

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Departamento de Farmacociências

Curso de Bacharelado em Química Medicinal

Mário Alf da Rosa

**Investigação das propriedades físico-químicas de solventes eutéticos
profundos por simulações de dinâmica molecular *all-atom***

Porto Alegre

2024

Mário Alf da Rosa

**Investigação das propriedades físico-químicas de solventes eutéticos
profundos por simulações de dinâmica molecular *all-atom***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Química Medicinal da Universidade Federal de Ciências
da Saúde de Porto Alegre, como requisito para obtenção
do grau de Bacharel em Química Medicinal.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Espinosa de Oliveira

Porto Alegre

2024

Agradecimentos

Primeiramente, não posso deixar de agradecer àquele que me concedeu a dádiva da vida e tudo de melhor que nela existe: Deus. Com Ele, e para Ele, a ciência é feita com carinho e torna-se sempre especial.

Aos meus maiores apoiadores: minha família, meu pai, minha mãe, minha avó e meu irmão, que nunca me deixaram desistir e sempre acreditaram em mim, até mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos meus grandes amigos que a ciência me deu: Luana e Anderson, que incessantemente colocaram juízo na minha cabeça e boas coisas no meu coração. Que me ajudaram a manter a sanidade em meio a momentos turbulentos, me trouxeram muita alegria e me fizeram perseverar.

Ao meu sensei Julyano, que me acolheu no Jiu-Jitsu e em seu coração, me proporcionando uma quantidade gigantesca de bons momentos, muitas risadas e boas palavras, e sempre esteve lá quando precisei.

Ao meu querido amigo Juarez, que me apresentou à elegância das quedas suaves do Judô e me enriqueceu com seus ensinamentos repletos de sabedoria.

Ao meu querido orientador Tiago, que, além de dar aulas excelentes nas disciplinas em que foi meu professor, também compartilhou muito de seu conhecimento para a execução deste trabalho e me inspirou a explorar uma nova área da ciência.

A todos os colegas de bancada que dividiram o laboratório e trabalharam comigo nas minhas mais diversas aventuras científicas. Que aturaram minha chatice, hiperatividade e senso de organização "peculiar".

E finalmente, a todos os professores da UFCSPA, que me puxaram a orelha, me cobraram constantemente e me fizeram batalhar para adquirir conhecimento e me tornar, a cada semana, 1% melhor; esse estímulo foi essencial.

Resumo

Os solventes eutéticos profundos (DES) do tipo V, compostos exclusivamente por espécies não-iônicas, destacam-se por suas propriedades como baixa toxicidade, biodegradabilidade e ampla capacidade de dissolução. Sua relevância atual deve-se ao potencial em aplicações avançadas, como catálise, extração e síntese, especialmente devido à possibilidade de ajuste fino de propriedades físico-químicas, como polaridade e viscosidade. Além disso, o potencial para substituir solventes orgânicos voláteis em processos industriais e laboratoriais tem atraído crescente atenção. Neste estudo, o DES formado por Ácido Decanoico e (-)-Mentol foi investigado por meio de simulações computacionais utilizando cargas recalculadas pelo método RESP, nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2, em temperaturas de 280 K, 290 K, 300 K, 310 K, 320 K e 330 K. As simulações permitiram a obtenção de dados de densidade compatíveis com valores experimentais, além da análise detalhada da quantidade de ligações de hidrogênio e sua prevalência no microambiente químico. Por meio do cálculo de funções de distribuição radial, foram determinados parâmetros de solubilidade preferencial, auxiliando na compreensão dos fenômenos de fases do sistema e sua relação com os dados experimentais de equilíbrio sólido-líquido.

Palavras-chave: Solventes Eutéticos Profundos, Parâmetros Físico-Químicos, Dinâmica Molecular, Gromacs.

Abstract

Deep eutectic solvents (DES) of type V, composed exclusively of non-ionic species, stand out for their properties such as low toxicity, biodegradability, and wide dissolution capacity. Their current relevance is due to their potential in advanced applications, such as catalysis, extraction, and synthesis, especially because of the ability to finely tune physicochemical properties such as polarity and viscosity. Furthermore, the potential to replace volatile organic solvents in industrial and laboratory processes has attracted increasing attention. In this study, the DES formed by Decanoic Acid and (-)-Menthol was investigated through computational simulations using charges recalculated by the RESP method, in ratios of 2:1, 1:1, and 1:2, at temperatures of 280 K, 290 K, 300 K, 310 K, 320 K, and 330 K. The simulations provided density data compatible with experimental values, in addition to a detailed analysis of the number of hydrogen bonds and their prevalence in the chemical microenvironment. Through the calculation of radial distribution functions, preferential solubility parameters were determined, helping to understand the phase phenomena of the system and their relation to experimental solid-liquid equilibrium data

Key-words: Deep Eutectic Solvents, Physicochemical Parameters, Molecular Dynamics, Gromacs.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Aparência dos DES formados por MTL e ácidos graxos.	9
Figura 2 – Exemplo de diagrama de equilíbrio sólido-líquido	11
Figura 3 – Linha do tempo dos DES	13
Figura 4 – Síntese de 2-Aminoimidazóis em DES	17
Figura 5 – Síntese de cumarinas em DES	17
Figura 6 – Exemplo da relação doador-aceptor de ligação de hidrogênio	26
Figura 7 – Energia potencial do sistema após a etapa de minimização	28
Figura 8 – Volume do sistema após a etapa de equilíbrio	29
Figura 9 – Temperatura do sistema após a etapa de equilíbrio	29
Figura 10 – Sistema após etapas de minimização e equilíbrio	30
Figura 11 – Densidade experimental comparada a simulação com cargas normais e simulação com cargas RESP	31
Figura 12 – Densidade experimental comparada a densidade simulada.	32
Figura 13 – Quantidade de ligações de hidrogênio no sistema 1:2.	33
Figura 14 – Quantidade de ligações de hidrogênio no sistema 1:1.	34
Figura 15 – Quantidade de ligações de hidrogênio no sistema 2:1.	34
Figura 16 – Frações de ligações de hidrogênio no sistema 1:2.	35
Figura 17 – Frações de ligações de hidrogênio no sistema 1:1.	36
Figura 18 – Frações de ligações de hidrogênio no sistema 2:1.	36
Figura 19 – Função de distribuição radial dos sistemas.	37
Figura 20 – Exemplo da KBI do sistema 1:1 a 310 K.	38
Figura 21 – Fator de solvatação preferencial η	39
Figura 22 – Equilíbrio sólido-líquido do DES ACD-MTL	40
Figura 23 – Quantidade de ACD na esfera do NC a 0.8 nm de ACD no sistema 2:1.	42
Figura 24 – Quantidade de ACD na esfera do NC a 0.8 nm de MTL no sistema 2:1.	42
Figura 25 – Quantidade de MTL na esfera do NC a 0.8 nm de MTL no sistema 2:1.	43

Lista de tabelas

Tabela 1 – Classificação dos tipos de DES	14
Tabela 2 – Composição dos sistemas simulados	24
Tabela 3 – Número de coordenação do sistema 1:2	40
Tabela 4 – Número de coordenação do sistema 1:1	41
Tabela 5 – Número de coordenação do sistema 2:1	41

Sumário

1	Introdução	9
2	Revisão Bibliográfica	13
2.1	Solventes eutéticos profundos	13
2.1.1	Histórico	13
2.1.2	Classificação	14
2.1.2.1	Tipo I	14
2.1.2.2	Tipo II	14
2.1.2.3	Tipo III	15
2.1.2.4	Tipo IV	15
2.1.2.5	Tipo V	15
2.1.3	Aplicações	15
2.2	Simulações de dinâmica molecular	18
2.2.1	Teoria e aplicação	18
3	Materiais e Métodos	23
3.1	Construção das moléculas	23
3.2	Construção dos sistemas	24
3.3	Análise dos dados	25
3.3.1	Cálculo de densidade	25
3.3.2	Ligações de hidrogênio	25
3.3.3	Função de distribuição radial	26
3.3.4	Integrais de Kirkwood-Buff	26
3.3.5	Fator de solvatação preferencial	27
3.3.6	Número de coordenação	27
3.3.7	Produção dos gráficos e imagens	27
4	Resultados e Discussão	28
4.1	Montagem dos sistemas	28
4.1.1	Minimização	28
4.1.2	Equilibração	28
4.2	Validação das cargas recalculadas	31
4.3	Resultados de densidade	32
4.4	Resultados de ligações de hidrogênio	33
4.4.1	Quantidades de ligações de hidrogênio	33
4.4.2	Frações de ligações de hidrogênio	35
4.5	Resultados da função de distribuição radial	37
4.5.1	Integrais de Kirkwood-Buff	38

4.5.2	Fator de solvatação preferencial	39
4.5.3	Número de coordenação	40
4.6	Conclusão	44
5	Perspectivas	46
	Referências	47

1 Introdução

Os solventes eutéticos profundos (DES, do inglês *deep eutectic solvents*), constituem uma classe moderna de solventes formados a partir de misturas entre dois ou três componentes, que ao serem misturados, apresentam uma depressão significativa no ponto de fusão da mistura em relação aos componentes puros [1,2]. A temperatura eutética é definida como a temperatura de fusão mais baixa em uma dada mistura, e a composição de uma mistura onde tal ponto ocorre é chamada de composição eutética [3]. A maioria dos DES apresentam-se como líquidos a temperatura ambiente (Figura 1), o que torna-os alternativas atrativas de um ponto de vista energético para processos em fase líquida [4]. De maneira geral, em um sistema binário do tipo DES, um dos componentes consiste em um doador de ligação de hidrogênio (HBD, do inglês *hydrogen bond donor*) e o outro um acceptor de ligação de hidrogênio (HBA, do inglês *hydrogen bond acceptor*) [5].

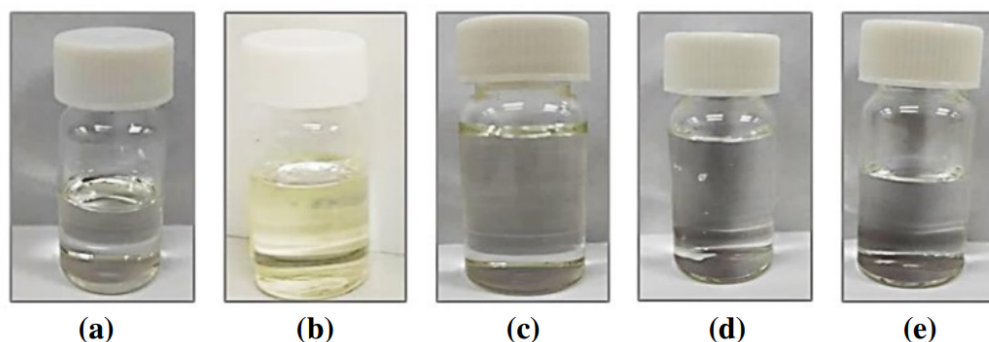


Figura 1 – Aparência dos DES formados por MTL e ácidos graxos. Adaptado de [2].

Os DES podem ser considerados análogos aos líquidos iônicos (IL, do inglês *ionic liquids*), uma vez que DES como os dos tipos I-IV compartilham constituição com espécies de natureza iônica, alta capacidade de solvatação e propriedades físico-químicas similares aos IL. Tanto os DES quanto os IL podem ser produzidos utilizando sais ou moléculas ionizáveis (espécies fortemente associadas por interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio), o que dá origem a propriedades únicas como baixa pressão de vapor associada a alta estabilidade térmica, sendo que a principal diferença entre as duas classes de solventes reside no tipo de interação entre as espécies [6,7]. Os DES possuem a capacidade de formar uma infinidade de misturas "customizáveis", com parâmetros como viscosidade, densidade, polaridade, acidez e condutividade totalmente ajustáveis conforme a aplicação desejada [8,9]. Apesar de compartilharem semelhanças, os DESs apresentam algumas vantagens em relação aos ILs, como menor custo de produção, menor impacto ambiental e um perfil de segurança toxicológica mais favorável. No entanto, sua viscosidade geralmente é

maior do que a dos ILs, o que pode afetar negativamente certas aplicações [8, 10, 11].

A área de pesquisa e desenvolvimento dos DES recebeu grande atenção e esforços nas últimas duas décadas, devido a atratividade que apresentam por seu modo de preparo fácil e purificação simples, com um aproveitamento atômico de 100%, alta biodegradabilidade e manuseio mais seguro devido a incombustibilidade das misturas [1, 3, 9, 12]. Porém, um grande desafio ainda reside nos meandros do planejamento de DES, que é a persistente dificuldade em prever e modelar as propriedades de novas misturas, de forma que seja possível produzir racionalmente solventes com propriedades totalmente personalizadas para a aplicação desejada [8, 13, 14].

Apesar do fato dos DES serem mais baratos mais fáceis de produzir em comparação aos ILs [8], os DES são intrinsecamente mais complexos de se planejar racionalmente. Muitos ILs podem ser planejados e produzidos baseando-se no princípio de eletroneutralidade de soluções compostas por íons orgânicos volumosos e haletos [15–18]. Por outro lado, os DES podem ser produzidos por misturas binárias ou ternárias com qualquer proporção entre os componentes [8, 19]. Na grande maioria dos trabalhos publicados até 2024, os compostos pré-selecionados para o preparo das misturas (usualmente análogos de compostos conhecidos por formarem DES, como amidas, ácidos orgânicos ou sais de amônio quaternário) são utilizados em frações molares entre os componentes fixas, como 1:1 ou 1:2, e as misturas que permanecem líquidas a temperatura ambiente são selecionadas para ensaios posteriores. Para determinar a composição do sistema e a temperatura de fusão no ponto eutético deve-se ter conhecimento sobre o seu equilíbrio sólido-líquido (SLE, do inglês *solid-liquid equilibria*, Figura 2). Além disso, o SLE também fornece informação quanto a temperatura de fusão do sistema sob qualquer proporção de composição [4].

A determinação experimental dos diagramas de fase do SLE de sistemas eutéticos não é trivial e comumente apresenta limitações e dificuldades, como a natureza higroscópica de alguns componentes que formam o DES; a alta viscosidade das misturas; a consistência pastosa que a mistura assume próxima ao ponto de fusão; a decomposição de um dos componentes que formam o DES próximo ao derretimento; e a reação entre os componentes da mistura durante o armazenamento do DES [20].

Para sistemas eutéticos simples, cujos componentes da mistura apresentam solubilidade mútua desprezível na fase sólida, o SLE pode ser obtido pela análise do ponto de fusão das misturas em diferentes proporções utilizando técnicas calorimétricas e a Equação 1.1:

$$\ln x_i^L \gamma_i^L = \frac{\Delta H_{m,i}}{R} \left(\frac{1}{T_{m,i}} - \frac{1}{T} \right) \quad (1.1)$$

onde i representa o componente, x_i^L é a sua fração molar e γ_i^L corresponde ao seu coeficiente de atividade na solução líquida; $\Delta H_{m,i}$ e $T_{m,i}$ correspondem à entalpia de fusão e à temperatura de fusão do componente i , respectivamente; T representa a temperatura de fusão da mistura dada a fração molar x_i^L e R representa a constante universal dos gases.

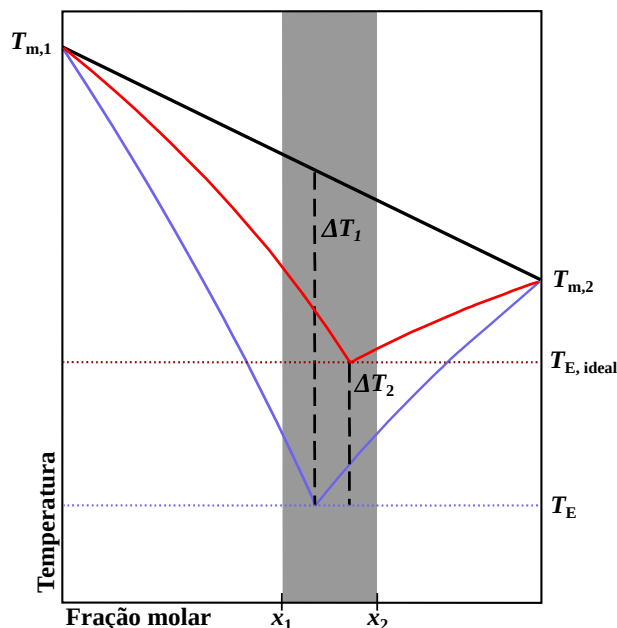


Figura 2 – Exemplo de diagrama de equilíbrio sólido-líquido. Adaptado de [14].

O cálculo da Equação 1.1 é feito conforme informações relacionadas aos componentes puros e suas propriedades de fusão (entalpia de fusão e temperatura de fusão), bem como também leva em consideração fatores de comportamento dos componentes na fase líquida (coeficientes de atividade e fração molar do componente na fase). Já a identificação de uma mistura eutética profunda (linha azul) é feita ao observar que existe um desvio negativo da idealidade maior que o apresentado por qualquer mistura plenamente miscível (linha vermelha) [4].

