

# 8TH SCHOOL OF COMPUTATIONAL CHEMISTRY

## *Semiempirical Methods and Tight-Binding Model*

LIVRO DE RESUMOS

Apoio:



09 a 11  
Dezembro/2024

DQ – FFCLRP – USP  
Ribeirão Preto – SP

N.H. Morgon, R. Vessecchi, R.L.T. Parreira, L.G. Dias, L.W. de Lima & S.E. Galembeck



### **Comitê Organizador**

Ricardo Vessecchi

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto - SP  
vessecchi@usp.br

Luís Gustavo Dias

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto - SP  
lgdias@ffclrp.usp.br

Renato L. T. Parreira

Universidade de Franca, Franca (UNIFRAN) - SP  
renato.parreira@unifran.edu.br

Nelson H. Morgon

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas - SP  
morgon@iqm.unicamp.br

Lucas Welington de Lima

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo - SP  
lucas.welington.lima@usp.br

Sérgio E. Galembeck

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto - SP  
segalemb@ffclrp.usp.br

### **Coordenação Geral**

Sérgio E. Galembeck

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto - SP

Visite o site: <http://3qc.iqm.unicamp.br/EQC/>

### Organização



### Suporte



## Prefácio

### 8ª ESCOLA DE QUÍMICA COMPUTACIONAL: *Semiempirical Methods and Tight-Binding Model*

#### Introdução

Após sete edições abordando diferentes aspectos da química quântica, reatividade, simulação molecular, inteligência artificial e aprendizado de máquina, o tema escolhido para a oitava edição foi “*Semiempirical Methods and Tight-Binding Model*”. Estas metodologias desempenham um papel fundamental na compreensão de fenômenos físicos, químicos e materiais em escala atômica e molecular, uma vez que formam um arcabouço teórico que equilibra precisão e eficiência. A Conferência de Abertura, intitulada “*g-xTB: DFT accuracy at tight-binding speed*” foi realizada pelo **Prof. Dr. Stefan Grimme** do Mulliken Center for Theoretical Chemistry, Clausius Institute for Physical and Theoretical Chemistry, University of Bonn, Alemanha. O Prof. Stefan Grimme desenvolve pesquisas em Química Quântica aplicada a sistemas quimicamente grandes, bem como em funcionais de densidade corrigidos por dispersão (DFT-D4). Para o tratamento de sistemas muito grandes e sua dinâmica ou para a investigação de sistemas flexíveis em fase condensada, o grupo do Prof. Stefan Grimme desenvolveu *tight-binding MO methods* (GFN-xTB) e campos de força (GFN-FF) acoplados com algoritmos de busca especiais (CREST) e *workflows* (CENSO) automatizadas. Os palestrantes da 8ª EQC são pesquisadores extremamente ativos e os temas abordados são de grande interesse para a compreensão de tópicos relacionados às metodologias semiempíricas e modelos *Tight-Binding*. O **Prof. Dr. Gerd Bruno Rocha** – (**Universidade Federal da Paraíba**) proferiu a Palestra “*Modelando Sistemas Biológicos com Métodos Semiempíricos de Química Quântica*”, além de ministrar, como de costume nas edições da EQC, um **minicurso** o qual teve a seguinte temática: “*Aplicação de métodos semiempíricos em biomoléculas: um minicurso teórico-prático*”. Adicionalmente, preservando o formato de edições anteriores, a 8ª edição contou com a apresentação de trabalhos escolhidos pelo Comitê Organizador, estimulando a interatividade e a discussão científica entre todos os participantes do Evento. A Conferência de Encerramento teve como título “*Garimpando luminescência em meio a centenas de estereoisômeros com a bateia dos métodos semi-empíricos*”, a qual foi proferida pelo **Prof. Dr. Alfredo Mayall Simas** – (**Universidade Federal de Pernambuco**). O **Prof. Dr. Alfredo Mayall Simas** trabalha principalmente em química quântica computacional e arquitetura molecular, no projeto de moléculas para uso em óptica não-linear e, mais notadamente, na aplicação e no desenvolvimento de modelos semi-empíricos, como o *Sparkle* para o cálculo de complexos de lantanídeos e o *RMI* (Recife Model 1) para o cálculo de moléculas orgânicas, biomoléculas e fármacos, sendo que ambos os modelos (*RMI* e *Sparkle*) são de domínio público, tendo sido adotados por vários softwares de modelagem molecular amplamente distribuídos, como o MOPAC, Hyperchem, Spartan, AMPAC, Amber, PCGMESS/Firefly, pDynamo, ChemBio3D, entre outros.

## OBJETIVOS DA EQC

- Difundir aspectos básicos e avanços nas técnicas de química quântica computacional, modelagem, dinâmica e simulação molecular, aprendizado de máquina, inteligência artificial, métodos semiempíricos e modelos *Tight-Binding*, sempre abordando aplicações em diferentes sistemas.
- Induzir a interação entre diferentes grupos de pesquisa que poderiam utilizar técnicas computacionais, ou cujos resultados podem se beneficiar do uso destas técnicas.
- Promover a interface teórico-experimental, promovendo debates científicos sobre os desafios inerentes à aplicação de técnicas, modelos e métodos computacionais nas áreas de química e física, assim como em outras áreas, inclusive as experimentais.
- Contribuir e incentivar o desenvolvimento científico dos alunos de graduação e pós-graduação através do contato com Pesquisadores na área de concentração da EQC seja através de conferências, minicursos, apresentações orais ou de pôsteres.
- Fortalecer as colaborações com importantes centros de pesquisas nacionais e internacionais na área de Química Teórica, assim como fomentar a internacionalização e estabelecer possibilidades para pesquisas e intercâmbios de pesquisadores e alunos.

Ribeirão Preto, SP. Dezembro de 2024.

Comitê Organizador

## 8<sup>a</sup> EQC Semiempirical Methods and Tight-Binding Model



<http://3qc.iqm.unicamp.br/EQC/>

# 8<sup>th</sup> School of Computational Chemistry

## Semiempirical Methods and Tight-Binding Model

### PROGRAMA/CRONOGRAMA: CONFERÊNCIAS, PALESTRANTES E MINICURSOS

**Conferência de abertura:** “g-xTB: DFT accuracy at tight-binding speed”. Prof. Dr. Stefan Grimme - Mulliken Center for Theoretical Chemistry, Clausius Institute for Physical and Theoretical Chemistry, University of Bonn, Alemanha.

**Conferência de encerramento:** “Garimpendo luminescência em meio a centenas de estereoisômeros com a bateia dos métodos semi-empíricos”. Prof. Dr. Alfredo Mayall Simas – Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

**Minicurso:** “Aplicação de métodos semiempíricos em biomoléculas: um minicurso teórico-prático”. Prof. Dr. Gerd Bruno Rocha – Universidade Federal da Paraíba, Brasil.

**Palestra 1:** “Modelando Sistemas Biológicos com Métodos Semiempíricos de Química Quântica”. Prof. Dr. Gerd Bruno Rocha – Universidade Federal da Paraíba, Brasil.

**Apresentações Oraís:** Trabalhos selecionados dentre os alunos inscritos na 8<sup>a</sup> EQC.

Celso D. Lourenço Junior, Ricardo Vessecchi: Estudo da complexação de derivados da 2-oxazolina com íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) através de parâmetros termodinâmicos e interações não covalentes.

Edgard Flauzino, Miguel Angelo Fonseca de Souza: Estudo computacional das interações entre ATMP e nanopartículas de prata: uma abordagem integrada via DFT e CREST/GFN1-xTB para investigação da atividade SERS.

F. Hawthorne, C. F. Woellner: Investigation of Graphene’s mechanical properties via Machine Learning Potentials and *ab initio* data.

L. P. Dos Santos, L. Baptista, L. A. De Souza: Inclusion complexes of cisplatin and its derivatives in  $\beta$ -cyclodextrin.

M.A. de Luna Aragão, J.P. Bezerra-Neto, A.B. Lemos, S.R.M. Penna, R.L. da Silva, C.A. Santos-Silva, A.M. Benko-Iseppon: Pairing up for plant protection: An *in silico* look at *R. communis* defensins dimerization.

M.A. Ferreira, C. F. Woellner: Investigating the Electronic properties of Strained Biphenylene-based Structures (a DFT and DFTB study).

M.F. Ribeiro, G. A. Fabre, R. J. O. Mossaneck, M. Abbate, D.V.N. dos Santos, J. K. Cezar, T. R. C. da Rocha: Estrutura Eletrônica e Espectros de Absorção de Raios-X dos Ortovanadatos de Alta Entropia  $\text{Y}(\text{Eu}, \text{Yb}, \text{Gd})\text{VO}_4$ .

S.R.M. Penna, M.A. de Luna-Aragão, F.A. de Andrade, A.B. Lemos, R.L. da Silva, M.D. da Silva, C.A. dos Santos-Silva, J.D.C. Ferreira, V. Pandolfi, A.M. Benko-Iseppon: *In silico* structural characterization of eIF4E isoforms in *Vigna unguiculata*.

Valéria Liberti, Alessandra Souza Barbosa: Resonance Spectra of the Chlorosalicylic Acid Family Induced by collisions with Low-Energy Electrons.

V. C. Bosco, R. Vessecchi: Simulando espectros de massas para dissociação induzida por colisão da  $\delta$ -valerolactona usando QCxMS, CFM-ID e química computacional.

# 8<sup>th</sup> School of Computational Chemistry Semiempirical Methods and Tight-Binding Model

## PALESTRANTES CONVIDADOS

### Conferência de Abertura

Prof. Dr. Stefan Grimme

Mulliken Center for Theoretical Chemistry, Clausius Institute for Physical and Theoretical Chemistry,  
University of Bonn, Alemanha

*g-xTB: DFT accuracy at tight-binding speed*

### Palestrantes

Prof. Dr. Gerd Bruno Rocha

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

*Modelando Sistemas Biológicos com Métodos Semiempíricos de Química Quântica*

### Minicurso

Prof. Dr. Gerd Bruno Rocha

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

*Aplicação de métodos semiempíricos em biomoléculas: um minicurso teórico-prático*

### Conferência de Encerramento

Prof. Dr. Alfredo Mayall Simas

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

*Garimpendo luminescência em meio a centenas de estereoisômeros com a bateia dos métodos semiempíricos*

Atenciosamente,

### COMISSÃO ORGANIZADORA

- Prof. Dr. Nelson Henrique Morgon (UNICAMP);
- Prof. Dr. Ricardo Vessecchi Lourenço (FFCLRP/USP);
- Prof. Dr. Luis Gustavo Dias (FFCLRP/USP);
- Ms. Lucas Welington de Lima (IQ/USP-SP);
- Renato Luis Tame Parreira (UNIFRAN);
- Prof. Dr. Sérgio Emanuel Galembeck (FFCLRP/USP) - Coordenador;

# 8<sup>th</sup> School of Computational Chemistry

## Semiempirical Methods and Tight-Binding Model

### Programação

|                    | Segunda-feira (9/12)                                                                                                                                                                                                                 | Terça-feira (10/12)                                                                                                                             | Quarta-feira (11/12)                                                                                                                                                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14:00 h<br>(GMT-3) | <b>Abertura da 8<sup>a</sup> EQC</b><br>Prof. Dr. Sérgio E. Galembeck<br>(FFCLRP-USP)<br><br><b>Palestra de Abertura</b><br>Prof. Stefan Grimme<br>University of Bonn – Germany<br><i>g-xTB: DFT accuracy at tight-binding speed</i> | <b>Minicurso</b><br>Prof. Gerd Bruno Rocha<br>(UFPB)<br><i>Aplicação de métodos semiempíricos em biomoléculas: um minicurso teórico-prático</i> | <b>Apresentação de trabalhos*</b><br>(10 minutos por apresentação)                                                                                                                       |
| 16:00 h<br>(GMT-3) |                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Minicurso</b><br>Prof. Gerd Bruno Rocha (UFPB)<br><i>Aplicação de métodos semiempíricos em biomoléculas: um minicurso teórico-prático</i>    | <b>Palestra de Encerramento</b><br>Prof. Alfredo Mayall Simas<br>(UFPE)<br><i>Garimpendo luminescência em meio a centenas de estereoisômeros com a bateia dos métodos semi-empíricos</i> |

### \*Cronograma da Apresentação Oral de Trabalhos

| Quarta-feira (11/12) | Autor                    | Trabalho                                                                                                                                                              |
|----------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14:00 h              | Celso D. Lourenço Júnior | <i>Estudo da complexação de derivados da 2-oxazolina com íons sódio (Na<sup>+</sup>) através de parâmetros termodinâmicos e interações não covalentes</i>             |
| 14:10 h              | Edgard Flauzino          | <i>Estudo computacional das interações entre ATMP e nanopartículas de prata: uma abordagem integrada via DFT e CREST/GFN1-xTB para investigação da atividade SERS</i> |
| 14:20 h              | Felipe Hawthorne         | <i>Investigation of Graphene's mechanical properties via Machine Learning Potentials and ab initio data</i>                                                           |
| 14:30 h              | Lisandra P. dos Santos   | <i>Inclusion complexes of cisplatin and its derivatives in <math>\beta</math>-cyclodextrin</i>                                                                        |
| 14:40 h              | Matheus F. Ribeiro       | <i>Estrutura Eletrônica e Espectros de Absorção de Raios-X dos Ortovanadatos de Alta Entropia Y(Eu,Yb,Gd)VO<sub>4</sub></i>                                           |
| Intervalo 10 minutos | <b>INTERVALO</b>         |                                                                                                                                                                       |
| 15:00 h              | Vinícius C. Bosco        | <i>Simulando espectros de massas para dissociação induzida por colisão da <math>\delta</math>-valerolactona usando QCxMS, CFM-ID e química computacional</i>          |
| 15:10 h              | Saulo R.M. Penna         | <i>In silico structural characterization of eIF4E isoforms in Vigna unguiculata</i>                                                                                   |
| 15:20 h              | Madson A. de Luna Aragão | <i>Pairing up for plant protection: An in silico look at R. communis defensins dimerization</i>                                                                       |
| 15:30 h              | Valéria Liberti          | <i>Resonance Spectra of the Chlorosalicylic Acid Family Induced by collisions with Low-Energy</i>                                                                     |
| 15:40 h              | Marcelo A. Ferreira      | <i>Investigating the Electronic properties of Strained Biphenylene-based Structures (a DFT and DFTB study)</i>                                                        |

# 8<sup>th</sup> School of Computational Chemistry

## Semiempirical Methods and Tight-Binding Model

### Conferências, Palestras e Trabalhos

| Autores<br>Título                                                                                                                                                                                                                                            | Pág. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Stefan Grimme ( <b>Conferência de abertura</b> )<br><i>g-xTB: DFT accuracy at tight-binding speed</i>                                                                                                                                                        | 1    |
| Gerd Bruno Rocha ( <b>Minicurso</b> )<br><i>Modelando Sistemas Biológicos com Métodos Semiempíricos de Química Quântica</i>                                                                                                                                  | 2    |
| Celso D. Lourenço Junior, Ricardo Vessecchi<br><i>Estudo da complexação de derivados da 2-oxazolina com íons sódio (Na<sup>+</sup>) através de parâmetros termodinâmicos e interações não covalentes</i>                                                     | 3    |
| Edgard Flauzino, Miguel Angelo Fonseca de Souza<br><i>Estudo computacional das interações entre ATMP e nanopartículas de prata: uma abordagem integrada via DFT e CREST/GFN1-xTB para investigação da atividade SERS</i>                                     | 5    |
| F. Hawthorne, C. F. Woellner<br><i>Investigation of Graphene's mechanical properties via Machine Learning Potentials and ab initio data</i>                                                                                                                  | 7    |
| L. P. Dos Santos, L. Baptista, L. A. De Souza<br><i>Inclusion complexes of cisplatin and its derivatives in <math>\beta</math>-cyclodextrin</i>                                                                                                              | 9    |
| M.A. de Luna Aragão, J.P. Bezerra-Neto, A.B. Lemos, S.R.M. Penna, R.L. da Silva, C.A. Santos-Silva, A.M. Benko-Iseppon<br><i>Pairing up for plant protection: An in silico look at R. communis defensins dimerization</i>                                    | 11   |
| M.A. Ferreira, C. F. Woellner<br><i>Investigating the Electronic properties of Strained Biphenylene-based Structures (a DFT and DFTB study)</i>                                                                                                              | 13   |
| M.F. Ribeiro, G. A. Fabre, R. J. O. Mossaneck, M. Abbate, D.V.N. dos Santos, J. K. Cezar, T. R. C. da Rocha<br><i>Estrutura Eletrônica e Espectros de Absorção de Raios-X dos Ortovanadatos de Alta Entropia Y(Eu, Yb, Gd)VO<sub>4</sub></i>                 | 14   |
| S.R.M. Penna, M.A. de Luna-Aragão, F.A. de Andrade, A.B. Lemos, R.L. da Silva, M.D. da Silva, C.A. dos Santos-Silva, J.D.C. Ferreira, V. Pandolfi, A.M. Benko-Iseppon<br><i>In silico structural characterization of eIF4E isoforms in Vigna unguiculata</i> | 16   |
| Valéria Liberti, Alessandra Souza Barbosa<br><i>Resonance Spectra of the Chlorosalicylic Acid Family Induced by collisions with Low-Energy Electrons</i>                                                                                                     | 18   |
| V. C. Bosco, R. Vessecchi<br><i>Simulando espectros de massas para dissociação induzida por colisão da <math>\delta</math>-valerolactona usando QCxMS, CFM-ID e química computacional</i>                                                                    | 20   |
| Alfredo Mayall Simas ( <b>Conferência de encerramento</b> )<br><i>Garimpando luminescência em meio a centenas de estereoisômeros com a bateia dos métodos semi-empíricos</i>                                                                                 | 22   |

---

## g-xTB: DFT accuracy at tight-binding speed

Stefan Grimme<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mulliken Center for Theoretical Chemistry, Clausius Institute for Physical and Theoretical Chemistry, University of Bonn, Beringstraße 4, 53115 Bonn, Germany

[grimme@thch.uni-bonn.de](mailto:grimme@thch.uni-bonn.de)

---

### Conferência de Abertura

Recently, we optimized small (vDZP), deeply contracted AO basis sets in molecular DFT calculations using standard ECPs for all elements up to radon[1]. This strategy is furthermore applied to a minimal set of AOs which — as a totally new ingredient — is made adaptive, i.e., radially different for symmetry distinct atoms in a molecule. The "breathing" of the AOs in the molecular environment is parameterized efficiently by on-the-fly computed effective atomic charges and coordination numbers. This so-called q-vSZP set[2] provides in typical DFT applications results of about or better than DZ quality. It forms the basis of our third-generation tight-binding model g-xTB (g=general). This includes non-local Fock-exchange as well as other new, many-center Hamiltonian terms (e.g., atomic correction potentials, ACP). It aims at general purpose applicability in chemistry and more closely approaches DFT accuracy (actually  $\omega$ B97M-V/aTZ[3]) than previous semi-empirical methods at only slightly increased computational cost (factor of 1.5 compared to GFN2-xTB). It will be consistently available for all elements  $Z=1-103$  with f-electrons included for lanthanides/actinides. The talk describes key improvements of the underlying TB theory as well as extensive benchmarking on a wide range of standard thermochemistry sets.

