

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO DO POTENCIAL ELETROSTÁTICO E DA
TERMODINÂMICA DE AGREGAÇÃO DE SURFACTANTES POR
SIMULAÇÕES DE DINÂMICA MOLECULAR**

Kalil Bernardino†

Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de DOUTOR EM
CIÊNCIAS, área de concentração: FÍSICO-
QUÍMICA

Orientador: Prof. Dr. André Farias de Moura

† Bolsista CNPq

SÃO CARLOS - SP
2018



Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Kalil Bernardino, realizada em 13/03/2018:

Prof. Dr. Andre Farias de Moura
UFSCar

Prof. Dr. Mauro Carlos Costa Ribeiro
USP

Prof. Dr. Osvaldo Novais de Oliveira Junior
USP

Prof. Dr. Jose Pedro Rino
UFSCar

Prof. Dr. Emerson Rodrigues de Camargo
UFSCar

"A educação  a ferramenta mais poderosa que podemos usar para mudar o mundo."
Mandela, Nelson

Agradecimentos

Aos meus pais, Adalberto Bernardino e Matilde Paschoal Bernardino, por todo o apoio e todo o amor, aos meus falecidos avós, Yolanda Bordin Bernardino e Francisco Bernardino Filho que sempre me incentivaram, à minha namorada, Adriana Yumi Iwata, por todo o carinho e companheirismo, e a toda a minha família.

Ao Prof. Dr. André Farias de Moura pela excelente orientação e a todos os colegas do Laboratório de Química Teórica pelas constantes discussões que enriqueceram tanto esse projeto quanto meu conhecimento geral.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado (processo 140835/2014-8) e recursos fornecidos, à CAPES pela bolsa de doutorado sanduíche no exterior (PDSE processo 88881.135082/2016-01), ao Prof. Dr. Nicholas Kotov pela orientação no exterior, ao Dr. Luiz Fernando Gorup e à Patrícia Santos de Oliveira pela ajuda durante a instalação nos Estados Unidos e à Susan Okolski pela excelente hospedagem.

Agradeço ainda ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFSCar, ao Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), pelo uso do supercomputador Santos Dumont, e à FAPESP pelo apoio financeiro (processos 2012/15147-4 e 2013/07296-2).

Lista de Abreviaturas

UFSCar Universidade Federal de São Carlos

cmc Concentração micelar crítica

SDS Sodium dodecyl-sulfate

DTAC Dodecyl-trimethyl-ammonium chloride

pmf Potential of mean force

NVT Número de partículas, volume e temperatura constantes

IUPAC International Union of Pure and Applied Chemistry

NpT Número de partículas, pressão e temperatura constantes

PME Particle Mesh Ewald

VMD Visual Molecular Dynamics

GROMACS Groningen Machine for Chemical Simulations

OPLS-AA Optimized Potentials for Liquid Simulations - All Atoms

RHF Restricted Hartee-Fock

SPC Simple point-charge

TIP3P Transferable intermolecular potential with 3 points

WHAM Weighted Histogram Analysis Method

Lista de tabelas

TABELA 1.1 – Dados calorimétricos para a variação de energia livre (G), entalpia (H), entropia (S) e capacidade calorífica (C_p) para a transferência de hidrocarbonetos do líquido puro para a água. Valores de G e H em kJ/mol e de S e C_p em $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	4
TABELA 3.1 – Cargas parciais e parâmetros de Lennard-Jones empregados para os átomos da cabeça e do primeiro grupo CH_2 do SDS e do DTAC. Entre parênteses são dadas as ligações químicas feitas pelo átomo em questão quando há mais de um do mesmo elemento.	14
TABELA 4.1 – Área de superfície acessível ao solvente em alguns pontos do potencial de força média (valores em nm^2).	30
TABELA 4.2 – Número médio de ligações de hidrogênio entre todas as moléculas de água no sistema em pontos selecionados do pmf.	32
TABELA 4.3 – Matriz Z com as coordenadas definidas no cálculo das ligações de hidrogênio. Os nomes dos átomos são dados na Figura 4.14. As variáveis em itálico correspondem a coordenadas internas de uma molécula de água e não foram usadas nos cálculos de entropia.	35
TABELA 4.4 – Número médio de ligações de hidrogênio de cada tipo, contribuição entrópica por ligação de hidrogênio e contribuição total para a energia livre para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm, sem incluir efeitos de correlação.	41
TABELA 4.5 – Número médio de ligações de hidrogênio de cada tipo, contribuição entrópica por ligação de hidrogênio e contribuição total para a energia livre para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm com efeitos de correlação. Valores de ΔS em $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ por ligação e $-T\Delta S$ em kJ/mol.	42

