Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Dinâmica molecular *fine-grained* e *coarse-grained* de líquidos iônicos e sistemas de matéria macia”

Rafael Maglia de Souza

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo, como parte das exigências para a
obtenção do título de Doutor em Ciências, Área:
Química

Ribeirão Preto – SP

2020

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Dinâmica molecular *fine-grained* e *coarse-grained* de líquidos iônicos e sistemas de matéria macia”

Rafael Maglia de Souza

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo, como parte das exigências para a
obtenção do título de Doutor em Ciências, Área:
Química

Orientador: Prof. Dr. Luis Gustavo Dias

Ribeirão Preto – SP

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

de Souza, Rafael Maglia

Dinâmica molecular *fine-grained* e *coarse-grained* de líquidos iônicos e sistemas de matéria macia.

Ribeirão Preto, SP, 2020.

137p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: Dias, Luis Gustavo.

1. Dinâmica Molecular. 2. Fine-Grained. 3. Coarse-Grained. 4. Líquidos Iônicos. 5. Matéria Macia.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, Silvia Helena Maglia e Antônio Carlos de Almeida, por todo o incentivo aos estudos e suporte financeiro desde os primeiros anos de vida até a fase adulta.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luis Gustavo Dias, pela oportunidade de trabalho e de aprender, pela orientação fornecida, pela confiança depositada, pelas várias oportunidades de discussões científicas e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Mikko Karttunen, por me receber no seu grupo de pesquisa, pelas colaborações e pela oportunidade de aprender.

Ao Prof. Dr. Leonardo José Amaral de Siqueira, pela colaboração e toda ajuda fornecida no trabalho dos líquidos iônicos.

Aos colegas de grupo desse período de pós-graduação, Paulo Siani e Rafael Henrique Ratochinski, pelas discussões e trabalhos desenvolvidos.

À todos os meus amigos do vôlei, da USP e de infância, que fazem a caminhada pela vida ser extremamente prazerosa.

À FAPESP, pelo financiamento.

RESUMO

DE SOUZA, R.M. **Dinâmica molecular *fine-grained* e *coarse-grained* de líquidos iônicos e sistemas de matéria macia**. 2020. 137 f. Tese (Doutorado) – Departamento de Química - Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto, 2016.

Em mecânica molecular, modelos *coarse-grained* mapeiam um conjunto de átomos em um único sítio de interação. Essa redução do número de graus de liberdade do sistema diminui o custo computacional das simulações e permite o estudo de sistemas em uma ampla escala espaço-temporal. Neste contexto, a tese apresenta extensões e aplicações do campo de força *coarse-grained* ELBA para os seguintes sistemas de matéria macia: micelas, bicelas, micelas reversas e aminoácidos. Os resultados mostram que ELBA descreve uma série de propriedades geométricas, termodinâmicas e de transporte dos agregados anfifílicos, em boa concordância com simulações *fine-grained* (atomísticas) ou experimentos.

Nesta tese também é apresentado um modelo *coarse-grained top-down* para o líquido iônico de 1-etil-3-metil-imidazólio tetracianoborato, calibrado para reproduzir dados experimentais de densidade, viscosidade e coeficientes de difusão das espécies iônicas em função da temperatura. O modelo *coarse-grained* complementa o estudo de dinâmica molecular *fine-grained* realizado para o mesmo líquido iônico, pensado como meio eletrolítico de baterias de íon sódio ou potássio. Nas simulações *fine-grained*, foram avaliadas propriedades termodinâmicas e de transporte deste eletrólito em diferentes quantidades de sais de sódio ou potássio e moléculas de polietilenoglicol (PEO₆). As melhores condições do eletrólito (maiores condutividades iônicas e menores viscosidades) ocorreram em baixas quantidades do íon de metal alcalino e PEO₆.

PALAVRAS-CHAVE: Dinâmica Molecular, *Fine-Grained*, *Coarse-Grained*, Líquidos Iônicos, Matéria Macia.

ABSTRACT

DE SOUZA, R.M. ***Fine-grained and coarse-grained molecular dynamics simulations of ionic liquids and soft matter systems.*** 2020. 137 f. Tese (Doutorado) – Departamento de Química - Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto, 2016.

In molecular mechanics, coarse-grained models map a set of atoms in a single interaction site. This reduction in the number of degrees of freedom of the system decreases the computational cost of the simulations and allows the study of systems on a wide space-time scale. In this context, the thesis presents extensions and applications of the coarse-grained ELBA force field for the following soft matter systems: micelles, bicelles, reverse micelles and amino acids. The results show that ELBA describes a series of geometric, thermodynamic and transport properties of the amphiphilic aggregates, in good agreement with fine-grained (atomistic) simulations or experiments.

This thesis also presents a top-down coarse-grained model for the ionic liquid of 1-ethyl-3-methyl-imidazolium tetracyanoborate, calibrated to reproduce experimental data of density, viscosity and diffusion coefficients of the ionic species as a function of temperature. The coarse-grained model complements the fine-grained molecular dynamics study carried out for the same ionic liquid, thought of as an electrolytic medium for sodium or potassium ion batteries. In the fine-grained simulations, thermodynamic and transport properties of this electrolyte were evaluated in different amounts of sodium or potassium salts and polyethylene glycol (PEO₆) molecules. The best conditions of the electrolyte (higher ionic conductivities and lower viscosities) occurred in low amounts of the alkali metal ion and PEO₆.

KEYWORDS: Molecular Dynamics, Fine-Grained, Coarse-Grained, Ionic Liquids, Soft Matter.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas típicas de (A) cátions e (B) ânions de líquidos iônicos.....	17
Figura 2. Estruturas químicas do (A) ânion tetracianoborato, $[B(CN_4)]^-$; (B) do cátion 1-etil-3-metil-imidazólio, $[EMIM]^+$; (C) polietilenoglicol (PEO ₆).....	18
Figura 3. Comparação entre os coeficientes de difusão experimentais e simulados para uma série de líquidos iônicos, usando um modelo de campo de força não-polarizável e um polarizável.....	20
Figura 4. Estruturas químicas e os respectivos modelos <i>coarse-grained</i> no campo de força ELBA para (A) o lipídio DOPC e (B) água.....	23
Figura 5. Ilustração esquemática de uma (A) micela, (B) bicela e (C) micela reversa. Nas Figuras A e B, cada lipídio é representado por uma cor: vermelho ou azul, com as caudas apontando ao centro da estrutura, enquanto que na Figura C são as cabeças que apontam ao centro da estrutura.....	27
Figura 6. Escala espaço-temporal, ilustrando os diferentes sistemas e alguns métodos utilizados para abranger as várias regiões.....	30
Figura 7. Representação dos termos da energia potencial: (A) estiramento da ligação química; (B) deformação angular; (C) ângulo diedro próprio; (D) ângulo diedro impróprio.....	33
Figura 8. Fluxograma simplificado de uma simulação por dinâmica molecular. *Opcional, pois as propriedades também podem ser computadas após o término da simulação.....	36
Figura 9. Caixa de simulação cúbica mostrando a configuração inicial de um sistema composto por moléculas de DPC (caudas pretas e cabeças em marrom) e moléculas de água (azul) com os modelos do ELBA.....	37
Figura 10. Condição periódica de contorno em duas dimensões. O sistema, destacado pelo quadrado preto, foi replicado em todas as direções. O círculo centralizado em uma das moléculas de borda (destacada) ilustra um raio de corte esférico para o tratamento de interações.....	39
Figura 11. Ilustração de uma molécula em resolução atomística (pequenas esferas verdes e brancas) e em resolução <i>coarse-grained</i> (grandes esferas marrom e azul), evidenciando o agrupamento de diversos átomos em <i>beads</i>	42

Figura 12. Estruturas químicas e suas representações *coarse-grained* para o (A) cátion 1-etil-3-metil-imidazólio, [EMIM]⁺, e para o (B) ânion tetracianoborato, [B(CN)₄]⁻. Da estrutura atomística adjacente, carbonos estão destacados em azul claro, nitrogênios em azul escuro, boro em preto e hidrogênios em branco.....47

Figura 13. Ilustração do esquema de obtenção das funções de distribuição radial, a partir da determinação da quantidade de partículas dentro da distância r e $r + dr$52

Figura 14. Ilustração esquemática mostrando a definição de um par iônico, como computado pelo PyLAT. Inicialmente ($t = 0$), um par iônico é definido pelo ânion (em vermelho) com menor distância ao cátion central (em verde) ou vice-versa. Esse par iônico se mantém formado ($h(t_1) = 1$) até que outro contra-íon (em amarelo) se torna o ânion mais próximo do cátion central em um tempo t_2 , onde $h(t_2)$ se torna 0. Por essa definição, a reformação de um par iônico é permitida.....53

Figura 15. Estruturas químicas e as respectivas representações em resolução *coarse-grained* com o campo de força ELBA para as moléculas de (A) ciclohexano e (B) dodecano. As letras C e T identificam os tipos de *beads* das moléculas para atribuição dos novos parâmetros listados na Tabela 4.....58

Figura 16. Ilustração de um esquema de tesselação de Voronoi em (A) duas dimensões e (B) três dimensões.....63

Figura 17. Esquema de mapeamento *coarse-grained* do *backbone* de um peptídeo SIRAH. Círculos cinza indicam as posições dos átomos usados para definir os *beads* CG, enquanto que as linhas cinzas indicam a conectividade. Os ângulos diedros em nível CG também são mostrados.....65

Figura 18. Estruturas químicas e suas representações *coarse-grained* com o campo de força ELBA para moléculas de (A) água ELBA e (B) dipeptídeo ⁺Gly-Ala⁻. (C) Identificação dos tipos de *beads* para atribuição dos parâmetros das Tabelas 5 e 6.....68

Figura 19. Densidade em função da fração molar de Na⁺/K⁺ nas misturas binárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻72

Figura 20. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na⁺/K⁺-[B(CN)₄]⁻ nas diferentes frações molares estudadas de Na⁺/K⁺, para as misturas binárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻. As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem as frações molares de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 e 0.5, respectivamente.....73

Figura 21. Funções de distribuição radial entre o par [EMIM]⁺-[B(CN)₄]⁻ nas diferentes frações molares estudadas de Na⁺/K⁺, para as misturas binárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻. As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem as frações molares de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 e 0.5, respectivamente.....74

Figura 22. Coeficientes de difusão em função da fração molar de Na^+/K^+ nas misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. As cores azul, roxo, vermelho e preto correspondem as espécies $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, $[\text{EMIM}]^+$, Na^+ e K^+ , respectivamente.....74

Figura 23. Viscosidade em função da fração molar de Na^+/K^+ nas misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$75

Figura 24. Tempos de vida dos pares iônicos em função da fração molar de Na^+/K^+ nas misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. (A) Par $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. (B) Par $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$76

Figura 25. Condutividade iônica em função da fração molar de Na^+/K^+ nas misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. Com e sem correlações significa que as condutividades iônicas foram computadas pelas relações de Einstein e Nernst-Einstein, respectivamente.....78

Figura 26. Densidade em função de diferentes quantidades de PEO_6 nas misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_679

Figura 27. Coeficientes de difusão em função de diferentes quantidades de PEO_6 nas misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_6 . (A) Fração molar de Na^+/K^+ de 0.1. (B) Fração molar de Na^+/K^+ de 0.3. As cores azul, roxo, vermelho e preto correspondem as espécies de $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, $[\text{EMIM}]^+$, Na^+ e K^+ , respectivamente.....80

Figura 28. Viscosidade em função de diferentes quantidades de PEO_6 nas misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_682

Figura 29. Condutividades iônicas em função de diferentes quantidades de PEO_6 nas misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_6 . Com e sem correlações significa que as condutividades iônicas foram computadas pelas relações de Einstein e Nernst-Einstein, respectivamente.....82

Figura 30. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na^+/K^+ -Oxigênio das moléculas de PEO_6 , na fração molar de Na^+/K^+ de 0.1, para as misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_6 . As cores azul, vermelho, verde e preto correspondem a quantidades de 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO_6 , respectivamente.....84

Figura 31. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na^+/K^+ - $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, na fração molar de Na^+/K^+ de 0.1, para as misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_6 . As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem a quantidades de 0, 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO_6 , respectivamente.....85

Figura 32. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na^+/K^+ -Oxigênio das moléculas de PEO_6 , na fração molar de Na^+/K^+ de 0.3, para as misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_6 . As cores azul, vermelho, verde e preto correspondem a quantidades de 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO_6 , respectivamente.....86

Figura 33. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares $\text{Na}^+/\text{K}^+ - [\text{B}(\text{CN})_4]^-$, na fração molar de Na^+/K^+ de 0.3, para as misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- | \text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- | \text{PEO}_6$. As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem a quantidades de 0, 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO_6 , respectivamente.....87

Figura 34. (A) Instantâneo representativo da mistura ternária de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- | \text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- | \text{PEO}_6$. As moléculas de LI estão na cor ciano, PEO_6 em preto (cadeias carbônicas) e vermelho (oxigênios) e cátions de Na^+ em azul. Apenas algumas moléculas de PEO_6 e cátions Na^+ foram evidenciados, por questões de clareza. (B) Na^+ e (C) K^+ coordenados aos átomos de oxigênio do PEO_688

Figura 35. Valores de densidade em função da temperatura. Em preto e azul, são os valores computados com o modelo CG que foi desenvolvido e com as simulações de referência com o campo de força do Koller *et al.*¹⁵⁶ Em vermelho estão os valores experimentais.....90

Figura 36. Valores de viscosidade em função da temperatura. Em preto e azul, são os valores computados com o modelo CG que foi desenvolvido e com as simulações de referência com o campo de força do Koller *et al.*¹⁵⁶ Em vermelho estão os valores experimentais.....90

Figura 37. Valores dos coeficientes de difusão para o $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ em função da temperatura. Em preto e azul, são os valores computados com o modelo CG que foi desenvolvido e com as simulações de referência com o campo de força do Koller *et al.*¹⁵⁶ Em vermelho estão os valores experimentais.....92

Figura 38. Valores dos coeficientes de difusão para o $[\text{EMIM}]^+$ em função da temperatura. Em preto e azul, são os valores computados com o modelo CG que foi desenvolvido e com as simulações de referência com o campo de força do Koller *et al.*¹⁵⁶ Em vermelho estão os valores experimentais.....92

Figura 39. Agregação de moléculas de DPC em uma única micela, ao longo do tempo, usando o campo de força ELBA. As cabeças polares (grupos colina e fosfato) estão representadas em esferas marrons, enquanto que o corpo das moléculas está na cor preta. As moléculas de água estão na cor azul.....94

Figura 40. Perfis de densidade de massa em função das distâncias radiais a partir do centro de massa da micela de DPC.....95

Figura 41. Imagens de cortes transversais das bicelas de DPPC/DHPC simuladas com o campo de força ELBA. As moléculas de DPPC e DHPC estão representadas em preto e vermelho, respectivamente. As cabeças polares (colinas e fosfatos) estão representadas por esferas com cores mais claras que as dos seus lipídios originais. Águas estão em azul.....99

Figura 42. Perfis de densidade de massa em função das distâncias radiais a partir dos centros de massas das bicelas de DPPC/DHPC com (A) $\text{valor-}q = 0.5$, (B) $\text{valor-}q = 1$ e (C) $\text{valor-}q = 2$...100

Figura 43. Agregação de lipídios de DPPC e moléculas de águas em uma única micela reversa, ao longo do tempo, usando o campo de força ELBA. As cabeças polares (grupos colina e fosfato) estão representadas em esferas marrons, enquanto que as caudas carbônicas estão na cor preta. As moléculas de água estão na cor azul. Moléculas do ciclohexano não estão mostradas para uma melhor clareza visual.....104

Figura 44. Perfis de densidade de massa em função das distâncias radiais a partir do centro de massa da micela reversa de DPPC/ciclohexano/água.....105

Figura 45. Parâmetro bastão-para-disco em função do tempo (apenas nos últimos 200 ns) para a micela reversa de DPPC/ciclohexano/água em uma proporção de água-para-lipídio de $W_0 = 7$..107

Figura 46. Agregação de lipídios de DPPC e moléculas de água em duas micelas reversas distintas, ao longo do tempo, usando o campo de força ELBA. As cabeças polares (grupos colina e fosfato) estão representadas em esferas marrons, enquanto que as caudas carbônicas estão na cor preta. As moléculas de água estão na cor azul. Moléculas do ciclohexano não estão mostradas para uma melhor clareza visual.....108

Figura 47. Volumes molares de excesso das misturas binárias de ciclohexano/dodecano em função da fração molar de ciclohexano. Os dados experimentais são do Aminabhavi *et al.*¹⁹⁷110

Figura 48. Comparação entre os valores experimentais dos coeficientes de difusão da glicina (G no gráfico) e alanina (A no gráfico) na forma zwitteriônica com os valores computados por simulações usando campos de força coarse-grained (ELBA e SIRAH) e atomísticos (CHARMM36 e AMBERff99SB-ILDN). Esses últimos em modelos de água de 3 pontos (em marrom), de 4 pontos (em azul) e de 5 pontos (em roxo). Os valores obtidos para os campos de força ELBA, SIRAH e CHARMM36 foram calculados nessa tese, enquanto que os outros valores para simulações e experimentais são dos trabalhos de Zhang *et al.*²⁴⁵ e Umecky *et al.*²⁴⁶, respectivamente.....113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Detalhes dos sistemas simulados. Cada linha mostra o número de moléculas de cada espécie, a fração molar do sal de metal alcalino e a temperatura. A última coluna (“Efeito”) atribui o uso do respectivo sistema em uma (ou duas) das condições a seguir: os sistemas marcados com “F” foram usados para estudar o efeito da fração molar de cátions Na^+/K^+ nas misturas binárias e os sistemas marcados com “C” foram usados para estudar o efeito da concentração de moléculas de PEO₆ nas misturas ternárias.....**46**

Tabela 2. Parâmetros do campo de força para o par $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. A nomenclatura dos *beads* está incluída na Figura 13. Todos os parâmetros ε e σ para as interações cruzadas entre os *beads* foram obtidos por regras de mistura Lorentz-Berthelot, com exceção da interação entre os sítios *T* e *II* ($\sigma = 4.530 \text{ \AA}$ e $\varepsilon = 0.738 \text{ kcal.mol}^{-1}$).....**49**

Tabela 3. Sistemas estudados. A tabela mostra as moléculas de fosfolipídios usadas, os *valores-q* das bicelas, a proporção de água-para-lipídio (W_0) para as micelas reversas, o número de agregação, a quantidade de moléculas de água ($N_{\text{água}}$) e ciclohexano (N_{ciclo}) e a temperatura. Todos os sistemas foram simulados por 400 ns.....**56**

Tabela 4. Os novos parâmetros que foram calibrados para o campo de força ELBA. Os subscritos C e T identificam os *beads* pertencentes ao ciclohexano e as caudas como ilustrado na Figura 16. ε e σ são os parâmetros de Lennard-Jones, Q é a carga, k e w são as constantes do potencial de ligação e angular, r e α são os valores de referência das ligações e dos ângulos e m é a massa do *bead*.....**60**

Tabela 5. Parâmetros de Lennard-Jones para os *beads* que compõem os dipeptídeos e também para as interações cruzadas entre eles e com a água ELBA. NT, OT, C2, N, O, M e W são os nomes dos *beads* como ilustrado e identificado na Figura 19. Os valores dos parâmetros estão em kcal.mol^{-1} (ε) e $\text{\AA}$ (σ). Todos os parâmetros destacados em negrito são os parâmetros desenvolvidos nessa tese. Todos os outros parâmetros são os originais do campo de força SIRAH.....**68**

Tabela 6. Parâmetros para os *beads* que compõem os dipeptídeos. NT, OT, C2, N, O e M são os nomes dos *beads* como ilustrado e identificado na Figura 19. Q é a carga, μ é o dipolo, m é a massa e I é o momento principal de inércia.....**69**

Tabela 7. Propriedades da micela de DPC. R_g ($\text{\AA}$) é o raio de giro, R_M ($\text{\AA}$) é raio efetivo, α é o parâmetro de assimetria micelar, V_{DPC} ($\text{\AA}^3$) o volume médio ocupado por uma única molécula de DPC na estrutura da micela, $\text{SASA}_{\text{TOTAL}}$ ($\text{\AA}^2$) a área de contato superficial média entre as moléculas de água e uma única molécula de DPC, SASA_{CAB} ($\text{\AA}^2$) a área de contato superficial média entre as moléculas de água e uma única cabeça polar de DPC e f_{cauda} (%) é a fração do $\text{SASA}_{\text{TOTAL}}$ em contato com as cadeias alquilas.....**96**

Tabela 8. Propriedades das bicelas de DPPC/DHPC. R_g ($\text{\AA}$) é o raio de giro, R_M ($\text{\AA}$) é raio efetivo, α é o parâmetro de assimetria micelar, $\text{SASA}_{\text{TOTAL}}$ ($\text{\AA}^2$) a área de contato superficial média entre

as moléculas de água e uma única molécula de DPPC (ou DHPC), $SASA_{CAB}$ ($\text{\AA}^2$) a área de contato superficial média entre as moléculas de água e uma única cabeça polar de DPPC (ou DHPC) e f_{cauda} (%) é a fração do $SASA_{TOTAL}$ em contato com as cadeias alquilas.....102

Tabela 9. Propriedades da micela reversa de DPPC/ciclohexano/água. R_g ($\text{\AA}$) é o raio de giro, R_M ($\text{\AA}$) é raio efetivo, e a excentricidade, s o parâmetro bastão-para-disco, $SASA_W$ ($\text{\AA}^2$) e $SASA_C$ ($\text{\AA}^2$) são as áreas de contato superficiais médias compartilhadas com as moléculas de água e ciclohexano, respectivamente. Nessas colunas, a identificação “DPPC” e “Cabeça/Cauda” indicam o valor de SASA em relação a uma única molécula de DPPC ou uma única cabeça polar/cauda, respectivamente. f_{cauda} (%) é a fração do $SASA_W$ em contato com as cadeias alquilas e f_{cab} (%) é a fração do $SASA_C$ em contato com as cabeças polares.....106

Tabela 10. Densidade (kg.m^{-3}), coeficiente de difusão ($10^{-5} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$) e tensão superficial (mN.m^{-1}) para as moléculas de ciclohexano e dodecano, após o procedimento de calibração, juntamente com os valores experimentais de referência^{197,240,241}110

Tabela 11. Contribuição eletrostática (ΔG_{elec}) e de cavitação-dispersão (ΔG_{LJ}) na energia livre de hidratação (ΔG_{total}) da glicina (Gly) e alanina (Ala), ambas na forma zwitteriônica. Todos os valores estão em kcal.mol^{-1} e as incertezas foram determinadas pelo método de *block-averaging* ($< 0.05 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Além disso, $V_{Dipeptídeo}$ ($\text{\AA}^3$) é o volume médio ocupado por uma única molécula do dipeptídeo $^+\text{Gly-Ala}^-$ nas simulações de agregação dos dipeptídeos e $SASA_{Dipeptídeo}$ ($\text{\AA}^2$) é a área de contato superficial média entre uma molécula de dipeptídeo $^+\text{Gly-Ala}^-$ e a fase aquosa.....112

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Líquidos Iônicos como Eletrólitos de Baterias.....	13
1.2 Simulação Computacional de Líquidos Iônicos.....	18
1.3 O Campo de Força <i>Coarse-Grained</i> ELBA.....	22
1.4 Desenvolvendo o Campo de Força ELBA para Sistemas de Matéria Macia.....	25
2. OBJETIVOS	28
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	29
3.1 Simulação Computacional e Escala Espaço-Temporal.....	29
3.2 Campo de Força (Função de Energia Potencial).....	31
3.3 O Método de Dinâmica Molecular.....	34
3.4 Modelos em Resolução <i>Fine-Grained</i> e <i>Coarse-Grained</i>	41
4. PROCEDIMENTOS E MÉTODOS COMPUTACIONAIS	44
4.1 Líquidos Iônicos	44
4.1.1 Simulações <i>Fine-Grained</i>	44
4.1.2 Simulações <i>Coarse-Grained</i>	47
4.1.3 Propriedades Analisadas.....	50
4.1.3.1 Coeficiente de Difusão (D^a).....	50
4.1.3.2 Viscosidade (η).....	50
4.1.3.3 Condutividade Iônica (σ).....	51
4.1.3.4 Função de Distribuição Radial (RDF).....	51
4.1.3.5 Tempo de Vida de Par Iônico (IPL).....	52
4.2 Matéria Macia	54
4.2.1 Simulações <i>Fine-Grained</i>	54
4.2.2 Simulações <i>Coarse-Grained</i>	55
4.2.2.1 Micelas, Bicelas e Micelas Reversas.....	55
4.2.2.1.1 Calibrações.....	57
4.2.2.2 Propriedades Analisadas.....	60
4.2.2.2.1 Raio de Giro (R_g) e Raio Efetivo (R_M).....	60

4.2.2.2.2 Parâmetro de Assimetria Micelar (α), de Excentricidade (e) e de Bastão-Para-Disco (s).....	61
4.2.2.2.3 Tesselação de Voronoi: Volumes (V) e Área Superficial Acessível ao Solvente (SASA).....	62
4.2.2.3 Aminoácidos e Dipeptídeo em Água: Combinação dos Campos de Força ELBA e SIRAH.....	64
4.2.2.3.1 Calibração do ELBA com SIRAH.....	66
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	70
5.1 Líquidos Iônicos	70
5.1.1 Misturas Binárias [EMIM] ⁺ [B(CN) ₄] ⁻ Sais de Na ⁺ /K ⁺	70
5.1.2 Misturas Ternárias [EMIM] ⁺ [B(CN) ₄] ⁻ Sais de Na ⁺ /K ⁺ PEO ₆	79
5.1.3 Calibração do Modelo <i>Coarse-Grained</i>	89
5.2 Matéria Macia	93
5.2.1 Micelas de DPC.....	93
5.2.2 Bicelas de DPPC/DHPC.....	98
5.2.3 Micelas Reversas de DPPC/Ciclohexano/Água.....	103
5.2.4 Calibrações do Ciclohexano e Dodecano.....	109
5.2.5 Glicina, Alanina e Dipeptídeos ⁺ Gly-Ala ⁻	111
6. CONCLUSÕES	115
6.1 Líquidos Iônicos	115
6.1 Matéria Macia	116
7. REFERÊNCIAS	117

1. INTRODUÇÃO

1.1 Líquidos Iônicos como Eletrólitos de Baterias

A sociedade moderna é altamente dependente de um fornecimento de energia confiável e constante. Atualmente, a maior parte da energia mundial é originada de combustíveis fósseis ou fontes nucleares e tendem a continuar como as principais fontes nas próximas décadas¹. Existem, entretanto, grandes preocupações com problemas ambientais, limitação de recursos e na capacidade de satisfazer a demanda crescente por energia¹. Tudo isso proporcionou um rápido crescimento de interesse em energias limpas e sustentáveis, incluindo fotovoltaicas, células eletroquímicas, energia eólica, assim como no desenvolvimento de novas e melhores tecnologias para armazenamento de energia e de materiais adequados para serem usados em dispositivos de alta performance^{1,2}.

Os dispositivos de armazenamento de energia mais comuns são as baterias de íons Li^+ e células a combustíveis^{3,4}, os quais têm sido desenvolvidos desde os anos de 1990 e já são encontrados comercialmente em diversos setores da sociedade. Os recursos de lítio são, entretanto, limitados (0.0017 % em massa) na natureza e distribuídos de forma desigual pela crosta da Terra⁵, o que impulsiona a busca por outras alternativas. Sódio (2.36 % em massa) e potássio (2.09 % em massa) são abundantes e encontrados por todo o mundo⁵, permitindo dispositivos eletroquímicos com um menor custo associado, desde que seja possível desenvolver esse tipo de tecnologia⁶⁻¹⁰. Além disso, devido as propriedades similares de sódio e potássio com lítio, o princípio de funcionamento dessas novas baterias seria similar às das baterias de lítio^{6,11}.

Encontrar combinações ótimas entre eletrodos e eletrólitos é a chave para obter alta performance, sendo o desenvolvimento individual de cada material e suas combinações os principais fatores de estudo em pesquisas de baterias^{6-10,12-16}. As propriedades-chaves para eletrólitos são uma baixa viscosidade, alta condutividade iônica, estabilidade em uma ampla janela de potencial, boa estabilidade térmica e baixa toxicidade. As primeiras duas são importantes por razões eletroquímicas: eletrólitos com baixa condutividade iônica (ou alta viscosidade) tendem a ter uma baixa ciclabilidade em altas taxas de corrente. Além disso, eletrólitos também devem ser resistentes em relação à quebra em produtos secundários e à evaporação. Líquidos iônicos (LI) têm sido

indicados como materiais que satisfazem essas necessidades, superando os eletrólitos orgânicos convencionais^{15,17-20}.

Líquidos iônicos são sais fundidos em (ou próximo à) temperatura ambiente e são compostos de cátions orgânicos e ânions (principalmente) inorgânicos^{18,20-23} (Figura 1). De forma geral, LIs possuem todas as propriedades desejadas (enumeradas anteriormente) para um meio eletrolítico¹¹, com exceção das altas viscosidades: geralmente entre 20 e 40.000 cP²⁰. O problema é que mesmo os menos viscosos são uma ordem de magnitude maiores do que os solventes comuns, como a água (~ 1 cP)²⁰. Líquidos iônicos também são geralmente chamados de materiais feitos sob medida, devido ao grande número de possíveis combinações de cátions e ânions: da ordem de 10¹⁸, incluindo misturas binárias e ternárias²⁰. Uma outra limitação que deve ser superada é a de que alguns ânions possuem uma forte capacidade de se complexar com os cátions tipicamente usados nas baterias^{11,24,25}. Consequentemente, os cátions só poderiam migrar e se intercalar no eletrodo negativo após a perda dessa camada de ânions complexados, o que exigiria uma alta voltagem aplicada a célula.

Para superar os problemas das altas viscosidades e de complexação, uma possível estratégia é a utilização de classes de líquidos iônicos de baixa viscosidade e de oligômeros de polietilenoglicol (PEO), respectivamente. Uma interessante classe é a família dos ânions ciano²⁵⁻³², que tem viscosidades relativamente baixas e altas condutividades iônicas em temperatura ambiente, com valores por volta de ~18 mPa.s⁻¹ e ~5 mS.cm⁻¹, respectivamente^{7,33}. Trabalhos recentes mostraram que líquidos iônicos com ânions ciano podem ser usados como meio eletrolítico de baterias de metais alcalinos^{25,30}. Scheers *et al.* investigaram³⁰ o comportamento de fases e propriedades condutoras dos líquidos iônicos N-butil-N-metil-pirrolidina tetracianoborato e do 1-etil-3-metil-imidazólio tetracianoborato e de solubilidade de sais de Li⁺/Na⁺/K⁺ tetracianoborato nos dois líquidos iônicos e encontraram maior solubilidade dos sais de Na⁺ e K⁺ do que o sal de Li⁺. Apenas após a adição de oligômeros de PEO, o sal de lítio foi solubilizado nos líquidos iônicos³⁰. Sanchez-Ramirez *et al.* avaliaram²⁵ uma série de propriedades físico-químicas (como densidade, viscosidade, condutividade iônica, coeficientes de difusão e estrutura local) do 1-n-butil-2,3-dimetil-imidazólio tetracianoborato e do N-n-butil-N-metil-piperidina tetracianoborato com misturas de sais de Li⁺. Eles reportaram²⁵ um bom transporte do íon Li⁺ devido as fracas interações eletrostáticas entre as espécies. Eles também demonstraram²⁵ que o Li⁺ tem baixa habilidade de se complexar com o ânion

tetracianoborato. Além dos ânions ciano, a família de cátions de imidazólio^{7,21,28,33,34} também é comumente empregada. Monti *et al.* conduziram³⁵ um estudo sistemático das propriedades físico-químicas de diversos LIs com diferentes cátions de imidazólio e o ânion bis(trifluormetanosulfonil)-imida (TFSI) dopados com sais de Na⁺ e Li⁺ e encontraram condutividades iônicas e viscosidades comparáveis entre os diferentes pares. Além disso, a mistura 1-etil-3-metil-imidazólio tetrafluorborato/tetrafluorborato de sódio (EMIMBF₄/NaBF₄) também foi reportada¹³ como um eletrólito não-inflamável para baterias de íon Na⁺.

