Campus Central – Sede – Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo
Programa de Pós-graduação em Química
Doutorado em Associação UFGD/UFCat/UEG

Desvendando Mecanismos Moleculares do Halotano e do Ácido Ascórbico: Dinâmica de Surface Hopping na Racionalização da Fotodissociação Atmosférica, das Razões de Ramificação e da Inversão Quiral do Halotano; e Dinâmica Molecular de Car–Parrinello na Investigação da Solvatação.

Yago Francisco Lopes

Anápolis

2026

YAGO FRANCISCO LOPES

Desvendando Mecanismos Moleculares do Halotano e do Ácido Ascórbico: Dinâmica de Surface Hopping na Racionalização da Fotodissociação Atmosférica, das Razões de Ramificação e da Inversão Quiral do Halotano; e Dinâmica Molecular de Car–Parrinello na Investigação da Solvatação.

Programa de Pós-graduação em Química, Curso de Doutorado de Química em Associação UFGD/UFCat/UEG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Físico-Química Molecular

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ribeiro

Anápolis

2026

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES

Na qualidade de titular dos direitos de autor e autora, autorizo a Universidade Estadual de Goiás (UEG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

Estando ciente que o conteúdo disponibilizado é de inteira responsabilidade do autor / autora.

Dados do autor:

Nome Completo: Yago Francisco Lopes

E-mail: yagolopes-f@hotmail.com

Dados do trabalho

Título : Desvendando Mecanismos Moleculares do Halotano e do Ácido Ascórbico: Dinâmica de Surface Hopping na Racionalização da Fotodissociação Atmosférica, das Razões de Ramificação e da Inversão Quiral do Halotano; e Dinâmica Molecular de Car–Parrinello na Investigação da Solvatação.

Tipo

(X) Tese ( ) Dissertação

Curso/Programa: Programa de Pós-graduação em Química – Doutorado em Associação UFGD/UFcat/UEG

Concorda com a liberação documento

[X] SIM
[ ] NÃO

Assinalar justificativa para o caso de impedimento e não liberação do documento:

[ ] Solicitação de registro de patente;

[ ] Submissão de artigo em revista científica;

[ ] Publicação como capítulo de livro;

[ ] Publicação da dissertação/tese em livro;

- Em caso de não autorização, o período de embargo será de **até um ano** a partir da data de defesa, caso haja necessidade de exceder o prazo de um ano, deverá ser apresentado formulário de solicitação para extensão de prazo para publicação devidamente justificado, junto à coordenação do curso.

Anápolis, 23/07/2026
Local Data

gov.br Documento assinado digitalmente
YAGO FRANCISCO LOPES
Data: 23/07/2026 16:54:58-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Assinatura do autor

gov.br Documento assinado digitalmente
LUCIANO RIBEIRO
Data: 24/07/2026 11:36:12-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Assinatura do orientador

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FLOPES, YAGOd

FRANCISCO LOPES, YAGO
Desvendando Mecanismos Moleculares do Halotano e do Ácido Ascórbico: Dinâmica de Surface Hopping na Racionalização da Fotodissociação Atmosférica, das Razões de Ramificação e da Inversão Quiral do Halotano; e Dinâmica Molecular de Car-Parrinello na Investigação da Solvatação. / YAGO FRANCISCO LOPES; orientador LUCIANO RIBEIRO. -- ANÁPOLIS, 2026.
514 p.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação Doutorado em Química) -- Câmpus Central - Sede: Anápolis - CET - HENRIQUE SANTILLO, Universidade Estadual de Goiás, 2026.

1. Ab initio molecular dynamics. 2. Nonadiabatic photodynamics. 3. Solvation. 4. enantiômeros . 5. quiralidade. I. RIBEIRO, LUCIANO, orient. II. Título.

Ata de aprovação

ESTADO DE GOIÁS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS –

UEG COORDENAÇÃO STRICTO SENSU QUÍMICA

ATA Nº 40/2026/UEG/STRICTO-PPGQ-19107

Ata nº **40** da sessão de defesa de tese de doutorado apresentada por Yago Francisco Lopes discente do Programa de Pós-graduação em Química, Doutorado em Associação UFGD/UFCat/UEG.

Aos dezenove dias do mês de junho de dois mil e vinte e seis, às 8h30min, horário de Brasília, de forma presencial no auditório do Centro de Pesquisa e Educação Científica - CEPEC, no Câmpus Central - SEDE - Ciências Exatas e Tecnológicas da UEG, em Anápolis-GO, ocorreu a defesa de tese de doutorado intitulada **"Desvendando Mecanismos Moleculares do Halotano e do Ácido Ascórbico: Dinâmica de Surface Hopping na Racionalização da Fotodissociação Atmosférica, das Razões de Ramificação e da Inversão Quiral do Halotano; e Dinâmica Molecular de Car–Parrinello na Investigação da Solvatação"**, apresentada pelo doutorando **Yago Francisco Lopes** à Banca Examinadora constituída pelos membros: **Prof. Dr. Luciano Ribeiro (UEG, presidente e orientador), Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG), Prof. Dr. Renato Rosseto (UEG), Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz (IFMT) e Dr. Gustavo Gomes de Sousa (MAPA)**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer o candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a apresentação do candidato, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido o candidato considerado **aprovado**, fazendo jus ao título de **Doutor em Química**. Proclamados os resultados pelo **Prof. Dr. Luciano Ribeiro**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata em 19 de junho de 2026, que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **GUSTAVO GOMES DE SOUSA**, **Usuário Externo**, em 03/07/2026, às 14:50, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **RENATO ROSSETO**, **Docente de Ensino Superior**, em 03/07/2026, às 14:56, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **Wesley Fonseca Vaz**, **Usuário Externo**, em 03/07/2026, às 16:45, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **LUCIANO RIBEIRO**, **Docente de Ensino Superior**, em 04/07/2026, às 10:15, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **ADEMIR JOAO CAMARGO**, **Docente de Ensino Superior**, em 06/08/2026, às 13:59, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

A autenticidade do documento pode ser conferida no site **http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1** informando o código verificador **92715753** e o código CRC **1457A2ED**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU QUÍMICA

RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)3328-1156.

Referência: Processo nº 202100020013074

SEI 92715753

Dedico este trabalho à minha ancestralidade, às vozes que resistiram e que continuam a resistir, à força inabalável dos meus ancestrais que alimenta e guia minha jornada. Que a luta, a sabedoria e a coragem dos nossos povos sigam iluminando os caminhos da ciência, da arte e da vida. A todas as nossas raízes, que são a base firme e a força vital para continuar construindo um futuro mais justo, honesto e verdadeiro.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela força, sabedoria e fé que me sustentaram ao longo desta jornada. Sem a Sua orientação divina, nada disso seria possível.

Agradeço ao meu orientador, Luciano Ribeiro, pela paciência, apoio e incentivo incondicional durante todo o processo de desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação foi fundamental para a realização deste estudo. Agradeço também ao professor, Ademir João Camargo, pela contribuição valiosa e pela generosidade em compartilhar seu conhecimento, sempre me ajudando a refinar minhas ideias e projetos.

Agradeço aos membros da banca examinadora Renato Rosseto, Wesley Fonseca Vaz e Gustavo Gomes de Sousa pela disponibilidade, pelas contribuições valiosas e pelo tempo dedicado à avaliação deste trabalho. Suas considerações foram fundamentais para o aprimoramento da pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pela concessão da bolsa e pelo apoio financeiro, fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À minha esposa, Isabel Rodrigues de Oliveira Lopes, química brilhante e parceira incansável. Agradeço por seu amor, paciência e compreensão, que sempre foram fundamentais para a realização deste trabalho. Seu apoio constante e os diálogos enriquecedores sobre ciência e vida foram uma grande inspiração e força ao longo dessa jornada.

Aos meus pais, Cleide Francisco da Abadia e Edimar Lopes, minha eterna gratidão pelo amor incondicional, pelos sacrifícios e pelo apoio constante. Sem o

incentivo e os valores que me transmitiram, nada disso seria possível. A força de vocês sempre foi o alicerce da minha vida e da minha trajetória.

Aos meus familiares, em especial a Lucas Gabriel Lopes, Daniel Lopes, Maria Vitória Lopes, Bryan Henrique Lopes, Sophia Lopes, Renner Lopes, Alexander Lopes e Patrick Lopes, pela presença constante e pelo apoio em cada momento dessa jornada. A cada um de vocês, meu sincero obrigado por serem fontes de motivação e força.

Aos meus pastores, Guilherme Borges e Janete Borges, por suas orações, bênçãos e por serem exemplos de fé e perseverança. À Suely Fellet, por sempre ter me apoiado e compartilhado tantos ensinamentos, incentivos e palavras de motivação ao longo dessa caminhada.

Aos amigos de laboratório, Lilian Tatiane, Hugo Gontijo, Iuri Stênio, Armando Chagas e Wilson Lopes, pelo companheirismo, colaboração e momentos de aprendizado e crescimento que compartilhamos durante essa jornada.

Aos professores Valter Henrique Carvalho, Valmir Jacinto e Luciana Machado, que sempre estiveram dispostos a ajudar, oferecer conselhos e estimular meu desenvolvimento acadêmico. Agradeço a todos os demais professores que contribuíram de forma significativa para minha formação.

Aos meus amigos, Alex Michel, Guilherme Rocha, Salomão Ferreira, Thiago Barbosa, Victor Morais, Vitor Francisco, Wilbert Isaías e Winter Dias, que estiveram ao meu lado nos últimos cinco anos (principalmente), oferecendo amizade, apoio e, claro, as risadas até chorar de tanto rir! Nossos momentos de descontração, piadas e conversas infinitas serão lembrados para sempre. Agradeço pelas brincadeiras, pela leveza que vocês trouxeram nos momentos mais tensos e pela energia positiva que mantiveram minha motivação sempre alta. A presença de vocês foi fundamental, e cada risada foi uma fonte de apoio, tornando essa jornada mais divertida e suportável.

Ao RAP nacional, especialmente aos Racionais MC's, cujas músicas sempre foram fonte de inspiração, motivação e resistência ao longo da minha trajetória. Em especial, *A Vida é Desafio* esteve presente em muitos momentos dessa caminhada. A mensagem de que "é necessário acreditar que o céu é o limite" sempre me acompanhou, reforçando a confiança de que, mesmo diante das dificuldades, é preciso reconhecer a própria força e continuar avançando. A arte de vocês sempre fez parte da minha jornada, dando voz aos sentimentos e força para seguir.

Por fim, agradeço ao meu São Paulo, pelas inesquecíveis conquistas da Copa do Brasil, da Supercopa Rei e do Campeonato Paulista, títulos que, nos últimos anos, devolveram a alegria de torcer, renovaram a esperança e proporcionaram momentos de grande celebração.

A todos, deixo o meu mais sincero agradecimento por acreditarem em mim, caminharem ao meu lado e fazerem parte desta jornada de aprendizado, crescimento e superação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas bidimensionais dos sistemas investigados neste trabalho: (a) halotano e (b) ácido ascórbico. 6
Figura 2. Representação esquemática dos modos de clivagem de ligações covalentes: (a) cisão heterolítica, com formação de íons; e (b) cisão homolítica, com formação de radicais livres. 12
Figura 3. Na molécula de halotano, as esferas brancas representam átomos de hidrogênio, as esferas vermelhas representam átomos de bromo, as esferas verdes representam átomos de cloro, as esferas cinzas representam átomos de carbono e as esferas azuis representa os átomos de Flúor. 23
Figura 4. Diagrama de Jablonski simplificado. 28
Figura 5. Representação esquemática dos estados eletrônicos singlete e triplete, destacando o acoplamento dos spins eletrônicos, as transições por absorção, fluorescência e fosforescência, bem como o cruzamento entre sistemas do estado singlete excitado para o estado triplete. 29
Figura 6. Representação esquemática das principais transições eletrônicas em compostos orgânicos, com destaque para excitações envolvendo orbitais ligantes, não ligantes e antiligantes. 30
Figura 7. Ativação do halotano por desalogenação redutiva e oxidativa por enzimas P450. 42
Figura 8. Estrutura química da vitamina C. 48
Figura 9. Representação esquemática da dinâmica de surface hopping entre duas superfícies de energia potencial (linhas pretas), a linha rosa indica a trajetória seguida pelo sistema. 115
Figura 10. Orbitais naturais de transição (NTOs) representativos das excitações eletrônicas correspondentes aos estados S_1 e S_4 do halotano. 152

Figura 11. Perfil energético do processo de inversão do cloro no estado excitado S_1 do halotano, com indicação das regiões de buraco (amarelo) e elétron (azul). 154
Figura 12. Fórmula estrutural do Halotano com suas respectivas numerações atômicas adotadas nos cálculos. 156
Figura 13. Representação gráfica do buraco, elétron, sobreposição e valores de diferença para o estado S_1 no halotano. 158
Figura 14. Representação gráfica do buraco, elétron, sobreposição e valores de diferença para o estado S_4 no halotano. 159
Figura 15. Mecanismo de fotodissociação no estado S_1 mostrando a clivagem da ligação C-Br. 161
Figura 16. Mecanismo de fotodissociação no estado S_4 mostrando a clivagem da ligação C-Cl via mecanismos direto e acoplado. 161
Figura 17. Inversão de quiralidade no S_1 envolvendo os átomos de Br e Cl... 162
Figura 18. Inversão de quiralidade no S_4 envolvendo os átomos de Br e Cl... 164
Figura 19. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem significativa da ligação C-Br no estado excitado S_1, ilustrando um mecanismo de dissociação direta. 165
Figura 20. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem significativa da ligação C-Cl no estado excitado S4, ilustrando um mecanismo de dissociação direta. 166
Figura 21. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem da ligação C-Cl no estado S_4, destacando todos os estados excitados envolvidos. 168
Figura 22. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem significativa das ligações C-Cl e C-Br no estado excitado S4, mecanismo indireto. 169
Figura 23. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem da ligação C-Cl no S_4, mecanismo indireto, através de todos os estados excitados. 170
Figura 24. Processo de inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl no estado excitado **S_1.** 171

Figura 25. Processo de inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl nos estados S_1 e S_0. 173
Figura 26. Processo de inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl no estado excitado S_4. 174
Figura 27. Inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl nos estados excitados S4, S3, S_2 e S_1. 176
Figura 28. Exploração do efeito de ancoragem exercido pela ligação Cl-Br no estado excitado S_1. 177
Figura 29. Efeito de ancoragem da ligação Cl-Br nos estados S_1 e S_0. 178
Figura 30. Efeito de ancoragem da ligação Cl-Br no estado excitado S_4. 181
Figura 31. Efeito de ancoragem da ligação Cl-Br nos estados S4, S_3, S_2 e S_1. 182
Figura 32. Curva de energia potencial para o mecanismo de fotodissociação da ligação C–Br no estado S1. A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva vermelha corresponde ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de fotodissociação descritos na Figura 14. 183
Figura 33. Curva de energia potencial para o mecanismo de fotodissociação da ligação C–Br no estado S4, mostrando, no lado esquerdo, o caminho direto e, no lado direito, o caminho indireto. A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva rosa corresponde ao quarto estado excitado (S_4), a curva amarela ao terceiro estado excitado (S_3), a curva verde ao segundo estado excitado (S_2), a curva vermelha ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de fotodissociação mostrados na Figura 16. 185
Figura 34. Curva de energia potencial para o mecanismo de inversão de quiralidade associado à ligação C–Br no primeiro estado excitado (S_1). A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva vermelha corresponde ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado

fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de inversão de quiralidade mostrados na Figura 17. 186
Figura 35. Curva de energia potencial para o mecanismo de inversão de quiralidade associado à ligação C–Cl no primeiro estado excitado (S_1). A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva vermelha corresponde ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de inversão de quiralidade mostrados na Figura 17. 187
Figura 36. Curva de energia potencial para o mecanismo de inversão de quiralidade associado à ligação C–Cl no quarto estado excitado (S_4). A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva rosa corresponde ao quarto estado excitado (S_4), a curva amarela ao terceiro estado excitado (S_3), a curva verde ao segundo estado excitado (S_2), a curva vermelha ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de inversão de quiralidade mostrados na Figura 18. 188
Figura 37. Gráficos ($\lambda 2$) $\times \rho$ vs. RDG para o primeiro estado excitado do processo de fotodissociação do átomo de Bromo, da molécula do Halotano. 195
Figura 38. Isosuperfícies RDG para o estado excitado S_1 durante o processo de fotodissociação do Halotano, evidenciando a quebra da ligação C-Br. 196
Figura 39. Gráficos ($\lambda 2$) $\times \rho$ vs. RDG para o quarto estado excitado do processo de dissociação indireto do átomo de cloro. 198
Figura 40. Isosuperfícies RDG para o estado excitado s4 durante o processo de fotodissociação do Halotano, evidenciando a quebra da ligação C-Cl. 200
Figura 41. Variação temporal da amplitude de temperatura ao longo da simulação dos isômeros R e S, da molécula do Halotano. 312
Figura 42. Evolução da energia cinética ao longo do tempo de simulação dos isômeros R e S, da molécula do Halotano. 313

Figura 43. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP, PBE/augcc-ptz e PBE/cc-pv-tz) e resultados experimentais, para os comprimentos de ligação. 318
Figura 44. Representação gráfica da relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP com o método M06-2X/6-311++G para a molécula do Haloetano. 319
Figura 45. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP, PBE/augcc-ptz e PBE/cc-pv-tz) e resultados experimentais, para os comprimentos de ligação. 321
Figura 46. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e M06X/6311++G**) para os ângulos de ligação. 322
Figura 47. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP/PBE, PBE/aug-cc-pvtz e M06X/6311**) e resultados experimentais, para os comprimentos de ligação. 323
Figura 48. Funções de Distribuição Radial (FDRP) calculadas para os pares atômicos selecionados, comparando a posição do primeiro máximo de correlação, a distância média de solvatação e o número decoordenação associado à primeira camada de solvatação. 330
Figura 49. Comparação esquemática entre os raios covalente, metálico e de van der Waals. 331
Figura 50. Valores de Tempo de Residência Médio (TRM) das moléculas de água na primeira camada de solvatação ao redor dos sítios atômicos selecionados, obtidos a partir das simulações de dinâmica molecular. 335
Figura 51. Estrutura Química da Vitamina C. 345
Figura 52. Molécula do Ácido Ascórbico solvatada por 106 moléculas de água em uma caixa cúbica de 16 Å. 351
Figura 53. Estrutura química do ácido L-ascórbico (Vitamina C), mostrando o grupo enediol e o anel lactônico com a respectiva numeração atômica utilizada nos cálculos. 353

Figura 54, Funções de distribuição radial (FDRPs) (gij (r)) entre os quatro átomos de hidrogênio hidroxílicos (H(1)-H(4)) da vitamina C e os átomos de oxigênio da água (O(w)) e entre os quatro átomos de oxigênio hidroxílicos (O(1), O(2), O(5) e O(6)) da vitamina C,..... 358
Figura 55, Gráficos mostrando o número de coordenação das moléculas de água na primeira esfera de hidratação para os sítios H(1), H(2), H(3), H(4), O(1), O(2), O(5) e O(6),..... 361
Figura 56 Instante da trajetória 2 destacando as principais interações de ligação de hidrogênio.. 363
Figura 57, Energia livre de Helmholtz para as ligações de hidrogênio entre a vitamina C e as moléculas de água em função do comprimento da ligação de hidrogênio, Todos os valores de energia são dados em kcal/mol,..... 365
Figura 58, Isosuperfícies dos NTOs de buraco e elétron associadas à transição eletrônica mais intensa $S_0 \rightarrow S_1$ da vitamina C no modelo com solvente explícito, calculadas no nível TDDFT/CAM-B3LYP/6-311+G*, As distribuições do buraco e do elétron são representadas em representadas em amarelo e azul, respectivamente, A transição é descrita predominantemente por uma contribuição HOMO→LUMO e apresenta caráter majoritário do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$,..... 369
Figura 59, Isosuperfícies de buraco–elétron e respectivos centroides associados à transição eletrônica mais intensa da vitamina C no modelo com solvente explícito, calculada no nível TDDFT/CAM-B3LYP/6-311+G*, A distribuição do buraco é representada em verde, enquanto a distribuição do elétron é apresentada em azul, ... 371

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Energias de transição (em eV e nm) para os estados excitados singletos de baixo nível e as forças do oscilador f de uma molécula de Halotano no vácuo, calculadas utilizando o método TD-CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ//CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ e CAM-B3LYP/aug-cc-pVT..... 147

Tabela 2. Valores de Δr, DCT e t-índice (em Å) para os estados excitados S_1 e S_4 na fase gasosa (CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ)..... 155

Tabela 3. Contribuições atômicas para a transferência de carga no primeiro estado excitado (S_1). 157

Tabela 4. Contribuições atômicas para a transferência de carga no quarto estado excitado (S_4). 158

Tabela 5. Pontos críticos gerados via QTAIM a 0,01 ps. 190

Tabela 6. Pontos críticos gerados através de QTAIM no final da simulação (0,94 ps). 191

Tabela 7. Pontos críticos gerados através de QTAIM a 0,01 ps para o estado S_4. 192

Tabela 8. Pontos críticos gerados através de QTAIM no final da simulação (S_4, 0,94 ps). **..... 192**

Tabela 9. Distribuição dos mecanismos observados nas trajetórias de fotodinâmica dos enantiômeros R e S do halotano iniciadas no estado S_1. 203

Tabela 10. Distribuição dos mecanismos observados nas trajetórias de fotodinâmica dos enantiômeros R e S do halotano iniciadas no estado S_4. 204

Tabela 11. Distribuição geral dos mecanismos observados nas trajetórias de fotodinâmica do halotano iniciadas nos estados S_1 e S_4..... 207

Tabela 12. Seletividade entre as dissociações C–Cl e C–Br nas trajetórias iniciadas em *S*1e *S*4. 210

Tabela 13. Frequência de inversão de quiralidade nas trajetórias iniciadas no primeiro e no quarto estados excitados do halotano. 214

Tabela 14. Distribuição das inversões de quiralidade segundo a ligação envolvida e o estado eletrônico inicial. 215
Tabela 15. Razão entre as inversões mediadas pelas ligações C–Br e C–Cl em cada estado excitado. 218
Tabela 16. Comparação entre a seletividade de dissociação e a seletividade dos mecanismos de inversão de quiralidade. 223
Tabela 17. Distribuição dos mecanismos gerais entre os enantiômeros R e S nas trajetórias iniciadas em $S1$. 227
Tabela 18. Distribuição dos mecanismos gerais entre os enantiômeros R e S nas trajetórias iniciadas em $S4$. 228
Tabela 19. Distribuição global dos mecanismos fotodinâmicos entre os enantiômeros R e S do halotano. 230
Tabela 20. Distribuição global dos principais resultados estruturais observados na fotodinâmica do halotano. 233
Tabela 21. Comparação entre estabilização, dissociação e inversão de quiralidade nas trajetórias iniciadas em $S1$e $S4$. 236
Tabela 22. Distribuição dos canais de dissociação C–Cl e C–Br em função do estado eletrônico inicial. 239
Tabela 23. Comparação entre as ligações envolvidas nos mecanismos de dissociação e de inversão de quiralidade. 241
Tabela 24. Comparação entre a seletividade de fotodissociação obtida pelas simulações e a razão experimental reportada para o halotano. 244
Tabela 25. Contribuição dos estados eletrônicos iniciais para os eventos globais de dissociação. 251
Tabela 26. Composição do conjunto de trajetórias segundo o estado eletrônico inicial e a configuração enantiomérica do halotano. 256
Tabela 27. Peso percentual aproximado de uma trajetória individual em cada subconjunto analisado. 256

Tabela 28. Estatísticas descritivas do tempo de primeira chegada ao estado fundamental para o subconjunto de trajetórias completas de DSMH do halotano. 269
Tabela 29. Distribuição acumulada dos tempos de primeira chegada ao estado fundamental no subconjunto de 119 trajetórias completas. 269
Tabela 30. Comparação dos tempos de primeira chegada ao estado fundamental entre as trajetórias iniciadas em $S1$e $S4$. 271
Tabela 31. Tempos de primeira chegada ao estado fundamental segundo o resultado estrutural das trajetórias. 273
Tabela 32. Tempos de primeira chegada ao estado fundamental segundo o resultado estereoquímico final das trajetórias. 275
Tabela 33. Síntese das principais estatísticas dos tempos de primeira chegada a $S0$. 277
Tabela 34. Conjuntos de trajetórias empregados nas análises mecanísticas e temporais do halotano. 278
Tabela 35. Representatividade das trajetórias completas em cada estado eletrônico inicial. 280
Tabela 36. Peso percentual aproximado de uma trajetória individual nos subconjuntos enantioméricos. 282
Tabela 37.Síntese dos resultados estruturais observados nas trajetórias de fotodinâmica do halotano. 289
Tabela 38. Comparação global dos resultados estruturais nas trajetórias iniciadas em $S1$e $S4$. 289
Tabela 39. Síntese das relações entre o tempo de relaxação e os principais resultados estruturais. 291
Tabela 40. Comparação dos parâmetros obtidos por Dinâmica Molecular de Car–Parrinello (CPMD), DFT com os funcionais PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G, em relação aos valores experimentais. São apresentados os desvios absolutos (Da). 315

Tabela 41. Comparação dos parâmetros atômicos entre o Sistema I e o Sistema II, com apresentação dos valores de desvio absoluto (Da) obtidos entre ambos os sistemas. 325
Tabela 42. Dados da camada de solvatação do halotano. O intervalo de distâncias da camada de solvatação foi determinado para o átomo de hidrogênio (H1), com o pico observado a 2,16 Å e um número aproximado de 2,543 átomos de oxigênio (Ow)..... 329
Tabela 43. Distribuição do tempo total de residência e número de trocas para os oxigênios das moléculas de água analisadas durante a simulação, indicando a participação dos átomos de oxigênio na solvatação do sítio de interesse..... 332
Tabela 44. Parâmetros topológicos obtidos pela Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) nas interações intermoleculares selecionadas, incluindo densidade eletrônica (ρ), laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$), energia potencial (V(r)) e energia cinética..... 337
Tabela 45. Valores médios para os parâmetros geométricos da vitamina C na fase gasosa calculados usando CPMD/PBE, PBE/aug-cc-pvtz e PBE/cc-pvtz. Os dados de raios X também estão incluídos para comparação..... 353
Tabela 46. Parâmetros geométricos da vitamina C obtidos usando a simulação CPMD/PBE de uma única molécula de vitamina C e uma molécula de vitamina C com 106 moléculas de água..... 356
Tabela 47, Valores médios obtidos por meio de dinâmica molecular CPMD, com seus respectivos desvios padrão, para os comprimentos e ângulos de ligação das ligações de hidrogênio,..... 364
Tabela 48, Propriedades topológicas (ρ(r), ∇2ρ(r), G(r), V(r) e (E(r)) no BCP para as distâncias mais curtas e mais longas das ligações H1-Ow, H2-Ow, H3-Ow, O1-Hw, O2-**Hw, O5-Hw e** O6-Hw, Os comprimentos das ligações são dados em Å e as propriedades topológicas são fornecidas em unidades atômicas,..... 366
Tabela 49, Principal contribuição dos orbitais naturais de transição associada à transição eletrônica mais intensa da vitamina C no modelo com solvente explícito,

calculada no nível TDDFT/CAM-B3LYP/6-311+G*, O cálculo foi realizado para uma configuração solvatada representativa, selecionada da trajetória equilibrada de dinâmica molecular de Car–Parrinello, contendo uma molécula de vitamina C e 106 moléculas de água, As porcentagens apresentadas correspondem às contribuições dominantes dos NTOs de buraco e elétron para a transição $S_0 \rightarrow S_1$, ... 367

LISTA DE ABREVIAÇÕES

AA – Ácido ascórbico

ABO – Aproximação de *Born–Oppenheimer*

ALDA – *Adiabatic Local Density Approximation*

APEX – *Aqueous Photochemistry of Environmentally occurring Xenobiotics*

CAM-B3LYP – Coulomb-Attenuating Method–Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr

CFCs – Clorofluorcarbonetos

CI – Interação de Configurações (*Configuration Interaction)*

CPMD – *Car–Parrinello Molecular Dynamics*

CCSD(T) – *Coupled Cluster* com excitações simples, duplas e triplas perturbativas (*Coupled Cluster with Single, Double and perturbative Triple excitations*)

CSOs – Células solares orgânicas

DFT – *Density Functional Theory*

DM – Dinâmica molecular

DMAI – Dinâmica molecular *ab initio*

DMBO – Dinâmica molecular de *Born–Oppenheimer*

DMC – Dinâmica molecular clássica

DMCP – Dinâmica molecular de *Car–Parrinello*

DME – Dinâmica molecular de *Ehrenfest*

DMSH – Dinâmica molecular de *Surface Hopping*

FSH – Fewest Switches *Surface Hopping*

GGA – *Generalized Gradient Approximation* (Aproximação do Gradiente Generalizado)

KS – Kohn–Sham

LDA – *Local Density Approximation* (Aproximação da Densidade Local)

M06-2X – Funcional híbrido meta-GGA

MRT – *Mean Residence Time*

MP2 – Møller–Plesset de segunda ordem (*Second-order Møller–Plesset perturbation theory*)

meta-GGA – funcionais que incluem, além da densidade e de seu gradiente, termos adicionais como a densidade de energia cinética

NTOs – *Natural Transition Orbitals*

NVT – *Ensemble canônico, com número de partículas, volume e temperatura constantes.*

ODIIS – *Optimization with Direct Inversion in the Iterative Subspace*

ODP - *Ozone Depletion Potential*

OPS – *Organic Photovoltaic Solar*

OTN – Orbital de Transição Natural

PAW - *Projector Augmented Wave*

PBE – *Funcional Perdew–Burke–Ernzerhof*

PBEPBE – Variante do funcional *Perdew–Burke–Ernzerhof*

PCM – *Polarizable Continuum Model*

QTAIM – *Quantum Theory of Atoms in Molecules*

RDF – *Radial Distribution Function*

RDG – *Reduced Density Gradient*

ROS – *Reactive Oxygen Species*

SH-DFT – *Surface Hopping–Density Functional Theory*

SMD - *Solvation Model based on Density*

TDDFT – *Time-Dependent Density Functional Theory*

UV – Ultravioleta

UV-Vis – Ultravioleta-visível

VASP - *Vienna Ab initio Simulation Package*

VMD – *Visual Molecular Dynamics*

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1

1 INTRODUÇÃO GERAL 1

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA 1

1.2 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA, AMBIENTAL E BIOLÓGICA DO ESTUDO 4

1.3 HALOTANO E ÁCIDO ASCÓRBICO COMO SISTEMAS MODELO 8

1.4 HALOTANO: ASPECTOS ESTRUTURAIS, AMBIENTAIS E FOTOQUÍMICOS 11

1.4.1 Importância da Fotodegradação de Compostos Orgânicos Halogenados 11

1.4.2 Estrutura molecular, quiralidade e propriedades do halotano 19

1.4.3 Histórico e Relevância Científica do Halotano 23

1.4.4 Fundamentos Fotoquímicos e Ambientais dos Compostos Halogenados 27

1.4.5 Atmosfera e Halotano: Mobilidade, Estabilidade e Impactos Ambientais 32

1.4.6 Interações Biológicas e Mecanismos de Metabolização do Halotano 40

1.5 ÁCIDO ASCÓRBICO: ASPECTOS ESTRUTURAIS, BIOLÓGICOS E FOTOQUÍMICOS 45

1.5.1 Histórico e Importância Biológica da Vitamina C 45

1.5.2 Estrutura Química e Propriedades Fundamentais da Vitamina C 47

1.5.3 Funções Biológicas e Relevância Fisiológica da Vitamina C 50

1.5.4 Solvatação Biológica e Estabilidade em Meio Aquoso da Vitamina C 53

1.5.5 Perspectivas Teóricas sobre Estrutura, Solvatação e Estabilidade da Vitamina C 56

1.6 OBJETIVO GERAL 61

1.7 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 61

CAPÍTULO 2 63
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 63
2.1 MECÂNICA QUÂNTICA 63
2.2 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER (ABO) 66
2.3 METÓDO DE HARTREE-FOCK 67
2.4 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE 90
2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE DEPENDENTE DO TEMPO 93
2.6 DINÂMICA MOLECULAR: ANSATZ DE BORN E HUANG 96
2.7 DINÂMICA MOLECULAR DE BORN-OPPENHEIMER 102
2.8 DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO 105
2.9 DINÂMICA MOLECULAR DE SURFACE-HOPPING 109
2.10 CONJUNTO DE FUNÇÕES DE BASE ONDAS PLANAS 116
2.11 PSEUDOPOTENCIAL 117
2.12 TERMOSTATOS DE NOSÉ-HOOVER 119
2.13 ANÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE CARGA 121
2.14 ORBITAL DE TRANSIÇÃO NATURAL 123
2.15 FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES 125
2.16 TEMPO MÉDIO DE RESIDÊNCIA 126
2.17 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS (QTAIM) 127
2.18 GRADIENTE DE DENSIDADE REDUZIDO (RDG). 130
CAPÍTULO 3 136
3 LIBERAÇÃO SELETIVA DE HALOGÊNIOS E INVERSÃO QUIRAL: UM ESTUDO DOS MECANISMOS DE FOTODISSOCIAÇÃO DO HALOTANO VIA DINÂMICA DE *SURFACE HOPPING* 132
3.1 INTRODUÇÃO 136
3.2 METODOLOGIA 140
3.2.1 Metodologia Cálculos de Estrutura Eletrônica 140

3.3 DINÂMICA MOLECULAR 141
3.3.1 Estágio 1: Validação da Metodologia a 300 K 141
3.3.2 Estágio 2: Extração de Frames a 500 K 142
3.3.3 Estágio 3: DMSH e Cálculos Espectrais 143
3.3.4 Estágio 4: Parâmetros *Surface-Hopping* 144
3.4 RESULTADOS 147
3.4.1 Análise de TDDFT 147
3.4.2 Análise Orbital de Transição Natural (NTOs) 152
3.4.3 Análise de Transferência de Carga 154
3.4.4 Mecanismos de Fotodissociação 160
3.4.5 Inversão de Quiralidade 162
3.5 ANÁLISE GEOMÉTRICA DOS PARÂMETROS DE FOTODISSOCIAÇÃO 165
3.5.1 Dissociação da Ligação C-Br no Estado S_1 165
3.5.2 Dissociação da Ligação C-Cl no Estado S_4 (Mecanismo Direto) 166
3.5.3 Dissociação das Ligações C-Cl e C-Br no Estado S_4 (Mecanismo Indireto) 169
3.5.4 Inversão de Quiralidade do Bromo no Estado S_1 171
3.5.5 Inversão de Quiralidade do Cloro no Estado S4 174
3.5.6 Efeito de Ancoragem no Cl-Br no Estado S_1 177
3.5.7 Efeito de Ancoragem na Ligação Cl-Br no Estado S4 181
3.6 ANÁLISE DE ENERGIA POTENCIAL 183
3.7 ANALISE TOPOLÓGICA 190
3.7.1 Análise Topológica Para o Bromo no Estado S_1 190
3.7.2 Análise Topológica Para o Cloro No Estado S_4 192
3.8 MÉTODO DO GRADIENTE DE DENSIDADE REDUZIDO (NCI) 195
3.8.1 Análise RDG S_1-Bromo 195
3.8.2 Análise RDG S_4-Cloro 197

3.9 ANÁLISE DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA FOTODISSOCIAÇÃO DO HALOTANO NO PRIMEIRO E QUARTO ESTADO EXCITADO (S_1) e (S_4) 202

3.10 COMPARAÇÃO DOS MECANISMOS OBSERVADOS NOS ESTADOS EXCITADOS $\boldsymbol{S1}$E $\boldsymbol{S4}$ 206

3.11 INVERSÃO DE QUIRALIDADE DURANTE A FOTODINÂMICA DO HALOTANO 213

3.11.1 Ligação envolvida na inversão de quiralidade 215

3.11.2 Dependência da inversão com o estado eletrônico inicial 218

3.11.3 Interpretação mecanística da inversão 220

3.11.4 Comparação entre dissociação e inversão 223

3.12 INFLUÊNCIA DA CONFIGURAÇÃO ENANTIOMÉRICA NOS MECANISMOS FOTODINÂMICOS 225

3.12.1 Comparação entre os enantiômeros no estado $\boldsymbol{S1}$ 226

3.12.2 Comparação entre os enantiômeros no estado $\boldsymbol{S4}$ 228

3.12.3 Comparação global entre Halotano-$\boldsymbol{R}$ e Halotano-$\boldsymbol{S}$ 230

3.12.4 SÍNTESE DOS PRINCIPAIS MECANISMOS FOTODINÂMICOS DO HALOTANO 233

3.12.5 Competição entre estabilização, dissociação e inversão 236

3.12.6 Relação entre o canal de dissociação e o estado inicial 238

3.12.7 Relação entre dissociação e inversão de quiralidade 240

3.13 COMPARAÇÃO COM RESULTADOS EXPERIMENTAIS E IMPLICAÇÕES MECANÍSTICAS 243

3.13.1 Relação entre energia de ligação e seletividade fotodinâmica 246

3.13.2 Influência das propriedades eletrônicas e nucleares 248

3.13.3 Importância do quarto estado excitado 251

3.13.4 Alcance e limitações da comparação 253

3.14 LIMITAÇÕES DA AMOSTRAGEM E ROBUSTEZ DA ANÁLISE MECANÍSTICA 256

3.15 ROBUSTEZ DA COMPARAÇÃO ENTRE $\boldsymbol{S1}$E $\boldsymbol{S4}$ 258
3.15.1 Robustez da razão C–Cl:C–Br 261
3.15.2 Exclusividade das categorias mecanística 263
3.15.3 Arredondamento das frequências percentuais 265
3.15.4 Alcance das conclusões 266
3.16 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS TEMPOS DE RELAXAÇÃO NÃO ADIABÁTICA 268
3.16.1 Influência do estado eletrônico inicial 271
3.16.2 Relação entre tempo de relaxação e dissociação 273
3.16.3 Relação entre tempo de relaxação e inversão de quiralidade 275
3.16.4 Síntese da Análise Estatística 277
3.16.5 Limitações da Amostragem e Robustez das Análises 278
3.16.6 Representatividade do conjunto temporal 280
3.16.7 Desequilíbrio entre os enantiômeros 281
3.16.8 Sensibilidade da razão de dissociação 283
3.16.9 Interpretação das médias e medianas 284
3.16.10 Classificação dos mecanismos 286
3.16.11 Robustez das principais conclusões 287
3.17 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A FOTODINÂMICA DO HALOTANO 288
3.18 CONCLUSÃO 293
CAPÍTULO 4 302
4 QUANTIFICAÇÃO DA INTERFACE HIDROFÓBICA DO HALOTANO EM SOLUÇÃO AQUOSA VIA DINÂMICA MOLECULAR *AB INITIO* 302
4.1 INTRODUÇÃO 305
4.2 METODOLOGIA 309
4.3 RESULTADOS 311
4.3.1 Controle de Temperatura 311

4.3.2 Controle de Adiabaticidade 313
4.3.3 Análise dos Parâmetros Geométricos 314
4.3.4 FRDP 327
4.3.5 Tempo Médio de Residência 332
4.3.6 QTAIM 337
4.4 CONCLUSÃO 339
CAPÍTULO 5 341
5 SOLVATAÇÃO E FOTOFÍSICA DA VITAMINA C EM SOLUÇÃO AQUOSA: UMA INVESTIGAÇÃO MULTIESCALA DA ESTRUTURA ELETRÔNICA E DA TRANSFERÊNCIA INTRAMOLECULAR DE CARGA 341
5.1 INTRODUÇÃO 345
5.2 METODOLOGIA 348
5.2.1 Dinâmica Molecular 348
5.2.2 Cálculos de Energia de Excitação 350
5.3 RESULTADOS 352
5.3.1 Validação da Metodologia e Análise dos Parâmetros Geométricos 352
5.3.2 Função de Distribuição Radial de Pares 356
5.3.3 Tempo Médio de Residência 359
5.3.4 Análise das Ligações de Hidrogênio 363
5.3.5 NTO e Hole-Eletron 367
5.4 CONCLUSÃO 372
CAPÍTULO 6 375
6 CONCLUSÃO GERAL 375
CAPÍTULO 7 379
7 PERSPECTIVAS FUTURAS 379
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS 383
ANEXOS 403

RESUMO

A elucidação de processos fotoquímicos e de solvatação requer abordagens capazes de integrar estrutura eletrônica, dinâmica molecular e efeitos do solvente. Nesta tese, o halotano foi investigado em dois eixos: a fotodinâmica em estados excitados, com ênfase na dissociação seletiva das ligações carbono–halogênio e na inversão de quiralidade, e a solvatação em meio aquoso. Em paralelo, o ácido ascórbico foi utilizado como sistema hidrossolúvel para investigar redes de hidratação estabilizadas por ligações de hidrogênio. Foram realizadas simulações de dinâmica molecular *ab initio* no formalismo de Car–Parrinello (CPMD/PBE), complementadas por cálculos de TDDFT e dinâmica não adiabática por *Surface Hopping*. A solvatação foi caracterizada por funções de distribuição radial de pares (FDRP) e tempos médios de residência (TMR), enquanto propriedades eletrônicas e topológicas foram analisadas por NTO, QTAIM e RDG. Na fotodinâmica do halotano, 138 trajetórias iniciadas em S_1 e S_4 foram classificadas segundo seus desfechos estruturais. A estabilização molecular foi o resultado mais frequente (51,4%), seguida pela inversão de quiralidade (25,4%) e pela dissociação permanente (23,2%). O estado eletrônico inicial influenciou a seletividade, com maior participação dos processos dissociativos em S_4 e predominância global da ruptura C–Cl, resultando em uma razão C–Cl:C–Br de 2,20:1. Em contraste, 71,4% das inversões configuracionais estiveram associadas à coordenada C–Br, evidenciando tendências distintas para fragmentação e reorganização estereoquímica. A análise temporal de 119 trajetórias revelou t_{s0} médio de 986,66 fs, com primeira chegada mais tardia a S_0 nas trajetórias iniciadas em S_4 e naquelas associadas à dissociação ou inversão. Em solução aquosa, o halotano preservou sua integridade estrutural e apresentou solvatação pouco estruturada, com interações fracas e transitórias, coerentes com seu caráter hidrofóbico. Para o ácido ascórbico, as simulações CPMD/PBE revelaram solvatação seletiva, particularmente nos sítios H(1) e H(2), com ligações de hidrogênio persistentes, distâncias próximas de 2,5 Å, tempos de residência entre 10 e 15 ps e energias livres em torno de –10 kcal mol^{-1}.De forma integrada, os resultados demonstram que a combinação de dinâmica molecular *ab initio*, dinâmica não adiabática e análises eletrônicas e topológicas permite relacionar estrutura eletrônica, movimento nuclear, seletividade fotoquímica e organização do solvente. A tese amplia a compreensão de processos de fotodissociação, reorganização estereoquímica e solvatação relevantes para a química atmosférica e o comportamento de biomoléculas em solução.

Palavras-chave: Dinâmica molecular *ab initio*; Fotodinâmica não adiabática; Halotano; Solvatação; Ácido ascórbico.

ABSTRACT

The elucidation of photochemical and solvation processes requires approaches capable of integrating electronic structure, molecular dynamics, and solvent effects. In this thesis, halothane was investigated along two main axes: excited-state photodynamics, with emphasis on the selective dissociation of carbon–halogen bonds and chirality inversion, and solvation in aqueous solution. In parallel, ascorbic acid was used as a water-soluble system to investigate hydration networks stabilized by hydrogen bonds. *Ab initio* molecular dynamics simulations were performed within the Car–Parrinello formalism (CPMD/PBE), complemented by TDDFT calculations and nonadiabatic dynamics using the *Surface Hopping* approach. Solvation was characterized through pair radial distribution functions (PRDFs) and mean residence times (MRTs), whereas electronic and topological properties were analyzed using NTO, QTAIM, and RDG methods. For halothane photodynamics, 138 trajectories initiated in S_1 and S_4 were classified according to their structural outcomes. Molecular stabilization was the most frequent result (51.4%), followed by chirality inversion (25.4%) and permanent dissociation (23.2%). The initial electronic state influenced the selectivity, with a greater contribution of dissociative processes in S_4 and an overall predominance of C–Cl cleavage, resulting in a C–Cl:C–Br ratio of 2.20:1. In contrast, 71.4% of the configurational inversion events were associated with the C–Br coordinate, revealing distinct tendencies for fragmentation and stereochemical reorganization. Temporal analysis of 119 trajectories yielded a mean first-arrival time at S_0, t_{s0}, of 986.66 fs, with later access to the ground state for trajectories initiated in S_4 and for those associated with dissociation or inversion. In aqueous solution, halothane preserved its structural integrity and exhibited weakly structured solvation, characterized by weak and transient interactions consistent with its hydrophobic character. For ascorbic acid, CPMD/PBE simulations revealed selective solvation, particularly at the H(1) and H(2) sites, with persistent hydrogen bonds, characteristic distances close to 2.5 Å, residence times between 10 and 15 ps, and free energies around −10 kcal mol^{-1}. Overall, the results demonstrate that the combination of *ab initio* molecular dynamics, nonadiabatic dynamics, and electronic and topological analyses enables the connection of electronic structure, nuclear motion, photochemical selectivity, and solvent organization. This thesis advances the molecular understanding of photodissociation, stereochemical reorganization, and solvation processes relevant to atmospheric chemistry and the behavior of biomolecules in solution.

Keywords: *Ab initio* molecular dynamics; Nonadiabatic photodynamics; Halothane; Solvation; Ascorbic acid.

PREFÁCIO

No presente Capítulo 1, apresenta-se a introdução geral da tese, contemplando a contextualização do tema, a relevância científica, ambiental e biológica do estudo, a justificativa para a escolha do halotano e do ácido ascórbico como sistemas-modelo, bem como os objetivos que orientam a pesquisa. Essa abertura busca situar o leitor no campo mais amplo da investigação, delimitando o problema científico e esclarecendo o alcance da proposta desenvolvida.

O Capítulo 2 reúne a fundamentação teórica necessária para o desenvolvimento do trabalho. Nele, são discutidos os principais conceitos e métodos que sustentam a tese, incluindo noções de mecânica quântica, aproximação de Born-Oppenheimer, Teoria do Funcional da Densidade, Teoria de Hartree Fock, Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo, dinâmica molecular, Dinâmica Molecular de Car-Parrinello, Dinâmica Molecular de Surface Hopping e ferramentas de análise eletrônica, estrutural e topológica. Esse capítulo estabelece a base conceitual sobre a qual se apoiam os estudos subsequentes.

O Capítulo 3 é dedicado à investigação dos mecanismos de fotodissociação do halotano por meio de dinâmica molecular não adiabática baseada no método *Surface Hopping*. São analisados os estados eletrônicos excitados envolvidos, os mecanismos de clivagem seletiva das ligações carbono–halogênio, os processos de inversão de quiralidade e as alterações geométricas, eletrônicas, topológicas e energéticas associadas à dinâmica fotoinduzida do sistema. A partir dessas análises, busca-se compreender os fatores que governam a resposta fotoquímica do halotano, bem como caracterizar os principais caminhos de relaxação e transformação molecular identificados ao longo das trajetórias dinâmicas.

O Capítulo 4 apresenta o estudo da interação do halotano com o meio aquoso por meio da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (CPMD), considerando sua baixa solubilidade em água. O estudo concentra-se na caracterização, em nível atomístico, da organização local das moléculas de água ao redor do soluto e dos efeitos desse ambiente sobre sua estrutura molecular. São investigadas a distribuição das moléculas de água na região de primeira solvatação, a formação e a dinâmica das interações intermoleculares, bem como a evolução dos principais parâmetros geométricos do halotano ao longo da trajetória molecular. Essas análises permitem compreender como as interações locais com o meio aquoso influenciam a organização estrutural e o comportamento dinâmico do halotano, fornecendo uma descrição molecular das interações estabelecidas com a água mesmo diante de sua limitada afinidade pelo meio aquoso.

O Capítulo 5 é dedicado à investigação da solvatação aquosa e das propriedades eletrônicas da vitamina C (ácido ascórbico) por meio de uma abordagem computacional multiescala, combinando Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (CPMD) e cálculos de TDDFT. Inicialmente, são investigados os efeitos do solvente sobre a estrutura molecular, a organização da primeira camada de solvatação, a dinâmica das moléculas de água ao redor de sítios específicos e a formação de ligações de hidrogênio em solução. Em seguida, estruturas representativas extraídas da dinâmica são empregadas para a caracterização do estado excitado, incluindo análises das *Nature Transition Orbitals* (NTOs), da distribuição Hole–Electron e da transferência intramolecular de carga (ICT) em meio aquoso. Essa abordagem integrada permite compreender, em nível molecular, como o ambiente aquoso influencia não apenas a estabilidade estrutural da vitamina C, mas também suas propriedades eletrônicas, fotofísicas e os mecanismos de redistribuição de carga associados aos estados excitados.

No Capítulo 6, são apresentadas as conclusões gerais da tese. Esse capítulo integra os principais resultados obtidos nos diferentes estudos, destacando as conexões entre fotodissociação, solvatação, estrutura eletrônica, dinâmica molecular e estabilidade molecular. Mais do que recapitular os resultados, essa seção busca explicitar a contribuição científica do trabalho como um todo, ressaltando o caráter integrado da investigação desenvolvida.

O Capítulo 7 reúne as perspectivas futuras, indicando possíveis desdobramentos da pesquisa e caminhos que podem ser explorados em trabalhos posteriores. Entre eles, destacam-se o aprofundamento da caracterização dos mecanismos de fotodissociação do halotano, a diferenciação entre rotas homolíticas e heterolíticas de clivagem, a otimização de estados excitados e a ampliação das análises teórico-computacionais para sistemas correlatos.

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO GERAL

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

Atualmente, a compreensão de processos moleculares em diferentes fases e ambientes químicos é fundamental para explicar como estrutura, energia e meio atuam conjuntamente na estabilidade, reatividade e dinâmica de espécies moleculares. Em escala atomística, o comportamento de uma molécula não depende apenas de sua composição atômica ou de sua geometria isolada, mas também da natureza do ambiente em que ela se encontra, do tipo de perturbação energética a que é submetida e da distribuição estatística dos microestados acessíveis, que governam propriedades termodinâmicas como energia livre, entropia e estabilidade conformacional (BARBATTI, 2011; CURCHOD; MARTÍNEZ, 2018; HERNÁNDEZ-LIMA *et al*., 2022).

Os dois fenômenos assumem relevância especial: a fotodissociação e a solvatação aquosa. A primeira permite investigar como a absorção de radiação promove transições eletrônicas capazes de conduzir à clivagem seletiva de ligações, redistribuição de densidade eletrônica, formação de fragmentos e relaxação por caminhos não adiabáticos. A segunda, por sua vez, torna possível analisar como o meio, especialmente a água, reorganiza a estrutura local de um sistema, estabiliza conformações, influencia sítios reativos e modula a intensidade e a persistência de interações intermoleculares. Assim, fotodissociação e solvatação não são fenômenos periféricos, mas componentes fundamentais para a compreensão moderna da resposta molecular em contextos ambientais,

atmosféricos e biológicos (BARBATTI, 2011; CURCHOD; MARTÍNEZ, 2018; HERNÁNDEZ-LIMA *et al*., 2022).

Do ponto de vista metodológico, a descrição detalhada desses processos exige ferramentas teóricas capazes de tratar com acurácia tanto a estrutura eletrônica quanto a evolução temporal do sistema. A Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) consolidou-se, nas últimas décadas, como uma das abordagens mais empregadas para o estudo do estado fundamental de moléculas e materiais, enquanto a Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT, do inglês *Time-Dependent Density Functional Theory*) ampliou significativamente a capacidade de caracterizar estados excitados, propriedades espectroscópicas e fenômenos fotoinduzidos (BARBATTI, 2011; MAI *et al*., 2018; TULLY, 1990).

Em paralelo, o desenvolvimento de técnicas de dinâmica não adiabática, em especial os métodos baseados em dinâmica molecular de *surface Hopping* (DMSH), permitiu avançar substancialmente na simulação de processos em que diferentes superfícies de energia potencial competem ao longo da evolução do sistema. Essas metodologias passaram a ocupar papel estratégico na química computacional, pois possibilitam investigar mecanismos que não podem ser satisfatoriamente descritos por abordagens estritamente estáticas. No caso do halotano, essas abordagens permitem acompanhar a evolução dos estados excitados, a redistribuição de densidade eletrônica e as mudanças geométricas que antecedem a clivagem das ligações C–Br e C–Cl. Assim, a fotodissociação deixa de ser interpretada apenas por critérios estáticos, como energia de ligação, e passa a ser analisada como um processo dinâmico, dependente da superfície eletrônica acessada e dos acoplamentos não adiabáticos envolvidos (BARBATTI, 2011; MAI *et al*., 2018; TULLY, 1990).

Em solução aquosa, a água influencia de maneiras distintas os sistemas investigados nesta tese. No caso do halotano, a ausência de grupos doadores ou

aceptores clássicos de ligação de hidrogênio, associada ao seu caráter majoritariamente hidrofóbico e sua baixa afinidade por redes estruturadas de hidratação, limita a formação de interações fortes e direcionais com o solvente. Nesse sistema, a solvatação ocorre de forma mais difusa e transitória, sendo necessário avaliar parâmetros como função de distribuição radial, número de coordenação e tempo médio de residência para caracterizar a organização local das moléculas de água ao redor dos sítios atômicos do soluto. Assim, a análise da camada de solvatação permite compreender como a água se distribui ao redor de uma molécula halogenada moderadamente polar, mas de comportamento hidrofóbico, e quais interações fracas contribuem para sua estabilização em meio aquoso (BARBATTI, 2011; HERNÁNDEZ-LIMA *et al*., 2022; JUNGWIRTH; TOBIAS, 2006).

Para o ácido ascórbico, a situação é distinta: a presença de múltiplos grupos hidroxila e de átomos de oxigênio capazes de atuar como sítios de interação favorece a formação de ligações de hidrogênio com a água. Nesse caso, a solvatação não se limita a uma organização difusa do solvente, mas envolve sítios preferenciais de hidratação, maior persistência das interações e reorganização local da rede de água ao redor da biomolécula. Assim então, tem-se, que, a dinâmica molecular *ab initio* permite comparar dois regimes contrastantes de solvatação: uma interface hidrofóbica fraca e pouco estruturada, no halotano, e uma rede de hidratação mais direcional e estabilizante, no ácido ascórbico (BARBATTI, 2011; HERNÁNDEZ-LIMA *et al*., 2022; JUNGWIRTH; TOBIAS, 2006).

Diante desse cenário, esta tese investiga dois problemas moleculares complementares: a fotodissociação do halotano em fase gasosa e a solvatação aquosa do halotano e do ácido ascórbico. O halotano foi escolhido por reunir, em uma estrutura pequena e halogenada, ligações C–Br e C–Cl suscetíveis à clivagem fotoquímica, além de apresentar baixa afinidade por água, o que permite discutir

uma interface de solvatação fraca e difusa. O ácido ascórbico, por sua vez, representa um sistema hidrossolúvel, com múltiplos sítios capazes de formar ligações de hidrogênio, permitindo avaliar como a água organiza a camada de hidratação e contribui para a estabilidade estrutural da molécula (ALBERTS *et al*., 2017; BARBATTI, 2011; CHE *et al*., 2020; HERNÁNDEZ-LIMA *et al*., 2022; SUBOTNIK *et al*., 2016).

Assim então, a reunião desses sistemas permite comparar dois limites de resposta molecular ao ambiente: a reatividade fotoinduzida de um composto halogenado e a estabilização por solvatação de uma biomolécula polar. Com isso, busca-se integrar estrutura eletrônica, dinâmica molecular e interações intermoleculares para compreender como diferentes ambientes modulam estabilidade, reatividade e organização molecular (ALBERTS *et al*., 2017; BARBATTI, 2011; CHE *et al*., 2020; HERNÁNDEZ-LIMA *et al*., 2022; SUBOTNIK *et al*., 2016).

1.2 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA, AMBIENTAL E BIOLÓGICA DO ESTUDO

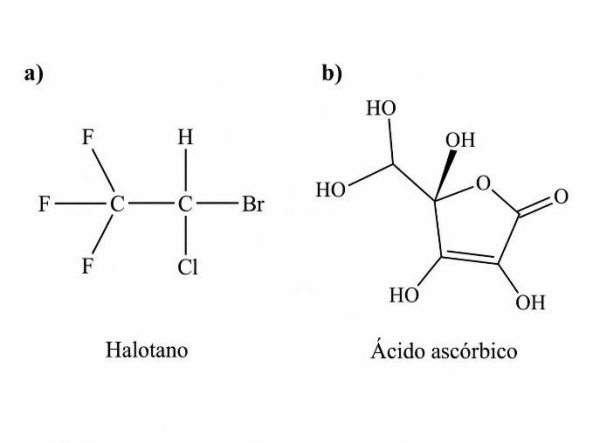
A relevância científica desta pesquisa está na descrição mecanística de processos moleculares em que estrutura eletrônica, reorganização geométrica e ambiente atuam de forma acoplada. Na fotodissociação do halotano (Figura 1), a seletividade entre os canais C–Br e C–Cl não pode ser explicada apenas pela força relativa das ligações. A absorção de radiação promove estados excitados com diferentes distribuições eletrônicas, capazes de conduzir a clivagens competitivas, inversão de quiralidade e reorganizações geométricas ao longo da dinâmica não adiabática. Assim, compreender a fotodissociação exige analisar não apenas qual ligação se rompe, mas como a molécula evolui após a excitação, quais estados eletrônicos participam do processo e quais fatores estruturais favorecem cada

caminho dissociativo (CHE *et al*., 2020; MAI *et al*., 2018; SUBOTNIK *et al*., 2016).

No caso do ácido ascórbico (Figura 1), a relevância científica está relacionada à compreensão de como a excitação eletrônica modifica temporariamente sua distribuição de densidade eletrônica, sua geometria molecular e suas interações com o ambiente. Embora seja reconhecida principalmente por sua atividade antioxidante, a vitamina C também está sujeita a processos fotoquímicos que podem influenciar sua estabilidade em sistemas biológicos, farmacêuticos e alimentícios (MAI *et al*., 2018; SUBOTNIK *et al*., 2016; SEE; YEO; SAPTORO, 2024).

Após a absorção de radiação, diferentes estados eletrônicos excitados podem participar da redistribuição intramolecular de carga e de mecanismos de relaxação não adiabática que conduzem a molécula de volta ao estado fundamental ou favorecem caminhos associados à sua transformação química. Dessa forma, a análise das populações eletrônicas, dos tempos de permanência nos estados excitados, das transições entre estados e das alterações estruturais permite compreender os fatores moleculares responsáveis por sua resposta inicial à radiação e por sua estabilidade fotoquímica, especialmente quando se considera a influência estabilizadora e reorganizacional do meio aquoso (MAI *et al*., 2018; SUBOTNIK *et al*., 2016; SEE; YEO; SAPTORO, 2024).

Figura 1. Estruturas químicas bidimensionais dos sistemas investigados neste trabalho: (a) halotano e (b) ácido ascórbico.



Fonte: Elaborada pelo Autor, 2025.

A solvatação aquosa do halotano e do ácido ascórbico permite avaliar como a água modula a estabilidade molecular em dois regimes distintos: uma interface hidrofóbica fraca e transitória, no caso do halotano, e uma rede de hidratação mais direcional, estabilizada por ligações de hidrogênio, no caso da vitamina C. Com base nesse panorama, a tese articula *Surface Hopping*, Dinâmica Molecular de Car–Parrinello, análises eletrônicas e topológicas para interpretar, em nível molecular, a relação entre excitação eletrônica, solvatação, estabilidade e reatividade (CHE *et al*., 2020; MAI *et al*., 2018; SUBOTNIK *et al*., 2016).

No plano ambiental, o halotano constitui um sistema relevante para compreender a reatividade fotoquímica de compostos orgânicos halogenados voláteis. Essas moléculas ocupam posição importante na química atmosférica porque sua transformação pode gerar fragmentos reativos contendo halogênios, capazes de participar de processos associados à composição e à estabilidade química da atmosfera. No caso específico do halotano, estudos experimentais demonstraram que sua fotodissociação ultravioleta envolve competição entre as clivagens das ligações C–Br e C–Cl, indicando que sua resposta fotoquímica não pode ser explicada apenas por argumentos baseados na energia de dissociação das ligações (BROWN *et al*., 1989; CHE *et al*., 2020; LANGBEIN *et al*., 1999).

Além disso, estudos atmosféricos clássicos sobre anestésicos voláteis demonstraram que o halotano apresenta tempo de vida troposférico estimado em aproximadamente 2 anos, principalmente em função de sua reação com radicais hidroxila (OH^-). Esse comportamento, associado à presença de átomos de cloro e bromo em sua estrutura, justifica seu interesse além do contexto farmacológico, inserindo-o também no debate sobre o impacto de compostos halogenados em sistemas atmosféricos. Assim, compreender os mecanismos de transformação do halotano não é apenas uma questão de interesse molecular, mas também um passo importante para discutir o destino químico de substâncias halogenadas de uso tecnológico e médico (BROWN *et al*., 1989; CHE *et al*., 2020; LANGBEIN *et al*., 1999;).

Na perspectiva biológica, o ácido ascórbico destaca-se como uma das moléculas mais relevantes para a manutenção da homeostase redox e para o funcionamento de diferentes processos fisiológicos. Sua importância decorre não apenas de seu papel clássico como antioxidante, mas também de sua participação em funções metabólicas e bioquímicas diversas, o que o torna uma biomolécula de alto interesse científico. Sua deficiência está diretamente associada ao desenvolvimento do escorbuto, condição caracterizada por comprometimento da síntese de colágeno e alterações teciduais decorrentes da baixa disponibilidade de vitamina C (ALBERTS *et al*., 2025; CALDER *et al*., 2025; SEE; YEO; SAPTORO, 2024).

Revisões recentes reforçam que a vitamina C permanece como tema central em estudos de saúde, estabilidade química, formulação e biodisponibilidade, justamente porque sua atuação depende de maneira significativa de sua forma estrutural e do ambiente em que se encontra. Em meio aquoso, sua estabilidade passa a depender da maneira como as moléculas de água se organizam ao seu redor, da formação de ligações de hidrogênio e da sensibilidade de seus grupos funcionais à reorganização do solvente. Assim, o estudo da solvatação aquosa do

ácido ascórbico não se limita a uma questão físico-química abstrata, mas amplia a compreensão de uma molécula biologicamente essencial em um contexto que está diretamente relacionado ao seu comportamento real em sistemas vivos e formulações químicas (ALBERTS *et al*., 2025; CALDER *et al*., 2025; SEE; YEO; SAPTORO, 2024).

A relevância biológica e química deste estudo torna-se ainda mais expressiva quando se reconhece que a água, em sistemas dessa natureza, não atua apenas como meio de dispersão, mas como componente estruturante da estabilidade molecular. Em moléculas bioativas, a primeira camada de solvatação exerce influência direta sobre geometria local, sobre acessibilidade de sítios reativos e sobre a persistência de interações intermoleculares críticas. Em consequência, investigar a dinâmica de hidratação, os tempos médios de residência e a organização das ligações de hidrogênio em torno do ácido ascórbico permite acessar uma dimensão molecular essencial para compreender sua estabilidade e seu desempenho químico. Isso reforça o caráter interdisciplinar da tese, que integra química quântica, dinâmica molecular, análise de solvatação e interpretação bioquímica em uma mesma proposta científica (ALBERTS *et al*., 2017; SEE; YEO; SAPTORO, 2024).

1.3 HALOTANO E ÁCIDO ASCÓRBICO COMO SISTEMAS MODELO

A escolha do halotano como sistema-modelo decorre de um conjunto de características estruturais, eletrônicas e contextuais que o tornam particularmente adequado ao estudo de processos fotoquímicos. Trata-se de uma molécula halogenada relativamente simples e quiral, mas suficientemente rica em possibilidades mecanísticas, uma vez que apresenta diferentes ligações carbono–halogênio suscetíveis à clivagem sob excitação eletrônica. Essa combinação entre

simplicidade estrutural e diversidade de rotas potenciais é extremamente vantajosa do ponto de vista teórico, pois permite investigar com clareza questões como seletividade dissociativa, redistribuição de densidade eletrônica, competição entre canais de fragmentação e participação de estados excitados específicos (BROWN *et al*., 1989; CHE *et al*., 2020; LANGBEIN *et al*., 1999).

Estudos experimentais recentes mostraram que a fotodissociação do halotano por radiação ultravioleta não conduz a um único caminho dominante, mas envolve competição entre a ruptura das ligações C–Br e C–Cl, revelando a riqueza dinâmica da molécula e sua pertinência como modelo para explorar mecanismos não adiabáticos em compostos halogenados (BROWN *et al*., 1989; CHE *et al*., 2020; LANGBEIN *et al*., 1999).

Além do interesse em fase gasosa, o halotano também se mostra relevante como sistema-modelo para estudos de solvatação aquosa envolvendo solutos de caráter hidrofóbico. Embora apresente solubilidade aquosa limitada, em torno de 4,07 g L^{-1}, logP próximo de 2,3 e elevado coeficiente de partição em fase lipídica, da ordem de 220, sua baixa afinidade pela água não reduz sua importância teórica; ao contrário, torna o problema mais interessante, pois permite investigar como o solvente se organiza ao redor de um soluto pouco propenso a interações fortemente direcionadas (CHE *et al*., 2020; LANGBEIN *et al*., 1999).

Nesses casos, a análise de parâmetros como função de distribuição radial de pares, número de coordenação e dinâmica local da camada de solvatação torna-se essencial para compreender a resposta do meio aquoso a um sistema hidrofóbico, mas quimicamente anisotrópico em seus sítios atômicos. Desse modo, o halotano articula dois eixos complementares da tese: uma fotoquímica marcada por competição mecanística e uma solvatação aquosa fraca, difusa e estruturalmente sutil, cuja interpretação exige descrever tanto a organização local da água quanto a natureza das interações intermoleculares estabelecidas (CHE *et al*., 2020; LANGBEIN *et al*., 1999).

O ácido ascórbico, por sua vez, foi escolhido como sistema-modelo por representar uma biomolécula polar, hidrossolúvel e fortemente dependente da interação com o meio aquoso para a manutenção de sua estabilidade e funcionalidade. Sua estrutura contém múltiplos grupos funcionais capazes de estabelecer ligações de hidrogênio com moléculas de água, o que o torna particularmente apropriado para o estudo de microsolvatação seletiva, organização de camadas de hidratação e persistência temporal de interações soluto-solvente (SEE; YEO; SAPTORO, 2024; ALBERTS *et al*., 2014; BRELA; WÓJCIK; BOCZAR, 2015).

Ao contrário do halotano, cuja interação com o meio aquoso é caracterizada por interações mais fracas e dispersas, o ácido ascórbico apresenta maior afinidade pela água, proporcionando um cenário no qual o solvente participa de forma mais intensa da estabilização local da molécula. Esse comportamento permite investigar com maior profundidade a influência do ambiente aquoso sobre parâmetros estruturais e eletrônicos, bem como sobre sua resposta fotofísica. Assim então, o ácido ascórbico constitui um sistema particularmente relevante para discutir, de forma integrada, as relações entre estrutura molecular, solvatação, estabilidade química, propriedades eletrônicas, biodisponibilidade e processos fotofísicos em meio aquoso (SEE; YEO; SAPTORO, 2024; ALBERTS *et al*., 2014; BRELA; WÓJCIK; BOCZAR, 2015).

Em conjunto, halotano e ácido ascórbico oferecem uma combinação particularmente fértil para a construção da proposta desta tese. Enquanto o primeiro favorece a investigação de mecanismos fotoinduzidos e de interações de solvatação mais fracas em um composto halogenado de interesse ambiental e farmacológico, o segundo permite explorar uma solvatação mais estruturada e a estabilização promovida pelo meio aquoso em uma biomolécula de reconhecida importância fisiológica, além de possibilitar a investigação da influência do solvente sobre suas propriedades eletrônicas e sua dinâmica fotofísica. A análise

conjunta desses sistemas permite, assim, abordar diferentes regimes de interação soluto–solvente e avaliar como o ambiente molecular influencia tanto a organização estrutural quanto os processos fotoinduzidos (CHE *et al*., 2020; SEE; YEO; SAPTORO, 2024; ALBERTS *et al*., 2014).

Essa complementaridade reforça a coerência científica do trabalho ao permitir discutir, sob um mesmo arcabouço teórico-computacional, como moléculas de naturezas químicas distintas respondem tanto à interação com o meio aquoso quanto à excitação eletrônica. A comparação entre esses sistemas-modelo possibilita avaliar diferentes regimes de interação soluto–solvente e diferentes comportamentos fotoinduzidos, ampliando o alcance interpretativo da tese. Dessa forma, a investigação conjunta do halotano e do ácido ascórbico estabelece uma perspectiva integrada sobre as relações entre estrutura molecular, solvatação, estabilidade, propriedades eletrônicas e dinâmica fotofísica (CHE *et al*., 2020; SEE; YEO; SAPTORO, 2024; ALBERTS *et al*., 2014).

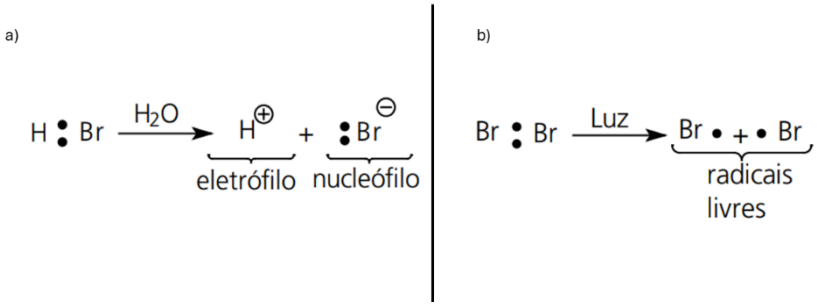
1.4 HALOTANO: ASPECTOS ESTRUTURAIS, AMBIENTAIS E FOTOQUÍMICOS

1.4.1 Importância da Fotodegradação de Compostos Orgânicos Halogenados

A fotodegradação de compostos halogenados é relevante por seus impactos ambientais e biológicos, além de seu potencial tecnológico em processos de remediação e catálise, abrangendo ecossistemas atmosféricos, aquáticos e terrestres. Esses compostos são caracterizados pela presença de átomos de cloro, bromo, flúor ou iodo ligados principalmente a cadeias carbônicas, nos quais, são quimicamente estáveis e, por isso, permanecem por muito tempo no meio ambiente. Entretanto, a radiação solar pode promover a quebra seletiva das ligações carbono–halogênio, originando espécies altamente reativas, sobretudo

radicais, que participam de reações em cadeia, esses processos podem acontecer na forma de cisões homolíticas e heterolíticas (Figura 2) (SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2017; ATKINS; JONES, 2012).

Figura 2. Representação esquemática dos modos de clivagem de ligações covalentes: (a) cisão heterolítica, com formação de íons; e (b) cisão homolítica, com formação de radicais livres.



Fonte: Elaborado pelo autor (2026), adaptado de Clayden, Greeves e Warren (2012).

A cisão de uma ligação química pode ocorrer principalmente por dois mecanismos: homólise e heterólise. Na cisão homolítica, a quebra ocorre de forma simétrica, de modo que cada átomo envolvido permanece com um dos elétrons anteriormente compartilhados na ligação covalente. Como consequência, formam-se radicais livres, espécies com elétrons desemparelhados e elevada reatividade, frequentemente geradas em processos fotoquímicos, térmicos ou radicalares (IUPAC, 2019; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2017; ATKINS; JONES, 2012).

Na cisão heterolítica, por outro lado, a quebra ocorre de forma assimétrica, e o par de elétrons da ligação permanece com apenas um dos átomos, originando espécies carregadas, geralmente um cátion e um ânion. Esse tipo de clivagem é favorecido em ambientes polares, nos quais a estabilização das cargas formadas facilita mecanismos iônicos, como reações de substituição e eliminação. Assim, enquanto a homólise conduz à formação de radicais, a heterólise leva à formação

de íons, sendo a via predominante determinada pela polaridade da ligação, pelo meio reacional e pela energia envolvida no processo (IUPAC, 2019; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2017; ATKINS; JONES, 2012).

Essa distinção é particularmente importante em processos fotoquímicos atmosféricos, nos quais a absorção de radiação pode promover a clivagem de ligações e gerar espécies reativas capazes de iniciar cadeias de transformação química. Na atmosfera, radicais halogenados formados por fotodissociação podem participar de ciclos catalíticos de degradação do ozônio estratosférico. Moléculas como os clorofluorcarbonos (CFCs), por exemplo, podem liberar espécies altamente reativas, como $Cl\cdot$ e $Br\cdot$, que reagem sucessivamente com O_3, convertendo-o em O_2 e regenerando o radical ao longo do ciclo. Esse comportamento explica por que compostos halogenados persistentes apresentam relevância ambiental significativa, especialmente quando conseguem alcançar regiões atmosféricas onde a radiação ultravioleta favorece sua ativação fotoquímica (ATKINS; JONES, 2012; IUPAC, 2019; LANGBEIN *et al*., 1999; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2017).

Esse fenômeno, investigado sistematicamente desde a década de 1970, tornou-se um dos exemplos mais relevantes de como a fotoquímica atmosférica permite compreender processos de escala global associados à transformação de compostos halogenados. A degradação fotoquímica dessas substâncias pode gerar espécies reativas contendo cloro e bromo, capazes de participar de ciclos catalíticos responsáveis pela destruição do ozônio estratosférico. A relevância ambiental desse processo é evidenciada pelo Protocolo de Montreal, adotado em 1987 e em vigor desde 1989, que estabeleceu o controle e a eliminação gradual da produção e do consumo de substâncias destruidoras da camada de ozônio (MOLINA; ROWLAND, 1974; FARMAN *et al*., 1985; UNEP, 1987; SEINFELD; PANDIS, 2016).

Como resultado de sua implementação, aproximadamente 99% das substâncias destruidoras de ozônio controladas pelo Protocolo já foram eliminadas gradualmente de seus principais usos. Mantidas as políticas atuais, projeta-se que a camada de ozônio retorne aos níveis de 1980 por volta de 2040 na média quase-global, 2045 no Ártico e 2066 na Antártica. Assim, investigar os mecanismos moleculares de fotodegradação desses compostos é fundamental para estabelecer relações entre estrutura, reatividade e impacto ambiental, contribuindo para a compreensão dos processos químicos que fundamentam políticas ambientais e acordos internacionais destinados à proteção da atmosfera (MOLINA; ROWLAND, 1974; FARMAN *et al*., 1985; UNEP, 1987; SEINFELD; PANDIS, 2016).

Além dos efeitos associados à química estratosférica, compostos orgânicos halogenados também podem participar de processos de transformação na troposfera e, dependendo de suas propriedades físico-químicas, interagir com ambientes aquáticos. Entre esses compostos, o clorofórmio e o halotano constituem exemplos relevantes em razão de seus diferentes usos e destinos ambientais. O clorofórmio pode sofrer processos foto-oxidativos na presença de oxigênio, levando à formação de produtos como fosgênio ($COCl_2$) e ácido clorídrico (HCl), enquanto a transformação atmosférica do halotano pode originar espécies como cloreto de trifluoroacetila (CF_3COCl) e, em etapas subsequentes, fluoreto de carbonila (COF_2). Esses processos evidenciam que a transformação de compostos halogenados pode gerar espécies reativas e potencialmente tóxicas, reforçando a importância de compreender seus mecanismos de degradação e seu destino em diferentes compartimentos ambientais (ATSDR, 2023; HANDE, 1995; HEALTH CANADA, 2017; KODAVANTI., *et al* 2023; SRINIVASAN *et al*., 2024).

O histórico de uso dessas substâncias reforça a necessidade de compreender os riscos associados aos compostos orgânicos halogenados. O clorofórmio,

embora tenha desempenhado papel importante no desenvolvimento da anestesia, teve seu uso clínico progressivamente abandonado em razão dos efeitos adversos associados à sua toxicidade, permanecendo atualmente empregado principalmente como solvente e intermediário químico em aplicações laboratoriais e industriais. Além disso, o composto é classificado pela IARC como possivelmente carcinogênico para humanos (Grupo 2B) (ATSDR, 2023; GYORFI, 2023; LANGBEIN *et al*., 1999; SRINIVASAN *et al*., 2024; ALLISON *et al*., 2023).

De modo semelhante, o halotano, amplamente empregado como anestésico inalatório a partir da segunda metade do século XX, foi progressivamente substituído por agentes mais modernos em razão de limitações clínicas e efeitos adversos, entre os quais se destaca a hepatotoxicidade. Sua relevância também se estende ao contexto ambiental, uma vez que sua liberação para a atmosfera pode contribuir para processos associados à alteração do ozônio estratosférico e ao forçamento radiativo. Esses exemplos demonstram que a importância desses compostos ultrapassa seus usos histórico e farmacológico, abrangendo também a compreensão de sua transformação, persistência e degradação no ambiente (ATSDR, 2023; GYORFI, 2023; LANGBEIN *et al*., 1999; SRINIVASAN *et al*., 2024; ALLISON *et al*., 2023).

Do ponto de vista biológico, a relevância dos compostos orgânicos halogenados também está associada à formação de espécies reativas durante seus processos de transformação e biotransformação. A geração de radicais e de outros intermediários reativos pode favorecer processos de estresse oxidativo e interações com biomoléculas, contribuindo para alterações em proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Esse aspecto assume particular importância nos contextos médico e farmacológico, uma vez que compostos halogenados continuam presentes em diferentes aplicações, incluindo anestésicos inalatórios e intermediários empregados na síntese de fármacos. Embora o halotano tenha sido

amplamente substituído por agentes mais modernos, seu uso ainda persiste em alguns contextos de recursos limitados. Nesse sentido, a compreensão integrada de seus mecanismos de transformação fotoquímica, destino ambiental e biotransformação contribui para uma avaliação mais abrangente da reatividade, segurança e impacto desses compostos (JUAN *et al*., 2021; MAHBOOBI *et al*., 2012; SU *et al*., 2019; TOMSIČ; NEMEC SVETE, 2022).

Além das implicações biológicas e ambientais, a fotodegradação desses compostos também representa um desafio metodológico importante, pois envolve transições eletrônicas não adiabáticas, múltiplos estados excitados e canais competitivos de dissociação. Essas características dificultam a interpretação exclusivamente experimental dos processos fotoquímicos, podendo deixar lacunas sobre a origem dos fragmentos e a seletividade das vias reacionais (JUAN *et al*., 2021; MAHBOOBI *et al*., 2012; SU *et al*., 2019; TOMSIČ; NEMEC SVETE, 2022).

Esse cenário foi observado por Che *et al*. (2021), que relataram dificuldades na interpretação dos resultados experimentais de fotodegradação do halotano. O estudo desses processos demanda técnicas experimentais sofisticadas, como espectroscopia ultrarrápida, e métodos teóricos avançados de simulação, incluindo dinâmica não adiabática, *surface hopping* e teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TDDFT). A complexidade intrínseca torna essa área de pesquisa um campo fértil para o desenvolvimento de novas abordagens computacionais e modelos preditivos (TULLY, 1990; ZEWAIL, 2000; BARBATTI, 2011; MARQUES *et al*., 2012; CHE *et al*., 2020).

A relevância tecnológica dos processos de fotodegradação também se manifesta no desenvolvimento de estratégias de remediação ambiental, particularmente na aplicação da fotocatálise e de processos oxidativos avançados à remoção de contaminantes. Diversos compostos orgânicos halogenados

apresentam elevada estabilidade química e podem resistir aos processos convencionais de tratamento, o que tem motivado a investigação de tecnologias baseadas em radiação ultravioleta, agentes oxidantes e semicondutores fotocatalíticos. Nesses sistemas, a formação de espécies altamente reativas pode favorecer a ruptura de ligações químicas e a transformação sucessiva dos contaminantes em espécies de menor complexidade e, em condições adequadas, conduzir à sua mineralização. Dessa forma, a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nesses processos contribui tanto para elucidar o destino ambiental de compostos halogenados quanto para fornecer fundamentos para o desenvolvimento e a otimização de tecnologias mais eficientes e sustentáveis de remediação química (CALZA *et al*., 1997; GAUR *et al*., 2022; HERRMANN, 1999; HOFFMANN *et al*., 1995; PELAEZ *et al*., 2012).

Outro ponto de destaque é o impacto desses estudos em modelagens químicas ambientais, especialmente quando se busca prever o destino, a persistência e a transformação de contaminantes em diferentes compartimentos naturais. A inserção de parâmetros precisos de fotodegradação de compostos halogenados em modelos computacionais permite estimar seus tempos de vida média, suas rotas de transformação e sua contribuição potencial para processos atmosféricos e aquáticos (BELOCHITSKI; VEERMAN *et al.,* 2021).

Para sistemas aquáticos, ferramentas como o APEX, sigla para *Aqueous Photochemistry of Environmentally occurring Xenobiotics*, têm sido empregadas para simular processos fotoquímicos em águas superficiais expostas à radiação solar. Esse modelo considera propriedades espectroscópicas, constantes de reação, composição química da água, profundidade do corpo hídrico e a participação de espécies reativas transientes, como radicais hidroxila, oxigênio singlete e estados excitados da matéria orgânica dissolvida. Assim, o APEX permite descrever com maior fidelidade a transformação fotoquímica de xenobióticos em ambientes aquáticos, contribuindo para prever a persistência de

poluentes e orientar avaliações de risco ambiental (BODRATO; VIONE, 2014; VIONE, 2019; SONG; ROH, 2021; BELOCHITSKI; VEERMAN *et al.,* 2021).

Mais recentemente, abordagens de inteligência artificial também vêm sendo exploradas em ciências atmosféricas e ambientais, especialmente por meio de modelos de aprendizado de máquina capazes de prever propriedades termodinâmicas, coeficientes de partição, parâmetros ópticos e processos radiativos. Esses avanços indicam que, no futuro, métodos baseados em IA poderão ser integrados à modelagem fotoquímica de compostos halogenados, fortalecendo a interface entre química teórica, modelagem ambiental e desenvolvimento de estratégias de mitigação (BODRATO; VIONE, 2014; VIONE, 2019; SONG; ROH, 2021; BELOCHITSKI; VEERMAN *et al.,* 2021).

Essas possibilidades de modelagem reforçam que a fotodegradação de compostos orgânicos halogenados possui relevância científica singular por integrar diferentes áreas do conhecimento. O estudo desses processos exige articulação entre química quântica, fotoquímica, ciências atmosféricas, toxicologia e modelagem ambiental, demonstrando que a compreensão de seus mecanismos está diretamente relacionada à avaliação de riscos ambientais e à formulação de estratégias de mitigação. Essas investigações permitem não apenas aprofundar o entendimento da reatividade molecular fundamental, mas também fornecer subsídios para políticas ambientais e para o desenvolvimento de tecnologias voltadas à proteção da saúde humana, à redução da poluição química e à preservação do clima (BARBATTI, 2011; MOLINA; ROWLAND, 1974; SEINFELD; PANDIS, 2016; UNEP, 1987; ZEWAIL, 2000).

1.4.2 Estrutura molecular, quiralidade e propriedades do halotano

O halotano, de fórmula molecular $CF_3CHBrCl$, apresenta um centro estereogênico localizado no átomo de carbono ligado simultaneamente a quatro substituintes distintos: hidrogênio, bromo, cloro e grupo trifluorometila. Essa disposição tetraédrica origina dois enantiômeros, denominados (R)-halotano e (S)-halotano, cujas estruturas são imagens especulares não sobreponíveis. De acordo com as regras de prioridade de Cahn–Ingold–Prelog, a ordem dos substituintes ligados ao centro estereogênico é Br > Cl > CF_3 > H, permitindo a determinação da configuração absoluta de cada enantiômero (CAHN; INGOLD; PRELOG, 1966; PITZER *et al*., 2016).

O halotano é produzido e utilizado convencionalmente na forma racêmica, constituída por proporções equivalentes dos enantiômeros R e S. A resolução óptica desses enantiômeros foi demonstrada por Meinwald *et al*. (1991), que empregaram cromatografia gasosa com colunas capilares contendo fases estacionárias derivadas de ciclodextrinas. Esse procedimento possibilitou a separação dos enantiômeros do halotano e a determinação de suas respectivas proporções enantioméricas, contribuindo para o desenvolvimento de estudos individuais de suas propriedades químicas, farmacológicas e metabólicas (MEINWALD *et al*., 1991; MATHER *et al*., 2000).

Embora os enantiômeros apresentem propriedades físico-químicas semelhantes em ambientes aquirais, suas interações com receptores, enzimas e outras estruturas biológicas quirais podem ocorrer de maneira distinta. Estudos envolvendo receptores GABA-A mostraram que ambos os enantiômeros do halotano modulam a ligação de agonistas, tendo sido observada uma diferença discreta entre as potências das formas R e S em determinados ensaios. Esses resultados indicam que a disposição espacial dos substituintes ao redor do carbono

estereogênico pode influenciar o reconhecimento molecular e a interação do anestésico com determinados alvos biológicos (HARRIS; MOODY; SKOLNICK, 1998).

A influência da configuração estereoquímica do halotano também foi demonstrada em estudos com *Caenorhabditis elegans*. Sedensky et al. (1994), ao compararem a ação dos enantiômeros do anestésico em diferentes linhagens do organismo, observaram que, no mutante fc34, o (R)-halotano apresentou potência aproximadamente três vezes maior que o enantiômero (S). Nos animais selvagens e nas demais linhagens mutantes avaliadas, as diferenças de sensibilidade entre os enantiômeros foram mais modestas. Esses resultados demonstram que a estereosseletividade da resposta ao halotano depende do contexto genético do sistema biológico, indicando que alterações em componentes moleculares associados à ação do anestésico podem modificar significativamente a distinção entre seus enantiômeros (SEDENSKY et al., 1994).

Entretanto, a quiralidade do halotano não resulta necessariamente em comportamento enantiosseletivo em todos os processos farmacocinéticos. Mather et al. (2000), ao investigarem a farmacocinética de corpo inteiro dos enantiômeros do halotano em ratos, não observaram diferenças significativas entre as formas R e S nas concentrações relativas nem nas respectivas áreas sob as curvas concentração–tempo. Esses resultados indicaram ausência de enantiosseletividade detectável na farmacocinética global do halotano nas condições avaliadas. Dessa forma, embora a configuração estereoquímica possa influenciar interações moleculares e processos específicos, sua presença não implica necessariamente diferenças mensuráveis em todas as propriedades farmacocinéticas do composto (MATHER et al., 2000).

A configuração estereoquímica do halotano também pode ser investigada diretamente na fase gasosa. Pitzer *et al.* (2016) demonstraram a diferenciação dos

enantiômeros em nível de molécula individual por meio de fotoionização por raios X seguida de explosão coulômbica de quatro corpos. Utilizando a técnica de espectroscopia de momento de recuo de alvo frio (COLTRIMS), os autores determinaram, em coincidência, os vetores de momento dos fragmentos iônicos produzidos durante a fragmentação. As correlações tridimensionais entre os momentos de CH^+, Cl^+, Br^+ e CF_3^+ permitiram distinguir as duas configurações enantioméricas e relacionar os padrões de fragmentação à estereoquímica da molécula parental. Dessa forma, o estudo demonstrou que a quiralidade do halotano pode ser acessada diretamente a partir da dinâmica tridimensional de seus fragmentos após a ionização, estabelecendo uma conexão entre configuração molecular e padrões de fragmentação em fase gasosa (PITZER *et al*., 2016).

Na fotodissociação, a quiralidade constitui um aspecto particularmente relevante, uma vez que as ligações C–Br e C–Cl estão diretamente associadas ao carbono estereogênico do halotano. Estudos experimentais demonstram que a fotoexcitação da molécula pode promover a ruptura competitiva dessas ligações, envolvendo superfícies eletrônicas dissociativas de caráter nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl). A dissociação da ligação C–Br ocorre predominantemente por uma via direta ao longo da superfície repulsiva nσ*(C–Br), enquanto a formação de fragmentos de cloro pode envolver transferência não adiabática entre as superfícies nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl) (SAHA et al., 2013; CHE et al., 2020). Como ambas as ligações estão conectadas ao centro estereogênico, sua clivagem altera diretamente a estrutura responsável pela configuração quiral da molécula parental, estabelecendo uma relação relevante entre estrutura estereoquímica e seletividade dos canais de fotodissociação (SAHA *et al*., 2013; CHE *et al*., 2020).

A ruptura fotoinduzida das ligações C–Br ou C–Cl pode produzir configurações transientes nas quais a organização tetraédrica do carbono estereogênico é temporariamente perdida. Caso o fragmento halogenado permaneça próximo à estrutura molecular e ocorra recombinação, a configuração

resultante dependerá da reorganização espacial do sistema durante o intervalo dissociativo. Nas trajetórias em que a recombinação ocorre sem alteração significativa da disposição relativa dos substituintes, a configuração inicial pode ser recuperada. Em contrapartida, uma reorganização espacial que conduza à recombinação com disposição oposta dos substituintes pode resultar na inversão da configuração absoluta, convertendo R em S ou S em R, de acordo com as regras de prioridade de Cahn–Ingold–Prelog (CAHN; INGOLD; PRELOG, 1966).

Essa interpretação estabelece uma conexão entre os eventos de ruptura e recombinação observados durante a dinâmica fotoinduzida e as possíveis alterações da configuração estereoquímica do halotano. Os canais competitivos de dissociação C–Br e C–Cl que fundamentam esse comportamento são consistentes com estudos experimentais anteriores da fotodissociação do halotano (SAHA *et al*., 2013; CHE *et al*., 2020).

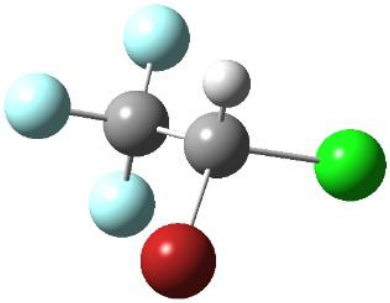
Dessa forma, a análise da quiralidade ao longo das trajetórias de dinâmica molecular permite acompanhar, de maneira integrada, a ruptura e a recombinação de ligações químicas, a reorganização tridimensional da estrutura e eventuais alterações da configuração estereoquímica após a fotoexcitação. Nesta tese, os enantiômeros R e S do halotano foram investigados separadamente em trajetórias iniciadas nos estados excitados S_1 e S_4, permitindo avaliar se os mecanismos de relaxação eletrônica, fotodissociação, recombinação e inversão configuracional apresentam dependência em relação à configuração estereoquímica inicial. Essa abordagem possibilita correlacionar a evolução dos estados eletrônicos às modificações geométricas e estereoquímicas observadas ao longo da dinâmica, fornecendo uma descrição integrada da resposta fotoquímica do halotano. Os resultados são discutidos à luz de estudos experimentais anteriores sobre quiralidade e canais de fotodissociação dessa molécula (PITZER et al., 2016; SAHA et al., 2013; CHE et al., 2020).

1.4.3 Histórico e Relevância Científica do Halotano

O halotano (Figura 3), também denominado 2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano, foi sintetizado pela primeira vez em 1951 por Charles W. Suckling, no contexto das pesquisas conduzidas pela Imperial Chemical Industries (ICI) em busca de anestésicos inalatórios não inflamáveis e com propriedades clínicas mais adequadas. Seu desenvolvimento culminou na introdução clínica em 1956, a partir dos estudos conduzidos por Michael Johnstone (JOHNSTONE, 1956).

Naquele período, agentes como éter, ciclopropano, tricloroetileno e, historicamente, clorofórmio apresentavam limitações relacionadas à inflamabilidade, toxicidade e aos efeitos adversos associados ao seu uso. A introdução do halotano representou, portanto, um marco no desenvolvimento dos anestésicos inalatórios halogenados modernos, destacando-se por sua não inflamabilidade, elevada potência anestésica e maior facilidade de administração clínica em comparação com diversos agentes então disponíveis (JOHNSTONE, 1956; FORREST JR.; BRODSKY; BROCK-UTNE, 2025).

Figura 3. Na molécula de halotano, as esferas brancas representam átomos de hidrogênio, as esferas vermelhas representam átomos de bromo, as esferas verdes representam átomos de cloro, as esferas cinzas representam átomos de carbono e as esferas azuis representa os átomos de Flúor.



Fonte: Elaborado pelo autor (2026), a partir de dados cristalográficos do CCDC 685509.

A introdução clínica do halotano ocorreu em 1956, no Reino Unido, e sua utilização se expandiu rapidamente para outros países, representando uma mudança importante na anestesiologia moderna. Diferentemente de anestésicos inalatórios empregados anteriormente, como o éter dietílico e o ciclopropano, o halotano apresentava a importante vantagem de ser não inflamável e não explosivo, reduzindo significativamente os riscos associados à presença de fontes de ignição no ambiente cirúrgico. Essa característica constituiu um avanço técnico relevante, especialmente em um período de crescente utilização de equipamentos elétricos e técnicas como a eletrocirurgia. Além disso, sua elevada potência anestésica, a possibilidade de indução relativamente rápida e o maior controle da profundidade anestésica por meio da administração de concentrações ajustáveis contribuíram para sua ampla incorporação à prática clínica nas décadas seguintes (GUT, 1993; MARTIN *et al*., 1993; ALLAM *et al*., 2024).

Durante as décadas de 1960 e 1970, o halotano consolidou-se como um dos anestésicos inalatórios mais utilizados mundialmente, em razão de suas propriedades clínicas e operacionais favoráveis em comparação com diversos agentes disponíveis anteriormente. Sua ampla incorporação à prática médica contribuiu para estabelecer os anestésicos voláteis halogenados como uma importante classe de agentes empregados na manutenção da anestesia geral (ALLAM *et al*., 2024; GUT, 1993; MARTIN *et al*., 1993).

Ao mesmo tempo, o reconhecimento de limitações associadas ao halotano, particularmente seu metabolismo hepático e o risco de hepatotoxicidade, estimulou a busca por novos anestésicos inalatórios com menor biotransformação e perfis farmacológicos mais favoráveis. Esse processo contribuiu para a introdução de agentes como enflurano e isoflurano e, posteriormente, desflurano e sevoflurano, caracterizados, entre outros aspectos, por menor metabolismo em relação ao halotano. Dessa forma, o halotano representou não apenas um marco na anestesiologia do século XX, mas também uma importante referência na

evolução dos anestésicos voláteis modernos, cuja trajetória de desenvolvimento passou a incorporar progressivamente critérios relacionados à eficácia, controle anestésico e segurança clínica (ALLAM *et al*., 2024; GUT, 1993; MARTIN *et al*., 1993).

Com o avanço da anestesiologia, compostos como enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano passaram a substituir gradualmente o halotano em muitos países a partir da década de 1980, especialmente nos mais desenvolvidos. Esses anestésicos apresentavam perfis de segurança mais favoráveis, com menor risco de hepatotoxicidade e maior previsibilidade clínica. Ainda assim, em diversos contextos médicos de países em desenvolvimento, o halotano continuou sendo utilizado por seu baixo custo e fácil disponibilidade, o que prolongou sua relevância clínica em comparação a regiões onde sua substituição ocorreu mais rapidamente (EGER, 1981; GYORFI *et al*., 2023).

Essa substituição gradual esteve diretamente associada ao reconhecimento de efeitos adversos relacionados ao halotano. Entre eles, a chamada “hepatite por halotano” ganhou destaque por representar um evento raro, porém potencialmente fatal, associado ao metabolismo hepático da substância e à formação de intermediários reativos. Esse quadro impulsionou investigações bioquímicas e toxicológicas sobre os mecanismos de biotransformação do halotano, especialmente aqueles ligados à oxidação hepática, à ativação metabólica de ligações carbono–halogênio e à geração de radicais ou metabólitos capazes de interagir com macromoléculas biológicas. Assim, sua estrutura halogenada passou a ser relacionada não apenas à sua eficácia anestésica, mas também aos riscos metabólicos e imunotóxicos observados clinicamente (ELIASSON *et al*., 1996; GYORFI, 2023; KURTH, 2014; LIVERTox, 2018; SPRACKLIN *et al*., 2003).

Essa relação entre estrutura, metabolismo e reatividade ampliou o interesse pelo halotano para além da prática anestésica, direcionando estudos sobre sua estabilidade, suas interações moleculares e seus caminhos de transformação em diferentes meios. As interações com proteínas, lipídios e ácidos nucleicos ajudam a explicar sua distribuição em ambientes biológicos e os riscos associados à formação de intermediários reativos. De maneira complementar, processos como solvatação e fotodegradação tornam-se relevantes porque influenciam sua persistência, sua mobilidade e sua transformação em ambientes aquosos e atmosféricos. Assim, a trajetória científica do halotano evidencia a necessidade de compreender, em nível molecular, como compostos halogenados interagem com o meio e quais fatores controlam sua estabilidade e reatividade química (BARBATTI, 2011; CHE *et al*., 2020; MARQUES *et al*., 2012; RODRIGUES *et al*., 2019).

Do ponto de vista ambiental, o halotano também apresenta relevância em razão de seu comportamento atmosférico. Por ser um anestésico volátil contendo átomos de cloro e bromo, sua emissão para a atmosfera pode contribuir para processos relacionados tanto à química do ozônio estratosférico quanto ao forçamento radiativo. Estudos sobre seu destino atmosférico indicam que o halotano pode participar de processos de transformação envolvendo espécies halogenadas, conferindo-lhe potencial de contribuição para a depleção do ozônio, embora sua participação global seja consideravelmente menor que aquela historicamente associada aos principais compostos responsáveis por esse fenômeno (LANGBEIN et al., 1999; VOLLMER et al., 2015; YASNY; WHITE, 2012).

Essa dimensão ambiental amplia a relevância científica da molécula para além de sua aplicação farmacológica, estabelecendo conexões entre anestesiologia, toxicologia, fotoquímica, química computacional e química atmosférica e tornando o halotano um sistema particularmente interessante para a

investigação integrada de propriedades moleculares e processos de transformação ambiental (LANGBEIN *et al*., 1999; VOLLMER *et al*., 2015; YASNY; WHITE, 2012).

Assim, a história do halotano é marcada por sua importância como pioneiro entre os anestésicos halogenados, por seu impacto na segurança cirúrgica e pelos efeitos adversos que estimularam décadas de pesquisa biomédica. Ao mesmo tempo, sua presença no ambiente e seu potencial de fotodegradação colocam a molécula como objeto relevante para a química ambiental e atmosférica. Portanto, compreender o halotano não significa apenas revisitar um capítulo da história da anestesia, mas reconhecer sua relevância como modelo de investigação molecular em múltiplos contextos, incluindo sistemas biológicos, aquosos e ambientais (LANGBEIN, 1999; VOLLMER *et al*., 2015; YASNY; WHITE, 2012).

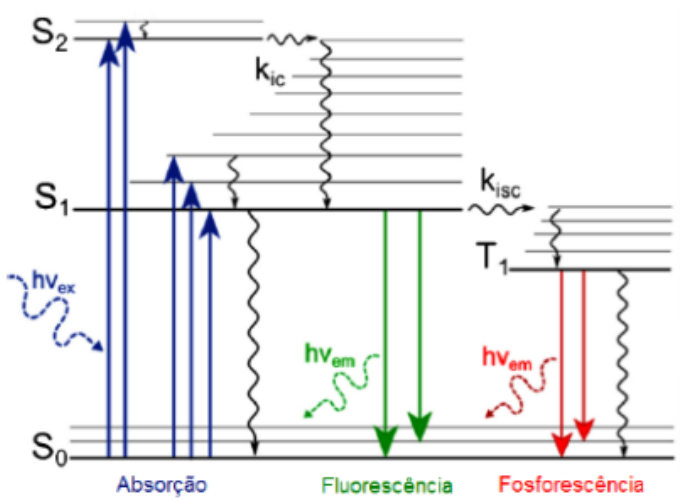
1.4.4 Fundamentos Fotoquímicos e Ambientais dos Compostos Halogenados

Nas últimas décadas, os compostos orgânicos halogenados consolidaram-se como tema central da fotoquímica ambiental, dada sua ampla presença na atmosfera, nos solos e em ambientes aquáticos, com impactos de escala global. Caracterizados pela ligação carbono–halogênio, esses compostos apresentam elevada estabilidade, mas, quando submetidos à radiação ultravioleta solar, podem sofrer fotodissociação, gerando radicais livres altamente reativos (SEINFELD; PANDIS, 2016; TURRO; RAMAMURTHY; SCAIANO, 2010; BURKHOLDER *et al*., 2019; GRIBBLE, 2003).

Do ponto de vista fotoquímico, a interação entre a radiação solar e os compostos orgânicos halogenados começa pela absorção de fótons em regiões específicas do espectro eletromagnético, especialmente no ultravioleta. Quando a energia do fóton é compatível com a diferença entre níveis eletrônicos da

molécula, ocorre uma transição eletrônica, promovendo elétrons de orbitais ocupados para orbitais desocupados. Esse processo pode gerar estados excitados singlete ou triplete (Figura 4), dependendo da configuração de spin envolvida. Nesses estados, a distribuição eletrônica da molécula é modificada, podendo enfraquecer ligações carbono–halogênio (C–X) e aumentar a probabilidade de clivagem homolítica. Como consequência, formam-se radicais livres halogenados ou orgânicos, que podem iniciar cadeias de reações fotoquímicas em sistemas atmosféricos, aquáticos ou biológicos (TURRO; RAMAMURTHY; SCAIANO, 2010; LAKOWICZ, 2006; IUPAC, 2019).

Figura 4. Diagrama de Jablonski simplificado.

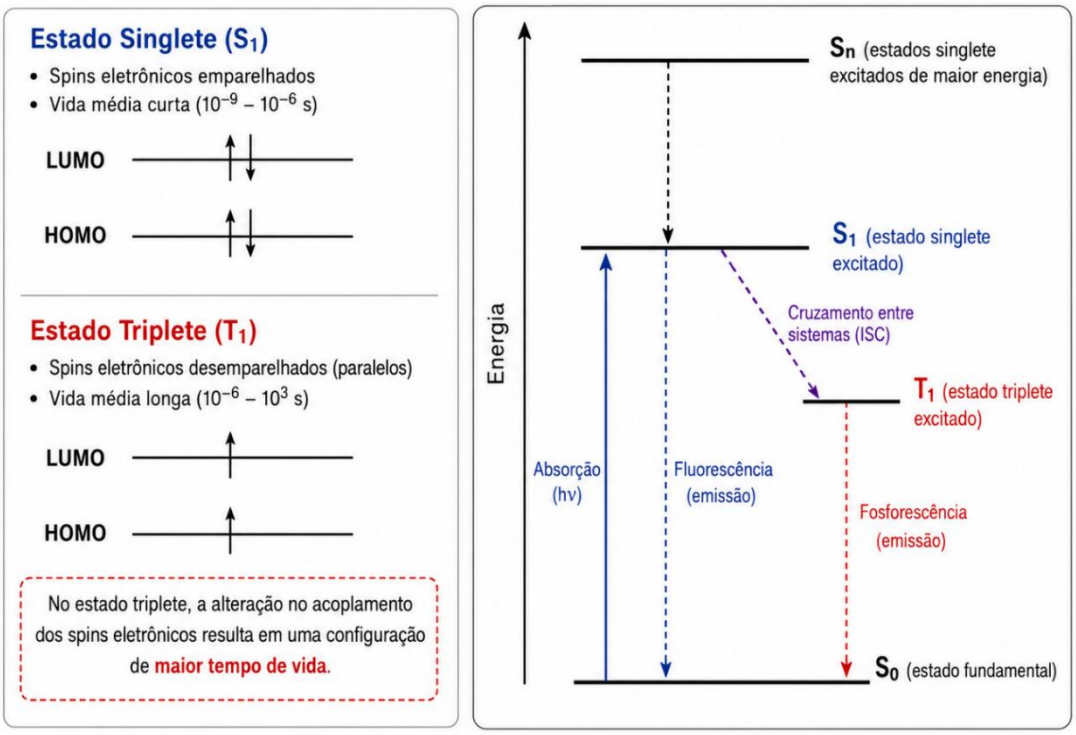


Fonte: Adaptado de Skoog, Holler e Nieman (2002).

Nas moléculas orgânicas, a absorção de radiação geralmente promove a transição do estado fundamental singlete (S_0) para um estado excitado singlete, como S_1. Nesse processo, o spin total é preservado, ou seja, o elétron excitado mantém o pareamento de spin característico do estado fundamental. A partir desse estado, a molécula pode retornar ao estado fundamental por processos radiativos ou não radiativos, ou ainda sofrer cruzamento intersistemas, originando o estado triplete (T_1). No estado triplete (Figura 5), há alteração no acoplamento dos spins

eletrônicos, resultando em uma configuração de maior tempo de vida e, frequentemente, maior participação em processos fotoquímicos, incluindo transferência de energia, formação de radicais e clivagem de ligações químicas (LAKOWICZ, 2006; TURRO; RAMAMURTHY; SCAIANO, 2010).

Figura 5. Representação esquemática dos estados eletrônicos singlete e triplete, destacando o acoplamento dos spins eletrônicos, as transições por absorção, fluorescência e fosforescência, bem como o cruzamento entre sistemas do estado singlete excitado para o estado triplete.

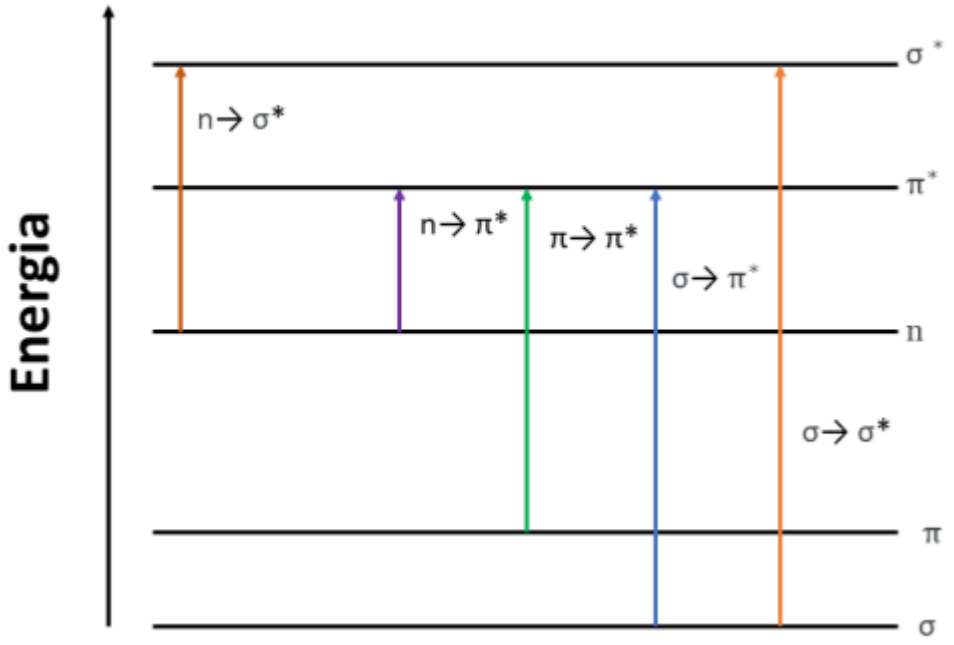


Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

Durante a absorção de radiação eletromagnética, elétrons podem ser promovidos de orbitais ocupados de menor energia para orbitais desocupados de maior energia. Esse processo origina diferentes tipos de transições eletrônicas, cuja natureza depende dos orbitais envolvidos, como σ→σ*, π→π*, n→σ* e n→π*. Em compostos orgânicos halogenados, transições envolvendo orbitais não ligantes dos halogênios e orbitais antiligantes podem enfraquecer ligações carbono–halogênio, favorecendo processos de dissociação fotoquímica. Essas

transições estão esquematicamente representadas na Figura 6 e auxiliam na compreensão da dinâmica de excitação em sistemas moleculares (LAKOWICZ, 2006; TURRO; RAMAMURTHY; SCAIANO, 2010).

Figura 6. Representação esquemática das principais transições eletrônicas em compostos orgânicos, com destaque para excitações envolvendo orbitais ligantes, não ligantes e antiligantes.



Fonte: Elaborado pelo autor (2026), adaptado de Skoog, Holler e Nieman (2002).

Essas excitações eletrônicas podem culminar em processos de fotodissociação, nos quais ocorre a ruptura de ligações químicas e a consequente liberação de radicais halogenados, como $Cl^{\cdot}$, $Br^{\cdot}$ e $F^{\cdot}$. Tais espécies apresentam alta reatividade e estão diretamente associadas a ciclos catalíticos de degradação do ozônio estratosférico, onde um átomo radicalar de halogênio (Cl• ou Br•) liberado pela fotodecomposição desses compostos que catalisa a perda de O_3. Sob condições estratosféricas favoráveis, um único átomo pode destruir da ordem de 10^3 a 10^5 moléculas de O_3 antes de ser sequestrado em espécies-reserva (HCl, $ClONO_2$) (SOLOMON, 1999; MOLINA; ROWLAND, 1974).

Além disso, em ambientes troposféricos e aquáticos, a fotodecomposição de compostos orgânicos halogenados gera radicais e subprodutos que promovem a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), alterando a qualidade da água e afetando organismos vivos. Esse efeito é particularmente relevante para halogenados voláteis e moderadamente solúveis como clorofórmio e halotano cuja presença nas fases ar-água favorece interações com biomoléculas e mecanismos de toxicidade. (SOLOMON, 1999; MOLINA; ROWLAND, 1974; MANAHAN, 2017).

Os fundamentos ambientais da fotodegradação articulam-se à persistência e à mobilidade: devido à baixa reatividade em condições ambientais, muitos compostos halogenados permanecem por longos períodos e podem migrar entre diferentes compartimentos ambientais, como atmosfera, água e solos, favorecendo sua dispersão a longas distâncias. A fotodegradação, nesse sentido, atua como uma das principais rotas de transformação, definindo o tempo de vida atmosférico e aquático desses compostos. Do ponto de vista metodológico, compreender esses mecanismos exige uma abordagem interdisciplinar. Experimentos de espectroscopia ultrarrápida permitem observar a evolução dos estados excitados em escalas de femtossegundos, enquanto simulações teóricas, como dinâmica molecular de surface hopping e TDDFT, fornecem informações detalhadas sobre caminhos de dissociação e relaxação não adiabática das moléculas (BARBATTI, 2011; MARQUES *et al*., 2004; SEINFELD; PANDIS, 2016).

Dentro desse panorama, o halotano representa um sistema particularmente adequado para conectar os aspectos ambientais, fotoquímicos e metodológicos discutidos anteriormente. A molécula combina relevância clínica, toxicidade documentada e potencial impacto ambiental, ao mesmo tempo em que apresenta estrutura relativamente simples e rica em possibilidades mecanísticas. Seu estudo permite compreender como compostos halogenados podem exibir

comportamento fotoquímico complexo, envolvendo múltiplos canais de dissociação, diferentes estados excitados e interações com o meio capazes de modular sua reatividade (O'BRIEN, 2006; RODRIGUES *et al*., 2019).

Assim, os fundamentos fotoquímicos e ambientais dos compostos halogenados não apenas ajudam a explicar sua participação em processos globais, como a destruição da camada de ozônio, mas também evidenciam a importância de investigações mecanísticas detalhadas. Esses estudos fornecem subsídios para políticas ambientais, tecnologias de remediação e estratégias de mitigação, consolidando o caráter interdisciplinar da química desses compostos (O'BRIEN, 2006; RODRIGUES *et al*., 2019).

1.4.5 Atmosfera e Halotano: Mobilidade, Estabilidade e Impactos Ambientais

O halotano é um anestésico volátil cujas propriedades físico-químicas favorecem sua dispersão na atmosfera. Sua elevada volatilidade, baixa solubilidade em água e natureza hidrofóbica limitam sua retenção no meio aquoso, enquanto a presença de átomos de halogênio caracteriza sua estrutura molecular. A estabilidade relativa e a elevada volatilidade do halotano favorecem sua emissão por ambientes hospitalares e industriais e, consequentemente, sua presença na troposfera. Nessa região, o composto pode entrar em contato com poluentes e espécies reativas da atmosfera. Sua baixa retenção em meio aquoso e a reduzida reatividade em condições ambientais também facilitam o transporte entre diferentes compartimentos, dificultando sua degradação imediata (MCGAIN; MURPHY; MALONEY, 2020; SEINFELD; PANDIS, 2016; VOLLMER *et al*., 2015; WAYNE, 2000).

Na troposfera, uma das principais vias de transformação do halotano envolve sua reação com radicais hidroxila (OH), importantes agentes oxidantes

da atmosfera. Durante o período diurno, esses radicais podem ser formados a partir da fotólise do ozônio pela radiação solar, seguida da reação do oxigênio eletronicamente excitado, $O(^1D)$, com o vapor d'água. A reação com OH constitui um importante mecanismo de remoção de compostos orgânicos voláteis e inicia uma sequência de processos oxidativos que determinam seu destino atmosférico. Para o halotano, estimativas experimentais clássicas indicaram um tempo de vida troposférico de aproximadamente dois anos em relação à reação com OH, enquanto avaliações atmosféricas posteriores adotaram valores próximos de um ano para seu tempo de vida global (BROWN *et al*., 1989; VOLLMER *et al*., 2015).

Embora relativamente curto quando comparado ao de diversos compostos halogenados persistentes, esse período é suficiente para permitir seu transporte atmosférico e, em determinada proporção, sua chegada à estratosfera, onde a presença de cloro e bromo em sua estrutura adquire particular relevância para a química do ozônio. Dessa forma, o destino ambiental do halotano resulta da interação entre sua reatividade química, os processos fotoquímicos e o transporte entre diferentes regiões da atmosfera. (BROWN *et al*., 1989; LANGBEIN *et al*., 1999).

Outro fator relevante para compreender o comportamento fotoquímico do halotano é sua interação com a radiação ultravioleta. Estudos espectroscópicos demonstram que o composto apresenta absorção na região do UV, sendo sua absorção mais significativa em comprimentos de onda inferiores a aproximadamente 250 nm (LANGBEIN et al., 1999). Em solução de heptano, Blanck e Thompson (1980) determinaram um coeficiente de extinção molar de 447 $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ a 208 nm, evidenciando a capacidade da molécula de absorver radiação nessa região espectral. A excitação eletrônica pode acessar superfícies dissociativas associadas às ligações carbono–halogênio, particularmente aos canais envolvendo C–Br e C–Cl. Experimentalmente, a fotodissociação do

halotano em 234 nm promove a ruptura competitiva dessas ligações, com formação de fragmentos atômicos de bromo e cloro tanto em seus estados fundamentais quanto em estados excitados por acoplamento spin–órbita (SAHA *et al*., 2013; CHE *et al*., 2020).

Esses resultados demonstram que a absorção de radiação UV pode desencadear diferentes canais de dissociação, cuja competição depende da dinâmica das superfícies eletrônicas excitadas. Na atmosfera, esses processos tornam-se particularmente relevantes para a fração do halotano capaz de alcançar regiões mais elevadas da atmosfera, onde sua transformação fotoquímica e a liberação de espécies halogenadas podem contribuir para a química atmosférica do composto (LANGBEIN *et al*., 1999).

Na atmosfera, o halotano apresenta tempo de vida global da ordem de um ano, embora estimativas experimentais anteriores tenham indicado aproximadamente dois anos para sua remoção troposférica pela reação com radicais OH (BROWN *et al*., 1989; VOLLMER *et al*., 2015). Esse tempo de permanência pode permitir que uma fração do composto seja transportada até a estratosfera, onde a maior disponibilidade de radiação ultravioleta de menor comprimento de onda favorece processos fotoquímicos capazes de promover sua transformação. A fotodissociação do halotano pode envolver a ruptura das ligações C–Br e C–Cl, levando à formação de espécies halogenadas reativas. Uma vez liberadas na estratosfera, espécies contendo cloro e bromo podem participar de ciclos catalíticos de destruição do ozônio, nos quais moléculas de O_3 são convertidas em O_2 enquanto as espécies halogenadas são regeneradas e permanecem disponíveis para novos ciclos reacionais (MOLINA; ROWLAND, 1974; SOLOMON, 1999; SEINFELD; PANDIS, 2016).

O transporte de compostos halogenados da troposfera para a estratosfera ocorre predominantemente por meio da circulação atmosférica em regiões

tropicais, podendo ser favorecido por movimentos convectivos que transportam massas de ar para a alta troposfera. Dessa forma, emissões próximas à superfície podem estabelecer uma conexão entre processos de transporte atmosférico, transformação fotoquímica e química do ozônio estratosférico (IPCC, 2013).

Uma fração do halotano emitido na superfície pode permanecer na atmosfera por tempo suficiente para escapar parcialmente da remoção pela reação com radicais OH e alcançar a estratosfera. Estimativas anteriores atribuíram ao composto um tempo de vida troposférico de aproximadamente dois anos, enquanto cálculos de transporte indicaram que uma parcela dos anestésicos voláteis emitidos pode atingir altitudes estratosféricas (BROWN *et al*., 1989; LANGBEIN *et al*., 1999).

Nessas regiões, a interação do halotano com a radiação ultravioleta de menor comprimento de onda pode promover processos de fotoabsorção e fotodissociação. Ferreira da Silva et al. (2015), a partir de medidas absolutas de fotoabsorção no ultravioleta de vácuo e cálculos de estrutura eletrônica, avaliaram a fotólise atmosférica do halotano entre 20 e 50 km de altitude. Os autores identificaram estados eletrônicos dissociativos associados às transições nBr → σ*(C–Br) e nCl → σ*(C–Cl), diretamente relacionadas às ligações C–Br e C–Cl. A população desses estados pode favorecer a ruptura dessas ligações e a liberação de espécies contendo bromo e cloro, conferindo ao halotano relevância para processos fotoquímicos associados à química do ozônio estratosférico (FERREIRA DA SILVA *et al*., 2015).

A transformação atmosférica do halotano também pode ser influenciada pelas condições meteorológicas, geográficas e fotoquímicas do ambiente. A disponibilidade de radiação solar, vapor d’água e espécies precursoras de radicais hidroxila varia com a latitude, a altitude, a estação do ano e a composição química

da atmosfera, produzindo diferenças espaciais e temporais na capacidade oxidativa troposférica (ATKINSON, 2000; WAYNE, 2000).

Em regiões de maior atividade fotoquímica, concentrações mais elevadas de OH podem favorecer a remoção de compostos susceptíveis à oxidação por esse radical, enquanto condições de menor atividade fotoquímica pode reduzir a eficiência dessa via de transformação. No caso do halotano, cuja degradação troposférica envolve a reação com OH, essas variações podem influenciar sua distribuição e seu tempo de permanência em diferentes regiões atmosféricas. Dessa forma, seu destino ambiental deve ser compreendido como resultado da interação entre reatividade química, radiação solar, composição atmosférica e processos de transporte, e não como uma propriedade uniforme em toda a atmosfera (MOLINA; ROWLAND, 1974; SOLOMON, 1999; SEINFELD; PANDIS, 2016).

Além dos processos associados à química estratosférica, o halotano também está sujeito à transformação na troposfera, principalmente por reação com radicais hidroxila (OH). Essa via constitui um importante mecanismo de remoção atmosférica do composto e inicia uma sequência de reações oxidativas envolvendo intermediários radicalares e produtos de degradação subsequentes. Embora a oxidação troposférica de compostos orgânicos esteja inserida em uma química complexa envolvendo espécies radicalares e oxidantes atmosféricos, os efeitos específicos do halotano devem ser discutidos com base nas vias de transformação diretamente estabelecidas para essa molécula. Sua relevância ambiental na troposfera está associada principalmente ao controle de seu tempo de vida atmosférico pela reação com OH, à formação de produtos de degradação e à contribuição de suas emissões para os efeitos radiativos atmosféricos (BROWN *et al*., 1989; LANGBEIN *et al*., 1999).

A compreensão dos mecanismos de fotodissociação em halogenados como o halotano tem avançado com o uso de técnicas experimentais de imagem e feixes moleculares orientados, em paralelo com modelagem teórica detalhada. No trabalho de Che *et al*. (2020), a fotodissociação UV do halotano em 234 nm foi investigada em um feixe molecular focalizado, revelando a competição entre a clivagem das ligações C–Br e C–Cl. Apesar da ligação C–Cl ser mais forte, os autores observaram que a produção de fragmentos de Cl é até duas vezes mais eficiente que a de Br, indicando que fatores dinâmicos, como acoplamentos não adiabáticos entre superfícies eletrônicas excitadas, influenciam fortemente a seletividade da quebra (CHE *et al*., 2020; BARBATTI, 2011; ZEWAIL, 2000).

A compreensão dos mecanismos de fotodissociação de compostos halogenados, como o halotano, tem avançado por meio da combinação de técnicas experimentais capazes de caracterizar a dinâmica dos fotofragmentos com abordagens teóricas voltadas à descrição dos estados eletrônicos e dos processos não adiabáticos. No trabalho de Che *et al*. (2020), a fotodissociação UV do halotano em 234 nm foi investigada utilizando um feixe molecular focalizado por um campo eletrostático hexapolar, permitindo caracterizar as distribuições angulares e de velocidade dos fragmentos atômicos de cloro e bromo. Apesar da maior energia de dissociação da ligação C–Cl em relação à ligação C–Br, os autores observaram uma razão de rendimento Cl/Br de aproximadamente 2. Esse comportamento foi atribuído à interação não adiabática entre as superfícies eletrônicas dissociativas nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl), demonstrando que a seletividade da ruptura de ligações após a fotoexcitação não é determinada exclusivamente por critérios energéticos, mas também pela dinâmica das superfícies eletrônicas envolvidas (SAHA, *et al,* 2013).

Ferreira da Silva *et al*. (2015) investigaram os estados eletrônicos do halotano por meio da combinação entre cálculos *ab initio*, radiação síncrotron no ultravioleta de vácuo e espalhamento eletrônico. Os autores atribuíram as bandas

de absorção próximas de 6,1 e 7,5 eV às transições σ*(C–Br)←nBr e σ*(C–Cl)←nCl, respectivamente, mostrando que a excitação eletrônica pode acessar diretamente superfícies dissociativas associadas às ligações C–Br e C–Cl. Esse resultado amplia a interpretação da fotodissociação do halotano, pois demonstra que a seletividade entre os canais de ruptura não depende apenas da força relativa das ligações, mas também da energia de excitação e da natureza dos estados eletrônicos populados. Portanto, a razão de ramificação observada experimentalmente deve ser analisada à luz da estrutura eletrônica excitada da molécula, considerando a competição entre superfícies dissociativas e possíveis caminhos de relaxação não adiabática.

Um resultado complementar foi relatado por Yokoyama, Takayanagi e Fujisawa (1995), ao investigarem a fotodissociação de um composto bromoclorofluorado estruturalmente relacionado ao halotano em 157 e 193 nm. Os autores observaram que, em 157 nm, as clivagens C–Cl e C–Br ocorrem de forma competitiva, porém com razão de ramificação C–Cl:C–Br = 1,0:0,3, evidenciando a ruptura preferencial da ligação C–Cl, apesar de sua maior energia de dissociação em relação à C–Br. Em contraste, na excitação em 193 nm, apenas a ruptura C–Br foi observada na superfície repulsiva excitada. Esses resultados demonstram que a seletividade da fotodissociação em halogenados não é determinada exclusivamente pela força relativa das ligações, mas depende do comprimento de onda, da superfície eletrônica acessada e dos canais de relaxação envolvidos após a absorção de fótons (YOKOYAMA; TAKAYANAGI; FUJISAWA, 1995).

Em um estudo relacionado, Kawamata *et al*. (2022) analisaram a fotodissociação de um análogo halogenado ($CF_2ClCHFI$) utilizando *slice imaging* e feixe molecular orientado por hexapolo. Os resultados mostraram que a excitação a 267 nm promove predominantemente a ruptura da ligação C–I, gerando átomos de iodo em diferentes estados de spin-órbita. O radical resultante,

$CF_2ClCHF^{\cdot}$, pode sofrer fragmentação secundária pela ruptura da ligação C–Cl, liberando átomos de cloro. Essa rota evidencia que a energia absorvida nem sempre é totalmente canalizada para a primeira clivagem, podendo alimentar processos subsequentes de dissociação, e reforça a importância das superfícies de energia repulsivas nσ* na governança da dinâmica fotoquímica (KAWAMATA *et al*., 2022; BARBATTI, 2011).

Complementando esse cenário, Casavola *et al*. (2025) demonstraram experimental e teoricamente que a fotofragmentação do halotano envolve não apenas a clivagem direta de ligações, mas também processos de migração de halogênio. Nesse caso, fragmentos como $CHClF^+$ e $CHBrF^+$ foram observados, indicando que átomos de flúor do grupo CF_3 podem migrar para o centro carbônico vizinho durante a fragmentação ionizante. Cálculos de energia de aparecimento e superfícies de transição confirmaram dois caminhos possíveis, sendo um deles energeticamente mais favorável (TS2), no qual a ejeção inicial de Br é seguida pela migração de F. Esse resultado amplia a visão tradicional da fotodissociação, ao mostrar que rearranjos intramoleculares de halogênios ocorrem em paralelo à clivagem das ligações primárias (CASAVOLA *et al*., 2025; CHE *et al*., 2020; BARBATTI, 2011).

Esses estudos, em conjunto, demonstram que a fotodissociação do halotano e de moléculas halogenadas análogas não pode ser explicada apenas pelo critério energético das ligações mais fracas. Embora a energia de dissociação das ligações C–X forneça uma primeira indicação da estabilidade molecular, a distribuição final dos fragmentos depende também da natureza dos estados eletrônicos acessados, da energia de excitação, da competição entre superfícies dissociativas e dos cruzamentos não adiabáticos envolvidos no processo. Nesse contexto, transições eletrônicas associadas diretamente às ligações C–Br e C–Cl podem favorecer canais específicos de ruptura, enquanto efeitos de orientação molecular, redistribuição eletrônica e possíveis processos de migração de halogênios

modulam a razão de ramificação observada experimentalmente. Esses achados são fundamentais para compreender como compostos halogenados interagem com a radiação em ambientes atmosféricos, aquosos e biológicos, onde podem participar da degradação do ozônio ou gerar espécies reativas com potencial tóxico (BARBATTI, 2011; CASAVOLA *et al*., 2025; CHE *et al*., 2020; FERREIRA DA SILVA *et al*., 2015; KAWAMATA *et al*., 2022; ZEWAIL, 2000).

Assim, o estudo do halotano em contexto atmosférico evidencia sua dupla natureza química. Por um lado, sua estabilidade relativa e volatilidade favorecem a persistência ambiental e o transporte a longas distâncias; por outro, sua estrutura halogenada permite a formação de radicais contendo cloro e bromo após processos de ativação fotoquímica. Assim, elucidar seus mecanismos de transformação é essencial para compreender como essa molécula pode contribuir para rotas atmosféricas envolvendo espécies halogenadas reativas, incluindo processos associados à depleção da camada de ozônio. (IPCC, 2013; MOLINA; ROWLAND, 1974).

1.4.6 Interações Biológicas e Mecanismos de Metabolização do Halotano

Devido à sua natureza halogenada e à elevada lipossolubilidade, o halotano apresenta elevada afinidade por compartimentos biológicos hidrofóbicos, propriedade relacionada à sua distribuição tecidual e historicamente correlacionada à sua elevada potência anestésica. Após a inalação, o composto alcança os alvéolos pulmonares e é transferido para o sangue de acordo com o gradiente de pressão parcial estabelecido entre o gás alveolar e a circulação pulmonar. Sua solubilidade relativamente elevada no sangue favorece maior captação pelo compartimento sanguíneo, tornando a elevação da pressão parcial alveolar e cerebral mais lenta e, consequentemente, prolongando a indução e a

recuperação quando comparadas às observadas para anestésicos inalatórios menos solúveis (GYORFI; KIM, 2023; WANG *et al*., 2013).

Aproximadamente 60–80% do halotano absorvido é eliminado inalterado pelos pulmões, enquanto cerca de 20–30% podem sofrer biotransformação hepática, predominantemente por enzimas do sistema citocromo P450. A CYP2E1 desempenha papel particularmente importante na via oxidativa, que pode gerar intermediários capazes de promover a trifluoroacetilação de proteínas hepáticas. A formação desses adutos proteicos pode desencadear uma resposta imunológica em indivíduos suscetíveis, constituindo um dos principais mecanismos associados à hepatite grave induzida pelo halotano. Dessa forma, embora suas propriedades de partição influenciem a distribuição do composto no organismo, sua relevância toxicológica está particularmente associada à formação de metabólitos reativos durante a biotransformação hepática (GYORFI; KIM, 2023; WANG *et al*., 2013).

