



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Departamento de Química

**Cálculo do pK_a de Ácidos Orgânicos de Carbono e Nitrogênio
em Dimetilsulfóxido: Teste de uma nova parametrização
do modelo PCM**

Monografia de estágio supervisionado apresentada como
requisito para a disciplina QMC 5510 - Estágio
Supervisionado - Curso de Graduação
em Química.

Acadêmica: Gizelle Inácio Almerindo
Orientador: Josefredo Rodriguez Pliego Júnior

Florianópolis, fevereiro de 2004.

Dedico esse trabalho aos meus amados pais
que em nenhum momento deixaram
de acreditar em mim.

Agradecimentos

À Deus, por estar sempre ao meu lado.

Aos meus pais, Bele, Vó Conceição e Vó Virgínia por todo amor, carinho e compreensão em mais esta etapa da minha vida.

Ao meu namorado Ricardo, por todo o seu amor, carinho e paciência mesmo nos momentos mais difíceis durante a graduação.

Ao Professor Josefredo, por toda dedicação, incentivo e amizade.

À Dani, Paula, Fernando, Professora Stella, Kaká, Vivi, Fernandinha, Vanessa Z., Wagner, Daniel L., Jaque, So, Jacks, Daniel, Suzana, Melissa, Dilma e tantos outros que fizeram parte diretamente ou indiretamente da minha história durante os inesquecíveis anos da faculdade.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação.

À Universidade Federal de Santa Catarina, pelo espaço físico concedido.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

Sumário

Resumo.....	iv
1.Introdução	
1.1.Química Teórica e Computacional.....	1
1.2.Solvente DMSO.....	2
1.3.Importância do pK_a	2
1.4.Modelo Contínuo.....	3
2.Objetivo.....	5
3.Metodologia - Cálculos ab initio.....	5
3.1.Equipamentos e softwares utilizados.....	5
4.Cálculos de pK_a	6
5.Estrutura Eletrônica do dimetilsulfóxido.....	7
6.Resultados e Discussão.....	11
7.Conclusão.....	17
8.Bibliografia.....	18

Resumo

O pK_a de 17 ácidos orgânicos de carbono e nitrogênio com diferentes grupos funcionais foi determinado em dimetilsulfóxido (DMSO) por meio de cálculos ab initio altamente correlacionados. O modelo contínuo PCM, previamente parametrizado para DMSO, foi utilizado para incluir o efeito do solvente nos cálculos dos valores teóricos de pK_a . O desvio padrão calculado foi de 1.8 unidades de pK_a , sendo que as maiores diferenças encontradas ocorrem para CH_3NO_2 , CH_3CN e CH_3SOCH_3 , com um ΔpK_a de 4.9, 3.3 e 3.0, respectivamente. Os resultados encontrados são muito superiores àqueles obtidos em fase aquosa descritos em trabalhos anteriores. Em particular, para os ácidos de nitrogênio a performance do modelo é excelente. Entretanto, o desvio encontrado para os ácidos de carbono indica que a cavidade do carbono precisa ser melhorada.

1.Introdução

1.1.Química Teórica e Computacional

A Química Computacional simula estruturas e reações químicas por meio de cálculos matemáticos sofisticados baseados nas leis da física (mecânica quântica). Pode freqüentemente oferecer informações que não estão disponíveis nos experimentos, como por exemplo: estruturas de moléculas, intermediários de curto tempo de vida, estados de transição que são praticamente inacessíveis com métodos experimentais de análise, ou ainda, poder substituir instrumentos que são muito caros na obtenção de resultados.

As aplicações dos cálculos ab initio são¹: geometrias moleculares, constantes de força, curvas de potencial, termoquímica, reatividade química, potencial de ionização, interações intermoleculares, solvatação, entre outras.

O acentuado desenvolvimento dos computadores e de técnicas computacionais da química quântica na última década permite, hoje em dia, tratar a nível ab initio sistemas moleculares de dimensões progressivamente maiores e de grande interesse do ponto de vista químico.

Sabe-se que a Química Computacional tem se tornado cada vez mais difundida entre químicos de todas as áreas, não apenas entre os especialistas em química teórica, e isso é devido ao avanço da química computacional que é proporcionado pelo avanço da tecnologia computacional como de microprocessadores mais poderosos que aumentam a velocidade dos cálculos, o nível de confiança dos modelos propostos, a possibilidade de redução de custos em laboratórios, grande proximidade entre dados obtidos experimentalmente e resultados teóricos.