Adição de oligômeros de PEO é uma estratégia popular e amplamente utilizada para eletrólitos de metais alcalinos^{30,36–42}. Esses oligômeros consistem de um número variado de subunidades $-\text{[CH}_2\text{-CH}_2\text{-O]}_n-$. Devido as ligações do grupo éter, eles são quimicamente mais inertes do que os convencionais eletrólitos orgânicos baseados em carbonato⁷. Eles também dissolvem grandes quantidades de cátions de metais alcalinos devido à coordenação dos metais com os átomos de oxigênio. A coordenação é atribuída a quelação promovida pela doação de densidade eletrônica dos pares isolados dos oxigênios para os cátions de metais. Estudos experimentais^{36,43–45} e de modelagem computacional^{36,38,40,43,46} têm focado nas interações entre Li⁺/Na⁺ com PEO, enquanto que com K⁺ não vem recebendo atenção significativa. A performance de dispositivos de armazenamento de energia baseados no íon Na⁺ com eletrólitos contendo PEO também são impactados pelos íons metálicos formando complexos de intercalação com eletrodos⁴⁷ de grafite, promovendo um ganho considerável de capacidade de retenção durante o processo de carga e descarga. A cinética de descarga também é melhorada ao se usar eletrólitos com PEO⁴⁸.

Já que o número de combinações de LI é enorme, triagem auxiliada por computador de líquidos iônicos é uma ferramenta valiosa para explorar possíveis soluções para os problemas de viscosidade e de complexação, visando uma melhor performance de eletrólitos^{49,50} e outras aplicações tecnológicas^{51,52}. Muitos trabalhos^{49,53–58} vêm usando simulações por dinâmica molecular para fornecer dados físico-químicos de diferentes líquidos iônicos com e sem aditivos. Em adição às simulações de DM, métodos baseados na teoria do funcional de densidade⁵⁹, *machine learning*⁶⁰ e *big data*^{60,61} também têm sido usados para varrer propriedades como janela de potencial eletroquímico, potenciais redox e energias de solvatação. Nesse contexto, já que líquidos iônicos baseados no ânion tetracianoborato (ou [B(CN)₄]⁻) possuem uma larga janela

eletroquímica⁵⁹ e são uma boa solução contra os problemas de viscosidade e formação de pares iônico, esse foi o ânion escolhido para constituir o eletrólito e ser estudado por dinâmica molecular nesta tese. O cátion do LI escolhido foi o 1-etil-3-metil-imidazólio (ou [EMIM]⁺). As estruturas químicas desses dois íons estão mostradas na Figura 2.

Nesta tese, em relação aos sistemas de líquidos iônicos, inicialmente foram conduzidas simulações *fine-grained* (FG) por dinâmica molecular para estudar como as propriedades de transporte e estrutural desse meio eletrolítico são afetadas pela: (1) variação na concentração dos sais [Na⁺][B(CN)₄]⁻ e [K⁺][B(CN)₄]⁻ nas misturas binárias com o líquido iônico [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻; e (2) variação na concentração de PEO₆ (nesse trabalho os oligômeros possuem seis oxigênio na sua estrutura, com grupos terminais etila e butila – Figura 2C) nas misturas ternárias compostas por [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ com sais de [Na⁺][B(CN)₄]⁻ ou [K⁺][B(CN)₄]⁻. Posteriormente, um modelo *coarse-grained* (CG) para o líquido iônico [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ também foi desenvolvido, visando aplicações em simulações multiescala e para sondar maiores escalas espaciais e temporais.

Figura 1. Estruturas químicas típicas de (A) cátions e (B) ânions de líquidos iônicos. A figura é da referência 20.

Figura 2. Estruturas químicas do (A) ânion tetracianoborato, $[B(CN_4)]^-$; (B) do cátion 1-etil-3-metil-imidazólio, $[EMIM]^+$; (C) polietilenoglicol (PEO₆).

1.2 Simulação Computacional de Líquidos Iônicos

Ao contrário de solventes como água e líquidos orgânicos, líquidos iônicos começaram a ser investigados por abordagens teóricas e computacionais mais recentemente²⁰. Na caracterização da estrutura líquida dos LIs, métodos de química quântica deveriam ser idealmente empregados. Porém, como o custo computacional é muito grande, esses métodos são limitados a sistemas com poucos átomos e amostragens curtas, geralmente na ordem de picosegundos⁶². Levando em conta tais limitações, líquidos iônicos são comumente simulados fazendo-se uso de campos de força empíricos.

Líquidos iônicos são geralmente^{63–65} simulados em resolução FG, especialmente em resolução atomística, com campos de força não-polarizáveis e, em menor proporção, com campos de força polarizáveis⁶⁶. Campos de força polarizáveis vêm sendo desenvolvidos para eventualmente substituírem os campos atuais não polarizáveis⁶⁷. Esses campos incluem efeitos de muitos corpos via dipolos induzidos e correções para

efeitos de penetração a curto-alcance⁶⁸. Geralmente, os resultados obtidos com um campo de força polarizável são melhores do que os obtidos com um não-polarizável, porém, o custo computacional é maior, limitando a sua aplicação ao estudo de fenômenos que ocorram em uma escala espaço-temporal menor que aos estudados por campos não-polarizáveis.

O campo de força mais famoso para simulações de líquidos iônicos é o *Canongia Lopes-Pádua* (CL&P)^{63,64,69}. É um campo de força baseado em interações efetivas entre pares de espécies, portanto, um campo de força não-polarizável. Foi parametrizado para incluir alguns tipos de cátions (como imidazólio, piridínio e tetraalquilamônio) e ânions (cloretos, brometos, alquilsulfatos e nitratos). Aplicações deste campo de força mostraram, com sucesso, a capacidade de descrever como os LIs se estruturam. Foi visto que os líquidos iônicos podem se comportar como os sais fundidos convencionais, por uma combinação de efeitos de repulsão de curto-alcance e ordenamento Coulômbico. Além disso, o campo de força também foi capaz de capturar uma estruturação adicional, na forma de nanodomínios, devido ao agrupamento diferencial de regiões altamente polares e apolares⁶⁹.

Um problema geral dos campos de forças FG não-polarizáveis é que geralmente falham na descrição dos coeficientes de difusão e de propriedades como condutividade e viscosidade^{70,71}. Enquanto as viscosidades calculadas são bem mais altas (uma ordem ou maior de magnitude) que as experimentais, os coeficientes de difusão e as condutividades apresentam seus valores subestimados. Esses problemas são geralmente solucionados utilizando modelos polarizáveis de campos de força. A Figura 3 ilustra o caso para os coeficientes de difusão, exibindo valores desses coeficientes para uma série de líquidos iônicos, em modelo de campo de força polarizável e não-polarizável. A inclusão da polarização nos potenciais de campo de força é, portanto, essencial para uma descrição mais fidedigna possível dessas propriedades.

Figura 3. Comparação entre os coeficientes de difusão experimentais e simulados para uma série de líquidos iônicos, usando um modelo de campo de força não-polarizável e um polarizável. A figura é da referência 66.

A inclusão da polarização se faz necessária, mas aumenta o custo computacional associado à simulação. Uma recente estratégia (que age como uma forma efetiva de contabilizar os efeitos de polarização) busca lidar com essa dualidade utilizando campos de força não-polarizáveis com cargas reduzidas para os cátions e ânions do LI^{72,73}. Carga atômica em uma molécula não é uma quantidade única, já que o próprio átomo em uma molécula pode ser definido de formas diferentes. Dessa forma, diferentes valores de cargas atômicas podem ser obtidos dependendo da abordagem utilizada, como os obtidos por ajuste ao potencial eletrostático, análise de população orbital, entre outros^{74,75}. De forma similar, cargas totais de cátions e ânions em um LI dependem da abordagem usada para este cálculo. Quando os cálculos são feitos sem nenhuma restrição em relação às cargas totais dos íons^{72,73}, a carga absoluta para o cátion ou ânion é levemente menor do que seria esperado pelas cargas formais, implicando em uma pequena transferência de carga entre espécies no LI. Porém, o sucesso dos campos de força polarizáveis em reproduzir dados experimentais e sem incluir transferência parcial de carga, aponta que modelos de cargas reduzidas podem estar mimetizando de algum modo, efeitos de

polarização entre espécies. O trabalho de Choi *et al.*⁷⁶ baseado na abordagem SAPT (*symmetry-adapted perturbation theory*) também suporta que a polarização é dominante e uma possível transferência de carga pode ser descartada. Dommert *et al.*⁷⁷ mostraram como conectar modelos de carga reduzida com a polarização eletrônica média do meio.

Os campos de força baseados em cargas reduzidas para cátions e ânions são vantajosos, já que estimam corretamente as propriedades dinâmicas do LI a um custo menor que os modelos polarizáveis. Por outro lado, não reproduzem de forma precisa os mecanismos de relaxação local, como também não descrevem o comportamento de fases de misturas de LIs, devido à falha na reprodução da energia de coesão. Além disso, com o uso de cargas pontuais centradas em átomos, nem sempre é possível descrever corretamente os momentos de multipolo, afetando as interações intermoleculares.

Além dos modelos em resolução atomística, seja polarizável ou não-polarizável, modelos em resolução *coarse-grained* para líquidos iônicos começaram a ganhar atenção com os trabalhos do Voth e colaboradores^{67,78–82}. A abordagem geral desenvolvida nesses trabalhos é de natureza *bottom-up*⁷⁸ (chamada de *multiscale coarse-graining*, MS-CG), onde forças médias calculadas em sítios CG pré-definidos são armazenadas para simulação *coarse-graining* posterior. O MS-CG não permite transferabilidade entre os potenciais efetivos obtidos para um determinado par iônico do LI. Em trabalho posterior, o eles também desenvolveram o método *coarse-graining* de força efetiva⁸⁰ (*effective force coarse-graining* ou EF-CG) visando transferabilidade entre beads. No EF-CG, as forças de diferentes contribuições (eletrostática e de Lennard-Jones) são calculadas individualmente na tentativa de explorar a transferabilidade de beads.

Há diferentes receitas para mapear a resolução *fine-grained* em nível *coarse-grained*. Assim, diferentes mapeamentos são comumente encontrados na literatura^{66,80,83,84}. O trabalho de Yun Son *et al.*⁸³ aborda esta questão para o líquido iônico BMIM⁺BF4⁻. Em um extremo de detalhamento, partem de resolução atomística polarizável, enquanto que, no outro extremo, parametrizam um modelo *coarse-grained* de poucos *beads*. Entre os dois extremos, há modelos *coarse-grained* de diferentes resoluções (apenas alguns sítios polarizáveis, sem sítios polarizáveis, etc). É concluído que um bom compromisso entre custo computacional e descrição acurada dos líquidos iônicos pode ainda ser obtido em nível *coarse-grained*.

1.3 O Campo de Força *Coarse-Grained* ELBA

Como uma estratégia para simular sistemas de matéria macia em uma maior escala espaço-temporal, devido às limitações relacionadas ao custo computacional de abordagens quânticas e campos de força empíricos atomísticos, modelos *coarse-grained* ganharam popularidade a partir dos anos 2000. Dentre os vários campos de força e modelos existentes para matéria macia (Martini^{85,86}, SDK^{87,88}, PLUM⁸⁹, etc), destaca-se o campo de força ELBA⁹⁰.

O ELBA teve uma primeira versão⁹¹ desenvolvida em 2008 e, em 2011, passou por uma série de reformulações, culminando na versão utilizada hoje em dia⁹⁰. Originalmente, esse campo de força foi formulado com algumas características: (1) potencial de Gay-Berne^{92,93} modelando os *beads* das caudas lipídicas como elipsoides; (2) potencial SSD⁹⁴ (*soft sticky dipole*) modelando as interações das moléculas de água, o qual era capaz de reproduzir propriedades direcionais das ligações de hidrogênio. Na versão atual, os *beads* das caudas lipídicas são modelados pelo tradicional potencial de Lennard-Jones, enquanto que as moléculas de água são baseadas no potencial de Stockmayer⁹⁵: uma esfera macia embebida com um dipolo pontual.

O campo de força ELBA modela moléculas com sítios esféricos, que podem possuir cargas pontuais explícitas ou um dipolo pontual embebido, visando descrever interações eletrostáticas de forma mais fidedigna do que outros campos de força tipicamente usados, daí o nome ELBA (*ELectrostatic BASed*). Por exemplo, o campo de força Martini^{85,86}, em sua formulação original, descreve interações eletrostáticas apenas por cargas blindadas por uma constante dielétrica relativa de 20, enquanto o campo de força ELBA possui uma constante dielétrica relativa unitária.

O esquema de mapeamento das moléculas a partir da resolução atomística para a resolução *coarse-grained* é de $3 \rightarrow 1$ ou de $4 \rightarrow 1$, ou seja, três ou quatro átomos pesados (e os hidrogênios adjacentes) condensados em um único sítio de interação, com exceção das moléculas de água, na qual o mapeamento é de $1 \rightarrow 1$. A Figura 4 ilustra o mapeamento de uma molécula lipídica e de uma molécula de água, nos moldes do ELBA.

No campo de força ELBA, a energia potencial intermolecular total compreende um potencial de Lennard-Jones (U_L) e potenciais de interação eletrostático consistindo de termos de carga-carga (U^{qq}), carga-dipolo (U^{qu}) e dipolo-dipolo (U^{uu}). Todos são potenciais de força-deslocada para garantir que tanto a energia quanto as forças decaiam

suavemente a zero no raio de corte adotado como padrão (de 12 Å). As expressões detalhadas são:

$$U_{ij}^{LJ} = 4\varepsilon \left\{ \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] + \left[6 \left(\frac{\sigma}{r_c} \right)^{12} - 3 \left(\frac{\sigma}{r_c} \right)^6 \right] \left(\frac{r}{r_c} \right)^2 - 7 \left(\frac{\sigma}{r_c} \right)^{12} + 4 \left(\frac{\sigma}{r_c} \right)^6 \right\} \quad (1)$$

$$U_{ij}^{qq} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^2} \left(1 - \frac{r_{ij}}{r_c} \right)^2 \quad (2)$$

$$U_{ij}^{qu} = \frac{q_i}{4\pi\epsilon_0 r^3} \left[1 - 3 \left(\frac{r}{r_c} \right)^2 + 2 \left(\frac{r}{r_c} \right)^3 \right] \hat{u}_j \cdot \mathbf{r} \quad (3)$$

$$U_{ij}^{uu} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[1 - 4 \left(\frac{r}{r_c} \right)^3 + 3 \left(\frac{r}{r_c} \right)^4 \right] \left[\frac{1}{r^3} (\hat{u}_i \cdot \hat{u}_j) - \frac{3}{r^5} (\hat{u}_i \cdot \mathbf{r})(\hat{u}_j \cdot \mathbf{r}) \right] \quad , \quad (4)$$

onde, r_c e $\mathbf{r}$ são a distância entre as partículas, o raio de corte e o vetor distância dos pares, respectivamente. Os parâmetros ε e σ são os parâmetros de Lennard-Jones para energia e tamanho de partícula, q é a carga parcial, $\hat{u}$ é vetor momento de dipolo e ϵ_0 é a permissividade elétrica do vácuo.

Figura 4. Estruturas químicas e os respectivos modelos *coarse-grained* no campo de força ELBA para (A) o lipídio DOPC e (B) água. A figura é da referência 90.

O ELBA é de uma a duas ordens de magnitude computacionalmente mais eficiente que modelos atômicos, como mostrado por Orsi *et al.*⁹⁶, que conduziram testes comparativos de performance da água ELBA com os modelos atômicos SPC e TIP4P/2005 e encontrou que o ELBA é de 40 a 100 vezes mais rápido. Além da redução

inerente nos graus de liberdade ao se utilizar um modelo em resolução CG, a eficiência do ELBA também é devida ao ampliado valor do *time step* (10 fs) e da ausência de métodos do tipo Ewald para computar interações eletrostáticas (considerando um mesmo raio de corte).

O campo de força ELBA foi inicialmente parametrizado para bicamadas lipídicas puras, de 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (do inglês, *1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine* ou DOPC), 1,2-diesteróil-sn-glicero-3-fosfocolina (do inglês, *1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine* ou DSPC) e 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (do inglês, *1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine* ou DOPE), reproduzindo as principais propriedades tanto na fase gel quanto na líquida cristalina⁹⁰. Subsequentemente, bicamada mistas de DOPC-DOPE foram estudadas⁹⁷ e novos fosfolipídios parametrizados: 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (do inglês, *1-palmitoil-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine* ou POPC)⁹⁸ e 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (do inglês, *1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine* ou DPPC)⁹⁹. Em adição aos fosfolipídios, moléculas de colesterol⁹⁹ e grupos hidroperoxidados⁹⁸ para lipídios também foram parametrizados, ambos de extrema importância em estudos envolvendo ambientes de membranas^{100–104}. Em particular, foi mostrado⁹⁹ que misturas binárias de DPPC/colesterol preveem corretamente fenômenos observados experimentalmente, como o efeito condensante promovido^{104–106} por moléculas de colesterol nas áreas das bicamadas fosfolipídicas e as tendências de difusão lipídica em diferentes quantidades de colesterol.

De forma notável, o ELBA também é um campo de força que captura o comportamento difusivo das moléculas⁹⁸, algo que geralmente os outros campos de força CG pecam. Como exemplo, o ELBA corretamente descreve a difusão das espécies lipídicas⁹⁸: o coeficiente de difusão do DOPC com o ELBA é igual à $3.19 \pm 2.59 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$, próximo do valor experimental de $4.2 \pm 0.4 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$, enquanto que o valor computado⁹⁸ com o Martini é de $34.5 \pm 1.5 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$. Além disso, ao se hidroperoxidar um lipídio, as espécies deveriam apresentar uma maior difusão, comportamento também capturado pelo ELBA, enquanto que o Martini produz uma menor difusão dos lipídios hidroperoxidados⁹⁸.

Simulações em dupla resolução também foram conduzidas¹⁰⁷ e forneceram resultados animadores: a combinação dos campos^{108,109} de força atomísticos CHARMM22/CGENff com o modelo de água ELBA reproduziram energias livres de

hidratação dos análogos de aminoácidos em concordância com valores de referência. Quando esse mesmo esquema de dupla resolução foi aplicado para a proteína G (PDB code: 1PGB)¹¹⁰, a qual contém elementos de α -hélices e folhas- β , a estrutura média e perfis de energia livre foram consistentes com os cálculos atomísticos correspondentes¹⁰⁷. Além disso, Orsi e colaboradores¹¹¹⁻¹¹⁴ investigaram mais de 50 moléculas em resolução atomística permeando bicamadas lipídicas modeladas e solvatadas com o ELBA. Perfis de energia livre, coeficientes de partição água-membrana e difusão dos solutos na bicamada foram computados. De forma geral, todos os resultados são tão bons quantos os das simulações puramente atomísticas de referência e de dados experimentais.

O modelo de água ELBA^{96,115} (Figura 4B) tem um dipolo pontual no centro de uma esfera de Lennard-Jones. Assim como o modelo Mercedes-Benz^{116,117}, possui um mapeamento de um-para-um, enquanto que outros modelos de água *coarse-grained*, como os modelos de água Martini^{86,118}, SDK⁸⁷ e BMW¹¹⁹, possuem esquemas de mapeamento de quatro-para-três, três-para-um e de quatro-para-um, respectivamente. Além disso, foi mostrado^{96,115} que comparando o modelo de água ELBA com modelos *fine-grained* e outros modelos *coarse-grained*, a maioria das propriedades computadas são tão boas quanto, ou ainda melhor, do que as propriedades computadas com esses outros modelos. Propriedades como densidade, tensão superficial, viscosidade e coeficientes de difusão são extremamente próximas dos valores experimentais.

1.4 Desenvolvendo o Campo de Força ELBA para Sistemas de Matéria Macia

Depois de quase uma década do campo de força ELBA, ainda há espaço para a inclusão de novos tipos de moléculas e do estudo de diferentes sistemas com esses modelos, além dos que envolvam fenômenos relacionados a membrana lipídica, como apresentado no item anterior. Com base nisso, o segundo foco do trabalho desenvolvido nesta tese foi estudar sistemas de matéria macia auto-organizados (ou auto-agregados) com esse campo de força, como sistemas de micelas, bicelas e micelas reversas. Além disso, também houve o interesse de investigar a inclusão de aminoácidos em sua formulação, para futuramente explorar sistemas biológicos mais complexos, como peptídeos auto-organizados, lipopeptídeos e até proteínas.

Auto-organização (ou auto-agregação) molecular^{120,121} é dirigida pela combinação de diferentes contribuições, tais como interações eletrostáticas, hidrofóbicas e de van der Waals, ligações de hidrogênio e até π - π *stacking*. Diferentes classes de estruturas emergem dependendo da natureza química e das formas geométricas das moléculas envolvidas. No caso de moléculas anfifílicas, como lipídios e surfatantes, a auto-organização forma estruturas como bicamadas, micelas, bicelas e micelas reversas¹²². A principal força dirigente é a hidrofóbica, com a energia livre do sistema sendo minimizada pelo posicionamento das regiões polares do anfifílico em direção ao solvente polar (água) enquanto as partes lipofílicas se agregam formando regiões apolares^{123–125}.

Micelas (Figura 5A) e bicelas (Figura 5B) são geralmente empregadas como sistemas miméticos. A principal diferença nesses agregados é na composição: enquanto micelas são constituídas por apenas um tipo de molécula de surfatante, bicelas são constituídas por duas moléculas de surfatantes diferentes. Além disso, nas bicelas, um dos tipos de moléculas deve ter uma cadeia carbônica apolar longa e o outro tipo uma cadeia carbônica apolar curta para estabilizar o agregado^{126,127}. Micelas reversas (Figura 5C), por sua vez, consistem de gotículas de água encapsuladas por moléculas anfifílicas dispersas em um solvente apolar^{128,129}. Opostamente as micelas e bicelas, as micelas reversas possuem as cabeças polares direcionadas para o interior do agregado. Esse tipo de agregado tem sido usado para sondar efeitos de confinamento e desidratação de moléculas biológicas¹³⁰ e também como um meio de controlar síntese de nanomateriais¹³¹.

Em relação à inclusão de aminoácidos dentro da filosofia do ELBA, seria possível estudar peptídeos e proteínas e como esse campo de força responderia a condições como temperatura, pressão e sequência primária dos resíduos de aminoácidos, que combinados resultam na forma tridimensional na qual essas estruturas são encontradas *in vivo* e *in vitro*. Além disso, também possibilitaria o estudo de peptídeos auto-organizados e lipopeptídeos. Ambas são estruturas versáteis que possuem funcionalidades ajustáveis, devido a um *design* racional do sequenciamento de aminoácidos¹³², em analogia com a relação estrutura-propriedade das proteínas.

Figura 5. Ilustração esquemática de uma (A) micela, (B) bicela e (C) micela reversa. Nas Figuras A e B, cada lipídio é representado por uma cor: vermelho ou azul, com as caudas apontando ao centro da estrutura, enquanto que na Figura C são as cabeças que apontam ao centro da estrutura. A figura é da referência 127.

2. OBJETIVOS

Os objetivos consistem em realizar simulações por dinâmica molecular, em resoluções *fine-grained* e *coarse-grained*, de líquidos iônicos e sistemas de matéria macia.

De forma mais específica:

- **Em relação aos líquidos iônicos:**

- Investigar os efeitos de cátions de metais alcalino (Na^+ e K^+) nas propriedades estruturais, termodinâmicas e de transporte do líquido iônico 1-etil-3-metil-imidazólio tetracianoborato;
- Investigar os efeitos de polietilenoglicol (PEO_6) nas propriedades estruturais, termodinâmicas e de transporte do líquido iônico 1-etil-3-metil-imidazólio tetracianoborato;
- Desenvolver um modelo *coarse-grained* para o líquido iônico 1-etil-3-metil-imidazólio tetracianoborato.

- **Em relação aos sistemas de matéria macia:**

- Extensão e avaliação do campo de força *coarse-grained* ELBA para sistemas auto-agregados de micelas de DPC, bicelas de DPPC/DHPC, micelas reversas de DPPC/ciclohexano/água e aminoácidos zwitteriônicos de glicina e alanina. O trabalho com aminoácidos foi prova-de-conceito para mesclar o campo de força ELBA com outros campos de força *coarse-grained*.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Simulação Computacional e Escala Espaço-Temporal

Uma simulação computacional mimetiza um sistema físico (ou processo) do mundo real, visando reproduzir o comportamento desse sistema ao longo do tempo, através do ato de modelar matematicamente esse sistema com equações que governem seu comportamento e forneçam resultados como reflexo desse comportamento.

Simulações servem, portanto, para prever fenômenos, testar teorias, estimar performances e obter resultados, tanto de sistemas simples quanto de sistemas complexos que são proibitivos de serem resolvidos analiticamente (ou mesmo onde dados experimentais não tenham sido coletados). São amplamente empregadas em física, química, astrofísica, biologia, engenharias, ciências econômicas, ciências sociais e etc. Em todos esses campos científicos, o surgimento, uso e popularização de simulações computacionais acompanharam o surgimento dos computadores e o rápido crescimento do poder de processamento¹³³.

De forma adicional ao poder computacional crescente, os modelos matemáticos inerentes às simulações também vêm evoluindo de forma contínua, aumentando a qualidade das soluções computadas. No âmbito da físico-química, os modelos matemáticos visam representar interações em diferentes escalas espaciais e temporais¹³⁴, como apresentadas na Figura 6. Neste contexto, é possível simular desde o comportamento eletrônico de átomos e moléculas, bem como de macro-estruturas, dependendo da região de interesse da escala espaço-temporal.

Na região de maior resolução ($\text{\AA} - nm \times fs - ps$), os fenômenos são melhores descritos por meio da mecânica quântica¹³⁵, já que temos que considerar o grau de liberdade dos elétrons e dos núcleos. Assim, propriedades como polarizabilidade, *gap* HOMO-LUMO, transferência de elétrons, quebra-formação de ligação química podem ser simulados. Apesar de toda a validade da teoria quântica na descrição de átomos e moléculas, sua aplicação é limitada em termos computacionais, uma vez que, para estudar determinadas propriedades ou fenômenos (como flip-flop de lipídios, permeação de solutos em membranas, interações envolvendo proteínas, etc), deve-se avançar na escala espaço-temporal, ou seja, considerar sistemas com uma maior quantidade de partículas

($> nm - \mu m$) e permitir maiores tempos de simulação para observar os eventos de interesse ($> ns - \mu s$). São essas duas condições que limitam a aplicação da mecânica quântica ao se avançar nessa escala, uma vez que o custo computacional atrelado a carga matemática do formalismo se torna impraticável, mesmo para os mais poderosos computadores.

Figura 6. Escala espaço-temporal, ilustrando os diferentes sistemas e alguns métodos utilizados para abranger as várias regiões. A figura é adaptada da referência 247.

Naturalmente, novos métodos e aproximações são necessários para se avançar nos eixos de espaço e tempo. Na região de dezenas de nm e ns, a mecânica molecular^{134,136,137} se faz necessária, descrevendo as interações entre átomos, moléculas ou agregados de moléculas usando expressões muito bem conhecidas na literatura (lei de Hooke, séries de Fourier, equação de Lennard-Jones, lei de Coulomb, etc). Energias e forças são derivadas de coordenadas espaciais relativas das partículas via *campos de força* (Seção 2.2) e as simulações são então realizadas.

Avançando ainda mais nos eixos, simulações em resolução *coarse-grained*, com inclusão de efeitos hidrodinâmicos (dinâmica dissipativa) atingem a mesoescala. Processos no domínio coloidal podem ser estudados. Finalmente, a macroescala é alcançada com modelos de descrição do contínuo. Nesta escala, equações diferenciais parciais baseadas em conservação de massa, momento e energia são resolvidas por métodos de diferença finita ou elemento finito.

3.2 Campo de Força (Função de Energia Potencial)

No contexto da mecânica molecular, as moléculas são tratadas como uma coleção de átomos unidos por forças Newtonianas. Um *campo de força*^{134,136} é, portanto, um conjunto de equações que modelam potenciais de interação intermoleculares e intramoleculares. A energia potencial total do sistema é uma função das coordenadas nucleares de todas as partículas que compõem esse sistema. Essa energia potencial é a soma de diferentes contribuições (Equação 5), sendo que a quantidade de termos (e da forma funcional) na Equação 5 pode ser variada, a depender da complexidade do campo de força.

$$U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = \sum U_{LIG} + \sum U_{ANG} + \sum U_{DIE} + \sum U_{LJ} + \sum U_{COUL} \quad (5)$$

Os três primeiros termos do lado direito da Equação 5 correspondem aos potenciais intramoleculares: U_{LIG} é o potencial de estiramento de uma ligação química, U_{ANG} é o potencial de deformação angular e U_{DIE} é o potencial diedral. A Figura 7 ilustra esses potenciais. Os últimos dois termos são aplicados entre átomos da mesma molécula não diretamente ligados quanto aos átomos de moléculas vizinhas. O termo U_{LJ} é o potencial de Lennard-Jones (LJ) que considera as interações atrativas e repulsivas de curto alcance entre partículas e U_{COUL} é o potencial de interação eletrostático coulômbico.

A forma mais comum para representar os potenciais U_{BOND} e U_{ANG} é baseada na lei de Hooke, conforme Equações 6 e 7:

$$U_{BOND} = \frac{1}{2} \sum K_b (b - b_0)^2 \quad (6)$$

$$U_{ANG} = \frac{1}{2} \sum K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (7)$$

onde b e θ são os comprimentos e ângulos de ligação, respectivamente, b_0 e θ_0 são os correspondentes valores de equilíbrio e k_b e k_θ as constantes de força para a restituição aos respectivos valores de equilíbrio.

A forma funcional do potencial diedral é apresentada na Equação 8 e abrange o denominado potencial diedral próprio (U_{PRO}) e o potencial diedral impróprio (U_{IMP}):

$$U_{DIE} = U_{PRO} + U_{IMP} = \frac{1}{2} \sum V_n [1 + \cos(n\phi - \delta)] + \frac{1}{2} \sum K_w (w - w_0)^2 \quad (8)$$

onde: V_n é a barreira de energia para a torção, n é o número de máximos (ou mínimos) de energia em uma torção completa, ϕ é o ângulo diedro, δ é o ângulo de fase (defasagem no ângulo diedro que pode gerar um ponto de mínimo ou de máximo na posição $\phi = 0$), k_w é a constante de força para o termo de energia e w_0 é o valor de equilíbrio do ângulo diedral impróprio.

Esses termos diedrais referem-se a energia associada à torção de ângulos diedrais em moléculas poliatômicas (Figura 7C e 7D). O termo diedral próprio é a energia referente a torção de algum grupo químico, enquanto que o termo diedral impróprio é um potencial geralmente harmônico cuja função é manter a geometria planar de grupos reconhecidamente planares (p.e., carbonos sp^2 em anéis aromáticos).

As interações entre pares de átomos não ligados covalentemente (i, j) são oriundos dos potenciais de LJ e coulômbico, mostrados nas Equações 9 e 10, respectivamente.

$$U_{LJ} = \sum_{ij} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \quad (9)$$

$$U_{COUL} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (10)$$

Na Equação 9, A_{ij} e B_{ij} são constantes, com o primeiro termo entre parênteses responsável pela repulsão entre partículas e o segundo pela atração. No caso das interações eletrostáticas dada pela Equação 10, q_i e q_j correspondem à magnitude das cargas parciais de cada átomo, ϵ_0 é a permissividade no vácuo, ϵ_r é a constante dielétrica relativa ao meio e em ambas as equações r_{ij} é a distância entre as partículas.

Os campos de forças com base na mecânica molecular assumem transferabilidade das constantes de forças e parâmetros presentes nas equações dos potenciais. Assim, por exemplo, o mesmo conjunto de dados que descrevem uma ligação simples carbono-carbono pode ser utilizado para moléculas diferentes. É importante ressaltar que a maioria dos campos de forças atuais apresentam diversos tipos de constantes e parâmetros para essa mesma ligação carbono-carbono caso algum ligante diferente de hidrogênio esteja presente no carbono (como oxigênios e nitrogênios). Além disso, a escolha do campo de força depende, em grande parte, do sistema a ser estudado e das propriedades que serão

investigadas, uma vez que todos os campos de força (como o CHARMM¹³⁸, GROMOS¹³⁹, AMBER¹⁴⁰ e Martini⁸⁵) possuem diferenças na sua elaboração e resolução.

Figura 7. Representação dos termos da energia potencial: (A) estiramento da ligação química; (B) deformação angular; (C) ângulo diedro próprio; (D) ângulo diedro impróprio. A figura é adaptada da referência 134.