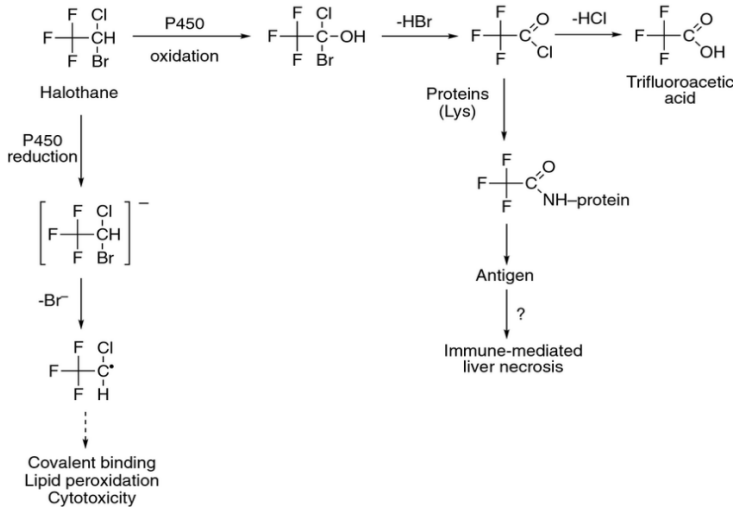
No meio biológico, a elevada lipossolubilidade do halotano favorece sua partição entre o sangue e os tecidos, com maior retenção em compartimentos que apresentam elevado conteúdo lipídico. Após a absorção pulmonar, sua distribuição é determinada principalmente pelo fluxo sanguíneo e pelos coeficientes de partição entre o sangue e os diferentes tecidos. O tecido adiposo pode atuar como reservatório temporário do anestésico, enquanto a circulação hepática expõe a molécula às enzimas responsáveis por sua biotransformação. Embora o halotano apresente menor afinidade pela água do que por tecidos ricos em lipídios, ele permanece dissolvido no sangue e nos fluidos biológicos durante seu transporte pelo organismo (NELSON; STROBEL, 1988; SPRACKLIN *et al*., 1997).

Sua disponibilidade para o metabolismo hepático não decorre apenas da lipossolubilidade, mas também da perfusão do fígado e da interação com enzimas

microssomais, especialmente aquelas pertencentes ao sistema do citocromo P450. Assim, tem-se que as propriedades físico-químicas do halotano influenciam sua distribuição e retenção tecidual, enquanto sua transformação metabólica é determinada principalmente pela atividade enzimática hepática (NELSON; STROBEL, 1988; SPRACKLIN *et al*., 1997).

O metabolismo do halotano (Figura 7) é predominantemente hepático e mediado por enzimas do citocromo P450, especialmente CYP2E1 e CYP2A6. Pela via oxidativa, ocorre a conversão do halotano em intermediários trifluoroacetilados, capazes de acilar proteínas hepáticas e formar adutos reconhecidos pelo sistema imune. Em condições de menor disponibilidade de oxigênio, a via redutiva pode favorecer a desalogenação da molécula, com geração de radicais livres e espécies halogenadas reativas. Assim, a toxicidade do halotano não decorre apenas de sua presença no organismo, mas da ativação metabólica de suas ligações carbono–halogênio e da formação de intermediários capazes de interagir quimicamente com macromoléculas celulares (KENNA; NEUBERGER; WILLIAMS, 1988; MARTIN *et al*., 1993; ELIASSON; KENNA, 1996; SPRACKLIN *et al*., 1997).

Figura 7. Ativação do halotano por desalogenação redutiva e oxidativa por enzimas P450.



Fonte: Adaptado de Rendic e Guengerich (2021).

Um dos efeitos tóxicos mais graves associados ao halotano é a chamada hepatite por halotano, uma reação idiossincrática rara, porém potencialmente fatal. Esse quadro está relacionado à bioativação hepática da molécula, especialmente pela formação de metabólitos trifluoroacetilados capazes de se ligar covalentemente a proteínas hepáticas. A formação desses adutos modifica a identidade química das macromoléculas celulares, favorecendo seu reconhecimento pelo sistema imunológico como antígenos e desencadeando resposta inflamatória intensa, com lesão e destruição de hepatócitos (ELIASSON; KENNA, 1996; KENNA; NEUBERGER; WILLIAMS, 1988; MARTIN *et al*., 1993; SPRACKLIN *et al*., 2003).

Além da formação de adutos proteicos, o metabolismo oxidativo do halotano também pode favorecer a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), intensificando o estresse oxidativo no tecido hepático. Essas espécies podem reagir com lipídios de membrana, proteínas estruturais e DNA, comprometendo a integridade celular e ampliando os danos associados à ativação metabólica do fármaco. Assim, a toxicidade hepática do halotano resulta da combinação entre processos imunomediados e oxidativos, ambos dependentes da formação de intermediários reativos durante sua biotransformação (ELIASSON; KENNA, 1996; KENNA; NEUBERGER; WILLIAMS, 1988; MARTIN *et al*., 1993; SPRACKLIN *et al*., 2003).

A ocorrência desses eventos adversos levou ao questionamento progressivo da segurança clínica do halotano, sobretudo a partir das décadas de 1970 e 1980, quando sua associação com casos de hepatite fulminante passou a ser mais documentada. Embora pouco frequente, a gravidade do quadro motivou investigações clínicas, farmacológicas e mecanísticas sobre os limites do uso seguro do anestésico. A comparação com anestésicos halogenados posteriores, como enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano, mostrou que esses compostos apresentam menor propensão à formação de metabólitos reativos e,

consequentemente, menor risco de hepatotoxicidade, contribuindo para a substituição gradual do halotano em diversos países (JAMA, 1966; KENNA; NEUBERGER, 1987; LIVERTox, 2018; MARTIN *et al*., 1993; NEUBERGER; KENNA, 1987; RAY, 1991).

As interações biológicas e os mecanismos de metabolização do halotano exemplificam como uma molécula pode reunir avanços clínicos importantes e riscos toxicológicos significativos. A compreensão de sua bioativação, da formação de adutos trifluoroacetilados e da geração de ROS não apenas esclarece sua hepatotoxicidade, mas também fornece base para avaliar a segurança de anestésicos halogenados estruturalmente relacionados. Assim, o legado do halotano ultrapassa sua importância histórica na anestesiologia, consolidando-se também como modelo para estudos sobre metabolismo, toxicidade hepática e desenvolvimento racional de anestésicos inalatórios mais seguros (GUT, 1993; LIVERTox, 2018; MARTIN *et al*., 1993).

Além disso, estudos sobre a solubilidade e a distribuição do halotano no sangue humano demonstram que diferentes constituintes sanguíneos participam de sua solubilização e transporte. Pang, Reid e Brooks (1980) observaram que a hemoglobina, a albumina, as membranas eritrocitárias e os triglicerídeos contribuem significativamente para a solubilidade do halotano no sangue total. Particularmente, os resultados obtidos para membranas de hemácias e estruturas ricas em triglicerídeos, como quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), indicaram que o halotano é preferencialmente solubilizado em regiões hidrofóbicas. Esses resultados reforçam o caráter lipofílico da molécula e demonstram que sua distribuição no sangue não depende exclusivamente da fase aquosa do plasma, mas também de sua interação com proteínas, membranas celulares e componentes lipídicos (PANG; REID; BROOKS, 1980).

1.5 ÁCIDO ASCÓRBICO: ASPECTOS ESTRUTURAIS, BIOLÓGICOS E FOTOQUÍMICOS

1.5.1 Histórico e Importância Biológica da Vitamina C

A vitamina C, também denominada ácido ascórbico, é um micronutriente amplamente investigado devido às suas funções biológicas e à importância que adquiriu na história da medicina e da nutrição. Seu reconhecimento está associado às tentativas de prevenção do escorbuto, doença frequente entre marinheiros e populações submetidas a dietas pobres em alimentos frescos. Entre suas manifestações clínicas estavam sangramentos, debilidade acentuada e, nos quadros mais graves, morte. A constatação de que o consumo de frutas cítricas reduzia a ocorrência da doença antecedeu a identificação e o isolamento do ácido ascórbico, constituindo uma etapa importante para o estabelecimento da relação entre alimentação, deficiência nutricional e saúde (CARPENTER, 1986; HUGHES, 1975; CERULLO *et al*., 2020).

Nas primeiras décadas do século XX, o avanço das pesquisas em bioquímica e nutrição permitiu o isolamento e a caracterização do composto responsável pela prevenção do escorbuto. Em 1928, *Albert Szent-Györgyi* isolou das glândulas suprarrenais uma substância que denominou ácido hexurônico, embora sua atividade vitamínica ainda não estivesse plenamente estabelecida. Em 1932, *Charles Glen King* e seus colaboradores isolaram o fator antiescorbútico e concluíram que ele correspondia ao ácido hexurônico previamente obtido por Szent-Györgyi. No ano seguinte, Norman Haworth e sua equipe determinaram a estrutura química do composto, que passou a ser denominado ácido ascórbico, e contribuíram para sua síntese laboratorial (SZENT-GYÖRGYI, 1937; COMBS; MCCLUNG, 2017).

A relevância dessas descobertas foi reconhecida em 1937, quando Szent-Györgyi recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina por seus estudos sobre processos de oxidação biológica, com referência especial à vitamina C, enquanto Haworth recebeu parte do Prêmio Nobel de Química por suas investigações sobre carboidratos e a estrutura da vitamina C. Esses avanços estabeleceram as bases químicas e bioquímicas para a compreensão da atividade antiescorbútica do ácido ascórbico e de sua importância para a saúde humana (SZENT-GYÖRGYI, 1937; COMBS; MCCLUNG, 2017).

Biologicamente, a vitamina C desempenha funções centrais em diversos processos metabólicos. Sua principal atuação é como cofator em reações de hidroxilação, indispensáveis para a síntese de colágeno, proteína estrutural fundamental para a integridade de tecidos como pele, cartilagens e ossos. A deficiência desse micronutriente compromete a formação adequada de fibras colágenas, explicando os sintomas clássicos do escorbuto (NAIDU, 2003).

Além de seu papel estrutural, a vitamina C é amplamente reconhecida por sua atividade antioxidante. Sua capacidade de doar elétrons lhe permite neutralizar espécies reativas de oxigênio (ROS), protegendo lipídios, proteínas e ácidos nucleicos de danos oxidativos. Essa função a torna essencial para a manutenção do equilíbrio redox celular e para a proteção contra processos degenerativos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1985; CARR; MAGGINI, 2017).

Outro aspecto relevante da vitamina C é sua interação sinérgica com outros antioxidantes. Ela atua na regeneração da vitamina E e na manutenção da glutationa em seu estado reduzido, fortalecendo as defesas antioxidantes do organismo. Essa função integrativa amplia sua importância no contexto fisiológico, posicionando-a como peça-chave no sistema de proteção contra o estresse oxidativo (JACOB; SOTOUDEH, 2002; DUARTE; LUNEC, 2005).

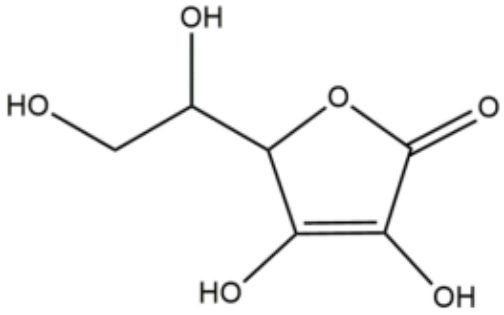
Do ponto de vista histórico-social, a consolidação do conhecimento sobre a vitamina C teve grande impacto na saúde pública. A suplementação desse nutriente e a recomendação de dietas ricas em frutas e vegetais contribuíram para erradicar o escorbuto em várias regiões do mundo. Atualmente, sua relevância se estende para além da prevenção de deficiências, sendo associada à modulação da resposta imune e à redução de riscos de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (CARR; MAGGINI, 2017; PADAYATTY *et al*., 2003).

A da vitamina C, desde a sua identificação como fator essencial contra o escorbuto até sua consolidação como nutriente vital para a saúde humana, evidencia a importância da integração entre observações clínicas, estudos bioquímicos e aplicações médicas. Essa história reforça o valor do ácido ascórbico não apenas como micronutriente, mas como um exemplo paradigmático da evolução do conhecimento científico em benefício da saúde da humanidade (COMBS; MCCLUNG, 2017; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

1.5.2 Estrutura Química e Propriedades Fundamentais da Vitamina C

A vitamina C, quimicamente conhecida como ácido L-ascórbico (Figura 8), possui fórmula molecular $C_6H_8O_6$ e estrutura característica de uma lactona com múltiplos grupos hidroxila. Sua conformação cíclica confere alta polaridade e solubilidade em água, permitindo que desempenhe funções essenciais em meios biológicos. A presença de hidroxilas e da função enólica torna a molécula altamente versátil, apta a participar de diversas reações redox (CARPENTER, 1986; HUGHES, 1975).

Figura 8. Estrutura química da vitamina C.



Fonte: Elaborada pelo Autor, 2026.

Uma de suas principais características químicas é o caráter ácido, relacionado à presença de grupos hidroxila que podem perder prótons em condições fisiológicas. O ácido ascórbico apresenta dois valores de pKa (4,2 e 11,6), indicando que, em pH fisiológico, encontra-se majoritariamente na forma monoaniônica. Essa propriedade influencia diretamente sua capacidade de atravessar membranas e de interagir com diferentes biomoléculas (SZENT-GYÖRGYI, 1937; COMBS; MCCLUNG, 2017).

A função antioxidante da vitamina C está intimamente relacionada à sua estrutura química e à facilidade com que a molécula participa de reações de oxirredução. A presença do sistema enediol confere ao ácido ascórbico elevada capacidade de doar elétrons e átomos de hidrogênio a radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS), neutralizando espécies oxidantes antes que causem danos a biomoléculas essenciais. Durante esse processo, o ácido ascórbico é oxidado inicialmente ao radical ascorbil e, posteriormente, ao ácido dehidroascórbico (DHA), sua forma oxidada. A possibilidade de regeneração dessas espécies por sistemas redutores celulares estabelece um ciclo redox eficiente, fundamental para a proteção contra o estresse oxidativo e para a manutenção da homeostase celular (JACOB; SOTOUDEH, 2002; NAIDU, 2003).

Do ponto de vista estrutural, a estabilidade da vitamina C é fortemente dependente do meio em que se encontra. Em solução aquosa, a molécula apresenta elevada sensibilidade a fatores como pH, temperatura, presença de oxigênio dissolvido, exposição à luz e íons metálicos de transição, especialmente ferro e cobre. Esses fatores podem acelerar sua degradação oxidativa, reduzindo sua disponibilidade química e biológica. Esse comportamento é particularmente importante porque a vitamina C é amplamente utilizada em alimentos, suplementos, cosméticos e formulações farmacêuticas, nos quais a manutenção de sua estabilidade é essencial para preservar sua atividade antioxidante. Assim, compreender como o meio aquoso influencia sua estrutura e suas interações intermoleculares torna-se fundamental para melhorar estratégias de conservação, formulação e biodisponibilidade (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015; CARR; MAGGINI, 2017).

Outro aspecto relevante é a relação direta entre estrutura química e função biológica. Os grupos hidroxila presentes na molécula contribuem para sua solubilidade em água, para sua capacidade redox e para sua atuação como cofator em enzimas dependentes de ferro e cobre. Entre essas enzimas, destacam-se aquelas envolvidas em reações de hidroxilação, essenciais para a biossíntese e estabilização do colágeno. Nessas reações, o ácido ascórbico ajuda a manter os íons metálicos em estados de oxidação adequados ao funcionamento enzimático, permitindo a formação correta de fibras de colágeno e a manutenção de tecidos conjuntivos. Essa relação explica por que sua deficiência compromete processos de cicatrização, integridade vascular e resistência tecidual, estando associada ao desenvolvimento do escorbuto (JACOB; SOTOUDEH, 2002; DUARTE; LUNEC, 2005).

A natureza hidrossolúvel da vitamina C também é determinante para sua distribuição e disponibilidade no organismo. Diferentemente das vitaminas lipossolúveis, o ácido ascórbico não é armazenado em grandes quantidades em

compartimentos adiposos, sendo distribuído principalmente em meios aquosos, como plasma, fluido intracelular e espaços extracelulares. Essa característica favorece sua rápida mobilização metabólica, mas também contribui para sua eliminação renal quando presente em excesso. Por isso, a manutenção de concentrações adequadas depende de ingestão regular por meio da dieta ou suplementação. Esse comportamento reforça a importância da solubilidade, do transporte e da estabilidade química da vitamina C para sua efetividade fisiológica (CARR; MAGGINI, 2017; PADAYATTY *et al*., 2003).

A estrutura química e as propriedades fundamentais da vitamina C explicam simultaneamente sua relevância biológica e seus desafios tecnológicos. A combinação entre hidrossolubilidade, capacidade redox, sensibilidade à oxidação e dependência do meio torna o ácido ascórbico uma molécula particularmente interessante para estudos que relacionam estrutura, estabilidade e função. Em sistemas biológicos, essas propriedades sustentam sua atuação antioxidante e enzimática; em formulações químicas, alimentícias e farmacêuticas, determinam sua estabilidade, conservação e biodisponibilidade. Assim, compreender a vitamina C em nível molecular permite integrar aspectos bioquímicos, físico-químicos e aplicados, reforçando sua importância para a saúde, a nutrição e o desenvolvimento de formulações mais estáveis e eficientes (COMBS; MCCLUNG, 2017; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

1.5.3 Funções Biológicas e Relevância Fisiológica da Vitamina C

A vitamina C exerce funções indispensáveis no metabolismo humano, consolidando-se como um dos micronutrientes mais versáteis e essenciais para a manutenção da saúde. Sua atuação vai além da prevenção de deficiências nutricionais, pois envolve processos bioquímicos, fisiológicos e regulatórios fundamentais para a homeostase celular e tecidual. Por sua elevada capacidade redutora e por sua participação em reações enzimáticas específicas, o ácido

ascórbico atua tanto como antioxidante quanto como cofator metabólico, conectando estrutura química, estabilidade redox e função biológica (COMBS; MCCLUNG, 2017; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015; PAVLOVIC, 2023).

Uma de suas principais funções ocorre como cofator de enzimas dependentes de ferro e cobre, especialmente aquelas envolvidas em reações de hidroxilação. Esse papel é crucial para a síntese e maturação do colágeno, proteína estrutural responsável pela firmeza, elasticidade e resistência de tecidos como pele, ossos, cartilagem, vasos sanguíneos e gengivas. A vitamina C contribui para manter os íons metálicos desses sistemas enzimáticos em estados redox adequados, permitindo a atividade catalítica necessária à hidroxilação de resíduos de prolina e lisina. Quando há deficiência, a síntese de colágeno torna-se prejudicada, resultando em fragilidade capilar, sangramentos gengivais, dor articular, alterações cutâneas e dificuldade de cicatrização, manifestações características do escorbuto (LI; SCHELLHORN, 2007; PETERKOFSKY, 1991).

A vitamina C também participa do metabolismo de aminoácidos, lipídios e neurotransmissores. Ela é necessária para a biossíntese de carnitina, molécula responsável pelo transporte de ácidos graxos de cadeia longa para o interior das mitocôndrias, onde são oxidados para produção de energia. Sua disponibilidade influencia processos associados ao metabolismo energético e à função muscular. Além disso, o ácido ascórbico participa da conversão de dopamina em norepinefrina, atuando como cofator em reações importantes para o funcionamento do sistema nervoso e para a regulação de respostas neuroendócrinas. Essas funções demonstram que sua importância metabólica vai além da ação antioxidante, alcançando vias essenciais de produção de energia e sinalização celular (CERULLO *et al*., 2020; JACOB; SOTOUDEH, 2002; LYKKESFELDT; CARR, 2023; NAIDU, 2003).

Sua função antioxidante constitui outro aspecto central de sua relevância biológica. Como agente redutor, o ácido ascórbico pode doar elétrons a espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres, reduzindo sua reatividade e limitando danos oxidativos a lipídios de membrana, proteínas e ácidos nucleicos. Essa atividade é especialmente importante em tecidos metabolicamente ativos e expostos a altos fluxos de oxigênio, nos quais a geração de espécies reativas é contínua. Ao contribuir para o controle do estresse oxidativo, a vitamina C participa da proteção celular contra processos inflamatórios, degenerativos e lesões associadas ao desequilíbrio redox (CARR; FREI, 1999; FREI *et al*., 2001; TRABER; FREI; BECKMAN;2001).

Além de atuar diretamente na neutralização de espécies oxidantes, a vitamina C participa da regeneração de outros antioxidantes endógenos e lipossolúveis, como a vitamina E e a glutationa. Esse efeito sinérgico é importante porque amplia a capacidade antioxidante global do organismo, permitindo que diferentes sistemas de defesa redox atuem de maneira integrada em compartimentos aquosos e lipídicos. Assim, o ácido ascórbico contribui para manter antioxidantes em suas formas reduzidas e funcionalmente ativas, fortalecendo a proteção celular em situações de maior demanda metabólica, inflamação, exposição a poluentes ou aumento da produção de radicais livres (MAY, 1999; PADAYATTY; LEVINE, 2016).

No sistema imunológico, a vitamina C exerce funções relacionadas tanto à defesa inata quanto à resposta adaptativa. Ela contribui para a integridade da barreira epitelial, favorece a proliferação e diferenciação de linfócitos e potencializa a atividade de fagócitos, incluindo quimiotaxia, fagocitose e eliminação de patógenos. Também participa da modulação de mediadores inflamatórios e auxilia na resolução do processo inflamatório, evitando respostas exacerbadas que possam causar dano tecidual. Essas funções explicam sua associação com o fortalecimento da imunidade, embora seus efeitos dependam do

estado nutricional, da condição fisiológica e do grau de estresse oxidativo do indivíduo (HEMILÄ, 2017; WINTERGERST; MAGGINI; HORNIG, 2006).

A vitamina C se destaca não apenas como micronutriente essencial, mas como moduladora de processos bioquímicos e fisiológicos que sustentam a homeostase do organismo. Sua relevância envolve funções estruturais, como a síntese de colágeno, funções metabólicas, como a biossíntese de carnitina e norepinefrina, e funções protetoras, relacionadas à defesa antioxidante e imunológica. Essa multiplicidade de ações justifica o interesse científico contínuo em compreender como sua estrutura, estabilidade, biodisponibilidade e interação com o meio influenciam suas funções no organismo humano (LYKKESFELDT; MICHELS; FREI, 2014; PADAYATTY; LEVINE, 2016).

1.5.4 Solvatação Biológica e Estabilidade em Meio Aquoso da Vitamina C

A vitamina C é uma molécula altamente hidrossolúvel, característica diretamente relacionada à sua estrutura química rica em grupos hidroxila e ao caráter enediol. Essa configuração favorece a formação de ligações de hidrogênio com a água, permitindo que o ácido ascórbico seja eficientemente solvatado e distribuído em compartimentos aquosos do organismo, como plasma, fluido intersticial e meio intracelular. Essa elevada solubilidade é essencial para sua atuação metabólica e antioxidante, pois facilita o transporte até tecidos metabolicamente ativos e permite sua participação rápida em reações redox. No entanto, a mesma exposição ao meio aquoso que favorece sua biodisponibilidade também contribui para sua instabilidade química, uma vez que a solvatação em água aumenta sua susceptibilidade a processos oxidativos, fotodegradação e reações catalisadas por metais (PADAYATTY *et al*., 2003; LYKKESFELDT; CARR, 2023; CERULLO *et al*., 2020).

Em solução aquosa, a estabilidade da vitamina C é fortemente dependente do pH. Em meios mais ácidos, o ácido ascórbico tende a apresentar maior estabilidade relativa, enquanto em condições neutras ou alcalinas sua degradação é acelerada. Esse comportamento está associado à ionização da molécula e ao aumento de sua susceptibilidade à oxidação, levando à formação de ácido dehidroascórbico (DHA), sua principal forma oxidada. Embora o DHA ainda possa ser reconvertido a ácido ascórbico por sistemas redutores celulares, ele é quimicamente menos estável e pode sofrer hidrólise irreversível, formando produtos como o ácido 2,3-dicetogulônico, que não apresenta atividade vitamínica. Assim, o pH do meio atua como um fator determinante para a conservação da atividade biológica da vitamina C em sistemas aquosos e formulações (DEUTSCH, 1998; LEE; KADER, 2000; LYKKESFELDT; MICHELS; FREI, 2014; CERULLO *et al*., 2020).

Outro fator relevante para sua degradação é a presença de luz e oxigênio dissolvido. A exposição à radiação ultravioleta ou visível pode acelerar processos foto-oxidativos, favorecendo a transferência de elétrons e a formação de intermediários reativos. Da mesma forma, o oxigênio dissolvido participa de reações redox que intensificam a conversão do ácido ascórbico em DHA e em produtos de degradação secundários. Esse comportamento explica a necessidade de proteger soluções de vitamina C do contato prolongado com o ar e da exposição à luz, especialmente em contextos laboratoriais, alimentícios, farmacêuticos e cosméticos. Em formulações líquidas, essas condições são particularmente críticas, pois a combinação entre água, oxigênio e radiação pode reduzir rapidamente a concentração ativa do composto (BENZIE; STRAIN, 1996; BRAUSE, 2003).

Íons metálicos de transição, como ferro e cobre, também exercem forte influência sobre a estabilidade da vitamina C em meio aquoso. Esses metais podem atuar como catalisadores de reações de oxirredução, acelerando a oxidação

do ácido ascórbico e favorecendo a formação de espécies reativas de oxigênio. Tal processo é relevante tanto do ponto de vista biológico quanto tecnológico, pois pode reduzir a disponibilidade da vitamina e, simultaneamente, contribuir para danos oxidativos em biomoléculas. Em sistemas biológicos, esse efeito depende do controle da disponibilidade de metais livres; em formulações comerciais, costuma-se empregar agentes quelantes para minimizar a catálise metálica e prolongar a estabilidade do produto. Com isso, tem-se, que a interação entre vitamina C, água e metais de transição constitui um ponto central para compreender sua degradação oxidativa (KHAN; MARTELL, 1967; BUETTNER, 1993; TIMOSHNIKOV *et al*., 2020).

Do ponto de vista biológico, a solvatação da vitamina C em fluidos corporais é indispensável para sua biodisponibilidade. Sua distribuição nos compartimentos aquosos do organismo assegura o fornecimento contínuo a tecidos com alta demanda metabólica, como fígado, rins, cérebro e glândulas adrenais. Entretanto, por ser hidrossolúvel, o ácido ascórbico não é armazenado em grandes quantidades em tecidos lipídicos e pode ser rapidamente eliminado pela via renal quando presente em excesso. Além disso, sua susceptibilidade à oxidação em solução contribui para a necessidade de reposição contínua por meio da dieta, já que o organismo humano não sintetiza vitamina C. Assim, sua efetividade fisiológica depende de um equilíbrio entre absorção, distribuição, estabilidade, reciclagem redox e excreção (PADAYATTY; LEVINE, 2016; LYKKESFELDT; POULSEN, 2010).

Essa instabilidade em meio aquoso também representa um desafio significativo para as indústrias farmacêutica, alimentícia e cosmética. Em suplementos, sucos, cremes, séruns e formulações injetáveis, a degradação do ácido ascórbico compromete a eficácia, reduz a concentração do princípio ativo e pode alterar características sensoriais e físico-químicas do produto. Por isso, diferentes estratégias de estabilização têm sido empregadas, incluindo controle de

pH, redução da exposição ao oxigênio, proteção contraluz, uso de embalagens apropriadas, adição de agentes quelantes, encapsulamento em sistemas nanoestruturados ou lipossomais e emprego de derivados mais estáveis, como ascorbato de sódio, fosfato de ascorbila e palmitato de ascorbila. Essas abordagens buscam preservar a atividade antioxidante da molécula e aumentar sua vida útil em formulações comerciais (HU *et al*., 2025).

Com isso, tem-se, que solvatação biológica e a estabilidade aquosa da vitamina C revelam um equilíbrio delicado entre funcionalidade e vulnerabilidade química. A mesma hidrossolubilidade que permite sua ampla distribuição em fluidos corporais e sua rápida atuação antioxidante também favorece processos de oxidação e degradação em meio aquoso. Compreender esse equilíbrio é essencial para interpretar sua biodisponibilidade, sua função redox e sua conservação em formulações. Assim, o estudo molecular da vitamina C em água não se limita à descrição de sua solubilidade, mas envolve a análise de como o ambiente aquoso regula sua estabilidade, sua atividade biológica e seu potencial de aplicação em saúde, nutrição e tecnologia farmacêutica (LYKKESFELDT; POULSEN, 2010; PADAYATTY; LEVINE, 2016).

1.5.5 Perspectivas Teóricas sobre Estrutura, Solvatação e Estabilidade da Vitamina C

As investigações teóricas sobre a vitamina C têm avançado com o uso de métodos computacionais, permitindo descrever com maior detalhe sua estrutura, reatividade, estabilidade e interação com ambientes aquosos e biológicos. A modelagem molecular, nesse caso, permite conectar propriedades eletrônicas, organização do solvente e mecanismos redox associados ao ácido ascórbico. Estudos baseados em dinâmica molecular clássica mostraram que a presença da vitamina C em água pode perturbar a rede de ligações de hidrogênio do solvente, modificando a organização local da camada de hidratação e as propriedades

dinâmicas da água ao redor do soluto. Esses resultados indicam que o comportamento da vitamina C em solução não depende apenas de sua estrutura isolada, mas também do microambiente de solvatação que estabiliza seus grupos funcionais e modula sua resposta química (COSTANZO *et al*., 2007; DEMIANENKO *et al*., 2014).

Abordagens *ab initio*, especialmente aquelas baseadas em Dinâmica Molecular de Car–Parrinello (CPMD), ampliaram a compreensão da vitamina C em meio aquoso ao permitir a descrição simultânea do movimento nuclear, da reorganização do solvente e da evolução da estrutura eletrônica. Costanzo *et al*. (2007), por exemplo, investigaram espécies ionizadas e radicalares do ácido ascórbico em solução aquosa, com atenção à distribuição da densidade de spin, aos estados de protonação e à organização das moléculas de água ao redor dos átomos de oxigênio. O estudo mostrou que a perda de prótons, a formação do ânion ascorbato e a oxidação para espécies radicalares modificam significativamente a distribuição eletrônica da molécula, alterando também seus sítios preferenciais de interação com a água. Essas mudanças influenciam a formação de ligações de hidrogênio, a estabilização das cargas e a persistência das espécies redox em solução. Portanto, o trabalho evidencia que a atividade antioxidante da vitamina C não depende apenas de sua estrutura isolada, mas da estabilização promovida pelo meio aquoso sobre seus diferentes estados iônicos, protonados e radicalares, reforçando a relação entre solvatação, transferência de prótons, transferência eletrônica e reatividade redox do ácido ascórbico (COSTANZO*, et al;* 2007).

Posteriormente, Ritacco *et al.* (2024) investigaram, por meio de cálculos de DFT e dinâmica molecular ab initio, os efeitos da solvatação e a reatividade na interface formada por água, ácido ascórbico e a superfície anatase TiO_2(101). Embora o estudo não trate do ácido ascórbico livre em solução aquosa, seus resultados são relevantes para compreender como o ambiente aquoso influencia

suas interações em sistemas interfaciais. Os autores demonstraram que o ácido ascórbico pode estabelecer uma interação estável com a superfície de TiO_2, mesmo na presença do solvente, enquanto a dinâmica da interface envolve reorganizações estruturais e processos de transferência de prótons, incluindo a formação transitória de espécies H_3O^+. Esses resultados evidenciam que a água participa ativamente da organização e da reatividade da interface, modulando as interações entre o ácido ascórbico e a superfície e contribuindo para a dinâmica dos processos de protonação e desprotonação no ambiente interfacial (RITACCO et al., 2024).

A dinâmica de prótons e das ligações de hidrogênio, Brela *et al*. (2015) aplicaram CPMD ao cristal de ácido L-ascórbico, investigando vibrações associadas aos grupos O–H e a natureza das interações intermoleculares. Os autores identificaram potenciais de duplo mínimo e caracterizaram ligações de hidrogênio de diferentes intensidades, mostrando que a mobilidade protônica e a assimetria das interações O–H desempenham papel relevante na estabilidade estrutural da vitamina C. Esses resultados são importantes porque indicam que a rede de ligações de hidrogênio não atua apenas como elemento estrutural, mas também como componente dinâmico capaz de influenciar processos de transferência protônica e reorganização conformacional (BRELA *et al*., 2015).

Mais recentemente, Jóźwiak *et al*. (2024) combinaram CPMD, cálculos DFT e espectroscopia vibracional para investigar os isômeros L- e D-ascórbico, explorando efeitos isotópicos, modos vibracionais e características estruturais associadas às ligações de hidrogênio. Essa abordagem permitiu correlacionar propriedades vibracionais com a organização molecular e a estabilidade das interações intermoleculares, reforçando a importância de métodos híbridos, teóricos e espectroscópicos, para a descrição da vitamina C em diferentes estados estruturais. Ahmed *et al*. (2020) empregaram cálculos DFT e Hartree–Fock para otimizar a geometria da molécula e estimar propriedades vibracionais, eletrônicas

e espectroscópicas, incluindo espectros FTIR, distribuição de cargas, potenciais eletrostáticos moleculares, *band gap* e espectros UV-Vis. Esses estudos mostram que descritores eletrônicos e vibracionais são fundamentais para interpretar a reatividade e os sítios preferenciais de interação do ácido ascórbico (AHMED *et al*., 2020; JÓŹWIAK *et al*., 2024).

Além das abordagens com solvente explícito, modelos de solvatação contínua também têm sido empregados para investigar propriedades redox da vitamina C e de seus derivados. O modelo SMD, por exemplo, permite estimar efeitos do solvente sobre estabilidade, energia livre e capacidade antioxidante, sendo útil para avaliar mecanismos de captura de radicais livres em diferentes meios. Embora tais modelos não descrevam diretamente a organização molecular da água ao redor do soluto, eles fornecem uma estimativa importante da contribuição média do ambiente para a estabilidade das espécies envolvidas em processos de oxirredução. Assim, a combinação entre modelos contínuos e dinâmicas com solvente explícito oferece uma visão mais completa da influência do meio sobre a atividade antioxidante da vitamina C (KLEIN *et al*., 2018; MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

Sob essa perspectiva, a integração entre dinâmica molecular, DFT, espectroscopia teórica e modelos de solvatação permite compreender o ácido L-ascórbico como um sistema molecular altamente dependente do ambiente. Sua reatividade não é determinada apenas por sua estrutura química, mas também pela organização da camada de solvatação, pela dinâmica das ligações de hidrogênio e pela estabilização eletrônica de espécies oxidadas, radicalares ou desprotonadas. A análise das flutuações protônicas e da topologia das ligações de hidrogênio mostra que a plasticidade conformacional da molécula, em escala de picossegundos, pode controlar a acessibilidade dos sítios ativos envolvidos em transferência de elétrons e prótons. Portanto, o microambiente aquoso participa

ativamente da modulação da estabilidade e da função antioxidante da vitamina C (KLEIN *et al*., 2018; MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

A modelagem da interface soluto–solvente, apoiada por descritores como densidade de carga, potenciais eletrostáticos, *band gap*, frequências vibracionais e parâmetros estruturais, permite transpor a análise da molécula isolada para condições mais próximas de sistemas reais. Ao correlacionar propriedades eletrônicas com respostas vibracionais e efeitos de solvatação implícita ou explícita, torna-se possível descrever com maior rigor os mecanismos de desprotonação, oxidação e estabilização de intermediários redox. Esse arcabouço, fundamentado na mecânica quântica e na dinâmica estatística, é essencial para interpretar a eficácia da vitamina C na neutralização de espécies reativas, uma vez que a estabilização pelo solvente pode definir a viabilidade termodinâmica e cinética dos processos antioxidantes.

1.6 OBJETIVO GERAL

Elucidar, por meio de métodos computacionais *ab initio*, os mecanismos moleculares envolvidos na fotodissociação do halotano e na solvatação aquosa do halotano e do ácido ascórbico, correlacionando estrutura eletrônica, dinâmica nuclear, estabilidade molecular e interações intermoleculares a partir de simulações de *Surface Hopping*, Dinâmica Molecular de Car–Parrinello e análises complementares de estrutura eletrônica.

1.7 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar os estados eletrônicos excitados do halotano e caracterizar suas principais propriedades espectroscópicas e eletrônicas relevantes para os processos de fotodissociação.
- Analisar os mecanismos de clivagem seletiva de ligações no halotano, identificando os canais de dissociação mais prováveis e os fatores eletrônicos e geométricos que governam sua ocorrência.
- Avaliar os processos de inversão de quiralidade associados à dinâmica fotoinduzida do halotano, discutindo sua relação com a evolução das superfícies de energia potencial e com os acoplamentos não adiabáticos.
- Caracterizar, por meio de descritores eletrônicos apropriados, os efeitos de transferência de carga, orbitais de transição natural e reorganizações de densidade associados à fotodissociação do halotano.
- Investigar a solvatação aquosa do halotano, identificando os sítios preferenciais de interação com moléculas de água e descrevendo a organização estrutural de sua camada de solvatação.

- Determinar parâmetros de solvatação do halotano em água, incluindo função de distribuição radial, número de coordenação, tempo médio de residência e descritores topológicos das interações intermoleculares.
- Estudar a solvatação aquosa do ácido ascórbico, identificando os sítios mais relevantes para interação com o solvente e os efeitos do meio sobre sua geometria e sua estabilidade local.
- Descrever a dinâmica da camada de hidratação do ácido ascórbico, com ênfase na formação, persistência e reorganização de ligações de hidrogênio em solução aquosa.
- Integrar os resultados obtidos para os diferentes sistemas, estabelecendo conexões conceituais entre reatividade fotoinduzida, solvatação, estabilidade molecular e resposta eletrônica ao ambiente.

CAPÍTULO 2

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 MECÂNICA QUÂNTICA

A mecânica quântica constitui o arcabouço teórico fundamental para a descrição do comportamento da matéria em escala atômica e molecular. Diferentemente da mecânica clássica, que trata partículas como entidades com trajetórias bem definidas, a mecânica quântica descreve elétrons, prótons e nêutrons como objetos regidos por funções de onda, cujo quadrado fornece a densidade de probabilidade de localização da partícula (DIRAC, 1981; ATKINS; FRIEDMAN, 2011).

O ponto central da mecânica quântica é a equação de Schrödinger**,** proposta em 1926, que se consolidou como um marco ao introduzir a função de onda como ferramenta essencial para descrever sistemas quânticos. Essa equação estabelece a relação entre a energia do sistema e os operadores que representam o movimento das partículas e suas interações fundamentais. Sua resolução permite obter propriedades estruturais, eletrônicas e energéticas, tanto em átomos quanto em moléculas, constituindo a base para o entendimento de ligações químicas, orbitais moleculares e processos de reatividade (LEVINE, 2014; SZABO; OSTLUND, 1996). A equação de Schrödinger, na sua versão dependente do tempo e não relativística, pode ser escrita como

$$\widehat{\mathcal{H}}\Psi(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\Psi(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R};t), \tag{1}$$

Na forma independente do tempo, pode ser escrita como:

$$\hat{H}\,\Psi(\vec{r},\vec{R}) = E\,\Psi(\vec{r},\vec{R}) \qquad \textbf{(2)}$$

Nessa equação, Ĥ corresponde ao operador Hamiltoniano, Ψ é a função de onda dependente das coordenadas eletrônicas ($\vec{r}$) e nucleares ($\vec{R}$), reunindo todas as informações necessárias para a descrição do sistema, enquanto E denota a energia total. O Hamiltoniano, por sua vez, é definido como a soma dos termos que representam a energia cinética e a energia potencial do sistema.

$$\hat{H} = -\sum_{\alpha}^{N}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\nabla_\alpha^2 - \sum_{i=1}^{n}\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{N}\sum_{i=1}^{n}\frac{1}{4\pi\,\varepsilon_0}\frac{Z_\alpha e^2}{|\vec{R}_\alpha - \vec{r}_i|}$$
$$+ \sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j>1}^{n}\frac{1}{4\pi\,\varepsilon_0}\frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{\alpha=1}^{N-1}\sum_{\beta>\alpha}^{N}\frac{1}{4\pi\,\varepsilon_0}\frac{Z_\alpha Z_\beta}{|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|}e^2 \cdot \qquad \textbf{(3)}$$

O primeiro termo à direita da Equação 3 corresponde ao operador da energia cinética dos núcleos, enquanto o segundo descreve a energia cinética dos elétrons. Nessa expressão, ħ = h/2π, sendo *h* a constante de Planck, Mα representa a massa nuclear, me a massa do elétron, e ∇² indica o operador Laplaciano aplicado às coordenadas nucleares e eletrônicas.

O terceiro termo refere-se à interação núcleo–elétron, o quarto à repulsão elétron–elétron e o quinto à repulsão núcleo–núcleo. Nessa formulação, Ze denota a carga nuclear, –e a carga do elétron e ε₀ a permissividade elétrica no vácuo. A equação de Schrödinger pode ser resolvida analiticamente para sistemas constituídos por um único elétron, como o átomo de hidrogênio e os íons hidrogenoides, a exemplo do He^{+1}. Entretanto, a presença do termo de interação núcleo–elétron acopla as coordenadas eletrônicas e nucleares, impedindo que o Hamiltoniano molecular seja decomposto, de forma exata, como uma soma de

Hamiltonianos nuclear e eletrônico completamente independentes (LEVINE, 2014; SZABO; OSTLUND, 1996).

Consequentemente, o movimento dos elétrons depende das posições dos núcleos, enquanto o movimento nuclear é influenciado pela distribuição eletrônica. Para tornar o problema tratável, emprega-se a aproximação de Born–Oppenheimer, na qual o movimento eletrônico é inicialmente resolvido considerando-se os núcleos fixos. Além disso, nos sistemas multieletrônicos, o termo de repulsão elétron–elétron introduz um problema adicional de muitas partículas, tornando necessária a utilização de métodos aproximados para a determinação da estrutura eletrônica (LEVINE, 2014; SZABO; OSTLUND, 1996).

Entretanto, a presença do termo de interação núcleo–elétron impede que o Hamiltoniano seja decomposto de forma simples como a soma de dois operadores independentes, o que torna sua resolução exata inviável para sistemas multieletrônicos.

$$(\widehat{H} = \widehat{H}_{Núcleo} + \widehat{H}_{Elétrons})$$

para sistemas multieletrônicos. Consequentemente, não podemos escrever a função de onda como um produto de duas funções

$$\Psi = \varphi(\vec{r}).\chi(\vec{R}),$$

Observa-se que parte da equação depende exclusivamente das coordenadas eletrônicas, enquanto outra está associada apenas às coordenadas nucleares. Assim, a equação de Schrödinger independente do tempo configura-se como uma equação diferencial parcial com variáveis acopladas, o que inviabiliza sua resolução pelo método de separação de variáveis. Dessa maneira, soluções analíticas exatas só são possíveis para sistemas hidrogenoides. Para contornar essa

limitação, diferentes aproximações foram propostas, entre elas a aproximação de Born–Oppenheimer, o método de Hartree–Fock e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (LEVINE, 2014; SZABO; OSTLUND, 1996).

2.2 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER (ABO)

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) constitui uma das principais abordagens da química quântica para a descrição eletrônica de sistemas moleculares e periódicos. Em aplicações usuais, seus cálculos são frequentemente realizados no contexto da aproximação de Born–Oppenheimer, na qual os movimentos eletrônico e nuclear são tratados separadamente. Nessa aproximação, considera-se que os núcleos se movem muito mais lentamente que os elétrons, em razão de sua massa significativamente maior. Assim, o termo de energia cinética nuclear é negligenciado, e a repulsão núcleo–núcleo, para posições nucleares fixas, é incorporada como um termo constante. Com isso, obtém-se uma forma simplificada do Hamiltoniano eletrônico, conforme apresentado na Equação 4,

$$\widehat{H}_{el} = -\sum_{i=1}^{n} \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{N} \sum_{i=1}^{n} \frac{1}{4\pi\,\varepsilon_0} \frac{Z_\alpha e^2}{|\vec{R}_\alpha - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>1}^{n} \frac{1}{4\pi\,\varepsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}. \quad \textbf{(4)}$$

Apesar da aproximação de Born–Oppenheimer simplificar o Hamiltoniano eletrônico, ela ainda não é suficiente para descrever sistemas polieletrônicos, pois o termo de repulsão elétron–elétron não pode ser decomposto como uma soma de Hamiltonianos de uma única partícula **($\hat{H}$_el = $\hat{h}_1 + \hat{h}_2 + \hat{h}_3 + ... + \hat{h}_n$).** Isso impossibilita escrever a função de onda total como o simples produto de funções de onda monoeletrônicas **($\Psi = \varphi_1(\vec{r}_1) \cdot \varphi_2(\vec{r}_2) \cdot ... \cdot \varphi_n(\vec{r}_n)$).** Para lidar com esse problema, novas aproximações foram propostas. Entre elas, destaca-se a formulação de Hartree–Fock (HF), que introduziu a ideia de tratar cada elétron

como se estivesse sujeito a um potencial médio gerado pelos demais elétrons e pelo núcleo.

2.3 METÓDO DE HARTREE-FOCK

A equação de Schrödinger eletrônica é resolvida no âmbito da aproximação de Born–Oppenheimer, desconsiderando-se os efeitos relativísticos. Em sua forma independente do tempo, essa equação pode ser expressa como:

$$\left[\sum_{i=1}^{n} -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{n}\sum_{\alpha=1}^{M}\frac{1}{4\pi\varepsilon_0}\frac{Z_\alpha e^2}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|} + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{4\pi\varepsilon_0}\frac{e^2}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|}\right]\psi_i(\boldsymbol{r}) = E_i(\boldsymbol{R})\psi_i(\boldsymbol{r}), \tag{5}$$

onde

$$\widehat{\mathcal{H}} \equiv \sum_{i=1}^{n} -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{n}\sum_{\alpha=1}^{M}\frac{1}{4\pi\varepsilon_0}\frac{Z_\alpha e^2}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|} + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{4\pi\varepsilon_0}\frac{e^2}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|} \tag{6}$$

é o operador hamiltoniano $\widehat{\mathcal{H}}$ do sistema. Aqui, $\boldsymbol{r} = \boldsymbol{r}_1, \boldsymbol{r}_2, \cdots, \boldsymbol{r}_n$ e $\boldsymbol{R} = \boldsymbol{R}_1, \boldsymbol{R}_2, \cdots, \boldsymbol{R}_M$ representam as coordenadas coletivas eletrônicas e nucleares, respectivamente. m representa a massa do elétron; $\hbar$ é a constante de Planck dividida por 2π; Z_α representa o número atômico do núcleo α e e representa a carga do elétron. O primeiro termo de (5) representa o operador para a energia cinética eletrônica; o segundo termo representa o operador para a energia de interação elétron-núcleo e o terceiro termo é o operador da energia de interação elétron-elétron. $\psi_i(\boldsymbol{r})$ representa a função de onda para o estado i do sistema. $E_i(\boldsymbol{R})$ é a energia do sistema para o estado $\psi_i(\boldsymbol{r})$, a qual depende parametricamente das posições nucleares $\boldsymbol{R}$. Em geral, usamos coordenadas atômicas na Equação (5), ou seja, fazemos $\hbar = m_e = 4\pi\varepsilon_0 = e = 1$:

$$\left[\sum_{i=1}^{n} -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{n}\sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|} + \sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|}\right]\psi_i(\boldsymbol{r}) = E_i(\boldsymbol{R})\psi_i(\boldsymbol{r}). \quad \textbf{(7)}$$

Devido ao termo de interação elétron-elétron,

$$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|}$$

não se pode usar o método da separação de variáveis para resolver a Equação (5). Se desprezar este termo, então pode-se escrever o hamiltoniano como uma soma de hamiltonianos monoeletrônicos:

$$\hat{\mathcal{H}} = \sum_{i=1}^{n}\left[-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|}\right] = \sum_{i=1}^{n}\hat{h}_i, \quad \textbf{(8)}$$

onde

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|}.$$

Neste caso, a função de estado pode ser escrita como um produto de funções monoeletrônicas, isto é, $\psi(\boldsymbol{r}) = \varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\cdots\varphi_n(\boldsymbol{r}_n)$. De acordo com o método da separação de variáveis para solução de equações diferenciais parciais, cada uma destas funções monoeletrônicas $\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)$ satisfaz uma equação de autovalor:

$\hat{h}_1\varphi_1(\boldsymbol{r}_1) = \epsilon_1\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)$

$\hat{h}_2\varphi_2(\boldsymbol{r}_2) = \epsilon_2\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)$

$\vdots$

$\hat{h}_n\varphi_n(\boldsymbol{r}_n) = \epsilon_n\varphi_n(\boldsymbol{r}_n).$

Neste caso, a energia total $E_i(\boldsymbol{R})$ do sistema é dada por

$$\begin{aligned}\widehat{\mathcal{H}}\psi(\boldsymbol{r}) &= \left[\sum_{i=1}^{n} h_i\right]\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\cdots\varphi_n(\boldsymbol{r}_n)\\ &= (\epsilon_1+\epsilon_2+\cdots+\epsilon_n)\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\cdots\varphi_n(\boldsymbol{r}_n)\\ &= E\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\cdots\varphi_n(\boldsymbol{r}_n) = E\psi(\boldsymbol{r}).\end{aligned}$$

Este resultado mostra que se desconsiderarmos o termo de interação elétron-elétron, então a energia total do sistema será dada por

$$E(\boldsymbol{R}) = \epsilon_1+\epsilon_2+\cdots+\epsilon_n.$$

Desse modo, nesse tipo de cálculo, os elétrons são tratados como partículas independentes, e o procedimento não possui caráter iterativo, uma vez que a equação de Schrödinger é resolvida em uma única etapa. Entretanto, a interação elétron–elétron exerce influência significativa sobre o sistema e não pode ser desconsiderada. Torna-se, portanto, necessário buscar uma solução para a equação de Schrödinger que mantenha esse termo.

Em 1927, Douglas Rayner Hartree propôs uma abordagem aproximada para o tratamento de sistemas multieletrônicos, na qual cada elétron é considerado como uma partícula que se movimenta sob a influência do campo eletrostático médio produzido pelos núcleos e pelos demais elétrons do sistema. Dessa forma, as interações entre o elétron (i) e os outros elétrons são incorporadas de maneira média, permitindo substituir o complexo problema de muitas partículas por um conjunto de equações de um elétron. Nesse modelo, a contribuição do elétron (j) para o potencial médio experimentado pelo elétron (i) pode ser representada matematicamente como:

$$\int \varphi_j^*(\boldsymbol{r}_j)\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)d\boldsymbol{r}_j.$$

O operador $\hat{h}_i^H$ de Hartree pode, então, ser escrito como:

$$\hat{h}_i^H = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|} + \sum_{j\neq i}^{n}\int \varphi_j^*(\boldsymbol{r}_j)\left|\frac{1}{|\boldsymbol{r}_j - \boldsymbol{r}_i|}\right|\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)\,d\boldsymbol{r}_j. \quad \textbf{(9)}$$

$$\hat{h}_i^H = \hat{h}_i + \hat{V}(\boldsymbol{r}_i),$$

onde define-se,

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|}$$

$$\hat{V}(\boldsymbol{r}_i) = \sum_{j\neq i}^{n}\int \varphi_j^*(\boldsymbol{r}_j)\left|\frac{1}{|\boldsymbol{r}_j - \boldsymbol{r}_i|}\right|\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)\,d\boldsymbol{r}_j = \int \sum_{j\neq i}^{n}\frac{\varphi_j^*(\boldsymbol{r}_j)\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)}{|\boldsymbol{r}_j - \boldsymbol{r}_i|}\,d\boldsymbol{r}_j = \int \frac{\rho(\boldsymbol{r})}{|\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_i|}\,d\boldsymbol{r}, \quad \textbf{(10)}$$

com $\rho(\boldsymbol{r})$ dado por

$$\rho(\boldsymbol{r}) = \sum_{j\neq i}^{n}\left|\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)\right|^2.$$

O hamiltoniano total para os n elétrons pode, então, ser escrito como:

$$\hat{\mathcal{H}}^H = \sum_{i=1}^{n}\left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|} + \sum_{j\neq i}^{n}\int \varphi_j^*(\boldsymbol{r}_j)\left|\frac{1}{|\boldsymbol{r}_j - \boldsymbol{r}_i|}\right|\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)\,d\boldsymbol{r}_j\right) = \sum_{i=1}^{n}\hat{h}_i^H. \quad \textbf{(11)}$$

Assim, tem-se que o Hamiltoniano total foi expresso como uma soma de Hamiltonianos monoeletrônicos, a função de onda total do sistema pode ser representada como o produto das funções de onda associadas a cada elétron, isto é:

$$\psi(\boldsymbol{r}) \cong \varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\cdots\varphi_n(\boldsymbol{r}_n). \quad \textbf{(12)}$$

Nessa expressão, $\psi(\boldsymbol{r})$ corresponde à função de onda total do sistema, enquanto $\boldsymbol{r}$ representa o conjunto das coordenadas de todos os elétrons. Mediante a aplicação do método de separação de variáveis, essa aproximação conduz a um conjunto de equações monoeletrônicas:

$$\begin{aligned}
\hat{h}_1^H|\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\rangle &= \varepsilon_1|\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\rangle \\
\hat{h}_2^H|\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\rangle &= \varepsilon_2|\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\rangle \\
\hat{h}_3^H|\varphi_3(\boldsymbol{r}_3)\rangle &= \varepsilon_3|\varphi_3(\boldsymbol{r}_3)\rangle \\
&\vdots \\
\hat{h}_n^H|\varphi_n(\boldsymbol{r}_n)\rangle &= \varepsilon_n|\varphi_n(\boldsymbol{r}_n)\rangle.
\end{aligned} \tag{13}$$

A energia total do sistema é dada por

$$E = \varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \cdots + \varepsilon_n.$$

As energias dos orbitais são calculadas como

$$\begin{aligned}
\varepsilon_i &= \langle\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)|\textstyle\sum_{i=1}^{n}\hat{h}_i^H|\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\rangle \\
&= \left\langle\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\right|-\tfrac{1}{2}\nabla_i^2 - \textstyle\sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i-\boldsymbol{R}_\alpha|} + \sum_{j\neq i}^{n}\int\frac{\varphi_j^*(\boldsymbol{r}_j)\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)}{|\boldsymbol{r}_j-\boldsymbol{r}_i|}d\boldsymbol{r}_j\left|\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\right\rangle \\
&= \left\langle\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\right|-\tfrac{1}{2}\nabla_i^2\left|\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\right\rangle - \sum_{\alpha}^{N}\left\langle\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\right|\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i-\boldsymbol{R}_\alpha|}\left|\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\right\rangle \\
&+ \sum_{j\neq i}^{n}\left\langle\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)\right|\frac{1}{|\boldsymbol{r}_i-\boldsymbol{r}_j|}\left|\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)\right\rangle
\end{aligned}$$

ou

$$\varepsilon_i = -\int\varphi_i^*(\boldsymbol{r}_i)\left|\frac{1}{2}\nabla_i^2\right|\varphi_i(\boldsymbol{r}_i)d\boldsymbol{r}_i - \sum_{\alpha}^{N}\int\frac{\rho_i(\boldsymbol{r}_i)Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i-\boldsymbol{R}_\alpha|}d\boldsymbol{r}_i + \int\frac{\rho_i(\boldsymbol{r}_i)\rho_{n-i}(\boldsymbol{r})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}_i|}d\boldsymbol{r}d\boldsymbol{r}_i. \tag{14}$$

Aqui, $\rho_i(\boldsymbol{r}_i)$ representa a densidade eletrônica do elétron i e $\rho_{n-i}(\boldsymbol{r})$ representa a densidade eletrônica devido aos $n-i$ elétrons, ou seja,

$$\rho(\boldsymbol{r}) = \sum_{j \neq i}^{n} |\varphi_j(\boldsymbol{r}_j)|^2.$$

O primeiro termo do lado direito de (14) representa a energia cinética do elétron i; o segundo termo é a energia potencial de interação do elétron i com os núcleos; o terceiro termo é a energia de interação do elétron i com os outros $n-1$ elétrons.

Como o potencial de Hartree, apresentado na Equação 11, depende dos demais orbitais, sua determinação requer um procedimento iterativo. Inicialmente, são escolhidas funções de onda aproximadas para todos os orbitais ocupados. A partir dessas funções, constrói-se uma primeira estimativa do potencial de Hartree. Em seguida, resolvem-se as equações monoeletrônicas e os novos orbitais obtidos são utilizados para gerar um potencial atualizado. Com esse novo potencial, as equações de Hartree, apresentadas na Equação 13, são resolvidas novamente para produzir orbitais mais adequados. Esse procedimento é repetido até que seja alcançado um critério de convergência, como uma diferença suficientemente pequena na densidade $\rho(\boldsymbol{r})$ entre dois ciclos consecutivos, de acordo com um limite previamente estabelecido.

No método de Hartree, os elétrons são tratados como partículas completamente descorrelacionadas, de modo que o movimento do elétron 1 é considerado independente do comportamento dos outros (n-1) elétrons. Para demonstrar essa característica, considere a seguinte equação:

$$\begin{aligned} |\psi(\boldsymbol{r}_1, \boldsymbol{r}_2, \cdots, \boldsymbol{r}_n)|^2 d\boldsymbol{r}_1 \cdots d\boldsymbol{r}_n &= |\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\varphi_2(\boldsymbol{r}_2) \cdots \varphi_n(\boldsymbol{r}_n)|^2 d\boldsymbol{r}_1 \cdots d\boldsymbol{r}_n \\ &= |\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)|^2 d\boldsymbol{r}_1 \cdots |\varphi_n(\boldsymbol{r}_n)|^2 d\boldsymbol{r}_n. \end{aligned}$$

A partir dessa expressão, observa-se que a probabilidade de encontrar o elétron 1 na posição $\boldsymbol{r}_1$ é tratada como independente das posições ocupadas pelos demais elétrons. Além disso, na formulação de Hartree, cada elétron é associado

a uma função monoeletrônica específica, de modo que a função de onda total é escrita como um produto dessas funções. Essa construção atribui implicitamente identidades distintas aos elétrons, tratando-os como partículas distinguíveis, o que não é compatível com sua natureza de férmions idênticos. Assim, a função de onda de Hartree pode ser expressa como:

$$\psi(\boldsymbol{r}_1, \boldsymbol{r}_2, \cdots, \boldsymbol{r}_n) = \varphi_1(\boldsymbol{r}_1)\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)\cdots\varphi_n(\boldsymbol{r}_n).$$

Neste caso, sabemos que o elétron 1 está no orbital $\varphi_1(\boldsymbol{r}_1)$, o elétron 2 está no orbital $\varphi_2(\boldsymbol{r}_2)$ etc. Outro fato que também depõem contra a função de onda de Hartree é o fato de que ela não é antissimétrica, ou seja, a função de onda não muda de sinal quando permutamos as posições de dois elétrons: $\psi(\boldsymbol{r}_1, \boldsymbol{r}_2, \cdots, \boldsymbol{r}_n) = \psi(\boldsymbol{r}_2, \boldsymbol{r}_1, \cdots, \boldsymbol{r}_n)$.

Em 1930, Vladimir Aleksandrovich Fock reformulou o método de Hartree ao empregar uma função de onda antissimétrica na descrição de sistemas multieletrônicos, estabelecendo o método de Hartree–Fock. Essa alteração tornou possível satisfazer de forma adequada o princípio da exclusão de Pauli, o qual não era contemplado corretamente pela aproximação original de Hartree. Segundo esse princípio, formulado por Wolfgang Pauli em 1925, dois férmions idênticos não podem ocupar simultaneamente o mesmo estado quântico. Portanto, a função de onda total de um sistema formado por férmions deve mudar de sinal quando ocorre a troca das coordenadas de duas partículas idênticas. Para os elétrons (i) e (j), essa propriedade pode ser expressa matematicamente como:

$$\psi(\boldsymbol{r}_1, \boldsymbol{r}_2) = -\psi(\boldsymbol{r}_2, \boldsymbol{r}_1).$$

Na formulação de Hartree, o *ansatz* adotado para a função de onda de um sistema constituído por duas partículas, por exemplo, corresponde ao produto de duas funções monoeletrônicas $\psi(\boldsymbol{\chi}_1, \boldsymbol{\chi}_2) = \chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)$.

A partir deste ponto, a letra grega $\boldsymbol{x}$ será utilizada para representar os spin-orbitais, enquanto a variável (x) indicará o conjunto das coordenadas espaciais e de spin das partículas do sistema. Para representar exclusivamente as coordenadas espaciais, será empregada a variável $\boldsymbol{r}$**.** Assim, χ_1 representa o spin-orbital da partícula 1 e $\boldsymbol{x}_1 = (\boldsymbol{r}_1, s_1)$ representa as coordenadas espaciais e de spin da partícula 1. Mas, pelo princípio da indistinguibilidade, partículas como os elétrons são indistinguíveis. Na mecânica clássica, partículas idênticas podem ser diferenciadas por meio do acompanhamento de suas trajetórias. Na mecânica quântica, entretanto, esse procedimento não é possível em razão do princípio da incerteza, de modo que partículas idênticas devem ser tratadas como indistinguíveis. Assim, o produto de Hartree também pode ser expresso como:

$$\psi(\boldsymbol{\chi}_1, \boldsymbol{\chi}_2) = \chi_1(\boldsymbol{x}_2)\chi_2(\boldsymbol{x}_1),$$

ou seja, por meio da permutação das coordenadas das partículas 1 e 2. Em razão do princípio da indistinguibilidade, essa função também seria uma representação válida do sistema. Entretanto, assim como o produto de Hartree original, essa nova forma não satisfaz o princípio da exclusão de Pauli. Para obter uma função de onda antissimétrica, pode-se construir uma combinação linear entre essas duas funções:

$$\psi(\chi_1, \chi_2) = \frac{1}{\sqrt{2!}}[\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2) - \chi_1(\boldsymbol{x}_2)\chi_2(\boldsymbol{x}_1)].$$

O coeficiente $1/\sqrt{2!}$ é a constante de normalização da função de onda. Esta combinação linear pode ser representada mnemonicamente na forma de um determinante:

$$\psi(\chi_1, \chi_2) = \frac{1}{\sqrt{2!}}\begin{vmatrix} \chi_1(\boldsymbol{x}_1) & \chi_2(\boldsymbol{x}_1) \\ \chi_1(\boldsymbol{x}_2) & \chi_2(\boldsymbol{x}_2) \end{vmatrix}.$$

Este determinante é conhecido como *determinante de Slater*. Para um sistema com n partículas, a função de onda pode ser obtida usando o determinante de Slater da seguinte forma:

$$\psi(\chi_1,\chi_2,\cdots,\chi_n)=\frac{1}{\sqrt{n!}}\begin{vmatrix}\chi_1(\boldsymbol{x}_1) & \chi_1(\boldsymbol{x}_2) & \cdots & \chi_1(\boldsymbol{x}_n)\\ \chi_2(\boldsymbol{x}_1) & \chi_2(\boldsymbol{x}_2) & \cdots & \chi_2(\boldsymbol{x}_n)\\ \vdots & \vdots & & \vdots\\ \chi_n(\boldsymbol{x}_1) & \chi_n(\boldsymbol{x}_2) & \cdots & \chi_n(\boldsymbol{x}_n)\end{vmatrix}$$

$$=\frac{1}{\sqrt{n!}}\sum_{i}^{n!}(-1)^{\mathfrak{p}_i}\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\chi_3(\boldsymbol{x}_3)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big).$$

$\mathcal{P}_i$ é o operador de permutação que permuta os índices das coordenadas $\boldsymbol{x}_i$. O sobrescrito $\mathfrak{p}_i$ representa o número de operações de permutações que devemos fazer para restaurar a sequência original dos índices das coordenadas $\boldsymbol{x}_i$. Por exemplo, para o produto $\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\chi_3(\boldsymbol{x}_3)$, $\mathfrak{p}_i=0$, pois os índices $\boldsymbol{x}_i$ já estão na sequência correta. Para o produto $\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_3)\chi_3(\boldsymbol{x}_2)$, $\mathfrak{p}_i=1$, pois precisamos fazer uma operação de permutação para restaurar a sequência correta, isto é, 1,2,3. Para o produto $\chi_1(\boldsymbol{x}_3)\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\chi_3(\boldsymbol{x}_2)$, $\mathfrak{p}_i=2$, pois precisamos realizar duas operações de permutação para restaurar a sequência correta que é 1,2,3. Como exemplo, obtém-se a função de onda $\psi(\chi_1,\chi_2,\chi_3)$ para um sistema de três elétrons usando o determinante de Slater.

$$\psi(\chi_1,\chi_2,\chi_3)=\frac{1}{\sqrt{3!}}\begin{vmatrix}\chi_1(\boldsymbol{x}_1) & \chi_2(\boldsymbol{x}_1) & \chi_3(\boldsymbol{x}_1)\\ \chi_1(\boldsymbol{x}_2) & \chi_2(\boldsymbol{x}_2) & \chi_3(\boldsymbol{x}_2)\\ \chi_1(\boldsymbol{x}_3) & \chi_2(\boldsymbol{x}_3) & \chi_3(\boldsymbol{x}_3)\end{vmatrix}$$

$$=\frac{1}{\sqrt{3!}}[\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\chi_3(\boldsymbol{x}_3)-\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_3)\chi_3(\boldsymbol{x}_2)-\chi_1(\boldsymbol{x}_2)\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\chi_3(\boldsymbol{x}_3)$$

$$+\chi_1(\boldsymbol{x}_2)\chi_2(\boldsymbol{x}_3)\chi_3(\boldsymbol{x}_1)+\chi_1(\boldsymbol{x}_3)\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\chi_3(\boldsymbol{x}_2)-\chi_1(\boldsymbol{x}_3)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\chi_3(\boldsymbol{x}_1)].$$

Nota-se que o número de parcelas do determinante é dado por $n!$, onde n é o número de elétrons. Neste exemplo, tem-se $3!=6$ que é o número de parcelas da função de onda. Como pode ser facilmente verificado, esta função de onda é antissimétrica em relação a permutação das coordenadas de dois elétrons.

Se os spin-orbitais χ forem ortonormais, então a função de onda obtida usando o determinante de Slater é normalizada. De fato,

$$\langle\psi|\psi\rangle = \left\langle \frac{1}{\sqrt{n!}}\sum_i^n (-1)^{\mathrm{p}_i}\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big) \,\middle|\, \frac{1}{\sqrt{n!}}\sum_j^n (-1)^{\mathrm{p}_j}\mathcal{P}_j\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\right\rangle$$

$$= \frac{1}{n!}\sum_{i=1}^{n!}\sum_{j=1}^{n!}(-1)^{\mathrm{p}_i}(-1)^{\mathrm{p}_j}\big\langle \mathcal{P}_i\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big|\mathcal{P}_j\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big\rangle$$

$$= \frac{1}{n!}\sum_{i=1}^{n!}(-1)^{2\mathrm{p}_i}\langle \mathcal{P}_i\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)|\mathcal{P}_i\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\rangle$$

$$= \frac{1}{n!}\sum_{i=1}^{n!}\langle \mathcal{P}_i\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)|\mathcal{P}_i\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\rangle = \frac{1}{n!}\left(\overbrace{1+1+1+\cdots+1}^{n!}\right)$$

$$= \frac{1}{n!}n! = 1.$$

Na obtenção da última linha, usamos o fato de que as permutações que ocorrem nos orbitais *bra's* devem ser iguais as permutações que ocorrem nos orbitais *ket's,* pois, do contrário, como os orbitais são ortonormais, as integrais serão nulas.

A função da densidade de probabilidade eletrônica, ou simplesmente densidade eletrônica, para uma função de onda antissimétrica é dada por

$$\rho(\boldsymbol{x}) = \sum_i^n |\chi_i|^2 \qquad \textbf{(15)}$$

Para a demonstração de (15), considere uma função de onda $\psi(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_n)$ de n elétrons. Aqui, $\boldsymbol{x}_i$ denota as coordenadas espaciais e de spin do elétron i. A probabilidade de encontra-se o elétron i no elemento de volume $d\boldsymbol{r}_i$ e os outros elétrons em qualquer lugar do espaço é obtida integrando sobre as coordenadas de todos os outros $n-1$ elétrons, ou seja,

$$P = \left[\int \psi^*(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_n)\psi(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_n)\, d\boldsymbol{r}_1 \cdots d\boldsymbol{r}_{i-1} d\boldsymbol{r}_{i+1} \cdots d\boldsymbol{r}_n\right] d\boldsymbol{r}_i.$$

Portanto, a expressão formada pelas integrais entre colchetes representa a função de distribuição da densidade eletrônica de probabilidade do elétron i, ou seja,

$$\rho_i(\boldsymbol{x}_i) = \int \psi^*(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_n)\psi(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_n)\, d\boldsymbol{r}_1 \cdots d\boldsymbol{r}_{i-1} d\boldsymbol{r}_{i+1} \cdots d\boldsymbol{r}_n.$$

Agora, a probabilidade de qualquer elétron ocupar o elemento de volume $d\boldsymbol{r}$ é exatamente a soma de $\rho_i(\boldsymbol{x}_i)$ com $i = 1 \cdots n$, ou seja,

$$\rho(\boldsymbol{x}) = \sum_{i=1}^{n} \rho_i(\boldsymbol{x}) = n \times \int \psi^*(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_n)\psi(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_n)\, d\boldsymbol{r}_2 d\boldsymbol{r}_3 \cdots d\boldsymbol{r}_n. \tag{16}$$

Como todos os elétrons são iguais, remove-se o subscrito i de $\boldsymbol{x}_i$. Agora, usando uma função de onda antissimétrica, isto é,

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \sum_{i}^{n!} (-1)^{p_i} \mathcal{P}_i \chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2) \cdots \chi_n(\boldsymbol{x}_n)$$

e substituindo em (16), obtêm-se:

$$\begin{aligned}
&\rho(\boldsymbol{x}) \\
&= n \left\langle \tfrac{1}{\sqrt{n!}} \textstyle\sum_i^{n!} (-1)^{p_i} \mathcal{P}_i \chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2) \cdots \chi_n(\boldsymbol{x}_n) \,\middle|\, \tfrac{1}{\sqrt{n!}} \textstyle\sum_i^{n!} (-1)^{p_i} \mathcal{P}_i \chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2) \cdots \chi_n(\boldsymbol{x}_n) \right\rangle \\
&= \frac{n}{n!} [\chi_1^* \chi_1 (n-1)! \langle \chi_2 \chi_3 \cdots \chi_n | \chi_2 \chi_3 \cdots \chi_n \rangle + \chi_2^* \chi_2 (n-1)! \langle \chi_1 \chi_3 \cdots \chi_n | \chi_1 \chi_3 \cdots \chi_n \rangle \\
&+ \chi_3^* \chi_3 (n-1)! \langle \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_n | \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_n \rangle + \cdots + \chi_n^* \chi_n (n-1)! \langle \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_{n-1} | \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_{n-1} \rangle] \\
&= \frac{n!}{n!} [\chi_1^* \chi_1 \langle \chi_2 \chi_3 \cdots \chi_n | \chi_2 \chi_3 \cdots \chi_n \rangle + \chi_2^* \chi_2 \langle \chi_1 \chi_3 \cdots \chi_n | \chi_1 \chi_3 \cdots \chi_n \rangle \\
&+ \chi_3^* \chi_3 \langle \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_n | \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_n \rangle + \cdots + \chi_n^* \chi_n \langle \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_{n-1} | \chi_1 \chi_2 \cdots \chi_{n-1} \rangle] \\
&= \chi_1^* \chi_1 + \chi_2^* \chi_2 + \chi_2^* \chi_2 + \cdots + \chi_2^* \chi_2 = \sum_i^n \chi_i^* \chi_i = \sum_i^n |\chi_i|^2.
\end{aligned}$$

Com o objetivo de simplificar a nossa notação, separa-se o operador do hamiltoniano total $\widehat{\mathcal{H}}$ dado, em unidades atômicas, por

$$\widehat{\mathcal{H}} = \sum_{i=1}^{n} -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{n}\sum_{\alpha=1}^{M} \frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|} + \sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j>i}^{n} \frac{1}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|}$$

em uma soma de dois operadores, ou seja,

$$\widehat{\mathcal{H}} = \sum_{i=1}^{n}\left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|}\right) + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|} = \widehat{\mathcal{M}}_1 + \widehat{\mathcal{M}}_2,$$

onde $\widehat{\mathcal{M}}_1$ representa o operador de um elétron dado por

$$\widehat{\mathcal{M}}_1 = \sum_{i=1}^{n}\left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|}\right) = \sum_{i=1}^{n}\hat{h}_i,$$

onde faz-se

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M}\frac{Z_\alpha}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{R}_\alpha|}.$$

$\widehat{\mathcal{M}}_2$ representa o operador de dois elétrons dado por

$$\widehat{\mathcal{M}}_2 = \sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{|\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|} \equiv \sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{r_{ij}},$$

onde r_{ij} representa a distância do elétron i ao elétron j. A energia total do sistema, nesta nova notação, será dada por

$$E = \langle\psi|\widehat{\mathcal{H}}|\psi\rangle = \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1 + \widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle = \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1|\psi\rangle + \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle$$

$$E = \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1|\psi\rangle + \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle. \quad \textbf{(17)}$$

Como já dito anteriormente, os elétrons são indistinguíveis. Como consequência deste fato, as integrais do tipo $\langle\psi|\hat{h}_i|\psi\rangle$ são iguais para todos os elétrons, isto é,

$$\langle\psi|\hat{h}_1|\psi\rangle = \langle\psi|\hat{h}_2|\psi\rangle = \cdots = \langle\psi|\hat{h}_n|\psi\rangle.$$

Consequentemente, a primeira integral de (17) pode ser escrita como

$$\begin{aligned}\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1|\psi\rangle &= \langle\psi|\sum_{i=1}^{n}\hat{h}_i\,|\psi\rangle \\ &= \langle\psi|\hat{h}_1 + \hat{h}_2 + \cdots + \hat{h}_n|\psi\rangle \\ &= \langle\psi|\hat{h}_1|\psi\rangle + \langle\psi|\hat{h}_2|\psi\rangle + \cdots + \langle\psi|\hat{h}_n|\psi\rangle \\ &= n\cdot\langle\psi|\hat{h}_1|\psi\rangle.\end{aligned}$$

Vale lembrar que o operador $\hat{h}_1$ só atua na função de onda do elétron 1. Nesse sentido, deve-se ter $\mathcal{P}_i = \mathcal{P}_j$, onde $\mathcal{P}_i$ representa a permutação dos orbitais monoeletrônicos *bra* e $\mathcal{P}_j$ representa a permutação dos orbitais *ket*. Se $\mathcal{P}_i \neq \mathcal{P}_j$, então a integral $\langle\psi|\hat{h}_1|\psi\rangle$ será nula. Por exemplo, suponha que o elétron 1 permute com o elétron 2 no vetor *ket* abaixo:

$$\langle\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\chi_3(\boldsymbol{x}_3)|\hat{h}_1|\chi_1(\boldsymbol{x}_2)\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\chi_3(\boldsymbol{x}_3)\rangle.$$

Como o operador $\hat{h}_1$ só atua nas coordenadas do elétron 1, então podemos escrever

$$\langle\chi_1(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\rangle\overbrace{\langle\chi_2(\boldsymbol{x}_2)|\chi_1(\boldsymbol{x}_2)\rangle}^{0}\langle\chi_3(\boldsymbol{x}_3)|\chi_3(\boldsymbol{x}_3)\rangle = \langle\chi_2(\boldsymbol{x}_2)|\hat{h}_1|\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\rangle \cdot 0 \cdot 1 = 0.$$

Este resultado adveio do fato dos spin-orbitais serem ortonormalizados. Expandindo a primeira integral de (17) usando o determinante de Slater em termos dos spin-orbitais, obtém-se

$$\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1|\psi\rangle = n \cdot \langle\psi|\hat{h}_1|\psi\rangle$$

$$= n\left\langle\frac{1}{\sqrt{n!}}\sum_i^n(-1)^{\mathrm{p}_i}\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\middle|\hat{h}_1\middle|\frac{1}{\sqrt{n!}}\sum_j^n(-1)^{\mathrm{p}_j}\mathcal{P}_j\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\right\rangle$$

$$= n\frac{1}{n!}\sum_i^{n!}\sum_j^{n!}(-1)^{\mathrm{p}_i}(-1)^{\mathrm{p}_j}\langle\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)|\hat{h}_1|\mathcal{P}_j\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\rangle$$

$$= n\frac{1}{n!}\sum_i^{n!}(-1)^{2\mathrm{p}_i}\langle\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)|\hat{h}_1|\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\rangle$$

$$= \frac{1}{(n-1)!}\sum_i^{n!}\langle\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)|\hat{h}_1|\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\rangle$$

$$= \frac{1}{(n-1)!}\{(n-1)!\,\langle\chi_1(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\rangle + (n-1)!\,\langle\chi_2(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\rangle + \cdots$$

$$+ (n-1)!\,\langle\chi_n(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_n(\boldsymbol{x}_1)\rangle\}$$

$$= \frac{1}{(n-1)!}(n-1)!\,\{\langle\chi_1(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\rangle + \langle\chi_2(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\rangle + \cdots + \langle\chi_n(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_n(\boldsymbol{x}_1)\rangle\}$$

$$= \sum_a^n\langle\chi_a(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_a(\boldsymbol{x}_1)\rangle.$$

Ao fixar um elétron na sexta linha da Equação anterior, ainda podemos permutar os outros $(n-1)$ elétrons restantes, o que nos dá $(n-1)!$ termos. Daí a presença do fator $(n-1)!$ que multiplica cada parcela da sexta linha. Consequentemente, a primeira integral pode ser escrita como

$$\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1|\psi\rangle = \sum_a^n \langle\chi_a(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_a(\boldsymbol{x}_1)\rangle.$$

Com o objetivo de simplificar a notação, denota-se o lado direito desta Equação simplesmente por $\sum_a^n \langle a|\hat{h}|a\rangle$, ou seja,

$$\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1|\psi\rangle = \sum_a^n \langle\chi_a(\boldsymbol{x}_1)|\hat{h}_1|\chi_a(\boldsymbol{x}_1)\rangle \equiv \sum_a^n \langle a|\hat{h}|a\rangle. \quad \textbf{(18)}$$

Antes de analisar as integrais de dois elétrons, revisa-se a seguinte regra de contagem: suponha que você tenha n objetos e deseja forma grupos com k objetos. Quantos grupos podem ser formados usando os n objetos? A contagem destes grupos é dada pela fórmula binomial

$$\binom{n}{k} = \frac{n!}{k!\,(n-k)!}.$$

Usando a fórmula binomial para calcular o número de integrais de dois elétrons, obtêm-se

$$\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle = \left\langle\psi\middle|\sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}}\middle|\psi\right\rangle = \left\langle\psi\middle|\frac{1}{r_{12}}+\frac{1}{r_{13}}+\frac{1}{r_{14}}+\cdots\middle|\psi\right\rangle = \frac{n(n-1)}{2!}\left\langle\psi\middle|\frac{1}{r_{12}}\middle|\psi\right\rangle.$$

Agora, usa-se a função de onda dada pelo determinante de Slater,

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{n!}}\sum_i^{n!}(-1)^{\mathrm{p}_i}\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big),$$

Obtêm-se

$$\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle = \frac{n(n-1)}{2!}\left\langle\psi\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|\psi\right\rangle$$

$$= \frac{n(n-1)}{2!}\left\langle\tfrac{1}{\sqrt{n!}}\textstyle\sum_i^{n!}(-1)^{\mathfrak{p}_i}\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|\tfrac{1}{\sqrt{n!}}\textstyle\sum_i^{n!}(-1)^{\mathfrak{p}_i}\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\right\rangle$$

$$= \frac{n(n-1)}{2!}\frac{1}{n!}\sum_i^{n!}\sum_j^{n!}(-1)^{\mathfrak{p}_i}\left\langle\mathcal{P}_i\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|(-1)^{\mathfrak{p}_j}\mathcal{P}_j\big(\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\cdots\chi_n(\boldsymbol{x}_n)\big)\right\rangle.$$

O operador $1/r_{12}$ afeta somente os elétrons 1 e 2. Os demais elétrons têm que sofrer a mesma permutação, se não a integral zera. Isto nos deixa $(n-2)!$ permutações possíveis. Se fixar $\mathcal{P}_i$, tem-se duas possibilidades para $\mathcal{P}_j$, ou seja, suponham-se, por exemplo, que $\mathfrak{p}_i = 0$. Isto é, que os elétrons 1 e 2 não foram permutados no vetor *bra*. Tem-se duas possibilidades para o vetor *ket*:

$$\langle\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)|\begin{cases}|\chi_1(\boldsymbol{x}_1)\chi_2(\boldsymbol{x}_2)\rangle & \mathfrak{p}_i = 0\\ |\chi_1(\boldsymbol{x}_2)\chi_2(\boldsymbol{x}_1)\rangle & \mathfrak{p}_i = 1\end{cases}$$

Denotando $\chi_1(\boldsymbol{x}_1)$ por $\chi_a(1)$ e $\chi_2(\boldsymbol{x}_2)$ por $\chi_b(2)$ e usando estes resultados na avaliação das integrais de dois elétrons, obtem-se:

$$\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle = \frac{n(n-1)(n-2)!}{2!}\frac{1}{n!}\sum_{a=1}^{n}\sum_{b=1}^{n}\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|\chi_a(1)\chi_b(2)-\chi_b(1)\chi_a(2)\right\rangle$$

$$= \frac{1}{2}\sum_{a=1}^{n}\sum_{b=1}^{n}\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|\chi_a(1)\chi_b(2)-\chi_b(1)\chi_a(2)\right\rangle.$$

Consequentemente, as integrais de dois elétrons podem ser escritas em termos dos spin-orbitais como

$$\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle = \frac{1}{2}\sum_{a=1}^{n}\sum_{b=1}^{n}\left[\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|\chi_a(1)\chi_b(2)\right\rangle-\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|\chi_b(1)\chi_a(2)\right\rangle\right]$$

$$= \frac{1}{2}\sum_{a=1}^{n}\sum_{b=1}^{n}\left[\langle\chi_a(1)\chi_b(2)|\chi_a(1)\chi_b(2)\rangle-\langle\chi_a(1)\chi_b(2)|\chi_b(1)\chi_a(2)\rangle\right].$$

Na última linha, faz-se o uso da convenção de notação

$$\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\tfrac{1}{r_{12}}\right|\chi_a(1)\chi_b(2)\right\rangle \equiv \langle\chi_a(1)\chi_b(2)|\chi_a(1)\chi_b(2)\rangle.$$

Pode-se simplificar ainda mais a notação, fazendo $\chi_a \equiv a$ e $\chi_b \equiv b$:

$$\begin{aligned}\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle &= \frac{1}{2}\sum_{a=1}^{n}\sum_{b=1}^{n}[\langle ab|ab\rangle - \langle ab|ba\rangle] \\ &= \frac{1}{2}\sum_{a,b=1}^{n}[\langle ab|ab\rangle - \langle ab|ba\rangle].\end{aligned} \tag{19}$$

Se o conjunto dos spin-orbitais $\{\chi_1, \chi_2, \chi_3, \cdots \chi_n\}$ forem conhecidos, pode-se calcular a energia E total do sistema usando (18) e (19), ou seja,

$$E = \langle\psi|\widehat{\mathcal{H}}|\psi\rangle = \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1 + \widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle = \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_1|\psi\rangle + \langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle$$

$$E = \sum_{a}^{n}\langle a|\hat{h}|a\rangle + \frac{1}{2}\sum_{a=1}^{n}\sum_{b=1}^{n}[\langle ab|ab\rangle - \langle ab|ba\rangle]. \tag{20}$$

Observe que em (20) não temos o problema da *auto-interação*, pois se o elétron 2 for o elétron 1, então $\langle\chi_a(1)\chi_b(1)|\chi_a(1)\chi_b(1)\rangle = \langle\chi_a(1)\chi_b(1)|\chi_b(1)\chi_a(1)\rangle$ e teremos $\langle\psi|\widehat{\mathcal{M}}_2|\psi\rangle = 0$. O problema de (20) é que não conhecemos os spin-orbitais. Este problema pode ser contornado usando o *teorema variacional*.

Usando o teorema variacional, podemos minimizar a Equação (20) sujeita a restrição de ortonormalidade dos spin-orbitais $\{\chi_1, \chi_2, \chi_3, \cdots \chi_n\}$ dada por

$$\sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}\varepsilon_{ab}(\langle\chi_a|\chi_b\rangle - \delta_{ab}),$$

onde ε_{ab}'s representam os multiplicadores indeterminados de Lagrange. Com esta restrição, pode-se construir um novo funcional dado por

$$\mathcal{L}[\chi] = E[\chi] - \sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}\varepsilon_{ab}(\langle\chi_a|\chi_b\rangle - \delta_{ab}).$$

Agora, com a ajuda de (20), pode-se expandindo $E[\chi]$ em termos dos spin-orbitais, ou seja,

$$\mathcal{L}[\chi] = \sum_{a}^{n} \langle \chi_a | \hat{h} | \chi_a \rangle + \frac{1}{2} \sum_{a=1}^{n} \sum_{b=1}^{n} \left[\left\langle \chi_a \chi_b \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_a \chi_b \right\rangle - \left\langle \chi_a \chi_b \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b \chi_a \right\rangle \right] - \sum_{a}^{n} \sum_{b}^{n} \varepsilon_{ab} (\langle \chi_a | \chi_b \rangle - \delta_{ab}).$$

Minimizando este funcional em relação ao spin-orbital $\langle \chi_a |$ e iguala-se a zero, obtem-se

$$\frac{\delta L[\chi]}{\delta \chi_a^*} = \frac{\delta}{\delta \chi_a^*} \left\{ \sum_{a}^{n} \langle \chi_a | \hat{h} | \chi_a \rangle + \frac{1}{2} \sum_{a=1}^{n} \sum_{b=1}^{n} \left[\left\langle \chi_a \chi_b \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_a \chi_b \right\rangle - \left\langle \chi_a \chi_b \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b \chi_a \right\rangle \right] - \sum_{a}^{n} \sum_{b}^{n} \varepsilon_{ab} (\langle \chi_a | \chi_b \rangle - \delta_{ab}) \right\} = 0,$$

$$\hat{h} | \chi_a(1) \rangle + \sum_{b=1}^{n} \left[\left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_a(1) \chi_b(2) \right\rangle - \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(1) \chi_a(2) \right\rangle \right] - \sum_{b}^{n} \varepsilon_{ab} | \chi_b(1) \rangle = 0 \quad \textbf{(21)}$$

Observe que em (21) o fator $1/2$ desaparece. Isto se deve ao fato dos elétrons serem indistinguíveis e o elétron 1 pode ser permutado com o elétron 2, ou seja,

$$\frac{\delta}{\delta \chi_a^*(1)} \left\{ \frac{1}{2} \sum_{a=1}^{n} \sum_{b=1}^{n} \left[\left\langle \chi_a(1) \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_a(1) \chi_b(2) \right\rangle - \left\langle \chi_a(1) \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(1) \chi_a(2) \right\rangle \right] \right\}$$

$$= \frac{1}{2} \sum_{b=1}^{n} \left[2 \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_a(1) \chi_b(2) \right\rangle - 2 \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(1) \chi_a(2) \right\rangle \right]$$

$$= \sum_{b=1}^{n} \left[\left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_a(1) \chi_b(2) \right\rangle - \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(1) \chi_a(2) \right\rangle \right].$$

Por exemplo, seja um sistema de dois elétrons. Neste caso, tem-se

$$\frac{1}{2}\sum_{a=1}^{2}\sum_{b=1}^{2}\left[\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_a(1)\chi_b(2)\right\rangle-\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_b(1)\chi_a(2)\right\rangle\right]$$

$$=\frac{1}{2}\left\{\left\langle\chi_1(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_1(2)\right\rangle-\left\langle\chi_1(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_1(2)\right\rangle\right.$$

$$+\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_2(2)\right\rangle-\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_1(2)\right\rangle$$

$$+\left\langle\chi_2(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_1(2)\right\rangle-\left\langle\chi_2(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_2(2)\right\rangle$$

$$\left.+\left\langle\chi_2(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_2(2)\right\rangle-\left\langle\chi_2(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_2(2)\right\rangle\right\}$$

$$=\frac{1}{2}\left\{\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_2(2)\right\rangle-\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_1(2)\right\rangle\right.$$

$$\left.+\left\langle\chi_2(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_1(2)\right\rangle-\left\langle\chi_2(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_2(2)\right\rangle\right\}$$

Como os elétrons são indistinguíveis, então pode-se permutar o elétron 1 com o elétron 2 de tal modo que

$$\left\langle\chi_2(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_1(2)\right\rangle-\left\langle\chi_2(1)\chi_1(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_2(2)\right\rangle$$

$$=\left\langle\chi_2(2)\chi_1(1)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(2)\chi_1(1)\right\rangle-\left\langle\chi_2(2)\chi_1(1)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(2)\chi_2(1)\right\rangle.$$

Portanto, deve-se ter

$$\frac{1}{2}\sum_{a=1}^{2}\sum_{b=1}^{2}\left[\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_a(1)\chi_b(2)\right\rangle-\left\langle\chi_a(1)\chi_b(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_b(1)\chi_a(2)\right\rangle\right]$$

$$=\frac{1}{2}\left\{2\left[\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_2(2)\right\rangle-\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_1(2)\right\rangle\right]\right\}$$

$$=\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_1(1)\chi_2(2)\right\rangle-\left\langle\chi_1(1)\chi_2(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_2(1)\chi_1(2)\right\rangle.$$

Ao definir o *operador de Coulomb* do elétron 1 por

$$\hat{\mathcal{J}}|\chi_a(1)\rangle=\left\langle\chi_b(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_b(2)\right\rangle|\chi_a(1)\rangle$$

e o *operador de troca* do elétron 1 por

$$\hat{\mathcal{K}}|\chi_a(1)\rangle=\left\langle\chi_b(2)\left|\frac{1}{r_{12}}\right|\chi_a(2)\right\rangle|\chi_b(1)\rangle,$$

Pode-se reescrever (21) da seguinte maneira:

$$\hat{h}|\chi_a(1)\rangle + \left\{\sum_{b=1}^{n}[\hat{\mathcal{J}}(1) - \hat{\mathcal{K}}(1)]\right\}|\chi_a(1)\rangle - \sum_{b}^{n} \varepsilon_{ab}\,|\chi_b(1)\rangle = 0$$

$$\left\{\hat{h}(1) + \sum_{b=1}^{n}[\hat{\mathcal{J}}(1) - \hat{\mathcal{K}}(1)]\right\}|\chi_a(1)\rangle - \sum_{b}^{n} \varepsilon_{ab}\,|\chi_b(1)\rangle = 0 \quad \textbf{(22)}$$

Definindo o operador de ***Fock*** por

$$\hat{\mathcal{F}} = \hat{h}(1) + \sum_{b=1}^{n}[\hat{\mathcal{J}}(1) - \hat{\mathcal{K}}(1)], \quad \textbf{(23)}$$

Pode-se reescrever (22) como segue:

$$\hat{\mathcal{F}}_a|\chi_a(1)\rangle = \sum_{b}^{n} \mathcal{E}_{ba}\,|\chi_b(1)\rangle. \quad \textbf{(24)}$$

A Equação (24) não é uma equação de autovalor, pois o lado direito é uma combinação linear dos n spin-orbitais. Expandindo (24), obtêm-se:

$\hat{\mathcal{F}}|\chi_1\rangle = \mathcal{E}_{11}|\chi_1\rangle + \mathcal{E}_{21}|\chi_2\rangle + \mathcal{E}_{31}|\chi_3\rangle + \cdots + \mathcal{E}_{n1}|\chi_n\rangle$

$\hat{\mathcal{F}}|\chi_2\rangle = \mathcal{E}_{12}|\chi_1\rangle + \mathcal{E}_{22}|\chi_2\rangle + \mathcal{E}_{32}|\chi_3\rangle + \cdots + \mathcal{E}_{n2}|\chi_n\rangle$

$\vdots$

$\hat{\mathcal{F}}|\chi_n\rangle = \mathcal{E}_{1n}|\chi_1\rangle + \mathcal{E}_{2n}|\chi_2\rangle + \mathcal{E}_{3n}|\chi_3\rangle + \cdots + \mathcal{E}_{nn}|\chi_n\rangle$

Este sistema de equações pode ser escrito na forma matricial. Denotando $\boldsymbol{\chi} = (\chi_1, \chi_2, \cdots, \chi_n)$ como um vetor linha, tem-se

$$\hat{\mathcal{F}}(\chi_1, \chi_2, \cdots, \chi_n) = (\chi_1, \chi_2, \cdots, \chi_n)\begin{pmatrix} \mathcal{E}_{11} & \mathcal{E}_{12} & \cdots & \mathcal{E}_{1n} \\ \mathcal{E}_{21} & \mathcal{E}_{22} & \cdots & \mathcal{E}_{2n} \\ \mathcal{E}_{31} & \mathcal{E}_{32} & & \mathcal{E}_{3n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \mathcal{E}_{n1} & \mathcal{E}_{n2} & \cdots & \mathcal{E}_{nn} \end{pmatrix}$$

ou

$$\hat{\mathcal{F}}\boldsymbol{\chi} = \boldsymbol{\chi}\boldsymbol{\mathcal{E}} \quad \textbf{(25)}$$

Agora, suponha que $\mathbf{U}$ seja uma matriz unitária, isto é, uma matriz que preserva a ortonormalidade. Mais especificamente, uma matriz que obedece à seguinte relação:

$$\mathbf{U}\mathbf{U}^{\dagger} = \mathbf{U}^{\dagger}\mathbf{U} = \mathbf{1}.$$

Da álgebra linear, tem-se que

$$\det\left(\mathbf{U}^{\dagger}\mathbf{U}\right) = \det\left(\mathbf{U}^{\dagger}\right)\det(\mathbf{U}) = [\det(\mathbf{U})]^{*}\det(\mathbf{U}) = |\det(\mathbf{U})|^{2} = 1.$$

Aqui, usa-se a propriedade dos determinantes que diz que o determinante de uma matriz é igual ao determinante da sua transposta. Como $\mathbf{U}$ é uma matriz que pode ser complexa, então $\det(\mathbf{U}) = e^{i\alpha}$, onde α é um fator de fase. É claro que se $\mathbf{U}$ for real, então deve-se ter $\det(\mathbf{U}) = 1$. Ao definir uma matriz $\mathbf{A}$ dada por

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \cdots & \chi_n(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \cdots & \chi_n(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_1(n) & \chi_2(n) & \cdots & \chi_n(n) \end{pmatrix}$$

Como já visto, a função de onda do estado fundamental é dada pelo determinante da matriz $\mathbf{A}$, ou seja,

$$|\Psi_0\rangle = \frac{1}{\sqrt{n!}}\begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \cdots & \chi_n(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \cdots & \chi_n(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_1(n) & \chi_2(n) & \cdots & \chi_n(n) \end{vmatrix}$$

Agora, define-se um novo conjunto de orbitais $\{\chi'_a\}$ obtido do velho conjunto de orbitais $\{\chi_a\}$ através de uma transformação unitária, ou seja,

$$\chi'_a = \sum_b \chi_b U_{ba}.$$

Não é difícil de se ver que a matriz $\mathbf{A'}$, que corresponde a matriz $\mathbf{A}$, mas que contém os orbitais transformados χ'_a, pode ser obtida como

$$\mathbf{A}' = \mathbf{AU} = \begin{pmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \cdots & \chi_n(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \cdots & \chi_n(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_1(n) & \chi_2(n) & \cdots & \chi_n(n) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U_{11} & U_{12} & \cdots & U_{1n} \\ U_{21} & U_{22} & \cdots & U_{2n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ U_{n1} & U_{n2} & \cdots & U_{nn} \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} \chi'_1(1) & \chi'_2(1) & \cdots & \chi'_n(1) \\ \chi'_1(2) & \chi'_2(2) & \cdots & \chi'_n(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi'_1(n) & \chi'_2(n) & \cdots & \chi'_n(n) \end{pmatrix}$$

Consequentemente,

$$\det(\mathbf{A}') = \det(\mathbf{U}) \det(\mathbf{A}).$$

ou, de modo equivalente,

$$|\Psi'_0\rangle = \det(\mathbf{U}) \, |\Psi_0\rangle = e^{i\alpha} |\Psi_0\rangle.$$

Este resultado mostra que as funções de onda $|\Psi'_0\rangle$ e $|\Psi_0\rangle$ diferem entre si apenas por um fator de fase que não interfere nas propriedades, pois, o que tem significado físico é $|\Psi|^2$. Se $\mathbf{U}$ for real, então, $|\Psi'_0\rangle$ e $|\Psi_0\rangle$ são idênticas. Portanto, para todos os propósitos, $|\Psi'_0\rangle$ e $|\Psi_0\rangle$ são idênticas. Vale destacar que os spins orbitais χ'_a são, portanto, deslocalizados. Isto significa que os spins orbitais que torna a energia estacionária não são únicos. Spins orbitais localizados não são fisicamente mais significativos do que os localizados. O importante aqui é um conjunto de orbitais que minimiza a energia.

Usando os orbitais transformados $\chi'_a = \sum_b U_{ba}\chi_b$ no operador de Coulomb, tem-se

$$\sum_a \hat{J}'_a(1) = \sum_a \left\langle \chi'_a(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi'_a(2) \right\rangle = \sum_a \left\langle \sum_b U_{ba}\chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \sum_c U_{ca}\chi_c(2) \right\rangle$$

$$= \sum_b \sum_c \left[\sum_a U^*_{ba} U_{ca} \right] \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_c(2) \right\rangle$$

$$= \sum_b \sum_c (\mathbf{UU}^\dagger)_{bc} \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_c(2) \right\rangle = \sum_b \sum_c \delta_{bc} \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_c(2) \right\rangle$$

$$= \sum_b \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(2) \right\rangle = \sum_b \hat{J}_b(1)$$

Aqui, usa-se o fato de que as linhas ou colunas da matriz **U** são ortononais. Portanto,

$$\sum_a \hat{J}'_a(1) = \sum_b \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(2) \right\rangle = \sum_b \hat{J}_b(1).$$

Vê-se, portanto, que o operador de Coulomb é invariante com respeito à transformação unitária. O mesmo pode ser feito para o operador de troca. De fato,

$$\begin{aligned}
\sum_a \hat{\mathcal{K}}'_a &= \sum_a \left\langle \chi'_a(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \right\rangle |\chi'_a(1)\rangle = \sum_a \left\langle \textstyle\sum_b U_{ba}\chi_a(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \right\rangle \left| \sum_c U_{ca}\chi_c(1) \right\rangle \\
&= \sum_a \sum_b \sum_c U^*_{ba} U_{ca} \left\langle \chi_a(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \right\rangle |\chi_c(1)\rangle \\
&= \sum_b \sum_c (\mathbf{U}\mathbf{U}^\dagger)_{bc} \left\langle \chi_a(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \right\rangle |\chi_c(1)\rangle \\
&= \sum_b \sum_c \delta_{bc} \left\langle \chi_a(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \right\rangle |\chi_c(1)\rangle = \sum_b \left\langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \right\rangle |\chi_b(1)\rangle \\
&= \sum_b \hat{\mathcal{K}}_b
\end{aligned}$$

Conclui-se, portanto, que o operador de troca é invariante com relação a uma transformação unitária. O operador de um elétron ($\hat{h}$) não depende dos orbitais. Sendo, portanto, independe de uma transformação unitária. Usando **U** em (25), obtêm-se:

$$\hat{\mathcal{F}}\boldsymbol{\chi}\mathbf{U} = \boldsymbol{\chi}\mathbf{U}\mathbf{U}^\dagger\boldsymbol{\mathcal{E}}\mathbf{U}. \tag{26}$$

Fazendo $\boldsymbol{\chi}' = \boldsymbol{\chi}\mathbf{U}$ e $\boldsymbol{\mathcal{E}}' = \mathbf{U}^\dagger\boldsymbol{\mathcal{E}}\mathbf{U}$, (26) se torna

$$\hat{\mathcal{F}}\boldsymbol{\chi}' = \boldsymbol{\chi}'\boldsymbol{\mathcal{E}}'. \tag{27}$$

A matriz $\boldsymbol{\mathcal{E}}$ é *hermitiana*, isto é, ela é igual a sua transposta conjugada. Isto significa que seus autovalores são reais e seus autovetores são ortogonais. Então pode-se escolher **U** de tal modo que $\boldsymbol{\mathcal{E}}'$ seja diagonal, ou seja, $\mathcal{E}_{ab} = \delta_{ab}\mathcal{E}_a$. Na verdade, a matriz **U** é formada pelos autovetores da matriz $\boldsymbol{\mathcal{E}}$. Desse modo, obtem-se as equações *monoeletrônicas integro-diferenciais de Hartree-Fock*:

$$\hat{\mathcal{F}}|\chi_a\rangle = \mathcal{E}_a|\chi_a\rangle \quad a = 1 \cdots n, \tag{28}$$

com o operador de *Fock* dado por (23). Não se engane com a aparente simplicidade das equações (28). De fato, trata-se de um sistema de equações integro-diferenciais fortemente acopladas de pseudoautovalor. É de pseudoautovalor porque para construir o operador de *Fock*, precisa-se dos spin-orbitais. Mas, para encontrar os spin-orbitais, precisa-se do operador de *Fock*. Portanto, não existe esperança de solução analítica direta para (28).

A energia do orbital χ_a pode ser calculada multiplicando (28) à esquerda pelo complexo conjugado χ_a^*. Desse modo, tem-se

$$\langle\chi_a|\hat{\mathcal{F}}|\chi_a\rangle = \langle\chi_a|\mathcal{E}_a|\chi_a\rangle.$$

Usando a expressão do operador $\hat{\mathcal{F}}$ na expressão anterior, obtem-se

$$\begin{aligned}\mathcal{E}_a &= \langle\chi_a|\hat{h}(1) + \textstyle\sum_{b=1}^{n}\left[\hat{\mathcal{J}}(1) - \hat{\mathcal{K}}(1)\right]|\chi_a\rangle \\ &= \langle\chi_a|\hat{h}(1)|\chi_a\rangle + \langle\chi_a|\textstyle\sum_{b=1}^{n}\left[\hat{\mathcal{J}}(1) - \hat{\mathcal{K}}(1)\right]|\chi_a\rangle \\ &= \langle\chi_a|\hat{h}|\chi_a\rangle + \sum_{b}^{n}[\langle\chi_a\chi_b|\chi_a\chi_b\rangle - \langle\chi_a\chi_b|\chi_b\chi_a\rangle]\end{aligned}$$

Somando ambos os lados sobre o número total de elétrons, temos

$$\sum_{a}^{n}\mathcal{E}_a = \sum_{a}^{n}\langle\chi_a|\hat{h}|\chi_a\rangle + \sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}[\langle\chi_a\chi_b|\chi_a\chi_b\rangle - \langle\chi_a\chi_b|\chi_b\chi_a\rangle].$$

Isolando $\sum_a^n\langle\chi_a|\hat{h}|\chi_a\rangle$, obtemos

$$\sum_{a}^{n}\langle\chi_a|\hat{h}|\chi_a\rangle = \sum_{a}^{n}\mathcal{E}_a - \sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}[\langle\chi_a\chi_b|\chi_a\chi_b\rangle - \langle\chi_a\chi_b|\chi_b\chi_a\rangle].$$

Substituindo $\sum_a^n\langle\chi_a|\hat{h}|\chi_a\rangle$ em (20), obtem-se uma equação para o cálculo da energia total do sistema em termos das energias dos spin-orbitais:

$$\begin{aligned}E = \sum_{a}^{n}\mathcal{E}_a &- \sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}[\langle\chi_a\chi_b|\chi_a\chi_b\rangle - \langle\chi_a\chi_b|\chi_b\chi_a\rangle] \\ &+ \frac{1}{2}\sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}[\langle\chi_a\chi_b|\chi_a\chi_b\rangle - \langle\chi_a\chi_b|\chi_b\chi_a\rangle]\end{aligned}$$

$$E = \sum_{a}^{n} \mathcal{E}_a - \frac{1}{2}\sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}[\langle \chi_a\chi_b|\chi_a\chi_b\rangle - \langle \chi_a\chi_b|\chi_b\chi_a\rangle].$$

ou, escrevendo na notação simplificada, tem-se

$$E = \sum_{a}^{n} \mathcal{E}_a - \frac{1}{2}\sum_{a}^{n}\sum_{b}^{n}[\langle ab|ab\rangle - \langle ab|ba\rangle]. \quad \textbf{(29)}$$

A expressão (29) nos permite calcular a energia total do sistema em termos das energias dos spin-orbitais. Observe que a energia do sistema não é simplesmente a soma das energias orbitais.

2.4 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

Embora o método de *Hartree–Fock* tenha representado um avanço importante na química quântica, ele apresenta limitações conhecidas, principalmente por não descrever de maneira adequada os efeitos de correlação eletrônica. Nesse cenário, surgiram outras formulações voltadas a contornar essa deficiência, entre as quais se destaca a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*), hoje amplamente empregada no estudo da estrutura eletrônica de sistemas atômicos, moleculares e periódicos.

As primeiras tentativas de utilizar a densidade eletrônica como variável central na descrição da energia de um sistema remontam aos trabalhos de Thomas (1927) e Fermi (1928), que deram origem ao modelo de Thomas–Fermi. Embora pioneira, essa formulação ainda tratava de modo insuficiente as interações eletrônicas. O desenvolvimento decisivo ocorreu quando se demonstrou que a densidade eletrônica poderia, em princípio, substituir a função de onda como grandeza fundamental, permitindo expressar a energia total e outras propriedades eletrônicas do sistema em termos de $\rho(\vec{r})$, conforme indicado na Equação 30.

$$\rho(\vec{r}) = \int |\Psi|^2 \, d\vec{r}. \tag{30}$$

Em 1964, Hohenberg e Kohn demonstraram que a energia do estado fundamental de um sistema pode ser determinada unicamente a partir da densidade eletrônica, estabelecendo os dois teoremas que fundamentam conceitualmente a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). O primeiro teorema mostra que a densidade eletrônica do estado fundamental determina, de modo unívoco, o potencial externo e, consequentemente, todas as propriedades do sistema. O segundo estabelece o caráter variacional da densidade, segundo o qual a densidade correta do estado fundamental é aquela que minimiza a energia total do sistema (HOHENBERG; KOHN, 1964).

Entretanto, embora esses teoremas tenham fornecido a base formal da DFT, eles não indicavam um procedimento prático para calcular a energia eletrônica em sistemas reais. Esse avanço foi alcançado em 1965, quando Kohn e Sham propuseram um formalismo no qual o sistema eletrônico interagente é substituído por um sistema fictício de partículas independentes que reproduz a mesma densidade eletrônica do sistema real. Nesse formalismo, a energia total pode ser escrita como, equação 31:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int v_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})\, d\vec{r} + \frac{1}{2}\iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\,\vec{r} - \vec{r}'\,|}\, d\vec{r}\, d\vec{r}' + E_{xc}[\rho] \tag{31}$$

em que $T_s[\rho]$representa a energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes, o segundo termo corresponde à interação da densidade eletrônica com o potencial externo, o terceiro descreve a repulsão coulombiana clássica entre os elétrons, e $E_{xc}[\rho]$é o funcional de troca e correlação.

O termo de troca e correlação, $E_{xc}[\rho]$, reúne todos os efeitos quânticos que não estão explicitamente incluídos nos demais termos da equação, especialmente a contribuição de troca associada à antissimetria da função de onda eletrônica e a

contribuição de correlação relacionada ao movimento eletrônico correlacionado. Em outras palavras, esse funcional corrige a descrição simplificada do sistema de partículas independentes, incorporando a parte mais complexa das interações entre os elétrons. Como não existe uma forma analítica exata conhecida para $E_{xc}[\rho]$, sua representação depende do uso de aproximações, chamadas funcionais de troca e correlação.

Entre as aproximações mais empregadas em DFT estão a LDA (*Local Density Approximation*), a GGA (*Generalized Gradient Approximation*), os funcionais meta-GGA e os funcionais híbridos. A LDA considera apenas o valor local da densidade eletrônica, enquanto a GGA também leva em conta o gradiente da densidade, permitindo uma descrição mais refinada de sistemas moleculares. Os funcionais meta-GGA incluem ainda informações adicionais, como a densidade de energia cinética, ampliando a flexibilidade da descrição eletrônica. Já os funcionais híbridos incorporam uma fração da troca exata de *Hartree–Fock*, frequentemente melhorando a descrição de propriedades eletrônicas, energias relativas e interações não covalentes. Em paralelo, métodos pós-*Hartree–Fock*, como MP2, CI e CCSD(T), oferecem descrições mais rigorosas da correlação eletrônica, porém com custo computacional significativamente maior. Assim, a escolha do funcional de troca e correlação em DFT, ou de métodos correlacionados pós-HF em estudos comparativos, constitui uma etapa essencial, pois influencia diretamente a qualidade e a confiabilidade dos resultados obtidos (KOHN; SHAM, 1965; MARDIROSSIAN; HEAD-GORDON, 2017).

2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE DEPENDENTE DO TEMPO

A Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT) surgiu como uma extensão natural da DFT tradicional para o tratamento de sistemas em regime dinâmico. Enquanto a DFT de Hohenberg–Kohn descreve o estado fundamental de sistemas eletrônicos a partir da densidade, a TDDFT foi formalmente estabelecida em 1984 por Runge e Gross, demonstrando que também é possível determinar propriedades de sistemas excitados e em evolução temporal a partir da densidade eletrônica dependente do tempo $\rho(\vec{r},t)$ (RUNGE; GROSS, 1984).

O ponto central do formalismo está no teorema de Runge–Gross, análogo ao teorema de Hohenberg–Kohn, que estabelece que, para um sistema de muitos elétrons submetido a um potencial externo dependente do tempo, a densidade eletrônica temporal determina univocamente esse potencial, salvo uma constante aditiva. Assim, todas as propriedades observáveis do sistema podem ser obtidas a partir da densidade dependente do tempo (RUNGE; GROSS, 1984; MARQUES; GROSS, 2004; MARQUES *et al*., 2012).

A implementação prática da TDDFT foi viabilizada pelo desenvolvimento das equações de Kohn–Sham dependentes do tempo, que mapeiam o sistema interagente real em um sistema fictício de partículas não interagentes que reproduzem a mesma densidade temporal. Esse procedimento permite calcular propriedades eletrônicas e dinâmicas com custo computacional reduzido em comparação a métodos de estrutura eletrônica mais exatos, como *Configuration Interaction* ou *Coupled Cluster* (RUNGE; GROSS, 1984; MARQUES; GROSS, 2004; MARQUES *et al*., 2012).

Um dos principais desafios da TDDFT reside no tratamento do termo de troca e correlação dependente do tempo. Assim como na DFT estática, não existe forma analítica exata para esse funcional, sendo necessário recorrer a aproximações, como a *adiabatic local density approximation* (ALDA) ou funcionais híbridos que incorporam contribuições de exatidão parcial. Tais aproximações influenciam diretamente a precisão das energias de excitação e das propriedades óticas previstas (JACQUEMIN; ADAMO;2015).

A Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT) consolidou-se como uma das abordagens mais relevantes para a investigação de propriedades eletrônicas excitadas e fenômenos dependentes do tempo em sistemas moleculares e condensados. Sua importância decorre, sobretudo, da capacidade de descrever processos espectroscópicos e fotoinduzidos com custo computacional significativamente menor do que o exigido por métodos multiconfiguracionais mais elaborados, sem renunciar a uma descrição satisfatória para uma ampla classe de problemas químicos. Por essa razão, a TDDFT tem sido amplamente empregada no estudo de absorção eletrônica, espectros UV–Vis, excitações singlete e triplete, processos de transferência de carga, resposta óptica de materiais, dinâmica eletrônica induzida por pulsos de luz e caracterização de estados excitados em moléculas orgânicas, biomoléculas e sistemas supramoleculares. Essa versatilidade tornou a metodologia particularmente valiosa em química quântica, ciência dos materiais, fotoquímica e bioquímica teórica (JACQUEMIN; ADAMO, 2015).

Do ponto de vista formal, a TDDFT pode ser entendida como a extensão temporal da DFT estática, baseada no teorema de Runge–Gross, que estabelece que, para um sistema quântico de muitos elétrons submetido a um potencial externo dependente do tempo, existe uma correspondência unívoca entre esse potencial e a densidade eletrônica dependente do tempo, desde que satisfeitas determinadas condições iniciais. Assim, a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r}, t)$passa a

ocupar o papel de variável fundamental também em problemas dinâmicos, permitindo descrever a evolução temporal do sistema sem recorrer explicitamente à função de onda de muitos corpos. Em termos práticos, essa formulação é implementada por meio das equações de Kohn–Sham dependentes do tempo, escritas como equação 32:

$$i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\psi_i(\mathbf{r},t) = \left[-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + v_{ext}(\mathbf{r},t) + v_H(\mathbf{r},t) + v_{xc}(\mathbf{r},t)\right]\psi_i(\mathbf{r},t) \quad \textbf{(32)}$$

em que $\psi_i(\mathbf{r},t)$representam os orbitais de Kohn–Sham dependentes do tempo, $v_{ext}(\mathbf{r},t)$corresponde ao potencial externo aplicado ao sistema, $v_H(\mathbf{r},t)$é o potencial de Hartree associado à interação coulombiana clássica entre os elétrons, e $v_{xc}(\mathbf{r},t)$representa o potencial de troca e correlação dependente do tempo. Esse último termo é particularmente importante, pois concentra os efeitos quânticos mais complexos do sistema, incluindo contribuições dinâmicas de troca e correlação eletrônica, sendo, portanto, decisivo para a qualidade da descrição das excitações eletrônicas (LAURENT; JACQUEMIN, 2013).

A partir desse formalismo, a TDDFT possibilita o tratamento da resposta eletrônica de sistemas submetidos a perturbações externas, especialmente aquelas induzidas por campos eletromagnéticos. Em sua formulação linear, a teoria permite obter energias de excitação e intensidades de transição de forma eficiente, o que explica sua ampla utilização em cálculos de espectros eletrônicos. Em contextos mais complexos, a TDDFT também pode ser empregada na análise de processos ultrarrápidos, relaxação eletrônica, dinâmica excitada e eventos de fotodissociação, nos quais a evolução temporal da densidade eletrônica fornece informações fundamentais sobre o comportamento do sistema após a absorção de luz. A metodologia não apenas amplia os fundamentos da DFT ao domínio temporal, mas também se estabelece como ferramenta central para a investigação de sistemas moleculares complexos em que estados excitados, transferência de

carga e estabilidade eletrônica em meio condensado desempenham papel decisivo (LAURENT; JACQUEMIN, 2013).

2.6 DINÂMICA MOLECULAR: ANSATZ DE BORN E HUANG

A Dinâmica Molecular (MD, do inglês *Molecular Dynamics*) é uma técnica computacional amplamente utilizada para investigar a evolução temporal de sistemas atômicos e moleculares. O método baseia-se na solução numérica das equações de movimento de Newton para os núcleos, utilizando potenciais interatômicos ou superfícies de energia obtidas por cálculos quânticos. Portanto, é possível acompanhar a trajetória dos átomos em função do tempo e obter informações detalhadas sobre propriedades estruturais, termodinâmicas e dinâmicas dos sistemas estudados (ALLEN; TILDESLEY, 1987).

A dinâmica molecular descreve a evolução temporal de sistemas atômicos a partir das forças derivadas da superfície de energia potencial. Pela integração numérica das equações de movimento, obtêm-se trajetórias contendo posições e velocidades dos átomos em escalas de femtossegundos a nanossegundos. Essa abordagem permite investigar processos estruturais, conformacionais e dinâmicos, oferecendo uma descrição complementar às técnicas experimentais convencionais (FRENKEL; SMIT, 2002).

Existem diferentes abordagens dentro da Dinâmica Molecular. Na formulação clássica, as interações entre os átomos são descritas por potenciais empíricos ou campos de força parametrizados. Em contraste, a Dinâmica Molecular *ab initio* incorpora métodos de estrutura eletrônica, como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), para determinar as forças a partir da distribuição eletrônica ao longo da trajetória, proporcionando uma descrição mais precisa do sistema, embora com custo computacional significativamente mais elevado. Entre

as abordagens *ab initio*, destacam-se a Dinâmica de Born–Oppenheimer (BOMD) e a Dinâmica de Car–Parrinello (CPMD), ambas fundamentadas na combinação entre a descrição quântica dos elétrons e o tratamento clássico do movimento dos núcleos (MARX; HUTTER, 2009).

A dinâmica molecular (MD) possui ampla aplicação em diferentes áreas da ciência, pois permite acompanhar a evolução temporal de sistemas atômicos e moleculares sob condições controladas de temperatura, pressão e composição. Na bioquímica e na biofísica, é utilizada para investigar estabilidade conformacional de proteínas, dinâmica enzimática, reconhecimento molecular, interações ligantes–receptor, solvatação de biomoléculas e transporte através de membranas. Na ciência dos materiais, contribui para a avaliação de propriedades estruturais e dinâmicas de sólidos, líquidos, polímeros, superfícies e interfaces, auxiliando na compreensão de fenômenos como difusão, adsorção, nucleação, defeitos cristalinos e resposta mecânica. Na engenharia química, é aplicada à modelagem de processos catalíticos, separação molecular, transporte de massa, viscosidade, condutividade térmica e comportamento de fluidos confinados. Essa versatilidade consolidou a MD como uma ferramenta essencial na pesquisa científica moderna, especialmente por relacionar o movimento molecular a propriedades observáveis em sistemas químicos, biológicos e tecnológicos (KARPLUS; McCAMMON, 2002).

Apesar de seus avanços, a MD ainda enfrenta desafios relacionados ao tempo de simulação e ao tamanho do sistema. Fenômenos que ocorrem em escalas de microssegundos a milissegundos permanecem de difícil acesso devido às limitações computacionais. Nesse sentido, métodos aprimorados de integração, algoritmos de amostragem aprimorada e o uso de inteligência artificial vêm sendo incorporados para expandir as fronteiras da técnica, tornando a MD cada vez mais poderosa e abrangente (TUCKERMAN, 2010).

A equação de Schrödinger, na sua versão dependente do tempo e não relativística, pode ser escrita como

$$\widehat{\mathcal{H}}\Psi(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\Psi(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R};t), \tag{33}$$

onde $\widehat{\mathcal{H}}$ é o hamiltoniano do sistema dado por (33). Em 1951, Born e Huang sugeriram um *ansatz* para desacoplar os movimentos eletrônicos e nucleares. O *ansatz* proposto por Born e Huang consiste em supor que a função de onda dependente do tempo possa ser escrita como

$$\Psi(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R};t) = \sum_{k}^{\infty}\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_k(\boldsymbol{R};t). \tag{34}$$

Aqui, as funções $\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})$ representam as funções de onda eletrônicas que dependem das coordenadas eletrônicas e parametricamente das coordenadas nucleares; as funções $\chi_k(\boldsymbol{R};t)$ representam as funções de onda nucleares que dependem das coordenadas nucleares e do tempo. As funções $\chi_k(\boldsymbol{R};t)$ podem ser vistas como sendo os coeficientes da expansão da função de onda total $\Psi(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R};t)$ em termos das funções de onda eletrônicas, as quais são soluções da equação de Schrödinger independente do tempo **Erro! Fonte de referência não encontrada.**. Esta expansão é possível porque as soluções da equação de Schrödinger independente do tempo formam uma base no espaço de Hilbert e, consequentemente, qualquer outra função do espaço de Hilbert pode ser expandida como combinação linear das funções de base. O espaço de Hilbert é um espaço vetorial normado com produto interno e norma induzida pelo produto interno.

Substituindo (em **(**33) e multiplicando à esquerda pelo complexo conjugado $\varphi_k^*(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})$ e integrando em relação às coordenadas eletrônicas, obtem-se

$$\hat{H}\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$\left[\hat{T}_n + \hat{H}_{el}\right]\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{T}_n\middle|\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\right\rangle + \left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{H}_{el}\middle|\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\right\rangle = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\sum_{k'}^{\infty}\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{T}_n\middle|\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\right\rangle + \left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{H}_{el}\middle|\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\right\rangle\chi_k(\boldsymbol{R};t) + \sum_{k\neq k'}\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{H}_{el}\middle|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\right\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial\chi_k(\boldsymbol{R};t)}{\partial t}. \quad \textbf{(35)}$$

No desenvolvimento acima, a integral $\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{H}_{el}\middle|\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\right\rangle$ representa a energia eletrônica da equação de Schrödinger independente do tempo do sistema para o estado $\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})$, a qual nomea-se de $E_k(\boldsymbol{R})$, ou seja,

$$E_k(\boldsymbol{R}) = \left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{H}_{el}\middle|\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\right\rangle.$$

A notação $E_k(\boldsymbol{R})$ enfatiza o fato de que a energia $E_k(\boldsymbol{R})$ depende parametricamente das posições nucleares $\boldsymbol{R}$. $\boldsymbol{R}$ representa o conjunto de todas as coordenadas nucelares. Além disso, se as funções eletrônicas forem reais, então os termos

$$\sum_{k\neq k'}\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{H}_{el}\middle|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\right\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

serão nulos, pois estes termos representam a entrada de um determinante que contém somente os termos fora da diagonal. De fato,

$$\sum_{k\neq k'}\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\widehat{H}_{el}\middle|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\right\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$=\sum_{k\neq k'}\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|E_{k'}|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$=\sum_{k\neq k'}E_{k'}\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)=0.$$

Aqui, usa-se o fato de que $\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle=0$, ou seja, as funções φ_k são ortogonais. Com essas observações, obtêm-se

$$\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{T}_n\middle|\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\right\rangle+E_k\chi_k(\boldsymbol{R};t)=i\hbar\frac{\partial\chi_k(\boldsymbol{R};t)}{\partial t}. \quad \textbf{(36)}$$

Desenvolvendo o primeiro termo de **(36)**, têm-se:

$$\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{T}_n\middle|\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\right\rangle=-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\sum_{k'}\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha^2|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\rangle$$

$$=-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\sum_{k'}\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\nabla_\alpha\middle|\big(\nabla_\alpha\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\big)\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)+\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\big(\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\big)\right\rangle$$

$$=-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\sum_{k'}\big(\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\big(\nabla_\alpha^2\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\big)\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)+\nabla_\alpha\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$+\nabla_\alpha\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)+\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\nabla_\alpha^2\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\big\rangle\big)$$

$$=-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\sum_{k'}\big(\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\big(\nabla_\alpha^2\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\big)\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)+2\nabla_\alpha\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$+\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\nabla_\alpha^2\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\big\rangle\big)$$

$$=-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\sum_{k'}(\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha^2|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)$$

$$+2\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)+\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\nabla_\alpha^2\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\rangle).$$

A integração é sobre as coordenadas eletrônicas e as funções $\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})$ são ortonormais, ou seja,

$$\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle=\begin{cases}1\ se\ k'=k\\0\ se\ k'\neq k\end{cases}$$

Consequentemente, devemos ter

$$\left\langle \varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\middle|\hat{T}_n\middle|\sum_{k'}^{\infty}\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\right\rangle$$
$$= -\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\left\{\sum_{k'}[\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha^2|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) + 2\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)] + \nabla_\alpha^2\chi_k(\boldsymbol{R};t)\right\}. \quad \textbf{(37)}$$

Substituindo (37) em (36), deve-se ter

$$-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\left\{\sum_{k'}[\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha^2|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) + 2\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)] + \nabla_\alpha^2\chi_k(\boldsymbol{R};t)\right\} + E_k\chi_k(\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial\chi_k(\boldsymbol{R};t)}{\partial t}.$$

$$\left[-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\nabla_\alpha^2 + E_k\right]\chi_k(\boldsymbol{R};t) - \sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\left\{\sum_{k'}\left(\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha^2|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) + 2\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\nabla_\alpha\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t)\right)\right\} = i\hbar\frac{\partial\chi_k(\boldsymbol{R};t)}{\partial t}.$$

$$\left[-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\nabla_\alpha^2 + E_k\right]\chi_k(\boldsymbol{R};t) - \sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\left\{\sum_{k'}(\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha^2|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle + 2\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\nabla_\alpha)\right\}\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial\chi_k(\boldsymbol{R};t)}{\partial t}.$$

Define-se que,

$$A_{kk'} \equiv -\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}[\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha^2|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle + 2\langle\varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})|\nabla_\alpha|\varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R})\rangle\nabla_\alpha], \quad \textbf{(38)}$$

Vê-se que

$$\left[-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\nabla_\alpha^2 + E_k\right]\chi_k(\boldsymbol{R};t) + \sum_{k'}A_{kk'}\,\chi_{k'}(\boldsymbol{R};t) = i\hbar\frac{\partial\chi_k(\boldsymbol{R};t)}{\partial t}\,. \quad \textbf{(39)}$$

O operador $A_{kk'}$ é o *operador diabático acoplado exato*. É importante temos em mente que as integrais que aparece em (39) são sobre as coordenadas eletrônicas. Considere novamente o operador $A_{kk'}$. Este operador pode ser reescrito como

$$A_{kk'} = -\sum_{\alpha} \frac{\hbar^2}{2M_\alpha} \langle \varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}) | \nabla_\alpha^2 | \varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}) \rangle + \sum_{\alpha} \frac{1}{M_\alpha} \langle \varphi_k(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}) | - i\hbar\nabla_\alpha | \varphi_{k'}(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}) \rangle (-i\hbar\nabla_\alpha).$$

Observa-se que o primeiro termo deste operador representa os elementos da matriz do operador da energia cinética nuclear. O segundo termo do operador depende do momento dos núcleos através de $-i\hbar\nabla_\alpha$(momento nuclear).

2.7 DINÂMICA MOLECULAR DE BORN-OPPENHEIMER

A Dinâmica Molecular de Born–Oppenheimer (BOMD) baseia-se no princípio de separação das coordenadas nucleares e eletrônicas, formulado originalmente por Max Born e J. Robert Oppenheimer em 1927. Esse princípio considera que os núcleos, por possuírem massa muito maior que os elétrons, movem-se em escalas de tempo muito mais lentas, permitindo que os elétrons reajam instantaneamente à posição nuclear. Assim, os elétrons são tratados de forma quântica enquanto os núcleos são descritos classicamente (BORN; OPPENHEIMER, 1927).

Na BOMD, para cada passo da simulação é necessário realizar uma otimização eletrônica completa, garantindo que o sistema permaneça rigorosamente na superfície de energia potencial do estado fundamental. Esse procedimento assegura alta precisão na descrição das forças atuantes sobre os núcleos, tornando o método particularmente robusto para o estudo de propriedades estruturais e energéticas de moléculas e sólidos. Entretanto, a principal limitação da BOMD é o seu elevado custo computacional. Como a

função de onda eletrônica deve ser minimizada a cada passo de tempo, as simulações tornam-se dispendiosas, principalmente em sistemas com grande número de átomos ou em simulações de longa escala temporal. Ainda assim, a BOMD é amplamente utilizada quando se busca alta confiabilidade, sendo aplicada em estudos de catálise, reações químicas em solução e materiais com forte correlação eletrônica (MARX; HUTTER, 2009; CRESPO-OTERO; BARBATTI, 2012).

Com o avanço dos recursos computacionais e o desenvolvimento de algoritmos mais eficientes, como esquemas de predição de densidade e extrapolação de orbitais, a BOMD ampliou seu alcance para sistemas cada vez mais complexos. Paralelamente, outras abordagens de dinâmica molecular *ab initio* foram desenvolvidas, entre as quais se destaca a Dinâmica Molecular de Car–Parrinello (CPMD). Embora ambas descrevam os elétrons em nível quântico e os núcleos de forma clássica, diferem na maneira como a estrutura eletrônica é tratada ao longo da trajetória: na BOMD, a função de onda é otimizada a cada passo para permanecer no estado fundamental, enquanto na CPMD a evolução eletrônica é propagada conjuntamente com o movimento nuclear por meio de uma dinâmica fictícia. Assim, a BOMD permanece como uma metodologia de elevada precisão e forte rigor formal, ao passo que a CPMD se estabelece como uma alternativa eficiente e amplamente empregada em simulações *ab initio* de sistemas condensados e moleculares (TUCKERMAN, 2010).

A Equação (40) descreve o acoplamento entre os estados eletrônicos e os movimentos nucleares dentro da aproximação de Born–Oppenheimer. Nessa formulação, surgem termos fora da diagonal que representam os efeitos não adiabáticos, responsáveis por transições entre superfícies de energia potencial. Já os termos da diagonal, A(kk), correspondem às contribuições associadas à curvatura da superfície eletrônica em relação ao movimento nuclear,

influenciando o acoplamento adiabático do sistema (BORN; OPPENHEIMER, 1927; MARX; HUTTER, 2009).

$$\left[-\sum_{\alpha}\frac{\hbar^2}{2M_\alpha}\nabla_\alpha^2 + E_k(\boldsymbol{R})\right]\chi_k(\boldsymbol{R},t) = i\hbar\frac{\partial\chi_k(\boldsymbol{R},t)}{\partial t}, \tag{40}$$

com

$$E_k(\boldsymbol{R}) = \langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R})|\hat{\mathrm{H}}_{el}|\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R})\rangle$$

ou

$$\hat{\mathrm{H}}_{el}\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}) = E_k(\boldsymbol{R})\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}).$$

A Dinâmica Molecular de Born–Oppenheimer (BOMD, do inglês *Born–Oppenheimer Molecular Dynamics*) corresponde a uma formulação adiabática da dinâmica molecular *ab initio*, na qual o movimento dos núcleos é descrito classicamente sobre uma superfície de energia potencial eletrônica bem definida, em geral associada ao estado fundamental do sistema. Em cada ponto da trajetória nuclear, a estrutura eletrônica é recalculada de modo a permanecer ajustada instantaneamente à configuração dos núcleos, o que significa que os elétrons respondem de forma praticamente imediata ao movimento nuclear. Essa abordagem decorre diretamente da aproximação de Born–Oppenheimer, segundo a qual a grande diferença entre as massas dos núcleos e dos elétrons permite tratar seus movimentos em escalas temporais distintas, tornando possível separar, em boa aproximação, os graus de liberdade eletrônicos e nucleares (CRESPO-OTERO; BARBATTI, 2012).