O desenvolvimento da química quântica está baseada na mecânica quântica, onde, uma equação diferencial é capaz de prever

a probabilidade de localização de uma partícula como elétron ao redor dos núcleos¹. Para descrever a função de onda de uma partícula utiliza-se a equação de Schrödinger, mas a mesma só pode ser resolvida exatamente para átomos de um elétron só. Para sistemas multieletrônicos os métodos não analíticos como Hartree-Fock e métodos que incluem correlação eletrônica são os procedimentos adotados. A suposição fundamental da teoria de Hartree-Fock (HF), é que cada elétron vê todos os outros como um campo médio, enquanto que métodos correlacionados como MP2 e MP4, a interação instantânea entre os elétrons é incluída.

Neste trabalho, o estudo é feito através de métodos ab initio em nível HF, MP2 e MP4.

1.2.Solvente DMSO

A grande maioria das reações químicas conduzidas em laboratório e reatores industriais utilizam solventes orgânicos, e existe um grande interesse em solventes apróticos dipolares como, por exemplo, o dimetilsulfóxido (DMSO). Além de ser biodegradável, não venenoso e não corrosivo o DMSO solubiliza prontamente compostos orgânicos e muitos sais inorgânicos, o que é de grande relevância na condução de reações químicas. Ânions possuem alta reatividade nesse solvente devido à menor solvatação dos mesmos e, com isso, as reações S_N2 são mais rápidas, o que é de grande relevância no laboratório e na indústria².

1.3.Importância do pK_a

O conhecimento do pK_a de uma molécula é essencial na compreensão dos mecanismos de reações químicas, uma vez que a primeira etapa de muitas reações é a formação de uma espécie com carga negativa por reação ácido-base. Do ponto de vista teórico serve

também como um teste dos modelos de solvatação para descrever processos químicos em fase líquida.

Vários trabalhos sobre cálculos de pK_a em H_2O foram publicados nos últimos 10 anos³⁻⁷, mas em solventes não aquosos, cálculos teóricos de pK_a , e especificamente em DMSO foram pouco explorados. Em parte, isto é devido à falta de uma parametrização adequada dos modelos contínuos para descrever íons neste solvente.

1.4. Modelo Contínuo

Quando moléculas são descritas em fase gasosa, o modelo suposto teoricamente é relativamente simples, pois as moléculas não interagem com outras espécies. Devido ao interesse e necessidade de descrever sistemas em solução, houve um grande desenvolvimento de modelos teóricos para prever os efeitos da solvatação. Um destes modelos considera o solvente como um contínuo dielétrico⁸.

Para representar as interações entre o soluto e o solvente, o modelo contínuo de solvatação trata as interações eletrostáticas.

Devido a praticidade destes modelos contínuos e por considerar várias propriedades importantes na interação soluto-solvente, os mesmos são muito difundidos ao se estudar sistemas em solução. Entre as propriedades importantes, estão: a constante dielétrica do solvente, a distribuição de cargas no soluto, assim como, o tamanho e forma da cavidade. As duas últimas propriedades devem ser consideradas para se ter um modelo contínuo confiável e realista⁸.

O tamanho da cavidade deve ser definida empiricamente e é geralmente baseada no desvio entre energia livre de solvatação teórica e experimental. De fato, num caso específico como para um íon esférico, a energia livre de solvatação esta relacionada com o raio de um íon pela equação de Born, abaixo, onde estão envolvidos interações eletrostáticas:

$$\Delta G_{\text{solv}} = \frac{-1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q^2}{2R_{\text{ion}}} (1-\epsilon^{-1}) \quad (1)$$

sendo, q a carga do íon, ϵ a constante dielétrica do solvente e R o raio do íon. Esta equação provê uma idéia da relação entre o raio, carga, e energia livre de solvatação, e demonstra que com o aumento da carga têm-se uma maior interação entre a espécie em questão (íon) e o solvente. Por outro lado, com um raio menor a solvatação será maior.