3.3 O Método de Dinâmica Molecular

O método computacional de simulação por dinâmica molecular^{134,136} (DM) descreve o comportamento dinâmico microscópico de todos os átomos pertencentes ao sistema a ser simulado, de forma dependente do tempo, recorrendo-se ao uso da mecânica clássica com campos de força empíricos.

O estado de um sistema clássico pode ser completamente descrito especificando-se as posições e os momentos de todas as partículas. Assim sendo, cada partícula tem associada a si 6 coordenadas, três relacionadas ao espaço tridimensional de posições (x, y, z) e três relacionadas aos momentos lineares (p_x , p_y , p_z). Em um sistema de N partículas, o espaço 6N-dimensional é chamado de “espaço de fase”. Portanto em qualquer instante temporal, o sistema ocupa um ponto no espaço de fase, denominado de Q:

$$\mathbf{Q} = (\mathbf{r}, \mathbf{p}) \quad (11)$$

Por simplicidade de notação, as coordenadas de posição ($\mathbf{r}$) e momento ($\mathbf{p}$) foram definidas da forma que se segue:

$$\mathbf{r} = (x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N) \quad (12)$$

$$\mathbf{p} = (p_{x_1}, p_{y_1}, p_{z_1}, p_{x_2}, p_{y_2}, p_{z_2}, \dots, p_{x_N}, p_{y_N}, p_{z_N}) \quad (13)$$

Então, ao longo do tempo, o método de dinâmica molecular mapeia uma trajetória no espaço de fase. O mapeamento da trajetória é decorrente fazendo-se uso das equações newtonianas de movimento:

$$\mathbf{r}(t_2) = \mathbf{r}(t_1) + \int_{t_1}^{t_2} \frac{\mathbf{p}(t)dt}{m} \quad (14)$$

$$\mathbf{p}(t_2) = \mathbf{p}(t_1) + m_i \int_{t_1}^{t_2} \mathbf{a}(t)dt \quad (15)$$

Onde t_1 refere-se ao tempo inicial, t_2 a um intervalo de tempo posterior, m_i é a massa da partícula i e $\mathbf{a}$ é a aceleração. O mapeamento se torna possível em posse do conjunto de dados iniciais das posições e dos momentos de cada partícula, estabelecidos

anteriormente ao início de cada DM. O cálculo da aceleração que a partícula estará sofrendo surge da segunda lei de Newton:

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i, \text{ onde: } \mathbf{a}_i = \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \quad (16)$$

Finalmente, a força atuante sobre cada partícula do sistema é o negativo do gradiente de potencial, dada pela Equação 17:

$$\mathbf{F}_i = - \frac{\partial U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)}{\partial (\mathbf{r}_i)} \quad (17)$$

Dessa forma, determinando a força resultante em cada partícula, é possível obter a aceleração. A partir desta, as equações de movimento são integradas, obtendo-se as velocidades (ou os momentos), que por sua vez proporcionam a obtenção das novas posições dessas partículas. Esses valores atualizados de velocidade e posição são utilizados para obtenção das energias cinéticas e potenciais de cada constituinte do sistema, que quando aliado a mecânica estatística possibilita a determinação de observáveis macroscópicas de interesse. O conjunto de equações que resultam na função potencial da Equação 17 são as dos campos de força.

O cálculo das equações de movimento pelos programas de DM é realizado via algum esquema de integração que possibilite a propagação das trajetórias. A maioria destes esquemas são baseados em expansões de Taylor truncadas em segunda ordem, sendo o algoritmo de *velocity-Verlet*^{134,136} um dos mais difundidos, e que foi usado neste trabalho, de acordo com as Equações 18 e 19. Este algoritmo minimiza erros na propagação das trajetórias, tornando o algoritmo mais preciso quando comparado ao precursor, o algoritmo de *Verlet*.

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}(t)\Delta t^2 \quad (18)$$

$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2}[\mathbf{a}(t) + \mathbf{a}(t + \Delta t)]\Delta t \quad (19)$$

Esse algoritmo é baseado no método das diferenças finitas, onde a integração é dividida em pequenos intervalos de tempo (passos de integração ou *time step*, Δt).

O funcionamento de uma simulação por dinâmica molecular está esquematizado¹⁴¹ na Figura 8.

Figura 8. Fluxograma simplificado de uma simulação por dinâmica molecular. *Opcional, pois as propriedades também podem ser computadas após o término da simulação. A figura é adaptada da referência 141.

Antes do começo de qualquer dinâmica molecular, é necessário definir ou atribuir posições e momentos (velocidades) iniciais a cada partícula que compõe o sistema. Dessa forma, posições iniciais são geralmente atribuídas a partir da montagem pré-determinada do sistema de interesse, ou seja, as moléculas são empacotadas em regiões definidas do espaço, com o auxílio de algum *software*, criando um ponto de partida inicial para que as simulações por DM possam ser executadas. A Figura 9 ilustra essa condição, mostrando a disposição inicial de um sistema contendo moléculas de DPC (dodecil-fosfolina) espalhadas na caixa de simulação juntamente com moléculas de água, configurando o ponto de partida para as simulações de agregação em micela com o campo de força ELBA (como será melhor apresentado e discutido na parte de procedimentos computacionais e resultados).

Figura 9. Caixa de simulação cúbica mostrando a configuração inicial de um sistema composto por moléculas de DPC (caudas pretas e cabeças em marrom) e moléculas de água (azul) em resolução *coarse-grained* ELBA.

Após a definição das posições iniciais das partículas do sistema, resta ainda atribuir os momentos que cada partícula possuirá. Isso é possível, por exemplo, por meio de uma distribuição de Maxwell-Boltzmann, a qual relaciona a temperatura desejada nas

simulações com os valores de momentos das partículas, como indicado na Equação 20. Nela, T é a temperatura, N o número total de partículas, n o número de graus de liberdade restringidos, k_B é a constante de Boltzmann, p_i e m_i são o momento e a massa da partícula i .

$$T = \frac{1}{(3N-n)k_B} \sum_{i=1}^N \frac{|p_i|^2}{m_i} \quad (20)$$

Condições Periódicas de Contorno e Interações de Curto e Longo Alcance

As simulações atuais utilizam entre 10^2 - 10^6 partículas, o que é uma fração mínima quando comparado à quantidade de partículas dos sistemas macroscópicos (da ordem do número de Avogadro). Dessa forma, escolhendo uma forma geométrica para a simulação das partículas, por exemplo, a de um cubo, uma significativa fração das partículas estará nas bordas da caixa, originando efeitos de superfícies indesejáveis, particularmente relevante em simulações de sistemas condensados, pois as moléculas de borda estariam sujeitas apenas às interações com as moléculas do interior.

Uma das formas de aliviar esse problema é via *condições periódicas de contorno*¹⁴² (Figura 10). Nesta técnica, a caixa de simulação que contém as partículas é replicada tridimensionalmente com periodicidade infinita. Durante as simulações, as trajetórias das partículas na caixa original são reproduzidas da mesma maneira nas imagens periódicas. Logo, se um átomo cruza o contorno da caixa original, sua imagem entra pela face oposta, com a mesma velocidade.

Figura 10. Condição periódica de contorno em duas dimensões. O sistema, destacado pelo quadrado preto, foi replicado em todas as direções. O círculo centralizado em uma das moléculas de borda (destacada) ilustra um raio de corte esférico para o tratamento de interações. *A figura é da referência 142.*

Durante uma dinâmica molecular, o cálculo dos potenciais intermoleculares também deve ser considerado com as partículas das caixas imagens. Com essa condição, alguns cuidados devem ser tomados em relação a computação dos potenciais de curto e longo alcance.

O primeiro cuidado é a denominada *convenção da imagem mínima*, sendo indicada para o tratamento das interações de curto alcance, já que a energia é proporcional a r^{-6} . Nela, o potencial é truncado em um raio de corte esférico, como ilustrado na Figura 10 e contabiliza-se todas as interações entre as partículas contidas dentro da região truncada. O tamanho da caixa de simulação deve ser pelo menos duas vezes mais extenso que o maior raio de corte considerado em uma dinâmica, pois dessa forma a interação de uma partícula com as suas outras próprias imagens é evitada.

O segundo cuidado lida com as interações de longo alcance, geralmente oriundas do potencial de Coulomb, que decai com r^{-1} . Dessa forma, se a truncagem fosse efetuada

exatamente como para as interações de curto alcance, grande parte do efeito eletrostático entre partículas seria desprezado, comprometendo os resultados das simulações. Assim, as interações de longo alcance são ajustadas por outros métodos, como por exemplo, os baseados na soma de Ewald¹⁴³. Dentre eles, destaca-se os métodos P3M (*Particle-Particle-Particle Mesh Ewald*)^{144,145}, PME (*Particle Mesh Ewald*)¹⁴⁶ e SPME (*Smooth Particle Mesh Ewald*)¹⁴⁷. De forma simples, a contabilização de interações eletrostáticas em um sistema com condições de contorno periódica requer a consideração do efeito de todas as cargas dentro da caixa de simulação principal e também nas caixas réplicas. Assim, essa somatória de interações é essencialmente infinita e condicionalmente convergente. O método de Ewald baseia-se em converter esta soma em duas somatórias absolutamente convergentes: uma somatória no espaço real para curto alcance e uma no espaço recíproco para longo alcance. A parte de curto alcance também faz uso de um raio de corte esférico. O espaço recíproco é calculado via transformadas rápidas de Fourier, originando os métodos P3M, PME e SPME. Nestes métodos, o custo computacional do espaço recíproco é reduzido de $O(N^2)$ para $O(N \log N)$.

Ensemble e Mecânica Estatística

Em mecânica estatística, um *ensemble* é uma coleção de infinitas cópias de um sistema onde cada cópia fixa um macroestado mas permite diferentes microestados. Estatística dessas configurações cria a conexão entre as quantidades mecânicas microscópicas com as propriedades termodinâmicas macroscópicas.

Diferentes *ensembles* são possíveis, dentre eles, destaca-se o *ensemble* canônico, caracterizado pelas variáveis macroscópicas N (número de partículas), V (volume) e T (temperatura) fixas. Existem outros tipos de *ensembles*, como o microcanônico, caracterizado por N , V e E (E = energia total do sistema) fixos, e o grande canônico, caracterizado por V , T e μ (potencial químico) fixos.

A média de uma propriedade qualquer, A , função das coordenadas, $\mathbf{r}$, e dos momentos, $\mathbf{p}$, é obtida pela integral da propriedade $A(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)$ e a densidade de probabilidade, $\rho(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)$, conforme a Equação 21:

$$\langle A \rangle_{ensemble} = \iint A(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) \rho(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \quad (21)$$

$$\rho(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) = \frac{1}{Q} \exp[-H(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)/k_B T] \quad (22)$$

onde Q é a função de partição de um determinado *ensemble*, H é a hamiltoniana clássica (função das coordenadas $\mathbf{r}$ e momentos $\mathbf{p}$), k_B é a constante de Boltzmann e T é a temperatura.

Em dinâmica molecular, uma propriedade calculada como uma média temporal deve ser equivalente a uma média no espaço de fase. Se isto ocorre, é dito que o sistema satisfaz a hipótese ergódica^{134,136}.

3.4 Modelos em Resolução *Fine-Grained* e *Coarse-Grained*

Em mecânica clássica, a forma mais natural de modelar e simular moléculas consiste em representa-las em resolução atomística.

Modelos em resolução atomística têm, como característica, a *exata* correspondência do número de átomos que a molécula possui com o número de partículas (ou sítios de interação) atribuído ao modelo, além de excluir o grau de liberdade eletrônico, que é necessário no tratamento quântico. Dessa forma, em uma molécula, cada uma das partículas conecta-se a outras por meio de ligações químicas geralmente modeladas por um potencial de mola, onde a distância de equilíbrio é igual ao valor experimental ou de cálculos quânticos. Apesar de possibilitar uma grande redução no custo computacional quando comparadas aos métodos quânticos, simulações em resolução atomística também podem ser proibitivas (ou muito custosas), dependendo do sistema de interesse. Uma segunda alternativa de como modelar e simular moléculas é reduzir ainda mais os graus de liberdade. Dessa ideia surgiram os modelos em resolução *coarse-grained*^{148–150} (CG), ilustrado na Figura 11.

Figura 11. Ilustração de uma molécula em resolução atomística (pequenas esferas verdes e brancas) e em resolução *coarse-grained* (grandes esferas marrom e azul), evidenciando o agrupamento de diversos átomos em *beads*. A figura é da publicação de Illa-Tuset et al.¹⁵¹.

Modelos CG retêm apenas aspectos considerados “essenciais”, enquanto outros são descartados ou, mais formalmente, integrados na forma de potenciais efetivos. Contrariamente aos modelos *fine-grained* (modelos mais detalhados ou com mais graus de liberdade, sejam eles atomísticos ou não), agora são *vários* átomos que são representados/condensados em uma única partícula ou sítio de interação, recebendo o nome de *bead*. Assim, vários átomos, ligações, ângulos e até diedros são descartados do modelo em resolução mais fina (*fine-grained*) para o modelo CG. Em aspectos computacionais, essa eliminação de graus de liberdade resulta em uma amostragem mais rápida do que às realizadas por simulações FG, pois a redução do número de graus de liberdade facilita a amostragem da nova hipersuperfície de energia potencial, que se torna mais “suave” em comparação com a hipersuperfície original.

Por um lado, modelos CG são vantajosos por reduzirem o custo computacional. Por outro, são mais imprecisos, devido a quantidade reduzida de parâmetros para descrever as mesmas propriedades que modelos FG. Dessa forma, a adoção de modelos CG ou FG dependem da ponderação entre: (1) o que se quer estudar em determinado sistema; (2) o tamanho necessário que o sistema deve ter; (3) a qualidade dos modelos existentes ou a necessidade de desenvolver um. A primeira ponderação se relaciona diretamente com as propriedades físico-químicas ou o fenômeno de interesse a serem simulados, ou seja, com a escala temporal dos processos. Já a segunda ponderação se relaciona com a escala espacial do processo, ou seja, a quantidade de partículas que o sistema deve ter. Por fim, a qualidade dos modelos naturalmente diz respeito a capacidade

de reproduzir propriedades das moléculas e dos processos, como densidade, difusão das espécies, conformação de peptídeos, etc. Além disso, mais de um modelo/campo de força pode existir para o mesmo sistema, sendo necessário ponderar o tempo de computação que cada escolha exigiria e a qualidade esperada dos resultados. De forma geral, quanto menor a resolução de um modelo CG, menos preciso ele é e maior é o avanço na escala espaço-temporal. Em outras palavras, a forma na qual a conexão da estrutura *fine-grained* para a *coarse-grained* é realizada (também chamada de mapeamento) influencia a qualidade e o custo computacional do modelo.

Há duas estratégias^{148–150} na construção de modelos em resolução *coarse-grained*. A primeira é chamada de *bottom-up* (de baixo para cima) e a segunda é chamada de *top-down* (de cima para baixo). Abordagens intermediárias, combinando ambas as ideias, também podem ser desenvolvidas.

No esquema *bottom-up*, o modelo CG de um sistema em particular é construído com base em um modelo mais detalhado (*fine-grained*) do mesmo sistema, geralmente com base em modelos empíricos atomísticos. Assim, dada a existência de um modelo em maior resolução, mapeia-se os átomos em *beads* e, em seguida, “inverte-se” dados estruturais dessa simulação mais detalhada. A ideia é ter os potenciais de força média (ou as forças médias) atuando nos *beads*. Alguns métodos *bottom-up* comumente encontrados na literatura são o *Direct Boltzmann Inversion*¹⁵² (DBI) de Tschöp *et al.*, o *Iterative Boltzmann Inversion*¹⁵³ (IBI) de Reith *et al.*, o *Inverse Monte Carlo*¹⁵⁴ (IMC) de Lyubartsev *et al.* e o Multiscale Coarse-Graining¹⁵⁵ (MS-CG) de Noid *et al.*

Em contraste, em modelos *top-down*, as interações são tipicamente aproximadas por formas funcionais comumente utilizadas em campos de força empíricos. Modelos *top-down* comumente parametrizam estas funções usando dados experimentais (ou de resultados de simulações atomísticas, na ausência dos dados).

4. PROCEDIMENTOS E MÉTODOS COMPUTACIONAIS

4.1 Líquidos Iônicos

Na Seção 4.1.1, todos os detalhes em relação à condução das simulações *fine-grained* das misturas binárias e ternárias do líquido iônico baseado no par $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ são descritos. Em seguida, na Seção 4.2.2, os detalhes de como o modelo *coarse-grained* foi desenvolvido para o $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ é discutido, assim como os parâmetros obtidos para o campo de força. Finalmente, na Seção 4.1.3, as propriedades físico-químicas medidas nas simulações *fine-grained* e nas *coarse-grained* são apresentadas e explicadas.

4.1.1 Simulações *Fine-Grained*

As simulações *fine-grained* foram realizadas com o modelo (FF-3) de carga reduzida do Koller *et al.*¹⁵⁶ ($\pm 0.8426|e|$), utilizado para descrever o líquido iônico $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. Neste, os grupos etila e metila do cátion $[\text{EMIM}]^+$ são descritos em resolução de átomo unido, enquanto todos os átomos do anel imidazólio são mantidos de forma explícita. Por consistência, o fator de escalonamento para as cargas nos pares $[\text{Na}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ e $[\text{K}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ foi o mesmo que no par $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ ($\pm 0.8426|e|$). Os parâmetros de Lennard-Jones para os cátions Na^+ e K^+ e para as moléculas de PEO_6 foram retirados do campo de força atômico OPLS¹⁵⁷. Embora misturar campos de força deva ser procedido com cautela, é uma estratégia comumente adotada em simulações de líquidos iônicos. Por exemplo, a falta de parâmetros para os componentes da mistura ternária levou Costa *et al.*⁴⁰ a misturar os seus campos de força com OPLS para o Li^+ . Por sua vez, Bolimowska *et al.*¹⁵⁸ misturaram o campo de força CL&P⁶³ para o líquido iônico e para o sal de Li^+ com o OPLS para o terceiro componente (carbonato de vinileno).

As simulações foram conduzidas com o pacote LAMMPS¹⁵⁹, o que permitiu o uso dos dois campos de força. O raio de corte para as interações de Lennard-Jones e para a parte do espaço real das interações eletrostáticas foram de 1.2 nm. A contribuição de longo alcance das interações eletrostáticas foi computada pelo método P3M^{144,145} (*particle-particle particle-mesh*). O passo de integração (*time step*) foi de 2 fs e o algoritmo SHAKE¹⁶⁰ foi usado para restringir os hidrogênios no anel imidazólio.

Configurações iniciais para cada sistema simulado foram construídas pelo *software* Packmol¹⁶¹. A caixa de simulação inicial foi cúbica de lado 6.7 nm. No início, todas as configurações iniciais foram energeticamente minimizadas e depois equilibradas por 10 ns no *ensemble* NPT (com $P = 1$ atm). Durante os últimos 8 ns da fase de equilíbrio, os valores de densidade foram amostrados a cada 0.1 ps, o que forneceu a média e o desvio padrão dessa propriedade. Em seguida, os sistemas foram simulados por até 120 ns em *ensemble* NVT e os últimos 100 ns foram usados para análise de dados. O termostato e barostato de Nosé-Hoover^{162,163} com tempos de acoplamento de 0.1 ps e 0.7 ps foram usados para controlar a temperatura e pressão, respectivamente.

Os detalhes de cada sistema simulado estão compilados e fornecidos na Tabela 1. Em todas as simulações, um total de 500 pares iônicos foi utilizado: [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ mais [Na]⁺ ou [K]⁺[B(CN)₄]⁻. Em simulações de líquidos iônicos, 500 pares é um número alto, já que simulações típicas empregam entre 58-256 pares^{25,38,40,41,156}. O uso de 500 pares foi motivado pelo trabalho de Gabl *et al.*¹⁶⁴, que demonstraram que pelo menos 500 pares são necessários para descrever propriedades dinâmicas de forma correta, enquanto que para propriedades estruturais um menor número de pares pode ser usado de forma segura.

Dois conjuntos diferentes de simulações foram considerados. O primeiro (identificado por “F” na Tabela 1) foi usado para estudar o efeito de diferentes frações molares dos cátions Na⁺/K⁺ nas propriedades de transporte das misturas binárias. O segundo conjunto (identificado por “C” na Tabela 1) estudou o efeito de diferentes concentrações de moléculas de PEO₆ nas propriedades de transporte das misturas ternárias. Neste caso, a quantidade de moléculas de PEO₆ foi variada de 10 até 90 em frações molares de Na⁺/K⁺ fixas e iguais a 0.1 e 0.3.

Tabela 1. Detalhes dos sistemas simulados. Cada linha mostra o número de moléculas de cada espécie, a fração molar do sal de metal alcalino e a temperatura. A última coluna (“Efeito”) atribui o uso do respectivo sistema em uma (ou duas) das condições a seguir: os sistemas marcados com “F” foram usados para estudar o efeito da fração molar de cátions Na^+/K^+ nas misturas binárias e os sistemas marcados com “C” foram usados para estudar o efeito da concentração de moléculas de PEO_6 nas misturas ternárias.

$\#[\text{B}(\text{CN})_4]^-$	$\#[\text{EMIM}]^+$	$\#\text{Na}^+\text{ or } \text{K}^+$	$\# \text{PEO}_6$	Fração Molar de Na^+ ou K^+	Temperatura (K)	Efeito
500	500	0	0	0	375.15	F
500	450	50	0	0.1	375.15	F C
500	400	100	0	0.2	375.15	F
500	350	150	0	0.3	375.15	F C
500	300	200	0	0.4	375.15	F
500	250	250	0	0.5	375.15	F
500	450	50	10	0.1	375.15	C
500	450	50	30	0.1	375.15	C
500	450	50	60	0.1	375.15	C
500	450	50	90	0.1	375.15	C
500	350	150	10	0.3	375.15	C
500	350	150	30	0.3	375.15	C
500	350	150	60	0.3	375.15	C
500	350	150	90	0.3	375.15	C

4.1.2 Simulações *Coarse-Grained*

O primeiro passo em direção ao desenvolvimento de um modelo *coarse-grained* (CG) para o líquido iônico de interesse é a definição (ou correspondência) entre a estrutura atômica e a estrutura *coarse-grained*, isto é, o esquema de mapeamento conectando as duas escalas. A Figura 12 mostra o modelo em resolução *coarse-grained* desenvolvido e a estrutura atômica adjacente. Os *beads* do modelo CG para o cátion [EMIM]⁺ representam o centro de massa do anel imidazólio e dos grupos etila e metila, enquanto que todo o ânion [B(CN)₄]⁻ é mapeado em um único *bead*. Tradicionalmente^{165–169}, a maioria dos modelos CG para a família de cátions imidazólio também possuem um *bead* para o anel e um (ou mais) para cada grupo alquila conectado ao anel. Por exemplo, Moradzadeh *et al.*¹⁶⁵ desenvolveram um modelo CG para o 1-octil-3-metil-imidazólio, onde o grupo octila da estrutura é modelado por 5 *beads*. Especialmente para o anel imidazólio, escolhas em uma resolução mais fina poderiam ser adotadas ao custo de diminuir a eficiência computacional.

Figura 12. Estruturas químicas e suas representações *coarse-grained* para o (A) cátion 1-etil-3-metil-imidazólio, [EMIM]⁺, e para o (B) ânion tetracianoborato, [B(CN)₄]⁻. Da estrutura atômica adjacente, carbonos estão destacados em azul claro, nitrogênios em azul escuro, boro em preto e hidrogênios em branco.

Embora modelos CG existam para quase todos os cátions da família imidazólio, não há um modelo CG para o ânion tetracianoborato. Além disso, os potenciais nesses campos de força incluem interações ligadas e não ligadas, com exceção do trabalho de Merlet *et al.*⁸⁴, onde usaram um potencial de corpo rígido para o cátion imidazólio e obtiveram bons resultados quando comparados aos valores experimentais das

propriedades alvo da parametrização. Essa nova característica para um modelo simples nos motivou em trabalhar com o cátion [EMIM]⁺ também tratando-o como um corpo rígido.

Para o modelo CG desenvolvido nesse trabalho, as energias de interação são dadas pela soma de um potencial de Lennard-Jones (E_{LJ}) e por interações Coulombicas (E_{coul}):

$$E_{LJ} = \sum_I \sum_{j>i} 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (23)$$

$$E_{Coul} = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0} \sum_I \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (24)$$

onde r_{ij} é a distância entre os sítios de interação, ε_0 é a permissividade do vácuo, ε_{ij} e σ_{ij} são os parâmetros de Lennard-Jones da energia do poço de potencial e do tamanho de partícula e q é a carga pontual parcial.

Para o cátion [EMIM]⁺, o ponto de partida da parametrização foi a adoção dos parâmetros ε e σ do modelo do Merlet *et al.*⁸⁴ Em relação ao procedimento de calibração do ânion tetracianoborato, vários valores de ε e σ foram testados e os parâmetros que forneceram os melhores resultados das propriedades alvo (densidade, viscosidade e coeficiente de difusão) foram selecionados. Essa escolha se baseou na minimização da função da Equação 25, que pondera as diferenças entre os valores computados com os valores experimentais. Mais especificamente, foi notado que o parâmetro σ tem uma grande influência na densidade, enquanto o parâmetro ε é crucial para a difusão. Após essa etapa, uma vez mais, vários valores de ε e σ foram testados, agora para as interações cruzadas entre o *bead* do ânion tetracianoborato e o *bead* do anel imidazólio, visando refinar ainda mais a concordância das propriedades com os valores experimentais de referência. As cargas nas espécies foram iguais a $\pm 0.78 |e|$, também se tratando de um modelo de carga reduzida, e esse valor foi também adotado do trabalho de Merlet *et al.*⁸⁴ Todos os parâmetros obtidos, após a calibração, estão incluídos na Tabela 2.

Durante a calibração, o melhor conjunto de parâmetros ε e σ (os mostrados na Tabela 2) foram determinados como aqueles que melhor minimizaram a função da Equação 25. Essa estratégia pondera cada propriedade, atribuindo diferentes pesos (dados pelos parâmetros W_i) para elas. Isso permite que cada propriedade tenha a mesma importância durante a minimização. Os pesos foram $W_p = 50$, $W_\eta = 8$, $W_{D-} = W_{D+} = 0.6 \times 10^{10}$, que são compatíveis com as unidades usadas. Esses valores foram determinados

considerando uma diferença de 2% nos valores experimentais, de tal forma que, após essa consideração, cada termo da Equação 25 seja próximo de 1. Na Equação 25, χ^2 é a função a ser minimizada e W_ρ , W_η , W_{D^-} e W_{D^+} são os pesos para a densidade, viscosidade, coeficiente de difusão do ânion e coeficiente de difusão do cátion, respectivamente, sendo os mesmos para as quatro temperaturas consideradas, 298 K, 318 K, 348 K e 363 K.

$$\chi^2 = \sum_{T=298K}^{T=363K} W_\rho^2 (\rho - \rho_{\text{exp},T})^2 + \sum_{T=298K}^{T=363K} W_\eta^2 (\eta - \eta_{\text{exp},T})^2 + \sum_{T=298K}^{T=363K} W_{D^-}^2 (D^- - D_{\text{exp},T}^-)^2 + \sum_{T=298K}^{T=363K} W_{D^+}^2 (D^+ - D_{\text{exp},T}^+)^2 \quad (25)$$

Tabela 2. Parâmetros do campo de força para o par [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻. A nomenclatura dos *beads* está incluída na Figura 12. Todos os parâmetros ε e σ para as interações cruzadas entre os *beads* foram obtidos por regras de mistura Lorentz-Berthelot, com exceção da interação entre os sítios *T* e *II* ($\sigma = 4.530$ Å e $\varepsilon = 0.738$ kcal.mol⁻¹).

<i>Bead</i>	q (e)	σ (Å)	ε (kcal.mol ⁻¹)	M (g.mol ⁻¹)
<i>II</i>	0.3591	4.380	0.612	67.07
<i>I2</i>	0.2321	4.380	0.296	29.07
<i>I3</i>	0.1888	3.410	0.086	15.04
<i>T</i>	-0.78	4.961	0.8901	114.88

As simulações foram realizadas no pacote LAMMPS¹⁵⁹. O raio de corte das interações de Lennard-Jones e da parte real das interações eletrostáticas foram definidas como sendo igual a 1.2 nm. A contribuição de longo alcance das interações eletrostáticas foi computada pelo método P3M^{144,145}. O passo de integração para as equações envolvendo corpo rígido foi de 2 fs. Todas as simulações foram conduzidas utilizando 500 pares iônicos, novamente motivado pelo trabalho de Gabl *et al.*¹⁶⁴, e as configurações iniciais construídas pelo *software* Packmol¹⁶¹ em caixa cúbica de lado 6.7 nm. As próximas etapas também foram similares às das simulações FG: todas as configurações iniciais foram energeticamente minimizadas e depois equilibradas por 10 ns no *ensemble* NPT (com $P = 1$ atm). Durante os últimos 8 ns da fase de equilíbrio, os valores de densidade foram amostrados a cada 0.1 ps, o que forneceu a média e o desvio padrão dessa propriedade. Em seguida, os sistemas foram simulados por até 40 ns em *ensemble* NVT para análise de dados. O termostato e barostato de Nosé-Hoover^{162,163} com tempos de acoplamento de 0.1 ps e 0.7 ps foram usados para controlar a temperatura.

4.1.3 Propriedades Analisadas

4.1.3.1 Coeficiente de Difusão (D^α)

O coeficiente de auto-difusão (D^α) foi calculado usando o MSD (*mean squared displacement* ou deslocamento quadrático médio) de cada espécie,

$$MSD^\alpha = \langle |\mathbf{r}_{CM}^\alpha(t + t_0) - \mathbf{r}_{CM}^\alpha(t_0)|^2 \rangle \quad (26)$$

$$MSD^\alpha = (6D^\alpha)t \quad (27)$$

onde $\mathbf{r}_{CM}^\alpha(t_0)$ é o vetor posição do centro de massa da espécie α em um tempo inicial arbitrário e $\mathbf{r}_{CM}^\alpha(t + t_0)$ é o vetor posição do centro de massa da espécie α em um intervalo de tempo t após o tempo inicial t_0 . O coeficiente angular do MSD no regime linear é proporcional ao coeficiente de difusão¹³⁷, de tal forma que o desvio padrão foi obtido amostrando todos os valores individuais do MSD salvo. A seguinte notação para os coeficientes de difusão será usada: D^+ para o cátion [EMIM]⁺, D^- para o ânion [B(CN)₄]⁻, D^{Na+} para o cátion sódio e D^{K+} para o cátion potássio.

4.1.3.2 Viscosidade (η)

Viscosidade (η) é uma propriedade coletiva e nesse trabalho foi calculada pela equação de Green-Kubo (GK), na qual a média da função de autocorrelação do tensor de pressão é integrada no tempo¹⁷⁰:

$$\eta = \frac{V}{3k_B T} \int_0^\infty \langle P_{ab}(t_0) P_{ab}(t_0 + t) \rangle_{t_0} dt \quad (28)$$

onde V é o volume do sistema, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura e P_{ab} são os componentes fora da diagonal principal do tensor de pressão ($ab = xy, xz, yz$). Para obter resultados confiáveis e evitar erros estatísticos grandes, os dados devem ser extraídos quando a integral alcança um *plateau*^{171,172}. Neste momento, os dados foram amostrados utilizando todos os valores, também fornecendo o desvio padrão. Os dados foram salvos com uma frequência de 5 *time steps* (10 fs)¹⁷³.

4.1.3.3 Condutividade Iônica (σ)

A condutividade iônica (σ) foi computada a partir do MSD usando a relação de Einstein, o que considera o movimento correlacionado de todos os íons:

$$\sigma = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^2}{6tVk_BT} \sum_{ij}^N z_i z_j \langle [\mathbf{R}_i(t) - \mathbf{R}_i(0)][\mathbf{R}_j(t) - \mathbf{R}_j(0)] \rangle \quad (29)$$

A condutividade iônica (σ) também foi calculada utilizando a relação de Nernst-Einstein. Neste caso, é computada a condutividade ideal do sistema, ou seja, o movimento dos íons não é correlacionado uns com os outros:

$$\sigma = \frac{Ne^2 D^\alpha}{Vk_BT} \quad (30)$$

Nas equações acima, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, V é o volume da caixa de simulação, e é a carga elementar, t o tempo e N o número total de íons. Na Equação 29, os valores das cargas reduzidas de $\pm 0.8426|e|$ foram usados no lugar dos valores unitários, uma vez que esses foram os valores utilizados pelo campo de força durante as simulações. Além disso, o centro de massa de cada espécie foi usado como referência. Na equação 30, D^α é o coeficiente de difusão obtido pela Equação 27.