Em muitas situações físicas e químicas, essa aproximação pode ser empregada com elevado grau de confiabilidade, especialmente em sistemas nos quais a dinâmica ocorre predominantemente em uma única superfície de energia potencial e não há mudanças significativas de estado eletrônico ao longo do

processo. Nesses casos, a BOMD fornece uma descrição bastante precisa da evolução estrutural do sistema, permitindo investigar propriedades geométricas, energéticas e dinâmicas em fase gasosa ou condensada. Por essa razão, essa metodologia tornou-se amplamente utilizada no estudo de líquidos, sólidos, solvatação, reorganização estrutural, dinâmica de ligações de hidrogênio e mecanismos reacionais em que o sistema permanece essencialmente confinado ao estado eletrônico fundamental (CRESPO-OTERO; BARBATTI, 2012).

Entretanto, a validade da aproximação de Born–Oppenheimer torna-se limitada em processos nos quais há forte acoplamento entre movimentos eletrônicos e nucleares. Isso ocorre, por exemplo, em fenômenos envolvendo transferência de carga, fotoisomerização, fotodissociação, relaxação ultrarrápida entre estados excitados e passagens por regiões de quase-degenerescência eletrônica, como interseções cônicas e cruzamentos evitados. Nesses casos, o desacoplamento entre elétrons e núcleos deixa de ser uma aproximação adequada, uma vez que a evolução do sistema passa a depender explicitamente da possibilidade de transições entre diferentes superfícies de energia potencial. Como consequência, torna-se necessário empregar tratamentos não adiabáticos, capazes de descrever a evolução acoplada dos graus de liberdade nucleares e eletrônicos e, assim, representar de forma mais realista a dinâmica de sistemas excitados e processos fotoinduzidos (CRESPO-OTERO; BARBATTI, 2012).

2.8 DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

A década de 1980 marcou um ponto de inflexão para a simulação de sistemas moleculares com o surgimento da Dinâmica Molecular de Car–Parrinello (CPMD), proposta por Robert Car e Michele Parrinello em 1985 a partir de uma lagrangeana estendida (CAR; PARRINELLO, 1985). Diferente dos métodos tradicionais de dinâmica molecular *ab initio*, nos quais a estrutura eletrônica é otimizada separadamente a cada passo da trajetória nuclear, a CPMD

promove a evolução simultânea dos graus de liberdade eletrônicos e nucleares, por meio da introdução de uma massa fictícia associada aos orbitais eletrônicos., a CPMD introduziu uma estratégia em que os núcleos são tratados classicamente e os elétrons de forma quântica, estabelecendo uma ponte direta entre a mecânica clássica e a quântica. Uma das maiores inovações do método é permitir que a função de onda eletrônica seja minimizada apenas uma vez e mantida próxima ao estado fundamental ao longo da simulação, reduzindo drasticamente o custo computacional em relação a abordagens anteriores.

Essa metodologia não apenas viabilizou o cálculo acurado de propriedades eletrônicas do estado fundamental, mas também abriu caminho para simulações de dinâmica molecular *ab initio*, nas quais a descrição eletrônica e o movimento nuclear são tratados de forma acoplada e consistente. Embora baseada na separação entre graus de liberdade eletrônicos e nucleares, característica da aproximação de Born–Oppenheimer, a CPMD distingue-se por propagar simultaneamente os orbitais eletrônicos e os núcleos, por meio de uma dinâmica fictícia associada aos elétrons. Com isso, consolidou-se como uma ferramenta versátil para o estudo de líquidos, sólidos e interfaces, permitindo a investigação detalhada de fenômenos estruturais e dinâmicos em escalas de tempo antes pouco acessíveis aos métodos estritamente quânticos. Robert Car e Michele Parrinello propuseram uma lagrangiana estendida (CAR, R.; PARRINELLO, M. 1985) escrita na forma de:

$$\mathcal{L} = \sum_{\propto} \frac{1}{2} M_{\propto} \dot{\mathrm{R}}_{\alpha}^{2} + \mu \left\langle \dot{\varphi}\left(\vec{r}, \vec{R}\right) \middle| \dot{\varphi}\left(\vec{r}, \vec{R}\right) \right\rangle - \left\langle \varphi\left(\vec{r}, \vec{R}\right) \middle| H_{el} \middle| \varphi\left(\vec{r}, \vec{R}\right) \right\rangle +$$

$$\sum_{i,j} \Lambda_{i,j} \left(\left\langle \varphi_i(\vec{r}) \middle| \varphi_j(\vec{r}) \right\rangle - \delta_{i,j} \right). \quad \textbf{(41)}$$

O primeiro termo representa a energia cinética dos núcleos; o segundo representa a energia eletrônica fictícia; μ é a massa fictícia ou parâmetro de adiabaticidade ou ainda parâmetro de inércia, cuja função é manter a função de

onda eletrônica otimizada na superfície de Born-Oppenheimer durante sua propagação temporal, ou seja, não deixar que ocorra troca de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico. O terceiro termo é a energia potencial do sistema, o quarto e último termo, representa a restrição de ortonormalidade para as funções de onda eletrônicas $\langle \varphi_i(\vec{r}) | \varphi_j(\vec{r}) \rangle = \delta_{i,j}$, impostas pelos multiplicadores de Lagrange, $\Lambda_{i,j}$.

Esta lagrangiana é assim definida para que possa recuperar a equação de movimento de Newton pela minimização do funcional de ação. O funcional da ação está representado pela Equação 42.

$$S = \int \mathcal{L}[\varphi(t), \dot{\varphi}(t), R(t), \dot{R}(t), t]dt. \tag{42}$$

A minimização do funcional da ação é obtida através das equações de Euler-Lagrange:

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial R_\alpha} = \frac{d\mathcal{L}}{dt}\left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{R}_\alpha}\right) \quad e \quad \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \varphi^*} = \frac{d\mathcal{L}}{dt}\left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\varphi}}\right). \tag{43}$$

Aplicando as equações de Euler-Lagrange na lagrangiana de Car-Parrinello obtém-se as equações de movimentos de Car-Parrinelo para o núcleo e para os elétrons, respectivamente:

$$M\ddot{R}_\propto = -\nabla_\alpha \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle, \tag{44}$$

$$\mu\, \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -\frac{\delta}{\delta \varphi_i^*} \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_j \Lambda_{i,j}\, \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}). \tag{45}$$

Para tratar a equação de movimento dos elétrons é necessário utilizar o formalismo da funcional energia de KS usando a DFT, assim as equações de

movimentos de Car-Parrinelo para o núcleo e para os elétrons podem ser reescritas, respectivamente como:

$$M\ddot{R}_{\propto} = -\nabla_{\alpha}\langle\varphi(\vec{r},\vec{R})|H_{el}|\varphi(\vec{r},\vec{R})\rangle, \tag{46}$$

$$\mu\,\ddot{\varphi}(\vec{r},\vec{R}) = -H_{el}^{KS}(\vec{r},\vec{R})|\varphi_i\rangle + \sum_j \Lambda_{i,j}\,\varphi_j(\vec{r},\vec{R}). \tag{47}$$

A integração das equações de movimento, com o intuito de obter a trajetória do sistema, é realizada através de algoritmos baseados nos métodos das diferenças finitas. Uma trajetória é um conjunto de pontos do espaço de fase, cada ponto do espaço de fase é um estado e cada estado é um conjunto de posições e velocidades. Os algoritmos mais usados são os de Verlet (VERLET, L. 1967), Velocity-Verlet (SWOPE, W. C. *et, al.,* 1982), Leap-Frog (HOCKNEY, R. W. 1970) e Beeman (BEEMAN, D. 1976). Um dos algoritmos utilizados para integrar as equações de movimento de Car-Parrinello é o algoritmo de Verlet (TUCKERMAN, E. M.; PARRINELLO, M. 1994), este método tem a capacidade de determinar a posição e velocidade da partícula em um determinado intervalo de tempo $(t+\delta t)$. O algorítmo é derivado usando a expansão de Taylor:

$$\vec{r}(t+\delta t) = \vec{r}(t) + \dot{\vec{r}}\,\delta t + \frac{\ddot{\vec{r}}}{2!}(\delta t)^2 + \Theta(\delta t)^3, \tag{48}$$

$$\vec{r}(t-\delta t) = \vec{r}(t) - \dot{\vec{r}}\,\delta t + \frac{\ddot{\vec{r}}}{2!}(\delta t)^2 - \Theta(\delta t)^3. \tag{49}$$

Para achar a nova posição basta somar a posição do tempo anterior $(t-\delta t)$ com a posição do tempo seguinte $(t+\delta t)$, de acordo com a Equação:

$$\vec{r}(t+\delta t) = 2\vec{r}(t) - \vec{r}(t-\delta t) + \frac{\vec{F}}{m}(\delta t)^2. \quad \textbf{(50)}$$

Uma vez conhecida a posição, é possível determinar a velocidade subtraindo a equação $(t+\delta t)$ com a equação $(t-\delta t)$:

$$\vec{v}(t) = \frac{\vec{r}(t+\delta t) - \vec{r}(t-\delta t)}{2\delta t}. \quad \textbf{(51)}$$

2.9 DINÂMICA MOLECULAR DE SURFACE-HOPPING

A química computacional avançou intensamente no exame de fenômenos fotoinduzidos, mas, enquanto a dinâmica molecular no estado fundamental já é madura para analisar estabilidade estrutural e propriedades termodinâmicas, a simulação explícita de estados excitados segue como fronteira metodológica em rápida evolução, com papel crescente na elucidação de paisagens de energia e canais reacionais (BARBATTI, 2007; RUCKENBAUER; BARBATTI, 2011; LOPES, 2021).

O interesse decorre de sua capacidade de rastrear mecanismos ultrarrápidos que regem desde rotas de fotoproteção em biomoléculas até o desempenho de materiais optoeletrônicos; combinada a técnicas espectroscópicas, a modelagem revela assinaturas não adiabáticas e antecipa propriedades críticas, reforçando aplicações estratégicas em biotecnologia, engenharia de materiais e energia (BARBATTI, 2011; ADAMO; JACQUEMIN, 2013; BARBATTI; CRESPO-OTERO, 2014; LASORNE, *et al*;2004 LOPES, 2021).

Uma vez estabelecido esse panorama em que clássicos como Landau–Zener, o surface hopping de Tully e formulações de Tavernelli descrevem o acoplamento núcleo–elétron, mas sofrem com alto custo, entram as abordagens

semiclassicamente inspiradas e híbridas (SH_DDFT), reforçadas por aprendizado de máquina para ampliar escala e precisão. Concretamente, na formulação semiclássica os núcleos percorrem R(t) via segunda lei de Newton enquanto os elétrons evoluem quanticamente pela Equação de Schrödinger dependente do tempo, permitindo tratar transições não adiabáticas em janelas de femtossegundo (TULLY, 1990; CURCHOD; ROTHLISBERGER; TAVERNELLI, 2013; BARBATTI; CRESPO-OTERO, 2014; CISNEROS *et al*., 2017 LOPES, 2021).

Na dinâmica molecular semiclássica, os núcleos seguem alguma trajetória $\boldsymbol{R}(t)$ no espaço de fase, em que são propagados usando a segunda lei de Newton, enquanto os elétrons seguem os núcleos quanticamente, ou seja, usando a Equação de Schrödinger dependente do tempo

$$\widehat{\mathcal{H}}_e(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))|\psi(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}(t))\rangle = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}|\psi(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}(t))\rangle, \tag{52}$$

onde a notação $\boldsymbol{R}(t)$ significa dependência paramétrica da função de onda eletrônica. Expandindo a função de onda eletrônica na representação adiabática, obtêm-se

$$\psi(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}(t) = \sum_j c_j(t)\varphi_j\big(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}(t)\big)e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt}.$$

Substituindo esta expansão na Equação (52), têm-se

$$\widehat{\mathcal{H}}_e(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\sum_j c_j(t)\varphi_j\big(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}(t)\big)e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt} = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\sum_j c_j(t)\varphi_j\big(\boldsymbol{r};\boldsymbol{R}(t)\big)e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt}.$$

Derivando o lado direito em relação ao tempo e multiplicando à esquerda pelo complexo conjugado φ_k^* e integrando em relação às coordenadas eletrônicas, obtêm-se

$$\sum_j c_j(t)\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))|\widehat{\mathcal{H}}_e|\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt}$$

$$= i\hbar\sum_j\Big\{\dot{c}_j(t)\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))|\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt}$$

$$+ c_j(t)\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))|\dot{\varphi}_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt}$$

$$+ c_j(t)\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))|\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\rangle\left(-\frac{i}{\hbar}E_j\right)e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt}\Big\}.$$

Usando o fato de que as funções de onda eletrônica adiabáticas são ortonormais, temos

$$c_k(t)E_k e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_k(\boldsymbol{R}(t))dt}$$

$$= i\hbar\left[\dot{c}_k(t)e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_k(\boldsymbol{R}(t))dt} - \frac{i}{\hbar}c_k(t)E_k e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_k(\boldsymbol{R}(t))dt}\right.$$

$$\left.+\sum_j c_j(t)\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))|\dot{\varphi}_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_j(\boldsymbol{R}(t))dt}\right].$$

Dividindo este resultado por $e^{-\frac{i}{\hbar}\int E_k(\boldsymbol{R}(t))dt}$, obtemos

$$c_k(t)E_k = i\hbar\left[\dot{c}_k(t) - \frac{i}{\hbar}c_k(t)E_k + \sum_j c_j(t)\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))|\dot{\varphi}_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int(E_j-E_k)dt}\right].$$

Rearranjando os termos e simplificando, obtemos

$$\dot{c}_k(t) = -\sum_j c_j(t)\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\left|\frac{\partial\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))}{\partial t}\right\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int(E_j-E_k)dt}, \qquad \textbf{(53)}$$

onde fizemos $\dot{\varphi}_j \equiv \partial\varphi_j/\partial t$. O termo

$$\left\langle\varphi_k(t)\left|\frac{\partial\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))}{\partial t}\right\rangle\right.$$

é o termo de acoplamento não adiabático. Os coeficientes da expansão $c_k(t)$ podem ser obtidos integrando (53). o quadrado do módulo, $|c_k(t)|^2$, é interpretado como sendo a probabilidade de encontrar o sistema em um estado adiabático k em certo tempo t.

Diferentemente do método de Ehrenfest que procura calcular a melhor trajetória como uma média de estados, o método de *surface hopping* calcula muitas trajetórias diferentes para obter uma média estatística. No entanto, a cada momento o sistema se propaga em um estado adiabático φ_k puro, o qual é selecionado para propagação de acordo com sua população $|c_k(t)|^2$. Mudando a ocupação do estado adiabático resultará em uma transição não adiabática entre as diferentes superfícies de energia potencial adiabáticas.

O algoritmo chamado de *Fewest Switches Surface Hopping* (FSH) foi proposto com o objetivo de minimizar o número de saltos das superfícies enquanto a população média correta do ensemble seja garantida em qualquer tempo da simulação.

O método FSH pode ser derivado como segue. Sejam N o número total de trajetórias e N_k o número de trajetórias em que o sistema está no estado φ_k no tempo t. A probabilidade de o sistema estar no estado φ_k, no momento t, é dado por

$$\rho_{kk}(t) = \frac{N_k}{N},$$

onde $\rho_{kk}(t)$ é dado por $\rho_{kk}(t) = c_k^*(t)c_k(t)$. Um elemento genérico desta matriz seria dado, por exemplo, por $\rho_{kl}(t) = c_k^*(t)c_l(t)$. Depois de um tempo δt, isto é, $t' = t + \delta t$, a nova probabilidade de ocupação será dada por

$$\rho_{kk}(t') = \frac{N_k(t')}{N}.$$

Suponha que $N_k(t') < N_k(t)$, ou seja, $N_k(t) - N_k(t') > 0$. Portanto, o número mínimo de saltos do estado φ_k para qualquer outro estado excitado é $N_k(t) - N_k(t') = \delta N_k$ e zero saltos de qualquer outro estado para o estado φ_k. A probabilidade $P_k(t, t + \delta t)$ para a transição do estado φ_k para qualquer outro estado no intervalo de tempo $[t, t + \delta t]$ será dada por

$$P_k(t, t+\delta t) = \frac{\delta N_k}{N_k} = \frac{\rho_{kk}(t) - \rho_{kk}(t')}{\rho_{kk}(t)} = -\frac{\dot{\rho}_{kk}\delta t}{\rho_{kk}}, \tag{54}$$

onde a derivada $\dot{\rho}_{kk}$ foi calculada usando a fórmula

$$\dot{\rho}_{kk} \approx -\frac{\rho_{kk}(t') - \rho_{kk}(t)}{\delta t}.$$

Reescrevendo $\dot{\rho}_{kk}$, temos

$$\begin{aligned}\dot{\rho}_{kk} = \frac{d}{dt}(c_k^* c_k) = \dot{c}_k^* c_k + c_k^* \dot{c}_k = (c_k^* \dot{c}_k)^* + c_k^* \dot{c}_k \\ = 2\Re(c_k^* \dot{c}_k).\end{aligned} \tag{55}$$

Inserindo (53) em ... **(55)**, obtêm-se

$$\begin{aligned}\dot{\rho}_{kk} &= 2\Re\left[c_k^*\left(-\sum_j c_j(t)\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\right|\frac{\partial\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))}{\partial t}\right\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int(E_j-E_k)dt}\right)\right] \\ &= -2\Re\sum_j c_k^*(t)c_j(t)\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\right|\frac{\partial\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))}{\partial t}\right\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int(E_j-E_k)dt} \\ &= -2\Re\sum_j \rho_{kj}\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\right|\frac{\partial\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))}{\partial t}\right\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int(E_j-E_k)dt}\end{aligned}$$

$$\dot{\rho}_{kk} = -2\Re\sum_j \rho_{kj}\left\langle\varphi_k(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))\right|\frac{\partial\varphi_j(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t))}{\partial t}\right\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int(E_j-E_k)dt} \tag{56}$$

Substituindo ... **(56)** em ... **(54)**, obtêm-se

$$P_k(t,t+\delta t)=\frac{2\Re\left(\sum_j \rho_{kj}\left\langle\varphi_k\left(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t)\right)\middle|\frac{\partial\varphi_j\left(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t)\right)}{\partial t}\right\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int\left(E_j-E_k\right)dt}\right)\delta t}{\rho_{kk}}.$$

(57)

A Equação .. **(57)** mostra que a probabilidade do sistema saltar do estado φ_k para qualquer outro estado no intervalo de tempo $[t,t+\delta t]$ depende das probabilidades de todos os outros estados, ou seja,

$$P_k(t,t+\delta t)=\sum_j P_{kj}\,(t,t+\delta t).$$

Portanto, de acordo com .. **(57)**, a probabilidade de transição entre o estado φ_k e o estado φ_j é dada por

$$P_{kj}(t,t+\delta t)=\frac{2\Re\left(\rho_{kj}\left\langle\varphi_k\left(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t)\right)\middle|\frac{\partial\varphi_j\left(\boldsymbol{r},\boldsymbol{R}(t)\right)}{\partial t}\right\rangle e^{-\frac{i}{\hbar}\int\left(E_j-E_k\right)dt}\right)\delta t}{\rho_{kk}}$$

(58)

Uma transição entre os estados φ_k e φ_m será executada se

$$P_k^{(m-1)}<\xi<P_k^{(m)},$$

onde ξ é um número randômico sorteado entre 0 e 1 e $P_k^{(m)}$ é a soma das probabilidades dos primeiros m estados,

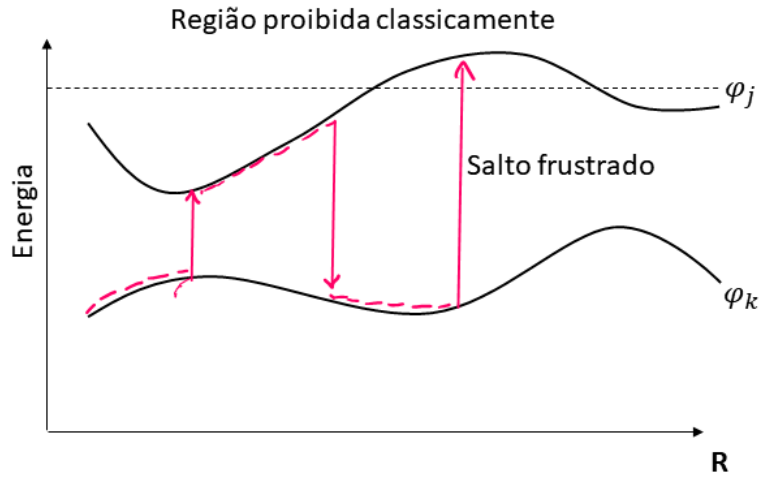
$$P_k^{(m)}=\sum_j^m P_{kj}.$$

Observe que .. **(58)** também depende das velocidades dos átomos:

$$P_{kj}(t, t+\delta t) = \frac{2\Re\left(\rho_{kj}\langle\varphi_k|\nabla_\alpha|\varphi_j\rangle\dot{\boldsymbol{R}}(t)e^{-\frac{i}{\hbar}\int(E_j-E_k)dt}\right)\delta t}{\rho_{kk}}. \quad \textbf{(59)}$$

É importante notar que saltos que ocorrem na região proibida, ou seja, saltos que ocorrem na região em que a energia total do sistema é menor do que a energia necessária para realizar o salto são descartados pela dinâmica *surface hopping*. No entanto, este tipo de salto parece que ocorrem com bastante frequência devido ao fenômeno quântico de tunelamento. Não deve-se esperar que uma teoria clássica seja capaz de capturar fenômenos quânticos (LOPES, 2021).

Figura 9. Representação esquemática da dinâmica de surface hopping entre duas superfícies de energia potencial (linhas pretas), a linha rosa indica a trajetória seguida pelo sistema.



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Inicialmente, o sistema se propaga na superfície $\boldsymbol{\varphi_k}$. Após algum tempo, o sistema salta para a superfície $\boldsymbol{\varphi_j}$ e continua nesta superfície até que salta de volta para a superfície $\boldsymbol{\varphi_k}$,. O terceiro salto é frustrado (proibido), pois cai em uma região em que a energia do sistema é menor do que a energia necessária para o salto.

Esta é uma das limitações do método. Para que haja conservação da energia após a transição entre os estados, as velocidades dos núcleos, após o salto, devem ser reescaladas. Em geral, o reescalamento das velocidades se dá na direção do

vetor de acoplamento diabático $\langle \varphi_k | \nabla_\alpha | \varphi_j \rangle$. Uma justificativa qualitativa para esta prática se deve ao fato de que as contribuições não adiabáticas às forças de Eherenfest se dá na direção do vetor de acoplamento não adiabático $\langle \varphi_k | \nabla_\alpha | \varphi_j \rangle$. As descontinuidades das velocidades nas transições entre as superfícies adiabáticas são consideradas como falhas do método de surface hopping. Em muitas situações físicas, transições diabáticas entre superfícies adiabáticas só ocorrem com separações relativamente pequenas entre superfícies de energia potencial. Portanto, o ajuste necessário das velocidades é relativamente pequeno (LOPES, 2021).

2.10 CONJUNTO DE FUNÇÕES DE BASE ONDAS PLANAS

As funções de base desempenham papel central na resolução aproximada da equação de Schrödinger, pois permitem representar matematicamente a função de onda eletrônica de sistemas moleculares e periódicos. No caso de sistemas estendidos, as ondas planas (*plane waves*) tornaram-se uma das escolhas mais utilizadas, sobretudo por sua compatibilidade natural com condições periódicas de contorno e pela simplicidade formal de implementação. Diferentemente de bases localizadas, as ondas planas formam um conjunto ortogonal, homogêneo no espaço e sistematicamente expansível, permitindo que a precisão dos cálculos seja controlada pelo aumento progressivo do número de funções incluídas na expansão. Essa característica torna o método particularmente adequado para sólidos cristalinos, superfícies, metais, semicondutores e materiais periódicos em geral, nos quais a periodicidade estrutural pode ser explorada de maneira eficiente (MARTIN, 2004; PAYNE *et al*., 1992).

Um parâmetro essencial nesse formalismo é o *cutoff* de energia, que define a energia cinética máxima das ondas planas incluídas na base e, consequentemente, controla o tamanho da expansão utilizada no cálculo. Valores

mais altos de *cutoff* aumentam a precisão da descrição eletrônica, mas também elevam significativamente o custo computacional, exigindo um compromisso entre convergência numérica e eficiência. Além disso, a aplicação direta de ondas planas a átomos pesados pode ser onerosa, devido à rápida variação da função de onda e da densidade eletrônica nas proximidades dos núcleos (GIANNIOZZI *et al*., 2009; KRESSE; FURTHMÜLLER, 1996; VANDERBILT, 1990).

Por esse motivo, o uso de ondas planas é frequentemente combinado com pseudopotenciais, que substituem a descrição explícita dos elétrons de caroço por um potencial efetivo, reduzindo a necessidade de funções de alta energia sem comprometer a precisão das propriedades de valência. A combinação entre ondas planas, pseudopotenciais, algoritmos eficientes e paralelização computacional consolidou-se como uma das bases metodológicas mais importantes em cálculos modernos de estrutura eletrônica, sendo aplicada desde sólidos simples até interfaces complexas, líquidos, materiais emergentes e simulações de dinâmica molecular *ab initio* (GIANNIOZZI *et al*., 2009; KRESSE; FURTHMÜLLER, 1996; VANDERBILT, 1990).

Assim, o conjunto de ondas planas consolidou-se como uma ferramenta indispensável em cálculos de estrutura eletrônica. Aliado a avanços em paralelização computacional e novos algoritmos, seu uso segue em expansão, aplicando-se desde sólidos até interfaces complexas e materiais emergentes (GIANNIOZZI *et al*., 2009).

As ondas planas são definidas como

$$\phi(\boldsymbol{r}) = Ne^{i\boldsymbol{G}\boldsymbol{r}}, \tag{60}$$

onde a constante de normalização N é dada por $N = 1/\sqrt{\Omega}$, sendo Ω o volume da célula periódica; $\boldsymbol{G}$ é um vetor da rede recíproca. Desde que as ondas planas formam um conjunto completo e ortonormal, elas podem ser usadas para expandir os orbitais atômicos.

2.11 PSEUDOPOTENCIAL

O conceito de pseudopotencial surgiu como solução para reduzir a complexidade dos cálculos de estrutura eletrônica em átomos com muitos elétrons. A ideia central é substituir o potencial coulombiano real por um potencial efetivo mais suave, de modo que apenas os elétrons de valência sejam descritos explicitamente, mantendo a precisão das propriedades químicas relevantes (PHILLIPS; KLEINMAN, 1959).

Essa abordagem é especialmente importante para elementos pesados, onde a forte oscilação da função de onda próxima ao núcleo exige *cutoffs* muito elevados quando se utilizam apenas ondas planas. Com pseudopotenciais, a descrição eletrônica torna-se mais simples, permitindo a convergência dos cálculos com menor custo (BACHELET; HAMANN; SCHLÜTER, 1982).

Ao longo do desenvolvimento da teoria de ondas planas, diferentes classes de pseudopotenciais foram propostas, entre as quais se destacam os pseudopotenciais de norma conservada (*norm-conserving*), os pseudopotenciais ultramacios (*ultrasoft*) e o método da onda aumentada por projetores (*Projector Augmented Wave*, PAW). Cada uma dessas abordagens apresenta características próprias e vantagens específicas. Os pseudopotenciais ultramacios, por exemplo, permitem reduzir significativamente a energia de corte (*cutoff*) necessária na expansão em ondas planas, tornando os cálculos mais eficientes do ponto de vista computacional. Por sua vez, o método PAW possibilita uma descrição mais fiel da estrutura eletrônica, preservando, com elevada precisão, características próximas às do potencial total original (VANDERBILT, 1990; BLÖCHL, 1994).

A integração entre pseudopotenciais e bases de ondas planas consolidou-se como abordagem padrão em diversos pacotes de simulação amplamente

utilizados, como CPMD, VASP e Quantum ESPRESSO, tornando viáveis cálculos realistas de sistemas complexos que vão desde moléculas isoladas até sólidos cristalinos e interfaces heterogêneas (KRESSE; JOUBERT, 1999).

Apesar do progresso alcançado no desenvolvimento de pseudopotenciais, a obtenção de conjuntos realmente confiáveis ainda constitui um desafio, sobretudo para elementos de transição e terras-raras, nos quais os estados de semicaroço podem desempenhar papel decisivo na descrição correta das propriedades eletrônicas e estruturais. Entre os esquemas mais relevantes, destacam-se os pseudopotenciais de Troullier–Martins, pertencentes à classe dos pseudopotenciais de norma conservada, cuja formulação privilegia maior transferibilidade e fidelidade ao potencial original, embora normalmente requeira energias de corte mais elevadas (VANDERBILT, 1990; TROULLIER; MARTINS, 1991; DAL CORSO, 2014).

Em contraste, os pseudopotenciais *ultrasofts* propostos por Vanderbilt foram introduzidos para reduzir substancialmente o custo computacional associado à base de ondas planas, permitindo o uso de energias de corte menores sem perda significativa de precisão em muitos sistemas. Em razão dessas diferenças, a escolha entre tais abordagens depende do balanço desejado entre rigor formal, eficiência numérica e natureza química do sistema investigado. Além disso, novos pseudopotenciais otimizados têm sido continuamente desenvolvidos com o propósito de ampliar a robustez e a aplicabilidade dessa técnica em cálculos de estrutura eletrônica de maior complexidade (VANDERBILT, 1990; TROULLIER; MARTINS, 1991; DAL CORSO, 2014).

2.12 TERMOSTATOS DE NOSÉ-HOOVER

Em simulações de dinâmica molecular, o controle da temperatura é fundamental para garantir que o sistema amostrado corresponda a um ensemble

estatístico adequado, como o canônico (NVT). Para essa finalidade, o termostato de Nosé–Hoover se estabeleceu como uma das técnicas mais empregadas, pois introduz graus de liberdade adicionais que simulam o acoplamento do sistema a um banho térmico externo, permitindo manter a temperatura estável ao longo da simulação (NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985).

A formulação original de Nosé baseava-se em uma extensão do espaço de fases, permitindo que a energia térmica fosse trocada entre o sistema e um reservatório fictício. Hoover posteriormente reformulou o método, simplificando a implementação e tornando-o amplamente aplicável em diferentes tipos de simulação. O resultado é um termostato capaz de gerar distribuições de velocidades consistentes com o ensemble canônico, garantindo realismo estatístico às trajetórias obtidas (NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985).

Um dos principais méritos do termostato de Nosé-Hoover é sua natureza determinística, diferentemente de métodos estocásticos como o termostato de Langevin. Isso garante que as equações de movimento sejam integradas de forma contínua e suave, preservando características dinâmicas do sistema que poderiam ser comprometidas por flutuações aleatórias. Além disso, ele é particularmente eficiente em simulações de longo prazo, em que a manutenção da temperatura é crucial para o equilíbrio termodinâmico (ALLEN; TILDESLEY, 2017; NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985).

Contudo, o método também apresenta limitações. Em alguns casos, especialmente em sistemas pequenos ou rígidos, o termostato de Nosé-Hoover pode falhar em fornecer amostragem ergódica adequada, levando a desvios estatísticos. Para contornar esse problema, variantes como as cadeias de Nosé-Hoover (*Nosé-Hoover chains*) foram desenvolvidas, aumentando a eficiência do acoplamento térmico e melhorando a convergência para a distribuição correta (NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985).

Graças à sua versatilidade, o termostato de Nosé-Hoover permanece como ferramenta indispensável em simulações de dinâmica molecular clássica e *ab initio*. Sua utilização é amplamente difundida em estudos de líquidos, sólidos e interfaces, desempenhando papel essencial em investigações que exigem o controle rigoroso da temperatura. As versões modernas, combinadas com outros algoritmos estatísticos, ampliam ainda mais seu alcance, tornando-o um elemento fundamental no arsenal da modelagem computacional contemporânea (NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985).

2.13 ANÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE CARGA

O índice Δr, quantifica a separação espacial média entre os centroides das distribuições de densidade associadas ao elétron excitado e ao buraco gerado durante a transição eletrônica. Esse parâmetro auxilia na caracterização dos estados excitados e na identificação de transições com maior ou menor caráter de transferência de carga, conforme definido na Equação 61 (LE BAHERS, *et al*; 2011).

$$\Delta r = \sum_{i,a} \Delta r_i^a$$

$$\Delta r_i^a = \frac{(K_i^a)^2}{\sum_{i,a}(K_i^a)^2} |\langle \varphi_a | r | \varphi_a \rangle - \langle \varphi_i | r | \varphi_i \rangle| \quad \textbf{(61)}$$

Aonde φ representa os orbitais moleculares, Δr_i^a a contribuição dos orbitais i e a envolvidos na transição e K_i^a é o coeficiente de configuração correspondente à excitação de i→a.

O índice (Δr) fornece uma medida da separação espacial média entre o elétron excitado e o buraco formado durante a transição eletrônica. Valores elevados, particularmente superiores a aproximadamente Δr > 2,0 Å, indicam maior caráter de transferência de carga, enquanto valores menores são geralmente

associados a excitações predominantemente locais ou de curto alcance (LE BAHERS; ADAMO; CIOFINI, 2011).

Esse limite deve ser interpretado como um critério de referência, uma vez que a natureza do estado excitado também depende das dimensões moleculares, da distribuição espacial das densidades envolvidas e da composição orbital da transição. O índice ($\Delta r < 2{,}0$ Å)), por si só, não permite identificar de maneira inequívoca estados de Rydberg, cuja caracterização requer a análise da natureza difusa do orbital ocupado pelo elétron excitado. Como medida complementar, o índice (Dct) quantifica a distância entre os centroides das regiões de diminuição e aumento da densidade eletrônica associadas à excitação, conforme definido na Equação 62.

$$|Dct| = \sqrt{(D_x)^2 + (D_y)^2 + (D_z)^2}$$

$$D_x = |X_{ele} - X_{hole}| \quad D_y = |Y_{ele} - Y_{hole}| \quad D_z = |Z_{ele} - Z_{hole}| \qquad \textbf{(62)}$$

O índice (Dct) quantifica a distância entre os centroides das regiões de diminuição e aumento da densidade eletrônica produzidas pela excitação. Valores mais elevados indicam maior deslocamento espacial de densidade, enquanto valores reduzidos são compatíveis com transições em que essas regiões permanecem mais próximas. Sua interpretação, entretanto, deve considerar as dimensões do sistema molecular e ser realizada em conjunto com os demais descritores da transição, uma vez que não há um limite universal de (Dct) para distinguir excitações locais de estados com transferência de carga (LE BAHERS; ADAMO; CIOFINI, 2011).

O índice (t), apresentado na Equação 63, complementa essa análise ao comparar a distância entre os centroides do elétron e do buraco com a extensão espacial média de suas distribuições ao longo da direção de transferência de carga. Valores positivos de (t) indicam uma separação espacial pronunciada entre o elétron e o buraco, enquanto valores negativos revelam sobreposição significativa

entre essas distribuições e, consequentemente, menor caráter de separação de carga. A classificação do estado excitado deve, portanto, considerar conjuntamente os índices (Δr), (Dct) e (t), além da inspeção das distribuições de buraco e elétron e dos orbitais naturais de transição (LU, 2024).

Para esse índice, valores acima de 2,0 Å geralmente indicam transferência de carga, enquanto valores abaixo de 2,0 Å sugerem excitação local. O índice t index (Equação 63), complementa essa análise, onde t index > 0 indica transferência de carga e t index < 0 indica transferência local (LE BAHERS, *et al*; 2011).

$$t\ index = |Dct| - H_{CT} \quad \textbf{(63)}$$

Em que H_{CT} quantifica o grau médio de extensão espacial das distribuições do buraco e do elétron ao longo da direção de transferência de carga, conforme definido na Equação 64.

$$H_{CT} = \left|\frac{(\sigma_{ele,\lambda}+\sigma_{hole,\lambda})}{2}\right| \qquad \lambda = \{x, y, z\} \quad \textbf{(64)}.$$

2.14 ORBITAL DE TRANSIÇÃO NATURAL

Martin (2003) introduziu uma representação orbital na qual os espaços de orbitais ocupados e virtuais são submetidos a transformações unitárias independentes. Esse procedimento reorganiza a descrição da excitação eletrônica em pares formados por um orbital associado ao buraco e outro correspondente à partícula excitada, estabelecendo a máxima correspondência possível entre ambos (MARTIN ;2003).

Como as transformações são unitárias, a matriz de densidade de transição, grandeza que contém a informação física sobre a transição eletrônica, permanece inalterada. A abordagem consiste, portanto, em obter uma representação mais compacta da densidade de transição, na qual poucos pares de orbitais naturais de transição podem concentrar a maior parte da contribuição para a excitação

eletrônica. Para tal, deve-se considerar que o sistema tenha MOs ocupados n_{occ} e MOs virtuais n_{vir}, assim T tem dimensão de (n_{occ}, n_{vir}), sendo representado pela Equação 65 (MARTIN ;2003).

$$T_{i,l} = W_i^a \quad \textbf{(65)}$$

Onde i<nocc, l<nvir e a=l+nocc. W_i^a significa coeficiente de configuração correspondente a i → a transição orbital.

A partir dessas grandezas, são construídas matrizes intermediárias para as distribuições do buraco e do elétron, conforme definido nas equações 66 e 67,

$$T_{occ} = TT^T \quad \textbf{(66)}$$

$$T_{vir} = T^T T \quad \textbf{(67)}$$

Tanto Tocc quanto Tvir são matrizes quadradas, suas dimensões são nocc e nvir, respectivamente. Tocc e Tvir são diagonilizadas para fornecer os autovalores e autovetores utilizados na construção dos orbitais naturais de transição, conforme apresentado nas equações 66 e 67.

$$U_{occ}^{-1} T_{occ} U_{occ} = \boldsymbol{\Lambda_{occ}} \quad \textbf{(68)}$$

$$U_{vir}^{-1} T_{vir} U_{vir} = \boldsymbol{\Lambda_{vir}} \quad \textbf{(69)}$$

O termo Λ_{occ} é autovalor dos NTOs ocupados, sendo classificados de baixo pra cima. Já o termo Λ_{vir} Os autovalores associados aos NTOs virtuais são apresentados em ordem decrescente de magnitude. Cada par de orbitais naturais de transição é constituído por um NTO ocupado e por seu correspondente NTO virtual, ambos associados ao mesmo autovalor. O peso de cada par na descrição da transição eletrônica pode ser expresso em termos percentuais pela multiplicação desse autovalor por 100. Nos métodos CIS e TDA-DFT, esses valores encontram-se, em princípio, no intervalo entre 0 e 1. Em cálculos realizados com TDHF ou TDDFT, entretanto, a inclusão de componentes de desexcitação, que não são tratadas explicitamente na formulação convencional da análise por NTOs, pode produzir valores ligeiramente superiores a 1. Nesses

casos, o valor pode ser aproximado para 1, correspondente a uma contribuição de 100%. A obtenção dos NTOs a partir dos orbitais moleculares é realizada por meio das matrizes de transformação unitária, conforme descrito nas Equações 70 e 71.

$$C_{occ}^{NTO} = C_{occ}^{MO} U_{occ} \quad \textbf{(70)}$$

$$C_{vir}^{NTO} = C_{vir}^{MO} U_{vir} \quad \textbf{(71)}$$

Onde Cocc e Cvir são matrizes de coeficientes de MOs ocupados e MOs virtuais em funções de base originais, respectivamente; suas colunas correspondem a MOs diferentes. As matrizes de contrapartida com NTO sobrescrito denotam a matriz de coeficientes de NTOs ocupados e virtuais.

Geralmente é possível conseguir ótimos resultados utilizando esse método. Entretanto, é importante ressaltar que nem sempre as transições eletrônicas mesmo após a transformação unitária se concentram apenas em dois orbitais predominantes (MARTIN, 2003).

2.15 FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES

A Função de Distribuição Radial (FRDP) foi utilizada para confirmar e caracterizar essas interações. A FRDP $g_{ij}(r)$representa a probabilidade de encontrar um átomo ia uma distância radial específica $r$de outro átomo $j$em cada sistema. A $g_{ij}(r)$é formalmente definida pela Equação 72:

$$\boldsymbol{g_{ij}(r) = \frac{N_{ij}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j}}, \quad \textbf{(72)}$$

Onde $N_{ij}(r, r + \Delta r)$é o número médio de partículas $j$encontradas em uma camada esférica de raio interno re raio externo $r + \Delta r$. O volume dessa camada esférica é dado por $4\pi r^2 \Delta r$, e $\rho_j$representa a densidade média de j, tratando-as como um gás ideal na caixa de simulação[55]. A Equação 73 define o integral da FRDP, que indica o número médio de átomos ou moléculas dentro da camada de solvatação.

$$\boldsymbol{N_w = \frac{N_j 4\pi}{V} \int_{r_{min}}^{r_{max}} g_{ij}(r)\, r^2\, dr,} \tag{73}$$

Onde $N_w$representa o número de átomos ou moléculas dentro da camada, N_jé o número médio de átomos do tipo $j$encontrados, e Vé o volume total da camada (CAMARGO et al., 2020; RODRIGUES et al., 2021; WILSON FILHO et al., 2025).

2.16 TEMPO MÉDIO DE RESIDÊNCIA

Para caracterizar a dinâmica temporal da camada de solvatação, foi calculado o Tempo Médio de Residência (MRT, do inglês *Mean Residence Time*), que fornece uma estimativa do tempo médio durante o qual uma molécula de solvente permanece coordenada a um sítio específico do soluto. Inicialmente, determinou-se o número médio de moléculas de solvente presentes na camada de solvatação em função do tempo, conforme a Equação 74:

$$n_s(t) = \frac{1}{N_t} \sum_{n=1}^{N_t} \sum_j P_j\,(t, t_n, t^*) \tag{74}$$

em que $n_s(t)$representa o número médio de moléculas de solvente na camada de solvatação no instante t, N_té o número total de origens temporais

consideradas, e $P_j(t, t_n, t^*)$corresponde à função de permanência da molécula de solvente j. Essa função assume valor igual a 1 quando a molécula permanece coordenada ao sítio de interesse durante o intervalo analisado, e 0 quando essa condição não é satisfeita. A partir desse valor, o Tempo Médio de Residência foi estimado segundo a Equação 75:

$$\mathrm{MRT} = \frac{n_s\, t_{sim}}{N_{exchange}} \tag{75}$$

onde n_sé o número médio de moléculas de solvente presentes na camada de solvatação, t_{sim}representa o tempo total da simulação e $N_{exchange}$corresponde ao número de trocas, isto é, ao número de vezes em que moléculas de solvente entram e saem da camada de solvatação ao longo da trajetória. Com isso, o TMR permite quantificar a persistência média das moléculas de solvente ao redor de sítios específicos do soluto, fornecendo uma medida útil da dinâmica local de solvatação. Neste trabalho, adotou-se como valor de referência para a vida média de uma ligação de hidrogênio no solvente o tempo de 0,5 ps (CAMARGO et al., 2020; RODRIGUES et al., 2021; WILSON FILHO et al., 2025).

2.17 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS (QTAIM)

A natureza das interações intermoleculares foi investigada por meio da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM, do inglês *Quantum Theory of Atoms in Molecules*), proposta por Bader, a qual fornece uma descrição topológica da densidade eletrônica no espaço real. Nessa abordagem, a distribuição eletrônica é tratada como uma grandeza observável capaz de revelar a organização interna do sistema e a presença de interações químicas por meio da

identificação de pontos críticos, caminhos de ligação e bacias atômicas. A QTAIM permite, assim, caracterizar interações intra e intermoleculares a partir de propriedades locais da densidade eletrônica, sem recorrer exclusivamente a critérios geométricos ou energéticos convencionais (BADER, 1990; OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010).

No presente trabalho, a análise foi conduzida com base nos pontos críticos de ligação (*bond critical points*, BCPs), localizados entre pares de átomos ou fragmentos que apresentam um caminho de ligação associado. Para cada BCP selecionado, foram avaliados os principais descritores topológicos da densidade eletrônica, em especial a densidade eletrônica no ponto crítico, $\rho(r)$, e o laplaciano da densidade, $\nabla^2\rho(r)$. Em termos gerais, valores mais elevados de $\rho(r)$indicam maior concentração eletrônica na região interatômica, enquanto o sinal e a magnitude de $\nabla^2\rho(r)$ajudam a distinguir interações com maior compartilhamento eletrônico daquelas de natureza fechada (*closed-shell*), tipicamente associadas a contatos eletrostáticos, dispersivos ou de van der Waals (BADER, 1990; OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010).

Além desses descritores, também foram analisadas as densidades locais de energia cinética, $G(r)$, de energia potencial, $V(r)$, e a densidade total de energia, $H(r)$, definida como $H(r) = G(r) + V(r)$. Esses parâmetros são amplamente utilizados na interpretação do caráter das interações intermoleculares. Em particular, a combinação entre baixa densidade eletrônica no BCP, laplaciano positivo e relações do tipo $G(r) > -V(r)$é usualmente associada a interações fracas do tipo *closed-shell*, enquanto valores mais elevados de $\rho(r)$, acompanhados de maior compartilhamento eletrônico e, em certos casos, $G(r) < -V(r)$, tendem a indicar interações com maior componente covalente. Os valores negativos de $H(r)$podem refletir estabilização local mais acentuada, mas sua interpretação deve sempre ser realizada em conjunto com os demais descritores

topológicos, e não de forma isolada (ESPINOSA; MOLINS; LECOMTE, 1998; ROZAS; ALKORTA; ELGUERO, 2000).

A classificação das interações observadas neste estudo foi, portanto, realizada a partir da análise conjunta de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $G(r)$, $V(r)$e $H(r)$, com ênfase na distinção entre contatos intermoleculares fracos, ligações de hidrogênio de baixa intensidade e interações com maior grau de compartilhamento eletrônico. Esse procedimento permitiu complementar as informações obtidas por dinâmica molecular e por análises geométricas, fornecendo uma descrição eletrônica mais detalhada da natureza das interações soluto-solvente e das associações intermoleculares relevantes nos sistemas investigados. O QTAIM foi empregada como ferramenta auxiliar para interpretar, em nível molecular, a intensidade e o caráter das interações presentes nas configurações selecionadas ao longo das trajetórias simuladas (BADER, 1990; ESPINOSA; MOLINS; LECOMTE, 1998; ROZAS; ALKORTA; ELGUERO, 2000).

Na abordagem QTAIM, a análise da ligação química é realizada a partir da topologia da densidade eletrônica $\rho(\mathrm{r})$. Os pontos críticos são definidos como regiões do espaço onde o gradiente da densidade eletrônica se anula, conforme a Equação 76:

$$\nabla\rho(\mathrm{r}) = 0 \qquad \textbf{(76)}$$

Entre esses, os pontos críticos de ligação (*bond critical points*, BCPs) são particularmente importantes para a caracterização de interações intra e intermoleculares. A natureza dessas interações pode ser analisada com base na densidade eletrônica no BCP, $\rho(\mathrm{r})$, e no laplaciano da densidade eletrônica, dado por:

$$\nabla^2\rho(\mathrm{r}) = \frac{\partial^2\rho(\mathrm{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho(\mathrm{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho(\mathrm{r})}{\partial z^2} \qquad \textbf{(77)}$$

Além disso, a interpretação do caráter da interação pode ser complementada pelas densidades locais de energia cinética, $G(\mathrm{r})$, e potencial, $V(\mathrm{r})$, cuja soma fornece a densidade total de energia local:

$$H(\mathrm{r}) = G(\mathrm{r}) + V(\mathrm{r}) \quad \textbf{(78)}$$

Esses descritores permitem distinguir interações com maior compartilhamento eletrônico daquelas de natureza *closed-shell*, típicas de contatos intermoleculares fracos, como interações eletrostáticas, dispersivas e ligações de hidrogênio de baixa intensidade.

2.18 GRADIENTE DE DENSIDADE REDUZIDO (RDG)

Como ferramenta complementar à análise topológica da densidade eletrônica, foi empregado o método do Gradiente de Densidade Reduzido (RDG, do inglês *Reduced Density Gradient*), amplamente utilizado na identificação e visualização de interações não covalentes em sistemas moleculares. Essa abordagem permite reconhecer regiões do espaço em que ocorrem interações intermoleculares fracas, como ligações de hidrogênio, contatos dispersivos e repulsões estéricas, a partir do comportamento local da densidade eletrônica e de seu gradiente. Diferentemente de abordagens baseadas exclusivamente em critérios geométricos, o método RDG fornece uma descrição em espaço real da distribuição eletrônica associada a essas interações, tornando-se particularmente útil na análise de sistemas em que múltiplos contatos fracos coexistem e se sobrepõem (JOHNSON *et al*., 2010; CONTRERAS-GARCÍA *et al*., 2011).

O gradiente de densidade reduzido é definido por:

$$RDG(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad \textbf{(79)}$$

em que $\rho(r)$representa a densidade eletrônica e $\nabla\rho(r)$é o gradiente dessa densidade. Regiões caracterizadas por baixos valores de RDG, associados a baixas densidades eletrônicas, são indicativas da presença de interações não

covalentes. Para diferenciar a natureza dessas interações, o método é usualmente analisado em conjunto com o sinal do segundo autovalor da matriz Hessiana da densidade eletrônica, λ_2, por meio do gráfico de $sign(\lambda_2)\rho(r)$em função do RDG. Nesse tipo de representação, valores negativos de $sign(\lambda_2)\rho(r)$estão associados a interações atrativas, como ligações de hidrogênio; valores próximos de zero indicam interações dispersivas; e valores positivos refletem regiões de repulsão estérica (JOHNSON *et al*., 2010; CONTRERAS-GARCÍA *et al*., 2011).

Além da análise gráfica, o método RDG pode ser representado por meio de isossuperfícies em espaço real, coloridas de acordo com os valores de $sign(\lambda_2)\rho(r)$. Essas superfícies permitem localizar visualmente as regiões intermoleculares onde as interações se manifestam e distinguir, qualitativamente, sua natureza. Em geral, regiões coloridas em tons azulados indicam interações atrativas mais intensas, regiões esverdeadas correspondem a interações fracas de caráter dispersivo, e regiões avermelhadas refletem contatos repulsivos. Essa estratégia é particularmente útil para complementar a análise de QTAIM, uma vez que permite visualizar espacialmente interações que, em muitos casos, não apresentam caráter covalente nem densidade eletrônica suficientemente elevada para gerar interpretação completa apenas a partir de pontos críticos de ligação (JOHNSON *et al*., 2010; LANE *et al*., 2013).

No presente trabalho, a análise por RDG foi empregada com o objetivo de caracterizar qualitativamente as interações intermoleculares relevantes nos sistemas investigados, especialmente aquelas de natureza fraca e não covalente. A interpretação foi realizada a partir da inspeção conjunta dos gráficos de $sign(\lambda_2)\rho(r)$versus RDG e das isossuperfícies correspondentes, permitindo distinguir contribuições atrativas, dispersivas e repulsivas nas configurações selecionadas. Com isso, o método RDG foi utilizado como ferramenta complementar à QTAIM, contribuindo para uma descrição mais abrangente do perfil eletrônico das interações e para a identificação espacial das regiões de maior

relevância intermolecular (CONTRERAS-GARCÍA *et al*., 2011; JOHNSON *et al*., 2010).

CAPÍTULO 3

3 LIBERAÇÃO SELETIVA DE HALOGÊNIOS E INVERSÃO QUIRAL: UM ESTUDO DOS MECANISMOS DE FOTODISSOCIAÇÃO DO HALOTANO VIA DINÂMICA DE *SURFACE HOPPING*

ABSTRACT

Halogenated organic compounds are relevant to atmospheric chemistry because their photochemical degradation involves competing electronic and structural processes that remain difficult to describe mechanistically. In this work, halothane ($CF_3CHBrCl$) photodynamics was investigated using Nonadiabatic Molecular Dynamics within the Surface Hopping framework, combined with excited-state electronic-structure analyses. A total of 138 trajectories initiated in S_1 and S_4 were classified according to their final structural outcome. Molecular stabilization was the most frequent result (51.4%), followed by chirality inversion (25.4%) and permanent dissociation (23.2%).The initial electronic state strongly affected the dissociative behavior. Permanent dissociation occurred in 10.6% of the S_1 trajectories and 34.7% of those initiated in S_4. Overall, 22 C–Cl and 10 C–Br dissociation events were observed, yielding a global C–Cl:C–Br branching ratio of 2.20:1. Notably, 20 of the 22 C–Cl dissociations originated from S_4, indicating that chlorine elimination is mainly associated with state-specific access

to the C–Cl dissociative pathway. In contrast, 71.4% of the chirality inversion events were associated with the C–Br coordinate, revealing opposite mechanistic preferences for dissociation and stereochemical reorganization. Temporal analysis of 119 complete trajectories yielded a mean first-arrival time at the ground state, t_{s0}, of 986.66 fs. Approximately 68.1% of the trajectories reached S_0 within 1 ps and 99.2% within 2 ps. Trajectories initiated in S_4 exhibited later access to S_0 than those initiated in S_1, while higher t_{s0} values were also associated with permanent dissociation and chirality inversion. Overall, halothane photodynamics is governed by state-specific competition among stabilization, bond dissociation, and stereochemical inversion. The observed selectivity cannot be explained solely by static bond dissociation energies, but arises from the coupled evolution of electronic populations, nonadiabatic transitions, and nuclear motion along the C–Cl and C–Br coordinates. The global C–Cl:C–Br ratio of 2.20:1 is in semiquantitative agreement with the experimentally reported preference for chlorine formation, supporting a dynamic and nonadiabatic description of halothane photochemistry.

Keywords: Atmosphere, Anesthetics, CFCs

RESUMO

Os compostos orgânicos halogenados são relevantes para a química atmosférica, uma vez que sua degradação fotoquímica envolve processos eletrônicos e estruturais concorrentes que ainda apresentam desafios para uma descrição mecanística detalhada. Neste trabalho, a fotodinâmica do halotano ($CF_3CHBrCl$) foi investigada por meio de Dinâmica Molecular Não Adiabática utilizando a abordagem de *Surface Hopping*, combinada a análises da estrutura eletrônica dos estados excitados. Um total de 138 trajetórias iniciadas em S_1 e S_4 foi classificado de acordo com o desfecho estrutural final. A estabilização molecular foi o resultado mais frequente (51,4%), seguida pela inversão de quiralidade (25,4%) e pela dissociação permanente (23,2%).

O estado eletrônico inicial influenciou fortemente o comportamento dissociativo. A dissociação permanente ocorreu em 10,6% das trajetórias iniciadas em S_1 e em 34,7% daquelas iniciadas em S_4. No total, foram observados 22 eventos de dissociação C–Cl e dez C–Br, resultando em uma razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1. Destaca-se que 20 das 22 dissociações C–Cl tiveram origem em trajetórias iniciadas em S_4, indicando que a eliminação de cloro está principalmente associada ao acesso estado-específico ao caminho dissociativo C–Cl. Em contraste, 71,4% dos eventos de inversão de quiralidade foram associados à coordenada C–Br, revelando tendências mecanísticas opostas para a dissociação e a reorganização estereoquímica. A análise temporal de 119 trajetórias completas resultou em um tempo médio de primeira chegada ao estado fundamental, t_{s0}, de 986,66 fs. Aproximadamente 68,1% das trajetórias alcançaram S_0 em até 1 ps e

99,2% em até 2 ps. As trajetórias iniciadas em S_4 apresentaram primeira chegada mais tardia a S_0 do que aquelas iniciadas em S_1, enquanto valores mais elevados de t_{s0} também estiveram associados à dissociação permanente e à inversão de quiralidade.De modo geral, a fotodinâmica do halotano é governada pela competição estado-específica entre estabilização molecular, dissociação de ligações e inversão estereoquímica. A seletividade observada não pode ser explicada exclusivamente pelas energias estáticas de dissociação das ligações, mas emerge da evolução acoplada das populações eletrônicas, das transições não adiabáticas e do movimento nuclear ao longo das coordenadas C–Cl e C–Br. A razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1 apresenta concordância semiquantitativa com a preferência experimentalmente observada pela formação de cloro, sustentando uma descrição dinâmica e não adiabática da fotoquímica do halotano.

Palavras-chave: Atmosfera, Anestésicos, CFCs

3.1 INTRODUÇÃO

Compreender os processos fundamentais que regem a dinâmica atmosférica é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de mitigação das mudanças climáticas. Dentre os fatores que contribuem para a depleção atmosférica, os compostos orgânicos halogenados exercem papel de destaque. Amplamente empregados em contextos industriais, médicos e em diversos produtos de consumo, esses compostos são notórios pela capacidade de liberar halogênios sobretudo cloro e bromo durante processos de fotodissociação na atmosfera. A introdução desses átomos altamente reativos desencadeia ciclos catalíticos que promovem a destruição da camada de ozônio estratosférico e outros impactos ambientais adversos, reforçando a necessidade de compreender em detalhe os mecanismos fotoquímicos envolvidos (MOLINA; ROWLAND, 1974; FARMAN *et al*., 1985; UNEP, 1987; SEINFELD; PANDIS, 2016; KODAVANTI *et al* 2023I; ATSDR, 2023; HEALTH CANADA, 2017).

Dentro dessa classe de compostos, o halotano ($CF_3CHBrCl$) constitui um caso particularmente relevante. Embora tenha sido amplamente utilizado como anestésico geral por décadas e, em parte, substituído por agentes mais modernos devido a efeitos colaterais, sua produção ainda é estimada entre 100 e 1000 toneladas por ano. Estudos clínicos e farmacocinéticos indicam que apenas cerca de 5% do halotano administrado ao paciente é metabolizado, de modo que aproximadamente 95% são excretados inalterados, sendo liberados na atmosfera em baixas altitudes (GADANI; VYAS, 2011; ISHIZAWA, 2011; LANGBEIN *et al*., 1999; MALJKOVIĆ *et al*., 2023; KODAVANTI; ZHANG; DING; FANG;2006).

Sua longa permanência na atmosfera, com tempo de vida estimado na faixa de 4,0 a 21,4 anos para anestésicos halogenados, permite que até 20% dessas moléculas alcancem a estratosfera, onde a radiação UV e reações fotoquímicas podem favorecer a liberação de espécies halogenadas reativas. No caso do halotano, a presença de cloro e bromo confere elevado potencial de depleção de ozônio, com ODP de até 1,56 em relação ao CFC-11 e contribuição estimada de aproximadamente 1% para a depleção total do ozônio estratosférico. Em contraste, sua contribuição para o aquecimento global é considerada pequena, com GWP relativo ao CFC-12 na faixa de 0,02 a 0,14 para anestésicos voláteis halogenados (LANGBEIN *et al*., 1999; GADANI; VYAS, 2011; ISHIZAWA, 2011; MOLINA; ROWLAND, 1974; FARMAN *et al*., 1985; UNEP, 1987; SEINFELD; PANDIS, 2016).

Do ponto de vista fotoquímico, diferentes estudos experimentais têm investigado a fotodissociação do halotano sob excitação na região do UV, particularmente em torno de 234 nm. Resultados indicam, de forma geral, três vias principais de reação: (i) eliminação direta de bromo; (ii) eliminação direta de cloro; e (iii) eliminação indireta de cloro, envolvendo estados intermediários e cruzamentos ao longo da superfície de energia potencial. Saha e colaboradores associam a clivagem da ligação C–Br à região de 212,7 nm e a clivagem da ligação C–Cl a comprimentos de onda mais curtos, em torno de 117 nm, refletindo diferenças nas forças de ligação e nos estados eletrônicos acessados. Em termos mecanísticos, discute-se a dissociação homolítica da ligação C–Br ao longo de uma superfície repulsiva de caráter nσ*(C–Br), enquanto a ligação C–Cl se rompe preferencialmente em condições energéticas mais extremas, evidenciando a competição entre canais de dissociação (SAHA *et al*., 2013; CHE *et al*., 2020; HANDE, 1995; MALJKOVIĆ *et al*., 2023; SRINIVASAN *et al*., 2024; SEINFELD; PANDIS, 2016).

Trabalhos recentes de Che e colaboradores aprofundam esse cenário ao demonstrar a possibilidade de controlar, de forma seletiva, a formação de átomos de cloro e bromo por meio da fotodissociação, destacando que a energia de UV empregada em 234 nm influencia diretamente a especificidade da quebra de ligação. Esses autores reportam ainda que a razão de ramificação entre produtos contendo cloro e bromo é da ordem de dois para um, sugerindo forte competição entre os canais C–Br e C–Cl. Outro aspecto relevante, frequentemente enfatizado, é a quiralidade do halotano, que abre espaço para efeitos quirais na dinâmica de fotodissociação. No entanto, tais efeitos permanecem pouco explorados do ponto de vista teórico, especialmente em regimes onde transições não adiabáticas desempenham papel central (CHE *et al*., 2020; SAHA *et al*., 2013; BARBATTI, 2011; MARQUES *et al*., 2012; TULLY, 1990; ZEWAIL, 2000; MALJKOVIĆ *et al*., 2023).

Além do halotano em si, estudos de fotodissociação em dihalometanos estruturalmente relacionados, como CH_2ICl e CH_2BrI, fornecem insights complementares sobre limiares de energia, competição entre canais de ruptura e comportamento dos estados excitados. Trabalhos de Sánchez e Barbatti mostram a relevância de cruzamentos de superfícies e de transições não adiabáticas para descrever corretamente a dinâmica de dissociação, evidenciando que uma descrição puramente adiabática é insuficiente para capturar a complexidade desses processos. Esses resultados reforçam a necessidade de utilizar abordagens dinâmicas explícitas em estados excitados, capazes de tratar de forma consistente os acoplamentos entre superfícies de energia potencial e os eventos de salto de superfície ao longo da evolução temporal da molécula (BARBATTI, 2011; MARQUES *et al*., 2012; TULLY, 1990; ZEWAIL, 2000; SEINFELD; PANDIS, 2016; KODAVANTI; *et al.,* 2023).

Apesar de avanços experimentais significativos e de estudos teóricos em sistemas análogos, ainda não há, na literatura, uma descrição detalhada da

fotodissociação do halotano baseada em dinâmica molecular não adiabática. Em particular, carecemos de simulações de dinâmica de salto de superfície que elucidem, em nível molecular, como a competição entre os canais C–Br e C–Cl se desenvolve no tempo, quais orbitais e estados eletrônicos são mais relevantes e de que forma possíveis efeitos quirais emergem ao longo da evolução do pacote de onda. Essa lacuna limita a interpretação abrangente dos resultados experimentais e dificulta a incorporação de mecanismos fotoquímicos mais realistas em modelos atmosféricos. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo elucidar o mecanismo de dissociação fotoinduzida do halotano empregando Dinâmica Molecular de Salto de Superfície (Surface Hopping), com ênfase na caracterização dos estados excitados relevantes, das energias de excitação e dos orbitais envolvidos, bem como dos acoplamentos não adiabáticos que governam a interconversão entre canais de ruptura C–Br e C–Cl. Adicionalmente, investiga-se a possível influência de efeitos quirais ao longo da fotodissociação (BARBATTI, 2011; MARQUES *et al*., 2012; TULLY, 1990; ZEWAIL, 2000; CHE *et al*., 2020; SAHA *et al*., 2013; LANGBEIN *et al*., 1999; GADANI; VYAS, 2011; ISHIZAWA, 2011).

As contribuições aqui apresentadas visam não apenas complementar e validar propostas mecanísticas experimentais, mas também fornecer subsídios para uma compreensão mais ampla dos processos fotoquímicos envolvendo anestésicos halogenados na atmosfera, com implicações diretas para a modelagem de impactos ambientais e para o desenvolvimento de estratégias de mitigação mais precisas.

3.2 METODOLOGIA

3.2.1 Metodologia Cálculos de Estrutura Eletrônica

O processo iniciou-se com a otimização da geometria da molécula de halotano utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (MARQUES *et al*., 2012). Foram empregados dois funcionais de troca-correlação: PBEPBE e M062X, combinados com os conjuntos de bases aug-cc-pVTZ e 6-311++G**, respectivamente (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996; ZHAO; TRUHLAR, 2008). Esses cálculos foram realizados utilizando o pacote de software Gaussian 16 (FRISCH *et al*., 2016). Para os cálculos de estados excitados, as energias de excitação vertical para os estados eletrônicos de baixa energia do halotano foram computadas utilizando o método TDDFT (Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo), empregando o funcional de troca-correlação CAM-B3LYP em combinação com vários conjuntos de bases: aug-cc-pVTZ, aug-cc-pVDZ e cc-pVTZ (MARQUES *et al*., 2012; YANAI; TEW; HANDY, 2004). Para caracterizar ainda mais as propriedades eletrônicas, foi realizada a análise de transferência de carga e das Orbitais de Transição Natural (NTOs) (MARTIN, 2003). Essas análises, juntamente com as caracterizações QTAIM (Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas) e RDG (Gradiente de Densidade Reduzida) dos estados excitados, foram realizadas utilizando o programa Multiwfn (BADER, 1990; JOHNSON *et al*., 2010; LU; CHEN, 2012).

Em conformidade com a Política de Integridade na Atividade Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, instituída pela Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026, declara-se que a ferramenta de inteligência artificial generativa ChatGPT, desenvolvida pela OpenAI e operada com o modelo GPT-5.6 Thinking, foi utilizada como apoio à revisão linguística,

à reformulação de trechos e ao aprimoramento da clareza e da organização da redação científica.

As respostas produzidas pela ferramenta foram avaliadas criticamente, revisadas e, quando necessário, confrontadas com as fontes científicas originais. A inteligência artificial não foi utilizada para gerar dados, executar cálculos de estrutura eletrônica, definir a metodologia da pesquisa ou substituir a análise e a interpretação científica dos resultados. A seleção dos métodos, a execução dos cálculos, a análise dos dados, a conferência das referências e a redação final permaneceram sob responsabilidade integral do autor (BRASIL, 2026; OPENAI, 2026).

3.3 DINÂMICA MOLECULAR

Este estudo utilizou uma abordagem rigorosa de simulação em múltiplas etapas para caracterizar a dinâmica molecular e as transições eletrônicas associadas à dissociação de moléculas halogenadas. O fluxo de trabalho computacional consistiu em três etapas chave de simulação, cada uma projetada para abordar aspectos específicos do mecanismo de fotodissociação.

3.3.1 Estágio 1: Validação da Metodologia a 300 K

A simulação inicial teve como objetivo validar a metodologia computacional proposta, simulando uma molécula isolada de Halotano dentro de uma caixa de simulação cúbica (16 Å) (CAR; PARRINELLO, 1985; ALLEN; TILDESLEY, 1987). O software CPMD (versão 4.1) foi utilizado para realizar simulações de Dinâmica Molecular Car-Parrinello (CPMD) (HUTTER *et al*., 1995; CPMD, 2019). O sistema foi inicialmente preparado utilizando o GQTEA, com as funções de onda eletrônicas minimizadas através do algoritmo ODIIS para garantir que o sistema permanecesse na superfície de Born-Oppenheimer

(PULAY, 1980; VANDEVONDELE; HUTTER, 2003). Para propagar a dinâmica do sistema, foi utilizado o algoritmo Velocity Verlet, mantendo a temperatura do sistema a 300 K com um termostato Nosé-Hoover (SWOPE *et al*., 1982; NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985). A simulação foi realizada dentro do conjunto canônico (NVT) com condições de fronteira periódicas (ALLEN; TILDESLEY, 1987). Um passo de tempo de 5 unidades atômicas foi utilizado, enquanto uma massa fictícia de 400 unidades atômicas (au) foi aplicada para manter a adiabaticidade (CAR; PARRINELLO, 1985). O funcional de troca-correlação foi modelado utilizando PBE (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996), e pseudopotenciais ultrasoft Vanderbilt foram implementados para descrever as interações com os núcleos eletrônicos (VANDERBILT, 1990). As funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas com uma energia de corte de ondas planas de 25 Ry (HUTTER *et al*., 1995; CPMD, 2019).

3.3.2 Estágio 2: Extração de Frames a 500 K

Após a validação do método, um segundo conjunto de simulações foi realizado para extrair frames desacoplados das trajetórias de dinâmica molecular a uma temperatura mais alta (500 K) (CAR; PARRINELLO, 1985; ALLEN; TILDESLEY, 1987). A simulação foi iniciada a partir da geometria otimizada da molécula alvo, com entradas geradas utilizando o GQTEA (CAR; PARRINELLO, 1985). O sistema foi colocado em uma caixa cúbica menor (10 Å), e uma cadeia de termostatos Nosé-Hoover (três termostatos) foi utilizada para regular tanto a temperatura iônica quanto a energia cinética eletrônica fictícia (NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985; MARTYNA; KLEIN; TUCKERMAN, 1992). A minimização da função de onda foi novamente realizada utilizando o algoritmo ODIIS, seguida pela propagação da função de onda via Velocity Verlet (PULAY, 1980; SWOPE *et al*., 1982). As trajetórias foram amostradas a cada 20.000 passos, resultando em 310 frames desacoplados para análise posterior (ALLEN;

TILDESLEY, 1987; CAR; PARRINELLO, 1985). A fragmentação molecular e a evolução dinâmica foram visualizadas utilizando o VMD, garantindo a seleção adequada dos frames (HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996). Pseudopotenciais Martins-Troullier foram empregados para modelar os núcleos eletrônicos durante essas simulações, mantendo alta precisão na descrição das interações dos núcleos atômicos (TROULLIER; MARTINS, 1991).

3.3.3 Estágio 3: DMSH e Cálculos Espectrais

Na etapa final, os frames desacoplados extraídos da segunda simulação foram usados para simulações de Dinâmica Molecular com Saltos de Superfície (DMSH) e análise espectral (TULLY, 1990; BARBATTI, 2011; MARQUES *et al*., 2012). Arquivos de entrada para esses cálculos foram preparados utilizando o GQTEA, com ondas planas expandidas a uma energia de corte de 75 Ry (CAR; PARRINELLO, 1985; ALLEN; TILDESLEY, 1987). O primeiro passo no fluxo de trabalho DMSH envolveu o cálculo dos espectros eletrônicos do sistema, considerando os primeiros 20 estados excitados eletronicamente, o que forneceu informações cruciais sobre as transições entre os estados excitados e o estado fundamental (MARQUES *et al*., 2012). Após a análise espectral, as simulações DMSH foram realizadas para simular a dinâmica não adiabática à medida que o sistema evoluía entre os estados eletrônicos; todas as simulações foram propagadas até que o sistema retornasse ao estado fundamental eletrônico (TULLY, 1990; BARBATTI, 2011). As simulações foram executadas utilizando o pacote CPMD (versão 2015), enquanto representações gráficas da dinâmica molecular e das transições eletrônicas foram geradas utilizando o VMD (versão 1.8.7) (HUTTER *et al*., 1995; CPMD, 2019; HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996). Como nas etapas anteriores, pseudopotenciais Martins–Troullier foram empregados para interações com núcleos eletrônicos, garantindo tratamento consistente e preciso dos potenciais atômicos ao longo de todas as

etapas do estudo (TROULLIER; MARTINS, 1991). Essa abordagem de simulação em múltiplas etapas permitiu uma exploração detalhada dos processos de fotodissociação, fornecendo insights sobre a interação entre estrutura molecular, efeitos de temperatura e transições eletrônicas, com atenção especial para o papel da dinâmica não adiabática na formação dos produtos de dissociação (BARBATTI, 2011; MARQUES *et al*., 2012; TULLY, 1990).

3.3.4 Estágio 4: Parâmetros *Surface-Hopping*

Simulações de dinâmica molecular com saltos de superfície (*surface hopping molecular dynamics* DSMH) foram realizadas para investigar as vias iniciais de relaxação não adiabática e os mecanismos de fotodissociação do halotano na fase gasosa. Foram considerados separadamente dois conjuntos de simulações, iniciados no primeiro e no quarto estados eletrônicos excitados singletos, S_1 e S_4, respectivamente. Como as trajetórias DSMH são sensíveis às configurações nucleares iniciais, as geometrias de partida foram selecionadas entre configurações estatisticamente descorrelacionadas, extraídas da trajetória de dinâmica molecular de Car–Parrinello do halotano na fase gasosa (TULLY, 1990; TAPAVICZA; TAVERNELLI; RÖTHLISBERGER, 2007). Uma configuração foi selecionada a cada 20.000 passos de dinâmica molecular com o auxílio da ferramenta gqteaWinToga, desenvolvida pelo Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, a fim de reduzir a correlação entre as estruturas iniciais utilizadas nas simulações.

Foram propagadas 66 trajetórias DSMH independentes iniciadas no estado S_1 e 72 trajetórias iniciadas no estado S_4. Nas simulações iniciadas em S_1, o estado eletrônico inicial foi definido pelo comando FORCE STATE 1, enquanto, nas trajetórias iniciadas em S_4, foi utilizado o comando FORCE STATE 4 no arquivo de entrada do CPMD. A dinâmica dos estados excitados foi propagada utilizando o esquema de saltos de superfície T-SHTDDFT, disponível no programa CPMD,

em conjunto com a aproximação de Tamm–Dancoff, TDA (HIRATA; HEAD-GORDON, 1999; TAPAVICZA; TAVERNELLI; RÖTHLISBERGER, 2007). As simulações empregaram uma energia de corte de 75 Ry para a expansão dos orbitais de Kohn–Sham em ondas planas e de 300 Ry para a expansão da densidade eletrônica, juntamente com pseudopotenciais de norma conservada do tipo Troullier–Martins (TROULLIER; MARTINS, 1991).

O passo de integração nuclear empregado nas trajetórias foi de 4 unidades atômicas de tempo, correspondente a aproximadamente 0,0968 fs. As informações das trajetórias foram analisadas considerando um intervalo temporal de aproximadamente 0,0968 fs entre quadros consecutivos. Portanto, o tempo associado a determinado quadro (f) foi obtido por:

$$t(f) = f\Delta t_{\text{frame}}$$

Onde:

$$\Delta t_{\text{frame}} = 3{,}023605 \text{ fs}$$

Para cada trajetória, o tempo da primeira chegada ao estado S_0 foi definido como o instante correspondente ao primeiro quadro analisado em que o sistema alcançou o estado eletrônico fundamental:

$$t_{S0}^{(m)} = f_{S0}^{(m)}\Delta t_{\text{frame}}$$

em que $t_{S_0}^{(m)}$ representa o tempo da primeira chegada ao estado S_0 para a trajetória m, enquanto $f_{S_0}^{(m)}$ corresponde ao primeiro quadro analisado no qual essa trajetória alcançou o estado S_0.

A população de cada estado eletrônico em função do tempo foi calculada por:

$$P_i(t) = \frac{N_i(t)}{N_{\text{traj}}}$$

Onde $P_i(t)$ representa a população do estado S_i no instante t, $N_i(t)$ corresponde ao número de trajetórias que ocupam o estado S_i, e $N_{\text{traj}} = 138$, representa o número total de trajetórias do conjunto analisado. Para as simulações iniciadas em S_1 e S_4, foram utilizados os respectivos números de trajetórias válidas em cada conjunto.

O tempo acumulado de permanência em cada estado excitado foi calculado somando-se o tempo durante o qual esse estado permaneceu ocupado em todas as trajetórias. Em seguida, a contribuição relativa de cada estado excitado foi obtida por:

$$\%T_i = \frac{T_i}{\sum_{j=1}^{12} T_j} \times 100$$

Em que $T_i$representa o tempo acumulado de permanência no estado S_i, ara as trajetórias iniciadas em S_1, a soma inclui somente o tempo de permanência no estado excitado S_1. Para as trajetórias iniciadas em S_4, a soma considera os estados excitados S_1, S_2, S_3 e S_4, excluindo-se, em ambos os conjuntos, o tempo de permanência no estado fundamental S_0.

As trajetórias DSMH foram acompanhadas até que o sistema alcançasse o estado eletrônico fundamental S_0 ou até o término do intervalo de simulação. Os resultados foram utilizados para caracterizar os eventos iniciais de relaxação dos estados excitados, as vias de desativação não adiabática e os mecanismos de fotodissociação das ligações C–Br e C–Cl do halotano, não sendo destinados à descrição de processos fotoquímicos que ocorram em escalas temporais mais longas.

Como a TDDFT de resposta linear apresenta limitações para descrever com precisão a topologia das interseções cônicas entre S_1 e S_0, as transições $S_1 \rightarrow S_0$ foram interpretadas qualitativamente como eventos de transferência não

adiabática de população eletrônica dentro do formalismo DSMH baseado em TDDFT/TDA implementado no programa CPMD.

As simulações de dinâmica dos estados excitados foram realizadas na fase gasosa com o objetivo de investigar as vias intrínsecas de relaxação não adiabática e fotodissociação do halotano nos estados S_1 e S_4.

3.4 RESULTADOS

3.4.1 Análise de TDDFT

A caracterização das propriedades eletrônicas excitadas do halotano é fundamental para compreender seu comportamento fotoquímico e os processos iniciais de excitação eletrônica. Para isso, foram realizados cálculos de TDDFT, a fim de determinar os estados excitados acessíveis a partir do estado fundamental. As energias de transição verticais, os comprimentos de onda correspondentes e as forças do oscilador são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Energias de transição (em eV e nm) para os estados excitados singletos de baixo nível e as forças do oscilador f de uma molécula de Halotano no vácuo, calculadas utilizando o método TD-CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ//CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ e CAM-B3LYP/aug-cc-pVT

Estado	CAM-B3LYP/cc-pvtz			CAM-B3LYP/aug-cc-pdvz			CAM-B3LYP/aug-cc-pvtz			Exp
	eV	nm	f	eV	nm	F	eV	nm	f	
S_1	5,81	213,54	0,01	5,75	215,46	0,01	5,74	215,89	0,01	234[a]
S_2	5,88	210,83	0,00	5,83	212,49	0,00	5,82	213,01	0,00	203-205[b]
S_3	7,08	175,09	0,01	7,01	176,94	0,02	6,97	177,91	0,02	
S_4	7,15	173,41	0,01	7,07	175,44	0,01	7,03	176,28	0,00	
S_5	7,57	163,82	0,03	7,48	165,76	0,03	7,47	165,92	0,03	165[b]
S_6	7,67	161,56	0,00	7,55	164,17	0,00	7,54	164,37	0,00	
S_7	7,92	156,57	0,00	7,76	159,79	0,03	7,73	160,41	0,03	157[c]

S_8	8,38	147,98	0,10	7,77	159,47	0,02	7,76	159,76	0,02
S_9	8,93	138,90	0,02	7,98	155,37	0,03	7,95	155,92	0,03
S_{10}	9,09	136,34	0,02	8,26	150,10	0,13	8,23	150,59	0,13
S_{11}	9,75	127,17	0,01	8,65	143,27	0,01	8,61	144,03	0,01
S_{12}	9,91	125,05	0,00	8,76	141,58	0,04	8,66	143,15	0,03
S_{13}	10,06	123,31	0,01	8,88	139,59	0,01	8,80	140,96	0,02
S_{14}	10,17	121,91	0,42	8,98	138,13	0,05	8,85	140,04	0,04
S_{15}	10,47	118,44	0,00	9,28	133,67	0,03	9,09	136,34	0,03
S_{16}	10,51	117,92	0,01	9,39	132,11	0,00	9,20	134,75	0,00
S_{17}	10,70	115,87	0,04	9,41	131,69	0,01	9,24	134,21	0,00
S_{18}	11,08	111,88	0,06	9,59	129,27	0,03	9,41	131,76	0,03
S_{19}	11,17	111,05	0,00	9,64	128,57	0,01	9,46	131,09	0,00
S_{20}	11,22	110,54	0,03	9,76	127,02	0,02	9,61	129,05	0,02

[a]**Nota:** [a] Comprimento de onda empregado na fotodissociação do halotano, correspondente à excitação na região de baixa energia da primeira banda de absorção; não representa um máximo experimental nem uma atribuição exclusiva ao estado S_1 (SAHA *et al*., 2013). [b] Regiões de bandas largas observadas experimentalmente no espectro de fotoabsorção do halotano na fase gasosa, próximas de 203–205 e 165 nm; a associação com os estados calculados S_2 e S_5 é aproximada e baseada apenas na proximidade energética (FERREIRA DA SILVA *et al*., 2015). [c] Comprimento de onda utilizado em experimento de fotodissociação do halotano; não corresponde necessariamente a um máximo de absorção nem a uma atribuição exclusiva ao estado S_7 (YOKOYAMA; YOKOYAMA; TAKAYANAGI, 1997).

Os resultados experimentais mostram que o espectro de absorção do halotano apresenta bandas largas, sem uma correspondência direta entre cada máximo experimental e um único estado eletrônico calculado. Ferreira da Silva *et al*. (2015) identificaram duas bandas principais centradas em aproximadamente 6,13 e 7,54 eV, correspondentes a cerca de 202 e 164 nm, atribuídas predominantemente às transições n(Br)→σ*(C–Br) e n(Cl)→σ*(C–Cl), respectivamente. A primeira região experimental apresenta proximidade com os

estados S_1 e S_2 calculados no nível CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ, localizados em 215,89 e 213,01 nm. Embora os valores teóricos estejam deslocados para comprimentos de onda maiores, eles reproduzem a região de menor energia do espectro. Por sua vez, os estados S_5 e S_6, calculados em 165,92 e 164,37 nm, apresentam excelente concordância com a segunda banda experimental, observada em aproximadamente 164–165 nm.

O comprimento de onda de 234 nm não corresponde ao máximo da primeira banda de absorção, mas à sua borda de menor energia, tendo sido empregado experimentalmente para promover a fotodissociação do halotano. Nessa condição, a excitação ocorre inicialmente sobre uma superfície repulsiva associada à transição n(Br)→σ*(C–Br), favorecendo a ruptura direta da ligação C–Br. Entretanto, também foi observada a formação de fragmentos de cloro, atribuída à transferência entre as superfícies dissociativas associadas às ligações C–Br e C–Cl (SAHA *et al*., 2013). De maneira semelhante, o valor de 157 nm representa um comprimento de onda de fotólise de maior energia, no qual podem ser acessados vários estados eletrônicos e diferentes canais de dissociação, não devendo ser atribuído exclusivamente a um único estado calculado, como S_7 (YOKOYAMA; YOKOYAMA; TAKAYANAGI, 1997).

Os resultados demonstram que o método CAM-B3LYP associado aos conjuntos de funções de base aumentados reproduz satisfatoriamente as principais regiões espectrais experimentais do halotano, especialmente a banda próxima de 165 nm. Contudo, a comparação entre teoria e experimento deve considerar que os cálculos fornecem transições verticais individuais, enquanto o espectro experimental é constituído por bandas largas que podem envolver a sobreposição de diversos estados eletrônicos e superfícies dissociativas.

As energias de transição verticais e os comprimentos de onda para os estados excitados singletos de baixo nível (S_1–S_{20}) do halotano foram calculados utilizando o método TDDFT nos níveis de teoria CAM-B3LYP/cc-pVTZ, CAM-

B3LYP/aug-cc-pDVZ e CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ, com os resultados apresentados na Tabela 1. Para o estado S_1, as energias de excitação calculadas foram de 5.81 eV (213.54 nm), 5.75 eV (215.46 nm) e 5.74 eV (215.89 nm), mostrando boa concordância com o valor experimental de 234 nm. Isso indica a confiabilidade dos métodos na reprodução das excitações de menor energia.

De maneira semelhante, os estados S_2 e S_3 apresentam energias de excitação de 5.88 eV e 7.08 eV, respectivamente, com pequenas variações entre os diferentes métodos, todas dentro de alguns nanômetros dos dados experimentais. O aumento dos comprimentos de onda com a redução da energia confirma a consistência interna dos dados espectroscópicos. No entanto, a informação mais relevante está na natureza das transições: estados localizados sobre orbitais associados às ligações C–Br e C–Cl podem favorecer canais distintos de fotodissociação, mostrando que a seletividade do processo é governada pela redistribuição eletrônica no estado excitado, e não apenas pela posição energética da banda.

As forças do oscilador indicam que os primeiros estados excitados apresentam baixa probabilidade de transição, como observado para S_1, com f = 0,01. Esse resultado sugere que as excitações iniciais do halotano são pouco intensas do ponto de vista espectroscópico, embora possam ser relevantes para os canais de fotodissociação devido à natureza dos orbitais envolvidos. Em contraste, estados de maior energia apresentam forças do oscilador mais elevadas, indicando transições eletrônicas mais permitidas e maior contribuição para a absorção na região do UV.

Esse comportamento é observado, por exemplo, para o estado S_{14} calculado com CAM-B3LYP/cc-pVTZ, que apresenta f = 0,42 em 121,91 nm, e para o estado S_{10} obtido com CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ, com f=0,13. Assim, as transições mais intensas concentram-se em menores comprimentos de onda e maiores energias de excitação, indicando que a absorção UV do halotano é

dominada por estados eletrônicos mais altos. Por outro lado, os estados de baixa energia, mesmo com menor intensidade espectroscópica, podem desempenhar papel importante na seletividade da dissociação, especialmente quando envolvem orbitais antiligantes associados às ligações C–Br ou C–Cl.

Comparando esses resultados teóricos com estudos anteriores, a concordância é evidente. Silva *et al*. (2015) relataram energias de excitação de 6.13 eV e 9.33 eV para o halotano, que se alinham de perto com nossa faixa calculada de 5.74 eV a 9.09 eV para os estados excitados chave. Saha *et al*. (2013) obtiveram energias de excitação verticais para os estados S_1–S_4 de 5.79 eV (214.1 nm), 5.83 eV (212.7 nm), 6.72 eV (184.6 nm) e 7.01 eV (177.0 nm), com forças do oscilador comparáveis, validando a consistência desses resultados com os achados experimentais e reforçando a precisão da abordagem computacional.

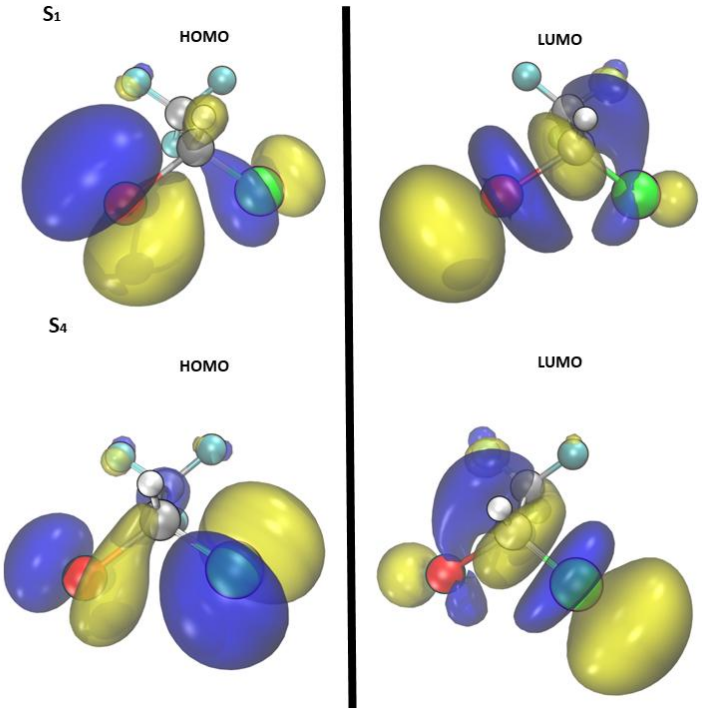
Além disso, Che *et al*. (2020) observaram um pico em torno de 204 nm em sua análise UV, corroborando a tendência observada nos cálculos atuais, onde o S_1 ocorre perto de 215 nm. Seus achados também indicaram uma variação no rendimento de dissociação com base no comprimento de onda, mostrando 93% de eficiência a 234 nm, alinhando-se de perto com nossos valores previstos. Isso confirma ainda mais a confiabilidade do método CAM-B3LYP em capturar a dinâmica de fotodissociação do halotano e compostos relacionados.

De maneira geral, as energias de excitação e forças do oscilador calculadas por TDDFT estão em forte concordância com os dados experimentais e teóricos anteriores, demonstrando a robustez do método CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ para estudar os estados excitados e os mecanismos de fotodissociação do halotano. Com isso, tem-se que a consistência entre diferentes estudos e métodos reforça a confiabilidade da nossa abordagem computacional em modelar com precisão o comportamento induzido por UV de compostos halogenados.

3.4.2 Análise Orbital de Transição Natural (NTOs)

Com base nos cálculos TDDFT, o caráter das transições eletrônicas correspondentes aos estados excitados S_1 e S_4 foi investigado por meio da análise dos orbitais naturais de transição (NTOs), utilizando o programa Multiwfn. A Figura 10 apresenta as distribuições espaciais das densidades de buraco e elétron associadas a essas excitações, permitindo identificar as regiões da molécula envolvidas na redistribuição da densidade eletrônica após a fotoexcitação.

Figura 10. Orbitais naturais de transição (NTOs) representativos das excitações eletrônicas correspondentes aos estados S_1 e S_4 do halotano.



Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

A análise da Figura 10 indica que, no estado S_1, o HOMO apresenta contribuição predominante de um orbital π localizado sobre o átomo de bromo, associado também a uma contribuição σ da ligação C–Cl, com participação do cloro em caráter π. Após a excitação vertical para o LUMO, observa-se a população de um orbital π antiligante, caracterizado pela presença de um plano

nodal ao longo da ligação C–Br*. Essa estrutura nodal indica o enfraquecimento da ligação C–Br, sendo compatível com a eliminação preferencial do átomo de bromo no estado S_1. Paralelamente, observa-se o desenvolvimento de caráter π ligante entre os átomos de carbono, o que sugere uma reorganização eletrônica capaz de estabilizar parcialmente a estrutura remanescente após a dissociação.

Para o estado S_4, o HOMO exibe um orbital π localizada no átomo de cloro e uma orbital σ de ligação entre a ligação C-Br. Após a excitação para o LUMO, surge uma orbital π antibonding ao longo da ligação C-Cl, indicando o enfraquecimento da ligação C-Cl e a possível dissociação do cloro. A presença residual de caráter não ligante no átomo de cloro, ainda que de baixa intensidade, sugere que esse átomo já participa parcialmente da redistribuição eletrônica no estado excitado. Essa contribuição pode explicar a ocorrência de uma via indireta de dissociação, na qual o enfraquecimento inicial da ligação C–Br favorece a saída do bromo, enquanto a ativação eletrônica residual sobre o cloro prepara, em etapa posterior, a eliminação do átomo de cloro.

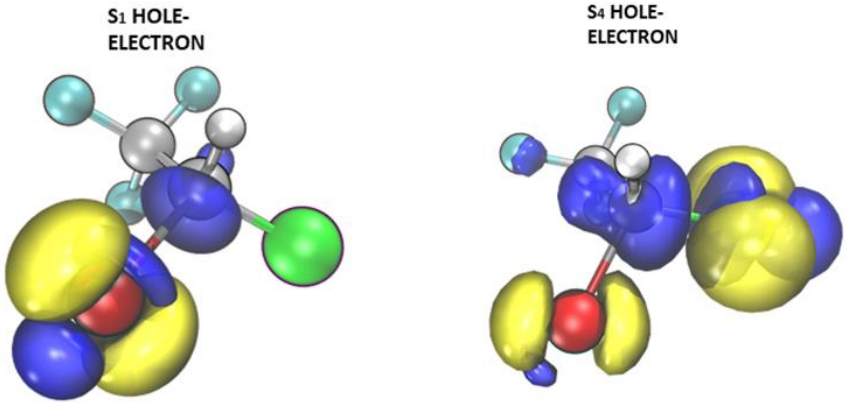
Além disso, observa-se a formação de caráter π entre os átomos de carbono, sugerindo uma reorganização orbital associada à redução do caráter sp^3 e ao aumento do caráter sp^2 nessa região da molécula, ao se associar os valores dos ângulos que saíram de aproximadamente, 109,7° para aproximadamente 120°. Essa redistribuição eletrônica contribui para o fortalecimento relativo da ligação C–C e para a estabilização parcial da estrutura remanescente após a excitação. Segundo Saha *et al*., esses estados excitados podem ser classificados como estados de Rydberg, em função da natureza eletrônica e da energia envolvida no processo. Essa redistribuição orbital permite racionalizar a seletividade observada nos canais de fotodissociação, uma vez que a população de orbitais antiligantes localizados sobre ligações C–Br ou C–Cl enfraquece seletivamente esses enlaces e direciona a eliminação preferencial do halogênio correspondente em cada estado excitado.

Embora estudos anteriores, como os de da Silva (2014), tenham mapeado as energias verticais e a seção de choque de absorção do halotano, e trabalhos como o de Saha *et al* (2014), classifiquem estados nessa região energética como possuindo caráter Rydberg, a presente análise demonstra que a reatividade dissociativa é governada pelo componente de valência localmente excitado. Essa reorganização orbitalar, observada ao longo das trajetórias, revela como a natureza específica do estado excitado dita o enfraquecimento das ligações, fornecendo o suporte mecanístico para os processos de fragmentação que serão discutidos detalhadamente nas seções subsequentes (DA SILVA, 2014; SAHA *et al*., 2015).

3.4.3 Análise de Transferência de Carga

Com base nos cálculos TDDFT, foram realizadas análises de transferência de carga com o programa Multiwfn, visando caracterizar a redistribuição da densidade eletrônica associada às excitações investigadas. A Figura 11 apresenta a distribuição espacial de buraco e elétron, em que as regiões em amarelo correspondem à densidade de buraco e as regiões em azul à densidade eletrônica.

Figura 11. Perfil energético do processo de inversão do cloro no estado excitado S_1 do halotano, com indicação das regiões de buraco (amarelo) e elétron (azul).



Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

Na Figura 11, o estado S_1 evidencia um deslocamento de densidade eletrônica do átomo de carbono em direção ao átomo de bromo. Esse comportamento indica a participação direta do bromo no processo de redistribuição eletrônica após a excitação, favorecendo o enfraquecimento da ligação C–Br. A ausência de densidade eletrônica significativa sobre o átomo de cloro nesse estado reforça que a dissociação ocorre preferencialmente pelo canal associado ao bromo, em concordância com o mecanismo observado para S_1.

No estado S_4, a redistribuição da densidade eletrônica apresenta caráter mais delocalizado, envolvendo principalmente os átomos de carbono, cloro, bromo e flúor. Nessa transição, o carbono atua como principal região doadora de densidade eletrônica, enquanto o cloro concentra a maior contribuição receptora. Uma participação secundária, porém ainda significativa, também é observada sobre o átomo de bromo. Esse padrão de redistribuição eletrônica é compatível com a existência de mais de uma via de dissociação no estado S_4, incluindo mecanismos direto e indireto associados à eliminação do cloro. A contribuição eletrônica observada sobre o bromo sugere sua participação na reorganização inicial do estado excitado, podendo estar relacionada a alterações geométricas envolvendo esse átomo antes da dissociação completa da ligação C–Cl.

Tabela 2. Valores de Δr, DCT e t-índice (em Å) para os estados excitados S_1 e S_4 na fase gasosa (CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ).

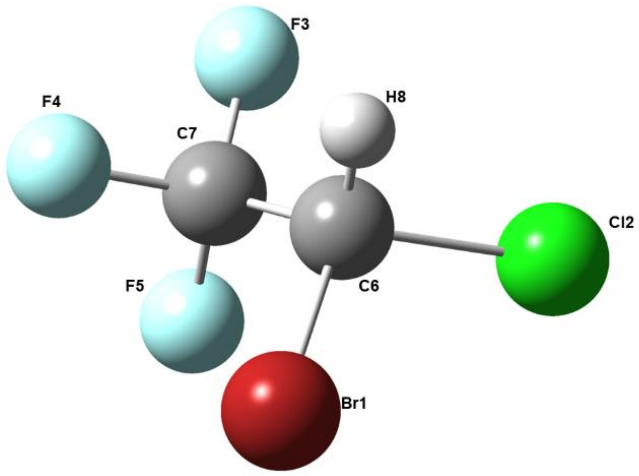
Estado Excitado	Δr (Å)	Dct (Å)	t index (Å)
$S_0 \rightarrow S_1$	0,345535	0.413	0.701
$S_0 \rightarrow S_4$	1,344189	0.387	0.870

Ao analisar a Tabela 2, observamos que o valor de Δr para o estado S_1 é relativamente pequeno, com um valor de 0.345535 Å, enquanto o Δr para o estado S_4 é significativamente maior, 1.344189 Å. Isso indica um deslocamento mais substancial na densidade eletrônica no estado S_4, provavelmente devido à sua

maior energia. Esse maior deslocamento é consistente com a distribuição de carga menos homogênea observada no estado S_4. Além disso, esse comportamento se correlaciona com o mecanismo indireto para a eliminação do cloro, onde a densidade eletrônica é compartilhada entre os átomos de cloro e bromo, em vez de ser concentrada em um único átomo.

O valor de Δr para o estado S_4 indica um processo de transferência de carga predominantemente unidirecional, associado à redistribuição da densidade eletrônica entre os átomos de carbono, cloro e bromo. Essa reorganização sugere que a excitação promove deslocamento eletrônico ao longo da região C–Cl/C–Br, alterando a distribuição de carga no estado excitado e favorecendo canais de dissociação competitivos. A participação simultânea dos átomos de cloro e bromo ajuda a racionalizar o caráter duplo observado para o mecanismo no estado S_4. A Figura 12 apresenta a numeração atômica adotada neste trabalho.

Figura 12. Fórmula estrutural do Halotano com suas respectivas numerações atômicas adotadas nos cálculos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Esses achados podem ser relacionados aos resultados de Ferreira da Silva *et al.* (2015), que demonstraram a coexistência de transições de valência e Rydberg no espectro eletrônico do halotano. Para os estados de menor energia, a inclusão dos efeitos de acoplamento spin–órbita permitiu racionalizar o caráter

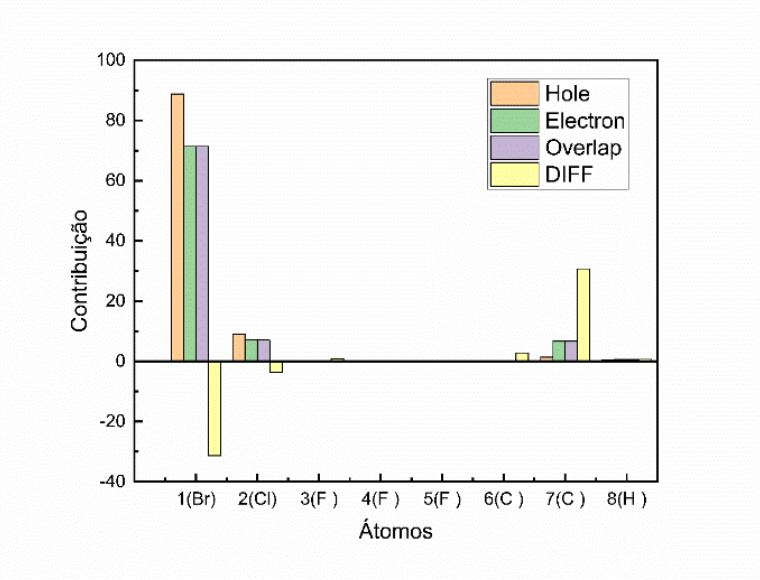
amplo das bandas de absorção localizadas em aproximadamente 6,1 e 7,5 eV, atribuídas, respectivamente, às transições σ*(C–Br) ← nBr e σ*(C–Cl) ← nCl. Em energias superiores a 8,0 eV, o espectro torna-se mais complexo, com contribuições de estados Rydberg sobrepostas a uma absorção eletrônica difusa. Ferreira da Silva *et al.* também destacaram a dificuldade de atribuir inequivocamente as transições 0–0, particularmente em razão da estrutura espectral complexa observada na região de 8,5–9,5 eV.

Tabela 3. Contribuições atômicas para a transferência de carga no primeiro estado excitado (S_1).

ÁTOMOS	*HOLE*	*ELECTRON*	*OVERLAP*	*DIFF*
1(Br)	88,79	57,41	71,40	-31,37
2(Cl)	9,08	5,37	6,98	-3,71
3(F)	0,06	0,93	0,24	0,87
4(F)	0,00	0,16	0,02	0,16
5(F)	0,27	0,10	0,16	-0,17
7(C)	0,01	2,86	0,13	2,85
6(C)	1,40	32,09	6,71	30,69
8(H)	0,39	1,08	0,65	0,69

Os dados da Tabela 3 indicam que, no estado S_1, a densidade eletrônica está concentrada predominantemente no átomo de bromo, com contribuição de 88,79%, enquanto o átomo de cloro apresenta participação menor, de 9,08%. À medida que a densidade eletrônica é redistribuída, ela se desloca principalmente para o átomo C7, que está ligado tanto ao cloro quanto ao bromo. A diferença na densidade de buraco-elétron para o C7 é de 32,09%, ficando atrás apenas do bromo, que tem 57,41%. Esse deslocamento significativo indica o enfraquecimento da ligação C–Br, provavelmente levando à dissociação do bromo. A Figura 13 apresenta a representação gráfica das distribuições de densidade de buraco e elétron associadas ao estado S_1, bem como a região de sobreposição e a densidade de diferença entre essas distribuições, permitindo visualizar espacialmente a reorganização eletrônica promovida pela excitação.

Figura 13. Representação gráfica do buraco, elétron, sobreposição e valores de diferença para o estado S_1 no halotano.



Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

A Figura 13 destaca o papel fundamental do bromo na deslocalização da densidade eletrônica, com uma diferença negativa substancial, enquanto o carbono exibe uma redistribuição considerável da densidade eletrônica. O átomo de cloro mostra um deslocamento menos pronunciado, e tanto os átomos de flúor quanto de hidrogênio têm contribuições mínimas, confirmando que a transferência de elétrons no estado S_1 é, em grande parte, localizada entre os átomos de carbono, cloro e bromo. A Tabela 4 apresenta as contribuições atômicas para a transferência de carga associada ao quarto estado excitado (S_4), permitindo identificar os principais centros doadores e receptores envolvidos na redistribuição eletrônica após a fotoexcitação.

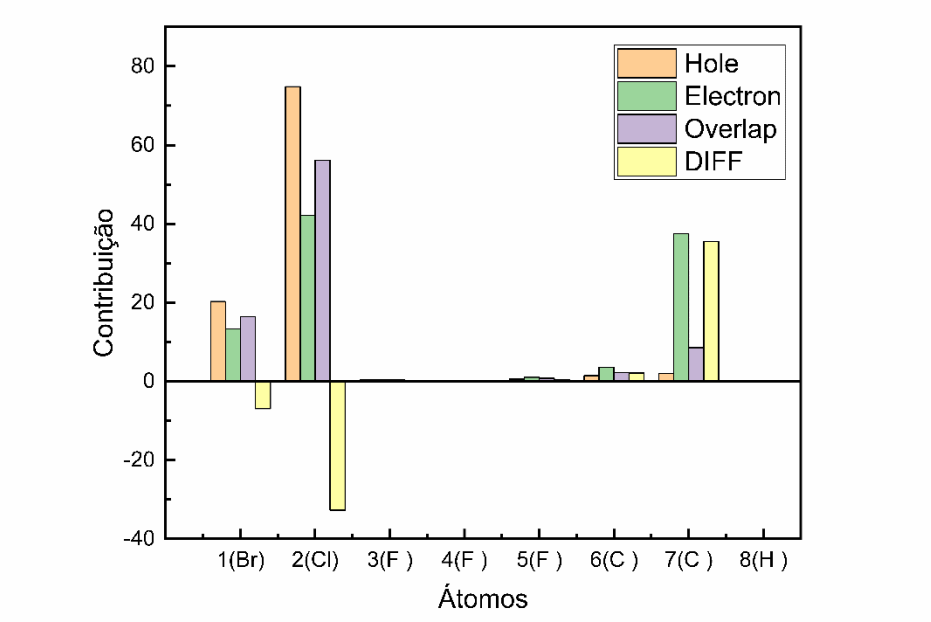
Tabela 4. Contribuições atômicas para a transferência de carga no quarto estado excitado (S_4).

ÁTOMOS	*HOLE*	*ELECTRON*	*OVERLAP*	*DIFF*
1(Br)	20,24	13,32	16,42	-6,93
2(Cl)	74,81	42,13	56,14	-32,68
3(F)	0,38	0,37	0,38	-0,01
4(F)	0,25	0,25	0,25	-0,00
5(F)	0,58	1,05	0,78	0,47
7(C)	1,44	3,59	2,27	2,15

6(C)	1,97	37,49	8,60	35,51
8(H)	0,0	0	0	0

A Tabela 4 revela uma dispersão mais ampla da densidade eletrônica entre os átomos de carbono, cloro e bromo no estado S_4. O cloro contribui significativamente mais, com um valor de buraco de 74,81%, seguido pelo bromo com 20,24%. Essa distribuição está alinhada com os achados experimentais que indicam o cloro como o principal produto de dissociação nos processos de fotodissociação. A densidade eletrônica está novamente fortemente concentrada no átomo de carbono (37,49%), seguido pelo cloro (42,13%) e bromo (13,32%). A diferença entre o cloro e o carbono, -32,68 e 35,51, respectivamente, reforça ainda mais essa redistribuição. A Figura 14 apresenta as distribuições de densidade de buraco e elétron associadas ao estado S_4, juntamente com a região de sobreposição e a densidade de diferença entre essas distribuições, permitindo caracterizar espacialmente a redistribuição eletrônica promovida pela excitação e identificar as regiões moleculares envolvidas nesse processo.

Figura 14. Representação gráfica do buraco, elétron, sobreposição e valores de diferença para o estado S_4 no halotano.



Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

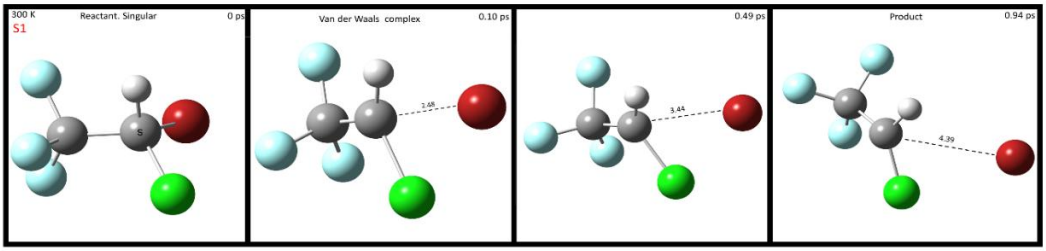
Na Figura 14, o cloro se destaca como o ator chave no estado S_4, com um deslocamento significativo da densidade eletrônica concentrado nos átomos de cloro e bromo. Isso sugere o enfraquecimento da ligação C–Cl no S_4, levando à dissociação do cloro. No entanto, a notável deslocalização em direção ao bromo está alinhada com as evidências experimentais de um mecanismo indireto que envolve o bromo antes da dissociação do cloro. A maior participação do bromo na redistribuição da densidade eletrônica para o S_4 53,53% maior do que no S1 demonstra sua maior relevância na dinâmica do estado excitado.

3.4.4 Mecanismos de Fotodissociação

As Figuras 15 e 16 apresentam frames representativos selecionados das trajetórias de dinâmica não adiabática, utilizados para ilustrar os principais mecanismos de fotodissociação identificados nos estados excitados S_1 e S_4. Esses frames correspondem a configurações estruturais características de diferentes instantes da simulação e permitem acompanhar visualmente a evolução das distâncias entre os átomos envolvidos na ruptura das ligações.

No primeiro estado excitado (S_1), a clivagem da ligação C-Br foi observada, com o bromo atuando como o grupo de saída mais eficiente devido ao seu tamanho maior. Isso está em conformidade com as observações experimentais de dissociação do bromo no S_1. A Figura 15 ilustra o mecanismo detalhado de fotodissociação no estado excitado S_1, com foco na clivagem da ligação C-Br.

Figura 15. Mecanismo de fotodissociação no estado S_1 mostrando a clivagem da ligação C-Br.

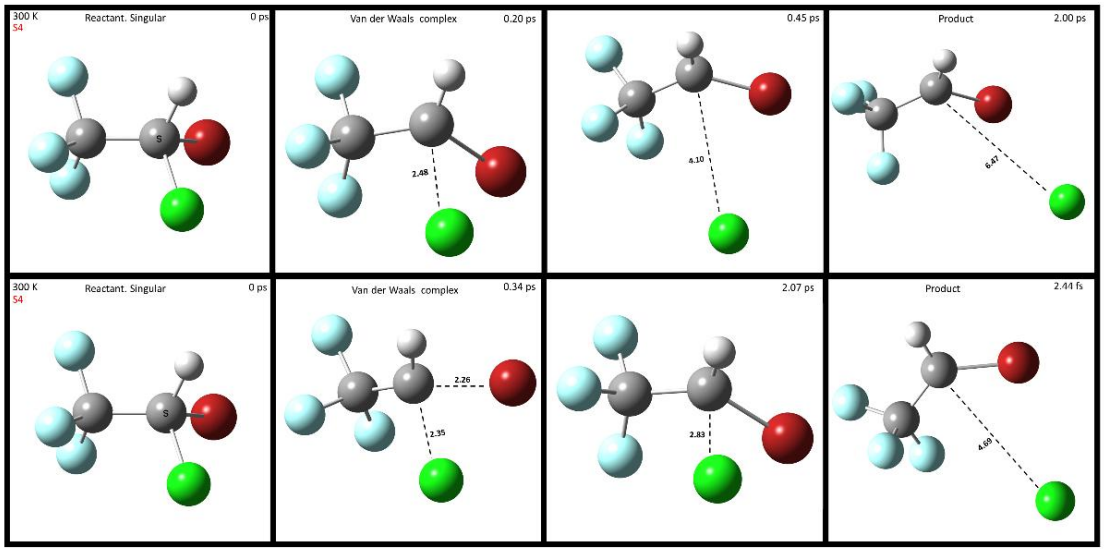


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Inicialmente, a molécula permanece intacta, mas à medida que a simulação avança, o átomo de bromo se afasta gradualmente. A 0,10 ps, a distância é de 2,48 Å, aumentando para 3,44 Å a 0,49 ps, e alcançando 4,39 Å ao final da simulação a 0,94 ps. Embora a dissociação do cloro também tenha sido observada no S1, ela ocorreu a uma taxa mais baixa.

A Figura 16 apresenta o mecanismo de fotodissociação associado ao estado S_4, destacando as vias direta e acoplada envolvidas na clivagem da ligação C–Cl.

Figura 16. Mecanismo de fotodissociação no estado S_4 mostrando a clivagem da ligação C-Cl via mecanismos direto e acoplado.



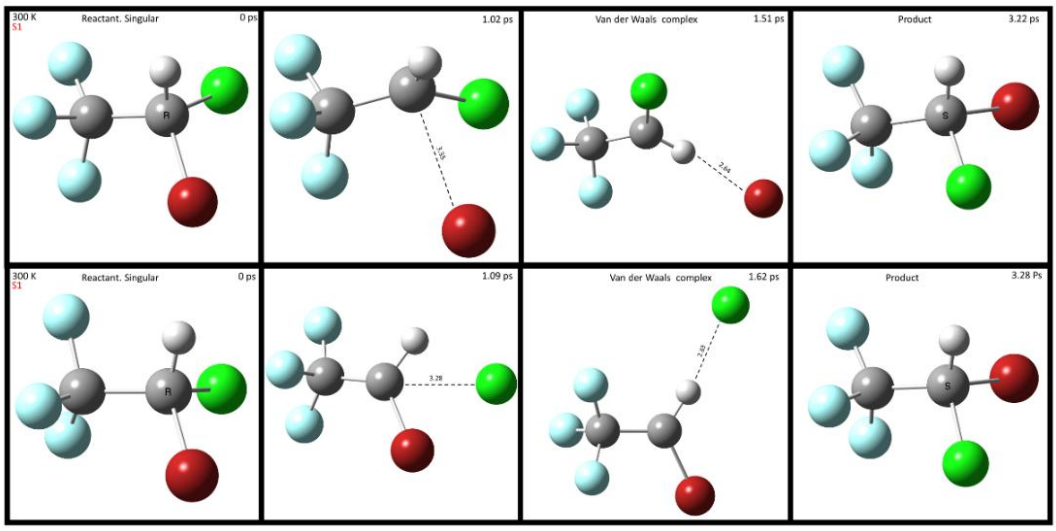
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

No quarto estado excitado(S_4) (Figura 16), dois mecanismos de dissociação para o cloro foram identificados: um caminho direto e um caminho acoplado. No caminho direto, a ligação C-Cl se estica para 2,48 Å a 0,20 ps, 4,10 Å a 0,45 ps e 4,47 Å a 2,0 ps. No mecanismo acoplado, a dissociação simultânea de bromo e cloro é observada, com distâncias de 2,35 Å para Cl e 2,26 Å para Br a 0,34 ps. Embora o bromo eventualmente se reconecte, o cloro continua a se afastar, atingindo 4,69 Å a 2,07 ps. Essas observações coincidem com os achados experimentais, confirmando ambos os caminhos de dissociação direta e acoplada no S_4, com uma menor frequência de dissociação do bromo nesse estado.

3.4.5 Inversão de Quiralidade

As Figuras 17 e 18 apresentam frames representativos de trajetórias de dinâmica não adiabática nas quais foi observada a inversão de quiralidade nos estados excitados S_1 e S_4, respectivamente. Em ambos os estados, esse fenômeno está associado ao afastamento temporário de um dos átomos de halogênio, à formação de uma interação de van der Waals com um átomo de hidrogênio e à subsequente rotação do fragmento molecular, que permite a reaproximação do halogênio pela face oposta do centro quiral. A Figura 17 apresenta um caso representativo de inversão de quiralidade no estado S_1, desencadeado pelo afastamento do átomo de bromo.

Figura 17. Inversão de quiralidade no S_1 envolvendo os átomos de Br e Cl.

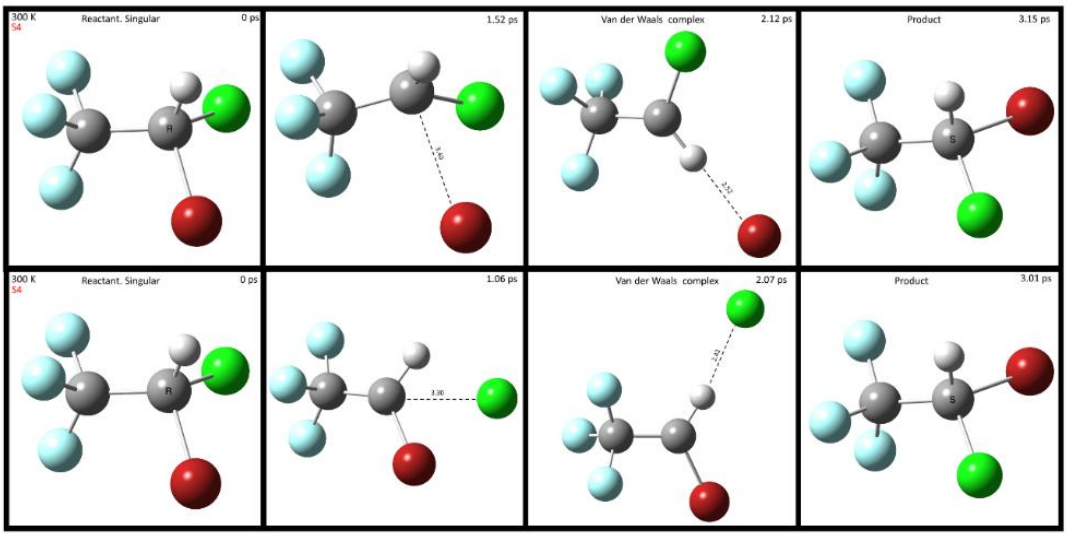


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Durante o alongamento da ligação C–Br, a distância internuclear aumenta até 3,35 Å em 1,02 ps. Diferentemente dos mecanismos de dissociação direta ou acoplada, o átomo de bromo não se afasta definitivamente da molécula. Em 1,51 ps, ocorre a formação de um complexo de van der Waals, caracterizado por uma distância Br···H de 2,64 Å. Essa interação promove um efeito de ancoragem temporária do bromo e favorece a rotação do fragmento molecular. Como consequência, o átomo de bromo é reposicionado em relação ao centro estereogênico, possibilitando sua reaproximação pela face oposta e resultando na inversão da configuração molecular.

A Figura 18 apresenta frames representativos dos mecanismos de inversão de quiralidade observados no estado S_4. Nesse estado, o fenômeno foi identificado em trajetórias envolvendo tanto o átomo de bromo quanto o átomo de cloro.

Figura 18. Inversão de quiralidade no S_4 envolvendo os átomos de Br e Cl.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

No mecanismo envolvendo o bromo, a distância C–Br aumenta até 3,40 Å em 1,52 ps, caracterizando o afastamento do átomo de Br em relação ao centro estereogênico. Posteriormente, em 2,12 ps, observa-se a formação de um complexo de van der Waals, identificado por uma distância Br···H de 2,52 Å. Essa configuração transitória é acompanhada pela rotação do fragmento molecular e pelo reposicionamento do átomo de bromo na face oposta do centro quiral. A reaproximação subsequente ocorre, portanto, com alteração da disposição espacial dos substituintes, resultando na inversão da configuração estereoquímica.

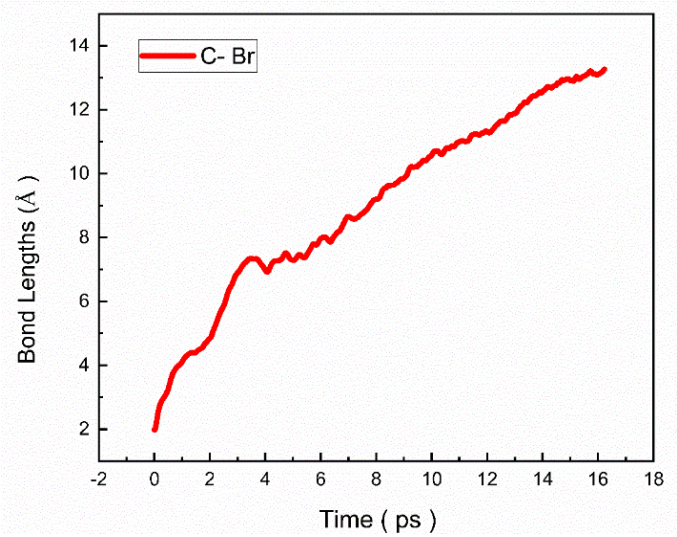
Para o mecanismo envolvendo o cloro, a distância C–Cl alcança 3,30 Å em 1,06 ps. Em 2,07 ps, forma-se uma configuração intermolecular transitória caracterizada por uma distância Cl···H de 3,42 Å, atribuída a um complexo de van der Waals. De maneira análoga ao mecanismo envolvendo o bromo, essa etapa é acompanhada pela rotação da estrutura e pelo reposicionamento do átomo de cloro na face oposta do centro estereogênico. A reaproximação do Cl por essa nova orientação espacial conduz à inversão da configuração quiral da molécula.

3.5 ANÁLISE GEOMÉTRICA DOS PARÂMETROS DE FOTODISSOCIAÇÃO

3.5.1 Dissociação da Ligação C-Br no Estado S_1

A Figura 19 apresenta uma trajetória representativa de dinâmica não adiabática iniciada no primeiro estado excitado (S_1), destacando a evolução temporal da dissociação da ligação C6–Br1. Esse comportamento está de acordo com os resultados reportados por Silva e Saha (2013) e (2015), respectivamente, que identificaram a clivagem da ligação C–Br como um dos principais processos de fotodissociação do halotano nesse estado eletrônico.

Figura 19. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem significativa da ligação C-Br no estado excitado S_1, ilustrando um mecanismo de dissociação direta.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Na Figura 19, a ligação C6–Br1 do halotano apresenta uma elongação pronunciada ao longo da trajetória iniciada no primeiro estado excitado (S_1). Inicialmente, a distância C6–Br1 é de aproximadamente 1,90 Å, valor compatível com os comprimentos de equilíbrio reportados em estudos de geometria molecular do halotano (MELÉNDEZ; ALCOLEA PALAFOX, 1999). Com o

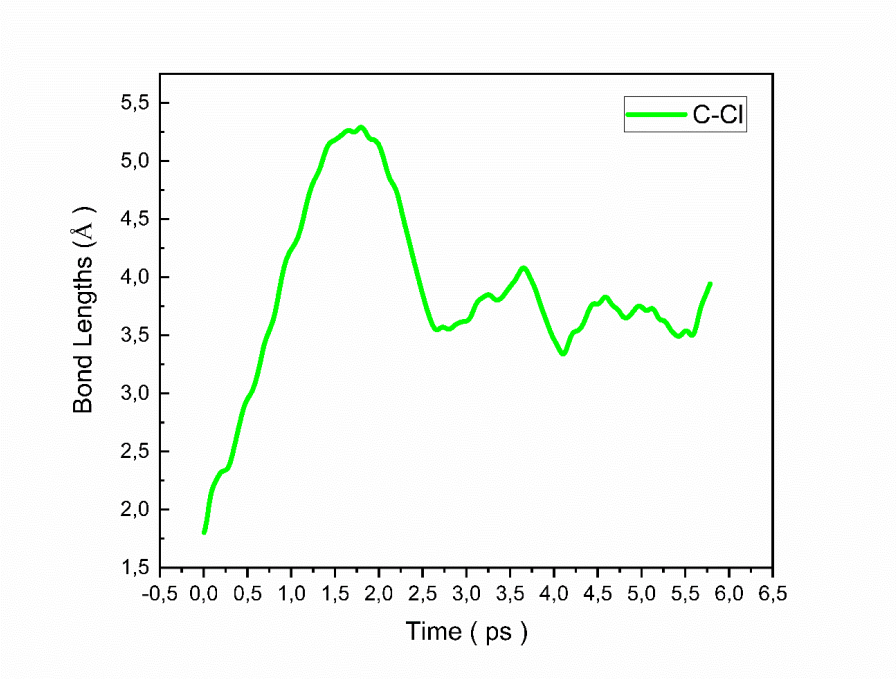
avanço da simulação, observa-se um alongamento acentuado da ligação, que atinge aproximadamente 3,8 Å em 1,00 ps e cerca de 13 Å ao final da trajetória, caracterizando o afastamento definitivo do átomo de bromo e, consequentemente, a dissociação completa da ligação C–Br.

Esse comportamento está qualitativamente de acordo com os resultados experimentais de Saha *et al.* (2013), que identificaram a clivagem predominante da ligação C–Br após a fotoexcitação do halotano para a superfície repulsiva σ*(C–Br), em 234 nm. Esse fenômeno é atribuído à ligação C-Br, que requer menos energia para se romper devido ao maior raio atômico do bromo, resultando em uma sobreposição orbital mais fraca entre os átomos. A clivagem dessa ligação foi observada em 35 instâncias nas trajetórias analisadas, confirmando a dissociação preferencial do bromo no estado S_1.

3.5.2 Dissociação da Ligação C-Cl no Estado S_4 (Mecanismo Direto)

A Figura 20 apresenta uma trajetória representativa de dinâmica não adiabática iniciada no quarto estado excitado (S_4), destacando a evolução temporal da dissociação da ligação C6–Cl2. A clivagem da ligação C–Cl observada nessa trajetória está em concordância com os resultados de Saha et al. (2013), que atribuíram a formação do fragmento de cloro à interação não adiabática entre as superfícies eletrônicas nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl), e com o estudo espectroscópico e teórico de Ferreira da Silva et al. (2015), que caracterizou estados excitados do halotano associados a transições envolvendo o orbital antiligante σ*(C–Cl).

Figura 20. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem significativa da ligação C-Cl no estado excitado S4, ilustrando um mecanismo de dissociação direta.

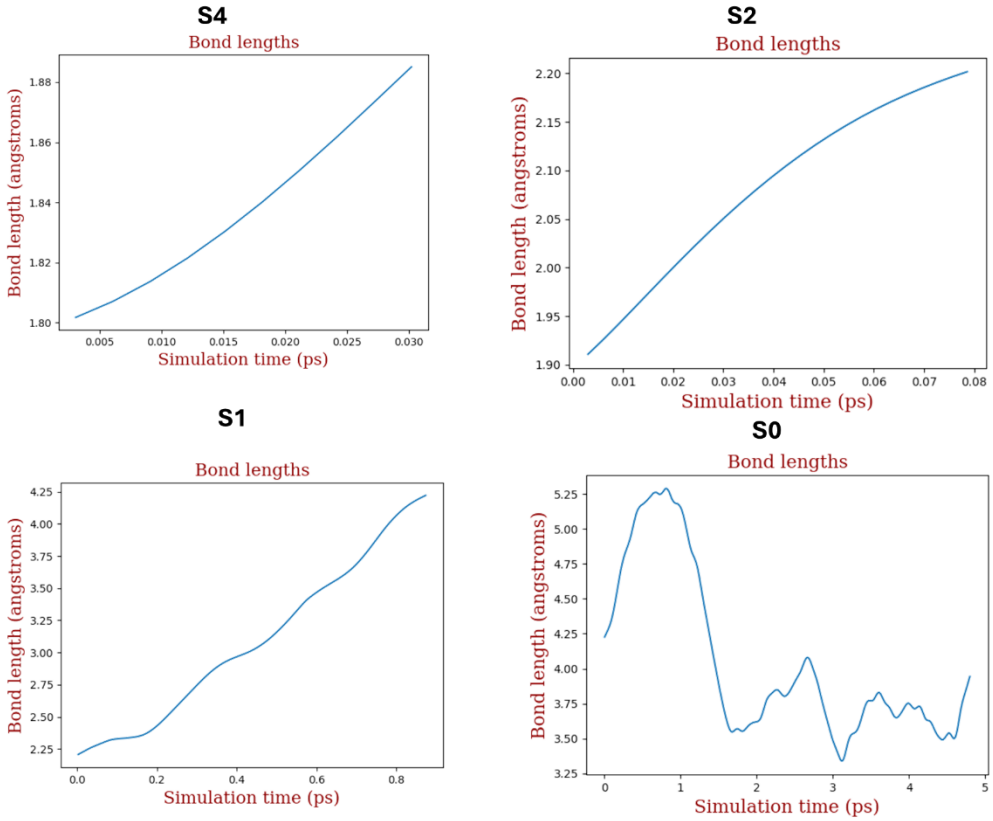


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Inicialmente, o comprimento da ligação C6-Cl2 é de 1,801 Å, próximo aos valores experimentais. À medida que a simulação avança, a ligação se alonga, atingindo um pico de 5,29 Å a 1,75 ps, antes de se estabilizar em torno de 3,5 Å. O comprimento médio da ligação durante a simulação é de 3,869 Å, com uma variância de 0,538 Å e um desvio padrão de 0,733 Å. Essa variação substancial indica um comportamento dinâmico da ligação durante a dissociação.

Ao contrário da ligação C6-Br1, que exibe um alongamento mais significativo, a ligação C-Cl requer mais energia para se romper devido ao menor raio atômico do cloro, resultando em uma sobreposição orbital mais eficaz. A Figura 21 apresenta o processo completo de fotodissociação que culmina na clivagem da ligação C-Cl no estado S_4, evidenciando todos os estados excitados que participam da dinâmica.

Figura 21. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem da ligação C-Cl no estado S_4, destacando todos os estados excitados envolvidos.



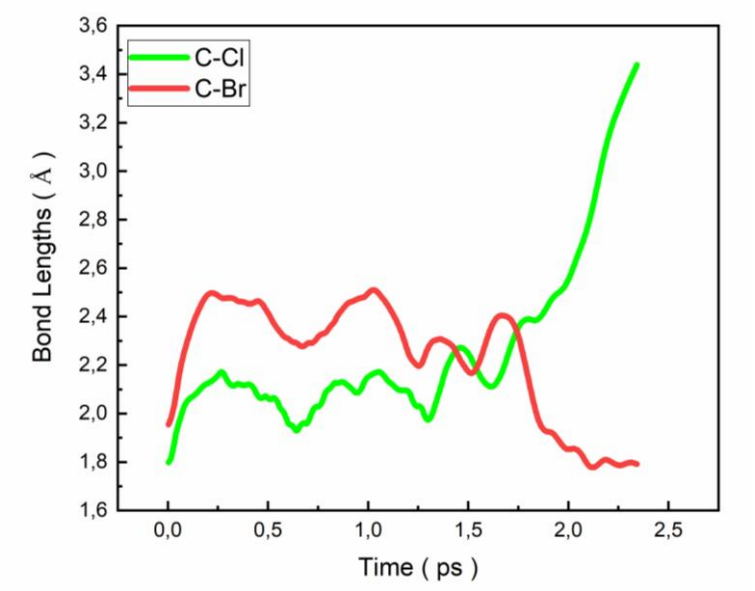
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A Figura 21 ilustra a evolução do comprimento da ligação C6-Cl2 nos estados S_4, S_2 e S1. No estado S_3, apenas um único frame foi obtido. No estado fundamental, o pico mais alto indica o decaimento da ligação e sua estabilização. Saha *et al*. (2013) observaram que a dissociação da ligação C-Cl é mais eficiente nos estados excitados de maior energia, com uma distância máxima de 2,2 Å observada em suas simulações. No entanto, seus cálculos estáticos também sugeriram a quebra da ligação.