### References

- [1] M. Müller, A. Hansen, S. Grimme, J. Chem. Phys. 158 (2023), 014103.
- [2] M. Müller, A. Hansen, S. Grimme, J. Chem. Phys. 159 (2023), 164108.
- [3] N. Mardirossian and M. Head-Gordon, J. Chem. Phys. 144 (2016), 214110.

## Modelando Sistemas Biológicos com Métodos Semiempíricos de Química Quântica

Gerd Bruno Rocha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química – Pós-graduação em Química – Universidade Federal da Paraíba, Brasil

[gbr@academico.ufpb.br](mailto:gbr@academico.ufpb.br); [www.quantum-chem.pro.br](http://www.quantum-chem.pro.br); @gbr.74; @lqqc

### Minicurso

Em química, um dos grandes desafios na área de modelagem molecular é o tratamento químico-quântico completo de sistemas de alta complexidade, tais como: biomoléculas, materiais, superfícies, polímeros, soluções, etc [1]. Quando se usa técnicas de escalonamento linear nos computadores de hoje já é possível a modelagem de grandes moléculas com cerca de 1 milhão de átomos usando DFT[2] e 2 milhões usando métodos semiempíricos[3]. Estas técnicas também reduzem o tempo de computação de propriedades específicas em estudos sistemáticos de grandes conjuntos de moléculas de tamanho médio[4-6]. Ainda nessa perspectiva, métodos de estrutura eletrônica que escalonam linearmente podem ser combinados com dinâmica molecular[7] produzindo estratégias computacionais altamente eficientes para simulação de sistemas moleculares complexos. Estes fatos criam a real possibilidade de estudarmos e apresentarmos novos entendimentos de importantes fenômenos em bioquímica, biofísica, biotecnologia e nanotecnologia. Algo nesse sentido tem sido feito no nosso grupo de pesquisa[8-11] a partir do software PRIMoRDIA[12], que é de domínio público (<https://github.com/igorChem/PRIMoRDIA1.0v>). Neste minicurso teórico/prático serão abordados aspectos teóricos de métodos semiempíricos de química quântica e realizadas atividades computacionais envolvendo: (i) enovelamento de proteínas, (ii) termodinâmica de complexos enzima-ligante, (iii) interações intermoleculares de complexos enzima-ligante e (iv) reatividade em catálise enzimática. Os requisitos para acompanhar esse minicurso é ter conta na Google e entender minimamente de Python. Usaremos a plataforma Google Colab (<https://colab.research.google.com/>) para as nossas modelagens e simulações. Deixo um repositório público onde vários materiais podem ser consultados: [https://github.com/RochaGerd/Chemistry\\_with\\_Python](https://github.com/RochaGerd/Chemistry_with_Python).

### References

- [1]. Clary DC. Quantum chemistry of complex systems. *Science* (80- ). 2006;314(5797):265-266. doi:10.1126/science.1133434
- [2]. VandeVondele J, Borštnik U, Hutter J. Linear Scaling Self-Consistent Field Calculations with Millions of Atoms in the Condensed Phase. *J Chem Theory Comput*. 2012;8(10):3565-3573. doi:10.1021/ct200897x
- [3]. Anisimov VM, Bliznyuk AA. Charge transfer effects in the GroEL-GroES chaperonin tetramer in solution. *J Phys Chem B*. 2012;116(22):6261-6268. doi:10.1021/jp211385e
- [4]. Urquiza-Carvalho GA, Fragoso WD, Rocha GB. Assessment of semiempirical enthalpy of formation in solution as an effective energy function to discriminate native-like structures in protein decoy sets. *J Comput Chem*. 2016;37(21):1962-1972. doi:10.1002/jcc.24415
- [5]. Fukushima K, Wada M, Sakurai M. An insight into the general relationship between the three dimensional structures of enzymes and their electronic wave functions: Implication for the prediction of functional sites of enzymes. *Proteins Struct Funct Bioinforma*. 2008;71(4):1940-1954. doi:10.1002/prot.21865
- [6]. Stewart JJP. Application of the PM6 method to modeling proteins. *J Mol Model*. 2009;15(7):765-805. doi:10.1007/s00894-008-0420-y
- [7]. Melo MCR, Bernardi RC, Rudack T, et al. NAMD goes quantum: an integrative suite for hybrid simulations. *Nat Methods*. 2018;15(5):351-354. doi:10.1038/nmeth.4638
- [8]. Grillo IB, Urquiza-Carvalho GA, Rocha GB. Quantum chemical descriptors based on semiempirical methods for large biomolecules. *J Chem Phys*. 2023;158(20). doi:10.1063/5.0132687
- [9]. Rocha-Santos A, Chaves EJF, Grillo IB, de Freitas AS, Araújo DAM, Rocha GB. Thermochemical and Quantum Descriptor Calculations for Gaining Insight into Ricin Toxin A (RTA) Inhibitors. *ACS Omega*. 2021;6(13):8764-8777. doi:10.1021/acsomega.0c02588
- [10]. Grillo IB, Urquiza-Carvalho GA, Bachega JFR, Rocha GB. Elucidating Enzymatic Catalysis Using Fast Quantum Chemical Descriptors. *J Chem Inf Model*. 2020;60(2):578-591. doi:10.1021/acs.jcim.9b00860
- [11]. Grillo IB, Urquiza-Carvalho GA, Chaves EJF, Rocha GB. Semiempirical methods do Fukui functions: Unlocking a modeling framework for biosystems. *J Comput Chem*. January 2020;jcc.26148. doi:10.1002/jcc.26148
- [12]. Grillo IB, Urquiza-Carvalho GA, Rocha GB. PRIMoRDIA: A Software to Explore Reactivity and Electronic Structure in Large Biomolecules. *J Chem Inf Model*. 2020;60(12):5885-5890. doi:10.1021/acs.jcim.0c00655

## Estudo da complexação de derivados da 2-oxazolina com íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) através de parâmetros termodinâmicos e interações não covalentes

Celso D. Lourenço Junior<sup>1</sup>, Ricardo Vessecchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Química Teórica e Computacional, Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil;

celso12fev@usp.br

### Introdução

As oxazolinias representam uma importante classe de compostos heterocíclicos, a qual possui ampla utilização em síntese orgânica como grupos protetores e em catálises assimétricas. [1,2] Esses compostos também possuem aplicação em química de produtos naturais, sendo identificadas em estruturas de moléculas bioativas e podem ser polimerizadas para a formação de compostos de interesse biomédico. [3]

O estudo da complexação com metais permite fornecer dados das interações, os quais são essenciais para o *design* de novos fármacos, catalisadores e estudos de espectrometria de massas por técnicas brandas. [4]

Dentro desse contexto, o emprego da química computacional pode auxiliar na compreensão da estrutura do complexo, além de fornecer dados importantes acerca da afinidade com o metal de complexação, assim como a força e a natureza dessas interações. [4]

Neste trabalho, a complexação de derivados de 2-oxazolinias, Figura 1, foi investigada através de interação com cátion sódio,  $\text{Na}^+$ , avaliando-se a influência da presença de diferentes grupos substituintes no anel oxazólico.

nitrogênio possui maior significância na complexação, representada pelo aumento dos valores de AC em cerca de 19 kcal.mol<sup>-1</sup> ao substituir o benzeno pela piridina, como demonstrado na Tabela 1.

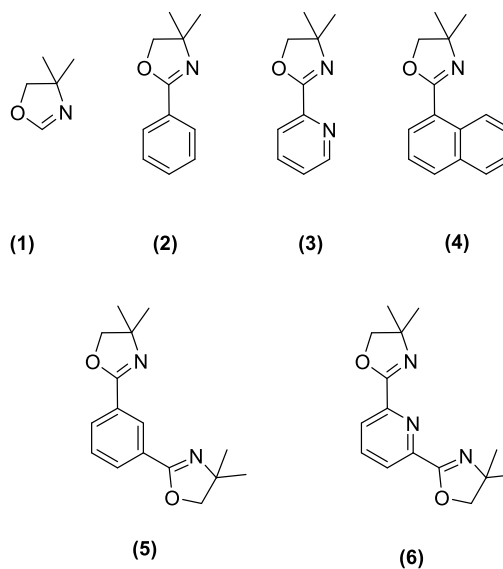


Figura 1. Derivados de 2-oxazolinias estudados.

### Detalhes computacionais

A complexação foi estudada para as moléculas apresentadas na Figura 1. As estruturas foram otimizadas considerando diferentes sítios de complexação e todas as energias foram calculadas no programa Gaussian 03 [5] utilizando o modelo B3LYP/6-311++G(d,p), [6-8] o qual foi determinado através de testes críticos para os sistemas referências isoxazol e 1,3-oxazol. As geometrias otimizadas e frequências vibracionais harmônicas foram visualizadas através do Gaussview [9]

O fenômeno de cationização foi investigado termodinamicamente pela afinidade catiônica, AC, obtida através do negativo da entalpia da reação  $\text{Na}^+ + \text{M} \rightarrow [\text{M}+\text{Na}]^+$ ; e eletronicamente por intermédio de cálculos de interações não covalentes (NCI).[10]

As interações NCI foram calculadas com auxílio do NCIPLOT 4.0 [11,12] e as superfícies moleculares visualizadas no VMD. [13]

### Resultados e discussões

O produto de complexação mais estável para todos os compostos avaliados é aquele em que o cátion interage com o átomo de nitrogênio, em função da maior disponibilidade do par de elétrons isolados do nitrogênio frente ao oxigênio. Além disso, é possível observar que a presença de anéis aromáticos, como naftaleno e benzeno influenciam na complexação, aumentando os valores para as AC.

Apesar desse efeito, a presença de adicionais átomos de

Tabela 1. Afinidade catiônica, AC, calculadas para os derivados de 2-oxazolina em B3LYP/6-311++G(d,p).

| Composto      | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| AC (kcal/mol) | 33,14 | 37,14 | 56,11 | 42,23 | 48,15 | 73,64 |

Estruturalmente, os compostos (3) e (6) apresentam coplanaridade entre os anéis oxazólicos e a piridina, com o íon sódio situado no mesmo plano dos anéis. Diferentemente, os derivados (2), (4) e (5), apresentam uma rotação do anel oxazólico em relação ao substituinte, estando o  $\text{Na}^+$  posicionado no mesmo plano desse anel, conforme apresentado na Figura 2.

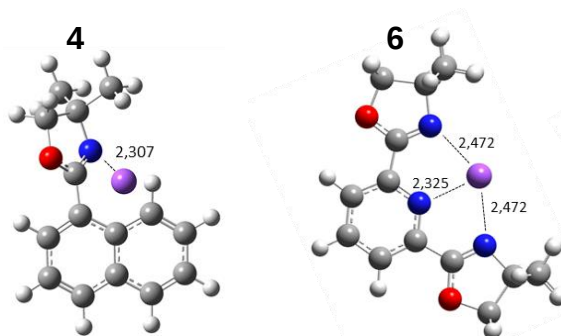


Figura 2. Geometrias de equilíbrio para os complexos dos compostos (4) e (6) com  $\text{Na}^+$ . Valores da distância entre o cátion e os átomos de nitrogênio em ângstroms.

O estudo de interações não covalentes, relevou, de forma qualitativa, que as interações entre o íon sódio e o anel benzênico e o naftaleno para os compostos complexados (2) e (4), respectivamente, são mais fracas e deslocalizadas, enquanto que a interação entre o íon e os átomos de nitrogênio oxazólicos são mais fortes e localizadas. Diferentemente, para o composto (3) as interações mais representativas são todas localizadas, em função de serem, em maior parte, representadas por interações com átomos de nitrogênio.

A Figura 3 exemplifica a tendência observada, demonstrando a diferença no perfil de interações para os compostos (5) e (6). Conforme pode ser notado, em virtude da presença do nitrogênio da piridina no composto (5), existe uma interação mais forte entre o sódio e esse átomo, representada pela coloração azulada na superfície. De forma distinta, para o complexo derivado do composto (5), as interações são mais difusas e apresentam coloração esverdeada, revelando uma natureza mais branda das mesmas.[10]

Portanto, segundo os dados apresentados, a complexação com íon sódio dos derivados estudados pode ser afetada por substituintes, de forma que, anéis ricos em elétrons como o benzeno e naftaleno aumentam a afinidade pelo cátion. Apesar disso, átomos com pares de elétrons livres como o nitrogênio, contribuem de forma mais significativa na termoquímica de complexação, assim como na natureza das interações envolvidas.

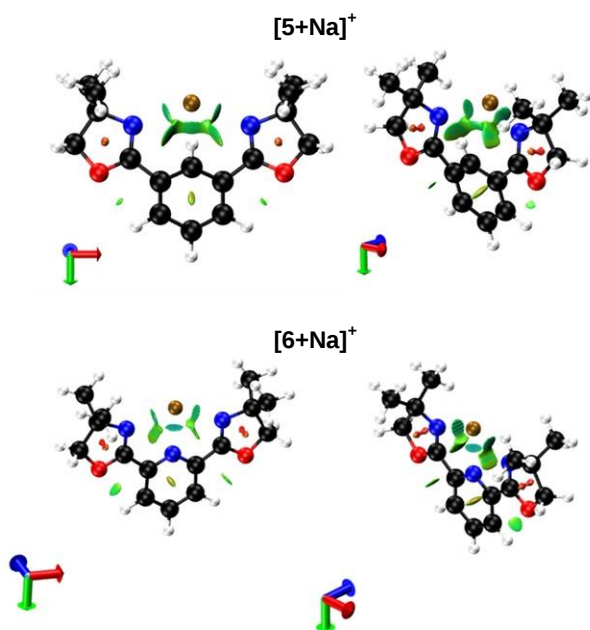


Figura 3. Superfícies de interações não covalentes para os compostos (5) e (6) após a complexação com íon sódio. Legenda para a estrutura molecular, em preto: átomos de carbono, em azul: átomos de nitrogênio, em vermelho: átomos de oxigênio, em branco: átomos de hidrogênio, em marrom: átomos de sódio. Na superfície molecular, as forças das interações seguem a escala de cor: azul>verde>vermelho.

## Referências

[1] Meyers, A. I., et al. 1974. Oxazolines. XI. Synthesis of functionalized aromatic and aliphatic acids. Useful protecting group for carboxylic acids

against Grignard and hydride reagents. *The Journal of Organic Chemistry*. 39(18): 2787-2793.

[2] Hargaden, Grainne C., and Patrick J. Guiry 2009. Recent applications of oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis. *Chemical reviews*. 109(6): 2505-2550.

[3] Adams, Nico, and Ulrich S. Schubert. 2007. Poly (2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts. *Advanced drug delivery reviews*. 59(15): 1504-1520.