Lista de figuras

FIGURA 1.1 – Fórmulas estruturais de alguns surfactantes, de cima para baixo: Dodecil-sulfato de sódio (SDS), cloreto de trimetil-dodecil-amônio (DTAC) e octanoato de sódio.	1
FIGURA 3.1 – Representação gráfica das estruturas iniciais com as micelas de SDS (esquerda) e DTAC (direita) usadas nos cálculos de pmf. As moléculas de água não foram mostradas para melhor visualização. No caso do DTAC, as duas moléculas dissociadas e dois íons Cl^- foram excluídos para os cálculos de pmf.	12
FIGURA 3.2 – Representação gráfica da estrutura inicial (esquerda) e final (direita) do sistema empregado para o cálculo do potencial eletrostático da micela de SDS em equilíbrio com as monocamadas. A água é representada como uma superfície vermelha translúcida.	12
FIGURA 3.3 – Representação de uma estrutura da micela de SDS ao longo do pmf, com a molécula já dissociada, demonstrando o uso de condições periódicas de contorno. Os átomos dentro da caixa de simulação estão com coloração mais escura e as réplicas periódicas em duas das direções são mostradas em tons mais claros. As moléculas de água foram excluídas para melhor visualização.	15
FIGURA 4.1 – Potencial de força média com barras de erro para a remoção de um íon dodecil-sulfato ou trimetil-dodecil-amônio das micelas.	18
FIGURA 4.2 – Histogramas mostrando a amostragem para o SDS ao longo da coordenada de reação. Cada população corresponde a uma das janelas de amostragem.	18
FIGURA 4.3 – Representação de uma estrutura ao longo do pmf do DTAC mostrando moléculas dissociadas. A molécula que está sendo removida para o cálculo do pmf está destacada em vermelho.	19
FIGURA 4.4 – Distribuição radial de pares, $g(r)$, entre os átomos de enxofre do SDS e de nitrogênio do DTAC (esquerda) e entre os mesmos átomos e os respectivos contra-íons (direita).	21
FIGURA 4.5 – Variação do valor médio de componentes de energia de interação envolvendo a cabeça (esquerda) e a cauda (direita) do surfactante ao longo do potencial de força média. Todas as curvas foram deslocadas para apresentarem valor zero em $r = 5,0$ nm.	22
FIGURA 4.6 – Variação do valor médio de componentes de interação das caudas das moléculas restantes no agregado (esquerda) e estimativa da entalpia ao longo da coordenada de reação (direita).	23
FIGURA 4.7 – Contribuição da entropia de expansão sobre o pmf do SDS.	26
FIGURA 4.8 – Esquerda: Distribuição do ângulo de orientação da molécula que está sendo removida com relação ao centro de massas da micela para algumas regiões do pmf. Direita: Estrutura ilustrando o ângulo que define a orientação do surfactante com destaque para o triângulo retângulo de onde é obtida a relação entre a circunferência descrita pela precessão do vetor cabeça-cauda e o ângulo de orientação, denominado aqui como θ	27
FIGURA 4.9 – Contribuição para a energia livre resultante da entropia orientacional ao longo da coordenada de reação.	28

FIGURA 4.10 – Esquerda: Distribuição de probabilidade para o diedro terminal da cauda do dodecil-sulfato (destacado na estrutura mostrada) em alguns pontos selecionados do pmf. Direita: Contribuição entrópica por diedro ao longo da cadeia do dodecil-sulfato em alguns pontos selecionados do pmf. O diedro assinalado como 0 é o diedro O-C1-C2-C3 e o 9 é o diedro formado pelos últimos carbonos da cauda, representado no imagem à esquerda.	30
FIGURA 4.11 – Contribuição da entropia associada a torção dos diedros para a energia livre ao longo do pmf.	31
FIGURA 4.12 – Distribuição radial de pares do oxigênio da água ao redor do átomos de enxofre e carbono terminal do surfactante quando a molécula encontra-se dissociada em $r=5,0$ nm e distribuição radial de pares entre os átomos de oxigênio da água no líquido puro.	33
FIGURA 4.13 – Número de ligações de hidrogênio ao redor da cabeça (esquerda) e da cauda (direita) da molécula removida ao longo do pmf. As linhas horizontais pontilhadas correspondem ao mínimo do pmf.	33
FIGURA 4.14 – Representação de uma ligação de hidrogênio ao redor de um sítio de referência do soluto com os nomes usados na formação da matriz Z.	34
FIGURA 4.15 – Distribuições das variáveis internas das ligações de hidrogênio ao redor da cabeça do surfactante para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $J K^{-1} mol^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.	37
FIGURA 4.16 – Distribuições das variáveis referentes à localização e orientação das ligações de hidrogênio ao redor da cabeça do surfactante para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $J K^{-1} mol^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.	37
FIGURA 4.17 – Distribuições das variáveis internas das ligações de hidrogênio ao redor da cauda do surfactante para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $J K^{-1} mol^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.	40
FIGURA 4.18 – Distribuições das variáveis referentes à localização e orientação das ligações de hidrogênio ao redor da cauda do surfactante dissociado em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $J K^{-1} mol^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.	40

- FIGURA 4.19 – Distribuições simultâneas das variáveis distância sítio de referência - H e ângulo referência - H - Oa. Cima: primeira camada ao redor da cauda do surfactante dissociado em $r = 5,0$ nm, baixo: em água pura na mesma região ao redor do que seria a cauda do surfactante. Esquerda: probabilidades simultâneas calculadas, direita: probabilidade esperada na ausência de correlações. Na distribuição correlacionada ao redor do surfactante foi incluída uma representação de parte da primeira camada de solvatação da cauda destacando uma ligação de hidrogênio com ângulo e distância próximas ao máximo da distribuição (os hidrogênios da cauda foram removidos para melhor visualização). 43
- FIGURA 4.20 – Distribuições simultâneas das variáveis distância sítio de referência - H e ângulo referência - H - Oa. Cima: primeira camada ao redor da cabeça do surfactante dissociado em $r = 5,0$ nm, baixo: em água pura na mesma região ao redor do que seria a cabeça do surfactante. Esquerda: probabilidades simultâneas calculadas, direita: probabilidade esperada na ausência de correlações. Na distribuição correlacionada ao redor do surfactante foi incluída uma representação de parte da primeira camada de solvatação ao redor da cabeça correspondente à população de menor probabilidade. 44
- FIGURA 4.21 – Cima: Diferença de entropia por ligação de hidrogênio de cada tipo resultante da perturbação pela cabeça (esquerda) e pela cauda (direita). Baixo: Contribuições totais da entropia das ligações de hidrogênio ao redor da cabeça (esquerda) e da cauda (direita) para a energia livre ao longo da coordenada de reação com todas as curvas deslocadas para zero em $r = 5,0$ nm. As linhas cheias incluem efeitos de correlação entre variáveis descritas no texto e as pontilhadas não incluem correlações. 46
- FIGURA 4.22 – Potencial de força média para dissociação do dodecil-sulfato e as componentes calculadas. 47
- FIGURA 4.23 – Potencial de força média na região após a dissociação subtraída a entropia de expansão e ajuste com modelo de Debye-Hückel. 50
- FIGURA 4.24 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas do surfactante em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de -40 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas. 55
- FIGURA 4.25 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas dos contra-íons Na^+ em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de 40 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas. 56
- FIGURA 4.26 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas somada dos íons (dodecil-sulfato e Na^+) em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de 0 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas. 57