4.1.3.4 Função de Distribuição Radial (RDF)

Uma função de distribuição radial¹³⁷ (do inglês, *Radial Distribution Function* ou RDF) caracteriza microscopicamente a estrutura de um líquido, representando a probabilidade, normalizada pela densidade *bulk*, de se encontrar uma partícula i qualquer distante de uma partícula de referência j . Em outras palavras, é uma medida (denotada como $g(r)$) de como a densidade local de uma determinada partícula varia em função da distância r da partícula de referência.

A função de distribuição radial ($g(r)$) pode ser calculada da seguinte forma:

$$g(r) = \frac{dn_T}{4\pi dr \rho} \quad (31)$$

onde dn_T é uma função que computa o número de partículas dentro de uma camada de espessura dr (Figura 13). A função de correlação, ou $g(r)$, relaciona a densidade *bulk* (ρ^{bulk}) com a densidade local (ρ), como mostrado pela Equação 32:

$$\rho(r) = \rho^{\text{bulk}} g(r) \quad (32)$$

Figura 13. Ilustração do esquema de obtenção das funções de distribuição radial, a partir da determinação da quantidade de partículas dentro da distância r e $r + dr$. A figura é obtida da referência 248.

Além disso, a partir das funções de distribuição radial, também pode ser computado o número de coordenação, que indica quantas moléculas são encontradas na primeira (ou nas demais) esfera de coordenação. Para computar essa quantidade, integra-se o $g(r)$ do zero (posição da partícula de referência) até o primeiro mínimo da RDF (r_m), como mostrado pela Equação 33.

$$n(r_m) = 4\pi\rho \int_0^{r_m} g(r)r^2 dr \quad (33)$$

4.1.3.5 Tempo de Vida de Par Iônico (IPL)

Os tempos de vida dos pares iônico (do inglês, *Ion Pair Lifetime* ou IPL) foram computados usando o pacote PyLAT (*Python LAMMPS Analysis Tools*) desenvolvido por Humbert *et al.*¹⁷⁴ Esse pacote usa uma definição baseada em estrutura para um par iônico: um par iônico é definido pelos dois íons (α e β) que estão em menor distância se comparados aos outros íons também presente no sistema. Com o decorrer da simulação, devido ao movimento dos cátions e ânions, eventualmente outro íon se torna o par mais próximo. Assim, o tempo de vida de um par iônico é definido como a média temporal na qual dois íons se mantêm como os mais próximos. Uma ilustração esquemática dessa definição é mostrada na Figura 14.

O PyLAT computa essa propriedade definindo uma função $h(t)$, que assume o valor unitário se um íon (α) em particular é (ou continua sendo) o par iônico do outro íon (β). Caso contrário, a função $h(t)$ corresponde a zero. Uma função de correlação é então computada:

$$C(t) \approx \frac{\langle h(0)h(t) \rangle}{\langle h^2 \rangle} \quad (34)$$

O tempo de vida do par iônico é calculado como:

$$\tau_{\alpha\beta} = \int_0^\infty C(t) dt \quad (35)$$

Na Equação 35, a função de correlação é ajustada a uma função de múltiplas exponenciais, com até 6 termos (Equação 36). Na Equação 36, a_i e b_i são parâmetros de ajuste e depois a integral da Equação 35 é calculada analiticamente.

$$C(t) = \sum_i a_i e^{\frac{-t}{b_i}} \quad (36)$$

Figura 14. Ilustração esquemática mostrando a definição de um par iônico, como computado pelo PyLAT. Inicialmente ($t = 0$), um par iônico é definido pelo ânion (em vermelho) com menor distância ao cátion central (em verde) ou vice-versa. Esse par iônico se mantém formado ($h(t_1) = 1$) até que outro contra-íon (em amarelo) se torna o ânion mais próximo do cátion central em um tempo t_2 , onde $h(t_2)$ se torna 0. Por essa definição, a reformação de um par iônico é permitida. A figura é da referência 170.

4.2 Matéria Macia

Os sistemas de matéria macia abrangeram micelas de dodecil-fosfocolina (do inglês, *dodecylphosphocholine* ou DPC), bicelas de DPPC/1,2-dihexaoil-sn-glicero-3-fosfocolina (do inglês 1,2-dihexanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine ou DHPC), micelas reversas de DPPC/Ciclohexano/Água, os aminoácidos glicina e alanina e dipeptídeos de $^+\text{Gly-Ala}^-$.

A Seção 4.2.1 apresenta os detalhes dos sistemas que foram considerados em resolução *fine-grained*. Posteriormente, na Seção 4.2.2, são os detalhes de todos os sistemas de matéria macia em simulações *coarse-grained* com o campo de força ELBA.

4.2.1 Simulações *Fine-Grained*

Simulações *fine-grained* foram conduzidas para os aminoácidos glicina e alanina e também para o sistema de dipeptídeos $^+\text{Gly-Ala}^-$. Para os sistemas micelares, a literatura foi consultada para obtenção de valores experimentais e de simulações FG, ambos usados como referência para comparação e avaliação da qualidade do campo de força ELBA em simular esses sistemas.

Em relação à glicina e alanina, uma molécula de cada aminoácido em forma zwitteriônica foi inserida, centralizada, em uma caixa cúbica contendo 1000 moléculas de água em modelo TIP3P. Os parâmetros vieram do campo de força CHARMM36. Esse esquema foi montado para calcular as energias livres de hidratação desses aminoácidos. Detalhes estão na Seção 4.2.2.3.1. Já o sistema de dipeptídeo consistiu de 50 moléculas de $^+\text{Gly-Ala}^-$, também modeladas pelo CHARMM36, solvatadas por 1001 moléculas de água, equivalentes ao trabalho do Götz *et al.*¹⁷⁵, que mostraram que o CHARMM36 consegue descrever o fenômeno de agregação dos dipeptídeos de forma próxima ao observado experimentalmente. Detalhes na Seção 4.2.2.3.

Todas as configurações iniciais foram feitas com os *softwares* Packmol¹⁶¹ e Moltemplate¹⁷⁶ e as simulações de dinâmica molecular conduzidas no LAMMPS¹⁵⁹ com passos de 2 fs. As simulações possuíram um raio de corte de 12 Å, temperatura de 298.15 K, controlada com o termostato de Langevin^{177,178} (frequência de colisão de 1 ps⁻¹), e pressão de 1 atm controlada com barostato de Nosé-Hoover^{162,163}.

4.2.2 Simulações *Coarse-Grained*

De forma comum a todas as simulações com o campo de força ELBA, as dinâmicas moleculares foram realizadas com o pacote LAMMPS¹⁵⁹ utilizando um *time step* de 10 fs. Além disso, o termostato de Langevin^{177,178} (frequência de colisão de 1 ps⁻¹) foi usado para controlar a temperatura e o barostato de Berendsen¹⁷⁹ (constante de 1 ps e compressibilidade isotérmica de $4.6 \times 10^{-5} \text{ atm}^{-1}$) foi usado para manter a pressão em 1 atm. Todos os potenciais desse campo de força (Equações 1, 2, 3 e 4) são potenciais de força-deslocada para garantir que tanto a energia quanto as forças decaíam suavemente a zero no raio de corte (12 Å) adotado nas simulações.

4.2.2.1 Micelas, Bicelas e Micelas Reversas

As *simulações de micelas* foram realizadas com moléculas de DPC em um número de agregação (N_{agg}) equivalente a 54 moléculas, valor dentro da faixa do número de agregação experimental (entre 44 e 61 moléculas)^{180–182}. Micelas de DPC com esse número de agregação também foram simuladas por Abel *et al.*¹⁸³ utilizando cinco campos de força atomísticos diferentes (CHARMM36¹³⁸, Amber99SB¹⁴⁰, GROMOS_53A6¹³⁹, GROMOS_54A7¹⁸⁴ e GROMOS_53A6/Berger¹⁸⁵) para uma investigação comparativa da qualidade desses campos de força. Além do trabalho do Abel *et al.*¹⁸³, micelas de DPC também já foram bastante estudadas por simulações de dinâmica molecular em resoluções atomística^{186–188} e coarse-grained^{189,190} e também por diferentes técnicas experimentais^{180–182,191–193}. Com bastante dados de referência, micelas de DPC é uma escolha natural para avaliar a capacidade do campo de força ELBA em simular esse tipo de agregado. Apesar de não ter havido uma parametrização específica para moléculas de DPC no decorrer da história do ELBA, o grupo cabeça dessa molécula consiste de grupos colina e fosfato, os quais já foram calibrados para outras espécies. Assim, os parâmetros originais⁹⁰ foram aplicados diretamente.

Tabela 3. Sistemas estudados. A tabela mostra as moléculas de fosfolipídios usadas, os valores- q das bicelas, a proporção de água-para-lipídio (W_0) para as micelas reversas, o número de agregação, a quantidade de moléculas de água ($N_{\text{água}}$) e ciclohexano (N_{ciclo}) e a temperatura. Todos os sistemas foram simulados por 400 ns.

Sistema	Lipídio	valor- q/W_0	N_{agg}	$N_{\text{água}}$	N_{ciclo}	Temperatura (K)
Micela	DPC		54	16200	–	300.15
		valor- q	72			
	DPPC/DHPC	0.5	24/48	18000	–	
Bicelas	DPPC/DHPC	1	36/36	18000	–	300.15
	DPPC/DHPC	2	48/24	18000	–	
		W_0				
Micela Reversa	DPPC	7	78	546	6630	325.15

As *simulações de bicelas* foram realizadas em sistemas com diferentes composições de DPPC e DHPC. DHPC é um lipídio de cauda curta (6 carbonos), enquanto o DPPC de cauda longa (16 carbonos). Nesses sistemas, a quantidade total de lipídios (N_{agg}) foi de 72 e três composições diferentes (Tabela 3) foram estudadas, variando a proporção entre os lipídios de cauda longa e curta, proporção chamada de *valor- q* . No nosso estudo, bicelas de DPPC/DHPC com *valor- q* de 0.5, 1.0 e 2.0 foram simuladas. Para o DHPC, todos os parâmetros originais do ELBA fornecidos por Orsi *et al.*⁹⁰ foram usados. Para o DPPC, parâmetros intermoleculares (e intramoleculares dos grupos colina, fosfato, glicerol e éster) também vieram do trabalho do Orsi *et al.*⁹⁰ Parâmetros intramoleculares para as caudas foram retirados do trabalho de Siani *et al.*⁹⁹ Considerando que o DPPC tem 16 carbonos em suas caudas e cada *bead* ELBA de cauda representa 3 carbonos, Siani *et al.*⁹⁹ decidiram ajustar os parâmetros de ligação e de ângulo dos *beads* da cauda para simular DPPC.

As *simulações de micela reversa* foram compostas por lipídios de DPPC, moléculas de ciclohexano como solvente apolar e moléculas de água como solvente polar. Para efeito de comparação com simulações atômicas de referência, realizadas por Vierros e Sammalkorpi¹⁹⁴ com o campo de força CHARMM36, foi utilizada a mesma quantidade de moléculas de cada tipo, no mesmo número de agregação (= 78), com a mesma proporção de água-para-lipídio (= 7) e temperatura também igual (325.15 K), conforme indicado na Tabela 3. Essa temperatura está no meio da região de estabilidade de organogels de DPPC¹²⁹. Para simular o ciclohexano, o modelo CG desenvolvido por

Genheden e Essex¹¹⁴ foi recalibrado. A recalibração foi motivada para melhorar o modelo original que possuía uma densidade e entalpia de vaporização de 668.5 g.L⁻¹ e 54.8 kJ.mol⁻¹, respectivamente, contra os valores experimentais de 773.9 g.L⁻¹ e 33.1 kJ.mol⁻¹. Além disso, durante a recalibração, a tensão de superfície também foi considerada como uma propriedade alvo.

De forma comum aos sistemas de micelas, bicelas e micelas reversas, as configurações iniciais de todos os sistemas foram construídas pelos programas Packmol¹⁶¹ e Moltemplate¹⁷⁶, de forma a distribuir as moléculas randomicamente pela caixa de simulação. Um total de 400 ns foi simulado para cada sistema e os últimos 200 ns foram usados para análises.

4.2.2.1.1 Calibrações

O modelo CG do ciclohexano consiste de três *beads* idênticos (nomeados como C) conectados por três ligações, com cada *bead* representando dois carbonos e os hidrogênios associados (Figura 15A). Parâmetros para as interações entre ciclohexano-água e ciclohexano-lípido (grupos colina, fosfato, glicerol e éster) foram obtidos por simples regras de mistura de Lorentz-Berthelot^{195,196}. Atenção especial foi dada a interação cruzada entre ciclohexano-cauda lipídica. Para calibrar essa interação, desenvolvemos um modelo CG para a molécula de dodecano, visando mimetizar as caudas lipídicas. Portanto, o dodecano foi considerado como representativo das caudas carbônicas lipídicas. Esse modelo tem quatro *beads* idênticos (nomeados como T), cada um representando três carbonos e os hidrogênios associados (Figura 15B). Parâmetros para as interações envolvendo os *beads* da cauda (T) com todos os outros *beads* (água ELBA, colina, fosfato, glicerol e éster) foram os mesmos do ELBA original⁹⁰. A estratégia de parametrização para o dodecano e ciclohexano teve como foco a reprodução de propriedades alvo: densidade (ρ), coeficiente de difusão (D) e tensão superficial (γ) visando minimizar uma função objetiva, como feito para a modelagem CG do líquido iônico da seção 4.1.2. Para a interação cruzada, o volume molar de excesso (V^E) da mistura ciclohexano-dodecano foi o parâmetro alvo, visando reproduzir o comportamento de mistura experimental¹⁹⁷. Os novos parâmetros estão incluídos na Tabela 4.

Figura 15. Estruturas químicas e as respectivas representações em resolução *coarse-grained* com o campo de força ELBA para as moléculas de (A) ciclohexano e (B) dodecano. As letras C e T identificam os tipos de *beads* das moléculas para atribuição dos novos parâmetros listados na Tabela 4.

Nas calibrações, o melhor conjunto de parâmetros foi adotado utilizando a estratégia de minimizar¹⁹⁸ uma função objetiva entre os valores obtidos pela calibração e os valores experimentais, de acordo com a Equação 37:

$$\chi^2 = W_D^2(D - D_{\text{exp}})^2 + W_\gamma^2(\gamma - \gamma_{\text{exp}})^2 + W_\rho^2(\rho - \rho_{\text{exp}})^2 \quad (37)$$

onde χ^2 é a função objetiva e W_i os pesos atribuídos para cada propriedade. Os pesos foram $W_D = 6.7842 \times 10^{10}$, $W_\gamma = 0.4065$ e $W_\rho = 0.0646$ para o ciclohexano e $W_D = 1.14 \times 10^{10}$, $W_\gamma = 0.4016$, e $W_\rho = 0.067$ para o dodecano, todas compatíveis com as unidades usadas. Esses valores foram determinados considerando que os valores computados podem diferir do experimental por no máximo 2%.

Das propriedades alvo, a densidade foi calculada em ensemble NPT utilizando a Equação 38. Nela, M é a massa total do sistema e $\langle V \rangle$ o volume médio da caixa de simulação.

$$\rho = \frac{M}{\langle V \rangle} \quad (38)$$

Já o coeficiente de difusão foi calculado utilizando o mesmo procedimento descrito na Seção 4.1.31 dos líquidos iônicos, via Equações 26 e 27.

Por sua vez, a tensão superficial foi computada pela Equação 39. Nesta, L_z é o comprimento da caixa de simulação ao longo da dimensão z e P_{xx} , P_{yy} e P_{zz} são os componentes da diagonal principal do tensor de pressão.

$$\gamma = \frac{L_z}{2} \left(\langle P_{zz} - \frac{(P_{xx} - P_{yy})}{2} \rangle \right) \quad (39)$$

Para as misturas ciclohexano/dodecano, os parâmetros de Lennard-Jones da interação cruzada foram calibrados usando o volume molar de excesso da mistura (V^E), dado pela Equação 40. Nela, x_i é a fração molar, M_i a massa molar, ρ_i é a densidade do solvente puro e ρ_{mix} a densidade da mistura binária.

$$V^E = x_1 M_1 (\rho_{mix}^{-1} - \rho_1^{-1}) + x_2 M_2 (\rho_{mix}^{-1} - \rho_2^{-1}) \quad (40)$$

Tanto para a calibração do ciclohexano quanto a do dodecano, os sistemas foram compostos por 1000 moléculas de cada solvente. Inicialmente, as simulações foram conduzidas em ensemble NPT ($T = 298.15$ K e $P = 1$ atm) por 30 ns para extrair a densidade e os coeficientes de difusão. Em seguida, o ensemble foi trocado para o NVT e vácuo adicionado ao sistema (simplesmente alongando a caixa de simulação na direção do eixo-z) para mimetizar a interface líquido-ar. As simulações em NVT foram conduzidas por mais 30 ns para computação das tensões de superfície.

Já para as misturas ciclohexano/dodecano, um total de 1000 moléculas também foram usadas, variando a quantidade relativa de cada componente. Cada simulação também foi conduzida em ensemble NPT ($T = 298.15$ K e $P = 1$ atm) por 30 ns.

Tabela 4. Os novos parâmetros que foram calibrados para o campo de força ELBA. Os subscritos C e T identificam os *beads* pertencentes ao ciclohexano e as caudas como ilustrado na Figura 15. ε e σ são os parâmetros de Lennard-Jones, Q é a carga, k e w são as constantes do potencial de ligação e angular, r e α são os valores de referência das ligações e dos ângulos e m é a massa do *bead*.

Parâmetros	Valores
$\varepsilon_{CC} \sigma_{CC}$	0.651 kcal.mol ⁻¹ 3.707 Å
$\varepsilon_{CT} \sigma_{CT}$	0.626 kcal.mol ⁻¹ 4.149 Å
$\varepsilon_{TT} \sigma_{TT}$	0.645 kcal.mol ⁻¹ 4.591 Å
$Q_C Q_T$	0 <i>e</i> 0 <i>e</i>
$k_{CC} k_{TT}$	1.516 kcal.mol ⁻¹ . Å ⁻² 5.900 kcal.mol ⁻¹ . Å ⁻²
$r_{CC} r_{TT}$	4.05 Å 3.600 Å
$w_{TT} \alpha_{TT}$	11.0 kcal.mol ⁻¹ 144.50°
$m_C m_T$	28 amu 42 amu

4.2.2.2 Propriedades Analisadas

Propriedades estruturais típicas dos agregados foram computadas nos últimos 200 ns de cada simulação, abrangendo a caracterização dos tamanhos, formas, volumes e as áreas acessíveis aos solventes. Desvios padrões foram obtidos calculados sobre cada valor individual amostrado a cada 5 ps. Agregação das moléculas em micelas, bicelas e micelas reversas sempre ocorreu em menos de 100 ns e as estruturas permaneceram agregadas após suas formações.

4.2.2.2.1 Raio de Giro (R_g) e Raio Efetivo (R_M)

O raio de giro (R_g) fornece uma medida do tamanho do agregado. R_g é dado por

$$R_g = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_i m_i |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{cm}|^2} \quad (41)$$

onde M é a massa total de todos os átomos que constituem o agregado, $\mathbf{r}_{cm}$ é o vetor posição do centro de massa do agregado e $\mathbf{r}_i$ é o vetor posição de um átomo no agregado, sendo a somatória realizada sobre todos os átomos no agregado.

A partir do raio de giro, o raio efetivo (R_M) pode ser calculado como:

$$R_M = R_g \sqrt{\frac{5}{3}} \quad (42)$$

O raio efetivo calculado dessa maneira^{199–203} assume que os agregados são esféricos e podem ser diretamente comparados ao raio da micela (raio hidrodinâmico) obtido experimentalmente. Para agregados não-esféricos, R_M fornece o raio hidrodinâmico aparente (o raio de uma esfera equivalente que possui o mesmo volume), sendo uma boa aproximação do raio hidrodinâmico para esferas moderadamente distorcidas, como as típicas micelas reversas de DPPC^{200,201}.

4.2.2.2.2 Parâmetro de Assimetria Micelar (α), de Excentricidade (e) e de Bastão-Para-Disco (s)

As formas das micelas e bicelas foram investigadas pelo parâmetro (α) de assimetria micelar (do inglês, *micelle asymmetry parameter*)^{183,187}:

$$\alpha = \frac{(2I_1 - I_2 - I_3)}{I_1 + I_2 + I_3} \quad (43)$$

Dois seis componentes (I_{xx} , I_{yy} , I_{zz} , I_{xy} , I_{yz} , e I_{xz}) do tensor momento de inércia, os momentos de inércia principais podem ser obtidos (I_1 , I_2 , e I_3 , com $I_1 > I_2 > I_3$) por diagonalização. Um valor de $\alpha \leq 0.05$ indica um agregado de forma esférica.

Já para investigar as formas das micelas reversas, a estrutura foi assumida como sendo elipsoide de densidade uniforme, o que permite a determinação do comprimento dos três semieixos (a , b e c) a partir dos momentos principais de inércia usando as relações:

$$\begin{aligned}
I_1 &= \frac{M(a^2 + b^2)}{5} \\
I_2 &= \frac{M(a^2 + c^2)}{5} \\
I_3 &= \frac{M(b^2 + c^2)}{5}
\end{aligned} \tag{44}$$

onde M é a massa total da micela reversa (incluindo as moléculas de DPPC e de água presentes no agregado). Com os comprimentos dos semieixos, o parâmetro (e) chamado de excentricidade (do inglês, *eccentricity*) pode ser calculado¹⁹⁴ como:

$$e = \sqrt{1 - \frac{c^2}{a^2}} \tag{45}$$

com e variando entre 0 e 1. Quanto mais próximo de zero o valor de e , mais tendendo a esfericidade está a micela reversa. Por outro lado, quando e tende a um, a micela reversa é considerada como estando em formatos do tipo disco ou bastão. Para diferenciar entre esses dois tipos, uma medida adicional¹⁹⁴ é o parâmetro chamado de bastão-para-disco (do inglês, *rod-to-disc*), definido como:

$$s = \frac{b-c}{a-c} \tag{46}$$

Valores de s tendendo a 0 ou 1 correspondem a formatos do tipo bastão e disco, respectivamente.

4.2.2.2.3 Tesselação de Voronoi: Volumes (V) e Área Superficial Acessível ao Solvente (SASA)

Dado um conjunto de pontos $P = \{p_1, p_2, \dots, p_n\}$, onde $p_1, p_2, \dots, p_n$ representa cada átomo ou *bead* de um sistema, a técnica de tesselação de Voronoi²⁰⁴ consiste em subdividir esse espaço em n células, uma para cada entrada (partícula do sistema simulado) do conjunto P , conforme ilustrado na Figura 16. Adicionalmente, a subdivisão é feita de tal forma que qualquer ponto dentro do volume de uma célula de Voronoi de uma partícula é mais próximo dessa partícula do que qualquer outra.

Figura 16. Ilustração de um esquema de tesselação de Voronoi em (A) duas dimensões e (B) três dimensões. A figura é da referência 249.

Utilizando essa técnica, implementada em $\text{Voro}++^{205}$, foi possível calcular o volume médio ocupado por cada molécula de anfifílico no agregado e também determinar as áreas superficiais acessíveis às moléculas de solvente (do inglês, *solvent-accessible surface area* ou SASA). Para computar o volume médio (V) ocupado por uma única molécula de anfifílico, os volumes de todas as células ocupadas por *beads* das moléculas anfifílicas foram somados e o resultado dividido pela quantidade de moléculas presente. Uma vez que células de Voronoi compartilham múltiplas faces, SASA foi computada somando-se as áreas compartilhadas entre as moléculas de água (e/ou ciclohexano nas micelas reversas) com as moléculas de anfifílico.

4.2.2.3 Aminoácidos e Dipeptídeos em Água: Combinação dos Campos de Força ELBA e SIRAH

No seu estágio de desenvolvimento atual, o campo de força ELBA não possui parâmetros para descrever aminoácidos e estruturas peptídicas. Além disso, a parametrização^{206,207} *from scratch* dessa classe de moléculas é um problema desafiador. Assim, nesta tese, a estratégia consistiu em adotar algum campo de força *coarse-grained* já desenvolvido para aminoácidos e combiná-lo ao campo de força ELBA.

O modelo para os aminoácidos foi baseado no campo de força SIRAH²⁰⁸. Este possui caráter *coarse-grained* e foi desenvolvido para incluir interações eletrostáticas de longo alcance, solvatação explícita e, no que tange as estruturas peptídicas, não há a necessidade de se incluir informações topológicas adicionais para manter as estruturas secundárias. Além disso, no campo de força SIRAH, onze moléculas de água são mapeadas em quatro beads, parcialmente carregados, conectados entre si (chamado WT4²⁰⁹). Já o *backbone* dos aminoácidos consiste de três beads com cargas parciais: um para representar o carbono α (identificado como *GC*), e os outros dois para o nitrogênio e o oxigênio do esqueleto peptídico (identificados como *GN* e *GO*), além de ângulos diedrais para descrever a estrutura peptídica. Cadeias laterais são modeladas com um menor grau de detalhamento, com a quantidade de beads variando com o aminoácido. A Figura 17 ilustra o esquema de mapeamento CG do *backbone* SIRAH. Para os aminoácidos glicina e alanina (considerados nesta tese), não há beads adicionais compondo as cadeias laterais, uma vez que o hidrogênio (glicina) e o grupo metil (alanina) são condensados ao C_α como um único bead. Além disso, esse campo de força também possui beads terminais carregados.

Os campos de força ELBA⁹⁰ e SIRAH²¹⁰ foram originalmente parametrizados utilizando condições e estratégias distintas, devido à natureza diferentes dos dois modelos. Por exemplo, o tratamento das interações eletrostáticas (potencial de coulomb) no SIRAH é computado via PME¹⁴⁶, enquanto que no ELBA o potencial decai suavemente a zero no raio de corte. Outra diferença importante é como os campos de força descrevem “água”, além dos parâmetros de Lennard-Jones de cada campo de força serem compatíveis com o próprio modelo de água. Portanto, ao se utilizar os dois campos de força de forma conjunta é necessário garantir que inconsistências não apareçam.

Figura 17. Esquema de mapeamento *coarse-grained* do *backbone* de um peptídeo SIRAH. Círculos cinza indicam as posições dos átomos usados para definir os *beads* CG, enquanto que as linhas cinzas indicam a conectividade. Os ângulos diedros em nível CG também são mostrados. A figura é da referência 206.

A estratégia adotada consistiu em calibrar as interações cruzadas entre o modelo de água ELBA com os *beads* dos aminoácidos SIRAH. Esta estratégia foi baseada em trabalhos recentes na literatura^{211,212} que sugerem a possibilidade de mesclar campos de força *coarse-grained* apenas calibrando termos de interações cruzadas entre os novos *beads*. Por exemplo, Bereau *et al.*²¹¹ estudaram a combinação de dois modelos CG independentes, um para peptídeos e outro para lipídios. Eles mostraram que várias propriedades estruturais e fenômenos peptídeo–membrana podem ser reproduzidas pelo simples ajuste das interações cruzadas. Outro exemplo é do trabalho de DeMille *et al.*²¹², que utilizaram um modelo CG de DNA de solvatação implícita e calibraram interações com águas e íons de outro campo de força.

Como prova de conceito, foi considerado inicialmente apenas os aminoácidos glicina e alanina, já que são relativamente simples (sem *beads* nas cadeias laterais) e não são aminoácidos carregados. A calibração cruzada entre o modelo de água ELBA com os *beads* SIRAH desses aminoácidos foi realizada visando reproduzir separadamente os componentes eletrostático e de cavitação-dispersão da energia livre de hidratação das espécies em água. Isso foi conseguido através do ajuste das cargas dos *beads* dos aminoácidos e dos parâmetros de Lennard-Jones das interações cruzadas. As energias livres de referência vieram de simulações *fine-grained* com o campo de força CHARMM36¹³⁸.

O campo de força CHARMM36 foi escolhido baseado no trabalho de Götz *et al.*¹⁷⁵ que estudaram a agregação de dipeptídeos ⁺Gly-Ala⁻ em solução aquosa usando campos de força de cargas pontuais, dentre eles o campo de força polarizável AMOEBA²¹³ e os não-polarizáveis CHARMM36 e AMBER ff12SB¹⁴⁰. Foi relatado que tanto o AMOEBA quanto o AMBER ff12SB falham em descrever o fenômeno de agregação de dipeptídeos de ⁺Gly-Ala⁻, enquanto que o CHARMM36 consegue descrever. Nesse sentido, as simulações com os novos parâmetros calibrados da interação água ELBA-aminoácidos SIRAH serão avaliadas para esse sistema de dipeptídeos ⁺Gly-Ala⁻ e comparadas aos resultados do CHARMM36. O sistema CG para a simulação dos dipeptídeos solvatados consistiu de 50 dipeptídeos ⁺Gly-Ala⁻ e 1001 moléculas de água, quantidades equivalentes ao do trabalho de Götz *et al.*¹⁷⁵

4.2.2.3.1 Calibração do ELBA com SIRAH

As interações cruzadas entre o modelo de água ELBA-aminoácidos SIRAH foram calibradas para reproduzir os componentes eletrostático e de cavitação-dispersão da energia livre de hidratação dos valores de referência de simulações *fine-grained* com o CHARMM36¹³⁸. A energia livre de hidratação (Equação 47) foi obtida usando a técnica de integração termodinâmica (do inglês, *thermodynamic integration* ou TI), como implementada no pacote LAMMPS¹⁵⁹, para as simulações CG e FG. Na Equação 47, ΔG é a diferença de energia livre e $\langle dU(\lambda)/d\lambda \rangle_\lambda$ é a média da derivada da energia potencial eletrostática ou de cavitação-dispersão em função de λ , que é o parâmetro que dita o escalonamento da energia potencial (U) soluto-água.

$$\Delta G = \int_0^1 \left\langle \frac{dU(\lambda)}{d\lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad (47)$$

Simulações de desacoplamento foram realizadas pelo escalonamento da energia potencial (U) soluto-água por meio de uma função de quarta potência, $f(\lambda) = (1 - \lambda)^4$, onde o parâmetro λ foi variando de 0 (estado acoplado) para 1 (estado desacoplado, ou seja, ausência de interações entre soluto-água). Esse processo foi realizado primeiro para computar o componente eletrostático da energia livre de solvatação. Em seguida, com todas as cargas parciais iguais a zero, o termo de cavitação-dispersão (Lennard-Jones) é também desacoplado, com λ também indo de 0 para 1. Apesar de práticas comuns usarem funções *soft-core* para esses cálculos, essas não são disponíveis no LAMMPS. Apesar

disso, funções de quarta potência têm sido usadas^{107,214} com sucesso para computar energias livres de hidratação de pequenas moléculas nesse código. Cada simulação de desacoplamento foi realizada com uma duração total de 187.5 ns, onde o parâmetro λ foi gradualmente variado de 0 para 0.96 por meio de 25 valores igualmente espaçados ($\lambda = 0, 0.04, 0.08, 0.12, \dots, 0.88, 0.92, 0.96$). Dos 187.5 ns de simulação, o sistema foi simulado em cada valor λ por 7.5 ns, dos quais os primeiros 0.5 ns foram ignorados e os últimos 7 foram usados para amostrar. Para a condição de $\lambda = 1$, o valor foi obtido por extrapolação linear²¹⁴. Além disso, a integração numérica das curvas $dU(\lambda)/d\lambda$ foi computada via regra trapezoidal, o que fornece o negativo da energia livre de hidratação através da integral resultante.

Então, o procedimento de calibração foi baseado em duas etapas, ambas com uma molécula de soluto inserida, centralizada, em uma caixa cúbica contendo 1000 moléculas de água ELBA (ou TIP3P²¹⁵ nas simulações FG).

(1) Simulações *fine-grained* com o campo de força CHARMM36 para obter os componentes eletrostáticos (ΔG_{elec}) e de cavitação-dispersão (ΔG_{LJ}) da energia livre de solvatação da glicina e alanina.

