

# Química computacional aplicada em estudos de Polímeros Molecularmente Impressos para a detecção de microtoxinas

DOI: 10.5281/zenodo.10569590

Linara Tarusa Damascena Correa<sup>a\*</sup>

The article aims to critically evaluate the use of computational chemistry for the theoretical study of molecularly imprinted polymers intended for the detection of microtoxins, such as cercosporin. Thus, the Density Functional Theory (DFT) was used by the authors of the article in reference to the interaction energies between the template molecule and various functional monomers, with the aim of discovering the most stable non-covalent complexes. Furthermore, the effects of the solvent and inclusion of cross-linking agents on the stability of van der Waals complexes were evaluated. It was concluded that the best functional monomer was acrylamide. In addition, pDVB was a cross-linking agent that most favored polymerization, in a nonpolar solvent system.

O artigo tem como objetivo a avaliação crítica da utilização da química computacional para o estudo teórico de polímeros molecularmente impressos destinados à detecção de microtoxinas, como cercosporina. Dessa forma, a Teoria Fundamental da Densidade (DFT) foi utilizada pelos os autores do artigo em referência para as energias de interação entre a molécula *template* e diversos monômeros funcionais, com o intuito descobrir o complexos não-covalentes mais estável. Além disso, foram avaliados os efeitos do solvente e inclusão de agentes de ligação cruzada na estabilidade dos complexos de van der Waals. Chegou-se que a conclusão do melhor monômero funcional foi a acrilamida. Além de que o pDVB foi um agente de ligação cruzada que mais favoreceu a polimerização, em um sistema de solvente não polar.

<sup>a</sup> Universidade de Brasília - UnB. Campus Darcy Ribeiro - Instituto de Química.

\*E-mail: linara.tarusa@gmail.com

**Palavras-chave:** DFT; MIP; cercosporina; microtoxinas.

Recebido em 05 de dezembro de 2023,

Aceito em 18 de janeiro de 2024,

Publicado em 31 de janeiro de 2024.

## Introdução

A impressão molecular consiste em um ramo da química que tem se aproveitado das ferramentas computacionais para o desenvolvimento de estratégias para a produção de diversos tipos de materiais, sendo um deles os polímeros molecularmente impressos (MIPs), ou seja Polímeros Molecularmente Impressos (MIPs) são materiais com seletividade direcionada à uma espécie química de interesse.<sup>1</sup> Os MIPs por sua vez desempenham um papel crucial na indústria, especialmente em processos de separação e quantificação de substâncias, devido à sua destacada seletividade vinculada ao reconhecimento molecular. Assim, os principais fatores que determinam as propriedades dos MIPs incluem a natureza molecular do monômero funcional (MF), que interage de forma não-covalente com a molécula-alvo (T-Template), a relação de concentração MF-T, o agente de ligação cruzada, e as condições de polimerização, como temperatura e solvente.

O primeiro aspecto está vinculado à influência significativa do monômero funcional nas interações nos locais de reconhecimento. Para que ocorra a complexação, é essencial que o monômero funcional e a molécula modelo sejam complementares, como, por exemplo, um atuando como doador de prótons e o outro comoceptor de prótons. O

segundo elemento destaca a necessidade de utilizar um excesso de monômeros funcionais em relação ao número de moléculas modelo, a fim de favorecer a complexação e, conseqüentemente, a polimerização. Comumente, são escolhidas razões MF-T da ordem de 3:1 e superiores. O terceiro fator desempenha um papel crucial na estabilização dos sítios de ligação com capacidade de reconhecimento molecular. Assim, os agentes de ligação cruzada possibilitam a formação de mais ligações lineares, resultando em polímeros de alta massa molar e estrutura mais rígida. Por último, o quarto fator está relacionado ao ambiente reacional. Em geral, solventes apolares são preferíveis devido à sua habilidade para estabilizar ligações de hidrogênio.<sup>2</sup>