Esta determinação empírica do tamanho da cavidade é devido ao tratamento do solvente, considerado um contínuo dielétrico. A cavidade do soluto deve ser vinculada a cada solvente específico⁹. Para solventes não aquosos, isto não pôde ser feito até recentemente devido a ausência de dados experimentais de energia livre de solvatação de íons orgânicos nestes solventes. Em um trabalho recente¹⁰, Pliego e Riveros divulgaram pela primeira vez dados extensos de solvatação de íons orgânicos em DMSO. Em seguida, eles fizeram a parametrização do modelo PCM para descrever a solvatação de ânions em DMSO⁹. O presente trabalho é uma continuação destes estudos. A parametrização de Pliego e Riveros foi testada neste trabalho no cálculo de pK_a de compostos orgânicos, onde átomos de nitrogênio e carbono possuem hidrogênios ionizáveis.

2.Objetivo

O objetivo desse trabalho é validar a parametrização de Pliego e Riveros. Para este fim, foram feitos então cálculos de pK_a de vários ácidos orgânicos de nitrogênio e carbono no solvente dimetilsulfóxido, e os resultados comparados com medidas experimentais.

3.Metodologia - Cálculos ab initio

As estruturas moleculares e suas respectivas frequências harmônicas foram obtidas em nível HF/6-31+G(d). As energias eletrônicas foram calculadas nos níveis MP2/6-311+G(2df, 2p) e MP4/6-31+G(d). A aproximação de aditividade da energia de correlação foi utilizada para obter a energia final em nível MP4/6-311+G(2df, 2p), através da equação:

$$E_{MP4/ext} \approx E_{MP4(6-31+G(d))} + [E_{MP2/ext} - E_{MP2(6-31+G(d))}] \quad (2)$$

O modelo PCM foi utilizado para calcular a energia livre de solvatação. Os raios atômicos usados foram: H(1.20), C(1.70), O(1.50), N(1.60), F(1.40), S(1.85), com um fator de escala de 1.35^9 . Através destes cálculos, obtivemos o potencial químico padrão de cada espécie em fase gasosa ($\mu_g^*(X)$) e a energia livre de solvatação ($\Delta G_{solv}^*(X)$).

3.1.Equipamentos e softwares utilizados

Os cálculos foram realizados com a utilização de um computador AMD ATHLON XP 2100, onde, o sistema operacional utilizado foi o Windows 98.

Para a construção das moléculas foi utilizado o programa Chem3D e para visualização das mesmas otimizadas assim como os orbitais fez-se uso do programa Molden.

Todos os cálculos foram realizados usando programa PC Games¹¹.

4.Cálculo de pK_a

O cálculo de pK_a de um ácido geral HA em DMSO pode ser feito utilizando-se a reação química¹²:



O potencial químico de uma espécie X em solução é dado por:

$$\mu_{sol}(X) = \mu_g^*(X) + \Delta G_{solv}^*(X) + RT \ln[X] \quad (4)$$

Usando a condição geral de equilíbrio químico para a equação (3), obtemos:

$$\mu(A^-) + \mu(H_2O) - \mu(HA) - \mu(OH^-) = 0 \quad (5)$$

Combinando as equações (4) e (5), o cálculo do pK_a do ácido HA em DMSO pode ser calculado pela equação:

$$pK_a(HA) = pK_a(H_2O) + \frac{\Delta G_{solv}^*}{2.303 RT} \quad (6)$$

Por sua vez, ΔG_{solv}^* pode ser calculado por:

$$\Delta G_{sol}^* = \Delta G_g^* + \Delta\Delta G_{solv}^* \quad (7)$$

$$\Delta G_g^* = \mu_g^*(A^-) + \mu_g^*(H_2O) - \mu_g^*(HA) - \mu_g^*(OH^-) \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \Delta\Delta G_{solv}^* &= \Delta G_{solv}^*(A^-) + \Delta G_{solv}^*(H_2O) \\ &\quad - \Delta G_{solv}^*(HA) - \Delta G_{solv}^*(OH^-) \end{aligned} \quad (9)$$

O valor de pK_a utilizado para a água foi de 31.2 unidades de pK_a¹³.

5. Estrutura Eletrônica do DMSO

Através de cálculos de cargas atômicas, utilizando a geometria otimizada, obtivemos as cargas atômicas do DMSO. Nota-se que as cargas atômicas mais acentuadas estão no oxigênio e no enxofre (tabela 1), sendo o oxigênio com alta densidade eletrônica e o enxofre possuindo caráter positivo o que confirma o que está descrito na literatura¹⁴.