(2) Simulações *coarse-grained* com o modelo e topologia dos aminoácidos SIRAH em água ELBA, também para obter os componentes ΔG_{elec} e ΔG_{LJ} . Essa etapa foi realizada diversas vezes, até que os valores computados dos componentes da energia livre alcancem de forma mais próxima possível os valores de referência da etapa 1. Isso foi conseguido pelo rescalonamento uniforme das cargas dos *beads* dos aminoácidos e pelo ajuste do parâmetro ϵ do potencial de Lennard-Jones da interação cruzada desses *beads* com a água ELBA.

Os novos parâmetros de Lennard-Jones estão incluídos na Tabela 5, em negrito. Já os parâmetros LJ das interações entre os *beads* (Figura 18) não foram alterados, permanecendo iguais aos parâmetros originais do SIRAH²⁰⁸, sendo que também estão incluídos na Tabela 5. Parâmetros intramoleculares e massas dos *beads* também foram retirados do SIRAH sem nenhuma modificação adicional. A Tabela 6 lista os valores das cargas, dipolos, massas e momentos principais de inércia.

Figura 18. Estruturas químicas e suas representações *coarse-grained* com o campo de força ELBA para moléculas de (A) água ELBA e (B) dipeptídeo $^+\text{Gly-Ala}^-$. (C) Identificação dos tipos de *beads* para atribuição dos parâmetros das Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Parâmetros de Lennard-Jones para os *beads* que compõem os dipeptídeos e também para as interações cruzadas entre eles e com a água ELBA. NT, OT, C2, N, O, M e W são os nomes dos *beads* como ilustrado e identificado na Figura 18. Os valores dos parâmetros estão em kcal.mol^{-1} (ϵ) e $\text{\AA}$ (σ). Todos os parâmetros destacados em negrito são os parâmetros desenvolvidos nessa tese. Todos os outros parâmetros são os originais do campo de força SIRAH.

$\epsilon \mid \sigma$	NT	OT	C2	N	O	M	W
NT	0.131 4.500	-	-	-	-	-	-
OT	0.024 6.100	0.131 4.500	-	-	-	-	-
C2	0.131 4.250	0.131 4.250	0.086 3.400	-	-	-	-
N	0.131 4.250	0.024 4.500	0.121 3.325	0.170 3.250	-	-	-
O	0.024 4.500	0.131 4.250	0.134 3.180	0.189 3.105	0.210 2.960	-	-
M	0.250 4.300	0.250 4.300	0.086 3.180	0.121 3.325	0.134 3.400	0.086 3.400	-
W	0.279 3.775	0.279 3.775	0.257 3.525	0.257 3.525	0.257 3.525	0.210 4.183	-

Tabela 6. Parâmetros para os beads que compõem os dipeptídeos. NT, OT, C2, N, O e M são os nomes dos beads como ilustrado e identificado na Figura 18. Q é a carga, μ é o dipolo, m é a massa e I é o momento principal de inércia.

Parâmetros	Valores
Q_{NT}	$1.231\ e$
Q_{OT}	$-1.4158\ e$
Q_{C2}	$0.1848\ e$
Q_N	$0.231\ e$
Q_O	$-0.4158\ e$
Q_M	$0.1848\ e$
$\mu_{NT} = \mu_{OT}$	$1.80\ e.\text{\AA}$
$m_{NT} = m_{OT} = m_{C2} = m_N = m_O = m_M$	$50\ \text{amu}$
I_{NT}/I_{OT}	$10\ \text{amu}.\text{nm}^2$

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Líquidos Iônicos

5.1.1 Misturas Binárias [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ Sais de Na⁺/K⁺

Campos de força para misturas binárias e ternárias de líquido iônico com sal e/ou PEO são um desafio, uma vez que os modelos que têm sido desenvolvidos são para líquidos iônicos puros. Costa *et al.*⁴⁰ estudaram sistemas ternários compostos de cátions EMIM, ânions TFSI, sal de Li⁺ e moléculas de PEO. Esses sistemas foram estudados utilizando três campos de força diferentes para o líquido iônico. Em todos eles, os parâmetros para o Li⁺ também vieram do campo de força atômico OPLS¹⁵⁷. Dos três campos de força, os do Köddermann *et al.*²¹⁶ e do Morrow e Maginn³⁴ possuem carga unitária para os íons, enquanto que o terceiro possui cargas reduzidas de $\pm 0.8|e|$. Os resultados foram significativamente diferentes nos três casos. Entretanto, o modelo de carga reduzida mostrou o melhor comportamento quando comparado aos dados experimentais.

A estratégia de adotar cargas reduzidas tem sido aplicada com relativo sucesso em outros estudos de misturas ternárias de líquidos iônicos. Mogurampelly e Ganesan⁴¹ simularam o 1-butil-3-metilimidazolium hexafluorofosfato (BMIMPF₆) usando cargas reduzidas de $\pm 0.8|e|$ na presença de sais de Li⁺ e moléculas de PEO. No modelo do Koller *et al.*¹⁵⁶, os íons possuem cargas de $\pm 0.8426|e|$; esse valor é baseado em cálculos usando o método EA-RESP (*Ensemble Averaged Restrained Electrostatic Potential*)²¹⁷ para configurações estáveis de geometrias de pares iônicos no nível MP2/6-31+G*. Koller *et al.* desenvolveram¹⁵⁶ três conjuntos de parâmetros diferentes. O melhor deles, identificado como FF-3, é capaz de descrever quantitativamente a densidade, viscosidade e difusão dos íons em uma ampla faixa de temperatura. Além disso, em uma publicação recente²¹⁸, quatro campos de força foram avaliados para o par [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻, também confirmando a boa performance do FF-3. Interessantemente, os valores re-escalados de carga por fatores de 0.8 e 0.8426 são próximos aos valores propostos dentro do modelo ECC (*Electronic Continuum Correction*)²¹⁹, proposto por Leontyev e Stuchebrukhov, para corrigir *overbinding* entre íons. A ideia do ECC é que a blindagem eletrostática pode ser *separada* em efeitos de reorientação de dipolos e polarização da nuvem eletrônica. A polarização eletrônica está conectada ao índice de refração do meio

que reduzem cargas em um fator $1/\sqrt{n}$. Estimativas deste fator sugerem um valor próximo a 0.75. Foi mostrado que o ECC promove claras melhoras na qualidade dos campos de forças²²⁰, mas alguns problemas permanecem²²¹. A revisão realizada por Bedrov *et al.* discute o problema²²² de campos de força polarizáveis e não-polarizáveis.

Começamos investigando como a densidade e as propriedades de transporte do líquido iônico $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ variam em função da quantidade (fração molar) de Na^+ e K^+ . Figura 19 mostra que a densidade da mistura aumenta conforme a fração molar de Na^+/K^+ aumenta. Embora potássio tenha maior massa que sódio, as misturas que possuem cátions de K^+ em sua composição apresentaram menor densidade. Isso é devido ao fato que o raio de van der Waals do íon K^+ é maior que o do íon Na^+ , o que resulta em uma interação eletrostática mais fraca com os ânions. Isso é refletido nas posições dos primeiros picos das funções de distribuição radial dos cátions Na^+/K^+ com o ânion $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, como mostrado na Figura 20A. Além disso, as correlações Na^+ -ânion também são mais intensas, permitindo um número maior de contatos próximos como demonstrado pelo primeiro número de coordenação (integração da função de distribuição radial do zero ao primeiro mínimo) na Figura 20B. A Figura 20 também revela um aumento no número de coordenação com maiores frações molares de Na^+/K^+ , devido a maior disponibilidade de cátions Na^+/K^+ em torno do ambiente do ânion $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$.

Funções de distribuição radial entre os pares $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ também foram computadas (Figura 21). Os resultados indicam uma fraca correlação entre esses dois íons quando comparados aos pares $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. Isso destaca a preferência do ânion tetracianoborato pelos metais alcalinos. Adicionalmente, conforme a quantidade de cátions Na^+/K^+ aumenta (ou menos $[\text{EMIM}]^+$ disponível), os valores das RDFs e dos números de coordenação diminuem.

Os coeficientes de difusão de cada espécie iônica foram determinados e os resultados estão exibidos na Figura 22. Como uma constatação geral, as difusões diminuem com o aumento da quantidade de Na^+ ou K^+ . Comportamento similar também tem sido observado^{38,41,223} para diferentes pares de líquidos iônicos misturados com o cátion Li^+ . Além disso, os resultados também mostram que os cátions $[\text{EMIM}]^+$ possuem a maior mobilidade, seguido pelo ânion $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, enquanto que os metais alcalinos apresentam os menores coeficientes de difusão. Mogurampelly e Ganesan⁴¹ também reportaram que em misturas de líquidos iônicos à base de cátions imidazólio e sais de Li^+ ,

o cátion imidazólio foi a espécie com o maior coeficiente de difusão, enquanto que os cátions de Li^+ apresentaram os menores valores dos coeficientes de difusão. Interessantemente, na presença de K^+ , o coeficiente de difusão de qualquer íon foi maior do que nas misturas com Na^+ . Com o intuito de entender melhor essa diferença e continuar com a caracterização das propriedades dinâmicas dessas misturas, viscosidades e tempo de vida dos pares iônicos foram computados.

Figura 19. Densidade em função da fração molar de Na^+/K^+ nas misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- \mid \text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$.

As viscosidades das misturas em função das frações molares de Na^+ e K^+ são mostradas na Figura 23. Como pode ser observado, o comportamento é qualitativamente o mesmo, independente do metal alcalino: quanto maior a fração molar, maior a viscosidade das misturas. Em todas as frações molares estudadas, a viscosidade é maior para as misturas de Na^+ , devido as interações eletrostáticas mais fortes com os contra-íons, já que interações eletrostáticas são as responsáveis pela formação de pares/clusters iônicos³⁵. Além disso, o aumento da fração molar de Na^+/K^+ acarreta uma maior viscosidade e esse efeito se torna mais pronunciado conforme a fração molar aumenta. Estas observações estão em acordo qualitativo com os experimentos realizados por Noor

*et al.*²²⁴, onde observaram que conforme aumentava-se a concentração de Na^+ , aumentava-se a viscosidade da mistura do líquido iônico $\text{C}_4\text{mpyrNTf}_2$ dopado com Na^+ .

Figura 20. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares $\text{Na}^+/\text{K}^+ - [\text{B}(\text{CN})_4]^-$ nas diferentes frações molares estudadas de Na^+/K^+ , para as misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- \mid \text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem as frações molares de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 e 0.5, respectivamente.

Figura 21. Funções de distribuição radial entre o par $[\text{EMIM}]^+ - [\text{B}(\text{CN})_4]^-$ nas diferentes frações molares estudadas de Na^+/K^+ , para as misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- \mid \text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem as frações molares de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 e 0.5, respectivamente.

Coefficiente de Difusão ($10^{-12} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)

Figura 22. Coeficientes de difusão em função da fração molar de Na^+/K^+ nas misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- \mid \text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. As cores azul, roxo, vermelho e preto correspondem as espécies $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, $[\text{EMIM}]^+$, Na^+ e K^+ , respectivamente.

Figura 23. Viscosidade em função da fração molar de Na⁺/K⁺ nas misturas binárias de [EMIM]⁺[B(CN₄)]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻.

A Figura 24 exibe os valores computados para os tempos de vida dos pares iônicos, obtidos fazendo-se uso do pacote PyLAT¹⁷⁴. As interações dos pares duram mais na presença de Na⁺ do que na presença de K⁺. Isso indica que o ambiente molecular em volta de cada íon muda de forma mais lenta na presença de Na⁺, como já notado pela discussão das viscosidades, das RDFs e dos respectivos números de coordenação. Dessa forma, um par de íons que interage por um maior período de tempo, difunde mais lentamente. Zhang e Maginn²²⁵ sistematicamente estudaram dezenas de pares de líquidos iônicos diferentes e encontraram uma correlação direta entre as propriedades de transporte macroscópica de líquidos iônicos e os tempos de vida desses pares: conforme a difusão de um líquido iônico aumentava, seu tempo de vida diminuía, sugerindo que a dinâmica de líquidos iônicos é governada por um mecanismo universal de formação e quebra dos pares iônicos.

Figura 24. Tempos de vida dos pares iônicos em função da fração molar de Na^+/K^+ nas misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^- \mid \text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. (A) Par $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$. (B) Par $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$.

A Figura 24 mostra que todos os tempos de vida de pares iônicos dependem das frações molares dos metais alcalinos, com exceção do par $\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ (Figura 24B). O tempo de vida do par $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ (Figura 24A) aumenta conforme a fração molar

de Na^+/K^+ aumenta. Isso pode ser atribuído devido ao (1) aumento das viscosidades (ou diminuição dos coeficientes de difusão) e a (2) menor disponibilidade de cátions $[\text{EMIM}]^+$ (dificultando o encontro e a formação de um novo par) devido à diminuição da quantidade desses cátions. Entretanto, como apresentado na Figura 24B, um aumento na quantidade de cátions K^+ não proporciona nenhum efeito líquido no tempo de vida do par $\text{K}^+ - [\text{B}(\text{CN})_4]^-$. Embora a viscosidade aumente (ou a difusão diminua) nessas misturas, afetando os tempos de vida dos pares $\text{K}^+ - [\text{B}(\text{CN})_4]^-$, há também o aumento da quantidade de cátions K^+ , facilitando o encontro e formação de um novo par iônico. Possivelmente, esses efeitos combinados se contrapõem, resultando em nenhuma diferença líquida nos tempos de via. Para o par $\text{Na}^+ - [\text{B}(\text{CN})_4]^-$, ambos os efeitos também estão presentes. Porém, neste caso, o tempo de vida do par $\text{Na}^+ - [\text{B}(\text{CN})_4]^-$ aumenta, indicando que os efeitos combinados não se balanceiam mais. De fato, nas misturas com Na^+ , as viscosidades são maiores (e as difusões menores) do que nas misturas com K^+ .

O comportamento das condutividades iônicas em função das frações molares de Na^+/K^+ é mostrado na Figura 25. As misturas com K^+ possuem maior condutividade em todas as frações molares consideradas. Para ilustrar, na fração molar de 0.3, a mistura binária com K^+ tem uma condutividade aproximadamente 20 mS.cm^{-1} maior do que a mistura binária com Na^+ . Não surpreendentemente, as maiores condutividades para os sistemas com potássio estão de acordo com suas menores viscosidades (Figura 23)/maiores difusões das espécies iônicas (Figura 22). Além disso, um aumento nas frações molares de Na^+/K^+ diminui as condutividades iônicas, em acordo com resultados experimentais^{35,224} para líquidos iônicos dopados com sais de Na^+ . Na Figura 25 também está incluída uma comparação das condutividades iônicas com e sem a consideração das correlações entre os íons. Ao se considerar as correlações entre os íons, é esperado que a condutividade iônica diminua. Isto, de fato, foi observado, uma vez que os valores foram 10%-20% menores do que os previstos pela relação de Nernst-Einstein. Embora uma diminuição tenha sido computada, Borodin⁷¹ apontou que diminuições ainda maiores podem ser alcançadas pelo uso de campos de força polarizáveis, os quais capturam correlações iônicas de forma mais efetiva do que modelos de cargas estáticas.

Medidas experimentais para o líquido iônico $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ na presença de sais de sódio ou de potássio e também em misturas ternárias com moléculas de PEO_6 (resultados da próxima sessão) não existem. Há dados experimentais^{25-33,226,227} apenas para o líquido iônico $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ puro. As simulações realizadas e os resultados

apresentados servem, portanto, como predições experimentalmente testáveis. Além disso, simulações por dinâmica molecular também podem fornecer quantidades que não são acessadas diretamente por experimentos, como os tempos de vida dos pares iônicos, embora seus efeitos possam ser correlacionados com outras propriedades em experimentos. Apesar da falta de dados experimentais, os resultados até então discutidos estão em acordo qualitativo com experimentos que utilizaram outros pares iônicos (como citados no decorrer do texto).

Figura 25. Condutividade iônica em função da fração molar de Na⁺/K⁺ nas misturas binárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻. Com e sem correlações significa que as condutividades iônicas foram computadas pelas relações de Einstein e Nernst-Einstein, respectivamente.

Em resumo, um aumento na quantidade de íons Na⁺ ou K⁺, na mistura com o líquido iônico [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻, promove aumento na viscosidade da mistura, com diminuição dos coeficientes de difusão das espécies e da condutividade iônica. Portanto, esses resultados indicam que menores quantidades de Na⁺ e K⁺ devem ser empregadas em aplicações como meio eletrolítico de baterias. Na próxima sessão, foi investigado como as propriedades de transporte das misturas de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ com Na⁺/K⁺ em frações molares de 0.1 e 0.3 são afetadas pela presença e por diferentes concentrações de PEO₆.

5.1.2 Misturas Ternárias [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Sais de Na⁺/K⁺ | PEO₆

A adição de moléculas de PEO como solvente é amplamente utilizada em eletrólitos de metais alcalinos e, conseqüentemente, diversos estudos empregam diferentes tamanhos de PEO^{36–38,40,41,228–231}. Na Figura 26 é mostrado que a densidade de todas as misturas ternárias diminui conforme a quantidade de moléculas de PEO₆ (concentração) aumenta. Além disso, são mais densas as misturas ternárias onde a fração molar de Na⁺/K⁺ é 0.3 do que as misturas de fração molar 0.1. Também é evidente que as densidades das misturas com o cátion K⁺ são menores do que as densidades das misturas com o cátion Na⁺ (em cada fração molar), consequência das interações eletrostáticas mais fracas devido aos cátions de potássio presente, já discutido anteriormente.

Figura 26. Densidade em função de diferentes quantidades de PEO₆ nas misturas ternárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻ | PEO₆.

Figura 27. Coeficientes de difusão em função de diferentes quantidades de PEO₆ nas misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B(CN)}_4]^-$ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B(CN)}_4]^-$ | PEO₆. **(A)** Fração molar de Na^+/K^+ de 0.1. **(B)** Fração molar de Na^+/K^+ de 0.3. As cores azul, roxo, vermelho e preto correspondem as espécies de $[\text{B(CN)}_4]^-$, $[\text{EMIM}]^+$, Na^+ e K^+ , respectivamente.

Nos sistemas onde a fração molar de Na^+/K^+ é 0.1 (Figura 27A), é observado que as difusões de todas as espécies iônicas aumentaram ao se adicionar uma pequena quantidade de PEO₆. Por exemplo, com a adição de 10 moléculas de PEO₆ nas misturas com Na^+ , $D^+ = 3.56 (\pm 0.12) \times 10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$ muda para $D^+ = 3.84 (\pm 0.07) \times 10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$. Um aumento similar também é notado para as misturas com K^+ : $D^+ = 4.05 (\pm 0.11) \times 10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$ muda para $D^+ = 4.35 (\pm 0.07) \times 10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$. Quantidades adicionais de PEO₆ não promovem nenhuma diferença clara nos valores dos coeficientes, uma vez que todos estão dentro da margem de erro. Seguindo a mesma tendência relativa observada nas misturas binárias, a adição de PEO₆ não impacta a difusão relativa das espécies iônicas: o cátion imidazólio continua o que apresenta a maior difusão, seguido pelo ânion tetracianoborato e finalmente pelos cátions Na^+ e K^+ . Para as misturas de fração molar maior (0.3), comportamento similar é observado (Figura 27B). Os coeficientes de difusão dos íons aumentaram até uma adição de 30 moléculas de PEO₆ quando comparados aos sistemas sem PEO₆. De maneira similar à fração molar de 0.1, os resultados indicam que a partir dessa proporção (com 30 moléculas) de PEO₆, a difusão dos íons não é influenciada devido a presença de mais dessas moléculas.

Esse comportamento aparente de haver um patamar a partir do qual o aumento da quantidade de moléculas de PEO₆ não proporcionar mudanças quantitativas na difusão também foi observado para a viscosidade (Figura 28) e para a condutividade iônica (Figura 29). Como anteriormente, a mesma quantidade de moléculas é necessária para atingir essa condição nas frações molares de 0.1 e 0.3, de 10 e 30 moléculas, respectivamente. Na fração molar de 0.1, as viscosidades calculadas foram de $6.0 (\pm 0.3) \text{ mPa.s}^{-1}$ (mistura com Na^+) e $4.9 (\pm 0.5) \text{ mPa.s}^{-1}$ (mistura com K^+) nas misturas antes da adição de moléculas de PEO₆. Após a adição inicial de 10 moléculas de PEO₆ no sistema, os valores caíram para $5.0 (\pm 0.3) \text{ mPa.s}^{-1}$ (mistura com Na^+) e $3.7 (\pm 0.3) \text{ mPa.s}^{-1}$ (mistura com K^+). Como já notado, incrementos adicionais de PEO₆ nas misturas não alteraram os valores das viscosidades. Efeito similar também ocorreu nas misturas com fração molar de 0.3, porém, mais moléculas de PEO₆ foram necessárias (30).

Figura 28. Viscosidade em função de diferentes quantidades de PEO₆ nas misturas ternárias de [EMIM]⁺[B(CN₄)]⁻ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻ | PEO₆.

Figura 29. Condutividades iônicas em função de diferentes quantidades de PEO₆ nas misturas ternárias de [EMIM]⁺[B(CN₄)]⁻ | fração molar de 0.1 (ou 0.3) Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻ | PEO₆. Com e sem correlações significa que as condutividades iônicas foram computadas pelas relações de Einstein e Nernst-Einstein, respectivamente.

Seguindo o mesmo comportamento descrito anteriormente, as condutividades iônicas (Figura 29) também foram aumentadas após a adição de 10 e 30 moléculas de PEO₆ nas frações molares de 0.1 e 0.3, respectivamente. O efeito é novamente mais pronunciado para os sistemas de maior fração molar, onde as condutividades aumentaram em torno de 16%, independentemente de as misturas ternárias serem de Na⁺ ou K⁺. Novamente, após essas quantidades de moléculas de PEO₆, os valores das condutividades permaneceram aproximadamente constantes. De forma similar, Timachova *et al.*²³⁰ estudaram experimentalmente eletrólitos de LiTFSI e PEO (variando a quantidade de subunidades). Eles também reportaram um platô para os coeficientes de difusão e condutividade iônica conforme a quantidade de subunidades aumentava. Embora no nosso trabalho foi usado apenas PEO₆, o aumento na sua concentração significa um aumento na quantidade de (–CH₂–CH₂–O–) disponível para interação com os íons, o que também foi aumentado no trabalho de Timachova *et al.*²³⁰. Condutividades para as misturas ternárias, com e sem a inclusão das correlações iônicas, também foram comparadas e estão exibidas na Figura 29. As condutividades diminuíram entre 10%-20% quando as correlações foram incluídas. A magnitude dessa redução está na mesma faixa das misturas binárias, indicando que as correlações tiveram um efeito bastante similar nas condutividades, sem depender da composição dos sistemas.

A estrutura de solvatação dos íons Na⁺ e K⁺ também foi avaliada. As Figuras 30 e 31 mostram, para a fração molar de 0.1, funções de distribuição radial e os números de coordenação entre os cátions Na⁺/K⁺ com os oxigênios das moléculas de PEO₆ (Na⁺/K⁺ - O_{PEO}) e com o ânion tetracianoborato (Na⁺/K⁺ - [B(CN)₄]⁻), respectivamente, enquanto as curvas para as frações molares de 0.3 estão mostradas nas Figuras 32 e 33. Devido ao maior tamanho do cátion K⁺, os picos envolvendo este cátion nas RDFs aparecem em maiores distâncias quando comparados aos picos envolvendo o Na⁺. Com o aumento da quantidade de PEO₆ nas misturas ternárias, a coordenação dos cátions de metais alcalinos com os oxigênios do PEO₆ aumenta, enquanto a coordenação com os ânions de tetracianoborato diminuem (Figuras 30B e 31B). Nos eletrólitos com a maior quantidade de PEO₆ (90 moléculas) e menor fração molar de Na⁺ ou K⁺ (0.1), os cátions de metais alcalinos são quase que exclusivamente circundados pelos PEO₆, alcançando uma média de 5 e 6 átomos de oxigênio dos PEO₆ coordenados ao Na⁺ e ao K⁺, respectivamente. A Figura 34A mostra uma imagem ilustrando uma mistura ternária simulada, enquanto que as Figuras 34B e 34C mostram os cátions de Na⁺ e K⁺ coordenados com as moléculas de

PEO₆. Nos sistemas com a maior fração molar (0.3) de metais alcalinos, as esferas de coordenação dos Na⁺/K⁺ são mais heterogêneas, isto é, estes cátions de metais alcalinos sempre têm um número significativo de ânions tetracianoborato e de oxigênios dos PEO₆ coordenando-os. Por exemplo, no eletrólito contendo 90 moléculas de PEO₆, há ~3 O_{PEO} e ~1 [B(CN)₄]⁻ coordenados aos cátions Na⁺ e K⁺.

Figura 30. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na⁺/K⁺-Oxigênio das moléculas de PEO₆, na fração molar de Na⁺/K⁺ de 0.1, para as misturas ternárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻ | PEO₆. As cores azul, vermelho, verde e preto correspondem a quantidades de 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO₆, respectivamente.

Figura 31. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na⁺/K⁺-[B(CN)₄]⁻, na fração molar de Na⁺/K⁺ de 0.1, para as misturas ternárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻ | PEO₆. As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem a quantidades de 0, 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO₆, respectivamente.

Figura 32. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na⁺/K⁺-Oxigênio das moléculas de PEO₆, na fração molar de Na⁺/K⁺ de 0.3, para as misturas ternárias de [EMIM]⁺[B(CN₄)]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN₄)]⁻ | PEO₆. As cores azul, vermelho, verde e preto correspondem a quantidades de 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO₆, respectivamente.

Figura 33. (A) Funções de distribuição radial e (B) números de coordenação entre os pares Na⁺/K⁺-[B(CN)₄]⁻, na fração molar de Na⁺/K⁺ de 0.3, para as misturas ternárias de [EMIM]⁺[B(CN)₄]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN)₄]⁻ | PEO₆. As cores azul, vermelho, amarelo, verde e preto correspondem a quantidades de 0, 10, 30, 60 e 90 moléculas de PEO₆, respectivamente.

A ação combinada das interações entre Na⁺ com PEO (de qualquer tamanho em geral) e com outros ânions de líquidos iônicos vem sendo investigada^{36,37} visando

compreender melhor a estrutura de solvatação e a associação iônica desse tipo de eletrólito. Li *et al.* estudaram³⁷ diferentes tamanhos de PEO e mostraram que em PEO de menor tamanho (PEO₂ e PEO₃) a associação iônica é favorecida entre o Na⁺ e o ânion do líquido iônico. Em contrapartida, aumentando o tamanho das moléculas de PEO, é promovido um aumento na quelação, diminuindo a associação com o ânion. Associação preferencial com ânion do líquido iônico na presença de PEO₃ também foi relatada nos experimentos realizados por Wahlers *et al.* com triflato de sódio³⁶.

Figura 34. (A) Instantâneo representativo da mistura ternária de [EMIM]⁺[B(CN₄)]⁻ | Na⁺/K⁺[B(CN₄)]⁻ | PEO₆. As moléculas de LI estão na cor ciano, PEO₆ em preto (cadeias carbônicas) e vermelho (oxigênios) e cátions de Na⁺ em azul. Apenas algumas moléculas de PEO₆ e cátions Na⁺ foram evidenciados, por questões de clareza. (B) Na⁺ e (C) K⁺ coordenados aos átomos de oxigênio do PEO₆

5.1.3 Calibração do Modelo *Coarse-Grained*

Como já apresentado na seção metodológica, o ponto de partida da parametrização do modelo *coarse-grained* para o par $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN}_4)]^-$ foi o modelo desenvolvido por Merlet *et al.*⁸⁴ A partir deste modelo, várias simulações foram conduzidas visando encontrar o melhor conjunto de parâmetros ε e σ que descrevessem de forma mais próxima aos dados experimentais e na faixa de temperatura, entre 298 K e 363 K, as seguintes propriedades: densidade, viscosidade e coeficientes de difusão do cátion e do ânion. O comportamento de cada uma dessas propriedades em função da temperatura está nas Figuras 35, 36, 37 e 38, respectivamente.

A Figura 35 exibe os valores obtidos para a densidade do líquido iônico, juntamente com os valores experimentais e valores *fine-grained* de referência obtidos com o campo de força do Koller *et al.*¹⁵⁶ Pode-se observar que a concordância entre as medidas experimentais e os resultados calculados com o modelo *coarse-grained* são quantitativas, já que os erros são de, no máximo, 2% na faixa de temperatura considerada. Por exemplo, em 348 K, a densidade do modelo CG desenvolvido é de 0.990 g.cm^{-3} , enquanto que a densidade experimental é igual a 0.998 g.cm^{-3} . Apesar dos valores computados serem extremamente próximos aos experimentais, é evidente que ambas as curvas apresentam inclinações diferentes, indicando que o modelo CG se expande com a temperatura de forma diferente do sistema real.

O comportamento da viscosidade, calculada com a equação de Green-Kubo, em função da temperatura está exibido na Figura 36. O modelo desenvolvido descreve a viscosidade de forma bastante satisfatória, já que os valores são próximos das medidas experimentais e possuem qualidade comparável ao do modelo *fine-grained* de referência.

Figura 35. Valores de densidade em função da temperatura. Em preto e azul, são os valores computados com o modelo CG e simulações de referência com o campo de força de Koller *et al.*¹⁵⁶, respectivamente. Em vermelho estão os valores experimentais.

Figura 36. Valores de viscosidade em função da temperatura. Em preto e azul, são os valores computados com o modelo CG e simulações de referência com o campo de força de Koller *et al.*¹⁵⁶, respectivamente. Em vermelho estão os valores experimentais.

Os coeficientes de difusão em função da temperatura para os íons $[\text{B}(\text{CN}_4)]^-$ e $[\text{EMIM}]^+$ têm seus valores exibidos nas Figuras 37 e 38, respectivamente. Para essa propriedade, os dados experimentais disponíveis são limitados para as temperaturas de 298 K e 318 K. Acima desses valores, a comparação pôde ser realizada apenas com as simulações *fine-grained*. Para o ânion $[\text{B}(\text{CN}_4)]^-$, os valores são ligeiramente menores do que as medidas experimentais, tanto em 298 K, quanto em 318 K. Além disso, em 318 K, o valor é melhor que o *fine-grained* de referência. Em relação aos coeficientes de difusão do cátion $[\text{EMIM}]^+$, os valores obtidos com o modelo CG são superestimados em 298 K e 318 K. Além disso, é natural estimar que esse cátion também tem sua dinâmica mal descrita nas temperaturas acima de 318 K. Durante o procedimento de calibração, foi notado que os valores do coeficiente de difusão do cátion $[\text{EMIM}]^+$ poderiam ser concordantes aos valores experimentais. O custo seria o sacrifício de um ajuste global das propriedades alvo.

De forma geral, foi considerado satisfatório nosso modelo CG do líquido iônico, levando-se em conta que este descreve *tanto a parte termodinâmica como propriedades de transporte em função da temperatura*. O campo de força de Merlet *et al.*⁸⁴ (que também possui o mesmo esquema de mapeamento e tratamento de corpo rígido para os cátions de imidazólio) também possui deficiências em relação a difusão do imidazólio. Uma solução possível seria incluir, na formulação em *beads* do $[\text{EMIM}]^+$, uma resolução mais fina ao anel aromático.

Figura 37. Valores dos coeficientes de difusão para o $[B(CN)_4]^-$ em função da temperatura. Em preto e azul, temos os valores computados com o modelo CG e simulações de referência com o campo de força de Koller *et al.*¹⁵⁶, respectivamente. Em vermelho estão os valores experimentais.

Figura 38. Valores dos coeficientes de difusão para o $[EMIM]^+$ em função da temperatura. Em preto e azul, são apresentados os valores computados com o modelo CG e simulações de referência com o campo de força de Koller *et al.*¹⁵⁶, respectivamente. Em vermelho estão os valores experimentais.

5.2 Matéria Macia

5.2.1 Micelas de DPC

Para avaliar a capacidade do campo de força ELBA em simular micelas, foi inicialmente estudado a agregação de moléculas de DPC em água. A Figura 39 mostra imagens ilustrando a agregação espontânea dessas moléculas em uma única micela. Inicialmente, todas as moléculas estão randomicamente dispersas no meio aquoso e assim que a simulação se inicia uma rápida agregação ocorre, tanto que pequenos agregados já são observados em $t \approx 5$ ns. Após $t \approx 13$ ns, há apenas dois agregados presente na simulação. Esses agregados começam a se fundir um com o outro por volta de $t \approx 20$ ns. Finalmente, em $t \approx 25$ ns, uma única micela contendo todas as 54 moléculas inicialmente dispersas é formada.