O aparecimento de uma depressão de ponto crioscópico é esperado para toda mistura binária em que não ocorre a formação de uma solução sólida, uma vez que cada um dos seus componentes sofre uma depressão de ponto crioscópico devido à presença do outro componente [21]. Tal fenômeno provoca a formação de um ponto eutético e uma ampla faixa de concentrações onde o ponto de fusão da mistura é menor que o de cada componente puro, inclusive para misturas onde sequer existe a atuação de ligações de hidrogênio. Esse fenômeno é observado, por exemplo, em misturas apolares de ciclohexanol/benzeno e ciclohexano/1-pentanol, onde ocorre uma grande depressão de ponto crioscópico (superior a 50 K), e em seus diagramas de fases é observado o poço eutético em forma de 'V' [22].

Seguindo o formalismo da definição original de DES, conforme Abbot e colaboradores propõem em seus primeiros trabalhos sobre o tema, os DES não se tratam de simples misturas de HBDs e HBAs, mas sim de sistemas formados por misturas eutéticas de ácidos de Lewis ou Brønsted com bases, contendo uma variedade de espécies aniônicas ou catiônicas. Um detalhe importante, é que a diferença de acidez entre as espécies do sistema não deve ser grande, pois há a possibilidade de ocorrer o fenômeno de transferência de

prótons e então um IL seria formado em vez de DES. Sendo assim, a diferença de acidez entre as espécies deve conduzir a uma ligação de hidrogênio onde o próton é compartilhado e não ocorre a transferência [13].

Segundo Abranches e Coutinho [23], quando se trata da modelagem de propriedades e do equilíbrio de fases dos DES, os principais métodos empregados atualmente podem ser divididos em quatro grupos principais: simulações computacionais, modelos de energia de Gibbs em excesso, aprendizado de máquina e equações de estado. As simulações de dinâmica molecular (MD, do inglês *Molecular Dynamics*) [1] constituem a maior parcela de publicações quando se trata de simulações computacionais de DES, seguido do uso da Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) [24–27] e método Monte Carlo [1, 28]; no campo dos modelos de energia de Gibbs em excesso, o modelo de solvatação COSMO (*Conductor-like Screening Model*) [29] e para misturas líquidas o modelo NRTL (*Non-random Two-liquid Model*) [30] predominam; já a área dos modelos baseados em aprendizado de máquina conta com uma diversidade de modelos, representados principalmente pelos modelos baseados em Redes Neurais (NNs, do inglês *Neural Networks*) [31–33]; e por fim, no grupo dos modelos que utilizam equações de estado, o principal modelo empregado é o modelo estatístico SAFT (*Statistical Associating Fluid Theory*) [34–37].

Todas essas características tornam os DES soluções promissoras para uma ampla gama de aplicações industriais e laboratoriais, especialmente pela possibilidade de personalização de propriedades físico-químicas, adaptando-os a diferentes demandas tecnológicas e científicas. No entanto, o desenvolvimento racional dessas misturas ainda enfrenta desafios significativos, particularmente na previsão e modelagem de suas propriedades. Avanços na compreensão dos fatores que levam à formação de poços eutéticos e na manipulação das variáveis envolvidas no design de DES, para obter solventes com características customizadas conforme a demanda, são objetivos atuais na área de pesquisa. Assim, este trabalho busca preencher essas lacunas e esclarecer os detalhes envolvidos no fenômeno de formação dos DES, utilizando simulações de dinâmica molecular *all-atom*.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Solventes eutéticos profundos

2.1.1 Histórico

Após a descoberta dos IL por Paul Walden em 1914 [38] não ter recebido tanta atenção, decorreram-se quase oito décadas para que a popularidade dos ILs fosse estabelecida. Entre os anos 1980 e 1990, os ILs foram redescobertos através de trabalhos como os de Wilkes [39–45], e seu potencial chamou atenção da comunidade científica, tendo o número de publicações crescido exponencialmente depois da metade dos anos 1990, de forma que em 1996 haviam alguns poucos artigos sobre o tema e duas décadas depois, em 2016, o número de publicações ultrapassava as 5000 [46]. No início dos anos 2000, ao estudar misturas eutéticas e líquidos iônicos, Andrew Abbott e colaboradores descobriram que misturas de Cloreto de Colina e Uréia apresentavam ponto de fusão muito abaixo do ponto de fusão de seus componentes isolados [47], e a partir de então nascia a classe dos solventes eutéticos profundos. Misturas eutéticas (do grego *eutektos*, "prontamente fusível") são misturas de compostos que possuem a característica de fundirem-se a uma temperatura abaixo da temperatura de fusão de seus componentes isolados [11]. O conceito por trás do termo '*deep*' que a classe dos DES carrega em seu nome original do inglês foi concebido por Abbott e colaboradores com a publicação sobre a mistura de Cloreto de Colina e Uréia, e o "profundo" (*deep*), deriva justamente do enorme poço eutético que essa mistura apresenta: uma diferença de mais de 100 °C entre o componente isolado com menor ponto de fusão. A Figura 3 resume alguns dos principais acontecimentos relacionados aos DES.

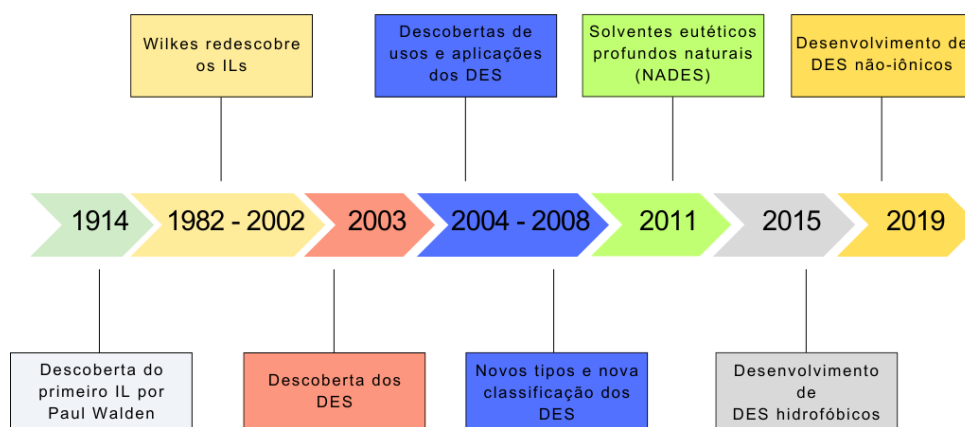


Figura 3 – Linha do tempo dos DES. Adaptado de [3]

2.1.2 Classificação

A representação geral dos DES pode ser feita pela fórmula geral $\text{Cat}^+\text{X}^-z\text{Y}$, onde Cat^+ representa o componente catiônico da mistura, como o íon amônio, fosfônio ou sulfônio, enquanto que X^- representa a base de Lewis, que tipicamente é um ânion haleto. Um ácido de Lewis ou Brønsted Y forma uma espécie aniônica complexa com X^- , de forma que z faz referência ao número de moléculas Y interagindo com ele. A classificação dos solventes eutéticos profundos é baseada no agente complexante da mistura, resultando em cinco tipos conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação dos tipos de DES. Adaptado de [1]

Tipo	Fórmula Geral	Termos
I	$\text{Cat}^+\text{X}^-z\text{MCl}_x$	$\text{M} = \text{Zn, Sn, Fe, Al, Ga, In}$
II	$\text{Cat}^+\text{X}^-z\text{MCl}_{x,y}\text{H}_2\text{O}$	$\text{M} = \text{Cr, Co, Cu, Ni, Fe}$
III	$\text{Cat}^+\text{X}^-z\text{RZ}$	$\text{Z} = \text{CONH}_2, \text{COOH, OH}$
IV	$\text{MCl}_x + \text{RZ} = \text{MCl}_{x-1}^+.\text{RZ} + \text{MCl}_{x+1}^-$	$\text{M} = \text{Al, Zn}$ e $\text{Z} = \text{CONH}_2, \text{OH}$
V	RZ	$\text{Z} = \text{Ácido Decanoico} + (-)\text{-Mentol}$

2.1.2.1 Tipo I

A primeira geração dos DES, sintetizada por Abbott e colaboradores e publicado em 2001 [48], era baseada em análogos de líquidos iônicos formados a partir de cloretos metálicos (estanho ou zinco) anidros e sais de amônio quaternário contendo cadeias laterais funcionalizadas. As misturas produzidas pelo grupo, apresentaram como diferencial dos demais líquidos iônicos produzidos até aquele momento, características como ponto de fusão em torno da temperatura ambiente, menor custo, possibilidade de ajustar a viscosidade, a condutividade e a acidez de Lewis conforme desejado. A principal característica que rendeu destaque ao trabalho de Abbott, consistia no fato de que as misturas que haviam sido produzidas, apesar de higroscópicas, eram estáveis a umidade e ao ar, e podiam ser facilmente produzidas e armazenadas sem necessitar de equipamentos especiais com atmosfera inerte.

2.1.2.2 Tipo II

Em 2004, foi publicado por Abbott e colaboradores outro artigo onde expandiram as possibilidades de misturas para formação de DES [6]. O novo tipo de DES era produzido através da combinação de Cloreto de Cromo (III) hexahidratado com Cloreto de Colina ou outros sais de amônio quaternário. As novas misturas obtidas apresentavam melhores propriedades de transporte em relação a sistemas que utilizavam sais anidros, e a mistura eutética de Cloreto de Cromo (III) hexahidratado com Cloreto de Colina possibilitava sua aplicação em processos de eletrodeposição de cromo em superfícies, uma metodolo-

gia melhorada e ambientalmente menos danosa, quando comparada a métodos clássicos baseados em métodos eletroquímicos com cromo tetravalente.

2.1.2.3 Tipo III

O terceiro tipo de DES é o tipo mais investigado tanto pela via experimental quanto por métodos computacionais, e seus representantes são formados utilizando misturas de sais de amônio quaternário como HBAs e componentes que sejam fortes HBDs moleculares, como amidas, álcoois ou ácidos carboxílicos. Os DES formados através das misturas desses tipos de moléculas apresentam propriedades físico-químicas e comportamento de fases similares aos líquidos iônicos, com o comportamento sendo dependente do número de grupos funcionais ácidos, dos substituintes alquílicos ou arílicos e da proporção entre cada componente da mistura. [49, 50]

2.1.2.4 Tipo IV

O quarto tipo de DES é produzido utilizando haletos de metais de transição, como Cloreto de Zinco (II) e HBDs variados, como Uréia, Etileno Glicol, Acetamida ou polióis. As suas propriedades físicas eram similares as propriedades de outros líquidos, com a vantagem de apresentarem melhor desempenho em aplicações como a deposição de camadas densas do metal de transição na superfície de eletrodos. [51]

2.1.2.5 Tipo V

O quinto tipo de DES (objeto de estudo do presente trabalho) tem como exemplo misturas de Ácido Decanoico (PF: 32 °C) e (-)-Mentol (PF: 43 °C), e além de ser o tipo mais recente, é o que mais se diferencia dos demais, sendo composto somente por HBAs e HBDs moleculares não-iônicos. Este tipo de DES exibe uma depressão característica no seu ponto eutético (PF: -5.7 °C) atribuída a magnitude das ligações de hidrogênio, assimetria de polaridade dos componentes da mistura e acidez dos hidrogênios doados. [2, 52, 53]

2.1.3 Aplicações

Graças às suas propriedades físico-químicas distintas e finamente customizáveis, os DES possuem aplicações potencialmente amplas e de grande valia para processos que outrora seriam excessivamente poluentes, inviáveis ou impraticáveis. Marcam território tendo destaque com seu uso como solventes utilizados na síntese orgânica, na purificação de substâncias químicas, na extração de analitos, além de seu uso em processos eletroquímicos, metalúrgicos, biotecnológicos e farmacêuticos. Em um artigo de revisão publicado em 2020 [8], Hansen e colaboradores compilaram os principais avanços na área de desen-

volvimento dos DES, suas principais características e propriedades, além das principais questões que cercam seu estudo.

Os DES têm emergido como uma alternativa promissora em técnicas de microextração de analitos, devido às suas propriedades especiais e ecológicas. Em métodos como a microextração em fase sólida (SPME, do inglês *solid phase microextraction*) e a microextração por sorção dispersiva (D-SPE, do inglês *dispersive solid phase extraction*), DES podem melhorar a eficiência de extração e a seletividade, permitindo a detecção de analitos em concentrações muito baixas em matrizes complexas. A utilização de DES também pode reduzir o consumo de solventes e os resíduos gerados, contribuindo para processos analíticos mais sustentáveis e econômicos. Conforme discutido em diversas publicações de revisão [54–56] esses solventes mostram-se como alternativas robustas e altamente funcionais para a extração de compostos orgânicos como pesticidas, fármacos, terpenos e óleos, e compostos inorgânicos como metais e seus óxidos, além de servirem para extração de outros tipos de analitos de extração complexa, como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, que usualmente apresentam baixa solubilidade em solventes convencionais.

Além da utilização na área analítica, os DES apresentam-se como elementos úteis na síntese orgânica de compostos heterocíclicos. Compostos heterocíclicos possuem estrutura molecular cíclica, usualmente de 4 a 7 átomos, contendo pelo menos um heteroátomo diferente de carbono, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre, integrando a estrutura do anel. Os compostos heterocíclicos possuem uma vasta gama de aplicações nos mais diversos ramos das indústrias. Entretanto, uma das áreas em que esses compostos ganham destaque é a química medicinal, devido às propriedades físico-químicas e bioativas que surgem de seus produtos. Na natureza, os núcleos heterocíclicos estão presentes em biomoléculas fundamentais, sendo exemplos os cofatores enzimáticos (coenzimas derivadas de vitaminas), as bases nitrogenadas dos nucleosídeos e nucleotídeos (precursores dos ácidos nucleicos), e nos neurotransmissores e neuromoduladores, o que destaca sua relevância biológica. Devido às suas baixas toxicidades relativas, fácil preparo, alta estabilidade química, ausência de inflamabilidade e volatilidade e potencial de reciclagem, os DES se mostram como alternativas ideais ao uso de solventes orgânicos voláteis convencionais. Recentemente, Perrone e colaboradores publicaram um artigo de revisão [57] em que foi feita a análise e compilação de diversos artigos de sínteses de heterocíclicos contendo nitrogênio, oxigênio ou enxofre feitas em solventes eutéticos profundos publicados na última década. Geralmente os DES desempenham um papel ativo nas transformações químicas que ocorrem durante as reações de síntese, servindo como catalisadores (ao aumentar a taxa reacional pela redução da energia de ativação em certas etapas ou fornecer um caminho mecanístico reacional alternativo) e promotores (ao aumentar a atividade catalítica das espécies e melhorar a eficiência e seletividade na reação). Além das vantagens citadas, sínteses utilizando DES apresentam algumas outras vantagens que os tornam atrativos do ponto de vista de aplicabilidade, como o fácil isolamento dos produtos da síntese, condi-

face do aquecimento global. Nesse contexto, os DES surgem como uma solução promissora para a criação de processos mais sustentáveis e eficientes. Os DES podem solubilizar sais e óxidos metálicos, permitindo seu uso na lixiviação de metais de fontes primárias ou secundárias, substituindo rotas de lixiviação convencionais que utilizam ácidos. Além disso, possuem uma janela eletroquímica ampla, possibilitando a aplicação de técnicas eletroquímicas, como a eletrodeposição, para refinar metais. Os DES hidrofóbicos, por exemplo, podem ser utilizados na extração de íons metálicos de soluções aquosas, evitando o uso de diluentes hidrocarbonetos e utilizando produtos químicos baratos sem a necessidade de compostos extratores adicionais. Em um artigo de revisão de 2020, Zante e Boltoeva [60] reuniram os principais trabalhos acerca do uso de solventes eutéticos profundos na extração e purificação de metais de origem mineral e reciclados. Diversos métodos empregados na extração de metais e óxidos metálicos utilizando DES apresentaram-se como altamente eficientes, obtendo altas taxas de lixiviação, seletividade e solubilidade do material de interesse em cada sistema de DES empregado. Além de serem capazes de extrair metais em sua forma isolada, misturas de DES também foram empregados com sucesso em processos eletroquímicos de recuperação de metais, como voltametria, eletrodeposição e eletrodialise, o que permitiu realizar a extração de óxidos insolúveis e íons de valor agregado. Apesar de demonstrarem grande potencial para aplicações em hidrometalurgia, oferecendo alternativas mais ecológicas para a lixiviação e a extração de metais, os DES ainda enfrentam desafios como a lentidão dos processos, necessidade de temperaturas elevadas e a necessidade de DES com baixa viscosidade e baixa solubilidade em água para viabilizar aplicações em larga escala.