[4] Vessecchi, Ricardo, et al. 2008. Aplicação da química quântica computacional no estudo de processos químicos envolvidos em espectrometria de massas. *Química Nova*. 31: 840-853.

[5] Frisch, M.J. et al. Gaussian 03, 2004.

[6] Curtiss, Larry A., Krishnan Raghavachari, and John A. Pople. 1993. Gaussian-2 theory using reduced Møller-Plesset orders. *The Journal of chemical physics*. 98(2): 1293-1298.

[7] Becke, A. D. 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*. 98: 5648-5652.

[8] Clark, Timothy, et al. 1983. Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F. *Journal of Computational Chemistry*. 4(3): 294-301.

[9] R. Dennington, T. Keith and J. Millam. *GaussView 4.1*, Semichem, Inc., 2007.

[10] Johnson, E. R. et al. 2010. Revealing Noncovalent Interactions", *Journal American Chemical Society* 132 , 6498

[11] Boto, Roberto, et al. 2020. NCIPLOT4: A new step towards a fast quantification of noncovalent interactions.

[12] Contreras-García, Julia, et al. 2011. NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions. *Journal of chemical theory and computation*. 7(3): 625-632.

[13] Humphrey, William, Andrew Dalke, and Klaus Schulten. 1996. VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*. 14(1): 33-38.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP pelo apoio (Proc. FAPESP: 2014/23604-1 e 20/02207-5).

## Estudo computacional das interações entre ATMP e nanopartículas de prata: uma abordagem integrada via DFT e CREST/GFN1-xTB para investigação da atividade SERS

Edgard Flauzino<sup>1</sup>, Miguel Angelo Fonseca de Souza<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Laboratório de Química Computacional, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

<sup>1</sup>edgard.flauzino.464@ufrn.edu.br (Corresponding Author)

### Introdução

O uso da técnica SERS (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy) é empregada para detecção de compostos em baixas concentrações. Nanopartículas metálicas podem ser empregadas para tal [1], como no monitoramento da concentração do ácido aminotris(metilenofosfônico) (ATMP), um importante agente quelante utilizado em diversos processos industriais. Dessa forma, o entendimento do fenômeno que leva a atividade SERS é de suma importância para empregabilidade de tal técnica e desenvolvimento de compostos com propriedades semelhantes.

### Detalhes Computacionais

As superfícies das nanopartículas de prata (AgNPs), utilizadas no experimento, são revestidas de ânion citrato (CA) como agente estabilizante, portanto espera-se que o espectro SERS efetivo somente será observado se o ATMP tiver maior afinidade com a NP do que o CA. O ATMP possui seis prótons ionizáveis [2], enquanto o CA possui quatro [3]. As moléculas de ATMP foram modeladas na forma *zwitteriônica* devido a basicidade do grupo amino e sua estabilidade na forma de *zwitterion* [4]. Para modelar as AgNPs, um cluster de vinte átomos de Ag (Ag<sub>20</sub>) foi considerado, cuja estrutura foi obtida de Moore *et al* [5]. Os complexos estudados foram CA<sup>x-</sup>...Ag<sub>20</sub> e ATMP<sup>y-</sup>...Ag<sub>20</sub> (com x=1, 2; e y=2,3 e 4).

O programa CREST (versão 3.0) [6,7], com o método GFN1-xTB [8] em conjunto com simulações meta-dinâmicas, foi empregado para explorar a superfície de energia potencial das estruturas das espécies. Os cálculos foram realizados com solvente implícito (água) através do modelo de solvatação contínua ALPB [9]. Também foram realizados cálculos envolvendo solvatação explícita construindo os complexos ATMP<sup>y-</sup>...Ag<sub>20</sub>...6(H<sub>2</sub>O) utilizando a extensão QCG (quantum cluster growth) do CREST. Em todos os cálculos envolvendo as nanopartículas de prata a amostragem especializada de complexos e agregados não covalentes (nci) do CREST foi aplicada para encontrar os melhores conformêros de Ag<sub>20</sub> e dos agregados CA<sup>x-</sup>...Ag<sub>20</sub>, ATMP<sup>y-</sup>...Ag<sub>20</sub> e ATMP<sup>y-</sup>...Ag<sub>20</sub>...6(H<sub>2</sub>O).

A partir dos melhores conformêros obtidos pelo CREST realizou-se otimizações a partir da DFT utilizando o funcional corrigido de longo alcance  $\omega$ B97X-D [10]. O conjunto de base LanL2DZ [11] foi utilizado para os átomos de Ag, para os ânions foram utilizados os conjuntos de base cc-pVDZ [12] (C, N e H para o ATMP; e H para o CA) e *aug*-cc-pVDZ (P e O para o ATMP; e O para o CA). Incluímos as funções de base difusas apenas para os átomos de O e P para obtermos uma boa relação entre custo computacional e uma descrição adequada dos ânions de ATMP e CA. O modelo de solvatação implícita PCM foi usado para contabilizar os efeitos de solvatação

da água. Todas as espécies estudadas possuem camada fechada (com multiplicidade de estado singleto). Cálculos da matriz hessiana foram realizados nos pontos estacionários para garantir a ausência de frequência imaginária para as estruturas de mínimo de energia. Por fim, os espectros Raman foram computados e comparados com o espectro SERS experimental. Todos os cálculos DFT foram realizados utilizando o programa Gaussian (versão 16) [13] com seu critério padrão.

### Resultados e Discussões

A *energia de Gibbs* da interação ( $\Delta G_b$ ) entre as espécies CA<sup>x-</sup> e ATMP<sup>y-</sup> com a AgNP foram calculadas usando a equação  $\Delta G_b = G_{i...Ag_{20}} - (G_{Ag_{20}} + G_i)$ , sendo  $G_i$  a *energia livre de Gibbs* para a espécie  $i$ . Os valores de  $\Delta G_b$  podem indicar a capacidade das moléculas de ATMP substituir as de CA na superfície da NP. Pela Tabela 1 as interações entre os ATMP<sup>y-</sup> com a superfície do cluster de Ag são termodinamicamente (guiados pela entalpia) mais favoráveis do que aquelas computadas para os CA<sup>x-</sup>. A tendência observada para os valores de  $\Delta G_b$  em favor das interações das espécies ATMP<sup>y-</sup> com a superfície metálica pode ser explicada pelo aumento das interações Ag...O(H).

Tabela 1. Valores termoquímicos computados para os complexos.

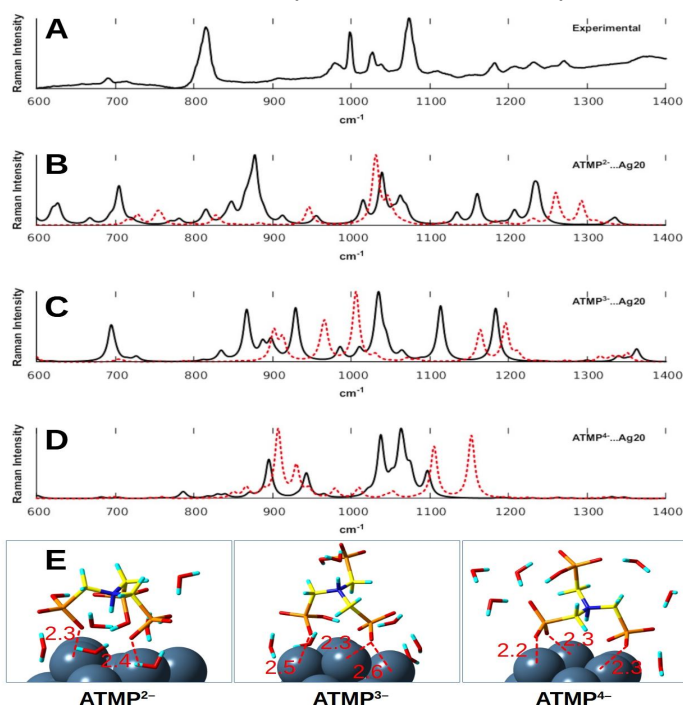
| Complexos                              | $\Delta G_b$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_b$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) | T $\Delta S_b$ (K kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| CA <sup>-</sup> ...Ag <sub>20</sub>    | -5.9                                   | -20.2                                  | -14.4                                      |
| CA <sup>2-</sup> ...Ag <sub>20</sub>   | -45.6                                  | -60.6                                  | -15.0                                      |
| ATMP <sup>2-</sup> ...Ag <sub>20</sub> | -38.2                                  | -56.8                                  | -18.6                                      |
| ATMP <sup>3-</sup> ...Ag <sub>20</sub> | -67.6                                  | -81.6                                  | -14.0                                      |
| ATMP <sup>4-</sup> ...Ag <sub>20</sub> | -101.5                                 | -116.9                                 | -15.4                                      |

Pela Figura 1 observamos que o aumento da carga negativa das espécies ATMP causa um desvio para comprimentos de onda menores das principais bandas Raman. Para alguns picos esse desvio ocorre concomitantemente com um aumento da intensidade. Desvios para o vermelho nos espectros Raman foram relatados em estudos semelhantes ao efeito da protonação dos fosfonatos [14].

A atividade Raman prevista para as espécies ATMP<sup>y-</sup>...Ag<sub>20</sub>...6(H<sub>2</sub>O) estão ilustradas na Figura 1. Ligações de hidrogênio entre os grupos aniônicos do ATMP e moléculas de água promovem o aumento das distâncias entre os átomos de O do ATMP e Ag do cluster. Isso resulta em um aumento da atividade Raman e desvia (e encurta) as principais bandas para números de onda menores [14]. A proximidade das moléculas de água aos complexos ATMP<sup>y-</sup>...Ag<sub>20</sub> também leva ao surgimento de um acoplamento entre as vibrações do solvente com as vibrações do ATMP, como P-O(H), P=O, P-C e N-C. O

espectro experimental do ATMP adsorvido na superfície das AgNPs mostra uma banda proeminente em 815  $\text{cm}^{-1}$ , que de acordo com nossos cálculos pode ser atribuída ao estiramento P-O(H). Além disso, picos em 999, 1025 e 1077  $\text{cm}^{-1}$  (que podem ser relacionados ao estiramento simétrico das ligações N-C e P=O, e também o balanço da ligação (P)O-H) também apresentam alta intensidade relativa.

Nossos resultados computacionais apresentam boa concordância com os experimentais e consideramos que eles providenciam um melhor entendimento do fenômeno próximo à superfície da NP que leva a atividade SERS. Esperamos que uma melhora da abordagem computacional, como melhora da solvatação explícita em torno dos ânions de ATMP, aumento do cluster de Ag e levar em consideração outros modos de adsorção do ATMP na superfície da NP [15], pode levar a uma melhor concordância entre o espectro simulado e experimental.



**Figura 1.** A - espectro Raman experimental do ATMP; B, C, D - espectro Raman computado para  $\text{ATMP}^y \dots \text{Ag}_{20}$  (linhas sólidas pretas) e  $\text{ATMP}^y \dots \text{Ag}_{20} \dots 6(\text{H}_2\text{O})$  (linhas tracejadas vermelhas),  $y=2, 3$  e 4, respectivamente. E - estruturas de mínimo de energia para  $\text{ATMP}^y \dots \text{Ag}_{20} \dots 6(\text{H}_2\text{O})$ .

## Referências

- [1] Fan M, Andrade GFS, Brolo AG. 2020. A review on recent advances in the applications of surface-enhanced raman scattering in analytical chemistry. *Anal Chim Acta*. 1097:1–29. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.11.049>
- [2] Sawada K., Araki T. et. al. 1987. Complex formation of amino polyphosphonates. 1. Potentiometric and nuclear magnetic resonance studies of nitrilotris(methylenephosphonato) complexes of the alkaline-earth-metal ions. *Inorganic Chemistry*. 26(8):1199–1204. doi:10.1021/ic00255a005.
- [3] Silva A.M.N., Kong X. et. al. 2009. Determination of the pKa value of the hydroxyl group in the  $\alpha$ -hydroxycarboxylates citrate, malate and lactate by  $^{13}\text{C}$  NMR: implications for metal coordination in biological systems. *Biometals*. 22:771–778. DOI: 10.1007/s10534-009-9224-5.
- [4] Henry Adenusi, Andrea Le Donne. et.al. 2020. Ab Initio Molecular Dynamics Study of Phospho-Amino Acid-Based Ionic Liquids: Formation of Zwitterionic Anions in the Presence of Acidic Side Chains, *The Journal of Physical Chemistry B*. 124(10):1955-1964. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b09703.
- [5] J. E. Moore, S. M. Morton. et. al. 2012. *J. Phys. Chem. Lett*. 3:2470–2475. DOI: 10.1021/jz300492p.
- [6] Pracht P., Bohle F. et. al. 2020. Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22, 7169-7192. DOI: 10.1039/C9CP06869D.
- [7] Pracht P., Grimme S. et. al. 2024. CREST — A program for the exploration of low-energy molecular chemical space, *J. Chem. Phys.* 160, 114110. DOI: 10.1063/5.0197592
- [8] Grimme S., Bannwarth C. et. al. 2017. A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Systems Parameterized for All spd-Block Elements ( $Z = 1-86$ ). *J. Chem. Theory Comput.* 13(5):1989-2009. DOI: 10.1021/acs.jctc.7b00118.
- [9] Sebastian E., Marcel S. et. al. 2021. Robust and Efficient Implicit Solvation Model for Fast Semiempirical Methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 17(7):4250-4261 DOI: 10.1021/acs.jctc.1c00471.
- [10] J.-D. Chai, M. Head-Gordon. 2008. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10: 6615-20. DOI: 10.1039/B810189B.
- [11] P. J. Hay, W. R. Wadt. 1985. Ab initio effective core potentials for molecular calculations – potentials for the transition-metal atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.* 82: 270-83. DOI: 10.1063/1.448799.
- [12] T. H. Dunning Jr. 1989. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 90:1007-23. DOI: 10.1063/1.456153.
- [13] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [14] Emonds-Alt G., Mignolet B., et. al. 2019. Understanding chemical interaction between phosphonate-derivative molecules and silver surface cluster in SERS: a combined experimental and computational approach. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 21: 22180-22187. DOI: 10.1039/C9CP01615E.
- [15] Payton J. L., Morton S. M. 2014. A Hybrid Atomistic Electrostatics-Quantum Mechanical Approach for Simulating Surface-Enhanced Raman Scattering. *Accounts of Chemical Research*. 47(1):88-99. DOI: 10.1021/ar400075r.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio técnico do Núcleo Analítico IQ/UFRN e do Núcleo de Computação de Alto Desempenho da UFRN (NPAD/UFRN).

## Investigation of Graphene's mechanical properties via Machine Learning Potentials and *ab initio* data.

F. Hawthorne<sup>1</sup>, C. F. Woellner<sup>1</sup>

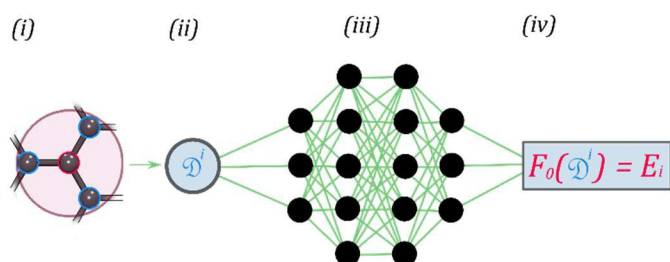
<sup>1</sup>Department of Physics, Federal University of Paraná - UFPR, Curitiba, PR, Brazil

E-mail felipehawthorne@ufpr.br

### Introduction

According to the No Free Lunch theorems for computational optimization [1], improving the accuracy of simulations inevitably demands greater time and computational resources. Molecular Dynamics (MD) is among the most efficient methods for simulating molecules and materials. However, its efficiency often comes at the cost of accuracy, as it relies on parametrized force fields to approximate the potential energy governing the system's interactions over time. To overcome these limitations, a novel approach has emerged: Machine Learning Potentials (MLPs).

MLPs leverage neural networks to predict atomic interactions. By being trained on results from *ab initio* Molecular Dynamics (AIMD) and Density Functional Theory (DFT) calculations, these neural networks can effectively replace traditional force fields in MD simulations [2]. This innovation enables simulations with enhanced accuracy, larger system sizes, and reduced computational costs. Figure 1 illustrates the general workflow for obtaining an MLP.



**Figure 1.** Illustration of the training process starting from the (i) descriptors, where each atom is mapped onto a set of new variables in a symmetrical local space, then (ii) these descriptors are used as input in the neural network, where (iii) each node's parameters are optimized to predict the forces of each atom, that are finally used (iv) in the output of the network to estimate the atom's energy. This is done for all atoms, and the entire ecosystem of neural networks is trained to predict the entire system's energy.