O ritmo de agregação está de acordo com o que tem sido observado em outras simulações^{125,183,186,187,232,233}. Com o número de agregação (ou também o número de clusters) sendo tipicamente monitorado em função do tempo, o decorrer da agregação pode ser identificado por duas situações distintas¹⁸³, um processo envolvendo uma rápida agregação e outro uma lenta agregação. O processo rápido ocorre bem no começo da simulação (com $t < 10$ ns), quando as moléculas rapidamente se agregam em pequenos clusters para diminuir a energia livre termodinâmica do sistema. Após esse estágio inicial, a agregação se torna um processo lento, até que os diferentes agregados se fundam em uma única micela, podendo levar até dezenas de nanosegundos. Abel *et al.* simulou¹⁸³ micelas de DPC (~ 0.2 M e $N_{agg} = 54$) com os campos de força atomísticos CHARMM36, Amber99SB, Gromos_53A6, GROMOS_54A7 e GROMOS_53A6/Berger. Eles reportaram tempos entre 60 e 110 ns (dependendo do campo de força) para obtenção de uma única micela. Nas mesmas condições (~ 0.2 M e $N_{agg} = 54$), Marrink *et al.* relataram¹⁸⁶ um tempo de agregação de ~ 12 ns com um modelo de átomo unido e entre 50 e 150 ns com o campo de força CG Martini (em 4 corridas independentes⁸⁶).

Figura 39. Agregação de moléculas de DPC em uma única micela, ao longo do tempo, usando o campo de força ELBA. As cabeças polares (grupos colina e fosfato) estão representadas em esferas marrons, enquanto que o corpo das moléculas está na cor preta. As moléculas de água estão na cor azul.

Após a agregação em uma única micela, os perfis de densidade de massa dos grupos químicos foram calculados (Figura 40) usando o centro de massa da micela como referência. É possível ver pela Figura 40 que a região das caudas carbônicas tem densidade máxima por volta de 12.5 Å, embora as caudas amostram regiões até ~20 Å. O grupo cabeça é caracterizado pelos perfis das colinas e fosfatos e ambos os grupos amostram regiões de ~13 Å até quase ~25 Å, com densidade máxima por volta de 18 Å. Há também uma pequena sobreposição entre os perfis de água e das caudas, indicando uma pequena interação, devido a amostragem das caudas perto da superfície da micela. Perfis de massa para micelas de DPC também foram calculados por Abel *et al.*⁸⁶ com os cinco campos de força atomísticos. Os resultados dos perfis foram extremamente similares (diferenças entre eles menores que 1 Å) entre os cinco campos de força e aos perfis desse trabalho: as caudas possuem máximo por volta de ~13 Å, porém amostrando regiões até ~20 Å. Já os grupos cabeça com máximo entre 18 e 19 Å, com amostragem de 13 Å até ~25 Å. As similaridades nos perfis desses campos de força atomísticos com o perfil obtido pelo ELBA também indicam similaridades em relação ao tamanho das micelas de DPC, como será discutido.

Figura 40. Perfis de densidade de massa em função das distâncias radiais a partir do centro de massa da micela de DPC.

As caracterizações seguintes foram a determinação do tamanho (por meio do raio de giro e raio efetivo, Equações 41 e 42) e da forma (parâmetro de assimetria micelar, Equação 43) da micela de DPC. Os valores estão mostrados na Tabela 7.

Em relação ao tamanho, as simulações indicaram $R_g = 15.9 \pm 0.1 \text{ \AA}$ e $R_M = 20.5 \pm 0.1 \text{ \AA}$. Ambos os valores são ligeiramente menores que os valores obtidos com os cinco campos de força atomístico do trabalho de Abel *et al.*¹⁸³, entre 16.8 – 17.1 $\text{\AA}$ (R_g) e 21.7 – 22.1 $\text{\AA}$ (R_M). O valor do raio de giro com o ELBA de $R_g = 15.9 \text{ \AA}$ também é ligeiramente menor que o valor de 17.4 $\text{\AA}$ obtido por Tieleman *et al.*¹⁸⁷ para uma micela de DPC com $N_{agg} = 60$ simulada com o CHARMM22. Comparando o raio efetivo com o raio hidrodinâmico de medidas experimentais^{180,181} (entre 18.6 – 23.3 $\text{\AA}$), o valor obtido com o ELBA de 20.5 $\text{\AA}$ cai no meio da faixa experimental.

Tabela 7. Propriedades da micela de DPC. R_g ($\text{\AA}$) é o raio de giro, R_M ($\text{\AA}$) é raio efetivo, α é o parâmetro de assimetria micelar, V_{DPC} ($\text{\AA}^3$) o volume médio ocupado por uma única molécula de DPC na estrutura da micela, $SASA_{TOTAL}$ ($\text{\AA}^2$) a área de contato superficial média entre as moléculas de água e uma única molécula de DPC, $SASA_{CAB}$ ($\text{\AA}^2$) a área de contato superficial média entre as moléculas de água e uma única cabeça polar de DPC e f_{cauda} (%) é a fração do $SASA_{TOTAL}$ em contato com as cadeias alquilas.

Micela DPC	R_g	R_M	α	V_{DPC}	$SASA_{TOTAL}$	$SASA_{CAB}$	f_{cauda}
ELBA	15.9 ± 0.1	20.5 ± 0.1	0.03 ± 0.01	484 ± 5	146 ± 5	110 ± 2	24.5
Atomístico ^a	16.8 – 17.1	21.7 – 22.1	0.09 – 0.12	500.1 – 528.5	200.6 – 228.2	136.4 – 160.4	25.3 – 32.0
Experimental	–	18.6 – 23.3 ^b	Elipsoidal ^c	$476.2/548.1^d$	–	–	–

^aAbel *et al.*¹⁸³; ^bGöblet *et al.*¹⁸⁰ e Kallicket *et al.*¹⁸¹; ^cLipfert *et al.*¹⁹¹; ^dLipfert *et al.*¹⁹¹ e Lauterweinet *et al.*¹⁸²

A forma da micela de DPC, dada pelo parâmetro de assimetria, indica uma forma esférica ($\alpha = 0.03 \pm 0.01$). A esfericidade também pode ser notada pela Figura 40, após a formação da micela final. A forma esférica também foi obtida nas simulações atomísticas ($\alpha = 0.05$) de Tieleman *et al.*¹⁸⁷ Apesar disso, a maioria das simulações atomísticas reportam micelas de DPC ligeiramente elipsoidal^{183,188,234}. No trabalho de Abel *et al.*¹⁸³, α variou entre 0.09 – 0.12 nos cinco campos de força. Faramarzi *et al.*²³⁴ também reportaram, usando o CHARMM36 e $N_{agg} = 54$, um valor de $\alpha = 0.09 \pm 0.03$. Do ponto de

vista experimental, micelas de DPC são melhores descritas por modelos elipsoidais, como determinado por Lipfert *et al.*¹⁹¹, por espalhamento em baixo ângulo de raios-X.

O volume ocupado pelas moléculas de DPC na micela final foi analisado pela técnica de tesselação de Voronoi. Os resultados também estão incluídos na Tabela 7. O volume médio de uma única molécula de DPC (V_{DPC}) corresponde a $484 \pm 5 \text{ \AA}^3$, valor bem próximo do volume aparente de $476.2 \text{ \AA}^3$ determinado experimentalmente por ultracentrifugação¹⁸². Outra medida experimental de $548.1 \text{ \AA}^3$ também é encontrada na literatura¹⁹¹. Nos cinco campos de força atomístico simulados por Abel *et al.*¹⁸³, o volume de DPC estão na faixa entre $500.1 - 528.5 \text{ \AA}^3$.

O último conjunto de propriedades está relacionado com o ambiente aquoso. Contatos entre as águas ELBA com as moléculas de DPC foram quantificadas também pela tesselação de Voronoi. Na Tabela 7, $SASA_{TOTAL}$ quantifica a área superficial de contato compartilhada entre as moléculas de água com as moléculas de DPC. Já $SASA_{CAB}$ quantifica a área superficial de contato compartilhada entre as moléculas de água apenas com as cabeças polares das moléculas de DPC. Em média, uma molécula de DPC compartilha uma área de $146 \pm 5 \text{ \AA}^2$ com as águas do ambiente. Dessa área, $110 \pm 2 \text{ \AA}^2$ são devidos às cabeças polares e o restante oriundo das caudas carbônicas. Na Tabela 7, a quantidade de área compartilhada entre águas e as caudas carbônicas foi medida pelo parâmetro f_{cauda} ($f_{cauda} = (SASA_{TOTAL} - SASA_{CAB})/SASA_{TOTAL}$), ou seja, a fração da área total de uma única molécula de DPC em contato com água que é devido apenas as cadeias carbônicas. O valor de $f_{cauda} = 24.5\%$ indica que o núcleo hidrofóbico da micela está bem protegido da fase aquosa. As simulações atomísticas de Abel *et al.*¹⁸³ indicam $SASA_{TOTAL}$ variando entre $200.6 - 228.2 \text{ \AA}^2$ e $SASA_{CAB}$ variando entre $136.4 - 160.4 \text{ \AA}^2$. Ambos os valores são maiores do que os medidos com o campo de força ELBA, indicando maior contato dos modelos atomísticos com o solvente aquoso. Embora haja essa diferença, os núcleos hidrofóbicos das simulações atomísticas também são bem protegidos das águas, com f_{cauda} variando entre $25.3 - 32.0\%$. Uma possível razão para áreas maiores nas simulações atomísticas está relacionada com a técnica de tesselação de Voronoi, uma vez que simulações atomísticas possuem mais átomos, mais facetas dos poliedros surgem, contribuindo para aumento da área total. Comparação do parâmetro f_{cauda} das simulações atomísticas com o do ELBA também indica que a micela *coarse-grained* possui um núcleo hidrofóbico mais protegido do que as micelas atomísticas.

5.2.2 Bicelas de DPPC/DHPC

De forma similar às simulações das micelas de DPC, durante a agregação de DPPC e DHPC em uma bicela, o início da simulação é caracterizado por uma rápida agregação, tanto que em $t \approx 5$ ns alguns pequenos agregados já são encontrados dispersos pela caixa de simulação. Esses pequenos agregados se fundem formando uma única bicela por volta de $t \approx 25$ ns. Esse tempo de agregação formando bicelas bem definidas em todos os *valores-q* é praticamente o mesmo que observado para a micela de DPC.

Na Figura 41, são mostradas imagens de cortes transversais das bicelas em cada *valor-q*. É bem sabido que em misturas lipídicas os lipídios de cadeia carbônica curta tendem a serem encontrados na borda das bicelas/bicamadas, diminuindo a tensão de linha e promovendo uma melhor estabilização²³⁵. Como mostrado na Figura 41, as moléculas de DHPC (em vermelho) são encontradas contornando externamente a estrutura das bicelas, sendo o núcleo composto pelas caudas mais compridas de DPPC. Como será visto, medidas de área superficial acessível ao solvente também corroboram com esse cenário.

Perfis de densidade de massa em função da distância do centro de massa das bicelas de DPPC/DHPC em todos os *valores-q* são mostrados na Figura 42. Os perfis mostram que as moléculas de DHPC estão localizadas próximas da superfície das bicelas, como notado pelo deslocamento no máximo de densidade dos grupos colinas, fosfatos, glicerol e ésteres em todas as curvas. Para exemplificar, em $q = 0.5$ os grupos ésteres das moléculas de DHPC se espalham sobre uma região mais ampla em direção a interface aquosa, enquanto os grupos ésteres das moléculas de DPPC se espalham em direção ao caroço hidrofóbico. Essa descrição qualitativa também é verdade com valores maiores de q , embora a diferença quantitativa dependa da quantidade relativa de cada lipídio compondo o sistema.

$q = 0.5$

$q = 1.0$

$q = 2.0$

Figura 41. Imagens de cortes transversais das bicelas de DPPC/DHPC simuladas com o campo de força ELBA. As moléculas de DPPC e DHPC estão representadas em preto e vermelho, respectivamente. As cabeças polares (colinas e fosfatos) estão representadas por esferas com cores mais claras que as dos seus lipídios originais. Águas estão em azul.

Figura 42. Perfis de densidade de massa em função das distâncias radiais a partir dos centros de massas das bicelas de DPPC/DHPC com (A) $q = 0.5$, (B) $q = 1$ e (C) $q = 2$.

Para quantificar a área de contato entre as moléculas de água e as diferentes espécies lipídicas nas bicelas, a tesselação de Voronoi foi mais uma vez empregada. Os resultados estão compilados na Tabela 8. Os valores de $SASA_{TOTAL}$ e $SASA_{CAB}$ são maiores para os lipídios de cauda curta (DHPC) do que os de cauda longa (DPPC) em todos os *valores-q*. Embora o DHPC seja menor, as moléculas estão localizadas mais próximas da interface aquosa do que as de DPPC. Esse comportamento pode ser melhor ilustrado comparando o parâmetro f_{cauda} : f_{cauda} é maior para o DHPC do que para o DPPC em todos os *valores-q*. Em $q = 0.5$ a diferença é mais acentuada, com $f_{cauda}(DPPC) = 9.4\%$ e $f_{cauda}(DHPC) = 18.9\%$. Conforme q aumenta, a diferença entre a hidratação (a quantidade de área superficial compartilhada com água) das caudas dos dois lipídios diminui: tanto o DPPC quanto o DHPC tem maior compartilhamento de áreas com as águas do ambiente, porém o DPPC está sujeito a um efeito maior. Isso é facilmente racionalizado já que conforme q aumenta, a quantidade de moléculas de DHPC no sistema diminui. Uma vez que há menos moléculas de DHPC espalhadas pela superfície das bicelas, as moléculas de DPPC ficam conseqüentemente menos protegidas das águas ao redor do agregado. Uma contribuição, embora pequena, mas que não pode ser descartada é devido ao tamanho dos agregados, já que o tamanho (dado pelo raio de giro e raio efetivo) aumenta com maiores valores de q dentro do mesmo número de agregação. Conforme o tamanho do agregado aumenta, uma maior área superficial se torna disponível para as moléculas de água se aproximar das moléculas lipídicas.

Para caracterizar a forma das bicelas, o parâmetro α foi determinado. Interessantemente, α flutua entre 0.05 e 0.06 para os três *valores-q* simulados. Considerando que uma esfera é caracterizada por um $\alpha < 0.05$, as bicelas de DPPC/DHPC são, em média, ligeiramente elipsoidais. Medidas experimentais de forma de bicelas existem apenas para sistemas de DMPC/DHPC²³⁶⁻²³⁸. As formas reportadas (por espalhamento dinâmico de luz, inspeção ocular e crio-microscopia eletrônica de transmissão) variam de quase esféricas para discos elipsoidais. Apesar dos resultados serem para bicelas de DMPC/DHPC, as bicelas que foram simuladas são apenas dois carbonos maiores (DPPC).

Tabela 8. Propriedades das bicelas de DPPC/DHPC. R_g (Å) é o raio de giro, R_M (Å) é raio efetivo, α é o parâmetro de assimetria micelar, $SASA_{TOTAL}$ (Å²) a área de contato superficial média entre as moléculas de água e uma única molécula de DPPC (ou DHPC), $SASA_{CAB}$ (Å²) a área de contato superficial média entre as moléculas de água e uma única cabeça polar de DPPC (ou DHPC) e f_{cauda} (%) é a fração do $SASA_{TOTAL}$ em contato com as cadeias alquilas.

Bicelas	R_g	R_M	α	$SASA_{TOTAL}$		$SASA_{CAB}$		f_{cauda}	
				DPPC	DHPC	DPPC	DHPC	DPPC	DHPC
DPPC/DHPC(0.5)	19.8	25.6	0.05	160 ±	212 ± 8	145 ±	172 ±	9.4	18.9
	± 0.1	± 0.1	±	9		7	6		
			0.02						
DPPC/DHPC(1.0)	20.3	26.2	0.06	177 ± 8	222 ±	154 ±	179 ±	13.0	19.4
	± 0.2	± 0.2	±		9	6	7		
			0.02						
DPPC/DHPC(2.0)	21.3	27.5	0.05	195 ±	233 ±	161 ±	185 ±	17.4	20.6
	± 0.4	± 0.4	±	7	12	7	8		
			0.02						

O tamanho das bicelas foi quantificado pelo raio de giro e o raio hidrodinâmico. Os resultados também estão incluídos na Tabela 8. Como notado anteriormente, os tamanhos aumentam com maiores *valores-q*. Uma bicela de DPPC/DHPC possui um raio hidrodinâmico de $R_M = 25.6 \pm 0.1$ Å ($q = 0.5$), 26.2 ± 0.2 Å ($q = 1.0$) e 27.5 ± 0.4 Å ($q = 2.0$). Como comparação, Ye *et al.* reportaram²³⁶ (por espalhamento dinâmico de luz e crio-microscopia eletrônica de transmissão) micelas de DHPC com tamanho de 22 ± 1 Å, independente da concentração acima da concentração micelar crítica em 298 K. Além disso, também reportaram bicelas ($q = 0.5$) de DMPC/DHPC possuindo raios entre 29 – 33 Å, também em 298 K. Embora os dados experimentais sejam para bicelas de DMPC/DHPC, as bicelas de DPPC/DHPC são quimicamente similares e de tamanhos comparáveis.

5.2.3 Micelas Reversas de DPPC/Ciclohexano/Água

A partir da mistura inicial, a agregação das moléculas de DPPC, ciclohexano e água em micelas reversas também foi estudada. Imagens representativas do processo de agregação estão exibidas na Figura 43. Uma rápida agregação inicial formando pequenos clusters ocorre no começo da simulação ($t \approx 5$ ns): as moléculas polares de água se agregam para minimizar a área superficial de contato com o solvente apolar, enquanto as moléculas de DPPC interagem com ambos os solventes, de tal forma que as cabeças polares interajam com os clusters de água e as caudas carbônicas com a fase de ciclohexano.

Em $t \approx 10$ ns, há apenas quatro clusters de micelas reversas, como resultado da agregação entre as moléculas. Após esse estágio inicial, a agregação desacelera, tanto que em $t \approx 45$ ns ainda há três clusters, sendo que dois deles começam a se fundir (como também mostrado na Figura 43). Por fim, as últimas duas micelas reversas começam a se agregar uma com a outra por volta de $t \approx 80$ ns e, em $t \approx 90$ ns, uma única micela reversa contendo todas as moléculas de DPPC inicialmente dispersas é formada. Essa micela reversa se manteve estável até o final da simulação.

O perfil de densidade de massa ao longo do centro de massa da micela reversa é mostrado na Figura 44. Pode ser visto que os grupos colina e fosfato se espalham a partir de quase do centro de massa da estrutura até a interface da micela reversa com ciclohexano, enquanto as caudas são bem localizadas em direção a fase apolar, com mínimos contatos com água.

Figura 43. Agregação de lipídios de DPPC e moléculas de águas em uma única micela reversa, ao longo do tempo, usando o campo de força ELBA. As cabeças polares (grupos colina e fosfato) estão representadas em esferas marrons, enquanto que as caudas carbônicas estão na cor preta. As moléculas de água estão na cor azul. Moléculas do ciclohexano não estão mostradas para uma melhor clareza visual.

Figura 44. Perfis de densidade de massa em função das distâncias radiais a partir do centro de massa da micela reversa de DPPC/ciclohexano/água.

O tamanho e a forma da micela reversa também foram medidos e os resultados estão na Tabela 9. Dados experimentais ou atomísticos medindo o tamanho desses agregados não foram encontrados, o que permitiria aferir a qualidade dos valores computados. Como incluído na Tabela 9, a excentricidade foi determinada como sendo equivalente a 0.35 ± 0.06 , indiciando um desvio da forma esférica. Além disso, o parâmetro bastão-para-disco de 0.23 ± 0.08 claramente indica que a micela reversa de DPPC com o campo de força ELBA possui uma forma do tipo bastão. Vierros e Sammalkorpi¹⁹⁴ simularam a mesma micela reversa de DPPC/ciclohexano/água com o campo de força atomístico CHARMM36 e encontraram valores de excentricidade ligeiramente maiores que 0.4, próximos ao valor medido com ELBA. Entretanto, no mesmo trabalho, eles computaram um valor do parâmetro bastão-para-disco próximo de 0.6, indicando uma forma de tipo disco para a micela reversa, oposto ao obtido com o ELBA e experimentalmente. Vierros e Sammalkorpi¹⁹⁴ sugeriram que esse desacordo com experimentos é devido ao empacotamento das caudas no CHARMM36. Posteriormente, eles desenvolveram²³⁹ modelos híbridos de regiões CG com campos de

força atomísticos baseados no CHARMM27 e GROMOS_53A6. Ambos aparentemente corrigiram o problema com o CHARMM36.

Tabela 9. Propriedades da micela reversa de DPPC/ciclohexano/água. “ R_g ” (em Å) é o raio de giro, “ R_M ” (em Å) é o raio efetivo, “ e ” excentricidade, “ s ” parâmetro bastão-para-disco, “ $SASA_W$ ” (em Å²) e “ $SASA_C$ ” (em Å²) são as áreas de contato superficiais médias compartilhadas com as moléculas de água e ciclohexano, respectivamente. Nessas colunas, a identificação “DPPC” e “Cabeça/Cauda” indicam o valor de SASA em relação a uma única molécula de DPPC ou uma única cabeça polar/cauda, respectivamente. f_{cauda} (%) é a fração do $SASA_W$ em contato com as cadeias alquilas e f_{cab} (%) é a fração do $SASA_C$ em contato com as cabeças polares.

Micela	R_g	R_M	e	s	$SASA_W$			$SASA_C$		
Reversa										
					DPPC	Cabeça	f_{cauda}	DPPC	Cauda	f_{cab}
DPPC	25.7 ± 0.3	33.2 ± 0.3	0.35 ± 0.06	0.23 ± 0.08	107 ± 6	89 ± 5	16.8	403 ± 13	327 ± 8	18.8

Experimentalmente, uma solução de DPPC/ciclohexano em 325.15 K com $W_0 = 7$ é um organogel em formato do tipo bastão¹²⁹. É notável que a forma calculada com o campo de força ELBA está de acordo com o formato obtido experimentalmente, enquanto que o atomístico CHARMM36 falha em obter o formato certo para a micela reversa. Além do valor médio do parâmetro bastão-para-disco, sua evolução temporal informa sobre a flutuação de forma da micela. Com este propósito, o parâmetro foi calculado nos últimos 200 ns de simulação (Figura 45). De forma geral, a forma da micela reversa flutua em torno do valor médio de $s = 0.23 \pm 0.08$ com pequenas mudanças ocasionais, como por volta dos tempos em 300 e 340 ns. Embora a micela reversa experimente uma mudança nos valores de bastão-para-disco, as mudanças ainda são localizadas dentro dos valores que caracteriza uma micela reversa como sendo do tipo bastão.

Figura 45. Parâmetro bastão-para-disco em função do tempo (últimos 200 ns de simulação) para a micela reversa de DPPC/ciclohexano/água em uma proporção de água-para-lipídio de $W_0 = 7$.

Adicionalmente, um novo sistema de DPPC/ciclohexano/água foi simulado nas mesmas condições de W_0 e temperatura, porém dobrando-se o número de moléculas. Os resultados mostram que todas as moléculas inicialmente dispersas se agregam em *duas micelas reversas distintas* após 100 ns de simulação (Figura 46) e, ao longo do 1 μ s de trajetória, permanecem estáveis, sem apresentarem fusão ou troca de material anfifílico.

Repetindo as mesmas análises em ambos agregados, os seguintes resultados foram obtidos: i-) micela reversa 1: $R_M = 33.5 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $e = 0.34 \pm 0.5$ e $s = 0.25 \pm 0.08$; ii-) micela reversa 2: $R_M = 33.0 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $e = 0.36 \pm 0.5$ e $s = 0.22 \pm 0.07$.

Figura 46. Agregação de lipídios de DPPC e moléculas de água em duas micelas reversas distintas, ao longo do tempo, usando o campo de força ELBA. As cabeças polares (grupos colina e fosfato) estão representadas em esferas marrons, enquanto que as caudas carbônicas estão na cor preta. As moléculas de água estão na cor azul. Moléculas do ciclohexano não estão mostradas para uma melhor clareza visual.

Após formação da micela reversa, foi quantificada a área superficial compartilhada entre as moléculas de água e de ciclohexano com diferentes partes do DPPC, permitindo investigar o grau de hidratação das cabeças polares e das caudas devido a exposição aos dois solventes. Como visto na Tabela 9, a área superficial média compartilhada entre as moléculas de DPPC com o núcleo aquoso é de $107 \pm 6 \text{ \AA}^2$. Dessa área, a contribuição de $89 \pm 5 \text{ \AA}^2$ vem das cabeças polares. Consequentemente, da área total compartilhada entre DPPC e água, apenas 16.8% resulta dos contatos entre as

moléculas de água com as caudas carbônicas. Isso mostra que o núcleo aquoso está bem protegido das caudas do DPPC e também da fase apolar de ciclohexano. Em relação as áreas superficiais médias entre DPPC e ciclohexano, deve-se esperar o comportamento oposto: uma maior área compartilhada entre ciclohexano com DPPC e suas caudas carbônicas, já que em uma micela reversa as caudas devem apontar para a fase polar. Os resultados com o campo de força ELBA suportam essa descrição, já que $SASA_C$ (DPPC) = $403 \pm 13 \text{ \AA}^2$ e $SASA_C$ (Cauda) = $327 \pm 8 \text{ \AA}^2$. A partir desses valores, foi calculada a fração média da área superficial compartilhada entre ciclohexano com as cabeças polares do DPPC (f_{cab}), de forma similar ao cálculo do f_{cauda} dos sistemas, $f_{cab} = [(SASA_C \text{ (DPPC)} - SASA_C \text{ (Cauda)})/SASA_C \text{ (DPPC)}]$. O valor calculado foi de $f_{cab} = 18.8\%$, também indicando uma boa proteção das cabeças polares da fase apolar composta de ciclohexano.

5.2.4 Calibrações do Ciclohexano e Dodecano

O ciclohexano, que atuou como o solvente apolar do sistema de micela reversa da seção anterior, teve que ter um modelo desenvolvido e calibrado dentro do campo de força ELBA. Além disso, como discutido na seção metodológica, um modelo para a molécula de dodecano também foi calibrado, visando especialmente o tratamento das interações cruzadas ciclohexano–cauda lipídica. Os resultados apresentados na Tabela 10 e na Figura 47 são os valores computados ao final da calibração, com os parâmetros encontrados via minimização da função erro (Equação 37).

De forma geral, todas as propriedades físico-químicas (densidade, coeficiente de difusão e tensão superficial) alvos da calibração foram bem reproduzidas com os novos parâmetros ELBA, tanto para o modelo de ciclohexano, quanto para o do dodecano, como compilado na Tabela 10. Já os parâmetros da interação cruzada ciclohexano–cauda lipídica foram calibrados por meio da propriedade do volume molar de excesso das misturas binárias compostas por ciclohexano e dodecano. O comportamento dessa propriedade em diversas frações molares está exibida na Figura 47. Dos 6 sistemas (frações molares) simulados, a pior correspondência entre o valor computado com o ELBA com as medidas experimentais é para a fração molar de ciclohexano correspondente a 0.8. Apesar disso, o comportamento experimental é bem capturado por esses modelos ELBA: aumento do volume molar de excesso da mistura com o aumento

da fração molar de ciclohexano, atingindo um máximo, e depois diminuição do volume molar de excesso conforme a fração molar de ciclohexano tende a 1.

Tabela 10. Densidade (kg.m^{-3}), coeficiente de difusão ($10^{-5} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$) e tensão superficial (mN.m^{-1}) para as moléculas de ciclohexano e dodecano, após o procedimento de calibração, juntamente com os valores experimentais de referência^{197,240,241}.

	Ciclohexano	Dodecano
Densidade (ELBA)	766.167 ± 0.005	741.866 ± 0.001
Densidade (Experimental)	773.9	745.4
Coeficiente de Difusão (ELBA)	1.50 ± 0.01	0.83 ± 0.01
Coeficiente de Difusão (Experimental)	1.47	0.87
Tensão Superficial (ELBA)	26.49 ± 0.03	23.10 ± 0.02
Tensão Superficial (Experimental)	24.6	24.9

Figura 47. Volumes molares de excesso das misturas binárias de ciclohexano/dodecano em função da fração molar de ciclohexano. Os dados experimentais são do Aminabhavi *et al.*¹⁹⁷

5.2.5 Glicina, Alanina e Dipeptídeos ⁺Gly-Ala⁻

Como um desenvolvimento adicional envolvendo o campo de força ELBA, os aminoácidos glicina e alanina, oriundos do SIRAH, foram calibrados em modelo de água ELBA, para reproduzirem a energia livre de solvatação advindas de simulações *fine-grained*. Após uma série de cálculos de integração termodinâmica e ajuste dos parâmetros alvo, os valores obtidos para os componentes eletrostático e de cavitação-dispersão estão listados na Tabela 11.

Para a glicina em água ELBA, após a calibração, os valores para os componentes eletrostáticos e de cavitação-dispersão foram $\Delta G_{\text{elec}} = -63.74 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta G_{\text{LJ}} = 1.50 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Ambos os valores são muito próximos dos dados de referência das simulações *fine-grained* de $\Delta G_{\text{elec}} = -63.42 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta G_{\text{LJ}} = 1.47 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Para a alanina, os valores foram de $\Delta G_{\text{elec}} = -60.44 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta G_{\text{LJ}} = 1.70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ na modelagem CG e de $\Delta G_{\text{elec}} = -62.92 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta G_{\text{LJ}} = 1.87 \text{ kcal.mol}^{-1}$ na modelagem FG. Os valores dos componentes eletrostáticos têm essa magnitude devido ao caráter zwitteriônico dos aminoácidos simulados. A energia livre total de hidratação (ΔG_{total}) também foi computada para a glicina e alanina no trabalho do Chang *et al.*²⁴², que usaram o campo de força atomístico OPLS¹⁵⁷ com o modelo de água TIP4P²¹⁵. Os valores obtidos foram de $-56.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $-57.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para a glicina e alanina, respectivamente.

Além da energia livre de hidratação, os coeficientes de difusão dos aminoácidos em água ELBA também foram calculados. Embora essa propriedade não tenha sido alvo durante a calibração, é interessante avaliar a qualidade do comportamento difusivo dessas moléculas, uma vez que o campo de força ELBA tem um histórico positivo em capturar quantitativamente^{96,98} os coeficientes de difusão de lipídios e do próprio modelo de água. Os valores computados estão reportados na Figura 48. Para comparação, também são mostrados os valores experimentais, do campo de força CG SIRAH²⁰⁸ e dos campos atomísticos CHARMM36¹³⁸ e AMBER99ffSB-ILDN²⁴³ com diferentes modelos de água (de 3, 4 e 5 sítios). Como pode ser visto na Figura 48, os coeficientes de difusão no ELBA foram de $D_{\text{gly}} = 0.57 \times 10^{-5} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$ e $D_{\text{ala}} = 0.52 \times 10^{-5} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$, relativamente próximos dos valores experimentais de $D_{\text{gly}} = 1.06 \times 10^{-5} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$ e $D_{\text{ala}} = 0.74 \times 10^{-5} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$. Além disso, os valores obtidos com o ELBA são melhores do que quase todas as simulações atomísticas com modelos de água de três sítios e também são melhores do que os resultados com o modelo de água TIP4P de 4 sítios.

Tabela 11. Contribuição eletrostática (ΔG_{elec}) e de cavitação-dispersão (ΔG_{LJ}) na energia livre de hidratação (ΔG_{total}) da glicina (Gly) e alanina (Ala), ambas na forma zwitteriônica. Todos os valores estão em kcal.mol⁻¹ e as incertezas foram determinadas pelo método de *block-averaging* (< 0.05 kcal.mol⁻¹). Além disso, $V_{\text{Dipeptídeo}}(\text{\AA}^3)$ é o volume médio ocupado por uma única molécula do dipeptídeo ⁺Gly-Ala⁻ nas simulações de agregação dos dipeptídeos e $\text{SASA}_{\text{Dipeptídeo}}(\text{\AA}^2)$ é a área de contato superficial média entre uma molécula de dipeptídeo ⁺Gly-Ala⁻ e a fase aquosa.