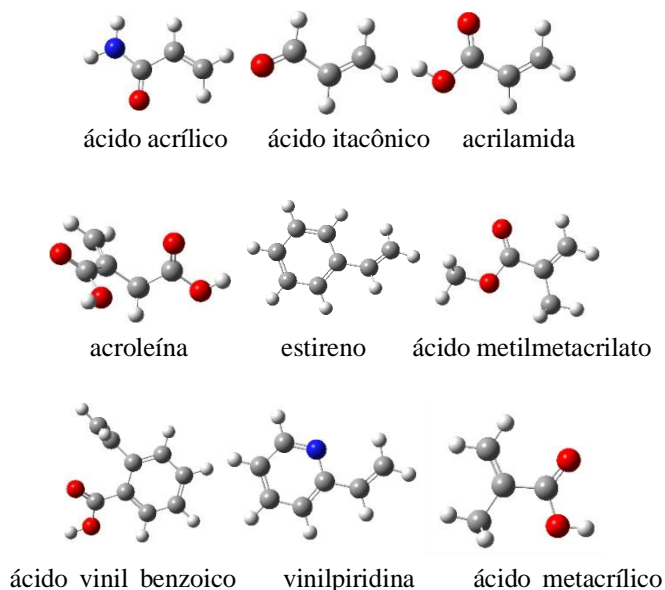
Nesse contexto, a química computacional se destaca como uma ferramenta de extrema importância, oferecendo suporte aos estudos experimentais tanto na compreensão dos processos químicos em nível molecular quanto na redução do número de testes de triagem necessários para a seleção do melhor composto em um experimento específico. Os cálculos teóricos desempenham, assim, um papel crucial ao garantir a produção racional de polímeros com alta afinidade, resultando em economia de tempo e recursos. A essência desses cálculos teóricos reside nas estruturas moleculares, na distribuição eletrônica que conduz à formação de dipolos e nas forças fracas

de longo alcance de natureza dispersiva.<sup>3</sup> Todos esses fatores contribuem para a associação molecular e a energia de interação correspondente. Ao se basear na interação mais forte ( $\Delta E$  mais negativo), é possível selecionar o complexo mais estável formado entre o *template* e o monômero funcional.<sup>2</sup>

## Metodologia

O artigo em referência de Sales e colaboradores<sup>4</sup> tem como objetivo estudar as interações da molécula *template* cercosporina com os monômeros funcionais ácido acrílico (AA), ácido itacônico (IA), acrilamida (ACI), acroleína (ACO), ácido metacrílico (MA), estireno (ST), ácido metilmetacrilato (MMA), ácido vinil benzoico (VBA) e vinilpiridina (VP), como mostra a Figura 1, visando identificar o melhor MF para interagir com o *template*. Os autores também propuseram analisar a influência dos agentes de ligação cruzada etileno glicol dimetacrilato (EGDMA), trimetilpropano trimetacrilato (TRIM), divinilzeno (DVB), metileno bisacrilamida (NNMB), alilmetacrilato (AMA) e divinilbenzeno (pDVB),

**Figura 1.** Estrutura das monômeros funcionais



Dessa forma, para o desenvolvimento da pesquisa explicitada no artigo referencial foram realizadas 5 etapas, sendo elas a validação do método teórico, pré-polimerização do complexo, polimerização do complexo, inclusão do solvente e produção da cavidade.

## Validação do método teórico

Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa *Gaussian 09*,<sup>5</sup> assim a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foi a aproximação escolhida para a resolução da Equação de Schrödinger. Dessa forma, o primeiro passo para o estudo de interação do *template* com os monômeros funcionais foi a investigação do melhor protocolo teórico visando identificar o funcional que melhor se aplica à situação. Assim, testaram-se 8 funcionais, sendo eles: LCWPBE,<sup>6,7,8</sup> B3LYP, CAM-B3LYP,<sup>9</sup> M062-X,<sup>10</sup> mPW1PPW91,<sup>11</sup> PBE0, TPSSH<sup>12,13</sup> e  $\omega$ B97xD,<sup>14</sup> utilizando o mesmo conjunto de funções de base 6-31G(d,p) que representam os orbitais atômicos que formarão os orbitais moleculares. É importante ressaltar que os funcionais supracitados foram escolhidos considerando outros estudos teóricos que apontaram uma boa descrição das interações de dispersão do tipo London para a formação de complexos não-covalentes.

Dessa forma, a molécula de cercosporina e as moléculas dos monômeros funcionais foram otimizadas utilizando todos os funcionais supracitados. Para a escolha do melhor funcional, espectros de ressonância magnética nuclear de prótons (RMN <sup>1</sup>H) da cercosporina foram feitos para fins de comparação com um espectro experimental. Em adição, cálculos de frequência foram realizados para verificar se a estrutura atingiu o seu mínimo energético após a otimização.