Tabela 1: Cálculo de cargas atômicas do DMSO^a.

Átomos	Cargas
C	-0.3204
S	0.3269
O	-0.5210
C	-0.3197
H	0.1112
H	0.1485
H	0.1578
H	0.1108
H	0.1482
H	0.1578

a – unidades de carga do elétron. Cálculos ab initio em nível HF/6-31+G(d).

Com a utilização de cálculos de orbitais localizados, pode-se visualizar em programas gráficos que permitem gerar imagens, como por exemplo o programa Molden, a função que descreve esses orbitais e conseqüentemente as ligações químicas.

Nesta visualização pode-se verificar o mapa de contorno que descreve a ligação química σ oxigênio-enxofre como mostrado na figura 1, o orbital não ligante do enxofre na figura 2 e o π não ligante

do oxigênio na figura 3, assim como, o outro orbital do oxigênio e o caráter parcial de dupla ligação oxigênio-enxofre como na figura 4.

Figura 1: ligação química σ oxigênio-enxofre

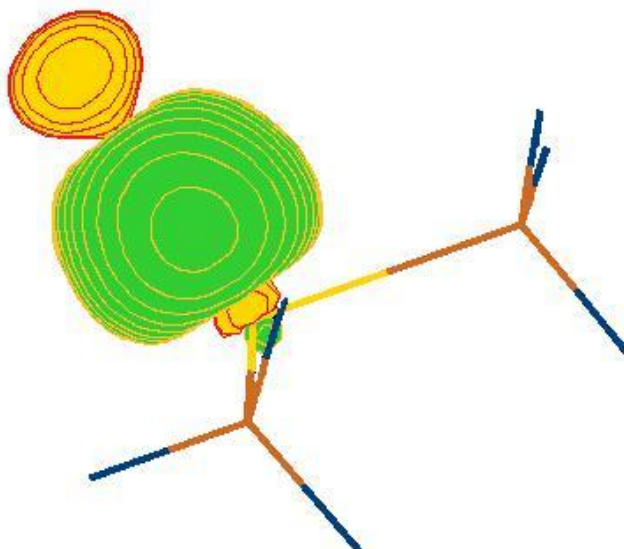


Figura 2: orbital não ligante do enxofre.

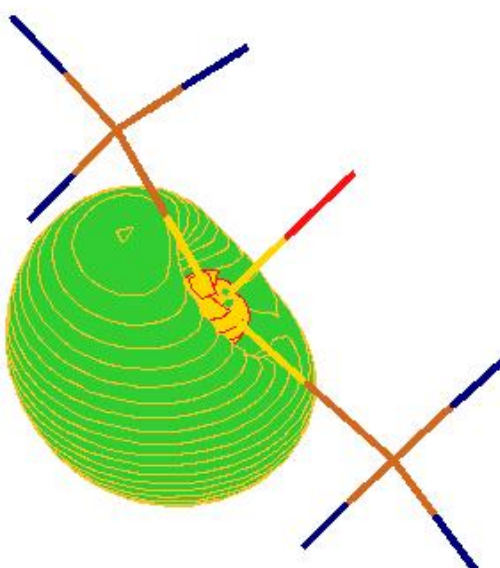


Figura 3: O orbital π não ligante do oxigênio.