2.2 Simulações de dinâmica molecular

2.2.1 Teoria e aplicação

Simulações de dinâmica molecular consistem no uso de uma série de equações de movimento baseadas nas Leis de Newton aplicadas a computação do movimento de átomos individuais ou constituintes de moléculas, de forma a fornecer informações acerca da variação do comportamento molecular em função do tempo. Para descrever a variação da posição x do átomo i em função do tempo (t), os modelos de simulação de dinâmica molecular são baseados na resolução da Equação 2.1, onde m_i é a massa do átomo i e F_{x_i} é a força atuando sobre ele. Esta equação é uma expressão da segunda lei de Newton, que relaciona a força aplicada a um átomo à sua aceleração. Em simulações de dinâmica molecular, essa força é calculada a partir de um potencial interatômico, e a integração numérica dessa equação permite determinar as trajetórias dos átomos ao longo do tempo. A aceleração a_i é obtida dividindo a força F_{x_i} pela massa m_i , e a velocidade v_i e a posição x_i são então atualizadas iterativamente para simular o movimento dos átomos. [61]

$$F_{x_i} = \frac{d^2 x_i}{dt^2} m_i = \frac{\Delta v_i}{\Delta t} m_i = a_i m_i \quad (2.1)$$

Para realizar a integração das soluções da equação de movimento newtoniana em sistemas submetidos a interações interatômicas decorrentes de variação de parâmetros como pressão e temperatura, é utilizado o artifício de funções matemáticas denominadas Campos de Forças (FF, do inglês *Force Fields*). Campos de Força são modelos matemáticos computacionais utilizados para descrever as forças entre átomos e moléculas simuladas, através da utilização da teoria funcional amparada por conjuntos de parâmetros (obtidos de dados baseados em cálculos quânticos e/ou dados experimentais), que permitem o cálculo de potenciais energéticos a nível atômico. A escolha do FF utilizado nas simulações é feita levando em consideração fatores como o *software* utilizado, o propósito da simulação, o tamanho do sistema e seu custo computacional a ser simulado [61]. Outro fator importante a ser observado durante a montagem de um sistema a ser simulado por Dinâmica Molecular, é o tipo de água utilizado, uma vez que existem tipos de água específicos para certas aplicações em certos Campos de Força, como, por exemplo, os tipos de água TIP3P [62], MARTINI [63] e SPC [64].

Os FF podem ser classificados de acordo com a resolução da descrição dos átomos: *all-atom* - todos os átomos do sistema são descritos explicitamente como esferas rígidas; *united-atom* - onde os átomos pesados e os hidrogênios polares são descritos como esferas rígidas, enquanto os hidrogênios apolares (*e.g.* ligados a grupos alquila) são condensados em uma única esfera; *coarse-grained* - grupos de átomos pesados (de 3 e 4 átomos) são agrupados em uma única esfera chamada de *bead* [65,66].

Os modelos *all-atom* para simulações de dinâmica molecular representam uma abordagem detalhada e precisa para estudar sistemas moleculares. Nestes modelos, cada átomo de uma molécula é tratado individualmente, permitindo uma descrição minuciosa das interações interatômicas desenvolvidas no ambiente molecular microscópico. Este nível de detalhe é crucial para capturar fenômenos complexos, como a flexibilidade conformacional de proteínas, a relação dinâmica de solventes com solutos, ou mesmo a avaliação da estabilidade de um ligante em um alvo molecular como uma enzima. Os modelos *all-atom* empregam potenciais de força sofisticados, como os Campos de Força AMBER [67], CHARMM [68] e OPLS [69], que descrevem com precisão as interações não-covalentes (como as forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio) e covalentes (como as ligações, ângulos e torções). Embora computacionalmente intensivos, os modelos *all-atom* são indispensáveis para estudos onde a precisão atômica é essencial, oferecendo informações detalhadas para a compreensão de processos biológicos e físico-químicos.

Modelos *coarse-grained*, em uma tradução literal, significam "modelos grosseiros" ou "modelos simplificados", e são utilizados em simulações de dinâmica molecular nas quais os átomos do sistema não são tratados explicitamente, de forma que cada molécula do sistema tem suas interações parametrizadas visando simplificar os pontos de interação

a poucos (mínimos), ou até mesmo reduzir a um ponto de interação único. Cada *bead* de tal tipo de modelo é submetida a classificações que descrevem sua hidrofobicidade ou hidrofiliidade e também se são ou não carregadas, seguido de uma subclassificação da magnitude da polaridade ou apolaridade relativa e também se são capazes ou não de realizarem ligações de hidrogênio, e qual seu perfil (acceptor, doador ou acceptor-doador). Ao realizar tais simplificações, simulações em modelos *all-atom* que originalmente teriam milhares de partículas, podem ser feitas utilizando *coarse-grained* com algumas poucas centenas de partículas, aumentando a escalabilidade de tempo e tamanho da simulação e economizando recursos computacionais. Publicado na revista Nature Methods [70], o campo de forças para modelos *coarse-grained* Martini recebeu atualização para versão Martini 3, uma versão refinada com aprimoramentos, que conta com melhor balanceamento entre as interações, novos tipos de partículas e classificações de partículas mais detalhadas.

No contexto dos DES, recentemente, Celebi e colaboradores [71] realizaram simulações *all-atom* fora do equilíbrio (NEMD, do inglês *non-equilibrium molecular dynamics*) para investigar as propriedades de condutividade térmica de misturas aquosas de três sistemas de DES do tipo III. A NEMD é uma técnica de simulação computacional utilizada para estudar sistemas moleculares sob condições de não-equilíbrio, onde há fluxos de massa, energia ou momento. Ao contrário das simulações de dinâmica molecular no equilíbrio, onde se observa o comportamento natural do sistema em estado de equilíbrio, a NEMD utiliza da aplicação de forças externas ou gradientes de temperatura para induzir fluxos e medir diretamente propriedades de transporte, como condutividade térmica, viscosidade e difusividade. Essa abordagem permite a investigação detalhada de como os sistemas materiais respondem a estímulos externos, fornecendo informações que podem ser utilizadas para a otimização de processos industriais. Os autores realizaram a investigação da propriedade de tais sistemas de DES visando elucidar seu valor para a utilização em processos e dispositivos que exigem a troca de calor, como reatores químicos, trocadores de calor e unidades de armazenamento térmico. As simulações foram realizadas utilizando o campo de forças AMBER [67] com cargas atômicas recalculadas RESP [72] e água do tipo SPC/E [73], e foi possível obter resultados que demonstraram que a condutividade térmica dos sistemas estudados quase dobrou com a adição de 25% de água, e triplicou com 75% de água, em relação a massa do sistema, de forma que a simulação contribuiu para elucidar que o fenômeno estava relacionado com a depleção de ligações de hidrogênio entre os componentes do DES e formação de novas ligações de hidrogênio entre a água e os componentes do DES. Outros trabalhos utilizando simulações de dinâmica molecular *all-atom* podem ser destacados, como por exemplo o trabalho de Celebi e colaboradores [74] onde misturas Cloreto de Colina e Uréia, DES do tipo III, foram investigadas quanto a suas propriedades termodinâmicas, propriedades de transporte e fatores estruturais microscópicos, através da utilização do método de Integrais de Kirkwood-Buff [75, 76], um

método capaz de fornecer informações úteis quanto à inhomogeneidade de carga local e afinidade entre as espécies. Ao utilizar o método das Integrais de Kirkwood-Buff, foi possível relacionar e explicar as propriedades termodinâmicas e de transporte que as misturas de Cloreto de Colina e Uréia apresentam, além disso, as observações feitas estavam de acordo com outro estudo de Sun e colaboradores [77].

Recentemente, Vainikka e colaboradores [78] aplicaram o campo de forças Martini 3 para realizar a simulação de dinâmica molecular *coarse-grained* de DES do tipo III e estudar seu comportamento termodinâmico, estrutural bem como suas propriedades de extração. Em seu trabalho, foram simulados três sistemas binários de DES: um sistema hidrofóbico de Cloreto de Tetrabutylamônio e Ácido Decanoico, um sistema hidrofílico de Cloreto de Colina e Uréia, e um sistema de DES naturais de Mentol e Ácido Acético. Ao realizar a validação do campo de forças, constatou-se que o modelo utilizado superestimou levemente a densidade em relação a experimental, produziu valores de viscosidade sistematicamente abaixo do valor experimental (ainda mantendo algumas tendências de acordo com o experimental), produziu valores de tensão superficial compatíveis com os valores experimentais, reproduziu valores do coeficiente de partição óleo-água ($\log P$) próximos aos valores experimentais, além de ter reproduzido o comportamento líquido das estruturas compatível com o observado em simulações feitas em modelos *all-atom*. Além disso, no trabalho foi investigada simulação da extração de analitos como 2-Metiltofeno e Benzotiofeno solubilizados em Octano, e Imidacloprida solubilizada em água. Os resultados das simulações de extração de analito demonstraram a capacidade do modelo em reproduzir tendências que estão de acordo com o que é observado experimentalmente.

Outra modalidade de simulação de dinâmica molecular ainda pouco explorada é a das simulações que utilizam métodos híbridos, devido ao alto custo computacional e severas limitações relacionadas a simulações com sistemas com muitos átomos. Em uma publicação de Stefanovic e colaboradores [79], foi feita a utilização de métodos de mecânica quântica aplicada à simulações de dinâmica molecular de solventes eutéticos profundos do tipo III. No estudo foram simulados sistemas contendo 30 moléculas, sendo 10 do sal de amônio quaternário e 20 da espécie de HBD. Fatores como a natureza das ligações de hidrogênio, distâncias interatômicas e o comportamento eletrostático das cargas foram avaliados, e como conclusão, foi possível observar que os fatores envolvidos na formação daqueles sistemas de DES eram muito sutis e estavam estritamente relacionados a acidez do HBD, a conformação estrutural do HBD e a auto-interação entre as espécies de HBD. Em outra publicação, Fetisov e colaboradores [80] utilizaram métodos *ab initio* para estudar sistemas de DES do tipo III hidratados, cuja composição consistia em 8 moléculas do sal de amônio quaternário, 16 moléculas do HBD em 24 de água. Chegou-se a conclusão que a formação de microagregados heterogêneos com regiões ricas em ligações de hidrogênio e interações entre o HBD e o íon do sal de amônio quaternário estavam por trás do comportamento de formação de poço eutético das misturas, e que a adição de água

interferia a formação de tais interações pela diminuição na força das ligações de hidrogênio e aumento da mobilidade da água, o que resultava na modificação das propriedades de transporte do DES, clareando a compreensão em torno da modificação da viscosidade.

3 Materiais e Métodos

3.1 Construção das moléculas

As estruturas das moléculas que compõem o DES (Ácido Decanoico e (-)-Mentol) foram construídas no webserver CHARMM-GUI (<https://www.charmm-gui.org/>) e submetidas as etapas de refinamento estrutural de acordo com o protocolo dessa ferramenta [81, 82]. As duas moléculas geradas no passo anterior, em formato '.pdb', foram então submetidas a um cálculo quântico *ab-initio* Restrict Hartree-fock/6-31G(d) para otimização geométrica utilizando o programa Gaussian16 [83] e cálculo das cargas parciais RESP (*Restrained Electrostatic Potential*) utilizando R.E.D Server (<https://upjv.q4md-forcefieldtools.org/REDServer-Development/>) [72, 84–86].

As cargas eletrostáticas representam as distribuições de carga parcial em átomos e moléculas, e sua correta designação é essencial para descrever corretamente interações intermoleculares, como as ligações de hidrogênio, interações de Van der Waals e interações hidrofóbicas em sistemas simulados. Essas interações influenciam a estrutura, a dinâmica e as propriedades termodinâmicas do sistema simulado, sendo cruciais para a precisão dos resultados [87].

A validação das cargas eletrostáticas é essencial para garantir que a simulação produza resultados confiáveis, pois a designação e utilização de cargas incorretas conduz as simulações a produzirem interações mal representadas, afetando a formação de estruturas e a correta reprodução dos fenômenos microscópicos locais. As propriedades macroscópicas, como a entalpia de vaporização, energia livre de solvatação e densidade, dependem fundamentalmente da utilização de parâmetros de cargas corretamente calculados, de forma a garantir que a simulação represente adequadamente propriedades observadas experimentalmente.

As cargas RESP são cargas parciais atômicas usadas em simulações moleculares e são calculadas para reproduzir o potencial eletrostático ao redor de uma molécula, aproximando-se da distribuição de carga real observada experimentalmente ou em cálculos de química quântica. O método RESP aplica um ajuste restritivo ao cálculo do potencial eletrostático para suavizar as cargas e evitar valores extremos, que poderiam resultar de flutuações eletrônicas em regiões específicas da molécula. O webserver R.E.D é um servidor que facilita o cálculo das cargas RESP ao realizar uma série de etapas automatizadas, como a otimização da estrutura molecular usando métodos de química quântica (para garantir que a conformação seja estável e representa um mínimo energético), o cálculo do potencial eletrostático ao redor da molécula é calculado em pontos específicos ao redor da superfície da molécula e um ajuste final RESP é aplicado ao potencial eletrostático obtido, gerando

cargas parciais que são restritas para evitar valores extremos e garantir uma distribuição mais uniforme e realista.

3.2 Construção dos sistemas

Os estudos de dinâmica molecular *all-atom* foram realizados utilizando o pacote GRO-MACS 2023.2 [88]. Os parâmetros ligados e não ligados para os componentes do DES estudado utilizados foram do campo de forças CHARMM36 [89]. As cadeias de Ácido Decanoico e (-)-Mentol foram adicionadas em uma caixa cúbica com lado 7,5 nm, totalizando 1000 moléculas. Foram propostas três concentrações de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 – Composição dos sistemas simulados

ACD:MTL	N_{ACD}	N_{MTL}
1:2	333	667
1:1	500	500
2:1	667	333

Após a construção e adição das moléculas à caixa, foi feita a minimização de energia simulando o sistema utilizando o algoritmo integrador *Steepest Descent* [90] com 50000 *steps*, de modo a obter o sistema inicial com energia potencial minimizada.

O algoritmo integrador *Steepest Descent* age de modo a reduzir a energia potencial do sistema rapidamente, ajustando as posições atômicas para remover sobreposições de átomos, tensões iniciais e relaxar as estruturas antes de iniciar uma simulação de dinâmica molecular, ele trabalha de modo que a direção de maior declive (ou mais íngreme, ou seja, onde a energia potencial diminui mais rapidamente) é calculada para cada átomo, e os átomos são movidos ao longo dessa direção.

Posteriormente, foi realizada a etapa de equilíbrio do sistema, visando ajustar o volume e a temperatura da simulação para o ponto inicial, propriamente estabilizado e com magnitude adequada. Para a etapa de equilíbrio, o *ensemble* minimizado anteriormente foi submetido a simulação a número de partículas, pressão e temperatura constantes (NPT), utilizando o algoritmo integrador *Leap-Frog* com 50000 *steps* a uma temperatura de 350 K, além disso, foi utilizado o método de cálculo de interações de curto alcance *Verlet* [91], com algoritmo de cálculo de interações eletrostáticas *Ewald Particle Mesh* [92] e barostato do tipo *Berendsen* [93].

O algoritmo integrador *Leap-Frog* é o método padrão utilizado em simulações de dinâmica molecular, e tem como princípio integrar as equações de movimento de Newton para as partículas do sistema, visando observar a evolução temporal de um sistema atômico sob condições específicas (como NVE, NVT, ou NPT). A partir da força atuando sobre cada átomo, o integrador calcula suas novas posições e velocidades ao longo de

incrementos de tempo (*steps*). Isso permite obter propriedades dinâmicas e estruturais, como energia, temperatura e densidade. Para simulações periódicas (onde o sistema é replicado em todas as direções para evitar efeitos de borda), o algoritmo integrador aplica condições periódicas de contorno, e trata as interações eletrostáticas e as forças de Van der Waals utilizando o algoritmo *Ewald Particle Mesh*, que divide as interações em uma parte de contribuições de curta distância (onde as interações são calculadas diretamente) e outra parte de contribuições de longa distância (onde as interações são calculadas a partir de uma Transformada de Fourier para as partículas além do raio de *cutoff* da malha). Além disso, o algoritmo integrador é acoplado a um termostato e um barostato, para manter o sistema em condições de temperatura e pressão especificadas, onde esses controladores ajustam as velocidades das partículas para manter a temperatura desejada e/ou redimensionam o volume da caixa de simulação para atingir a pressão-alvo.

Após realizar a minimização e a equilibração de cada sistema construído, os *ensembles* de produção foram confeccionados com os mesmos parâmetros utilizados na etapa de equilibração, porém utilizando 75000000 de *steps* (150 ns) e sob temperaturas de 280 K, 290 K, 300 K, 310 K, 320 K e 330 K, sendo então submetidos para realização das simulações no Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo (CENAPAD) e executados na fila 'umagpu' do ambiente Lovelace.

3.3 Análise dos dados

3.3.1 Cálculo de densidade

A densidade dos sistemas simulados no GROMACS foi calculada utilizando a opção de densidade da função *gmx energy* que segue um procedimento onde a massa total do sistema e o volume ocupado por ele durante um recorte de tempo dos 100 ns a 150 ns de simulação é utilizado para obter o valor de densidade.