- FIGURA 4.27 – a-) Histogramas da energia de interação entre o dodecil-sulfato ou o metil-sulfato com o sódio nos sistemas estudados e representações extraídas da monocamada saturada demonstrando o dodecil-sulfato coordenado a diferentes quantidades de contra-íons. b-) Representação de 3 íons dodecil-sulfatos unidos por um cátion Na extraída da monocamada saturada. c-) e d-) Representações das pontes salinas formadas pelo surfactante e pelo sódio na monocamada saturada e na micela, respectivamente, ligações foram acrescentadas para mostrar contatos na primeira camada entre os átomos de Na e S. 59
- FIGURA 4.28 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas da água em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de 0 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas. 60
- FIGURA 4.29 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas total em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando o potencial eletrostático total em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de -0,25 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas. 61

Resumo

ESTUDO DO POTENCIAL ELETROSTÁTICO E DA TERMODINÂMICA DE AGREGAÇÃO DE SURFACTANTES POR SIMULAÇÕES DE DINÂMICA MOLECULAR. Devido ao seu caráter anfifílico, surfactantes tendem a se adsorver na superfície da água e, em concentrações superiores à concentração micelar crítica, formar agregados em solução com o objetivo de reduzir a área exposta de sua porção hidrofóbica à água. A termodinâmica de agregação de dois surfactantes iônicos (DTAC e SDS) em micelas foi estudada por simulações extensas de *umbrella sampling* com potenciais de interação clássicos, sendo obtidos os respectivos potenciais de força média para a coordenada de dissociação. Tal procedimento mostrou-se eficiente para o SDS, que forma micelas mais estáveis, porém ocorreram problemas para o DTAC, onde dissociações espontâneas geraram imprecisões no cálculo do centro de massas do agregado. Para o SDS, foi feita a decomposição do potencial de força média calculando explicitamente diversas componentes entálpicas e entrópicas ao longo da coordenada de reação para explicar as forças motrizes que resultam na energia livre de agregação. A entropia de expansão é dada por uma expressão analítica enquanto as componentes associadas à orientação do surfactante em relação ao agregado e a entropia de torção de diedros foram calculados por meio de distribuições de probabilidade. A entalpia e todas essas componentes entrópicas mostraram-se desfavoráveis à agregação, sendo a força motriz para a formação de micelas devido ao chamado efeito hidrofóbico, para a análise do qual é proposta uma metodologia nova, onde sua contribuição é calculada através da variação de entropia das ligações de hidrogênio nas duas primeiras camadas de solvatação do surfactante em comparação com as mesmas em água pura. Para isso, foi definido o número de variáveis necessárias para especificar completamente um dímero de água próximo a um sítio de referência do soluto e funções de probabilidade foram calculadas para cada uma dessas na simulação com o surfactante e em um referencial em água pura para determinar a variação de entropia por ligação de hidrogênio. O produto dessa pelo número médio de ligação perturbadas nas duas primeiras camadas de solvatação do soluto em cada ponto da coordenada de reação resulta em sua contribuição para o potencial de força média. As entropias foram calculadas tanto considerando essas variáveis como independentes quanto introduzindo efeitos de correlação, no primeiro caso as variações de entropia eram superestimadas enquanto no segundo obteve-se uma boa concordância com o valor de energia livre após ao somar as demais componentes calculadas. Tal metodologia permite não apenas confirmar as hipóteses comumente aceitas para a solvatação hidrofóbica como também explicar, em nível molecular, como se dá a reorganização da água próxima ao soluto hidrofóbico e quantificar sua contribuição para a energia livre de agregação. Foi calculado também o potencial eletrostático da micela de SDS na presença de monocamadas saturadas e insaturadas do mesmo surfactante e observou-se que a adsorção de contra-íons depende da geometria da interface, sendo mais favorável em interfaces planas dada a maior facilidade na formação de pontes salinas.

Abstract

STUDY OF THE ELECTROSTATIC POTENTIAL AND THE AGGREGATION THERMODYNAMICS OF SURFACTANTS BY MEANS OF MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS. Due to the amphiphilic character, the surfactants tend to be adsorbed at the water surface and, in concentrations larger than the critical micellar concentration, they self-assemble in solution with the purpose to reduce the exposed area of the hydrophobic portion to the water. The aggregation thermodynamics of two ionic surfactants (SDS and DTAC) into micelles was studied by means of extensive umbrella sampling simulations with classical force fields and the potential of mean force for the dissociation coordinate was obtained. This methodology was efficient for SDS, which forms more stable micelles, on the other hand, some problems happen for DTAC due to spontaneous dissociations yield inaccuracies in the calculation of the cluster's center of mass. The potential of mean force obtained for SDS was decomposed by means of the explicit calculation of several enthalpic and entropic components, throughout the dissociation coordinate, in order to explain the driving forces that result in the aggregation free energy. The expansion entropy is given by an analytical expression while the components associated with the orientation of the surfactant in relation to micelle center of mass and the entropy of torsion of dihedrals were calculated by means of probability distributions. Enthalpy and all those entropic components were found to be unfavorable to the aggregation and the driving force for the micelle formation is due to the so-called hydrophobic effect, for the analysis of which a new methodology is proposed, where its contribution is calculated through the entropy variation of the hydrogen bonds in the first two solvation shells of the surfactant in comparison to the same in pure water. In order to obtain the contribution of the hydrophobic effect, was defined the number of variables needed to fully specify a water dimer close to a reference site of the solute and the probability distribution was calculated for each one of those variables in both the simulation with the surfactant and in a referential in pure water to determine the entropy variation per hydrogen bond. The product of the entropy variation per bond by the average number of hydrogen bonds in the first two solvation layers of the solute in each point of the reaction coordinate results in its contribution for the potential of mean force. The entropies were calculated considering both the variables as independent as well as introducing correlation effects between them, in the first case the entropy changes were overestimated while in the second one a good agreement was obtained with the aggregation free energy after adding the rest of calculated components. This methodology allows not only to confirm the hypotheses commonly accepted for hydrophobic solvation, but also to explain, at the molecular level, how the reorganization of water take place near the hydrophobic solute and quantifies its contribution to the energy free of aggregation. The electrostatic potential of the SDS micelle in the presence of both saturated and unsaturated interfaces of the same surfactant were calculated also and was observed that the adsorption of the counter-ions depends on the interface geometry, being more favorable at the flat interfaces due to the greater facility to establish ionic bridges.