3.5.3 Dissociação das Ligações C-Cl e C-Br no Estado S_4 (Mecanismo Indireto)

A Figura 22 apresenta uma trajetória representativa de dinâmica não adiabática iniciada no estado excitado S_4, evidenciando o mecanismo indireto de dissociação da ligação C6–Cl2. Nesse processo, observa-se inicialmente o alongamento simultâneo das ligações C–Cl e C–Br. Posteriormente, o átomo de bromo retorna e restabelece sua interação com o carbono, enquanto o átomo de cloro continua a se afastar, resultando na ruptura definitiva da ligação C–Cl. Esse comportamento é consistente com os resultados experimentais de Che et al. (2020), que demonstraram a ocorrência de processos competitivos de ruptura das ligações C–Cl e C–Br na fotodissociação do halotano, com maior rendimento relativo de fragmentos de cloro.

Figura 22. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem significativa das ligações C-Cl e C-Br no estado excitado S4, mecanismo indireto.



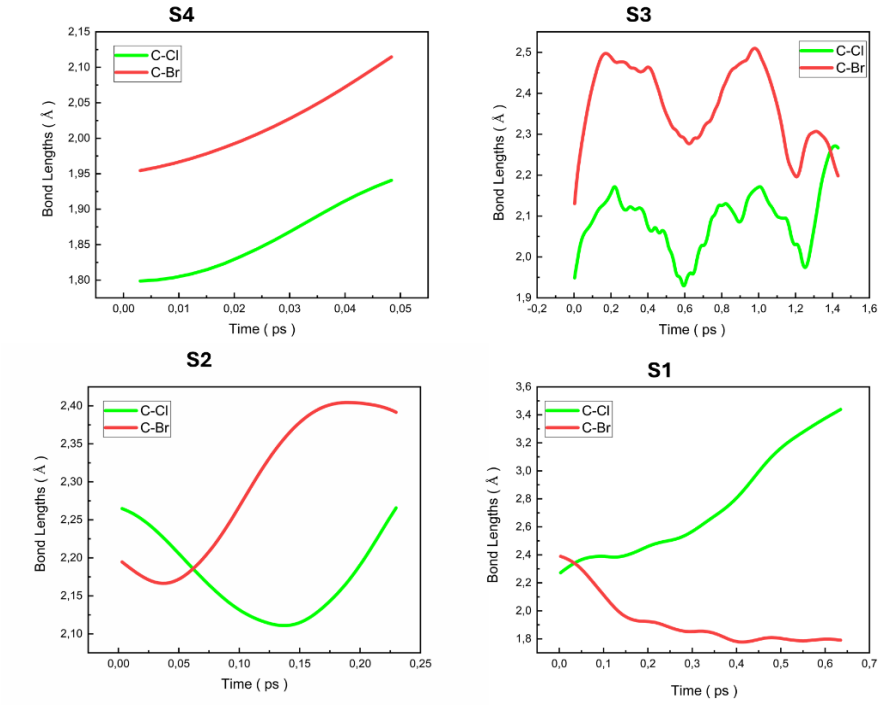
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Inicialmente, a distância da ligação C6-Cl2 é de 1,798 Å, mas ela se alonga até um pico de 3,438 Å durante a simulação. O comprimento médio da ligação é de 2,269 Å, com uma variância de 0,125 Å e um desvio padrão de 0,35 Å,

indicando uma dinâmica de ligação complexa e uma possível ruptura. De forma semelhante, a ligação C3-Br8 começa com 1,95 Å e atinge um pico de 2,509 Å a 0,24 ps, mas diminui para 1,777 Å no final, com um comprimento médio de 2,234 Å, variância de 0,054 Å e desvio padrão de 0,233 Å.

Che *et al*. (2020) identificaram dois mecanismos de dissociação para a C6-Cl2: a dissociação direta, que resulta em fragmentos rápidos e alinhados com liberação significativa de energia cinética (superfície nσ*(C-Cl)), e um mecanismo indireto, sugerindo interações não adiabáticas entre as superfícies nσ*(C-Br) e nσ*(C-Cl). Este estudo corrobora que o mecanismo indireto é mais rápido do que o processo direto. O mecanismo indireto de fotodissociação que leva à clivagem da ligação C-Cl no estado S_4 é ilustrado na Figura 23, destacando a participação de todos os estados excitados relevantes.

Figura 23. Processo de fotodissociação mostrando a clivagem da ligação C-Cl no S_4, mecanismo indireto, através de todos os estados excitados.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

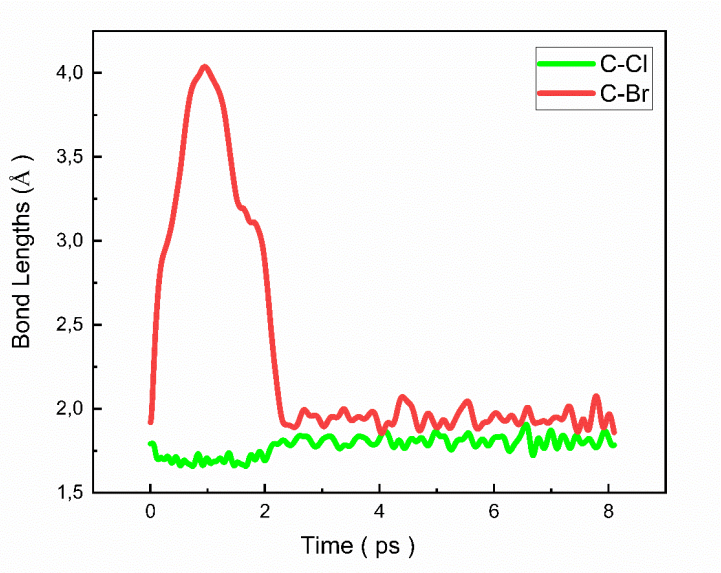
A Figura 23 ilustra a elongação gradual das ligações C-Cl e C-Br no estado S4, com a C-Cl esticando de 1,798 Å para 1,9407 Å em 0,05 ps, com um comprimento médio de 1,858 Å. A C-Br se alonga de 1,954 Å para 2,114 Å, com comprimento médio de 2,020 Å. O terceiro estado excitado mostra picos claros em ambas as ligações, com a C-Cl atingindo 2,271 Å e a C-Br 2,509 Å. Além disso, ocorrem cruzamentos entre os comprimentos de ligação tanto no segundo quanto no primeiro estado excitado, com a ligação C-Br inicialmente se alongando antes de retornar ao seu comprimento original.

No primeiro estado excitado, a ligação C-Br se estabiliza entre 2,389 Å e 1,777 Å, com um comprimento médio de 1,1918 Å, alinhando-se com os dados experimentais. Enquanto isso, a ligação C-Cl se estica até um máximo de 3,438 Å, com comprimento médio de 2,743 Å, variância de 0,134 Å e desvio padrão de 0,336 Å.

3.5.4 Inversão de Quiralidade do Bromo no Estado S_1

A Figura 24 apresenta uma trajetória representativa de dinâmica não adiabática na qual foi observada a inversão de quiralidade no primeiro estado excitado (S_1). Nesse processo, o afastamento temporário do átomo de bromo favorece a reorganização espacial da molécula e sua posterior reaproximação pela face oposta do centro estereogênico, alterando a disposição relativa dos átomos de bromo e cloro e resultando na inversão da configuração molecular.

Figura 24. Processo de inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl no estado excitado **S_1.**

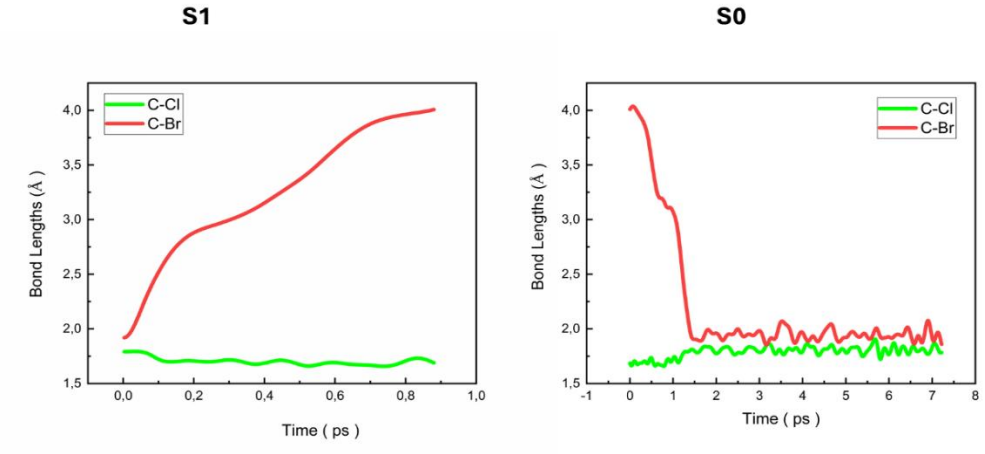


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Na Figura 24, é evidente que o comprimento da ligação C6-Br1 aumenta gradualmente, atingindo um pico de 4,037 Å por volta de 1 ps, antes de diminuir e se estabilizar em cerca de 2,30 Å. O comprimento médio da ligação é de 2,315 Å, com uma variância de 0,446 e um desvio padrão de 0,667. Por outro lado, a ligação C6-Cl2 permanece relativamente estável, diminuindo para cerca de 1,657 Å antes de aumentar ligeiramente, com um comprimento máximo de 1,906 Å, um comprimento médio de 1,780 Å, variância de 0,0031 e desvio padrão de 0,0565.

A Figura 25 ilustra o processo de inversão de quiralidade que ocorre por meio das ligações C-Br e C-Cl, destacando a participação dos estados eletrônicos S_1 e S_0.

Figura 25. Processo de inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl nos estados S_1 e S_0.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

No estado excitado S_1, observa-se um alongamento progressivo da ligação C–Br, que atinge valor máximo de 4,0069 Å. O comprimento médio dessa ligação ao longo da trajetória foi de 3,250 Å, com variância de 0,320 e desvio padrão de 0,565, evidenciando elevada amplitude vibracional e caráter dissociativo acentuado. Em contraste, a ligação C–Cl permaneceu praticamente estável, com comprimento máximo de 1,793 Å, valor médio de 1,701 Å, variância de 0,0010 e desvio padrão de 0,033. Esse comportamento indica que, no estado S_1, a excitação eletrônica favorece preferencialmente o enfraquecimento da ligação C–Br, enquanto a ligação C–Cl mantém caráter estruturalmente preservado. Após o retorno da molécula ao estado fundamental S_0, o comprimento da ligação C–Br diminui rapidamente após atingir o pico, estabilizando-se em aproximadamente 1,98 Å, sugerindo recombinação parcial ou relaxação estrutural após o evento não adiabático.

Durante esse processo, o átomo de bromo sofre uma reorientação significativa, deslocando-se de um lado da molécula para o lado oposto. Esse movimento está associado à inversão de quiralidade observada ao longo da trajetória, indicando que o alongamento da ligação C–Br não ocorre apenas como

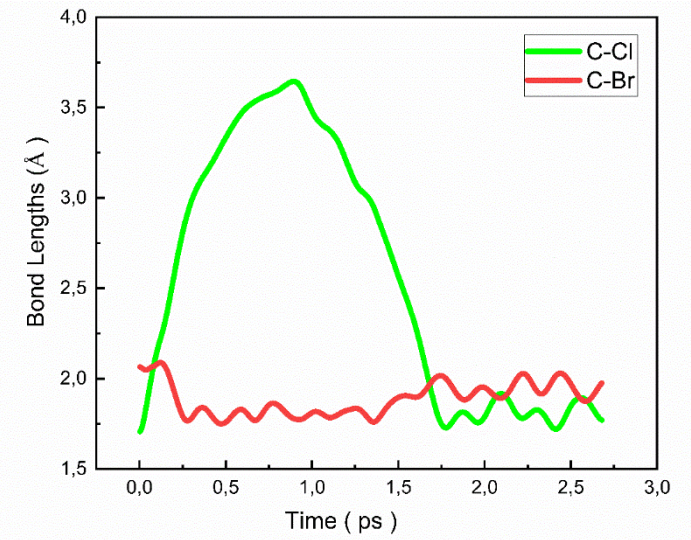
uma distensão simples, mas envolve também redistribuição angular e reorganização conformacional da molécula. Esse comportamento pode ser relacionado aos resultados de Sanchez *et al*. (2018), que observaram fenômenos semelhantes na dissociação de moléculas halogenadas, como CH_2ICl, CH_2BrI e CH_3I. Segundo esses autores, o chamado efeito de ancoragem do halogênio pode influenciar o movimento rotacional durante a dissociação, transferindo parte da energia disponível para graus de liberdade internos da molécula.

No caso do halotano, esse efeito pode contribuir para a inversão de quiralidade observada no estado S_1, uma vez que a reorientação do átomo de bromo modifica a disposição espacial dos substituintes ao redor do centro quiral. Embora Sanchez *et al*. (2018) não tenham relatado inversão de quiralidade em suas simulações, seus resultados fornecem uma base mecanística importante para interpretar como átomos halogenados pesados podem direcionar movimentos rotacionais e redistribuir energia durante a fotodissociação. Assim, a inversão observada no halotano pode representar um aspecto particular de sua dinâmica fotoinduzida, com possível influência sobre a seletividade dos canais de dissociação, a proporção dos fotoprodutos formados e a distribuição conformacional ou estereoquímica após a relaxação.

3.5.5 Inversão de Quiralidade do Cloro no Estado S4

A Figura 26 apresenta uma trajetória representativa de dinâmica não adiabática na qual foi observada a inversão de quiralidade no quarto estado excitado (S_4). Nesse processo, o afastamento temporário do átomo de cloro favorece a reorganização espacial da molécula e sua posterior reaproximação pela face oposta do centro estereogênico, alterando a disposição relativa dos átomos de cloro e bromo e resultando na inversão da configuração molecular.

Figura 26. Processo de inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl no estado excitado S_4.

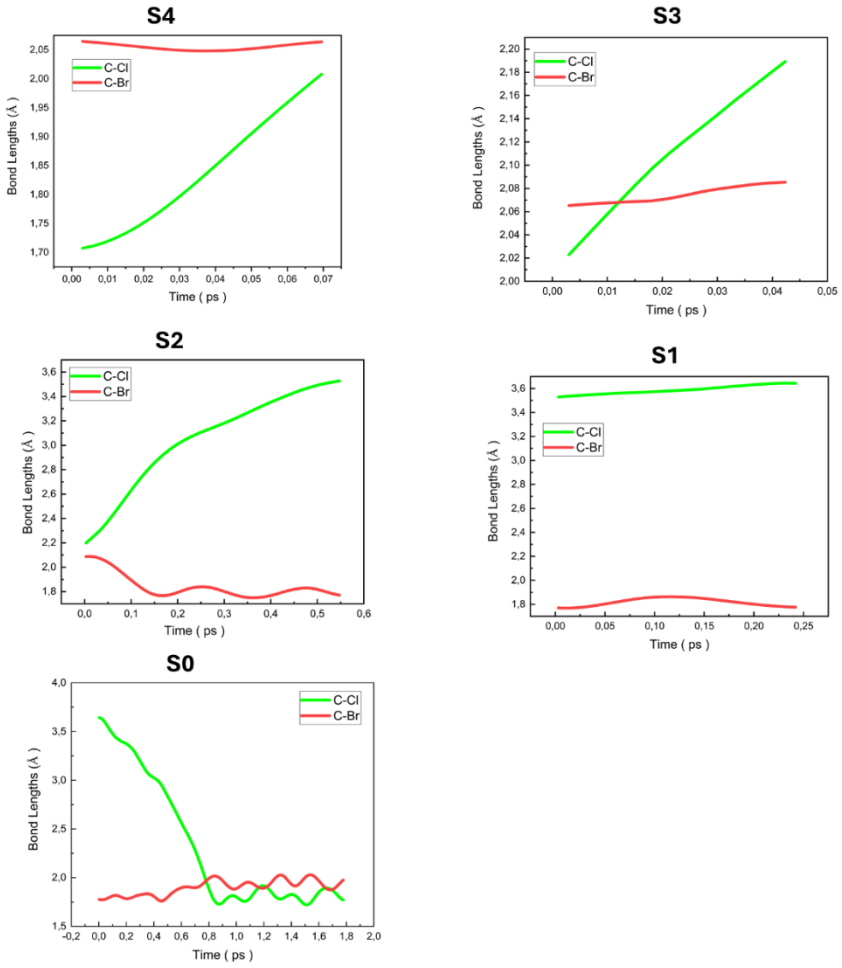


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 26, observa-se que a ligação C-Cl sofre um estiramento significativo, atingindo um comprimento máximo de 3,644 Å a 0,900 ps. A ligação, então, diminui e se estabiliza em 1,743 Å a 1,743 ps. O comprimento médio da ligação C-Cl durante o processo é de 2,568 Å, com uma variância de 0,511 e um desvio padrão de 0,7152. Enquanto isso, a ligação C-Br permanece mais estável, com um estiramento máximo de 2,088 Å e um mínimo de 1,749 Å, com comprimento médio de 1,885 Å, variância de 0,0079 e desvio padrão de 0,0089.

Esse comportamento sugere um efeito de ancoragem do halogênio, onde a rotação da molécula é impulsionada pela interação entre cloro e bromo. Os produtos formados neste estado poderiam ser C2F3Br + Cl* ou $Cl^{-\cdot}$ A Figura 27 ilustra o processo de inversão de quiralidade mediado pelas ligações C-Br e C-Cl, destacando o envolvimento sequencial dos estados excitados S_4,S_3,S_2 e S_1.

Figura 27. Inversão de quiralidade através das ligações C-Br e C-Cl nos estados excitados S4, S3, S_2 e S_1.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

No estado S_4, o comprimento da ligação C-Cl aumenta de 1,707 Å, atingindo um pico de 2,007 Å, com uma média de 1,839 Å, variância de 0,0098 e desvio padrão de 0,0099. A ligação C-Br permanece estável, com um comprimento médio de 2,055 Å.

No estado S_3, observa-se um cruzamento entre os comprimentos das ligações C-Br e C-Cl, com a C-Br atingindo um máximo de 2,085 Å. A ligação C-Cl também aumenta, atingindo um pico de 2,189 Å. No estado S_2, a C-Cl continua a se alongar, atingindo 3,527 Å, enquanto a C-Br diminui para 1,749 Å.

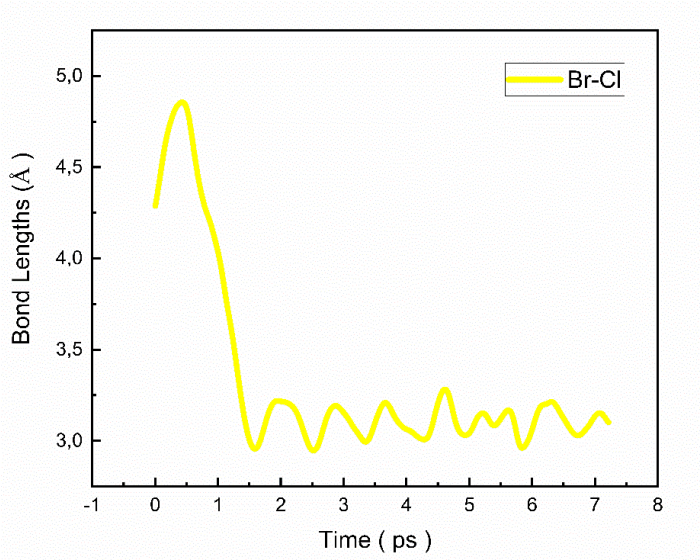
No estado S_1, ambas as ligações permanecem estáveis, com a C-Cl se alongando ligeiramente para 3,644 Å, enquanto a C-Br se estabiliza em 1,818 Å.

Ao retornar ao estado fundamental (S_0), a ligação C-Cl diminui, estabilizando-se em 2,319 Å, com mudanças significativas que indicam a rotação da molécula. Essa rotação está associada à inversão de quiralidade, correlacionando-se com a formação de produtos como C2F3Br + Cl* ou Cl^-. Como discutido anteriormente, essa inversão de quiralidade desempenha um papel crucial na ramificação dos produtos durante a fotodissociação.

3.5.6 Efeito de Ancoragem no Cl-Br no Estado S_1

A Figura 28 apresenta uma trajetória representativa de dinâmica não adiabática na qual foi observada a inversão de quiralidade no primeiro estado excitado (S_1). Nesse processo, o afastamento temporário dos átomos de cloro e bromo favorece a reorganização espacial da molécula e a subsequente reaproximação dos halogênios em uma disposição oposta à configuração inicial, resultando na inversão da configuração do centro estereogênico.

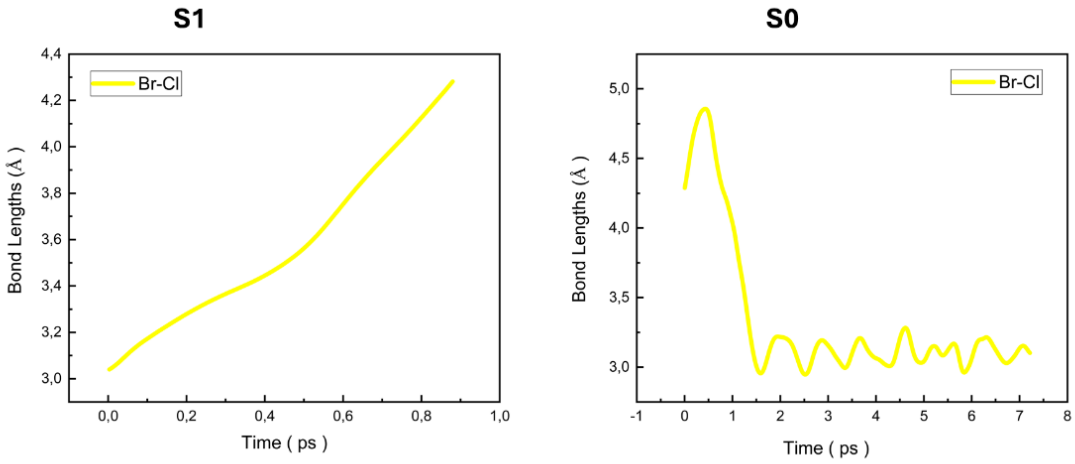
Figura 28. Exploração do efeito de ancoragem exercido pela ligação Cl-Br no estado excitado S_1.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 28, observa-se uma distância inicial significativa entre os átomos de Br-Cl, com um pico de 4,857 Å por volta de 0,5 ps. À medida que a simulação avança, o comprimento da ligação diminui, estabilizando-se em torno de 3,33 Å por volta de 1,5 ps. O comprimento médio da ligação é de 3,331 Å, com uma variância de 0,264 e um desvio padrão de 0,514. Esse comportamento está em conformidade com o efeito de ancoragem observado por Sanchez *et al*. (2018), onde os átomos de halogênio atuam como âncoras durante a dissociação, modificando a geometria molecular e influenciando o eixo de retrocesso. Esse efeito favorece a rotação sobre os modos vibracionais, afetando significativamente a dinâmica de energia da molécula durante a fotodissociação.

Figura 29. Efeito de ancoragem da ligação Cl-Br nos estados S_1 e S_0.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Como mostrado na Figura 29, a distância intramolecular Cl···Br sofre variação expressiva no estado S_1, com valores entre 2,947 e 4,857 Å, estabilizando-se posteriormente em aproximadamente 3,331 Å. Essa variação indica uma reorganização espacial significativa entre os halogênios durante a dinâmica fotoinduzida, sugerindo que a excitação eletrônica não promove apenas o alongamento de uma ligação carbono–halogênio específica, mas também altera

a orientação relativa dos substituintes halogenados. Ao final do processo, a molécula apresenta sinais de rotação e rearranjo angular, possivelmente associados ao efeito de ancoragem dos halogênios. Esse comportamento favorece a redistribuição de energia entre graus translacionais, rotacionais e vibracionais, podendo influenciar a seletividade dos canais dissociativos e a formação de fragmentos radicalares ou eletronicamente excitados, como $C_2F_3Cl + Br^*$.

A presença simultânea de bromo e cloro na estrutura do halotano confere à molécula uma distribuição eletrônica direcionalmente desigual, na qual as ligações C–Br e C–Cl apresentam diferentes polarizabilidades, energias de ligação e acoplamentos com estados dissociativos do tipo nσ*. Estudos espectroscópicos e de fotodissociação mostram que transições envolvendo orbitais não ligantes dos halogênios para orbitais antiligantes σ*(C–Br) e σ*(C–Cl) podem direcionar a população eletrônica para canais específicos de ruptura. Assim, os halogênios atuam como centros eletrônicos importantes na dinâmica fotoinduzida do halotano, modulando a redistribuição da densidade eletrônica, os cruzamentos não adiabáticos e a formação dos produtos fotodissociados (CHE *et al*., 2020; FERREIRA DA SILVA *et al*., 2015; SAHA *et al*., 2013).

Esse comportamento pode ser interpretado à luz do chamado efeito âncora do halogênio, descrito por Murillo-Sánchez *et al*. (2018) em estudos de fotodissociação ultrarrápida de dihalometanos, como CH_2ICl e CH_2BrI. Segundo os autores, a presença de um segundo átomo halogenado, como Cl ou Br, pode atuar como centro de ancoragem estrutural durante a ruptura da ligação fotoexcitada, induzindo movimento rotacional significativo da molécula dissociante e direcionando parte da energia disponível para graus de liberdade internos do cofragmento radicalar. No caso do halotano, a presença simultânea de Br, Cl e F pode favorecer comportamento análogo, no qual os halogênios modulam a reorganização angular, a redistribuição de energia e a orientação molecular durante a clivagem C–Br ou C–Cl. Assim, a inversão de quiralidade

observada pode ser compreendida como consequência de uma dinâmica de dissociação acoplada a movimentos rotacionais induzidos pelos substituintes halogenados, e não apenas como simples alongamento de uma ligação carbono–halogênio.

De Recio *et al*. (2022) investigaram a fotodissociação do bromoiodometano (CH_2BrI) em 193 nm, combinando imageamento de fragmentos por REMPI com cálculos ab initio de energias de excitação, momentos de transição e curvas de energia potencial. O estudo mostrou que a clivagem C–X, envolvendo C–Br ou C–I, compete com conversão interna rápida e dissociação estocástica em estados eletrônicos mais baixos. Os autores também observaram elevado conteúdo de excitação rotacional e vibracional nos cofragmentos poliatômicos, interpretado pelo modelo impulsivo suave e pelas mudanças geométricas ao longo da dissociação. Esse resultado reforça que substituintes halogenados podem influenciar a redistribuição de energia, o alinhamento dos fragmentos e a orientação molecular durante processos fotoinduzidos, oferecendo suporte mecanístico adicional para interpretar os rearranjos angulares observados na dinâmica do halotano.

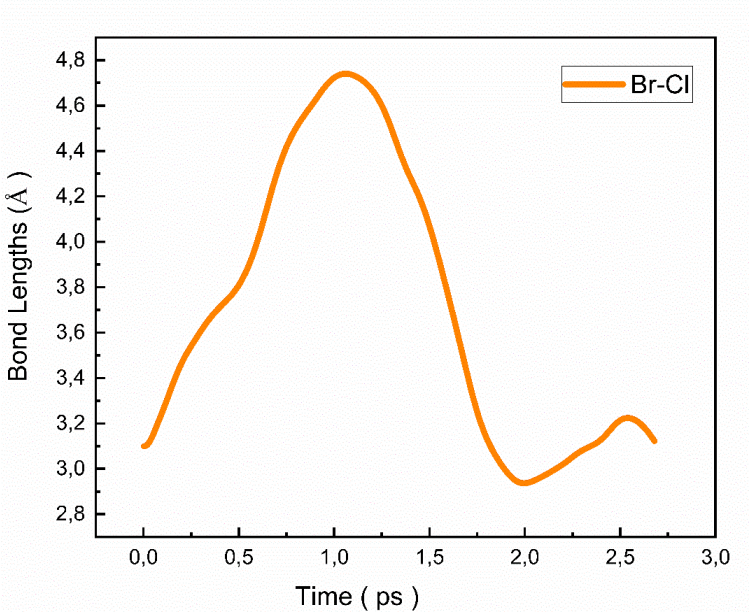
Em conjunto, esses resultados indicam que a dinâmica fotoinduzida do halotano não é governada apenas pelo alongamento isolado das ligações C–Br ou C–Cl, mas por uma reorganização molecular mais ampla, envolvendo redistribuição eletrônica, rotação dos substituintes halogenados e acoplamento entre graus vibracionais, rotacionais e translacionais. A variação da distância Cl···Br, a inversão de quiralidade e a possível atuação do efeito âncora sugerem que os halogênios participam ativamente da orientação molecular durante a dissociação. Portanto, a seletividade dos canais fotodissociativos deve ser interpretada como resultado da interação entre estrutura eletrônica excitada, acoplamentos não adiabáticos e redistribuição interna de energia, e não apenas

como consequência direta da energia de dissociação das ligações carbono–halogênio.

3.5.7 Efeito de Ancoragem na Ligação Cl-Br no Estado S4

A Figura 30 apresenta uma trajetória representativa de dinâmica não adiabática na qual foi observada a inversão de quiralidade no quarto estado excitado (S_4). Nesse processo, o afastamento temporário dos átomos de cloro e bromo favorece a reorganização espacial da molécula e a posterior reaproximação dos halogênios em uma disposição oposta à configuração inicial, resultando na inversão da configuração do centro estereogênico.

Figura 30. Efeito de ancoragem da ligação Cl-Br no estado excitado S_4.

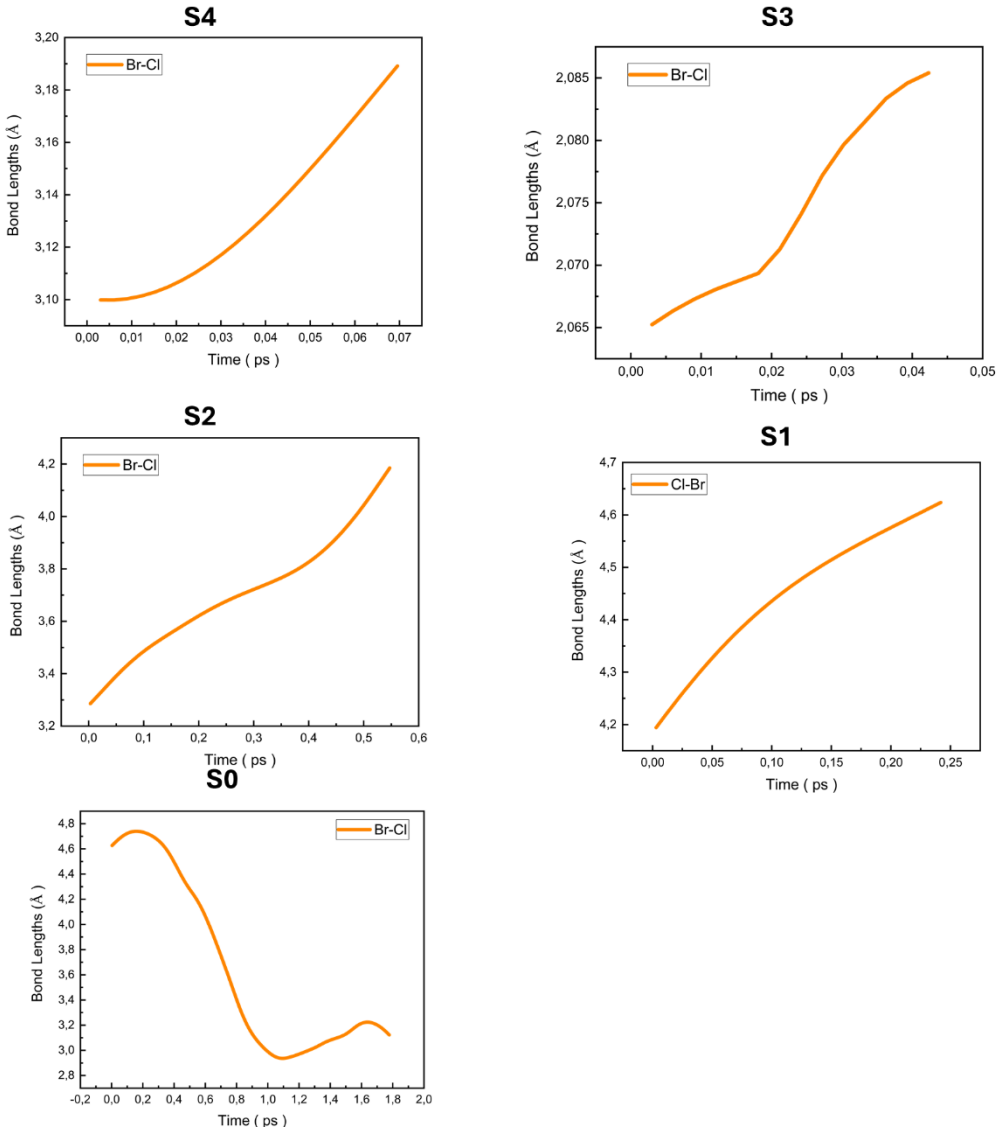


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Na Figura 30, observa-se um aumento acentuado no comprimento da ligação Cl-Br, atingindo um pico de 4,740 Å a 1,05 ps, seguido por um decaimento gradual para 2,936 Å. O comprimento médio da ligação é de 3,716 Å, com uma variância de 0,3864 e um desvio padrão de 0,621. À medida que os

átomos alcançam a separação máxima, a molécula gira, e o cloro reintegra-se do lado oposto, resultando na inversão de quiralidade.

Figura 31. Efeito de ancoragem da ligação Cl-Br nos estados S4, S_3, S_2 e S_1.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

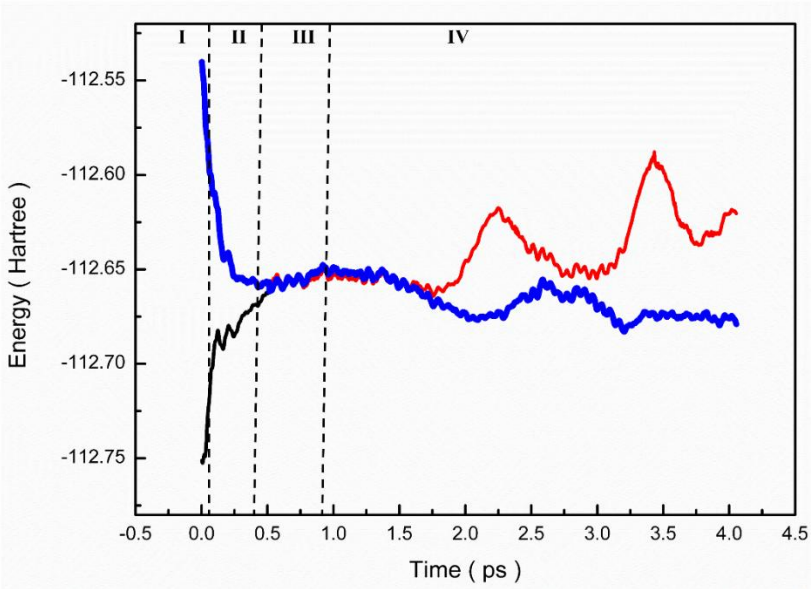
Na Figura 31, o efeito de ancoragem é evidente ao longo dos estados excitados S_4, S_3, S_2 e S_1, com a ligação Br-Cl se esticando de 3,10 Å até um máximo de 4,65 Å. Ao retornar ao estado fundamental, o comprimento da ligação diminui rapidamente para aproximadamente 3,0 Å, estabilizando-se em torno de seu valor inicial de 3,1 Å. Isso indica um processo cíclico de alongamento e

estabilização da ligação, impulsionado pelo efeito de ancoragem durante a transição entre os estados excitados e o estado fundamental.

3.6 ANÁLISE DE ENERGIA POTENCIAL

A Figura 32 apresenta as curvas de energia potencial correspondentes a uma trajetória representativa do mecanismo de fotodissociação da ligação C–Br, iniciada no primeiro estado excitado (S_1), (Figura 32). Para facilitar a interpretação da evolução eletrônica e estrutural do sistema, a trajetória foi dividida nas regiões I, II, III e IV, que representam diferentes etapas do processo de excitação, alongamento da ligação, transições entre os estados eletrônicos e afastamento do átomo de bromo.

Figura 32. Curva de energia potencial para o mecanismo de fotodissociação da ligação C–Br no estado S1. A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva vermelha corresponde ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de fotodissociação descritos na Figura 14.



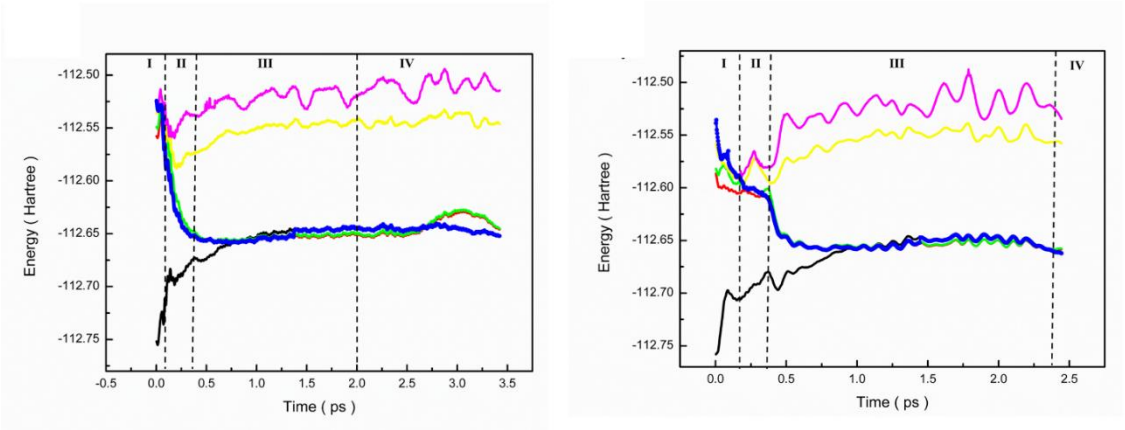
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

No início da simulação, na região I, a energia do sistema começa em aproximadamente -112,52 Hartree. À medida que a simulação avança, observa-se um aumento gradual da energia. No entanto, ao final da região II, uma queda significativa de energia é observada, à medida que o sistema transita para o seu estado fundamental durante o intervalo de tempo entre 0,1 e 0,5 ps. Na região III, uma interseção cônica proeminente entre os estados excitados é visível, ocorrendo entre 0,5 e 1,0 ps. Essa interseção cônica é um ponto crítico, pois permite que a energia flua do estado excitado de volta para o estado fundamental, facilitando a fotodissociação. Interseções cônicas semelhantes foram observadas experimentalmente por Che *et al*. (2020) em seus estudos sobre fotodissociação do halotano, corroborando as previsões teóricas dos caminhos de decaimento de energia.

Na região IV, após a interseção cônica, a energia se estabiliza à medida que o sistema conclui o processo de fotodissociação. A comparação com o trabalho experimental mostra que esses padrões de decaimento de energia são consistentes com a dinâmica de fotodissociação UV do halotano observada experimentalmente, onde a dissociação ocorre por meio desses estados excitados eletronicamente.

Após a análise do mecanismo de fotodissociação da ligação C–Br no estado S_1, a Figura 33 apresenta as curvas de energia potencial correspondentes a trajetórias representativas dos dois mecanismos identificados no estado excitado S_4: a dissociação direta (A) e a dissociação indireta (B) da ligação C–Cl. A comparação entre essas trajetórias permite avaliar as diferenças na evolução energética e nas transições entre os estados eletrônicos ao longo de cada caminho de fotodissociação.

Figura 33. Curva de energia potencial para o mecanismo de fotodissociação da ligação C–Br no estado S4, mostrando, no lado esquerdo, o caminho direto e, no lado direito, o caminho indireto. A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva rosa corresponde ao quarto estado excitado (S_4), a curva amarela ao terceiro estado excitado (S_3), a curva verde ao segundo estado excitado (S_2), a curva vermelha ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de fotodissociação mostrados na Figura 16.



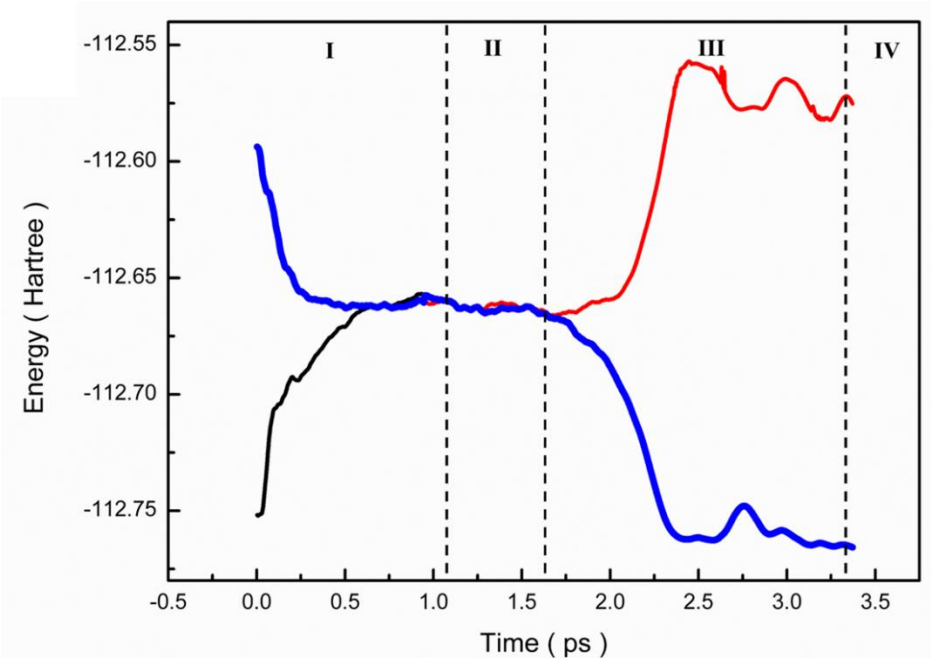
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

O mecanismo direto começa com uma energia ligeiramente mais alta de -112,48 Hartree, em comparação com o estado S_1. Entre 0,5 e 2,0 ps, uma interseção cônica é observada entre os estados S_4, S_3 e S_2. À medida que o sistema relaxa em direção ao estado fundamental, uma separação entre os estados se torna evidente, levando à dissociação.

No mecanismo de dissociação indireta, há um decaimento mais gradual de energia entre 0,18 e 0,38 ps, caracterizado por uma interseção cônica entre os estados S_4, S_3 e S_2. Mais adiante na simulação, entre 0,42 e 2,25 ps, observa-se outra interseção cônica significativa entre os estados S_1 e S_0. Essa transição leva à estabilização final da energia em aproximadamente -122,66 Hartree. Essa interseção cônica reflete descobertas semelhantes em estudos experimentais de Saha *et al*. (2013), que relataram esses tipos de transições como chave no processo de dissociação do halotano.

Esses resultados corroboram a importância das interseções cônicas na fotodissociação de halotano, facilitando a transição entre estados excitados e o estado fundamental, essencial para a dissociação eficaz dos átomos de halogênio. A Figura 34 apresenta as curvas de energia potencial para o mecanismo de inversão de quiralidade do bromo no primeiro estado excitado (S_1).

Figura 34. Curva de energia potencial para o mecanismo de inversão de quiralidade associado à ligação C–Br no primeiro estado excitado (S_1). A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva vermelha corresponde ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de inversão de quiralidade mostrados na Figura 17.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

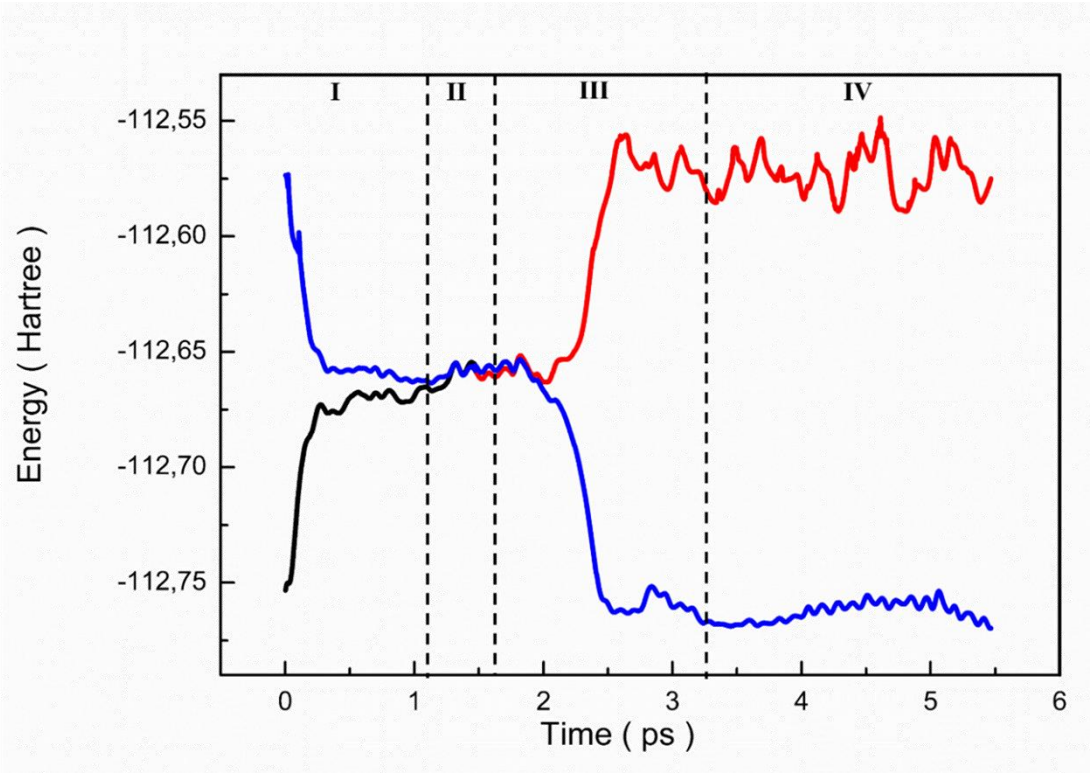
Como mostrado na Figura 34, o mecanismo de inversão de quiralidade do bromo começa com uma energia inicial cerca de 0,05 Hartree abaixo do mecanismo de dissociação direta. Na região I, a energia começa a aumentar à medida que o átomo de bromo se dissocia e sofre a inversão de quiralidade. Na região II, ocorre uma estabilização em torno de -112,68 Hartree, com uma interseção cônica observada entre os estados S1 e S0 entre 1,1 e 1,6 ps. Na região

III, à medida que a molécula gira e o bromo se reconectam, o sistema retorna ao estado fundamental, e a interseção cônica dissipa-se.

Essa inversão de quiralidade é um processo significativo, pois influencia diretamente a formação dos produtos e o resultado estereoquímico, de forma semelhante à inversão observada experimentalmente por Sanchez *et al*. (2018) em seu trabalho com metanos halogenados.

Finalmente, a Figura 35 mostra a curva de energia potencial para a inversão de quiralidade do cloro no primeiro estado excitado (S_1).

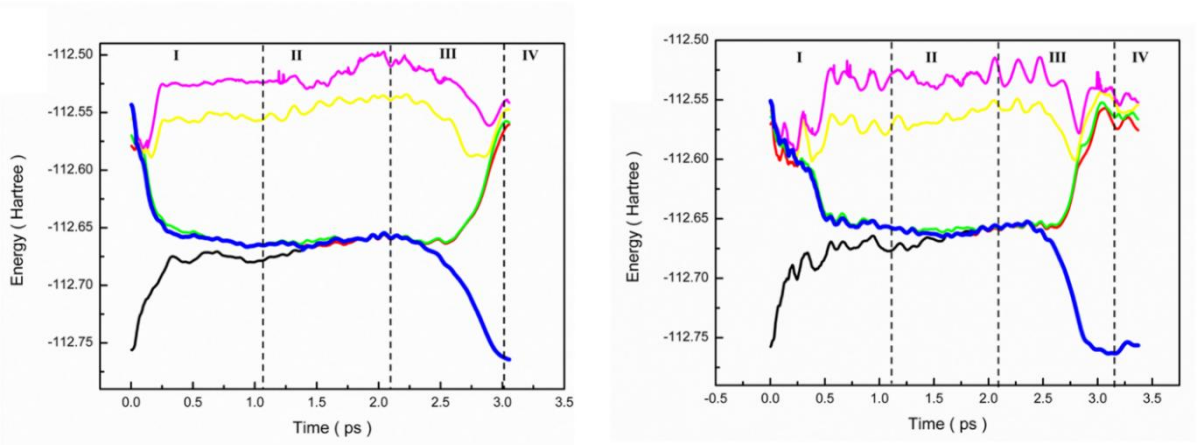
Figura 35. Curva de energia potencial para o mecanismo de inversão de quiralidade associado à ligação C–Cl no primeiro estado excitado (S_1). A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva vermelha corresponde ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de inversão de quiralidade mostrados na Figura 17.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Na Figura 35, o perfil de energia para a inversão de quiralidade do cloro segue um padrão semelhante ao do bromo, começando em -112,575 Hartree. As interseções cônicas entre os estados S_1 e S_0 são mais pronunciadas e ocorrem ao longo de um período mais longo do que no caso do bromo, sugerindo um processo de inversão mais lento. Na região III, por volta de 2,2 ps, ocorre uma separação das superfícies de energia potencial, indicando o fim do processo de inversão e a estabilização da molécula. A energia final é ligeiramente mais baixa, em -112,80 Hartree, o que indica que a inversão de cloro no estado S_1 segue um caminho semelhante, mas ligeiramente menos energético, em comparação com o bromo. Na Figura 36, os gráficos A e B apresentam a evolução das energias dos estados eletrônicos ao longo de trajetórias representativas de inversão de quiralidade envolvendo, respectivamente, os átomos de bromo e cloro no estado excitado S_4.

Figura 36. Curva de energia potencial para o mecanismo de inversão de quiralidade associado à ligação C–Cl no quarto estado excitado (S_4). A curva azul representa o estado excitado no qual a trajetória é propagada, a curva rosa corresponde ao quarto estado excitado (S_4), a curva amarela ao terceiro estado excitado (S_3), a curva verde ao segundo estado excitado (S_2), a curva vermelha ao primeiro estado excitado (S_1) e a curva preta ao estado fundamental (S_0). As regiões I, II, III e IV indicam os diferentes estágios do processo de inversão de quiralidade mostrados na Figura 18.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Em ambos os casos, a dinâmica foi dividida em quatro regiões, permitindo relacionar as alterações energéticas ao rearranjo estrutural responsável pela inversão da configuração molecular.

Na região I, observa-se uma rápida reorganização energética após o início da trajetória. As superfícies eletrônicas de menor energia aproximam-se e passam a evoluir com pequenas diferenças entre si, enquanto os estados eletrônicos superiores permanecem energeticamente mais afastados. Esse comportamento indica uma etapa inicial de relaxação eletrônica acompanhada pelo alongamento da ligação entre o carbono estereogênico e o halogênio envolvido no processo.

Durante a região II, as energias dos estados eletrônicos inferiores permanecem relativamente próximas e apresentam variações moderadas. Essa região pode ser associada ao afastamento temporário do halogênio e à reorganização geométrica da molécula, incluindo a formação da interação de van der Waals responsável por manter o átomo próximo ao fragmento molecular. A proximidade energética entre os estados favorece a ocorrência de transições não adiabáticas durante o rearranjo estrutural. Entretanto, as curvas, isoladamente, indicam regiões de quase degenerescência energética, não sendo suficientes para caracterizar formalmente uma interseção cônica sem a análise adicional dos acoplamentos não adiabáticos ou da topologia das superfícies.

Na região III, aproximadamente entre 2,1 e 2,9 ps, ocorre a alteração mais significativa do perfil energético. As superfícies de menor energia inicialmente permanecem próximas, mas passam a se separar de maneira acentuada no final dessa região. Essa separação coincide com a rotação do fragmento molecular e com a reaproximação do halogênio pela face oposta do centro estereogênico, etapa que conduz à inversão da configuração molecular. No painel correspondente ao cloro, observam-se oscilações energéticas mais intensas e um maior número de aproximações entre as superfícies eletrônicas do que no caso do bromo. Esse comportamento sugere um caminho de relaxação mais complexo e uma

reorganização estrutural mais prolongada para a inversão envolvendo o átomo de cloro.

Finalmente, na região IV, as superfícies voltam a se separar e as energias apresentam tendência à estabilização, indicando o encerramento do processo de inversão e a acomodação da molécula em uma configuração de menor energia. Nos dois painéis, a superfície eletrônica inferior alcança valores próximos de −112,76 Hartree, enquanto os demais estados permanecem em energias mais elevadas. Assim, embora as inversões envolvendo bromo e cloro apresentem um padrão geral semelhante, a trajetória associada ao cloro é caracterizada por flutuações mais pronunciadas e por uma evolução eletrônica aparentemente mais complexa.

3.7 ANALISE TOPOLÓGICA

3.7.1 Análise Topológica Para o Bromo no Estado S_1

Para o primeiro estado excitado (S_1), foram selecionados os frames inicial e final de uma trajetória representativa para a realização da análise topológica, com o objetivo de avaliar as alterações na distribuição da densidade eletrônica e nas interações químicas ao longo do processo fotodinâmico. Os parâmetros para o quadro inicial (a 0,01 ps) são apresentados na Tabela 5. Esta análise foi realizada utilizando a abordagem da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) para identificar pontos críticos na densidade eletrônica.

Tabela 5. Pontos críticos gerados via QTAIM a 0,01 ps.

Átomos	**Comprimento de ligação (Å)**	$\rho(r^{\rightarrow})$	$\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$	$E[\rho(r^{\rightarrow})]$	$G[\rho(r^{\rightarrow})]$	$V[\rho(r^{\rightarrow})]$	**Força de Interação**
C6-C7	1,487	0,280	-0,772	-0,254	0,610	-0,315	Forte
C7-F3	1,426	0,237	-0,443	-0,286	0,176	-0,462	Forte
C7-F4	1,345	0,237	-0,454	-0,284	0,171	-0,455	Forte
C7-F5	1,361	0,267	-0,334	-0,366	0,282	-0,648	Forte

C6-Cl1	1,755	0,196	-0,261	-0,131	0,656	-0,196	Forte
C6-H8	1,144	0,256	-0,808	-0,228	0,260	-0,254	Forte
C6-Br2	1,983	0,1390	-0,950	-0,708	0,470	-0,118	Forte

A análise de pontos críticos destaca a estabilidade das interações entre os átomos na molécula de halotano, sugerindo uma estrutura molecular bem definida e coesa. A predominância de interações fortes reforça a natureza covalente dessas ligações, indicando um compartilhamento significativo de elétrons entre os átomos envolvidos. Como mostrado na Tabela 6, os pontos críticos no final da simulação fornecem mais insights sobre como essas interações evoluem.

Tabela 6. Pontos críticos gerados através de QTAIM no final da simulação (0,94 ps).

Átomos	**Comprimento de ligação (Å)**	$\rho(r^{\rightarrow})$	$\nabla^2[\rho(r^{\rightarrow})]$	$E[\rho(r^{\rightarrow})]$	$G[\rho(r^{\rightarrow})]$	$V[\rho(r^{\rightarrow})]$	**Força de Interação**
C6-C7	1,511	0,268	-0,697	-0,229	1,511	-0,283	Forte
C7-F3	1,368	0,264	-0,358	-0,360	0,271	-0,632	Forte
C7-F4	1,345	0,277	-0,282	-0,388	0,318	-0,706	Forte
C7-F5	1,378	0,261	-0,421	-0,350	0,245	-0,596	Forte
C6-Cl1	1,694	0,219	-0,337	-0,167	0,829	-0,250	Forte
C6-H8	1,096	0,279	-0,995	-0,274	0,248	-0,298	Fraca
C6-Br2	4,523	-	-	-	-	-	-
Br1-H8	3,540	0,253	0,533	0,329	0,100	-0,673	Fraca

Ao examinar a Tabela 6, a ausência de valores de laplaciano, energia potencial e densidade eletrônica para a ligação C6-Br1 sugere uma possível ruptura dessa ligação, como indicado pelo seu comprimento de ligação estendido de 4,52264 Å. Isso reforça a hipótese de dissociação nesta ligação. No entanto, no mesmo quadro final, foi detectado um ponto crítico entre os átomos de bromo e hidrogênio, sugerindo a formação de uma interação de Van der Waals, classificada como fraca.

Vale ressaltar que as demais ligações interatômicas foram predominantemente fortes, com as ligações C6-C7 e C6-Cl2 mostrando uma maior estabilização. Essa mudança na força das forças intermoleculares sugere que a molécula, após a perda do átomo de bromo, passa por um processo de

estabilização. Os parâmetros geométricos confirmam uma mudança de hibridação de sp^3 para sp^2 até o final da simulação, consistente com as mudanças observadas.

3.7.2 Análise Topológica Para o Cloro No Estado S_4

Para o quarto estado excitado (S_4), foram selecionados os frames inicial e final de uma trajetória representativa para a realização da análise topológica, permitindo avaliar as alterações na densidade eletrônica e nas interações químicas ao longo do processo fotodinâmico. Os parâmetros topológicos obtidos para o frame inicial são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Pontos críticos gerados através de QTAIM a 0,01 ps para o estado S_4.

Átomos	**Comprimento de ligação (Å)**	$\rho(\vec{r})$	$\nabla^2[\rho(\vec{r})]$	$E[\rho(\vec{r})]$	$G[\rho(\vec{r})]$	$V[\rho(\vec{r})]$	**Força de Interação**
C6-C7	1,631	0,216	-0,426	-0,150	0,438	-0,194	Forte
C7-F3	1,430	0,233	-0,431	-0,278	0,170	-0,448	Forte
C7-F4	1,343	0,275	-0,229	-0,385	0,327	-0,712	Forte
C7-F5	1,395	0,250	-0,421	-0,325	0,220	-0,545	Forte
C6-Cl1	1,749	0,198	-0,272	-0,135	0,675	-0,203	Forte
C6-H8	1,076	0,148	-0,808	-0,301	0,339	-0,335	Forte
C6-Br2	1,909	0,159	-0,139	-0,922	0,574	-0,150	Forte

Na Tabela 7, é evidente que todas as ligações na molécula de halotano, como esperado, exibem características fortes e covalentes no quadro inicial da simulação. A próxima tabela (Tabela 8) mostra os pontos críticos no final da simulação.

Tabela 8. Pontos críticos gerados através de QTAIM no final da simulação (S_4, 0,94 ps).

Átomos	**Comprimento de ligação (Å)**	$\rho(\vec{r})$	$\nabla^2[\rho(\vec{r})]$	$E[\rho(\vec{r})]$	$G[\rho(\vec{r})]$	$V[\rho(\vec{r})]$	**Força de Interação**
C6-C7	1,506	0,270	-0,710	-0,232	0,546	-0,287	Forte
C7-F3	1,340	0,279	-0,240	-0,392	0,332	-0,724	Forte

C7-F4	1,361	0,272	-0,650	-0,375	0,275	-0,650	Forte
C7-F5	1,362	0,267	-0,327	-0,366	0,285	-0,651	Forte
C6-Cl2	3,473	-	-	-	-	-	-
C6-H8	1,097	0,278	-0,977	-0,301	0,339	-0,335	Forte
C6-Br1	1,778	0,200	-0,205	-0,270	0,259	-0,296	Forte
Br2-Cl1	3,417	0,011	0,035	0,002	0,007	-0,006	Fraca
Cl1-F5	3,133	0,009	0,035	0,001	0,008	-0,007	Fraca

Ao analisar a Tabela 8, observa-se que não foram identificados pontos críticos de ligação (CPs) para a interação C6–Cl2 no quadro final da trajetória. Essa ausência é particularmente relevante, pois ocorre simultaneamente ao alongamento expressivo da distância C6–Cl2, indicando perda de conectividade eletrônica entre esses átomos e sugerindo a ruptura efetiva da ligação C–Cl durante o processo fotoinduzido. Esse resultado reforça que, nesse canal, a excitação eletrônica promove enfraquecimento progressivo da ligação carbono–halogênio até sua dissociação, compatível com a formação de fragmentos radicalares ou eletronicamente excitados.

De forma complementar, a ligação C6–C7 apresenta sinais de fortalecimento ao longo da dinâmica, comportamento semelhante ao observado no estado S_1. Esse efeito pode estar associado à reorganização eletrônica da cadeia principal após a clivagem C–Cl, possivelmente envolvendo aumento do caráter π e mudança parcial de hibridação do centro reacional, de uma geometria mais próxima de sp^3 para uma configuração com maior caráter sp^2. Essa reorganização estrutural sugere que a ruptura da ligação C–Cl não ocorre de maneira isolada, mas acompanha uma redistribuição da densidade eletrônica na região molecular adjacente.

Ao final da simulação, também são observados novos pontos críticos envolvendo átomos halogenados, como Br1⋯Cl2. Esse CP, classificado como interação fraca do tipo van der Waals, indica que os halogênios permanecem próximos o suficiente para estabelecer contatos não covalentes transitórios,

mesmo após o alongamento ou a ruptura da ligação principal. Essa proximidade pode estar associada ao efeito de ancoragem, no qual átomos halogenados pesados restringem parcialmente a rotação dos fragmentos, modulam sua orientação relativa e influenciam a redistribuição de energia interna durante a dissociação. Assim, a interação Br1···Cl2 sugere um mecanismo adicional de controle geométrico, capaz de afetar o movimento rotacional do fragmento e contribuir para a seletividade dos produtos formados.

Outro ponto crítico de baixa intensidade é observado entre Cl2···F5, caracterizando um contato não covalente fraco. Embora essa interação não corresponda a uma ligação química convencional, sua presença indica que a geometria final da molécula envolve rearranjos espaciais entre os halogênios. Esses contatos sugerem que a fotodissociação do halotano não se limita à ruptura de uma ligação carbono–halogênio, mas inclui reorganizações intramoleculares transitórias que podem modular a orientação dos fragmentos e a redistribuição de energia ao longo da trajetória.

Assim, os resultados da análise topológica indicam que a fotodissociação é acompanhada por dois processos simultâneos: a perda de conectividade eletrônica na ligação C6–Cl2 e o surgimento de interações fracas entre halogênios no quadro final. Esse comportamento evidencia que a dinâmica de dissociação do halotano não pode ser descrita apenas pelo alongamento de uma ligação específica, mas deve ser compreendida como um processo acoplado de ruptura, reorganização eletrônica e rearranjo conformacional. A formação de CPs fracos entre Br8···Cl7 e Cl7···F5 reforça a participação ativa dos halogênios na dinâmica molecular, podendo afetar a rotação dos fragmentos, a distribuição interna de energia e a proporção dos produtos fotodissociados.

3.8 MÉTODO DO GRADIENTE DE DENSIDADE REDUZIDO (NCI)

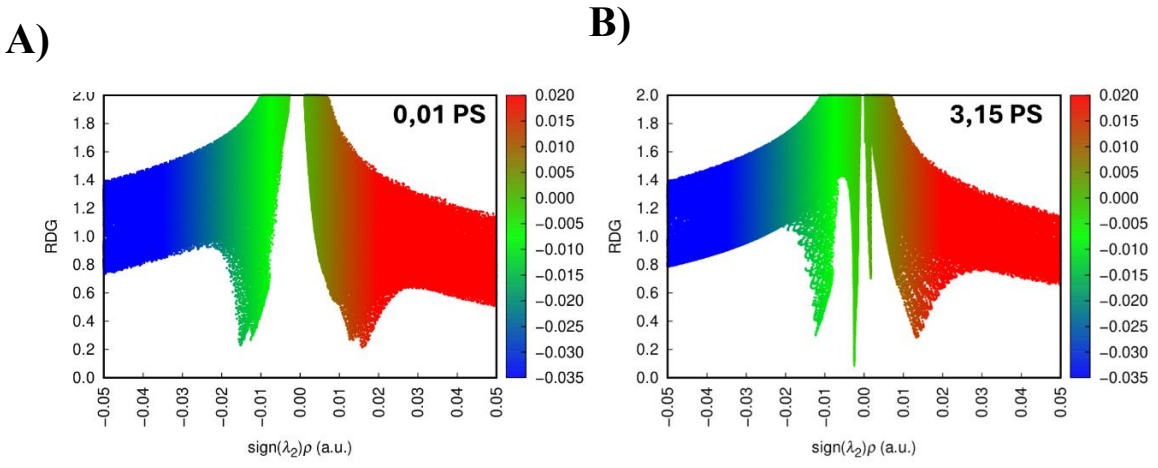
A técnica RDG é empregada na detecção de interações não covalentes no espaço real, com base na análise da densidade eletrônica e suas derivadas. Este método não apenas identifica, mas também diferencia a intensidade das interações, classificando-as em fortes e sutis. As cores desempenham um papel crucial nessa abordagem: o azul representa a atração forte, o verde sinaliza a interação de Van der Waals, enquanto o vermelho indica repulsão forte.

Ao examinar os gráficos de dispersão RDG, os picos azuis na faixa de λ2= -0,02 a λ2= -0,05 au indicam uma interação atrativa forte, enquanto os picos vermelhos na faixa de 0,01 a 0,05 au denotam repulsão forte. Os picos verdes em λ2 = 0 au revelam interações atrativas fracas ou interações de Van der Waals.

3.8.1 Análise RDG S_1-Bromo

Para o primeiro estado excitado, foram selecionados frames inicial e final da simulação, os parâmetros do frame inicial está representado na Tabela 5

Figura 37. Gráficos (λ2) ×ρ vs. RDG para o primeiro estado excitado do processo de fotodissociação do átomo de Bromo, da molécula do Halotano.



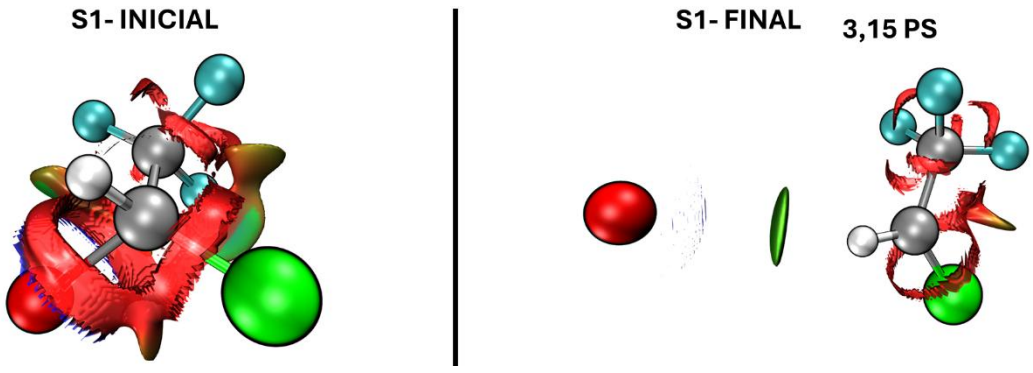
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 37, nota-se que, para o frame inicial (A), picos característicos da coloração azul que indicam uma forte interação atrativa, caracterizada em ligações de hidrogênio, ou ligações de halogênios, que em ambos são encontrados na molécula de Halotano, além de demostrar um pico verde bem definido que representa as interações de Van de Waals, ou uma interação atrativa fraca, já o ponto vermelho indica uma forte repulsão entre os átomos eletronegativos da molécula do Halotano, por se tratarem de átomos altamente eletronegativos, e assim então, com uma forte repulsão entre si.

No analisado, no fim da simulação nota-se, que ocorre uma diminuição na coloração azul do Gráfico, no qual, indica a diminuição nas interações atrativas e também as ligações com os átomos Halogênios , nos quais, nesse Frame está caracterizado o processo de fotodissociação do Bromo, no qual, o mesmo chega com o comprimento de ligação máximo no Frame escolhido de 5,00 A. Além disso, observa-se o aumento da interação de Van der Waals, em seu centro, e também resquícios de uma diminuição da repulsão na molécula, que também pode ser caracterizado pela saída do Bromo, visto, que diminuiu-se esse efeito na molécula do Halotano.

Na Figura 38, está representado as Isosupercies de RDG, para o primeiro estado excitado da fotodissociação do Halotano.

Figura 38. Isosuperfícies RDG para o estado excitado S_1 durante o processo de fotodissociação do Halotano, evidenciando a quebra da ligação C-Br.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

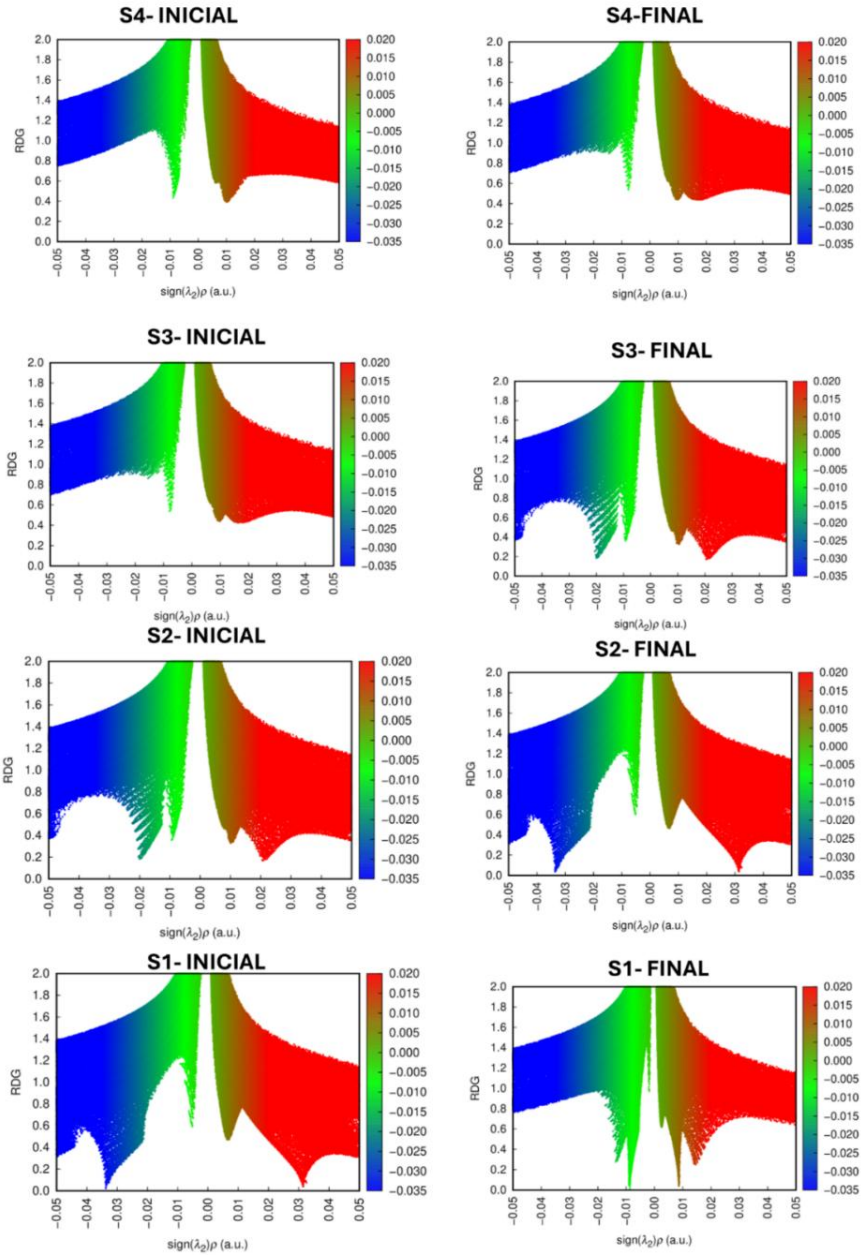
Ao analisar a Figura 38, é evidente na molécula uma alta coloração vermelha, indicando a natureza de repulsão entre os átomos do Halotano. Como mencionado anteriormente, esse fenômeno é esperado devido ao pequeno tamanho da molécula e à presença de cinco átomos de halogênios ligados. Nota-se uma forte repulsão entre os átomos de bromo e cloro, além de uma menor repulsão envolvendo os átomos de flúor. Além disso, observa-se uma interação de Van der Waals acentuada entre os átomos de flúor e cloro. Também são detectadas interações atrativas mínimas entre os átomos de bromo e carbono.

Já para o Frame final, e no seu estado fundamental, nota-se, uma diminuição na repulsão da molécula, principalmente entre o átomo de Carbono e Bromo dissociado. Entretanto, nota-se um fator interessante, no qual, observa-se uma interação de Van der Waals, entre o átomo de Bromo e o átomo de Hidrogênio na molécula do Halotano. O mesmo efeito, também foi observado nas análises de QTAIM, no qual, para esse mesmo frame foi encontrado um ponto crítico, entre os dois átomos.

3.8.2 Análise RDG S_4-Cloro

Para o quarto estado excitado, foram selecionados frames inicial e final da simulação respectivos de cada estado excitado a ser analisado, os parâmetros do frame inicial está representado na Tabela 7.

Figura 39. Gráficos (λ2) ×ρ vs. RDG para o quarto estado excitado do processo de dissociação indireto do átomo de cloro.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 39, no quarto estado excitado da molécula em seu frame inicial, observa-se várias interações importantes. Primeiramente, destaca-se uma forte interação entre os átomos de halogênios, representada pela coloração azul, indicando uma significativa afinidade eletrônica entre esses átomos. Além disso, nota-se uma interação de Van der Waals de intensidade moderada,

sugerindo que, apesar de não serem as forças predominantes, em seu estado inicial. Já no Frame final para o S_4, nota-se uma pequena variação, nas ligações dos Halogênios, visto que, é nesse estado excitado, que se observa o aumento da ligação C-Br e C-Cl, para os mecanismos diretos e indiretos da eliminação do átomo de cloro.

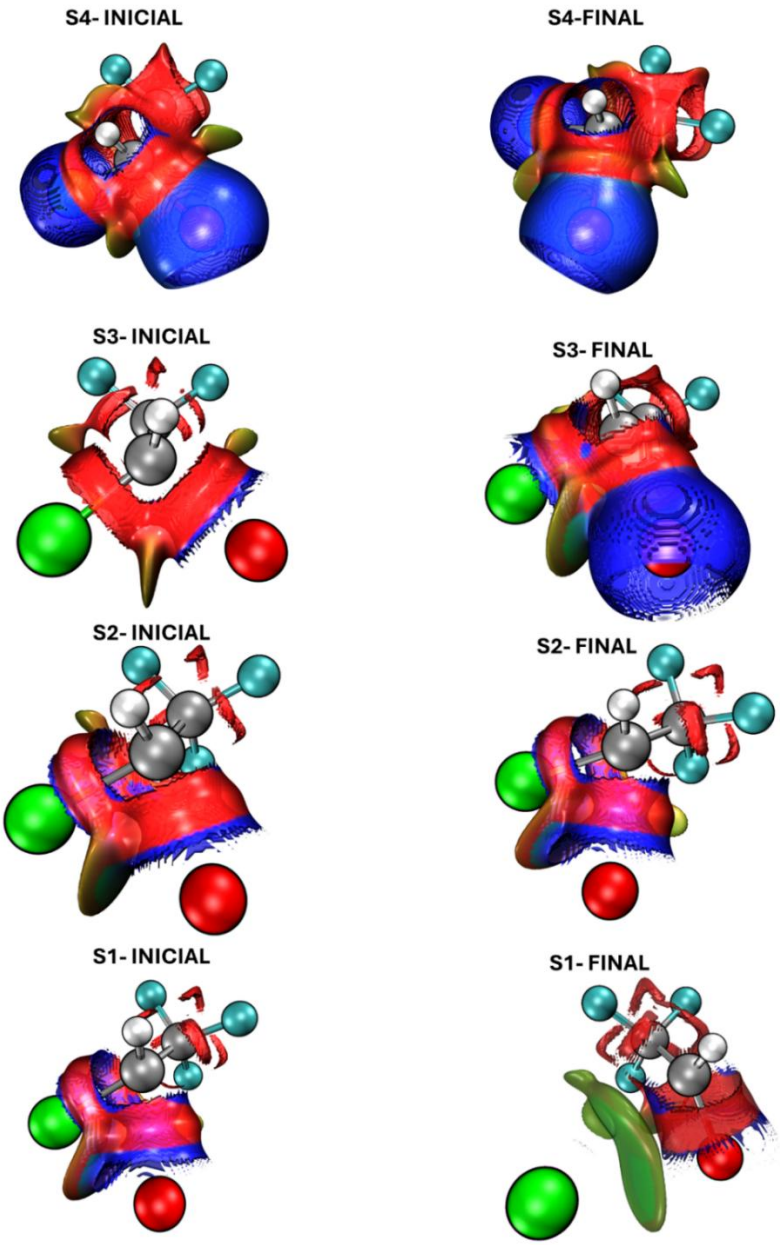
No frame final do terceiro estado excitado, observa-se um leve aumento na ligação entre os halogênios em comparação com o frame inicial. Isso ocorre porque, neste estado excitado, o átomo de bromo retorna efetivamente ao mecanismo indireto, conforme indicado nas simulações dinâmicas discutidas neste trabalho. Além disso, nota-se também um aumento sutil na interação de Van der Waals nesse estado excitado.

No segundo estado excitado, no qual, tem-se que a ligação C-Br, começa aumentar de maneira mais efetiva, chegando ao fim da simulação com o comprimento de ligação máximo de 2,40 A, e para a ligação C-Cl, tem-se que nesse processo a ligação acaba diminuindo e se fortalecendo, visto que, nota-se uma maior concentração da região azul, no S2 final. Nota-se, também que nesse estado excitado específico, ocorre a diminuição da superfície verde indicando uma menor interação de Van der Waals no sistema, que pode ser justificado, pelo aumento no comprimento de ligação C-Br, diminuindo a interação entre o átomo de Br-Cl.

Com isso, no frame final da simulação em S_1, nota-se claramente uma diminuição na superfície azul, indicando a redução das ligações C-Halogênios na molécula de Halotano. Isso sugere a dissociação do átomo de cloro na molécula. Além disso, observa-se um aumento na superfície verde, indicando uma maior interação de Van der Waals no sistema, que ocorre entre os átomos de Cl e Br. Há também uma leve diminuição na superfície vermelha, indicando menor repulsão na molécula, o que é consistente com a saída do átomo de cloro do sistema.

Na Figura 40, está representado as Isosupercies de RDG, para o quarto estado excitado da fotodissociação do Halotano.

Figura 40. Isosuperfícies RDG para o estado excitado s4 durante o processo de fotodissociação do Halotano, evidenciando a quebra da ligação C-Cl.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 40, nota-se, que para o quarto estão excitados, tem-se uma grande concentração da isosuperfície azul, entre os átomos de Cloro e Bromo, representando então uma forte ligação halogênio, com o átomo de carbono. Entretanto, nota-se uma grande isosuperfície vermelha ao longo da

molécula, indicando uma grande repulsão no sistema, e resquícios da isosuperfície verde, entre os átomos de Br-F e Br-Cl. Nota-se também, que não acontece alterações significativas entre os frames inicial e final nesse estado excitado.

Para o terceiro estado excitado, inicial e final, nota-se uma diferença significativa, no qual, tem-se uma menor isosuperfície azul, indicando uma menor ligação de hidrogênio, visto que, nesse frame, observa-se um maior estiramento na ligação C-Br, além disso, observa-se também que tem pequenos resquícios da isosuperfície verde, diminuindo a interação de Van der Waals do sistema, principalmente entre os átomos Cl-Br. Para o frame final, tem-se um aumento considerável na isosuperfície azul, no qual, é quando o comprimento da ligação C-Br, tende a começar a diminuir, assim aumentando a ligação halogênio no sistema. Nota-se também, grande contribuição da isosuperfície vermelha, indicando uma forte repulsão no sistema.

No segundo estado excitado, em comparação com o estado inicial, observa-se um aumento no estiramento das ligações C-Cl e C-Br, o que se reflete em uma leve diminuição na superfície azul, indicando o enfraquecimento das ligações de halogênio no sistema. No frame final, nota-se um aumento sutil nessa superfície, indicando a diminuição no comprimento da ligação C-Br, enquanto a ligação C-Cl mantém o comprimento do frame inicial. Além disso, observa-se uma diminuição nas isosuperfície verdes, indicando uma menor interação de Van der Waals no sistema.

Para o primeiro estado excitado, nota-se uma diminuição significativa da isosuperfície azul, do frame inicial para o final, indicando então uma diminuição na ligação halogênio no sistema, e esse fator é observado no sistema, visto que é onde, nota-se no frame final, o grande estiramento da ligação C-Cl do sistema. Além disso, observa-se também, uma interação de Van der Waals significativa, entre o átomo de Cloro dissociado, e os átomos de C e Br da molécula do Halotano. Por fim, a ferramenta do RDG, foi fundamental para mapear as

interações observadas no sistema, no qual, com base na análise das interações e variações nas ligações entre os átomos de cloro e bromo durante a fotodissociação do Halotano em diferentes estados excitados, pode-se observar o seguinte: No quarto estado excitado, há uma forte interação entre os átomos de cloro e bromo, indicando uma significativa afinidade eletrônica entre eles. Além disso, ocorre um aumento nas ligações C-Br e C-Cl, sugerindo mecanismos diretos e indiretos para a eliminação do átomo de cloro. No terceiro estado excitado, observa-se um aumento na ligação entre os halogênios, especialmente no frame final, indicando um retorno ao mecanismo indireto de eliminação do átomo de cloro.

No segundo estado excitado, há um aumento efetivo na ligação C-Br e um enfraquecimento na ligação C-Cl, com uma diminuição na interação de Van der Waals. No primeiro estado excitado, ocorre uma diminuição na ligação halogênio, especialmente no frame final, indicando a dissociação do átomo de cloro da molécula. Essas observações sugerem que as interações entre os átomos de cloro e bromo variam significativamente em diferentes estados excitados durante a fotodissociação do Halotano, influenciando os mecanismos de eliminação dos átomos e as interações moleculares.

3.9 ANÁLISE DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA FOTODISSOCIAÇÃO DO HALOTANO NO PRIMEIRO E QUARTO ESTADO EXCITADO (S_1) e (S_4)

Com o objetivo de identificar os principais eventos fotoquímicos observados ao longo da dinâmica, as 66 trajetórias iniciadas no primeiro estado excitado (S_1) foram analisadas individualmente quanto aos mecanismos de dissociação, recombinação e reorganização estrutural. A Tabela 9 apresenta a classificação dos mecanismos identificados nessas trajetórias, permitindo avaliar a frequência e a distribuição dos diferentes caminhos reacionais observados.

A Tabela 9 mostra as análises dos mecanismos envolvidos nas 66 trajetórias do primeiro estado excitado.

Tabela 9. Distribuição dos mecanismos observados nas trajetórias de fotodinâmica dos enantiômeros R e S do halotano iniciadas no estado S_1.

Fenômenos	Halotano-R	Halotano-S
Estabilização do estado fundamental após excitação C–Br	47,0%	6,1%
Estabilização do estado fundamental após excitação C–Cl	0%	4,5%
Dissociação da ligação C–Br no estado excitado S_1	3%	4,5%
Dissociação da ligação C–Cl no estado excitado S_1	0%	3%
Inversão de quiralidade induzida por C–Br	24,2%	3 %
Inversão de quiralidade induzida por C–Cl	4,5%	0 %

Legenda: (i) Estabilização do estado fundamental após excitação C–Br: ocorre quando a excitação não resulta na ruptura da ligação C–Br, e a molécula retorna ao estado fundamental.

(ii) Estabilização do estado fundamental após excitação C–Cl: semelhante ao caso do bromo, mas envolvendo a ligação C–Cl.

(iii) Dissociação da ligação C–Br no estado excitado S_1: refere-se à ruptura da ligação C–Br no estado excitado. (iv) Dissociação da ligação C–Cl no estado excitado S_1: refere-se à ruptura da ligação C–Cl no estado excitado. (v) Inversão de quiralidade induzida por C–Br: ocorre quando a quiralidade da molécula muda devido à dinâmica envolvendo o átomo de bromo.

(vi) Inversão de quiralidade induzida por C–Cl: ocorre quando a quiralidade da molécula muda devido à dinâmica envolvendo o átomo de cloro.

A análise dos mecanismos envolvidos no processo de fotodissociação do halotano no primeiro estado excitado (Tabela 9) revela que a dissociação do bromo no estado excitado S_1 é o fenômeno predominante, especialmente no isômero R. Especificamente, em 47% das trajetórias para Halotano-R, o átomo de bromo atingiu um estado excitado, mas não rompeu a ligação C–Br, levando à estabilização no estado fundamental S_0. Para o isômero S, esse fenômeno ocorreu em apenas 6,1% dos casos. Em contraste, para Halothane-S, 5% das trajetórias

mostraram estabilização após excitação, com o cloro não rompendo a ligação C–Cl, fenômeno não observado no isômero R.

A dissociação da ligação C–Br no estado excitado S_1 foi relativamente rara, ocorrendo em 3% das trajetórias para o isômero R e 4,5% para o isômero S. Quanto à dissociação da ligação C–Cl, isso foi observado apenas para o isômero S, ocorrendo em 7,5% das trajetórias.

O fenômeno mais frequente no primeiro estado excitado foi a inversão de quiralidade induzida por C–Br, especialmente em Halotano-R, onde foi observada em 24,2% das trajetórias. Para o isômero S, a inversão de quiralidade relacionada ao bromo foi registrada em apenas 3% dos casos. A inversão de quiralidade induzida pelo cloro foi observada apenas no isômero R, com 4,5% das ocorrências.

A Tabela 10 mostra as análises dos mecanismos envolvidos nas 72 trajetórias do quarto estado excitado.

Tabela 10. Distribuição dos mecanismos observados nas trajetórias de fotodinâmica dos enantiômeros R e S do halotano iniciadas no estado S_4.

Fenômeno	Halotano-R	Halotano-S
Estabilização simultânea das ligações C–Br e C–Cl no estado S_4	8,3%	0%
Estabilização da ligação C–Br no estado excitado S_4	8,3%	0%
Estabilização da ligação C–Cl no estado excitado S_4	22,2 %	6,9 %
Dissociação direta da ligação C–Cl no estado excitado S_4	9,7 %	8,3 %
Dissociação indireta da ligação C–Cl no estado excitado S_4	9,7 %	0 %
Dissociação da ligação C–Br no estado excitado S_4	5,6 %	1,4 %
Inversão de quiralidade mediada por C–Br	8,3 %	1,4 %
Inversão de quiralidade mediada por C–Cl	9,7 %	0 %

Legenda: (i) Estabilização simultânea de C–Br e C–Cl no estado S_4: indica que ambas as ligações C–Br e C–Cl permanecem intactas no estado excitado.

(ii) Estabilização de C–Br no estado excitado S_4: apenas a ligação C–Br permanece estável após a excitação.

(iii) Estabilização de C–Cl no estado excitado S_4: apenas a ligação C–Cl permanece estável após a excitação. (iv) Dissociação direta da ligação C–Cl no estado excitado S_4: ruptura direta e imediata da ligação C–Cl em S_4. (v) Dissociação indireta da ligação C–Cl no estado excitado S_4: ruptura da ligação C–Cl por meio de etapas intermediárias ou rearranjos prévios.

(vi) Dissociação da ligação C–Br no estado excitado S_4: ruptura da ligação C–Br em S_4.

(vii) Inversão de quiralidade mediada por C–Br: mudança de configuração do centro quiral associada à dinâmica envolvendo o bromo.

(viii) Inversão de quiralidade mediada por C–Cl: mudança de configuração do centro quiral associada à dinâmica envolvendo o cloro.

No quarto estado excitado (Tabela 10), a estabilização das ligações de bromo e cloro foi observada em 8,3% das trajetórias para Halotano-R, sem registros para Halotano-S. A estabilização exclusiva da ligação C–Cl foi mais prevalente, ocorrendo em 22,2% das trajetórias do isômero R e 6,9% das trajetórias do isômero S.

A dissociação direta da ligação C–Cl no estado excitado S_4 foi igualmente comum em ambos os isômeros, com 9,7% das trajetórias para Halotano-R e 8,3% para Halotano-S exibindo esse comportamento. No entanto, a dissociação indireta da ligação C–Cl foi registrada apenas para o isômero R, em 9,7% das trajetórias. A dissociação da ligação C–Br no estado excitado S_4 foi relativamente rara, ocorrendo em 5,6% das trajetórias para o isômero R e apenas 1,4% para o isômero S.

A inversão de quiralidade mediada por C–Br foi observada 8,3% das vezes para o isômero R e 1,4% para o isômero S, enquanto a inversão de quiralidade relacionada ao cloro foi mais comum, ocorrendo 9,7% das vezes para Halotano-R, sem registros para o isômero S.

Ao longo de ambos os estados excitados, a dissociação do cloro ocorre mais frequentemente do que a do bromo, com uma razão de 2,2:1. Isso é consistente com os resultados experimentais de Che *et al*. (2018), que encontraram uma razão

semelhante de dissociação de cloro para bromo de aproximadamente 2:1. Apesar da maior energia de dissociação da ligação C–Cl em comparação com a C–Br, o processo de fotodissociação favorece a formação de átomos de cloro.

Essa observação alinha-se com os achados de outros estudos, como os de Saha *et al*. (2013) e Da Silva *et al*. (2015), que destacam que as propriedades eletrônicas e dinâmicas do cloro contribuem para sua dissociação mais frequente em comparação com o bromo. Schlag *et al*. (2008) também apoiam essa conclusão, observando que a maior eletronegatividade e a massa atômica mais baixa do cloro resultam em dinâmicas de fragmentação mais rápidas. De maneira geral, esses estudos reforçam a tendência observada de dissociação do cloro durante a fotodissociação do halotano, destacando a preferência pela formação de cloro neste processo.

3.10 COMPARAÇÃO DOS MECANISMOS OBSERVADOS NOS ESTADOS EXCITADOS S_1E S_4

A comparação entre as trajetórias iniciadas no primeiro e no quarto estados excitados revelou diferenças expressivas na distribuição dos mecanismos envolvidos na fotodinâmica do halotano. Foram consideradas 66 trajetórias iniciadas em S_1e 72 trajetórias iniciadas em S_4, totalizando 138 trajetórias.

Para permitir uma comparação direta entre os dois estados, os mecanismos originalmente apresentados nas Tabelas 9 e 10 foram agrupados em três classes gerais: estabilização molecular, dissociação e inversão de quiralidade. As categorias de estabilização incluem os casos em que as ligações C–Cl e C–Br permaneceram intactas ou retornaram à região ligada após a excitação. As categorias de dissociação correspondem à ruptura das ligações C–Cl ou C–Br,

enquanto as inversões foram classificadas conforme a ligação envolvida na reorganização estereoquímica.

A Tabela 11 apresenta a distribuição absoluta e percentual desses mecanismos nas trajetórias iniciadas nos estados S_1 e S_4, permitindo avaliar a influência do estado eletrônico inicial sobre o comportamento fotodinâmico do halotano.

Tabela 11. Distribuição geral dos mecanismos observados nas trajetórias de fotodinâmica do halotano iniciadas nos estados S_1 e S_4.

Mecanismo geral	$S_1, N = 66$	$S_4, N = 72$	Total
Estabilização molecular	38 (57,6%)	33 (45,8%)	71
Dissociação C–Cl	2 (3,0%)	20 (27,8%)	22
Dissociação C–Br	5 (7,6%)	5 (6,9%)	10
Inversão de quiralidade	21 (31,8%)	14 (19,4%)	35
Total	66 (100%)	72 (100%)	138

Nota: a estabilização molecular reúne os mecanismos em que a molécula permaneceu ligada ou retornou ao estado fundamental sem dissociação definitiva. Em S_4, essa categoria inclui a estabilização simultânea de C–Cl e C–Br, a estabilização de C–Br e a estabilização de C–Cl. A dissociação C–Cl inclui os mecanismos classificados originalmente como dissociação direta e indireta.

A estabilização molecular constituiu o desfecho mais frequente das trajetórias iniciadas em S_1, sendo observada em 38 dos 66 casos, correspondentes a 57,6% do conjunto. Para S_4, 33 das 72 trajetórias resultaram em estabilização, equivalentes a 45,8%. Assim, embora a recuperação de uma configuração molecular ligada tenha representado uma fração expressiva em ambos os conjuntos, sua ocorrência foi 11,8 pontos percentuais maior para as trajetórias iniciadas em S_1. Em S_4, essa redução foi acompanhada por um aumento substancial da contribuição dos canais dissociativos, indicando uma redistribuição dos desfechos fotodinâmicos em função do estado eletrônico inicialmente populado.

Essa diferença torna-se particularmente evidente para a coordenada C–Cl. Apenas duas das 66 trajetórias iniciadas em S_1 resultaram em dissociação dessa ligação, correspondendo a 3,0%, enquanto, para S_4, foram observados 20 eventos entre 72 trajetórias, equivalentes a 27,8%. Considerando as frequências relativas, a ocorrência de dissociação C–Cl em S_4 foi aproximadamente 9,2 vezes superior à observada em S_1. Dessa forma, a principal alteração produzida pela mudança do estado inicial não foi um aumento uniforme da probabilidade de ruptura das diferentes ligações, mas uma amplificação específica do canal associado à coordenada C–Cl.

Esse comportamento encontra respaldo na estrutura eletrônica conhecida do halotano. Ferreira da Silva et al. (2015), combinando espectroscopia VUV e cálculos ab initio, atribuíram bandas eletrônicas do halotano a excitações envolvendo os orbitais não ligantes dos halogênios e orbitais antiligantes das respectivas ligações, incluindo σ*(C–Br) ← nBr e σ*(C–Cl) ← nCl. Esses resultados demonstram que as coordenadas C–Br e C–Cl estão associadas a estados eletrônicos de caráter dissociativo distinto, fornecendo uma base eletrônica para a existência de seletividade entre os dois canais de ruptura (FERREIRA DA SILVA et al., 2015).

Em contraste com C–Cl, a dissociação C–Br apresentou praticamente a mesma frequência nos dois conjuntos: cinco eventos em S_1, correspondentes a 7,6%, e cinco em S_4, correspondentes a 6,9%. A diferença de apenas 0,7 ponto percentual mostra que o aumento da dissociação observado em S_4 não pode ser atribuído a uma intensificação generalizada da fragmentação molecular. O efeito mais pronunciado está concentrado na coordenada C–Cl, enquanto a contribuição relativa da ruptura C–Br permanece aproximadamente constante.

A competição entre essas duas coordenadas já foi observada experimentalmente na fotodissociação do halotano. Saha et al. (2013), ao promoverem a excitação em aproximadamente 234 nm para uma superfície de

caráter nσ*(C–Br), detectaram tanto fragmentos Br quanto Cl, demonstrando que a preparação inicial de uma superfície associada à coordenada C–Br não restringe a dinâmica à ruptura dessa ligação. Posteriormente, Che et al. (2020) observaram diretamente a formação competitiva de Br e Cl e atribuíram esse comportamento à interação não adiabática entre as superfícies nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl). De forma particularmente relevante, os autores encontraram uma razão de rendimento Cl/Br próxima de 2, mesmo sendo a ligação C–Cl energeticamente mais forte que C–Br.

No presente conjunto de trajetórias, considerando conjuntamente S_1 e S_4, foram observadas 22 dissociações C–Cl e 10 dissociações C–Br, resultando em uma razão C–Cl/C–Br de 2,20. A proximidade entre essa razão e a razão Cl/Br aproximadamente igual a 2 observada experimentalmente por Che et al. (2020) é especialmente significativa, embora a comparação deva ser realizada com cautela devido às diferenças entre as condições experimentais e o protocolo de dinâmica não adiabática empregado neste trabalho. Ainda assim, ambos os resultados apontam para uma participação expressiva do canal C–Cl e demonstram que a seletividade de ruptura do halotano não pode ser interpretada exclusivamente a partir da força relativa das ligações C–Br e C–Cl.

A forte elevação da frequência de ruptura C–Cl entre S_1 e S_4 sugere que a preparação eletrônica inicial modifica o acesso às regiões das superfícies de energia potencial associadas a essa coordenada. Entretanto, a correspondência direta entre os estados S_1 e S_4 empregados nas simulações e as superfícies nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl) descritas experimentalmente não deve ser estabelecida apenas pela numeração dos estados, uma vez que a ordem e o caráter eletrônico podem variar com a geometria molecular e com o nível de teoria. A atribuição mecanística definitiva requer, portanto, a caracterização do caráter eletrônico desses estados ao longo das trajetórias. Ainda assim, os resultados demonstram de forma clara que a alteração do estado inicialmente populado modifica

seletivamente a razão entre estabilização e dissociação, sendo o aumento do canal C–Cl a principal diferença observada entre as dinâmicas iniciadas em S_1 e S_4.A distribuição das dissociações por estado inicial é apresentada na Tabela 12.

Tabela 12. Seletividade entre as dissociações C–Cl e C–Br nas trajetórias iniciadas em $\boldsymbol{S_1}$ e $\boldsymbol{S_4}$.

Estado inicial	Dissociação C–Cl	Dissociação C–Br	Total de dissociações	Razão C–Cl:C–Br
$\boldsymbol{S_1}$	2	5	7	0,40:1
$\boldsymbol{S_4}$	20	5	25	4,00:1
Total	22	10	32	2,20:1

Nota: para S_4, a dissociação C–Cl corresponde à soma dos mecanismos classificados como dissociação direta e indireta. A razão C–Cl:C–Br foi calculada pela divisão do número de eventos C–Cl pelo número de eventos C–Br.

A comparação entre os dois conjuntos de trajetórias revela uma mudança expressiva na seletividade dos canais de dissociação. Para S_1, foram observadas duas dissociações C–Cl e cinco dissociações C–Br, resultando em uma razão C–Cl:C–Br de 0,40:1. Nesse conjunto, portanto, a ruptura C–Br ocorreu aproximadamente 2,5 vezes mais frequentemente que a ruptura C–Cl. Para S_4, o comportamento foi invertido: foram identificadas 20 dissociações C–Cl e cinco C–Br, produzindo uma razão C–Cl:C–Br de 4,00:1. Assim, a mudança do estado inicial de S_1 para S_4 promoveu uma alteração de dez vezes na razão relativa entre os canais C–Cl e C–Br.

Essa inversão de seletividade constitui uma evidência de que a fragmentação do halotano é fortemente condicionada pelo estado eletrônico inicialmente populado. Em S_1, a distribuição dos eventos dissociativos favorece relativamente a coordenada C–Br, enquanto em S_4 ocorre uma amplificação específica do canal C–Cl. Esse comportamento não corresponde simplesmente a um aumento generalizado da dissociação em S_4, uma vez que o número de rupturas C–Br permaneceu praticamente inalterado entre os dois conjuntos, com cinco eventos em cada estado. A principal diferença entre as dinâmicas está, portanto, no aumento seletivo da contribuição da coordenada C–Cl.

A competição entre as rupturas C–Br e C–Cl possui precedente experimental na fotodinâmica do halotano. Saha et al. (2013) investigaram a fotoexcitação da molécula em aproximadamente 234 nm para uma superfície repulsiva de caráter nσ*(C–Br) e detectaram tanto átomos de Br quanto de Cl entre os produtos, mostrando que a preparação inicial de uma superfície associada à ligação C–Br não restringe a dinâmica exclusivamente à ruptura dessa coordenada. Che et al. (2020) confirmaram experimentalmente essa competição e observaram um rendimento relativo Cl/Br de aproximadamente 2, atribuindo esse comportamento à interação não adiabática entre superfícies de caráter nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl).

A seletividade entre essas ligações também mostrou forte dependência das condições de excitação em estudos anteriores. Yokoyama et al. (1997), empregando fotodissociação a 157 nm, observaram preferência pela ruptura da ligação C–Cl, com razão C–Cl:C–Br de aproximadamente 1:0,27, apesar de C–Cl apresentar maior energia de dissociação que C–Br. Em conjunto, esses resultados mostram que a preferência por uma determinada ligação não pode ser racionalizada apenas a partir de sua resistência no estado fundamental, sendo necessário considerar o caráter eletrônico das superfícies excitadas e o acoplamento entre os canais dissociativos.

Esse cenário é compatível com a caracterização espectroscópica e teórica realizada por Ferreira da Silva et al. (2015), que identificou na estrutura eletrônica excitada do halotano contribuições envolvendo orbitais não ligantes dos halogênios e orbitais antiligantes σ* associados às ligações C–Br e C–Cl. Dessa forma, a acentuada mudança da razão C–Cl:C–Br entre S_1 e S_4 observada neste trabalho pode ser interpretada como resultado de diferentes acessos às regiões das superfícies eletrônicas que favorecem cada coordenada de ruptura. Entretanto, a correspondência direta entre S_1 ou S_4 e uma determinada superfície nσ* não deve

ser estabelecida exclusivamente pela numeração dos estados, uma vez que seu caráter pode variar ao longo da evolução nuclear.

Considerando conjuntamente as trajetórias iniciadas em S_1 e S_4, foram identificadas 22 dissociações C–Cl e 10 dissociações C–Br, correspondendo a uma razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1. Esse valor é particularmente interessante quando comparado ao resultado experimental de Che et al. (2020), que encontraram rendimento Cl/Br próximo de 2 na fotodissociação do halotano a 234 nm. Embora a comparação quantitativa direta deva ser realizada com cautela em razão das diferenças entre as condições experimentais e as simulações empregadas neste trabalho, a proximidade entre as razões reforça a participação relevante do canal C–Cl na fotodinâmica do halotano.

A dependência em relação ao estado inicial também se manifesta nos eventos de inversão configuracional. Entre as 66 trajetórias iniciadas em S_1, foram identificadas 21 inversões, correspondentes a 31,8%, enquanto 14 inversões foram observadas entre as 72 trajetórias iniciadas em S_4, correspondendo a 19,4%. Assim, a frequência de inversão foi aproximadamente 1,6 vez maior para S_1. A associação entre excitação eletrônica e resposta estereoquímica do halotano possui precedente no trabalho de Pitzer et al. (2016), que demonstrou experimentalmente a relação entre configuração estereoquímica, excitação seletiva e padrões de fragmentação. Entretanto, aquele estudo não investigou diretamente os mecanismos de inversão configuracional observados nas presentes trajetórias.

No conjunto analisado, a maior frequência de inversão em S_1 indica maior participação de trajetórias nas quais o alongamento das ligações é seguido pela recuperação da conectividade molecular com configuração oposta. Em S_4, por outro lado, o aumento expressivo da dissociação C–Cl desloca uma parcela maior das trajetórias para a separação dos fragmentos, reduzindo proporcionalmente a

participação dos caminhos capazes de retornar a uma estrutura molecular ligada e invertida.

Dessa forma, S_1 e S_4 não diferem apenas quanto à frequência global de estabilização ou dissociação, mas principalmente quanto à distribuição dos caminhos acessados após a excitação. S_1 apresenta maior associação relativa com a coordenada C–Br e com eventos de recuperação estrutural e inversão configuracional, enquanto S_4 apresenta forte favorecimento da coordenada C–Cl e maior participação de trajetórias dissociativas. A fotodinâmica do halotano deve, portanto, ser interpretada a partir da interação entre a natureza do estado eletrônico inicialmente preparado, o acoplamento não adiabático entre superfícies excitadas e a evolução das coordenadas nucleares C–Br e C–Cl, e não apenas pela energia relativa das ligações no estado fundamental.

3.11 INVERSÃO DE QUIRALIDADE DURANTE A FOTODINÂMICA DO HALOTANO

A inversão de quiralidade constituiu um dos eventos estruturais observados nas trajetórias de dinâmica molecular não adiabática do halotano. Nesse processo, a evolução nuclear associada principalmente às coordenadas C–Br e C–Cl foi acompanhada pela recuperação da conectividade molecular com configuração estereoquímica oposta àquela presente no início da trajetória, caracterizando a conversão R ↔ S.

Considerando conjuntamente os dois estados eletrônicos iniciais, foram identificadas 35 trajetórias com inversão entre as 138 trajetórias analisadas, correspondendo a uma frequência global de 25,4%. Entretanto, a distribuição desses eventos não foi a mesma para os dois conjuntos. Entre as 66 trajetórias iniciadas em S_1, 21 apresentaram inversão, correspondendo a 31,8%, enquanto,

entre as 72 trajetórias iniciadas em S_4, foram observados 14 eventos, equivalentes a 19,4%. Dessa forma, a frequência de inversão observada em S_1 foi aproximadamente 1,6 vez superior à obtida para S_4.

Tabela 13. Frequência de inversão de quiralidade nas trajetórias iniciadas no primeiro e no quarto estados excitados do halotano.

Estado inicial	Número de trajetórias	Inversões observadas	Frequência de inversão
S_1	66	21	31,8%
S_4	72	14	19,4%
Total	138	35	25,4%

Nota: a frequência de inversão foi calculada pela razão entre o número de trajetórias com inversão de quiralidade e o número total de trajetórias iniciadas no respectivo estado eletrônico.

A diferença entre S_1 e S_4 indica uma maior participação relativa de caminhos associados à inversão configuracional nas trajetórias iniciadas em S_1. Essa tendência deve, entretanto, ser interpretada com cautela. A comparação estatística das proporções 21/66 e 14/72 pelo teste exato de Fisher não indica diferença significativa ao nível de 5% $p \approx 0{,}118$. Assim, os resultados evidenciam uma tendência mecanística dentro da amostragem simulada, mas não permitem afirmar, isoladamente, que o estado eletrônico inicial determina estatisticamente a probabilidade de inversão.

A relevância da configuração estereoquímica para a resposta fotoinduzida do halotano encontra suporte experimental em Pitzer et al. (2016), que investigaram individualmente os enantiômeros da molécula e demonstraram uma relação entre configuração absoluta, excitação eletrônica seletiva e padrões de fragmentação. Entretanto, o mecanismo considerado naquele estudo envolve fotoionização e fragmentação, não a inversão configuracional por recuperação da conectividade molecular observada nas presentes trajetórias. Dessa forma, a conversão R ↔ S identificada neste trabalho representa uma característica específica da dinâmica não adiabática aqui analisada.

A diferença nas frequências de inversão também acompanha a distribuição dos demais desfechos fotodinâmicos. Em S_1, a menor participação do canal dissociativo C–Cl deixa uma fração maior das trajetórias disponível para evoluções nas quais o alongamento das ligações é seguido pela recuperação da conectividade molecular. Em S_4, por outro lado, o aumento expressivo da ruptura C–Cl desloca uma parcela maior das trajetórias para a separação dos fragmentos, diminuindo proporcionalmente a ocorrência de caminhos que retornam a uma estrutura ligada com configuração oposta.

Essa interpretação é compatível com a competição conhecida entre as coordenadas C–Br e C–Cl na fotodissociação do halotano. Saha et al. (2013) demonstraram que a excitação de uma superfície de caráter nσ*(C–Br) pode resultar tanto em produtos provenientes da ruptura C–Br quanto da ruptura C–Cl, enquanto Che et al. (2020) atribuíram essa competição à interação não adiabática entre superfícies nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl). Assim, a evolução dessas duas coordenadas não ocorre de maneira independente, e a redistribuição da população entre diferentes regiões das superfícies excitadas pode produzir tanto separação dissociativa quanto recuperação da conectividade molecular.

Os resultados obtidos sugerem, portanto, que a inversão configuracional constitui um desfecho competitivo dentro da fotodinâmica do halotano e não apenas uma deformação geométrica transitória. A maior frequência observada em S_1, associada à menor participação relativa da dissociação C–Cl nesse conjunto, indica que a competição entre ruptura definitiva e recuperação da conectividade molecular pode desempenhar papel importante na determinação do destino estereoquímico das trajetórias após a fotoexcitação.

3.11.1 Ligação envolvida na inversão de quiralidade

As inversões configuracionais observadas ao longo das trajetórias foram classificadas de acordo com a ligação cuja dinâmica esteve diretamente associada

à reorganização do centro estereogênico. Foram identificados dois caminhos principais: inversões mediadas pela coordenada C–Br e inversões associadas à coordenada C–Cl. Essa classificação permite avaliar se as mesmas ligações que dominam os processos dissociativos também controlam os caminhos que conduzem à recuperação da conectividade molecular com configuração oposta.

Nas trajetórias iniciadas em S_1, 18 das 21 inversões foram associadas à coordenada C–Br, correspondendo a 85,7% dos eventos, enquanto apenas três inversões, 14,3%, envolveram C–Cl. A razão entre os mecanismos C–Br–Cl foi, portanto, de 6:1, revelando uma predominância acentuada da dinâmica C–Br nos processos de inversão configuracional iniciados nesse estado. Para S_4, essa seletividade desapareceu: sete inversões foram mediadas por C–Br e sete por C–Cl, resultando em contribuições iguais de 50,0% para cada coordenada.

Tabela 14. Distribuição das inversões de quiralidade segundo a ligação envolvida e o estado eletrônico inicial.

Estado inicial	Inversão mediada por C–Br	Inversão mediada por C–Cl	Total de inversões
S_1	18	3	21
S_4	7	7	14
Total	25	10	35

Nota: as inversões foram classificadas de acordo com a ligação cuja dinâmica de alongamento, separação ou recombinação esteve associada à mudança da configuração do centro estereogênico.

Considerando conjuntamente S_1 e S_4, 25 das 35 inversões observadas foram mediadas pela ligação C–Br, correspondendo a 71,4% do total, enquanto dez eventos envolveram C–Cl, equivalentes a 28,6%. Dessa forma, a contribuição global da coordenada C–Br para a inversão configuracional foi 2,5 vezes superior à de C–Cl.

A distribuição dos eventos mostra, entretanto, que essa predominância não é independente do estado eletrônico inicialmente populado. A participação de C–Br diminui de 85,7% das inversões em S_1 para 50,0% em S_4, enquanto a contribuição de C–Cl aumenta de 14,3 para 50,0%. A comparação entre essas

proporções pelo teste exato de Fisher resulta em $p \approx 0{,}053$, valor muito próximo, porém ainda superior, ao nível convencional de significância de 5%. Portanto, os dados indicam uma forte tendência de associação entre o estado eletrônico inicial e a coordenada envolvida na inversão, mas a amostragem disponível não permite estabelecer essa dependência como estatisticamente significativa.

A participação diferenciada de C–Br e C–Cl é compatível com a competição entre essas coordenadas já descrita para a fotodissociação do halotano. Saha et al. (2013) demonstraram que a fotoexcitação associada a uma superfície repulsiva $n\sigma^*$(C–Br) pode resultar tanto na formação de fragmentos provenientes da ruptura C–Br quanto da ruptura C–Cl. Posteriormente, Che et al. (2020) observaram experimentalmente a formação competitiva de Br e Cl e relacionaram esse comportamento à interação não adiabática entre superfícies associadas às duas ligações. Esses trabalhos mostram que C–Br e C–Cl constituem coordenadas dinamicamente acopladas durante a evolução fotoexcitada do halotano, embora não tenham investigado diretamente os processos de inversão configuracional identificados no presente estudo.

A relevância da estereoquímica para os processos fotoinduzidos do halotano também encontra precedente em Pitzer et al. (2016), que demonstraram experimentalmente a relação entre configuração absoluta, excitação eletrônica seletiva e padrões de fragmentação da molécula. Entretanto, a conversão $R \leftrightarrow S$ mediada pela dinâmica de alongamento e recuperação das ligações C–Br ou C–Cl não foi objeto daquele estudo. Nesse sentido, a distribuição observada nas presentes trajetórias acrescenta uma dimensão mecanística distinta, ao relacionar diretamente a coordenada nuclear envolvida à recuperação da estrutura molecular com configuração oposta.

Um aspecto particularmente relevante emerge quando esses resultados são comparados aos canais de dissociação. Enquanto a fragmentação global favoreceu C–Cl, com razão C–Cl–Br de 2,20:1, a inversão configuracional apresentou

seletividade oposta, com 71,4% dos eventos associados a C–Br. Assim, a coordenada que mais frequentemente conduz à separação definitiva dos fragmentos não é a mesma que predomina nos caminhos que recuperam a conectividade molecular com inversão do centro estereogênico. Nos dados obtidos, C–Cl está mais fortemente associado ao desfecho dissociativo, enquanto C–Br apresenta participação predominante nos eventos de reorganização configuracional.

Essa inversão de seletividade entre fragmentação e recuperação estrutural evidencia que dissociação e inversão configuracional constituem caminhos competitivos distintos da fotodinâmica do halotano. Além disso, a mudança de uma razão C–Br–Cl de 6:1 em S_1 para 1:1 em S_4 indica que o estado eletrônico inicialmente preparado modifica não apenas a probabilidade de inversão, mas também a coordenada nuclear pela qual esse processo ocorre. A caracterização eletrônica dos estados envolvidos ao longo dessas trajetórias poderá, em trabalhos posteriores, esclarecer quais regiões das superfícies de energia potencial favorecem a separação definitiva dos fragmentos e quais permitem sua recuperação com inversão configuracional.

3.11.2 Dependência da inversão com o estado eletrônico inicial

A análise das inversões configuracionais revela que o estado eletrônico inicialmente populado modifica a participação relativa das coordenadas C–Br e C–Cl nos caminhos que conduzem à interconversão R ↔ S. Nas trajetórias iniciadas em S_1, 18 inversões foram mediadas pela dinâmica C–Br e apenas três por C–Cl, resultando em uma razão C–Br–Cl de 6,00:1. Esse resultado evidencia uma forte seletividade pela coordenada C–Br nesse conjunto, responsável por 85,7% das inversões observadas.

Para S_4, essa seletividade foi substancialmente reduzida. Foram identificadas sete inversões mediadas por C–Br e sete por C–Cl, correspondendo

a uma razão C–Br–Cl de 1,00:1. Portanto, enquanto S_1 apresenta predominância clara de caminhos configuracionais associados a C–Br, em S_4 as duas coordenadas contribuem igualmente para os eventos de inversão. Considerando conjuntamente os dois estados, a razão C–Br–Cl foi de 2,50:1, com 71,4% das inversões associadas à coordenada C–Br.

Tabela 15. Razão entre as inversões mediadas pelas ligações C–Br e C–Cl em cada estado excitado.

Estado inicial	C–Br	C–Cl	Razão C–Br:C–Cl
S_1	18	3	6,00:1
S_4	7	7	1,00:1
Total	25	10	2,50:1

Nota: a razão foi calculada dividindo-se o número de inversões mediadas por C–Br pelo número de inversões mediadas por C–Cl.

A mudança de 6,00:1 em S_1 para 1,00:1 em S_4 demonstra que a preparação eletrônica inicial está associada a uma alteração expressiva na seletividade da coordenada envolvida na inversão configuracional. Esse comportamento é compatível com a estrutura eletrônica conhecida do halotano. Ferreira da Silva et al. (2015) identificaram estados excitados envolvendo orbitais não ligantes dos átomos de Br e Cl e orbitais antiligantes associados às respectivas ligações, demonstrando que as coordenadas C–Br e C–Cl estão diretamente relacionadas à natureza dos estados eletrônicos acessíveis à molécula.

A competição entre essas coordenadas também foi demonstrada na fotodissociação do halotano. Saha et al. (2013) mostraram que a excitação para uma superfície repulsiva de caráter nσ*(C–Br) pode resultar tanto na ruptura C–Br quanto na formação de produtos associados à ruptura C–Cl, evidenciando transferência entre caminhos dissociativos distintos. Che et al. (2020) confirmaram experimentalmente a competição entre os canais de formação de Br e Cl e relacionaram esse comportamento à interação não adiabática entre superfícies associadas às coordenadas C–Br e C–Cl.

Entretanto, essa competição manifesta-se em um desfecho diferente da dissociação definitiva: a recuperação da conectividade molecular acompanhada de inversão do centro estereogênico. A predominância de C–Br em S_1 e a contribuição equivalente de C–Br e C–Cl em S_4 indicam que a mudança do estado inicial altera não somente a frequência de inversão, mas também o caminho nuclear pelo qual a configuração oposta é alcançada. A atribuição dessa diferença exclusivamente à maior energia de S_4 não é suficiente; os resultados apontam, de forma mais específica, para uma dependência da dinâmica em relação ao caráter das superfícies eletrônicas acessadas e ao acoplamento entre as coordenadas C–Br e C–Cl.

3.11.3 Interpretação mecanística da inversão

A análise das trajetórias indica que a inversão configuracional do halotano está associada a excursões de grande amplitude ao longo das coordenadas C–Br ou C–Cl. Durante esses eventos, o alongamento acentuado de uma dessas ligações provoca uma distorção significativa da geometria ao redor do carbono estereogênico, criando condições para que a configuração molecular seja reorganizada antes do restabelecimento da conectividade.

Nas trajetórias classificadas como inversão, o afastamento do átomo de halogênio não resulta em separação definitiva dos fragmentos. Em vez disso, após atingir uma região de maior distância C–X, com X = Br ou Cl, ocorre reaproximação e recuperação da ligação. Quando essa recombinação restabelece a disposição espacial original dos substituintes, a configuração inicial é preservada; quando a reorganização geométrica ocorrida durante a separação transitória conduz ao restabelecimento da ligação com disposição espacial oposta, observa-se a conversão R ↔ S. De forma simplificada, o processo identificado nas trajetórias pode ser representado por:

Halotano-R → alongamento C–X → configuração transitoriamente distorcida/separada → reorganização + recombinação → Halotano-S

ou, no sentido inverso:

Halotano-S → alongamento C–X → configuração transitoriamente distorcida/separada → reorganização + recombinação → Halotano-R

Esse mecanismo mostra que a inversão configuracional observada nas simulações não requer a formação de produtos de dissociação permanentemente separados. O processo resulta da competição entre o afastamento ao longo de uma coordenada dissociativa e a recuperação da conectividade molecular antes da separação definitiva dos fragmentos. A possibilidade de alterações estereoquímicas associadas à clivagem e posterior recombinação possui precedente em estudos fotodinâmicos de sistemas quirais, nos quais a reorganização do centro estereogênico durante a evolução fotoexcitada pode resultar na formação da configuração oposta após recombinação. Para o halotano, entretanto, a inversão R ↔ S por esse mecanismo constitui uma característica identificada nas trajetórias do presente trabalho e não deve ser confundida com os processos de fragmentação estereoespecífica investigados experimentalmente por Pitzer et al. (2016).

A predominância das inversões associadas à coordenada C–Br fornece uma informação adicional sobre essa competição. Das 35 inversões identificadas, 25 foram mediadas pela dinâmica C–Br, correspondendo a 71,4%, enquanto dez, 28,6%, foram associadas a C–Cl. Portanto, nos eventos que culminaram na recuperação da molécula com configuração oposta, a participação da coordenada C–Br foi 2,5 vezes superior à de C–Cl. Esse resultado contrasta diretamente com a seletividade observada para a dissociação definitiva, na qual C–Cl foi favorecida em relação a C–Br por uma razão de 2,20:1.

A diferença entre esses dois desfechos sugere que as coordenadas C–Br e C–Cl desempenham papéis distintos na dinâmica fotoexcitada do halotano. Nas

trajetórias analisadas, C–Br esteve mais frequentemente associada a excursões estruturais reversíveis capazes de retornar à região ligada após reorganização do centro estereogênico, enquanto C–Cl apresentou maior participação nos eventos que evoluíram para separação definitiva dos fragmentos. Essa interpretação é compatível com estudos anteriores que demonstram que as coordenadas C–Br e C–Cl estão associadas a superfícies eletrônicas dissociativas distintas e dinamicamente acopladas. Saha et al. (2013) mostraram que a excitação de uma superfície de caráter nσ*(C–Br) pode alimentar tanto o canal C–Br quanto C–Cl, enquanto Che et al. (2020) relacionaram experimentalmente a formação competitiva de Br e Cl à interação não adiabática entre superfícies associadas às duas coordenadas.

O comportamento observado não implica, entretanto, que a ligação C–Br possua intrinsecamente maior capacidade de recombinação que C–Cl. Os resultados demonstram especificamente que, dentro do conjunto de trajetórias e das condições de excitação avaliadas neste trabalho, a região configuracional acessada pela dinâmica C–Br conduziu com maior frequência à recuperação da conectividade e à inversão R ↔ S. A determinação da origem eletrônica dessa preferência requer a caracterização do caráter dos estados envolvidos durante o alongamento e a recombinação, bem como das regiões de cruzamento entre as superfícies de energia potencial.

Com isso, os resultados apontam para uma bifurcação dinâmica entre dois desfechos principais: separação definitiva dos fragmentos e recuperação da conectividade com possível inversão configuracional. A contribuição relativa de cada caminho depende da coordenada nuclear acessada e do estado eletrônico percorrido durante a evolução não adiabática, evidenciando o acoplamento entre dinâmica eletrônica, ruptura de ligação e resposta estereoquímica na fotodinâmica do halotano.

3.11.4 Comparação entre dissociação e inversão

A análise conjunta dos canais de fotodissociação e dos eventos de inversão configuracional evidencia seletividades opostas para as coordenadas C–Cl e C–Br. Entre os eventos que resultaram em separação definitiva dos fragmentos, foram identificadas 22 dissociações C–Cl e 10 dissociações C–Br, correspondendo a uma razão C–Cl–Br de 2,20:1. Portanto, a ruptura C–Cl ocorreu aproximadamente 2,2 vezes mais frequentemente que a ruptura C–Br.

Para os eventos de inversão configuracional, entretanto, essa relação foi invertida. Das 35 inversões identificadas, dez foram mediadas pela coordenada C–Cl e 25 pela coordenada C–Br, resultando em uma razão C–Cl–Br de 0,40:1. Assim, nos processos que culminaram na recuperação da conectividade molecular com configuração oposta, a participação de C–Br foi 2,5 vezes superior à de C–Cl.

Tabela 16. Comparação entre a seletividade de dissociação e a seletividade dos mecanismos de inversão de quiralidade.

Processo	Eventos C–Cl	Eventos C–Br	Razão C–Cl:C–Br
Dissociação	22	10	2,20:1
Inversão de quiralidade	10	25	0,40:1

Nota: os eventos de dissociação correspondem às rupturas C–Cl e C–Br identificadas nas trajetórias de S_1e S_4. Os eventos de inversão foram classificados de acordo com a ligação envolvida na reorganização estereoquímica.

A oposição entre essas razões revela que as duas coordenadas desempenham papéis distintos nos desfechos observados durante a dinâmica fotoexcitada. Enquanto C–Cl apresenta maior participação nas trajetórias que evoluem para separação definitiva dos fragmentos, C–Br predomina nos eventos em que o afastamento ao longo da coordenada de ligação é seguido pela recuperação da conectividade e inversão do centro estereogênico. Portanto, a ligação que apresenta maior contribuição para a fragmentação não corresponde

àquela que participa com maior frequência dos mecanismos reversíveis associados à inversão configuracional.

A existência de competição entre C–Br e C–Cl é consistente com estudos anteriores da fotodissociação do halotano. Saha et al. (2013) demonstraram que a excitação para uma superfície repulsiva de caráter nσ*(C–Br) pode produzir tanto ruptura C–Br quanto C–Cl, evidenciando comunicação entre os dois canais dissociativos. Che et al. (2020) observaram experimentalmente a formação competitiva de Br e Cl e atribuíram esse comportamento à interação não adiabática entre as superfícies nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl). A estrutura eletrônica do halotano também apresenta estados associados a excitações envolvendo orbitais não ligantes dos halogênios e orbitais antiligantes das ligações C–Br e C–Cl, fornecendo suporte eletrônico para a participação diferenciada dessas coordenadas na dinâmica fotoinduzida (FERREIRA DA SILVA et al., 2015).

No entanto, a comparação entre dissociação e inversão acrescenta um aspecto distinto a essa competição. Os resultados indicam que o acesso às coordenadas C–Br e C–Cl não determina apenas qual ligação poderá ser rompida, mas também influencia se a excursão estrutural evoluirá para separação definitiva ou para recuperação da molécula com configuração oposta. Nesse sentido, a razão C–Cl–Br muda de 2,20:1 para a dissociação para 0,40:1 para a inversão, caracterizando uma inversão da seletividade entre os dois desfechos fotodinâmicos.

Em conjunto, 35 das 138 trajetórias analisadas apresentaram inversão configuracional, correspondendo a 25,4% da amostragem. A predominância de eventos mediados por C–Br, responsável por 71,4% das inversões, mostra que a evolução estereoquímica constitui um componente relevante da dinâmica não adiabática do halotano. Esses resultados apontam para uma competição entre separação dissociativa e recuperação da conectividade molecular, cuja

contribuição depende da coordenada nuclear acessada e da evolução eletrônica da trajetória.

3.12 INFLUÊNCIA DA CONFIGURAÇÃO ENANTIOMÉRICA NOS MECANISMOS FOTODINÂMICOS

Além da dependência em relação ao estado eletrônico inicialmente populado, as trajetórias permitiram investigar se a configuração estereoquímica inicial do halotano está associada a diferenças na distribuição dos desfechos fotodinâmicos. A relevância dessa análise encontra precedente experimental em Pitzer et al. (2016), que demonstraram que os enantiômeros R e S do halotano podem ser distinguidos a partir de seus padrões de fragmentação e evidenciaram uma relação entre excitação seletiva e resposta estereoquímica da molécula. Entretanto, esse resultado não implica, necessariamente, probabilidades distintas de dissociação para os dois enantiômeros.

No presente conjunto de simulações, a amostragem dos dois enantiômeros foi assimétrica. Para S_1, foram analisadas 52 trajetórias do R-halotano e 14 do S-halotano, totalizando 66 trajetórias. Para S_4, foram obtidas 59 trajetórias do R-halotano e 13 do S-halotano, correspondendo a 72 simulações. Considerando conjuntamente os dois estados eletrônicos, 111 das 138 trajetórias foram iniciadas a partir do R-halotano, enquanto apenas 27 corresponderam ao S-halotano.

Essa diferença de aproximadamente quatro vezes entre os tamanhos das amostras torna inadequada a comparação direta do número absoluto de eventos entre R e S, uma vez que uma maior contagem para o R-halotano pode decorrer simplesmente de sua maior representação no conjunto de trajetórias. Por esse motivo, os mecanismos de estabilização, dissociação e inversão configuracional

foram comparados por meio de suas frequências relativas, calculadas separadamente em relação ao número total de trajetórias de cada enantiômero. Essa normalização permite avaliar as tendências observadas em uma mesma escala percentual, embora não elimine a maior incerteza associada ao conjunto menos amostrado do S-halotano.

Dessa forma, eventuais diferenças entre R e S são interpretadas neste trabalho como tendências estereoquímicas dentro da amostragem disponível. A atribuição de uma seletividade enantiomérica efetiva exigiria conjuntos de trajetórias mais numerosos e balanceados entre as duas configurações, acompanhados de uma avaliação estatística das proporções observadas.

3.12.1 Comparação entre os enantiômeros no estado S_1

Nas trajetórias iniciadas em S_1, o Halotano-R apresentou predominância dos mecanismos de estabilização molecular. Foram identificadas 31 trajetórias de estabilização após a dinâmica envolvendo C–Br, correspondendo a 59,6% das 52 trajetórias desse enantiômero.

As dissociações foram pouco frequentes para o Halotano-R, sendo observadas apenas duas rupturas C–Br e nenhuma ruptura C–Cl. Em contraste, foram identificadas 19 trajetórias com inversão de quiralidade, das quais 16 foram mediadas por C–Br e três por C–Cl.

Para o Halotano-S, sete das 14 trajetórias resultaram em estabilização molecular. Cinco trajetórias apresentaram dissociação, sendo três eventos C–Br e dois eventos C–Cl. As inversões foram menos frequentes, com dois casos mediados pela ligação C–Br. A Tabela 17 apresenta essa distribuição, possibilitando comparar a ocorrência de estabilização molecular, dissociação das ligações C–Br e C–Cl e inversão de quiralidade para cada enantiômero no estado S_1.

Tabela 17. Distribuição dos mecanismos gerais entre os enantiômeros R e S nas trajetórias iniciadas em $\boldsymbol{S_1}$.

Mecanismo geral	**Halotano-*R*, $N = 52$**	**Halotano-*S*, $N = 14$**
Estabilização molecular	31 (59,6%)	7 (50,0%)
Dissociação C–Cl	0 (0,0%)	2 (14,3%)
Dissociação C–Br	2 (3,8%)	3 (21,4%)
Inversão de quiralidade	19 (36,5%)	2 (14,3%)
Total	52 (100%)	14 (100%)

Nota: as frequências percentuais foram calculadas em relação ao número de trajetórias de cada enantiômero. A estabilização molecular reúne os casos em que a excitação não resultou em dissociação definitiva. As inversões incluem os mecanismos mediados por C–Br e C–Cl.

Os resultados obtidos para o estado S_1 evidenciam comportamentos distintos entre os dois enantiômeros. O R-halotano apresentou maior frequência relativa de inversão configuracional, enquanto o S-halotano mostrou maior participação dos canais de dissociação. Entre as 52 trajetórias do R-halotano, a dissociação foi observada em apenas 3,8% dos casos, ao passo que, entre as 14 trajetórias do S-halotano, essa frequência alcançou 35,7%. Em sentido oposto, eventos de inversão de quiralidade foram identificados em 36,5% das trajetórias do R-halotano e em 14,3% das trajetórias do S-halotano.

Essa distribuição indica que, nas condições simuladas para o estado S_1, a dinâmica do R-halotano esteve mais frequentemente associada a processos de reorganização estrutural seguidos pela manutenção ou recuperação da conectividade molecular, favorecendo a inversão configuracional. Para o S-halotano, por outro lado, observou-se maior proporção de trajetórias que evoluíram para a ruptura definitiva das ligações carbono–halogênio.