3.3.2 Ligações de hidrogênio

Para obter o valor do número médio de ligações de hidrogênio nos sistemas, foi utilizada a função *gmx hbond*. Essa ferramenta é utilizada para analisar as ligações de hidrogênio em simulações de dinâmica molecular. As ligações de hidrogênio são interações importantes que afetam a microestrutura local e os fenômenos derivados desse tipo de ocorrência se refletem no comportamento macroscópico observado. A função *gmx hbond* calcula a presença e a frequência de ligações de hidrogênio entre grupos definidos de átomos em uma simulação e fornece os resultados para ACD-ACD, MTL-MTL e ACD-MTL. Para calcular os valores médios no recorte de tempo de 100 ns a 150 ns, a ferramenta utiliza critérios geométricos, como a distância entre os átomos do doador e do acceptor de 0.35 nm e o ângulo de 30° para a interação entre hidrogênio-acceptor-doador (Figura 6).

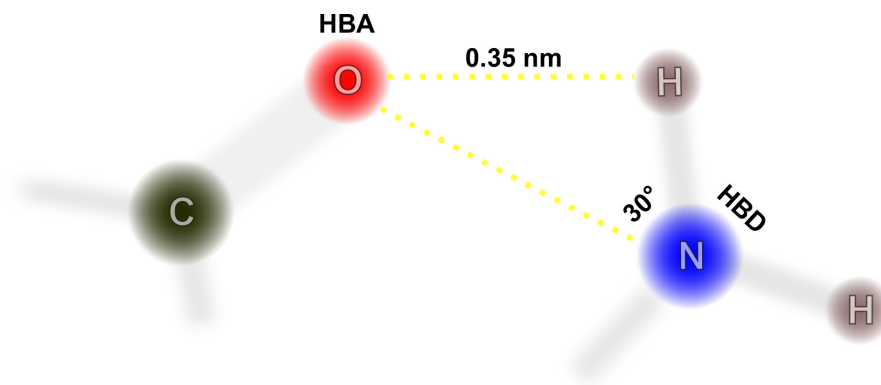


Figura 6 – Exemplo da relação doador-aceptor de ligação de hidrogênio.

3.3.3 Função de distribuição radial

A função de distribuição radial ($g(r)$) mede a probabilidade de encontrar uma partícula a uma distância r de uma partícula de referência em relação a uma distribuição aleatória ideal. Em sistemas como líquidos e sólidos, a RDF é útil para descrever o arranjo das partículas e pode ser utilizada para extrair informações a respeito das interações intermoleculares. Em simulações de dinâmica molecular, a $g_{ij}(r)$ é calculada conforme a Equação 3.1, onde $\langle \rho_j(r) \rangle$ representa a média estatística da densidade de partículas j a uma distância r , e $\langle \rho_j \rangle_{\text{local}}$ é a densidade média local de j , considerando todas as esferas em torno de i , formando um histograma radial. No GROMACS, o cálculo é implementado através da função `gmx rdf`, que foi utilizada em conjunto com a seleção de um índice do átomo 'O' do MTL e do átomo 'O1' do ACD, em várias configurações ao longo do recorte de tempo entre 100 ns e 150 ns, garantindo uma amostragem estatística robusta.

$$g_{ij}(r) = \frac{\langle \rho_j(r) \rangle}{\langle \rho_j \rangle_{\text{local}}} \quad (3.1)$$

3.3.4 Integrais de Kirkwood-Buff

A Integral de Kirkwood-Buff (KBI) é uma ferramenta teórica utilizada para estudar interações entre partículas em soluções. Ela descreve como as propriedades macroscópicas de uma solução, como compressibilidade, coeficiente de atividade e propriedades de mistura, estão relacionadas à estrutura e às interações microscópicas entre as moléculas do sistema. Em uma solução, as moléculas interagem em diferentes distâncias e intensidades. A KBI (Equação 3.2) quantifica essa interação ao integrar a função de distribuição radial $g(r)$ - que descreve como as partículas estão distribuídas em torno de uma partícula de referência - sobre toda a extensão do espaço.

$$G_{ij} = 4\pi \int_0^{\infty} (g_{ij}(r) - 1) r^2 dr \quad (3.2)$$

Onde G_{ij} representa a integral de Kirkwood-Buff entre os componentes i (ACD) e j (MTL), $4\pi r^2$ é o fator esférico que ajusta a distribuição em três dimensões, $(g_{ij}(r) - 1)$ representa a função de distribuição radial entre os componentes i e j em relação à distribuição aleatória, e dr representa o diferencial de r .

3.3.5 Fator de solvatação preferencial

O fator de solvatação preferencial (η , Equação 3.3) é obtido pelo cálculo a partir da relação entre afinidades intraespécie (G_{ii} , ACD-ACD e G_{jj} , MTL-MTL) e interespécie (G_{ij} , ACD-MTL). A combinação desses termos permite analisar se moléculas do mesmo tipo preferem se agrupar (atração intraespécie) ou se há uma afinidade mútua (atração interespécie), fornecendo maiores detalhes quanto a coordenação local relativa entre componentes da mistura. Obtendo valores de $G_{ii} + G_{jj} \gg 2G_{ij}$ significa que existe uma imiscibilidade observada (separação de fases), enquanto que $G_{ii} + G_{jj} \geq 2G_{ij}$ reflete um estado de baixa imiscibilidade a miscibilidade e valores de $G_{ii} + G_{jj} < 2G_{ij}$ refletem miscibilidade total [94].

$$\eta = G_{ii} + G_{jj} - 2G_{ij} \quad (3.3)$$

3.3.6 Número de coordenação

O número de coordenação (NC) é uma medida de quantas moléculas de uma espécie química estão, em média, ao redor de uma molécula de referência em uma solução. Esse número pode ser interpretado como uma medida de uniformidade entre a população local entre as moléculas em solução, refletindo os efeitos de atração ou repulsão, conforme indicados pelo valor da KBI. O NC dos pares (ACD-ACD, MTL-MTL e ACD-MTL) dos sistemas simulados foi obtido no intervalo entre 100 ns e 150 ns, através do cálculo do valor médio de moléculas conforme a Equação 3.4, onde ρ é a densidade média de partículas (partículas por unidade de volume) e r_c é o raio de corte do NC.

$$NC = 4\pi\rho \int_0^{r_c} g(r) r^2 dr \quad (3.4)$$

3.3.7 Produção dos gráficos e imagens

Os gráficos produzidos com base nos resultados numéricos foram elaborados utilizando o software *Grace* versão 5.1.25 [95]. As imagens dos sistemas moleculares foram geradas utilizando o software *Visual Molecular Dynamics* versão 1.9.1 [96].

4 Resultados e Discussão

4.1 Montagem dos sistemas

4.1.1 Minimização

Após a construção do sistema, foi realizada a minimização de energia através de uma simulação com 50000 *steps*, e na Figura 7 é possível observar que a energia potencial do sistema decaiu até atingir um mínimo estável em função do tempo. A diminuição da energia potencial ao longo do tempo indica que o sistema atingiu uma configuração mais estável, reduzindo as distorções estruturais iniciais do sistema, de modo que isso evita que haja tensões excessivas nas ligações moleculares que poderiam afetar a estabilidade da simulação, tornando o sistema adequado para as etapas subsequentes da simulação.

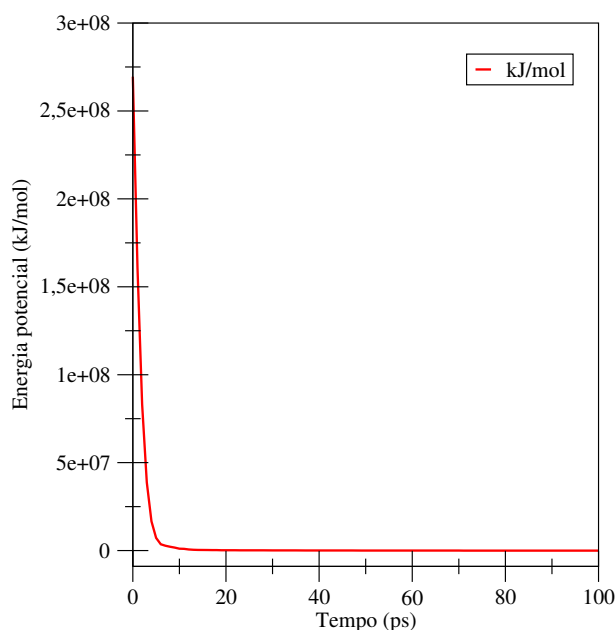


Figura 7 – Energia potencial do sistema após a etapa de minimização.

4.1.2 Equilibração

A equilibração ajuda a estabilizar o sistema em uma densidade apropriada, e o leva a temperatura alvo antes da fase de produção. Conforme é observado na Figura 8, o volume decresce de um valor acima de 420 nm³ para um valor estável, abaixo de 340 nm³, e na Figura 9 a temperatura parte rapidamente do ponto inicial a 0 K para ser estabilizada em 350 K.

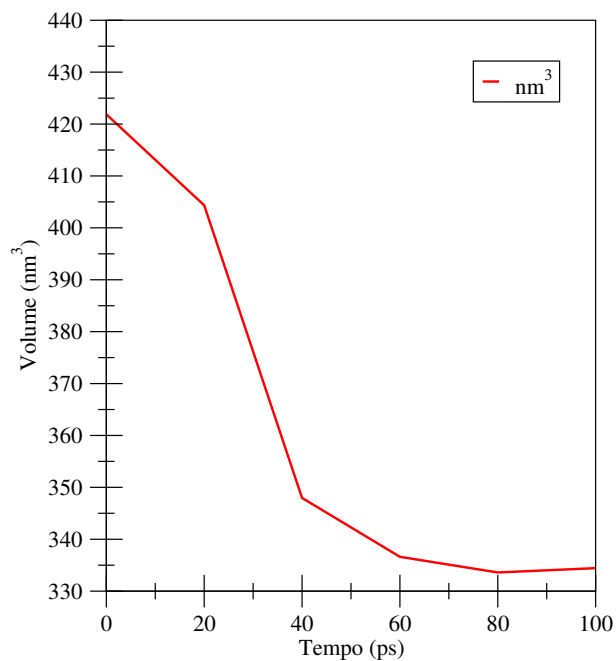


Figura 8 – Volume do sistema após a etapa de estabilização.

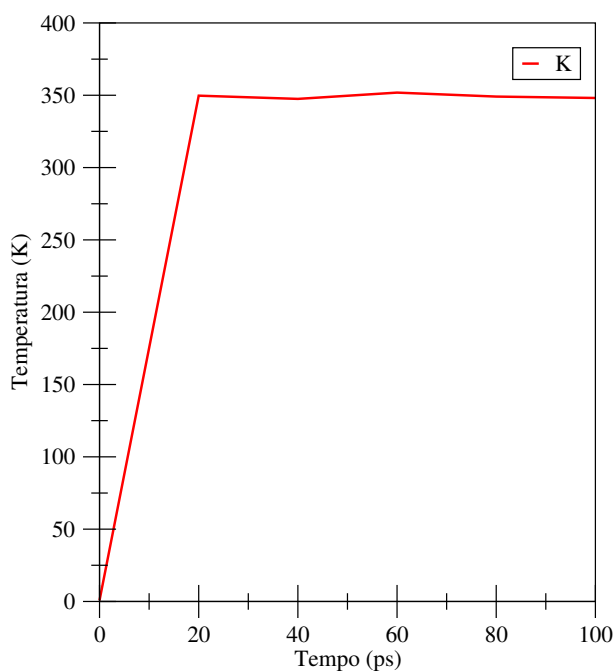


Figura 9 – Temperatura do sistema após a etapa de estabilização.

A redução de volume (compactação) indica que o sistema ajustou sua densidade, acomodando as espécies adequadamente, para um estado compatível com as condições de pressão e temperatura aplicadas. A estabilização da temperatura sugere que o termostato foi eficaz em controlar o aquecimento gradual até a temperatura alvo.

A Figura 10 ilustra o comportamento estrutural de um sistema simulado por dinâmica

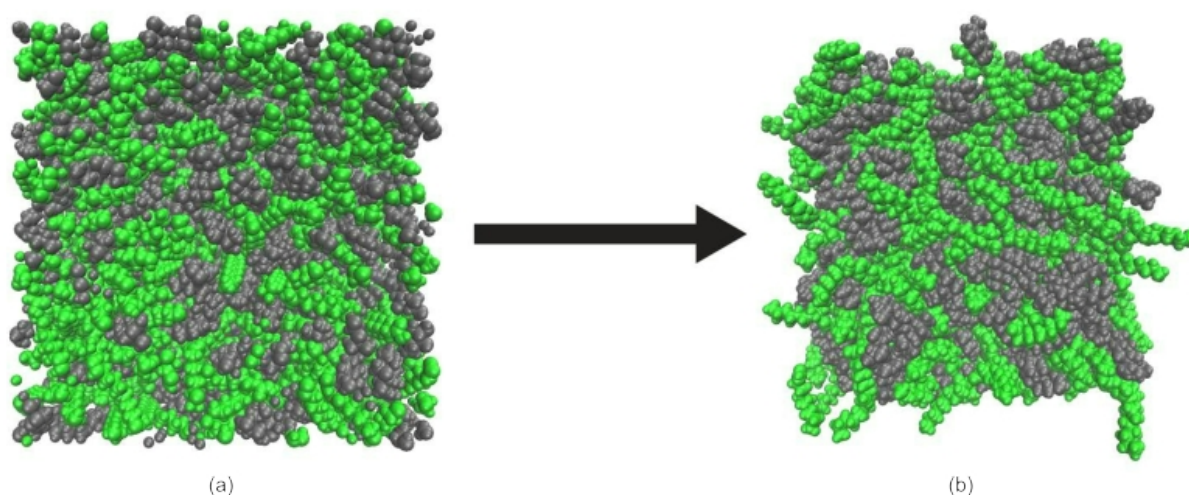


Figura 10 – Sistema após etapas de minimização e equilibração. (a) antes (b) depois.

molecular antes (a) e depois (b) de passar pelas etapas de minimização e equilibração. No estado inicial, observa-se uma distribuição aparentemente desordenada das moléculas, refletindo um sistema ainda não otimizado energeticamente, onde as interações moleculares podem estar longe de um estado de equilíbrio. Após a minimização e equilibração, as moléculas reorganizam-se de forma mais coesa e estável, com compactação ideal, evidenciando a redução de sobreposições, tensões estruturais e configurações energéticas desfavoráveis. Esses resultados mostram que o sistema está adequadamente equilibrado para iniciar a fase de produção, com um volume e uma temperatura estáveis sob o regime de pressão e temperatura constantes definidos no ensaio.

4.2 Validação das cargas recalculadas

Para definir se as cargas utilizadas nas moléculas das simulações conduzidas no estudo seriam as cargas padrões (geradas automaticamente pelo CHARMM-GUI) ou as cargas recalculadas RESP, foram conduzidas simulações NPT de 150 ns no sistema ACD:MTL 1:1, nas temperaturas de 280 K, 290 K, 300 K, 310 K, 320 K e 330 K, totalizando 6 *ensembles* com cargas normais e 6 *ensembles* com cargas RESP. Para verificar qual conjunto de cargas produziria os melhores resultados, foi feita a comparação entre os valores de densidade experimental publicados por Bergua e colaboradores [10], os valores os valores obtidos utilizando cargas normais e os valores obtidos através do uso de cargas RESP, sendo então analisado o intervalo entre 100 ns e 150 ns da simulação.

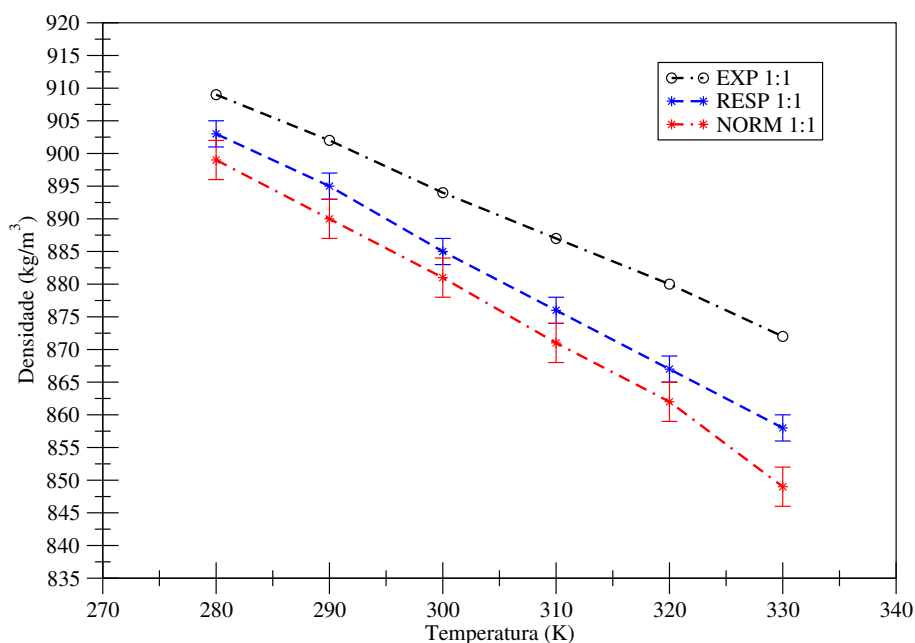


Figura 11 – Densidade experimental comparada a simulação com cargas normais e simulação com cargas RESP

Conforme observado na Figura 11, os valores obtidos com as cargas RESP mostraram uma melhor concordância com os dados experimentais, apresentando um valor da raiz do erro quadrático médio (RMSE) de 10,32. Em contraste, o conjunto de dados com as cargas normais exibiu um RMSE de 15,81, indicando uma maior discrepância em relação aos valores experimentais. Além disso, os valores de desvio padrão para o intervalo dos dados utilizando cargas normais ficou com uma média de 3,43, enquanto que para as cargas RESP o valor foi de 2,53, demonstrando uma menor dispersão dos dados e maior uniformidade nos resultados.