Sumário

1 – Introdução	1
1.1 – Surfactantes	1
1.2 – Efeito Hidrofóbico	3
2 – Objetivos	8
3 – Metodologia	9
3.1 – Fundamentos de simulações de dinâmica molecular	9
3.2 – Sistemas modelo	11
3.3 – Parâmetros, condições de simulação e softwares e hardware utilizados	13
3.4 – Cálculo dos potenciais de força média	14
4 – Resultados e discussões	17
4.1 – Potencial de Força Média	17
4.1.1 – Contribuições entálpicas	21
4.1.2 – Entropia de expansão	24
4.1.3 – Entropia orientacional do surfactante	26
4.1.4 – Entropia de torção de diedros	29
4.1.5 – Entropia do efeito hidrofóbico	31
4.1.6 – Resumo das componentes	46
4.1.7 – Comportamento em longas distâncias e modelo de Debye-Hückel	49
4.1.8 – Considerações sobre a metodologia empregada	51
4.2 – Potencial eletrostático e partição de contra-íons	53
4.2.1 – Contribuições do surfactante e contra-íons	54
4.2.2 – Contribuição da água e potencial resultante	58
5 – Conclusões	63
Referências bibliográficas	65

1 – Introdução

1.1 – Surfactantes

Surfactantes são moléculas de caráter anfifílico, apresentando uma cabeça que interage fortemente com a água e uma cauda que interage de modo desfavorável.¹⁻³ A cabeça do surfactante pode ser um grupo carregado, como sulfato, sulfonato, carboxilato ou amônio, zwitteriônico, como as sulfobetáínas e fosfatidilcolina, ou ainda a junção de vários grupos polares, como polióxido de etileno ou resíduos de açúcares. A cauda, ou as caudas, para surfactantes que apresentem mais de uma como a fosfatidilcolina, são normalmente cadeias de hidrocarboneto, saturadas ou insaturadas. Na Figura 1.1 são dadas as estruturas dos dois surfactantes com os quais trabalhamos nessa tese, o dodecil-sulfato de sódio (SDS, do inglês *sodium dodecyl-sulfate*) e cloreto de trimetil-dodecil-amônio (DTAC, do inglês *dodecyl-trimethyl-ammonium chloride*), ambos contendo cadeias de 12 carbonos e cabeças carregadas, e também do octanoato de sódio, usado em trabalhos anteriores de nosso grupo.⁴⁻⁷

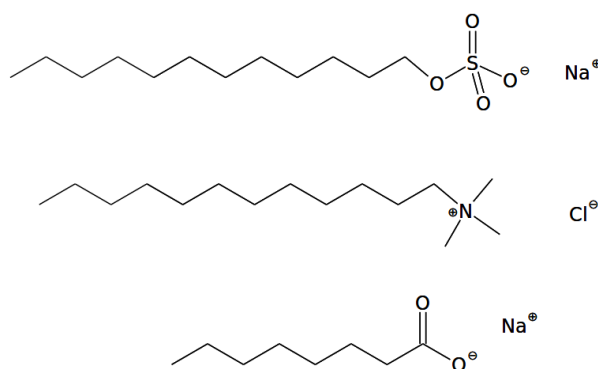


FIGURA 1.1 – Fórmulas estruturais de alguns surfactantes, de cima para baixo: Dodecil-sulfato de sódio (SDS), cloreto de trimetil-dodecil-amônio (DTAC) e octanoato de sódio.

Diversas propriedades dos surfactantes surgem devido à anisotropia de interações com a água e disso resultam o interesse aplicado e teórico sobre os mesmos. Devido à tendência de evitar o contato da cauda com a água, surfactantes tendem a se adsorver fortemente em sua superfície, com a cabeça apontando para a solução e a cauda para fora, ou em interfaces da água com superfícies ou líquidos hidrofóbicos. Como a tensão superficial da parte hidrofóbica é menor que a da água, esse processo resulta em redução da tensão superficial do líquido com o aumento da concentração do surfactante na interface até que a mesma esteja saturada.¹⁻³ Após a saturação da interface, o excedente de surfactante pode formar agregados no interior da solução, tais como micelas, onde as caudas apontam para o interior do agregado e as cabeças para fora, de modo a reduzir o contato das primeiras com a água (veja as estruturas na Figura 3.1, na seção de metodologia). O processo de formação de tais agregados é reversível, conforme foi demonstrado pela primeira vez em 1920 por McBain e Salmon.⁸

A forma e tamanho das micelas variam de acordo com a concentração e a estrutura do surfactante e também com a presença de sais e de outros solutos de caráter anfifílico que possam ser incorporados às mesmas.¹⁻³ Nos casos mais simples, elas formam estruturas aproximadamente esféricas, mas desvios consideráveis podem ocorrer, gerando, por exemplo, as chamadas *wormlike micelles* ou micelas gigantes.⁹ Dependendo do fator de empacotamento do surfactante, podem ainda ser formadas outras estruturas, como bicamadas planas, como as membranas celulares, vesículas, que são similares a uma bicamada mas ainda com tendência

a curvatura, gerando uma esfera com água no interior, ou micelas invertidas, onde gotículas de água, com nanômetros de tamanho, são revestidas pelo surfactante com as cadeias agora voltadas para uma fase hidrofóbica externa. A formação de tais estruturas é mais comum para surfactantes contendo mais de uma cauda.¹