## Pré-polimerização do complexo

Essa etapa consistiu em envolver a molécula de cercosporina com cada molécula de monômero funcional na proporção de 1:1, 1:2, 1:3 e 1:4 para simular a interação não-covalente. O melhor funcional selecionado na etapa anterior, juntamente com o conjunto de funções de base 6-31G(d,p), foram utilizados para os cálculos DFT. Assim, a energia de interação  $\Delta E$  entre *template* e monômero funcional foi calculada a partir da Equação 1:

$$\Delta E = E_C - [\sum E_M + E_T] \quad (1)$$

em que  $E_C$  corresponde a energia do complexo,  $E_M$  e  $E_T$  correspondem a energia do monômero funcional e do *template*, respectivamente. Dessa forma, pode-se determinar o melhor monômero funcional.

## Polimerização do complexo

Nessa etapa, o pré-complexo, formado pelo *template* e o melhor monômero funcional, foi envolvido pelos agentes de ligação cruzada (ALC) selecionados para simular a polimerização por completo. Da mesma forma como na etapa

anterior, as energias de interação  $\Delta E$  foram calculadas de acordo com a Equação 1 para determinar o melhor ALC.

## Inclusão do solvente

A síntese de polímeros molecularmente impressos é feita sob ação de um solvente. Dessa forma, os cálculos teóricos visando reproduzir a realidade experimental devem incluir os efeitos do solvente, ou seja, a energia de solvatação. Portanto, nessa etapa, o complexo polimerizado com o melhor agente de ligação cruzada foi otimizado em solventes com diferentes constantes dielétricas, sendo eles: dimetilsulfoxido (DMSO), metanol, clorofórmio e acetonitrila utilizando o modelo de solvente contínuo polarizável (*Polarizable Continuum Model*), especificamente o modelo IEFPCM, que é o modelo padrão dentro do programa *Gaussian 09*.<sup>5</sup>

## Produção da cavidade

O objetivo dessa etapa é testar a seletividade do MIP formado em torno da molécula *template*. Dessa forma, o monômero funcional foi mantido congelado na melhor conformação e nas razões molares já citadas. Após isso, moleculares com propriedades químicas semelhantes foram substituídas no lugar da molécula *template* e novamente a energia de interação  $\Delta E$  foi calculada utilizando a Equação 2.

$$\Delta E_{\text{rel}} = E_{\text{sistema}} - \Delta E_{\text{template}} \quad (2)$$

onde  $E_{\text{sistema}}$  corresponde a energia do sistema no qual a molécula de *template* foi substituída por uma molécula similar e  $\Delta E_{\text{template}}$  corresponde ao sistema original, ou seja, a molécula de cercosporina interagindo com o melhor monômero funcional.

Por fim, é importante ressaltar que em todas as etapas, os cálculos propostos foram corrigidos pelo erro de superposição de base (*Basis Set Superposition Error - BSSE*).

## Resultados e discussão

### Validação do método teórico

A resolução analítica da equação de Schrödinger é possível para sistemas hidrogenoides, contudo, no caso de sistemas polieletrônicos, é necessário recorrer a cálculos computacionais. Dessa forma, o método escolhido deve ponderar tanto o custo computacional, ou seja, tempo de cálculo quanto uma boa aproximação no que tange a comparação entre resultados teóricos e experimentais.<sup>15</sup>

No estudo de Sales e colaboradores o funcional TPSSH foi o que apresentou melhor resultado após comparar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  experimental da molécula de cercosporina com o teórico dessa forma, o erro com relação ao deslocamento químico dos hidrogênios para esse funcional foi  $EE = 10\%$ . Em segundo lugar, o funcional CAM-B3LYP com um erro de  $EE = 19\%$  e em terceiro o funcional B3LYP com um erro de  $EE = 20\%$ . Essa etapa do estudo em resenha é interessante visto que a validação do método teórico deveria ser algo feito para todos os estudos que tangem modelagem para confirmar se determinado funcional de fato apresenta resultados satisfatórios, principalmente em estudo de modelagem polimérica nos quais diversas pesquisas apontam que o funcional mais indicado é o M062-X. Contudo, nesse caso o M062-X foi o funcional que apresentou o maior erro, com  $EE = 54\%$ , portanto a validação teórica se mostrou indispensável para o estudo.