Assim, tem-se que uma possível dependência estereoquímica da competição entre reorganização configuracional e fotodissociação em S_1. Entretanto, essa diferença deve ser interpretada considerando o menor número de trajetórias disponível para o S-halotano, de modo que as frequências observadas

representam tendências do conjunto simulado e não, isoladamente, uma demonstração definitiva de estereosseletividade.

3.12.2 Comparação entre os enantiômeros no estado S_4

Nas trajetórias iniciadas em S_4, a distribuição dos desfechos fotodinâmicos apresentou diferenças entre os conjuntos correspondentes ao R-halotano e ao S-halotano. Para o R-halotano, 28 das 59 trajetórias resultaram em estabilização molecular, correspondendo a 47,5% do conjunto. Esses eventos compreenderam seis estabilizações simultâneas das coordenadas C–Br e C–Cl, seis associadas predominantemente à coordenada C–Br e 16 à coordenada C–Cl.

Nesse mesmo conjunto, 18 trajetórias evoluíram para dissociação, resultando em uma frequência total de 30,5%. Desses eventos, 14 envolveram ruptura C–Cl, correspondendo a 23,7% das trajetórias, e quatro envolveram ruptura C–Br, equivalentes a 6,8%. Foram ainda identificadas 13 inversões configuracionais, representando 22,0% das trajetórias do R-halotano, das quais seis foram mediadas pela coordenada C–Br e sete pela coordenada C–Cl.

Para o S-halotano, cinco das 13 trajetórias resultaram em estabilização molecular, correspondendo a 38,5% do conjunto. Em contraste, sete trajetórias evoluíram para dissociação, produzindo uma frequência total de 53,8%. A ruptura C–Cl foi responsável por seis desses eventos, equivalentes a 46,2% das trajetórias, enquanto apenas uma dissociação C–Br foi observada, correspondendo a 7,7%. A inversão configuracional ocorreu em uma única trajetória, também equivalente a 7,7%, e esteve associada à coordenada C–Br.

Tabela 18. Distribuição dos mecanismos gerais entre os enantiômeros R e S nas trajetórias iniciadas em S_4.

Mecanismo geral	Halotano-R, $N = 59$	Halotano-S, $N = 13$
Estabilização molecular	28 (47,5%)	5 (38,5%)
Dissociação C–Cl	14 (23,7%)	6 (46,2%)
Dissociação C–Br	4 (6,8%)	1 (7,7%)

Inversão de quiralidade	13 (22,0%)	1 (7,7%)
Total	59 (100%)	13 (100%)

Nota: a estabilização molecular inclui a estabilização simultânea das ligações C–Br e C–Cl e as estabilizações associadas individualmente a cada ligação. A dissociação C–Cl corresponde à soma dos mecanismos direto e indireto.

A principal diferença entre os conjuntos em S_4 está concentrada no canal C–Cl. A frequência total de dissociação aumentou de 30,5% no R-halotano para 53,8% no S-halotano, enquanto a ruptura C–Br permaneceu praticamente inalterada, correspondendo a 6,8% e 7,7%, respectivamente. Para C–Cl, por outro lado, a frequência aumentou de 23,7% em R para 46,2% em S. Assim, a maior contribuição dissociativa observada no conjunto S não decorre de uma amplificação generalizada das rupturas, mas principalmente da maior representação relativa do canal C–Cl.

A inversão configuracional apresentou tendência oposta, ocorrendo em 22,0% das trajetórias do R-halotano e em 7,7% das trajetórias do S-halotano. Dessa forma, dentro da amostragem de S_4, o conjunto R apresentou maior participação relativa de trajetórias capazes de recuperar a conectividade molecular com configuração oposta, enquanto o conjunto S apresentou maior proporção de trajetórias que evoluíram para separação definitiva dos fragmentos.

Entretanto, essas diferenças devem ser interpretadas considerando o tamanho reduzido do conjunto S, composto por apenas 13 trajetórias. Para a dissociação global em S_4, a comparação entre 18/59 trajetórias do R-halotano e 7/13 do S-halotano pelo teste exato de Fisher fornece $p \approx 0{,}123$. Para a inversão configuracional, a comparação entre 13/59 e 1/13 fornece $p \approx 0{,}440$. Portanto, apesar das diferenças percentuais observadas, a amostragem de S_4 isoladamente não permite estabelecer uma associação estatisticamente significativa entre a configuração inicial R/S e esses desfechos.

A relevância da configuração estereoquímica na análise da fragmentação do halotano possui precedente experimental. Pitzer et al. (2016) investigaram uma

mistura racêmica de halotano por fotoionização de camada interna e espectrometria de momento em coincidência, demonstrando a possibilidade de distinguir as configurações R e S a partir dos padrões de fragmentação e explorando a relação entre excitação seletiva do sítio molecular e os canais subsequentes de fragmentação. Entretanto, as condições daquele experimento diferem substancialmente das trajetórias não adiabáticas consideradas neste trabalho e não estabelecem uma diferença intrínseca na probabilidade de fotodissociação entre R-halotano e S-halotano. A distribuição observada em S_4 deve ser considerada uma tendência específica da amostragem simulada e não, isoladamente, uma demonstração de estereosseletividade fotodinâmica.

3.12.3 Comparação global entre Halotano-*R* e Halotano-*S*

Considerando conjuntamente as trajetórias iniciadas em S_1 e S_4, foram analisadas 138 simulações independentes, das quais 111 corresponderam ao R-halotano e 27 ao S-halotano. Devido a essa diferença de aproximadamente quatro vezes no tamanho das amostras, a comparação entre os enantiômeros foi realizada a partir das frequências relativas de cada desfecho, calculadas separadamente para R e S.

Para o R-halotano, a estabilização molecular constituiu o resultado mais frequente, sendo observada em 59 das 111 trajetórias, correspondentes a 53,2%. Foram identificadas ainda 20 trajetórias dissociativas, equivalentes a 18,0%, das quais 14 envolveram ruptura C–Cl e seis ruptura C–Br. A inversão configuracional ocorreu em 32 trajetórias, correspondendo a 28,8% do conjunto.

Para o S-halotano, 12 das 27 trajetórias resultaram em estabilização molecular, correspondendo a 44,4%. O mesmo número de trajetórias evoluiu para dissociação, resultando também em uma frequência de 44,4%, sendo oito eventos associados à ruptura C–Cl e quatro à ruptura C–Br. Apenas três trajetórias apresentaram inversão configuracional, equivalentes a 11,1% do conjunto.

Tabela 19. Distribuição global dos mecanismos fotodinâmicos entre os enantiômeros R e S do halotano.

Mecanismo geral	Halotano-R, $N = 111$	Halotano-S, $N = 27$	Total
Estabilização molecular	59 (53,2%)	12 (44,4%)	71
Dissociação C–Cl	14 (12,6%)	8 (29,6%)	22
Dissociação C–Br	6 (5,4%)	4 (14,8%)	10
Inversão de quiralidade	32 (28,8%)	3 (11,1%)	35
Total	111 (100%)	27 (100%)	138

Nota: as frequências percentuais foram calculadas separadamente para cada enantiômero. Os valores globais combinam os resultados das trajetórias iniciadas em S_1 e S_4.

A comparação global evidencia que a diferença mais pronunciada entre os conjuntos R e S está associada à dissociação. Enquanto 18,0% das trajetórias do R-halotano evoluíram para ruptura definitiva de C–Cl ou C–Br, essa frequência atingiu 44,4% para o S-halotano. Assim, dentro da amostragem analisada, a proporção de trajetórias dissociativas foi aproximadamente 2,47 vezes maior no conjunto S.

Essa diferença é sustentada principalmente pelos canais envolvendo os halogênios. A dissociação C–Cl aumentou de 12,6% das trajetórias R para 29,6% das trajetórias S, enquanto a dissociação C–Br passou de 5,4% para 14,8%. Portanto, diferentemente do observado quando apenas S_4 é considerado, a análise global mostra maior contribuição relativa de ambos os canais dissociativos no conjunto correspondente ao S-halotano.

A comparação da ocorrência ou ausência de dissociação entre os dois enantiômeros pelo teste exato de Fisher fornece $p \approx 0{,}009$. Dessa forma, dentro do conjunto total de trajetórias analisado, a maior frequência de dissociação observada para o S-halotano apresenta associação estatisticamente significativa com a configuração estereoquímica inicial ao nível de 5%. Esse resultado deve, contudo, ser considerado exploratório, particularmente em razão da diferença entre os tamanhos das amostras R e S e da ausência de conjuntos balanceados de condições iniciais para os dois enantiômeros.

A inversão configuracional apresentou comportamento oposto. Esse processo ocorreu em 28,8% das trajetórias do R-halotano e em 11,1% das trajetórias do S-halotano, correspondendo a uma frequência aproximadamente 2,6 vezes maior no conjunto R. Entretanto, o teste exato de Fisher para essa comparação fornece $p \approx 0{,}083$, não atingindo o nível convencional de significância de 5%. Portanto, os resultados indicam uma tendência de maior participação da inversão configuracional entre as trajetórias do R-halotano, mas a amostragem disponível não permite estabelecer essa diferença como estatisticamente significativa.

Para a estabilização molecular, as frequências de 53,2% para R e 44,4% para S foram mais próximas, e a comparação estatística não indicou diferença significativa, com $p \approx 0{,}521$. Dessa forma, a distinção global entre os dois conjuntos está associada principalmente à maior ocorrência relativa dos canais dissociativos no S-halotano, e não a uma alteração expressiva da frequência de estabilização.

A investigação da relação entre configuração molecular e fragmentação possui precedente no estudo de Pitzer et al. (2016), no qual os enantiômeros R e S do halotano foram identificados em nível de molécula individual a partir das correlações dos momentos dos fragmentos. Os autores também demonstraram que a preparação eletrônica seletiva pode modificar os padrões de fragmentação observados. Esse resultado estabelece a importância de considerar conjuntamente estrutura estereoquímica, estado eletronicamente preparado e dinâmica de fragmentação na análise do halotano, embora não constitua evidência de que os dois enantiômeros apresentem, sob condições equivalentes, probabilidades intrinsecamente diferentes de fotodissociação.

Assim, os resultados do presente conjunto de trajetórias apontam para uma associação entre a configuração estereoquímica inicial e a distribuição dos desfechos fotodinâmicos, particularmente para a dissociação. O S-halotano

apresentou maior frequência relativa de fragmentação, enquanto o R-halotano apresentou maior participação de inversões configuracionais. Entretanto, a interpretação mecanística dessa diferença requer cautela, pois a amostragem foi fortemente desbalanceada, com 111 trajetórias R e apenas 27 S. Estudos futuros com conjuntos balanceados de condições iniciais, idealmente construídos a partir de configurações especulares equivalentes dos dois enantiômeros, serão necessários para determinar se a assimetria observada persiste quando o efeito da amostragem é reduzido.

3.12.4 SÍNTESE DOS PRINCIPAIS MECANISMOS FOTODINÂMICOS DO HALOTANO

A análise conjunta das trajetórias iniciadas em S_1 e S_4 permitiu reunir os desfechos fotodinâmicos do halotano em três categorias principais: estabilização molecular, dissociação das ligações C–Cl ou C–Br e inversão configuracional R ↔ S. Embora as análises anteriores tenham demonstrado que a distribuição desses mecanismos varia de acordo com o estado eletrônico inicialmente populado, a combinação dos dois conjuntos permite avaliar o balanço global entre preservação da conectividade, fragmentação e reorganização estereoquímica.

Das 138 trajetórias analisadas, 71 resultaram em estabilização molecular, correspondendo a 51,4% do conjunto. A inversão configuracional foi observada em 35 trajetórias, equivalentes a 25,4%, enquanto 32 trajetórias evoluíram para dissociação definitiva, representando 23,2% do total. A Tabela 20 apresenta a distribuição global desses três desfechos.

Tabela 20. Distribuição global dos principais resultados estruturais observados na fotodinâmica do halotano.

Resultado estrutural	Número de trajetórias	Frequência global
Estabilização molecular	71	51,4%
Dissociação	32	23,2%
Inversão de quiralidade	35	25,4%

Total	138	100,0%

Nota: a estabilização molecular reúne as trajetórias que permaneceram ligadas ou retornaram a uma configuração molecular ligada após a excitação. A dissociação corresponde à ruptura das ligações C–Cl ou C–Br. A inversão de quiralidade inclui os mecanismos mediados pelas duas ligações carbono–halogênio.

A estabilização foi, portanto, o desfecho individual mais frequente, demonstrando que a fotoexcitação não conduz inevitavelmente à fragmentação do halotano. Entretanto, esse resultado corresponde a pouco mais da metade da amostragem. Quando os eventos de dissociação e inversão são considerados conjuntamente, 67 das 138 trajetórias apresentaram alteração estrutural associada à ruptura definitiva ou à reorganização configuracional, correspondendo a 48,6% do conjunto. Dessa forma, a dinâmica apresenta uma distribuição próxima entre trajetórias que recuperam ou preservam a configuração molecular inicial, 51,4%, e trajetórias que evoluem para fragmentação ou mudança de configuração, 48,6%.

A ocorrência de dissociação em 23,2% das trajetórias é compatível com a conhecida competição entre as coordenadas C–Br e C–Cl na fotodinâmica do halotano. Estudos experimentais e teóricos demonstraram que a excitação da molécula pode acessar superfícies dissociativas associadas a ambas as ligações e que a interação não adiabática entre superfícies de caráter nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl) participa da determinação dos produtos de fragmentação (SAHA et al., 2013; CHE et al., 2020). A existência de estados excitados envolvendo orbitais não ligantes dos halogênios e orbitais antiligantes associados às ligações C–Br e C–Cl também foi caracterizada espectroscopicamente e por cálculos de estrutura eletrônica, fornecendo suporte para a participação dessas coordenadas na resposta fotoinduzida do halotano (FERREIRA DA SILVA et al., 2015).

Entretanto, as trajetórias mostram que o acesso a essas coordenadas não conduz exclusivamente à separação definitiva dos fragmentos. Em 25,4% das simulações, o alongamento e a reorganização estrutural foram seguidos pela recuperação da conectividade com configuração estereoquímica oposta. Assim,

no conjunto analisado, a inversão configuracional ocorreu com frequência ligeiramente superior à própria dissociação, 25,4% frente a 23,2%. Esse resultado amplia a descrição da resposta estrutural do halotano após a fotoexcitação, uma vez que evidencia um caminho competitivo no qual a excursão ao longo de uma coordenada associada à ruptura não termina necessariamente em fragmentação, podendo culminar na recuperação da molécula com configuração R ou S oposta à inicial.

Essa distinção é particularmente relevante quando comparada à literatura disponível. Os estudos de Saha et al. (2013) e Che et al. (2020) concentram-se na competição entre os produtos provenientes das rupturas C–Br e C–Cl e demonstram a importância do acoplamento não adiabático entre esses canais. No presente trabalho, além da separação definitiva dos fragmentos, identifica-se a recuperação da conectividade como um segundo destino possível após deformações pronunciadas dessas coordenadas, incluindo trajetórias que culminam em inversão configuracional.

A fotodinâmica do halotano pode ser descrita, dentro da amostragem analisada, como uma competição entre três destinos estruturais: recuperação da estrutura sem mudança configuracional, separação definitiva dos fragmentos e recuperação da conectividade acompanhada de inversão R ↔ S. A proporção global de 51,4:23,2:25,4 entre estabilização, dissociação e inversão mostra que quase metade das trajetórias apresenta um desfecho estrutural diferente da simples recuperação da configuração inicial. A contribuição relativa de cada caminho, conforme demonstrado nas análises anteriores, depende do estado eletrônico inicialmente populado e da participação das coordenadas C–Br e C–Cl durante a evolução não adiabática.

3.12.5 Competição entre estabilização, dissociação e inversão

A distribuição dos desfechos estruturais apresentou diferenças marcantes entre as trajetórias iniciadas em S_1 e S_4. Em S_1, a estabilização molecular constituiu o resultado predominante, sendo observada em 38 das 66 trajetórias, correspondentes a 57,6% do conjunto. A inversão configuracional ocorreu em 21 trajetórias, equivalentes a 31,8%, enquanto apenas sete trajetórias, 10,6%, evoluíram para dissociação definitiva. Dessa forma, estabilização e inversão representaram conjuntamente 89,4% das trajetórias iniciadas nesse estado, evidenciando predominância dos caminhos que preservam ou recuperam a conectividade molecular.

Em S_4, essa distribuição foi substancialmente modificada. A estabilização permaneceu como o desfecho individual mais frequente, com 33 das 72 trajetórias, correspondentes a 45,8%, enquanto 14 trajetórias, 19,4%, apresentaram inversão configuracional. Entretanto, a dissociação aumentou para 25 trajetórias, equivalentes a 34,7% do conjunto. Assim, estabilização e inversão corresponderam conjuntamente a 65,3% das trajetórias de S_4, enquanto aproximadamente um terço do conjunto evoluiu para separação definitiva dos fragmentos.

Tabela 21. Comparação entre estabilização, dissociação e inversão de quiralidade nas trajetórias iniciadas em $\boldsymbol{S_1}$ e $\boldsymbol{S_4}$.

Resultado estrutural	$\boldsymbol{S_1, N = 66}$	$\boldsymbol{S_4, N = 72}$
Estabilização molecular	38 (57,6%)	33 (45,8%)
Dissociação	7 (10,6%)	25 (34,7%)
Inversão de quiralidade	21 (31,8%)	14 (19,4%)
Total	66 (100%)	72 (100%)

Nota: as frequências percentuais foram calculadas em relação ao número total de trajetórias iniciadas em cada estado eletrônico. A dissociação reúne os canais C–Cl e C–Br.

A mudança mais pronunciada entre os dois estados ocorreu, portanto, na probabilidade de dissociação. A frequência aumentou de 10,6% em S_1 para 34,7% em S_4, correspondendo a um aumento de aproximadamente 3,3 vezes. A comparação das proporções pelo teste exato de Fisher fornece $p \approx 0{,}001$, indicando uma associação estatisticamente significativa entre o estado eletrônico inicialmente populado e a ocorrência de dissociação dentro do conjunto de trajetórias analisado. Em contraste, as diferenças observadas para estabilização, 57,6% versus 45,8%, e inversão configuracional, 31,8% versus 19,4%, não atingiram individualmente o nível convencional de significância de 5%, com $p \approx 0{,}178$ e $p \approx 0{,}118$, respectivamente.

O aumento da dissociação em S_4 foi determinado principalmente pela coordenada C–Cl. A frequência desse canal passou de apenas 3,0% das trajetórias iniciadas em S_1 para 27,8% das trajetórias iniciadas em S_4, enquanto a participação da ruptura C–Br permaneceu praticamente inalterada, 7,6% em S_1 e 6,9% em S_4. Portanto, a preparação de S_4 não promoveu um aumento indiscriminado da fragmentação, mas uma redistribuição seletiva dos desfechos em favor da ruptura C–Cl.

Essa seletividade encontra suporte na literatura sobre a fotodissociação do halotano. Ferreira da Silva et al. (2015) caracterizaram estados eletrônicos envolvendo orbitais não ligantes dos átomos de Br e Cl e orbitais antiligantes associados às ligações carbono–halogênio, mostrando que diferentes coordenadas dissociativas estão incorporadas à estrutura eletrônica excitada da molécula. Saha et al. (2013), ao excitar o halotano em aproximadamente 234 nm para uma superfície repulsiva de caráter $n\sigma^*$(C–Br), observaram produtos decorrentes tanto da ruptura C–Br quanto da ruptura C–Cl, evidenciando comunicação entre os canais dissociativos. Che et al. (2020) confirmaram experimentalmente essa competição e encontraram rendimento Cl/Br próximo de 2, apesar da maior

energia de dissociação da ligação C–Cl, atribuindo o comportamento à interação não adiabática entre superfícies associadas às duas coordenadas.

O aumento de 3,0% para 27,8% do canal C–Cl entre S_1 e S_4 sugere que a mudança do estado eletrônico inicialmente preparado altera de maneira específica o acesso às regiões das superfícies excitadas que conduzem à ruptura dessa ligação. Entretanto, essa interpretação não implica uma correspondência direta entre S_1 ou S_4 e uma superfície nσ*(C–Br) ou nσ*(C–Cl), uma vez que o caráter dos estados pode se modificar durante a evolução nuclear. A caracterização eletrônica ao longo das trajetórias seria necessária para estabelecer essa associação de maneira inequívoca.

A principal diferença fotodinâmica entre S_1 e S_4 não consiste simplesmente em uma maior quantidade de energia disponível no quarto estado excitado, mas em uma alteração da distribuição dos canais acessados após a excitação. S_1 é predominantemente associado à preservação ou recuperação da conectividade molecular, enquanto S_4 apresenta aumento estatisticamente significativo da fragmentação, determinado sobretudo pela amplificação seletiva do canal C–Cl.

3.12.6 Relação entre o canal de dissociação e o estado inicial

A separação dos eventos de dissociação de acordo com a ligação envolvida revelou respostas distintas das coordenadas C–Cl e C–Br à mudança do estado eletrônico inicialmente populado. Para C–Br, foram identificados cinco eventos de dissociação tanto em S_1 quanto em S_4, correspondendo a frequências relativas de 7,6% e 6,9%, respectivamente. Portanto, apesar da diferença no número total de trajetórias entre os dois conjuntos, a participação desse canal permaneceu praticamente inalterada.

Em contraste, a ruptura C–Cl apresentou forte dependência do estado inicial. Apenas duas das 66 trajetórias iniciadas em S_1 resultaram em dissociação

C–Cl, correspondendo a 3,0%, enquanto, para S_4, foram registrados 20 eventos entre 72 trajetórias, equivalentes a 27,8%. Assim, a frequência relativa desse canal aumentou aproximadamente 9,2 vezes entre S_1 e S_4. A comparação das proporções pelo teste exato de Fisher fornece $p \approx 4{,}6 \times 10^{-5}$, evidenciando uma associação estatisticamente significativa entre o estado eletrônico inicial e a ocorrência de dissociação C–Cl. Para C–Br, por outro lado, a comparação entre 5/66 e 5/72 não revelou diferença entre os conjuntos, com $p = 1{,}00$.

Tabela 22. Distribuição dos canais de dissociação C–Cl e C–Br em função do estado eletrônico inicial.

Estado inicial	Dissociação C–Cl	Dissociação C–Br	Total de dissociações	Razão C–Cl:C–Br
S_1	2	5	7	0,40:1
S_4	20	5	25	4,00:1
Total	22	10	32	2,20:1

Nota: a dissociação C–Cl em S_4 reúne os mecanismos direto e indireto. A razão C–Cl:C–Br foi obtida pela divisão do número de eventos C–Cl pelo número de eventos C–Br.

A diferença entre os dois canais também se manifesta nas razões de seletividade. Em S_1, a razão C–Cl–Br foi de 0,40:1, indicando que a ruptura C–Br ocorreu aproximadamente 2,5 vezes mais frequentemente que C–Cl. Em S_4, essa relação foi invertida, alcançando 4,00:1, ou seja, quatro eventos C–Cl para cada ruptura C–Br. Dessa forma, a mudança de S_1 para S_4 produz uma alteração de dez vezes na razão C–Cl–Br, caracterizando uma inversão da seletividade de dissociação.

Essa mudança não decorre de um aumento generalizado da fragmentação das ligações carbono–halogênio. A contribuição de C–Br permanece praticamente constante entre os dois estados, enquanto C–Cl passa de um canal minoritário em S_1 para o principal canal dissociativo em S_4. Portanto, a razão global C–Cl–Br de 2,20:1 resulta da combinação de dois regimes fotodinâmicos distintos e é determinada principalmente pela elevada contribuição de C–Cl nas trajetórias iniciadas no quarto estado excitado.

A existência de competição entre essas duas coordenadas encontra suporte em estudos anteriores da fotodissociação do halotano. Saha et al. (2013) demonstraram que a excitação da molécula em aproximadamente 234 nm para uma superfície repulsiva de caráter nσ*(C–Br) pode produzir tanto fragmentos provenientes da ruptura C–Br quanto produtos associados à ruptura C–Cl, evidenciando comunicação entre os dois canais dissociativos. Posteriormente, Che et al. (2020) observaram experimentalmente a formação competitiva de Br e Cl e relacionaram essa seletividade à interação não adiabática entre superfícies associadas às coordenadas C–Br e C–Cl. A caracterização espectroscópica e teórica realizada por Ferreira da Silva et al. (2015) também mostrou que a estrutura eletrônica excitada do halotano envolve estados relacionados a orbitais não ligantes dos halogênios e orbitais antiligantes das ligações carbono–halogênio, fornecendo suporte eletrônico para a participação dessas coordenadas na dinâmica fotoinduzida.

O aumento seletivo do canal C–Cl observado em S_4 indica que a preparação eletrônica inicial modifica o acesso às regiões das superfícies excitadas capazes de conduzir à ruptura dessa ligação. Entretanto, não se deve atribuir diretamente S_1 ou S_4 a uma superfície específica nσ*(C–Br) ou nσ*(C–Cl) apenas com base na numeração dos estados, uma vez que seu caráter eletrônico pode variar durante a evolução nuclear. Ainda assim, os resultados demonstram que a mudança do estado inicialmente populado altera de maneira específica a competição entre C–Br e C–Cl, sendo a amplificação do canal C–Cl a principal responsável pela maior frequência de dissociação observada em S_4.

3.12.7 Relação entre dissociação e inversão de quiralidade

A comparação entre os eventos de dissociação e de inversão configuracional revelou seletividades opostas em relação às coordenadas C–Cl e C–Br. Entre as 32 trajetórias que evoluíram para dissociação, 22 eventos

envolveram a ruptura C–Cl, correspondendo a 68,8%, enquanto dez foram associados à ruptura C–Br, equivalentes a 31,3%. Dessa forma, a razão C–Cl–Br para os processos dissociativos foi de 2,20:1.

Para a inversão configuracional, observou-se o comportamento oposto. Das 35 trajetórias que apresentaram conversão R ↔ S, 25 foram mediadas pela coordenada C–Br, correspondendo a 71,4%, enquanto dez envolveram C–Cl, equivalentes a 28,6%. Nesse caso, a razão C–Cl–Br foi de 0,40:1, ou, de maneira equivalente, C–Br–Cl = 2,50:1. A Tabela 23 evidencia, portanto, uma inversão da seletividade entre os dois desfechos fotodinâmicos.

Tabela 23. Comparação entre as ligações envolvidas nos mecanismos de dissociação e de inversão de quiralidade.

Processo	Eventos associados a C–Cl	Eventos associados a C–Br	Total
Dissociação	22 (68,8%)	10 (31,3%)	32
Inversão de quiralidade	10 (28,6%)	25 (71,4%)	35

Nota: as porcentagens foram calculadas em relação ao número total de eventos de cada processo. Nos mecanismos de inversão, a ligação indicada corresponde à coordenada estrutural associada à alteração da configuração quiral.

A associação entre o tipo de processo e a coordenada envolvida foi avaliada pelo teste exato de Fisher. A comparação entre as distribuições 22/10 para dissociação e 10/25 para inversão resultou em $p \approx 0{,}0014$, indicando que a diferença de seletividade entre C–Cl e C–Br é estatisticamente significativa dentro do conjunto de eventos analisado. Portanto, a predominância de C–Cl na fragmentação e de C–Br na inversão não representa apenas uma diferença percentual, mas uma associação consistente entre a coordenada nuclear acessada e o desfecho estrutural observado.

A preferência por C–Cl nos processos dissociativos é compatível com estudos anteriores sobre a fotodinâmica do halotano. Saha et al. (2013) demonstraram que a excitação para uma superfície repulsiva de caráter nσ*(C–Br) pode produzir tanto ruptura C–Br quanto C–Cl, indicando comunicação entre

os dois canais dissociativos. Che et al. (2020) observaram experimentalmente a formação competitiva de fragmentos Br e Cl e encontraram rendimento Cl/Br próximo de 2, atribuindo essa seletividade à interação não adiabática entre superfícies associadas às coordenadas C–Br e C–Cl. Ferreira da Silva et al. (2015) também identificaram estados eletrônicos do halotano associados às transições σ*(C–Br) ← nBr e σ*(C–Cl) ← nCl, fornecendo suporte eletrônico para a participação diferenciada dessas ligações durante a evolução fotoexcitada.

A análise das trajetórias mostra que o acesso a essas coordenadas não conduz necessariamente ao mesmo destino estrutural. A coordenada C–Cl esteve predominantemente associada às trajetórias que evoluíram para separação definitiva dos fragmentos, enquanto C–Br apresentou maior participação nos eventos em que o alongamento da ligação foi seguido pela recuperação da conectividade e pela inversão do centro estereogênico. Assim, a resposta das duas coordenadas deve ser interpretada não apenas em termos de probabilidade de ruptura, mas também em função da possibilidade de retorno à região ligada após a excursão ao longo da superfície excitada.

A predominância de C–Br nas inversões sugere que, nas condições simuladas, as excursões ao longo dessa coordenada conduzem com maior frequência a trajetórias reversíveis. Nesses eventos, o afastamento do átomo de Br produz uma deformação pronunciada da geometria ao redor do carbono estereogênico, mas é seguido pela reaproximação e pelo restabelecimento da conectividade molecular. Quando essa recuperação ocorre após reorganização espacial dos substituintes, a trajetória retorna à região ligada com configuração oposta à inicial, caracterizando a conversão R ↔ S. Esse comportamento deve ser interpretado como resultado específico das trajetórias obtidas neste trabalho, uma vez que os estudos anteriores sobre o halotano concentraram-se predominantemente na competição entre os canais de fragmentação C–Br e C–Cl.

Para C–Cl, em contraste, a maior participação nos eventos de dissociação, particularmente nas trajetórias iniciadas em S_4, indica que as excursões ao longo dessa coordenada evoluíram mais frequentemente para separação definitiva dos fragmentos. Dessa forma, a menor participação de C–Cl nos eventos de inversão não deve ser atribuída simplesmente a uma menor atividade dessa ligação na fotodinâmica; ao contrário, C–Cl apresenta elevada participação, porém direcionada preferencialmente ao desfecho dissociativo.

A comparação entre as razões C–Cl–Br de 2,20:1 para dissociação e 0,40:1 para inversão configura, portanto, uma inversão de seletividade entre dois destinos concorrentes da dinâmica não adiabática. Enquanto C–Cl está predominantemente associada à fragmentação, C–Br participa com maior frequência dos caminhos que recuperam a conectividade molecular com inversão configuracional. Esse resultado evidencia que a natureza da coordenada carbono–halogênio acessada durante a evolução fotoexcitada está diretamente relacionada ao destino estrutural da trajetória, estabelecendo uma distinção mecanística entre separação definitiva e reorganização estereoquímica.

3.13 COMPARAÇÃO COM RESULTADOS EXPERIMENTAIS E IMPLICAÇÕES MECANÍSTICAS

A seletividade observada nas trajetórias de dinâmica molecular não adiabática foi comparada com os resultados experimentais disponíveis para a fotodissociação do halotano. Considerando conjuntamente as trajetórias iniciadas em S_1e S_4, foram identificadas 22 dissociações da ligação C–Cl e 10 dissociações da ligação C–Br, resultando na razão:

$$\mathrm{C-Cl:C-Br} = 22:10 = 2{,}20:1.$$

Esse resultado mostra que aproximadamente 68,8% dos eventos dissociativos envolveram a ligação C–Cl, enquanto 31,3% envolveram a ligação C–Br. Portanto, apesar de a ligação C–Br ser geralmente considerada mais fraca,

a dinâmica fotoexcitada do halotano apresentou preferência global pela ruptura C–Cl.

Segundo a comparação apresentada no presente trabalho, essa razão encontra-se próxima do valor experimental de aproximadamente 2:1 reportado por Che *et al*. (2018). A proximidade entre os resultados teóricos e experimentais indica que as simulações reproduzem adequadamente a tendência global de formação preferencial do fragmento associado à ruptura da ligação C–Cl. A Tabela 24 compara a seletividade de fotodissociação das ligações C–Cl e C–Br obtida nas simulações de dinâmica não adiabática com a razão experimental reportada para o halotano.

Tabela 24. Comparação entre a seletividade de fotodissociação obtida pelas simulações e a razão experimental reportada para o halotano.

Resultado	Dissociação C–Cl	Dissociação C–Br	Razão C–Cl:C–Br
Simulações de DSMH	22	10	2,20:1
Resultado experimental reportado	—	—	Aproximadamente 2:1

Nota: a razão teórica foi calculada considerando conjuntamente os eventos de dissociação observados nas trajetórias iniciadas em S_1 e S_4. O valor experimental corresponde à razão de formação dos canais associados ao cloro e ao bromo apresentada na literatura citada.

Os resultados mostram que a fotodissociação do halotano não é governada exclusivamente pela força relativa das ligações C–Cl e C–Br. A seletividade observada emerge da interação entre o estado eletrônico inicialmente populado, a evolução nuclear e o acesso às diferentes regiões das superfícies eletrônicas dissociativas. Dessa forma, mesmo sendo energeticamente mais forte que a ligação C–Br, a ligação C–Cl pode apresentar elevada participação nos processos de fragmentação quando a dinâmica eletrônica favorece o acesso à coordenada dissociativa correspondente.

A razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1 obtida no conjunto de trajetórias representa, portanto, o resultado combinado dessa dinâmica, sendo determinada principalmente pelo elevado número de dissociações C–Cl observado nas

trajetórias iniciadas no estado S_4. Esse resultado apresenta uma concordância particularmente interessante com os dados experimentais de Che et al. (2020), que, na fotodissociação do halotano a 234 nm, determinaram uma razão de rendimento Cl/Br de aproximadamente 2, apesar da maior energia de dissociação da ligação C–Cl. Os autores atribuíram essa seletividade à interação não adiabática entre as superfícies dissociativas nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl), demonstrando que a preferência pelo canal de formação de Cl não pode ser explicada apenas pela resistência relativa das ligações químicas (CHE et al., 2020).

Essa interpretação também é consistente com os resultados de Saha et al. (2013), que demonstraram que a excitação do halotano em 234 nm acessa predominantemente a superfície repulsiva nσ*(C–Br), enquanto a formação de Cl pode ocorrer mediante transferência entre as superfícies eletrônicas associadas às coordenadas C–Br e C–Cl. Assim, a literatura experimental já indica que a competição entre esses dois canais é controlada pela topologia e pelo acoplamento das superfícies excitadas, e não simplesmente pela energia necessária para romper cada ligação (SAHA et al., 2013). Os resultados das trajetórias não adiabáticas obtidos nesta tese fornecem uma descrição dinâmica complementar desse comportamento, mostrando como a população de diferentes estados eletrônicos pode modificar significativamente a contribuição relativa de C–Br e C–Cl para a fotodissociação.

A proximidade entre a razão C–Cl:C–Br de 2,20:1 obtida nas simulações e a razão experimental Cl/Br de aproximadamente 2 observada por Che et al. (2020) constitui uma correspondência relevante entre os resultados teóricos e experimentais. Essa comparação deve, contudo, ser interpretada considerando as diferenças entre as condições de excitação experimental e o conjunto de trajetórias simuladas, especialmente porque, nesta tese, a razão global resulta da combinação das dinâmicas iniciadas em S_1 e S_4. Ainda assim, a concordância observada

reforça a capacidade das simulações de reproduzir a tendência experimental de favorecimento global do canal C–Cl e sustenta a importância dos efeitos não adiabáticos na determinação da seletividade de fotodissociação do halotano.

3.13.1 Relação entre energia de ligação e seletividade fotodinâmica

A preferência observada pela ruptura da ligação C–Cl não pode ser explicada apenas pela comparação das energias de dissociação das ligações no estado fundamental. Sob uma interpretação baseada exclusivamente na força das ligações, seria esperado que a ligação C–Br, associada a menor energia de dissociação, apresentasse maior propensão à ruptura. Entretanto, os resultados obtidos mostram comportamento distinto, evidenciando que a seletividade fotoquímica do halotano é determinada pela dinâmica desenvolvida nas superfícies eletronicamente excitadas.

Essa interpretação encontra suporte direto na literatura experimental. Saha et al. (2013), ao investigarem a fotodissociação do halotano em 234 nm, demonstraram que a excitação acessa uma superfície repulsiva de caráter nσ*(C–Br), a partir da qual podem ocorrer tanto a dissociação C–Br quanto processos de transferência para superfícies associadas à coordenada C–Cl. Posteriormente, Che et al. (2020) observaram experimentalmente que, embora a ligação C–Cl apresente maior energia de dissociação que C–Br, o rendimento de fragmentos de Cl foi aproximadamente duas vezes superior ao de Br. Esse comportamento foi atribuído à interação não adiabática entre as superfícies dissociativas nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl), demonstrando que a seletividade de ruptura não é determinada exclusivamente pela força relativa das ligações.

Os resultados das trajetórias obtidas nesta tese apresentam comportamento consistente com esse cenário. A população inicial do estado S_4 favoreceu particularmente a coordenada C–Cl: dos 22 eventos globais de ruptura dessa

ligação, 20 foram observados em trajetórias iniciadas em S_4, correspondendo a 90,9% de todas as dissociações C–Cl. Em contraste, os dez eventos de ruptura C–Br distribuíram-se igualmente entre os dois estados inicialmente populados, com cinco ocorrências em S_1 e cinco em S_4. Portanto, a mudança da seletividade observada ao se passar de S_1 para S_4 não decorre de um aumento generalizado da dissociação, mas principalmente da intensificação específica do canal C–Cl.

Esse resultado fornece uma interpretação dinâmica para a preferência global observada nas simulações. A excitação para S_4 modifica as condições eletrônicas e nucleares acessíveis à molécula, aumentando a probabilidade de evolução ao longo da coordenada dissociativa C–Cl, enquanto a ocorrência absoluta de ruptura C–Br permanece praticamente inalterada. Dessa forma, a seletividade emerge da interação entre o estado eletrônico inicialmente populado, a geometria molecular, o movimento nuclear e os acoplamentos entre as superfícies eletrônicas, em concordância com a interpretação não adiabática proposta experimentalmente para o halotano por Saha et al. (2013) e Che et al. (2020).

Uma concordância particularmente relevante é observada ao considerar a razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1 obtida nesta tese. Esse valor é próximo da razão experimental Cl/Br ≈ 2 determinada por Che et al. (2020) na fotodissociação a 234 nm. Embora as condições experimentais e computacionais não sejam diretamente equivalentes, especialmente porque a razão calculada nesta tese resulta da combinação das trajetórias iniciadas em S_1 e S_4, a proximidade entre os valores demonstra que as simulações reproduzem a tendência experimental de favorecimento global do canal C–Cl. Essa correspondência reforça a interpretação de que os efeitos não adiabáticos e o caráter das superfícies eletrônicas acessadas desempenham papel central na seletividade da fotodissociação do halotano.

3.13.2 Influência das propriedades eletrônicas e nucleares

A seletividade observada entre os canais C–Cl e C–Br demonstra que a fotodissociação do halotano não pode ser racionalizada exclusivamente a partir das propriedades das ligações no estado fundamental. Após a fotoexcitação, a dinâmica passa a ocorrer em superfícies de energia potencial eletronicamente excitadas, nas quais a redistribuição da densidade eletrônica e a população de estados com caráter antiligante podem alterar diretamente as forças atuantes sobre as coordenadas carbono–halogênio. Nessas condições, o destino da trajetória depende não apenas da ligação inicialmente perturbada, mas também das regiões das superfícies acessadas durante a evolução nuclear e dos acoplamentos não adiabáticos entre os estados eletrônicos.

As análises eletrônicas realizadas nesta tese indicam participação particularmente importante da coordenada C–Cl nas trajetórias iniciadas em S_4. Essa interpretação é sustentada conjuntamente pelo caráter das transições eletrônicas, pelos orbitais naturais de transição, pelas distribuições de buraco e elétron e pela evolução temporal das distâncias C–Cl e C–Br. Portanto, a maior frequência de ruptura C–Cl em S_4 não é atribuída à ocupação isolada de um determinado orbital, mas ao conjunto de alterações eletrônicas e nucleares que favorecem a evolução dessa coordenada para regiões dissociativas.

A estrutura eletrônica excitada do halotano descrita por Ferreira da Silva et al. (2015) fornece suporte para essa interpretação. Os autores combinaram cálculos ab initio, espectroscopia de fotoabsorção no ultravioleta de vácuo e espalhamento eletrônico e atribuíram bandas de absorção de baixa energia a transições envolvendo os pares não ligantes dos halogênios e orbitais antiligantes das respectivas ligações carbono–halogênio, incluindo σ^*(C–Br) ← nBr e σ^*(C–Cl) ← nCl. Esse resultado estabelece uma relação direta entre a natureza dos estados eletrônicos excitados e as coordenadas C–Br e C–Cl, demonstrando que

ambas podem participar da resposta dissociativa da molécula (FERREIRA DA SILVA et al., 2015).

A competição entre essas coordenadas foi investigada diretamente por Saha et al. (2013) na fotodissociação do halotano a 234 nm. Embora a excitação tenha sido associada inicialmente a uma superfície repulsiva nσ*(C–Br), os autores detectaram produtos provenientes das rupturas C–Br e C–Cl. A formação de cloro foi interpretada a partir de um cruzamento diabático entre as superfícies nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl), mostrando que a coordenada eletronicamente acessada no instante da excitação não determina, isoladamente, o canal final de fragmentação (SAHA et al., 2013).

Che et al. (2020) posteriormente confirmaram experimentalmente a competição entre esses canais na fotodissociação a 234 nm. Mesmo apresentando maior energia de dissociação que C–Br, a ligação C–Cl originou maior rendimento de fragmentos, com razão Cl/Br próxima de 2. Os autores relacionaram essa preferência à interação não adiabática entre as superfícies associadas a nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl), reforçando que a seletividade de fragmentação é determinada pela evolução do sistema nas superfícies excitadas, e não simplesmente pela resistência relativa das ligações no estado fundamental (CHE et al., 2020).

Os resultados obtidos nesta tese são consistentes com esse cenário. A frequência de dissociação C–Cl aumentou de 3,0% nas trajetórias iniciadas em S_1 para 27,8% em S_4, enquanto a ruptura C–Br permaneceu praticamente constante, variando de 7,6% para 6,9%. Assim, a mudança do estado eletrônico inicialmente populado não promoveu uma intensificação generalizada da fragmentação, mas alterou seletivamente a participação da coordenada C–Cl. Esse resultado indica que as trajetórias iniciadas em S_4 acessam com maior frequência regiões da dinâmica eletrônica e nuclear capazes de conduzir à ruptura definitiva dessa ligação.

Essa interpretação não implica, entretanto, uma correspondência direta entre S_1 ou S_4 e uma única superfície nσ*(C–Br) ou nσ*(C–Cl). O caráter eletrônico dos estados pode variar à medida que a geometria evolui e a população é transferida entre diferentes superfícies durante os eventos não adiabáticos. Dessa forma, a seletividade observada deve ser compreendida a partir da evolução conjunta das populações eletrônicas, do caráter dos estados e das coordenadas nucleares ao longo de cada trajetória.

Fatores nucleares, como as diferentes massas de Cl e Br, também participam dessa evolução, mas não fornecem isoladamente uma explicação para a seletividade observada. A resposta de cada coordenada resulta das forças determinadas pela superfície eletrônica instantaneamente ocupada, da geometria e das velocidades nucleares, da redistribuição da energia vibracional e dos eventos de transição não adiabática. A diferença de massa entre os halogênios constitui, portanto, apenas um dos componentes dessa dinâmica acoplada.

Os resultados desta tese acrescentam uma descrição explícita da dependência da seletividade com o estado eletrônico inicial. Enquanto S_1 apresentou razão C–Cl:C–Br de 0,40:1, com predominância relativa da ruptura C–Br, S_4 apresentou razão de 4,00:1, invertendo a seletividade em favor de C–Cl.

A alteração de dez vezes nessa razão demonstra que a escolha do estado inicialmente populado modifica profundamente a distribuição dos canais de fragmentação. Em conjunto com os resultados experimentais de Saha et al. (2013), Ferreira da Silva et al. (2015) e Che et al. (2020), essa observação reforça uma descrição da fotodissociação do halotano na qual a seletividade C–Br/C–Cl emerge da interação entre caráter eletrônico, acoplamento não adiabático e evolução nuclear nas superfícies excitadas.

3.13.3 Importância do quarto estado excitado

A análise em função do estado eletrônico inicialmente populado mostrou que S_4 exerce papel determinante na origem da seletividade global observada para os canais de fotodissociação. Entre as 32 trajetórias que resultaram em dissociação, 25 foram iniciadas em S_4, correspondendo a 78,1% de todos os eventos de ruptura, enquanto apenas sete, 21,9%, tiveram origem em trajetórias iniciadas em S_1.

Essa contribuição torna-se ainda mais evidente quando as dissociações C–Cl e C–Br são analisadas separadamente. Das 22 rupturas C–Cl observadas no conjunto total, 20 ocorreram em trajetórias iniciadas em S_4, correspondendo a 90,9% desse canal. Em contraste, as dez dissociações C–Br distribuíram-se igualmente entre os dois estados, com cinco eventos em S_1 e cinco em S_4. Portanto, a predominância global de C–Cl não resulta de uma contribuição uniforme dos dois conjuntos de dinâmica, mas é determinada principalmente pelo aumento seletivo desse canal nas trajetórias iniciadas no quarto estado excitado.

Tabela 25. Contribuição dos estados eletrônicos iniciais para os eventos globais de dissociação.

Estado inicial	Dissociações C–Cl	Dissociações C–Br	Total de dissociações	Participação no total dissociativo
S_1	2	5	7	21,9%
S_4	20	5	25	78,1%
Total	22	10	32	100,0%

Nota: a participação no total dissociativo foi calculada dividindo-se o número de dissociações.

Quando apenas S_1 é considerado, a razão C–Cl–Br é de 0,40:1, caracterizando predominância relativa da ruptura C–Br. A inclusão das trajetórias iniciadas em S_4 modifica substancialmente essa distribuição, uma vez que nesse estado a razão alcança 4,00:1. Como consequência, a combinação dos dois conjuntos resulta na razão global C–Cl–Br de 2,20:1. Assim, a preferência global

por C–Cl emerge principalmente da dinâmica iniciada em S_4 e não constitui uma característica uniforme de todas as condições de excitação consideradas.

Esse comportamento é compatível com a conhecida dependência da seletividade C–Br/C–Cl em relação à evolução eletrônica do halotano. Saha et al. (2013), ao investigarem a fotodissociação em aproximadamente 234 nm, associaram a preparação inicial a uma superfície repulsiva nσ*(C–Br) e observaram predominância do canal de Br, mas também formação de Cl, atribuída a um cruzamento diabático para uma superfície nσ*(C–Cl). Esse resultado demonstrou que a superfície inicialmente acessada não determina de forma exclusiva a ligação posteriormente rompida, uma vez que a evolução eletrônica pode transferir população entre caminhos dissociativos distintos.

Che et al. (2020) posteriormente observaram, também em 234 nm, competição entre os canais de formação de Cl e Br e uma razão Cl/Br próxima de 2. A predominância de Cl foi relacionada à interação não adiabática entre superfícies associadas às coordenadas C–Br e C–Cl. Nesse sentido, a razão global C–Cl–Br de 2,20:1 obtida nas presentes trajetórias apresenta concordância qualitativa com essa tendência experimental, embora uma comparação quantitativa direta deva considerar as diferenças entre as condições experimentais e o protocolo de dinâmica não adiabática empregado neste trabalho.

Os resultados permitem ainda identificar a origem dessa concordância dentro do conjunto simulado. Enquanto C–Br permaneceu acessível com frequência semelhante em S_1 e S_4, a participação de C–Cl aumentou de 3,0% para 27,8% das trajetórias quando o estado inicial foi alterado de S_1 para S_4. Consequentemente, 90,9% de todas as rupturas C–Cl tiveram origem no conjunto iniciado em S_4. Esse comportamento indica que a preparação eletrônica inicial influencia de maneira particularmente pronunciada o acesso às regiões da dinâmica associadas à coordenada C–Cl.

A influência de S_4 não deve, contudo, ser atribuída simplesmente à sua maior energia em relação a S_1. Durante a dinâmica não adiabática, a evolução nuclear ocorre simultaneamente às transições entre estados eletrônicos, de modo que a geometria e as velocidades nucleares adquiridas nos estágios iniciais podem influenciar as regiões das superfícies posteriormente acessadas. Os resultados sugerem, portanto, um efeito de memória da preparação eletrônica inicial: embora as trajetórias possam posteriormente transferir população para estados de menor energia, a evolução iniciada em S_4 encontra-se associada a uma probabilidade substancialmente maior de acesso à coordenada dissociativa C–Cl.

Assim, tem-se que S_4 desempenha papel central na origem da seletividade global observada nas simulações. Sua contribuição não decorre de um aumento generalizado de todos os processos dissociativos, mas da amplificação específica do canal C–Cl, enquanto a frequência de ruptura C–Br permanece praticamente inalterada. Esse resultado reforça uma descrição da fotodissociação do halotano na qual a seletividade final emerge da combinação entre preparação eletrônica inicial, evolução nuclear e acoplamentos não adiabáticos entre as superfícies associadas às diferentes coordenadas carbono–halogênio.

3.13.4 Alcance e limitações da comparação

A comparação com os dados experimentais fornece suporte adicional à seletividade C–Cl/C–Br observada nas trajetórias. Na fotodissociação do halotano a 234 nm, Che et al. (2020) determinaram uma razão de rendimento Cl/Br próxima de 2:1, indicando maior formação de fragmentos de cloro apesar da maior energia de dissociação da ligação C–Cl em relação à C–Br. Os autores relacionaram esse comportamento à interação não adiabática entre superfícies associadas às coordenadas nσ*(C–Br) e nσ*(C–Cl). No presente trabalho, a razão entre os eventos de dissociação C–Cl e C–Br foi de 2,20:1, apresentando, portanto,

concordância com a tendência de favorecimento do canal C–Cl observada experimentalmente.

A preferência por C–Cl também foi observada em condições de maior energia de excitação. Yokoyama et al. (1997), ao investigarem a fotodissociação do halotano a 157 nm, determinaram uma razão de ramificação Cl de aproximadamente 1:0,75, equivalente a Cl/Br ≈ 1,33. Esse resultado mostra que, mesmo em uma região distinta do espectro, a ruptura C–Cl pode competir favoravelmente com C–Br. A comparação entre 157 e 234 nm evidencia, entretanto, que a magnitude dessa seletividade não permanece constante com as condições de excitação.

Essa dependência da seletividade em relação à dinâmica eletrônica também foi investigada por Saha et al. (2013). Na fotoexcitação do halotano a 234 nm, os autores consideraram a preparação inicial de uma superfície repulsiva associada à transição σ*(C–Br) ← n(Br) e avaliaram a possibilidade de cruzamento diabático para uma superfície nσ*(C–Cl), demonstrando que a competição entre C–Br e C–Cl deve ser interpretada considerando a comunicação entre diferentes superfícies eletrônicas durante a evolução molecular.

A proximidade entre a razão C–Cl–Br de 2,20:1 obtida nas trajetórias e a razão experimental Cl/Br ≈ 2:1 determinada por Che et al. (2020) constitui uma concordância relevante entre as tendências teórica e experimental. Essa comparação, entretanto, não representa uma equivalência quantitativa estrita. Nas simulações, a razão de 2,20:1 é obtida a partir da contagem de trajetórias que culminaram em ruptura C–Cl ou C–Br, enquanto experimentalmente a razão Cl/Br corresponde ao rendimento relativo dos fotofragmentos detectados. Além disso, devem ser consideradas as diferenças na preparação eletrônica inicial, nas condições de excitação, na amostragem das trajetórias e nos próprios observáveis empregados em cada abordagem.

Outro aspecto importante é que a razão global de 2,20:1 das simulações resulta da combinação de comportamentos distintos para S_1 e S_4. Em S_1, a razão C–Cl–Br foi de 0,40:1, indicando predominância relativa de C–Br, enquanto em S_4 essa relação aumentou para 4,00:1, favorecendo fortemente C–Cl. Assim, a concordância da razão global com o resultado experimental de Che et al. (2020) não implica que todos os estados eletrônicos simulados reproduzam individualmente a mesma seletividade. Ao contrário, ela emerge da contribuição conjunta de trajetórias com diferentes preparações eletrônicas iniciais.

Os resultados experimentais disponíveis reforçam essa interpretação dinâmica. A razão Cl de aproximadamente 1:0,75 observada a 157 nm por Yokoyama et al. (1997) e a razão Cl/Br próxima de 2 obtida a 234 nm por Che et al. (2020) mostram que a participação relativa dos dois canais pode variar com as condições de fotoexcitação. Da mesma forma, a análise de Saha et al. (2013) evidencia que o acesso inicial a uma superfície associada a C–Br não impede a evolução para regiões relacionadas à ruptura C–Cl.

A razão C–Cl–Br de 2,20:1 obtida neste trabalho deve ser interpretada como uma concordância qualitativa e semiquantitativa com a tendência experimental de favorecimento do canal C–Cl, particularmente com os resultados de Che et al. (2020), e não como reprodução direta de um rendimento experimental. Em conjunto, os resultados teóricos e experimentais sustentam uma descrição da fotodissociação do halotano na qual a seletividade entre C–Cl e C–Br depende das superfícies eletrônicas acessadas, dos acoplamentos entre elas e da evolução nuclear subsequente, não podendo ser prevista exclusivamente a partir das energias de dissociação das ligações no estado fundamental.

3.14 LIMITAÇÕES DA AMOSTRAGEM E ROBUSTEZ DA ANÁLISE MECANÍSTICA

A interpretação das frequências dos mecanismos fotodinâmicos deve considerar a composição do conjunto de trajetórias utilizado. Foram analisadas 138 trajetórias, sendo 66 iniciadas em S_1 e 72 em S_4. Embora os dois conjuntos definidos pelo estado eletrônico inicial apresentem tamanhos semelhantes, a distribuição entre os enantiômeros R e S foi acentuadamente desigual.

No conjunto iniciado em S_1, foram analisadas 52 trajetórias do R-halotano e 14 do S-halotano. Para S_4, foram consideradas 59 trajetórias do enantiômero R e 13 do enantiômero S. Dessa forma, o conjunto global foi constituído por 111 trajetórias do R-halotano e 27 do S-halotano, correspondendo, respectivamente, a 80,4% e 19,6% da amostragem total. A Tabela 26 apresenta a composição do conjunto de trajetórias segundo o estado eletrônico inicial e a configuração enantiomérica.

Tabela 26. Composição do conjunto de trajetórias segundo o estado eletrônico inicial e a configuração enantiomérica do halotano.

Estado inicial	Halotano-*R*	Halotano-*S*	Total
S_1	52	14	66
S_4	59	13	72
Total	111	27	138

Nota: os valores correspondem ao número de trajetórias classificadas mecanisticamente para cada combinação entre estado eletrônico inicial e configuração enantiomérica.

A assimetria entre os tamanhos das amostras R e S afeta diretamente a resolução das frequências percentuais calculadas para cada conjunto. Considerando globalmente os 111 casos do R-halotano, uma única trajetória corresponde a aproximadamente 0,9% da amostra desse enantiômero. Para o S-halotano, constituído por apenas 27 trajetórias, cada ocorrência individual representa aproximadamente 3,7%. Portanto, um único evento exerce influência

aproximadamente quatro vezes maior sobre as frequências percentuais calculadas para S do que para R.

Esse efeito torna-se ainda mais pronunciado quando os estados eletrônicos são analisados separadamente. Para o R-halotano em S_1, com 52 trajetórias, cada evento corresponde a aproximadamente 1,9% do conjunto, enquanto para o S-halotano, com 14 trajetórias, uma única ocorrência representa cerca de 7,1%. Em S_4, os valores correspondentes são aproximadamente 1,7% para as 59 trajetórias R e 7,7% para as 13 trajetórias S. A Tabela 27 apresenta o peso percentual aproximado de uma trajetória individual em cada subconjunto.

Tabela 27. Peso percentual aproximado de uma trajetória individual em cada subconjunto analisado.

Estado inicial	Enantiômero	Número de trajetórias	Contribuição de uma trajetória
$\boldsymbol{S_1}$	Halotano-*R*	52	1,9%
$\boldsymbol{S_1}$	Halotano-*S*	14	7,1%
$\boldsymbol{S_4}$	Halotano-*R*	59	1,7%
$\boldsymbol{S_4}$	Halotano-*S*	13	7,7%

Nota: a contribuição de uma trajetória foi calculada pela razão entre uma ocorrência e o número total de trajetórias do respectivo subconjunto.

Esses valores evidenciam que as frequências obtidas para o S-halotano apresentam maior sensibilidade à ocorrência ou ausência de poucos eventos. Nos subconjuntos formados por 13 ou 14 trajetórias, a inclusão de apenas uma trajetória adicional em determinada categoria modifica sua frequência em aproximadamente 7–8 pontos percentuais. Consequentemente, diferenças percentuais aparentemente expressivas entre R e S podem resultar de um número absoluto reduzido de eventos e devem ser avaliadas conjuntamente com suas contagens e com testes estatísticos apropriados.

Essa limitação, entretanto, não implica que todas as diferenças observadas entre os enantiômeros devam ser tratadas apenas como flutuações amostrais. Na comparação global, a dissociação ocorreu em 20 das 111 trajetórias do R-halotano, 18,0%, e em 12 das 27 trajetórias do S-halotano, 44,4%. O teste exato

de Fisher indicou associação estatisticamente significativa entre a configuração enantiomérica inicial e a ocorrência de dissociação, com $p \approx 0{,}009$. Para a inversão configuracional, observada em 28,8% das trajetórias R e 11,1% das trajetórias S, a diferença apresentou apenas uma tendência, com $p \approx 0{,}083$. Para a estabilização molecular, as frequências de 53,2% e 44,4%, respectivamente, não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Assim, a composição desigual da amostragem não invalida as diferenças identificadas, mas limita principalmente a precisão das estimativas associadas ao S-halotano. Os resultados permitem reconhecer uma associação entre a configuração enantiomérica inicial e a frequência global de dissociação dentro do conjunto estudado, enquanto as diferenças relacionadas à estabilização e à inversão configuracional permanecem menos conclusivas. A confirmação e a quantificação mais precisam de uma eventual estereosseletividade fotodinâmica exigirão conjuntos maiores e balanceados de trajetórias R e S, preferencialmente construídos a partir de condições iniciais equivalentes para os dois enantiômeros.

3.15 ROBUSTEZ DA COMPARAÇÃO ENTRE S_1 E S_4

A comparação entre os estados eletrônicos apresenta maior equilíbrio amostral, uma vez que foram analisadas 66 trajetórias iniciadas em S_1 e 72 em S_4. A proximidade entre os tamanhos desses conjuntos reduz o efeito do desbalanceamento amostral sobre as frequências relativas, tornando a comparação S_1/S_4 mais robusta que aquela realizada entre os enantiômeros R e S. Ainda assim, os resultados permanecem condicionados ao número finito de trajetórias disponíveis.

Em S_1, cada trajetória corresponde a aproximadamente 1,5% do conjunto, enquanto em S_4 uma trajetória representa cerca de 1,4%. A dissociação, entretanto, foi observada em sete das 66 trajetórias iniciadas em S_1, correspondendo a 10,6%, e em 25 das 72 trajetórias iniciadas em S_4, equivalentes

a 34,7%. A diferença de 24,1 pontos percentuais entre os dois estados é, portanto, muito superior à variação produzida pela ocorrência de um único evento em qualquer dos conjuntos. A comparação dessas proporções pelo teste exato de Fisher resultou em $p \approx 0{,}001$, evidenciando associação estatisticamente significativa entre o estado eletrônico inicialmente populado e a ocorrência global de dissociação no conjunto analisado.

A origem dessa diferença torna-se mais evidente quando os canais C–Cl e C–Br são considerados separadamente. Para C–Cl, apenas duas das 66 trajetórias iniciadas em S_1 resultaram em dissociação, correspondendo a 3,0%, enquanto 20 das 72 trajetórias iniciadas em S_4 apresentaram esse desfecho, equivalentes a 27,8%. Dessa forma, a frequência relativa de ruptura C–Cl aumentou aproximadamente 9,2 vezes entre S_1 e S_4. Além disso, 20 das 22 dissociações C–Cl identificadas em toda a amostragem, correspondentes a 90,9%, tiveram origem em trajetórias iniciadas em S_4. A associação entre o estado inicial e esse canal foi estatisticamente significativa, com $p \approx 4{,}6 \times 10^{-5}$.

A coordenada C–Br apresentou comportamento distinto. Foram registrados cinco eventos de dissociação em cada conjunto, correspondendo a 7,6% das trajetórias iniciadas em S_1 e 6,9% daquelas iniciadas em S_4. Portanto, não foi observada alteração relevante na participação desse canal com a mudança do estado eletrônico inicial. O aumento da fragmentação em S_4 não resulta, assim, de uma intensificação generalizada das rupturas carbono–halogênio, mas está concentrado principalmente na amplificação seletiva do canal C–Cl.

Essa interpretação encontra paralelo nos estudos experimentais da fotodissociação do halotano. Saha et al. (2013), empregando excitação próxima de 234 nm em feixe molecular e detecção REMPI-TOF-MS, identificaram átomos de Br e Cl nos estados fundamental e excitado por spin–órbita. A ruptura C–Br constituiu o canal predominante e foi associada à transição direta $\sigma^*(\text{C–Br}) \leftarrow n(\text{Br})$. A formação de Cl, por sua vez, foi interpretada por meio de um cruzamento

diabático da superfície nσ*(C–Br) inicialmente acessada para uma superfície repulsiva nσ*(C–Cl), demonstrando que o canal final de fragmentação pode ser determinado pela comunicação entre diferentes superfícies eletrônicas durante a evolução nuclear (SAHA et al., 2013).

Che et al. (2020), também empregando fotólise a 234 nm, investigaram a distribuição angular e de velocidades dos fragmentos Cl e Br provenientes de um feixe molecular focalizado de halotano. Apesar da maior energia necessária para a ruptura C–Cl, os autores observaram rendimento relativo Cl/Br próximo de 2 e relacionaram essa seletividade à interação não adiabática entre superfícies associadas às coordenadas C–Br e C–Cl (CHE et al., 2020).

A comparação com as presentes trajetórias revela um aspecto particularmente relevante. A razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1 aproxima-se da tendência experimental Cl/Br ≈ 2 observada por Che et al. (2020). Entretanto, essa razão global resulta da combinação de duas distribuições distintas: em S_1, C–Cl:C–Br = 0,40:1, enquanto em S_4 a razão aumenta para 4,00:1. Portanto, a concordância global com o experimento emerge da contribuição conjunta de estados iniciais que apresentam seletividades individuais diferentes.

A predominância relativa de C–Br em S_1 também apresenta correspondência qualitativa com o favorecimento desse canal observado por Saha et al. (2013). Essa aproximação, contudo, não permite identificar diretamente o estado S_1 das simulações com a superfície nσ*(C–Br) considerada naquele experimento. A numeração e o caráter dos estados eletrônicos dependem da geometria e do nível de teoria e podem se modificar ao longo da dinâmica não adiabática. A comparação deve, portanto, ser interpretada em termos de tendências de seletividade, e não como equivalência direta entre estados teóricos e superfícies experimentais.

A conclusão mais robusta da comparação entre S_1 e S_4 é que a mudança do estado eletrônico inicialmente populado altera seletivamente o acesso ao canal C–

Cl. Enquanto a frequência de ruptura C–Br permanece praticamente constante, 7,6% em S_1 e 6,9% em S_4, a dissociação C–Cl aumenta de 3,0% para 27,8%. A literatura experimental demonstra que a razão entre os canais Cl e Br não constitui uma propriedade fixa da molécula, mas depende das superfícies eletrônicas acessadas e da dinâmica subsequente. Os resultados desta tese fornecem uma descrição microscópica complementar desse comportamento, mostrando que diferentes preparações eletrônicas iniciais podem modificar substancialmente a competição entre as coordenadas C–Cl e C–Br durante a evolução não adiabática.

3.15.1 Robustez da razão C–Cl:C–Br

A seletividade global dos canais de dissociação foi determinada a partir dos 32 eventos de ruptura identificados no conjunto de trajetórias. Desses, 22 envolveram a ligação C–Cl e dez a ligação C–Br, resultando em uma razão C–Cl:C–Br de 2,20:1. Em termos relativos, 68,8% das dissociações ocorreram pela coordenada C–Cl e 31,3% pela coordenada C–Br. Assim, no conjunto amostrado, a ruptura C–Cl ocorreu aproximadamente 2,2 vezes mais frequentemente que a ruptura C–Br.

A interpretação dessa razão deve considerar, entretanto, o número finito de eventos dissociativos. Para a proporção de dissociações C–Cl, 22/32, o intervalo de confiança de 95% é de aproximadamente 51,4–82,0%, evidenciando a incerteza associada à amostragem. A razão C–Cl:C–Br também apresenta sensibilidade a pequenas alterações nas contagens: a inclusão de uma dissociação C–Br modificaria a razão de 2,20:1 para 2,00:1, enquanto a inclusão de uma dissociação C–Cl a elevaria para 2,30:1. Essas variações mostram que o valor numérico exato da razão deve ser interpretado com cautela, embora a tendência de maior participação do canal C–Cl permaneça preservada diante de alterações pontuais nas contagens.

A razão global de 2,20:1 apresenta ainda concordância semiquantitativa com a tendência experimental de favorecimento da formação de Cl observada por Che et al. (2020), que determinaram rendimento Cl/Br próximo de 2 na fotodissociação do halotano a 234 nm. Essa comparação não representa equivalência direta entre as grandezas, uma vez que a razão obtida nas simulações corresponde à contagem de trajetórias dissociativas, enquanto o valor experimental corresponde ao rendimento relativo dos fragmentos detectados. Ainda assim, ambos os resultados apontam para uma contribuição global mais elevada do canal associado à ligação C–Cl.

A origem dessa seletividade torna-se mais clara quando os eventos são separados de acordo com o estado eletrônico inicial. Das 22 dissociações C–Cl observadas, 20 tiveram origem em trajetórias iniciadas em S_4, correspondendo a 90,9% de todas as rupturas dessa ligação. Em contraste, os dez eventos C–Br distribuíram-se igualmente entre S_1 e S_4, com cinco ocorrências em cada conjunto. Portanto, a predominância global de C–Cl não decorre de uma pequena diferença distribuída uniformemente entre as trajetórias, mas está concentrada principalmente na dinâmica iniciada em S_4.

Esse resultado permite atribuir a S_4 um papel central na origem da seletividade global observada nas simulações. Enquanto a frequência de dissociação C–Br permanece praticamente inalterada com a mudança do estado inicial, a ruptura C–Cl aumenta de 3,0% em S_1 para 27,8% em S_4. Dessa forma, o favorecimento global do canal C–Cl emerge principalmente da maior acessibilidade dessa coordenada nas trajetórias iniciadas no quarto estado excitado, reforçando a influência da preparação eletrônica inicial sobre a competição entre os canais de fotodissociação do halotano.

3.15.2 Exclusividade das categorias mecanística

Os cálculos apresentados consideram cada trajetória como pertencente a uma única categoria final: estabilização molecular, dissociação ou inversão configuracional. Essa classificação mutuamente exclusiva foi adotada para que a soma das categorias correspondesse ao número total de trajetórias analisadas. Entretanto, essa definição não implica que apenas um fenômeno tenha ocorrido ao longo de cada dinâmica. Uma mesma trajetória pode apresentar alongamento acentuado de uma ligação, afastamento transitório do átomo de halogênio, reorganização geométrica e posterior recombinação antes de atingir seu desfecho final. Nesses casos, a classificação foi atribuída de acordo com o resultado estrutural final da trajetória, e não pela contagem individual de cada evento intermediário.

Essa distinção é fundamental para a interpretação das Tabelas 9 e 10. Os valores apresentados correspondem ao número de trajetórias que culminaram em cada classe mecanística e não ao número total de eventos elementares registrados durante sua evolução temporal. Dessa forma, alongamentos transitórios, afastamentos seguidos de recombinação ou reorganizações estruturais ocorridas dentro de uma trajetória não são contabilizados como novas trajetórias ou como dissociações adicionais. Uma análise baseada na contagem de todos esses eventos produziria, naturalmente, um número total superior às 138 trajetórias e responderia a uma questão diferente daquela abordada pelas frequências de destinos fotodinâmicos.

A classificação pelo desfecho final também facilita a comparação conceitual com os experimentos de fotodissociação do halotano, nos quais a seletividade é normalmente inferida a partir dos produtos detectados após a excitação. Saha et al. (2013) identificaram produtos contendo Br e Cl nos respectivos estados de spin–órbita após fotodissociação em aproximadamente 234 nm, enquanto Che et al. (2020) determinaram os rendimentos relativos dos canais

de formação de Cl e Br e obtiveram razão Cl/Br próxima de 2. Yokoyama et al. (1997), em condições de maior energia de excitação, também determinaram a razão de ramificação entre os canais Cl e Br a partir dos produtos da fotodissociação.

A dinâmica não adiabática, entretanto, fornece uma informação adicional que não é necessariamente acessível por meio da detecção dos fotofragmentos finais: a sequência microscópica de eventos que antecede o desfecho. Dessa forma, é possível distinguir uma trajetória em que o alongamento C–Br ou C–Cl evolui para separação definitiva daquela em que a mesma coordenada sofre uma excursão pronunciada e posteriormente retorna à região ligada. Quando essa recuperação da conectividade é acompanhada pela conversão R ↔ S, a trajetória é classificada como inversão configuracional, ainda que tenha apresentado temporariamente características associadas a uma coordenada dissociativa.

Essa definição é particularmente importante para a razão C–Cl:C–Br de 2,20:1 obtida neste trabalho. Os 22 eventos C–Cl e os dez eventos C–Br utilizados nesse cálculo correspondem exclusivamente às trajetórias cujo desfecho final foi a separação definitiva dos fragmentos. Excursões transitórias ao longo dessas coordenadas seguidas de recombinação, estabilização ou inversão configuracional não foram incluídas na razão de dissociação. Assim, a proximidade com a razão experimental Cl/Br ≈ 2 relatada por Che et al. (2020) deve ser interpretada como uma concordância na seletividade relativa dos canais dissociativos finais, e não como equivalência entre todas as etapas elementares observadas nas trajetórias e os eventos detectados experimentalmente.

O procedimento de classificação adotado pode ser formalmente definido da seguinte maneira: cada trajetória foi atribuída a um único desfecho estrutural final, estabilização molecular, dissociação ou inversão configuracional, de modo que essas categorias fossem mutuamente exclusivas e exaustivas. Os eventos intermediários de alongamento, separação transitória, recombinação e

reorganização estrutural foram preservados na análise mecanística individual das trajetórias, mas não foram contabilizados como categorias finais adicionais. Essa distinção permite comparar diretamente as frequências dos diferentes destinos fotoquímicos sem perder as informações referentes à sequência dinâmica que conduz a cada um deles.

3.15.3 Arredondamento das frequências percentuais

Os percentuais originalmente apresentados nas Tabelas 9 e 10 foram arredondados para valores inteiros. Consequentemente, a reconstrução das contagens absolutas a partir dessas porcentagens pode introduzir ambiguidades, especialmente nos mecanismos de baixa frequência. Por esse motivo, as análises quantitativas foram fundamentadas prioritariamente no número absoluto de trajetórias classificadas em cada mecanismo, utilizando-se as porcentagens como valores derivados dessas contagens.

Essa consideração é particularmente importante porque diferentes números absolutos podem produzir percentuais semelhantes após o arredondamento. Em um conjunto de 66 trajetórias, por exemplo, duas ocorrências correspondem a 3,03%, valor que pode ser apresentado como 3%, enquanto três ocorrências correspondem a 4,55%, podendo ser arredondadas para 5%. Dessa forma, a utilização isolada dos percentuais não permite, em todos os casos, recuperar inequivocamente o número original de eventos.

Para assegurar a rastreabilidade da análise, as contagens absolutas utilizadas na discussão mecanística devem corresponder diretamente aos registros das trajetórias classificadas, de modo que a soma das categorias reproduza os 66 casos iniciados em S_1 e os 72 casos iniciados em S_4. A partir dessas contagens, as

frequências relativas são calculadas pela razão entre o número de ocorrências de cada mecanismo e o número total de trajetórias do respectivo conjunto.

Na apresentação final dos resultados, os valores são expressos simultaneamente como número absoluto e frequência relativa, no formato n (%). Assim, um mecanismo observado em duas das 66 trajetórias é apresentado como 2 (3,0%), enquanto cinco ocorrências em 66 trajetórias correspondem a 5 (7,6%). Esse procedimento preserva a informação primária utilizada nos cálculos, reduz ambiguidades decorrentes do arredondamento e facilita a verificação das frequências apresentadas nas tabelas.

3.15.4 Alcance das conclusões

Com base no conjunto de trajetórias analisado, alguns resultados apresentaram suporte quantitativo mais consistente. A estabilização molecular constituiu o desfecho global mais frequente, sendo observada em 51,4% das 138 trajetórias. A ocorrência de dissociação apresentou forte dependência do estado eletrônico inicialmente populado, aumentando de 10,6% em S_1 para 34,7% em S_4. Essa diferença foi determinada principalmente pelo canal C–Cl, cuja frequência aumentou de 3,0% para 27,8%, enquanto a ruptura C–Br permaneceu praticamente constante, correspondendo a 7,6% em S_1 e 6,9% em S_4. Como consequência, a razão global entre os canais dissociativos foi C–Cl:C–Br = 2,20:1.

A inversão configuracional também constituiu um componente relevante da fotodinâmica, ocorrendo em 25,4% das trajetórias. Sua frequência foi maior no conjunto iniciado em S_1, 31,8%, em comparação com S_4, 19,4%, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística ao nível de 5%. Considerando conjuntamente os dois estados, 71,4% das inversões foram mediadas pela coordenada C–Br e 28,6% por C–Cl, evidenciando uma seletividade oposta àquela observada para os processos dissociativos. Enquanto C–Cl predominou nas trajetórias que evoluíram para separação definitiva dos

fragmentos, C–Br apresentou maior participação nos caminhos associados à recuperação da conectividade com inversão R ↔ S.

As comparações entre os enantiômeros R e S exigem interpretação mais cautelosa devido à assimetria da amostragem, constituída por 111 trajetórias do R-halotano e apenas 27 do S-halotano. Ainda assim, a diferença observada para a dissociação global não se restringiu a uma variação percentual: esse desfecho ocorreu em 18,0% das trajetórias R e em 44,4% das trajetórias S, apresentando associação estatisticamente significativa dentro do conjunto analisado. Esse resultado, entretanto, não permite estabelecer isoladamente uma estereosseletividade intrínseca da fotodissociação, uma vez que a menor amostragem do S-halotano produz maior incerteza nas frequências estimadas e as condições iniciais não foram balanceadas entre os dois enantiômeros. Para a inversão configuracional, observada em 28,8% das trajetórias R e 11,1% das trajetórias S, foi identificada apenas uma tendência de maior ocorrência no conjunto R.

A comparação entre S_1 e S_4 apresenta maior equilíbrio amostral e fornece a evidência mais direta da influência da preparação eletrônica inicial sobre a seletividade dos canais. A principal diferença está concentrada na coordenada C–Cl: 20 das 22 rupturas dessa ligação, correspondentes a 90,9%, ocorreram em trajetórias iniciadas em S_4. Em contraste, os dez eventos C–Br distribuíram-se igualmente entre S_1 e S_4. Dessa forma, a mudança do estado inicial não promoveu uma intensificação uniforme das rupturas carbono–halogênio, mas modificou seletivamente a acessibilidade do canal C–Cl.

Em síntese, os resultados demonstram que o estado eletrônico inicialmente populado exerce influência particularmente pronunciada sobre a seletividade de fotodissociação do halotano, sobretudo por meio da amplificação do canal C–Cl nas trajetórias iniciadas em S_4. Essa contribuição determina a razão global C–

Cl:C–Br de 2,20:1, que apresenta concordância semiquantitativa com a razão experimental Cl/Br próxima de 2:1 reportada para a fotodissociação do halotano.

A configuração enantiomérica inicial também apresentou associação com a distribuição de alguns desfechos, especialmente com a frequência global de dissociação, mas sua contribuição deverá ser investigada em conjuntos maiores e balanceados antes que uma estereosseletividade intrínseca possa ser estabelecida. Assim, os dados sustentam uma descrição da fotodinâmica na qual a seletividade final emerge da interação entre preparação eletrônica, evolução nuclear, acoplamentos não adiabáticos e coordenadas específicas de ruptura.

3.16 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS TEMPOS DE RELAXAÇÃO NÃO ADIABÁTICA

A análise temporal foi realizada para o subconjunto de 119 trajetórias que apresentaram informações eletrônicas e estruturais completas até a primeira chegada ao estado fundamental S_0. Esse conjunto corresponde a 86,2% das 138 trajetórias classificadas mecanisticamente, sendo composto por 56 trajetórias iniciadas em S_1 e 63 em S_4. Em relação aos conjuntos originais, foram incluídas 84,8% das trajetórias de S_1 e 87,5% das trajetórias de S_4, indicando proporções semelhantes de trajetórias disponíveis para a análise temporal nos dois estados iniciais.

Para cada trajetória, foi determinado o tempo de primeira chegada ao estado fundamental, t_{s0}, definido como o primeiro instante da dinâmica em que a população eletrônica alcançou S_0. Esse parâmetro permite caracterizar a escala temporal de acesso ao estado fundamental e investigar sua relação com o estado eletrônico inicialmente populado e com os diferentes desfechos estruturais. Dessa forma, a análise temporal das 119 trajetórias complementa a classificação mecanística realizada para o conjunto total de 138 simulações.

No conjunto analisado, o valor médio de t_{S0} foi de 986,66 fs, enquanto a mediana foi de 879,87 fs. O intervalo interquartil foi de 486,80 fs, indicando dispersão considerável entre as trajetórias. A diferença de aproximadamente 107 fs entre média e mediana, com a média deslocada para tempos superiores, sugere influência de uma fração de trajetórias com acesso mais tardio a S_0. Por esse motivo, a mediana e o intervalo interquartil constituem informações particularmente relevantes para a descrição da distribuição temporal, complementando o valor médio.

Tabela 28. Estatísticas descritivas do tempo de primeira chegada ao estado fundamental para o subconjunto de trajetórias completas de DSMH do halotano.

Parâmetro estatístico	**Resultado**
Número de trajetórias	119
Média de $\boldsymbol{t_{S_0}}$	986,66 fs
Mediana de $\boldsymbol{t_{S_0}}$	879,87 fs
Intervalo interquartil	486,80 fs

Nota: t_{S_0} corresponde ao primeiro instante em que a trajetória alcançou o estado eletrônico fundamental. O intervalo interquartil representa a amplitude ocupada pelos 50% centrais da distribuição.

A distribuição acumulada evidencia que o acesso muito rápido ao estado fundamental foi pouco frequente. Apenas duas das 119 trajetórias, correspondentes a 1,7%, alcançaram S_0 nos primeiros 500 fs. A maior concentração de eventos ocorreu posteriormente: 81 trajetórias, 68,1%, haviam atingido S_0 até 1 ps, enquanto esse número aumentou para 110 trajetórias, 92,4%, até 1,5 ps. Em 2 ps, 118 das 119 trajetórias, equivalentes a 99,2%, já haviam alcançado o estado fundamental pela primeira vez.

Tabela 29. Distribuição acumulada dos tempos de primeira chegada ao estado fundamental no subconjunto de 119 trajetórias completas.

Intervalo temporal	Número acumulado de trajetórias	Frequência acumulada
$t_{S_0} \leq 500$fs	2	1,7%
$t_{S_0} \leq 1,0$ps	81	68,1%
$t_{S_0} \leq 1,5$ps	110	92,4%
$t_{S_0} \leq 2,0$ps	118	99,2%

Nota: os valores representam a quantidade e a porcentagem acumulada de trajetórias que alcançaram S_0até cada limite temporal.

Esses resultados delimitam uma janela temporal bem definida para o acesso ao estado fundamental. Embora apenas 1,7% das trajetórias tenham atingido S_0 em até 500 fs, 68,1% o fizeram até 1 ps e 92,4% até 1,5 ps. Assim, a maior parte das trajetórias apresenta t_{s0} na escala subpicosegundo–picosegundo, com forte concentração dos eventos antes de 1,5 ps. A ocorrência de apenas uma trajetória com t_{s0} superior a 2 ps mostra que acessos substancialmente mais tardios ao estado fundamental constituem eventos raros dentro do conjunto analisado.

O parâmetro t_{s0} deve, contudo, ser interpretado especificamente como uma medida de primeira passagem ao estado fundamental, e não como um tempo de vida experimental de um estado excitado individual ou como prova de estabilização definitiva em S_0. Durante a evolução não adiabática, a trajetória pode percorrer diferentes estados eletrônicos antes dessa primeira chegada, de modo que t_{s0} representa o resultado acumulado da sequência de transições ocorridas ao longo da dinâmica.

Essa definição será particularmente importante na comparação subsequente entre S_1 e S_4 e entre os diferentes desfechos estruturais, permitindo verificar se determinadas condições iniciais ou caminhos mecanísticos estão associados a acessos mais rápidos ou mais lentos ao estado fundamental.

3.16.1 Influência do estado eletrônico inicial

A separação das trajetórias de acordo com o estado eletrônico inicialmente populado revelou diferenças na escala temporal de primeira chegada ao estado fundamental S_0. Entre as 119 trajetórias consideradas nessa análise, 56 foram iniciadas em S_1 e 63 em S_4, permitindo comparar conjuntos de tamanhos semelhantes.

Para as trajetórias iniciadas em S_1, o tempo médio de primeira chegada a S_0, t_{s0}, foi de 857,68 fs, com mediana de 831,49 fs. Para S_4, a média aumentou para 1101,31 fs e a mediana para 946,39 fs. A Tabela 30 apresenta a comparação dos valores de t_{s0} entre os dois estados eletrônicos iniciais.

Tabela 30. Comparação dos tempos de primeira chegada ao estado fundamental entre as trajetórias iniciadas em S_1 e S_4.

Estado inicial	Número de trajetórias	Média de t_{S_0}	Mediana de t_{S_0}
S_1	56	857,68 fs	831,49 fs
S_4	63	1101,31 fs	946,39 fs
Total	119	986,66 fs	879,87 fs

Nota: os resultados foram calculados para o subconjunto de trajetórias que apresentou evolução completa até a primeira chegada ao estado fundamental.

O tempo médio de primeira chegada a S_0 foi 243,63 fs maior para as trajetórias iniciadas em S_4, correspondendo a um aumento de aproximadamente 28,4% em relação à média obtida para S_1. A diferença também foi observada nas medianas, com aumento de 114,90 fs em S_4, equivalente a aproximadamente 13,8%. Dessa forma, tanto a média quanto a mediana indicam que as trajetórias iniciadas no quarto estado excitado tendem a alcançar S_0 mais tardiamente.

A diferença entre média e mediana fornece informação adicional sobre a distribuição temporal. Em S_1, a média excedeu a mediana em apenas 26,19 fs, enquanto em S_4 essa diferença foi de 154,92 fs. Esse comportamento é compatível com uma maior contribuição de trajetórias com valores elevados de t_{s0} no conjunto iniciado em S_4, que deslocam a média para tempos superiores. Assim, a diferença

entre S_1 e S_4 não parece estar restrita apenas ao valor central da distribuição, mas também à presença de trajetórias de relaxação mais lenta no conjunto iniciado no quarto estado excitado.

Mecanisticamente, esse comportamento indica que a preparação inicial em S_4 está associada a uma permanência mais prolongada no conjunto de estados excitados antes do primeiro acesso a S_0. Como as trajetórias iniciadas em S_4 também apresentaram maior frequência de dissociação, particularmente pela coordenada C–Cl, o maior t_{s0} sugere que parte desse conjunto percorre uma evolução eletrônica e nuclear mais prolongada antes de alcançar o estado fundamental. Entretanto, a relação entre maior t_{s0} e dissociação não deve ser estabelecida apenas a partir das médias por estado, sendo necessária a comparação direta dos tempos de primeira chegada entre as diferentes classes de desfecho estrutural.

A literatura disponível para o halotano caracteriza detalhadamente seus estados eletrônicos excitados e a competição entre as superfícies associadas às coordenadas C–Br e C–Cl, incluindo processos não adiabáticos relevantes para a fotodissociação, mas não fornece um tempo experimental diretamente equivalente ao t_{s0} definido nesta análise (SAHA et al., 2013; FERREIRA DA SILVA et al., 2015; CHE et al., 2020). Dessa forma, os valores obtidos nesta tese devem ser interpretados como tempos de primeira passagem ao estado fundamental determinados pelas trajetórias de Surface Hopping, e não como tempos de vida experimentais diretamente comparáveis aos observáveis desses estudos.

Em conjunto, os resultados indicam que o estado eletrônico inicialmente populado influencia não apenas a distribuição dos desfechos estruturais, mas também a escala temporal de acesso ao estado fundamental. As trajetórias iniciadas em S_4 apresentaram primeira chegada a S_0 mais tardia que aquelas iniciadas em S_1, com diferença mais pronunciada nas médias do que nas medianas,

sugerindo maior heterogeneidade temporal no conjunto correspondente ao quarto estado excitado.

3.16.2 Relação entre tempo de relaxação e dissociação

Os tempos de primeira chegada ao estado fundamental S_0 também foram analisados em função do destino estrutural das trajetórias. Entre as 119 trajetórias com informações completas para essa análise, 83 não apresentaram dissociação permanente, 23 evoluíram para dissociação C–Cl e 13 para dissociação C–Br. Essa classificação permite avaliar se os diferentes desfechos estruturais estão associados a escalas temporais distintas de acesso ao estado fundamental.

Tabela 31. Tempos de primeira chegada ao estado fundamental segundo o resultado estrutural das trajetórias.

Resultado estrutural	Número de trajetórias	Média de t_{S_0}	Mediana de t_{S_0}
Sem dissociação permanente	83	912,22 fs	831,49 fs
Dissociação permanente C–Cl	23	1125,70 fs	940,34 fs
Dissociação permanente C–Br	13	1215,95 fs	1206,42 fs

Nota: a classificação corresponde ao resultado estrutural final das 119 trajetórias completas. Os valores desta tabela não correspondem diretamente às contagens globais das 138 trajetórias apresentadas nas Tabelas 9 e 10.

As trajetórias sem dissociação permanente apresentaram o menor valor médio de t_{s0}, correspondente a 912,22 fs, com mediana de 831,49 fs. Para as trajetórias que evoluíram para dissociação C–Cl, a média aumentou para 1125,70 fs e a mediana para 940,34 fs. O maior tempo médio foi observado para a dissociação C–Br, com 1215,95 fs e mediana de 1206,42 fs.

Em relação às trajetórias sem dissociação permanente, o tempo médio de primeira chegada a S_0 aumentou 213,48 fs para aquelas que resultaram em ruptura C–Cl, correspondendo a aproximadamente 23,4%. Para as trajetórias com dissociação C–Br, o aumento foi de 303,73 fs, equivalente a aproximadamente 33,3%. As medianas apresentam a mesma ordenação, passando de 831,49 fs para as trajetórias não dissociativas para 940,34 fs em C–Cl e 1206,42 fs em C–Br.

A diferença entre média e mediana também fornece informações sobre a distribuição temporal de cada grupo. Para as trajetórias sem dissociação permanente, a média excede a mediana em 80,73 fs, enquanto para C–Cl essa diferença aumenta para 185,36 fs, sugerindo influência de algumas trajetórias com valores elevados de t_{s0}. Para C–Br, em contraste, média e mediana são próximas, com diferença de apenas 9,53 fs, indicando que os tempos mais elevados observados nesse grupo não decorrem exclusivamente de poucos valores extremos, mas caracterizam de maneira mais uniforme o pequeno conjunto de trajetórias dissociativas C–Br.

Os resultados revelam, portanto, uma associação entre o destino estrutural da trajetória e a escala temporal de primeira chegada ao estado fundamental. As trajetórias que não evoluíram para fragmentação atingiram S_0 mais rapidamente, enquanto os dois conjuntos dissociativos apresentaram valores de t_{s0} mais elevados, especialmente aqueles associados à ruptura C–Br. Esse comportamento é compatível com a possibilidade de que trajetórias que permanecem por mais tempo no conjunto de estados excitados disponham de uma janela temporal maior para desenvolver deslocamentos nucleares pronunciados ao longo das coordenadas carbono–halogênio antes do primeiro acesso a S_0.

Essa interpretação, entretanto, não implica que um valor elevado de t_{s0} seja, isoladamente, responsável pela dissociação. O destino estrutural emerge da evolução acoplada das populações eletrônicas e das coordenadas nucleares, incluindo o estado eletrônico ocupado em cada instante, as forças atuantes sobre C–Cl e C–Br, a geometria molecular, as velocidades nucleares e os eventos de transição não adiabática. Assim, os maiores valores de t_{s0} observados nas trajetórias dissociativas devem ser interpretados como uma característica associada a esses caminhos dinâmicos, e não como uma relação causal estabelecida entre permanência nos estados excitados e ruptura de ligação.

A distinção entre os canais C–Cl e C–Br também merece destaque. Embora C–Cl tenha sido o canal dissociativo mais frequente no conjunto global, as trajetórias que culminaram em ruptura C–Br apresentaram os maiores valores médios e medianos de t_{s0}. Portanto, frequência de dissociação e escala temporal de acesso a S_0 não seguem necessariamente a mesma tendência: C–Cl constitui o canal mais frequentemente acessado, enquanto C–Br, quando efetivamente dissocia, está associado no subconjunto analisado a trajetórias com primeira chegada mais tardia ao estado fundamental.

3.16.3 Relação entre tempo de relaxação e inversão de quiralidade

Entre as 119 trajetórias incluídas na análise temporal, 33 apresentaram inversão final do sinal do descritor quiral, enquanto 86 conservaram o sinal correspondente à configuração inicial. A comparação entre esses dois grupos permite avaliar se a ocorrência de inversão configuracional está associada a diferenças na escala temporal de primeira chegada ao estado fundamental S_0.

Tabela 32. Tempos de primeira chegada ao estado fundamental segundo o resultado estereoquímico final das trajetórias.

Resultado estereoquímico	Número de trajetórias	Média de t_{S_0}	Mediana de t_{S_0}
Sem inversão final	86	888,80 fs	831,49 fs
Com inversão final	33	1241,69 fs	1206,42 fs

Nota: a inversão final corresponde à mudança do sinal do descritor utilizado para acompanhar a configuração quiral ao término da trajetória.

A As trajetórias sem inversão final apresentaram t_{s0} médio de 888,80 fs e mediana de 831,49 fs. Para as trajetórias que terminaram com configuração oposta à inicial, a média aumentou para 1241,69 fs e a mediana para 1206,42 fs. Dessa forma, a inversão configuracional esteve associada a um aumento médio de 352,89 fs no tempo de primeira chegada a S_0, correspondente a aproximadamente 39,7% em relação ao conjunto sem inversão.

A diferença entre as medianas foi ainda mais pronunciada, alcançando 374,93 fs, equivalente a um aumento de aproximadamente 45,1%. A concordância entre o deslocamento da média e da mediana indica que a diferença não está restrita apenas à influência de poucas trajetórias com tempos excepcionalmente elevados. No conjunto analisado, as trajetórias que culminaram em inversão configuracional apresentaram, de maneira geral, primeira chegada mais tardia ao estado fundamental.

Esse comportamento é compatível com o mecanismo estrutural identificado nas trajetórias de inversão. A conversão R ↔ S envolve excursões pronunciadas ao longo das coordenadas C–Br ou C–Cl, acompanhadas por deformação da geometria ao redor do centro estereogênico e posterior recuperação da conectividade molecular. Uma evolução mais prolongada antes do primeiro acesso a S_0 pode ampliar a janela temporal disponível para que esses movimentos nucleares se desenvolvam e para que a reorganização espacial necessária à inversão seja alcançada antes da recombinação.

Entretanto, o maior valor de t_{s0} não deve ser interpretado como causa isolada da inversão configuracional. A mudança de configuração resulta da evolução acoplada das coordenadas nucleares e das populações eletrônicas, dependendo também da ligação envolvida, da geometria instantânea, das velocidades nucleares e da sequência de transições não adiabáticas percorrida pela trajetória. Assim, os valores mais elevados de t_{s0} devem ser considerados uma característica associada aos caminhos que culminam em inversão R ↔ S, e não um critério suficiente para determinar sua ocorrência.

A diferença temporal observada entre os dois grupos sugere, portanto, que a inversão configuracional está associada a trajetórias que permanecem por mais tempo fora do estado fundamental antes da primeira chegada a S_0. A confirmação estatística dessa associação, entretanto, requer a comparação das distribuições individuais de t_{s0} das 33 trajetórias com inversão e das 86 trajetórias sem inversão,

uma vez que médias e medianas isoladamente não permitem estabelecer significância estatística.

3.16.4 Síntese da Análise Estatística

A comparação dos tempos médios e medianos de primeira chegada a S_0 evidencia três tendências principais. Primeiramente, as trajetórias iniciadas em S_4 apresentaram acesso mais tardio ao estado fundamental que aquelas iniciadas em S_1, com médias de 1101,31 e 857,68 fs, respectivamente. Em segundo lugar, as trajetórias que evoluíram para dissociação permanente apresentaram valores de t_{s0} superiores aos observados no conjunto sem dissociação, sendo os maiores tempos registrados para o canal C–Br. Por fim, as trajetórias que culminaram em inversão configuracional apresentaram os maiores valores médios e medianos entre as comparações realizadas, com média de 1241,69 fs e mediana de 1206,42 fs.

Tabela 33. Síntese das principais estatísticas dos tempos de primeira chegada a $\boldsymbol{S_0}$.

Grupo analisado	Número de trajetórias	Média de t_{S_0}	Mediana de t_{S_0}
Conjunto total	119	986,66 fs	879,87 fs
Estado inicial $\boldsymbol{S_1}$	56	857,68 fs	831,49 fs
Estado inicial $\boldsymbol{S_4}$	63	1101,31 fs	946,39 fs
Sem dissociação permanente	83	912,22 fs	831,49 fs
Dissociação permanente C–Cl	23	1125,70 fs	940,34 fs
Dissociação permanente C–Br	13	1215,95 fs	1206,42 fs
Sem inversão final	86	888,80 fs	831,49 fs
Com inversão final	33	1241,69 fs	1206,42 fs

Nota: os grupos estruturais e estereoquímicos foram definidos com base no resultado final das trajetórias. Uma mesma trajetória é considerada separadamente nas comparações por estado inicial, dissociação e inversão.

A organização dos valores de t_{s0} mostra que os diferentes desfechos estruturais estão associados a escalas temporais distintas de acesso ao estado fundamental. As trajetórias sem dissociação permanente apresentaram média de 912,22 fs, enquanto aquelas que resultaram em ruptura C–Cl e C–Br apresentaram médias de 1125,70 e 1215,95 fs, respectivamente. De forma ainda mais pronunciada, as trajetórias com inversão configuracional apresentaram t_{s0} médio

de 1241,69 fs, aproximadamente 353 fs superior ao observado no conjunto sem inversão.

Essas diferenças são compatíveis com a hipótese de que trajetórias com primeira chegada mais tardia a S_0 disponham de uma janela temporal maior para desenvolver movimentos nucleares de grande amplitude antes do acesso ao estado fundamental. Alongamentos pronunciados das ligações C–Cl e C–Br, separação dos fragmentos e reorganização do centro estereogênico requerem evolução coordenada da geometria molecular e das populações eletrônicas, o que pode contribuir para os maiores valores de t_{s0} observados nos grupos dissociativos e configuracionalmente invertidos.

No entanto, t_{s0} não deve ser interpretado como variável causal isolada desses processos. A primeira chegada ao estado fundamental resulta da sequência completa de transições não adiabáticas percorrida pela trajetória e ocorre simultaneamente à evolução das coordenadas nucleares. Dessa forma, os valores apresentados na Tabela 33 evidenciam associações descritivas entre a escala temporal de acesso a S_0 e os diferentes destinos estruturais, cuja origem mecanística deve ser compreendida em conjunto com o estado eletrônico inicialmente populado, a evolução das ligações carbono–halogênio e os eventos de transferência de população entre os estados eletrônicos.

3.16.5 Limitações da Amostragem e Robustez das Análises

A interpretação conjunta dos resultados mecanísticos e temporais deve considerar que as duas análises foram realizadas a partir de conjuntos de trajetórias de tamanhos diferentes. A classificação dos desfechos fotodinâmicos foi efetuada para as 138 trajetórias disponíveis, enquanto a determinação do tempo de primeira chegada ao estado fundamental, t_{s0}, foi possível apenas para as 119 trajetórias que apresentaram informações eletrônicas e estruturais completas

até esse instante. Dessa forma, a análise temporal corresponde a 86,2% do conjunto global classificado.

Para a análise mecanística, foram consideradas 66 trajetórias iniciadas em S_1 e 72 em S_4. No subconjunto utilizado para a determinação de t_{s0}, permaneceram 56 trajetórias de S_1 e 63 de S_4, correspondendo, respectivamente, a 84,8% e 87,5% dos conjuntos originais de cada estado. Consequentemente, dez trajetórias de S_1 e nove de S_4 não foram incluídas na análise temporal. A proporção semelhante de trajetórias disponíveis nos dois estados indica que a redução do conjunto ocorreu de maneira relativamente equilibrada entre S_1 e S_4.

Tabela 34.Conjuntos de trajetórias empregados nas análises mecanísticas e temporais do halotano.

Tipo de análise	S_1	S_4	Total
Classificação dos mecanismos fotodinâmicos	66	72	138
Análise dos tempos de chegada a S_0	56	63	119
Trajetórias sem dados temporais completos	10	9	19

Nota: a classificação mecanística foi realizada para todas as trajetórias incluídas nas Tabelas 9 e 10. A análise temporal considerou apenas as trajetórias com evolução eletrônica e estrutural completa até a primeira chegada ao estado fundamental.

Essa distinção é essencial para a interpretação quantitativa dos resultados. As frequências globais de estabilização, dissociação e inversão configuracional, bem como a razão C–Cl–Br de 2,20:1, foram determinadas a partir do conjunto completo de 138 trajetórias. Em contraste, as médias e medianas de t_{s0} associadas ao estado eletrônico inicial, à dissociação e ao resultado estereoquímico foram calculadas exclusivamente para o subconjunto de 119 trajetórias completas.

Portanto, as contagens obtidas nesses dois níveis de análise não devem ser combinadas diretamente. As 138 trajetórias fornecem a base para estimar a distribuição global dos diferentes destinos fotodinâmicos, enquanto as 119 trajetórias permitem caracterizar a escala temporal de primeira chegada a S_0 dentro do subconjunto para o qual essa informação pôde ser determinada. Essa

separação preserva a rastreabilidade dos resultados e evita que diferenças de cobertura entre as análises sejam interpretadas como discrepâncias mecanísticas.

Embora o subconjunto temporal represente a maior parte da amostragem global, 86,2%, seus resultados devem ser interpretados especificamente dentro desse conjunto. A semelhança entre as frações de trajetórias preservadas para S_1, 84,8%, e S_4, 87,5%, favorece a comparação temporal entre os dois estados, mas não elimina a necessidade de distinguir as estatísticas de t_{s0} das frequências mecanísticas calculadas para as 138 trajetórias.

3.16.6 Representatividade do conjunto temporal

O subconjunto empregado na análise temporal correspondeu a 119 das 138 trajetórias classificadas mecanisticamente, representando 86,2% do conjunto total. Dessa forma, 13,8% das trajetórias não foram incluídas na avaliação de t_{s0} por não apresentarem informações eletrônicas e estruturais completas até a primeira chegada ao estado fundamental.

A proporção de trajetórias disponíveis para a análise temporal foi semelhante entre os dois estados eletrônicos iniciais. Para S_1, 56 das 66 trajetórias foram incluídas, correspondendo a 84,8% do conjunto original. Para S_4, foram consideradas 63 das 72 trajetórias, equivalentes a 87,5%. A diferença de apenas 2,7 pontos percentuais entre essas proporções indica que a redução da amostragem ocorreu de maneira relativamente equilibrada entre os dois estados.

Tabela 35. Representatividade das trajetórias completas em cada estado eletrônico inicial.

Estado inicial	Conjunto mecanístico	Subconjunto temporal	Representatividade
S_1	66	56	84,8%
S_4	72	63	87,5%
Total	138	119	86,2%

Nota: a representatividade corresponde à porcentagem das trajetórias classificadas mecanisticamente que também apresentaram dados temporais completos.

A similaridade entre as taxas de retenção de S_1 e S_4 reduz a possibilidade de que as diferenças observadas nos valores de t_{s0} sejam explicadas simplesmente por uma representação desigual dos estados eletrônicos no subconjunto temporal. Essa característica favorece a comparação entre os dois grupos, uma vez que ambos preservaram aproximadamente 85–88% das respectivas trajetórias originalmente classificadas.

No entanto, a representatividade numérica semelhante não garante, por si só, ausência de viés de seleção. As 19 trajetórias excluídas podem não constituir uma amostra aleatória do conjunto original e, caso estejam associadas preferencialmente a determinados desfechos estruturais ou regiões da dinâmica eletrônica, sua ausência poderá influenciar as distribuições temporais obtidas. Por esse motivo, as estatísticas de t_{s0} devem ser interpretadas especificamente como características do subconjunto de 119 trajetórias completas.

Ainda assim, a elevada cobertura global, correspondente a 86,2% das trajetórias, associada à retenção semelhante entre S_1 e S_4, indica que a análise temporal preserva a maior parte da amostragem mecanística e fornece uma base comparativa adequada para investigar as diferenças na escala temporal de primeira chegada ao estado fundamental entre os dois estados eletrônicos iniciais.

3.16.7 Desequilíbrio entre os enantiômeros

Outro aspecto relevante para a interpretação dos resultados é a distribuição desigual das trajetórias entre os enantiômeros R e S. No conjunto mecanístico global, foram consideradas 111 trajetórias do R-halotano e 27 do S-halotano, correspondendo, respectivamente, a 80,4% e 19,6% da amostragem total. Essa assimetria afeta diretamente a resolução das frequências calculadas para cada configuração enantiomérica.

No conjunto global do R-halotano, uma única trajetória corresponde a aproximadamente 0,9% da amostra desse enantiômero, enquanto, para o S-

halotano, cada trajetória representa aproximadamente 3,7%. Assim, a ocorrência ou ausência de um único evento exerce influência cerca de quatro vezes maior sobre as frequências percentuais calculadas para S do que para R.

Essa sensibilidade torna-se ainda mais pronunciada quando os estados eletrônicos iniciais são analisados separadamente. Em S_1, uma trajetória corresponde a aproximadamente 1,9% do conjunto R, constituído por 52 trajetórias, e a 7,1% do conjunto S, formado por 14 trajetórias. Em S_4, os valores correspondentes são 1,7% para as 59 trajetórias do R-halotano e 7,7% para as 13 trajetórias do S-halotano.

Tabela 36. Peso percentual aproximado de uma trajetória individual nos subconjuntos enantioméricos.

Estado inicial	Enantiômero	Número de trajetórias	Peso de uma trajetória
S_1	Halotano-*R*	52	1,9%
S_1	Halotano-*S*	14	7,1%
S_4	Halotano-*R*	59	1,7%
S_4	Halotano-*S*	13	7,7%

Nota: o peso percentual foi calculado dividindo-se uma ocorrência pelo número total de trajetórias de cada subconjunto.

diferença entre os tamanhos amostrais implica que pequenas alterações no número absoluto de eventos podem produzir variações percentuais expressivas, particularmente nos subconjuntos do S-halotano. Nos conjuntos constituídos por 13 ou 14 trajetórias, por exemplo, uma única ocorrência modifica a frequência relativa em aproximadamente 7–8 pontos percentuais. Dessa forma, diferenças entre R e S devem ser avaliadas considerando simultaneamente as frequências relativas, as contagens absolutas e a incerteza associada ao tamanho de cada amostra.

Essa cautela também possui fundamento físico. Em um ambiente aquiral e na ausência de perturbações quirais externas, os enantiômeros R e S apresentam superfícies de energia potencial energeticamente equivalentes. Consequentemente, diferenças sistemáticas entre suas respostas fotodinâmicas

não são esperadas apenas em razão da configuração absoluta. No presente conjunto de trajetórias, eventuais diferenças R/S podem resultar da amostragem desigual, das geometrias selecionadas como condições iniciais e da distribuição das velocidades nucleares, especialmente se os conjuntos de condições iniciais não forem construídos como pares especulares equivalentes.

Assim, as diferenças observadas entre R-halotano e S-halotano devem ser interpretadas no contexto específico da amostragem utilizada. A confirmação de uma estereosseletividade intrínseca exigiria conjuntos maiores e balanceados, preferencialmente gerados a partir de condições iniciais especularmente correspondentes para os dois enantiômeros, permitindo distinguir efeitos decorrentes da configuração molecular daqueles introduzidos pelo procedimento de amostragem.

3.16.8 Sensibilidade da razão de dissociação

A razão global entre os canais de dissociação foi determinada a partir de 22 eventos associados à ruptura C–Cl e dez eventos associados à ruptura C–Br, resultando em uma razão C–Cl:C–Br de 2,20:1. Assim, entre as 32 trajetórias dissociativas, a ocorrência do canal C–Cl foi aproximadamente 2,2 vezes superior à do canal C–Br.

Embora essa razão apresente proximidade com a seletividade experimental discutida anteriormente, seu valor foi obtido a partir de um número finito de eventos e, portanto, apresenta sensibilidade às contagens individuais. A inclusão hipotética de uma dissociação adicional C–Br reduziria a razão para 22/11 = 2,00:1, enquanto a inclusão de uma dissociação adicional C–Cl a elevaria para 23/10 = 2,30:1. Essas variações mostram que o valor numérico exato da razão deve ser interpretado considerando a dimensão da amostra dissociativa.

Apesar dessa sensibilidade, pequenas alterações nas contagens não modificam a tendência global de favorecimento do canal C–Cl. Mesmo nos dois

cenários considerados, a razão permanece igual ou superior a 2:1, indicando que a predominância observada não depende exclusivamente da ocorrência de um único evento adicional.

A origem dessa seletividade está concentrada principalmente nas trajetórias iniciadas em S_4. Das 22 dissociações C–Cl identificadas no conjunto global, 20 ocorreram nesse estado, correspondendo a 90,9% de todas as rupturas C–Cl. Além disso, a frequência desse canal aumentou de 3,0% em S_1 para 27,8% em S_4, enquanto a dissociação C–Br permaneceu praticamente constante entre os dois estados. Dessa forma, mesmo considerando a incerteza decorrente do número finito de eventos, permanece consistente a conclusão de que as trajetórias iniciadas em S_4 apresentam maior acesso aos caminhos dinâmicos que culminam na ruptura definitiva da ligação C–Cl.

3.16.9 Interpretação das médias e medianas

As análises temporais foram fundamentadas na comparação conjunta entre média e mediana dos tempos de primeira chegada ao estado fundamental, t_{s0}. A média é mais sensível à presença de trajetórias com valores elevados, enquanto a mediana representa o centro da distribuição com menor influência de observações extremas. A utilização simultânea dessas duas medidas permite, portanto, avaliar não apenas a escala temporal característica das trajetórias, mas também possíveis diferenças na forma das distribuições.

No conjunto total, o valor médio de t_{s0}, 986,66 fs, foi superior à mediana, 879,87 fs. Comportamento semelhante foi observado em diferentes subconjuntos analisados, sugerindo a presença de trajetórias com primeira chegada mais tardia a S_0, capazes de deslocar a média para valores superiores. Essa diferença entre média e mediana deve ser interpretada como um indício de assimetria temporal, cuja caracterização completa dependeria da análise da distribuição individual dos valores de t_{s0}.

A comparação entre os estados eletrônicos iniciais reforça essa interpretação. Para S_1, a média e a mediana foram de 857,68 e 831,49 fs, respectivamente, resultando em uma diferença de apenas 26,19 fs. Em S_4, entretanto, a média de 1101,31 fs excedeu a mediana de 946,39 fs em 154,92 fs. Assim, além de apresentar valores centrais mais elevados, o conjunto iniciado em S_4 mostrou maior separação entre média e mediana, compatível com maior heterogeneidade dos tempos de primeira chegada ao estado fundamental. Esse resultado, contudo, não implica que todas as trajetórias iniciadas em S_4 apresentem acesso mais tardio a S_0, mas indica maior contribuição de trajetórias com valores elevados de t_{s0} nesse conjunto.

Diferenças semelhantes foram observadas quando as trajetórias foram agrupadas de acordo com o destino estrutural. Os grupos associados à dissociação permanente e à inversão configuracional apresentaram valores médios e medianos de t_{s0} superiores aos observados nas trajetórias sem esses desfechos. Particularmente, as trajetórias com inversão final apresentaram média de 1241,69 fs e mediana de 1206,42 fs, enquanto aquelas sem inversão apresentaram 888,80 e 831,49 fs, respectivamente. A proximidade entre média e mediana no grupo com inversão indica que os valores elevados de t_{s0} não são explicados exclusivamente pela presença de poucas trajetórias extremas, mas caracterizam de forma mais geral esse subconjunto.

Dessa forma, as estatísticas descritivas evidenciam uma associação entre primeira chegada mais tardia a S_0 e trajetórias que apresentam maior reorganização estrutural, particularmente dissociação e inversão configuracional. Entretanto, média e mediana, isoladamente, não permitem estabelecer significância estatística nem relação causal entre o tempo de acesso ao estado fundamental e o destino estrutural. Essas diferenças devem ser interpretadas como tendências temporais do conjunto analisado, cuja confirmação quantitativa requer

a comparação das distribuições individuais de t_{s0} por testes estatísticos apropriados.

3.16.10 Classificação dos mecanismos

Os resultados apresentados nas Tabelas 9 e 10 foram organizados em categorias mecanísticas mutuamente exclusivas, correspondentes aos principais desfechos estruturais observados nas trajetórias: estabilização molecular, dissociação e inversão configuracional. Para que a soma das categorias correspondesse ao número total de trajetórias analisadas, cada trajetória foi classificada de acordo com seu desfecho estrutural final.

Essa classificação não implica, entretanto, que apenas um fenômeno tenha ocorrido durante a evolução temporal de cada trajetória. Uma mesma dinâmica pode apresentar alongamento pronunciado de uma ligação C–Br ou C–Cl, afastamento transitório do átomo de halogênio, posterior reaproximação e recuperação da conectividade molecular. Dependendo da reorganização geométrica ocorrida durante esse processo, a trajetória pode retornar à configuração inicial ou culminar em inversão R ↔ S.

Essa distinção é particularmente relevante para as categorias de estabilização e inversão configuracional. Uma trajetória classificada como inversão pode ter percorrido temporariamente regiões associadas ao alongamento ou à separação dos fragmentos antes da recombinação, enquanto uma trajetória classificada como estabilizada pode ter apresentado deformações estruturais de grande amplitude sem atingir dissociação definitiva. Esses eventos intermediários permanecem relevantes para a interpretação mecanística, embora não sejam contabilizados como desfechos adicionais.

As Tabelas 9 e 10 devem ser interpretadas como uma classificação dos destinos estruturais finais das trajetórias, e não como uma contagem exaustiva de todos os eventos elementares ocorridos durante a dinâmica. A análise dos

processos intermediários, como alongamento, separação transitória, recombinação e reorganização configuracional, complementa essa classificação e permite reconstruir os caminhos dinâmicos que conduzem a cada resultado final.

3.16.11 Robustez das principais conclusões

Os resultados apresentados nas Tabelas 9 e 10 foram organizados em categorias mecanísticas mutuamente exclusivas, correspondentes aos principais desfechos estruturais observados: estabilização molecular, dissociação e inversão configuracional. Para que a soma dessas categorias correspondesse ao número total de trajetórias analisadas, cada uma foi atribuída de acordo com seu desfecho estrutural final.

Essa organização não implica, entretanto, que apenas um fenômeno tenha ocorrido durante a evolução temporal de cada dinâmica. Uma mesma trajetória pode apresentar alongamento pronunciado de uma ligação C–Br ou C–Cl, afastamento transitório do átomo de halogênio, posterior reaproximação e recuperação da conectividade molecular. Dependendo da reorganização geométrica ocorrida durante esse processo, a molécula pode retornar à configuração inicial ou alcançar a configuração oposta, caracterizando a inversão $R \leftrightarrow S$.

Essa distinção é particularmente importante para as categorias de estabilização e inversão configuracional. Uma trajetória classificada como inversão pode ter percorrido temporariamente regiões associadas ao alongamento acentuado ou à separação transitória dos fragmentos antes da recombinação. De modo semelhante, uma trajetória classificada como estabilizada pode ter apresentado deformações estruturais de grande amplitude sem evoluir para dissociação definitiva. Esses eventos intermediários são considerados na interpretação mecanística das trajetórias, embora não sejam contabilizados como desfechos adicionais.

As Tabelas 9 e 10 representam a distribuição dos destinos estruturais finais das trajetórias, e não uma contagem exaustiva de todos os eventos elementares ocorridos durante a dinâmica. A análise dos processos intermediários, incluindo alongamento das ligações, separação transitória, recombinação e reorganização configuracional, complementa essa classificação e permite estabelecer os caminhos dinâmicos que conduzem aos diferentes desfechos observados.

3.17 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A FOTODINÂMICA DO HALOTANO

A análise conjunta das trajetórias de dinâmica molecular não adiabática permitiu caracterizar os principais desfechos estruturais da fotodinâmica do halotano após a excitação para S_1 e S_4. Os resultados mostram que a resposta fotoinduzida não pode ser racionalizada exclusivamente a partir das propriedades das ligações C–Cl e C–Br no estado fundamental, mas deve considerar conjuntamente o estado eletrônico inicialmente populado, a evolução das coordenadas nucleares e a sequência de transições não adiabáticas percorrida por cada trajetória.

No conjunto mecanístico de 138 trajetórias, a estabilização molecular constituiu o desfecho mais frequente, sendo observada em 71 casos, correspondentes a 51,4% do total. A inversão configuracional R ↔ S ocorreu em 35 trajetórias, equivalentes a 25,4%, enquanto a dissociação permanente foi identificada em 32 trajetórias, representando 23,2% da amostragem. Assim, embora a preservação ou recuperação da estrutura ligada tenha predominado globalmente, quase metade das trajetórias evoluiu para fragmentação ou alteração da configuração estereoquímica.

Tabela 37.Síntese dos resultados estruturais observados nas trajetórias de fotodinâmica do halotano.

Resultado estrutural	Número de trajetórias	Frequência global
Estabilização molecular	71	51,4%
Inversão de quiralidade	35	25,4%
Dissociação permanente	32	23,2%
Total	138	100,0%

Nota: a estabilização molecular compreende os casos em que a molécula permaneceu ligada ou retornou a uma configuração ligada após a excitação. A dissociação reúne os canais C–Cl e C–Br, enquanto a inversão inclui os mecanismos mediados por ambas as ligações carbono–halogênio.

A distribuição desses desfechos variou com o estado eletrônico inicialmente populado. Nas trajetórias iniciadas em S_1, a estabilização molecular ocorreu em 57,6% dos casos, a inversão configuracional em 31,8% e a dissociação em apenas 10,6%. Para S_4, a estabilização correspondeu a 45,8%, a inversão a 19,4% e a dissociação aumentou para 34,7%. Dessa forma, a principal diferença entre os dois conjuntos está associada ao aumento da fragmentação nas trajetórias iniciadas no quarto estado excitado.Tabela 38. Comparação global dos resultados estruturais nas trajetórias iniciadas em $\boldsymbol{S_1}$e $\boldsymbol{S_4}$.

Resultado estrutural	$\boldsymbol{S_1, N = 66}$	$\boldsymbol{S_4, N = 72}$
Estabilização molecular	38 (57,6%)	33 (45,8%)
Dissociação permanente	7 (10,6%)	25 (34,7%)
Inversão de quiralidade	21 (31,8%)	14 (19,4%)
Total	66 (100%)	72 (100%)

Nota: as porcentagens foram calculadas em relação ao número de trajetórias iniciadas em cada estado eletrônico.

A origem dessa diferença torna-se particularmente evidente quando os canais C–Cl e C–Br são considerados separadamente. Em S_1, foram observadas duas dissociações C–Cl e cinco C–Br, resultando em uma razão C–Cl–Br de 0,40:1. Em S_4, foram registradas 20 rupturas C–Cl e cinco C–Br, elevando essa razão para 4,00:1. Portanto, a mudança do estado inicial produziu uma inversão da seletividade dissociativa, enquanto a participação absoluta do canal C–Br permaneceu inalterada.

Considerando conjuntamente os dois estados, foram identificadas 22 dissociações C–Cl e dez C–Br, resultando em uma razão global C–Cl–Br de 2,20:1. Essa predominância global de C–Cl foi determinada principalmente pelas

trajetórias iniciadas em S_4, responsáveis por 20 das 22 rupturas dessa ligação, correspondentes a 90,9% do total de eventos C–Cl. Dessa forma, a seletividade global não representa um comportamento uniforme das trajetórias, mas emerge da contribuição desigual dos dois estados eletrônicos iniciais.

A inversão configuracional apresentou seletividade oposta à observada para a dissociação. Das 35 trajetórias que culminaram em conversão R ↔ S, 25 foram mediadas pela coordenada C–Br e dez por C–Cl, correspondendo, respectivamente, a 71,4% e 28,6%. Assim, enquanto C–Cl predominou nos caminhos que evoluíram para separação definitiva dos fragmentos, C–Br apresentou maior participação nas trajetórias em que o alongamento da ligação foi seguido pela recuperação da conectividade com reorganização do centro estereogênico. Essa oposição evidencia que dissociação e inversão configuracional representam desfechos concorrentes com seletividades distintas em relação às coordenadas carbono–halogênio.

As análises temporais, realizadas para o subconjunto de 119 trajetórias com informações eletrônicas e estruturais completas, complementaram essa descrição mecanística. O tempo médio de primeira chegada ao estado fundamental, t_{s0}, foi de 986,66 fs, com mediana de 879,87 fs. Apenas 1,7% das trajetórias alcançaram S_0 em até 500 fs, enquanto 68,1% o fizeram em até 1 ps, 92,4% em até 1,5 ps e 99,2% em até 2 ps. Dessa forma, a maior parte das trajetórias apresentou primeira chegada ao estado fundamental em uma janela temporal inferior a 1,5 ps.

A separação por estado inicial mostrou que as trajetórias iniciadas em S_4 apresentaram primeira chegada a S_0 mais tardia. O valor médio de t_{s0} foi de 1101,31 fs para S_4 e de 857,68 fs para S_1, enquanto as medianas foram de 946,39 e 831,49 fs, respectivamente. Esses resultados indicam que a preparação inicial em S_4 está associada, no subconjunto analisado, a uma escala temporal mais longa antes do primeiro acesso ao estado fundamental.

Os valores de t_{s0} também variaram em função do destino estrutural. As trajetórias sem dissociação permanente apresentaram média de 912,22 fs, enquanto aquelas que culminaram em ruptura C–Cl e C–Br apresentaram médias de 1125,70 e 1215,95 fs, respectivamente. A diferença mais pronunciada foi observada para a inversão configuracional: as trajetórias sem inversão apresentaram t_{s0} médio de 888,80 fs, enquanto aquelas com inversão atingiram 1241,69 fs. As medianas seguiram a mesma tendência, passando de 831,49 para 1206,42 fs.

Tabela 39. Síntese das relações entre o tempo de relaxação e os principais resultados estruturais.

Grupo analisado	Número de trajetórias	Média de t_{S_0}	Mediana de t_{S_0}
Estado inicial S_1	56	857,68 fs	831,49 fs
Estado inicial S_4	63	1101,31 fs	946,39 fs
Sem dissociação permanente	83	912,22 fs	831,49 fs
Dissociação permanente C–Cl	23	1125,70 fs	940,34 fs
Dissociação permanente C–Br	13	1215,95 fs	1206,42 fs
Sem inversão final	86	888,80 fs	831,49 fs
Com inversão final	33	1241,69 fs	1206,42 fs

Nota: t_{S_0} corresponde ao tempo de primeira chegada ao estado fundamental. Os resultados temporais foram calculados para o subconjunto de 119 trajetórias completas e devem ser interpretados separadamente das frequências mecanísticas obtidas para as 138 trajetórias.

A organização desses valores indica que os diferentes caminhos estruturais estão associados a escalas temporais distintas de acesso ao estado fundamental. Trajetórias dissociativas e, principalmente, aquelas que culminaram em inversão configuracional apresentaram valores médios e medianos de t_{s0} superiores aos observados nos respectivos grupos de comparação. Essa associação é compatível com a necessidade de evolução nuclear mais extensa para o desenvolvimento de alongamentos pronunciados, separação dos fragmentos ou reorganização do centro estereogênico. Entretanto, t_{s0} não deve ser interpretado como causa isolada desses processos, uma vez que o destino estrutural resulta da evolução acoplada das populações eletrônicas, das coordenadas nucleares e das transições não adiabáticas.

Em conjunto, os resultados revelam distribuições fotodinâmicas distintas para as trajetórias iniciadas em S_1 e S_4. O efeito mais pronunciado e quantitativamente sustentado da mudança do estado inicial está associado à dissociação, especialmente ao canal C–Cl, cuja frequência aumentou de 3,0% em S_1 para 27,8% em S_4. A ruptura C–Br, por outro lado, permaneceu praticamente constante entre os dois estados. Paralelamente, a inversão configuracional apresentou maior participação relativa em S_1 e esteve predominantemente associada à coordenada C–Br.

A razão global C–Cl–Br de 2,20:1 apresenta concordância semiquantitativa com o rendimento experimental Cl/Br próximo de 2:1 discutido anteriormente. Essa correspondência deve ser interpretada como concordância na tendência de favorecimento global do canal C–Cl, e não como equivalência quantitativa estrita entre a contagem de trajetórias dissociativas e o rendimento experimental de fotofragmentos. A análise por estado eletrônico demonstra ainda que essa razão global emerge da combinação de conjuntos com seletividades distintas, passando de 0,40:1 em S_1 para 4,00:1 em S_4.

Portanto, a fotodinâmica do halotano pode ser descrita como um processo multicanal no qual estabilização molecular, dissociação e inversão configuracional competem durante a evolução não adiabática. O destino final das trajetórias está associado à preparação eletrônica inicial, à sequência de transições entre os estados e à evolução específica das coordenadas C–Cl e C–Br. Nesse cenário, S_4 apresenta papel central no favorecimento do canal dissociativo C–Cl, enquanto C–Br participa mais frequentemente dos caminhos que culminam em recuperação da conectividade com inversão R ↔ S, evidenciando a estreita relação entre dinâmica eletrônica, movimento nuclear e seletividade estrutural na resposta fotoquímica do halotano.

3.18 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo permitiram construir uma descrição integrada da fotodinâmica do halotano, combinando análise espectroscópica, interpretação orbital, dinâmica molecular não adiabática e caracterização topológica das interações eletrônicas. De modo geral, os cálculos de TDDFT reproduziram satisfatoriamente as energias de excitação vertical e os comprimentos de onda experimentais, sustentando a adequação do protocolo eletrônico empregado para a descrição dos estados excitados considerados. Em particular, os estados S_1 e S_4 mostraram comportamentos fotodinâmicos distintos e constituíram os pontos de partida para a investigação dos diferentes destinos estruturais observados nas trajetórias.

A análise dos Orbitais Naturais de Transição e dos descritores de transferência de carga mostrou que a excitação eletrônica promove reorganizações distintas nos estados S_1 e S_4. Em S_1, a redistribuição da densidade eletrônica apresenta maior relação com a coordenada C–Br, enquanto em S_4 a reorganização eletrônica envolve de maneira mais distribuída os átomos de carbono, cloro e bromo. Essa diferenciação fornece uma base eletrônica para compreender por que a evolução não adiabática a partir desses estados pode acessar regiões distintas das superfícies de energia potencial. Dessa forma, a resposta fotoquímica do halotano não pode ser racionalizada apenas pela comparação estática entre as energias das ligações C–Cl e C–Br, mas deve considerar a natureza dos estados excitados, a evolução das coordenadas nucleares e os acoplamentos não adiabáticos estabelecidos durante a dinâmica.

Do ponto de vista mecanístico, as trajetórias revelaram caminhos distintos envolvendo as duas ligações carbono–halogênio. Em S_1, entre as trajetórias que efetivamente evoluíram para dissociação permanente, a ruptura C–Br foi mais frequente que a ruptura C–Cl. Em S_4, por outro lado, observou-se forte predominância da dissociação C–Cl. Nesse conjunto também foram identificados

caminhos distintos associados à eliminação do cloro, incluindo trajetórias caracterizadas pelo alongamento progressivo da ligação C–Cl e trajetórias nas quais movimentos das coordenadas C–Cl e C–Br participam conjuntamente da evolução estrutural antes da definição do produto final. Esses resultados evidenciam que a ruptura de uma determinada ligação emerge da evolução multidimensional do sistema e não exclusivamente de sua resistência intrínseca no estado fundamental.

A classificação global das 138 trajetórias reforça essa característica multicanal. A estabilização molecular constituiu o desfecho mais frequente, ocorrendo em 71 trajetórias, correspondentes a 51,4% do conjunto. A inversão configuracional R ↔ S foi observada em 35 trajetórias, equivalentes a 25,4%, enquanto 32 trajetórias, ou 23,2%, culminaram em dissociação permanente. Portanto, embora a preservação ou recuperação da estrutura ligada tenha constituído o resultado individual mais frequente, 48,6% das trajetórias apresentaram algum tipo de transformação estrutural definitiva, por fragmentação ou inversão configuracional.

A distribuição desses desfechos apresentou dependência acentuada do estado eletrônico inicial. Entre as 66 trajetórias iniciadas em S_1, 57,6% resultaram em estabilização molecular, 31,8% em inversão configuracional e apenas 10,6% em dissociação permanente. Para as 72 trajetórias iniciadas em S_4, a dissociação aumentou para 34,7%, enquanto a estabilização e a inversão corresponderam a 45,8% e 19,4%, respectivamente. Assim, a principal modificação associada à preparação inicial em S_4 foi o aumento da participação dos caminhos dissociativos.

Essa diferença foi particularmente pronunciada para a ligação C–Cl. Em S_1, foram observadas duas dissociações C–Cl e cinco C–Br, correspondendo a uma razão C–Cl:C–Br de 0,40:1. Em S_4, foram identificadas 20 rupturas C–Cl e cinco C–Br, elevando essa razão para 4,00:1. A frequência de dissociação C–Cl passou,

portanto, de 3,0% das trajetórias iniciadas em S_1 para 27,8% das iniciadas em S_4. Em contraste, a frequência de ruptura C–Br permaneceu praticamente inalterada, correspondendo a 7,6% em S_1 e 6,9% em S_4. Dessa forma, a mudança da seletividade dissociativa entre os dois conjuntos está relacionada principalmente ao aumento específico do canal C–Cl nas trajetórias iniciadas em S_4.

Considerando conjuntamente os dois estados eletrônicos, foram observadas 22 dissociações C–Cl e dez C–Br, resultando em uma razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1. Essa predominância global do canal C–Cl foi determinada principalmente pelo conjunto iniciado em S_4, responsável por 20 dos 22 eventos C–Cl, correspondentes a 90,9% dessas dissociações. Consequentemente, a razão global não representa uma seletividade uniforme em todas as condições iniciais, mas emerge da combinação de dois conjuntos de trajetórias com comportamentos dissociativos distintos.

Esse resultado apresenta concordância semiquantitativa com os experimentos de Che et al. (2020), realizados a 234 nm, nos quais o rendimento relativo de fragmentos Cl/Br foi aproximadamente 2. A comparação deve, entretanto, ser realizada com cautela, uma vez que a razão experimental corresponde ao rendimento de fotofragmentos sob condições específicas de preparação e detecção, enquanto o valor de 2,20:1 obtido neste estudo resulta da contagem dos desfechos dissociativos finais das trajetórias simuladas. Assim, a proximidade entre os valores sustenta principalmente a capacidade do modelo de reproduzir a tendência global de favorecimento do canal C–Cl, e não uma equivalência quantitativa estrita entre experimento e simulação.

Essa interpretação também permite reconciliar resultados aparentemente distintos encontrados na literatura. Saha et al. (2013), ao investigarem a fotodissociação do halotano em aproximadamente 234 nm, interpretaram a excitação inicial em termos de acesso a uma superfície repulsiva $n\sigma^*$(C–Br), com formação competitiva de fragmentos de Br e Cl. Che et al. (2020), posteriormente,

observaram rendimento Cl/Br próximo de 2 e relacionaram a competição entre os canais à interação não adiabática entre superfícies associadas às coordenadas C–Br e C–Cl. Os resultados obtidos nesta tese são compatíveis com um cenário no qual a seletividade final depende da região eletrônica inicialmente acessada e da evolução não adiabática subsequente, em vez de ser determinada exclusivamente pela ligação de menor energia de dissociação.