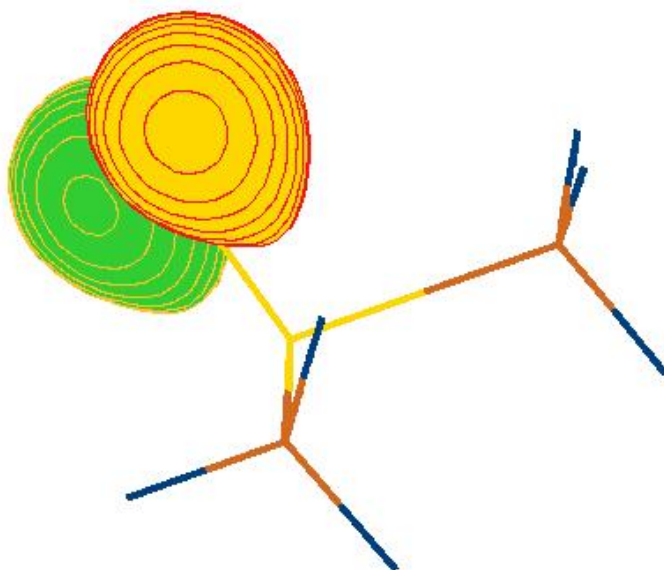
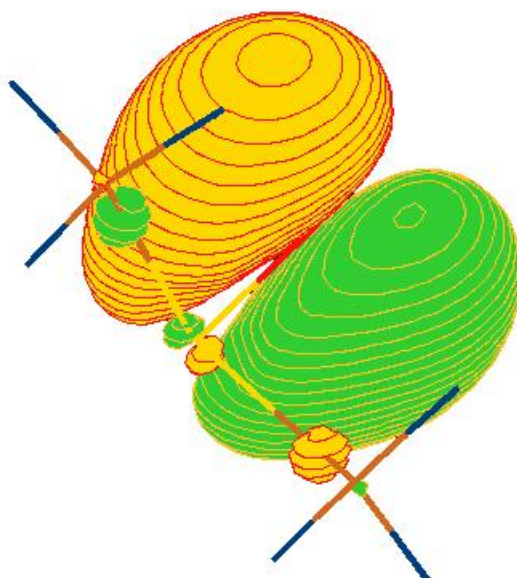
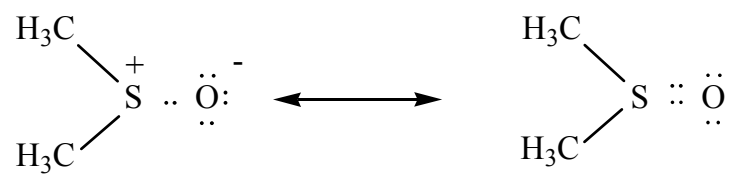


Figura 4: orbital com caráter parcial de dupla ligação oxigênio-enxofre.



Com isso o DMSO é melhor representado como um híbrido de ressonância, como:



6.Resultados e Discussão

O pK_a de 17 moléculas orgânicas onde átomos de nitrogênio e carbono possuem hidrogênios ionizáveis foram calculados neste trabalho.

Os valores da energia livre de solvatação das espécies neutras e aniônicas de ácidos de carbono e nitrogênio em DMSO são apresentadas na tabela 2. Na tabela 3 estão os dados termodinâmicos para a reação $HA + OH^- \rightarrow A^- + H_2O$ envolvendo ácidos de carbono e nitrogênio. A tabela 4 apresenta os valores teóricos e experimentais de pK_a para as moléculas estudadas.

Tabela 2: Cálculo da energia livre de solvatação das espécies neutras e aniônicas de ácidos de carbono e nitrogênio em dimetilsulfóxido^a.

Ácido	ΔG^*_{solv}	Ânion	ΔG^*_{solv}
$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	-8,05	$\text{CH}(\text{CN})_2^-$	-51,84
HCN	-4,77	CN^-	-64,23
CH_3NO_2	-5,98	CH_2NO_2^-	-63,29
CH_3CN	-5,13	CH_2CN^-	-59,12
CH_3SOCH_3	-8,53	DMSO^-	-60,33
HN_3	-3,51	N_3^-	-60,26
NH_2CN	-7,89	NHCN^-	-62,50
PhCSNH_2	-7,85	PhCSNH^-	-59,16
CF_3CONH_2	-6,39	CF_3CONH^-	-57,75
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$	-8,77	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}^-$	-61,65
CH_3CSNH_2	-7,75	CH_3CSNH^-	-61,44
PhCONH_2	-7,29	PhCONH^-	-57,60
HCONH_2	-7,63	HCONH^-	-63,44
CH_3CONH_2	-7,33	CH_3CONH^-	-66,68
$(\text{NH}_2)_2\text{CO}$	-8,71	NH_2CONH^-	-68,14
PhNH_2	-4,38	PhNH^-	-55,98
NH_3	-3,54	NH_2^-	-77,39

a – Unidades em Kcal/mol. Cálculos *ab initio* em nível PCM/HF/6-31+G(d).

Tabela 3: Propriedades termodinâmicas para a reação $\text{HA} + \text{OH}^- \rightarrow \text{A}^- + \text{H}_2\text{O}$ envolvendo ácidos de carbono e nitrogênio^a.