4.3 Resultados de densidade

Os valores experimentais e os valores simulados mostram uma tendência consistente de diminuição da densidade com o aumento da temperatura (Figura 12), o que está de acordo com o comportamento esperado para a maioria dos líquidos e também para o DES de ACD e MTL, conforme publicado por Bergua e colaboradores [10]. Os resultados simulados se aproximam dos valores experimentais, com uma diferença geralmente menor que 2% entre as densidades simuladas e experimentais em cada temperatura e composição. Esse tipo de resultado indica que o modelo de simulação representa de forma satisfatória o sistema, embora subestime levemente a densidade simulada em comparação com a experimental. A diminuição progressiva da densidade conforme a temperatura aumenta é uma tendência típica devido à expansão térmica dos líquidos. A diferença entre as densidades experimentais e as simuladas tende a aumentar ligeiramente com o aumento da temperatura, indicando que o modelo de simulação pode subestimar o efeito de acomodação das espécies no sistema. Em todas as temperaturas, as diferentes proporções dos sistemas desses DES mostram uma variação sutil nos valores de densidade. Em geral, a composição 1:1 apresenta densidade ligeiramente maior do que as outras, tanto em dados da literatura quanto nos valores obtidos por simulação. O desvio padrão associado aos valores simulados é relativamente pequeno (em torno de 2,2 a 2,7 kg/m³), o que indica uma boa estabilidade nos cálculos de densidade, e essa estabilidade sugere que o modelo de simulação oferece resultados consistentes.

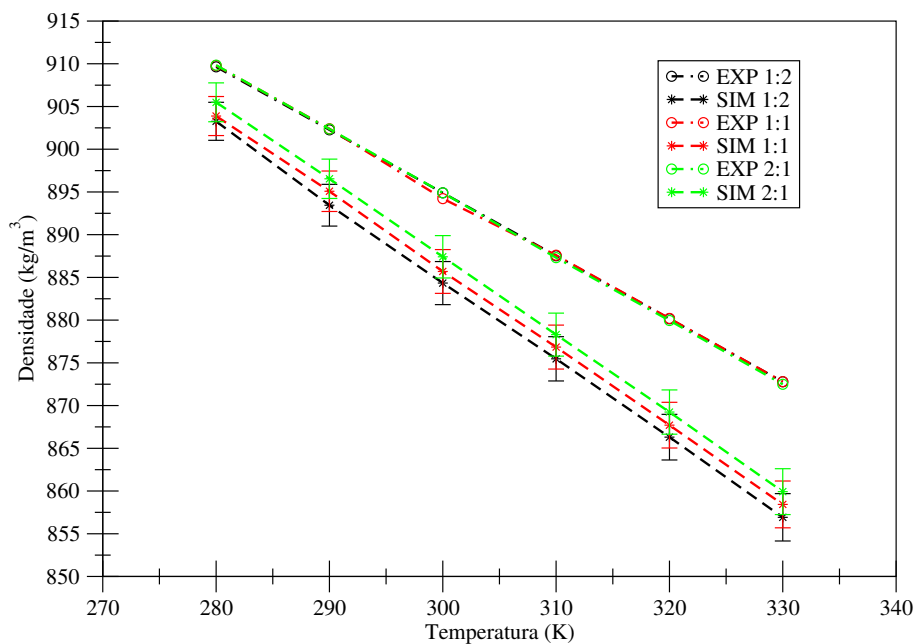


Figura 12 – Densidade experimental comparada a densidade simulada.

4.4 Resultados de ligações de hidrogênio

4.4.1 Quantidades de ligações de hidrogênio

Conforme é observado nas Figuras 13, 14 e 15, em todos os sistemas, as ligações de hidrogênio do par ACD-ACD são as menos afetadas pela temperatura, indicando uma alta estabilidade dessas interações. Já as interações ACD-MTL e MTL-MTL tendem a diminuir com o aumento da temperatura, especialmente as ligações MTL-MTL. O sistema 2:1 apresenta o maior número de ligações entre o par ACD-ACD, enquanto o sistema 1:2 favorece interações entre o par MTL-MTL, refletindo a maior presença de cada componente nessas proporções, um comportamento que já seria esperado visto o aumento da presença das espécies no microambiente e a possibilidade de interagirem consigo mesmas.

Em todos os sistemas, exceto entre as interações do par ACD-ACD, que aumentam, a quantidade de ligações de hidrogênio entre os pares diminui conforme ocorre o aumento da temperatura. A maior quantidade de ligações de hidrogênio do par ACD-ACD no sistema 2:1 sugere que, em uma mistura rica em Ácido Decanoico, as moléculas tendem a formar redes coesas entre si. Já a presença equilibrada de MTL-MTL e ACD-MTL no sistema 1:2 sugere um comportamento mais homogêneo e menos segregado.

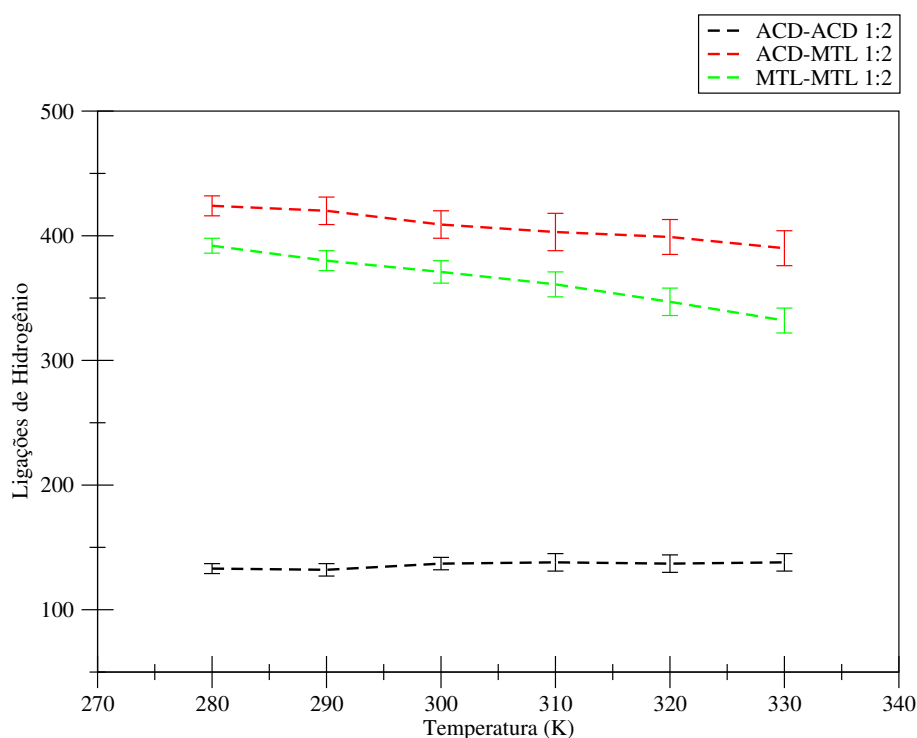


Figura 13 – Quantidade de ligações de hidrogênio no sistema 1:2.

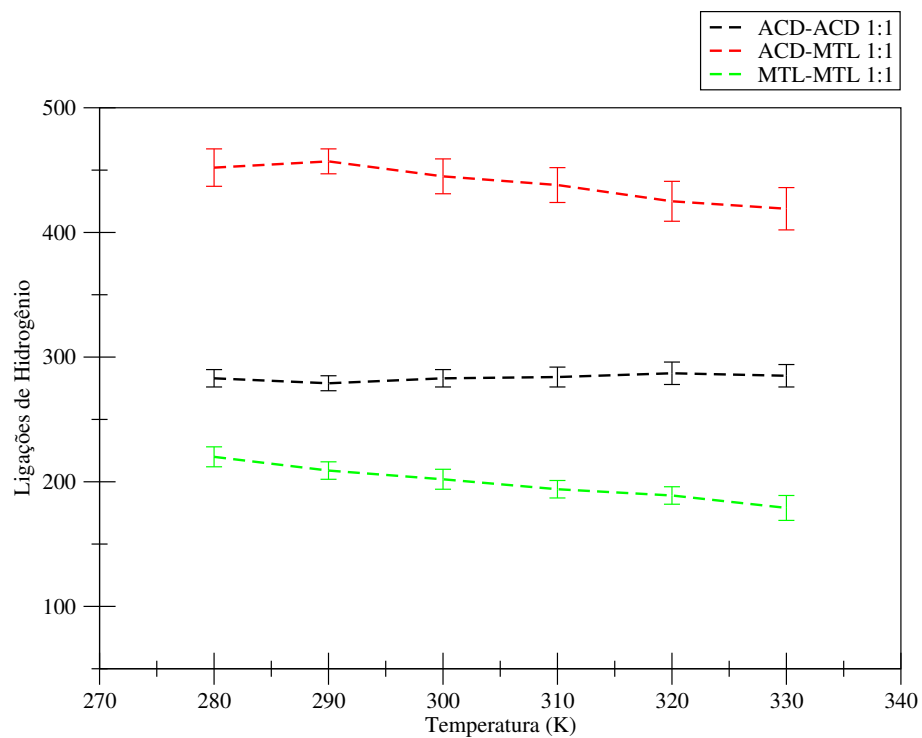


Figura 14 – Quantidade de ligações de hidrogênio no sistema 1:1.

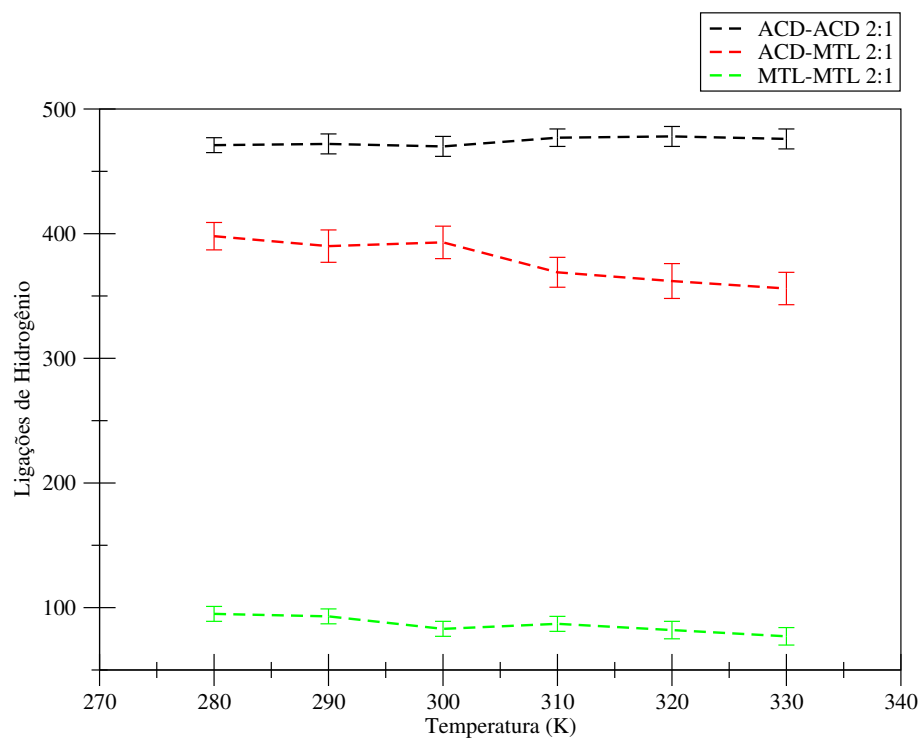


Figura 15 – Quantidade de ligações de hidrogênio no sistema 2:1.

4.4.2 Frações de ligações de hidrogênio

A análise das frações de ligações de hidrogênio (calculadas dividindo a contribuição de ligações de um par pelo somatório das ligações daquele sistema) permite uma visão mais detalhada do comportamento de cada tipo de interação em relação ao total de ligações formadas em cada sistema e temperatura. Conforme é observado nas Figuras 16, 17 e 18, as frações de ligação em cada sistema indicam um padrão estrutural definido: o sistema 1:1 é balanceado entre interações entre os pares ACD-ACD, ACD-MTL, e MTL-MTL, com uma leve predominância de interações entre a mistura; o sistema 1:2 favorece MTL-MTL e ACD-MTL; enquanto o sistema 2:1 é dominado por ACD-ACD. Pequenas mudanças nas frações com o aumento da temperatura sugerem uma leve reorganização estrutural, onde as interações ACD-ACD se tornam relativamente mais frequentes. Isso é consistente com o aumento das frações ACD-ACD em todos os sistemas, indicando que essas ligações são mais proeminentes em condições de temperatura elevada.

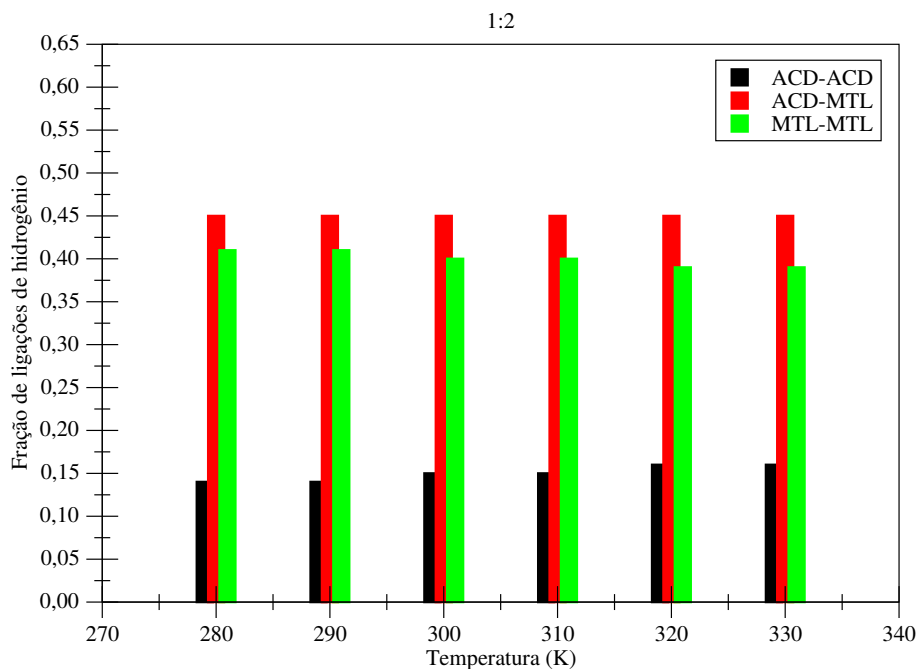


Figura 16 – Frações de ligações de hidrogênio no sistema 1:2.

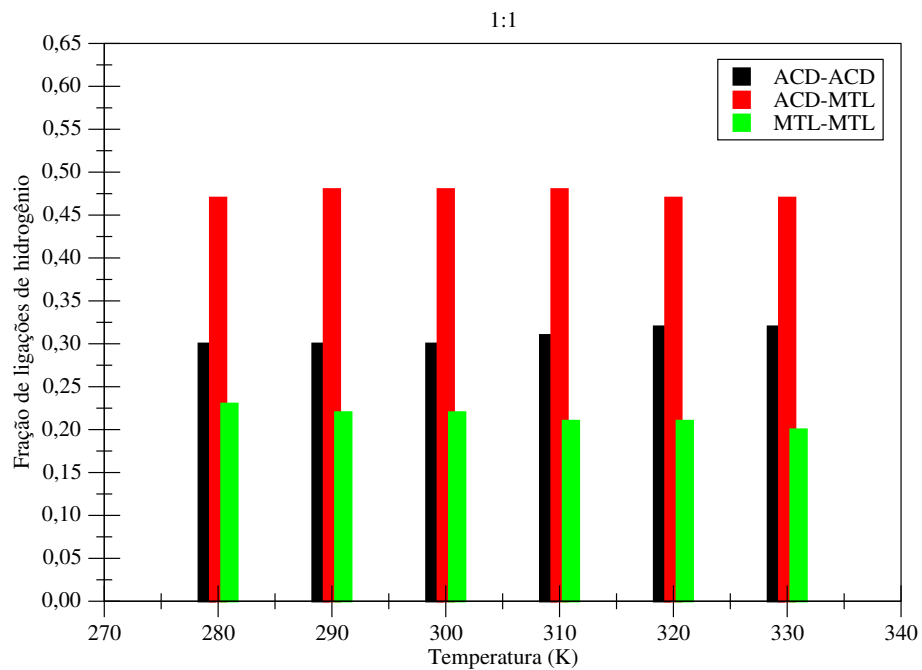


Figura 17 – Frações de ligações de hidrogênio no sistema 1:1.