	ΔG_{elec}	ΔG_{LJ}	ΔG_{total}	$V_{\text{Dipeptídeo}}$	$\text{SASA}_{\text{Dipeptídeo}}$
Gly-CHARMM36	-63.42	1.47	-61.95	-	-
Gly-ELBA	-63.74	1.50	-62.24	-	-
Gly ²⁴²	-	-	-56.8	-	-
Ala-CHARMM36	-62.92	1.87	-61.05	-	-
Ala-ELBA	-60.44	1.70	-58.74	-	-
Ala ²⁴²	-	-	-57.7	-	-
⁺ Gly-Ala ⁻ (CHARMM36)	-	-	-	165.1 ± 1.4	145.0 ± 7.6
⁺ Gly-Ala ⁻ (ELBA)	-	-	-	163.3 ± 1.4	149.9 ± 2.1

²⁴² Chang *et al.* com o campo de força OPLS e modelo de água TIP4P.

Uma vez que a fusão dos aminoácidos SIRAH em água ELBA satisfazem valores termodinâmicos e difusivos, a próxima etapa foi avaliar sistemas relativamente mais complexos que aminoácidos individuais. Para essa finalidade, o sistema considerado foi a agregação de dipeptídeos zwitteriônicos ⁺Gly-Ala⁻ em água ELBA. Esse sistema de dipeptídeos foi estudado experimentalmente por espalhamento de nêutrons no trabalho de McLain *et al.*²⁴⁴, que serviu de referência para o trabalho computacional de Götz *et al.*¹⁷⁵, que descobriram que o campo de força CHARMM36 é capaz de descrever a formação de *clusters* de dipeptídeos de ⁺Gly-Ala⁻ devido ao balanço correto entre interações soluto-soluto e soluto-água, enquanto campos de força mais sofisticados, como o polarizável AMOEBA, falha em capturar essa agregação. Baseado na capacidade do CHARMM36 em acertar o balanço de interações e dirigir a agregação desses dipeptídeos na direção correta, utilizamos a técnica de tesselação de Voronoi para quantificar características do agregado resultante (tanto nas simulações FG com o CHARMM36, quanto nas simulações envolvendo a combinação ELBA e SIRAH), como a área superficial média dos dipeptídeos acessível ao solvente ($\text{SASA}_{\text{dipeptídeo}}$) e o volume médio ocupado por um dipeptídeo de ⁺Gly-Ala⁻ no agregado. Todos os valores computados também estão na Tabela 11.

Figura 48. Comparação entre os valores experimentais dos coeficientes de difusão da glicina (G no gráfico) e alanina (A no gráfico) na forma zwitteriônica com os valores computados por simulações usando campos de força coarse-grained (ELBA e SIRAH) e atomísticos (CHARMM36 e AMBERff99SB-ILDN). Esses últimos em modelos de água de 3 pontos (em marrom), de 4 pontos (em azul) e de 5 pontos (em roxo). Os valores obtidos para os campos de força ELBA, SIRAH e CHARMM36 foram calculados nessa tese, enquanto que os outros valores para simulações e experimentais são dos trabalhos de Zhang *et al.*²⁴⁵ e Umecky *et al.*²⁴⁶, respectivamente.

Os resultados obtidos com o campo de força ELBA foram $V_{\text{dipeptídeo}} = 163.3 \pm 1.4 \text{ \AA}^3$ e $SASA_{\text{dipeptídeo}} = 149.9 \pm 2.1 \text{ \AA}^2$. Ambos os valores são bastante próximos das simulações *fine-grained* com o CHARMM36 de $V_{\text{dipeptídeo}} = 165.1 \pm 1.4 \text{ \AA}^3$ e $SASA_{\text{dipeptídeo}} = 145.0 \pm 7.6 \text{ \AA}^2$. Considerando ambas as propriedades de forma conjunta, elas indicam a capacidade dos parâmetros calibrados entre ELBA e SIRAH para capturar a formação do cluster de dipeptídeos $^+\text{Gly-Ala}^-$. A área superficial média acessível ao solvente similar à da simulação com o CHARMM36 indica que, muito provavelmente, a calibração cruzada, efetuada pela energia livre de solvatação, consegue capturar o balanço adjacente *fine-grained* das interações soluto-soluto e soluto-solvente. Caso contrário, se uma ou outra interação fosse

favorecida/desfavorecida, o balanço de interações dipeptídeo-dipeptídeo e dipeptídeo-água seria diferente, podendo favorecer uma maior ou menor agregação entre os dipeptídeos, o que se refletiria em valores de área acessível ao solvente diferentes dos computados com os parâmetros calibrados. Apesar dessa discussão, essa correspondência de valores FG e CG pode ser apenas uma coincidência, pois uma análise baseada apenas em SASA não permite que essa discussão seja certa, pois é possível que outros agregados (que não corroborem com o do CHARMM36 e de medidas experimentais) também possa apresentar valores semelhantes de área média superficial acessível ao solvente.

6. CONCLUSÕES

6.1 Líquidos Iônicos

Misturas binárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ e misturas ternárias de $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | $\text{Na}^+/\text{K}^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ | PEO_6 , consideradas como eletrólitos de baterias de Na^+/K^+ , foram estudadas por dinâmica molecular. Os resultados mostram que o aumento na quantidade de cátions Na^+/K^+ nas misturas provoca mudanças indesejáveis nas propriedades de transporte, já que os coeficientes de difusão e as condutividades iônicas diminuem e a viscosidade das misturas aumenta. Portanto, deve-se procurar condições com menores quantidades de cátions Na^+/K^+ dissolvidos no líquido iônico para dirigir as propriedades do sistema em melhores condições de serem aplicadas como meio eletrolítico das baterias de Na^+/K^+ .

Para investigar a performance do eletrólito na presença de PEO_6 , foram consideradas duas frações molares de Na^+/K^+ : 0.1 e 0.3. Em ambas as condições, a adição de PEO_6 melhorou as propriedades de transporte, ou seja, proporcionou um aumento na condutividade iônica e uma diminuição na viscosidade dos eletrólitos. Essa melhoria foi, no entanto, limitada até uma certa quantidade de PEO_6 , pois maiores quantidades de PEO_6 não acarretaram nenhuma mudança nas propriedades do eletrólito. Além disso, funções de distribuição radial indicaram que os cátions de Na^+/K^+ se coordenam preferencialmente às cadeias poliméricas do que com os ânions $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, embora a coordenação de Na^+/K^+ com $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ seja mais favorecida do que a coordenação do par $[\text{EMIM}]^+$ e $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$.

Por fim, o modelo CG desenvolvido para o líquido iônico $[\text{EMIM}]^+[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ contém três sítios de interação para o cátion e um único sítio de interação para o ânion. O modelo foi capaz de descrever a densidade, viscosidade e difusão do ânion $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ de forma bastante satisfatória na faixa de temperatura entre 298 K e 363 K. Por outro lado, o modelo não captura de forma satisfatória a difusão do cátion $[\text{EMIM}]^+$, problema também recorrente em outros modelos de imidazólio da literatura. Futuramente ainda é necessário avaliar como o modelo se comporta do ponto de vista estrutural.

6.2 Matéria Macia

Micelas de DPC, bicelas de DPPC/DHPC e micela reversa de DPPC/ciclohexano/água foram estudados com o campo de força *coarse-grained* ELBA, visando avaliar a qualidade dos modelos e parâmetros em simular esses sistemas. Embora o modelo de água ELBA não possua ligações de hidrogênio direcionais e cargas explícitas, as interações eletrostáticas dadas por dipolos pontuais e pelo balanço das interações intermoleculares foram capazes de espontaneamente dirigir as misturas dispersas iniciais de todos os sistemas em típicas estruturas organizadas de micela, bicela e micela reversa. De forma geral, todos os resultados são consistentes com medidas experimentais disponíveis e simulações atomísticas da literatura, com exceção da forma das micelas de DPC, descritas como esféricas com o ELBA, em contraste com a forma elipsoidal reportada experimentalmente. Além disso, a caracterização das bicelas baseada nos perfis de densidade de massa e áreas de contato superficiais entre as moléculas de água e de fosfolípídio mostram que os lipídios de cauda curta (DHPC) são menos enterrados no núcleo interno do agregado do que os lipídios de cauda longa (DPPC), como esperado para uma bicela. Para a micela reversa de DPPC, um resultado notável foi encontrado quando comparado às simulações atomísticas do CHARMM36: o parâmetro de excentricidade de $e = 0.35$ junto com o parâmetro de bastão-para-disco de $s = 0.23$ claramente indicam uma micela reversa do tipo bastão, em acordo com dados experimentais, enquanto que o CHARMM36 produz micelas reversas do tipo disco.

Em relação a metodologia de combinar o campo de força CG SIRAH com o modelo de água ELBA, os resultados positivos foram: (1) energias livres de hidratação dos aminoácidos, como propriedade alvo de calibração da combinação dos dois campos de forças, parecem o suficiente para capturar o fenômeno de agregação de dipeptídeos de $^+\text{Gly-Ala}^-$; (2) os aminoácidos considerados se difundem de forma próxima ao experimental e melhor que muitos modelos *fine-grained* (e que o SIRAH original); (3) análises de área superficial dos dipeptídeos $^+\text{Gly-Ala}^-$ acessível ao solvente aquoso e dos volumes médios ocupados por essas moléculas reproduzem os valores de referência do CHARMM36, indicando que a combinação (após calibração) dos campos de forças potencialmente captura o fenômeno de agregação desses dipeptídeos.

7. REFERÊNCIAS

- (1) Dresselhaus, M. S.; Thomas, I. L. Alternative Energy Technologies. *Nature* **2001**, *414*, 332–337.
- (2) Armand, M.; Tarascon, J. Building Better Batteries. *Nature* **2008**, *451*, 652–657.
- (3) Li, M.; Lu, J.; Chen, Z.; Amine, K. 30 Years of Lithium-Ion Batteries. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1800561(1-24).
- (4) Marom, R.; Amalraj, S. F.; Leifer, N.; Jacob, D.; Aurbach, D. A Review of Advanced and Practical Lithium Battery Materials. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 9938–9954.
- (5) Carmichael, R. S. *Practical Handbook of Physical Properties of Rocks and Minerals*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1989.
- (6) Hwang, J.-Y.; Myung, S.-T.; Sun, Y.-K. Sodium-Ion Batteries: Present and Future. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3529–3614.
- (7) Che, H.; Chen, S.; Xie, Y.; Wang, H.; Amine, K.; Liao, X.; Ma, Z. Electrolyte Design Strategies and Research Progress for Room-Temperature Sodium-Ion Batteries. *Energy Environ. Sci.* **2017**, *10*, 1075–1101.
- (8) Bommier, C.; Ji, X. Electrolytes, SEI Formation, and Binders: A Review of Nonelectrode Factors for Sodium-Ion Battery Anodes. *Small* **2018**, *14*, 1703576(1-20).
- (9) Zou, X.; Xiong, P.; Zhao, J.; Hu, J.; Liu, Z.; Xu, Y. Recent Research Progress in Non-Aqueous Potassium-Ion Batteries. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 26495–26506.
- (10) Beltrop, K.; Beuker, S.; Heckmann, A.; Winter, M.; Placke, T. Alternative Electrochemical Energy Storage: Potassium-Based Dual-Graphite Batteries. *Energy Environ. Sci.* **2017**, *10*, 2090–2094.
- (11) Xing, S. H.; Dai, S. Ionic Liquids and Derived Materials for Lithium and Sodium Batteries. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2020–2064.
- (12) Vignarooban, K.; Kushagra, R.; Elango, A.; Badami, P.; Mellander, B. E.; Xu, X.; Tucker, E. T.; Nam, C.; Kannan, A. M. Current Trends and Future Challenges of Electrolytes for Sodium-Ion Batteries. *Int. J. Hydrogen Energy* **2016**, *41*, 2829–2846.
- (13) Wu, F.; Zhu, N.; Bai, Y.; Liu, L.; Zhou, H.; Wu, C. Highly Safe Ionic Liquid

- Electrolytes for Sodium-Ion Battery: Wide Electrochemical Window and Good Thermal Stability. *Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 21381–21386.
- (14) Choudhury, S.; Stalin, S.; Deng, Y.; Archer, L. A. Soft Colloidal Glasses as Solid-State Electrolytes. *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 5996–6004.
 - (15) Mandai, T.; Dokko, K.; Watanabe, M. Solvate Ionic Liquids for Li, Na, K, and Mg Batteries. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1–16.
 - (16) Vogl, T.; Vaalma, C.; Buchholz, D.; Secchiaroli, M.; Marassi, R.; Passerini, S.; Balducci, A. The Use of Protic Ionic Liquids with Cathodes for Sodium-Ion Batteries. *J. Mater. Chem. A* **2016**, *4*, 10472–10478.
 - (17) Watanabe, M.; Thomas, M. L.; Zhang, S.; Ueno, K.; Yasuda, T.; Dokko, K. Application of Ionic Liquids to Energy Storage and Conversion Materials and Devices. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7190–7239.
 - (18) Wang, B.; Qin, L.; Mu, T.; Xue, Z.; Gao, G. Are Ionic Liquids Chemically Stable? *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7113–7131.
 - (19) Angell, C. A.; Ansari, Y.; Zhao, Z. Ionic Liquids: Past, present and Future. *Faraday Discuss.* **2012**, *154*, 9–27.
 - (20) Dong, K.; Liu, X.; Dong, H.; Zhang, X.; Zhang, S. Multiscale Studies on Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6636–6695.
 - (21) Zhao, W.; Leroy, F.; Heggen, B.; Zahn, S.; Kirchner, B.; Balasubramanian, S.; Müller-Plathe, F. Are There Stable Ion-Pairs in Room-Temperature Ionic Liquids? Molecular Dynamics Simulations of 1-N-Butyl-3-Methylimidazolium Hexafluorophosphate. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15825–15833.
 - (22) Madden, P. A.; Wilson, M. “Covalent” Effects in “Ionic” Liquids. *J. Phys. Condens. Matter* **2000**, *12*, A95–A108.
 - (23) Araque, J. C.; Hettige, J. J.; Margulis, C. J. Modern Room Temperature Ionic Liquids, a Simple Guide to Understanding Their Structure and How It May Relate to Dynamics. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 12727–12740.
 - (24) Hollóczki, O.; Malberg, F.; Welton, T.; Kirchner, B. On the Origin of Ionicity in Ionic Liquids. Ion Pairing versus Charge Transfer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 16880–16890.
 - (25) Sanchez-Ramirez, N.; Martins, V. L.; Ando, R. A.; Camilo, F. F.; Urahata, S. M.; Ribeiro, M. C. C.; Torresi, R. M. Physicochemical Properties of Three Ionic Liquids Containing a Tetracyanoborate Anion and Their Lithium Salt Mixtures. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 8772–8781.

- (26) Weber, H.; Kirchner, B. Complex Structural and Dynamical Interplay of Cyano-Based Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 2471–2483.
- (27) Bi, S.; Koller, T. M.; Rausch, M. H.; Wasserscheid, P.; Fröba, A. P. Dynamic Viscosity of Tetracyanoborate- and Tricyanomethanide- Based Ionic Liquids by Dynamic Light Scattering. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, *54*, 3071–3081.
- (28) Neves, C. M. S. S.; Kurnia, K. A.; Coutinho, A. P.; Marrucho, I. M.; Lopes, J. N. C.; Freire, M. G.; Rebelo, L. P. N. Systematic Study of the Thermophysical Properties of Imidazolium- Based Ionic Liquids with Cyano-Functionalized Anions. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 10271–10283.
- (29) Dhungana, K. B.; Faria, L. F. O.; Wu, B.; Liang, M.; Ribeiro, M. C. C.; Margulis, C. J.; Castner, E. W. Structure of Cyano-Anion Ionic Liquids: X-Ray Scattering and Simulations. *J. Chem. Phys.* **2016**, *145*, 24503.
- (30) Scheers, J.; Pitawala, J.; Thebault, F.; Kim, J.-K.; Ahn, J.-H.; Matic, A.; Patrik, J.; Jacobsson, P. Ionic Liquids and Oligomer Electrolytes Based on the B(CN)₄-Anion; Ion Association, Physical and Electrochemical Properties. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 14953–14959.
- (31) Mao, J. X.; Lee, A. S.; Kitchin, J. R.; Nulwala, H. B.; Luebke, D. R.; Damodaran, K. Interactions in 1-Ethyl-3-Methyl Imidazolium Tetracyanoborate Ion Pair: Spectroscopic and Density Functional Study. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1038*, 12–18.
- (32) Pandey, G. P.; Hashmi, S. A. Ionic Liquid 1-Ethyl-3-Methylimidazolium Tetracyanoborate-Based Gel Polymer Electrolyte for Electrochemical Capacitors. *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 3372–3378.
- (33) Koller, T.; Rausch, M. H.; Schulz, P. S.; Berger, M.; Wasserscheid, P.; Economou, I. G.; Leipertz, A.; Fröba, A. P. Viscosity, Interfacial Tension, Self-Diffusion Coefficient, Density, and Refractive Index of the Ionic Liquid 1-Ethyl-3-Methylimidazolium Tetracyanoborate as a Function of Temperature at Atmospheric Pressure. *J. Chem. Eng. data* **2012**, *57*, 828–835.
- (34) Morrow, T. I.; Maginn, E. J. Molecular Dynamics Study of the Ionic Liquid 1-N-Butyl-3-Methylimidazolium Hexafluorophosphate. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 12807–12813.
- (35) Monti, D.; Jónsson, E.; Palacín, M. R.; Johansson, P. Ionic Liquid Based Electrolytes for Sodium-Ion Batteries: Na⁺ Solvation and Ionic Conductivity. *J. Power Sources* **2014**, *245*, 630–636.
- (36) Wahlers, J.; Fulfer, K. D.; Harding, D. P.; Kuroda, D. G.; Kumar, R.; Jorn, R.

- Solvation Structure and Concentration in Glyme-Based Sodium Electrolytes: A Combined Spectroscopic and Computational Study. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 17949–17959.
- (37) Li, K.; Kankanamge, S. R. G.; Weldeghiorghis, T. K.; Jorn, R.; Kuroda, D. G.; Kumar, R. Predicting Ion Association in Sodium Electrolytes: A Transferrable Model for Investigating Glymes. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 4747–4756.
- (38) Borodin, O.; Smith, G. D. Mechanism of Ion Transport in Amorphous Poly(ethylene oxide)/LiTFSI from Molecular Dynamics Simulations. *Macromolecules* **2006**, *39*, 1620–1629.
- (39) Cardoso, P. F.; Fernandez, J. S. L. C.; Lepre, L. F.; Ando, R. A.; Gomes, M. F. C.; Siqueira, L. J. A. Molecular Dynamics Simulations of Polyethers and a Quaternary Ammonium Ionic Liquid as CO₂ Absorbers. *J. Chem. Phys.* **2018**, *148*, 134908.
- (40) Costa, L. T.; Sun, B.; Jeschull, F.; Brandell, D. Polymer-Ionic Liquid Ternary Systems for Li-Battery electrolytes: Molecular Dynamics Studies of LiTFSI in a EMIm-TFSI and PEO Blend. *J. Chem. Phys.* **2015**, *143*, 24904.
- (41) Mogurampelly, S.; Ganesan, V. Structure and Mechanisms Underlying Ion Transport in Ternary Polymer Electrolytes Containing Ionic Liquids. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 74902.
- (42) Zhang, C.; Lilley, S. J.; Ainsworth, D.; Staunton, E.; Andreev, Y. G.; Slawin, A. M. Z.; Bruce, P. G. Structure and Conductivity of Small-Molecule Electrolytes [CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃]:LiAsF₆ (N = 8-12). *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 4039–4044.
- (43) Huang, Q.; Lourenço, T. C.; Luciano, T. C.; Zhang, Y.; Maginn, E. J.; Gurkan, B. Solvation Structure and Dynamics of Li in Ternary Ionic Liquid – Lithium Salt Electrolytes. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *123*, 516–527.
- (44) Zhang, C.; Ueno, K.; Yamazaki, A.; Yoshida, K.; Moon, H.; Mandai, T.; Umebayashi, Y.; Dokko, K.; Watanabe, M. Chelate Effects in Glyme/Lithium Bis(trifluoromethanesulfonyl)amide Solvate Ionic Liquids. I. Stability of Solvate Cations and Correlation with Electrolyte Properties. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 5144–5153.
- (45) Mandai, T.; Nozawa, R.; Tsuzuki, S.; Yoshida, K.; Ueno, K.; Dokko, K.; Watanabe, M. Phase Diagrams and Solvate Structures of Binary Mixtures of Glymes and Na Salts. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 15072–15085.
- (46) Diddens, D.; Heuer, A. Lithium Ion Transport Mechanism in Ternary Polymer

- Electrolyte- Ionic Liquid Mixtures: A Molecular Dynamics Simulation Study. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 322–326.
- (47) Jache, B.; Binder, J. O.; Abe, T.; Adelhelm, P. A Comparative Study on the Impact of Different Glymes and Their Derivatives as Electrolyte Solvents for Graphite Co-Intercalation Electrodes in Lithium-Ion and Sodium-Ion Batteries. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 14299–14316.
- (48) Zhu, Y.; Yang, L.; Zhou, X.; Li, F.; Wei, J.; Zhou, Z. Boosting the Rate Capability of Hard Carbon with an Ether-Based Electrolyte for Sodium Ion Batteries. *J. Mater. Chem. A* **2017**, *5*, 9528–9532.
- (49) Qu, X.; Zhang, Y.; Rajput, N. N.; Jain, A.; Maginn, E. J.; Persson, K. A. Computational Design of New Magnesium Electrolytes with Improved Properties. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 16126–16136.
- (50) Cheng, L.; Assary, R. S.; Qu, X.; Jain, A.; Ong, S. P.; Rajput, N. N.; Persson, K.; Curtiss, L. A. Accelerating Electrolyte Discovery for Energy Storage with High-Throughput Screening. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 283–291.
- (51) Zhu, Z.; Geng, X.; He, W.; Chen, C.; Wang, Y.; Gao, J. Computer-Aided Screening of Ionic Liquids as Entrainers for Separating Methyl Acetate and Methanol via Extractive Distillation. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, *57*, 9656–9664.
- (52) Sheridan, Q. R.; Schneider, W. F.; Maginn, E. J. Role of Molecular Modeling in the Development of CO₂-Reactive Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5242–5260.
- (53) Otani, A.; Zhang, Y.; Matsuki, T.; Kamio, E.; Matsuyama, H.; Maginn, E. J. Molecular Design of High CO₂ Reactivity and Low Viscosity Ionic Liquids for CO₂ Separative Facilitated Transport Membranes. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 2821–2830.
- (54) Gurkan, B.; Goodrich, B. F.; Mindrup, E. M.; Ficke, L. E.; Massel, M.; Seo, S.; Senftle, T. P.; Wu, H.; Glaser, M. F.; Shah, J. K.; et al. Molecular Design of High Capacity, Low Viscosity, Chemically Tunable Ionic Liquids for CO₂ Capture. *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 3494–3499.
- (55) Lourenço, T. C.; Zhang, Y.; Costa, L. T.; Maginn, E. J. A Molecular Dynamics Study of Lithium-Containing Aprotic Heterocyclic Ionic Liquid Electrolytes. *J. Chem. Phys.* **2018**, *148*, 193834.
- (56) Kowsari, M. H.; Alavi, S.; Ashrafizaadeh, M.; Najafi, B. Molecular Dynamics Simulation of Imidazolium-Based Ionic Liquids. I. Dynamics and Diffusion

- Coefficient. *J. Chem. Phys.* **2008**, 224508.
- (57) Ong, S. P.; Andreussi, O.; Wu, Y.; Marzari, N.; Ceder, G. Electrochemical Windows of Room-Temperature Ionic Liquids from Molecular Dynamics and Density Functional Theory Calculations. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 2979–2986.
 - (58) Liu, H.; Maginn, E. Effect of Ion Structure on Conductivity in Lithium-Doped Ionic Liquid Electrolytes : A Molecular Dynamics Study. *J. Chem. Phys.* **2013**, 139, 114508.
 - (59) Lian, C.; Liu, H.; Li, C.; Wu, J. Hunting Ionic Liquids with Large Electrochemical Potential Windows. *AIChE* **2019**, 65, 804–810.
 - (60) Venkatraman, V.; Evjen, S.; Lethesh, K. C.; Raj, J. J.; Knuutila, H. K.; Fiksdahl, A. Rapid, Comprehensive Screening of Ionic Liquids towards Sustainable Applications. *Sustain. Energy Fuels* **2019**, 3, 2798–2808.
 - (61) Qu, X.; Jain, A.; Rajput, N. N.; Cheng, L.; Zhang, Y.; Ong, S. P.; Brafman, M.; Maginn, E.; Curtiss, L. A.; Persson, K. A. The Electrolyte Genome Project: A Big Data Approach in Battery Materials Discovery. *Comput. Mater. Sci.* **2015**, 103, 56–67.
 - (62) Zahn, S.; MacFarlane, D. R.; Izgorodina, E. I. Assessment of Kohn-Sham Density Functional Theory and Møller–Plesset Perturbation Theory for Ionic Liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 13664–13675.
 - (63) Canongia Lopes, J. .; Pádua, A. A. . CL&P: A Generic and Systematic Force Field for Ionic Liquids Modeling. *Theor. Chem. Acc.* **2012**, 131:1129, 1–11.
 - (64) Canongia Lopes, J. .; Pádua, A. A. .; Shimizu, K. Molecular Force Field for Ionic Liquids IV: Trialkylimidazolium and Alkoxycarbonyl-Imidazolium Cations; Alkylsulfonate and Alkylsulfate Anions. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 5039–5046.
 - (65) Chaban, V. V.; Voroshylova, I. V. Systematic Refinement of Canongia Lopes – Pádua Force Field for Pyrrolidinium-Based Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2015**, 119, 6242–6249.
 - (66) Salanne, M. Simulations of Room Temperature Ionic Liquids: From Polarizable to Coarse-Grained Force Fields. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 14270–14279.
 - (67) Yan, T.; Burnham, C. J.; Pópolo, M. G. Del; Voth, G. A. Molecular Dynamics Simulation of Ionic Liquids : The Effect of Electronic Polarizability. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 11877–11881.
 - (68) Salanne, M.; Rotenberg, B.; Jahn, S.; Vuilleumier, R.; Simon, C.; Madden, P. A. Including Many-Body Effects in Models for Ionic Liquids. *Theor. Chem. Acc.*

- 2012**, *131:1143*, 1–16.
- (69) Canongia Lopes, J. .; Pádua, A. A. . Nanostructural Organization in Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3330–3335.
 - (70) Tsuzuki, S.; Shinoda, W.; Saito, H.; Mikami, M.; Tokuda, H.; Watanabe, M. Molecular Dynamics Simulations of Ionic Liquids : Cation and Anion Dependence of Self-Diffusion Coefficients of Ions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 10641–10649.
 - (71) Borodin, O. Polarizable Force Field Development and Molecular Dynamics Simulations of Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 11463–11478.
 - (72) Eterno, E. E.; Chaban, V. V. The Scaled-Charge Additive Force Field for Amino Acid Based Ionic Liquids. *Chem. Phys. Lett.* **2014**, *616–617*, 205–211.
 - (73) Schmidt, J.; Krekeler, C.; Dommert, F.; Zhao, Y.; Berger, R.; Site, L. D.; Holm, C. Ionic Charge Reduction and Atomic Partial Charges from First-Principles Calculations of 1,3-Dimethylimidazolium Chloride. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 6150–6155.
 - (74) Bayly, C. I.; Cieplak, P.; Cornell, W. D.; Kollman, P. A. A Well-Behaved Electrostatic Potential Based Method Using Charge Restraints for Deriving Atomic Charges: The RESP Model. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 10269–10280.
 - (75) Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. Determining Atom-Centered Monopoles from Molecular Electrostatic Potentials. The Need for High Sampling Density in Formamide Conformational Analysis. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 361–373.
 - (76) Choi, E.; Mcdaniel, J. G.; Schmidt, J. R.; Yethiraj, A. First-Principles, Physically Motivated Force Field for the Ionic Liquid [BMIM][BF₄]. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 2670–2674.
 - (77) Dommert, F.; Wendler, K.; Berger, R.; Site, L. D.; Holm, C. Force Fields for Studying the Structure and Dynamics of Ionic Liquids: A Critical Review of Recent Developments. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 1625–1637.
 - (78) Wang, Y.; Izvekov, S.; Yan, T.; Voth, G. A. Multiscale Coarse-Graining of Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3564–3575.
 - (79) Wang, Y.; Feng, S.; Voth, G. A. Transferable Coarse-Grained Models for Ionic Liquids. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 1091–1098.
 - (80) Wang, Y.; Noid, W. G.; Liu, P.; Voth, G. A. Effective Force Coarse-Graining. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 2002–2015.
 - (81) Wang, Y.; Jiang, W. E. I.; Yan, T.; Voth, G. A. Understanding Ionic Liquids through Atomistic and Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations. *Acc.*

- Chem. Res.* **2007**, *40*, 1193–1199.
- (82) Pópolo, M. G. Del; Voth, G. A. On the Structure and Dynamics of Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 1744–1752.
 - (83) Son, C. Y.; Mcdaniel, J. G.; Schmidt, J. R.; Cui, Q.; Yethiraj, A. First-Principles United Atom Force Field for the Ionic Liquid BMIM+BF₄⁻: An Alternative to Charge Scaling. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 3560–3568.
 - (84) Merlet, C.; Salanne, M.; Rotenberg, B. New Coarse-Grained Models of Imidazolium Ionic Liquids for Bulk and Interfacial Molecular Simulations. *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 7687–7693.
 - (85) Marrink, S. J.; Tieleman, D. P. Perspective on the Martini Model. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6801–6822.
 - (86) Marrink, S. J.; de Vries, A. H.; Mark, A. E. Coarse Grained Model for Semiquantitative Lipid Simulations. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 750–760.
 - (87) Shinoda, W.; DeVane, R.; Klein, M. L. Multi-Property Fitting and Parameterization of a Coarse Grained Model for Aqueous Surfactants. *Mol. Simul.* **2007**, *33*, 27–36.
 - (88) Shinoda, W.; Devane, R.; Klein, M. L. Computer Simulation Studies of Self-Assembling Macromolecules. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2012**, *22* (2), 175–186.
 - (89) Wang, Z.; Deserno, M. A Systematically Coarse-Grained Solvent-Free Model for Quantitative Phospholipid Bilayer Simulations. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 11207–11220.
 - (90) Orsi, M.; Essex, J. W. The ELBA Force Field for Coarse-Grain Modeling of Lipid Membranes. *PLoS One* **2011**, *6* (12), e28637.
 - (91) Orsi, M.; Haubertin, D. Y.; Sanderson, W. E.; Essex, J. W. A Quantitative Coarse-Grain Model for Lipid Bilayers. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 802–815.
 - (92) Gay, J. G.; Berne, B. J. Modification of the Overlap Potential to Mimic a Linear Site – Site Potential. *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 3316–3319.
 - (93) Cleaver, D. J.; Care, C. M.; Allen, M. P.; Neal, M. P. Extension and Generalization of the Gay-Berne Potential. *Phys. Rev. E* **1996**, *54* (1), 559–567.
 - (94) Liu, Y.; Ichiye, T. Soft Sticky Dipole Potential for Liquid Water: A New Model. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 2723–2730.
 - (95) Stockmayer, W. H. Second Virial Coefficients of Polar Gases. *J. Chem. Phys.* **1941**, *9*, 398–402.
 - (96) Orsi, M. Comparative Assessment of the ELBA Coarse-Grained Model for Water.