Além disso, a otimização por si só é um passo muito importante na modelagem visto que ao desenhar a molécula no programa *GaussView*, muitos fatores são arbitrários do usuário. Dessa forma, após a otimização, observa-se alterações na molécula *template* em estudo. Em termos gerais, houve modificações nos ângulos e comprimentos das ligações. O primeiro aspecto se refere ao ângulo mais reduzido formado pelos segmentos de reta que conectam o núcleo do átomo central aos núcleos dos átomos aos quais está ligado. O segundo aspecto está associado à distância média entre os núcleos de dois átomos ligados na posição de maior estabilidade, ou seja, aquela que apresenta menor energia. Assim, pode-se afirmar que o programa cumpriu com a sua função inicial de deixar a molécula um pouco mais próximas à realidade a partir da comparação dos espectro teórico com o experimental.

Outro ponto muito importante foi a escolha de utilizar o RMN de  $^1\text{H}$  em si, visto que é uma técnica analítica que se baseia na absorção e reemissão de ondas eletromagnéticas, que é de extrema relevância para diversas áreas devido à sua ampla utilidade, apresentando um excelente custo-benefício, permitindo a quantificação e caracterização de moléculas, e a identificação de compostos. Assim, essa parte da pesquisa de Sales e colaboradores, demonstra não somente a importância do RMN para elucidar uma estrutura como mostra que a química teórica e experimental são extremamente corroborativas.

### Pré-polimerização do complexo

Utilizando o método TPSSh/6-31G(d,p), todos os monômeros funcionais foram otimizados e as energias de interação  $\Delta E$  com a molécula *template* foram calculadas na razão molar de 1:1, 2:1, 3:1 e 4:1. Dessa forma, pode-se afirmar que com o aumento das proporções T:M, observa-se uma estabilização crescente dos complexos com o aumento do número de monômeros funcionais. Este efeito pode ser atribuído ao aumento do número de interações atrativas com a presença de mais moléculas vizinhas. Além disso, observa-se que estas interações são majoritariamente atrativas, isto é, com o aumento de monômeros funcionais, existem mais interações Van der Waals evidenciada pelo  $\Delta E$  negativo. A Tabela 1 mostra os resultados obtidos pelos autores.

**Tabela 1.**<sup>4</sup> Energia de interação entre a molécula *template* e os monômeros funcionais nas razões molares de 1:1, 2:1, 3:1 e 4:1.

Monômero funcional	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>			
	4:1	3:1	2:1	1:1
AA	-47,8	-31,66	-17,32	-6,39
IA	-44,3	-30,4	-12,17	-7,79
MA	-41,41	-261	-13,76	-6,69
VBA	-46,19	-28,82	-13,57	-6,30
ACI	-77,89	-54,49	-34,76	-17,67
ACO	-20,38	-16,01	-3,78	-1,78
ST	-14,16	-7,99	-6,77	-4,25
MMA	-28,44	-22,94	-7,56	-6,31
VP	-17,1	-8,22	-5,19	-1,82

Dessa forma, o melhor monômero funcional no estudo em resenha foi a ACI, com uma energia de interação  $\Delta E$  de -77,89 kcal.mol<sup>-1</sup>. É importante ressaltar que a correção BSSE foi aplicada, contudo não interferiu muito no estudo visto que a variação energética não passou de 1 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Ademais, os autores plotaram espectros de infravermelho do melhor monômero funcional, da molécula *template* e da interação MF-T para confirmar a formação das ligações químicas. Assim, para o terceiro espectro, ou seja, o que diz respeito ao início da complexação, foram observados picos intensos nas regiões de 3435 cm<sup>-1</sup>, 3474 cm<sup>-1</sup>, 3573 cm<sup>-1</sup> e 3641 cm<sup>-1</sup>, o que demonstra a formação de ligação de hidrogênio, mais especificamente ligações do tipo N-H envolvendo o grupo hidroxila da cercosporina.

É importante ressaltar que a espectroscopia de infravermelho médio (FTIR) é uma técnica baseada na de absorção energética. Assim, as ligações químicas possuem frequências de vibração específicas, as quais correspondem aos níveis de energia das moléculas, denominados níveis vibracionais. Quando a molécula é exposta à radiação eletromagnética com energia exatamente equivalente a uma dessas vibrações, ocorre a absorção da luz, desde que determinadas condições sejam atendidas. Para que a vibração da ligação química seja evidenciada no espectro de infravermelho, a molécula deve experimentar uma variação em seu momento dipolar devido a essa vibração. À semelhança de outras técnicas espectroscópicas, ela também é utilizada para a identificação de compostos ou para a análise da composição de uma amostra. Dessa forma, mais uma vez o estudo em análise apresentou uma junção entre a química teórica a química experimental.