Ácido	HF/6-31+G(d)	MP2/6-31+G(d)	MP4/6-31+G(d)	MP2/ext ^b	MP4/ext ^c	ΔG^*_g	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$	ΔG^*_{sol}
$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	-56,37	-52,39	-52,86	-58,67	-59,13	-60,45	33,43	-27,02
HCN	-48,67	-38,19	-39,20	-41,54	-42,55	-44,17	17,76	-26,41
CH_3NO_2	-34,66	-28,36	-28,09	-32,78	-32,51	-32,31	19,92	-12,39
CH_3CN	-13,80	-8,46	-8,25	-16,33	-16,13	-18,66	23,23	4,57
CH_3SOCH_3	-9,74	-7,22	-7,11	-14,52	-14,41	-15,97	25,42	9,45
HN_3	-50,74	-56,53	-54,01	-57,19	-54,66	-52,32	20,47	-31,85
NH_2CN	-42,26	-37,77	-37,74	-43,10	-43,07	-44,13	22,61	-21,52
PhCSNH_2	-44,70	-37,94	-38,53	-43,19	-43,77	-44,83	25,92	-18,91
CF_3CONH_2	-43,75	-42,13	-42,69	-44,74	-45,29	-45,56	25,87	-19,70
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$	-43,95	-39,34	-39,34	-44,18	-44,18	-45,28	24,34	-20,94
CH_3CSNH_2	-41,65	-33,11	-33,55	-38,70	-39,14	-39,24	23,54	-15,70
PhCONH_2	-35,45	-33,69	-34,11	-37,26	-37,69	-38,64	26,91	-11,73
HCONH_2	-29,86	-27,66	-28,12	-30,44	-30,89	-31,30	21,41	-9,89
CH_3CONH_2	-21,42	-19,79	-20,33	-24,74	-25,28	-25,16	17,87	-7,29
$(\text{NH}_2)_2\text{CO}$	-20,82	-18,77	-19,40	-23,41	-24,03	-25,39	17,79	-7,60
PhNH_2	-19,21	-16,77	-17,86	-22,03	-23,12	-24,95	25,62	0,67
NH_3	18,89	21,11	21,08	14,80	14,77	12,07	3,37	15,44

a – unidades em Kcal/mol. Estado padrão de 1 mol/L, T = 298.15K.

b – Este corresponde aos cálculos em MP2/6-311+G(2df, 2p).

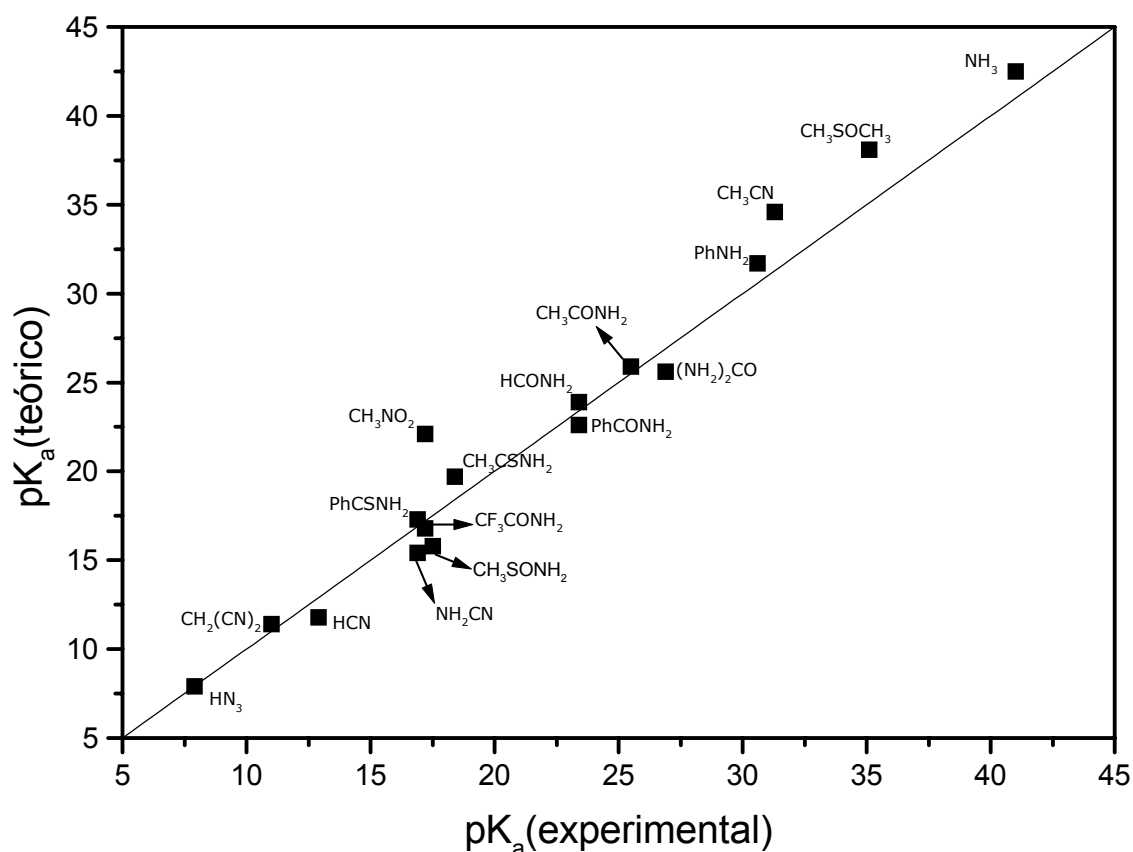
c – Este corresponde aos cálculos MP4/6-311+G(2df, 2p) obtidos por aproximação de aditividade.