- Mol. Phys.* **2014**, *112* (11), 1566–1576.
- (97) Orsi, M.; Essex, J. W. Physical Properties of Mixed Bilayers Containing Lamellar and Nonlamellar Lipids: Insights from Coarse-Grain Molecular Dynamics Simulations. *Faraday Discuss.* **2013**, *161*, 249–272.
 - (98) Siani, P.; de Souza, R. M.; Dias, L. G.; Itri, R.; Khandelia, H. An Overview of Molecular Dynamics Simulations of Oxidized Lipid Systems, with a Comparison of ELBA and MARTINI Force Fields for Coarse Grained Lipid Simulations. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2016**, *1858*, 2498–2511.
 - (99) Siani, P.; Khandelia, H.; Orsi, M.; Dias, L. G. Parameterization of a Coarse-Grained Model of Cholesterol with Point-Dipole Electrostatics. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2018**, *32*, 1259–1271.
 - (100) Wydro, P.; Knapczyk, S.; Lapczynska, M. Variations in the Condensing Effect of Cholesterol on Saturated versus Unsaturated Phosphatidylcholines at Low and High Sterol Concentration. *Langmuir* **2011**, *27*, 5433–5444.
 - (101) Itri, R.; Junqueira, H. C.; Mertins, O.; Baptista, M. S. Membrane Changes under Oxidative Stress: The Impact of Oxidized Lipids. *Biophys. Rev.* **2014**, *6*, 47–61.
 - (102) Silvius, J. R. Role of Cholesterol in Lipid Raft Formation: Lessons from Lipid Model Systems. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2003**, *1610*, 174–183.
 - (103) de Souza, R. M.; Siani, P.; Schmidt, T. F.; Itri, R.; Dias, L. G. Methylene Blue Location in (Hydroperoxidized) Cardiolipin Monolayer: Implication in Membrane Photodegradation. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 8512–8522.
 - (104) Róg, T.; Pasenkiewicz-gierula, M.; Vattulainen, I.; Karttunen, M. Ordering Effects of Cholesterol and Its Analogues. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2009**, *1788*, 97–121.
 - (105) Martinez-Seara, H.; Róg, T.; Karttunen, M.; Vattulainen, I.; Reigada, R. Cholesterol Induces Specific Spatial and Orientational Order in Cholesterol/Phospholipid Membranes. *PLoS One* **2010**, *5* (6), e11162.
 - (106) Daly, T. A.; Wang, M.; Regen, S. L. The Origin of Cholesterol's Condensing Effect. *Langmuir* **2011**, *27*, 2159–2161.
 - (107) Orsi, M.; Ding, W.; Palaiokostas, M. Direct Mixing of Atomistic Solutes and Coarse-Grained Water. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 4684–4693.
 - (108) Vanommeslaeghe, K.; Hatcher, E.; Acharya, S.; Kundu, S.; Zhong, S.; Shim, J.; Darian, E.; Guvench, O.; Lopes, P.; Vorobyov, I.; et al. CHARMM General Force Field: A Force Field for Drug-Like Molecules Compatible with the CHARMM

- All-Atom Additive Biological Force Fields. *J. Comput. Chem.* **2009**, *31*, 671–690.
- (109) Mackerell Jr, A. D.; Bashford, D.; Bellott, M.; Dunbrack Jr, R. L.; Evanseck, J. D.; Field, M. J.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; et al. All-Atom Empirical Potential for Molecular Modeling and Dynamics Studies of Proteins. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 3586–3616.
- (110) Achari, A.; Hale, S. P.; Howard, A. J.; Clore, G. M.; Gronenborn, A. M.; Hardman, K. D.; Whitlow, M. 1.67-Å X-Ray Structure of the B2 Immunoglobulin-Binding Domain of Streptococcal Protein G and Comparison to the NMR Structure of the B1 Domain. *Biochemistry* **1992**, *31*, 10449–10457.
- (111) Michel, J.; Orsi, M.; Essex, J. W. Prediction of Partition Coefficients by Multiscale Hybrid Atomic-Level/Coarse-Grain Simulations. *J. Phys. Chem. B Lett.* **2008**, *112*, 657–660.
- (112) Orsi, M.; Sanderson, W. E.; Essex, J. W. Permeability of Small Molecules through a Lipid Bilayer: A Multiscale Simulation Study. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 12019–12029.
- (113) Orsi, M.; Essex, J. W. Permeability of Drugs and Hormones through a Lipid Bilayer: Insights from Dual-Resolution Molecular Dynamics. *Soft Matter* **2010**, *6*, 3797–3808.
- (114) Genheden, S.; Essex, J. W. All-Atom/coarse-Grained Hybrid Predictions of Distribution Coefficients in SAMPL5. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2016**, *30*, 969–976.
- (115) Ding, W.; Palaiokostas, M.; Orsi, M. Stress Testing the ELBA Water Model. *Mol. Simul.* **2016**, *42* (4), 337–346.
- (116) Silverstein, K. A. T.; Haymet, A. D. J.; Dill, K. A. A Simple Model of Water and the Hydrophobic Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3166–3175.
- (117) Dias, C. L.; Ala-nissila, T.; Grant, M.; Karttunen, M. Three-Dimensional “Mercedes-Benz” Model for Water. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 54505.
- (118) Yesylevskyy, S. O.; Schäfer, L. V.; Sengupta, D.; Marrink, S. J. Polarizable Water Model for the Coarse-Grained MARTINI Force Field. *PLoS Comput. Biol.* **2010**, *6* (6), e1000810.
- (119) Wu, Z.; Cui, Q.; Yethiraj, A. A New Coarse-Grained Model for Water: The Importance of Electrostatic Interactions. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 10524–10529.
- (120) Whitesides, G. M.; Grzybowski, B. Self-Assembly at All Scales. *Science* (80-.).

2002, 295, 2418–2421.

- (121) Frederix, P. W. J. M.; Patmanidis, I.; Marrink, S. J. Molecular Simulations of Self-Assembling Bio-Inspired Supramolecular Systems and Their Connection to Experiments. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 3470–3489.
- (122) Safran, S. A. *Statistical Thermodynamics Of Surfaces, Interfaces, And Membranes*; CRC Press: Boca Raton, 2003.
- (123) Stillinger, F. H. Variational Model for Micelle Structure. *J. Chem. Phys.* **1983**, 78, 4654–4661.
- (124) Woo, H.; Carraro, C.; Chandler, D. Assembly of Extended Interfaces and Micelles: Charge Frustrated Models of Amphiphilic Mixtures. *Faraday Discuss.* **1996**, 104, 183–191.
- (125) Maibaum, L.; Dinner, A. R.; Chandler, D. Micelle Formation and the Hydrophobic Effect. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 6778–6781.
- (126) Dürr, U. H. N.; Gildenberg, M.; Ramamoorthy, A. The Magic of Bicelles Lights Up Membrane Protein Structure. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 6054–6074.
- (127) Vestergaard, M.; Kraft, J. F.; Vosegaard, T.; Thøgersen, L.; Schiøtt, B. Bicelles and Other Membrane Mimics: Comparison of Structure, Properties, and Dynamics from MD Simulations. *J. Phys. Chem. B* **2015**, 119, 15831–15843.
- (128) Palazzo, G. Wormlike Reverse Micelles. *Soft Matter* **2013**, 9, 10668–10677.
- (129) Capitani, D.; Segre, A. L.; Dreher, F.; Walde, P.; Luisi, P. L. Multinuclear NMR Investigation of Phosphatidylcholine Organogels. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 15211–15217.
- (130) Martinez, A. V.; Desensi, S. C.; Dominguez, L.; Rivera, E.; Straub, J. E. Protein Folding in a Reverse Micelle Environment: The Role of Confinement and Dehydration. *J. Chem. Phys.* **2011**, 134, 55107.
- (131) Li, M.; Schnablegger, H.; Mann, S. Coupled Synthesis and Self-Assembly of Nanoparticles to Give Structures with Controlled Organization. *Nature* **1999**, 402, 393–395.
- (132) De Santis, E.; Ryadnov, M. G. Peptide Self-Assembly for Nanomaterials: The Old New Kid on the Block. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (22), 8288–8300.
- (133) Edgar, T. W.; Manz, D. O. Using Simulation for Research. *Res. Methods Cyber Secur.* **2017**, 193–212.
- (134) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, England, 2004.

- (135) Griffiths, D. J. *Introduction to Quantum Mechanics*.
- (136) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; 2007.
- (137) Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford University Press: New York, 1987.
- (138) Klauda, J. B.; Venable, R. M.; Freites, J. A.; O'Connor, J. W.; Tobias, D. J.; Mondragon-Ramirez, C.; Vorobyov, I.; Mackerell Jr, A. D.; Pastor, R. W. Update of the CHARMM All-Atom Additive Force Field for Lipids: Validation on Six Lipid Types. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 7830–7843.
- (139) Oostenbrink, C.; Villa, A.; Mark, A. E.; Van Gunsteren, W. F. A Biomolecular Force Field Based on the Free Enthalpy of Hydration and Solvation: The GROMOS Force-Field Parameter Sets 53A5 and 53A6. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25* (13), 1656–1676.
- (140) Hornak, V.; Abel, R.; Okur, A.; Strockbine, B.; Roitberg, A.; Simmerling, C. Comparison of Multiple Amber Force Fields and Development of Improved Protein Backbone Parameters. *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* **2006**, *65*, 712–725.
- (141) Siroky, G. Coupled Atomistic-Continuum Models for Strength Prediction in Fiber-Polymer Composites, University of Toronto, 2016.
- (142) Young, D. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real Word Problems*; John Wiley & Sons, 2001.
- (143) Leeuw, S. W.; Perram, J. W.; Smith, E. R. Simulation of Electrostatic Systems in Periodic Boundary Conditions . I . Lattice Sums and Dielectric Constants. *Proc. R. Soc. London* **1980**, *373*, 27–56.
- (144) Hockney, R. W.; Goel, S. P.; Eastwood, J. W. A 10000 Particle Molecular Dynamics Model with Long Range Forces. *Chem. Phys. Lett.* **1973**, *21*, 589–591.
- (145) Eastwood, J. W. Optimal Particle-Mesh Algorithms. *J. Comput. Phys.* **1975**, *18*, 1–20.
- (146) Darden, T.; York, D.; Pedersen, L. Particle Mesh Ewald: An N·log(N) Method for Ewald Sums in Large Systems. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 10089.
- (147) Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L.; Darden, T.; Lee, H. A Smooth Particle Mesh Ewald Method. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 8577–8593.
- (148) Ingólfsson, H. I.; Lopez, C. A.; Uusitalo, J. J.; Jong, D. H. De; Gopal, S. M.; Periole, X.; Marrink, S. J. The Power of Coarse Graining in Biomolecular Simulations. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*, 225–248.

- (149) Noid, W. G. Perspective: Coarse-Grained Models for Biomolecular Systems. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 90901.
- (150) Murtola, T.; Bunker, A.; Vattulainen, I.; Deserno, M.; Karttunen, M. Multiscale Modeling of Emergent Materials: Biological and Soft Matter. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 1869–1892.
- (151) Illa-Tuset, S.; Malaspina, D. C.; Faraudo, J. Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation of the Interface Behaviour and Self-Assembly of CTAB Cationic Surfactants. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 26422–26430.
- (152) Tschöp, W.; Kremer, K.; Batoulis, J.; Bürger, T.; Hahn, O. Simulation of Polymer Melts. I. Coarse-Graining Procedure for Polycarbonates. *Acta Polym.* **1998**, *49*, 61–74.
- (153) Reith, D.; Pütz, M.; Müller-Plathe, F. Deriving Effective Mesoscale Potentials from Atomistic Simulations. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 1624–1636.
- (154) Lyubartsev, A. P.; Laaksonen, A. Calculation of Effective Interaction Potentials from Radial Distribution Functions: A Reverse Monte Carlo Approach. *Phys. Rev. E* **1995**, *52* (4), 3730–3737.
- (155) Noid, W. G.; Liu, P.; Wang, Y.; Chu, J.; Ayton, G. S.; Izvekov, S.; Andersen, H. C.; Voth, G. A. The Multiscale Coarse-Graining Method. II. Numerical Implementation for Coarse-Grained Molecular Models. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 244115.
- (156) Koller, T.; Ramos, J.; Garrido, N. M.; Fröba, A. P.; Economou, I. G. Development of a United-Atom Force Field for 1-Ethyl-3-Methylimidazolium Tetracyanoborate Ionic Liquid. *Mol. Phys.* **2012**, *110*, 1115–1126.
- (157) Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-rives, J. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11225–11236.
- (158) Bolimowska, E.; Castiglione, F.; Devemy, J.; Rouault, H.; Mele, A.; Padua, A. A. H.; Santini, C. C. Investigation of Li⁺ Cation Coordination and Transportation, by Molecular Modeling and NMR Studies, in a LiNTf₂ Doped Ionic Liquid-Vinylene Carbonate Mixture. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 8560–8569.
- (159) Plimpton, S. Fast Parallel Algorithms for Short – Range Molecular Dynamics. *J. Comput. Phys.* **1995**, *117*, 1–19.
- (160) Ryckaert, J.-P.; Ciccotti, G.; Berendsen, H. J. C. Numerical Integration of the Cartesian Equations of Motion of a System with Constraints: Molecular Dynamics

- of N-Alkanes. *J. Comput. Phys.* **1977**, *23*, 327–241.
- (161) Martínez, L.; Andrade, R.; Birgin, E. G.; Martínez, J. M. PACKMOL: A Package for Building Initial Configurations for Molecular Dynamics Simulations. *J. Comput. Chem.* **2010**, *30*, 2157–2164.
- (162) Nosé, S.; Klein, M. L. Constant Pressure Molecular Dynamics for Molecular Systems. *Mol. Phys.* **1983**, *50*, 1055–1076.
- (163) Hoover, W. G. Canonical Dynamics: Equilibrium Phase-Space Distributions. *Phys. Rev. A* **1985**, *31*, 1695–1697.
- (164) Gabl, S.; Schröder, C.; Steinhäuser, O. Computational Studies of Ionic Liquids: Size Does Matter and Time Too. *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 94501.
- (165) Moradzadeh, A.; Motevaselian, M. H.; Mashayak, S. Y.; Aluru, N. R. Coarse-Grained Force Field for Imidazolium-Based Ionic Liquids. *J. Chem. Theory Comput.* **2018**, *14*, 3252–3261.
- (166) Liu, Z.; Huang, S.; Wang, W. A Refined Force Field for Molecular Simulation of Imidazolium-Based Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 12978–12989.
- (167) Bhargava, B. L.; Devane, R.; Klein, M. L.; Balasubramanian, S. Nanoscale Organization in Room Temperature Ionic Liquids: A Coarse Grained Molecular Dynamics Simulation Study. *Soft Matter* **2007**, *3*, 1395–1400.
- (168) Roy, D.; Maroncelli, M. Simulations of Solvation and Solvation Dynamics in an Idealized Ionic Liquid Model. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 5951–5970.
- (169) Wang, Y.; Izvekov, S.; Yan, T.; Voth, G. A. Multiscale Coarse-Graining of Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3564–3575.
- (170) Maginn, E. J.; Messerly, R. A.; Carlson, D. J.; Roe, D. R.; Elliott, R. Best Practices for Computing Transport Properties 1. Self-Diffusivity and Viscosity from Equilibrium Molecular Dynamics. *Living J. Comput. Mol. Sci.* **2019**, *1*, 1–20.
- (171) Chen, T.; Smit, B.; Bell, A. T. Are Pressure Fluctuation-Based Equilibrium Methods Really Worse than Nonequilibrium Methods for Calculating Viscosities? *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 246101.
- (172) Zhang, Y.; Otani, A.; Maginn, E. J. Reliable Viscosity Calculation from Equilibrium Molecular Dynamics Simulations : A Time Decomposition Method. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 3537–3546.
- (173) Pereira, G. F. L.; Pereira, R. G.; Salanne, M.; Siqueira, L. J. A. Molecular Dynamics Simulations of Ether-Modified Phosphonium Ionic Liquid Confined in between Planar and Porous Graphene Electrode Models. *J. Phys. Chem. C* **2019**,

123, 10816–10825.

- (174) Humbert, M. T.; Zhang, Y.; Maginn, E. J. PyLAT: Python LAMMPS Analysis Tools. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59*, 1301–1305.
- (175) Götz, A. W.; Bucher, D.; Lindert, S.; Mccammon, J. A. Dipeptide Aggregation in Aqueous Solution from Fixed Point- Charge Force Fields. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1631–1637.
- (176) Jewett, A. I.; Zhuang, Z.; Shea, J.-E. Moltemplate a Coarse-Grained Model Assembly Tool. *Biophys. J.* **2012**, *104* (2), 169a.
- (177) Grest, G. S.; Kremer, K. Molecular Dynamics Simulation for Polymers in the Presence of a Heat Bath. *Phys. Rev. A* **1986**, *33*, 3628–3631.
- (178) Brunger, A.; Brooks, C. L.; Karplus, M. Stochastic Boundary Conditions for Molecular Dynamics Simulations of ST2 Water. *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *105*, 495–500.
- (179) Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; Gunsteren, W. F. Van; Dinola, A.; Haak, J. R. Molecular Dynamics with Coupling to an External Bath. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684–3690.
- (180) Göbl, C.; Dulle, M.; Hohlweg, W.; Grossauer, J.; Falsone, S. F.; Glatter, O.; Zangger, K. Influence of Phosphocholine Alkyl Chain Length on Peptide - Micelle Interactions and Micellar Size and Shape. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 4717–4724.
- (181) Kallick, D. A.; Tessmer, M. R.; Watts, C. R.; Li, C.-Y. The Use of Dodecylphosphocholine Micelles in Solution NMR. *J. Magn. Reson. Ser. B* **1995**, *109*, 60–65.
- (182) Lauterwein, J.; Bösch, C.; Brown, L. R.; Wüthrich, K. Physicochemical Studies of the Protein-Lipid Interactions in Melittin-Containing Micelles. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **1979**, *556*, 244–264.
- (183) Abel, S.; Dupradeau, F.-Y.; Marchi, M. Molecular Dynamics Simulations of a Characteristic DPC Micelle in Water. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 4610–4623.
- (184) Schmid, N.; Eichenberger, A. P.; Choutko, A.; Riniker, S.; Winger, M.; Mark, A. E.; Gunsteren, W. F. Van. Definition and Testing of the GROMOS Force-Field Versions 54A7 and 54B7. *Eur. Biophys. J.* **2011**, *40*, 843–856.
- (185) Berger, O.; Edholm, O.; Jahnig, F. Molecular Dynamics Simulations of a Fluid Bilayer of Dipalmitoylphosphatidylcholine at Full Hydration, Constant Pressure, and Constant Temperature. *Biophys. J.* **1997**, *72*, 2002–2013.

- (186) Marrink, S. J.; Tieleman, D. P.; Mark, A. E. Molecular Dynamics Simulation of the Kinetics of Spontaneous Micelle Formation. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 12165–12173.
- (187) Tieleman, D. P.; Spoel, D. Van Der; Berendsen, H. J. C. Molecular Dynamics Simulations of Dodecylphosphocholine Micelles at Three Different Aggregate Sizes: Micellar Structure and Chain Relaxation. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 6380–6388.
- (188) Wymore, T.; Gao, X. F.; Wong, T. C. Molecular Dynamics Simulation of the Structure and Dynamics of a Dodecylphosphocholine Micelle in Aqueous Solution. *J. Mol. Struct.* **1999**, 195–210.
- (189) Sanders, S. A.; Panagiotopoulos, A. Z. Micellization Behavior of Coarse Grained Surfactant Models. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114902.
- (190) Jusufi, A.; Panagiotopoulos, A. Z. Explicit- and Implicit-Solvent Simulations of Micellization in Surfactant Solutions. *Langmuir* **2015**, *31*, 3283–3292.
- (191) Lipfert, J.; Columbus, L.; Chu, V. B.; Lesley, S. A.; Doniach, S. Size and Shape of Detergent Micelles Determined by Small-Angle X-Ray Scattering. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 12427–12438.
- (192) Ahmed, M. A. M.; Avila, M. De; Polverini, E.; Bessonov, K.; Bamm, V. V; Harauz, G. Solution Nuclear Magnetic Resonance Structure and Molecular Dynamics Simulations of a Murine 18.5 kDa Myelin Basic Protein Segment (S72 – S107) in Association with Dodecylphosphocholine Micelles. *Biochemistry* **2012**, *51*, 7475–7487.
- (193) Manzo, G.; Carboni, M.; Rinaldi, A. C.; Casu, M.; Scorciapino, M. A. Characterization of Sodium Dodecylsulphate and Dodecylphosphocholine Mixed Micelles through NMR and Dynamic Light Scattering. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 176–183.
- (194) Vierros, S.; Sammalkorpi, M. Phosphatidylcholine Reverse Micelles on the Wrong Track in Molecular Dynamics Simulations of Phospholipids in an Organic Solvent. *J. Chem. Phys.* **2015**, *142*, 94902.
- (195) Moucka, F.; Nezbeda, I.; Smith, W. R. Molecular Force Field Development for Aqueous Electrolytes: 1. Incorporating Appropriate Experimental Data and the Inadequacy of Simple Electrolyte Force Fields Based on Lennard-Jones and Point Charge Interactions with Lorentz – Berthelot Rules. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 5076–5085.

- (196) Wong-ekkabut, J.; Karttunen, M. The Good, the Bad and the User in Soft Matter Simulations. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2015**.
- (197) Aminabhavi, T. M.; Patil, V. B.; Aralaguppi, M. I.; Ortego, J. D.; Hansen, K. C. Density and Refractive Index of the Binary Mixtures of Cyclohexane with Dodecane, Tridecane, Tetradecane, and Pentadecane at (298.15, 303.15, and 308.15) K. *J. Chem. Eng. data* **1996**, *41*, 526–528.
- (198) Nelder, J. A.; Mead, R. A Simplex Method for Function Minimization. *Comput. J.* **1964**, *7*, 308–313.
- (199) Abel, S.; Galamba, N.; Karakas, E.; Marchi, M.; Thompson, W. H.; Laage, D. On the Structural and Dynamical Properties of DOPC Reverse Micelles. *Langmuir* **2016**, *32*, 10610–10620.
- (200) Bogusz, S.; Venable, R. M.; Pastor, R. W. Molecular Dynamics Simulations of Octyl Glucoside Micelles: Structural Properties. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 5462–5470.
- (201) Perrin, F. Mouvement Brownien D'un Ellipsoïde - I. Dispersion Diélectrique Pour Des Molécules Ellipsoïdales. *J. Phys. Le Radium* **1934**, *5*, 497–511.
- (202) Hansen, S. Translational Friction Coefficients for Cylinders of Arbitrary Axial Ratios Estimated by Monte Carlo Simulation. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 9111–9115.
- (203) Bruce, C. D.; Berkowitz, M. L.; Perera, L.; Forbes, M. D. E. Molecular Dynamics Simulation of Sodium Dodecyl Sulfate Micelle in Water: Micellar Structural Characteristics and Counterion Distribution. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 3788–3793.
- (204) Voronoi, G. F. Nouvelles Applications Des Paramètres Continus À La Théorie Des Formes Quadratiques. *J. für die reine und Angew. Math.* **1908**, *134*, 198–287.
- (205) Rycroft, C. H. VORO++: A Three-Dimensional Voronoi Cell Library in C++. *Chaos* **2009**, *19*, 41111.
- (206) Kmiecik, S.; Gront, D.; Kolinski, M.; Wieteska, L.; Dawid, A. E.; Kolinski, A. Coarse-Grained Protein Models and Their Applications. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (7898–7936).
- (207) Tozzini, V. Coarse-Grained Models for Proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15* (2), 144–150.
- (208) Darré, L.; Machado, M. R.; Brandner, A. F.; González, H. C.; Ferreira, S.; Pantano, S. SIRAH: A Structurally Unbiased Coarse-Grained Force Field for Proteins with

- Aqueous Solvation and Long-Range Electrostatics. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 723–739.
- (209) Darré, L.; Machado, M. R.; Dans, P. D.; Herrera, F. E.; Pantano, S. Another Coarse Grain Model for Aqueous Solvation: WAT FOUR ? *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 3793–3807.
- (210) Darré, L.; Machado, M. R.; Brandner, A. F.; González, H. C.; Ferreira, S.; Pantano, S. SIRAH: A Structurally Unbiased Coarse-Grained Force Field for Proteins with Aqueous Solvation and Long-Range Electrostatics. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 723–739.
- (211) Bereau, T.; Wang, Z. J.; Deserno, M. More than the Sum of Its Parts: Coarse-Grained Peptide-Lipid Interactions from a Simple Cross-Parametrization. *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 1–11.
- (212) Demille, R. C.; Cheatham III, T. E.; Molinero, V. A Coarse-Grained Model of DNA with Explicit Solvation by Water and Ions. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 132–142.
- (213) Ren, P.; Ponder, J. W. Consistent Treatment of Inter- and Intramolecular Polarization in Molecular Mechanics Calculations. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 1497–1506.
- (214) Steinbrecher, T.; Mobley, D. L.; Case, D. A. Nonlinear Scaling Schemes for Lennard-Jones Interactions in Free Energy Calculations. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 214108.
- (215) Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. Comparison of Simple Potential Functions for Simulating Liquid Water. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926–935.
- (216) Köddermann, T.; Paschek, D.; Ludwig, R. Molecular Dynamic Simulations of Ionic Liquids: A Reliable Description of Structure, Thermodynamics and Dynamics. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2464–2470.
- (217) Basma, M.; Sundara, S.; Çalgan, D.; Vernali, T.; Woods, R. J. Solvated Ensemble Averaging in the Calculation of Partial Atomic Charges. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1125–1137.
- (218) Silveira, A. J.; Pereda, S.; Tavares, F. W.; Abreu, C. R. A. A Molecular Dynamics Study of the Solvation of Carbon Dioxide and Other Compounds in the Ionic Liquids [emim][B(CN)₄] and [emim][NTf₂]. *Fluid Phase Equilib.* **2018**, ChemRxiv. Preprint.

- (219) Leontyev, I.; Stuchebrukhov, A. Accounting for Electronic Polarization in Non-Polarizable Force Fields. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 2613–2626.
- (220) Melcr, J.; Martinez-Seara, H.; Nencini, R.; Kolafa, J.; Jungwirth, P.; Ollila, O. H. S. Accurate Binding of Sodium and Calcium to a POPC Bilayer by Effective Inclusion of Electronic Polarization. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 4546–4557.
- (221) Tolmachev, D. A.; Boyko, O. S.; Lukasheva, N. V.; Martinez-Seara, H.; Karttunen, M. Overbinding, Qualitative and Quantitative Changes Caused by Simple Na⁺ and K⁺ Ions in Polyelectrolyte Simulations: Comparison of Force Fields with and without NBFIX and ECC Corrections. *Submitted*.
- (222) Bedrov, D.; Piquemal, J.-P.; Borodin, O.; Mackerell Jr., A. D.; Roux, B.; Schröder, C. Molecular Dynamics Simulations of Ionic Liquids and Electrolytes Using Polarizable Force Fields. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7940–7995.
- (223) Li, Z.; Smith, G. D.; Bedrov, D. Li⁺ Solvation and Transport Properties in Ionic Liquid/ Lithium Salt Mixtures: A Molecular Dynamics Simulation Study. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 12801–12809.
- (224) Noor, S. A. M.; Howlett, P. C.; Macfarlane, D. R.; Forsyth, M. Properties of Sodium-Based Ionic Liquid Electrolytes for Sodium Secondary Battery Applications. *Electrochim. Acta* **2013**, *114*, 766–771.
- (225) Zhang, Y.; Maginn, E. J. Direct Correlation between Ionic Liquid Transport Properties and Ion Pair Lifetimes: A Molecular Dynamics Study. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 700–705.
- (226) Ignat'ev, N. V.; Finze, M. Cyanoborates. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *31*, 3539–3560.
- (227) Landmann, J.; Sprenger, J. A. P.; Hennig, P. T.; Bertermann, R.; Grüne, M.; Würthner, F.; Ignat'ev, N. V.; Finze, M. Perfluoroalkyltricyanoborate and Perfluoroalkylcyanofluoroborate Anions: Building Blocks for Low-Viscosity Ionic Liquids. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 608–623.
- (228) Kankanamge, S. R. G.; Li, K.; Fulfer, K. D.; Du, P.; Jorn, R.; Kumar, R.; Kuroda, D. G. Mechanism behind the Unusually High Conductivities of High Concentrated Sodium Ion Glyme-Based Electrolytes. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 25237–25246.
- (229) Shanmukaraj, D.; Lois, S.; Fantini, S.; Malbosc, F.; Armand, M. High Conductivity Solvates with Unsymmetrical Glymes as New Electrolytes. *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 246–251.
- (230) Timachova, K.; Watanabe, H.; Balsara, N. P. Effect of Molecular Weight and Salt

- Concentration on Ion Transport and the Transference Number in Polymer Electrolytes. *Macromolecules* **2015**, *48*, 7882–7888.
- (231) Westman, K.; Dugas, R.; Jankowski, P.; Wieczorek, W.; Gachot, G.; Morcrette, M.; Irisarri, E.; Ponrouch, A.; Palacín, M. R.; Tarascon, J.; et al. Diglyme Based Electrolytes for Sodium-Ion Batteries. *Appl. Energy Mater.* **2018**, *1*, 2671–2680.
- (232) Ben-amotz, D. Water-Mediated Hydrophobic Interactions. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2016**, *67*, 617–638.
- (233) Lazaridis, T.; Mallik, B.; Chen, Y. Implicit Solvent Simulations of DPC Micelle Formation. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 15098–15106.
- (234) Faramarzi, S.; Bonnett, B.; Scaggs, C. A.; Hoffmaster, A.; Grodi, D.; Harvey, E.; Mertz, B. Molecular Dynamics Simulations as a Tool for Accurate Determination of Surfactant Micelle Properties. *Langmuir* **2017**, *33* (38), 9934–9943.
- (235) Vácha, R.; Frenkel, D. Stability of Bicelles: A Simulation Study. *Langmuir* **2014**, *30*, 4229–4235.
- (236) Ye, W.; Lind, J.; Eriksson, J.; Mäler, L. Characterization of the Morphology of Fast-Tumbling Bicelles with Varying Composition. *Langmuir* **2014**, *30*, 5488–5496.
- (237) Glover, K. J.; Whiles, J. A.; Wu, G.; Yu, N.; Deems, R.; Struppe, J. O.; Stark, R. E.; Komives, E. A.; Vold, R. R. Structural Evaluation of Phospholipid Bicelles for Solution-State Studies of Membrane-Associated Biomolecules. *Biophys. J.* **2001**, *81*, 2163–2171.
- (238) Dam, L. Van; Karlsson, G.; Edwards, K. Direct Observation and Characterization of DMPC/DHPC Aggregates under Conditions Relevant for Biological Solution NMR. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2004**, *1664*, 241–256.
- (239) Vierros, S.; Sammalkorpi, M. Hybrid Atomistic and Coarse-Grained Model for Surfactants in Apolar Solvents. *ACS Omega* **2019**, In press. DOI: 10.1021/acsomega.9b01959.
- (240) Mejía, A.; Cartes, M.; Segura, H. Interfacial Tensions of Binary Mixtures of Ethanol with Octane, Decane, Dodecane, and Tetradecane. *J. Chem. Thermodyn.* **2011**, *43*, 1395–1400.
- (241) Tofts, P. S.; Lloyd, D.; Clark, C. A.; Barker, G. J.; Parker, G. J. M.; Mcconville, P.; Baldock, C.; Pope, J. M. Test Liquids for Quantitative MRI Measurements of Self-Diffusion Coefficient In Vivo. *Magn. Reson. Med.* **2000**, *43*, 368–374.
- (242) Chang, J.; Lenhoff, A. M.; Sandler, S. I. Solvation Free Energy of Amino Acids

- and Side-Chain Analogues. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 2098–2106.
- (243) Lindorff-Larsen, K.; Piana, S.; Palmo, K.; Maragakis, P.; Klepeis, J. L.; Dror, R. O.; Shaw, D. E. Improved Side-Chain Torsion Potentials for the Amber ff99SB Protein Force Field. *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* **2010**, *78*, 1950–1958.
- (244) McLain, S. E.; Soper, A. K.; Daidone, I.; Smith, J. C.; Watts, A. Charge-Based Interactions between Peptides Observed as the Dominant Force for Association in Aqueous Solution. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 9059–9062.
- (245) Zhang, H.; Yin, C.; Jiang, Y.; Spoel, D. Van Der. Force Field Benchmark of Amino Acids: I. Hydration and Diffusion in Different Water Models. *J. Chem. Inf. Model.* **2018**, *58*, 1037–1052.
- (246) Umecky, T.; Kuga, T.; Funazukuri, T.; Section, E. Infinite Dilution Binary Diffusion Coefficients of Several Alfa-Amino Acids in Water over a Temperature Range from (293.2 to 333.2) K with the Taylor Dispersion Technique. *J. Chem. Eng. data* **2006**, *51*, 1705–1710.
- (247) <https://sites.google.com/site/mcwanggroup/>. Acesso em **27/02/2020**.
- (248) https://en.wikipedia.org/wiki/Radial_distribution_function. Acesso em **08/01/2020**
- (249) https://pt.wikipedia.org/wiki/Diagrama_de_Voronoy. Acesso em **18/02/2020**.