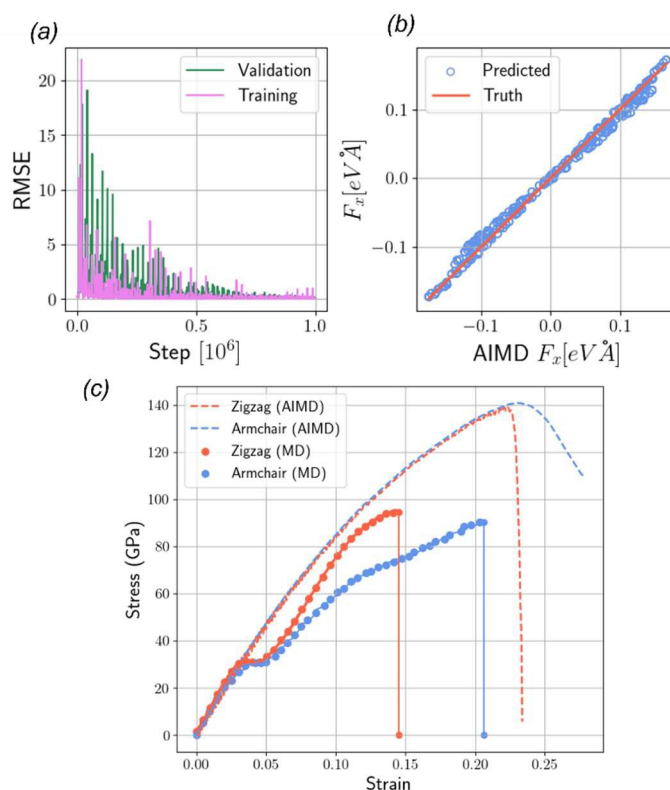
Graphene has been at the forefront of materials science, emerging as a promising alternative for a wide range of applications, including environmental, biomedical, and military uses [3]. However, MD simulations of graphene often rely heavily on specific force fields, leading to the challenge of a "one force field per property" limitation. Our research seeks to address this issue by developing a more versatile force field using a machine learning framework, implemented through the DeepMD software package [4].

### Computational details

We collected a total of 42,100 frames, including data on box size, atomic positions, temperatures, forces, and energy, from simulations of graphene systems of varying sizes, ranging from 2 to 72 carbon atoms, in both zigzag and armchair configurations. Density Functional Theory (DFT) calculations and *ab initio* molecular dynamics simulations (using NVT and NPT ensembles) were conducted with the GPAW library, employing the Local Density Approximation (LDA) functional and a plane wave basis set.

### Results and discussion

After training the MLP to achieve sufficient accuracy, we utilized LAMMPS [5] to calculate the Young's modulus and fracture stress in both the zigzag and armchair directions of a square graphene sheet comprising  $10310 \times 3103$  carbon atoms. Figure 2 presents a comparison of the results obtained from AIMD and MD simulations.



**Figure 1.** (a) Training and validation curves for the MLP. (b) Comparison of forces acting on a graphene structure with 16 carbon atoms, as determined by AIMD (solid line) and the trained force field (scattered points). (c) Stress-strain curves obtained via AIMD for a system of 16 carbon atoms (dashed lines) and via MD using the trained MLP for a system of  $10^3$  carbon atoms. The average Young's modulus measured in both directions was 1.037 GPa for the MD simulations and 1.06 GPa for the AIMD simulations, consistent with values reported in the literature [6, 7].

Our results demonstrate that the force field derived from quantum simulations was able to reproduce a Young's modulus comparable to values reported in the literature and consistent with AIMD results. However, the fracture points, as well as the magnitude of the measured stress, were underestimated. A thorough review of the training data and training parameters could lead to the development of a more robust force field. These findings serve as a foundation for creating a more flexible and precise alternative to the existing options for modeling graphene.

### References

[1] Wolpert DH, Macready WG. 1997. No free lunch theorems for optimization. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 1, 67-82.

- [2] Friederich P, Hase F, et al. 2021. Machine-learned potentials for next-generation matter simulations. *Nature Materials*. 20, 750–761.
- [3] Worku AK, Ayele DW. 2023. Recent advances of graphene-based materials for emerging technologies, *Results in Chemistry*, 5, 100971.
- [4] Wang H, Zhang L, et al. 2018. DeePMD-kit: A deep learning package for many-body potential energy representation and molecular dynamics. *Elsevier Computer Physics Communications*, 228, 178 (2018).
- [5] Plimpton S. 1993. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. *Journal of Computational Physics*, 117, 1–19.
- [6] Memarian F, Fereidoon A, et al. 2015. Graphene Young's modulus: Molecular mechanics and DFT treatments. *Superlattices and Microstructures*, 85, 348-356.
- [7] Cao Q, Geng X, et al. 2018. A Review of Current Development of Graphene Mechanics. *Crystals*, 8(9):357.

### Acknowledgment

The authors would like to thank CNPq for financial support and CCJDR for granting access to the HPC Cluster Coaraci, made available under FAPESP grants 2013/08293-7 and 2019/17874-0.

## Inclusion complexes of cisplatin and its derivatives in $\beta$ -cyclodextrin

L. P. Dos Santos<sup>1</sup>, L. Baptista<sup>2</sup>, L. A. De Souza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Núcleo de Estudos em Química Inorgânica Teórica, Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

<sup>2</sup>Departamento de Química e Ambiental, Faculdade de Tecnologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

E-mail: lisandra.santos@discentes.fat.uerj.br

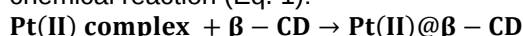
### Introduction

Cisplatin was the first platinum(II) complex to demonstrate antitumor activity and continues to be used today. Despite its significant efficacy, cisplatin is associated with serious side effects. Extensive research has led to synthesizing derivatives such as carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, lobaplatin, and heptaplatin [1]. However, these complexes still carry side effects that limit their clinical applications. A promising approach to mitigate these collateral effects is the encapsulation of these molecules. Cyclodextrins (CDs), cyclic oligosaccharides, are widely used in pharmaceutical formulations [2]. Encapsulation can enhance solubility, reduce toxicity, and, when combined with other techniques, may also facilitate controlled release. Molecular recognition can be assessed using NMR techniques, as evidenced by changes in the chemical shifts of the <sup>1</sup>H nucleus of both the guest and host.

This study aimed to evaluate the molecular stability of inclusion compounds formed with  $\beta$ -CD and the drugs cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, lobaplatin, and heptaplatin through electronic structure calculations using density functional theory (DFT). NMR <sup>1</sup>H shifts were estimated to confirm the inclusion.

### Computational details

Except for cisplatin, the five other complexes were investigated considering two orientations for inclusion within the CD cavity: **(i) Inclusion A** - where the leaving oxygenated ligands are positioned inside the CD cavity and **(ii) Inclusion B** - where the nitrogen ligands are oriented towards the cavity. Total energy and thermodynamic parameters of inclusion were obtained by considering the chemical reaction (Eq. 1):



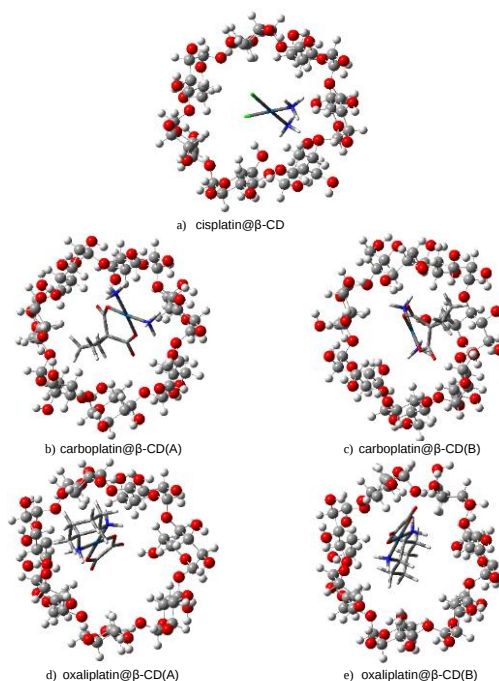
Eq. (1)

All calculations were performed using the M06-2X/LANL2DZ/def2-SVP/PCM(H<sub>2</sub>O) level of theory from the Gaussian 16. The free Gibbs energy of solvation was calculated with the Solvent Model Density (SMD).

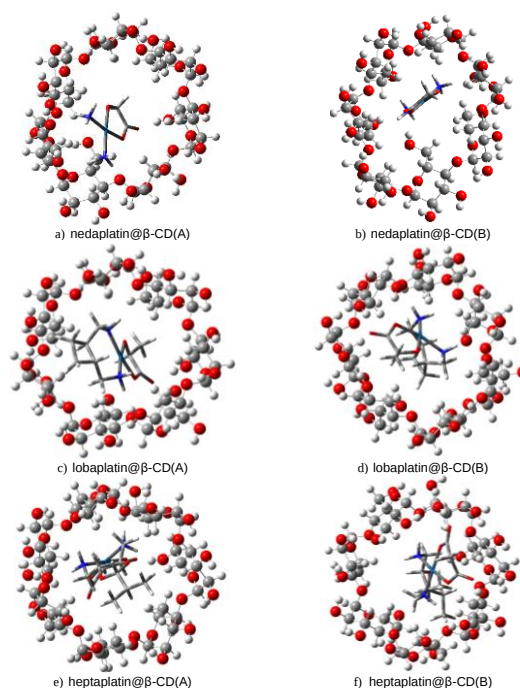
Chemical shifts of <sup>1</sup>H were obtained from the shielding constant calculations to free Pt(II) complexes and their inclusion compounds.

### Results and discussion

Analysis of the optimized geometry revealed a distortion of the host molecule depending on the position of the Pt(II) complex in its cavity. These deformations may be related to the number of hydrogen bonds formed between the ligands of the complexes and the oxygenated groups of the  $\beta$ -CD. Figures 1 and 2 show the optimized geometries of the studied inclusion compounds.



**Figure 1.** Inclusion compounds of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin with  $\beta$ -CD.



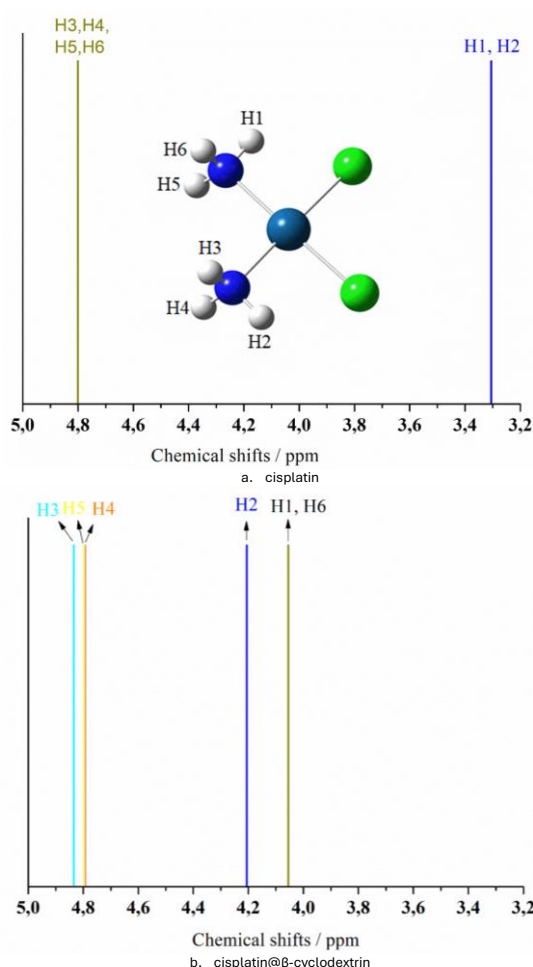
**Figure 2.** Inclusion compounds of nedaplatin, lobaplatin, and heptaplatin with  $\beta$ -CD.

According to the values presented in Table 1, is possible to observe that the implicit solvation model affected the energy of the inclusion systems, decreasing the electronic energy and consequently the Gibbs free energy of formation. The analysis of the Gibbs free energy

of solvation indicated a better interaction between solute and solvent. This result suggests that the solubility of the inclusion compound may be favored when compared to free Pt(II) complexes and  $\beta$ -CD in solution.

**Table 1.** Electronic and thermodynamic parameters for the inclusion complexes studied for both inclusions considered (A/B). All the values are presented in kcal mol<sup>-1</sup>.

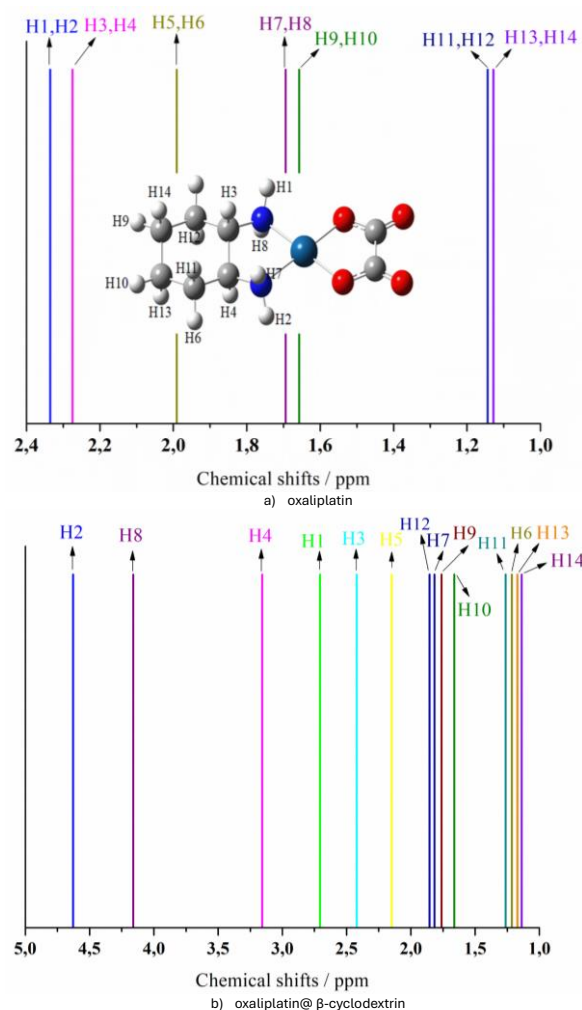
|             | $\Delta E_F^{PCM}$ | $\Delta H_F^{PCM}$ | $\Delta G_F^{PCM}$ | $\Delta G_{solv}^{SMD}$ |
|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Cisplatin   | -27.9              | -25.4              | -8.0               | -86.3                   |
| Carboplatin | -30.7/-37.6        | -28.2/-35.5        | -7.5/-18.0         | -95.6/-94.4             |
| Oxaliplatin | -30.3/-25.2        | -28.7/-23.8        | -14.4/-7.3         | -102.7/-101.1           |
| Nedaplatin  | -35.3/-35.9        | -32.6/-33.8        | -14.3/-15.5        | -92.6/-85.7             |
| Lobaplatin  | -33.2/-29.2        | -31.1/-27.8        | -10.7/-10.1        | -94.6/-91.4             |
| Heptaplatin | -36.2/-42.9        | -34.0/-41.3        | -15.6/-17.5        | -100.6/-99.8            |



**Figure 3.** NMR <sup>1</sup>H shifts of the inclusion compounds of cisplatin and  $\beta$ -cyclodextrin.

<sup>1</sup>H NMR chemical shifts demonstrated two types of H nuclei due to the proximity of two amino with the chloride ligands (Figure 3a). The difference in comparison with experimental results may be associated with the absence of solvent-explicit molecules during the optimization and calculation process. After the inclusion, these <sup>1</sup>H NMR signals were shifted to the low-field region. (Figure 3b). For isolated oxaliplatin, the general behavior of the spectrum is a slight shift to the weak field region but with the same tendency as the experimental results [3]. In the inclusion

geometry, the signs are observed in an expanded range, of 4.7 to 1.5 ppm. A shift to the strong field region is observed, suggesting that these atoms are placed inside the CD cavity and therefore shielded.



**Figure 4.** NMR <sup>1</sup>H shifts of the inclusion compounds of oxaliplatin and  $\beta$ -cyclodextrin.

The results presented indicate that the inclusion of platinum(II) complexes can occur in solution, based on the analyzed electronic and thermodynamic properties. This type of formulation has the potential to enhance the quality of life for patients undergoing antitumor cancer treatment.

## References

- [1] Deng Z., Yao H., Wang Z. et al. 2023. Platinum anticancer drugs: Targeting and delivery. *Comprehensive Inorganic Chemistry III*. 2: 808-846.
- [2] Kali G., Haddadzadegan S., Bernkop-Schnürch A. 2024. Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: New developments, relevant clinical trials, and advanced products. *Carbohydrate Polymers*. 324: 121500.
- [3] Zhang D, Zhang J, Jiang K. et al. 2016. Preparation, characterization and antitumor activity of  $\beta$ -,  $\gamma$ - and HP- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes of oxaliplatin. *Spectrochim. Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 152: 501-8.

## Acknowledgment:

CAPES, FAPERJ, UERJ, PPGQ/UERJ.