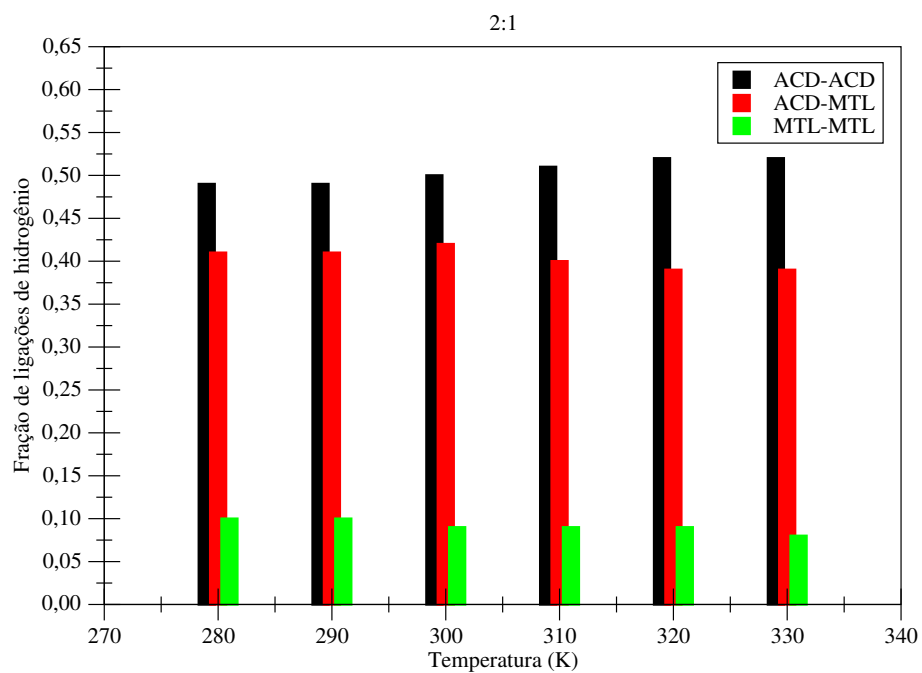


Figura 18 – Frações de ligações de hidrogênio no sistema 2:1.

4.5 Resultados da função de distribuição radial

Ao realizar o cálculo da $g(r)$ com a função *gmx rdf* foi possível observar que os gráficos de todos sistemas seguiam o mesmo comportamento, conforme Figura 19, de modo que a plotagem simultânea de todos os gráficos produzia curvas semelhantes e indistinguíveis para os pares, conforme era variada a temperatura ou a composição dos sistemas.

A existência dos picos entre o r de 0,2 nm a 0,3 nm para todas as interações (ACD-ACD, ACD-MTL e MTL-MTL) indica alta probabilidade de encontrar moléculas próximas umas das outras nessas distâncias, sugerindo uma forte atração ou afinidade em curtas distâncias, possivelmente pela prevalência de interações por ligação de hidrogênio. O pico mais pronunciado corresponde a interação MTL-MTL (linha verde), indicando que as moléculas do par têm maior proximidade que as demais. Após o primeiro pico, as curvas de $g(r)$ tendem a cair e se estabilizar em torno de $g(r) = 1$, o que é típico para quando nos sistemas as moléculas estão distribuídas aleatoriamente e não apresentam correlação preferencial a grandes distâncias. O pico intermediário, da interação ACD-MTL (linha vermelha), em comparação com ACD-ACD e MTL-MTL, sugere afinidade moderada entre o ACD e o MTL. Já o pico de ACD-ACD é menor que os de ACD-MTL e MTL-MTL, indicando que as moléculas de ACD têm uma menor probabilidade de proximidade direta entre si, possivelmente devido ao seu grande comprimento da cadeia de carbono e a preferência das ligações de hidrogênio onde o MTL participa.

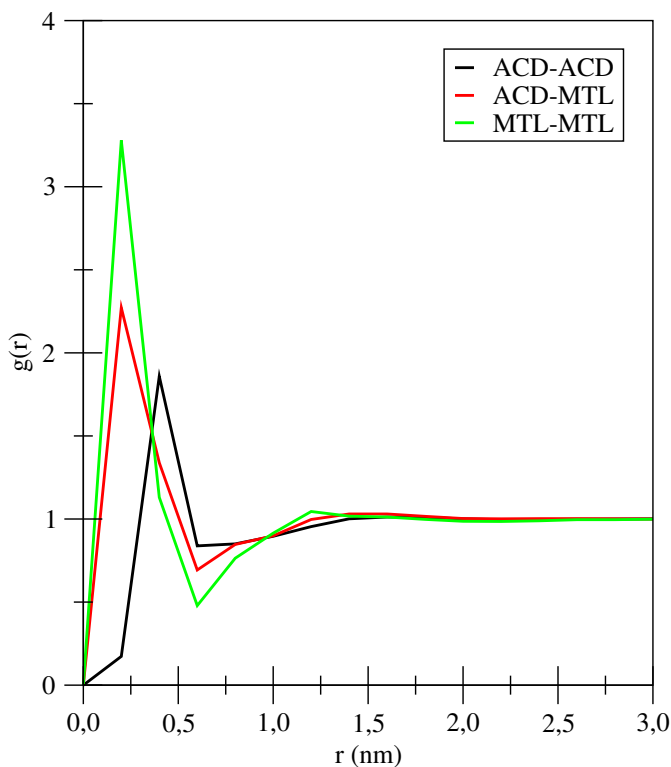


Figura 19 – Função de distribuição radial dos sistemas.

4.5.1 Integrais de Kirkwood-Buff

Ao analisar o comportamento das KBI em relação a distância é possível verificar e descrever a estruturação e a estabilidade do sistema. Esses valores são úteis para quantificar a afinidade ou exclusão entre diferentes tipos de moléculas em uma mistura, fornecendo uma medida de suas correlações espaciais. Valores positivos de KBI indicam uma tendência de associação ou afinidade entre as moléculas, sugerindo que elas preferem estar próximas umas das outras a uma determinada distância. Por outro lado, valores negativos indicam uma exclusão ou menor afinidade

Todas as interações observadas na Figura 20 entre os pares (ACD-ACD, ACD-MTL e MTL-MTL) apresentam valores negativos na faixa intermediária (cerca de 0,5 a 1,5 nm), indicando que há uma certa exclusão nessas distâncias. Isso pode ser devido à estruturação do sistema em uma região onde as moléculas estão parcialmente excluídas umas das outras para maximizar a estabilidade do solvente eutético. A interação ACD-MTL tem um pico positivo mais alto e se mantém em valores positivos em distâncias maiores (após 1,5 nm) em comparação com as outras interações, indicando que ACD e MTL têm uma boa afinidade e tendem a se associar preferencialmente dadas as condições de proporção 1:1 e temperatura de 310 K.

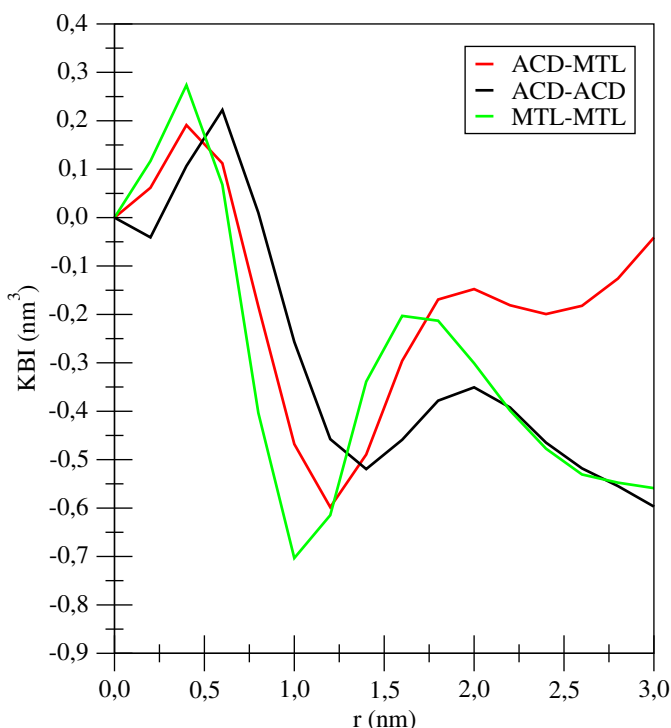


Figura 20 – Exemplo da KBI do sistema 1:1 a 310 K.

4.5.2 Fator de solvatação preferencial

A partir do cálculo de KBI, foram obtidos os valores do fator de solvatação preferencial (η , Figura 21) utilizando a Equação 3.3.

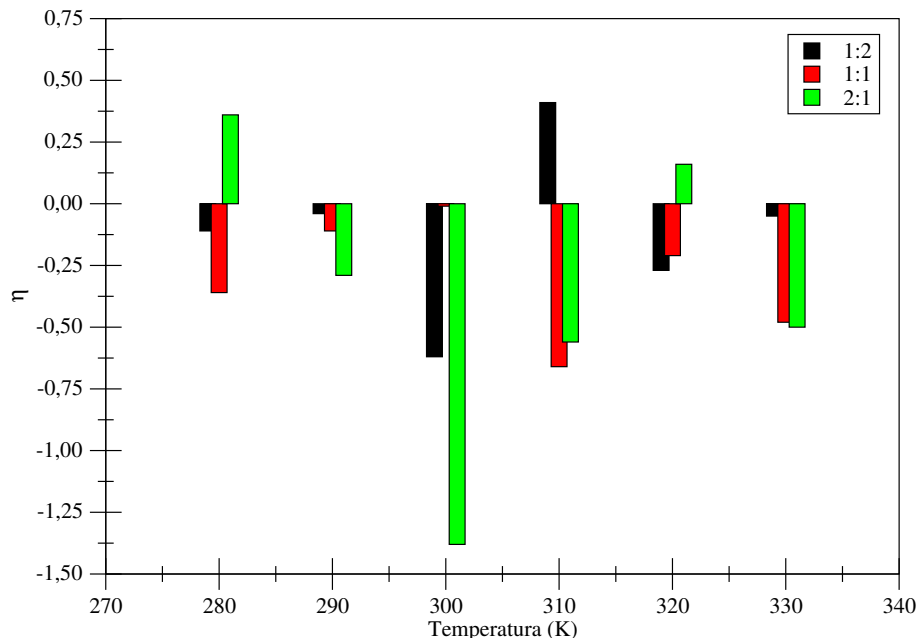


Figura 21 – Fator de solvatação preferencial η .

Entre os valores obtidos para todos os sistemas simulados, destaca-se que o sistema 2:1 a 280 K, o sistema 1:2 a 310 K e o sistema 2:1 a 320 K apresentaram valores de $\eta \gg 0$. Ao comparar com os dados experimentais do equilíbrio sólido-líquido (SLE) do DES de ACD e MTL publicados por Bergua e colaboradores [10] (Figura 22), observa-se que essas simulações reproduziram com consistência o fenômeno de transição de fases, já que as temperaturas de transição sólido-líquido são próximas às condições de temperatura e proporção utilizadas. Os valores de η próximos a 0 obtidos nas simulações para os sistemas 2:1 a 280 K, 2:1 e 1:1 a 290 K, 1:1 a 300 K e 2:1 a 330 K sugerem leve imiscibilidade, em concordância com os dados experimentais. Por outro lado, os valores de $\eta \leq 0$ observados na maioria dos sistemas indicam a formação de sistemas totalmente miscíveis. Os resultados obtidos nas simulações demonstram boa concordância com os dados experimentais, evidenciando a capacidade do modelo empregado em reproduzir a transição de fases e o comportamento de miscibilidade dos sistemas avaliados. A observação dos valores de η ajuda a compreender características consistentes com os equilíbrios sólido-líquido reportados, uma vez que esse parâmetro é frequentemente usado para validar transições de fase e prever a compatibilidade entre os componentes de um sistema.

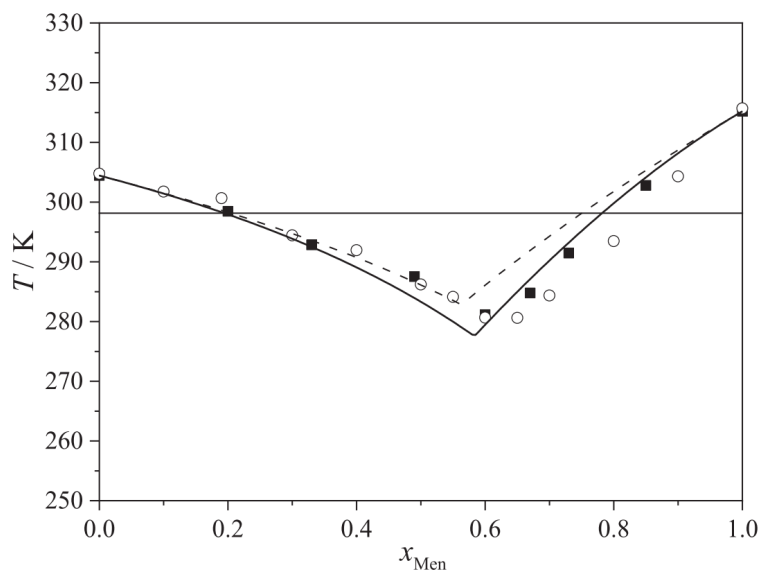


Figura 22 – Equilíbrio sólido-líquido do DES ACD-MTL. Adaptado de [10]

4.5.3 Número de coordenação

O número de coordenação, obtido da função de distribuição radial $g(r)$, é uma métrica de proximidade e organização molecular. Ele pode ser comparado com outros parâmetros para entender a relação entre a estrutura local e as propriedades globais do sistema. As variações no NC sob diferentes temperaturas e composições indicam mudanças na organização estrutural do ambiente molecular dos DES. Por exemplo, como é observado nas Tabelas 3, 4 e 5, com o aumento de temperatura, o NC decresce sugerindo uma menor densidade e um sistema menos ordenado. O NC geralmente diminui com o aumento da temperatura devido ao aumento da energia cinética das moléculas, e esse aumento de temperatura leva à expansão térmica, que causa uma redução na densidade do material. Com uma densidade mais baixa, o número médio de moléculas dentro de r_c diminui.

Tabela 3 – Número de coordenação do sistema 1:2

1:2			
T (K)	ACD-ACD	ACD-MTL	MTL-MTL
280	2,406	2,216	3,827
290	2,418	2,172	3,702
300	2,337	2,133	3,671
310	2,358	2,098	3,640
320	2,271	2,083	3,601
330	2,284	2,055	3,565

Tabela 4 – Número de coordenação do sistema 1:1

1:1			
T (K)	ACD-ACD	ACD-MTL	MTL-MTL
280	3,688	3,189	2,947
290	3,521	3,243	2,854
300	3,518	3,155	2,835
310	3,443	3,171	2,781
320	3,395	3,111	2,769
330	3,330	3,093	2,724

Tabela 5 – Número de coordenação do sistema 2:1

2:1			
T (K)	ACD-ACD	ACD-MTL	MTL-MTL
280	4,784	4,258	1,984
290	4,585	4,301	1,937
300	4,541	4,319	1,875
310	4,522	4,179	1,917
320	4,464	4,158	1,889
330	4,407	4,123	1,841

Para compreender melhor a organização do microambiente molecular dos sistemas, imagens das densidades médias calculadas pelo número de coordenação entre os pares do sistema simulado na proporção de 2:1 e temperatura de 310 K foram produzidas. É possível observar visualmente, a nível molecular, que tais quantidades médias calculadas pelo NC presente na Tabela 5, podem ser relacionadas a disposição dos pares e sua densidade média, fornecendo uma conexão entre quantidade e interação. É possível observar na malha verde (ACD) da Figura 23, que uma média de 4,5 moléculas de ACD interagem com cada ACD, principalmente de modo longitudinal, por interações hidrofóbicas. Na Figura 24 a malha verde (ACD) em torno de MTL é sutilmente menos populada, com uma densidade de moléculas média em torno de 4,2 moléculas de ACD para cada MTL, e essas moléculas apresentam-se dispostas de maneira mais espaçada e menos coesa. Na Figura 25, a malha cinza (MTL) representa a densidade média de MTL em torno de MTL, é notável a menor densidade dessa espécie em relação ao ACD, e a disposição da malha representa o valor obtido do NC de aproximadamente 1,9 moléculas de MTL interagindo com cada MTL.