Correlacionadas com a formação de micelas, o surfactante pode estabilizar emulsões e microemulsões, onde quantidades maiores de um líquido hidrofóbico formam nanogotas ou mesmo gotas em escala microscópica revestidas pelo surfactante, originando assim estruturas maiores que as micelas mais simples, sendo o leite um exemplo de emulsão natural. As emulsões não são estáveis termodinamicamente, ou seja, o surfactante apenas retarda o processo de coalescência do líquido hidrofóbico pois reduz a tensão interfacial com a água e, no caso de surfactantes carregados, gera uma repulsão entre as partículas devido à força resultante da sobreposição entre as dupla-camadas elétricas de ambas.²

A formação de micelas só ocorre após a saturação da superfície da água pelo surfactante, o que não significa que toda a superfície da água está recoberta: Conforme demonstrado por simulações computacionais, especialmente no caso de surfactantes iônicos, o recobrimento é não-uniforme na escala nanométrica, existindo ilhas de surfactante na superfície e áreas com a água ainda exposta.^{7,10} Desse modo, a variação da tensão superficial da água cessa ao ter início a formação de micelas, sendo essa uma das propriedades comumente empregadas para a determinação da concentração acima da qual ocorre a formação de micelas, denominada concentração micelar crítica (cmc).^{1,2} Acima da cmc, a adição de mais surfactante não altera significativamente a quantidade de monômeros dispersos em solução, ou seja, todo o surfactante adicional se agrega formando micelas. A cmc está relacionada aproximadamente com a energia livre de transferência de uma molécula da solução para a micela pela Equação 1.1, onde a cmc é expressa como fração molar do surfactante, μ_1^0 e μ_M^0 são os potenciais químicos padrão do surfactante como monômero e no agregado de tamanho M , k_B é a constante de Boltzmann e T a temperatura absoluta. A relação não é exata pois assume-se que todos os agregados possuem o mesmo tamanho M , enquanto na verdade há uma dispersão de tamanhos, e por serem usadas concentrações ao invés de atividades em sua dedução.¹ Note que quanto mais negativa for a energia livre de agregação, menor a cmc.

$$X_{cmc} \approx \exp \left[-\frac{(\mu_1^0 - \mu_M^0)}{k_B T} \right] = \exp \left[\frac{\Delta_{agr} G^0}{k_B T} \right] \quad (1.1)$$

A seguir, apresentaremos uma breve revisão de publicações envolvendo simulação de micelas ou da adsorção de surfactantes em interfaces e, na próxima seção, discutiremos sobre o efeito hidrofóbico, considerado a força motriz para a agregação de surfactantes.

Morrow *et al.*¹¹ estudaram por simulações de dinâmica molecular a influência do pH do meio sobre a estrutura de agregados formados por ácidos carboxílicos, demonstrando que na forma protonada (eletricamente neutra), formam-se estruturas similares a bicamadas enquanto a medida em que é desprotonado ocorre uma transição para micelas esféricas, sendo essa uma demonstração interessante do efeito da repulsão entre cabeças sobre a estrutura do agregado. de Moura e Freitas⁴ estudaram o efeito dos parâmetros de interação do contra-íon sódio sobre a estrutura de micelas de octanoato, demonstrando que os parâmetros OPLS-AA para o contra-íon induziam adsorção exagerada dos mesmos sobre a micela enquanto os parâmetros Aqvist apresentam resultados mais coerentes. de Moura *et al.*⁵ observaram também a agregação espontânea do octanoato de sódio em água pura e na presença de ureia, observando que em ambos os casos ela ocorre na escala de dezenas de nanosegundos, mas com a concentração de monômeros remanescentes em solução 3 vezes maior na presença de ureia. Rakitin *et al.*¹² compararam a adsorção de diferentes contra-íons em micelas de dodecil-sulfato com a adsorção dos mesmos com o íon metil-sulfato disperso e observaram que a agregação

do surfactante aumenta a associação de contra-íons. Mackerell¹³ analisou a estrutura do caroço hidrofóbico de micelas de SDS e constatou que a fluidez no interior da micela é menor do que em hidrocarbonetos líquidos de mesmo tamanho da cauda e Bruce *et al.*¹⁴ observaram que o coeficiente de difusão dos contra-íons sódio é menor próximo a superfície da micela em comparação com o *bulk*. Kawada *et al.*¹⁵ estudaram a cinética de formação de micelas de SDS, octaetilenoglicol-monododecil-éter e dodecano e observaram diferenças de comportamento para o SDS que atribuíram ao potencial eletrostático entre agregados. Mais específico sobre termodinâmica de agregação, Bernardino e de Moura⁶ e Chun *et al.*¹⁶ calcularam o potencial de força média para a dissociação do surfactante de micelas de octanoato de sódio e SDS, respectivamente, sendo que os primeiros usaram a metodologia de *umbrella sampling*, descrita na sessão 3.4 da presente tese, e avaliaram o efeito da temperatura, decompondo assim a variação de energia livre em suas componentes entálpica e entrópica. Por outro lado, Chun *et al.* usaram a metodologia de *steered molecular dynamics*, onde uma molécula é removida do agregado com velocidade constante e é medida a força necessária para manter essa velocidade, e analisaram, além do pmf do surfactante, a energia livre para penetração da água na micela.

A adsorção de surfactantes iônicos e não-iônicos na superfície da água foram comparadas por Shi *et al.*,¹⁰ que observaram que surfactantes iônicos tendem a formar ilhas na superfície da água deixando parte dessa exposta enquanto o recobrimento por surfactantes não-iônicos é mais homogêneo. A mesma tendência foi verificada em um estudo do nosso grupo para monocamadas de octanoato de sódio.⁷ Referente ao potencial eletrostático, existem diversos trabalhos de simulação calculando o mesmo para bicamadas,¹⁷⁻²⁰ porém, até onde sabemos, apenas nosso estudo de 2015⁷ e o Nguyen *et al.*²¹ calcularam o potencial eletrostático produzido por monocamadas de moléculas anfifílicas na interface água/vapor usando simulações de dinâmica molecular. Além disso, a observação simultânea de micelas e monocamadas em uma mesma simulação só foram reportadas por Shi *et al.*,²² que relataram a formação espontânea de micelas de SDS contendo tricloroetano dissolvido ao super-saturar com surfactante uma interface entre água e tricloroetano, e em nosso trabalho de 2015,⁷ no qual observamos, após a saturação da interface, formação espontânea de micelas de octanoato de sódio. Entretanto, naquela publicação, limitamos os cálculos de potencial eletrostático apenas para as concentrações de octanoato antes da formação dos agregados dado à não relaxação dos sistemas que formaram micelas, de modo que o cálculo do potencial eletrostático de um sistema contendo uma micela em equilíbrio com monocamadas e o estudo da partição de contra-íons apresentado aqui consistem em resultados inéditos.