## Pairing up for plant protection: An *in silico* look at *R. communis* defensins dimerization

M.A. de Luna Aragão<sup>1,2</sup>, J.P. Bezerra-Neto<sup>2</sup>, A.B. Lemos<sup>2</sup>, S.R.M. Penna<sup>2</sup>, R.L. da Silva<sup>2</sup>,

C.A. Santos-Silva<sup>2</sup>, A.M. Benko-Iseppon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interunit Postgraduate Program in Bioinformatics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte/MG, Brazil

<sup>2</sup>Department of Genetics, Federal University of Pernambuco, Recife/PE, Brazil

E-mail: madsondeluna@ufmg.br

### Introduction

*Ricinus communis* L., from the Euphorbiaceae family, is well-known for its industrial, bioenergy, and medicinal uses [1]. Its seed extracts have been applied for centuries in various cultures for purposes ranging from oral contraceptives to treatments against inflammation and infections [2]. However, the pharmacological potential of *R. communis* remains underexplored, particularly due to limited characterization of its bioactive compounds [2].

Antimicrobial peptides (AMPs) are key elements of plant immunity, defending against pathogens [3]. Defensins, a major class of AMPs, are small, cationic, cysteine-rich peptides that fight bacteria and fungi through nonspecific but effective mechanisms [4]. Their structure includes disulfide bonds, an alpha-helix, and three beta-strands, with a critical gamma-core motif (GXCX3-9C) for antimicrobial activity [4]. While defensins are structurally conserved, their sequence diversity influences their antimicrobial potency and secondary functions, including roles in plant development and detoxification [5]. Their primary mechanism involves disrupting pathogen membranes by interacting with lipid components. Moreover, defensins often form dimers or oligomers, boosting their antimicrobial effectiveness [5].

Despite their potential, no defensins have been characterized in *R. communis*. With the increasing availability of multi-omics data, exploring AMPs, particularly defensins, in this species is crucial. This study used *in silico* methods to mine and characterize defensins from *R. communis* genomic and transcriptomic data.

The findings reported in this study provide insights into the evolution, function, and biotechnological potential of *R. communis* defensins, particularly their dimerization mechanisms, paving the way for future research into defensins and other AMPs.

### Computational details

Plant defensin sequences were retrieved from UniProt [6], InterProScan [7], and Pfam [8] using the keywords "plant defensin" and "gamma-thionin and plant." These sequences were used to mine potential defensins in the *R. communis* genomes via BLAST [9], HMM [10], and REGEX [11], using databases such as Phytozome [1], NCBI [12], and OilPlantDB [13]. Conserved domains were identified with CD-Search [14] and Pfam [8], and signal peptides were predicted and removed using SignalP [15]. Multiple sequence alignments were done with Clustal Omega [16] and refined in Jalview [17], focusing on gamma-thionin domains.

*In silico* physicochemical properties (molecular weight, isoelectric point, aliphatic index, GRAVY score) were calculated with ProtParam [18]. Subcellular localization was predicted using WoLF-PSORT [19], and

antimicrobial and anti-biofilm activities were assessed with CAMPR4 [20] and dPABBs [21]. Structural models of defensin monomers and dimers were predicted using AlphaFold2 [22] and AlphaFold2-multimer [22], respectively, and validated using PROCHECK [23], PROSA [24], and QMEANDisCo [25].

Molecular dynamics (MD) simulations were performed with GROMACS [26] using the GROMOS 53A6 [27] force field. Systems were solvated and ionized to 0.15 M, followed by energy minimization, equilibration, and 200 ns production runs. Analyses included RMSD, RMSF, B-factor, radius of gyration, SASA, electrostatic surface potential, and secondary structure evaluation.

### Results and discussion

In the search for defensin sequences, 4,882 plant defensins were retrieved and used to mine the *R. communis* genome, resulting in five candidate defensins (RcDef1–RcDef5) after redundancy removal. All candidates exhibited a conserved gamma-thionin domain (48–51 residues) and signal peptides (74–79 residues). Multiple sequence alignments identified conserved cysteines crucial for disulfide bonds (C1-C8, C2-C5, C3-C6, C4-C7), as well as serine, glycine, phenylalanine, and asparagine. Alpha-core (GXC(X3-5)C) and gamma-core (GXC(X3-9)C) motifs were conserved across all candidates.

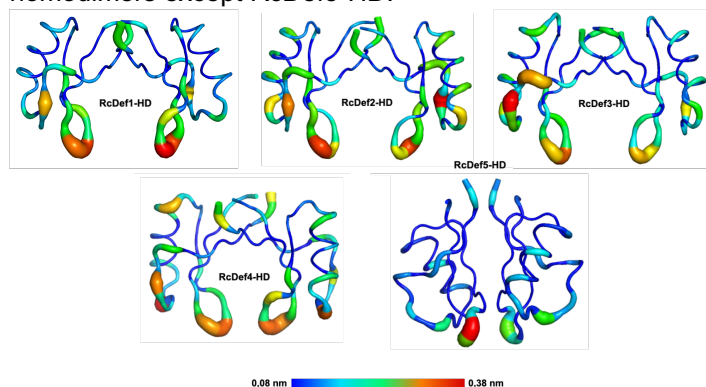
Physicochemical analysis showed that all defensins, except RcDef5 (chloroplast-localized), were extracellular, with cationic charges (+6.5 to +9.1 e), molecular weights (5.3 to 5.7 kDa), and isoelectric points (pI 9.1–9.6). Predicted 3D models of monomers and homodimers had high reliability, with RMSD values of 0.546 Å and 0.367 Å, respectively. The RcDef5-HD homodimer displayed a reversed monomer arrangement, resulting in a higher RMSD (5.532 Å). Monomer dynamics revealed structural convergence after simulation, with RcDef2 and RcDef3 showing transient rearrangements. RcDef3 exhibited a unique RMSF peak between residues 8–12, and RcDef5 showed flexibility from residues 38–43.

Homodimer analysis revealed stable RMSD for RcDef1-HD, RcDef2-HD, and RcDef5-HD, while RcDef3-HD and RcDef4-HD had greater conformational fluctuations. RMSF profiles showed flexibility, especially in the gamma-core domain, with RcDef5-HD displaying pronounced flexibility between residues 38–43, as shown in Figure 1.

Regarding hydrogen bond stability, RcDef5-HD demonstrated the highest number and consistency of intramolecular hydrogen bonds. Compactness and solvent-accessible surface area (SASA) analysis showed RcDef1-HD, RcDef4-HD, and RcDef5-HD were the most compact structures, with RcDef5-HD exhibiting the lowest SASA, indicative of reduced solvent interactions.

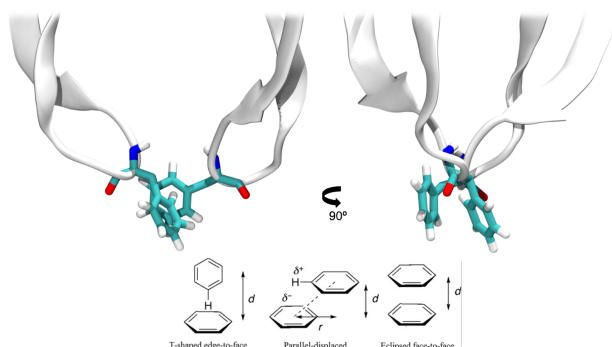
Electrostatic surface analysis revealed uniformly cationic profiles for all homodimers, consistent with their

AMP classification. A grip-like cavity was observed in all homodimers except RcDef5-HD.



**Figure 1.** Degrees of flexibility of defensin homodimers based on the average B-factor values calculated from RMSF sampling.

Cavity formation in the grip-like dimeric arrangement was mediated by  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions among aromatic residues, especially phenylalanine, as shown in Figure 2.



**Figure 2.** Representation of the  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction between the aromatic rings of phenylalanine residues in *R. communis* defensins.

In conclusion, structural stability, hydrogen bonding, and compactness analyses suggest RcDef5-HD possesses unique features that may impact its functional properties compared to the other *R. communis* defensins. The combination of different computational approaches for the analysis of biological data has provided a deeper understanding of *R. communis* defensins, paving the way for future research and applications of these molecules in various fields such as agriculture, medicine, and industry.

## References

- [1] A. P. Chan *et al.*, "Draft genome sequence of the oilseed species *Ricinus communis*," *Nature Biotechnology* 2010 28:9, vol. 28, no. 9, pp. 951–956, Aug. 2010, doi: 10.1038/nbt.1674.
- [2] E. C. Sanford, A. Muntz, and J. P. Craig, "Therapeutic potential of castor oil in managing blepharitis, meibomian gland dysfunction and dry eye," *Clin Exp Optom*, vol. 104, no. 3, pp. 315–322, 2021, doi: 10.1111/CXO.13148.
- [3] L. M. B. Vilela *et al.*, "Approaches for Identification and Validation of Antimicrobial Compounds of Plant Origin: A Long Way from the Field to the Market," *Eco-Friendly Biobased Products Used in Microbial Diseases*, pp. 183–222, Jun. 2022, doi: 10.1201/9781003243700-12.
- [4] C. A. dos Santos-Silva *et al.*, "Plant Antimicrobial Peptides: State of the Art, In Silico Prediction and Perspectives in the Omics Era," *Bioinform Biol Insights*, vol. 14, 2020, doi: 10.1177/1177932220952739.
- [5] X. Gao, J. Ding, C. Liao, J. Xu, X. Liu, and W. Lu, "Defensins: The natural peptide antibiotic," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 179, p. 114008, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.ADDR.2021.114008.
- [6] A. Bateman *et al.*, "UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in

- 2023," *Nucleic Acids Res*, vol. 51, no. D1, pp. D523–D531, Jan. 2023, doi: 10.1093/NAR/GKAC1052.
- [7] E. Quevillon *et al.*, "InterProScan: protein domains identifier," *Nucleic Acids Res*, vol. 33, no. Web Server issue, Jul. 2005, doi: 10.1093/NAR/GKI442.
- [8] R. D. Finn *et al.*, "Pfam: the protein families database," *Nucleic Acids Res*, vol. 42, no. Database issue, Jan. 2014, doi: 10.1093/NAR/GKT1223.
- [9] A. Al-Fatlawi, M. Menzel, and M. Schroeder, "Is Protein BLAST a thing of the past?," *Nature Communications* 2023 14:1, vol. 14, no. 1, pp. 1–3, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41467-023-44082-5.
- [10] A. Prakash, M. Jeffries, A. Bateman, and R. D. Finn, "The HMMER Web Server for Protein Sequence Similarity Search," *Curr Protoc Bioinformatics*, vol. 60, no. 1, pp. 3.15.1-3.15.23, Dec. 2017, doi: 10.1002/CPBI.40.
- [11] M. Mulder and G. S. Nezlek, "Creating protein sequence patterns using efficient regular expressions in bioinformatics research," *Proceedings of the International Conference on Information Technology Interfaces, ITI*, pp. 207–212, 2006, doi: 10.1109/ITI.2006.1708479.
- [12] J. Lu *et al.*, "A Chromosome-level Genome Assembly of Wild Castor Provides New Insights into its Adaptive Evolution in Tropical Desert," *Genomics Proteomics Bioinformatics*, vol. 20, no. 1, pp. 42–59, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.GPB.2021.04.003.
- [13] W. Xu *et al.*, "Genomic insights into the origin, domestication and genetic basis of agronomic traits of castor bean," *Genome Biology* 2021 22:1, vol. 22, no. 1, pp. 1–27, Apr. 2021, doi: 10.1186/S13059-021-02333-Y.
- [14] A. Marchler-Bauer and S. H. Bryant, "CD-Search: protein domain annotations on the fly," *Nucleic Acids Res*, vol. 32, no. Web Server issue, p. W327, Jul. 2004, doi: 10.1093/NAR/GKH454.
- [15] F. Teufel *et al.*, "SignalP 6.0 predicts all five types of signal peptides using protein language models," *Nat Biotechnol*, vol. 40, no. 7, p. 1023, Jul. 2022, doi: 10.1038/S41587-021-01156-3.
- [16] G. P. Rédei, "CLUSTALW: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice," *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*, pp. 376–377, 2008, doi: 10.1007/978-1-4020-6754-9\_3188.
- [17] J. B. Procter *et al.*, "Alignment of Biological Sequences with Jalview," *Methods Mol Biol*, vol. 2231, p. 203, Jan. 2021, doi: 10.1007/978-1-0716-1036-7\_13.
- [18] E. Gasteiger *et al.*, "Protein Identification and Analysis Tools on the ExPASy Server," *The Proteomics Protocols Handbook*, pp. 571–607, 2005, doi: 10.1385/1-59259-890-0:571.
- [19] P. Horton *et al.*, "WoLF PSORT: protein localization predictor," *Nucleic Acids Res*, vol. 35, no. suppl\_2, pp. W585–W587, Jul. 2007, doi: 10.1093/NAR/GKM259.
- [20] U. Gawde *et al.*, "CAMPR4: a database of natural and synthetic antimicrobial peptides," *Nucleic Acids Res*, vol. 51, no. D1, p. D377, Jan. 2023, doi: 10.1093/NAR/GKAC933.
- [21] A. Sharma, P. Gupta, R. Kumar, and A. Bhardwaj, "dPABBs: A Novel in silico Approach for Predicting and Designing Anti-biofilm Peptides," *Scientific Reports* 2016 6:1, vol. 6, no. 1, pp. 1–13, Feb. 2016, doi: 10.1038/srep21839.
- [22] M. Mirdita, K. Schütze, Y. Moriwaki, L. Heo, S. Ovchinnikov, and M. Steinegger, "ColabFold - Making protein folding accessible to all," *bioRxiv*, p. 2021.08.15.456425, Oct. 2021, doi: 10.1101/2021.08.15.456425.
- [23] R. A. Laskowski, M. W. MacArthur, and J. M. Thornton, "PROCHECK: validation of protein-structure coordinates," pp. 684–687, Apr. 2012, doi: 10.1107/97809553602060000882.
- [24] M. Wiederstein and M. J. Sippl, "ProSA-web: interactive web service for the recognition of errors in three-dimensional structures of proteins," *Nucleic Acids Res*, vol. 35, no. Web Server issue, Jul. 2007, doi: 10.1093/NAR/GKM290.
- [25] G. Studer, C. Rempfer, A. M. Waterhouse, R. Gummienny, J. Haas, and T. Schwede, "QMEANDisCo-distance constraints applied on model quality estimation," *Bioinformatics*, vol. 36, no. 6, pp. 1765–1771, 2020, doi: 10.1093/BIOINFORMATICS/BT2828.
- [26] M. J. Abraham *et al.*, "GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers," *SoftwareX*, vol. 1–2, pp. 19–25, Sep. 2015, doi: 10.1016/J.SOFTX.2015.06.001.
- [27] C. Oostenbrink, T. A. Soares, N. F. A. van der Vegt, and W. F. van Gunsteren, "Validation of the 53A6 GROMOS force field," *European Biophysics Journal*, vol. 34, no. 4, pp. 273–284, Jun. 2005, doi: 10.1007/s00249-004-0448-6.

## Acknowledgment

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and the Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC) for providing access to the Santos Dumont (SDUMONT) supercomputer.

## Investigating the Electronic properties of Strained Biphenylene-based Structures (a DFT and DFTB study)

M. A. Ferreira<sup>1</sup>, C. F. Woellner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Physics Department, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil; <sup>2</sup> Physics Department, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

marcelo.alves@ufpr.br

### Introduction

Because of its unique and desirable mechanical and electronic properties, the synthetization and detailed study of graphene has led the community into a quest for planar  $sp^2$ -hybridized carbon allotropes [1]. Though their properties are greatly desired, their synthesis remains challenging.

One such example is the Biphenylene Network (BPN), an  $sp^2$ -hybridized bidimensional material made up of 4,6 and 8-membered rings, first envisioned by Lothrop in 1941 [2]. This material was first synthesized in 2021 by a process of HF-zipping [1], once again sparking interest in the study of its properties.

This work focuses on the mechanical deformation of this material as well as its nanotube counterparts, and the analysis of its impacts on its electronic properties using both DFT and DFTB methods.

### Computational details

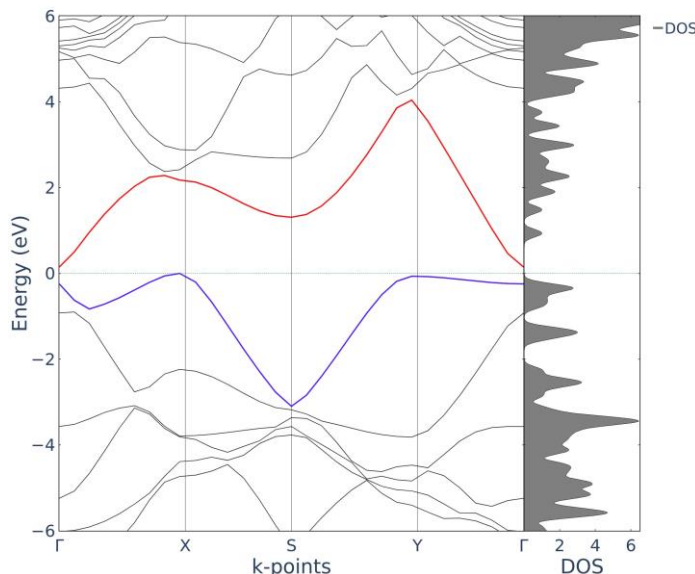
For the computational study both DFT and DFTB analyses were performed. For the DFT section calculations were performed using the CASTEP [3] software in the ultra-fine presets and the functional used was the Perdew-Burke-Erzerhof in the Generalized Gradient Approximation (PBE-GGA). The DFTB calculations were performed through the DFTB+ [4] software and the method used was the Self Consistent redistribution of Mulliken charges (SCC-DFTB). For the calculations of band structure, in both cases a  $\Gamma$ -centered sampling was generated using the Monkhorst-pack scheme [5] over the Brillouin zone.