Tabela 4: Valores teóricos e experimentais de pK_a dos ácidos de carbono e nitrogênio em dimetilsulfóxido.

Ácido	$pK_a(\text{exp})$	$pK_a(\text{teo})$	ΔpK_a
$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	11,0	11,4	0,4
HCN	12,9	11,8	-1,1
CH_3NO_2	17,2	22,1	4,9
CH_3CN	31,3	34,6	3,3
CH_3SOCH_3	35,1	38,1	3,0
HN_3	7,9	7,9	0,0
NH_2CN	16,9	15,4	-1,5
PhCSNH_2	16,9	17,3	0,4
CF_3CONH_2	17,2	16,8	-0,4
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$	17,5	15,8	-1,7
CH_3CSNH_2	18,4	19,7	1,3
PhCONH_2	23,4	22,6	-0,8
HCONH_2	23,4	23,9	0,5
CH_3CONH_2	25,5	25,9	0,4
$(\text{NH}_2)_2\text{CO}$	26,9	25,6	-1,3
PhNH_2	30,6	31,7	1,1
NH_3	41,0	42,5	1,5

O gráfico 1 mostra os valores teóricos versus valores experimentais de pK_a . Também está mostrada uma reta $y = x$, que representa a idealidade, ou seja, o valor experimental e o teórico de pK_a coincidindo. Dessa forma, podemos visualizar melhor os desvios da idealidade para os valores de pK_a calculados com relação aos experimentais.

Gráfico 1: Correlação entre os valores teóricos e experimentais de pK_a .



Como pode ser observado, há uma ótima correlação entre teoria e experimento. O desvio padrão é de apenas 1.8 unidades de pK_a , sendo que as maiores diferenças ocorrem para CH_3NO_2 , CH_3CN e CH_3SOCH_3 , com um ΔpK_a de 4.9, 3.3 e 3.0, respectivamente.

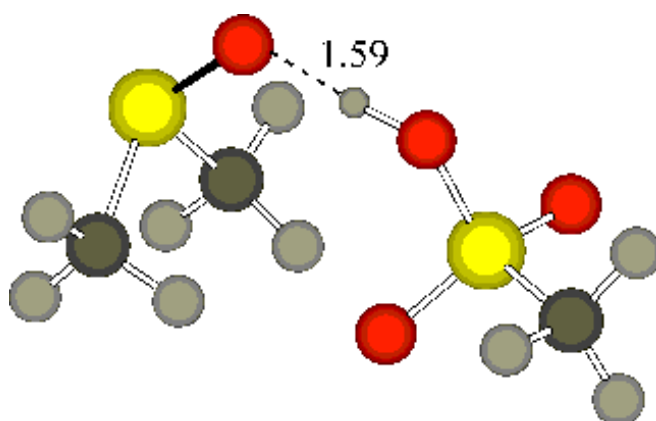
Para os ácidos de nitrogênio a correlação está excelente, mas o desvio sistemático para os ácidos de carbono indica que a cavidade do mesmo está maior do que um valor ideal e precisa ser melhorada. De acordo com a fórmula

de Born (equação 1), ao diminuirmos a cavidade, por exemplo, de um ânion, maior será a solvatação do mesmo e conseqüentemente menor o pK_a , ou seja, o equilíbrio vai estar deslocado para a direita.