1.2 – Efeito Hidrofóbico

Na maioria dos casos, a solubilidade é favorecida pela entropia devido ao aumento do número de configurações possíveis para o sistema após a mistura. A contribuição entálpica pode ser favorável, caso as interações soluto-solvente sejam mais fortes que as interações soluto-soluto e solvente-solvente, ou desfavorável caso contrário.²³ Nos casos mais simples, portanto, uma espécie química apresentaria baixa solubilidade apenas se a variação de entalpia para sua transferência da fase líquida pura para o interior do solvente for positiva e superior a contribuição $-T\Delta S$ resultante da entropia de mistura.

Entretanto, para a solubilização de moléculas apolares ou de baixa polaridade em água essa situação torna-se mais complexa. Solutos apolares, como hidrocarbonetos e gases nobres, apresentam baixas solubilidades em água e, em baixas temperaturas, a dissolução desses em água é acompanhada de uma redução ao invés de um ganho de entropia, além de considerável variação na capacidade calorífica.^{1,3,23-25} A Tabela 1.1 contém dados calorimétricos para a variação de energia livre, entalpia, entropia e capacidade calorífica para a transferência de

alguns hidrocarbonetos do líquido puro para a solução aquosa a 298 K.²⁵ Das moléculas apresentadas, apenas o benzeno possui entalpia de transferência desfavorável e essa é pequena perto do valor de ΔG^0 , desse modo, a explicação para a baixa solubilidade desses compostos em água deve-se à variação de entropia desfavorável. À aversão da água por solutos de baixa polaridade dá-se o nome de efeito hidrofóbico, sendo o processo de solvatação de uma molécula apolar em água chamado de solvatação hidrofóbica e a tendência de agregação de solutos hidrofóbicos em água é denominada interação hidrofóbica.^{3,23,24}

TABELA 1.1 – Dados calorimétricos para a variação de energia livre (G), entalpia (H), entropia (S) e capacidade calorífica (C_p) para a transferência de hidrocarbonetos do líquido puro para solução aquosa no limite de diluição infinita. Valores de G e H em kJ/mol e de S e C_p em J K⁻¹ mol⁻¹.²⁶

Hidrocarboneto	Fórmula	ΔG^0	ΔH^0	ΔS^0	ΔC_p^0
Pentano	C ₅ H ₁₂	28,62	-2,0	-102,7	400
Hexano	C ₆ H ₁₄	32,54	-0,0	-109,1	440
Ciclo-hexano	C ₆ H ₁₂	28,13	-0,1	-94,7	360
Benzeno	C ₆ H ₆	19,33	2,1	-57,8	225

As interações hidrofóbicas são importantes para uma série de fenômenos, entre os quais pode-se citar: agregação espontânea de moléculas anfifílicas formando micelas ou estruturas similares como vesículas, formação da estrutura tridimensional de proteínas, estabilidade de membranas biológicas e adsorção de moléculas apolares em superfícies hidrofóbicas a partir de solução aquosa.^{23,26}

Apesar de hoje ser bem aceito que a entropia desfavorável para a baixa solubilidade de moléculas orgânicas em água é a principal causa das interações hidrofóbicas e que a mesma deve-se principalmente à água, e não às interações intermoleculares entre as moléculas hidrofóbicas, a interpretação desse efeito em nível molecular e o quanto o mesmo contribui perto de outras interações para processos em sistemas complexos, tais como agregação de moléculas anfifílicas e natureza / desnaturação de proteínas, foram e ainda são temas de grande debate, como apontado na revisão recente de Djikaev e Ruckentein.²⁴ A seguir apresentaremos alguns dos principais resultados e modelos que contribuíram para o entendimento atual do efeito hidrofóbico.

Em 1920, McBain e Salmon⁸ atribuíram a estabilidade de agregados micelares à interação atrativa entre as caudas de hidrocarboneto e, em 1949, Debye²⁷ estimou a energia livre de formação das micelas com base na diferença de energia entre hidrocarbonetos líquidos e gasosos. Entretanto, como percebe-se pelos dados de entalpia na Tabela 1.1, apesar da interação entre as cadeias ou entre moléculas hidrofóbicas ser importante, ela não poderia explicar a origem do efeito hidrofóbico uma vez que as variações de entalpia são pequenas e até mesmo favoráveis à solubilização em alguns casos. Uma explicação distinta para o efeito hidrofóbico foi apresentada por Frank e Evans²⁸ em 1945: Eles atribuíram a redução de entropia que ocorre ao solubilizar um composto apolar em água à maior estruturação das ligações de hidrogênio da água ao redor do soluto a fim de evitar a quebra de ligações e usaram o termo *iceberg* para descrever a estrutura da água ao redor do soluto, uma vez que essa estaria mais organizada em analogia com o que ocorre ao solidificar. Desse modo, ao invés de interpretar o efeito hidrofóbico como resultante da atração entre moléculas de óleo, Frank e Evans o interpretaram como resultante da aversão da água pelas moléculas de óleo.