### Polimerização do complexo

Os agentes de ligação cruzada, também conhecidos como agentes reticulantes, têm sido amplamente empregado devido ao seu potencial aprimoramento das propriedades do polímero. Entre essas melhorias, destacam-se a resistência mecânica, termoestabilidade, permeabilidade, rigidez, entre outras. Nesse contexto, a combinação de MIPs (polímeros de impressão molecular) e agentes de ligação cruzada deve ser cuidadosamente planejada para otimizar a formação de sítios de ligação ativos, evitando competição do meio reacional.<sup>16</sup>

Dessa forma, é de extrema importância que a interação monômero funcional e molécula *template* não sejam afetadas, portanto diferentes dos casos anteriores, a escolha do ALG é com base na sua interação mínima com o *template* para não ocasionar competição do meio reacional. Sales e colaboradores analisaram as energias de interação entre o complexo M-F e o agente de ligação cruzada. O melhor ALC foi o pDVB com um  $\Delta E$  de -17,81 kcal.mol<sup>-1</sup> e em segunda lugar o AMA com um  $\Delta E$  de -22 kcal.mol<sup>-1</sup>.

### Inclusão do solvente e produção da cavidade

O solvente é responsável por fornecer o ambiente para a formação de MIP. No trabalho de Sales e colaboradores foram exploradas as constantes dielétricas dos solventes, ou seja, um valor resultante de uma medida aproximada da polaridade de um solvente. Esse fator está ligado diretamente a complexação pois interfere na interação da molécula *template* com o monômero funcional, podendo surgir, ou não, competição de ligações químicas.<sup>17,18</sup> Portanto, o melhor

sistema obtido, (acrilamida como monômero funcional na proporção de 4:1 em interação com a cercosporina sob ação do agente de ligação cruzada pDVB) foi otimizado nos diferentes solventes selecionados pelos autores utilizando o método IEF-PCM TPSSh/6-31G(d,p)). A Tabela 2 apresenta a constantes dielétricas dos solventes utilizados.

**Tabela 2.** Constantes dielétricas dos solventes utilizados no estudo em resenha.<sup>4</sup>

Solventes utilizados	Constante dielétrica ( $\epsilon_r$ )
Clorofórmio	4,8
Acetona	21,3
Metanol	33,6
DMSO	48,0
Água	80,4

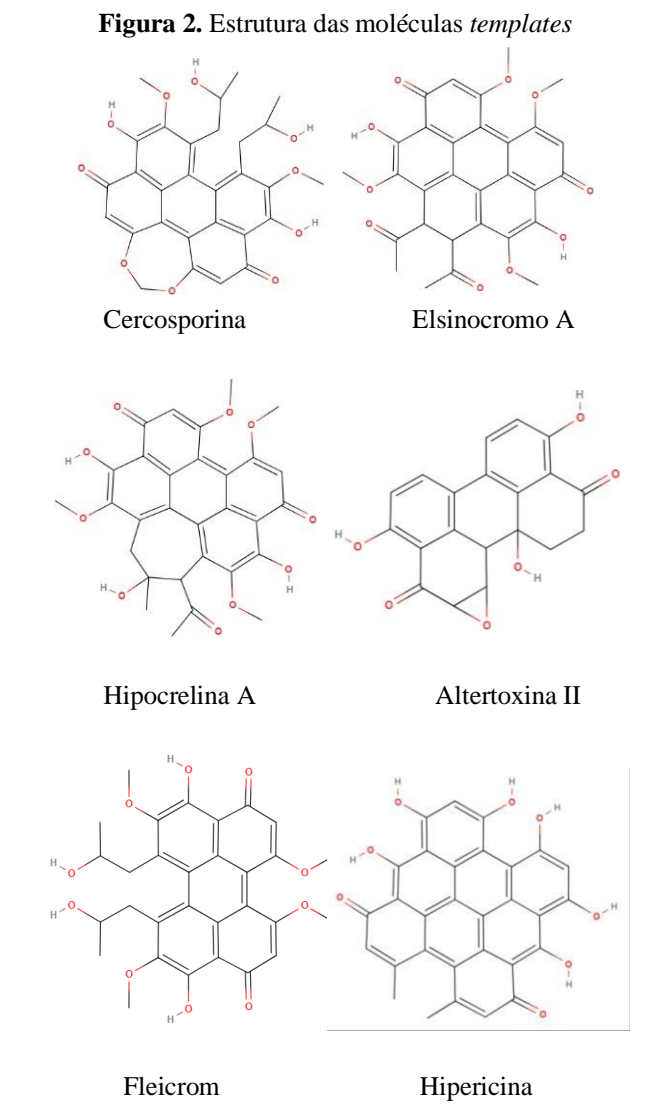
Visto que o objetivo dos autores era redução da interação MF-T afim de remover o a molécula *template* da cavidade, solventes com constante dielétricas mais baixas, ou seja, solventes apolares foram os que apresentam melhores resultados. No artigo de referências, os autores fizeram um gráfico da energia de interação com relação a constante dielétrica. Dessa forma, o  $\Delta E$  do sistema otimizado com o clorofórmio foi de aproximadamente  $-92,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , enquanto para o solvente mais polar, ou seja, a água, o  $\Delta E$  foi de aproximadamente  $107,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