Além da fragmentação, a dinâmica revelou a ocorrência de inversão configuracional para ambos os enantiômeros e nos dois estados eletrônicos iniciais. Diferentemente da dissociação permanente, entretanto, a inversão apresentou preferência pela coordenada C–Br. Das 35 trajetórias que culminaram em conversão R ↔ S, 25, correspondentes a 71,4%, foram associadas à dinâmica da ligação C–Br, enquanto dez, ou 28,6%, envolveram predominantemente C–Cl. A razão C–Br:C–Cl para os processos de inversão foi, portanto, de 2,5:1, tendência oposta àquela observada para a dissociação permanente.

Essa oposição revela uma diferenciação mecanística importante entre as duas coordenadas carbono–halogênio. A dinâmica de C–Cl esteve mais frequentemente associada à separação definitiva dos fragmentos, especialmente nas trajetórias iniciadas em S_4, enquanto excursões pronunciadas ao longo da coordenada C–Br participaram com maior frequência de processos reversíveis nos quais ocorreu posterior recuperação da conectividade acompanhada de reorganização do centro estereogênico. Uma trajetória classificada como inversão pode, portanto, apresentar inicialmente alongamento acentuado ou separação transitória antes da reaproximação dos fragmentos e da recuperação da estrutura ligada com configuração oposta. Esses resultados mostram que dissociação e inversão configuracional constituem destinos concorrentes da dinâmica carbono–halogênio.

Os complexos transitórios e as interações não covalentes identificadas durante esses processos forneceram informações adicionais sobre os caminhos de

recombinação e reorganização estrutural. A análise conjunta das geometrias, das interações de van der Waals e do comportamento dos halogênios mostrou que a evolução fotoinduzida pode envolver movimentos de grande amplitude antes da definição do desfecho final. Dessa maneira, a fotodinâmica do halotano não se limita à competição entre canais de fragmentação, mas inclui caminhos capazes de preservar a conectividade molecular e simultaneamente modificar sua configuração estereoquímica.

As superfícies de energia potencial complementaram essa interpretação ao evidenciar regiões de forte interação entre estados eletrônicos ao longo das coordenadas relevantes. As regiões de quase degenerescência e os acoplamentos não adiabáticos permitem que a evolução nuclear seja acompanhada por redistribuição de população entre estados, conectando diferentes regiões das superfícies eletrônicas. Os caminhos associados à ruptura C–Br em S_1 e à maior participação de C–Cl em S_4 devem ser compreendidos como resultado da evolução acoplada entre estrutura nuclear e caráter eletrônico, e não como processos governados exclusivamente por uma única coordenada de ligação.

A análise temporal das trajetórias forneceu uma dimensão adicional a essa descrição. Entre as 138 trajetórias classificadas mecanisticamente, 119 apresentaram informações eletrônicas e estruturais completas para a determinação do tempo de primeira chegada ao estado fundamental, t_{s0}, correspondendo a 86,2% do conjunto global. Para essas trajetórias, o valor médio de t_{s0} foi de 986,66 fs e a mediana de 879,87 fs. Aproximadamente 68,1% alcançaram S_0 em até 1 ps, 92,4% em até 1,5 ps e 99,2% em até 2 ps, evidenciando que a primeira chegada ao estado fundamental ocorre predominantemente na escala subpicosegundo–picosegundo.

A preparação eletrônica inicial também esteve associada à escala temporal de acesso a S_0. As trajetórias iniciadas em S_1 apresentaram t_{s0} médio de 857,68 fs e mediana de 831,49 fs, enquanto aquelas iniciadas em S_4 apresentaram média de 1101,31 fs e mediana de 946,39 fs. A diferença média entre os dois conjuntos foi

de 243,63 fs, indicando primeira chegada mais tardia ao estado fundamental para as trajetórias inicialmente preparadas em S_4. Além disso, a maior diferença entre média e mediana observada em S_4 é compatível com maior heterogeneidade temporal e maior contribuição de trajetórias com valores elevados de t_{s0} nesse conjunto.

Os tempos de primeira chegada também apresentaram relação com o destino estrutural. As trajetórias sem dissociação permanente apresentaram t_{s0} médio de 912,22 fs, enquanto aquelas que culminaram em ruptura C–Cl e C–Br apresentaram médias de 1125,70 e 1215,95 fs, respectivamente. Em relação ao conjunto sem dissociação, esses valores correspondem a aumentos médios de 213,48 fs para C–Cl e 303,73 fs para C–Br. Dessa forma, embora C–Cl tenha constituído o canal dissociativo mais frequente, as trajetórias que culminaram em ruptura C–Br apresentaram, no subconjunto temporal, os maiores tempos médios e medianos entre os dois canais dissociativos.

A diferença temporal foi ainda mais pronunciada para a inversão configuracional. As trajetórias sem inversão final apresentaram média de t_{s0} de 888,80 fs e mediana de 831,49 fs, enquanto aquelas que culminaram em inversão apresentaram média de 1241,69 fs e mediana de 1206,42 fs. Isso corresponde a um aumento médio de 352,89 fs, ou aproximadamente 39,7%, e a uma diferença de 374,93 fs entre as medianas. A concordância entre o deslocamento da média e da mediana indica que os valores elevados de t_{s0} associados à inversão não decorrem exclusivamente da presença de poucas trajetórias temporalmente extremas.

Essas relações temporais são compatíveis com um cenário no qual os caminhos associados a maior reorganização estrutural apresentam primeira chegada mais tardia ao estado fundamental. Uma evolução mais extensa antes do primeiro acesso a S_0 pode proporcionar maior oportunidade para o desenvolvimento de alongamentos pronunciados das ligações carbono–halogênio,

afastamento e reaproximação dos fragmentos e reorganização espacial do centro estereogênico. Entretanto, essa associação não estabelece uma relação causal direta. O valor de t_{s0} é uma característica da evolução não adiabática e deve ser interpretado em conjunto com a sequência de estados eletrônicos visitados, as velocidades nucleares, a geometria instantânea e os movimentos desenvolvidos ao longo das coordenadas C–Cl e C–Br.

As análises complementares de QTAIM e RDG contribuíram para caracterizar eletronicamente as transformações estruturais observadas. A evolução dos pontos críticos e das regiões de interação não covalente acompanhou as alterações das ligações C–Br e C–Cl durante os caminhos selecionados, permitindo relacionar os movimentos nucleares observados nas trajetórias às mudanças na distribuição da densidade eletrônica. Em conjunto com a análise orbital e com a dinâmica não adiabática, essas ferramentas forneceram uma descrição complementar das etapas de enfraquecimento, separação, interação transitória e reorganização estrutural.

A distribuição desigual entre os enantiômeros R e S constitui, entretanto, uma limitação importante para a interpretação de eventuais diferenças estereoquímicas. Das 138 trajetórias, 111 correspondem ao R-halotano e 27 ao S-halotano. Dessa forma, uma única trajetória representa aproximadamente 0,9% do conjunto R e 3,7% do conjunto S. Quando os estados eletrônicos são analisados separadamente, esse efeito torna-se ainda maior: uma trajetória representa 7,1% do subconjunto S iniciado em S_1 e 7,7% daquele iniciado em S_4. Portanto, pequenas diferenças nas contagens absolutas podem produzir variações percentuais expressivas para o S-halotano.

Em um ambiente aquiral e na ausência de perturbações quirais externas, os enantiômeros R e S são energeticamente equivalentes. Assim, as diferenças observadas entre os dois conjuntos não devem ser atribuídas automaticamente a uma estereosseletividade intrínseca. Elas podem refletir o tamanho desigual das

amostras, diferenças nas geometrias selecionadas como condições iniciais e na distribuição das velocidades nucleares. A investigação quantitativa de possíveis diferenças intrínsecas entre R e S exigiria conjuntos maiores e balanceados, idealmente construídos a partir de condições iniciais especularmente correspondentes.

Também deve ser considerada a natureza da classificação mecanística utilizada. As categorias de estabilização, dissociação e inversão configuracional representam desfechos estruturais finais mutuamente exclusivos e não uma contagem exaustiva de todos os fenômenos ocorridos durante cada trajetória. Alongamentos pronunciados, separações transitórias e recombinações podem ocorrer antes do desfecho final e são fundamentais para a interpretação dos mecanismos, embora não sejam contabilizados como eventos independentes nas frequências globais. Essa distinção é particularmente importante para compreender os caminhos de inversão, nos quais uma excursão ao longo de C–Br ou C–Cl pode ser seguida pela recuperação da conectividade com configuração oposta.

Em conjunto, os resultados sustentam uma descrição da fotodinâmica do halotano como um processo multicanal e fortemente dependente da preparação eletrônica inicial. S_1 apresenta maior participação relativa de estabilização e inversão configuracional, com predominância de C–Br entre os poucos eventos dissociativos observados. S_4, por sua vez, está associado a aumento expressivo da frequência de dissociação, decorrente principalmente do crescimento do canal C–Cl, além de apresentar primeira chegada mais tardia a S_0 no subconjunto temporal analisado. Paralelamente, a preferência de C–Br nos processos de inversão demonstra que as mesmas coordenadas carbono–halogênio podem conduzir a destinos distintos dependendo da evolução eletrônica e nuclear da trajetória.

Os resultados obtidos neste trabalho, portanto, ultrapassam uma descrição baseada exclusivamente na ruptura da ligação mais fraca. A seletividade

fotoquímica emerge da interação entre o caráter dos estados excitados inicialmente acessados, a topologia das superfícies de energia potencial, os acoplamentos não adiabáticos, a evolução temporal da população eletrônica e os movimentos nucleares desenvolvidos ao longo das coordenadas C–Cl e C–Br. A razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1 constitui uma consequência dessa dinâmica competitiva e apresenta concordância semiquantitativa com o favorecimento experimental de Cl observado por Che et al. (2020), enquanto a análise estado-específica revela que esse valor global resulta da combinação de caminhos mecanísticos substancialmente distintos.

A combinação entre dinâmica molecular não adiabática, análise de Orbitais Naturais de Transição, descritores de transferência de carga, superfícies de energia potencial, QTAIM e RDG fornece uma abordagem integrada para investigar como a excitação eletrônica é convertida em movimento nuclear, reorganização molecular e ruptura de ligações. O protocolo empregado oferece, assim, uma base metodológica para estudos de fotodegradação de anestésicos halogenados e de outras espécies moleculares de interesse atmosférico em fase gasosa, além de contribuir para a compreensão da dinâmica fotoinduzida de sistemas quirais.

Por fim, fotodinâmica do halotano resulta da competição entre estabilização molecular, dissociação e inversão configuracional, e nenhum desses processos pode ser compreendido isoladamente a partir de uma única propriedade estática da molécula. A resposta final depende da preparação eletrônica inicial e da evolução acoplada dos graus de liberdade eletrônicos e nucleares. Essa perspectiva evidencia o caráter essencialmente dinâmico da seletividade fotoquímica e demonstra a capacidade das simulações não adiabáticas de revelar caminhos mecanísticos que não são diretamente acessíveis por uma descrição exclusivamente estática da estrutura eletrônica.

CAPÍTULO 4

4 QUANTIFICAÇÃO DA INTERFACE HIDROFÓBICA DO HALOTANO EM SOLUÇÃO AQUOSA VIA DINÂMICA MOLECULAR *AB INITIO*

ABSTRACT

Volatile halogenated organic compounds, widely used as inhalation anesthetics and present in different environmental contexts, exhibit physicochemical behavior and biological fate strongly influenced by their interactions with aqueous media. In this study, Car–Parrinello molecular dynamics (CPMD) simulations were employed to elucidate the role of water in the structural organization and intermolecular interaction pattern of halothane, a halogenated anesthetic characterized by low aqueous solubility and limited systemic biotransformation, since only about 5% of the administered dose is metabolized. Two systems were investigated: isolated halothane in the gas phase and halothane in aqueous solution containing 80 water molecules at 300 K. The simulated geometries were compared with X-ray diffraction data and high-level DFT calculations, confirming the reliability of the computational protocol and the structural stability of halothane under both conditions. The aqueous environment was characterized using radial distribution functions (RDF), mean residence time (MRT) analysis, and the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM). The RDF results revealed a weak first maximum around 2.16 Å and a poorly defined solvation shell, indicating low water organization around the solute. MRT analysis showed short-lived and highly transient water coordination, while QTAIM confirmed the absence of classical hydrogen bonds and the predominance of weak electrostatic and dispersive interactions. Taken together, these results

provide a molecular-level explanation for the low aqueous affinity of halothane, consistent with its reduced solubility in water and its tendency to partition preferentially into less polar environments. This behavior contributes to understanding its limited systemic biotransformation and its interactions in chemical, environmental, and biological systems.

Keywords: Halothane; Aqueous solvation; Car–Parrinello molecular dynamics

RESUMO

Compostos orgânicos halogenados voláteis, amplamente utilizados como anestésicos inalatórios e presentes em diferentes contextos ambientais, apresentam comportamento físico-químico e destino biológico fortemente influenciados por suas interações com meios aquosos. Neste estudo, simulações de dinâmica molecular de Car–Parrinello (CPMD) foram empregadas para elucidar o papel da água na organização estrutural e no padrão de interações intermoleculares do halotano, um anestésico halogenado caracterizado por baixa solubilidade aquosa e limitada biotransformação sistêmica, uma vez que apenas cerca de 5% da dose administrada é metabolizada. Foram investigados dois sistemas: o halotano isolado em fase gasosa e o halotano em solução aquosa contendo 80 moléculas de água a 300 K. As geometrias simuladas foram comparadas com dados de difração de raios X e cálculos DFT de alto nível, confirmando a confiabilidade do protocolo computacional e a estabilidade estrutural do halotano em ambas as condições. O ambiente aquoso foi caracterizado por meio das funções de distribuição radial de pares (FRDP), análise do tempo médio de residência (TMR) e Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM). Os resultados de FRDP revelaram um primeiro máximo pouco intenso em torno de 2,16 Å e uma camada de solvatação pouco definida, indicando baixa organização da água ao redor do soluto. A análise de TRM evidenciou coordenação curta e altamente transitória das moléculas de água, enquanto a QTAIM confirmou a ausência de ligações de hidrogênio clássicas e a predominância de interações eletrostáticas fracas e dispersivas. Em conjunto, esses resultados fornecem uma explicação molecular para a baixa afinidade aquosa do halotano, coerente com sua reduzida solubilidade em água e com sua tendência a particionar preferencialmente para ambientes menos polares, o que contribui para compreender sua limitada biotransformação sistêmica e seu comportamento em sistemas químicos, ambientais e biológicos.

Palavras-chave: Halotano; Solvatação aquosa; Dinâmica Molecular de Car–Parrinello

4.1 INTRODUÇÃO

Historicamente, os compostos orgânicos halogenados voláteis ocupam posição de destaque na química atmosférica, ambiental e bioquímica molecular devido à sua estabilidade química, mobilidade entre fases e capacidade de interagir com meios de polaridades distintas. Em sistemas naturais e biológicos, essas moléculas podem apresentar comportamentos diferentes conforme o ambiente ao qual estão expostas, incluindo água, membranas lipídicas e cavidades macromoleculares. Entre elas, o halotano (2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano) destaca-se por sua importância histórica como anestésico volátil e por seu interesse contínuo em estudos físico-químicos, farmacológicos e ambientais. Embora sua aplicação clínica tenha sido consolidada desde a década de 1950, a compreensão molecular de suas interações em meio aquoso ainda permanece limitada, dificultando uma descrição mais refinada de sua partição entre fases, de sua distribuição em sistemas biológicos e de seu comportamento em ambientes aquosos e interfaciais (GUPTA *et al*., 2026; JOHNSTONE, 1956; MICHIELSEN; HERREBOUT; VAN DER VEKEN, 2007; O'BRIEN, 2006; SUBBOTINA *et al*., 2010; VEMPARALA; DOMENE; KLEIN, 2010; VEMPARALA *et al*., 2006).

A relevância desse problema torna-se ainda mais evidente porque a solvatação é determinante para compreender o comportamento de solutos em sistemas reais. No caso do halotano, sua baixa afinidade pela fase aquosa é

coerente com sua solubilidade limitada em água, reportada em 4,07 g L^{-1}, e com seu caráter lipofílico, refletido por valores de logP próximos de 2,3 e por elevado coeficiente de partição em fase lipídica, da ordem de 220. Esses parâmetros são consistentes com sua estabilização termodinâmica menos favorável em água quando comparada a solventes orgânicos, bem como com sua tendência de partição para regiões lipídicas, domínios hidrofóbicos e ambientes interfaciais de sistemas biológicos. Embora o halotano seja absorvido pela via pulmonar durante a anestesia, apenas uma fração reduzida da dose administrada, frequentemente reportada em torno de 5%, é retida ou biotransformada no organismo, enquanto a maior parte é eliminada inalterada pela expiração. Assim, investigar, em nível molecular, como a água se organiza ao redor desse anestésico é essencial para compreender sua distribuição em meios heterogêneos, nos quais coexistem compartimentos aquosos, lipídicos e interfaciais (AERU, 2026; CHAMBERS *et al*., 1996; DENG; ROUX, 2004; KEEP *et al*., 2012; SHIVAKUMAR; DENG; ROUX, 2009; SUBBOTINA *et al*., 2010; VEMPARALA *et al*., 2006).

Do ponto de vista molecular, a solvatação aquosa do halotano é particularmente relevante porque não envolve, de forma predominante, a formação de ligações de hidrogênio clássicas entre o anestésico e a água. Sua estabilização em solução tende a ser governada por interações fracas e direcionais, associadas a contribuições eletrostáticas de baixa intensidade e forças dispersivas, cuja relevância depende da orientação e da proximidade das moléculas de solvente ao redor do soluto. Esse comportamento torna o sistema especialmente adequado para investigar regimes de solvatação fraca, nos quais a organização local da água, os tempos médios de residência e a natureza eletrônica das interações desempenham papel decisivo. Assim, o halotano constitui um modelo molecular apropriado para compreender como a água se reorganiza ao redor de um soluto de caráter lipofílico, moderadamente polar e quimicamente anisotrópico, marcado pela presença de átomos halogenados e de um hidrogênio ligado ao centro carbônico quiral (DOHNAL *et al*., 1996; DOM *et al*., 2009; LAAGE;

ELSAESSER; HYNES, 2017; MICHIELSEN; HERREBOUT; VAN DER VEKEN, 2007; OLEJNICZAK; GŁOWACKI; KATRUSIAK, 2009; SUBBOTINA *et al*., 2010; TKADLECOVÁ; HAVLÍČEK; DOHNAL, 1995).

Essa complexidade tem motivado estudos específicos sobre o comportamento do halotano em diferentes meios condensados. Subbotina *et al*. investigaram sua solvatação em água, metanol e *n*-hexano por meio de simulações moleculares baseadas em modelos aditivos e polarizáveis. Os autores destacaram que a partição de solutos hidrofóbicos entre fases distintas constitui um processo relevante para sistemas químicos e farmacológicos, especialmente no caso do halotano, cuja migração entre meio aquoso, solventes orgânicos e ambientes interfaciais está associada à sua polarizabilidade eletrônica e ao seu caráter lipofílico. Os resultados mostraram que, em solventes polares de elevada constante dielétrica, como água e metanol, tanto os modelos aditivos quanto os polarizáveis reproduzem adequadamente a energia livre de solvatação. Em contrapartida, em meios apolares, como o *n*-hexano, a inclusão explícita da polarização eletrônica torna-se essencial para descrever corretamente a termodinâmica do processo (SHIVAKUMAR; DENG; ROUX, 2009; SUBBOTINA *et al*., 2010; TU *et al*., 1998; VEMPARALA *et al*., 2006).

Além disso, estudos complementares em bicamadas lipídicas, micelas e interfaces água–lipídio reforçam que a localização e os efeitos estruturais do halotano dependem fortemente da composição, hidratação e organização molecular do meio. Vemparala *et al*. (2006) investigaram, por dinâmica molecular clássica (DMC), a partição do halotano de uma fase aquosa para uma bicamada hidratada de DOPC, um fosfolipídio zwiteriônico amplamente empregado como modelo de membrana celular. contendo feixes peptídicos α-helicoidais associados a subunidades do receptor nicotínico de acetilcolina. Os autores observaram que as moléculas de halotano migraram espontaneamente para a bicamada, ocupando preferencialmente regiões próximas às cabeças polares dos lipídios. Além disso,

uma molécula de halotano interagiu com o resíduo Tyr-277 da subunidade α, previamente identificado como sítio específico de ligação. Essa interação reduziu a dinâmica local da alça proteica e influenciou movimentos coletivos globais, sugerindo que o halotano pode modular a função proteica em nível molecular. Cálculos de dinâmica molecular direcionada também mostraram o perfil de energia livre do halotano ao atravessar a interface água-lipídio, reforçando sua tendência de partição para a membrana. Em conjunto, esses resultados indicam que o halotano não apenas se acumula em regiões interfaciais da bicamada, mas também altera propriedades locais dos lipídios e contatos peptídeo-lipídio, destacando a importância de compreender sua solvatação inicial em água antes da transferência para meios biomiméticos menos polares (CHAU *et al*., 2008; KOUBI *et al*., 2000, 2001, 2003; PERERA; ESSMANN; BERKOWITZ, 1996; TU *et al*., 1998; VEMPARALA *et al*., 2006; XAVIER *et al*., 2026).

A partir dessa perspectiva, abordagens quânticas de dinâmica molecular *ab initio* tornam-se particularmente relevantes, pois permitem descrever simultaneamente o movimento nuclear e a evolução da estrutura eletrônica ao longo da trajetória, oferecendo uma representação mais detalhada da reorganização do solvente e da natureza das interações intermoleculares. Embora estudos prévios de dinâmica molecular *ab initio* em água tenham se concentrado principalmente em sistemas fortemente hidratados, eles demonstram o potencial dessa abordagem para caracterizar a estrutura de hidratação, a dinâmica de troca do solvente e o comportamento eletrônico em solução. Assim, a aplicação da Dinâmica Molecular de Car–Parrinello ao estudo do halotano em água oferece uma oportunidade importante de preencher uma lacuna metodológica e conceitual, permitindo descrever não apenas a geometria média da camada de solvatação, mas também sua dinâmica temporal, a persistência das moléculas coordenadas e o perfil eletrônico das interações estabelecidas entre o anestésico e o solvente (CAMARGO *et al*., 2020; CAR; PARRINELLO, 1985; MARX;

HUTTER, 2009; RODRIGUES *et al*., 2021; TUCKERMAN, 2010; WILSON FILHO *et al*., 2025).

Diante desse panorama, este trabalho tem como objetivo investigar a solvatação aquosa do halotano por meio de simulações de dinâmica molecular *ab initio* do tipo Car–Parrinello, associadas a análises de função de distribuição radial, tempo médio de residência, QTAIM e caracterização das interações soluto-solvente na vizinhança imediata da molécula. Pretende-se, assim, elucidar a organização do solvente ao redor do anestésico, a natureza das interações intermoleculares predominantes e a dinâmica de troca das moléculas de água em sua primeira camada de solvatação, contribuindo para uma compreensão mais refinada de seu comportamento em meio aquoso e de suas implicações em contextos farmacológicos e ambientais.

4.2 METODOLOGIA

As simulações CPMD foram realizadas utilizando o pacote de software CPMD (versão 4.1) (CPMD, 2019; HUTTER *et al*., 1995). Para investigar a influência do solvente aquoso no halotano, dois sistemas distintos foram considerados: um contendo uma molécula isolada de halotano e outro com 80 moléculas de água juntamente com uma molécula de halotano, ambos inseridos em caixa periódica cúbica de 14 Å, com condições periódicas de contorno aplicadas a todas as trajetórias (ALLEN; TILDESLEY, 1987; CAR; PARRINELLO, 1985). A otimização da função de onda para cada sistema foi realizada utilizando o algoritmo de inversão direta no subespaço iterativo (ODIIS) (PULAY, 1980; VANDEVONDELE; HUTTER, 2007). O núcleo iônico foi descrito utilizando pseudopotenciais ultrasuaves de Vanderbilt, enquanto as funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas em um conjunto de bases de ondas planas com um corte de energia de 25 Ry e a densidade de carga com corte de 100 Ry (VANDERBILT, 1990; HUTTER *et al*., 1995; CPMD,

2019). A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com a aproximação do gradiente generalizado Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) foi empregada para descrever a energia de troca-correlação (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). Ambos os sistemas foram simulados sob condições periódicas de contorno e dentro do conjunto canônico NVT, utilizando um termostato Nosé–Hoover em cadeia (três termostatos) para controlar a temperatura iônica e a energia cinética eletrônica fictícia, com a temperatura mantida em 300 K (NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985; MARTYNA; KLEIN; TUCKERMAN, 1992; ALLEN; TILDESLEY, 1987). As equações de movimento foram integradas utilizando o método de Velocity-Verlet com um passo de tempo de 0,096 fs, e a massa eletrônica fictícia, parâmetro de adiabaticidade, foi ajustada para 400 au em ambos os sistemas (SWOPE *et al*., 1982; CAR; PARRINELLO, 1985; HUTTER *et al*., 1995).

Os parâmetros geométricos e as energias livres de Helmholtz associadas às interações de ligação, bem como as análises de Função de Distribuição Radial de Pares (FRDP) e de Tempo Médio de Residência (TMR) em sítios relevantes, foram computados utilizando o programa gQTEA 0.1.5 (GQTEA, 2019; ALLEN; TILDESLEY, 1987). A força e a persistência das ligações de hidrogênio foram examinadas por meio de análises de densidade de carga topológica nos pontos críticos de interação, seguindo a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) (BADER, 1990). Para cada quadro selecionado após a equilibração, foram calculados os parâmetros topológicos $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $E(r)$, $V(r)$ e $G(r)$ utilizando o programa Multiwfn 3.3.7, com funções de onda obtidas no nível M06-2X/6-311++G(d,p) via Gaussian 16 (LU; CHEN, 2012; ZHAO; TRUHLAR, 2008; FRISCH *et al*., 2016). Para fins comparativos, foi realizada uma simulação de estrutura eletrônica na molécula isolada de halotano com DFT/PBE e base aug-cc-pVTZ, enquanto as energias de interação em solução aquosa foram determinadas no nível M06-2X/6-311++G(d,p), incluindo correção

de erro de superposição de base (BSSE) (BOYS; BERNARDI, 1970; ZHAO; TRUHLAR, 2008).

Em conformidade com a Política de Integridade na Atividade Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, instituída pela Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026, declara-se que a ferramenta de inteligência artificial generativa ChatGPT, desenvolvida pela OpenAI e operada com o modelo GPT-5.6 Thinking, foi utilizada como apoio à revisão linguística, à reformulação de trechos e ao aprimoramento da clareza e da organização da redação científica.

As respostas produzidas pela ferramenta foram avaliadas criticamente, revisadas e, quando necessário, confrontadas com as fontes científicas originais. A inteligência artificial não foi utilizada para gerar dados, executar cálculos de estrutura eletrônica, definir a metodologia da pesquisa ou substituir a análise e a interpretação científica dos resultados. A seleção dos métodos, a execução dos cálculos, a análise dos dados, a conferência das referências e a redação final permaneceram sob responsabilidade integral do autor (BRASIL, 2026; OPENAI, 2026).

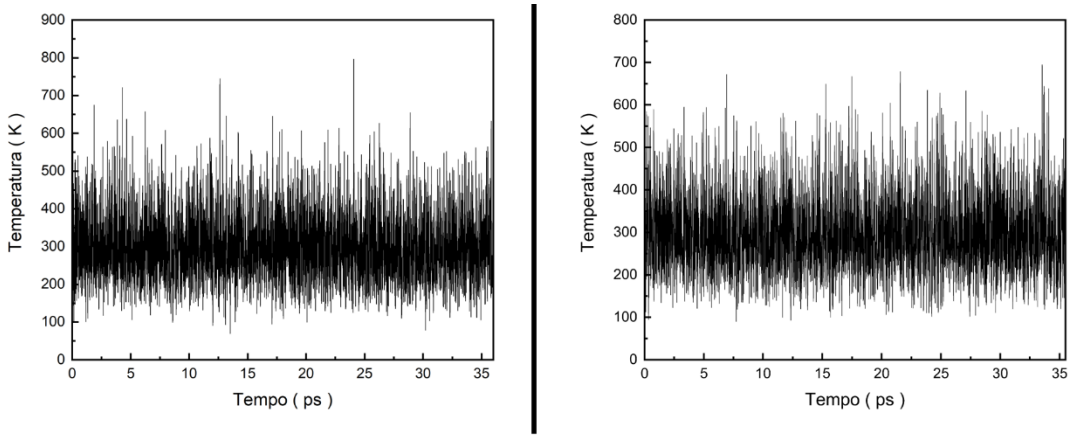
4.3 RESULTADOS

4.3.1 Controle de Temperatura

A análise da temperatura ao longo da trajetória permite avaliar a estabilidade numérica e o equilíbrio térmico das simulações de dinâmica molecular. Em sistemas isolados, flutuações compatíveis com o regime esperado indicam que a propagação ocorreu sem instabilidades significativas, preservando a confiabilidade das análises estruturais e eletrônicas. A Figura 41 apresenta a variação temporal da temperatura durante a simulação dos isômeros R e S do

halotano, permitindo verificar a estabilidade térmica dos sistemas ao longo do tempo de propagação.

Figura 41. Variação temporal da amplitude de temperatura ao longo da simulação dos isômeros R e S, da molécula do Halotano.



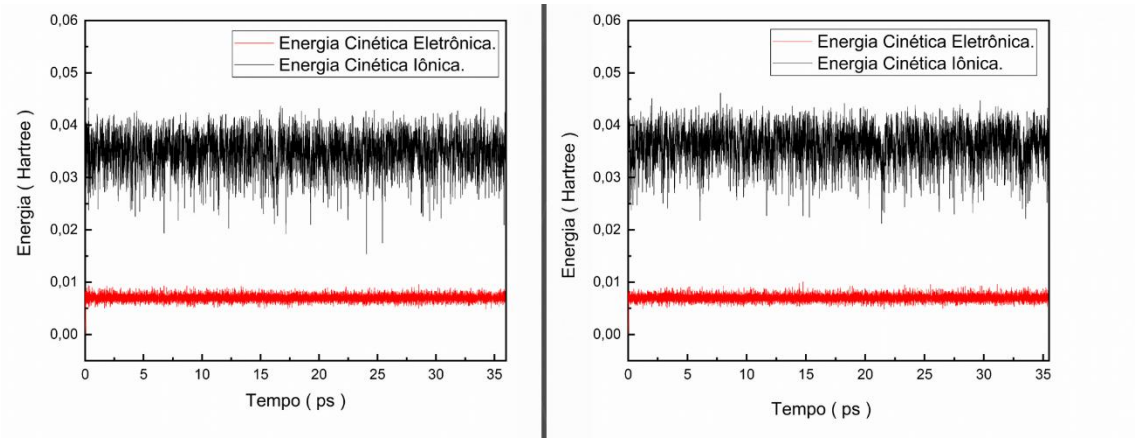
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 41, observa-se que em ambos os isômeros ocorreram algumas variações da Temperatura. No caso do Halotano-R a esquerda, nota-se uma dispersão menor em comparação com o Halotano-S a direita. Além disso, no instante de 24,06 ps, observa-se um pico de temperatura próximo a 796,747 K, enquanto o mínimo é registrado em 13,51 ps, com 69,745 K. No entanto, ao longo do período de simulação mais extenso, a temperatura permaneceu em torno da média estipulada de 300 K. Quanto ao Halotano-S, destaca-se que o pico de temperatura máximo foi de 694,634 K, ocorrendo em 33,53 ps, enquanto o mínimo foi registrado em 7,72 ps, com 90,384 K. Novamente, assim como no caso do Halotano-R, a temperatura se manteve próxima dos 300 K ao longo da simulação, a menor dispersão dos pontos pode sugerir uma maior estabilidade estrutural em comparação com o Halotano-S, observado nesse processo de simulação.

4.3.2 Controle de Adiabaticidade

A verificação da adiabaticidade é essencial em simulações *ab initio*, pois permite avaliar se a dinâmica permaneceu estável e se não houve transferência indesejada de energia entre os graus de liberdade iônicos e eletrônicos. No caso da Dinâmica Molecular de Car–Parrinello, esse controle é feito pelo acompanhamento da energia cinética eletrônica fictícia, que deve permanecer baixa e sem crescimento sistemático ao longo da trajetória. A Figura 42 apresenta a evolução temporal da energia cinética para os isômeros R e S do halotano, permitindo avaliar a estabilidade do acoplamento eletrônico-iônico durante a simulação.

Figura 42. Evolução da energia cinética ao longo do tempo de simulação dos isômeros R e S, da molécula do Halotano.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A análise da Figura 42 mostra que não houve transferência significativa de energia entre os graus de liberdade eletrônicos e iônicos nos isômeros R e S do halotano, indicando a preservação da separação adiabática ao longo das trajetórias. Esse resultado é fundamental em simulações de Dinâmica Molecular de Car–Parrinello, pois demonstra que o subsistema eletrônico fictício permaneceu desacoplado da dinâmica nuclear, mantendo o sistema associado à superfície de energia potencial do estado fundamental. Assim, minimiza-se a

ocorrência de acoplamentos artificiais e de perturbações não físicas na evolução eletrônica.

Observa-se também que a energia cinética iônica apresenta comportamento semelhante nos dois isômeros, oscilando em torno de valores médios estáveis, o que indica consistência na evolução dinâmica dos núcleos. A energia cinética eletrônica, por sua vez, exibe flutuações de menor magnitude e diferenças sutis entre os sistemas, possivelmente relacionadas à distribuição eletrônica e à configuração espacial de cada isômero. A estabilidade observada é favorecida pelo uso de um passo de integração reduzido, $\Delta t = 4$ a.u., adequado para sistemas com modos vibracionais de alta frequência e átomos fortemente eletronegativos. Dessa forma, o controle da adiabaticidade reforça a confiabilidade das trajetórias obtidas e das propriedades estruturais e dinâmicas extraídas das simulações (CAR; PARRINELLO, 1985; MARX; HUTTER, 2009; TUCKERMAN, 2002).

4.3.3 Análise dos Parâmetros Geométricos

Com o objetivo de avaliar a precisão dos métodos computacionais empregados neste estudo, os parâmetros geométricos obtidos teoricamente por Dinâmica Molecular de Car–Parrinello (CPMD), a 300 K, foram comparados com os valores experimentais determinados por difração de raios X, disponíveis no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC: 685509), conforme reportado por Olejniczak *et al.* (2009). Adicionalmente, os resultados foram confrontados com aqueles obtidos por outros níveis de teoria, especificamente PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**, a fim de avaliar a consistência estrutural entre diferentes abordagens computacionais.

Para quantificar a concordância entre os valores teóricos e experimentais, foi calculado o desvio percentual absoluto (Da) dos comprimentos de ligação, conforme a Equação 80:

$$D_a = \frac{\left|X_{teórico} - X_{experimental}\right|}{X_{experimental}} * 100$$

em que Da representa o desvio percentual absoluto, $\bar{\chi}_{teórico}$ corresponde ao valor teórico médio obtido pelos métodos CPMD, PBE/aug-cc-pVTZ ou M06-2X/6-311++G, e $\chi_{experimental}$ representa o valor de referência experimental correspondente. Esse parâmetro foi utilizado como critério quantitativo para avaliar o grau de concordância entre os diferentes métodos teóricos e os dados cristalográficos disponíveis. Para os ângulos diedrais, devido à sua natureza periódica e à dependência do sinal em relação à orientação da sequência atômica, a comparação considerou a equivalência geométrica entre as conformações antes da determinação do desvio, evitando a atribuição de diferenças artificiais decorrentes exclusivamente da convenção de sinal. Esses parâmetros foram utilizados como critérios quantitativos para avaliar o grau de concordância entre os métodos teóricos e os dados cristalográficos disponíveis.

Tabela 40. Comparação dos parâmetros obtidos por Dinâmica Molecular de Car–Parrinello (CPMD), DFT com os funcionais PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G, em relação aos valores experimentais. São apresentados os desvios absolutos (Da).

Parâmetros	CPMD	PBE/aug-cc-pVTZ	M06-2X/6-311++G**	Experimental	Da (CPMD/EXP) (%)	Da (PBE/EXP) (%)	Da (M06-2X/EXP) (%)
C6–H8	1,100 ± 0,029	1,100	1,086	1,000	10,000	10,000	8,600
C6–Br1	1,969 ± 0,047	1,957	1,930	1,858	5,974	5,328	3,875
C6–Cl2	1,773 ± 0,041	1,779	1,763	1,865	4,933	4,611	5,469
C6–C7	1,552 ± 0,035	1,542	1,529	1,473	5,363	4,684	3,802
C7–F	1,360 ± 0,031	1,353	1,332	1,336	1,796	1,272	0,299
Br1–C6–Cl2	112,066 ± 3,60	112,601	112,509	111,639	0,382	0,862	0,779
Br1–C6–H8	105,902 ± 4,70	106,517	107,428	105,917	0,014	0,566	1,427
Br1–C6–C7	110,306 ± 3,56	110,455	110,123	111,393	0,976	0,842	1,140

C6–C7–F	111,726 ± 3,30	111,785	111,578	112,766	0,922	0,870	1,054
Br1–C6–C7–F	59,105 ± 11,473	57,080	57,454	57,383	3,001	0,528	0,124
Cl2–C6–C7–F	58,219 ± 11,568	−57,600	−58,068	−58,368	0,255	1,316	0,514
H8–C6–C7–F	−58,300 ± 12,259	−59,204	−59,667	−61,574	5,317	3,849	3,097

A Tabela 40 apresenta a comparação dos parâmetros geométricos da molécula de halotano obtidos pelos métodos CPMD, PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**, utilizando como referência os dados experimentais de difração de raios X disponíveis no CCDC (685509). De modo geral, observa-se boa concordância entre os resultados teóricos e os dados experimentais, especialmente para os ângulos de ligação e diedros, cujos desvios permaneceram, na maioria dos casos, inferiores a 4%. Para os comprimentos de ligação, os desvios foram ligeiramente maiores, variando de 0,299% a 10,000%.

Entre os comprimentos de ligação, a maior discrepância foi observada para a ligação C6–H8, para a qual os valores de (Da) foram de 10,000%, 10,000% e 8,600% para CPMD, PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**, respectivamente. Esse comportamento pode estar relacionado às limitações inerentes à determinação experimental das posições atômicas de hidrogênio por difração de raios X, uma vez que esses átomos apresentam baixa densidade eletrônica e, consequentemente, suas posições podem ser determinadas com menor precisão em comparação com átomos mais pesados.

Para as demais ligações, os desvios foram, em geral, inferiores a 6%. Para C6–Br1, por exemplo, foram obtidos desvios de 5,974%, 5,328% e 3,875% para CPMD, PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**, respectivamente. Para C6–C7, os desvios foram de 5,363%, 4,684% e 3,802%, enquanto para C7–F foram observados valores de 1,796%, 1,272% e 0,299%, respectivamente. Esses resultados indicam uma boa capacidade dos diferentes níveis de teoria em

reproduzir os comprimentos de ligação experimentais, com desempenho particularmente satisfatório do M06-2X para a ligação C7–F.

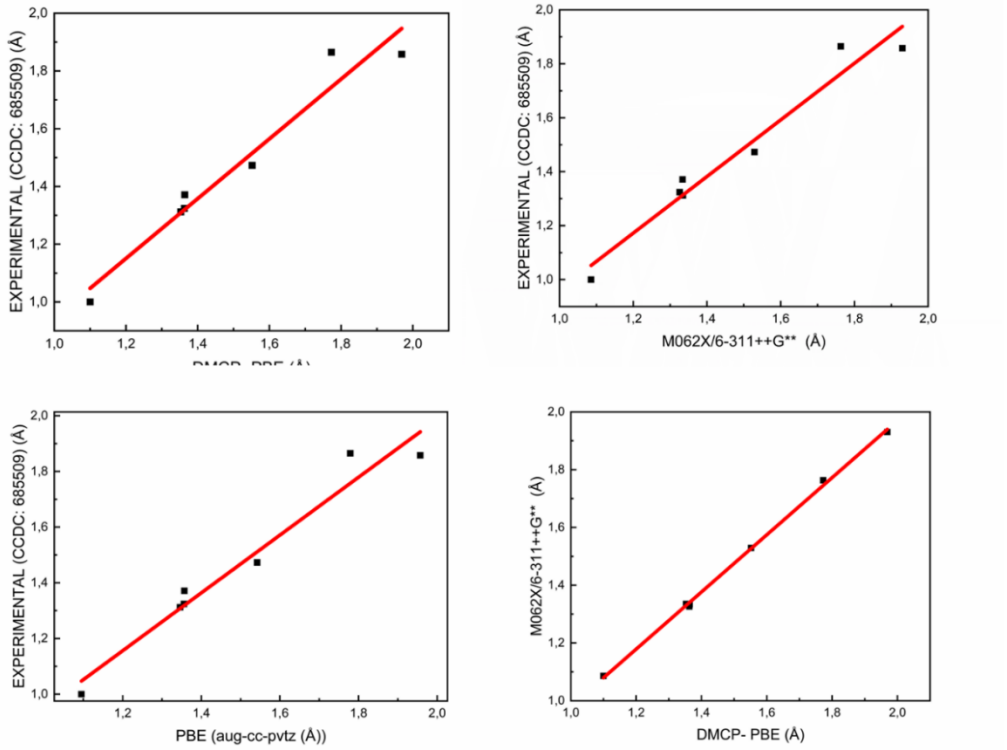
Os ângulos de ligação apresentaram concordância ainda maior com os dados experimentais. Para Br1–C6–H8, por exemplo, os desvios foram de apenas 0,014%, 0,566% e 1,427% para CPMD, PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**, respectivamente. De maneira semelhante, os desvios para Br1–C6–Cl2 permaneceram inferiores a 1% para CPMD e M06-2X, enquanto PBE apresentou um desvio de 0,862%. Para C6–C7–F, os valores foram de 0,922%, 0,870% e 1,054%, evidenciando a elevada concordância entre os resultados calculados e o valor experimental.

Para os ângulos diedros, os resultados também apresentaram boa concordância, com exceção da diferença de sinal observada para o parâmetro Cl2–C6–C7–F no resultado obtido por CPMD. Para os demais diedros, os desvios foram inferiores a 6%, sendo particularmente baixos para Br1–C6–C7–F, com valores de 3,001%, 0,528% e 0,124% para CPMD, PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**, respectivamente.

De modo geral, os resultados apresentados na Tabela 40 demonstram que os três níveis de teoria empregados são capazes de reproduzir satisfatoriamente os principais parâmetros geométricos da molécula de halotano. O método M06-2X/6-311++G** apresentou, em diversos parâmetros, os menores desvios em relação aos dados experimentais, enquanto o CPMD também forneceu resultados consistentes, particularmente para os ângulos de ligação. As diferenças observadas entre os métodos são, portanto, pontuais e dependentes do parâmetro geométrico considerado, não comprometendo a descrição estrutural global da molécula.

A Figura 43 apresenta os gráficos das relações entre os resultados teóricos utilizados e o experimental, comparando as distancias analisadas.

Figura 43. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP, PBE/augcc-ptz e PBE/cc-pv-tz) e resultados experimentais, para os comprimentos de ligação.

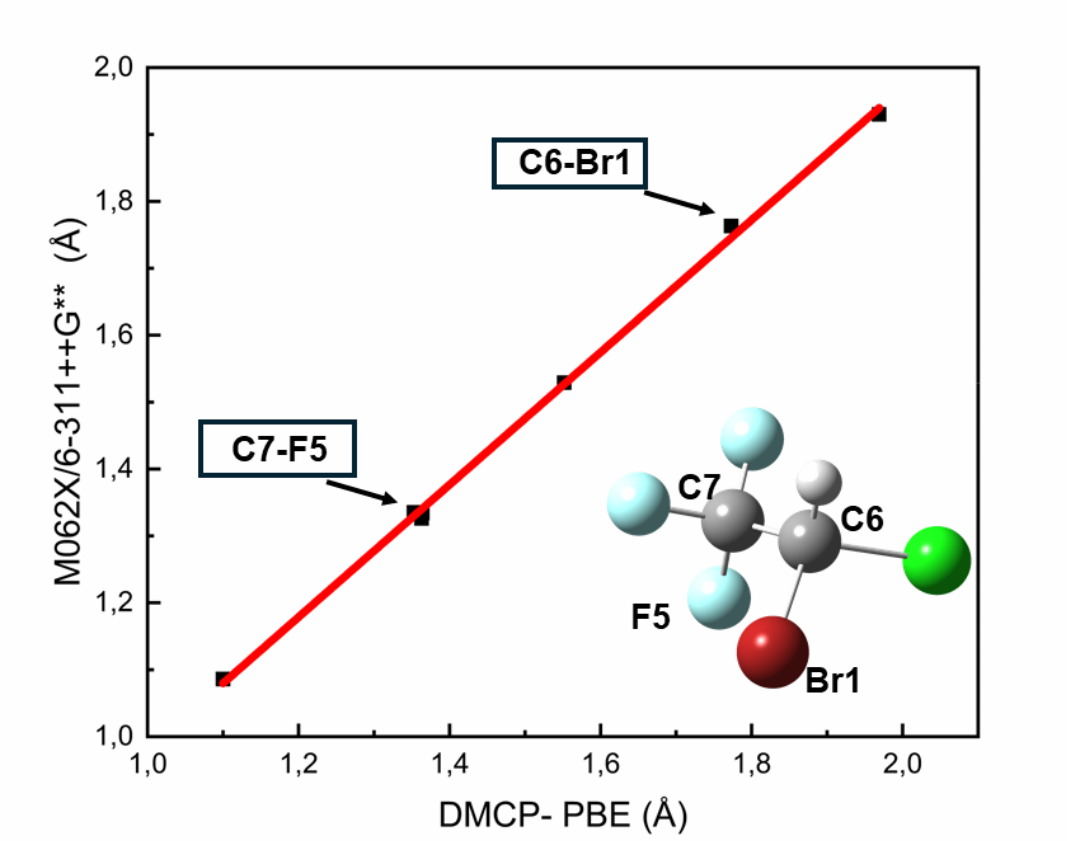


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao examinar a Figura 43, destaca-se novamente a precisão e a correspondência entre os resultados teóricos e experimentais. Observa-se que mesmo os pontos mais discrepantes (aqueles que estão mais distantes da função linear) estão em proximidade com os dados obtidos na literatura. Essa consistência reforça a confiabilidade dos métodos de análise empregados, além de ressaltar a importância da validação experimental para corroborar os resultados teóricos.

A Figura 44, exibe as ligações com maior discrepância, ao comparar as metodologias de DMCP/PBE e M06-2X/6-311++G.

Figura 44. Representação gráfica da relação entre os comprimentos de ligação obtidos via simulação de DMCP com o método M06-2X/6-311++G para a molécula do Haloetano.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 44, observa-se boa concordância entre os parâmetros geométricos obtidos pelos métodos teóricos e os respectivos valores experimentais. De modo geral, os pontos apresentam proximidade com a tendência linear, tanto para a abordagem dinâmica, representada pela CPMD, quanto para os cálculos estáticos realizados nos níveis PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**. Entre os comprimentos de ligação, os maiores desvios foram observados para C6–H8, com valores de D_a de 10,000% para CPMD e PBE e de 8,600% para M06-2X. A ligação C6–Br1 também apresentou desvios mais pronunciados, correspondentes a 5,974%, 5,328% e 3,875% para CPMD, PBE e M06-2X, respectivamente. Em contraste, a ligação C7–F apresentou melhor concordância, particularmente para M06-2X, com D_a de apenas 0,299%. Os

desvios médios para os comprimentos de ligação foram de 5,613% para CPMD, 5,179% para PBE e 4,409% para M06-2X, indicando o menor desvio médio para o nível M06-2X/6-311++G**.

Para os ângulos de ligação, os três métodos apresentaram elevada concordância com os dados experimentais. No CPMD, os valores de D_a variaram entre 0,014% para Br1–C6–H8 e 0,976% para Br1–C6–C7. Para PBE, os desvios variaram entre 0,566% e 0,870%, enquanto para M06-2X foram observados valores entre 0,779% e 1,427%. Os desvios médios para os ângulos de ligação foram de 0,574% para CPMD, 0,785% para PBE e 1,100% para M06-2X. Dessa forma, a CPMD apresentou o menor desvio médio para esse conjunto de parâmetros, demonstrando boa capacidade de reproduzir a geometria angular experimental do halotano.

Em relação aos ângulos diedrais, também foi observada boa concordância entre os resultados teóricos e experimentais. Para o diedro Br1–C6–C7–F, os valores de D_a foram de 3,001% para CPMD, 0,528% para PBE e 0,124% para M06-2X. No caso de Cl2–C6–C7–F, considerando-se a equivalência geométrica associada à convenção de sinal do ângulo diedral, foram obtidos desvios de 0,255%, 1,316% e 0,514% para CPMD, PBE e M06-2X, respectivamente. Para H8–C6–C7–F, os desvios foram de 5,317% para CPMD, 3,849% para PBE e 3,097% para M06-2X. Os valores médios de D_a para os ângulos diedrais foram de 2,858% para CPMD, 1,898% para PBE e 1,245% para M06-2X, indicando o melhor desempenho médio do nível M06-2X/6-311++G** para esse conjunto de parâmetros.

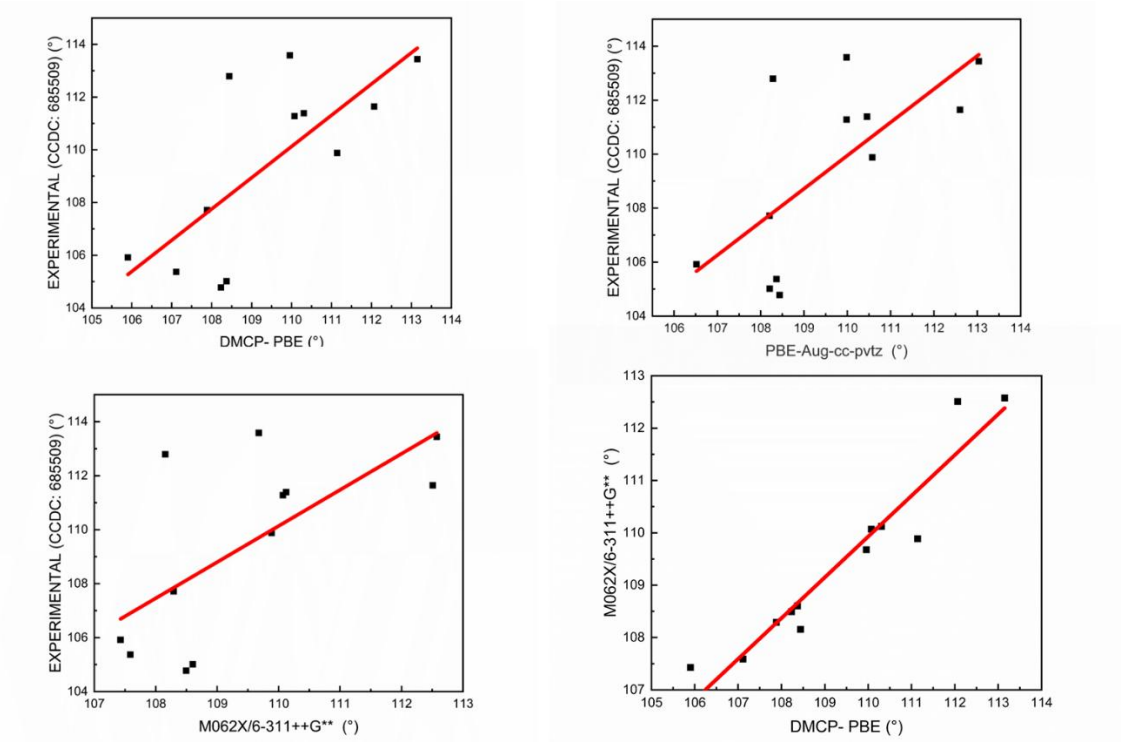
Nos quais, os três métodos apresentaram boa concordância com os parâmetros estruturais experimentais. O M06-2X/6-311++G** apresentou os menores desvios médios para os comprimentos de ligação e ângulos diedrais, enquanto a CPMD apresentou o melhor desempenho médio para os ângulos de ligação. Esses resultados evidenciam que tanto as abordagens estáticas quanto a

abordagem dinâmica empregada neste estudo são capazes de descrever adequadamente a geometria molecular do halotano, apresentando resultados consistentes com os dados cristalográficos disponíveis e com valores previamente reportados na literatura.

Os resultados gerais estão em boa concordância com valores previamente reportados na literatura, como os de Scharf e Laasonen (1996), que empregaram o esquema de Car–Parrinello no contexto de cálculos de minimização de energia para a molécula de halotano. A consistência entre os métodos teóricos utilizados neste estudo e os dados experimentais reforça a capacidade do CPMD, bem como dos funcionais PBE e M06-2X, em descrever adequadamente os parâmetros estruturais de moléculas halogenadas como o halotano.

A Figura 45 apresenta os gráficos das relações entre os resultados teóricos utilizados e o experimental, comparando os ângulos analisados.

Figura 45. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP, PBE/augcc-ptz e PBE/cc-pv-tz) e resultados experimentais, para os comprimentos de ligação.



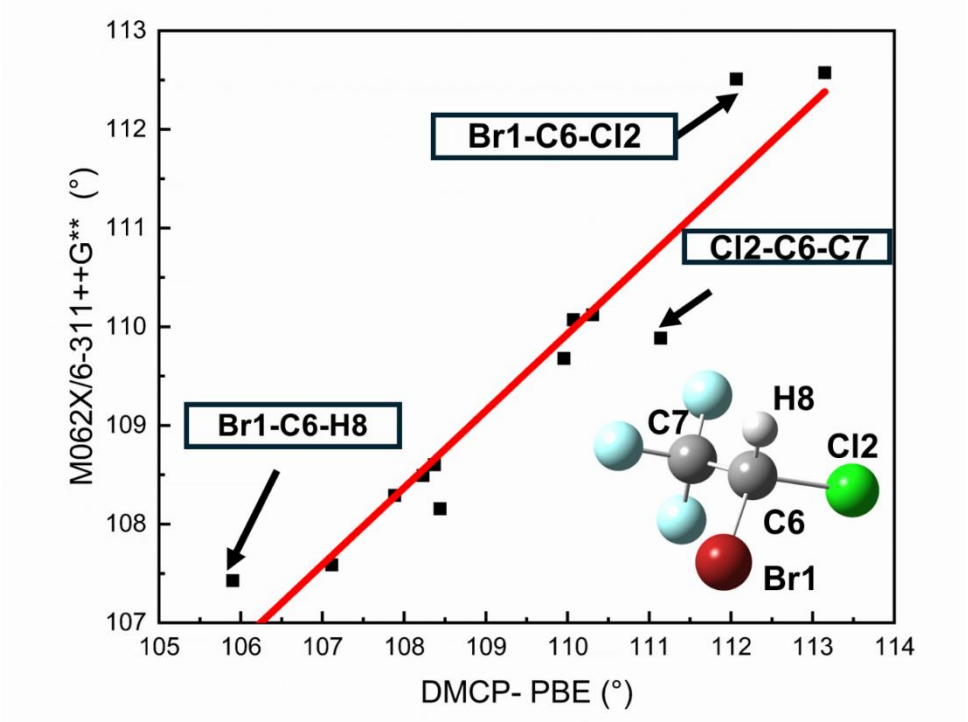
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao examinar os resultados, observa-se que, em geral, os resultados obtidos foram satisfatórios para todos os métodos empregados. A Figura 45 revela que as maiores discrepâncias encontradas, representadas pelos pontos mais distantes da função linear, estão consistentes com os dados presentes na literatura e com os resultados experimentais conhecidos.

Para os ângulos, observa-se uma discrepância maior na reta de regressão linear devido ao maior grau de liberdade entre eles, especialmente na DMCP. Nesse método, a molécula pode movimentar-se em três eixos durante a simulação, resultando em uma variação mais significativa em comparação com os cálculos estáticos.

Na Figura 46, está a representação gráfica entre a DMCP e o resultado estático que apresentou melhor acurácia em relação aos valores experimentais.

Figura 46. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP e M06X/6311++G**) para os ângulos de ligação.

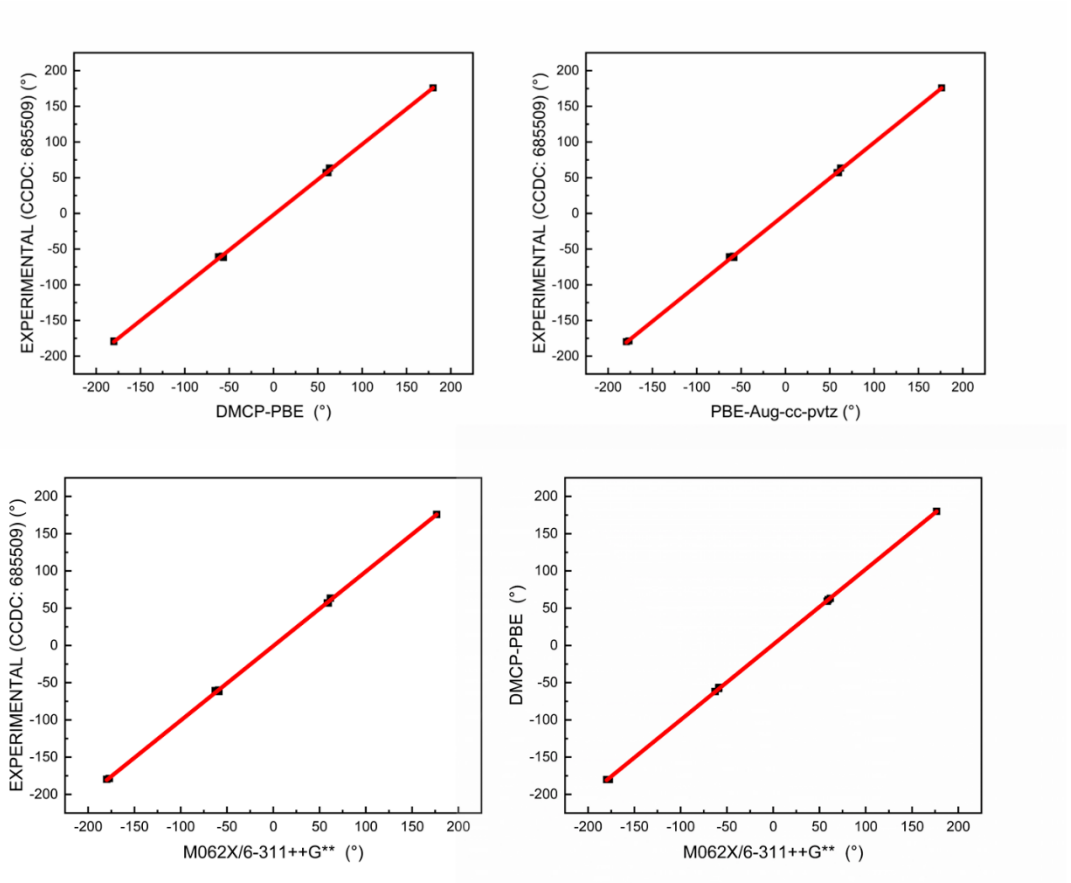


Ao analisar a Figura 46, observa-se uma boa concordância entre os métodos M06X/6311++G** e DMCP. Notavelmente, apenas alguns ângulos apresentam

discrepâncias em relação à reta de regressão linear, sendo o mais discrepante aquele envolvendo o átomo de hidrogênio, enquanto os demais envolvem átomos eletronegativos, como bromo e cloro. No entanto, é importante ressaltar que, de modo geral, a DMCP consegue representar os ângulos tão bem quanto métodos robustos de cálculos estáticos, como o M06X/6311++G**. Esta consistência valida a eficácia da DMCP na descrição precisa das propriedades estruturais estudadas.

A Figura 47 apresenta os gráficos das relações entre os resultados teóricos utilizados e o experimental, comparando os ângulos diedros analisados.

Figura 47. Representação gráfica da relação entre resultados teóricos (simulação de DMCP/PBE, PBE/aug-cc-pvtz e M06X/6311**) e resultados experimentais, para os ângulos diedros.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Ao analisar a Figura 47, observa-se boa concordância entre os resultados teóricos e os dados experimentais, uma vez que, para as abordagens teóricas avaliadas, os pontos se distribuem próximos à reta de regressão linear. Na literatura consultada, foram encontrados predominantemente resultados provenientes de cálculos estáticos para os ângulos diedrais.

Tang e colaboradores (2001) investigaram as propriedades estruturais do halotano empregando os métodos HF/6-311+G(2d,p) e B3LYP/6-311+G(2d,p). Para o diedro H8–C6–C7–F4, foram obtidos valores de −58,5° e −58,1° para HF e B3LYP, respectivamente. Esses resultados são próximos aos encontrados neste trabalho, correspondentes a −56,376°, −58,033° e −58,670° para CPMD/PBE, PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G**, respectivamente. Para o diedro H8–C6–C7–F3, Tang e colaboradores reportaram valores de 59,5° para HF e 59,8° para B3LYP, enquanto para Br1–C6–C7–F5 foram obtidos −62,5° e −62,9°, respectivamente.

Os desvios padrão obtidos ao longo da dinâmica indicam baixa flutuação estrutural, particularmente para os comprimentos de ligação, cujos valores variaram aproximadamente entre ±0,012 e ±0,018 Å, evidenciando reduzidas variações dessas coordenadas durante a simulação. Para os ângulos de ligação, os desvios foram maiores, situando-se entre aproximadamente ±2,0 e ±2,4°, refletindo as oscilações angulares associadas ao movimento térmico molecular. Os ângulos diedrais apresentaram as maiores flutuações, com desvios entre aproximadamente ±3,5 e ±3,8°, compatíveis com a maior flexibilidade conformacional dessas coordenadas. Apesar dessas flutuações térmicas, a geometria média do halotano permaneceu estável ao longo da simulação.

Os resultados indicam que a geometria molecular do halotano permanece pouco perturbada em solução aquosa. Os comprimentos de ligação apresentaram baixos desvios percentuais, variando de 0,043 a 1,051%, enquanto, para os ângulos de ligação, os valores variaram entre 0,309 e 0,658%. As maiores

variações foram observadas para os ângulos diedrais, com valores entre 0,645 e 1,740%, indicando maior flexibilidade conformacional dessas coordenadas em solução. Esse comportamento é compatível com a limitada solubilidade aquosa do halotano, reportada em aproximadamente 4,07 g L^{-1}, e com seu caráter predominantemente hidrofóbico. Dessa forma, os resultados sugerem que a presença do meio aquoso promove apenas modificações geométricas sutis, preservando, de modo geral, o arranjo estrutural da molécula de halotano.

Ao longo da trajetória de CPMD, não foram observados eventos de ruptura das ligações C–Br, C–Cl, C–C ou C–F, indicando que a molécula de halotano permaneceu estruturalmente íntegra nas condições simuladas a 300 K. As flutuações observadas nos comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos diedrais ocorreram em torno de valores médios próximos aos dados cristalográficos e aos resultados obtidos pelos cálculos estáticos, evidenciando que a dinâmica térmica no estado fundamental não promoveu alterações permanentes na conectividade molecular. Esse comportamento é particularmente relevante para as etapas subsequentes deste estudo, uma vez que estabelece uma geometria de estado fundamental estável a partir da qual podem ser investigados processos fotoinduzidos envolvendo, entre outros eventos, a ruptura das ligações C–Br e C–Cl.

A influência do ambiente aquoso sobre essa estabilidade estrutural foi avaliada pela comparação direta dos parâmetros geométricos médios obtidos para o halotano em fase gasosa, Sistema I, e em solução aquosa, Sistema II, conforme apresentado na Tabela 41.

Tabela 41. Comparação dos parâmetros atômicos entre o Sistema I e o Sistema II, com apresentação dos valores de desvio absoluto (Da) obtidos entre ambos os sistemas.

Átomos	Sistema I	Sistema II	Da

C6-H8	1,100	1,104	0,394
C6-Br1	1,969	1,960	0,446
C6-Cl2	1,773	1,772	0,043
C6-C7	1,552	1,539	0,844
C7-F	1,360	1,374	1,051
H8-C6-C7	109,226	108,744	0,441
Br1-C6-Cl2	112,066	112,448	0,341
Br1-C6-H8	105,902	106,599	0,658
Br1-C6-C7	110,306	109,712	0,538
C6-C7-F	111,726	111,381	0,309
Br1-C6-C7-F	-57,080	-58,103	1,761
Cl2-C6-C7-F	-58,219	-57,206	1,740
H8-C6-C7-F	-58,300	-58,676	0,645

Ao comparar os parâmetros estruturais da molécula de halotano nas fases gasosa (Sistema I) e aquosa (Sistema II), observa-se que a solvatação em água induz variações sutis, mas significativas na geometria molecular. As distâncias de ligação apresentam alterações pontuais: a ligação C6–H8 sofre um leve alongamento (0,004 Å), enquanto a ligação C6–Br1 encurta ligeiramente (0,009 Å), o que pode estar associado à estabilização da densidade eletrônica ao redor do bromo por efeito indutivo do meio polar. A ligação C6–C7 encurta de forma mais expressiva (0,013 Å), sugerindo um fortalecimento da cadeia principal em meio aquoso, possivelmente por efeitos de polarização. Em contraste, a ligação C7–F apresenta o maior alongamento (0,014 Å), indicando enfraquecimento da interação C–F, possivelmente devido à repulsão com moléculas de água ou reorganização eletrônica.

Nos ângulos tem-se que pequenas variações são observadas, como a redução do ângulo H8–C6–C7 (0,48°), indicando um leve achatamento ao redor do carbono central, e a abertura do ângulo Br1–C6–Cl2 (0,38°), que pode refletir maior repulsão entre halogênios em meio polar. O aumento dos ângulos Br1–C6–H8 e Br1–C6–C7, embora discreto, também aponta para uma reorganização da geometria local como resposta ao ambiente aquoso. Já os ângulos diedros apresentam variações mais visíveis, com destaque para os aumentos nos ângulos Br1–C6–C7–F (+1,01°) e Cl2–C6–C7–F (1,74°), sugerindo torções na geometria tridimensional do halotano que favorecem a acomodação da molécula no meio

polar. A redução observada no ângulo diedro H8–C6–C7–F (0,65°) reforça essa ideia de reorganização conformacional.

A comparação entre os Sistemas I e II mostra que a presença da água provoca alterações geométricas de pequena magnitude na molécula de halotano. Os comprimentos de ligação apresentaram desvios entre 0,043 e 1,051%, enquanto os ângulos de ligação variaram entre 0,309 e 0,658%. As maiores diferenças foram observadas para os ângulos diedrais, com desvios entre 0,645 e 1,740%, indicando que a resposta estrutural ao meio aquoso ocorre preferencialmente por pequenas mudanças conformacionais, e não por alterações significativas das distâncias de ligação. Dessa forma, a solvatação preserva a conectividade e a geometria média do halotano, sendo os ajustes mais pronunciados associados às coordenadas torsionais da molécula.

4.3.4 FRDP

A organização da água ao redor do halotano é condicionada pela ausência de grupos capazes de atuar como doadores ou aceptores convencionais de ligações de hidrogênio. Dessa forma, a solvatação não é dominada por interações direcionais intensas entre soluto e solvente, mas por contatos de menor intensidade envolvendo principalmente os átomos halogenados e o hidrogênio ligado ao carbono. Consequentemente, a primeira camada de solvatação tende a apresentar menor definição estrutural do que aquela observada para espécies polares ou ionizadas, nas quais interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio promovem uma organização mais pronunciada das moléculas de água. A análise das funções de distribuição radial permite identificar quais sítios do halotano apresentam maior proximidade com o solvente e avaliar o grau de organização da água na vizinhança da molécula (LUZAR; CHANDLER, 1993; SOUTHALL; DILL; HAYMET, 2002).

Para caracterizar a distribuição das moléculas de água na vizinhança do halotano, foram calculadas funções de distribuição radial de pares (FDRP), que descrevem a variação da densidade local do solvente em função da distância em relação aos sítios atômicos selecionados do soluto (ALLEN; TILDESLEY, 2017). A posição e a intensidade dos máximos de g(r), bem como os mínimos subsequentes, foram utilizadas para identificar as regiões preferenciais de aproximação da água e delimitar a primeira camada de solvatação. A integração da FDRP até o limite dessa camada permitiu ainda estimar o número médio de moléculas de água presentes na vizinhança de cada sítio analisado.

A Tabela 42 reúne os parâmetros obtidos a partir dessas distribuições, incluindo as posições dos principais máximos de g(r), os limites da primeira camada de solvatação e os respectivos números de coordenação. Esses resultados permitem determinar quais regiões do halotano apresentam maior aproximação das moléculas de água e avaliar diretamente o grau de organização do solvente ao redor do soluto.

Para investigar quantitativamente a organização estrutural do solvente ao redor do halotano, empregou-se a função de distribuição radial de pares (FDRP), uma ferramenta amplamente utilizada em simulações de dinâmica molecular para descrever a probabilidade de encontrar partículas a uma determinada distância de um sítio de referência do soluto (ALLEN; TILDESLEY, 2017). Essa análise permite identificar regiões de maior densidade local do solvente, delimitar camadas de solvatação e avaliar o grau de ordenação estrutural do sistema. Neste trabalho, a FDRP é particularmente importante para diferenciar uma hidratação estruturada, típica de solutos fortemente polares ou capazes de formar ligações de hidrogênio, de uma solvatação mais difusa e pouco persistente, esperada para o halotano em meio aquoso (McQUARRIE, 2000; LEACH, 2001).

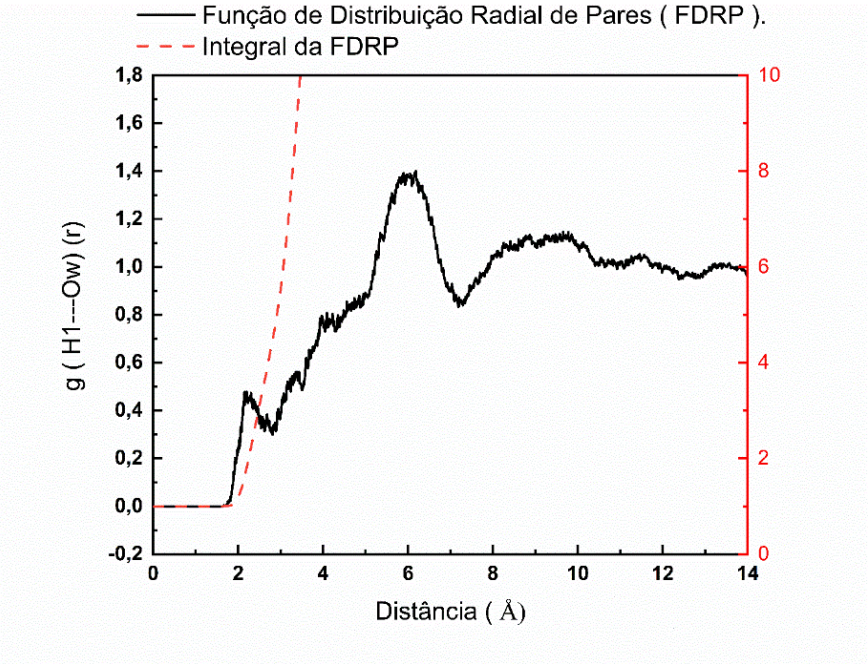
Tabela 42. Dados da camada de solvatação do halotano. O intervalo de distâncias da camada de solvatação foi determinado para o átomo de hidrogênio (H1), com o pico observado a 2,16 Å e um número aproximado de 2,543 átomos de oxigênio (Ow).

Átomo	Intervalo da camada de solvatação	Pico (Å)	Números de átomos de Ow
H1	1,78-2.88	2,16	2,543

A Tabela 42 apresenta os parâmetros da primeira camada de solvatação ao redor do sítio H1 do halotano, definida no intervalo de 1,78 a 2,88 Å, com máximo da função de distribuição radial em 2,16 Å e número médio de 2,543 átomos de oxigênio de água (O_w) coordenados. Esse valor é inferior ao normalmente observado para sítios mais hidrofílicos, nos quais a primeira camada de hidratação tende a exibir maior coordenação e organização mais cooperativa das moléculas de água, mas ainda assim evidencia a existência de uma casca de solvatação detectável ao redor do halotano (SUBBOTINA *et al*., 2010; LAAGE; ELSAESSER; HYNES, 2017).

Embora o halotano apresente baixa afinidade global pelo meio aquoso e interações relativamente fracas com o solvente, o fato de mais de duas moléculas de água comporem, em média, sua primeira camada de solvatação indica que a interação soluto-solvente não é desprezível, sendo atribuída principalmente a contribuições eletrostáticas de baixa intensidade e forças dispersivas do tipo van der Waals (SUBBOTINA *et al*., 2010; LAAGE; ELSAESSER; HYNES, 2017). A Figura 48 apresenta as Funções de Distribuição Radial de Pares (FDRP) calculadas para os pares atômicos selecionados, permitindo comparar a posição do primeiro máximo de correlação, a distância média e o número de coordenação associados à primeira camada de solvatação.

Figura 48. Funções de Distribuição Radial (FDRP) calculadas para os pares atômicos selecionados, comparando a posição do primeiro máximo de correlação, a distância média de solvatação e o número de coordenação associado à primeira camada de solvataçã

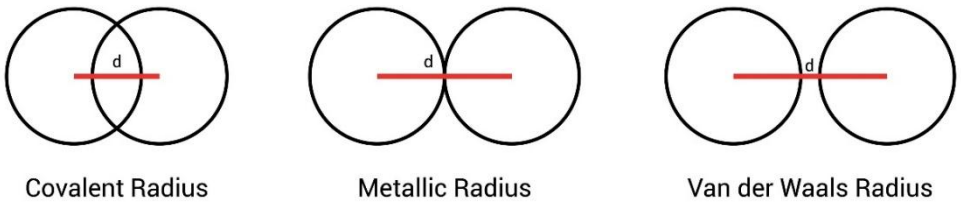


Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A FDRP correspondente ao par H1–Ow (Figura 47) apresenta o primeiro máximo em 2,16 Å, delimitado pelo intervalo de 1,78 a 2,88 Å. A integração de g(r) nessa região fornece um número de coordenação médio de 2,543 moléculas de água, indicando que, em média, aproximadamente duas a três moléculas de água ocupam a vizinhança mais próxima de H1. A baixa intensidade e o alargamento desse primeiro máximo mostram, contudo, que essas moléculas não permanecem concentradas em uma distância única e bem definida, mas se distribuem ao longo de uma faixa relativamente ampla de separações H1–Ow. Esse comportamento diferencia esse contato de uma interação altamente direcional e evidencia uma organização local pouco restritiva do solvente em torno desse sítio do halotano. Em distâncias superiores a 3 Å, a distribuição apresenta contribuições adicionais, porém menos definidas, indicando que a organização das moléculas de água diminui progressivamente à medida que se afasta da região de contato mais próxima.

A interpretação dessas distâncias requer ainda considerar os limites geométricos impostos pelo tamanho efetivo dos átomos envolvidos. A Figura 49 apresenta a distinção entre raios covalentes e raios de van der Waals. Enquanto o raio covalente está associado à distância característica entre átomos diretamente ligados, o raio de van der Waals representa uma referência mais apropriada para avaliar contatos intermoleculares entre átomos não ligados. Essa comparação permite interpretar se as distâncias identificadas nas FDRP correspondem apenas à aproximação intermolecular permitida pelo empacotamento das espécies ou se indicam contatos mais próximos e estruturalmente relevantes entre o halotano e as moléculas de água.

Figura 49. Comparação esquemática entre os raios covalente, metálico e de van der Waals.



Fonte: Adaptado de BONDI (1964).

No halotano, a aproximação das moléculas de água é condicionada pelo volume estérico dos átomos de bromo e cloro e pela ausência de grupos funcionais capazes de estabelecer ligações de hidrogênio convencionais com o solvente. Embora as ligações C–Br, C–Cl e C–F sejam polarizadas, os sítios de interação permanecem parcialmente protegidos pelo volume molecular dos halogênios, o que limita a formação de contatos curtos e fortemente direcionais com a água. As interações soluto–solvente são predominantemente de natureza eletrostática e dispersiva, produzindo uma distribuição menos localizada das moléculas de água ao redor do halotano. Esse comportamento é consistente com os perfis de FDRP obtidos, nos quais os máximos apresentam baixa intensidade e maior largura, indicando regiões de solvatação menos definidas e uma distribuição mais difusa

do solvente na vizinhança do soluto (SUBBOTINA et al., 2010; LAAGE; ELSAESSER; HYNES, 2017).

4.3.5 Tempo Médio de Residência

Para investigar a estrutura de hidratação dependente do tempo ao redor do halotano, foi calculado o Tempo Médio de Residência (TMR), que fornece uma estimativa do tempo médio durante o qual uma molécula de água permanece coordenada a um sítio específico do soluto. O cálculo foi realizado conforme o procedimento metodológico previamente descrito e com base na Equação 48, a partir da função de permanência das moléculas de solvente na camada de solvatação. Nessa análise, $n_s$representa o número médio de moléculas de solvente presentes na camada de solvatação, t_{sim}corresponde ao tempo total da simulação e $N_{exchange}$indica o número de trocas, isto é, o número de vezes em que moléculas de solvente entram e saem da camada de solvatação ao longo da trajetória. Neste trabalho, adotou-se como valor de referência para a vida média de uma ligação de hidrogênio no solvente o tempo de 0,5 ps (LUZAR; CHANDLER, 1996; LAAGE; ELSAESSER; HYNES, 2017).

A Tabela 43 apresenta a distribuição dos átomos de oxigênio das moléculas de água em função do tempo médio de residência (TMR), da frequência de troca e do número médio de coordenação, permitindo avaliar quantitativamente a participação do solvente na solvatação do sítio de interesse do halotano.

Tabela 43. Distribuição do tempo total de residência e número de trocas para os oxigênios das moléculas de água analisadas durante a simulação, indicando a participação dos átomos de oxigênio na solvatação do sítio de interesse.

Átomos	Tempo total (ps)	Frequência de Trocas	Número médio de coordenação
O3	0,001	1,000	0,001
O5	8,438	35,000	0,241
O8	1,332	52,000	0,026
O9	0,259	12,000	0,022
O10	16,641	156,000	0,107
O22	0,031	2,000	0,015

O24	0,025	2,000	0,013
O27	1,494	40,000	0,037
O54	9,123	35,000	0,261

Os dados da Tabela 43 mostram que, dos 80 átomos de oxigênio analisados, 71, correspondentes a 88,75%, não apresentaram tempo médio de residência significativo, indicando ausência de interação persistente com o sítio de interesse ao longo da trajetória. Em contraste, apenas 9 oxigênios, ou 11,25%, exibiram valores de TMR superiores a zero, evidenciando que somente uma pequena fração das moléculas de água participou de forma mensurável da solvatação dessa região. Esse resultado revela que a hidratação do sítio analisado é altamente localizada, pouco frequente e limitada a um número restrito de moléculas do solvente, sem formação de uma camada de solvatação amplamente estruturada. Tal comportamento é compatível com a baixa afinidade do halotano pela água e com a predominância de interações hidrofóbicas em sua solvatação (SUBBOTINA *et al*., 2010; LAAGE; ELSAESSER; HYNES, 2017).

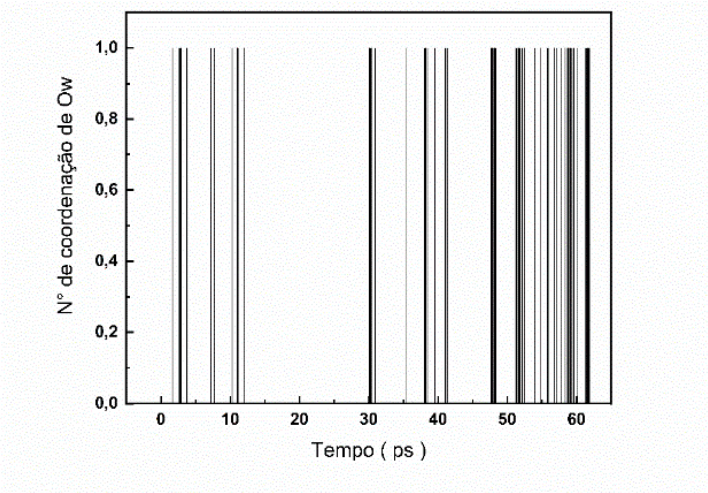
Esse comportamento é compatível com o caráter hidrofóbico do halotano, sua baixa solubilidade em água e a limitada acessibilidade hidrofílica do sítio analisado. Adicionalmente, a presença de substituintes halogenados volumosos e eletronegativos, como bromo e cloro, contribui para um ambiente local estérico e eletronicamente desfavorável à aproximação sustentada das moléculas de água, restringindo sua permanência na vizinhança imediata do soluto. A Tabela 43 reúne, de forma detalhada, os átomos de oxigênio em função dos tempos médios de residência, das frequências de troca e do número médio de coordenação, permitindo avaliar quantitativamente a participação das moléculas de água na solvatação do halotano (SUBBOTINA *et al*., 2010).

Ao analisar a Tabela 43, observa-se que o tempo médio de residência global foi de 80,22 fs, indicando que as interações estabelecidas com o sítio são transitórias e compatíveis com contatos intermoleculares fracos, de curta duração.

Esse resultado reforça o caráter hidrofóbico da molécula investigada, uma vez que o halotano apresenta baixa afinidade pela fase aquosa, comportamento coerente com sua reduzida solubilidade em água e com a baixa persistência de interações locais com o solvente. O valor de 0,7543 átomos por *frame* indica que, em média, menos de um átomo de oxigênio permanece coordenado ao sítio por quadro de simulação, confirmando a baixa densidade de solvatação na primeira camada (SUBBOTINA *et al*., 2010; LUZAR; CHANDLER, 1996).

A taxa de 0,00677 trocas/fs indica que a dinâmica de solvatação não é contínua nem altamente cooperativa, mas sim marcada por eventos esporádicos de entrada e saída de poucas moléculas de água. Embora algumas espécies permaneçam próximas ao sítio por intervalos relativamente mais longos, como observado para O5 e O54, a dinâmica global de troca permanece intermitente e restrita a um número reduzido de participantes. Em conjunto, esses resultados mostram que a solvatação é altamente específica e limitada a poucos átomos de água, com baixa densidade local e curta duração média das interações. Esse perfil é consistente com a natureza hidrofóbica do halotano e ajuda a explicar sua baixa afinidade por ambientes aquosos. A Figura 50 apresenta a distribuição dos valores de TMR para o sítio H1 (LUZAR; CHANDLER, 1996; LAAGE; ELSAESSER; HYNES, 2017; SUBBOTINA *et al*., 2010).

Figura 50. Valores de Tempo de Residência Médio (TRM) das moléculas de água na primeira camada de solvatação ao redor dos sítios atômicos selecionados, obtidos a partir das simulações de dinâmica molecular.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A análise da Figura 50 indica que, durante a maior parte da simulação, o número de coordenação do sítio avaliado permaneceu entre 0 e 1, com predominância de intervalos sem moléculas de água coordenadas. Esse comportamento mostra que a solvatação nessa região do halotano é descontínua e pouco populada, ocorrendo apenas por aproximações ocasionais do solvente. Mesmo quando o número de coordenação atinge valor igual a 1, esses eventos aparecem de forma isolada ao longo da trajetória, sem caracterizar a formação de uma camada de hidratação contínua ou bem estruturada.

A análise considerou uma camada esférica entre 1,788 e 2,88 Å em torno do centro de interesse do halotano, correspondente à região de contato direto com as moléculas de água. Ao longo dos 61.882,92 fs de simulação, a frequência de troca calculada foi de 0,0019553 fs^{-1}, enquanto o número médio de coordenação foi de apenas 0,036 átomos por quadro. Esses valores mostram que o sítio permaneceu desocupado na maior parte do tempo, sendo acessado por moléculas de água apenas de maneira ocasional.

O tempo médio de residência foi de 18,56 fs, indicando que, quando ocorre coordenação, a permanência da molécula de água na região de solvatação é curta. A distribuição temporal, entretanto, sugere que alguns eventos individuais tiveram duração ligeiramente superior à média global, revelando certa heterogeneidade na dinâmica local. Ainda assim, o conjunto dos dados caracteriza uma interação soluto–solvente fraca, esparsa e pouco duradoura, compatível com a baixa afinidade do halotano pelo meio aquoso.

Destaca-se, ainda, o intervalo entre aproximadamente 12 e 30 ps, no qual não foi observada nenhuma molécula de água dentro da região de solvatação definida para esse sítio. Esse é o maior período contínuo sem coordenação do solvente e evidencia que a interação com a água, nessa porção da molécula, ocorre de forma intermitente. Assim, a solvatação local do halotano pode ser descrita como fraca, descontínua e pouco estruturada.

Esse comportamento está de acordo com as propriedades físico-químicas experimentais do halotano. Sua solubilidade aquosa limitada, em torno de 4,07 g L^{-1} a 20–25 °C, associada ao coeficiente de partição octanol/água, logP ≈ 2,3, indica maior afinidade por ambientes menos polares. Esses parâmetros sustentam os resultados obtidos por FDRP e TMR, que apontam para uma interface soluto–solvente pouco organizada, com baixa persistência de hidratação e contatos fracos, difusos e transitórios com a água. Em nível molecular, essa hidratação tênue ajuda a explicar a tendência do halotano em particionar para domínios hidrofóbicos, como membranas lipídicas e cavidades proteicas. Além disso, esse perfil é compatível com sua limitada biotransformação sistêmica, uma vez que apenas cerca de 5% da dose absorvida é metabolizada, enquanto a maior parte é eliminada praticamente inalterada pela via pulmonar.

4.3.6 QTAIM

Com o objetivo de aprofundar a caracterização eletrônica das interações soluto-solvente mais relevantes para a solvatação do halotano, foi realizada uma análise baseada na Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM). Essa abordagem permite investigar a natureza das interações intermoleculares a partir de descritores topológicos da densidade eletrônica, como a densidade no ponto crítico de ligação, o laplaciano da densidade e os termos energéticos locais. A Tabela 44 reúne os parâmetros de QTAIM obtidos para o sítio de maior relevância do halotano, permitindo avaliar, em nível molecular, a intensidade e o caráter das interações estabelecidas com o meio aquoso.

Tabela 44. Parâmetros topológicos obtidos pela Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) nas interações intermoleculares selecionadas, incluindo densidade eletrônica (ρ), laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$), energia potencial (V(r)) e energia cinética.

Átomos	Distância de ligação	ρ(r)	$\nabla^2\rho(r)$	G(r)	V(r)	E[ρ(r)]	Intensidade
H1---Ow	1,788*	0.0531	0.0581	0.0378	–0.0584	–0.0058	Interação Fraca-Moderada
	2,88**	0.0387	0.2966	0.0343	–0.0613	-0.0269	Interação Fraca-Dispersiva

Legenda: O símbolo * indica a configuração de menor distância H1···Ow observada na trajetória, enquanto ** indica a configuração de maior distância considerada para comparação.

A análise baseada na Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) reforça os resultados obtidos por dinâmica molecular para a solvatação do halotano. Para essa avaliação, foram selecionadas duas configurações representativas da interação soluto–solvente, correspondentes à menor e à maior distância observadas entre o halotano e uma molécula de água ao longo da trajetória. Os parâmetros topológicos extraídos dos pontos críticos de ligação (BCPs) indicam, em ambos os casos, ausência de evidências consistentes para a formação de ligações de hidrogênio clássicas. Esse resultado é coerente com o caráter hidrofóbico do halotano e confirma que sua estabilização em meio aquoso

ocorre predominantemente por interações fracas e não covalentes (ESPINOSA; MOLINS; LECOMTE, 1998; SUBBOTINA *et al*., 2010).

Nas duas configurações avaliadas, os descritores QTAIM indicam interações halotano–água fracas e predominantemente não covalentes. Na menor distância, a densidade eletrônica no BCP foi de 0,0531 a.u., com laplaciano positivo, $\nabla^2\rho(r) = 0{,}0581$ a.u., e H(r) levemente negativo, -0,0058 a.u., sugerindo uma interação localizada, com contribuições eletrostáticas e dispersivas, possivelmente associada a uma ponte de hidrogênio muito tênue. Na maior separação intermolecular, a redução da densidade eletrônica para 0,0387 a.u. e o aumento do laplaciano para 0,2966 a.u. reforçam a natureza ainda mais fraca e difusa do contato halotano–água. Embora H(r) se torne mais negativo nessa configuração, esse parâmetro, isoladamente, não indica aumento de covalência. Em conjunto, a baixa densidade eletrônica e os valores positivos de $\nabla^2\rho(r)$ confirmam a ausência de uma ligação de hidrogênio efetiva entre as espécies, sendo compatíveis com interações do tipo *closed-shell* (ESPINOSA; MOLINS; LECOMTE, 1998; ROZAS; ALKORTA; ELGUERO, 2000).

A relação entre os termos energéticos locais, G(r) e V(r), também confirma a natureza fraca e não covalente desses contatos. Em nenhum dos casos foi observada a condição $G(r) < -V(r)$, associada a maior compartilhamento eletrônico e caráter parcialmente covalente. Assim, os descritores QTAIM corroboram uma interface de solvatação difusa, sustentada por contatos eletrostáticos pouco intensos e contribuições dispersivas, em concordância com o caráter hidrofóbico do halotano em meio aquoso. Assim, os resultados indicam que o halotano permanece solvatado em água sem formação predominante de ligações de hidrogênio clássicas, sendo estabilizado principalmente por interações intermoleculares fracas, dependentes da proximidade e da orientação relativa das moléculas de água ao redor do soluto.

Esse comportamento é compatível com o caráter hidrofóbico do halotano e com descrições anteriores de sua interação com a água obtidas por simulações moleculares. Nesses estudos, a estabilização do halotano em fase aquosa mostrou-se termodinamicamente menos favorável do que em solventes orgânicos, como o metanol. Subbotina *et al*. 2010, discutem esse comportamento no contexto da hidratação hidrofóbica e destacam o papel dominante das interações hidrofóbicas na solvatação preferencial do halotano em meios anfifílicos. Em termos físico-químicos, esse padrão ajuda a explicar sua baixa afinidade pela água, em concordância com sua reduzida solubilidade aquosa e com a tendência de anestésicos halogenados a apresentarem partição preferencial em ambientes menos polares ou interfaciais (SUBBOTINA *et al*., 2010; TUCKER *et al*., 1996).

4.4 CONCLUSÃO

Em síntese, os resultados obtidos demonstram a consistência da metodologia computacional empregada e permitem caracterizar a interface hidrofóbica do halotano em solução aquosa sob os aspectos estrutural, dinâmico e eletrônico. As geometrias calculadas por CPMD, PBE/aug-cc-pVTZ e M06-2X/6-311++G apresentaram boa concordância com os dados experimentais de difração de raios X (CCDC: 685509), com desvios geralmente inferiores a 5,617%, confirmando a confiabilidade dos protocolos adotados para a descrição estrutural do halotano em seu estado fundamental.

A inclusão explícita do meio aquoso mostrou que a solvatação promove apenas pequenas reorganizações geométricas, sem alterar significativamente a estrutura molecular do halotano. A análise por função de distribuição radial indicou a formação de uma camada de solvatação detectável, porém pouco estruturada, com número médio de coordenação de 2,543 moléculas de água. Esse resultado evidencia que a água reconhece a presença do soluto, mas não reorganiza sua rede de forma intensa ou persistente ao redor da molécula.

Os resultados dinâmicos reforçam essa interpretação, indicando interações soluto–solvente transitórias, esparsas e de curta duração, com TMR global de 80,22 fs e baixa ocupação temporal da região de solvatação. No sítio H1, a coordenação média ainda menor e os intervalos sem moléculas de água próximas confirmam a baixa densidade local da camada de hidratação. Do ponto de vista eletrônico, a análise QTAIM mostrou que a estabilização do halotano em água não ocorre por ligações de hidrogênio clássicas, mas por interações fracas, não covalentes e predominantemente dispersivas.

Portanto, a combinação entre parâmetros geométricos, análise de solvatação, dinâmica local e topologia da densidade eletrônica mostra que o halotano apresenta uma interface de hidratação fraca, difusa e pouco persistente. Esse comportamento é coerente com sua baixa solubilidade aquosa e com sua tendência de partição preferencial em ambientes menos polares, fornecendo uma base molecular para compreender sua estabilidade estrutural e sua interação em sistemas químicos, ambientais e biológicos mais complexos.

CAPÍTULO 5

5 SOLVATAÇÃO E FOTOFÍSICA DA VITAMINA C EM SOLUÇÃO AQUOSA: UMA INVESTIGAÇÃO MULTIESCALA DA ESTRUTURA ELETRÔNICA E DA TRANSFERÊNCIA INTRAMOLECULAR DE CARGA

ABSTRACT

L-ascorbic acid (vitamin C), a crucial antioxidant with various biological functions, plays a significant role in several biochemical processes. Despite its importance, the interactions of vitamin C with water molecules and its solvation effects have not been extensively studied, particularly regarding its detailed electronic structure and solvation effects. This research aims to fill this gap by providing a comprehensive analysis of vitamin C using advanced computational methods. The primary goal of this study is to explore the electronic structure and solvation effects of vitamin C in an aqueous environment, analyzing hydrogen bond formation, electronic density redistribution, and the stability of the molecule. Molecular dynamics simulations using the PBE functional, Vanderbilt pseudopotentials, and a plane-wave basis set were performed. Hydrogen bond formation and solvation effects were analyzed through the radial distribution function (RDF) and mean residence times. The study found that the bond lengths of vitamin C were within 1-2% of experimental values, confirming the accuracy of the CPMD/PBE method. In aqueous solutions, vitamin C showed significant hydrogen bond formation with water molecules, with average bond angles around 100 degrees and bond lengths of approximately 1.8 angstroms. The RDF confirmed that hydrogen bonding occurs primarily at the H(1) and H(2) sites, while thermodynamic analysis revealed these bonds as thermodynamically

favorable. The results provide valuable insights into the electronic structure and solvation effects of vitamin C, highlighting its stability and interactions in biological systems. The detailed analysis of solvation effects enhances the understanding of electronic density redistribution, with implications for theoretical and applied chemistry, including photophysical processes, and the development of biological and chemical products.

Keywords: Vitamin C, Solvation, Molecular Dynamics.

RESUMO

O ácido L-ascórbico (vitamina C), um antioxidante crucial com diversas funções biológicas, desempenha um papel significativo em vários processos bioquímicos. Apesar de sua importância, as interações da vitamina C com moléculas de água e seus efeitos de solvatação não foram amplamente estudados, particularmente no que diz respeito à estrutura eletrônica detalhada e os efeitos de solvatação. Esta pesquisa visa preencher essa lacuna, fornecendo uma análise abrangente da vitamina C utilizando métodos computacionais avançados. O objetivo principal deste estudo é explorar a estrutura eletrônica e os efeitos de solvatação da vitamina C em um ambiente aquoso, analisando a formação de ligações de hidrogênio, redistribuição da densidade eletrônica e a estabilidade da molécula. Simulações de dinâmica molecular utilizando o funcional PBE, pseudopotenciais de Vanderbilt e um conjunto de bases de ondas planas foram realizadas. A formação de ligações de hidrogênio e os efeitos de solvatação foram analisados por meio da função de distribuição radial de pares (FDRP) e tempos médios de residência. O estudo encontrou que os comprimentos de ligação da vitamina C estavam dentro de 1-2% dos valores experimentais, confirmando a precisão do método CPMD/PBE. Em soluções aquosas, a vitamina C mostrou formação significativa de ligações de hidrogênio com moléculas de água, com ângulos de ligação médios em torno de 100 graus e comprimentos de ligação de aproximadamente 1,8 angstroms. A FDRP confirmou que as ligações de hidrogênio ocorrem principalmente nos sítios H(1) e H(2), enquanto a análise termodinâmica revelou que essas ligações são termodinamicamente favoráveis. Os resultados fornecem valiosos insights sobre a estrutura eletrônica e os efeitos de solvatação da vitamina C, destacando sua estabilidade e interações em sistemas biológicos. A análise detalhada dos efeitos de solvatação aprimora a compreensão da redistribuição da densidade eletrônica, com implicações para a química teórica

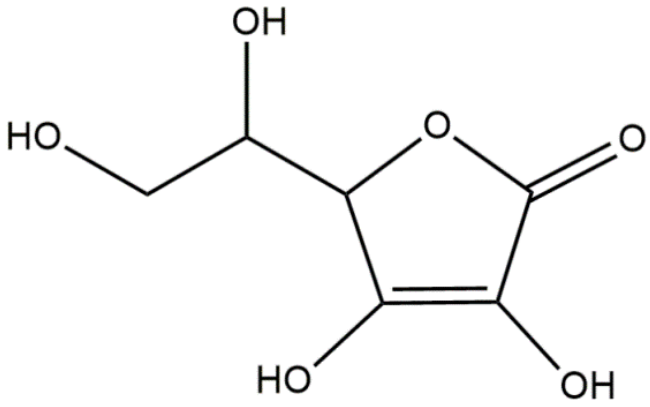
e aplicada, incluindo processos fotofísicos, desenvolvimento de produtos biológicos e químicos.

Palavras-Chaves: Vitamina C, Solvatação, Dinâmica Molecular.

5.1 INTRODUÇÃO

A estabilidade da vitamina C é um fator crucial para sua eficácia em aplicações farmacêuticas e cosméticas, uma vez que sua atividade biológica está diretamente relacionada à sua integridade. A vitamina C, ou ácido L-ascórbico, é um potente antioxidante, fundamental para vários processos bioquímicos, como a síntese de colágeno, o fortalecimento do sistema imunológico e a neutralização de radicais livres. O bioquímico húngaro Szent-Györgyi foi o primeiro a isolar a vitamina C, sendo premiado com o Prêmio Nobel em 1937 por seu trabalho. A vitamina C é uma α-lactona de seis carbonos, com a fórmula estrutural $C_6H_8O_6$ (176,13 g/mol), formando um anel lactona de cinco membros e um grupo enediol bifuncional com um grupo carbonila adjacente (Figura 51). Trata-se de um composto solúvel em água, polar e antioxidante, amplamente utilizado por suas propriedades biológicas, como comprovado por diversos estudos (VANNUCCHI, 2012; TELANG, 2013; FUNK, 2014).

Figura 51. Estrutura Química da Vitamina C.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A vitamina C é um nutriente essencial que exerce diversas funções biológicas importantes no organismo humano. No entanto, os humanos não possuem a enzima L-glucono-γ-lactona oxidase necessária para a síntese in vivo de vitamina C, sendo necessário obtê-la de fontes sintéticas ou naturais, como

frutas cítricas e vegetais. A vitamina C está amplamente disponível no mercado como suplemento alimentar (LIN *et al*., 2003). Ela é crucial para reparar vários tecidos, produzir enzimas essenciais para o sistema imunológico e sintetizar neurotransmissores. Sua deficiência leva a doenças como o escorbuto, que causa fadiga, fraqueza, hematomas, perda de dentes e problemas nos pulmões e fígado(LIN *et al*., 2003; PANDEL *et al*., 2013; GARLIPP-PICCHI *et al*., 2013).

A vitamina C é essencial para a síntese de colágeno, uma proteína importante encontrada em tendões, pele, ossos, dentes, ligamentos, cartilagens e vasos sanguíneos. Ela é fundamental para prevenir doenças como artrite e osteoartrite, reparar tecidos, curar feridas, minimizar cicatrizes e reduzir doenças carcinogênicas (ARANHA *et al*., 2000; CAMILA; VIDAL; FREITAS, 2015; PULLAR; CARR; VISSERS, 2017).

Uma das suas propriedades mais importantes é a função antioxidante, que inibe a oxidação, ou perda de elétrons. A vitamina C doa elétrons para várias enzimas humanas, sendo três delas envolvidas na síntese de colágeno, duas na biossíntese de carnitina e três na síntese de hormônios e aminoácidos (CLEMENS, 2016; FIORUCCI; SOARES; CAVALHEIRO, 2003; TELANG, 2013; VANNUCCHI, 2012). Devido às suas propriedades antioxidantes, a vitamina C desempenha um papel crucial na neutralização de radicais livres que, em concentrações elevadas, podem ser prejudiciais ao corpo, causando danos ao DNA e às proteínas (BIANCHI; ANTUNES, 1999; MANELA *et al*., 2003).

A vitamina C é altamente solúvel em água, o que facilita sua distribuição e absorção no organismo. Porém, sua estabilidade em ambientes biológicos pode ser afetada por vários fatores, como a presença de outros compostos químicos e as condições fisiológicas do organismo. O processo de solvatação em água, onde a vitamina C interage com as moléculas do solvente, é particularmente relevante, pois pode alterar suas propriedades e influenciar sua interação com sistemas biológicos. A estabilidade da vitamina C em meios biológicos depende da sua

capacidade de manter sua estrutura intacta, evitando a oxidação e a perda de suas propriedades antioxidantes. Entender como a solvatação influencia essa estabilidade é essencial para melhorar sua eficácia e conservação, especialmente em formulações farmacêuticas e cosméticas (BIANCHI; ANTUNES, 1999; MANELA *et al*., 2003).

Constanzo *et al*. (2008) realizaram um estudo abrangente sobre o processo de solvatação da vitamina C utilizando dinâmica molecular Born-Oppenheimer. Cálculos foram realizados para a vitamina C e seus tautômeros na fase gasosa e utilizando 50 moléculas de água como solvente. Cálculos de densidade de spin também foram feitos. Um dos principais resultados deste trabalho foi a elucidação da interação intramolecular de hidrogênio na fase gasosa para a vitamina C, além de uma melhor descrição do processo de oxidação deste composto por meio da análise de seus ânions e intermediários. Outro resultado interessante foi a análise da natureza hidrofílica da molécula de vitamina C, que perde essa característica à medida que perde prótons de seus grupos hidroxila. Um problema relatado por Constanzo *et al*. (2008) são as energias de oxidação da molécula de vitamina C. Os dados de densidade de spin obtidos por Constanzo são consistentes com resultados encontrados na literatura (COSTANZO *et al*., 2007).

Demianenko *et al*. (2014) realizaram um estudo teórico da dissociação da vitamina C em aglomerados de água usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com funcionais de troca e correlação B3LYP, M06 e wB97XD, e com o conjunto de bases 6-311++G(d,p), Modelo de Continuidade Polarizável (PCM), e um modelo de nanoaglomerado com 8 moléculas de água. Eles obtiveram vários resultados sobre a acidez da vitamina C, além de diversas propriedades cinéticas, como energia de ativação para o transporte de prótons do ácido para a molécula de água associada. Atribuíram uma barreira de energia mais baixa para o transporte do primeiro próton para uma molécula de água e, consequentemente, uma barreira mais alta para o transporte do segundo próton. Os estados de

transição envolvidos nesse processo e os resultados obtidos de Pka são consistentes com resultados experimentais para os funcionais M06 e wB97XD. Concluíram que o modelo de aglomerado apresenta um erro de aproximadamente 12% em comparação com os dados experimentais (DEMIANENKO *et al*., 2014). Em 2017, Baniasadi *et al*. realizaram um estudo sobre a adsorção da vitamina C na superfície de fulereno na fase gasosa e no solvente, utilizando teoria DFT. Usando o funcional B3LYP e o conjunto de bases 6-31G, mostraram que o efeito do solvente influencia diretamente as interações entre o fulereno e a vitamina C (BANIASADI, R., HARISMAH, K., SADEGHI, M., 2017).

A investigação da solvatação da vitamina C em solução aquosa é essencial para compreender seu comportamento em meios biologicamente relevantes e, por consequência, sua efetiva atuação terapêutica. A elucidação, em nível molecular, dos efeitos da água sobre a estabilidade estrutural e dinâmica da molécula fornece subsídios importantes para interpretar sua persistência química, sua capacidade antioxidante e sua funcionalidade em sistemas biológicos. Além disso, esse conhecimento pode contribuir para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de formulações farmacêuticas, cosméticas e nutricionais, favorecendo estratégias voltadas à preservação de suas propriedades físico-químicas e biológicas em meio aquoso.

5.2 METODOLOGIA

5.2.1 Dinâmica Molecular

As simulações CPMD foram realizadas utilizando o pacote de software CPMD (versão 4.1) (CPMD, 2019; HUTTER *et al*., 1995). Para investigar a influência do solvente aquoso na vitamina C, dois sistemas distintos foram considerados: um contendo uma molécula isolada de vitamina C e outro com 106 moléculas de água juntamente com uma molécula de vitamina C; ambas as

configurações foram colocadas em uma caixa periódica cúbica com dimensões de 12 e 16 Å, e condições periódicas de contorno foram aplicadas a todas as trajetórias (ALLEN; TILDESLEY, 1987; CAR; PARRINELLO, 1985). A otimização da função de onda para cada sistema foi realizada utilizando o algoritmo de inversão direta no subespaço iterativo (ODIIS) (PULAY, 1980; VANDEVONDELE; HUTTER, 2007). O núcleo iônico foi descrito utilizando pseudopotenciais ultrasuaves de Vanderbilt, enquanto as funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas em um conjunto de bases de ondas planas com um corte de energia de 25 Ry, e a densidade de carga foi expandida com um corte de energia de 100 Ry (VANDERBILT, 1990; HUTTER *et al*., 1995; CPMD, 2019).

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com a aproximação do gradiente generalizado Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) foi empregada para descrever a energia de troca-correlação (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). Ambos os sistemas foram simulados sob condições periódicas de contorno e dentro do conjunto canônico NVT. Um termostato Nosé–Hoover composto por três termostatos foi aplicado para regular a temperatura iônica e a energia cinética fictícia dos elétrons, com a temperatura iônica mantida a 300 K (NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985; MARTYNA; KLEIN; TUCKERMAN, 1992). As equações de movimento foram integradas utilizando o método de Velocity-Verlet com um passo de tempo de 0,096 fs, e a massa eletrônica fictícia, servindo como parâmetro de adiabaticidade, foi ajustada para 400 au em ambos os sistemas (SWOPE *et al*., 1982; CAR; PARRINELLO, 1985; HUTTER *et al*., 1995).

Os parâmetros geométricos e as energias livres de Helmholtz associadas às interações de ligação, bem como as análises da Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP) e do Tempo Médio de Residência (TRM) em sítios relevantes, foram computados utilizando o programa gQTEA 0.1.5 (GQTEA, 2019; ALLEN; TILDESLEY, 1987). A força e a persistência das ligações de hidrogênio foram

examinadas por meio de análises de densidade de carga topológica nos pontos críticos de interação, seguindo a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) (BADER, 1990). Após a equilibração do sistema, dois quadros não correlacionados foram selecionados por tipo de interação: um correspondendo à menor distância de interação e o outro à maior; para cada quadro, os parâmetros topológicos computados incluíram a densidade eletrônica $\rho(r)$, o Laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho(r)$, a densidade de energia eletrônica total $E(r)$, a densidade de energia potencial $V(r)$ e a densidade de energia cinética $G(r)$, obtidos com o programa Multiwfn 3.3.7 a partir de funções de onda no nível M06-2X/6-311++G(d,p) calculadas com Gaussian 16 (LU; CHEN, 2012; ZHAO; TRUHLAR, 2008; FRISCH *et al*., 2016).

Para fins comparativos, foi realizada uma simulação de estrutura eletrônica na molécula isolada de vitamina C, baseada em DFT utilizando o funcional de troca-correlação PBE e o conjunto de bases aug-cc-pVTZ (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). As energias de interação em solução aquosa foram determinadas no nível M06-2X/6-311++G(d,p), incorporando o erro de superposição de conjunto de bases (BSSE), a partir de estruturas extraídas da trajetória CPMD (BOYS; BERNARDI, 1970; ZHAO; TRUHLAR, 2008). Os quadros foram selecionados a partir de 286231 frames da dinâmica molecular e, em seguida, analisados utilizando o *software Gaussian* 16 para determinar as energias de interação (FRISCH *et al*., 2016).

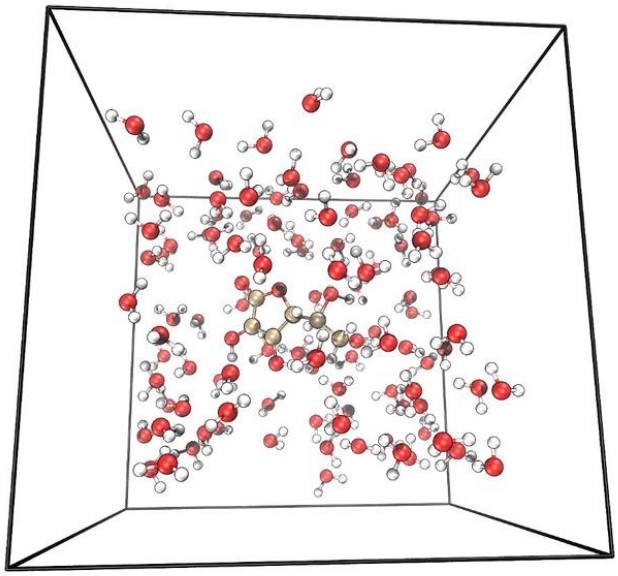
5.2.2 Cálculos de Energia de Excitação

Para investigar a natureza da transição eletrônica da vitamina C em ambiente aquoso, foi selecionada uma configuração representativa da trajetória equilibrada de dinâmica molecular de Car–Parrinello referente ao Sistema II, constituído por uma molécula de vitamina C e 106 moléculas de água. As configurações não correlacionadas da trajetória foram identificadas com o auxílio

do programa gqteaWin Toga, sendo uma delas selecionada para representar o sistema explicitamente solvatado.

A configuração selecionada foi tratada como um aglomerado molecular finito contendo a vitamina C e as 106 moléculas de água (Figura 52). Para esse sistema, foi realizado um cálculo de estados excitados no nível TDDFT/CAM-B3LYP/6-311+G*, considerando os primeiros 12 estados eletrônicos excitados singleto. A teoria do funcional da densidade dependente do tempo foi empregada para a descrição dos estados eletrônicos excitados (RUNGE; GROSS, 1984), enquanto o funcional CAM-B3LYP foi utilizado devido à sua correção de longo alcance, adequada à descrição de excitações que envolvem redistribuição da densidade eletrônica (YANAI; TEW; HANDY, 2004).

Figura 52.Molécula do Ácido Ascórbico solvatada por 106 moléculas de água em uma caixa cúbica de 16 Å.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A partir desse cálculo, foram realizadas exclusivamente as análises dos orbitais naturais de transição (NTO) e de buraco–elétron referentes à transição eletrônica de maior intensidade da configuração selecionada. A análise NTO foi

empregada para identificar os principais pares de orbitais envolvidos na excitação e caracterizar a natureza da transição eletrônica (MARTIN, 2003).

A análise buraco–elétron foi utilizada para examinar a redistribuição espacial da densidade eletrônica durante a excitação, permitindo identificar a região de onde a densidade eletrônica foi removida, representada pelo buraco, e a região ocupada pelo elétron excitado. Essas análises também possibilitaram avaliar a localização da excitação e verificar a possível participação das moléculas de água na transição eletrônica.

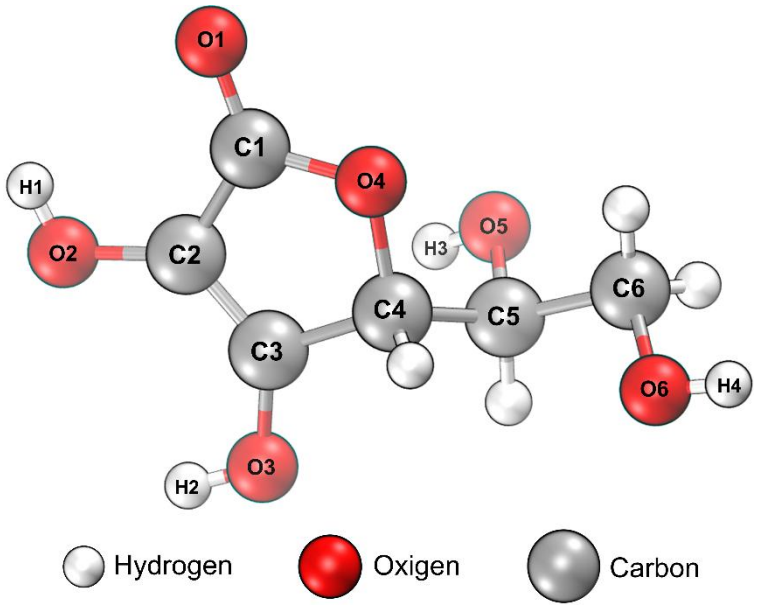
As análises NTO e buraco–elétron foram realizadas utilizando o programa Multiwfn (LU; CHEN, 2012). Os resultados correspondem exclusivamente à configuração representativa selecionada da trajetória de dinâmica molecular, não tendo sido realizada uma média estatística envolvendo múltiplas configurações do solvente. Portanto, as análises descrevem o comportamento eletrônico da configuração explicitamente solvatada selecionada, não constituindo uma caracterização estatística completa do sistema em solução aquosa.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Validação da Metodologia e Análise dos Parâmetros Geométricos

Nos cálculos de CPMD, a descrição da estrutura eletrônica foi realizada com o funcional de troca e correlação PBE, empregando pseudopotenciais de Vanderbilt e expansão em base de ondas planas. Na Figura 53 está representada a estrutura da Vitamina C, juntamente com suas respectivas numerações utilizadas nos cálculos e nas análises.

Figura 53. Estrutura química do ácido L-ascórbico (Vitamina C), mostrando o grupo enediol e o anel lactônico com a respectiva numeração atômica utilizada nos cálculos.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Para avaliar a precisão desses cálculos, os valores médios dos parâmetros geométricos do ácido ascórbico na fase gasosa, obtidos por esse método, foram comparados, na Tabela 45, com os valores calculados por DFT utilizando os funcionais PBE/aug-cc-pVTZ e PBE/cc-pVTZ. Também foram incluídos, para fins de comparação, os valores experimentais obtidos por Jan Hvoslef e colaboradores (1968) por meio de difração de raios X. Nela, são apresentados os parâmetros geométricos médios obtidos teoricamente por CPMD/PBE, PBE/aug-cc-pVTZ e PBE/cc-pVTZ, bem como os valores experimentais determinados por métodos cristalográficos.

Tabela 45. Valores médios para os parâmetros geométricos da vitamina C na fase gasosa calculados usando CPMD/PBE, PBE/aug-cc-pvtz e PBE/cc-pvtz. Os dados de raios X também estão incluídos para comparação.

Parâmetros Geométricos	CPMD/PBE	PBE/aug-cc-pvtz	PBE/cc-pvtz	EXP
C-C	1,479	1,472	1,472	1,462

C-O	1,373	1,359	1,359	1,352
C-C-C	110,669	110,244	110,405	110,684
C-C-O	115,589	115,344	115,351	115,326
C1-O4-C4	108,472	108,922	109,071	109,140

A análise dos dados apresentados na Tabela 45 evidencia que os parâmetros geométricos médios da vitamina C obtidos por CPMD/PBE apresentam elevada consistência com os valores calculados por DFT e com os dados experimentais de difração de raios X. Essa concordância pode ser quantificada por meio do desvio absoluto percentual médio (Da), calculado entre os valores médios obtidos por CPMD e cada conjunto de referência, Os resultados mostram desvios médios de 0,69% em relação ao PBE/aug-cc-pVTZ, 0,67% em relação ao PBE/cc-pVTZ e 1,31% em relação aos dados experimentais. Esses valores são baixos e indicam que, do ponto de vista estatístico-descritivo, há forte proximidade entre as diferentes abordagens empregadas, com variações inferiores a 2% em todas as comparações globais.

Observa-se ainda que a menor diferença média foi obtida em relação ao método PBE/cc-pVTZ, seguido de forma muito próxima pelo PBE/aug-cc-Pvtz. Essa diferença extremamente pequena entre os dois níveis teóricos sugere que a geometria média fornecida pela trajetória CPMD/PBE reproduz com alta fidelidade os resultados de cálculos eletrônicos estáticos, mesmo quando bases distintas são empregadas. Em termos práticos, isso indica que a dinâmica não introduz distorções artificiais relevantes na estrutura molecular e que as flutuações conformacionais ao longo da trajetória permanecem centradas em uma região geométrica compatível com os mínimos estruturais obtidos por DFT.

Quando comparados aos dados experimentais, os desvios médios permanecem igualmente reduzidos, embora ligeiramente superiores aos observados entre os métodos teóricos. Esse comportamento é esperado, uma vez

que os valores experimentais de difração de raios X refletem a estrutura em fase cristalina, sujeita a efeitos de empacotamento intermolecular e restrições do estado sólido, ao passo que os resultados de CPMD e DFT aqui discutidos correspondem à molécula isolada em fase gasosa. Assim, a diferença média de 1,31% em relação ao experimento não compromete a qualidade da descrição teórica; ao contrário, reforça a robustez do método, uma vez que a discrepância permanece pequena mesmo diante da diferença de fase considerada. A avaliação individual dos parâmetros também mostra que tanto os comprimentos de ligação quanto os ângulos apresentam variações discretas entre os métodos. Por exemplo, para as ligações C-C e C-O, as diferenças absolutas em relação aos valores experimentais são da ordem de centésimos de angstrom, enquanto, para os ângulos analisados, as discrepâncias permanecem inferiores a aproximadamente 1°. Isso revela que a metodologia é capaz de reproduzir adequadamente tanto a geometria local da molécula quanto sua organização angular global.

Em conjunto, esses resultados indicam baixa variabilidade entre os métodos comparados e sustentam a confiabilidade da abordagem CPMD/PBE para a descrição estrutural da vitamina C. Desse modo, do ponto de vista estatístico, os baixos valores de desvio absoluto médio e a pequena amplitude de variação entre os parâmetros analisados demonstram que a combinação entre o funcional PBE, pseudopotenciais de Vanderbilt e base de ondas planas fornece uma representação estrutural consistente da vitamina C na fase gasosa. Essa concordância justifica o emprego da metodologia nas etapas subsequentes do estudo, especialmente na investigação dos efeitos da solvatação aquosa, uma vez que parte de uma descrição geométrica previamente validada em comparação com referenciais teóricos e experimentais.

Tabela 46. Parâmetros geométricos da vitamina C obtidos usando a simulação CPMD/PBE de uma única molécula de vitamina C e uma molécula de vitamina C com 106 moléculas de água.

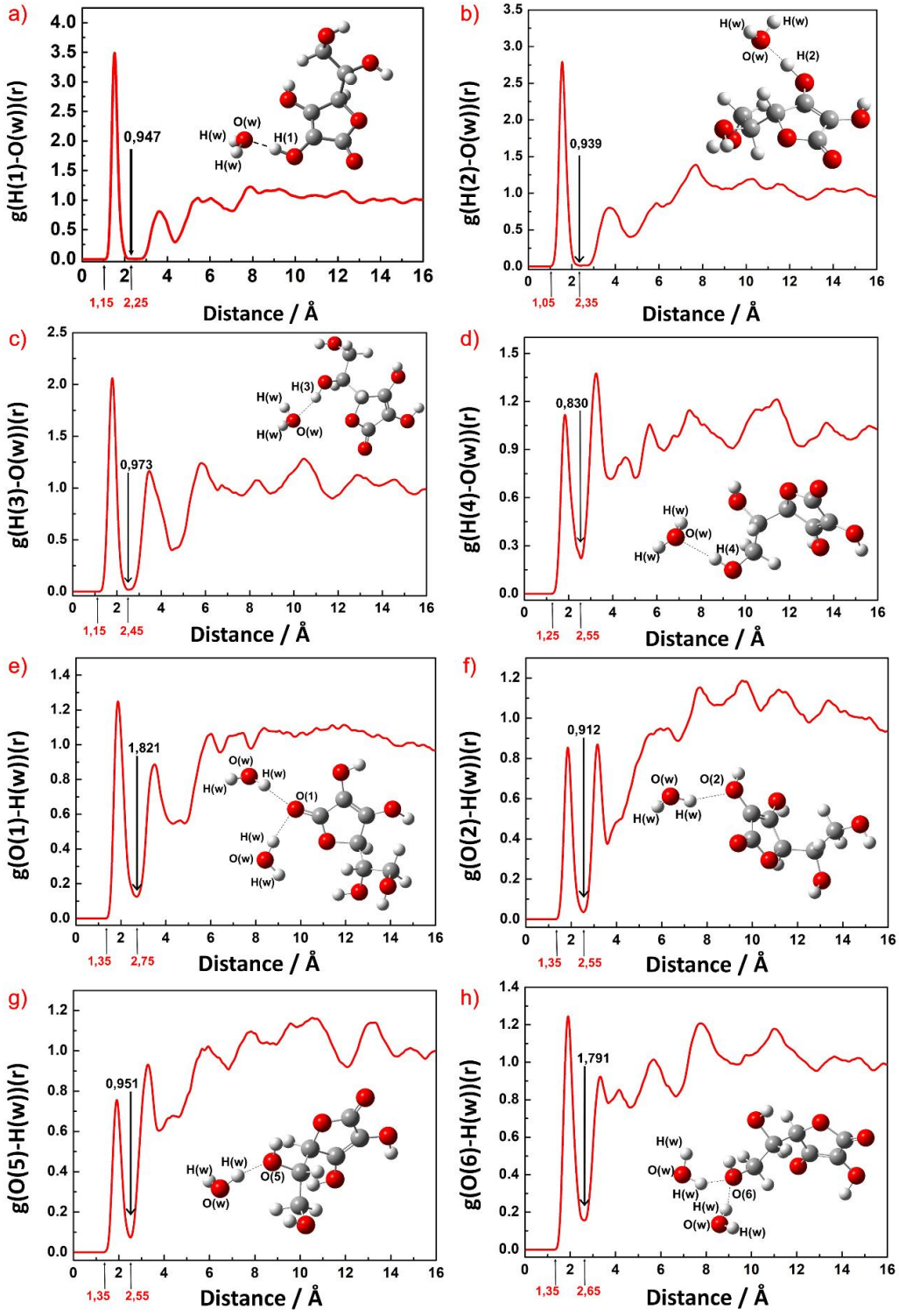
Ligações/Ângulos	Fase Gasosa	Solvatada	Δ (%)
C1-O1	1,222 ± 0,020	1,237 ± 0,021	1,2439
C1-O4	1,404 ± 0,035	1,394 ± 0,033	0,7123
C2-C3	1,354 ± 0,022	1,371 ± 0,025	1,3146
C2-O2	1,371 ± 0,027	1,361 ± 0,028	0,7002
C6-O6	1,442 ± 0,032	1,452 ± 0,030	0,7212
C2-C3-O3	130,683 ± 3,467	125,649 ± 3,450	3,852
C4-C3-O3	119,508 ± 3,519	124,886 ± 3,318	4,500
C5-C4-O4	110,576 ± 3,229	105,469 ± 3,295	4,618
C4-C5-C6	111,975 ± 3,680	115,344 ± 3,680	3,009
C6-C5-O5	110,920 ± 3,431	107,26 ± 3,499	3,300

5.3.2 Função de Distribuição Radial de Pares

Para investigar a estrutura de hidratação ao redor dos grupos funcionais hidroxila e éster da vitamina C, foram calculadas as FRDPs entre (i) cada átomo de hidrogênio das hidroxilas (H1, H2, H3, H4) e os átomos de oxigênio da água (O(w)) e (ii) os átomos de oxigênio das hidroxilas e do éster (O1, O2, O5, O6) e os átomos de hidrogênio da água (H(w)) (Figura 54). Conforme mostrado na Figura 54a,b,c,d, as FRDPs para os quatro átomos de hidrogênio das hidroxilas da vitamina C exibem um primeiro pico estreito e bem definido, em distâncias características de ligações de hidrogênio fortes. As primeiras camadas de solvatação, definidas pelos primeiros mínimos das FRDPs, estão localizadas aproximadamente entre 1,1–2,6 Å para todos os sítios. Os picos principais das distribuições, Os picos principais das distribuições são $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(1)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figura

54a), $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(2)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figura 54b), $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(3)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figura 54c), e $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(4)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figura 54d), distribuições são encontradas em 1,55 Å, 1,55 Å, 1,75 Å e 1,85 Å, respectivamente,A integral da FRDP (seta preta na Figura 54) para H(1), H(2), H(3) e H(4) são 0,95, 0,94, 0,97 e 0,83, respectivamente. Esses resultados indicam que cada átomo de hidrogênio hidroxila forma, em média, cerca de uma ligação de hidrogênio com uma molécula de água vizinha.

Figura 54. Funções de distribuição radial (FDRPs) (gij (r)) entre os quatro átomos de hidrogênio hidroxílicos (H(1)-H(4)) da vitamina C e os átomos de oxigênio da água (O(w)) e entre os quatro átomos de oxigênio hidroxílicos (O(1), O(2), O(5) e O(6)) da vitamina C.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Para todos os quatro átomos de oxigênio da vitamina (Figura 54e, f, g, h), podem ser observados picos de distribuição bem definidos. Para esses sítios, a primeira camada de hidratação de $g_{(O(1)\text{-}H(w))}(r)$ (Figura 54e), $g_{(O(2)\text{-}H(w))}(r)$ (Figura 54f), $g_{(O(5)\text{-}H(w))}(r)$ (Figura 54g) , e $g_{(O(6)\text{-}H(w))}(r)$ (Figura 54h). Os valores variam de 1,35-2,75 Å, 1,35-2,55 Å, 1,35-2,55 Å e 1,35-2,65 Å, respectivamente, com máximos de distribuição em 1,85 Å, 1,85 Å, 1,95 Å e 1,95 Å, respectivamente. A integral da função de distribuição radial FRDP para esses sítios mostra 1,821, 0,912, 0,951 e 1,791 moléculas de água para os sítios O1, O2, O5 e O6, respectivamente. Assim, em média, uma molécula de água se coordena aos sítios O(2) e O(5), e duas moléculas de água se coordenam aos sítios O(1) e O(6), A FRDP também foi calculada para os sítios O(3) e O(4); No entanto, nenhum pico bem definido foi observado, indicando que a ligação de hidrogênio com as moléculas de água não ocorre dentro do intervalo de tempo simulado.

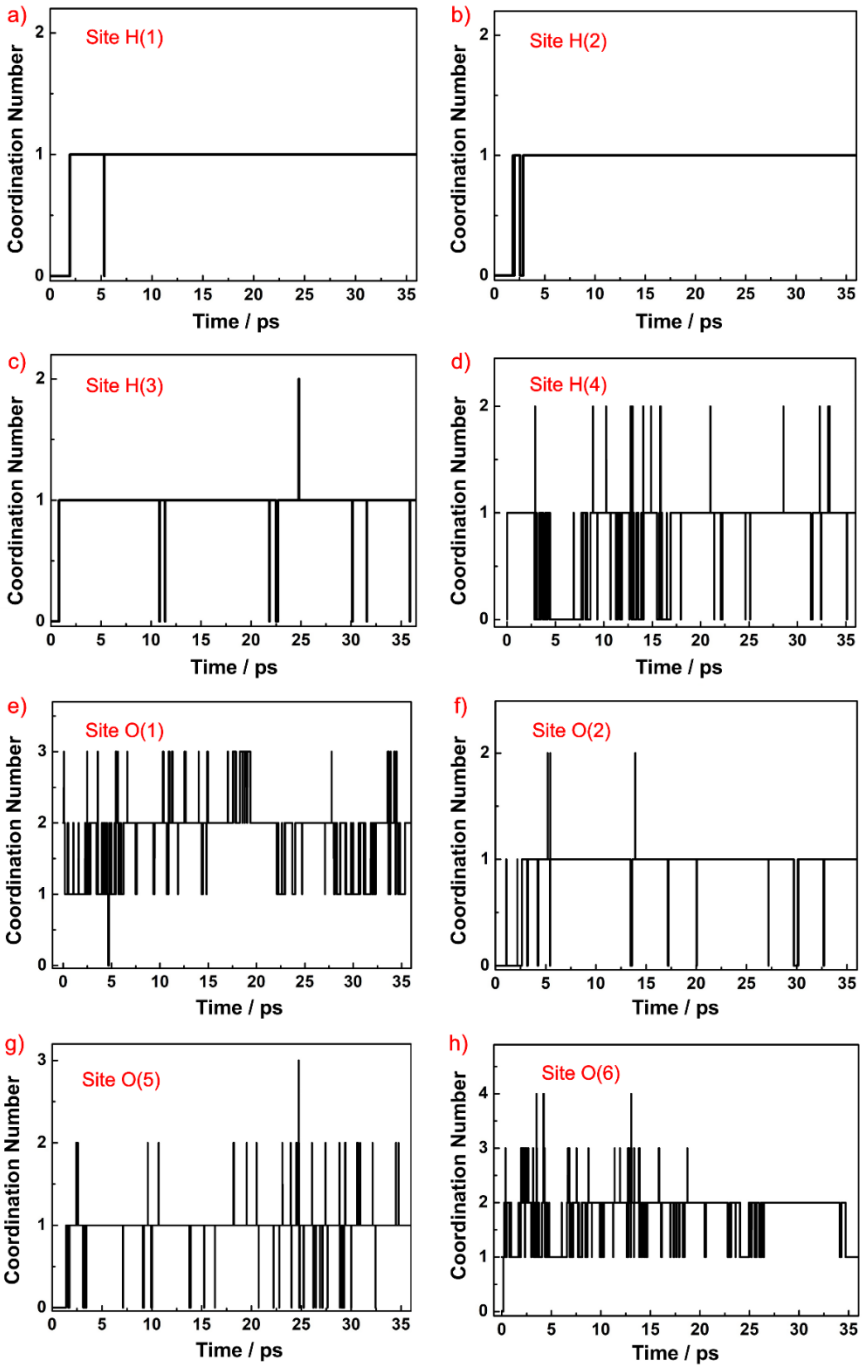
5.3.3 Tempo Médio de Residência

As análises de TMR foram realizadas para os sítios que apresentaram interações significativas de acordo com a FDRP, utilizando as esferas de solvatação previamente determinadas (Figuras 55). Como mostrado na Figura 55, os sítios H(1) (Figura 55a) e H(2) (Figura 55b) apresentaram TRMs de 11,50 ps e 6,84 ps, respectivamente, indicando a formação de fortes ligações de hidrogênio, de acordo com o valor de referência. Para esses sítios, os resultados também mostram que apenas uma única molécula de água se coordena a eles e permanece ligada durante quase todo o tempo de simulação (36,4 ps), Para o sítio H(1), a molécula de água coordenada entrou e saiu da primeira esfera de hidratação apenas 3 vezes por curtos períodos, permanecendo ligada a esse átomo por 95% do tempo de simulação. Para o sítio H(2), houve apenas 5 trocas para uma única molécula de água que permaneceu coordenada por 94% do tempo de simulação.