Em 1951, Pople propõe um modelo para explicar propriedades da água líquida onde considerou que as ligações de hidrogênio são deformadas em relação ao gelo para tentar

conservar o número de ligações apesar da maior densidade na fase líquida.²⁹ Uma das primeiras medidas experimentais capazes de mostrar que a rede de ligações de hidrogênio da água poderia ser distorcida para acomodar um soluto foi obtida em 1952, por meio da análise de raios X do hidrato cristalino formado pelo cloro, $\text{Cl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, no qual observou-se que a estrutura cristalina do gelo era distorcida para gerar espaço para a molécula de soluto ao invés de manter a mesma estrutura e deixar ligações de hidrogênio quebradas.^{3,30} Na fase líquida, apenas em 1997 foi obtida a primeira medida experimental da camada de hidratação de um átomo de criptônio usando espectroscopia de absorção raios X sobre uma solução aquosa de criptônio sobre pressões elevadas.³¹

A maior parte dos estudos experimentais sobre efeito hidrofóbico, entretanto, correspondem a medidas calorimétricas, como os de Gill e Wadsö,²⁶ cujos dados foram usados na Tabela 1, e de Widom *et al.*,³² que calcularam os potenciais termodinâmicos para a transferência de hidrocarbonetos gasosos para solução aquosa. Também por medidas calorimétricas, Kromberg³³ estimou as contribuições relativas da cavitação e da interação com o soluto para o efeito hidrofóbico, Solomov e Sedov³⁴ demonstraram que a contribuição entálpica de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos para a energia livre de solvatação é aproximadamente aditiva, e Li e Walker³⁵ desenvolveram um método para estudar a dependência da energia livre de hidratação com a temperatura e tamanho de polímeros hidrofóbicos, demonstrando que as funções termodinâmicas para a solvatação desses não correspondem à soma de seus monômeros pois parte da área acessível ao solvente do monômero torna-se impedida após a polimerização. Medos e Bester-Rogac³⁶ estudaram por titulação calorimétrica a agregação de carboxilatos de diferentes tamanhos formando micelas e concluíram que a entalpia é desfavorável à agregação em temperaturas inferiores a aproximadamente 320 K, sendo a força motriz para a agregação, portanto, entrópica, mas em temperaturas superiores a micelização se torna exotérmica. Todos esses estudos concordam que a entropia desfavorável é a principal causa do efeito hidrofóbico, porém, Matulis e Bloomfield³⁷ determinaram por titulação calorimétrica isotérmica que a separação de fase de alquil-aminas primárias com cadeias de tamanho em torno de 12 carbonos é motivada por entalpia, e não por entropia.

Com relação a modelos computacionais, diversos estudos foram publicados envolvendo modelagens realistas ou simplificadas para o estudo do efeito hidrofóbico. Lee *et al.*³⁸ demonstraram em 1984 que a estrutura da água próxima a uma superfície hidrofóbica plana é diferente de próxima a um soluto pequeno e, posteriormente, Southall e Dill³⁹ usaram um modelo de água bidimensional (chamado de modelo Mercedes-Benz pois consiste em um disco com 3 "braços" para realização das ligações de hidrogênio dispostos de modo idêntico ao logotipo dessa marca) para demonstrar que, enquanto a solvatação de solutos de tamanho similar ao de uma molécula de água é entrópica e deve-se à maior organização das ligações de hidrogênio a fim de evitar diminuição no número de ligações, a medida que o soluto torna-se mais volumoso existe a tendência do efeito da entropia diminuir ao passo que a entalpia torna-se desfavorável, devido a impossibilidade da água manter todas as suas ligações de hidrogênio. Os mesmos demonstraram que uma superfície plana é um limite desse comportamento, sendo equivalente a um soluto infinitamente grande, onde praticamente todas as moléculas de água em contato com a mesma apresentam pelo menos uma ligação quebrada e a penalidade associada à solvatação hidrofóbica torna-se, portanto, entálpica. Usando o mesmo modelo, Urbic *et al.*⁴⁰ estudaram o comportamento da água confinada entre interfaces planas.

Ashbaugh e Paulaitis,⁴¹ empregando modelos de água mais realistas, estimaram a entropia de solvatação de hidrocarbonetos pequenos (etano, propano e butano) por meio das correlações das moléculas de água com os átomos de carbono dos mesmos. Maiti *et al.*⁴² usaram a técnica de *umbrella sampling* para calcular o potencial de força média entre esferas rígidas em água e mostraram que a interação se torna mais intensa em temperaturas baixas. Paschek⁴³

comparou a organização da água ao redor de solutos de Lennard-Jones usando 5 modelos populares em simulações de dinâmica molecular. Lei e Leng⁴⁴ calcularam recentemente o potencial de força média para a aproximação de duas placas hidrofóbicas em água e observaram que há depleção do solvente em distâncias curtas.

Atualmente entende-se que o efeito hidrofóbico está diretamente relacionado com mudanças na rede de ligações de hidrogênio da água na presença de um soluto ou de uma superfície hidrofóbica. Próximo a uma superfície plana ou a um soluto muito volumoso, a quebra de ligações de hidrogênio é inevitável e há uma penalidade entálpica. Ao redor de um soluto pequeno, por outro lado, as moléculas de água se reorientam a fim de conservar o número de ligações de hidrogênio e disso resulta uma penalidade entrópica.

Como ilustração didática de tal efeito, no livro de Dill e Bromberg²³ é apresentado o seguinte exemplo: Ao redor de uma molécula de metano em solução, há em média 17 moléculas de água na primeira camada.⁴⁵ Supondo que a presença do soluto resulte em ligações de hidrogênio quebradas para metade das orientações possíveis da molécula na primeira camada e sejam portanto evitadas, a penalidade entrópica por ligação pode ser calculada pela entropia de Boltzmann (Equação 1.2, onde W_1 e W_2 são os números de orientações de cada molécula de água na presença e na ausência do soluto, respectivamente). A 300 K, essa estimativa simples para a perturbação de 17 moléculas de água resulta em uma variação de energia livre de 30 kJ/mol, consideravelmente maior que a energia térmica. Quando duas moléculas ou grupos hidrofóbicos entram em contato em solução, o número de moléculas de água em contato com os mesmos diminui, resultando então em ganho de entropia e diminuição de energia livre. Esse valor, entretanto, é apenas ilustrativo e não deve ser tomado como base para comparações quantitativas. Dada a simplicidade das hipóteses feitas, espera-se apenas que concorde com o sinal e a ordem de grandeza das variações encontradas.