A análise desenvolvida pelos autores traz informações importantes com relação a complexação de polímeros molecularmente impressos. Para os solventes polares, foi observada uma diminuição na energia, indicando uma competição no meio reacional entre o próprio solvente e o monômero funcional para estabelecer as interações de van der Waals com a molécula *template*. De maneira geral, ao empregar um elevado valor de solvatação no processo de síntese de um MIP, o solvente atua na preservação do local de interação molecular e enfraquece a sólida ligação entre o monômero e o *template*, resultando em uma redução na capacidade de reconhecimento molecular do MIP.

Em conclusão, para a análise do impacto do solvente, é crucial salientar que os resultados estão em concordância com as expectativas da literatura. MIPs são comumente sintetizados empregando solventes orgânicos, uma vez que estes favorecem o incremento das ligações de hidrogênio e das interações entre o *template* e o monômero, conforme

evidenciado nos resultado de Sales e colaboradores. Adicionalmente, solventes menos polares propiciam uma maior formação do complexo monômero-*template*, ao passo que solventes mais polares interferem nas interações monômero-*template*, como pode ser observado pelo diminuição dos valores de energia de interação  $\Delta E$ .

Por fim, para a produção da cavidade e teste de seletividade do polímero molecularmente impresso modelado, a molécula *template* cercosporina foi substituída no *input* do cálculo por moléculas com propriedades químicas semelhantes, como é mostrado na Figura 2.





Waals em posições similares. Dessa forma, o monômero funcional acrilamida interage exatamente nessa região. Para as demais moléculas testadas, a energia de interação  $\Delta E$  foi positiva, ou seja, a complexação nesse caso não favorecida. Portanto, os estudos realizados por Sales e colaboradores comprovaram a seletividade do polímero molecularmente impresso proposto, visto que a única interação dos monômeros funcionais se deu devido a estrutura extremamente parecida da elsinocromo e da cercosporina.

## Conclusões

De acordo com Sales e Colaboradores, o solvente exerce uma limitada influência sobre a energética do sistema. No entanto, para a formação da cavidade, é ideal que o solvente possua uma constante dielétrica baixa, portando o que mais se destacou com relação aos resultados foi o clorofórmio. Dessa forma, conclui-se que a interação entre o solvente e o modelo aumenta com a polaridade crescente do solvente, resultando em uma diminuição da interação com o monômero funcional. É importante ressaltar que os MIPs carregam consigo um forte aspecto ambiental, assim para demais pesquisas na área seria interessante a utilização de solvente menos tóxicos ao meio ambiente, considerando a possível reprodução experimental do estudo.

Adicionalmente, a molécula *template* interagiu melhor com o monômero funcional acrilamida. Notou-se que o com a aumenta da razão molar, mais a energia do sistema tendia a valores mais baixos, o que mostra que o aumento do número de interações foi muito importante para a estabilização do complexo não covalente. Em complemento, poderiam ser feito uma análise da energia livre de Gibbs a fim de compreender a formação dos complexos à medida que a temperatura aumenta, analisando se seriam menos ou mais favoráveis devido ao aumento da desordem no sistema.