Para o sítio H(3) (Figura 55c), o TRM foi de 1,78 ps, indicando a formação de uma interação estável.

Nesse sítio, durante 97% do tempo de simulação, apenas uma única molécula de água se coordenou, entrando e saindo da primeira esfera de hidratação 10 vezes, No sítio H(4) (Figura 55d), ao longo de toda a simulação, três moléculas de água diferentes entraram e saíram da primeira esfera de hidratação. Na maior parte do tempo, uma ou nenhuma molécula de água foi encontrada na primeira esfera de hidratação e, por curtos períodos, até duas moléculas entraram nessa primeira camada, Para esse sítio, o TRM resultante foi de 0,17 ps e, para a molécula de água que permaneceu ligada a H(4) por mais tempo, 69% da simulação, o TRM específico foi de 0,37 ps, principalmente porque essa molécula entrou e saiu da primeira esfera de solvatação 68 vezes, Portanto, pode-se concluir que o sítio H(4) não forma ligações de hidrogênio estáveis, visto que tanto o TRM resultante quanto o TRM para a interação primária foram menores que 0,5 ps.

Figura 55. Gráficos mostrando o número de coordenação das moléculas de água na primeira esfera de hidratação para os sítios H(1), H(2), H(3), H(4), O(1), O(2), O(5) e O(6).



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Como mostrado na Figura 55, para o sítio O(1) (Figura 55e), o TMR foi de 0,98 ps, em média, duas moléculas de água permaneceram coordenadas a este sítio; no entanto, até três moléculas de água diferentes interagiram

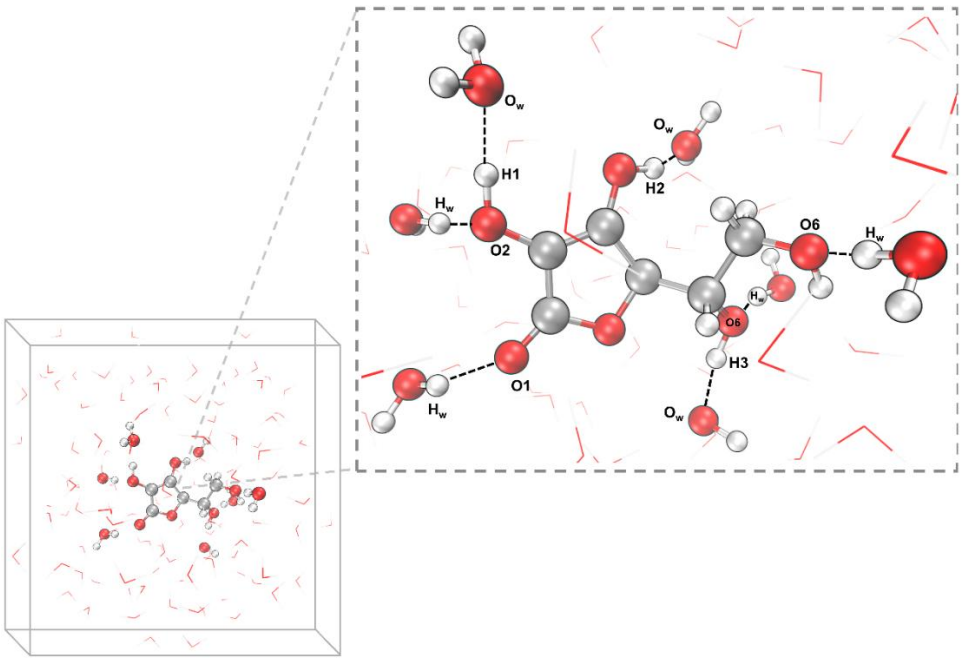
significativamente com ele ao longo da simulação. Duas dessas moléculas permaneceram dentro da primeira esfera de solvatação por 42% e 37% do tempo de simulação, e apresentaram TRMs de 0,23 ps e 0,26 ps, respectivamente, principalmente devido ao grande número de vezes que entraram e saíram da primeira esfera. Uma molécula de água em particular permaneceu dentro da primeira camada de solvatação por quase 100% do tempo de simulação (36,26 ps de 36,45 ps), entrando e saindo desta camada 5 vezes, apresentando um TMR de 7,25 ps, o que caracteriza a formação de uma ligação de hidrogênio muito estável. Para o sítio O(2) (Figura 55f), o TRM foi de 0,722 ps. Durante mais de 90% do tempo de simulação, apenas uma única molécula de água interagiu com este sítio, entrando e saindo da primeira esfera de solvatação 23 vezes, apresentando um TRM de 1,43 ps, No entanto, por curtos períodos, até duas moléculas de água estiveram simultaneamente dentro desta primeira camada.

Para o sítio O(5) (Figura 55g), uma molécula de água específica permaneceu dentro da primeira esfera de hidratação por 92% do tempo de simulação, entrando e saindo 39 vezes, resultando em um TMR de 0,82 ps e TMR resultante do sítio de 0,23 ps, indicando uma interação por ligação de hidrogênio, contudo, o TMR resultante foi de 0,23 ps, abaixo do mínimo estabelecido (0,5 ps), devido a outras três moléculas de água diferentes que entraram e saíram da primeira esfera de hidratação diversas vezes por curtos períodos. Para o sítio O(6) (Figura 55h), o TMR foi de 0,185 ps, neste sítio, até 4 moléculas de água diferentes entraram e saíram da primeira camada de solvatação; No entanto, apenas duas delas permaneceram por um tempo considerável, coordenando-se por 97% e 75% do tempo de simulação, com TMRs de 0,709 ps e 0,465 ps, respectivamente.

5.3.4 Análise das Ligações de Hidrogênio

A análise das ligações de hidrogênio desempenha um papel fundamental na compreensão das interações intermoleculares e da estabilidade estrutural do sistema estudado, A partir dessa perspectiva, o tempo médio de residência (*Mean Residence Time* -MRT) foi utilizado como parâmetro para avaliar a persistência das interações entre os diferentes sítios da molécula e as moléculas de água ao longo da trajetória da dinâmica molecular. Valores de TMR acima do limiar estabelecido indicam interações mais estáveis e duradouras, permitindo identificar os sítios com maior afinidade de solvatação. Assim, para o sítio O(6), apenas uma interação específica apresentou um TMR acima do limiar mínimo. Portanto, a análise de TMR indica a presença de pelo menos uma interação estável entre cada um dos seguintes sítios, H1, H2, H3, O1, O2, O5 e O6 e uma molécula de água. A Figura 56 mostra um instantâneo representativo da trajetória, destacando as interações formadas.

Figura 56. Instante da trajetória 2 destacando as principais interações de ligação de hidrogênio.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

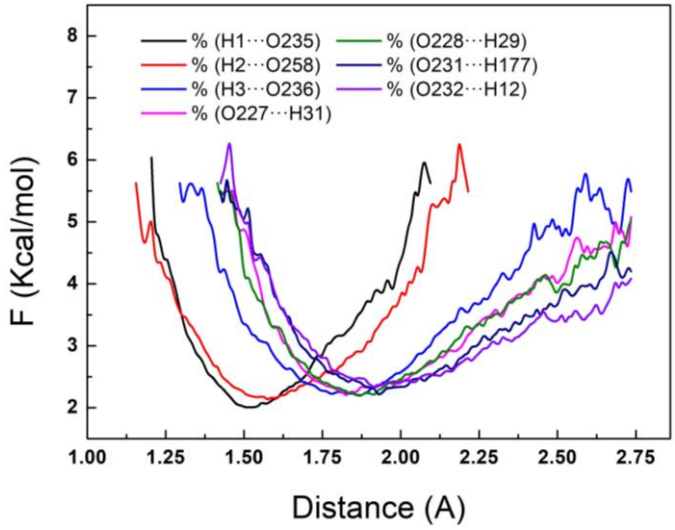
De acordo com Jeffrey (1997), uma ligação de hidrogênio pode ser classificada como tal se tiver um comprimento de ligação inferior a 3,2 Å e um ângulo de ligação superior a 90°, quanto menores os comprimentos de ligação (mais próximos de 1,5 Å) e mais lineares os ângulos (mais próximos de 180,0°), mais forte é a ligação. Com base nisso, todas as interações listadas na Tabela 3 são classificadas como ligações de hidrogênio.

Esses resultados indicam que essas ligações são as mais fortes formadas entre a vitamina C e as moléculas de água, os sítios ativos localizados nos oxigênios da vitamina C apresentaram comprimentos de ligação relativamente semelhantes, entre 1,936 e 2,055 Å, para H3–Ow, o comprimento e o ângulo da ligação de hidrogênio são de 1,845 Å e 161,05°, respectivamente. Assim, essa foi a ligação mais fraca formada entre os hidrogênios hidroxílicos, embora mais forte do que aquelas formadas com os oxigênios da vitamina C.

Tabela 47. Valores médios obtidos por meio de dinâmica molecular CPMD, com seus respectivos desvios padrão, para os comprimentos e ângulos de ligação das ligações de hidrogênio.

Ligações de Hidrogênio	Comprimento de Ligação (Å)	Ângulos	Comprimento Do Ângulo (Å)
H1···O_w	1,559 ± 0,190	O2-H1···O_w	163,868 ± 12,598
H2···O_w	1,614 ± 0,198	O3-H2···O_w	162,849 ± 9,509
H3···O_w	1,846 ± 0,214	O5-H3···O_w	161,056 ± 11,854
O1···H_w	1,926 ± 0,228	O1···H_w-O_w	157,226 ± 11,719
O2···H_w	1,936 ± 0,209	O2···H_w-O_w	160,064 ± 15,622
O5···H_w	2,010 ± 0,406	O5···H_w-O_w	153,069 ± 12,329
O6···H_w	2,055 ± 0,266	O6···H_w-O_w	160,069 ± 12,701

Figura 57. Energia livre de Helmholtz para as ligações de hidrogênio entre a vitamina C e as moléculas de água em função do comprimento da ligação de hidrogênio, Todos os valores de energia são dados em kcal/mol.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A Figura 57 mostra que a formação dessas interações é termodinamicamente favorável, conforme indicado pelos valores negativos da energia livre de Helmholtz, com mínimos localizados próximos às distâncias médias de interação listadas na Tabela 47. Os menores comprimentos de ligação e os ângulos mais lineares foram observados para as ligações H1-Ow (1,559 Å, 163,86°) e H2-Ow (1,614 Å, 162,85°), apresentando também as menores energias de formação.

Para avaliar a natureza química, a força e a estabilidade das ligações de hidrogênio, empregamos uma análise de densidade eletrônica utilizando QTAIM, avaliando as propriedades topológicas no ponto crítico da ligação (BCP). De acordo com Bader (1985), se $|V(r)|/G(r) < 1|$, indica uma ligação fraca, predominantemente iônica, Interação; se $1 < |V(r)|/G(r) < 2$, uma interação moderada com caráter parcialmente covalente; e se $|V(r)|/G(r) > 2$, uma forte interação covalente (BADER; *et al*;1990). Como as propriedades do BCP dependem da distância da ligação de hidrogênio, que flutua ao longo do

tempo, realizamos análises QTAIM em dois instantâneos equilibrados e não correlacionados, correspondentes às distâncias mais curta e mais longa para cada interação. Essa estratégia captura a variação na força da ligação ao longo da trajetória, A Tabela 48 resume os descritores topológicos para o the H1-$O_{w,}$ H2-$O_{w,}$ H3-$O_{w,}$ O1-$H_{w,}$ O2-$H_{w,}$ O5-H_{w} e O6-H_{w}.

Tabela 48. Propriedades topológicas (ρ(r), ∇2ρ(r), G(r), V(r) e (E(r)) no BCP para as distâncias mais curtas e mais longas das ligações H1-Ow, H2-Ow, H3-Ow, O1-Hw, O2-Hw, O5-Hw e O6-Hw, Os comprimentos das ligações são dados em Å e as propriedades topológicas são fornecidas em unidades atômicas.

Interação	Distância	p(r)	E(r)	G(r)	V(r)	∇^2 p(r)	|V(r)| / G(r)	Intensidade
H1⋯O_w	1,208	0,159	-0,136	0,129	-0,265	-0,025	2,048	Forte
	2,261	0,011	0,002	0,008	-0,007	0,041	0,786	Fraca
H2⋯O_w	1,157	0,163	-0,147	0,134	-0,281	-0,052	2,097	Forte
	2,349	0,009	0,001	0,007	-0,005	0,033	0,796	Fraca
H3⋯O_w	1,292	0,129	-0,075	0,115	-0,191	0,160	1,654	Moderada
	2,452	0,009	0,001	0,007	-0,006	0,032	0,854	Fraca
O1⋯H_w	1,428	0,080	-0,024	0,078	-0,096	0,180	1,241	Moderada
	2,642	0,004	0,001	0,004	-0,003	0,017	0,787	Fraca
O2⋯H_w	1,412	0,094	-0,030	0,090	-0,123	0,202	1,361	Moderada
	2,556	0,006	0,001	0,005	-0,005	0,021	0,852	Fraca
O5⋯H_w	1,427	0,085	-0,026	0,089	-0,115	0,253	1,289	Moderada
	2,549	0,007	0,001	0,005	-0,005	0,025	0,855	Fraca
O6⋯H_w	1,422	0,086	-0,028	0,082	-0,111	0,216	1,345	Moderada
	2,626	0,005	0,001	0,004	-0,003	0,018	0,781	Fraca

Propriedades topológicas (ρ(r), ∇2ρ(r), G(r), V(r) e (E(r)) no BCP para as distâncias mais curtas e mais longas das ligações H1-Ow, H2-Ow, H3-Ow, O1-Hw, O2-Hw, O5-Hw e O6-Hw. Os comprimentos das ligações são dados em Å e as propriedades topológicas são fornecidas em unidades atômicas,

Nas distâncias mais longas (Tabela 48), o $\nabla^2\rho(r)$ no BCP é positivo e $|V(r)|/G(r) < 1$, indicando interações fracas com caráter predominantemente

iônico. Nas distâncias mais curtas, as ligações H1···Ow e H2···Ow exibem $\nabla^2\rho(r)$ negativo no BCP e V(r)/G(r) > 2,0, consistente com interações fortes de caráter covalente, para as ligações H3···Ow, O1···Hw, O2···Hw, O5···Hw e O6···Hw, as distâncias mais curtas apresentaram $\nabla^2\rho(r)$ no BCP positivo e V(r)/G(r) entre 1,0 e 2,0, indicando interações de força moderada com caráter parcialmente covalente. Portanto, após o equilíbrio, as interações H3···Ow, O1···Hw, O2···Hw, O5···Hw e O6···Hw variam de fraca a moderada, enquanto as interações H1···Ow e H2···Ow variam de fraca a forte. As ligações formadas apresentaram um comportamento oscilatório pronunciado, com comprimentos de ligação variando de 1,1 a 1,2 Å, essa flutuação indica seu caráter lábil e sugere mudanças significativas na distribuição da densidade eletrônica associada.

5.3.5 NTO e Hole-Eletron

Com o objetivo de caracterizar a natureza da transição eletrônica mais intensa da vitamina C em ambiente aquoso, foram realizadas análises dos orbitais naturais de transição (NTOs) e de buraco–elétron para uma configuração representativa do sistema explicitamente solvatado. A estrutura analisada foi selecionada da trajetória equilibrada de dinâmica molecular de Car–Parrinello e contém uma molécula de vitamina C e 106 moléculas de água.

Essas análises permitem identificar as regiões moleculares envolvidas na remoção e na redistribuição da densidade eletrônica durante a excitação, bem como avaliar a possível participação das moléculas de água na transição. Dessa forma, foi possível investigar se a excitação apresenta caráter predominantemente intramolecular ou se ocorre transferência de carga significativa entre a vitamina C e o solvente, conforme a Tabela 49.

Tabela 49. Principal contribuição dos orbitais naturais de transição associada à transição eletrônica mais intensa da vitamina C no modelo com solvente explícito, calculada no nível TDDFT/CAM-B3LYP/6-311+G*, O cálculo foi realizado para uma configuração solvatada

representativa, selecionada da trajetória equilibrada de dinâmica molecular de Car–Parrinello, contendo uma molécula de vitamina C e 106 moléculas de água, As porcentagens apresentadas correspondem às contribuições dominantes dos NTOs de buraco e elétron para a transição $S_0 \rightarrow S_1$.

Transição	Hole NTO	Contribution HOLE (%)	Electron NTO	Contribution ELECTRON (%)
$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO	97,3823	LUMO	97,3823

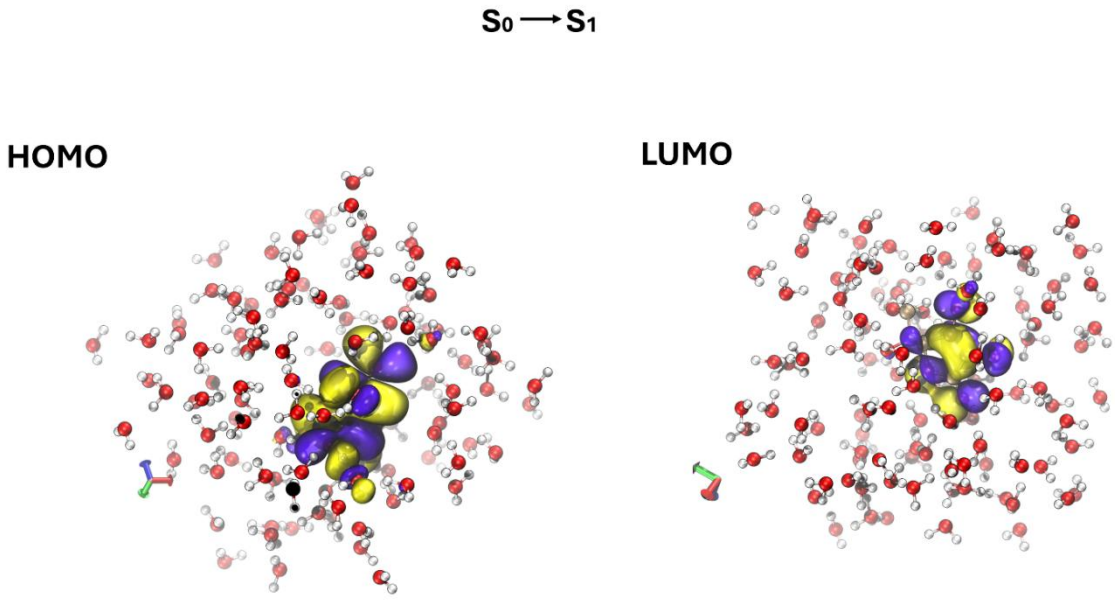
Em conjunto, as análises dos orbitais naturais de transição (NTOs) e de buraco–elétron indicam que o comportamento fotofísico da vitamina C é dominado por excitações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, centradas em seu sistema conjugado rico em oxigênio, que constitui a principal região cromofórica da molécula, Os resultados obtidos com o modelo de solvente explícito mostram que, mesmo na presença das moléculas de água, a resposta eletrônica associada à transição mais intensa permanece predominantemente localizada sobre a vitamina C, Esse resultado é particularmente relevante, uma vez que o sistema enodiol/lactona está diretamente relacionado à atividade redox, à capacidade de doação eletrônica e à fotossensibilidade do ácido ascórbico.

Para o modelo com solvente explícito, a análise NTO foi realizada para a transição eletrônica mais intensa, correspondente à excitação $S_0 \rightarrow S_1$, Conforme apresentado na Tabela 48, essa transição é dominada pela contribuição HOMO→LUMO, com os componentes de buraco e elétron representando 97,3823% do caráter total da transição, Essa elevada contribuição indica que a excitação pode ser descrita predominantemente por um único par de NTOs de buraco–elétron, com contribuições secundárias pouco significativas.

A distribuição espacial dos NTOs mostra que a excitação permanece predominantemente localizada no arcabouço molecular da vitamina C, sem deslocalização significativa sobre as moléculas de água circundantes. Dessa forma, a transição eletrônica dominante não apresenta evidências de caráter

pronunciado de transferência de carga de longo alcance entre o soluto e o solvente, as moléculas de água constituem o ambiente molecular ao redor do cromóforo, mas não participam de maneira dominante das distribuições eletrônicas associadas à excitação $S_0 \rightarrow S_1$.

Figura 58. Isosuperfícies dos NTOs de buraco e elétron associadas à transição eletrônica mais intensa $S_0 \rightarrow S_1$ da vitamina C no modelo com solvente explícito, calculadas no nível TDDFT/CAM-B3LYP/6-311+G*, As distribuições do buraco e do elétron são representadas em amarelo e azul, respectivamente, A transição é descrita predominantemente por uma contribuição HOMO→LUMO e apresenta caráter majoritário do tipo π→π*.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

As isosuperfícies dos NTOs apresentadas na Figura 58 reforçam a atribuição da transição $S_0 \rightarrow S_1$ como uma excitação π→π* predominantemente intramolecular. O NTO de buraco encontra-se distribuído principalmente sobre o sistema π da estrutura conjugada rica em oxigênio da vitamina C, com uma pequena contribuição de densidade orbital sobre um átomo de oxigênio localizado próximo ao grupo carbonila. Por sua vez, o NTO de elétron está distribuído sobre a região antiligante π* correspondente do mesmo arcabouço molecular. Dessa forma, a análise visual dos NTOs confirma que a transição ocorre

predominantemente de um orbital de caráter π para um orbital antiligante de caráter π*.

A análise buraco–elétron apresenta comportamento consistente com a distribuição observada nos NTOs, a região de buraco, representada em amarelo, concentra-se majoritariamente no sistema conjugado da vitamina C, indicando a região da qual a densidade eletrônica é removida durante a excitação, A região do elétron, representada em azul, encontra-se distribuída sobre a porção antiligante correspondente do mesmo sistema molecular, indicando a região para a qual a densidade eletrônica é redistribuída.

É importante destacar que as moléculas de água circundantes não apresentam contribuição dominante nas distribuições do buraco ou do elétron. Esse resultado reforça a interpretação de que a transição $S_0 \rightarrow S_1$ mantém caráter essencialmente intramolecular, mesmo na presença do ambiente aquoso explícito. Portanto, não foi identificada uma transferência de carga significativa entre a vitamina C e as moléculas de água para a transição mais intensa analisada.

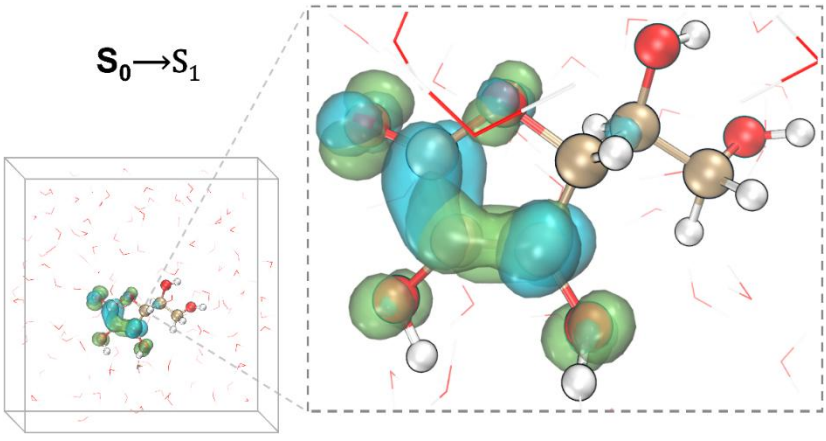
Em conjunto, os resultados das análises NTO e *hole–electron* demonstram que a excitação eletrônica mais intensa da vitamina C no modelo explicitamente solvatado permanece localizada principalmente no sistema conjugado enodiol/lactona. A água não atua como doadora ou receptora dominante de densidade eletrônica nessa transição, indicando a preservação da natureza eletrônica localizada do cromóforo no ambiente aquoso considerado, como a análise foi realizada para uma única configuração representativa da trajetória de dinâmica molecular, esses resultados caracterizam especificamente a estrutura selecionada e não correspondem a uma descrição estatística de múltiplas configurações do solvente.

Para o cálculo TDDFT do modelo com solvente explícito, apenas a primeira excitação, correspondente à transição eletrônica de maior intensidade analisada, foi considerada na caracterização da redistribuição eletrônica, Para essa transição,

foram obtidos os valores de $\Delta r = 0{,}945$ Å, $D_{index} = 0{,}466$ Å e $t_{index} = -1{,}017$ Å, Os baixos valores de Δr e D_{index} indicam que os centroides das distribuições de buraco e elétron permanecem espacialmente próximos, evidenciando uma redistribuição localizada da densidade eletrônica. Essa interpretação é reforçada pelo valor negativo de t_{index}, que indica a ausência de separação espacial pronunciada entre as distribuições de buraco e elétron.

As isosuperfícies de buraco–elétron apresentadas na Figura 59 também confirmam o caráter predominantemente localizado dessa excitação, A redistribuição da densidade eletrônica concentra-se principalmente no átomo de oxigênio do anel, nos átomos de oxigênio ligados ao anel e nos átomos de carbono adjacentes. Os orbitais envolvidos apresentam caráter π para o HOMO e π* para o LUMO, caracterizando uma excitação predominantemente do tipo π→π*, esses resultados são compatíveis com a atribuição desse tipo de transição como uma das principais contribuições para a absorção eletrônica da vitamina C.

Figura 59. Isosuperfícies de buraco–elétron e respectivos centroides associados à transição eletrônica mais intensa da vitamina C no modelo com solvente explícito, calculada no nível TDDFT/CAM-B3LYP/6-311+G*, A distribuição do buraco é representada em verde, enquanto a distribuição do elétron é apresentada em azul.



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Os resultados indicam que as moléculas de água não promovem uma separação de carga de longo alcance para a transição analisada, para a

configuração representativa selecionada, a solvatação explícita preserva uma excitação $\pi \rightarrow \pi^*$ compacta, localizada principalmente na região conjugada rica em oxigênio da vitamina C. Essa região está relacionada ao sistema enodiol/lactona, que desempenha papel importante na atividade redox e na capacidade de doação eletrônica do ácido ascórbico. Esse comportamento deve ser analisado considerando que a estabilidade e os processos de degradação da vitamina C também são influenciados pelo ambiente aquoso, pelo pH, pelo estado de ionização e pela composição da formulação.

Em conjunto, as análises NTO e buraco–elétron indicam que o comportamento fotofísico da vitamina C é dominado por uma excitação $\pi \rightarrow \pi^*$ centrada em seu sistema conjugado rico em oxigênio, que constitui sua principal região cromofórica. A ausência de contribuições dominantes das moléculas de água nas distribuições de buraco e elétron demonstra que a transição $S_0 \rightarrow S_1$ permanece predominantemente intramolecular, assim, para a configuração explicitamente solvatada investigada, o ambiente aquoso não induz transferência de carga significativa entre o soluto e o solvente, preservando a natureza localizada da resposta eletrônica da vitamina C.

5.4 CONCLUSÃO

Em um estudo abrangente, os cálculos de dinâmica molecular baseados no funcional PBE, pseudopotenciais de Vanderbilt e base de ondas planas mostraram elevada consistência com resultados obtidos por outros métodos teóricos e por difração de raios X. Os comprimentos de ligação da vitamina C ficaram dentro de 1–2% dos valores experimentais, confirmando a precisão e confiabilidade do método CPMD/PBE na descrição de sua estrutura eletrônica. No ambiente aquoso, observou-se que a solvatação exerce influência significativa sobre os parâmetros geométricos da molécula, as análises apontaram a formação de ligações de hidrogênio entre a vitamina C e moléculas de água, com ângulos

médios próximos a 100° e comprimentos em torno de 1,8 Å, evidenciando o papel crucial dessas interações em sistemas biológicos e processos de solvatação.

A Distribuição Radial de Pares (FRDP) confirmou esses achados, revelando picos bem definidos para os sítios H(1) e H(2), com distâncias médias de aproximadamente 2,5 Å, compatíveis com ligações de hidrogênio. A análise do Tempo Médio de Residência (TMR) mostrou que nesses mesmos sítios as interações são mais estáveis, com tempos de coordenação de 10 a 15 ps, enquanto o sítio H(4) não apresentou ligações duradouras. Todas as interações detectadas atenderam aos critérios de comprimento e ângulo, sendo classificadas como ligações de hidrogênio. Para complementar a caracterização dessas interações, foi realizada uma análise topológica da densidade eletrônica por meio da teoria QTAIM, avaliando as propriedades no ponto crítico da ligação (BCP).

Os resultados mostraram que, nas maiores distâncias intermoleculares, todas as interações apresentaram caráter fraco e predominantemente iônico, com $|V(r)|/G(r) < 1$, Em contrapartida, nas menores distâncias, as interações H1···Ow e H2···Ow exibiram $\nabla^2\rho(r)$ negativo e $|V(r)|/G(r) > 2$, caracterizando ligações fortes com significativo caráter covalente, Já as interações H3···Ow, O1···Hw, O2···Hw, O5···Hw e O6···Hw apresentaram valores intermediários de $|V(r)|/G(r)$, indicando interações moderadas e parcialmente covalentes. Esses resultados evidenciam o caráter dinâmico e oscilatório das ligações de hidrogênio ao longo da trajetória molecular, com variações significativas nos comprimentos de ligação e na distribuição da densidade eletrônica. Do ponto de vista termodinâmico, as interações também se mostraram favoráveis, com destaque para H(1)–O(16) e H(2)–O(17), que exibiram maior linearidade e comprimentos mais curtos, além de energias médias de formação próximas de –10 kcal/mol.

As análises NTO e buraco–elétron realizadas para a configuração explicitamente solvatada mostraram que a transição eletrônica mais intensa da vitamina C, correspondente à excitação $S_0 \rightarrow S_1$, apresenta caráter

predominantemente intramolecular do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. As distribuições de buraco e elétron permaneceram majoritariamente localizadas no sistema conjugado enodiol/lactona da molécula, sem participação dominante das 106 moléculas de água ao redor. Esses resultados indicam que o ambiente aquoso preserva a natureza eletrônica localizada da principal região cromofórica da vitamina C e não induz transferência de carga significativa entre soluto e solvente para a configuração representativa analisada.

Esses resultados apontam tais sítios como centros de solvatação preferenciais, em conjunto, as evidências estruturais, dinâmicas, eletrônicas e energéticas demonstram que a vitamina C apresenta microsolvatação seletiva e estável em regiões específicas, contribuindo para sua estabilidade e reatividade em meio aquoso. Assim, o estudo fornece insights fundamentais sobre o comportamento da vitamina C em ambientes biológicos, reforçando o papel central das ligações de hidrogênio na estabilização molecular e nos processos de interação soluto-solvente em solução aquosa.

CAPÍTULO 6

6 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados apresentados nesta tese demonstram que metodologias computacionais baseadas em Dinâmica Molecular de Car–Parrinello, DFT, TDDFT, dinâmica não adiabática por *Surface Hopping* e análises topológicas da densidade eletrônica permitem descrever, em nível molecular, processos de fotodissociação e solvatação em sistemas de relevância ambiental, farmacológica e biológica. A combinação dessas abordagens possibilitou relacionar estrutura eletrônica, reorganização geométrica, dinâmica molecular e interações intermoleculares, fornecendo uma interpretação integrada para fenômenos que não podem ser compreendidos apenas a partir de parâmetros estruturais ou energéticos isolados.

No caso do halotano em estados excitados, as trajetórias revelaram caminhos fotodinâmicos distintos a partir de S_1 e S_4. Em S_1, entre os processos dissociativos observados, predominou a ruptura C–Br, enquanto S_4 apresentou maior participação dos caminhos associados à dissociação C–Cl, incluindo mecanismos diretos e trajetórias com participação simultânea das coordenadas C–Cl e C–Br. No conjunto de 138 trajetórias, a estabilização molecular foi o desfecho mais frequente, correspondendo a 51,4%, seguida pela inversão de quiralidade, com 25,4%, e pela dissociação permanente, com 23,2%. A distribuição desses processos mostrou forte dependência do estado eletrônico inicial, com aumento da frequência de dissociação de 10,6% em S_1 para 34,7% em S_4.

Um dos resultados centrais foi a seletividade entre os canais dissociativos, expressa por uma razão global C–Cl:C–Br de 2,20:1. Esse valor evidencia que a resposta fotoquímica do halotano não pode ser racionalizada exclusivamente

pelas energias de dissociação das ligações carbono–halogênio, mas depende também do caráter dos estados eletrônicos acessados, da redistribuição da densidade eletrônica, da evolução das coordenadas nucleares e dos acoplamentos não adiabáticos ao longo das trajetórias. A análise por estado inicial mostrou ainda que a predominância global de C–Cl resulta principalmente da maior participação desse canal nas trajetórias iniciadas em S_4, enquanto a ruptura C–Br apresentou frequência semelhante nos dois estados.

A dinâmica revelou também processos de inversão configuracional R ↔ S, associados principalmente à coordenada C–Br. Entre as trajetórias com inversão, 71,4% estiveram relacionadas à dinâmica dessa ligação, evidenciando uma tendência mecanística distinta daquela observada para a dissociação permanente. Esses resultados mostram que alongamentos pronunciados e separações transitórias das ligações carbono–halogênio podem resultar tanto em fragmentação definitiva quanto em recombinação acompanhada de reorganização do centro estereogênico. As análises de NTO, QTAIM e RDG, juntamente com a caracterização dos estados excitados, complementaram essa interpretação e evidenciaram a complexidade da resposta fotoquímica do halotano, incluindo contribuições de estados de valência e Rydberg.

A análise temporal de 119 trajetórias com informações eletrônicas e estruturais completas mostrou tempo médio de primeira chegada ao estado fundamental, t_{s0}, de 986,66 fs. As trajetórias iniciadas em S_4 apresentaram primeira chegada mais tardia a S_0 em comparação com aquelas iniciadas em S_1, e valores mais elevados de t_{s0} também foram observados nos grupos associados à dissociação permanente e à inversão configuracional. Esses resultados indicam que diferentes destinos estruturais estão associados a escalas temporais distintas de acesso ao estado fundamental, embora essa relação não deva ser interpretada como causalidade direta.

Para o halotano no estado fundamental, as simulações em meio aquoso evidenciaram elevada estabilidade estrutural e interação limitada com o solvente. A solvatação mostrou-se difusa, pouco organizada e caracterizada por contatos fracos e transitórios com moléculas de água, sem predominância de ligações de hidrogênio clássicas. Esse comportamento é coerente com o caráter predominantemente hidrofóbico da molécula e com sua limitada afinidade pelo meio aquoso.

As análises de função de distribuição radial de pares, tempo médio de residência e propriedades topológicas reforçaram essa interpretação, indicando uma camada de solvatação pouco persistente e dominada por interações intermoleculares fracas. Assim, em água, o halotano preserva sua integridade estrutural e estabelece uma interface soluto–solvente ampla, difusa e pouco estruturada. Em contraste com essa estabilidade no estado fundamental, a excitação eletrônica conduz a uma resposta muito mais diversificada, marcada pela competição entre estabilização, dissociação e reorganização estereoquímica.

O ácido ascórbico, por outro lado, apresentou comportamento fortemente dependente da solvatação aquosa. A presença de múltiplos grupos hidroxila favoreceu a formação de ligações de hidrogênio seletivas e persistentes com moléculas de água, particularmente em sítios específicos da molécula. As análises geométricas e dinâmicas revelaram distâncias e ângulos compatíveis com interações de hidrogênio, além de tempos de residência prolongados em regiões preferenciais da camada de hidratação. As estimativas de energia livre, com valores da ordem de –10 kcal mol^{-1}, indicaram que essas interações são energeticamente favoráveis e contribuem para a estabilização local do ácido ascórbico em meio aquoso.

A comparação entre halotano e ácido ascórbico evidencia como a natureza química do soluto determina a organização da interface com o solvente. O halotano caracteriza um regime de solvatação fraca, difusa e pouco persistente,

compatível com seu caráter hidrofóbico e com a ausência de sítios clássicos de ligação de hidrogênio. O ácido ascórbico, em contraste, apresenta hidratação mais direcional e estruturada, sustentada por ligações de hidrogênio e associada à estabilização de uma molécula polar em solução. Dessa forma, a água desempenha papéis distintos nos dois sistemas: atua como um meio fracamente organizado ao redor do halotano e como componente estabilizante e estruturante da camada de hidratação do ácido ascórbico.

De forma integrada, esta tese contribui para a Físico-Química Molecular ao demonstrar como métodos *ab initio* e análises eletrônicas e topológicas podem conectar estrutura eletrônica, dinâmica molecular, solvatação e reatividade em sistemas de interesse ambiental e biológico. Os resultados fornecem uma base molecular para interpretar a seletividade da fotodissociação em compostos halogenados, a formação de interfaces hidrofóbicas fracas em solução aquosa e o papel das ligações de hidrogênio na estabilização de biomoléculas.

Esses conhecimentos podem contribuir para a compreensão do destino fotoquímico de espécies halogenadas no ambiente, das interações de anestésicos voláteis com meios aquosos e hidrofóbicos e da estabilidade de compostos bioativos hidrossolúveis em solução. Dessa forma, o trabalho amplia a compreensão de processos fotoquímicos e de solvatação relevantes para a química ambiental, a farmacologia molecular e a bioquímica teórica, destacando a importância de uma descrição dinâmica e molecularmente resolvida para sistemas nos quais estrutura eletrônica, movimento nuclear e ambiente químico atuam de maneira acoplada.

CAPÍTULO 7

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectiva futura, propõe-se aprofundar a caracterização mecanística da fotodissociação do halotano e, a partir dos resultados obtidos, estabelecer um protocolo geral de análise aplicável a espécies orgânicas halogenadas estruturalmente relacionadas. Os dados provenientes das trajetórias de dinâmica não adiabática por Surface Hopping, incluindo populações eletrônicas S_0–S_{12}, eventos de *hopping,* tempos de permanência nos estados excitados, tempos de chegada ao estado fundamental e canais de dissociação C–Br e C–Cl, poderão ser explorados de forma quantitativa para além da descrição temporal direta das trajetórias.

Uma perspectiva particularmente relevante consiste em transformar as curvas de decaimento populacional e as sequências de transições eletrônicas em variáveis cinéticas. A contabilização das transições entre os diferentes estados poderá permitir a construção de uma rede cinética multiestado, na qual cada processo $S_i \rightarrow S_j$ seja associado a uma constante de velocidade k_{ij}, enquanto os tempos de permanência poderão ser utilizados para estimar os tempos de vida característicos τ dos diferentes estados ou conjuntos de estados eletrônicos. Essa abordagem possibilitaria identificar quantitativamente as rotas preferenciais de relaxação, os estados que atuam como intermediários, os principais canais competitivos e as ramificações que antecedem o retorno ao estado fundamental ou a ocorrência de dissociação molecular.

A partir dessa representação, poderá ainda ser investigada a possibilidade de reduzir a rede completa de estados eletrônicos a modelos cinéticos mais simples, agrupando estados com comportamento dinâmico semelhante e

preservando apenas as etapas necessárias para reproduzir a evolução populacional observada nas trajetórias. A comparação entre modelos de diferentes complexidades, acompanhada por procedimentos estatísticos como reamostragem, análise de incerteza, validação cruzada e avaliação do erro entre as populações simuladas e previstas pelo modelo, poderá fornecer critérios quantitativos para selecionar uma representação cinética reduzida e mecanisticamente interpretável da fotodinâmica do sistema.

Para o halotano, a incorporação dos eventos de ruptura das ligações C–Br, C–Cl e C–F a essa descrição permitiria relacionar diretamente as rotas de relaxação eletrônica à seletividade de fragmentação. Dessa forma, seria possível investigar se determinados estados, grupos de estados ou sequências específicas de hopping apresentam maior associação com um determinado canal de dissociação, estabelecendo uma conexão quantitativa entre dinâmica eletrônica e resposta estrutural. A caracterização dos fragmentos formados poderia ainda permitir distinguir processos de clivagem homolítica e heterolítica e identificar os produtos primários associados a cada trajetória fotoquímica.

A incorporação de análises complementares da natureza eletrônica dos estados, incluindo NTOs, distribuição de densidade eletrônica, regiões de cruzamento entre superfícies de energia potencial e caracterização dos fragmentos, poderá fornecer suporte eletrônico à interpretação do modelo cinético. Além disso, otimizações geométricas nos estados excitados associados às principais transições observadas poderão auxiliar no mapeamento de mínimos, regiões dissociativas e possíveis cruzamentos entre superfícies de energia potencial, contribuindo para identificar as ligações mais suscetíveis à ruptura fotoinduzida e diferenciar rotas competitivas de dissociação.

Em uma perspectiva mais ampla, pretende-se futuramente aplicar essa estratégia de análise a outras moléculas contendo diferentes combinações de C–Br, C–Cl e C–F. A comparação sistemática entre redes de transição, constantes

k_{ij}, tempos de vida, estados intermediários e canais preferenciais de ruptura poderá permitir a identificação de padrões recorrentes de excitação, conversão não adiabática e fragmentação. A partir desse conjunto de informações, poderá ser investigada a possibilidade de propor um mecanismo geral de fotodissociação para compostos orgânicos halogenados estruturalmente relacionados ao halotano, no qual a natureza do halogênio, o estado eletrônico inicialmente populado, as rotas de relaxação e a seletividade de ruptura sejam integrados em uma mesma descrição mecanística.

No campo da solvatação, investigações mais detalhadas poderão considerar estratégias multiescala envolvendo simulações de Dinâmica Molecular Clássica com caixas maiores de solvente, seguidas da seleção de configurações representativas para tratamento por CPMD. Essa abordagem permitiria ampliar a escala espacial da descrição do meio aquoso e investigar com maior detalhamento os efeitos cooperativos associados à organização das moléculas de água ao redor do halotano.

Ainda em relação ao halotano, seria relevante explorar sua interação com membranas lipídicas por meio de simulações de dinâmica molecular de maior escala. Essa abordagem poderia contribuir para compreender sua partição entre ambientes aquosos e apolares e fornecer uma descrição molecular mais detalhada de sua interação com sistemas biomiméticos.

Quanto à vitamina C, estudos futuros poderão estender a análise de solvatação para ambientes mais complexos, incluindo soluções multicomponentes contendo íons metálicos ou outros antioxidantes. Essas condições permitiriam investigar efeitos competitivos ou cooperativos capazes de modificar sua organização de solvatação e sua estabilidade em diferentes meios.

Outra vertente relevante consiste na investigação da fotoexcitação da vitamina C em solução aquosa, com ênfase na evolução dos estados excitados, em possíveis processos de transferência de carga e na formação de produtos primários

de fotodegradação. A aplicação futura de análises cinéticas às trajetórias não adiabáticas também poderá permitir relacionar quantitativamente as rotas de relaxação eletrônica aos processos responsáveis por sua estabilidade fotoquímica em solução.

Por fim, a integração entre abordagens teóricas e experimentais representa uma continuidade importante para esses estudos. Técnicas como espectroscopia ultrarrápida, absorção transiente e métodos estruturais resolvidos no tempo poderão fornecer referências experimentais para os tempos característicos de relaxação, formação de intermediários e processos de ruptura fotoinduzida, permitindo avaliar e aperfeiçoar os mecanismos propostos a partir das simulações computacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

AERU, **Halothane**, University of Hertfordshire, Veterinary Substances Database, 2026, Disponível em: https://sitem,herts,ac,uk/aeru/vsdb/, Acesso em: 19 maio 2025.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY; SYRACUSE RESEARCH CORPORATION, **Toxicological profile for chloroform**, Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1989.

AHMED, L, O, *et al*, Molecular structure and vibrational spectra of L-ascorbic acid: a density functional theory and Hartree-Fock study, **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, Amsterdam, v, 98, p, 107592, jul, 2020.

ALBERTS, B, *et al*, **Molecular biology of the cell**, 6, ed, New York: Garland Science, 2014.

ALLAM, Tamer M,; ELNADY, Mahmoud M,; SALEH, Ramy Mousa, Comparison of total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia on postoperative liver function in patients with non-alcoholic steatohepatitis undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized clinical trial, **SVU-International Journal of Medical Sciences**, v, 7, n, 2, p, 956-966, jul, 2024.

ALLEN, M, P,; TILDESLEY, D, J, **Computer simulation of liquids**, Oxford: Clarendon Press, 1987.

ALLISON, Rebecca *et al*, Drug induced liver injury: a 2023 update, **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v, 26, n, 8, p, 442-467, 2023,

ANDRÉS JUAN, Celia *et al*, The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies, **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v, 22, p, 4642, 2021.

ATKINS, P,; JONES, L, **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**, 6, ed, Porto Alegre: Bookman, 2012.

ATKINS, Peter W,; FRIEDMAN, Ronald S, **Molecular quantum mechanics**, Oxford: Oxford University Press, 2011.

ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, **Toxicological profile for halothane**, Atlanta: U,S, Department of Health and Human Services, 2023, Disponível em: https://www,atsdr,cdc,gov/toxprofiles/, Acesso em: 23 abr, 2025.

BACCHUS-MONTABONEL, Marie Christine *et al*, Non-adiabatic effects in the photodissociation of bromoacetyl chloride, **Chemical Physics Letters**, v, 374, n, 3-4, p, 307-313, jun, 2003a.

BACHELET, G, B,; HAMANN, D, R,; SCHLÜTER, M, Pseudopotentials that work: from H to Pu, **Physical Review B**, v, 26, n, 8, p, 4199-4228, 1982.

BADER, R, F, W, **Atoms in molecules: a quantum theory**, Oxford: Oxford University Press, 1990,

BANIASADI, Rezvan *et al*, Adsorption of vitamin C on a fullerene surface: DFT studies, **J Nanoanalys**, v, 4, p, 1-7, 2017.

BARBATTI, Mario, Nonadiabatic dynamics with trajectory surface hopping method, **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v, 1, n, 4, p, 620-633, 2011.

BEEMAN, D, Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations, **Journal of Computational Physics**, v, 20, n, 2, p, 130-139, 1976.

BENZIE, Iris F, F,; STRAIN, John J, The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay, **Analytical Biochemistry**, v, 239, n, 1, p, 70-76, 1996.

BIANCHI, M, L, P,; ANTUNES, L, M, G, Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta, **Revista de Nutrição**, Campinas, v, 12, n, 2, p, 123-130, 1999.

BLANCK, Thomas J, J,; THOMPSON, Meff, Measurement of halothane by ultraviolet spectroscopy, **Anesthesia & Analgesia**, v, 59, n, 7, p, 481-483, 1980.

BLÖCHL, P, E, Projector augmented-wave method, **Physical Review B**, v, 50, n, 24, p, 17953-17979, 1994.

BODRATO, Marco; VIONE, Davide, APEX (Aqueous Photochemistry of Environmentally occurring Xenobiotics): a free software tool to predict the kinetics of photochemical processes in surface waters, **Environmental Sciences: Processes and Impacts**, v, 16, n, 4, p, 732-740, 2014.

BONDI, A, van der Waals volumes and radii, **The Journal of Physical Chemistry**, v, 68, n, 3, p, 441-451, 1964.

BORN, M,; OPPENHEIMER, R, Zur Quantentheorie der Molekeln, **Annalen der Physik**, v, 389, n, 20, p, 457-484, 1927.

BOYS, S, F,; BERNARDI, F, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies: some procedures with reduced errors, **Molecular Physics**, v, 19, n, 4, p, 553-566, 1970.

BRAUSE, Allan R, *et al*, Determination of total vitamin C in fruit juices and related products by liquid chromatography: interlaboratory study, **Journal of AOAC International**, v, 86, n, 2, p, 367-374, 2003.

BRASIL, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, **Portaria CNPq nº 2,664, de 6 de março de 2026**, Institui a Política de Integridade na Atividade Científica do CNPq, Brasília, DF: CNPq, 2026,

Disponível em: https://www,in,gov,br/web/dou/-/portaria-cnpq-n-2,664-de-6-de-marco-de-2026-691779232, Acesso em: 3 ago, 2026.

BRELA, M, Z, *et al*, Car-Parrinello molecular dynamics simulations of infrared spectra of crystalline vitamin C with analysis of double minimum proton potentials for medium-strong hydrogen bonds, **The Journal of Physical Chemistry B**, Washington, DC, v, 119, n, 25, p, 7922-7933, jun, 2015.

BROWN, A, C, *et al*, Tropospheric lifetimes of halogenated anaesthetics, **Nature**, v, 341, n, 6243, p, 635-637, 1989.

BUETTNER, Garry R, The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α-tocopherol, and ascorbate, **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v, 300, n, 2, p, 535-543, 1993.

BURKHOLDER, J, B, *et al*, **Chemical kinetics and photochemical data for use in atmospheric studies: evaluation number 19**, Pasadena: Jet Propulsion Laboratory, National Aeronautics and Space Administration, 2019, (JPL Publication 19-5).

CALDER, P, C,; KREIDER, R, B,; McKAY, D, L, Enhanced vitamin C delivery: a systematic literature review assessing the efficacy and safety of alternative supplement forms in healthy adults, **Nutrients**, Basel, v, 17, n, 2, p, 279, 2025.

CALZA, Paola *et al*, Photocatalytic transformations of CCl_3Br, CBr_3F, $CHCl_2Br$ and CH_2BrCl in aerobic and anaerobic conditions, **Applied Catalysis B: Environmental**, v, 29, n, 1, p, 23-34, 2001.

CANADA, Environment Canada; Health Canada, **Canadian Environmental Protection Act, 1999: chloroform**, Ottawa: Environment Canada; Health Canada, 2017, (Priority Substances List Assessment Report).

CAHN, Robert Sidney; INGOLD, Christopher Kelk; PRELOG, Vladimir, Specification of molecular chirality, ***Angewandte Chemie International Edition in English***, v, 5, n, 4, p, 385–415, 1966.

CAMARGO, Lilian TF de M, et al, Ab initio molecular dynamics simulations of aqueous glucosamine solutions: solvation structure and mechanism of proton transfer from water to amino group, **The Journal of Physical Chemistry B**, v, 124, n, 32, p, 6986-6997, 2020.

CAR, R,; PARRINELLO, M, Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory, **Physical Review Letters**, v, 55, n, 22, p, 2471-2474, 1985.

CARPENTER, Kenneth J, **The history of scurvy and vitamin C**, Cambridge: Cambridge University Press, 1988,

CARR, Anitra C,; MAGGINI, Silvia, Vitamin C and immune function, **Nutrients**, Basel, v, 9, n, 11, p, 1211, 2017.

CASAVOLA, Anna Rita *et al*, Halogen migration in the photofragmentation of halothane, **Molecules**, v, 30, n, 14, p, 2902, 2025.

CERULLO, Giuseppe *et al*, The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19, **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v, 11, p, 574029, 2020.

CHAMBERS, C, C,; HAWKINS, G, D,; CRAMER, C, J,; TRUHLAR, D, G, Model for aqueous solvation based on class IV atomic charges and first solvation shell effects, **Journal of Physical Chemistry**, v, 100, p, 16385-16398.

CHAU, P,-L,; JEDLOVSZKY, P,; HOANG, P, N, M,; PICAUD, S, Pressure reversal of general anaesthetics: a possible mechanism from molecular dynamics simulations, **Journal of Molecular Liquids**, v, 147, p, 128-134.

CHE, Dock-Chil *et al*, UV photodissociation of halothane in a focused molecular beam: space-speed slice imaging of competitive bond breaking into spin-orbit-selected chlorine and bromine atoms, **The Journal of Physical Chemistry A**, v, 124, n, 26, p, 5288-5296, 2020.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart, **Organic chemistry**, Oxford: Oxford University Press, 2012.

CLEMENS, Zsófia, Vitamin C and disease: insights from the evolutionary perspective, **Journal of Evolution and Health: a joint publication of the Ancestral Health Society and the Society for Evolutionary Medicine and Health**, v, 1, n, 1, 2013.

COMBS JR, Gerald F,; McCLUNG, James P, **The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health**, [S, l,]: Academic Press, 2016.

CONTRERAS-GARCÍA, Julia; JOHNSON, Erin R,; KEINAN, Shahar; CHAUDRET, Bruno; PONCÉ-VARGAS, René; BERATON, David N,; YANG, Weitao, NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions, **Journal of Chemical Theory and Computation**, Washington, v, 7, n, 3, p, 625-632, 2011.

COSSI, M, *et al*, Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, **Journal of Computational Chemistry**, Hoboken, v, 24, n, 6, p, 669-681, abr, 2003,

COSTANZO, F, *et al*, Ab initio molecular dynamics study of ascorbic acid in aqueous solution, **Molecular Physics**, v, 105, n, 1, p, 17-23, 2007.

CPMD, **CPMD: Car-Parrinello Molecular Dynamics**, Versão 4,1/2015, IBM Corp,; Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, 1990-2015.

CRAMER, Christopher J, **Essentials of computational chemistry: theories and models**, [S, l,]: John Wiley & Sons, 2013.

CRESPO-OTERO, R,; BARBATTI, M, Spectrum simulation and decomposition with nuclear ensemble: formal derivation and application to benzene, furan and 2-phenylfuran, **Theoretical Chemistry Accounts**, v, 131, p, 1237, 2012.

CURCHOD, B, F, E,; MARTÍNEZ, T, J, Ab initio nonadiabatic quantum molecular dynamics, **Chemical Reviews**, Washington, DC, v, 118, n, 7, p, 3305-3336, mar, 2018,

DAL CORSO, A, Pseudopotentials periodic table: from H to Pu, **Computational Materials Science**, v, 95, p, 337-350, 2014.

DEMIANENKO, Eugeniy *et al*, A theoretical study on ascorbic acid dissociation in water clusters, **Journal of Molecular Modeling**, v, 20, n, 3, p, 2128, 2014.

DENG, Yuqing; ROUX, Benoît, Hydration of amino acid side chains: nonpolar and electrostatic contributions calculated from staged molecular dynamics free energy simulations with explicit water molecules, **The Journal of Physical Chemistry B**, v, 108, n, 42, p, 16567-16576, 2004.

DESHMUKH, Subhash; HESS, Wayne P, Photodissociation of acetyl chloride: Cl and CH_3 quantum yields and energy distributions, **The Journal of Chemical Physics**, v, 100, n, 9, p, 6429-6433, 1994.

DEUTSCH, John C, Ascorbic acid oxidation by hydrogen peroxide, **Analytical Biochemistry**, v, 255, n, 1, p, 1-7, 1998.

DIRAC, Paul Adrien Maurice, **The principles of quantum mechanics**, Oxford: Oxford University Press, 1981.

DOHNAL, V,; KRATOCHVÍLOVÁ, K,; BUREŠ, M,; COSTAS, M, Thermodynamic study of complex formation by hydrogen bonding in halogenoalkane–oxygenated solvent mixtures: halothane with propyl ether, isopropyl ether, 1,4-dioxane and 2,5-dioxahexane, **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, v, 92, p, 1877-1886, 1996.

NELSON, D, R, The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature, **DNA and Cell Biology**, v, 12, p, 1-51, 1993.

DUARTE, Tiago L, *et al*, When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C, **Free Radical Research**, v, 39, n, 7, p, 671-686, 2005.

EGER II, E, I,; EISENKRAFT, J, B,; WEISKOPF, R, B, **The pharmacology of inhaled anesthetics**, [S, l,]: Edmond I, Eger II, 2002, 343 p.

ELIASSON, Erik; KENNA, J, Gerald, Cytochrome P450 2E1 is a cell surface autoantigen in halothane hepatitis, **Molecular Pharmacology**, v, 50, n, 3, p, 573-582, 1996.

ELTON, Daniel C,; FERNÁNDEZ-SERRA, Marivi, The hydrogen-bond network of water supports propagating optical phonon-like modes, **Nature Communications**, London, v, 7, art, 10193, 2016.

ESPINOSA, Enrique; MOLINS, Eduardo; LECOMTE, Claude, Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities, **Chemical Physics Letters**, Amsterdam, v, 285, n, 3-4, p, 170-173, 1998.

FARMAN, J, C,; GARDINER, B, G,; SHANKLIN, J, D, Large losses of total ozone in Antarctica reveal seasonal ClOx/NOx interaction, **Nature**, London, v, 315, n, 6016, p, 207-210, 1985.

FERMI, E, Eine statistische Methode zur Bestimmung einiger Eigenschaften des Atoms und ihre Anwendung auf die Theorie des periodischen Systems der Elemente, **Zeitschrift für Physik**, Berlin, v, 48, n, 1-2, p, 73-79, jan, 1928.

FERREIRA DA SILVA, F,; DUFLOT, D,; HOFFMANN, S, V,; JONES, N, C,; RODRIGUES, F, N,; FERREIRA-RODRIGUES, A, M,; DE SOUZA, G, G, B,; MASON, N, J,; EDEN, S,; LIMÃO-VIEIRA, P, Electronic state spectroscopy of halothane as studied by ab initio calculations, vacuum ultraviolet synchrotron radiation, and electron scattering methods, **The Journal of Physical Chemistry A**, v, 119, n, 31, p, 8503-8511, 2015.

FIORUCCI, A, R,; SOARES, M, H, F, B,; CAVALHEIRO, É, T, G, Vitamina C e sua distribuição em algumas frutas, **Química Nova na Escola**, n, 18, p, 3-6, 2003.

FORREST JR, William H,; BRODSKY, Jay B,; BROCK-UTNE, John G, The National Halothane Study and hospital outcomes, **Anesthesiology**, v, 143, n, 5, p, 1340-1344, 2025.

FREI, B,; TRABER, M, G, The new US Dietary Reference Intakes for vitamins C and E, **Redox Report**, v, 6, n, 1, p, 5-9, 2001.

FRENKEL, D,; SMIT, B, **Understanding molecular simulation: from algorithms to applications**, 2, ed, San Diego: Academic Press, 2002,

FRISCH, M, J, *et al*, **Gaussian 16, Revision C,01**, Wallingford, CT: Gaussian, Inc,, 2016.

FUNK, C, Dossiê vitaminas, **Food Ingredients Brasil**, v, 29, p, 58-88, 2014,

GADANI, Hina; VYAS, Arun, Anesthetic gases and global warming: potentials, prevention and future of anesthesia, **Anesthesia Essays and Researches**, v, 5, n, 1, p, 5-10, 2011.

GARLIPP-PICCHI, M, *et al*, Efeitos do ácido ascórbico nos biomarcadores de estresse oxidativo em nadadores de elite, **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v, 19, n, 6, p, 394-398, 2013.

GAUR, Nisha *et al*, Recent advances in the elimination of persistent organic pollutants by photocatalysis, **Frontiers in Environmental Science**, v, 10, p, 872514, 2022,

GIANNOZZI, P, *et al*, QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials, **Journal of Physics: Condensed Matter**, v, 21, n, 39, p, 395502, 2009.

GRIBBLE, Gordon W, The natural production of organohalogen compounds, In: **Twelfth Annual Goldschmidt Conference**, 2002, p, 291.

GUPTA, V,; ANAND, R,; PARK, I, K,; BRETTE, F,; LEE, G, Halogen and halomethyl substitution effects in anthracene-based extreme ultraviolet resist models: a theoretical study of dissociation mechanisms and optoelectronic properties, **Journal of Physical Chemistry A**, artigo ASAP, p, XXX-XXX.

GUT, Josef, Molecular basis of halothane hepatitis, In: **Diversification in toxicology: man and environment: proceedings of the 1997 EUROTOX Congress Meeting held in Århus, Denmark, June 25-28, 1997**, Berlin; Heidelberg: Springer, 1998, p, 3-17.

GYORFI, M, J,; KIM, P, Y, Halothane toxicity, In: **StatPearls** [recurso eletrônico], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, John M, C, **Free radicals in biology and medicine**, 5, ed, Oxford: Oxford University Press, 2015.

HALOTHANE, In: **LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury**, Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2025,

HANDE, Mary B, **Atmospheric reactions of halothane and halogenated alkanes**, 1995, Dissertação (Master of Science) — Dublin City University, School of Chemical Sciences, Dublin, 1995.

HARRIS, B, D,; MOODY, E, J,; SKOLNICK, P, Stereoselective actions of halothane at GABA(A) receptors, European Journal of Pharmacology, v, 341, n, 2–3, p, 349–352, 1998, DOI: 10,1016/S0014-2999(97)01488-X.

HEALTH CANADA, **Guidelines for Canadian drinking water quality: guideline technical document: haloacetic acids**, Ottawa: Health Canada, 2017.

HEMILÄ, Harri, Vitamin C and infections, **Nutrients**, v, 9, n, 4, p, 339, 2017.

HERNÁNDEZ-LIMA, J, *et al*, How solvent determines the molecular reactive conformation and the selectivity: solvation spheres and energy, **Frontiers in Chemistry**, Lausanne, v, 10, art, 1012769, p, 1-13, set, 2022.

HERRMANN, Jean-Marie, Heterogeneous photocatalysis: fundamentals and applications to the removal of various types of aqueous pollutants, **Catalysis Today**, v, 53, n, 1, p, 115-129, 1999.

HOCKNEY, R, W, The potential calculation and some applications, **Methods in Computational Physics**, v, 9, p, 135-211, 1970,

HOFFMANN, Michael R, *et al*, Environmental applications of semiconductor photocatalysis, **Chemical Reviews**, v, 95, n, 1, p, 69-96, 1995.

HOHENBERG, P,; KOHN, W, Inhomogeneous electron gas, **Physical Review**, College Park, v, 136, n, 3B, p, B864-B871, nov, 1964.

HOOVER, W, G, Canonical dynamics: equilibrium phase-space distributions, **Physical Review A**, v, 31, n, 3, p, 1695-1697, 1985,

HU, Ting *et al*, Development and characterization of vitamin C-vitamin E co-loaded microcapsules: storage stability, antioxidant activity and in vitro release properties, **Food Chemistry: X**, p, 102650, 2025.

HUGHES, R, E, James Lind and the cure of scurvy: an experimental approach, **Medical History**, v, 19, n, 4, p, 342-351, 1975.

HUMPHREY, W,; DALKE, A,; SCHULTEN, K, VMD: Visual Molecular Dynamics, **Journal of Molecular Graphics**, v, 14, n, 1, p, 33-38, 1996.

HUTTER, J, *et al*, **CPMD: Car-Parrinello Molecular Dynamics: an ab initio electronic structure and molecular dynamics program**, Zürich: IBM Zürich Research Laboratory; Stuttgart: Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, 1995.

IPCC, **Climate Change 2013: the physical science basis: contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change**, Cambridge: Cambridge University Press, 2013.

ISHIZAWA, Yumiko, General anesthetic gases and the global environment, **Anesthesia & Analgesia**, v, 112, n, 1, p, 213-217, 2011.

IUPAC, **Compendium of Chemical Terminology: the Gold Book**, 2, ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997, Versão online atualizada desde 2019, Disponível em: https://goldbook,iupac,org.

JACOB, Robert A,; SOTOUDEH, Gity, Vitamin C function and status in chronic disease, **Nutrition in Clinical Care**, v, 5, n, 2, p, 66-74, 2002.

JAMA, Summary of the National Halothane Study: possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis, **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v, 197, n, 10, p, 775-788, set, 1966.

JEFFREY, George A, **An introduction to hydrogen bonding**, New York: Oxford University Press, 1997.

JOHNSON, Erin R,; KEINAN, Shahar; MORI-SÁNCHEZ, Pablo; CONTRERAS-GARCÍA, Julia; COHEN, Aron J,; YANG, Weitao, Revealing noncovalent interactions, **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v, 132, n, 18, p, 6498-6506, 2010,

JOHNSTONE, Michael, The human cardiovascular response to fluothane anaesthesia, **British Journal of Anaesthesia**, v, 28, n, 9, p, 392-410, 1956.

JÓŹWIAK, K, *et al*, Renewed spectroscopic and theoretical research of hydrogen bonding in ascorbic acid, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Oxford, v, 320, p, 1-15, nov, 2024.

JUAN, C, A, *et al*, The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies, **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v, 22, n, 9, p, 4642, abr, 2021..

JUNGWIRTH, P,; TOBIAS, D, J, Specific ion effects at the air/water interface, **Chemical Reviews**, Washington, DC, v, 106, n, 4, p, 1259-1281, abr, 2006.

KARPLUS, M,; McCAMMON, J, A, Molecular dynamics simulations of biomolecules, **Nature Structural Biology**, v, 9, n, 9, p, 646-652, 2002.

KAWAMATA, Hiroshi *et al*, Photodissociation dynamics of $CF_2ClCHFI$ using slice imaging combined with a hexapole-oriented molecular beam, **Journal of Physical Chemistry A**, v, 126, n, 47, p, 8844-8850, dez, 2022.

KENNA, J, Gerald; NEUBERGER, James; WILLIAMS, Roger, Evidence for expression in human liver of halothane-induced neoantigens recognized by antibodies in sera from patients with halothane hepatitis, **Hepatology**, v, 8, n, 6, p, 1635-1641, 1988.

KHAN, M, M, Taqui; MARTELL, Arthur E, Metal ion and metal chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen, I, Cupric and ferric ion catalyzed oxidation, **Journal of the American Chemical Society**, v, 89, n, 16, p, 4176-4185, 1967.

KODAVANTI, PRASADA RAO S; COSTA, Lucio G,; ASCHNER, Michael, Perspective on halogenated organic compounds, In: **Advances in neurotoxicology**, Amsterdam: Academic Press, 2023, p, 1-25.

KOHN, W,; SHAM, L, J, Self-consistent equations including exchange and correlation effects, **Physical Review**, College Park, v, 140, n, 4A, p, A1133-A1138, nov, 1965.

KOUBI, L,; TAREK, M,; KLEIN, M, L,; SCHARF, D, Distribution of halothane in a dipalmitoylphosphatidylcholine bilayer from molecular dynamics calculations, **Biophysical Journal,** v, 78, n, 2, p, 800-811, 2000.

KOUBI, L,; TAREK, M,; KLEIN, M, L,; SCHARF, D, Membrane structural perturbations caused by anesthetics and nonimmobilizers: a molecular dynamics investigation, **Biophysical Journal**, v, 81, n, 6, p, 3339-3345, 2001.

KOUBI, L,; SAIZ, L,; TAREK, M,; SCHARF, D,; KLEIN, M, L, Influence of anesthetic and nonimmobilizer molecules on the physical properties of a

polyunsaturated lipid bilayer, **Journal of Physical Chemistry B**, v, 107, p, 14500-14508, 2003.

KRESSE, G,; FURTHMÜLLER, J, Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set, **Computational Materials Science**, v, 6, n, 1, p, 15-50, 1996.

KRESSE, G,; JOUBERT, D, From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method, **Physical Review B**, v, 59, n, 3, p, 1758-1775, 1999.

KURTH, Mark J,; YOKOI, Tsuyoshi; GERSHWIN, M, Eric, Halothane-induced hepatitis: paradigm or paradox for drug-induced liver injury, **Hepatology**, v, 60, n, 5, p, 1473-1475, nov, 2014.

LAAGE, Damien; ELSAESSER, Thomas; HYNES, James T, Water dynamics in the hydration shells of biomolecules, **Chemical Reviews**, Washington, v, 117, n, 16, p, 10694-10725, 2017.

LAKOWICZ, Joseph R, (ed,), **Principles of fluorescence spectroscopy**, Boston, MA: Springer US, 2006.

LANE, James R,; CONTRERAS-GARCÍA, Julia; PONCÉ-VARGAS, René; YANG, Weitao, Intermolecular interactions and the nature of the hydrogen bond, **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v, 52, 2013.

LANGBEIN, T, *et al*, Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane, **Atmospheric Environment**, [S, l,], v, 34, n, 39, p, 5215-5221, dez, 1999.

LASORNE, B, *et al*, Nonadiabatic interactions in wave packet dynamics of the bromoacetyl chloride photodissociation, **Journal of Chemical Physics**, v, 120, n, 3, p, 1271-1278, jan, 2004.

LAURENT, Adele D,; JACQUEMIN, Denis, TDDFT benchmarks: a review, **International Journal of Quantum Chemistry**, v, 113, n, 17, p, 2019-2039, 2013.

LE BAHERS, T,; ADAMO, C,; CIOFINI, I, A qualitative index of spatial extent in charge-transfer excitations, **Journal of Chemical Theory and Computation**, v, 7, n, 8, p, 2498-2506, 2011

LEE, Keon Woo; JEE, Yun Jung; JUNG, Kyung Hoon, Photodissociation dynamics of acetyl bromide at 234 nm, **Journal of Chemical Physics**, v, 116, n, 11, p, 4490-4496, 15 mar, 2002a.

LEE, Seung K,; KADER, Adel A, Preharvest and postharvest factors influencing vitamin C content of horticultural crops, **Postharvest Biology and Technology**, v, 20, n, 3, p, 207-220, 2000.

LEVINE, I, N, **Quantum chemistry**, 7, ed, Upper Saddle River: Pearson, 2014, 720 p, (Pearson Advanced Chemistry Series).

LI, Yi; SCHELLHORN, Herb E, New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C, **The Journal of Nutrition**, v, 137, n, 10, p, 2171-2184, 2007.

LIN, F, H, *et al*, Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin, **Journal of Investigative Dermatology**, v, 125, n, 4, p, 826-832, 2005.

LIU, Z,; XU, Y,; SALADINO, A, C,; WYMORE, T,; TANG, P, Parametrization of 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane (halothane) and hexafluoroethane for nonbonded interactions, **Journal of Physical Chemistry A**, v, 108, p, 781-786, 2004.

LOPES, Yago Francisco, **Fotoestabilidade da vitamina C: dinâmica de Surface hopping e análise de transferência de carga intramolecular**, 2021, Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Goiás (Brazil).

LU, T,; CHEN, F, Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer, **Journal of Computational Chemistry**, v, 33, p, 580-592, 2012.

LUZAR, Alenka; CHANDLER, David, Hydrogen-bond kinetics in liquid water, **Nature**, London, v, 379, n, 6560, p, 55-57, 1996.

LYKKESFELDT, J, Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials, **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v, 103, n, 9, p, 1251-1259, maio 2010.

LYKKESFELDT, Jens; CARR, Anitra C, Vitamin C: a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023, **Food & Nutrition Research**, v, 67, p, 10,29219/fnr,v67,10300, 2023.

MEINWALD, J,; THOMPSON, W, R,; PEARSON, D, L,; KÖNIG, W, A,; RUNGE, T,; FRANCKE, W, Inhalational anesthetics stereochemistry: optical resolution of halothane, enflurane, and isoflurane, Science, v, 251, n, 4993, p, 560–561, 1991, DOI: 10,1126/science,1846702.

MAHBOOBI, N, *et al*, Halothane: how should it be used in a developing country? **Eastern Mediterranean Health Journal**, v, 18, n, 2, 2012.

MAI, S,; MARQUETAND, P,; GONZÁLEZ, L, Nonadiabatic dynamics: the SHARC approach, **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, Hoboken, v, 8, n, 5, p, e1370, set,/out, 2018.

MANAHAN, Stanley E, **Environmental chemistry**, Boca Raton: CRC Press, 2022

MANELA-AZULAY, M, *et al*, Vitamin C, **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v, 78, n, 3, p, 265-274, 2003.

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**, v, 115, n, 19, p, 2315-2372, 2017.

MARQUES, Miguel A, L, *et al*, (ed,), **Fundamentals of time-dependent density functional theory**, Berlin; Heidelberg: Springer, 2012.

MATHER, L, E,; FRYIRS, B, L,; DUKE, C, C,; COUSINS, M, J, Lack of whole-body pharmacokinetic differences of halothane enantiomers in the rat, Anesthesiology, v, 92, n, 1, p, 190–196, 2000, DOI: 10,1097/00000542-200001000-00031.

MARTIN, Jackie L, *et al*, Halothane hepatitis patients have serum antibodies that react with protein disulfide isomerase, **Hepatology**, v, 18, n, 4, p, 858-863, 1993.

MARTIN, R, L, Natural transition orbitals, **The Journal of Chemical Physics**, v, 118, n, 11, p, 4775-4777, 2003.

MARTIN, R, M, **Electronic structure: basic theory and practical methods**, Cambridge: Cambridge University Press, 2004.

MARTYNA, G, J,; KLEIN, M, L,; TUCKERMAN, M, Nosé-Hoover chains: the canonical ensemble via continuous dynamics, **The Journal of Chemical Physics**, v, 97, n, 4, p, 2635-2643, 1992.

MARX, D,; HUTTER, J, **Ab initio molecular dynamics: basic theory and advanced methods**, Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

MAY, A, *et al*, Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome, **Nature Medicine**, v, 5, n, 7, p, 836-838, 1999.

McGAIN, Forbes *et al*, Environmental sustainability in anaesthesia and critical care, **British Journal of Anaesthesia**, v, 125, n, 5, p, 680-692, nov, 2020.

MELÉNDEZ, F, J,; ALCOLEA PALAFOX, M, Geometry and frequencies of the halothane molecule, ***Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*****,** v, 493, n, 1–3, p, 179–185, 1999, DOI: 10,1016/S0166-1280(99)00238-9.

MEHRPARVAR, Saber *et al*, Halogen bonding in solution: under pressure, **Journal of the American Chemical Society**, v, 147, n, 33, p, 29659-29665, 2025.

MICHIELSEN, B, **Molecular interactions with halothane: a spectroscopic study**, 2011, Ph,D, Thesis — Universiteit Antwerpen, Antwerp, 2011.

MOLINA, M, J,; ROWLAND, F, S, Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone, **Nature**, London, v, 249, p, 810-812, 1974.

NAIDU, K, A, Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview, **Nutrition Journal**, [S, l,], v, 2, n, 7, p, 1-10, ago, 2003.

NATIONAL DIABETES DATA GROUP (US) *et al*, **Diabetes in America**, [S, l,]: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995.

NELSON, D, R,; STROBEL, H, W, On the membrane topology of vertebrate cytochrome P-450 proteins, **Journal of Biological Chemistry**, v, 263, n, 13, p, 6038-6050, 1988.

NOSÉ, S, A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble, **Molecular Physics**, v, 52, n, 2, p, 255-268, 1984.

O'BRIEN, H, D, The introduction of halothane into clinical practice: the Oxford experience, **Anaesthesia and Intensive Care**, v, 34, p, 27-32, 2006.

OLEJNICZAK, Anna *et al*, Molecular association in 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane (Halothane), **Journal of Fluorine Chemistry**, v, 130, n, 2, p, 248-253, fev, 2009.

OLIVEIRA, Brenno G,; SILVA, Albérico B, F, A topologia molecular QTAIM e a descrição mecânico-quântica da ligação química, **Química Nova**, São Paulo, 2010.

OPENAI, **ChatGPT: GPT-5,6 Thinking**, Ferramenta de inteligência artificial generativa baseada em modelo de linguagem de grande escala, 2026, Disponível em: https://chatgpt,com/, Acesso em: 3 ago, 2026.

PADAYATTY, Sebastian J, *et al*, Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention, **Journal of the American College of Nutrition**, v, 22, n, 1, p, 18-35, 2003,

PALAZZETTI, Federico *et al*, Aligned molecules: chirality discrimination in photodissociation and in molecular dynamics, **Rendiconti Lincei**, v, 24, n, 3, p, 299-308, set, 2013.

PANDEL, R, *et al*, Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention, **ISRN Dermatology**, v, 2013, p, 1-11, 2013.

PANG, Y, C,; REID, P, E,; BROOKS, D, E, Solubility and distribution of halothane in human blood, **British Journal of Anaesthesia**, v, 52, n, 9, p, 851-858, 1980.

PAVLOVIC, Voja *et al*, Vitamin C and epigenetics: a short physiological overview, **Open Medicine**, v, 18, n, 1, p, 20230688, 2023.

PAYNE, M, C, *et al*, Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients, **Reviews of Modern Physics**, v, 64, n, 4, p, 1045-1097, 1992

PELAEZ, Miguel *et al*, A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications, **Applied Catalysis B: Environmental**, v, 125, p, 331-349, 2012.

PERDEW, J, P,; BURKE, K,; ERNZERHOF, M, Generalized gradient approximation made simple, **Physical Review Letters**, v, 77, n, 18, p, 3865-3868, 1996.

PEREIRA RODRIGUES, Gessenildo *et al*, Photoinduced formation of H-bonded ion pair in HCFC-133a, **Journal of Physical Chemistry A**, v, 123, n, 10, p, 1953-1961, mar, 2019.

PERERA, L,; ESSMANN, U,; BERKOWITZ, M, L, Role of water in the hydration force acting between lipid bilayers, **Langmuir**, v, 12, p, 2625-2629.

PERSON, M, D,; KASH, P, W,; BUTLER, L, J, Nonadiabaticity and the competition between alpha and beta bond fission upon 1[n,π*(C=O)] excitation in acetyl- and bromoacetyl chloride, **The Journal of Chemical Physics**, v, 97, n, 1, p, 355-373, 1992.

PETERKOFSKY, B, Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy, **The American Journal of Clinical Nutrition**, Rockville, v, 54, n, 6, p, 1135S-1140S, dez, 1991.

PHILLIPS, J, C,; KLEINMAN, L, New method for calculating wave functions in crystals and molecules, **Physical Review**, v, 116, n, 2, p, 287-294, 1959.

PITZER, M, *et al*, Stereochemical configuration and selective excitation of the chiral molecule halothane, Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics, v, 49, n, 23, 234001, 2016, DOI: 10,1088/0953-4075/49/23/234001

PULAY, P, Convergence acceleration of iterative sequences: the case of SCF iteration, **Chemical Physics Letters**, v, 73, n, 2, p, 393-398, 1980.

PULLAR, J, M,; CARR, A, C,; VISSERS, M, C, M, The roles of vitamin C in skin health, **Nutrients**, Basel, v, 9, n, 8, p, 1-25, 2017.

QIAN, Hongtao *et al*, Anthropogenic oxygenated volatile organic compounds dominate atmospheric oxidation capacity and ozone production via secondary formation of formaldehyde in the urban atmosphere, **ACS ES&T Air**, v, 2, n, 6, p, 1033-1041, jun, 2025.

RAY, D, C,; DRUMMOND, G, B, Halothane hepatitis, **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v, 67, n, 1, p, 84-99, jul, 1991

REED, A, E,; WEINSTOCK, R, B,; WEINHOLD, F, Natural population analysis, **The Journal of Chemical Physics**, v, 83, n, 2, p, 735-746, 1985.

RENDIC, Slobodan; GUENGERICH, F, Peter, Human family 1-4 cytochrome P450 enzymes involved in the metabolic activation of xenobiotic and physiological chemicals: an update, **Archives of Toxicology**, v, 95, p, 395-472, 2021.

RITACCO, I,; GATTA, G,; CAPORASO, L,; FARNESI CAMELLONE, M, Ab initio molecular dynamics of solvation effects and reactivity at the interface between water and ascorbic acid covered anatase TiO_2 (101), **ChemPhysChem**, 2024.

RODRIGUES, Allane CC et al, Aqueous solvation study of melatonin using ab initio molecular dynamics, **Journal of Molecular Liquids**, v, 343, p, 117451, 2021.

ROWLAND, J, B,; HESS, W, P, The ultraviolet photochemistry of condensed-phase acetyl chloride, **Chemical Physics Letters**, v, 263, n, 3-4, p, 574-580, 1996.

ROZAS, Isabel; ALKORTA, Ibon; ELGUERO, José, Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors, **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v, 122, n, 45, p, 11154-11161, 2000.

SAHA, A,; HATA, N,; KAWAI, J,; KASAI, T,; LIN, S, H,; LIN, K, C, Photoexcitation of 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane (halothane) to repulsive surface nσ*(C-Br) at 234 nm: dynamics of C-Br and C-Cl bond rupture, **Chemical Physics Letters**, 2013,.

SCHARF, D,; LAASONEN, K, Structure, effective pair potential and properties of halothane, **Chemical Physics Letters**, v, 258, p, 276-282, 1996

SEDENSKY, M, M,; CASCORBI, H, F,; MEINWALD, J,; RADFORD, P,; MORGAN, P, G, Genetic differences affecting the potency of stereoisomers of halothane, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v, 91, n, 21, p, 10054–10058, 1994, DOI: 10,1073/pnas,91,21,10054.

SEE, X, Z,; YEO, W, S,; SAPTORO, A, A comprehensive review and recent advances of vitamin C: overview, functions, sources, applications, market survey and processes, **Chemical Engineering Research and Design**, Amsterdam, v, 206, p, 108-129, jun, 2024,

SEILER, P,; PAYNE, A, J, R,; XAVIER JR, N, F, *et al*, Understanding water behaviour on 2D material interfaces through single-molecule motion on h-BN and graphene, **Nature Communications**, London, v, 16, art, 10465, 2025.

SEINFELD, J, H,; PANDIS, S, N, **Atmospheric chemistry and physics: from air pollution to climate change**, 3, ed, Hoboken: Wiley, 2016.

SHIVAKUMAR, D,; DENG, Y,; ROUX, B, Computations of absolute solvation free energies of small molecules using explicit and implicit solvent model, **Journal of Chemical Theory and Computation**, v, 5, p, 919-930.

SKOOG, D, A,; HOLLER, F, J,; NIEMAN, T, A, **Princípios de análise instrumental**, 5, ed, Porto Alegre: Bookman, 2002.

SOLOMONS, T, W, G,; FRYHLE, C, B,; SNYDER, S, A, **Química orgânica**, 12, ed, Rio de Janeiro: LTC, 2017.

SONG, Hwan-Jin; ROH, Soonyoung, Improved weather forecasting using neural network emulation for radiation parameterization, **Journal of Advances in Modeling Earth Systems**, v, 13, n, 10, p, e2021MS002609, 2021.

SPRACKLIN, D, K, *et al*, Concordance between trifluoroacetic acid and hepatic protein trifluoroacetylation after disulfiram inhibition of halothane metabolism in rats, **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v, 47, n, 6, p, 765-770, 2003.

SPRACKLIN, Douglas K, *et al*, Cytochrome P450 2E1 is the principal catalyst of human oxidative halothane metabolism in vitro, **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v, 281, n, 1, p, 400-411, 1997.

SRINIVASAN, S,; KAUR, A,; MORALEJO, C,; ANDERSON, W, A, Photochemical degradation of some halogenated anesthetics in air, **Environments**, Basel, v, 11, n, 12, e286, 2024.

STEINNES, Olav; SHEN, Quang; HAGEN, Kolriqrn, Molecular structure and conformation of gaseous bromoacetyl chloride and bromoacetyl bromide as determined by electron diffraction, **Journal of Molecular Structure**, [S, l,], [s, d,].

STOCKER, Thomas, **Climate change 2013: the physical science basis: Working Group I contribution to the Fifth assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change**, [S, l,]: Cambridge University Press, 2014.

SU, Lian-Jiu *et al*, Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis, **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v, 2019, n, 1, p, 5080843, 2019.

SUBBOTINA, Julia O,; JOHANNES, Jonathan; LEV, Bogdan; NOSKOV, Sergei Y, Halothane solvation in water and organic solvents from molecular simulations with new polarizable potential function, **The Journal of Physical Chemistry B**, Washington, v, 114, n, 19, p, 6401-6408, 2010.

SUBOTNIK, J, E, *et al*, Understanding the surface hopping view of electronic transitions and decoherence, **Annual Review of Physical Chemistry**, Palo Alto, v, 67, p, 387-417, maio 2016.

SUPEROXIDE; HO, **Ascorbate and metals 533: catalytic metals and free radical oxidations**, [S, l,: s, n,], [s, d,].

SWOPE, W, C, *et al*, A computer-simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: application to small water clusters, **The Journal of Chemical Physics**, v, 76, n, 1, p, 637-649, 1982.

SZABO, Attila; OSTLUND, Neil S, **Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory**, New York: Macmillan, 1982.

SZENT-GYÖRGYI, A, **Studies on biological oxidation and vitamins**, Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1937.

TELANG, P, Vitamin C in dermatology, **Indian Dermatology Online Journal**, v, 4, n, 2, p, 143, 2013.

THOMAS, L, H, The calculation of atomic fields, **Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, Cambridge, v, 23, n, 5, p, 542-548, jan, 1927.

TIMOSHNIKOV, Viktor A, *et al*, Redox interactions of vitamin C and iron: inhibition of the pro-oxidant activity by deferiprone, **International Journal of Molecular Sciences**, v, 21, n, 11, p, 3967, 2020.

TKADLECOVÁ, M,; HAVLÍČEK, J,; DOHNAL, V, Association between halothane and oxygenated solvents by ^{1}H NMR spectroscopy, **Canadian Journal of Chemistry**, v, 73, p, 1406-1410, 1995.

TOMSIČ, Katerina; NEMEC SVETE, Alenka, A mini-review of the effects of inhalational and intravenous anesthetics on oxidative stress in dogs, **Frontiers in Veterinary Science**, v, 9, p, 987536, 2022.

TRABER, Maret G,; FREI, Balz; BECKMAN, Joseph S, Vitamin E revisited: do new data validate benefits for chronic disease prevention? **Current Opinion in Lipidology**, v, 19, n, 1, p, 30-38, 2008.

TROULLIER, N,; MARTINS, J, L, Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations, **Physical Review B**, v, 43, n, 3, p, 1993-2006, 1991.

TU, K,; TAREK, M,; KLEIN, M, L,; SCHARF, D, Effects of anesthetics on the structure of a phospholipid bilayer: molecular dynamics investigation of halothane in the hydrated liquid crystal phase of dipalmitoylphosphatidylcholine, **Biophysical Journal**, v, 75, p, 2123-2134.

TUCKER, Ashley M,; NICKELS, Jonathan D,; O'NEILL, Hugh M, *et al*, Interactions of anesthetics with the water-hexane interface: a comparison of halothane and diethyl ether, **The Journal of Physical Chemistry**, 1996.

TUCKERMAN, M, E, **Statistical mechanics: theory and molecular simulation**, New York: Oxford University Press, 2010.

TUCKERMAN, Mark E, Ab initio molecular dynamics: basic concepts, current trends and novel applications, **Journal of Physics: Condensed Matter**, Bristol, v, 14, n, 50, p, R1297-R1355, 2002.

TULLY, J, C, Molecular dynamics with electronic transitions, **The Journal of Chemical Physics**, v, 93, n, 2, p, 1061-1071, 1990.

TULLY, John C, Molecular dynamics with electronic transitions, **The Journal of Chemical Physics**, v, 93, n, 2, p, 1061-1071, 1990.

TURRO, N, J,; RAMAMURTHY, V,; SCAIANO, J, C, **Modern molecular photochemistry of organic molecules**, Sausalito: University Science Books, 2010.

UNEP, **The Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer**, Nairobi: United Nations Environment Programme, 1987.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, **Summary of illegal trade practices and the approaches taken by national authorities to identify and address such cases: note by the Secretariat (UNEP/OzL,Pro/Workshop,11/2/Add,1; UNEP/OzL,Pro,WG,1/45/5/Add,1)**, Nairobi: UNEP, 2023.

UNITED STATES, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, **Toxicological profile for chloroform**, Atlanta (GA): U,S, Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2023.

VALERO, Rosendo; TRUHLAR, Donald G, Nonadiabatic effects in C-Br bond scission in the photodissociation of bromoacetyl chloride, **Journal of Chemical Physics**, v, 125, n, 19, 2006a

VANDERBILT, D, Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism, **Physical Review B**, v, 41, n, 11, p, 7892-7895, 1990.

VANDEVONDELE, J,; HUTTER, J, Gaussian basis sets for accurate calculations on molecular systems in gas and condensed phases, **The Journal of Chemical Physics**, v, 127, n, 11, p, 114105, 2007.

VANNUCCHI, H, Ácido ascórbico (Vitamina C), **Science Institute Brasil**, v, 21, n, 8, p, 12, 2012.

VEERMAN, Menno A, *et al*, Predicting atmospheric optical properties for radiative transfer computations using neural networks, **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v, 379, n, 2194, abr, 2021.

VEMPARALA, Satyavani *et al*, Partitioning of anesthetics into a lipid bilayer and their interaction with membrane-bound peptide bundles, **Biophysical Journal**, v, 91, n, 8, p, 2815-2825, 2006.

VERLET, L, Computer experiments on classical fluids, I, Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules, **Physical Review**, v, 159, n, 1, p, 98-103, 1967.

VIDAL, P, C, L,; FREITAS, G, Estudo da antioxidação celular através do uso da vitamina C, **Revista Uningá Review**, Maringá, v, 21, n, 1, p, 60-64, 2015.

VIONE, Davide, A critical view of the application of the APEX software (Aqueous Photochemistry of Environmentally-Occurring Xenobiotics) to predict photoreaction kinetics in surface freshwaters, **Molecules**, v, 25, n, 1, 2020.

VOLLMER, Martin K, *et al*, Modern inhalation anesthetics: potent greenhouse gases in the global atmosphere, **Geophysical Research Letters**, v, 42, n, 5, p, 1606-1611, mar, 2015.

WANG, Hai-Jing *et al*, Critical role of water in the binding of volatile anesthetics to proteins, **The Journal of Physical Chemistry B**, v, 117, n, 40, p, 12007-12012, 2013

WAYNE, R, P, **Chemistry of atmospheres: an introduction to the chemistry of the atmospheres of Earth, the planets, and their satellites**, 3, ed, Oxford: Oxford University Press, 2000

WAYNE, Richard Peer, **Chemistry of atmospheres**, 1993

WEISSBERGER, A, *et al*, Complexometric titrations, In: **Physical chemistry of electrolytic solutions**, [S, l,]: Reinhold Publishing Corp,, 1936.

WILSON FILHO, R, L, et al, Structural studies, solubility, and aqueous solvation of Vitamin B6 using Car-Parrinello Molecular Dynamics, **Computational and Theoretical Chemistry**, p, 115411, 2025.

WINTERGERST, Eva S,; MAGGINI, Silvia; HORNIG, Dietrich H, Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions, **Annals of Nutrition and Metabolism**, v, 50, n, 2, p, 85-94, 2006.

XAVIER, P,; CIUMAC, D,; NIGA, P,; JOHNSON, C, M,; CLAESSON, P, M,; CAMPBELL, R, A, Effects of lipid head group and acyl chain packing on interactions of the anesthetic drug propofol with model cell membranes at the air-water interface, **Langmuir**, v, 42, p, 11024-11034.

YANAI, T,; TEW, D, P,; HANDY, N, C, A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), **Chemical Physics Letters**, Amsterdam, v, 393, n, 1-3, p, 51-57, 2004.

YASNY, Jeffrey S,; WHITE, Jennifer, Environmental implications of anesthetic gases, **Anesthesia Progress**, v, 59, n, 4, p, 154-158, 2012.

YOKOYAMA, A,; TAKAYANAGI, T,; FUJISAWA, G, Preferential C-Cl bond rupture from 1-bromo-2-chloro-1,1,2-trifluoroethane following photoabsorption via n(Cl)→σ*(C-Cl) transition, **The Journal of Chemical Physics**, v, 103, p, 1710-1713, 1995.

ZEWAIL, Ahmed H, Femtochemistry: atomic-scale dynamics of the chemical bond, **The Journal of Physical Chemistry A**, v, 104, n, 24, p, 5660-5694, 2000.

ZHANG, Feng; DING, Wan Jian; FANG, Wei Hai, Combined nonadiabatic transition-state theory and ab initio molecular dynamics study on selectivity of the α and β bond fissions in photodissociation of bromoacetyl chloride, **Journal of Chemical Physics**, v, 125, n, 18, 2006a.

ZHAO, Y,; TRUHLAR, D, G, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements, **Theoretical Chemistry Accounts**, v, 120, p, 215–241, 2008.

ANEXOS

VITAMIN C PHOTOSTABILITY: SURFACE HOPPING DYNAMICS AND INTRAMOLECULAR CHARGE TRANSFER ANALYSIS IN GAS PHASE AND AQUEOUS SOLUTION

Yago F. Lopes,[a,b], Wilson R. L. Filho[a], Lóide O. Sallum[c],

Lilian T.F. de M. Camargo[a,d], Allane C.C. Rodrigues[a,e], Luciano R[a]. and Ademir J. Camargo[a]*

[a] Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO 75132-903, Brazil.

[b] Laboratório de Polimorfismo Molecular, Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, Anápolis, GO 75113-630, Brazil.

[c] Laboratório de Ciências Farmacêuticas, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO 75083-515, Brazil.

[d] Instituto Federal de Goiás, Anápolis, GO 75131-457, Brazil

[e] Laboratório de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO 74045-155, Brazil.

*Corresponding authors: Yago F. Lopes (yagolopes-f@hotmail.com); Wilson R. L. Filho (wilsonrobertolopesfilho99@hotmail.com); Lóide O. Sallum (loide.sallum@gmail.com); Lilian T.F. de M. Camargo (lilian.camargo@ifg.edu.br); Allane C.C. Rodrigues (allane.c.c.rodrigues@gmail.com); Luciano R. (lribeiro@ueg.br). Ademir J. Camargo (ajc@ueg.br).

Abstract

L-Ascorbic acid (vitamin C) is a redox-active antioxidant relevant to biological, pharmaceutical, and cosmetic applications due to its behavior in aqueous environments and under light exposure. Here, we investigated the structural, solvation, electronic, and early excited-state properties of vitamin C by combining Car–Parrinello molecular dynamics (CPMD), TDDFT calculations, QTAIM analysis, natural transition orbitals (NTOs), hole–electron descriptors, and surface hopping molecular dynamics (SHMD). CPMD/PBE simulations described solvation effects, whereas TDDFT calculations characterized electronic excitations in the gas phase and in a solvated configuration selected from the CPMD trajectory.

Vitamin C formed a dynamically stable hydration shell, with H1···Ow and H2···Ow interactions showing favorable structural, energetic, topological, and dynamic features. The UV–Vis spectra reproduced the experimental absorption region, with intense bands near 245–246 nm. NTO and hole–electron analyses revealed localized π→π excitations centered on the oxygen-rich conjugated framework, while explicit solvation preserved localized electronic redistribution without significant charge transfer. Gas-phase SHMD simulations showed that all 19 trajectories reached S_0 within the simulated picosecond timescale, with an average first-arrival time of 608 fs and a median of 390 fs; 63.2% reached S_0 within 500 fs. Residence-time analysis showed that S_1 and S_2 were population-retaining states, accounting for 62.07% and 12.76% of excited-state residence time, respectively. No bond cleavage or formation was observed. Overall, aqueous solvation and ultrafast nonadiabatic relaxation define the early photophysical response of vitamin C. These findings provide molecular insights into solvent effects and excited-state processes of bioactive molecules relevant to pharmaceutical and cosmetic applications.

Keywords: L-ascorbic acid; Surface Hopping Molecular Dynamics; Aqueous Solvation; Excited States Molecular Dynamics; Electronic Redistribution.

1. Introduction

Vitamin C (L-ascorbic acid) stability under light exposure is critical in determining its effectiveness in pharmaceutical and cosmetic applications. Photochemical degradation can compromise its molecular integrity and reduce its antioxidant and therapeutic performance. Chemically, vitamin C is a six-carbon α-lactone with the formula $C_6H_8O_6$ (176.13 g/mol), featuring a five-membered lactone ring and a reactive bifunctional enediol group adjacent to a carbonyl (Figure 1). This structural feature, particularly the enediol group, is central to its electron-donating ability, antioxidant activity, and susceptibility to oxidation and light-induced degradation pathways [1],[2],[3].

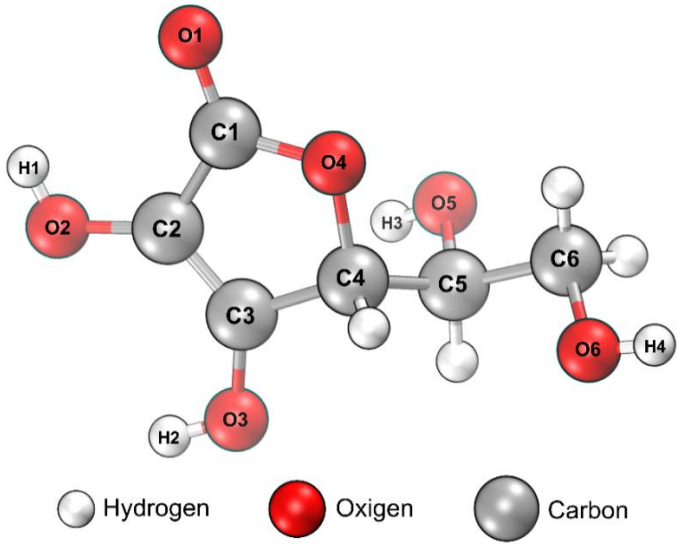


Figure 1. Chemical structure of L-ascorbic acid (Vitamin C), showing the enediol group and lactone ring with the respective atomic numbering used in the calculations.

Vitamin C is an essential nutrient for humans because they cannot synthesize it internally due to the lack of a specific enzyme. Therefore, it must be acquired from external sources like citrus fruits, vegetables, or dietary supplements. One of its primary roles is its antioxidant function, which involves inhibiting oxidation by donating electrons and neutralizing harmful free radicals that could otherwise damage DNA and proteins [4],[5],[6].

However, the photosensitivity of vitamin C across various environments, particularly in aqueous solutions, remains an area requiring further detailed investigation. Exposure to light induces photochemical reactions that lead to vitamin C degradation, compromising its efficacy [7],[8],[9]. In aqueous media, the solvation process is especially relevant because hydrogen-bond interactions between vitamin C and water molecules may influence its electronic distribution, absorption properties, acidity, and excited-state response [11],[15],[38],[39],[40]. Consequently, a thorough understanding of how solvation influences the photosensitivity of vitamin C is essential for developing strategies to enhance its stability and effectiveness.

Contanzo et al. (2008) conducted a comprehensive study on the solvation process of vitamin C using Born-Oppenheimer molecular dynamics. Calculations were performed for vitamin C and its tautomers in the gas phase and using 50 water molecules as the solvent. Spin density calculations were also made. One of the main results of this work was the elucidation of the intramolecular hydrogen interaction in the gas phase for vitamin C, as well as a better description of the oxidation process of this compound through the analysis of its anions and intermediates. Another interesting result was the analysis of the hydrophilic nature of the vitamin C molecule, which loses this characteristic as it loses protons from its hydroxyl groups.

One problem reported by Constanzo et al. (2008) is the oxidation energies of the vitamin C molecule. The spin density data obtained by Constanzo are consistent with results found in the literature [10].

Demianenko et al. (2014) conducted a theoretical study of the dissociation of vitamin C in water clusters using Density Functional Theory (DFT), with exchange and correlation functionals B3LYP, M06, and wB97XD, and with the basis set 6-311++G(d,p), Polarizable Continuum Model (PCM), and a nano-cluster model using 8 water molecules. They obtained several results regarding the acidity of vitamin C and various kinetic properties, such as activation energy for the transfer of protons from the acid to the associated water molecule. They attributed a lower energy barrier for transferring the first proton to a water molecule and, consequently, a higher barrier for transferring the second proton. The transition states and pKa values obtained using the M06 and ωB97XD functionals show good agreement with experimental data, with the cluster model exhibiting an estimated error of approximately 12% [11]. Subsequently, Baniasadi et al. (2017) investigated the adsorption of vitamin C onto a fullerene surface in both the gas phase and solution using DFT with the B3LYP/6-31G level of theory. Their findings demonstrated that solvent effects significantly influence the interaction between vitamin C and the fullerene surface [12].

The first Time-Dependent (TD-DFT) calculations for vitamin C were carried out in 2**0**14 by Dabbagh, in both gas and aqueous phases (using the SRCF method), for the first excited state only, using the B3LYP/6-31G++ theory level. Significant transitions were analyzed, where the maximum wavelength obtained was 238 nm for the gas phase and 248 nm for the aqueous phase, also showing that the predominant electronic transitions occur from the Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) to the Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO). However, in the analysis of excited states, canonical orbitals may not provide good results, as excited state transitions are not always concentrated solely in HOMO and LUMO orbitals. Natural Transition Orbitals (NTOs) provide a more accurate analysis [13]. Dabbagh et al. (2014) published the latest TD-DFT work on the 4 conformers of vitamin C and their anions, using MP2/6-311++G(d,p). They conducted conformational and electronic transition analyses. They observed that the wavelength decreased from the gas phase to the aqueous phase. However, in their work, Dabbagh analyzed only the three lowest excitations [14].

A recent study by Hossein Farrokhpour and Mahboubeh Ghorbani (2023) investigated the effect of aqueous solvation on the first ionization energy of vitamin C at different temperatures. To simulate the solvent effect, molecular dynamics were performed considering

water molecules implicitly using the 3-point force field (TIP3P). The increase in the first ionization energy of vitamin C was attributed to its interaction with the first layer of water molecules. It was observed that the increase in temperature directly influenced the increase in ionization energy. The influence of water molecules on the variation in ionization energy of vitamin C was determined relative to the gas phase. The contribution of Natural Bond Orbitals (NBOs) to the HOMO of vitamin C revealed that the π C=O contribution to HOMO increases with the rise in ionization energy of vitamin C in the absence of water molecules. The primary control of the variation in ionization energy of solvated vitamin C is exerted mainly by the π C=C of vitamin C, based on the configuration of the first coordination layer of water molecules [15].

Although previous studies have provided important information on the solvation, acidity, ionization, oxidation, and electronic transitions of vitamin C, a combined molecular-level description connecting explicit aqueous solvation, multiple excited states, electronic redistribution, and early nonadiabatic relaxation dynamics remains limited. In particular, it is still necessary to clarify how the hydrogen-bonding network around vitamin C affects its electronic structure and how the molecule relaxes after excitation within an ultrafast timescale.

In this work, we investigate the structural, solvation, electronic, and early excited-state relaxation properties of vitamin C by combining Car–Parrinello molecular dynamics, TDDFT calculations, QTAIM analysis, natural transition orbitals, hole–electron descriptors, and surface hopping molecular dynamics. CPMD simulations were used to describe the aqueous solvation of vitamin C with an explicit water environment, while TDDFT calculations were employed to characterize the first twelve singlet excited states in the gas phase and in solution. Solute–solvent interactions were analyzed through radial distribution functions, mean residence times, Helmholtz free energy profiles, and QTAIM descriptors. Gas-phase SHMD simulations were then used to investigate the intrinsic early nonadiabatic relaxation pathways from the upper region of the computed excited-state manifold toward the electronic ground state.

The central hypothesis of this study is that aqueous solvation modulates the electronic structure and absorption properties of vitamin C through specific hydrogen-bonding interactions, whereas its early excited-state dynamics is characterized by ultrafast nonadiabatic relaxation involving low-lying electronic states. Accordingly, the simulations support the interpretation of an early photophysical response within the investigated picosecond timescale, rather than providing a complete description of long-term photostability, photodegradation pathways, or aqueous photodegradation kinetics.

By elucidating the initial steps of nonadiabatic relaxation and the solvent-induced modulation of the electronic structure, this study provides a mechanistic basis for understanding the photosensitivity of vitamin C. These insights may contribute to the development of more effective stabilization strategies in aqueous media by connecting fundamental molecular behavior with performance requirements in pharmaceutical and cosmetic applications.

2. Computational Procedures

The computational strategy began with a gas-phase optimization of the vitamin C molecule using Gaussian 16 [16]. Geometry refinement employed the Perdew-Burke-Ernzerhof functional for both exchange and correlation, hereafter denoted as PBE [17], following the notation used in Gaussian 16, with aug-cc-pVTZ and cc-pVTZ basis sets.

2.1. Car–Parrinello molecular dynamics Simulation

Car–Parrinello molecular dynamics (CPMD) simulations were performed using CPMD 4.1 [18]. To evaluate the influence of aqueous solvation on the geometric and electronic properties of vitamin C, two periodic systems were simulated: (i) a gas-phase vitamin C molecule in a 10 Å cubic box and (ii) the same molecule solvated by 106 explicit water molecules in a 16 Å cubic box. The electronic structure was treated with the PBE generalized-gradient approximation for both systems [17], employing Vanderbilt ultrasoft pseudopotentials for core electrons [19]. A plane-wave basis set was used with kinetic energy cutoffs of 25 Ry for Kohn–Sham orbitals and 100 Ry for the charge density expansion. Before propagation, the Kohn–Sham wavefunction was relaxed using the DIIS algorithm to ensure the system remained on the Born-Oppenheimer surface. Dynamics were run for 40 ps in the canonical ensemble at 300 K, regulated by a three-chain Nosé-Hoover thermostat [20,21]. A fictitious electronic mass of 400 a.u., a 0.12 fs integration step, while nuclear motion was integrated with the Velocity-Verlet scheme.

The gQTEA program, developed by the Theoretical and Structural Chemistry Group of Anápolis (QTEA), was employed to perform the analyses of radial distribution functions, mean residence time, and the geometrical parameters and Helmholtz free energy of hydrogen bonds.

2.2. Quantum Topological Analysis

Topological analyses within the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) framework were carried out at the bond critical points (BCPs) to investigate the chemical nature, strength, and stability of the interatomic interactions between vitamin C and water molecules. After equilibration, two statistically uncorrelated frames were selected for each

interaction, corresponding to the shortest and longest interaction distances sampled along the trajectory. For each frame, the following topological parameters were calculated: electron density, $\rho(r)$; Laplacian of the electron density, $\nabla^2\rho(r)$; total electronic energy density, E(r); potential energy density, V(r); and kinetic energy density, G(r). All QTAIM calculations were performed using the Multiwfn program [49], with wavefunctions obtained from Gaussian 16 [16] at the M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory [50].

2.3. Excitation Energy Calculations

The vertical excitation energies of vitamin C's electronic states were calculated through a multistep computational protocol. First, the geometry of the vitamin C molecule was optimized using DFT with the PBE (PBEPBE) exchange-correlation functional and the cc-pVTZ basis set (aug-cc-pVTZ for diffuse functions), as implemented in Gaussian 16. Gas-phase vertical excitation energies were then computed via time-dependent DFT (TD-DFT) [32],[33] using the CAM-B3LYP [34], B3LYP [42], and PBE functionals with the aug-cc-pVTZ basis set, considering the first 12 singlet excited states. CAM-B3LYP was selected for the subsequent excited-state analyses because its long-range corrected formulation provides a more balanced description of electronic excitations involving charge redistribution and reduces limitations commonly associated with conventional functionals in TD-DFT calculations. In the present system, CAM-B3LYP also provided suitable agreement with the main experimental UV–Vis absorption region of vitamin C when compared with B3LYP and PBE.

For the aqueous phase, solvent effects were incorporated through two approaches. In the first approach, an implicit-solvent model was used through the polarizable continuum model (PCM) [31], with TD-DFT/CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ calculations [32–34]. In the second approach, explicit solvation was considered by selecting a representative configuration from the equilibrated CPMD trajectory of System II, composed of one vitamin C molecule and 106 water molecules. Uncorrelated configurations were identified using the gqteaWin Toga toolkit [22], and the selected structure was treated as a finite explicit-solvent molecular cluster in the TD-DFT calculations.

For the explicit-solvent model, two levels of calculation were employed for different purposes. First, TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G calculations were performed for 44 decorrelated configurations extracted from the Car–Parrinello molecular dynamics trajectory. For each solvated configuration, the first 12 singlet excited states were calculated, and the corresponding

vertical excitation energies and oscillator strengths were used to construct an individual UV–Vis absorption spectrum.

Each discrete electronic transition was broadened in the energy domain using an area-normalized Gaussian function:

$$G(E; E_i; \sigma_E) = \frac{1}{\sigma_E\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{E - E_i}{\sigma_E}\right)^2\right],$$

where $E_i$is the vertical excitation energy of the i-th transition and $\sigma_E$is the Gaussian standard deviation. A full width at half maximum of 0.30 eVwas adopted, with

$$\sigma_E = \frac{\mathrm{FWHM}}{2\sqrt{2\ln 2}}.$$

The contribution of each transition was weighted by its oscillator strength, and the spectrum of each solvent configuration was calculated as

$$I_k(E) = \sum_{i=1}^{N} f_{ik}\, G(E; E_{ik}; \sigma_E),$$

where $f_{ik}$and $E_{ik}$are the oscillator strength and excitation energy, respectively, of transition $i$for configuration k, and $N = 12$is the number of calculated singlet excited states. The spectra were evaluated on a uniformly spaced wavelength grid by converting wavelength to energy according to

$$E(\mathrm{eV}) = \frac{1239.841984}{\lambda(\mathrm{nm})}.$$

The ensemble-averaged explicit-solvent spectrum was obtained by averaging the unnormalized spectral intensities at each wavelength over the $M = 44$configurations:

$$\bar{I}\,(\lambda) = \frac{1}{M}\sum_{k=1}^{M} I_k\,(\lambda).$$

The standard deviation and standard error of the mean were calculated at each wavelength to quantify the spectral variability associated with solvent-configuration fluctuations. For graphical comparison, the final ensemble spectrum was normalized relative to the maximum of the mean spectrum:

$$I_{\mathrm{norm}}(\lambda) = \frac{\bar{I}\,(\lambda)}{\max_{\lambda}[\bar{I}\,(\lambda)]}.$$

The convergence of the predicted absorption maximum was assessed cumulatively by progressively increasing the number of snapshots included in the ensemble average. The resulting ensemble-averaged spectrum was used for the spectral comparison shown in Figure 7 and Table 3SI.

Second, a selected solvated configuration was subjected to a more detailed analysis of its most intense electronic transition at the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311+G* level of theory. Natural transition orbitals, hole–electron distributions, and charge-transfer descriptors were calculated to characterize the nature, spatial localization, and extent of the electronic redistribution associated with this excitation. These analyses were performed using the Multiwfn program package [23].

Thus, the two computational levels were used in a complementary manner: TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G was employed for the ensemble-based spectral analysis, whereas TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311+G* was used for the detailed characterization of the selected electronic transition. Molecular visualizations were generated using VMD Version 1.8.7 [24] and the Mercury software suite [25].

2.4. Surface hopping molecular dynamics Simulation

Surface hopping molecular dynamics (SHMD) simulations were performed to investigate the early nonadiabatic relaxation pathways of vitamin C in the gas–phase. Since SHMD trajectories are highly sensitive to the initial nuclear configuration [29], the initial geometries were selected from statistically decorrelated configurations extracted from the gas-phase CPMD trajectory. One configuration was selected every 20,000 molecular dynamics steps using the in-house gqteaWinToga toolkit [22], in order to reduce correlation among the initial structures.

A total of 19 independent SHMD trajectories were propagated. For each trajectory, the twelve lowest singlet excited states were considered within the TDDFT/TDA-based SHMD protocol implemented in CPMD. All trajectories were initialized in the S_{12} state, as defined by the FORCE STATE 12 keyword in the CPMD input. The excited-state dynamics were propagated using the T-SHTDDFT surface-hopping scheme available in CPMD, together with the Tamm–Dancoff approximation. The surface hopping simulations employed a plane-wave kinetic-energy cutoff of 75 Ry for the Kohn–Sham orbitals and 300 Ry for the charge-density expansion, together with Martins–Troullier norm-conserving pseudopotentials [30].

The nuclear timestep was 25 a.u., and the trajectory information was analyzed every 5 molecular dynamics steps, corresponding to a time interval of 3.023605 fs between consecutive analyzed frames. Therefore, the time associated with a given frame f was obtained as:

$$t(f) = f\Delta t_{\mathrm{frame}}$$

where:

$$\Delta t_{\mathrm{frame}} = 3.023605\ \mathrm{fs}$$

For each trajectory, the first-arrival time to S_0 was defined as the first analyzed frame in which the trajectory reached the electronic ground state:

$$t_{S0}^{(m)} = f_{S0}^{(m)}\Delta t_{\mathrm{frame}}$$

where $t_{S0}^{(m)}$is the first-arrival time to S_0 for trajectory m, and $f_{S0}^{(m)}$is the first analyzed frame in which trajectory $m$reaches S_0.

The time-dependent population of each electronic state was calculated as:

$$P_i(t) = \frac{N_i(t)}{N_{\mathrm{traj}}}$$

where $P_i(t)$is the population of state $S_i$at time t, $N_i(t)$is the number of trajectories occupying state S_i, and $N_{\mathrm{traj}} = 19$.

The accumulated residence time in each excited state was calculated by summing the time spent in that state over all trajectories. The relative contribution of each excited state was then obtained as:

$$\%T_i = \frac{T_i}{\sum_{j=1}^{12} T_j} \times 100$$

where $T_i$is the accumulated residence time in state S_i, and the summation includes only the excited states S_1–S_{12}, excluding the time spent in S_0.

The SHMD trajectories were followed until the system reached the electronic ground state S_0 within the simulated time window. The results were used to characterize early excited-state relaxation events and nonadiabatic decay pathways, rather than long-term photodegradation mechanisms. Because standard linear-response TDDFT has limitations in accurately describing the topology of S_1/S_0 conical intersections, the $S_1 \rightarrow S_0$ transitions are

interpreted qualitatively in terms of nonadiabatic population transfer within the TDDFT/TDA-based SHMD framework implemented in CPMD.

No user-defined S_1/S_0energy-gap threshold was employed to force population transfer to the electronic ground state. Instead, the electronic coefficients were propagated and the hopping probabilities were evaluated at each dynamics step according to Tully's fewest-switches surface-hopping algorithm, as implemented in the TDDFT/TDA framework of CPMD. The $S_1 \rightarrow S_0$events reported in this work were identified from the resulting active electronic-state occupations.

Due to the high computational cost associated with explicit-solvent TDDFT/TDA-based SHMD simulations containing more than one hundred water molecules, excited-state dynamics was performed in the gas phase to investigate intrinsic nonadiabatic relaxation pathways. The effects of aqueous solvation were evaluated separately through CPMD simulations, solvent-dependent TDDFT calculations, NTO analysis, and hole–electron descriptors.

3. Results and Discussion

3.1. CPMD Method Validation

To assess the accuracy of the CPMD/PBE simulations, the average geometric parameters of vitamin C in the gas phase obtained from this method were benchmarked against both static DFT calculations (PBE/aug-cc-pVTZ and PBE/cc-pVTZ) and experimental data (X-ray). The comparisons were quantified using the absolute percentage difference defined in Equation 1:

$$\Delta\,(\%) = \frac{|\bar{X}_{\mathrm{CPMD}} - X_R|}{\bar{X}_{\mathrm{CPMD}}}\,(100\%), \tag{1}$$

Δ (%) represents the absolute percentage difference, where $\bar{X}_{CPMD}$ is the average value obtained using CPMD and X_R corresponds to the reference values (X-ray, PBE/aug-cc-pVTZ and PBE/cc-pVTZ). Table 1 presents the average bond lengths and angles of vitamin C for each method, along with the absolute percentage deviations between the CPMD and reference data.

Table 1. Average geometric parameters of vitamin C in the gas phase, calculated using CPMD/PBE, PBE/aug-cc-pVTZ, and PBE/cc-pVTZ methods. Experimental structural data from the X-ray diffraction study reported by Hvoslef et al. (1968) were used [26]. The bond lengths are given in Å, and the bond angles are given in degrees.

Geometric Parameters	DMCP/PBE	PBE/aug-cc-pvtz	PBE/cc-pvtz	EXP
C-C	1.479	1.472	1.472	1.462
C-O	1.373	1.359	1.359	1.352
C-C-C	110.669	110.244	110.405	110.684
C-C-O	115.589	115.344	115.351	115.326
C1-O4-C4	108.472	108.922	109.071	109.140

The results presented in Table 1 show a strong agreement between the geometric parameters derived from our CPMD simulations and those obtained from both static DFT calculations and experimental measurements. Specifically, the mean absolute deviations between the CPMD/PBE results and the static DFT calculations are minimal: 0.69% for PBE/aug-cc-pVTZ and 0.67% for PBE/cc-pVTZ. The deviation from the experimental X-ray data is slightly higher at 1.31%. Notably, all these deviations fall within the standard deviations of the geometric parameters observed during the CPMD simulation. This close correspondence between theoretical and experimental values confirms that the results are consistent and reliable. We can therefore conclude that the chosen computational setup is a robust and suitable method for the theoretical study of vitamin C.

3.2. Car-Parrinello Molecular Dynamics Simulations Analysis

3.2.1 Solvation Description

To quantify the effects of aqueous solvation on the geometric and electronic properties of vitamin C, we performed two separate simulations: one for the isolated molecule in the gas phase and another for the molecule solvated in water. For the aqueous system, the vitamin C molecule was placed in a simulation box containing 106 water molecules, sufficient to ensure its complete solvation. The average bond lengths and angles obtained from the solvated trajectory were compared with those from the gas-phase simulation using Equation 1. Table 1_{SI} in the Supporting Information summarizes the geometric parameters most affected by the aqueous environment. The results show that the largest deviations involve atoms located in the hydroxyl and ester functional groups. These structural changes are mainly associated with hydrogen bonds formed between these sites and surrounding water molecules, which are discussed in the following sections. To confirm and characterize the intermolecular interactions,

the Radial Distribution Function (RDF), $g_{ij}(r)$, was analyzed. The RDF describes the probability of finding a particle of type *j* at a distance *r* from a reference particle of type *i*, relative to the probability expected for a uniform distribution at the same bulk density [27]. The function is formally defined by Equation 2:

$$g_{ij}(r) = \frac{N_{ij}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j}. \quad (2)$$

In this equation, $N_{ij}(r, r + \Delta r)$ is the average number of j particles located in a spherical shell of thickness Δr at a distance *r* from an *i* particle. The term ρ_j represents the average number density of particle type *j* in the system. By integrating the RDF over a specific distance range, one can calculate the coordination number (N_w), obtained from Equation 3. This value represents the average number of *j* particles surrounding a central *i* particle within a defined solvation shell.

$$N_w = \frac{N_j 4\pi}{V} \int_{r_{min}}^{r_{max}} g_{ij}(r)\, r^2\, dr. \quad (3)$$

Here, N_j is the total number of particles of type j in the simulation box of volume V. The integral is evaluated between the distances r_{mim} and r_{max}, which define the boundaries of the solvation shell of interest.

To investigate the hydration structure around the hydroxyl and ester functional groups of vitamin C, we calculated RDFs between (i) each hydroxyl hydrogen atom (H1, H2, H3, H4) and the oxygen atoms of water (O(w)) and (ii) the hydroxyl and ester oxygen atoms (O1, O2, O5, O6) and the hydrogen atoms of water (H(w)) (Figure 2). As shown in Figure 2a,b,c,d, the RDFs for all four hydroxyl hydrogen atoms of vitamin C exhibit a sharp, well-defined first peak at distances characteristic of strong hydrogen bonds. The first solvation shells, defined by the first minima in the RDFs, are located at approximately 1.1–2.6 Å for all sites. The primary peaks for the $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(1)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figure 2a), $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(2)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figure 2b) , $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(3)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figure 2c), and $\boldsymbol{g}_{(\mathrm{H(4)\text{-}O(w)})}(\boldsymbol{r})$ (Figure 2d) distributions are found at 1.55 Å, 1.55 Å, 1.75 Å, and 1.85 Å, respectively. The integral of the RDF (black arrow in Figure 2) for H(1), H(2), H(3), and H(4) are 0.95, 0.94, 0.97, and 0.83, respectively. These results indicate that each hydroxyl hydrogen atom forms, on average, about one hydrogen bond with a neighboring water molecule.

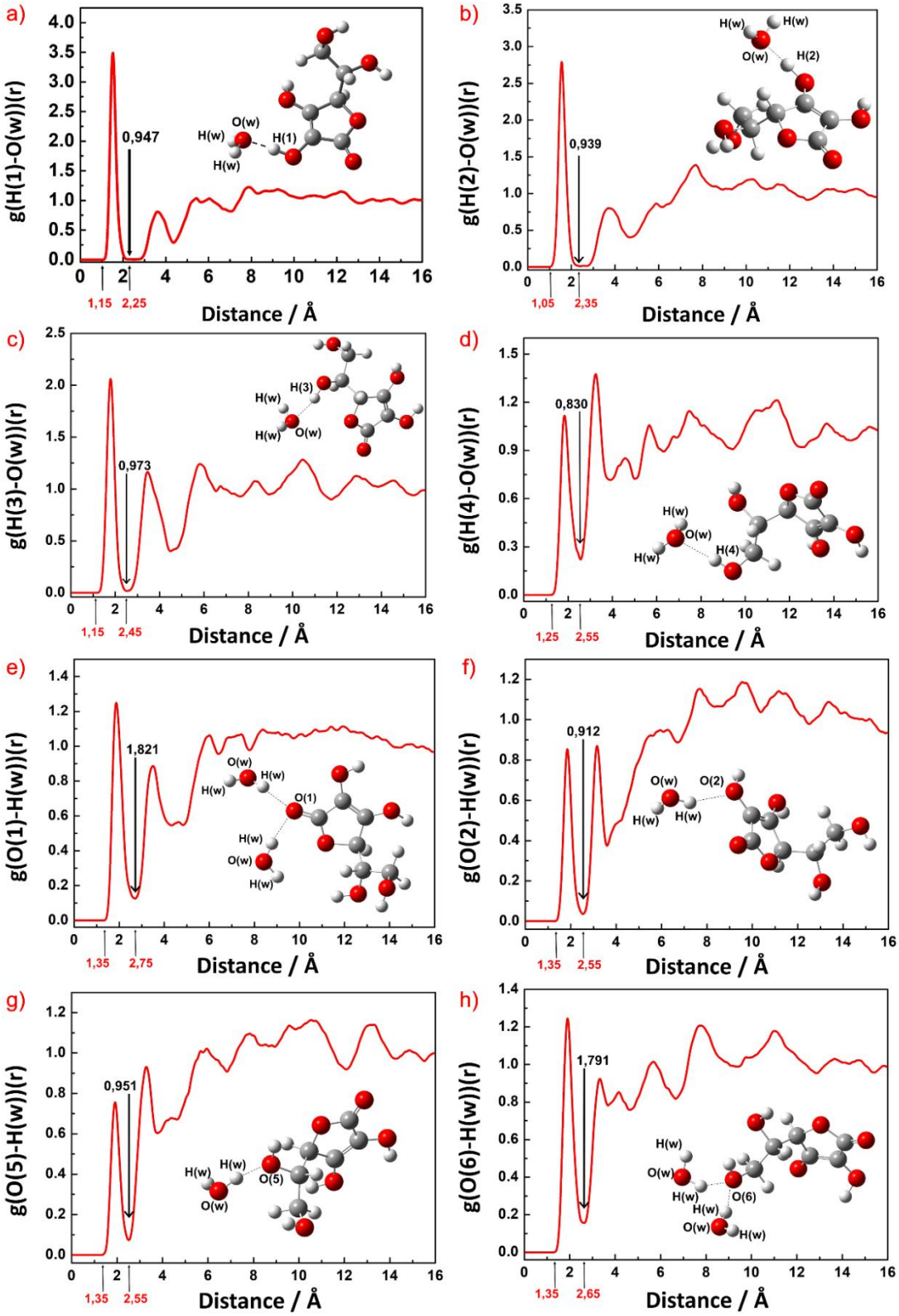


Figure 2. RDFs (g_{ij} (r)) between the four hydroxyl hydrogen atoms (H(1)-H(4)) of vitamin C and the oxygen atoms of water (O(w)) and the four hydroxyl oxygen atoms (O(1), O(2), O(5), and O(6)) of vitamin C and the hydrogen atoms of water (H(w)). For each plot, the coordination number within the first hydration shell is noted in black, and the boundaries of this shell (in Å) are indicated in red. The subscript (w) denotes atoms belonging to water molecules.

For all four oxygen atoms of vitamin (Figure 2e,f,g,h), well-defined distribution peaks can be observed. For these sites, the first hydration shell of $g_{(O(1)\text{-}H(w))}(r)$ (Figure 2e), $g_{(O(2)\text{-}H(w))}(r)$ (Figure 2f), $g_{(O(5)\text{-}H(w))}(r)$ (Figure 2g) , and $g_{(O(6)\text{-}H(w))}(r)$ (Figure 2h) ranges from 1.35-2.75 Å, 1.35-2.55 Å, 1.35-2.55 Å, and 1.35-2.65 Å, respectively, with distribution maxima at 1.85 Å, 1.85 Å, 1.95 Å, and 1.95 Å, respectively. The integral of the RDF function for these sites shows 1.821, 0.912, 0.951, and 1.791 water molecules for sites O1, O2, O5 and O6, respectively. Thus, on average, one water molecule coordinates to sites O(2) and O(5), and two water molecules coordinate to sites O(1) and O(6). The RDF was also computed for the O(3) and O(4) sites; however, no well-defined peak was observed, indicating that hydrogen bonding with water molecules does not occur within the simulated time window.

To obtain information about the time-dependent hydration structure around vitamin C, the mean residence time (MRT) was calculated, which estimates the average time a water molecule remains coordinated to a specific solute site, represented by Equation 4:

$$(t) = \frac{1}{N_t}\sum_{n=1}^{N_t}\sum_{j} P_j(t, t_{n,} t^*)\,, \tag{4}$$

where N_t represents the average number of solvent molecules in the solvation shell, t_n the total simulation time, and $P_j(t, t_{n,} t^*)$ it is a function associated with solvent molecule j, which can take values of 0 or 1. It is set to 1 when molecule j lies within the first hydration shell of a given solute site during the time interval from t to $t + t_n$ and remains there for a period longer than t^*. Otherwise, it is set to 0 [36]. The value used as a reference for the average lifetime of a hydrogen bond in the solvent is 0.5 ps [37].

The MRT analyses were performed for the sites that exhibited significant interactions according to the RDF, using the previously determined solvation spheres (Figures 2). As shown in Figure 3, the sites H(1) (Figure 3a) and H(2) (Figure 3b) exhibited MRTs of 11.50 ps and 6.84 ps, respectively, indicating the formation of strong hydrogen bonds, according to the reference value. For these sites, the results also show that only a single water molecule coordinates to these sites and remains bound throughout almost the entire simulation time (36,4 ps). For site H(1), the coordinated water molecule entered and exited the first hydration sphere only 3 times for short periods, remaining bound to this atom for 95% of the simulation time. For the H(2) site, there were only 5 exchanges for a single water molecule that remained coordinated for 94% of the simulation time. For site H(3) (Figure 3c), the MRT was 1.78 ps,

indicating the formation of a stable interaction. At this site, during 97% of the simulation time, only a single water molecule coordinates, entering and exiting the first hydration sphere 10 times. At site H(4) (Figure 3d), throughout the entire simulation, three different water molecules enter and exit the first hydration sphere. For most of the time, one or no water molecules are found in the first hydration sphere, and for short periods, up to two molecules enter this first layer. For this site, the resulting MRT was 0.17 ps, and for the water molecule that remained bound to H(4) for the longest time, 69% of the simulation, the specific MRT was 0.37 ps, primarily because this molecule entered and exited the first solvation sphere 68 times. Therefore, it can be concluded that site H(4) does not form stable hydrogen bonds, given that both the resulting MRT and the MRT for the primary interaction were less than 0.5 ps.