The mechanical deformation was performed through the increase of the lattice parameters in the geometry of the material and a subsequent geometry optimization with the increased parameter treated as fixed so a stretched cell could be obtained.

### Results and discussion

With both methods, the relaxed geometry for all BPN-based structures was characterized as metallic due to presence of occupied states in its Fermi-level. The band structure was obtained for the 2D counterparts of the BPN and the presence of a Dirac Point was detected for the results obtained by both DFT and DFTB methods, differing only on its location in the Brillouin zone high symmetry path.

The mechanical deformation of the 2D material was observed to induce the transition from metal into a semiconducting state when applied in the zigzag direction as observed in Figure 1, while the material maintained its metallic nature when stretched in the armchair direction. Such behavior was observed for both DFT and DFTB methods and entails the possibility of use as nano sensors and other such devices.



**Figure 1.** Band structure and Density of States (DOS) of the BPN 2D sheet with 10% increase in its zigzag direction. As we can observe, an energy gap emerges in its fermi level resulting in a metal to semiconductor transition.

The deformation of the nanotubes was not observed to induce such transitions, resulting in the maintenance of its metallic nature. This is also useful in the use of such structures in nanostructured devices which require conductivity when submitted to mechanical deformations.

### References

- [1] Fan Q, Yan L, Tripp MW. 2021. Biphenylene Network: A nonbenzenoid carbon allotrope. *Science*. 372: 852-856.
- [2] Lothrop WC. 1941. Biphenylene. *Journal of the American Chemical Society*. 63: 1187-1191.
- [3] Clark S, Segall M, Pickard C. et al. 2005. First principles methods using CASTEP. *Zeitschrift für Kristallographie – Crystalline Materials*. 220 (5-6).
- [4] Hourahine B, Aradi B, Blum V. et al. 2020. DFTB+, a software package for efficient approximate density functional theory based atomistic simulations. *The Journal of Chemical Physics*. 152: 124101.
- [5] Monkhorst HJ, Pack JD. 1976. Special points for Brillouin-zone integrations. *Physical Review B*. 13:5188.

### Acknowledgment

We would like to thank the Federal University of Paraná as well as CNPq for the financial and institutional support as well as the University of Campinas and the Center for Computing in Engineering and Sciences (CCES) for the computational support.

## Estrutura Eletrônica e Espectros de Absorção de Raios-X dos Ortovanadatos de Alta Entropia Y(Eu,Yb,Gd)VO<sub>4</sub>

M. F. Ribeiro<sup>1</sup>, G.A. Fabre<sup>1</sup>, R. J. O. Mossaneck<sup>1</sup>, M. Abbate<sup>1</sup>, D.V.N. dos Santos<sup>2</sup>, J. K. Cezar<sup>3</sup>, T. R. C. da Rocha<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil. <sup>2</sup>Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil. <sup>3</sup>Laboratório Nacional de Luz Síncrotron, Campinas, Brasil

matheus.ribeiro@ufpr.br

### Introduction

Os chamados materiais de alta entropia (HE), caracterizados por uma grande entropia configuracional, tem chamado atenção por fornecerem uma plataforma vantajosa para tecnologias de baterias, adsorção de gases e energia renovável<sup>[1]</sup>. Considerando a necessidade urgente de buscar alternativas ambientalmente sustentáveis para a produção e armazenamento de energia, o entendimento mais profundo das origens físicas das propriedades destes materiais faz-se necessário.

Estudamos uma série de materiais com crescente grau de complexidade, partindo do ortovanadato de ítrio YVO<sub>4</sub> e progressivamente realizando dopagens de 20% com Eu, Yb e Gd até obtermos o material de alta entropia Y<sub>0.4</sub>Eu<sub>0.2</sub>Yb<sub>0.2</sub>Gd<sub>0.2</sub>VO<sub>4</sub>. Para medir a influência de covalência entre o oxigênio, o metal de transição e as terras raras, realizamos análises de absorção de raios-X (XAS) na borda K do oxigênio assim como nas bordas M<sub>4</sub> e M<sub>5</sub> das terras raras. Os espectros de XAS para o oxigênio também foram obtidos através de cálculos de teoria do funcional densidade (DFT) para os materiais YVO<sub>4</sub> e Y<sub>0.8</sub>Eu<sub>0.2</sub>VO<sub>4</sub>.

### Computational details

Utilizando o código WIEN2K<sup>[2]</sup>, baseado no método de ondas planas linearizadas + orbitais locais LAPW+*lo*, foram simulados os materiais YVO<sub>4</sub> (YVO) e Y<sub>0.8</sub>Eu<sub>0.2</sub>VO<sub>4</sub> (YEVO) utilizando para tal uma célula contendo 4 e 16 átomos respectivamente, com uma dopagem de 25% de Eu sendo considerada por motivos de custo computacional. Não espera-se que a diferença de 5% em relação ao material real tenha diferenças significativas. A integração na primeira zona de Brillouin foi realizada considerando uma diferença de  $\Delta k = 0.1$  entre pontos *k* adjacentes. Foi adotado o critério de convergência padrão de  $R_{mt}K_{max} = 7$ , em que  $R_{mt}$  indica o raio da menor *muffin-tin* e  $K_{max}$  a magnitude do maior vetor *K* considerado. O potencial de troca e correlação utilizado foi o PBEsol [3], um potencial do tipo gradiente generalizado (GGA) adequado para tratar sólidos. As células unitárias foram relaxadas de modo a obter as posições ótimas de cada átomo, com um fator de convergência de 0.5 mRy/a.u. entre as forças interatômicas.

### Results and discussion

A densidade de estados total (DOS) e projetada nos orbitais atômicas de valência (PDOS) foi obtida para os materiais YVO e YEVO (figura 1). Para o ortovanadato de ítrio puro, pudemos observar um *gap* da ordem de 3.6 eV, compatível com o experimentalmente reportado de 3.8 eV<sup>[4]</sup>. Há covalência significativa entre V e O, e em menor grau entre Y e O, o que pode ser inferido a partir da

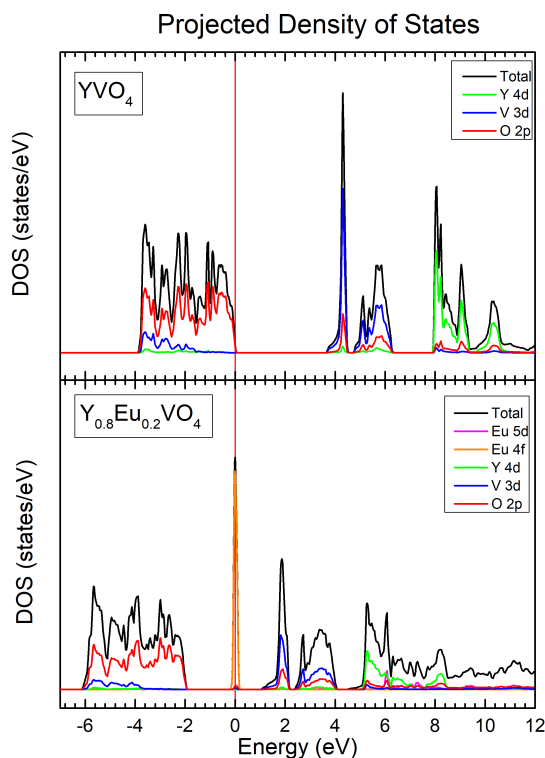


Figure 1: Densidades de estados projetadas (PDOS) obtidas para YVO<sub>4</sub> e Y<sub>0.8</sub>Eu<sub>0.2</sub>VO<sub>4</sub>.

sobreposição de estruturas com caráter de valência associados a cada átomo em um mesmo intervalo de energia, sendo isso uma característica esperada de um material fortemente correlacionado. Ao realizar a dopagem com Eu, podemos observar que as estruturas do composto original se mantem basicamente inalteradas, mas aparece um conjunto de estados muito localizados no nível de Fermi, associados aos níveis 4f da terra rara. Uma vez que estes não apresentam qualquer sobreposição com as estruturas dos outros átomos, pode-se inferir que o Eu não interage significativamente com os outros átomos. O efeito da dopagem torna-se portanto a diminuição do *gap*, permitindo algumas transições interatômicas que emitem no visível, característica conhecida desse material [4].

A partir da densidade de estados calculada, foram determinados os espectros de XAS para a borda K do oxigênio, correspondendo à excitação de elétrons 1s, para ambos os materiais (figura 2). Uma vez que esses espectros também carregam consigo a informação de covalência, é esperado que a sua forma não sofra grande alteração entre os dois materiais já que os estados da terra rara não se ligam fortemente aos do oxigênio. Isso pode ser verificado tanto nas curvas calculadas quanto nos espectros experimentalmente determinados. Estes foram obtidos na linha IPE do Laboratório Nacional de Luz

Síncrotron (LNLS) – Sirius, sendo medidos também os materiais de maior entropia na série em questão. Analisando-se a série inteira, observamos que esse perfil se mantém para as dopagens subsequentes com outras terras raras, o que permite inferir que os níveis associados a estas também são altamente localizados e não possuem covalência significativa com os níveis de O, de modo que não refletem nos espectros observados.

Podemos concluir portanto que o aumento da entropia configuracional na série de ortovanadatos é responsável por permitir transições óticas na faixa do visível através da inserção de níveis localizados 4f associados às terras raras no nível de Fermi. Estes por sua vez não interagem com as outras estruturas, de modo que há baixa covalência observada entre as terras raras e os demais átomos em cada material mesmo em regime de alta entropia.

## References

- [1] Ma, Yanjiao et al. High-entropy energy materials: challenges and new opportunities. *Energy & Environmental Science*, v. 14, n. 5, p. 2883-2905, 2021.
- [2] Blaha, P., Schwarz, K., Madsen, G. K., Kvasnicka, D., & Luitz, J. (2001). *wien2k. An augmented plane wave+ local orbitals program for calculating crystal properties*, 60(1).
- [3] Perdew, John P., et al. "Restoring the density-gradient expansion for exchange in solids and surfaces." *Physical review letters* 100.13 (2008): 136406.
- [4] Panchal, V., et al. "The electronic structure of zircon-type orthovanadates: Effects of high-pressure and cation substitution." *Journal of Applied Physics* 110.4 (2011).

## Acknowledgment

Agradecemos ao Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS-Sirius), CNPq e CAPES pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa, assim como à Universidade Federal do Paraná pela estrutura computacional disponibilizada.

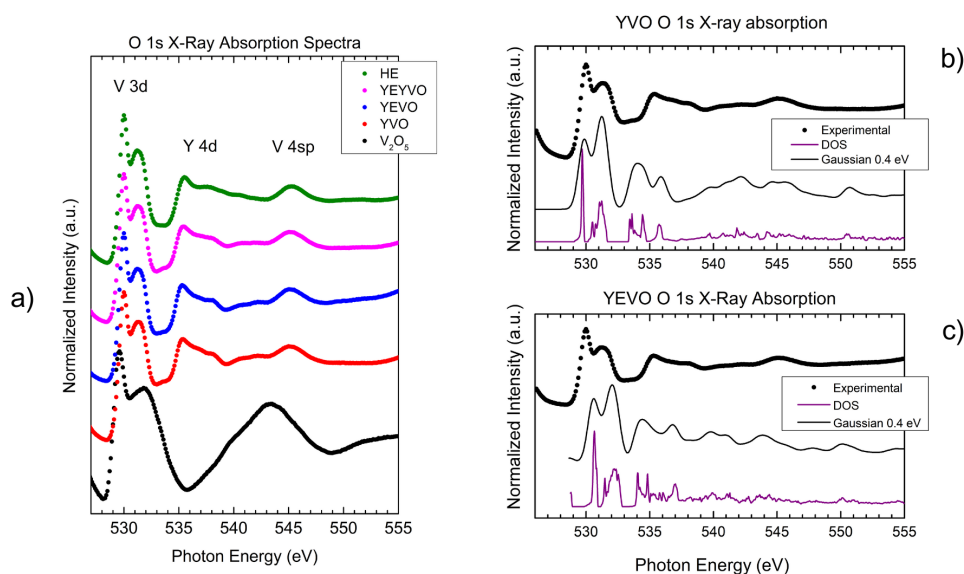


Figura 2: a) Espectros de XAS experimentais para toda a série. b) e c) espectros de XAS calculados e comparados com os experimentais.

## *In silico* structural characterization of eIF4E isoforms in *Vigna unguiculata*

S.R.M. Penna<sup>2</sup>, M.A. de Luna-Aragão<sup>1,2</sup>, F.A. de Andrade<sup>2</sup>, A.B. Lemos<sup>2</sup>, R.L. da Silva<sup>2</sup>, M.D. da Silva<sup>2</sup>,  
C.A. dos Santos-Silva<sup>1</sup>, J.D.C. Ferreira<sup>1</sup>, V. Pandolfi<sup>2</sup>, A.M. Benko-Iseppon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interunit Postgraduate Program in Bioinformatics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte/MG, Brazil

<sup>2</sup>Department of Genetics, Federal University of Pernambuco, Recife/PE, Brazil

E-mail: saulo.rmpenna@ufpe.br

### Introduction

Brazil is one of the world's largest commodity exporters, with legumes standing out as one of its main products. Among these legumes, cowpea (*Vigna unguiculata* (L.) Walp) is renowned for its high protein, vitamin, and mineral content (FROTA; SOARES, R. A. M.; ARÉAS, 2008), as well as its significant socioeconomic importance in the Americas, Asia, and Africa. Despite its potential, annual reports reveal crop losses of this species due to infection by phytopathogens.

Studies suggest that one of the main viral pathogen action pathways occurs through the hijacking of the ribosomal complex machinery, with the main target being the eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E), which becomes crucial for maintaining viral infection especially within the Potyviridae family, such as the Cowpea aphid-borne mosaic virus (CABMV) according to WALTER et al. (2020).

Thus, the objective of this study was to investigate and characterize, at an atomistic scale, the structure of different proteins encoded by homologs of eIF4E, including those associated with tolerance and/or resistance mechanisms in cowpea cultivars to find promising targets for studies aimed at defending *V. unguiculata* crops against these infectious agents.

### Computational details

The search for eIF4E genes was conducted on annotated genomes of *Phaseolus vulgaris* (ID: 442) and *Vigna unguiculata* (ID: 540), available on the Phytozome database. After identifying the target genes, their primary sequences were extracted from the respective putative proteomes. Mining of eIF4E genes from *V. unguiculata* cultivars BR14, IT85F, Santo Inácio, Pingo de Ouro and *V. ung. ssp. dekindtiana* was performed using genomes in the publication phase, provided by our group (Laboratory of Plant Genetics and Biotechnology, LGBV). Once the genes were mined, conserved domains were identified using the CD Search tool. The sequences were then aligned using the Clustal Omega server (SIEVERS; HIGGINS, 2014) and visualized with Jalview (WATERHOUSE et al., 2009).

For three-dimensional modeling, the AlphaFold2 package was employed, following the developers' recommendations for input parameters. Model quality was assessed based on the depth and diversity of multiple sequence alignments (MSAs), paired features, and AlphaFold2's internal confidence metrics, including pLDDT and PAE scores (JUMPER et al., 2021; MIRDITA et al., 2022). Additional validation steps were performed using ProSa-web (Z-score values), PROCHECK (Ramachandran plots), and Swiss-model (Qmean-DisCo values) (LASKOWSKI; MACARTHUR; THORNTON, 2012; STUDER et al., 2020; WIEDERSTEIN; SIPPL, 2007).

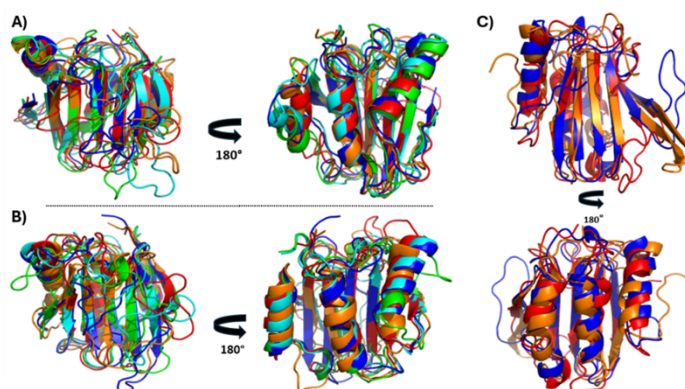
The validated models were subjected to molecular dynamics simulations using the GROMACS 2022.4 package (OANCA; ENT, VAN DER; ÅQVIST, 2023). Simulations were prepared using the GROMOS 53A6 force field, with periodic boundary conditions along the x, y, and z axes. Simulations were run without restraints under constant pressure (1 atm) and temperature (300 K) for a total duration of 100 ns (OOSTENBRINK et al., 2005).