O pDVB foi a agente de ligação cruzada que mais favoreceu a polimerização, atuando como um recurso para aumentar os sítios de ligação entre monômero funcional e molécula *template*, sem gerar uma alta competição no meio reacional.

Por fim, a cavidade testada se mostrou seletiva, assim pode-se afirmar que o estudo em análise cumpriu com o objetivo de simular um polímero molecularmente impresso, visto que quando a molécula *template* foi trocada por outras estruturas com propriedade químicas semelhantes, a energia de sistema foi para valores positivos. Ademais, pode-se concluir que Teoria do Funcional de Densidade demonstrou ser um método quântico confiável e eficiente para descrever as

energias dos sistemas químicos ao comparar os resultados teóricos obtidos pelos autores com resultados experimentais descritos em literatura.

## Contribuições por Autor

A resenha sobre o artigo em referência e a inclusão de algumas observações são de Linara Tarusa Damascena Correa.

## Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

## Agradecimentos

Agradeço ao grupo PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) pelo apoio ao Programa de Educação Tutorial pela bolsa concedida. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

## Notas e referências

- 1 R. Boroznjak, J. Reut, A. Tretjakov, A. Lomaka, A. Öpik and V. Syritski, A computational approach to study functional monomer-protein molecular interactions to optimize protein molecular imprinting, J Mol Recognit, 2017, **30**, e2635.
- 2 M. D. Sousa and C. M. Barbosa, Polímeros com capacidade de reconhecimento molecular no controle da liberação de fármacos. Parte 1: síntese e caracterização, Quím. Nova, 2009, **32**, 1609–1619.
- 3 M. Salajegheh, M. Ansari, M. M. Foroghi and M. Kazemipour, Computational design as a green approach for facile preparation of molecularly imprinted polyarginine-sodium alginate-multiwalled carbon nanotubes composite film on glassy carbon electrode for theophylline sensing, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2019, **162**, 215–224.
- 4 T. A. Sales, L. V. F. Ferreira, A. G. Nogueira and T. C. Ramalho, A theoretical protocol for the rational design of the bioinspired multifunctional hybrid material MIP@cercosporin, J Mol Model, 2023, **29**, 321.

- 5 Gaussian 09, Revision A.02, 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. 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. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. 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.
- 6 O. A. Vydrov and G. E. Scuseria, Assessment of a long-range corrected hybrid functional, *The Journal of Chemical Physics*, 2006, **125**, 234109.
- 7 T. Vreven, M. J. Frisch, K. N. Kudin, H. B. Schlegel and K. Morokuma, Geometry optimization with QM/MM methods II: Explicit quadratic coupling, *Molecular Physics*, 2006, **104**, 701–714.
- 8 O. A. Vydrov, G. E. Scuseria and J. P. Perdew, Tests of functionals for systems with fractional electron number, *The Journal of Chemical Physics*, 2007, **126**, 154109.
- 9 T. Yanai, D. P. Tew and N. C. Handy, A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *Chemical Physics Letters*, 2004, **393**, 51–57.
- 10 Y. Zhao and D. G. Truhlar, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals, *Theor Chem Account*, 2008, **120**, 215–241.
- 11 C. Adamo and V. Barone, Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The mPW and mPW1PW models, *The Journal of Chemical Physics*, 1998, **108**, 664–675.
- 12 J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov and G. E. Scuseria, Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids, *Phys. Rev. Lett.*, 2003, **91**, 146401.
- 13 V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, J. Tao and J. P. Perdew, Erratum: “Comparative assessment of a new nonempirical density functional: Molecules and hydrogen-bonded complexes” [*J. Chem. Phys.* **119**, 12129 (2003)], *The Journal of Chemical Physics*, 2004, **121**, 11507–11507.
- 14 J.-D. Chai and M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 6615.
- 15 Y. Zhao and D. G. Truhlar, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06 functionals and 12 other functionals, *Theor Chem Account*, 2008, **119**, 525–525.
- 16 Effect of Chemical Crosslinking on Properties of Polymer Microbeads: A Review, *Can Chem Trans*, 2016, 473–485.
- 17 B. E. Tate, in *Fortschritte der Hochpolymeren-Forschung*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1967, vol. 5/2, pp. 214–232.
- 18 X. Song, J. Wang and J. Zhu, Effect of porogenic solvent on selective performance of molecularly imprinted polymer for quercetin, *Mat. Res.*, 2009, **12**, 299–304.