Em trabalho anterior³, foi mostrado que o modelo contínuo PCM possui um desvio de 7 unidades de pK_a quando o solvente utilizado é a água e isso se deve às fortes interações específicas entre soluto e solvente.

Com objetivo de também verificar o efeito de fortes ligações de hidrogênio no valor de pK_a entre um ácido forte e o DMSO, foi realizado o cálculo do pK_a para o ácido metano-sulfônico (CH_3SO_3H) neste solvente. O valor obtido através de cálculos ab initio foi de -3.7 unidades de pK_a que possui um desvio de 5.3 em relação ao experimental (1.6 unidades de pK_a). O alto desvio obtido para esse ácido forte é devido à forte interação específica com o DMSO, como mostrado na figura 5, onde a energia de interação é de aproximadamente 20 Kcal. Portanto, o alto desvio encontrado para esse ácido forte em DMSO, assim como para outras espécies em água, mostra claramente a incapacidade do modelo contínuo de lidar com interações específicas.

Figura 5: Interação específica entre o DMSO e CH_3SO_3H .



A introdução de interações específicas no modelo PCM permitiria assim a diminuição do potencial químico do CH_3SO_3H e, pela equação (3), levaria a um aumento no pK_a teórico.

7. Conclusão

Os bons resultados obtidos com modelos contínuos podem ser atribuídos ao uso de um raio atômico adequado⁹, mas o desvio sistemático encontrado para os átomos de carbono indica que a cavidade do carbono precisa ainda ser melhorada, ou seja, é necessário mais estudos nessa área.

A comparação entre os valores de pK_a teóricos e experimentais indicam que o modelo PCM funciona muito melhor em DMSO do que em água³, pois, cálculos de pK_a incluindo o efeito do solvente como o modelo contínuo PCM, apresentam erros muito maiores quando se utiliza água como solvente, ao invés de DMSO. Tal observação indica a limitação do modelo contínuo PCM quando interações específicas mais intensas estão presentes.

O desvio padrão dos valores de pK_a são 1.8 em DMSO e 7 em água³. Estes resultados validam a parametrização de Pliego e Riveros do modelo PCM, e mostram que a mesma é adequada para se estudar reações ânion-molécula em DMSO, ou seja, mostram a confiabilidade do modelo contínuo.

Os resultados obtidos neste trabalho fazem parte de um artigo publicado recentemente em uma revista internacional¹².

8. Bibliografia

- 1-TEIXEIRA DIAS, J.J.C. *Química Quântica: Fundamentos e Métodos*. Portugal: Ed.Fundação Calouste Gulbenkian,**1982**, (439 p).
- 2-REICHARDT, C. *Solvents and solvent effects in organic Chemistry*. 2nd. Ver. And enl. ed, Weinheim: VCH, **1988**, 71.
- 3-Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M. *J.Phys.Chem.A* **2002**, 106, 7434.
- 4-Liptak, M. D.; Shields, G. C. *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, 123, 7314.
- 5-Silva, C. O.; da Silva, C. E.; Nascimento, M. A. C. *J.Phys.Chem.* **2000**, 104, 2402.
- 6-Schuurmann, G.; Cossi, M.; Barone, V.; Tomasi, J. *J.Phys.Chem.A* **1998**, 102, 6706.
- 7-Lim, C.; Bashford, D.; Karplus, M. *J.Phys.Chem.* **1991**, 95, 5610.
- 8-Cramer, C.J.; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, ed. John Wiley, **2002**, pag. 347.
- 9-Pliego Jr., J.R.; Riveros, J. M. *Chem.Phys.Lett.* **2002**, 355, 543.
- 10-Pliego Jr., J.R.; Riveros, J. M. *Phys.Chem.Chem. Phys.* **2002**, 4, 1622.
- 11-Granovsky, A.A. PC Gamess, **2003**. (Available on the Internet at <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.)
- 12-Almerindo, G.I.;Tondo, D.W.; Pliego Jr., J.R. *J.Phys.Chem.A.* **2004**, 108, 166.
- 13-Bordwell, F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.
- 14-D. Martin, A. Weise, and H.-J. Niclas, *The solvent Dimethyl Sulfoxide*,

1967, 6, 318.