Key metrics, including Root Mean Square Deviation (RMSD), Root Mean Square Fluctuation (RMSF), Radius of Gyration (RG), and the number of Hydrogen Bonds (HNum), were used to evaluate the dynamics. Furthermore, Electrostatic Surface Potential analyses were performed to provide additional structural and functional insights.

### Results and discussion

The analysis revealed that eIF4E sequences are highly conserved across different organisms, despite their evolutionary divergence. Similarly, their three-dimensional structures exhibit remarkable consistency, adopting a characteristic "cupped hand" shape, even when derived from distinct chromosomes. Notably, the *V. unguiculata* eIF4E isoforms, located on chromosomes 4, 6, and 7, demonstrate unique structural features that may influence their interaction with critical components of translation, such as the 5'CAP region and eIF4G.

Isoforms from chromosomes 4 and 7 displayed significant structural similarity as shown in Figure 1, characterized by positively charged pockets and flexible regions, suggesting potential as targets for linkage studies with the mRNA 5'CAP region.



**Figure 1.** Cartoon representation of the model alignments for chromosome 4 in panel "A" and chromosome 7 in panel "B," showcasing the cultivars BR14 in blue, *V. ung. ssp. dekindtiana* in green, IT85F in red, Pingo de Ouro in turquoise, and Santo Inácio in orange. In panel "C," the cartoon representation illustrates the model alignments for chromosome 6, with BR14 in blue, IT85F in red, and Santo Inácio in orange.

In contrast, isoforms from chromosome 6 stand out due to their higher negative charge, reduced positive

regions, and greater structural rigidity, making them promising candidates for studies exploring resistance to 5'CAP binding or interactions with eIF4G.

These findings highlight *V. unguiculata* eIF4E isoforms as promising targets for future research focused on enhancing the plant's defense mechanisms against infectious agents, which are responsible for substantial annual crop losses.

### Acknowledgment

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and the Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC) for providing access to the Santos Dumont (SDUMONT) supercomputer.

### References

- Frota KMG, Soares RAM, Arêas JAG. 2008. Chemical composition of cowpea (*Vigna unguiculata* L. Walp), cultivar BRS-Milênio. *Food Science and Technology*. 28(2):470–476.
- Walter J, Silva JM, Souza AC, et al. 2020. Spectroscopic investigation of the kinetic mechanism involved in the association of potyviral VPg with the host plant translation initiation factor eIF4E. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(16):5618.
- Waterhouse AM, Procter JB, Martin DMA, et al. 2009. Jalview Version 2—a multiple sequence alignment editor and analysis workbench. *Bioinformatics*. 25(9):1189–1191.
- Sievers F, Higgins DG. 2014. Clustal Omega, accurate alignment of very large numbers of sequences. [S.l.]: [s.n.], p. 105–116.
- Crivellenti LZ, Borin-Crivellenti S. 2015. Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais. MedVet Ltda, São Paulo, p. 840.
- Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. 2021. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 596(7873):583–589.
- Laskowski RA, MacArthur MW, Thornton JM. 2012. PROCHECK: validation of protein-structure coordinates. [S.l.]: [s.n.], p. 684–687.
- Studer G, Tauriello G, Bienert S, et al. 2020. QMEANDisCo—distance constraints applied on model quality estimation. *Bioinformatics*. 36(6):1765–1771.
- Wiederstein M, Sippl MJ. 2007. ProSA-web: interactive web service for the recognition of errors in three-dimensional structures of proteins. *Nucleic Acids Research*. 35(Web Server):W407–W410.
- Mirdita M, Schütze K, Moriwaki Y, et al. 2022. ColabFold: making protein folding accessible to all. *Nature Methods*. 19(6):679–682.
- Oanca G, van der Ent F, Åqvist J. 2023. Efficient empirical valence bond simulations with GROMACS. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 19(17):6037–6045.
- Oostenbrink C, van der Vegt NF, van Aalten DMF, et al. 2005. Validation of the 53A6 GROMOS force field. *European Biophysics Journal*. 34(4):273–284.

## Resonance Spectra of the Chlorosalicylic Acid Family Induced by collisions with Low-Energy Electrons

Valéria Liberti<sup>1</sup>, Alessandra Souza Barbosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná, Caixa Postal 19081, 81531-990 Curitiba, Paraná, Brazil*

[vl18@ufpr.br](mailto:vl18@ufpr.br)

### Introduction

The chlorosalicylic acid family is derived from salicylic acid (SA) with the replacement of one hydrogen atom from the ring by a chlorine atom and its nomenclature refers to which carbon of the ring the chlorine atom is located on. In this work we will study the molecules 3-chlorosalicylic acid (3CSA), 4-chlorosalicylic acid (4CSA) and 5-chlorosalicylic acid (5CSA).

Scheer et al. [1] using electron transmission spectroscopy (ETS), observed two resonant structures for these targets. However, their electronic structure calculations predicted four  $\pi^*$  resonances and, also, the presence of  $\sigma^*(\text{OH})$  and  $\sigma^*(\text{C-Cl})$  resonances, which were not identified in their measurements. Pshenichnyuk and Modelli [2] also investigated the resonances for 5-chlorosalicylic as well as the fragments produced by dissociative electron attachment. They detected three structures, which were associated with two  $\pi^*$  resonance, and with the  $\sigma^*(\text{C-Cl})$  resonance.

In this study, we present the calculated cross sections for 3CSA, 4CSA, and 5CSA, comparing them with the corresponding results for salicylic acid. The cross sections were determined using the Schwinger multichannel method, and the results were employed to characterize the resonances of these molecules. Additionally, we provide an analysis of the molecular orbitals associated with these resonances.

### Computational details

The Schwinger multichannel method implemented with pseudopotentials (SMCPP) [3], in the static-exchange (SE) approximation and the static-exchange plus polarization (SEP) approximation was employed to calculate the scattering amplitude. This allowed us to determine the cross sections of low-energy electrons interacting with this molecule.

The scattering amplitude in the SMC method at a potential  $V$  is given by:

$$f(\vec{k}_f, \vec{k}_i) = \frac{1}{2\pi} \sum_{m,n} \langle S_{k_f} | V | \chi_m \rangle (d^{-1})_{mn} \langle \chi_n | V | S_{k_i} \rangle$$

and in the SE approximation, we have  $|\chi_m\rangle$  the basis function,  $\mathcal{A}_{N+1}$ , the antisymmetrization operator,  $|\Phi_0\rangle$  and  $|\phi_m\rangle$  as being the wave function in the ground state of the molecule and the scattering orbital, respectively. In this approximation, only the static potential that comes from the interaction between the electrons and the nucleus of the molecule with the continuum electron is considered, as well as the exchange effects that are related to the indistinguishability of the  $(N + 1)$  electrons.

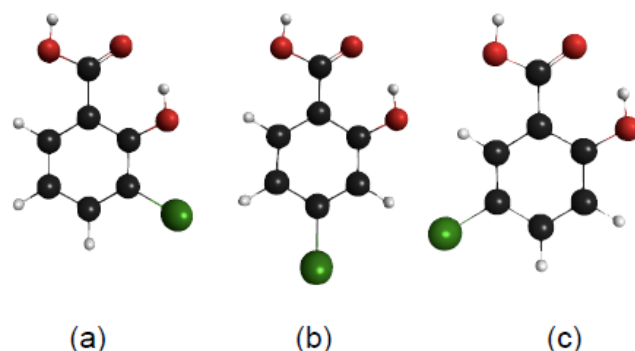
$$|\chi_m\rangle = \mathcal{A}_{N+1}[|\Phi_0\rangle \otimes |\phi_m\rangle]$$

In the SEP approximation the effects of distortion of the electronic cloud of the molecule are taken into account by including virtual excitations of the target in the construction of the functions that form the configuration space. In which  $|\Phi_i^r\rangle$  indicates a simple virtual excitation from the  $i$ -th hole orbital to the  $r$ -th particle orbital.

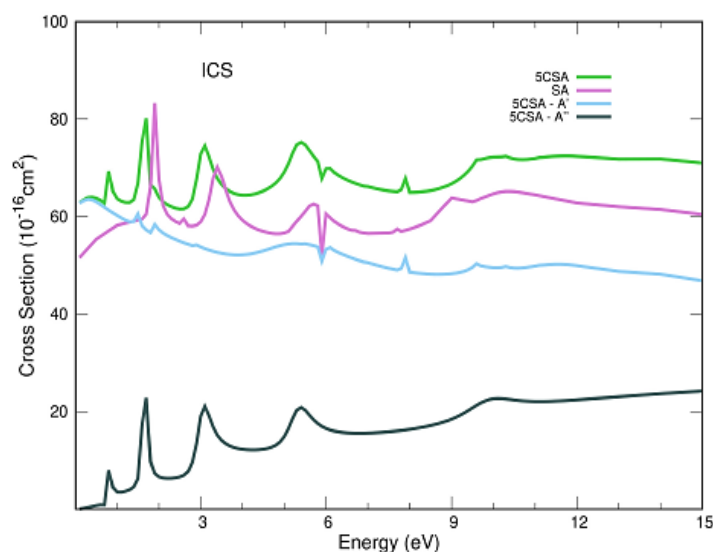
$$|\chi_{im}^r\rangle = \mathcal{A}_{N+1}[|\Phi_i^r\rangle \otimes |\phi_m\rangle]$$

### Results and discussion

In Fig. 1 is shown the optimized molecular geometry of the molecules obtained with the Hartree-Fock method with the 6-31G(d) basis set. The calculations were carried out with GAMESS [4].



**Figure 1.** Optimized geometry of (a) 3CSA, (b) 4CSA and (c) 5CSA.



**Figure 2.** Integral cross section (ICS) for the scattering of electrons by 5CSA and SA in the SE approximation.

By employing an empirical scaling relation, we can predict the resonant energies. For the  $\pi$ -type resonances, we performed an MP2 geometry optimization calculation using the 6-31G(d) basis set, followed by an energy calculation with the same basis set. With this calculation we obtain the resonant orbitals shown in Figure 3.

Figure 2 presents the calculated cross section in the SE approximation for 5CSA compared to SA. Four structures are evident, corresponding to the resonances under investigation. For 5CSA, a peak appears around 1 eV, but it results from calculation variations and is not associated with any resonance, as confirmed by its absence in SA at the same energy. Upon decomposing the cross section into symmetries, we observe the presence of two distinct types of orbitals:  $\pi^*$  and  $\sigma^*$ . These are depicted in Figure 3. With these results, we are able to characterize the resonances and compare them with those of salicylic acid, a previous study, as well as with experimental data.

In the  $A'$  symmetry, two structures associated with sigma-type orbitals are observed. The first is the  $\sigma^*(\text{C-Cl})$  orbital, a characteristic feature of compounds containing chlorine. The second is the  $\sigma^*(\text{O-H})$  resonance. When examining the four structures associated with  $\pi$ -type resonances in the  $A''$  symmetry, the  $\pi_1^*$  resonance corresponds to a bound state, which is identified only through calculations performed using the SEP approximation. The first three resonances exhibit a shaperesonance character, while the last resonance displays a mixed shape character.

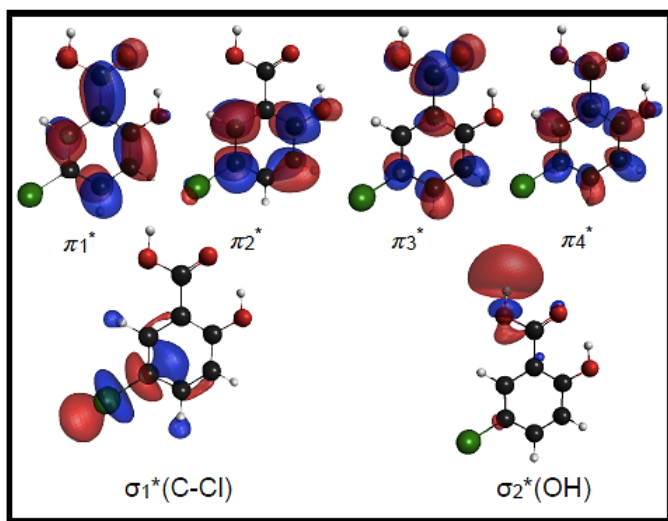


Figure 3. Molecular orbitals of 5-chlorosalicylic acid.

## References

- [1]. Scheer AM, Aflatooni K, Gallup GA. et al. 2014. Temporary Anion States of Three Herbicide Families. *Journal of Physical Chemistry A*. 118:7242-7248.
- [2]. Pshenichnyuk SA, Modelli A. 2014. Resonance electron attachment to plant hormones and its likely connection with biochemical processes. *Journal of Chemical Physics*. 140: 034313.
- [3]. Costa RF, Varella MTN, Bettgea MHF. et al. 2015. Recent advances in the application of the Schwinger multichannel method with pseudopotentials to electron-molecule collisions. *The European Physical Journal D*. 69:159.
- [4]. Barca, Giuseppe MJ, Bertoni. M. et al. 2020. Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system. *The Journal of Chemical Physics*. 152:154102.

[5]. Aflatooni K, Gallup GA, Burrow PD. 2000. Electron Attachment Energies of the DNA Bases. *Journal of Physical Chemistry A*. 104:7359-7369

[6]. Staley SW, Strnad JT. 1994. Calculation of the Energies of  $\pi^*$  negative lone Resonance States by the use of Koopmans' Theorem. *Journal of Physical Chemistry*. 98:116-121.

## Acknowledgment

This work was only possible thanks to computational support from Prof. Carlos M. de Carvalho at DFis-UFPR, LCPAD-UFPR and Programa de Pós-Graduação em Física PPGF. A.S.B. acknowledges CNPq.

## Simulando espectros de massas para dissociação induzida por colisão da $\delta$ -valerolactona usando QCxMS, CFM-ID e química computacional

V. C. Bosco<sup>1</sup>, R. Vessecchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química/Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo

vinciuscb@usp.br; vessecchi@usp.br

### Introdução

A simulação de espectros de massas sequenciais (EM/EM), os quais são obtidos por dissociação induzida por colisão (DIC), de moléculas ionizadas por eletrospray (IES) é um tema de interesse para análises de novos compostos e/ou produtos naturais.[1] A dificuldade em se obter modelos que simulem espectros para dissociação de moléculas protonadas tem sido atrativo para o desenvolvimento de novas metodologias computacionais.[2-4]

O uso de metodologias computacionais para esses estudos envolvem desde modelos de fragmentação competitiva, dinâmica molecular, inteligência artificial e cálculos químicos-quânticos.[2-5]

O primeiro passo para elucidar um espectro EM/EM está em descrever o sítio de reatividade molecular.[6] Assim, a busca pelos sítios de reatividade passam a ser um ponto chave na proposta dos íons-fragmentos observados nos espectros de massas.

No presente estudo, buscou-se pelos sítios de reatividade molecular para a  $\delta$ -Valerolactona, Figura 1, através dos cálculos de afinidades protônica (AP), comparando os resultados com aqueles descritos pelo programa CREST (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool).[7]

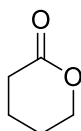


Figura 1. Estrutura da  $\delta$ -Valerolactona.

A partir desses resultados, os espectros de massas foram simulados usando as ferramentas QCxMS e CFM-ID 4.0.[3,4] Posteriormente, os resultados obtidos foram comparados àqueles experimentais disponíveis na literature científica.[8]

### Métodos Computacionais

Inicialmente, um teste crítico (*benchmark*) foi realizado, testando o desempenho de alguns modelos computacionais na obtenção de afinidades protônicas, APs, para os compostos de interesse (Figura 1).

Os modelos que demonstraram melhor eficiência foram utilizados para os cálculos dos possíveis protômeros e tautômeros para os compostos da Figura 1. Todos os cálculos das geometrias de equilíbrio, frequências vibracionais harmônicas e energias foram calculados no modelo M06-2X/6-311++G(d,p) no programa Gaussian 09.[9,10]

Os espectros de massas sequenciais (EM/EM) para as moléculas protonadas foram preditos usando o modelo de fragmentação competitiva no CFM-ID.[3]

Posteriormente, os tautômeros mais estáveis para as possíveis formas protonadas foram obtidos usando o programa CREST [7] com o método GFN2-xTB [12] e

comparados aos resultados obtidos das análises das APs. A partir das espécies mais estáveis energeticamente, espectros de massas foram simulados usando o programa QCxMS.[4,11]

### Resultados e Discussão

Para a  $\delta$ -valerolactona, Figura 1, o sítio mais reativo foi apontado como sendo a carbonila.[8] O erro para o valor da AP, quando comparado ao valor experimental foi de 1,23 kcal/mol. Protonação no átomo de oxigênio do éster lactônico conduzem a um aumento da ligação O-C(O), a qual pode ser atribuída ao rompimento do anel. Esses dados estão consistentes com aqueles descritos por Bouchoux e colaboradores.[8]

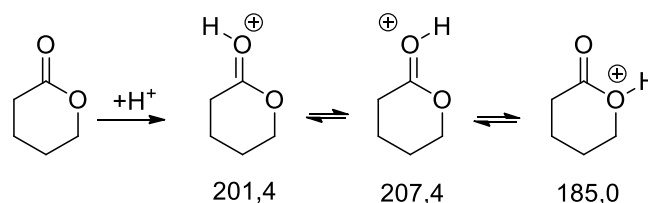


Figura 2. Possíveis tautômeros para a  $\delta$ -Valerolactona. Os valores apresentados são as Afinidades Protônicas calculados em M06-2X/6-311++G(d,p), todos os valores estão em kcal mol<sup>-1</sup>.