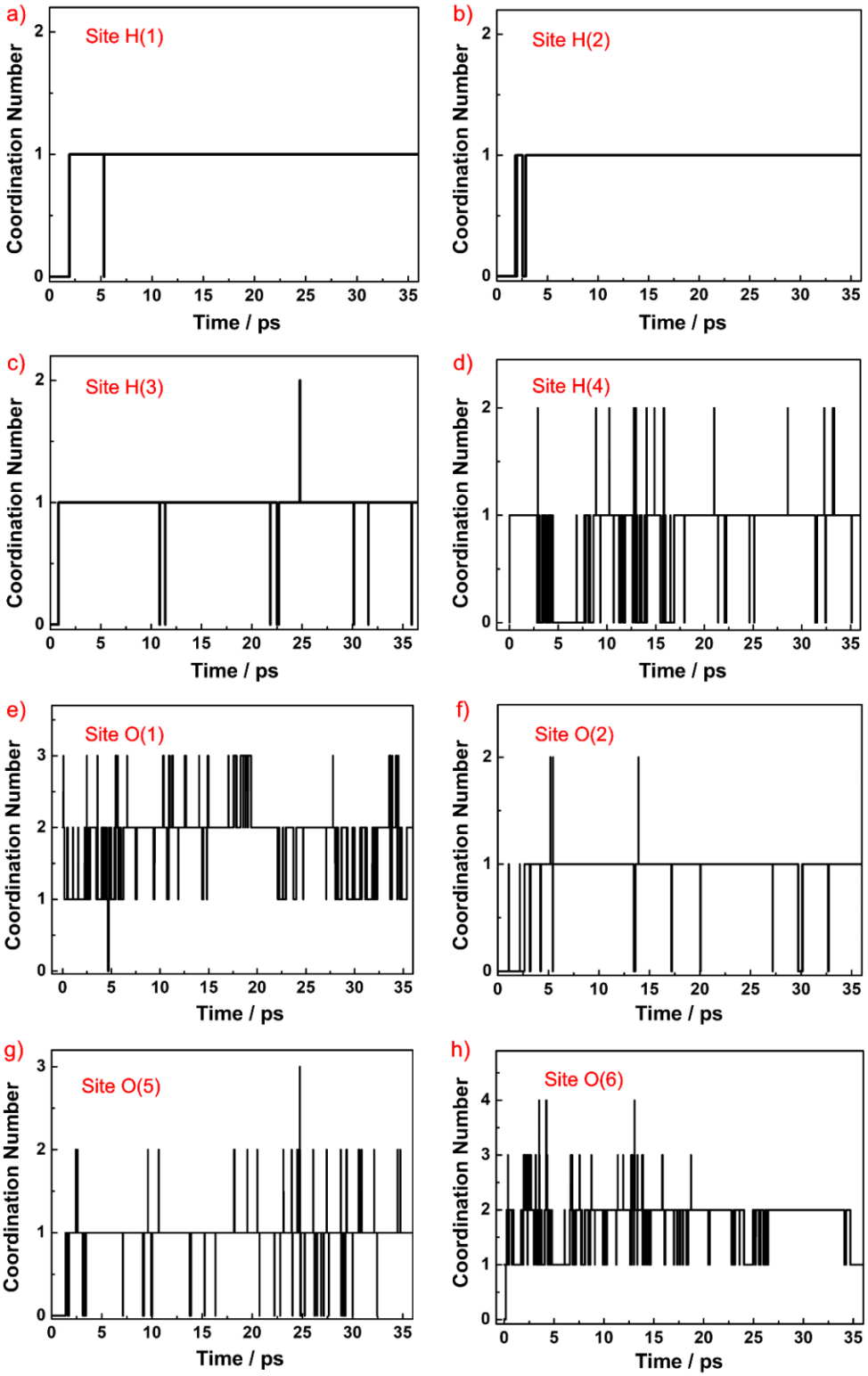


Figure 3. Graphs showing the coordination number of water molecules in the first hydration sphere for sites H(1), H(2), H(3), H(4), O(1), O(2), O(5), and O(6).

As shown in Figure 3, for site O(1) (Figure3e), the MRT was 0,98 ps. On average, two water molecules remained coordinated to this site; however, up to three different water

molecules interacted significantly with it throughout the simulation. Two of these molecules stayed within the first solvation sphere for 42% and 37% of the simulation time, and had MRTs of 0.23 ps and 0.26 ps, respectively, mainly due to the high number of times they entered and exited the first sphere. One particular water molecule remained within the first solvation layer for nearly 100% of the simulation time (36.26 ps out of 36.45 ps), entering and exiting this layer 5 times, presenting an MRT of 7.25 ps, which characterizes the formation of a very stable hydrogen bond. For site O(2) (Figure 3f), the MRT was 0.722 ps. Over 90% of the simulation time, only a single water molecule interacted with this site, entering and exiting the first solvation sphere 23 times, present a MRT of 1.43 ps. However, for short periods, up to two water molecules were simultaneously within this first layer. For site O(5) (Figure 3g), one particular water molecule remained within the first hydration sphere for 92% of the simulation time, entering and exiting 39 times, resulting in an MRT of 0.82 ps, indicating a hydrogen bond interaction. However, the resulting MRT was 0.23 ps, below the established minimum (0.5 ps), due to three other different water molecules that entered and exited the first hydration sphere several times for short periods. For site O(6) (Figure 3h), the MRT was 0.185 ps. At this site, up to 4 different water molecules entered and exited the first solvation layer; however, only two of them, remained for a considerable time, coordinating for 97% and 75% of the simulation time, with MRTs of 0.709 ps and 0.465 ps, respectively.

3.2.2 Hydrogen Bonds Analyses

Thus, for the O(6) site, only one specific interaction exhibited an MRT above the minimum threshold. Therefore, the MRT analysis indicates the presence of at least one stable interaction between each of the following sites—H1, H2, H3, O1, O2, O5, and O6—and a water molecule. Figure 4 shows a representative snapshot from the trajectory, highlighting the interactions formed.

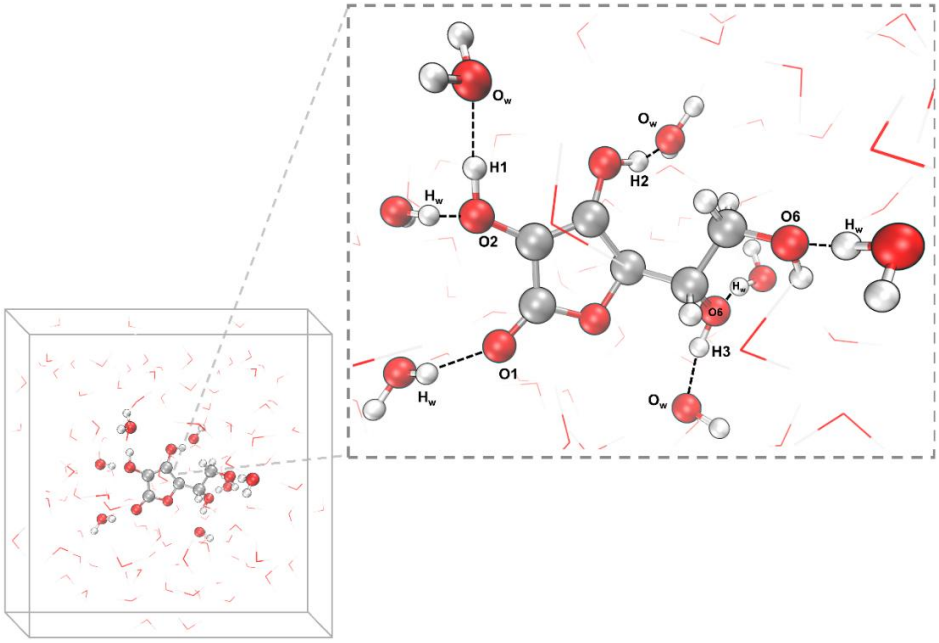


Figure 4. Snapshot from trajectory 2 highlighting the principal hydrogen-bonding interactions.

According to Jeffrey [35], a hydrogen bond can be classified as such if it has a bond length of less than 3.2 Å and a bond angle greater than 90°. The shorter the bond lengths (closer to 1.5) and the more linear the angles (closer to 180.0°), the stronger the bond. Based on this, all interactions listed in Table 3 are classified as hydrogen bonds. Figure 5 shows the Helmholtz free-energy profiles associated with the hydrogen-bond distances between vitamin C and water molecules, obtained from the equilibrium ground-state CPMD trajectory. The negative Helmholtz free-energy minima, located near the average interaction distances listed in Table 3, indicate that the formation of these solute–solvent hydrogen-bond interactions is thermodynamically favorable. These minima correspond to the most populated and relatively stable interaction regions along the ground-state dynamics. Regions far from the minima, where sampling is less frequent, were interpreted only qualitatively. The shortest bond lengths and the most linear angles were observed for bonds H1-O_w (1.559 Å, 163.86°) and H2-O_w (1.614 Å, 162.85°), also presenting the lowest formation energies. These results indicate that these bonds are the strongest formed between vitamin C and water molecules. The active sites located at the oxygens of vitamin C showed relatively similar bond lengths, between 1.936 and 2.055 Å. For H3–O_w, the hydrogen-bond length and angle are 1.845 Å and 161.05°, respectively. Thus, this was the weakest bond formed between the hydroxyl hydrogens, although stronger than those formed with vitamin C's oxygens.

Table 3. Average values obtained using CPMD molecular dynamics, with their respective standard deviations, for the bond lengths and angles of hydrogen bonds.

Hydrogen Bonds	Bond Length (Å)	Angles	Bond Angle (Å)
H1···O_w	1.559 ± 0.190	O2-H1···O_w	163.868 ± 12.598
H2···O_w	1.614 ± 0.198	O3-H2···O_w	162.849 ± 9.509
H3···O_w	1.846 ± 0.214	O5-H3···O_w	161.056 ± 11.854
O1···H_w	1.926 ± 0.228	O1···H_w-O_w	157.226 ± 11.719
O2···H_w	1.936 ± 0.209	O2···H_w-O_w	160.064 ± 15.622
O5···H_w	2.010 ± 0.406	O5···H_w-O_w	153.069 ± 12.329
O6···H_w	2.055 ± 0.266	O6···H_w-O_w	160.069 ± 12.701

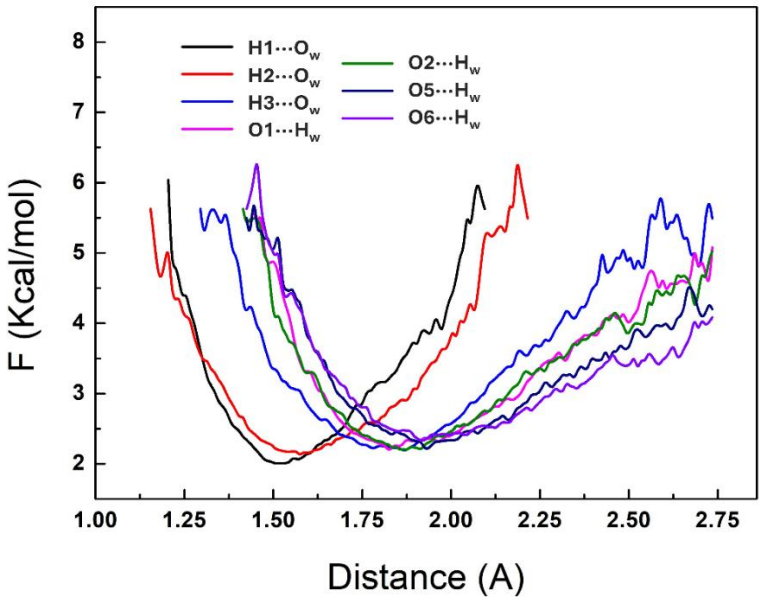


Figure 5. Helmholtz free-energy profiles for the hydrogen bonds between vitamin C and water molecules as a function of hydrogen-bond distance, obtained from the equilibrium ground-state CPMD trajectory. The minima indicate the most populated and relatively stable hydrogen-bond distance regions, whereas regions far from the minima should be interpreted qualitatively due to lower sampling. All energy values are given in kcal/mol.

To assess hydrogen-bond chemical nature, strength, and stability, we employed an electron-density analysis using QTAIM, evaluating the topological properties at the BCP. According to Bader (1985), if $|V(r)|/G(r) < 1|$, indicates a weak, predominantly ionic

interaction; if $1 < |V(r)|/G(r) < 2$, a moderate interaction with partial covalent character; and if $|V(r)|/G(r) > 2$, a strong, covalent interaction [43]. Because the BCP properties depend on the hydrogen-bond distance, which fluctuates over time, we performed QTAIM analyses on two equilibrated, uncorrelated snapshots corresponding to the shortest and longest distances for each interaction. This strategy captures the variation in bond strength along the trajectory. Table 4 summarizes the topological descriptors for the H1-O_w, H2-O_w, H3-O_w, O1-H_w, O2-H_w, O5-H_w and O6-H_w.

Table 4. Topological properties ($\rho(\mathbf{r})$, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, G(**r**), V(**r**) and (E(**r**)) at the BCP for the shortest and longest distances of the H1-Ow, H2-Ow, H3-Ow, O1-Hw, O2-Hw, O5-Hw and O6-Hw bonds. Bond lengths are given in Å, and topological properties are provided in atomic units.

Interactions	Distance	p(r)	E(r)	G(r)	V(r)	∇^2 p(r)	|V(r)| / G(r)	Intensity
H1⋯O_w	1.208	0.159	-0.136	0.129	-0.265	-0.025	2.048	Strong
	2.261	0.011	0.002	0.008	-0.007	0.041	0.786	Weak
H2⋯O_w	1.157	0.163	-0.147	0.134	-0.281	-0.052	2.097	Strong
	2.349	0.009	0.001	0.007	-0.005	0.033	0.796	Weak
H3⋯O_w	1.292	0.129	-0.075	0.115	-0.191	0.160	1.654	Moderate
	2.452	0.009	0.001	0.007	-0.006	0.032	0.854	Weak
O1⋯H_w	1.428	0.080	-0.024	0.078	-0.096	0.180	1.241	Moderate
	2.642	0.004	0.001	0.004	-0.003	0.017	0.787	Weak
O2⋯H_w	1.412	0.094	-0.030	0.090	-0.123	0.202	1.361	Moderate
	2.556	0.006	0.001	0.005	-0.005	0.021	0.852	Weak
O5⋯H_w	1.427	0.085	-0.026	0.089	-0.115	0.253	1.289	Moderate
	2.549	0.007	0.001	0.005	-0.005	0.025	0.855	Weak
O6⋯H_w	1.422	0.086	-0.028	0.082	-0.111	0.216	1.345	Moderate
	2.626	0.005	0.001	0.004	-0.003	0.018	0.781	Weak

At the longest distances (Table 4), the $\nabla^2\rho(r)$ at the BCP is positive and $|V(r)|/G(r) < 1$, indicating weak interactions with predominantly ionic character. At the shortest distances, the H1⋯Ow and H2⋯Ow bonds exhibit negative $\nabla^2\rho(r)$ at the BCP and V(r)/G(r) > 2.0, consistent with strong interactions with covalent character. For the H3⋯Ow, O1⋯Hw, O2⋯Hw, O5⋯Hw and O6⋯Hw bonds, the shortest distances presented $\nabla^2\rho(r)$ at the BCP positive, and V(r)/G(r) between 1.0 and 2.0, indicating moderate strength interactions with a

partially covalent character. Therefore, after equilibration, the H3···Ow, O1···Hw, O2···Hw, O5···Hw and O6···Hw interactions span weak to moderate strength, while for the H1···Ow and H2···Ow span weak to strong. The formed bonds showed pronounced oscillatory behavior, with bond lengths varying from 1.1 to 1.2 Å. This fluctuation indicates their labile character and suggests significant changes in the associated electron density distribution.

Therefore, the solvation results show that hydrogen bonds are distributed over different coordination sites along the vitamin C structure, indicating that water molecules interact with the solute through multiple molecular regions. Together with the RDF and MRT analyses, this distribution supports the formation of a well-defined and dynamically stable hydration shell around vitamin C, reflecting its hydrophilic nature in aqueous solution.

Among the hydration sites, the H1···Ow and H2···Ow interactions are particularly relevant, as they stand out as the strongest interactions according to the structural, energetic, and topological descriptors evaluated. In addition, the MRT analysis shows that, after stabilization, the water molecules associated with these sites remain within the first solvation shell for the remainder of the simulation, indicating dynamically stable solute–solvent interactions. This persistent hydration pattern suggests that H1 and H2 are preferentially solvated acidic hydrogen sites and may represent the most favorable regions for water-assisted deprotonation of vitamin C. Therefore, these results are consistent with the known stepwise acid–base behavior of ascorbic acid in aqueous solution, in which proton loss is strongly influenced by the stabilization provided by the surrounding water molecules [7].

These results are consistent with previous theoretical studies indicating that the aqueous behavior of vitamin C is strongly governed by hydrogen bonding and proton-donor/proton-acceptor interactions. Costanzo et al. [10], using Born–Oppenheimer molecular dynamics with explicit water molecules, emphasized the hydrophilic character of vitamin C and the importance of hydroxyl groups in defining its oxidation-related behavior. Similarly, Demianenko et al. [11] showed that water clusters play a central role in proton-transfer processes and in the acidity of vitamin C. In the present work, the use of an explicit aqueous environment containing 106 water molecules provides a more extended description of the hydration structure around vitamin C. The RDF, MRT, Helmholtz free-energy, and QTAIM results indicate that the H1···Ow and H2···Ow interactions are particularly relevant, suggesting that these acidic hydrogen sites are preferentially stabilized by the surrounding water network. Therefore, the present results complement previous cluster and molecular-dynamics studies by showing not only where water

molecules preferentially interact with vitamin C, but also how persistent and topologically relevant these interactions are along the CPMD trajectory.

3.3. Analysis of the UV–Vis Spectrum

3.3.1 UV–Vis Spectrum of Vitamin C in Vacuum

Vertical excitation energies and oscillator strengths were calculated for the first twelve excited states of isolated vitamin C using TD-DFT with three exchange–correlation functionals: B3LYP, CAM-B3LYP, and PBE. Before the excited-state calculations, the molecular geometry was optimized at the PBE/aug-cc-pVTZ level. The resulting excitation parameters, reported in Table 2_{SI} of the Supporting Information, were used to simulate the theoretical UV–Vis absorption spectra shown in Figure 6.

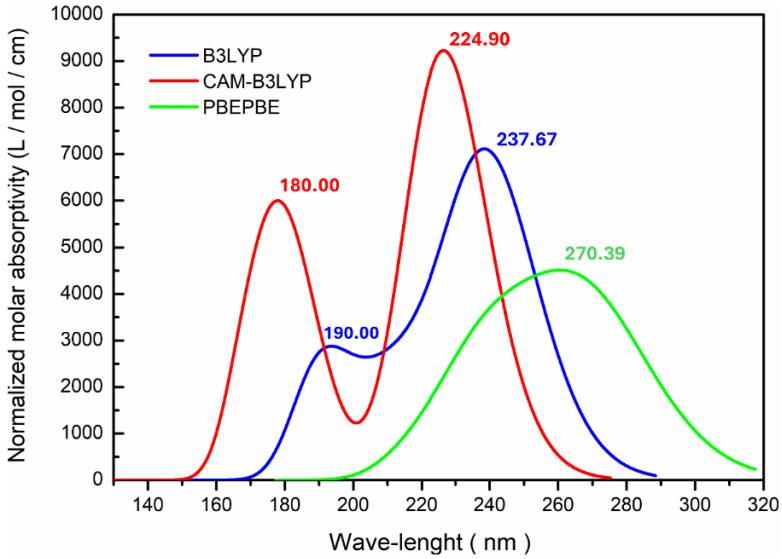


Figure 6. Theoretical absorption spectrum of vitamin C in gas phase obtained at the B3LYP/aug-cc-pvtz, CAM-B3LYP/aug-cc-pvtz and PBE/aug-cc-pvtz level.

Figure 6 illustrates that the B3LYP/aug-cc-pVTZ functional predicts two absorption bands at 237.67 nm and 190.00 nm, in good agreement with the value of 238.0 nm reported by Dabbagh et al. [13] at the B3LYP/6-31++G level. The CAM-B3LYP functional yields bands at 224.90 nm and 180.00 nm, while PBE predicts a single band at 270.39 nm. In the absence of experimental data, it is not possible to determine the excited state corresponding to these absorptions. Nevertheless, all transitions exhibit non-zero oscillator strengths, indicating their contribution to the absorption profile. For B3LYP, the most intense transition corresponds to $S_0 \rightarrow S_3$ (f = 0.1457), whereas $S_0 \rightarrow S_2$ shows negligible intensity (f = 0.0014). Similarly, CAM-B3LYP predicts the highest intensity for $S_0 \rightarrow S_3$ (f = 0.1694) and the lowest for $S_0 \rightarrow S_{10}$ (f = 0.0095). In contrast, PBE significantly overestimates the intensity of $S_0 \rightarrow S_3$ (f = 0.411), while

$S_0 \rightarrow S_6$ presents minimal contribution (f = 0.0004). Regarding excitation energies, B3LYP yields values ranging from 4.99 eV ($S_0 \rightarrow S_1$) to 6.58 eV ($S_0 \rightarrow S_{12}$), spanning 1.59 eV. CAM-B3LYP predicts a wider range, from 5.27 to 7.41 eV (Δ = 2.14 eV), whereas PBE provides a narrower distribution, from 4.47 to 5.71 eV (Δ = 1.24 eV).

The vertical excitation energies were also calculated for a representative frame extracted from the gas-phase CPMD trajectory using the TD-DFT implementation of the CPMD program. This procedure was performed to assess the consistency between the excitation energies obtained with the CPMD/TD-DFT approach and those calculated at the TD-DFT/PBE/aug-cc-pVTZ method. For this comparison, the absolute percentage difference was calculated according to Equation 4. The results are summarized in Table 5.

Table 5. Transition energies (in eV) for the excited states of the vitamin C in the gas phase, calculated using the CPMD/PBE and TD-DFT-PBE/aug-cc-pvtz methods and the average percentage difference.

State	DFT/PBEP BE-aug-cc-pvtz (eV)	CPMD PBE (eV)	Da (%)
S_1	4.59	4.47	1.31
S_2	4.63	4.54	0.19
S_3	4.77	4.59	1.11
S_4	4.79	4.76	0.22
S_5	4.86	5.03	0.09
S_6	5.19	5.12	0.26
S_7	5.32	5.17	1.02
S_8	5.41	5.27	0.28
S_9	5.52	5.30	0.44

S_{10}	5.56	5.55	1.61
S_{11}	5.57	5.55	0.86
S_{12}	5.70	5.71	0.58

As shown in Table 5, the results obtained with the different methodologies are highly consistent. The largest deviation was observed for the first excited state, reaching only 1.31%, while the mean absolute percentage difference was 0.68%. These small deviations indicate that both methodologies provide closely comparable excitation energies, supporting the reliability of the CPMD/TD-DFT description for the representative gas-phase structure.

3.3.2 UV–Vis Spectrum of Vitamin C in Aqueous Solution

For the UV–Vis absorption spectrum of vitamin C in aqueous solution, two different approaches were used to describe the solvent. In the first approach, the polarizable continuum model (PCM) was employed, treating water implicitly through its dielectric response. In the second approach, explicit solvation was described using an ensemble of 44 decorrelated snapshots extracted from the equilibrated CPMD trajectory of vitamin C in water. TD-DFT calculations were performed at the CAM-B3LYP/6-31G level for each configuration, and the final UV–Vis spectrum was obtained by ensemble averaging. The transition energies, wavelengths, and oscillator strengths obtained for the first twelve excited states of vitamin C using both solvent models are reported in Table 3_{SI} of the Supporting Information and were used to simulate the theoretical UV–Vis absorption spectra shown in Figure 7. To benchmark the simulated spectra, the experimental UV–Vis absorption spectrum of aqueous vitamin C reported by Berg [44] was used for comparison.

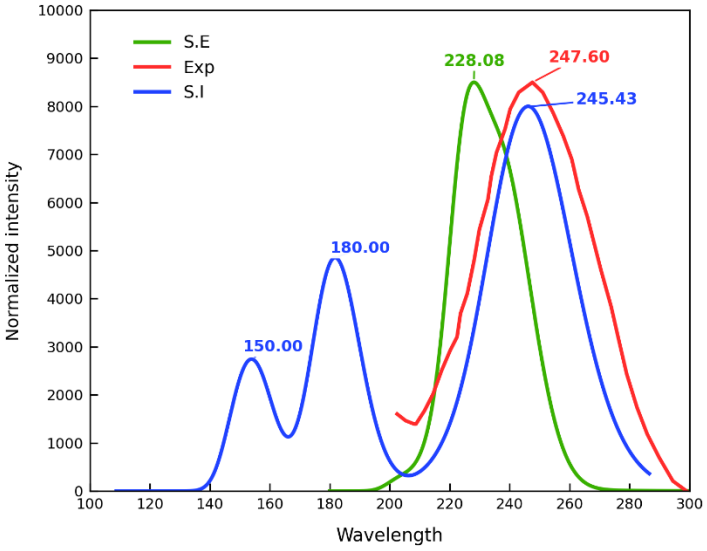


Figure 7. Experimental and theoretical UV–Vis absorption spectra of vitamin C in aqueous solution. The explicit-solvent spectrum (S.E.) was obtained from an ensemble average of 44 decorrelated snapshots extracted from the equilibrated Car–Parrinello molecular dynamics trajectory, using TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G calculations for 12 singlet excited states per configuration. The implicit-solvent spectrum (S.I.) was calculated using PCM/TD-DFT/CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ. Both theoretical spectra were compared with the experimental spectrum (Exp.).

The solvent-dependent UV–Vis spectra show clear differences between the implicit- and explicit-solvation approaches. The implicit-solvent model (S.I.) exhibited three absorption bands, including two higher-energy contributions near 150 and 180 nm and a dominant band centered at 245.43 nm. This value is in good agreement with the experimental maximum at 247.60 nm, corresponding to a difference of only 2.17 nm, and is also consistent with the theoretical result reported by Dabbagh et al. [13].

For the explicit-solvent model (S.E.), the spectrum was obtained by averaging the broadened spectra of 44 decorrelated snapshots extracted from the equilibrated CPMD trajectory. The ensemble-averaged spectrum exhibited a maximum at 228.08 nm, corresponding to a hypsochromic shift of 19.52 nm relative to the experimental value. This maximum does not correspond to the arithmetic mean of the individual λ_{max}values because the ensemble spectrum depends on the number of transitions, their oscillator strengths, and the overlap between the broadened bands.

The predominance of intense transitions between approximately 223 and 229 nm produces a stronger accumulated contribution in this region, thereby determining the maximum of the averaged spectrum. In contrast, transitions near the experimental region of 242–248 nm are less frequent and, in several configurations, display lower oscillator strengths. A detailed statistical analysis of the individual absorption maxima, oscillator strengths, excited-state

assignments, and spectral distribution across the 44 snapshots is provided in the Supporting Information.

Overall, the implicit-solvent model reproduces the experimental band position more accurately, whereas the explicit-solvent ensemble provides a more detailed description of the configurational variability induced by the aqueous environment.

3.4. Charge Transfer Analyses

The canonical molecular-orbital contributions to the electronic excitations of vitamin C were obtained using Multiwfn. These contributions are reported in Table 8_{SI} of the Supporting Information. The results show that most electronic transitions involve mixed contributions from several molecular orbitals, rather than a single dominant orbital-pair contribution. Therefore, an analysis based exclusively on canonical orbitals is not sufficient to provide an unambiguous characterization of the underlying nature of the excited states. To overcome this limitation, Natural Transition Orbital (NTO) analysis was employed to obtain a more compact and physically meaningful representation of the transition density matrix [51]. In addition, hole–electron analysis was used to quantify the spatial redistribution of electron density upon excitation and to distinguish local excitations from intramolecular charge-transfer processes, providing a practical and informative way to reveal the nature of the electronic excitations [52]. These analyses are discussed in the following sections.

3.4.1 NTO Analysis

The NTO method was introduced by Martin (2003), who proposed transforming the canonical molecular orbitals through separate unitary transformations applied to the occupied and virtual orbital spaces. This procedure maximizes the correspondence between the excited "particle" and the associated "hole", while preserving the physically relevant quantity, namely the transition density matrix. Thus, the NTO provides a compact and more interpretable orbital representation of electronic excitations [45,51]. A detailed description of the method is provided in the Supporting Information.

This analysis enables a clearer identification of the dominant orbital contributions involved in each transition. However, some excited states cannot be fully described by a single dominant hole–particle pair, even after the NTO transformation. Therefore, secondary NTO contributions were also considered when relevant. Table 6 presents the percentage contributions of the hole-NTO and particle-NTO orbitals of vitamin C obtained after transformation from the canonical orbital basis.

Table 6. Main NTO contributions associated with the electronic transitions of vitamin C in the gas-phase at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ level of theory. Dominant hole–electron pairs are used for the primary assignment of each transition, whereas secondary orbital components are reported as configurational-mixing contributions when present.

Transition	Hole NTO	Contribution HOLE (%)	Electron NTO	Contribution ELECTRON (%)
$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO	99.502	LUMO	99.502
$S_0 \rightarrow S_2$	HOMO	96.160	LUMO	96.160
$S_0 \rightarrow S_3$	HOMO	95.320	LUMO	95.320
$S_0 \rightarrow S_4$	HOMO	91.321	LUMO	91.321
	HOMO-1	7.8140	LUMO+1	7.8140
$S_0 \rightarrow S_5$	HOMO	62.824	LUMO	62.824
	HOMO-1	37.144	LUMO+1	37.144
$S_0 \rightarrow S_6$	HOMO	76.147	LUMO	76.147
	HOMO-1	22.896	LUMO+1	22.896
$S_0 \rightarrow S_7$	HOMO	97.703	LUMO	97.703
$S_0 \rightarrow S_8$	HOMO	96.920	LUMO	96.920
$S_0 \rightarrow S_9$	HOMO	96.788	LUMO	96.788

	HOMO	76.067	LUMO	76.067
$S_0 \rightarrow S_{10}$	HOMO-1	23.853	LUMO+1	23.853
$S_0 \rightarrow S_{11}$	HOMO	73.499	LUMO	73.499
	HOMO-1	25.622	LUMO+1	25.622
$S_0 \rightarrow S_{12}$	HOMO	98.945	LUMO	98.945

Approximately 66.66% of the twelve analyzed excited states of vitamin C in the gas-phase, calculated at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ level of theory, are dominated by HOMO→LUMO-like contributions. The remaining 33.33% exhibit additional secondary contributions involving frontier and near-frontier orbitals, mainly HOMO, HOMO−1, LUMO, and LUMO+1, indicating configurational mixing in the TDDFT description. However, these secondary components were not used as independent dominant excitation channels. The main assignment of each electronic transition was based on the dominant NTO hole–electron pair, which provides the most compact and physically meaningful representation of the excitation.

Figure 8 displays the Hole NTO and Electron NTO isosurfaces associated with the NTO components reported in Table 6, including both dominant and secondary contributions when present. These NTOs allow direct visualization of the spatial distribution of the hole and electron involved in each excitation, providing a clearer description of the electronic redistribution than an interpretation based only on canonical molecular orbitals.

For example, the $S_0 \rightarrow S_4$ transition is predominantly described by a HOMO→LUMO excitation, accounting for 91.3% of the transition character. A minor HOMO−1→LUMO+1 contribution (7.8%) is also present, indicating a small degree of configurational mixing. Consequently, the NTO representation of this excitation is dominated by a single hole–electron pair.

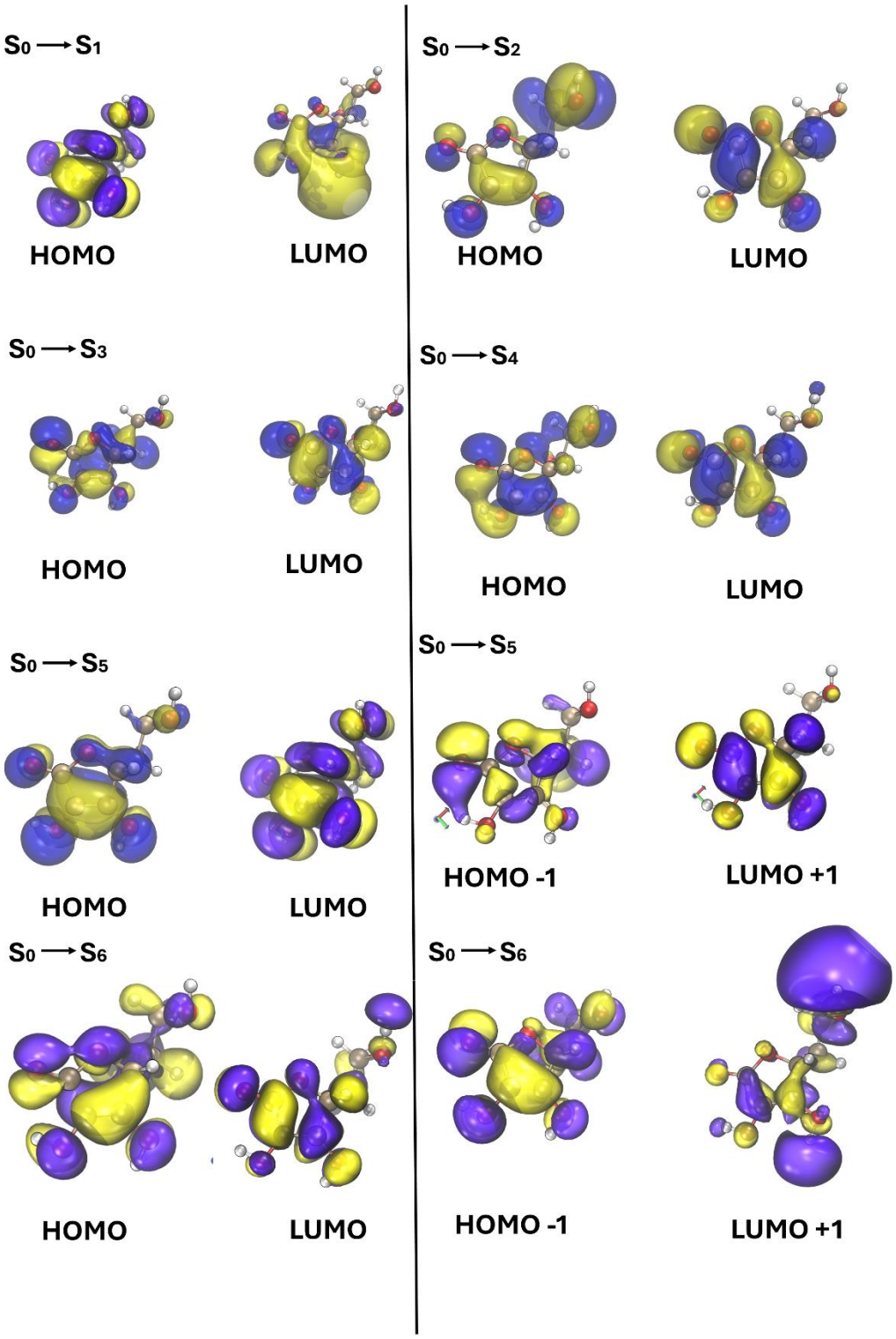


Figure 8. Hole NTO and Electron NTO isosurfaces associated with the electronic transitions of vitamin C in the gas phase at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ level of theory. The figure displays the NTO hole–electron components reported in Table 6, including dominant and secondary contributions when present.

Table 7 summarizes the predominant excitation character of the selected electronic transitions of vitamin C based on the dominant NTO hole–electron pairs. The $S_0 \rightarrow S_1$, $S_0 \rightarrow S_3$, $S_0 \rightarrow S_4$, and $S_0 \rightarrow S_6$ transitions are mainly assigned as $\pi \rightarrow \pi^*$ excitations, indicating that the oxygen-rich conjugated framework of vitamin C acts as the principal chromophoric region. The $S_0 \rightarrow S_5$ transition presents predominant $\sigma \rightarrow \sigma$ character, whereas the $S_0 \rightarrow S_2$ transition is assigned as $\pi^* \rightarrow \pi^*$ according to the corresponding NTO distribution. Overall, these results support the interpretation that $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions represent the main contribution to the UV–Vis absorption profile of vitamin C.

Table 7. Assignment of the predominant excitation character of selected electronic transitions of vitamin C based on the dominant Natural Transition Orbital (NTO) hole–electron pairs.

Excited States	Type of excitation
$S_0 \rightarrow S_1$	$\pi \rightarrow \pi^*$
$S_0 \rightarrow S_2$	$\pi^* \rightarrow \pi^*$
$S_0 \rightarrow S_3$	$\pi \rightarrow \pi^*$
$S_0 \rightarrow S_4$	$\pi \rightarrow \pi^*$
$S_0 \rightarrow S_5$	$\sigma \rightarrow \sigma$
$S_0 \rightarrow S_6$	$\pi \rightarrow \pi^*$

3.4.2 Hole–Electron Analysis

Hole–electron analysis was employed to describe the redistribution of electron density upon electronic excitation. In this approach, the "hole" represents the region from which electron density is depleted, whereas the "electron" represents the region to which electron density is transferred [52]. A detailed description of this method is provided in the Supporting Information.

To characterize the electronic excitations of vitamin C, hole–electron descriptors were evaluated using the descriptors proposed by Le Bahers et al. and Cortona et al., including the D_{index}, t_{index}, and Δr[52]. The D_{index}measures the distance between the centroids of the hole and electron distributions, the t_{index}describes the degree of spatial separation between them, and Δrestimates the electron-density displacement associated with the excitation. In the present

work, these descriptors were interpreted together with the NTO isosurfaces, rather than as isolated criteria for assigning a strict local or charge-transfer character. A detailed description of these descriptors is provided in the Supporting Information. Table 8 reports the calculated descriptors for the first six electronic transitions of vitamin C.

Table 8: D_{index}, t_{index}, and Δr values, in Å, for selected excited states of vitamin C in the gas phase at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ level of theory. The descriptors were calculated using the hole–electron formalism and interpreted together with the NTO isosurfaces.

Excited State	Δr (Å)	D index (Å)	t index (Å)
$S_0 \rightarrow S_1$	1.3549	1.3040	-0.1560
$S_0 \rightarrow S_2$	1.8822	3.216	1.5420
$S_0 \rightarrow S_3$	1.9190	1.1950	-0.0480
$S_0 \rightarrow S_4$	2.1812	0.2960	-1.4580
$S_0 \rightarrow S_5$	4.0550	3.2100	1.0920
$S_0 \rightarrow S_6$	2.6251	0.9800	-0.6160

The values reported in Table 8 indicate that the selected excited states of vitamin C present different degrees of hole–electron separation and intramolecular electronic redistribution.

Overall, the combined analysis of Δr, D_{index}, t_{index}, and the hole–electron isosurfaces indicates that the excited states of vitamin C are mainly characterizes by intramolecular electronic redistribution. Therefore, the excitation character is discussed here in terms of localized or partially redistributed intramolecular excitations, rather than as a strict binary classification between purely local and charge-transfer states.

Figure 9 presents the hole–electron density redistribution in vitamin C upon electronic excitation.

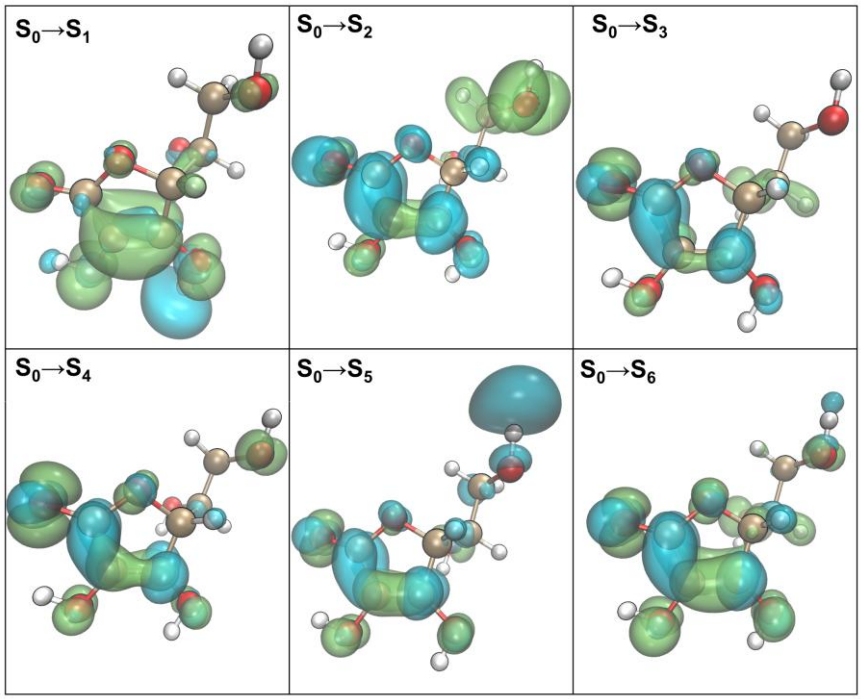


Figure 9. Hole–electron density redistribution for the selected excited states of vitamin C in the gas phase at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ level of theory. The hole distribution is represented in green, whereas the electron distribution is represented in blue.

The values reported in Table 8 indicate that the selected excited states of vitamin C exhibit different degrees of hole–electron separation and intramolecular electronic redistribution. Among the analyzed transitions, S₀→S₂ and S₀→S₅ show the most pronounced spatial separation between the hole and electron distributions, with D_{index} values of 3.216 and 3.210 Å, respectively, and positive t_{index} values of 1.5420 and 1.0920 Å. These results suggest a more extended intramolecular redistribution of electron density for these transitions.

In contrast, S₀→S₁ and S₀→S₃ display smaller D_{index} values, 1.3040 and 1.1950 Å, respectively, together with negative t_{index} values. This behavior indicates stronger spatial overlap between the hole and electron distributions, suggesting that these transitions are predominantly associated with localized electronic redistribution within the vitamin C molecular framework.

The S₀→S₄ and S₀→S₆ transitions show an intermediate behavior. Although their Δr values are above 2.0 Å, 2.1812 and 2.6251 Å, respectively, their D_{index} values remain low, 0.2960 and 0.9800 Å, and their t_{index} values are negative. This indicates that Δr alone is not

sufficient to assign a charge-transfer character, since the hole and electron centroids remain close and the corresponding densities are not well separated.

Overall, the combined analysis of Δr, D_{index}, t_{index}, and the hole–electron isosurfaces indicates that the excited states of vitamin C are mainly governed by intramolecular electronic redistribution. Therefore, the excitation character is discussed here in terms of localized or partially redistributed intramolecular excitations, rather than as a strict binary classification between purely local and charge-transfer states. This interpretation provides a more consistent description of the electron-density redistribution induced by excitation and supports a cautious analysis of the photophysical behavior of vitamin C in the gas phase.

For the explicit-solvent TD-DFT calculation, only the first excitation, corresponding to the most intense absorption band, was considered for electronic-transition analysis. For this excitation, the Δr, D_{index}, and t_{index}values were 0.945 Å, 0.466 Å, and −1.017 Å, respectively. The small $\Delta r$and D_{index}values indicate that the hole and electron centroids remain close to each other, suggesting a localized electron-density redistribution. This assignment is further supported by the negative t_{index}, which indicates the absence of a pronounced spatial separation between the hole and electron distributions.

The hole–electron isosurfaces shown in Figure 10 support a predominantly localized character for this excitation. The electron-density redistribution is mainly concentrated on the ring oxygen, the oxygen atoms bonded to the ring, and the adjacent carbon atoms. The orbitals involved in this transition exhibit π(HOMO) and π^*(LUMO) character, corresponding to a $\pi \rightarrow$

π^*excitation. These results are consistent with the experimental assignment of $\pi \rightarrow \pi^*$transitions as the dominant contribution to the UV–Vis absorption of vitamin C.

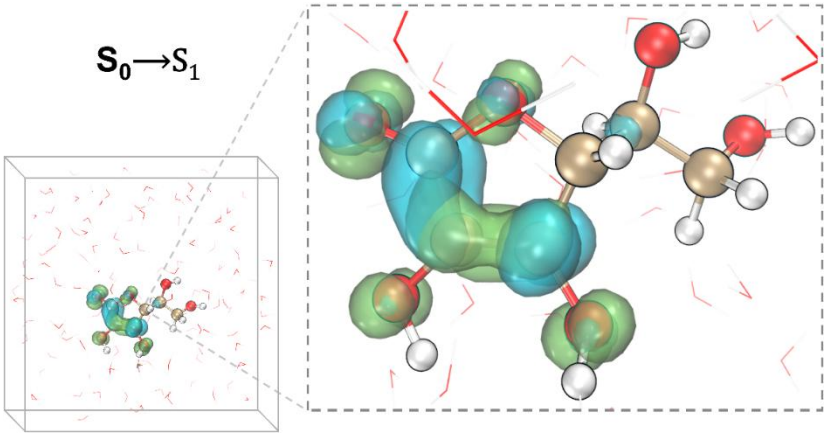


Figure 10. Hole–electron isosurfaces and corresponding centroids for the most intense electronic transition of vitamin C in the explicit-solvent model at the TD-DFT/CAM-B3LYP/ 6-311+G* level of theory. The hole distribution is shown in green and the electron distribution in blue.

This indicates that water does not appear to promote long-range charge separation for the most intense transition. Instead, explicit solvation seems to preserve a compact π⟶π* excitation localized in the oxygen-rich conjugated region associated with the redox activity of vitamin C. This behavior is consistent with the broader understanding that the stability and degradation of ascorbic acid are strongly affected by the aqueous environment, pH, ionization state, and formulation composition [7,8,9].

Taken together, the NTO and hole–electron analyses indicate that the photophysical behavior of vitamin C is dominated by π⟶π* excitations centered on its oxygen-rich conjugated framework, which acts as the main chromophoric region. The explicit-solvent results further suggest that water plays an important role in maintaining a localized electronic response for the most intense transition. This is particularly relevant because the enediol/lactone framework is closely related to the redox activity, electron-donating ability, and photosensitivity of ascorbic acid.

Table 9. The calculation was performed for a selected solvated configuration extracted from the equilibrated CPMD trajectory, containing one vitamin C molecule and 106 water molecules. This configuration-

specific analysis was used to characterize the electronic nature of the selected transition and should not be interpreted as an ensemble-averaged NTO description.

Transition	Hole NTO	Contribution HOLE (%)	Electron NTO	Contribution ELECTRON (%)
$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO	97.3823	LUMO	97.3823

For the explicit-solvent model, a configuration-specific NTO analysis was performed for the most intense electronic transition of a selected solvated configuration. As shown in Table 9, the $S_0 \rightarrow S_1$transition is predominantly described by a HOMO→LUMO NTO pair, with the hole and electron components each accounting for 97.3823% of the transition character. This result indicates that, for the analyzed solvated configuration, the excitation can be represented mainly by a single dominant hole–electron NTO pair, with only minor contributions from secondary components.

The corresponding NTO distributions show that, in this configuration, both the hole and electron densities remain predominantly localized on the vitamin C molecular framework, with no substantial delocalization over the surrounding water molecules. Accordingly, the analyzed transition does not exhibit pronounced long-range solute–solvent charge-transfer character. However, because the NTO analysis was performed for a single selected configuration, this

result should be interpreted as a configuration-specific characterization and not as an ensemble-averaged description of all solvated configurations

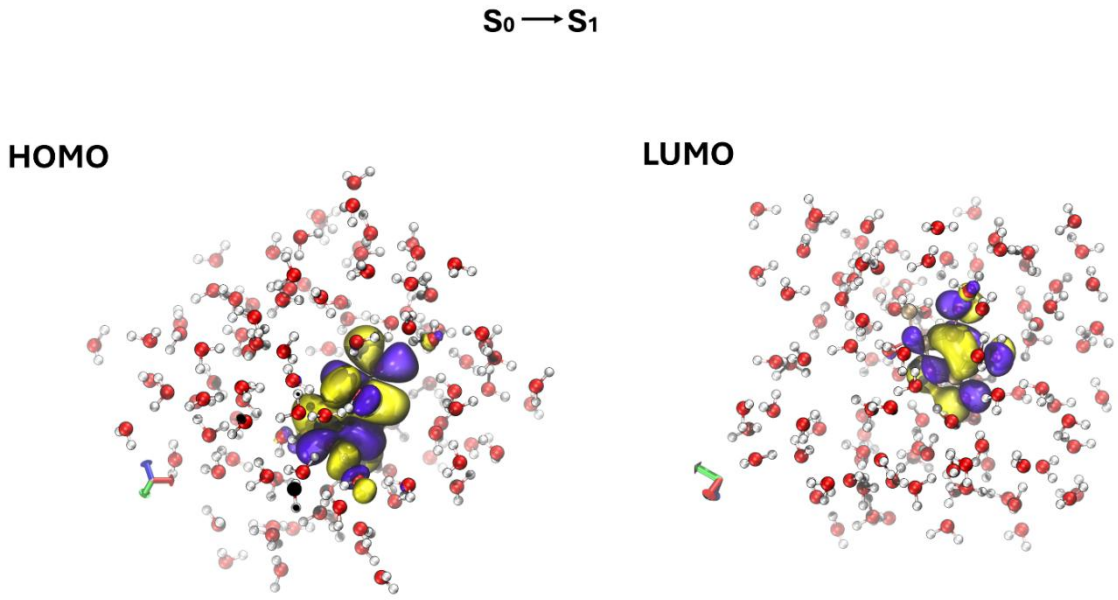


Figure 11. Hole NTO and Electron NTO isosurfaces associated with the most intense $S_0 \rightarrow S_1$electronic transition of vitamin C in a selected explicit-solvent configuration at the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311+G* level of theory. The hole and electron distributions are represented in yellow and blue, respectively. This configuration-specific transition is mainly described by a HOMO→LUMO NTO contribution and exhibits predominant $\pi \rightarrow \pi^*$character.

The NTO isosurfaces shown in Figure 11 support the assignment of the $S_0 \rightarrow S_1$transition as a predominantly intramolecular $\pi \rightarrow \pi^*$excitation for the selected solvated configuration. The hole NTO is mainly distributed over the πsystem of the oxygen-rich conjugated framework of vitamin C, whereas the electron NTO is distributed over the corresponding antibonding π^*region.

The surrounding water molecules do not make a dominant contribution to either the hole or electron NTO distributions in this configuration. Accordingly, the analyzed transition does not exhibit pronounced solute–solvent charge-transfer character. Because this analysis was performed for a single selected configuration, the conclusion is restricted to this specific structure and should not be interpreted as an ensemble-wide NTO characterization.

3.5. Surface Hopping Molecular Dynamics and Statistical Analysis of Excited-State Relaxation

3.5.1. Statistical description of the SHMD trajectories

Surface hopping molecular dynamics simulations were performed to investigate the early excited-state relaxation dynamics of vitamin C in the gas phase. A total of 19 independent SHMD trajectories were analyzed, all initialized in the S_{12} state and propagated considering the twelve lowest singlet excited states. The first-arrival time to S_0, t_{S0}, was defined as the first frame at which a given trajectory reached the electronic ground state. The total propagation time and the corresponding first-arrival time to S_0 for each trajectory are summarized in Table 10.

Table 10. Summary of the 19 SHMD trajectories of vitamin C. The total propagation time corresponds to the full simulated time of each trajectory, whereas t_{S0} represents the first-arrival time to the electronic ground state S_0.

Trajectory	Total propagation time / ps	t_{S0} / fs	t_{S0} / ps
T1	3.23	323.53	0.32
T2	2.93	377.95	0.38
T3	3.40	380.97	0.38
T4	2.87	244.91	0.25
T5	3.04	1771.83	1.77
T6	3.64	290.27	0.29
T7	2.93	1330.39	1.33
T8	3.63	722.64	0.72
T9	3.41	187.46	0.19
T10	2.43	320.50	0.32
T11	2.96	610.77	0.61

T12	2.85	196.53	0.20
T13	2.81	1424.12	1.42
T14	3.08	190.49	0.19
T15	3.55	390.05	0.39
T16	3.54	749.85	0.75
T17	3.06	423.30	0.42
T18	3.06	1221.54	1.22
T19	3.05	396.09	0.40

As shown in Table 10, all 19 trajectories reached the electronic ground state within the simulated picosecond time window. However, the relaxation pathways were not identical among the trajectories, indicating that the nonadiabatic relaxation of vitamin C does not follow a single sequential route from S_{12} to S_0. Instead, different trajectories involve distinct combinations of intermediate excited states, including state-skipping events and population transfer from low-lying states such as S_1, S_2, and S_3 to S_0.

Most trajectories reached S_0 within the sub-picosecond regime, whereas a smaller number of trajectories, such as T5, T7, T13, and T18, displayed longer first-arrival times. This behavior suggests that the relaxation dynamics is heterogeneous, with some trajectories undergoing rapid population transfer to S_0 and others remaining for longer periods in the low-lying excited-state manifold before reaching the ground state.

The complete trajectory-resolved relaxation pathways are provided in Table 5SI of the Supporting Information. Additional summaries of the frequency of visited electronic states and the final excited state before population transfer to S_0 are provided in Tables 10SI and 11SI, respectively.

The descriptive statistics calculated from the 19 SHMD trajectories are presented in Table 11. These parameters provide a quantitative description of both the total propagation time and the first-arrival time to S_0.

Table 11. Descriptive statistics of the total propagation time and first-arrival time to S_0 obtained from the 19 SHMD trajectories.

Statistical descriptor	Total propagation time / ps	First-arrival time to S_0, t_{S0} / fs
Number of trajectories	19	19
Minimum	2.43	187.46
Maximum	3.64	1771.83
Range	1.21	1584.37
Mean	3.13	608.06
Median	3.06	390.05
Standard deviation	0.32	477.26
Standard error	0.07	109.49
First quartile, Q1	2.93	305.39
Third quartile, Q3	3.41	736.25
Interquartile range, IQR	0.47	430.86
Coefficient of variation / %	10.35	78.49
Trajectories reaching S_0 within 500 fs	—	12/19, 63.2%
Trajectories reaching S_0 within 1 ps	—	15/19, 78.9%

The total propagation time ranged from 2.43 to 3.64 ps, with an average value of 3.13 ps and a standard deviation of 0.32 ps, indicating that the trajectories were propagated over comparable time windows. In contrast, the first-arrival time to S_0 displayed a broader distribution, ranging from 187.46 to 1771.83 fs, with an average value of 608.06 fs, a median of 390.05 fs, and a standard deviation of 477.26 fs. The difference between the mean and median indicates that the distribution is affected by a small number of longer-lived trajectories. Nevertheless, 12 out of 19 trajectories reached S_0 within the first 500 fs, and 15 out of 19 reached S_0 within 1 ps, showing that the nonadiabatic relaxation predominantly occurs in the sub-picosecond regime.

During the simulated time window, all trajectories reached the electronic ground state S_0. No bond cleavage or bond formation was observed in the vitamin C molecular framework along the analyzed trajectories. Therefore, the SHMD results indicate that, under the present

gas-phase simulation conditions, vitamin C does not undergo immediate ultrafast structural degradation after electronic excitation.

These results support the interpretation of early photophysical stability within the simulated picosecond timescale, rather than providing a complete description of long-term photostability or photodegradation processes.

It is important to note that the total propagation time includes the trajectory segment after the first arrival to S_0. Therefore, while t_{S0} describes the ultrafast nonadiabatic return to the ground state, the total propagation time defines the full observation window used to verify whether immediate structural changes occurred after ground-state recovery. Within this full simulated window, no bond cleavage or bond formation was observed.

3.5.2. Time-dependent electronic-state populations

To further characterize the excited-state relaxation dynamics, the time-dependent population of each electronic state was calculated from the 19 SHMD trajectories. This analysis provides an ensemble description of the nonadiabatic relaxation process and complements the trajectory-resolved first-arrival times to S_0 discussed in the previous section.

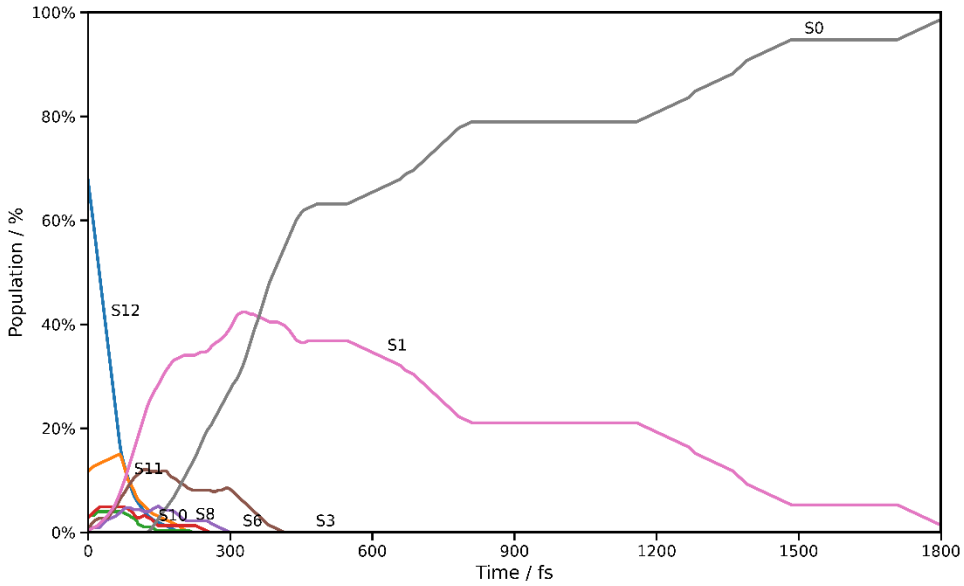
The population of each electronic state was calculated as:

$$P_i(t) = \frac{N_i(t)}{N_{\text{traj}}} x100$$

where Pi(t) is the population of state Si at time t, Ni(t) is the number of trajectories occupying state Si at that time, and Ntraj = 19 is the total number of trajectories analyzed.

All trajectories were initialized in the S_{12} state. Therefore, at the beginning of the dynamics, the electronic population is fully concentrated in this high-lying excited state. As shown in Figure 12, the S_{12} population decreases rapidly within the first tens of femtoseconds, indicating fast depopulation of the initially populated excited state. After this initial step, the population is redistributed among intermediate excited states, including S_{11}, S_{10}, S_9, S_8, S_7, S_6, S_5, S_4, S_3, S_2, and S_1.

Figure 12. Smoothed time-dependent electronic-state population profiles obtained from the 19 independent SHMD trajectories of vitamin C. The state populations were calculated from the frame-resolved electronic-state occupations as $P_i(t) = N_i(t)/N_{\text{traj}} \times 100$, where $N_i(t)$is the number of trajectories occupying state $S_i$at time t, and $N_{\text{traj}} = 19$. For visual clarity, the curves were smoothed using a moving-average window of 41 analyzed frames, corresponding to approximately 124 fs, while the population analysis was performed from the original frame-resolved data. All trajectories were initialized in the S_{12} state. The rapid depopulation of S_{12}, transient occupation of intermediate excited states, and progressive increase in S_0 indicate nonradiative population transfer toward the electronic ground state within the simulated picosecond time window.



The population analysis shows that the relaxation does not follow a single strictly sequential pathway through all excited states. Instead, the trajectories display multiple relaxation channels, including state-skipping events and population transfer from intermediate excited states to S_0. Despite these different pathways, all trajectories eventually reach the electronic ground state within the simulated time window. As shown in Figure 12, the initially populated S_{12} state is rapidly depopulated, while the S_0 population progressively increases, supporting a qualitative interpretation in which the excited-state relaxation of vitamin C proceeds through ultrafast nonradiative population transfer within the simulated picosecond timescale.

The population-versus-time profile also shows that the high-lying excited states are only transiently populated. In contrast, the low-lying excited-state manifold, especially S_1, retains population for longer times before the final population transfer to S_0. This behavior indicates

that the relaxation mechanism is characterized by rapid internal conversion from high-lying excited states, followed by population accumulation in low-lying excited states prior to ground-state recovery. The complementary residence-time analysis discussed in the next section further shows that S_1 and S_2 provide the largest contributions to the accumulated excited-state residence time.

The full frame-resolved population profiles for all electronic states from S_{12} to S_0 are provided in Figure S4 of the Supporting Information.

3.5.3. Excited-state residence-time distribution

The accumulated residence time was calculated to quantify the total time spent by the ensemble of SHMD trajectories in each excited state before reaching S_0. For each excited state S_i, the accumulated residence time was calculated as:

$$T_i = \Delta t_{\text{frame}} \sum_{m=1}^{N_{\text{traj}}} \sum_{k=1}^{N_m} I_i^{(m)}(k)$$

where $T_i$is the accumulated residence time in state S_i, $\Delta t_{\text{frame}} = 3.023605$ fs, $N_{\text{traj}}$is the total number of SHMD trajectories, $N_m$is the number of analyzed frames in trajectory m, and $I_i^{(m)}(k)$is an indicator function equal to 1 when trajectory $m$is in state $S_i$at frame k, and 0 otherwise.

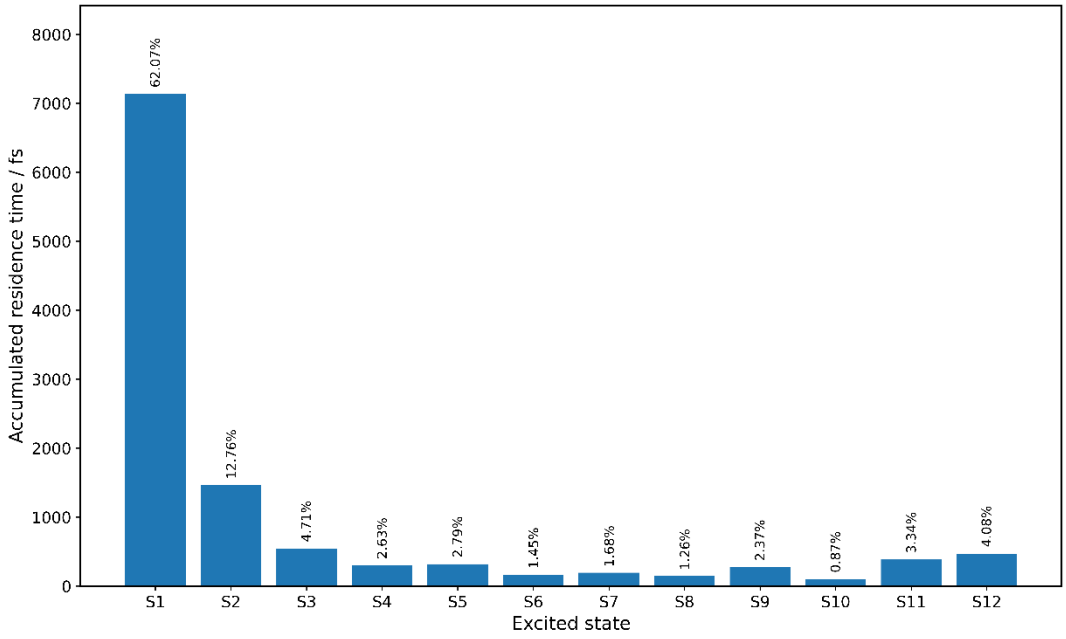
The relative contribution of each excited state to the total excited-state residence time was then calculated as:

$$\%T_i = \frac{T_i}{\sum_{j=1}^{12} T_j} \times 100$$

where the summation includes only the excited states S_1–S_{12}, excluding the time spent in S_0.

As shown in Figure 13, the residence-time distribution is strongly dominated by S_1, which accounts for 62.07% of the total accumulated excited-state residence time. S_2 presents the second largest contribution, corresponding to 12.76%. In contrast, all higher-lying excited states contribute individually less than 5% of the total excited-state residence time. This result indicates that the initially populated high-energy states are rapidly depopulated, whereas the low-lying excited-state region, especially S_1, acts as the main population-retaining state before the final nonradiative population transfer to S_0.

Figure 13. Accumulated residence time in the excited states S_1–S_{12} obtained from 19 independent SHMD trajectories of vitamin C. The bar heights represent the total time spent in each excited state, whereas the percentages indicate the relative contribution of each state to the total residence time accumulated over all excited states, excluding the time spent in S_0. The predominance of S_1 and, to a lesser extent, S_2 indicates that nonadiabatic relaxation is governed by rapid depopulation of higher-lying states followed by population retention in low-lying excited states before the final nonradiative population transfer to S_0.



The predominance of S_1 in the residence-time distribution supports the interpretation that the excited-state relaxation does not occur through a uniform occupation of all intermediate states. Instead, the dynamics involves fast internal conversion through high-lying excited states, followed by a longer residence in the low-lying excited-state manifold. This behavior is consistent with the population analysis shown in Figure 12 and explains why some trajectories display longer first-arrival times to S_0 despite the overall sub-picosecond relaxation trend.

The numerical values corresponding to the accumulated residence-time distribution shown in Figure 13 are provided in Table 12SI of the Supporting Information. As shown in Figure 13, the residence-time distribution is strongly dominated by S_1, which accounts for 62.07% of the total accumulated excited-state residence time.

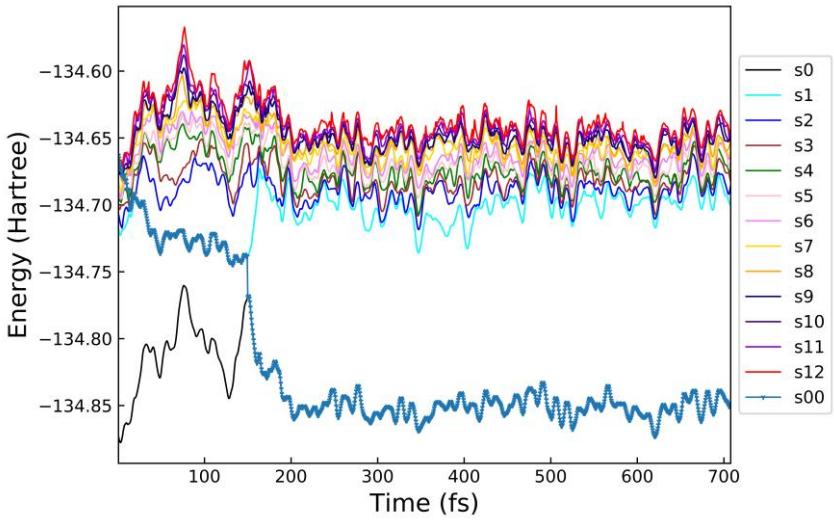
3.5.4. Potential-energy curves and nonadiabatic relaxation pathways

The trajectory-resolved potential-energy profiles were analyzed to provide a mechanistic interpretation of the electronic relaxation pathways identified in the SHMD simulations. Potential-energy surfaces and trajectory-resolved energy profiles are widely used to investigate photophysical and photochemical mechanisms, including nonadiabatic relaxation, photodissociation, excited-state hydrogen transfer, photoisomerization, photolysis of organic compounds, and oxidation–reduction processes [46]. In the present work, these profiles were used to follow the temporal evolution of the electronic states and to identify nonadiabatic population-transfer events from the initially populated S_{12} state toward the electronic ground state S_0.

Representative trajectories are shown in Figures 14–16. In general, the trajectories show a rapid depopulation of high-lying excited states during the initial stage of the dynamics. This behavior is consistent with the population-versus-time analysis, which showed that states such as S_{12}, S_{11}, S_{10}, S_9, and S_8 are only transiently occupied. After this initial relaxation, the dynamics proceeds through intermediate and low-lying excited states, especially S_2 and S_1, before reaching S_0.

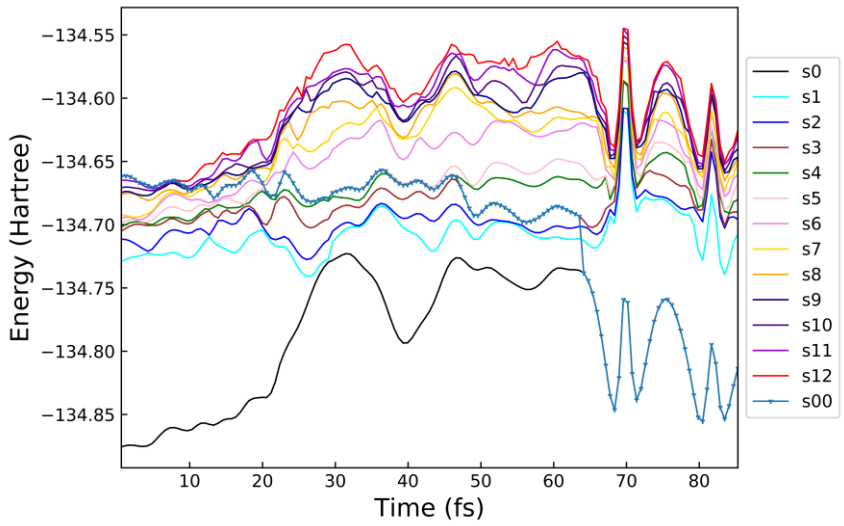
Previous studies have demonstrated that excited-state relaxation pathways and potential-energy surface topology play a central role in controlling photochemical outcomes. For example, Ko et al. [47] investigated the excited-state dynamics of the photoactive yellow protein chromophore, showing how nonadiabatic relaxation pathways can influence photoisomerization. Plasser et al. [48], using 9H-adenine as a case study, also highlighted the importance of surface hopping dynamics for understanding ultrafast relaxation processes in organic molecules. In the present work, however, the SHMD trajectories are not used to rigorously characterize conical-intersection geometries, but rather to support a qualitative interpretation of nonadiabatic population transfer within the TDDFT/TDA-based SHMD protocol implemented in CPMD.

Figure 14. Representative SHMD potential-energy profile showing the relaxation of vitamin C from the initially populated S_{12} state toward the electronic ground state S_0. The trajectory illustrates the rapid depopulation of high-lying excited states followed by relaxation through intermediate and low-lying excited states.



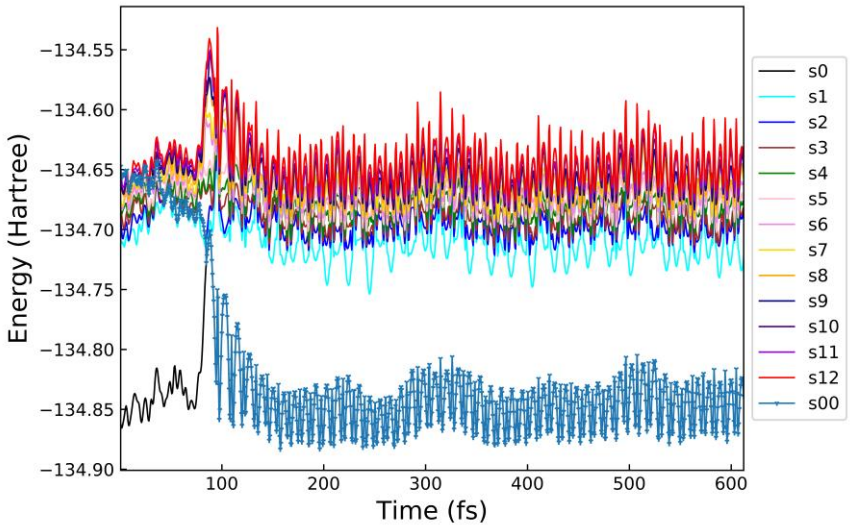
The potential-energy curves indicate that the relaxation does not occur through a unique or strictly sequential cascade involving all intermediate electronic states. Instead, different trajectories follow distinct pathways, with some trajectories displaying state skipping and others showing longer residence in low-lying excited states. This behavior is consistent with the trajectory-resolved relaxation pathways provided in Table 5SI of the Supporting Information, which show multiple relaxation sequences across the 19 SHMD trajectories. In the main manuscript, Table 10 reports the total propagation time and first-arrival time to S_0 for each trajectory.

Figure 15. Representative SHMD trajectory showing state skipping during the nonadiabatic relaxation of vitamin C. The presence of transitions between non-consecutive excited states indicates that the relaxation pathway is not limited to a simple stepwise decay through adjacent electronic states.



The longer residence observed in S_1 for some trajectories explains the predominance of this state in the accumulated residence-time distribution. Although high-lying states are rapidly depopulated, S_1 acts as the main population-retaining excited state before the final population transfer to S_0. This finding supports the interpretation that the overall relaxation mechanism involves fast internal conversion from high-energy excited states, followed by slower relaxation within the low-lying excited-state manifold.

Figure 16. Representative SHMD trajectory displaying longer residence in the S_1 state before the final population transfer to S_0. This behavior is consistent with the residence-time analysis, in which S_1 accounts for the largest fraction of the accumulated excited-state residence time.



Importantly, the $S_1 \rightarrow S_0$ transitions observed in the SHMD trajectories should be interpreted as nonadiabatic population-transfer events within the TDDFT/TDA-based SHMD protocol implemented in CPMD. Because standard linear-response TDDFT has known

limitations for describing the topology of S_1/S_0 conical intersections, the present results do not aim to provide a rigorous characterization of S_1/S_0 conical-intersection geometries. Instead, the potential-energy profiles are used to support the qualitative interpretation of ultrafast non-radiative relaxation pathways.

During the analyzed trajectories, no bond cleavage or bond formation was observed in the vitamin C molecular framework. Therefore, the potential-energy profiles support the conclusion that, under the present gas-phase SHMD conditions and within the simulated picosecond time window, vitamin C undergoes efficient non-radiative relaxation to S_0 without immediate ultrafast structural degradation.

3.5.5. Scope and limitations of the SHMD interpretation

The present SHMD analysis provides a time-resolved description of the early excited-state relaxation pathways of vitamin C. All 19 trajectories reached S_0 within the simulated picosecond time window, with S_1 and S_2 accounting for the largest contributions to the accumulated excited-state residence time. No bond cleavage or bond formation was observed during the simulations. These results suggest early photophysical stability under the present gas-phase SHMD conditions, characterized predominantly by non-radiative electronic relaxation rather than ultrafast structural degradation. However, they should not be interpreted as direct evidence of long-term photochemical stability or resistance to aqueous photodegradation.

Several limitations must be considered. First, the SHMD simulations were performed exclusively in the gas phase and therefore describe the intrinsic nonadiabatic relaxation behavior of vitamin C without explicit solvent effects. Explicit-solvent SHMD simulations for a system containing vitamin C and 106 water molecules would require the calculation of multiple excited states at every time step for several independent trajectories, making a statistically meaningful ensemble computationally prohibitive within the TDDFT/TDA-based SHMD protocol implemented in CPMD. Consequently, aqueous effects were evaluated

separately through CPMD and solvent-dependent electronic-structure, NTO, and hole–electron analyses.

Second, the SHMD trajectories cover only the ultrafast picosecond regime. Thus, they describe the early photophysical response following electronic excitation, including internal conversion, redistribution of electronic population among excited states, and relaxation to S_0, but not long-term photodegradation processes or experimentally observable photostability.

Third, standard linear-response TDDFT has known limitations in describing the topology of S_1/S_0conical intersections. Therefore, the $S_1 \rightarrow S_0$transitions are interpreted qualitatively as nonadiabatic population-transfer events rather than as a rigorous characterization of conical-intersection geometries. In addition, although the 19 trajectories provide a consistent ensemble-level description of the early relaxation pathways, this number remains limited by the high computational cost of multistate TDDFT/TDA-based SHMD simulations. Accordingly, the results are interpreted qualitatively and descriptively, rather than as fully statistically converged estimates of excited-state lifetimes or quantum yields.

Although the ensemble comprised 19 independent trajectories, the cumulative propagation time reached 59.47 ps, with an average duration of 3.13 ± 0.32ps per trajectory. Comparable ensemble sizes have been employed in computationally demanding gas-phase surface-hopping studies, such as sets of 20 TDDFT/TDA trajectories for an isolated molecular photosensitizer [54]. Gas-phase on-the-fly surface-hopping simulations have also been employed to investigate the ultrafast relaxation of isolated 9H-adenine [55]. Therefore, the present ensemble supports a qualitative and descriptive interpretation of the early nonadiabatic relaxation pathways, although it should not be regarded as demonstrating full statistical convergence.

Within these methodological and temporal limits, the simulations indicate efficient non-radiative relaxation to the electronic ground state without immediate structural degradation. Nevertheless, this conclusion should not be extended to long-term photostability in aqueous solution or to experimentally observable photodegradation kinetics without additional solvent-dependent excited-state dynamics and longer-timescale simulations.

4. Conclusion

The CPMD/PBE simulations showed that vitamin C maintains reliable structural parameters and forms a well-defined hydration shell in aqueous solution. RDF and MRT

analyses demonstrated that water molecules interact with several coordination sites along the molecule, with H1···Ow and H2···Ow standing out as the most persistent interactions according to structural, energetic, topological, and dynamic descriptors. These results indicate preferential solvation of acidic hydrogen sites and suggest possible regions involved in water-assisted proton stabilization.

The UV–Vis simulations reproduced the main experimental absorption region of vitamin C in aqueous solution, while NTO analysis revealed that the dominant electronic transitions are mainly $\pi \rightarrow \pi^*$ excitations centered on the oxygen-rich conjugated framework. Hole–electron analysis further showed that explicit solvation preserves a predominantly localized electronic redistribution for the most intense transition, without evidence of dominant long-range solute–solvent charge separation.

The gas-phase SHMD simulations provided insight into the intrinsic early nonadiabatic relaxation pathways of vitamin C. All 19 trajectories reached the electronic ground state S_0 within the simulated picosecond time window, with an average first-arrival time of 608 fs and a median value of 390 fs. Moreover, 63.2% of the trajectories reached S_0 within the first 500 fs. The accumulated residence-time analysis showed that S_1 and S_2 dominate the excited-state relaxation, accounting for 62.07% and 12.76% of the total excited-state residence time, respectively. No bond cleavage or bond formation was observed along the analyzed trajectories.

Overall, these findings clarify how aqueous solvation influences the electronic structure of vitamin C, while ultrafast nonadiabatic relaxation governs its early excited-state evolution. However, the SHMD results should be interpreted within the limitations of the gas-phase TDDFT/TDA-based SHMD protocol and the simulated picosecond timescale. Therefore, they should not be considered a complete description of long-term photostability, aqueous excited-state dynamics, or experimentally observed photodegradation kinetics. Within these limitations, the present molecular-level insights provide a mechanistic basis for future studies focused on improving the stability of vitamin C in aqueous pharmaceutical and cosmetic formulations. More broadly, this work demonstrates the importance of combining solvent-induced electronic structure analysis with excited-state molecular dynamics to achieve a deeper understanding of the fundamental processes governing the early photophysical response of bioactive molecules.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the financial support provided by the Goiás Research Foundation (FAPEG – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás) through Grant Process No. 202110267000454, Call No. 01/2021. The authors also thank the State University of Goiás (UEG) for institutional support and the Laboratory of Theoretical and Structural Chemistry of Anápolis (LQTEA) for providing the computational infrastructure necessary for this study.

Conflict of Interest

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the manuscript preparation process ChatGPT (OpenAI) was consulted during the preparation of this manuscript to assist with text polishing and improve the presentation of the scientific content in English. The authors independently assessed all suggestions generated by the tool, performed the necessary modifications, and accept full responsibility for the final version of the article.

Author contribution

Y.F.L. and A.J.C. conceived and designed the study. Y.F.L. performed the molecular dynamics simulations, excited-state calculations, surface hopping dynamics, and data analysis. W.R.L.F., L.O.S., L.T.F.M.C., A.C.C.R., and L.R. contributed to data interpretation, methodological discussion, and manuscript revision. Y.F.L. wrote the first draft of the manuscript. A.J.C. supervised the research. All authors contributed to the discussion of the results, revised the manuscript, and approved the final version.

References

[1] X.Z. See, W.S. Yeo, A. Saptoro, A comprehensive review and recent advances of vitamin C: overview, functions, sources, applications, market survey and processes, Chem. Eng. Res. Des. 206 (2024) 108–129. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2024.04.048.

[2] P.S. Telang, Vitamin C in dermatology, Indian Dermatol. Online J. 4 (2013) 143–146. https://doi.org/10.4103/2229-5178.110593.

[3] A.C. Caritá, et al., Vitamin C: one compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 24 (2020) 102117. https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117.

[4] A. Alberts, et al., Vitamin C: a comprehensive review of its role in health, disease prevention, and therapeutic potential, Molecules 30 (2025) 748. https://doi.org/10.3390/molecules30030748.

[5] S.J. Padayatty, M. Levine, Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks, Oral Dis. 22 (2016) 463–493. https://doi.org/10.1111/odi.12446.

[6] M. Granger, P. Eck, Dietary vitamin C in human health, Adv. Food Nutr. Res. 83 (2018) 281–310. https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.006.

[7] B. Pilarski, D. Wyrzykowski, J. Młodzianowski, A new approach for studying the stability and degradation products of ascorbic acid in solutions, J. Solution Chem. 52 (2023) 639–657. https://doi.org/10.1007/s10953-023-01260-9.

[8] K. Aguilar, et al., Ascorbic acid degradation in aqueous solution during UV–Vis irradiation, Food Chem. 297 (2019) 124864. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.05.138.

[9] J.F.S. Neto, et al., Photostability of vitamin C in industrialized fruit juices and isomers determination by HPLC-DAD, J. Chromatogr. Open 4 (2023) 100103. https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2023.100103.

[10] F. Costanzo, et al., Ab initio molecular dynamics study of vitamin C in aqueous solution, Mol. Phys. 105 (2007) 17–23. https://doi.org/10.1080/00268970601126718.

[11] E. Demianenko, et al., A theoretical study on vitamin C dissociation in water clusters, J. Mol. Model. 20 (2014) 2128. https://doi.org/10.1007/s00894-014-2128-5.

[12] R. Baniasadi, K. Harismah, M. Sadeghi, M. Mirzaei, Adsorption of vitamin C on a fullerene surface: DFT studies, J. Nanoanal. 4 (2017) 1–7. https://doi.org/10.22034/jna.2017.01.001.

[13] H.A. Dabbagh, et al., UV–Vis, NMR and FT-IR spectra of tautomers of vitamin C: experimental and DFT calculations, J. Chil. Chem. Soc. 59 (2014) 2588–2594. https://doi.org/10.4067/S0717-97072014000300013.

[14] H.A. Dabbagh, F. Azami, H. Farrokhpour, A. Najafi Chermahini, Theoretical study on structure, conformation, stability and electronic transition of C4 and C5 anions of ascorbic acid stereoisomers, J. Mol. Struct. 1061 (2014) 69–75. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.12.077.

[15] M. Ghorbani, H. Farrokhpour, The effect of water molecule configurations on the type of core ionized site: O1s core ionization of ascorbic acid in water, J. Mol. Liq. 415 (2024) 126341. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.126341.

[16] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, et al., Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2016.

[17] J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized gradient approximation made simple, Phys. Rev. Lett. 77 (1996) 3865–3868. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865.

[18] CPMD, Car–Parrinello Molecular Dynamics, Version 4.1, IBM Corp., 1990–2015; MPI für Festkörperforschung, Stuttgart, 1997–2001.

[19] D. Vanderbilt, Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism, Phys. Rev. B 41 (1990) 7892–7895. https://doi.org/10.1103/PhysRevB.41.7892.

[20] S. Nosé, A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods, J. Chem. Phys. 81 (1984) 511–519. https://doi.org/10.1063/1.447334.

[21] W.G. Hoover, Canonical dynamics: equilibrium phase-space distributions, Phys. Rev. A 31 (1985) 1695–1697. https://doi.org/10.1103/PhysRevA.31.1695.

[22] A.J. Camargo, V.H.C. Silva, S.S. Oliveira, H.B. Napolitano, L. Ribeiro, F.O. Sanches, gQTEA-0.1.5 Molecular Analysis Toolkit, Universidade Estadual de Goiás, 2025. https://www.ademircamargo.com/projects, accessed 6 May 2026.

[23] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer, J. Comput. Chem. 33 (2012) 580–592. https://doi.org/10.1002/jcc.22885.

[24] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: visual molecular dynamics, J. Mol. Graph. 14 (1996) 33–38. https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5.

[25] C.F. Macrae, et al., Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction, J. Appl. Crystallogr. 53 (2020) 226–235. https://doi.org/10.1107/S1600576719014092.

[26] J. Hvoslef, The crystal structure of L-ascorbic acid, "vitamin C". II. The neutron diffraction analysis, Acta Crystallogr. B 24 (1968) 1441–1448. https://doi.org/10.1107/S0567740868004450.

[27] A. Serrano, F.M.T. Santos, I.M. Greca, Teaching ionic solvation structure with a Monte Carlo liquid simulation program, J. Chem. Educ. 81 (2004) 1322. https://doi.org/10.1021/ed081p1322.

[28] J. Hsin, A. Arkhipov, Y. Yin, J.E. Stone, K. Schulten, Using VMD: an introductory tutorial, Curr. Protoc. Bioinformatics 24 (2008) 5.7.1–5.7.48. https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0507s24.

[29] S. Mai, P. Marquetand, L. González, Surface hopping molecular dynamics, in: L. González, R. Lindh (Eds.), Quantum Chemistry and Dynamics of Excited States: Methods and Applications, Wiley, Hoboken, 2020, pp. 499–530. https://doi.org/10.1002/9781119417774.ch16.

[30] N. Troullier, J.L. Martins, Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations, Phys. Rev. B 43 (1991) 1993–2006. https://doi.org/10.1103/PhysRevB.43.1993.

[31] B. Mennucci, Polarizable continuum model, Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci. 2 (2012) 386–404, https://doi.org/10.1002/wcms.1086.

[32] M.E. Casida, Time-dependent density-functional response theory for molecules, in: D.P. Chong (Ed.), Recent Advances in Density Functional Methods, Part I, World Scientific, Singapore, 1995, pp. 155–192. https://doi.org/10.1142/9789812830586_0005.

[33] R. Bauernschmitt, R. Ahlrichs, Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time dependent density functional theory, Chem. Phys. Lett. 256 (1996) 454–464. https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00440-X.

[34] T. Yanai, D.P. Tew, N.C. Handy, A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), Chem. Phys. Lett. 393 (2004) 51–57. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011.

[35] G.A. Jeffrey, An Introduction to Hydrogen Bonding, Oxford University Press, New York, 1997.

[36] R.W. Impey, P.A. Madden, I.R. McDonald, Hydration and mobility of ions in solution, J. Phys. Chem. 87 (1983) 5071–5083. https://doi.org/10.1021/j150643a008.

[37] A.J. Lock, S. Woutersen, H.J. Bakker, Ultrafast energy equilibration in hydrogen-bonded liquids, J. Phys. Chem. A 105 (2001) 1238–1243. https://doi.org/10.1021/jp003158e.

[38] Y. Dimitrova, Theoretical study of the changes in the vibrational characteristics arising from the hydrogen bonding between vitamin C (L-ascorbic acid) and H_2O, Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 63 (2006) 427–437. https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.03.037.

[39] J. Zeng, et al., Molecular dynamics simulation of diffusion of vitamin C in water solution, Chin. J. Chem. 30 (2012) 115–120. https://doi.org/10.1002/cjoc.201180459.

[40] Y. Liu, C. Liu, J. Li, Comparison of vitamin C and its derivative antioxidant activity: evaluated by using density functional theory, ACS Omega 5 (2020) 25467–25475. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04318.

[41] T. Körzdörfer, J.-L. Brédas, Organic electronic materials: recent advances in the DFT description of the ground and excited states using tuned range-separated hybrid functionals, Acc. Chem. Res. 47 (2014) 3284–3291. https://doi.org/10.1021/ar500021t.

[42] J. Tirado-Rives, W.L. Jorgensen, Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules, J. Chem. Theory Comput. 4 (2008) 297–306. https://doi.org/10.1021/ct700248k.

[43] I. Mata, I. Alkorta, E. Espinosa, E. Molins, J. Elguero, Topological properties of the electron distribution in hydrogen-bonded systems, in: C.F. Matta, R.J. Boyd (Eds.), The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, pp. 425–451. https://doi.org/10.1002/9783527610709.ch16.

[44] R.W. Berg, Investigation of L(+)-vitamin C with Raman spectroscopy in visible and UV light, Appl. Spectrosc. Rev. 50 (2015) 193–239. https://doi.org/10.1080/05704928.2014.952431.

[45] R.L. Martin, Natural transition orbitals, J. Chem. Phys. 118 (2003) 4775–4777. https://doi.org/10.1063/1.1558471.

[46] T.R. Nelson, et al., Non-adiabatic excited-state molecular dynamics: theory and applications for modeling photophysics in extended molecular materials, Chem. Rev. 120 (2020) 2215–2287. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00447.

[47] C. Ko, et al., Ab initio excited-state dynamics of the photoactive yellow protein chromophore, J. Am. Chem. Soc. 125 (2003) 12710–12711. https://doi.org/10.1021/ja0365025.

[48] F. Plasser, et al., Surface hopping dynamics with correlated single-reference methods: 9H-adenine as a case study, J. Chem. Theory Comput. 10 (2014) 1395–1405. https://doi.org/10.1021/ct4011079.

[49] T. Lu, A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn, J. Chem. Phys. 161 (2024) 082503. https://doi.org/10.1063/5.0216272.

[50] Y. Zhao, D.G. Truhlar, 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, Theor. Chem. Acc. 120 (2008) 215–241. https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x.

[51] F. Plasser, M. Wormit, A. Dreuw, New tools for the systematic analysis and visualization of electronic excitations. I. Formalism, J. Chem. Phys. 141 (2014) 024106. https://doi.org/10.1063/1.4885819.

[52] T. Le Bahers, C. Adamo, I. Ciofini, A qualitative index of spatial extent in charge-transfer excitations, J. Chem. Theory Comput. 7 (2011) 2498–2506. https://doi.org/10.1021/ct200308m.

[53] C.A. Guido, P. Cortona, B. Mennucci, C. Adamo, On the metric of charge transfer molecular excitations: a simple chemical descriptor, J. Chem. Theory Comput. 9 (2013) 3118–3126. https://doi.org/10.1021/ct400337e.

[54] M.W. Baig, et al., Quantum chemical and trajectory surface hopping molecular dynamics study of iodine-based BODIPY photosensitizer, J. Comput. Chem. (2025), https://doi.org/10.1002/jcc.70026.

[55] M. Barbatti, Z. Lan, R. Crespo-Otero, J.J. Szymczak, H. Lischka, W. Thiel, Critical appraisal of excited-state nonadiabatic dynamics simulations of 9H-adenine, J. Chem. Phys. 137 (2012) 22A503, https://doi.org/10.1063/1.4731649.

VITAMIN C PHOTOSTABILITY: SURFACE HOPPING DYNAMICS AND INTRAMOLECULAR CHARGE TRANSFER ANALYSIS IN GAS PHASE AND AQUEOUS SOLUTION

Yago F. Lopes,[a,b], Wilson R. L. Filho[a], Lóide O. Sallum[c], Lilian T.F. de M. Camargo[a,d], Allane C.C. Rodrigues[a,e], Luciano R[a]. and Ademir J. Camargo[a]*

[a] Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO 75132-903, Brazil.

[b] Laboratório de Polimorfismo Molecular, Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, Anápolis, GO 75113-630, Brazil.

[c] Laboratório de Ciências Farmacêuticas, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO 75083-515, Brazil.

[d] Instituto Federal de Goiás, Anápolis, GO 75131-457, Brazil

[e] Laboratório de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO 74045-155, Brazil.

* Corresponding authors: Yago F. Lopes (yagolopes-f@hotmail.com); Wilson R. L. Filho (wilsonrobertolopesfilho99@hotmail.com); Lóide O. Sallum (loide.sallum@gmail.com); Lilian T.F. de M. Camargo (lilian.camargo@ifg.edu.br); Allane C.C. Rodrigues (allane.c.c.rodrigues@gmail.com); Luciano R. (lribeiro@ueg.br). Ademir J. Camargo (ajc@ueg.br).

Support Information

1. Table 1SI. Average bond lengths (in Å) and angles (in degrees) for vitamin C, comparing the isolated molecule (gas phase) to the solvated molecule in a system with 106 water molecules. Values were derived from CPMD/PBE simulations. Δ (%) denotes the absolute percentage deviation between the two trajectories.

Bonds/Angles	Gas Phase	Solvated	Δ (%)
C1-O1	1.222 ± 0.020	1.237 ± 0.021	1.2439
C1-O4	1.404 ± 0.035	1.394 ± 0.033	0.7123
C2-C3	1.354 ± 0.022	1.371 ± 0.025	1.3146
C2-O2	1.371 ± 0.027	1.361 ± 0.028	0.7002
C6-O6	1.442 ± 0.032	1.452 ± 0.030	0.7212
C2-C3-O3	130.683 ± 3.467	125.649 ± 3.450	3.852
C4-C3-O3	119.508 ± 3.519	124.886 ± 3.318	4.500
C5-C4-O4	110.576 ± 3.229	105.469 ± 3.295	4.618
C4-C5-C6	111.975 ± 3.680	115.344 ± 3.680	3.009
C6-C5-O5	110.920 ± 3.431	107.26 ± 3.499	3.300

2. Table 2SI. Transition energies (in eV and nm), wavelength, and oscillator strength for the first 12 singlet excited states of the vitamin C molecule in vacuum, calculated using the B3LYP/aug-cc-pvtz, CAM-B3LYP/aug-cc-pvtz, and PBE/aug-cc-pvtz methods.

	B3LYP/aug-cc-pvtz	CAM-B3LYP/aug-cc-pvtz	PBEPBE/aug-cc-pvtz

State	eV	nm	F	eV	nm	f	eV	nm	f
S_1	4.99	248.25	0.0309	5.27	235.14	0.0221	4.47	277.38	0.0147
S_2	5.02	247.18	0.0014	5.42	228.76	0.0439	4.54	273.07	0.0127
S_3	5.22	237.67	0.1457	5.51	224.90	0.1694	4.59	270.39	0.0411
S_4	5.75	215.62	0.0167	6.51	190.41	0.0135	4.76	260.38	0.0289
S_5	5.81	213.33	0.0132	6.56	188.94	0.0024	5.03	246.6	0.0252
S_6	5.82	212.93	0.0191	6.61	187.43	0.0056	5.12	241.94	0.0004
S_7	6.07	204.12	0.0055	6.69	185.39	0.0297	5.17	240.01	0.0304
S_8	6.19	200.38	0.0043	6.77	183.06	0.0117	5.27	235.12	0.0088
S_9	6.36	195.03	0.0217	6.97	177.92	0.0830	5.30	233.81	0.0091
S_{10}	6.41	193.55	0.0037	7.19	172.4	0.0095	5.55	223.52	0.0049
S_{11}	6.50	190.66	0.0064	7.26	170.87	0.0220	5.55	223.31	0.0041
S_{12}	6.58	188.42	0.0352	7.41	167.36	0.0361	5.71	217.22	0.0088

3. Table 3SI. Mean transition energies, wavelengths, and oscillator strengths for the first twelve singlet excited states of vitamin C in aqueous solution using implicit- and explicit-solvation models. S.I. denotes the implicit-solvent model, calculated using PCM/TD-DFT/CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ. S.E. denotes the explicit-solvent model, calculated at the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G level using an ensemble of 44 decorrelated solvated configurations extracted from the equilibrated CPMD trajectory, each composed of one vitamin C molecule and 106 water molecules. For S.E., the reported values correspond to the mean ± standard deviation obtained over the 44 configurations. The experimental absorption maximum is included for comparison.

State	S.E. (E) (eV)	S.E. (λ) (nm)	S.E. (f)	S.I. (E) (eV)	S.I. (λ) (nm)	S.I. (f)	Exp. (λ) (nm)
S_1	4.64 ± 0.35	268.9 ± 21.2	0.008 ± 0.018	5.05	245.43	0.099	247.60
S_2	4.88 ± 0.30	255.2 ± 16.4	0.014 ± 0.041	5.31	233.49	0.072	—
S_3	5.08 ± 0.30	244.7 ± 14.6	0.047 ± 0.084	5.31	233.28	0.001	—
S_4	5.21 ± 0.27	238.8 ± 12.6	0.042 ± 0.084	5.33	232.80	0.000	—
S_5	5.29 ± 0.27	234.8 ± 12.0	0.016 ± 0.051	5.58	222.23	0.000	—

S_6	5.40 ± 0.26	230.2 ± 11.2	0.008 ± 0.032	5.69	217.85	0.000	—
S_7	5.45 ± 0.26	228.0 ± 10.7	0.024 ± 0.066	5.87	211.20	0.000	—
S_8	5.51 ± 0.26	225.4 ± 10.8	0.023 ± 0.067	5.90	210.05	0.000	—
S_9	5.57 ± 0.26	223.0 ± 10.3	0.006 ± 0.030	5.97	207.56	0.000	—
S_{10}	5.62 ± 0.25	221.2 ± 9.9	0.013 ± 0.044	6.05	205.00	0.001	—
S_{11}	5.67 ± 0.24	219.1 ± 9.5	0.014 ± 0.047	6.06	204.53	0.000	—
S_{12}	5.72 ± 0.23	217.2 ± 8.6	0.014 ± 0.052	6.21	199.56	0.012	—

Note: The maximum of the ensemble-averaged explicit-solvent spectrum was observed at 228.08 nm. This value results from the combined overlap of transitions from multiple excited states and configurations and should not be assigned exclusively to a single electronic state.

3. Statistical analysis of the explicit-solvent UV–Vis spectrum

The explicit-solvent UV–Vis spectrum of vitamin C was constructed from 44 decorrelated snapshots extracted from the equilibrated region of the Car–Parrinello molecular dynamics trajectory. For each configuration, vertical excitation energies and oscillator strengths were calculated for 12 singlet excited states at the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G level. The individual spectra were broadened and subsequently averaged to obtain the ensemble spectrum.

3.1. Statistical distribution of individual absorption maxima

The wavelength associated with the most intense transition of each snapshot varied from 217.38 to 247.75 nm, corresponding to a total range of 30.37 nm. The mean value was 232.84 nm, with a median of 233.23 nm and a standard deviation of 7.84 nm. The standard error of the mean was 1.18 nm, and the 95% confidence interval for the mean extended from 230.46 to 235.22 nm.

The first and third quartiles were 225.85 and 238.93 nm, respectively, yielding an interquartile range of 13.09 nm. These results indicate a relatively broad distribution of the individual absorption maxima and demonstrate that instantaneous configurational changes in the vitamin C–water system substantially affect the calculated excitation energies.

Table 4SI. Descriptive statistical parameters for the wavelengths associated with the most intense electronic transition of each of the 44 decorrelated explicit-solvent snapshots of vitamin C. The transitions were calculated at the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G level of theory.

Statistical parameter	λ_{Max}
Number of snapshots	44
Minimum	217.38 nm
Maximum	247.75 nm
Mean	232.84 nm
Median	233.23 nm
Standard deviation	7.84 nm
Standard error	1.18 nm
95% confidence interval	230.46–235.22 nm
First quartile	225.85 nm
Third quartile	238.93 nm
Interquartile range	13.09 nm
Total range	30.37 nm

The shortest-wavelength maximum was associated with an S_5 transition at 217.38 nm, with an oscillator strength of 0.2020. The longest-wavelength maximum occurred at 247.75 nm and was assigned to an S_2 transition with an oscillator strength of 0.1863. The latter differs by only 0.15 nm from the experimental maximum at 247.60 nm, showing that some instantaneous solvated configurations reproduce the experimental absorption region very closely. Nevertheless, such individual configurations represent only part of the sampled distribution and should not be interpreted as describing the average spectral behavior of the complete ensemble.

3.2. Distribution across spectral regions

Among the 44 snapshots, 19 configurations exhibited their most intense transition below 230 nm, whereas 17 were located between 230 and 240 nm. Only eight configurations displayed maxima at or above 240 nm. Five of these occurred between 242 and 246 nm, within the spectral region commonly associated with the principal experimental absorption band of vitamin C.

Table 5SI. Distribution of the wavelengths associated with the most intense electronic transitions of the 44 explicit-solvent snapshots across selected spectral ranges. Percentages were calculated relative to the total number of configurations.

Spectral range	Number of snapshots	Percentage
Below 230 nm	19	43.2%
230–240 nm	17	38.6%
At or above 240 nm	8	18.2%
242–246 nm	5	11.4%
Within 5 nm of 247.60 nm	5	11.4%

Therefore, although several configurations produce transitions close to the experimental maximum, most of the dominant transitions are distributed at shorter wavelengths. This explains the overall hypsochromic character of the ensemble-averaged explicit-solvent spectrum.

3.3. Oscillator-strength distribution

The oscillator strengths of the most intense transitions ranged from 0.0072 to 0.2780. The mean oscillator strength was 0.1879, with a median of 0.2019 and a standard deviation of 0.0727. The corresponding standard error was 0.0110, and the 95% confidence interval for the mean extended from 0.1658 to 0.2100.

Table 6SI. Descriptive statistical parameters for the oscillator strengths associated with the most intense electronic transition of each of the 44 explicit-solvent snapshots of vitamin C.

Statistical parameter	Oscillator strength
Minimum	0.0072
Maximum	0.2780
Mean	0.1879
Median	0.2019
Standard deviation	0.0727
Standard error	0.0110

95% confidence interval	0.1658–0.2100

The broad variation in oscillator strength indicates that solvent-induced structural fluctuations affect not only the excitation energies but also the probabilities of the electronic transitions. Some configurations with relatively long-wavelength transitions exhibited very low oscillator strengths and therefore contributed only weakly to the ensemble-averaged spectrum. Conversely, several transitions between approximately 223 and 229 nm displayed relatively high oscillator strengths, increasing the accumulated intensity in this region.

3.4. Excited-state assignments

The identity of the most intense excited state also varied considerably among the sampled configurations. The S_3 and S_4 states were the most frequent dominant transitions, occurring in 9 and 8 snapshots, respectively. The S_7 state was dominant in 7 configurations, whereas the remaining maxima were distributed among S_2, S_5, S_6, S_8, S_9, S_{10}, S_{11}, and S_{12}.

Table 7SI. Distribution of the excited states associated with the most intense electronic transition across the 44 explicit-solvent snapshots. The number and percentage of configurations assigned to each dominant excited state are reported

Dominant excited state	Number of snapshots	Percentage
S_2	2	4.5%
S_3	9	20.5%
S_4	8	18.2%
S_5	4	9.1%
S_6	1	2.3%
S_7	7	15.9%
S_8	4	9.1%
S_9	3	6.8%
S_{10}	2	4.5%
S_{11}	2	4.5%
S_{12}	2	4.5%

This variation shows that the dominant absorption cannot be assigned to a single excited state across the entire ensemble. Instead, changes in the instantaneous solute geometry and in the local organization of water molecules alter the energetic ordering and intensity of the excited

states. Consequently, different electronic states become responsible for the strongest transition in different snapshots.

3.5. Origin of the ensemble maximum at 228.08 nm

The ensemble-averaged spectrum exhibited its maximum at 228.08 nm. This value differs from the arithmetic mean of the individual maxima, 232.84 nm, because the maximum of an averaged spectrum is not obtained by simply averaging the individual λ_{Max} values.

Each snapshot contributes a set of broadened electronic transitions to the final spectrum. The intensity at a given wavelength therefore depends on three main factors: the number of transitions located in that region, their oscillator strengths, and the degree of overlap among the broadened bands.

A high concentration of relatively intense transitions occurs between approximately 223 and 229 nm. After spectral broadening, these transitions overlap strongly and generate the largest accumulated intensity in the ensemble spectrum. In contrast, transitions in the 242–248 nm region are less frequent and, in several configurations, have smaller oscillator strengths. Their combined contribution is therefore insufficient to shift the ensemble maximum toward the experimental value.

Accordingly, the value of 228.08 nm represents the maximum of the averaged intensity distribution rather than the average position of the individual maxima. The difference between 228.08 and 232.84 nm is therefore an expected consequence of intensity-weighted band overlap and does not indicate an inconsistency in the statistical treatment.

3.6. Comparison with implicit solvation and experiment

The implicit-solvent spectrum displayed a dominant maximum at 245.43 nm, only 2.17 nm below the experimental maximum at 247.60 nm. By comparison, the ensemble-averaged explicit-solvent maximum at 228.08 nm corresponds to a hypsochromic shift of 19.52 nm relative to experiment.

The closer agreement obtained with the implicit-solvent model indicates that PCM/TD-DFT/CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ reproduces the position of the principal experimental band more accurately. However, the explicit-solvent ensemble provides complementary information that cannot be obtained from a continuum description alone. In particular, it reveals the broad

configurational distribution of excitation energies, oscillator strengths, and dominant excited-state assignments generated by the fluctuating aqueous environment.

The discrepancy between the explicit-solvent ensemble and the experimental maximum may arise from the combined influence of instantaneous solvent configurations, solute–solvent interactions, spectral broadening, and the more limited 6-31G basis set used for the complete solvated system. Therefore, the explicit-solvent result should be interpreted primarily as a description of the configurational heterogeneity of the UV–Vis response rather than as a direct improvement in the prediction of the experimental band maximum.

3.7. Concluding statement

The statistical analysis demonstrates that explicit solvation produces a heterogeneous distribution of vitamin C electronic excitations. Individual maxima span more than 30 nm, and both their wavelengths and oscillator strengths are strongly configuration dependent. Although some snapshots reproduce the experimental maximum closely, the prevalence and overlap of intense transitions between 223 and 229 nm determine the ensemble maximum at 228.08 nm. Thus, the implicit- and explicit-solvation approaches provide complementary descriptions: the implicit model more accurately reproduces the experimental band position, whereas the explicit ensemble captures the structural and spectroscopic variability arising from the fluctuating aqueous environment.

Figure S1. Ensemble-averaged explicit-solvent UV–Vis absorption spectrum of vitamin C obtained from 44 decorrelated snapshots extracted from the equilibrated CPMD trajectory. The solid line represents the normalized mean spectrum, whereas the shaded region corresponds to ±1 standard deviation. Vertical excitation energies and oscillator strengths for 12 singlet excited states were calculated for each configuration at the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G level.

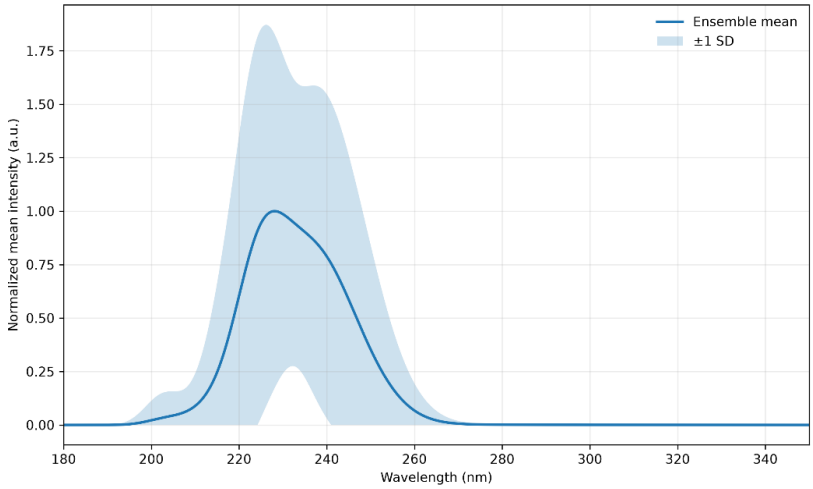


Figure S2. Individually normalized explicit-solvent UV–Vis absorption spectra of vitamin C calculated for 44 decorrelated configurations extracted from the equilibrated CPMD trajectory. The distribution of the spectral profiles illustrates the influence of instantaneous structural and solvation-environment fluctuations on the positions and intensities of the absorption bands. Calculations were performed at the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G level for 12 singlet excited states per configuration.

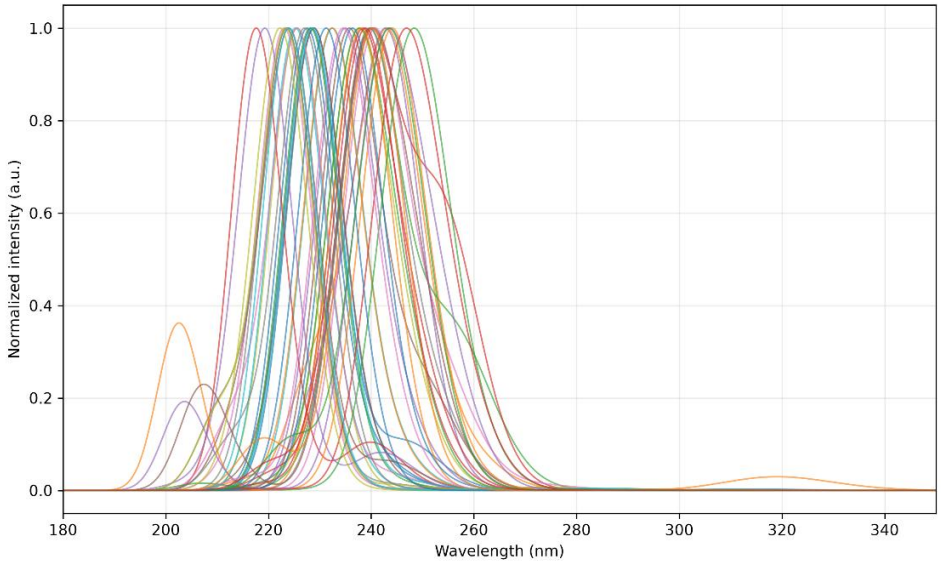
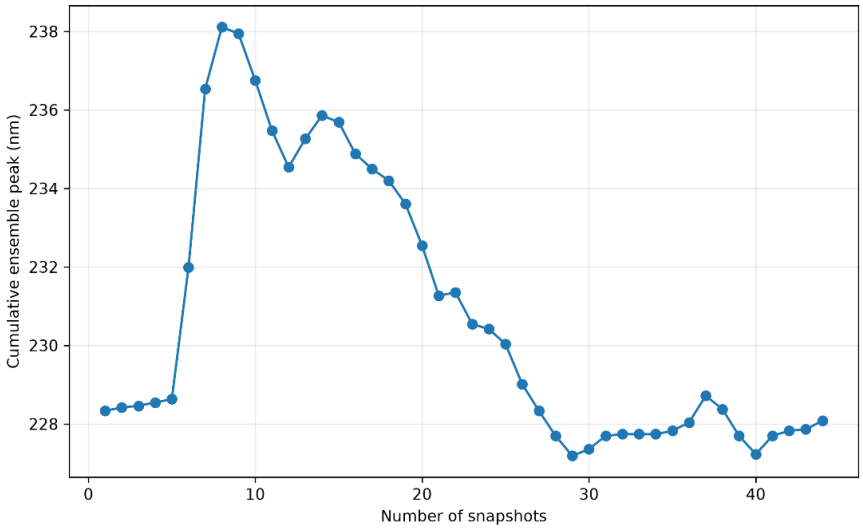


Figure S3. Evolution of the wavelength corresponding to the global maximum of the cumulative ensemble-averaged explicit-solvent UV–Vis spectrum of vitamin C as a function of the number of included snapshots. The progressive stabilization of the dominant spectral maximum near 228 nm at larger ensemble sizes indicates that this observable becomes weakly dependent on the inclusion of additional configurations within the

sampled ensemble. The spectra were obtained from TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G calculations considering 12 singlet excited states per snapshot.



5. Natural Transition Orbital Analysis

The explicit-solvent NTO and hole–electron analyses were performed for a single selected solvated configuration because of the substantially higher computational cost of the TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311+G* calculation for the complete vitamin C–water cluster. The selected configuration was defined independently of the experimental absorption maximum as the snapshot whose individual absorption maximum was closest to the median value of the 44-configuration ensemble. Therefore, these results constitute a configuration-specific electronic-structure analysis and should not be interpreted as an ensemble-averaged NTO or hole–electron characterization.

4. **Table 8SI.** Contribution of the HOMO and LUMO canonical orbitals of vitamin C in the gas phase (CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ).

Transition	OM	HOLE Contribution (%)	OM	ELECTRON Contribution (%)
$S_0 \rightarrow S_1$	HOMO-2	5.961	LUMO	65.048
	HOMO-1	31.371	LUMO+1	31.362
	HOMO	60.99	LUMO+2	2.396

	HOMO-2	6.923	LUMO	52.953
$S_0 \rightarrow S_2$	HOMO-1	45.121	LUMO+1	46.350
	HOMO	47.772	LUMO+2	0.570
	HOMO-2	75.454	LUMO	86.581
$S_0 \rightarrow S_3$	HOMO-1	5.425	LUMO+1	3.172
	HOMO	18.680	LUMO+2	9.757
	HOMO-2	11.236	LUMO	42.611
$S_0 \rightarrow S_4$	HOMO-1	14.473	LUMO+1	13.985
	HOMO	72.542	LUMO+2	42.129
	HOMO-2	4.180	LUMO	44.234
$S_0 \rightarrow S_5$	HOMO-1	5.249	LUMO+1	6.404
	HOMO	88.661	LUMO+2	45.117
	HOMO-2	2.824	LUMO	93.059
$S_0 \rightarrow S_6$	HOMO-1	87.793	LUMO+1	0.995
	HOMO	8.134	LUMO+2	5.447
	HOMO-3	2.886	LUMO	93.059
$S_0 \rightarrow S_7$	HOMO-1	6.036	LUMO+1	0.995
	HOMO	90.511	LUMO+3	5.447
	HOMO-2	2.357	LUMO	4.959
$S_0 \rightarrow S_8$	HOMO-1	89.570	LUMO+1	89.440
	HOMO	5.644	LUMO+2	3.590
	HOMO-4	1.405	LUMO	1.456
$S_0 \rightarrow S_9$	HOMO-2	88.846	LUMO+1	88.939
	HOMO-1	9.476	LUMO+2	9.336
$S_0 \rightarrow S_{10}$	HOMO-1	0.602	LUMO+2	0.606
	HOMO	99.327	LUMO+4	99.231
	HOMO-4	7.519	LUMO	7.617
$S_0 \rightarrow S_{11}$	HOMO-2	7.448	LUMO+1	7.105
	HOMO	84.033	LUMO+2	84.370
$S_0 \rightarrow S_{12}$	HOMO-2	0.766	LUMO+1	0.773
	HOMO	99.021	LUMO+5	98.916

5.1. Theoretical Background of the NTO Method

His approach relies on finding a compact orbital representation for the electronic transition density matrix. This maximizes the correspondence between the excited “particle” and the resulting “hole” without changing the physically relevant quantity the transition electron density [1]. For this purpose, following the implementation and formulation adopted in Multiwfn [2], the transition density matrix, **T**, is constructed in the molecular orbital basis. For

a system with n_{occ}occupied molecular orbitals and n_{vir}virtual molecular orbitals, **T** is an $n_{occ} \times n_{vir}$matrix. Here, n_{occ}denotes the number of occupied molecular orbitals included in the calculation, whereas n_{vir}denotes the number of virtual, or unoccupied, molecular orbitals. The (i, a)element of **T** is defined according to Equation (1):

$$T_{i,a} = W_i^a, \tag{1}$$

where W_i^arepresents the configuration coefficient associated with the $i \rightarrow a$ orbital transition. After constructing **T**, two auxiliary matrices are generated for the occupied and virtual orbital spaces, as shown in Equations (2) and (3) [2]:

$$T_{occ} = TT^T \tag{2}$$

$$T_{vir} = T^T T \tag{3}$$

T_{occ} and T_{vir} are square matrices, your dimensions are n_{occ} and n_{vir}, respectively. T_{occ} and T_{vir} are diagonalized to obtain eigenvalues and eigenvectors, according to the Equations 4 and 5:

$$U_{occ}^{-1} T_{occ} U_{occ} = \Lambda_{occ} \tag{4}$$

$$U_{vir}^{-1} T_{vir} U_{vir} = \Lambda_{vir} \tag{5}$$

Here, $\Lambda_{occ}$and Λ_{vir}contain the eigenvalues associated with the occupied and virtual NTO spaces, respectively. Each NTO pair is composed of one occupied NTO and one virtual NTO that share the same eigenvalue. This eigenvalue represents the weight of that NTO pair in the electronic excitation; therefore, when multiplied by 100, it gives the percentage contribution of the corresponding hole–particle pair to the transition. Finally, the original molecular orbitals are transformed into natural transition orbitals through the unitary transformation matrices $U_{occ}$and U_{vir}, as shown in Equations (6) and (7) [2]:

$$C_{occ}^{NTO} = C_{occ}^{MO} U_{occ} \tag{6}$$

$$C_{vir}^{NTO} = C_{vir}^{MO} U_{vir} \tag{7}$$

where $C_{occ}^{MO}$and $C_{vir}^{MO}$are the coefficient matrices of the occupied and virtual molecular orbitals in the original basis set, respectively. Their columns correspond to individual molecular orbitals. The corresponding matrices with the NTO superscript represent the coefficient matrices of the occupied and virtual natural transition orbitals.

References:

[1] MARTIN, R. L. Natural transition orbitals. Journal of Chemical Physics, v. 118, n. 11, p. 4775–4777, 2003.

[2] LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. Journal of Computational Chemistry, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012.

6. Detailed description of the Hole-Electron method:

The hole–electron analysis was employed to characterize the spatial nature of the electronic excitations obtained from TD-DFT calculations. This analysis was performed using the Multiwfn program [1], following the hole–electron formalism commonly applied to describe charge redistribution in excited states [2]. In this approach, an excited state is described as a linear combination of one-electron transitions from occupied molecular orbitals to virtual molecular orbitals.

In the hole–electron analysis implemented in Multiwfn [1], the hole distribution, $\rho_{\text{hole}}(r)$, represents the region from which the excited electron is removed, whereas the electron distribution, $\rho_{\text{electron}}(r)$, describes the region where the promoted electron is redistributed after excitation. These quantities are defined according to Equations (8) and (9) [1]:

$$\rho^{\text{hole}}(\mathbf{r}) = \sum_{i\to a}(w_i^a)^2\phi_i(\mathbf{r})\phi_i(\mathbf{r}) + \sum_{i\to a}\sum_{j\neq i\to a} w_i^a w_j^a \phi_i(\mathbf{r})\phi_j(\mathbf{r}) \tag{8}$$

$$\rho^{\text{electron}}(\mathbf{r}) = \sum_{i\to a}(w_i^a)^2\phi_a(\mathbf{r})\phi_a(\mathbf{r}) + \sum_{i\to a}\sum_{i\to b\neq a} w_i^a w_i^b \phi_a(\mathbf{r})\phi_b(\mathbf{r}) \tag{9}$$

where i and a denote occupied and virtual molecular orbitals, respectively, $\varphi_i(r)$ and $\varphi_a(r)$ are the corresponding orbital wavefunctions, and C_{ia} represents the contribution of each occupied-to-virtual orbital transition to the excitation.

When only one molecular orbital transition is involved in the electronic excitation, the hole and electron distributions reduce to the probability densities of the corresponding occupied and virtual orbitals, respectively. However, when several orbital transitions contribute significantly to the excited state, this analysis becomes particularly useful because it incorporates all relevant contributions into a single real-space representation [2].

An important feature of this method is that both distributions are normalized, as shown in Equations (10) and (11) [1]:

$$\int \rho^{\text{hole}}(\mathbf{r})\,\mathrm{d}\,\mathbf{r} = 1 \tag{10}$$

$$\int \rho^{\text{electron}}(\mathbf{r})\,\mathrm{d}\,\mathbf{r} = 1 \tag{11}$$

This normalization indicates that the excitation corresponds to the promotion of one electron from the ground-state electronic distribution to the excited-state distribution [1,2].

References:

[1] LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. Journal of Computational Chemistry, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012.

[2] LIU, Zeyu; LU, Tian; CHEN, Qinxue. An sp-hybridized all-carboatomic ring, cyclo[18]carbon: electronic structure, electronic spectrum, and optical nonlinearity. Carbon, v. 165, p. 461-467, 2020.

6.1 Detailed description of the Hole-Electron descriptors (Δr, D_{index} and t_{index}):

The hole–electron descriptors Δr, D_{index}, and t_{index}were used to characterize the spatial nature of the electronic excitations. These descriptors were obtained using the Multiwfn program [1] and provide complementary information about the displacement, separation, and overlap between the hole and electron distributions generated upon excitation [2].

The Δr index is based on the average distance between the charge centers of the molecular orbitals involved in the electronic excitation. This descriptor is useful for evaluating the extent of charge displacement during the transition and is defined according to Equations (12) and (13) [1]:

$$\Delta r = \sum_{i,a} \Delta r_i^a \tag{12}$$

$$\Delta r_i^a = \frac{\left(K_i^a\right)^2}{\sum_{i,a}\left(K_i^a\right)^2} |\langle \varphi_a | r | \varphi_a \rangle - \langle \varphi_i | r | \varphi_i \rangle| \tag{13}$$

where φ represents the molecular orbitals, Δr_i^a the contribution of orbitals i and a to the transition, and K_i^a is the configuration coefficient corresponding to the $i \rightarrow a$ excitation.

This index helps classify excited states according to the extent of electronic density displacement. In general, $\Delta r > 2.0$ Å indicates a charge-transfer excitation, in which electronic density is significantly displaced between different molecular regions. In contrast, $\Delta r < 2.0$ Å suggests a local excitation, where the electronic density remains mainly within nearby regions of the molecule. Intermediate Δr values may indicate states with mixed character or Rydberg contributions, depending on the spatial distribution of the orbitals involved [1,2].

The D index, which measures the distance between the centroids of the hole and the electron, is used to confirm the nature of the excited states and is described by Equations 14 and 15:

$$D\ index = |D| = \sqrt{(D_x)^2 + (D_y)^2 + (D_z)^2} \tag{14}$$

$$D_x = |X_{ele} - X_{hole}| \quad D_y = |Y_{ele} - Y_{hole}| \quad D_z = |Z_{ele} - Z_{hole}| \tag{15}$$

where D_x, D_y, and D_z are the distance between the centroids of hole and electron in corresponding directions. For this descriptor, values above 2.0 Å generally indicate charge-transfer character, whereas values below 2.0 Å are usually associated with local excitation [1,2].

The t_{index} complements the D_{index} by considering not only the distance between the hole and electron centroids, but also the spatial extension of their distributions along the charge-transfer direction. This descriptor is defined according to Equation (16):

$$t\ index = |\text{D index}| - H_{CT} \tag{16}$$

where H_{CT} represents the average spatial extension of the hole and electron distributions along the charge-transfer direction, as described in Equation (17):

$$H_{CT} = \left|\frac{(\sigma_{ele,\lambda} + \sigma_{hole,\lambda})}{2}\right| \qquad \lambda = \{x, y, z\} \tag{17}$$

In this expression, $\sigma_{\text{ele},\lambda}$ and $\sigma_{\text{hole},\lambda}$ represent the spatial extensions of the electron and hole distributions along the charge-transfer direction λ. Positive t_{index} values indicate that the hole and electron distributions are well separated, supporting a charge-transfer assignment. Negative values indicate significant spatial overlap between the hole and electron distributions, which is characteristic of local excitation [1],[2].

Therefore, the combined analysis of Δr, D_{index}, and t_{index} provides a more robust classification of excited states, allowing local, charge-transfer, mixed, and Rydberg-like characters to be distinguished more consistently [1],[2].

References:

[1] LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. Journal of Computational Chemistry, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012.

[2] LE BAHERS, Tangui; ADAMO, Carlo; CIOFINI, Ilaria. A qualitative index of spatial extent in charge-transfer excitations. Journal of Chemical Theory and Computation, v. 7, n. 8, p. 2498-2506, 2011.

7. Supplementary discussion for SHMD relaxation pathways

The trajectory-resolved nonadiabatic relaxation pathways obtained from the 19 SHMD trajectories are summarized in Table 9SI. All trajectories were initialized in the S_{12} state and reached the electronic ground state S_0 within the simulated picosecond time window. The relaxation process does not follow a single sequential cascade involving all intermediate excited states. Instead, distinct trajectories exhibit different relaxation channels, characterized by state-skipping events and population redistribution through intermediate and low-lying excited states.

To complement the trajectory-resolved analysis, Table 10SI presents the occurrence frequency of each excited state visited during the SHMD simulations. These values represent the fraction of trajectories in which a given electronic state was visited at least once and should not be interpreted as residence times or excited-state lifetimes. The results show that S_1 and S_{11} were visited in 15 out of 19 trajectories (78.9%), whereas S_2 was visited in 14 trajectories (73.7%).

Table 11SI summarizes the final population-transfer channels leading to the electronic ground state S_0. The last nonadiabatic transition occurred predominantly through $S_1 \rightarrow S_0$, observed in 15 trajectories (78.9%). Population transfer from $S_2 \rightarrow S_0$ occurred in 3 trajectories (15.8%), while $S_3 \rightarrow S_0$ was observed in only one trajectory (5.3%). These results indicate that the low-lying excited-state manifold, particularly S_1 and S_2, plays a dominant role in the final stages of the nonadiabatic relaxation process.

Table 9SI. Nonadiabatic relaxation pathways for the 19 SHMD trajectories of vitamin C.

The table reports the sequence of electronic states visited by each trajectory during the nonadiabatic relaxation from the initially populated S_{12} state to the electronic ground state S_0.

Trajectory	Main relaxation pathway
T1	$S_{12} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_9 \rightarrow S_4 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T2	$S_{12} \rightarrow S_8 \rightarrow S_6 \rightarrow S_4 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T3	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_8 \rightarrow S_6 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T4	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_6 \rightarrow S_5 \rightarrow S_4 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_0$
T5	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_9 \rightarrow S_8 \rightarrow S_6 \rightarrow S_3 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T6	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_7 \rightarrow S_6 \rightarrow S_4 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_0$
T7	$S_{12} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_8 \rightarrow S_7 \rightarrow S_6 \rightarrow S_5 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T8	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_9 \rightarrow S_7 \rightarrow S_5 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T9	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_8 \rightarrow S_5 \rightarrow S_4 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T10	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_9 \rightarrow S_8 \rightarrow S_7 \rightarrow S_5 \rightarrow S_4 \rightarrow S_3 \rightarrow S_0$
T11	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_9 \rightarrow S_5 \rightarrow S_4 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$

T12	$S_{12} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_8 \rightarrow S_7 \rightarrow S_6 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T13	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_9 \rightarrow S_7 \rightarrow S_5 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T14	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_8 \rightarrow S_6 \rightarrow S_5 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T15	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_9 \rightarrow S_4 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T16	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_9 \rightarrow S_8 \rightarrow S_5 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T17	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_9 \rightarrow S_7 \rightarrow S_6 \rightarrow S_5 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_0$
T18	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_9 \rightarrow S_7 \rightarrow S_5 \rightarrow S_4 \rightarrow S_3 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$
T19	$S_{12} \rightarrow S_{11} \rightarrow S_{10} \rightarrow S_9 \rightarrow S_7 \rightarrow S_4 \rightarrow S_3 \rightarrow S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$

Table 10SI. Occurrence frequency of excited states visited during the 19 SHMD trajectories of vitamin C.

The percentage represents the fraction of trajectories in which each excited state was visited at least once during the relaxation process. These values correspond to state occurrence frequencies and do not represent residence times or excited-state lifetimes.

Electronic state	Number of trajectories	Percentage / %
S_{12}	19/19	100.0
S_{11}	15/19	78.9
S_{10}	9/19	47.4
S_9	11/19	57.9
S_8	9/19	47.4
S_7	9/19	47.4
S_6	9/19	47.4
S_5	11/19	57.9
S_4	10/19	52.6
S_3	11/19	57.9
S_2	14/19	73.7
S_1	15/19	78.9
S_0	19/19	100.0

Table 11SI. Final population-transfer channels to the electronic ground state S_0 in the 19 SHMD trajectories of vitamin C.

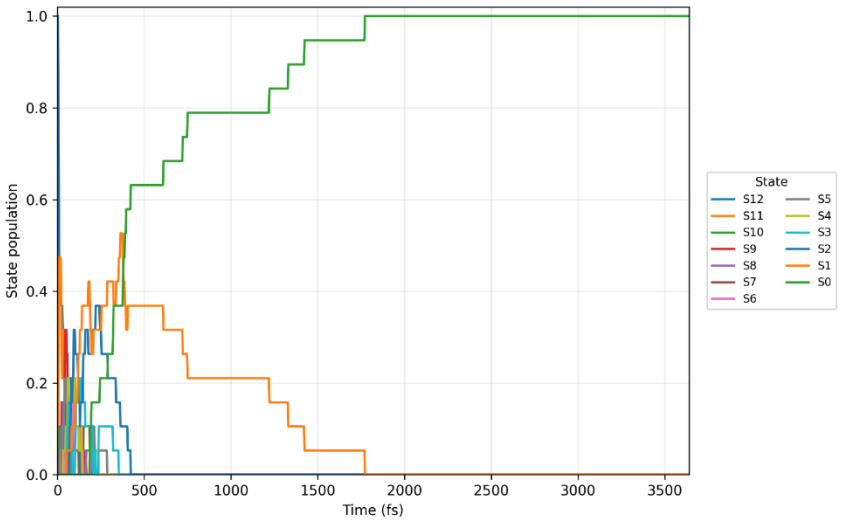
Final population-transfer step	Number of trajectories	Percentage / %
$S_1 \rightarrow S_0$	15/19	78.9
$S_2 \rightarrow S_0$	3/19	15.8
$S_3 \rightarrow S_0$	1/19	5.3

Table 12SI. State-resolved accumulated residence times of excited states obtained from the 19 SHMD trajectories of vitamin C.

Excited state	Accumulated residence time / fs	Accumulated residence time / ps	Relative contribution / %
S_1	7135.71	7.136	62.07
S_2	1466.45	1.466	12.76
S_3	541.23	0.541	4.71
S_4	302.36	0.302	2.63
S_5	320.50	0.321	2.79
S_6	166.30	0.166	1.45
S_7	193.51	0.194	1.68
S_8	145.13	0.145	1.26
S_9	272.12	0.272	2.37
S_{10}	99.78	0.100	0.87
S_{11}	384.00	0.384	3.34
S_{12}	468.66	0.469	4.08

The accumulated residence time corresponds to the total time spent by the trajectory ensemble in each excited state before reaching S_0. Relative contributions were calculated considering the total residence time accumulated among excited states S_1–S_{12}, excluding the time spent in S_0.

Figure S4. Time-dependent electronic-state population profiles obtained from the 19 independent SHMD trajectories of vitamin C. The population of each electronic state was calculated as $P_i(t) = N_i(t)/N_{traj}$, where $N_i(t)$is the number of trajectories occupying state S_i at time t and $N_{traj} = 19$. All trajectories were initialized in the S_{12} state and propagated until reaching the electronic ground state S_0. The step-like behavior reflects the discrete state occupations along the individual SHMD trajectories.



The population-versus-time profiles show that high-lying excited states are only transiently populated, whereas low-lying excited states, particularly S_1 and S_2, accumulate a larger fraction of the excited-state population before the final transfer to S_0. Despite these different pathways, all trajectories eventually reach the electronic ground state within the simulated time window. The progressive increase in the S_0 population supports a qualitative interpretation in which the excited-state relaxation of vitamin C proceeds through ultrafast nonradiative population transfer within the simulated picosecond timescale. The population-versus-time profile also shows that the high-lying excited states are only transiently populated, whereas the low-lying excited states, especially S_1 and S_2, retain population for longer times before the final population transfer to S_0. This behavior indicates that the relaxation mechanism is characterized by rapid internal conversion from high-lying excited states followed by population accumulation in the low-lying excited-state manifold.