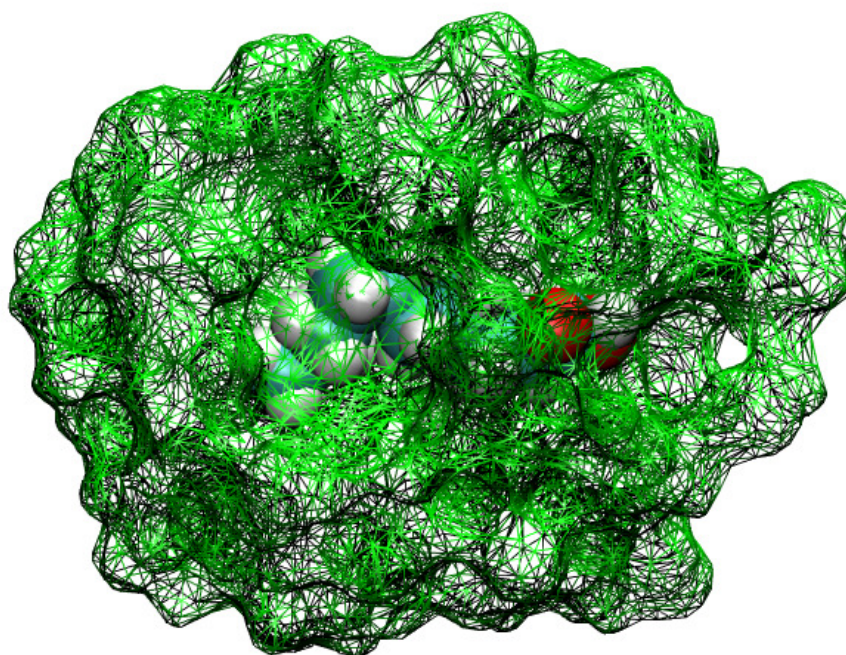


Figura 23 – Quantidade de ACD na esfera do NC a 0.8 nm de ACD no sistema 2:1.

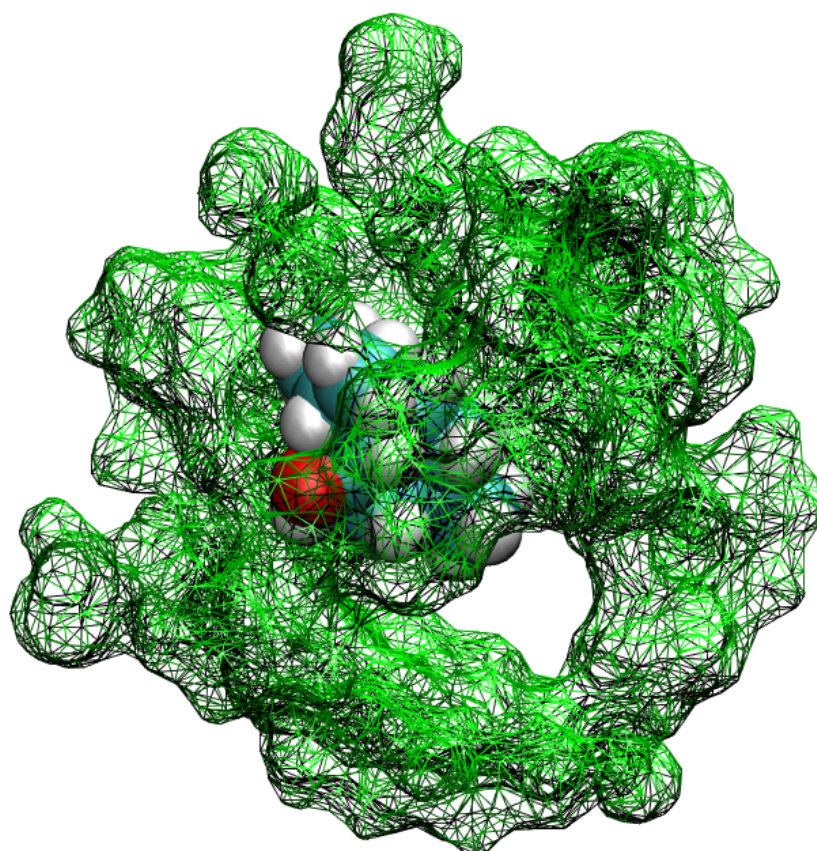


Figura 24 – Quantidade de ACD na esfera do NC a 0.8 nm de MTL no sistema 2:1.

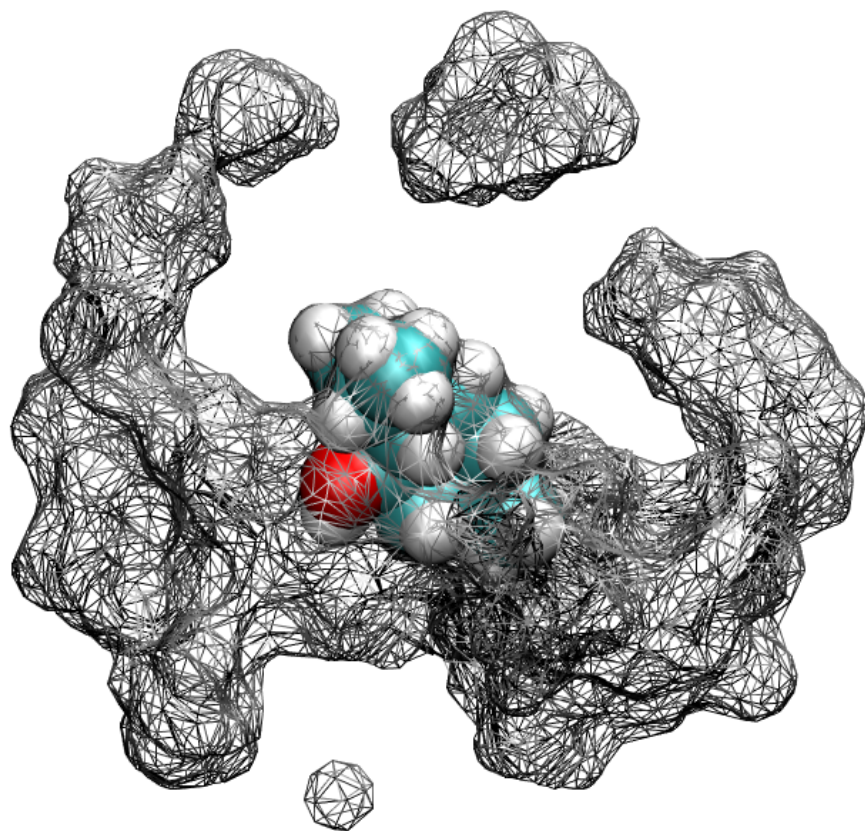


Figura 25 – Quantidade de MTL na esfera do NC a 0.8 nm de MTL no sistema 2:1.

4.6 Conclusão

Ao avaliar a utilidade das cargas recalculadas RESP e empregá-las nos modelos simulados, foi possível obter simulações mais robustas e confiáveis. Os dados de densidade das simulações apresentam uma concordância razoável com os valores experimentais de modo que as simulações conseguem reproduzir a tendência geral de diminuição da densidade com o aumento da temperatura e replicam de forma satisfatória as diferenças entre as proporções de ACD e MTL. Pequenas discrepâncias entre os valores obtidos por simulação e os valores experimentais podem ser atribuídas às limitações dos parâmetros utilizados nas simulações, como o campo de forças, o método de tratamento das interações de longo alcance, os parâmetros de *cutoff*, ou, até mesmo, o tempo de simulação que tenha sido curto e não captou com melhor representatividade a tendência experimental.

A análise das quantidades e frações de ligações de hidrogênio em diferentes proporções de Ácido Decanoico e (-)-Mentol revela padrões estruturais específicos e a influência da temperatura na estabilidade das interações. Observa-se que, em todos os sistemas, as ligações de hidrogênio do par ACD-ACD são as mais estáveis com o aumento da temperatura, o que sugere uma estrutura mais coesa entre moléculas de ACD, especialmente no sistema 2:1, onde há maior quantidade de Ácido Decanoico. Esse sistema, por ser rico em ACD, parece favorecer a formação de uma rede de ligações entre as moléculas de ácido, enquanto o sistema 1:2, com maior quantidade de (-)-Mentol, apresenta predominância de interações MTL-MTL e ACD-MTL, refletindo a distribuição das espécies no microambiente e uma tendência de comportamento mais homogêneo e menos segregado. As frações de ligação mostram que o sistema 1:1 mantém um equilíbrio entre as três interações (ACD-ACD, ACD-MTL, e MTL-MTL), com uma leve predominância das ligações entre as espécies que formam mistura (ACD-MTL), sugerindo um padrão balanceado. Esses resultados de ligações de hidrogênio podem ser diretamente ligados aos perfis de densidade observados, onde a distribuição das moléculas de ACD e MTL influencia a formação das redes de interações. Em misturas mais densas em Ácido Decanoico (sistema 2:1), é esperada uma maior densidade de ligações ACD-ACD, resultando em uma fase mais pronunciada, enquanto o sistema 1:2, mais rico em (-)-Mentol, demonstra uma estrutura de ligações mais dispersa e com maior mobilidade. Essa correlação sugere que a densidade local e a presença relativa de cada componente (proporções de mistura) são fatores cruciais para determinar a estabilidade e quais tipos de interações predominarão na mistura de solvente eutético profundo. Além disso, o aumento relativo das frações de ACD-ACD com a elevação da temperatura reforça a ideia de que essas ligações são mais resilientes, mantendo-se mais frequentes mesmo em condições térmicas elevadas.

Ao levar em consideração as Integrais de Kirkwood-Buff complementamos o entendimento das interações e da estruturação no sistema estudado. Através das KBIs, é possível identificar afinidades e exclusões entre as moléculas em função da distância, e ao incluir os

valores do fator de solvatação preferencial (η) na análise, a interpretação da miscibilidade dos sistemas ACD-MTL em diferentes proporções e temperaturas fica melhor explicitada. Os valores η fornecem uma indicação direta sobre a tendência de miscibilidade ou separação de fases entre as interações que ocorrem entre as moléculas de ACD e MTL. Os valores de η fornecem uma avaliação direta sobre a miscibilidade ou separação de fases nos sistemas simulados. Entre os sistemas analisados, destacam-se o sistema 2:1 a 280 K, o sistema 1:2 a 310 K e o sistema 2:1 a 320 K, que apresentaram valores de $\eta \gg 0$, indicando separação de fases. Comparando esses resultados com os dados experimentais de equilíbrio sólido-líquido (SLE) do DES de ácido decanoico e mentol, reportados por Bergua e colaboradores [10] (Figura 2), nota-se que as simulações capturam de forma consistente o fenômeno de transição de fases, refletindo temperaturas de transição sólido-líquido compatíveis com as proporções utilizadas. Valores próximos a $\eta = 0$, observados nos sistemas 2:1 a 280 K, 2:1 e 1:1 a 290 K, 1:1 a 300 K e 2:1 a 330 K, sugerem leve imiscibilidade, também em concordância com os dados experimentais. Já a maioria dos sistemas simulados apresentou valores de $\eta \leq 0$, indicando plena miscibilidade.

A análise do número de coordenação forneceu *insights* quanto a organização e a população média de moléculas nos diferentes sistemas. Observa-se que o NC diminui consistentemente com o aumento da temperatura em todos os sistemas (1:2, 1:1 e 2:1), indicando uma menor densidade e um ambiente menos ordenado, comportamento característico relacionado a expansão térmica e aumento de energia cinética das moléculas. Esses resultados são consistentes com as tendências observadas nas frações de ligações de hidrogênio e nos fatores de solvatação preferencial, que mostram uma menor estabilidade nas interações a altas temperaturas, especialmente nas interações MTL-MTL e ACD-MTL. No sistema 2:1, o NC do par ACD-ACD é mais alto, reforçando a tendência de formação de uma rede coesa de ligações de hidrogênio entre as cabeças polares das moléculas de ACD e interações de Van der Waals entre as caudas apolares, enquanto que o sistema 1:2 apresenta maior NC para MTL-MTL, refletindo o que já era esperado devido a maior quantidade de MTL na proporção. Esses resultados sugerem que a organização estrutural local, representada pelo NC, está diretamente associada à estabilidade das interações, influenciadas tanto pela composição quanto pela temperatura do sistema.

5 Perspectivas

Para dar continuidade ao trabalho, será feita a simulação do sistema de DES com (-)-Mentol e Ácido Octanoico, visto que ele é levemente mais polar que o Ácido Decanoico e apresenta-se como uma alternativa interessante para extração de analitos. Além disso, será feita a simulação de sistemas de DES composto por (-)-Mentol e Ácido Decanoico (ou Octanoico) com adição de água, e também com a adição de analitos apolares para simular a extração e comparar com dados experimentais.

Referências

- [1] C. Velez and O. Acevedo, “Simulation of deep eutectic solvents: Progress to promises,” *WIREs Computational Molecular Science*, vol. 12, no. 4, p. e1598, 2022.
- [2] A. A. M. Elgharbawy, S. S. Syed Putra, H. W. Khan, N. A. N. Azmi, M. S. A. Sani, N. Ab llah, A. Hayyan, J. Jewaratnam, and W. J. Basirun, “Menthol and fatty acid-based hydrophobic deep eutectic solvents as media for enzyme activation,” *Processes*, vol. 11, no. 2, 2023.
- [3] T. El Achkar, H. Greige-Gerges, and S. Fourmentin, “Basics and properties of deep eutectic solvents: a review,” *Environmental chemistry letters*, vol. 19, pp. 3397–3408, 2021.
- [4] A. Alhadid, L. Mokrushina, and M. Minceva, “Design of deep eutectic systems: a simple approach for preselecting eutectic mixture constituents,” *Molecules*, vol. 25, no. 5, p. 1077, 2020.
- [5] D. K. Panda and B. Bhargava, “Molecular dynamics investigation of non-ionic deep eutectic solvents,” *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 113, p. 108152, 2022.
- [6] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, and R. K. Rasheed, “Ionic liquid analogues formed from hydrated metal salts,” *Chemistry A European Journal*, vol. 10, no. 15, pp. 3769–3774, 2004.
- [7] J. Potka-Wasyłka, M. de la Guardia, V. Andruch, and M. Vilková, “Deep eutectic solvents vs ionic liquids: Similarities and differences,” *Microchemical Journal*, vol. 159, p. 105539, 2020.
- [8] B. B. Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J. M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, *et al.*, “Deep eutectic solvents: A review of fundamentals and applications,” *Chemical reviews*, vol. 121, no. 3, pp. 1232–1285, 2020.
- [9] A. Prabhune and R. Dey, “Green and sustainable solvents of the future: Deep eutectic solvents,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 379, p. 121676, 2023.
- [10] F. Bergua, M. Castro, J. Muñoz-Embid, C. Lafuente, and M. Artal, “L-menthol-based eutectic solvents: Characterization and application in the removal of drugs from water,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 352, p. 118754, 2022.

- [11] M. Dzhavakhyan and Y. E. Prozhogina, “Deep eutectic solvents: History, properties, and prospects,” *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 57, no. 2, pp. 296–299, 2023.
- [12] B. Tang and K. H. Row, “Recent developments in deep eutectic solvents in chemical sciences,” *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, vol. 144, pp. 1427–1454, 2013.
- [13] E. L. Smith, A. P. Abbott, and K. S. Ryder, “Deep eutectic solvents (dessa) and their applications,” *Chemical reviews*, vol. 114, no. 21, pp. 11060–11082, 2014.
- [14] M. A. Martins, S. P. Pinho, and J. A. Coutinho, “Insights into the nature of eutectic and deep eutectic mixtures,” *Journal of Solution Chemistry*, vol. 48, pp. 962–982, 2019.
- [15] S. A. Forsyth, J. M. Pringle, and D. R. MacFarlane, “Ionic liquids: an overview,” *Australian Journal of Chemistry*, vol. 57, no. 2, pp. 113–119, 2004.
- [16] H. Ohno, “Functional design of ionic liquids,” *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 79, no. 11, pp. 1665–1680, 2006.
- [17] J. G. McDaniel and A. Yethiraj, “Understanding the properties of ionic liquids: Electrostatics, structure factors, and their sum rules,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 123, no. 16, pp. 3499–3512, 2019.
- [18] M. G. Del Pópolo and G. A. Voth, “On the structure and dynamics of ionic liquids,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 108, no. 5, pp. 1744–1752, 2004.
- [19] J. Płotka-Wasyłka, M. De la Guardia, V. Andruch, and M. Vilková, “Deep eutectic solvents vs ionic liquids: Similarities and differences,” *Microchemical Journal*, vol. 159, p. 105539, 2020.
- [20] A. Alhadid, L. Mokrushina, and M. Minceva, “Modeling of solid–liquid equilibria in deep eutectic solvents: A parameter study,” *Molecules*, vol. 24, no. 12, p. 2334, 2019.
- [21] P. K. Gupta, “Solutions and phase equilibria,” *Remington*, p. 219, 2013.
- [22] J. Lohmann, R. Joh, and J. Gmehling, “Solid–liquid equilibria of viscous binary mixtures with alcohols,” *Journal of Chemical & Engineering Data*, vol. 42, no. 6, pp. 1170–1175, 1997.
- [23] D. O. Abranches and J. A. Coutinho, “Everything you wanted to know about deep eutectic solvents but were afraid to be told,” *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, vol. 14, pp. 141–163, 2023.
- [24] G. García, M. Atilhan, and S. Aparicio, “An approach for the rationalization of melting temperature for deep eutectic solvents from dft,” *Chemical Physics Letters*, vol. 634, pp. 151–155, 2015.