A procura pelos possíveis tautômeros (protômeros) através do programa CREST demonstrou a presença de 3 isômeros para a  $\delta$ -Valerolactona. Esses isômeros foram novamente otimizados em M06-2X/6-311++G(d,p), sendo o mais estável aquele cuja protonação ocorre na carbonila. Em concordância com os resultados obtidos anteriormente para AP.

Os espectros de massas IES-EM/EM para o íon  $[M+H]^+$  foram simulados utilizando o CFM-ID e QCxMS, sendo os espectros de massas apresentados na Figura 3 e os dados compilados na Tabela 1.

Para a  $\delta$ -Valerolactona, a predição realizada pelo CFM-ID, na energia de 20 eV, indica os seguinte íons:  $m/z$  101,  $m/z$  83,  $m/z$  71 e  $m/z$  55, como os mais intensos no espectro IES-EM/EM (vide Figura 3A). A presença do íon de  $m/z$  71 só é predita na energia de 20 eV utilizando esse método.

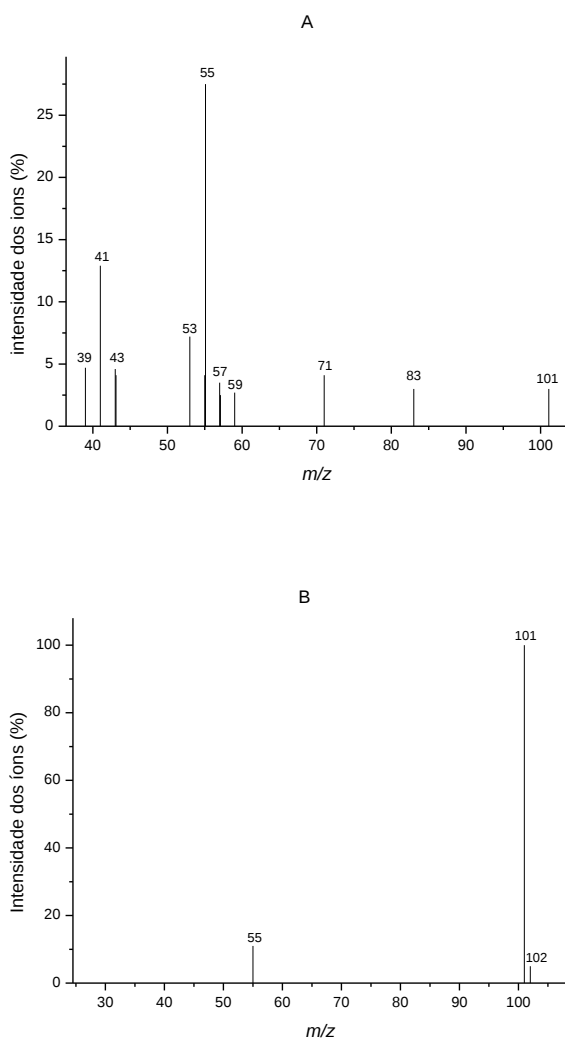
Nota-se que o CFM-ID consegue prever a eliminação de 18 u, o que pode ser caracterizado como uma eliminação de H<sub>2</sub>O, a partir da molécula protonada. Esses íons são esperados devido à ruptura do anel lactônico e pela eliminação de CO e H<sub>2</sub>O, 28 u e 18 u, respectivamente, como evidenciado em estudos experimentais.[8] Por outro lado, ao se comparar com os dados experimentais descritos por Bouchoux e colaboradores [8], Tabela 1, o CFM-ID fornece bons resultados.

A partir desses resultados, os espectros de massas em IES-EM/EM para a molécula protonada foi gerado

utilizando o modelo QCxMS a partir da protonação da carbonila, Figura 3B.

**Tabela 1.** Íons observados nos espectros de massas sequenciais, IES-EM/EM, para a  $\delta$ -valerolactona protonada, simulados/preditos em CFM-ID e QCxMS, comparados aos resultados experimentais (apenas os íons mais importantes).

| Íons                       | Experimental | CFM-ID | QCxMS |
|----------------------------|--------------|--------|-------|
| $[M+H]^+$<br>$m/z$ 101     | não          | sim    | sim   |
| $[M+H-CO]^+$<br>$m/z$ 73   | não          | não    | não   |
| $[M+H-H_2O]^+$<br>$m/z$ 83 | sim          | sim    | não   |
| $[M+H-44]^+$<br>$m/z$ 55   | sim          | sim    | sim   |
| $[M+H-46]^+$<br>$m/z$ 53   | sim          | sim    | não   |



**Figura 3.** A) Espectro IES-EM/EM predito no CFM-ID 4.0, para a valerolactona protonada na energia de 20eV. B) Espectro IES-EM/EM predito no QCxMS, para a valerolactona protonada na energia de 20eV com 10 trajetórias [11].

Como conclusão parcial, os espectros obtidos por QCxMS ou preditos por CFM-ID podem ser uma alternativa para obtenção de espectros de massas sequenciais (IES-EM/EM) de moléculas ionizadas por eletrospray, porém as simulações devem ser realizadas para todas as possíveis formas protonadas (protômeros). Uma vez que os espectros obtidos podem não apresentar todos os íons-fragmentos observados nos espectros experimentais. Por outro lado, esses espectros poderão servir como base para a elucidação estrutural e caracterização molecular.

## Referências

- [1]. Djoumbou-Feunang Y, Pon A, Karu N, Zheng J. et al. 2019. Significantly improved esi-ms/ms prediction and compound identification. *Metabolites*. 9(4):72.
- [2]. Lee J, Tantillo DJ, Wang L-P, Fiehn O. 2024. Impact of protonation sites on collision-induced dissociation-ms/ms using quantum chemistry modeling. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 64(19):7457-7469.
- [3]. Wang F, Allen D, Tian S. et al. 2022. CFM-ID 4.0—a web server for accurate MS-based metabolite identification. *Nucleic Acids Research*. 50(W1), W165-W174.
- [4]. Koopman, J.; Grimme, S. 2021. From QCEIMS to QCxMS: a tool to routinely calculate cid mass spectra using molecular dynamics. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 32(7):1735-1751.
- [5]. Schnegotzki, R.; Koopman, J., Grimme, S; et al. 2022. quantum chemistry-based molecular dynamics simulations as a tool for the assignment of ESI-MS/MS spectra of drug molecules. *Chemistry—A European Journal*. 28, e202200318.
- [6]. Modesto-Costa L, Martinez ST, Pinto AC. et al. 2018. Elucidating the mass spectrum of the retronecine alkaloid using DFT calculations. *Journal of Mass Spectrometry*. 53(10):934-941.
- [7]. Vessecchi, R., Galembeck, S.E., Lopes, N.P. et al. 2008. Application of computational quantum chemistry to chemical processes involved in mass spectrometry. *Química Nova*. 31(4):840–853.
- [8]. Pracht P, Bohle F, Grimme S. 2020. Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 22(14):7169-7192.
- [9]. Bouchoux, G., Leblanc, D., Mó, O. et al. 1997. Structural effects on the intrinsic basicities of  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactones and ketones. *Journal of Organic Chemistry*, 62(24):8439-8448
- [10]. Zhao, Y., & Truhlar, D. G. 2008a. Density functionals with broad applicability in chemistry. *Accounts of Chemical Research*. 41(2):157–167.
- [11]. Zhao, Y., & Truhlar, D. G. 2008b. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*. 120(1–3):215–241.
- [12]. Gaussian 09, Frisch, JM et al. 2013.
- [13]. Cordero, P. 2021. Colab for in silico mass spectrometry via quantum and molecular dynamic calculations. Disponível em: <https://github.com/qcxms/QCxMS/discussions/45#discussion-3626265>. Acesso em: 28 nov. 2024.
- [14]. Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. 2019. GFN2-xTB—An accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 15(3):1652–1671.

## Agradecimentos

Vinicius Corali Bosco agradece ao Programa Unificado de Bolsas de Estudos da USP (projeto **994-Mecanismos de Fragmentação por Química Computacional e Espectrometria de Massas/2024**), vertente pesquisa, pela bolsa de iniciação científica. Os autores agradecem à FAPESP (Proc.: 2014/23604-1 e 2020/02207-5) pelo apoio e auxílio.

## Garimpando luminescência em meio a centenas de estereoisômeros com a bateia dos métodos semiempíricos

Alfredo Mayall Simas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> DQUIM - Departamento de Química Fundamental – Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

[simas@ufpe.br](mailto:simas@ufpe.br)

### Conferência de Encerramento

Os métodos semiempíricos são como a bateia de um garimpeiro, permitindo-nos peneirar eficientemente funções de onda de centenas de estruturas moleculares em busca das preciosas propriedades desejadas. Neste trabalho, utilizamos métodos desenvolvidos por nós, como o Sparkle e o RM1, juntamente com nosso software Complex Build, para explorar e identificar, dentre inúmeras possibilidades de compostos e seus estereoisômeros, complexos metálicos de íons lantanídeos trivalentes com propriedades especiais otimizadas, facilitando o design de novas estruturas moleculares com possível impacto tecnológico, principalmente relacionado à luminescência. Muitos estudos em química quântica satisfazem-se ao encontrar correlações entre propriedades calculadas e experimentais, muitas vezes assumindo de forma inadvertida e equivocada que essas correlações representam relações de causalidade. É necessário ir além, estabelecendo um verdadeiro vínculo causal para dar segurança à proposição de novos experimentos e à descoberta de resultados inéditos. Nossa pesquisa insere-se nesse contexto, buscando não apenas ser explicativa de fenômenos conhecidos, mas também propositiva e preditiva, capaz de inferir novos fatos a partir dos resultados teóricos. Exploramos a complexidade estereoquímica presente em compostos de coordenação, especialmente em complexos de lantanídeos, onde analisamos cerca de 35.000 estruturas cristalográficas quando detectamos que a quiralidade de coordenação frequentemente permanece despercebida, podendo influenciar de forma bastante significativa propriedades como a emissão de luz circularmente polarizada. Demonstramos que, para praticamente cada número de coordenação e forma poliedral, existe um vasto conjunto de estereoisômeros — podendo chegar a centenas ou milhares — e que identificar aqueles com as propriedades desejadas é como garimpar ouro em um rio repleto de sedimentos. E, para isso, precisamos da "bateia" dos métodos semiempíricos, que nos permite peneirar esse vasto conjunto de complexos e seus estereoisômeros para identificar aqueles com maior potencial luminescente, facilitando o design de novas estruturas moleculares com possível impacto tecnológico. Para tornar essa exploração acessível à comunidade científica, além dos modelos Sparkle RM1, disponibilizamos gratuitamente nosso software Complex Build (<https://complexbuild.sparkle.pro.br/>), que permite explorar de forma fácil e transparente as múltiplas estereoisomerias possíveis em complexos de íons metálicos. Com essa ferramenta, pesquisadores podem garimpar, com os semiempíricos, propriedades especiais em meio à diversidade estereoquímica dos compostos de coordenação. Em sequência, apresentaremos alguns de nossos resultados experimentais obtidos tanto em decorrência quanto em consonância com nossa abordagem teórica, como, por exemplo: complexos de európio projetados com ligantes mistos bem mais luminescentes do que aqueles com ligantes repetidos; um método de síntese desses complexos por micro-ondas, com tempo de reação da ordem de apenas 10 minutos e com alto grau de pureza do produto; o complexo de samário com a maior eficiência quântica dentre todos os complexos de samário medidos até hoje; a interação em solução entre cátions e ânions desses complexos e como, a partir daí, deciframos mecanismos fotofísicos de dissipação de energia e fotoquímicos de oxirredução; e outros.

### Agradecimentos

CNPq, FACEPE (PRONEX) e CAPES

# 8<sup>th</sup> School of Computational Chemistry Semiempirical Methods and Tight-Binding Model

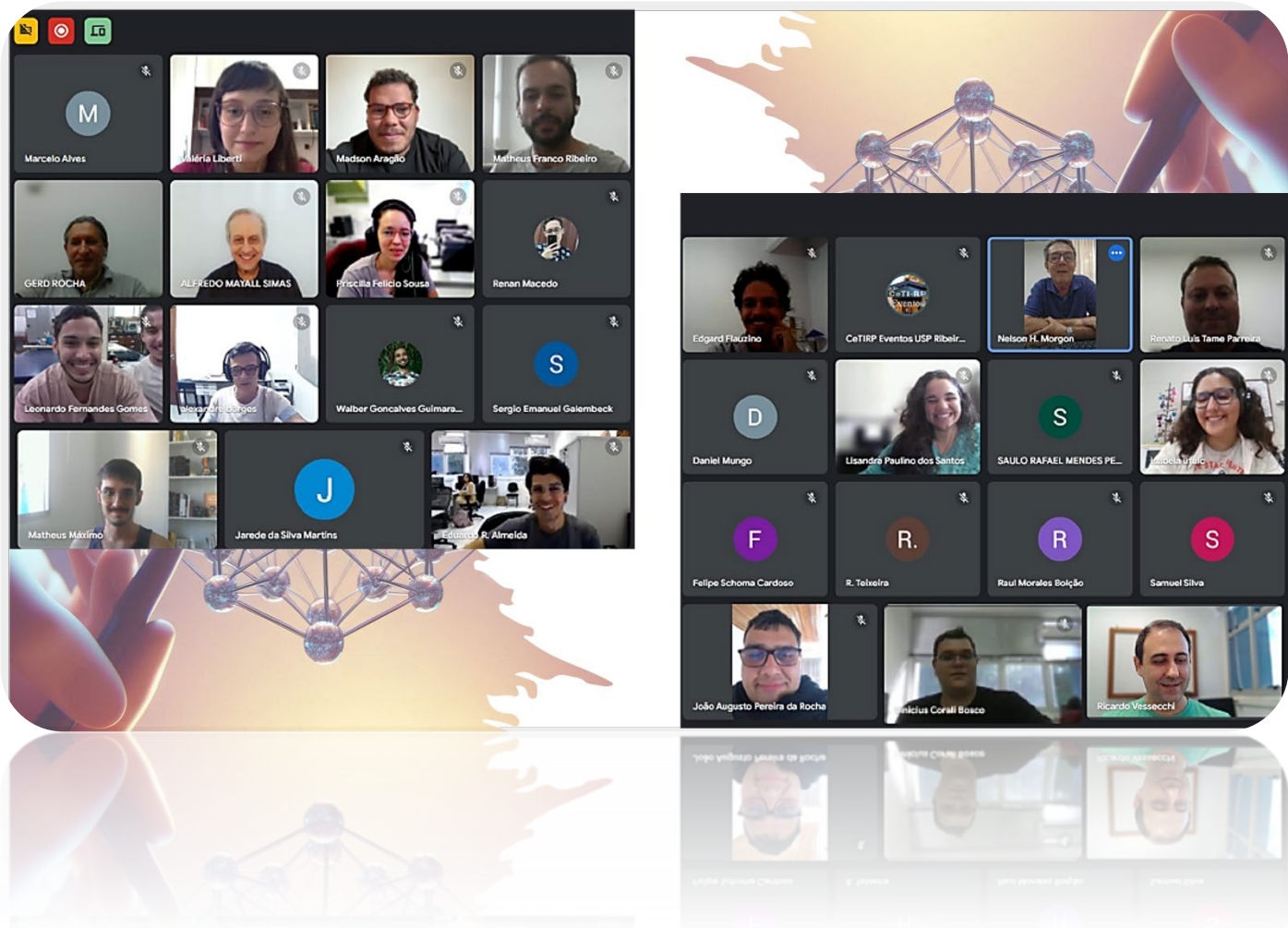


Imagem: participantes da 8ª EQC.

Atenciosamente,

## COMISSÃO ORGANIZADORA

- Prof. Dr. Nelson Henrique Morgon (UNICAMP);
- Prof. Dr. Ricardo Vessecchi Lourenço (FFCLRP/USP);
- Prof. Dr. Luis Gustavo Dias (FFCLRP/USP);
- Ms. Lucas Wellington de Lima (IQ/USP-SP);
- Renato Luis Tame Parreira (UNIFRAN);
- Prof. Dr. Sérgio Emanuel Galembeck (FFCLRP/USP) - Coordenador;

Visite o site: <http://3qc.iqm.unicamp.br/EQC/>