- [25] M. Shakourian-Fard, S. M. Taimoory, H. R. Ghenaatian, G. Kamath, and J. F. Trant, “A dft study of the adsorption of deep eutectic solvents onto graphene and defective graphene nanoflakes,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 327, p. 114850, 2021.
- [26] M. Shakourian-Fard, H. R. Ghenaatian, V. Alizadeh, G. Kamath, and B. Khalili, “Density functional theory investigation into the interaction of deep eutectic solvents with amino acids,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 343, p. 117624, 2021.
- [27] Z. Naseem, R. A. Shehzad, A. Ihsan, J. Iqbal, M. Zahid, A. Pervaiz, and G. Sarwari, “Theoretical investigation of supramolecular hydrogen-bonded choline chloride-based deep eutectic solvents using density functional theory,” *Chemical Physics Letters*, vol. 769, p. 138427, 2021.
- [28] D. Tolmachev, N. Lukasheva, R. Ramazanov, V. Nazarychev, N. Borzdun, I. Volgin, M. Andreeva, A. Glova, S. Melnikova, A. Dobrovskiy, *et al.*, “Computer simulations of deep eutectic solvents: Challenges, solutions, and perspectives,” *International journal of molecular sciences*, vol. 23, no. 2, p. 645, 2022.
- [29] A. Klamt and F. Eckert, “Cosmo-rs: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids,” *Fluid Phase Equilibria*, vol. 172, no. 1, pp. 43–72, 2000.
- [30] J. A. Labarta, M. M. Olaya, and A. F. Marcilla, “What does the nrtl model look like? determination of boundaries for different fluid phase equilibrium regions,” *AIChE Journal*, vol. 68, no. 10, p. e17805, 2022.
- [31] T. Lemaoui, A. Boubliia, A. S. Darwish, M. Alam, S. Park, B.-H. Jeon, F. Banat, Y. Benguerba, and I. M. AlNashef, “Predicting the surface tension of deep eutectic solvents using artificial neural networks,” *ACS omega*, vol. 7, no. 36, pp. 32194–32207, 2022.
- [32] A. Boubliia, T. Lemaoui, F. A. Hatab, A. S. Darwish, F. Banat, Y. Benguerba, and I. M. AlNashef, “Molecular-based artificial neural network for predicting the electrical conductivity of deep eutectic solvents,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 366, p. 120225, 2022.
- [33] N. E. Awaja, G. Almustafa, A. S. Darwish, T. Lemaoui, Y. Benguerba, F. Banat, H. A. Arafat, and I. AlNashef, “Molecular-based artificial neural networks for selecting deep eutectic solvents for the removal of contaminants from aqueous media,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 476, p. 146429, 2023.
- [34] L. F. Zubeir, C. Held, G. Sadowski, and M. C. Kroon, “Pc-saft modeling of co2 solubilities in deep eutectic solvents,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 120, no. 9, pp. 2300–2310, 2016.

- [35] C. H. Dietz, D. J. van Osch, M. C. Kroon, G. Sadowski, M. van Sint Annaland, F. Gallucci, L. F. Zubeir, and C. Held, "Pc-saft modeling of co2 solubilities in hydrophobic deep eutectic solvents," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 448, pp. 94–98, 2017.
- [36] E. A. Crespo, L. P. Silva, J. O. Lloret, P. J. Carvalho, L. F. Vega, F. Llovel, and J. A. Coutinho, "A methodology to parameterize saft-type equations of state for solid precursors of deep eutectic solvents: The example of cholinium chloride," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 21, no. 27, pp. 15046–15061, 2019.
- [37] J. Lloret, L. Vega, and F. Llovel, "Accurate description of thermophysical properties of tetraalkylammonium chloride deep eutectic solvents with the soft-saft equation of state," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 448, pp. 81–93, 2017.
- [38] P. Walden, "Ueber die molekulargrosse und elektrische leitfahigkeit einiger geschmolzenen salze," *Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St.-Pétersbourg*, vol. 8, no. 6, pp. 405–422, 1914.
- [39] J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, and C. L. Hussey, "Dialkylimidazolium chloroaluminate melts: a new class of room-temperature ionic liquids for electrochemistry, spectroscopy and synthesis," *Inorganic Chemistry*, vol. 21, no. 3, pp. 1263–1264, 1982.
- [40] J. S. Wilkes and M. J. Zaworotko, "Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids," *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, no. 13, pp. 965–967, 1992.
- [41] A. A. Fannin Jr, D. A. Floreani, L. A. King, J. S. Landers, B. J. Piersma, D. J. Stech, R. L. Vaughn, J. S. Wilkes, and J. L. Williams, "Properties of 1, 3-dialkylimidazolium chloride-aluminum chloride ionic liquids. 2. phase transitions, densities, electrical conductivities, and viscosities," *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 88, no. 12, pp. 2614–2621, 1984.
- [42] J. A. Boon, J. A. Levisky, J. L. Pflug, and J. S. Wilkes, "Friedel-crafts reactions in ambient-temperature molten salts," *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 51, no. 4, pp. 480–483, 1986.
- [43] J. S. Wilkes, "A short history of ionic liquids from molten salts to neoteric solvents," *Green Chemistry*, vol. 4, no. 2, pp. 73–80, 2002.
- [44] J. S. Wilkes, "Properties of ionic liquid solvents for catalysis," *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 214, no. 1, pp. 11–17, 2004.
- [45] M. E. Van Valkenburg, R. L. Vaughn, M. Williams, and J. S. Wilkes, "Thermochemistry of ionic liquid heat-transfer fluids," *Thermochimica Acta*, vol. 425, no. 1-2, pp. 181–188, 2005.

- [46] Z. Lei, B. Chen, Y.-M. Koo, and D. R. MacFarlane, "Introduction: ionic liquids," *Chemical Reviews*, vol. 117, no. 10, pp. 6633–6635, 2017.
- [47] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, and V. Tambyrajah, "Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures," *Chemical communications*, no. 1, pp. 70–71, 2003.
- [48] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, H. L. Munro, R. K. Rasheed, and V. Tambyrajah, "Preparation of novel, moisture-stable, lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains," *Chem. Commun.*, pp. 2010–2011, 2001.
- [49] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, and V. Tambyrajah, "Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures," *Chemical communications*, no. 1, pp. 70–71, 2003.
- [50] A. P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D. L. Davies, and R. K. Rasheed, "Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: versatile alternatives to ionic liquids," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 126, no. 29, pp. 9142–9147, 2004.
- [51] A. Abbott, J. Barron, K. Ryder, and D. Wilson, "Eutectic-based ionic liquids with metal-containing anions and cations," *Chemistry A European Journal*, vol. 13, no. 22, pp. 6495–6501, 2007.
- [52] D. O. Abranches, M. A. Martins, L. P. Silva, N. Schaeffer, S. P. Pinho, and J. A. Coutinho, "Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type v des," *Chemical communications*, vol. 55, no. 69, pp. 10253–10256, 2019.
- [53] N. Schaeffer, D. O. Abranches, L. P. Silva, M. A. Martins, P. J. Carvalho, O. Russina, A. Triolo, L. Paccou, Y. Guinet, A. Hedoux, *et al.*, "Non-ideality in thymol+ menthol type v deep eutectic solvents," *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, vol. 9, no. 5, pp. 2203–2211, 2021.
- [54] P. Makoś, E. Ślupek, and J. Gębicki, "Hydrophobic deep eutectic solvents in micro-extraction techniques—a review," *Microchemical journal*, vol. 152, p. 104384, 2020.
- [55] Á. Santana-Mayor, R. Rodríguez-Ramos, A. V. Herrera-Herrera, B. Socas-Rodríguez, and M. Á. Rodríguez-Delgado, "Deep eutectic solvents. the new generation of green solvents in analytical chemistry," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 134, p. 116108, 2021.

- [56] L. B. Santos, R. S. Assis, J. A. Barreto, M. A. Bezerra, C. G. Novaes, and V. A. Lemos, “Deep eutectic solvents in liquid-phase microextraction: Contribution to green chemistry,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 146, p. 116478, 2022.
- [57] S. Perrone, F. Messa, L. Troisi, and A. Salomone, “N-, o-and s-heterocycles synthesis in deep eutectic solvents,” *Molecules*, vol. 28, no. 8, p. 3459, 2023.
- [58] M. Capua, S. Perrone, F. M. Perna, P. Vitale, L. Troisi, A. Salomone, and V. Capriati, “An expeditious and greener synthesis of 2-aminoimidazoles in deep eutectic solvents,” *Molecules*, vol. 21, no. 7, p. 924, 2016.
- [59] I. A. Rather and R. Ali, “An efficient and versatile deep eutectic solvent-mediated green method for the synthesis of functionalized coumarins,” *ACS omega*, vol. 7, no. 12, pp. 10649–10659, 2022.
- [60] G. Zante and M. Boltoeva, “Review on hydrometallurgical recovery of metals with deep eutectic solvents,” *Sustainable Chemistry*, vol. 1, no. 3, pp. 238–255, 2020.
- [61] B. Leimkuhler and C. Matthews, “Molecular dynamics,” *Interdisciplinary applied mathematics*, vol. 39, no. 1, 2015.
- [62] D. J. Price and C. L. Brooks III, “A modified tip3p water potential for simulation with ewald summation,” *The Journal of chemical physics*, vol. 121, no. 20, pp. 10096–10103, 2004.
- [63] S. O. Yesylevskyy, L. V. Schäfer, D. Sengupta, and S. J. Marrink, “Polarizable water model for the coarse-grained martini force field,” *PLoS computational biology*, vol. 6, no. 6, p. e1000810, 2010.
- [64] H. J. Berendsen, J. P. Postma, W. F. van Gunsteren, and J. Hermans, “Interaction models for water in relation to protein hydration,” in *Intermolecular forces: proceedings of the fourteenth Jerusalem symposium on quantum chemistry and biochemistry held in jerusalem, israel, april 13–16, 1981*, pp. 331–342, Springer, 1981.
- [65] M. A. González, “Force fields and molecular dynamics simulations,” *École thématique de la Société Française de la Neutronique*, vol. 12, pp. 169–200, 2011.
- [66] P. C. T. Souza, R. Alessandri, J. Barnoud, S. Thallmair, I. Faustino, F. Grünewald, I. Patmanidis, H. Abdizadeh, B. M. H. Bruininks, T. A. Wassenaar, P. C. Kroon, J. Melcr, V. Nieto, V. Corradi, H. M. Khan, J. Domański, M. Javanainen, H. Martinez-Seara, N. Reuter, R. B. Best, I. Vattulainen, L. Monticelli, X. Periole, D. P. Tieleman, A. H. de Vries, and S. J. Marrink *Nature Methods*, vol. 18, no. 4, pp. 382–388, 2021.

- [67] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, and D. A. Case, “Development and testing of a general amber force field,” *Journal of computational chemistry*, vol. 25, no. 9, pp. 1157–1174, 2004.
- [68] J. Huang, S. Rauscher, G. Nawrocki, T. Ran, M. Feig, B. L. de Groot, H. Grubmüller, and A. D. MacKerell *Nature Methods*, vol. 14, no. 1, pp. 71–73, 2017.
- [69] W. Damm, A. Frontera, J. Tirado-Rives, and W. L. Jorgensen, “Opls all-atom force field for carbohydrates,” *Journal of computational chemistry*, vol. 18, no. 16, pp. 1955–1970, 1997.
- [70] P. C. Souza, R. Alessandri, J. Barnoud, S. Thallmair, I. Faustino, F. Grünewald, I. Patmanidis, H. Abdizadeh, B. M. Bruininks, T. A. Wassenaar, *et al.*, “Martini 3: a general purpose force field for coarse-grained molecular dynamics,” *Nature methods*, vol. 18, no. 4, pp. 382–388, 2021.
- [71] A. T. Celebi, T. J. Vlugt, and O. A. Moulτος, “Thermal conductivity of aqueous solutions of reline, ethaline, and glyceline deep eutectic solvents; a molecular dynamics simulation study,” *Molecular Physics*, vol. 119, no. 19-20, p. e1876263, 2021.
- [72] F. Wang, J.-P. Becker, P. Cieplak, and F.-Y. Dupradeau, “Red python: Object oriented programming for amber force fields,” in *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, vol. 247, AMER CHEMICAL SOC 1155 16TH ST, NW, WASHINGTON, DC 20036 USA, 2014.
- [73] H.-J.-C. Berendsen, J.-R. Grigera, and T. P. Straatsma, “The missing term in effective pair potentials,” *Journal of Physical Chemistry*, vol. 91, no. 24, pp. 6269–6271, 1987.
- [74] A. T. Celebi, N. Dawass, O. A. Moulτος, and T. J. Vlugt, “How sensitive are physical properties of choline chloride–urea mixtures to composition changes: Molecular dynamics simulations and kirkwood–buff theory,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 154, no. 18, 2021.
- [75] J. G. Kirkwood and F. P. Buff, “The statistical mechanical theory of solutions. i,” *The Journal of chemical physics*, vol. 19, no. 6, pp. 774–777, 1951.
- [76] N. Dawass, P. Krüger, S. K. Schnell, J.-M. Simon, and T. J. Vlugt, “Kirkwood-buff integrals from molecular simulation,” *Fluid Phase Equilibria*, vol. 486, pp. 21–36, 2019.
- [77] H. Sun, Y. Li, X. Wu, and G. Li, “Theoretical study on the structures and properties of mixtures of urea and choline chloride,” *Journal of Molecular Modeling*, vol. 19, pp. 2433–2441, 2013.

- [78] P. Vainikka, S. Thallmair, P. C. T. Souza, and S. J. Marrink, “Martini 3 coarse-grained model for type iii deep eutectic solvents: Thermodynamic, structural, and extraction properties,” *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, vol. 9, no. 51, pp. 17338–17350, 2021.
- [79] R. Stefanovic, M. Ludwig, G. B. Webber, R. Atkin, and A. J. Page, “Nanostructure, hydrogen bonding and rheology in choline chloride deep eutectic solvents as a function of the hydrogen bond donor,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 19, no. 4, pp. 3297–3306, 2017.
- [80] E. O. Fetisov, D. B. Harwood, I.-F. W. Kuo, S. E. Warrag, M. C. Kroon, C. J. Peters, and J. I. Siepmann, “First-principles molecular dynamics study of a deep eutectic solvent: choline chloride/urea and its mixture with water,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 122, no. 3, pp. 1245–1254, 2018.
- [81] S. Jo, T. Kim, V. G. Iyer, and W. Im, “Charmm-gui: a web-based graphical user interface for charmm,” *Journal of computational chemistry*, vol. 29, no. 11, pp. 1859–1865, 2008.
- [82] S. Kim, J. Lee, S. Jo, C. L. Brooks III, H. S. Lee, and W. Im, “Charmm-gui ligand reader and modeler for charmm force field generation of small molecules,” 2017.
- [83] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, “Gaussian16 Revision C.01,” 2016. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [84] E. Vanquelef, S. Simon, G. Marquant, E. Garcia, G. Klimerak, J. C. Delepine, P. Cieplak, and F.-Y. Dupradeau, “Red server: a web service for deriving resp and esp charges and building force field libraries for new molecules and molecular fragments,” *Nucleic acids research*, vol. 39, no. suppl_2, pp. W511–W517, 2011.
- [85] F.-Y. Dupradeau, A. Pigache, T. Zaffran, C. Savineau, R. Lelong, N. Grivel, D. Lelong, W. Rosanski, and P. Cieplak, “The red. tools: Advances in resp and esp charge

- derivation and force field library building,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 12, no. 28, pp. 7821–7839, 2010.
- [86] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. Cornell, and P. A. Kollman, “A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the resp model,” *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 97, no. 40, pp. 10269–10280, 1993.
- [87] G. García, M. Atilhan, and S. Aparicio, “The impact of charges in force field parameterization for molecular dynamics simulations of deep eutectic solvents,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 211, pp. 506–514, 2015.
- [88] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess, and E. Lindahl, “Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers,” *SoftwareX*, vol. 1, pp. 19–25, 2015.
- [89] J. Huang and A. D. MacKerell Jr, “Charmm36 all-atom additive protein force field: Validation based on comparison to nmr data,” *Journal of computational chemistry*, vol. 34, no. 25, pp. 2135–2145, 2013.
- [90] J. C. Meza, “Steepest descent,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, vol. 2, no. 6, pp. 719–722, 2010.
- [91] H. Grubmüller, H. Heller, A. Windemuth, and K. Schulten, “Generalized verlet algorithm for efficient molecular dynamics simulations with long-range interactions,” *Molecular Simulation*, vol. 6, no. 1-3, pp. 121–142, 1991.
- [92] U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz, T. Darden, H. Lee, and L. G. Pedersen, “A smooth particle mesh ewald method,” *The Journal of chemical physics*, vol. 103, no. 19, pp. 8577–8593, 1995.
- [93] H. J. Berendsen, J. v. Postma, W. F. Van Gunsteren, A. DiNola, and J. R. Haak, “Molecular dynamics with coupling to an external bath,” *The Journal of chemical physics*, vol. 81, no. 8, pp. 3684–3690, 1984.
- [94] D. Mukherji, T. E. de Oliveira, C. Ruscher, and J. Rottler, “Thermodynamics, morphology, mechanics, and thermal transport of pmma-pla blends,” *Physical Review Materials*, vol. 6, no. 2, p. 025606, 2022.
- [95] P. Turner, “Grace home, xmgrace,” 2005.
- [96] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “Vmd: visual molecular dynamics,” *Journal of molecular graphics*, vol. 14, no. 1, pp. 33–38, 1996.