$$\Delta S = k_B \ln \left(\frac{W_2}{W_1} \right) = k_B \ln \left(\frac{1}{2} \right) = -5,8 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \quad (1.2)$$

Para o estudo da termodinâmica de agregação de surfactantes, portanto, espera-se que o efeito hidrofóbico seja a componente mais importante na determinação da energia livre de agregação e uma discussão extensa a respeito dessa contribuição será apresentada na seção de resultados ao discutirmos o potencial de força média. Em um trabalho de nosso grupo publicado em 2013,⁶ calculamos o potencial de força média para extrair um íon octanoato ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2^-$) de sua micela em solução aquosa em diferentes temperaturas e separamos as contribuições da cabeça e da cauda por meio do cálculo da mesma coordenada de reação para um íon acetato como uma espécie representativa da cabeça do surfactante. Encontramos uma variação de energia livre a 300 K de aproximadamente -7 kJ/mol para a agregação, sendo que a cauda apresentou uma contribuição favorável à agregação de aproximadamente -16 kJ/mol oposta por uma contribuição desfavorável da cabeça de 9 kJ/mol. Com relação às contribuições entálpicas e entrópicas, encontramos valores positivos para ambas tanto para a cauda quanto para a cabeça, mas, enquanto para a cabeça a entalpia era superior ao termo $-T\Delta S$, o ganho de entropia durante a agregação mostrou-se dominante para a cauda, de acordo com as teorias vigentes sobre o efeito hidrofóbico. Como as caudas dos surfactantes usados nesse trabalho são maiores, esperamos contribuições ainda mais negativas dessa para a variação de energia livre do que as reportadas para o octanoato.

Na presente tese adotamos uma abordagem distinta: Por meio de cálculos ordens de grandeza mais extensos para a obtenção do potencial de força média, calculamos explicitamente diversas contribuições entálpicas e entrópicas utilizando distribuições de probabilidades obtidas das simulações e que demandam uma amostragem consideravelmente mais longa que a

própria metodologia de *umbrella sampling* para convergirem. Para a estimativa da contribuição do efeito hidrofóbico, um diferencial em relação ao método usado por Ashbaugh e Paulaitis⁴¹ é que usamos coordenadas intrínsecas às ligações de hidrogênio e sua orientação com relação ao soluto ao invés de correlações envolvendo apenas coordenadas de uma molécula de água. Em outras palavras, analisamos a entropia usando coordenadas de dímeros formados ao invés de moléculas individuais e também incluímos o efeito de moléculas de água da segunda camada de solvatação ao invés de analisar apenas a primeira.

2 – Objetivos

- Obter a energia livre de agregação de dois surfactantes, dodecil-sulfato de sódio (SDS) e cloreto de trimetil-dodecil-amônio (DTAC), através do cálculo do potencial de força média (pmf) usando a metodologia de *umbrella sampling* para remover o surfactante da respectiva micela.
- Comparar os dois surfactantes, analisando quais aspectos estruturais explicam as diferenças na energia livre de agregação.
- Calcular, ao longo da coordenada de reação, as componentes entálpicas e entrópicas que constituem a energia livre de agregação, com ênfase especial nas componentes associadas ao efeito hidrofóbico, e interpretá-las em termos de aspectos estruturais das micelas e da água.
- Calcular a densidade de cargas e o potencial eletrostático de um sistema contendo simultaneamente uma micela e monocamadas do mesmo surfactante na interface água/vapor.
- Verificar como se dá a partição de contra-íons entre interfaces de diferentes geometrias utilizando a micela esférica e a monocamada plana como sistemas modelo.

3 – Metodologia

3.1 – Fundamentos de simulações de dinâmica molecular

A termodinâmica estatística permite correlacionar as propriedades termodinâmicas macroscópicas de um sistema com sua estrutura no nível atômico. Enquanto um macroestado é caracterizado pelo conjunto de funções de estado macroscópicas, por exemplo, número de partículas, volume e temperatura, o microestado é caracterizado pela função de onda, ψ , dentro do formalismo da mecânica quântica, ou pelo conjunto de posições e momentos de todas as partículas no domínio da mecânica clássica. Note que as definições de macroestado e microestado não estão relacionadas com o tamanho do sistema propriamente dito, mas um microestado é um retrato instantâneo do sistema ao passo que o macroestado corresponde a um conjunto de microestados. A relação entre ambos se dá por meio da função de partição, dada na Equação 3.1 para o ensemble canônico (NVT constantes), onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta e E_i é a energia do estado i .^{23,46}

$$Q(N, V, T) = \sum_i \exp\left(-\frac{E_i}{k_B T}\right) \quad (3.1)$$

Conhecendo a função de partição, pode-se calcular todas as propriedades termodinâmicas do sistema, tais como a energia livre (Equação 3.2) e a entropia (Equação 3.3).^{23,46}

$$A = -k_B T \ln Q(N, V, T) \quad (3.2)$$

$$S = k_B \ln Q(N, V, T) + kT \left(\frac{\partial \ln Q(N, V, T)}{\partial T} \right)_{N, V} \quad (3.3)$$

O problema principal da mecânica estatística consiste então em determinar a função de partição para o sistema de interesse. Exceto em casos simplificados, como gases ideais e sólidos ideais, a função de partição não pode ser calculada analiticamente, então, temos que recorrer a métodos numéricos para explorar os microestados acessíveis ao sistema e, a partir desses, tentar extrair informações termodinâmicas. Sistemas líquidos encaixam-se nessa categoria, mesmo líquidos puros são complexos demais para tratamentos analíticos e precisam ser trabalhados com métodos numéricos como as simulações de dinâmica molecular.

Nas simulações de dinâmica molecular, partindo de um microestado inicial, com posições e velocidades conhecidas para todas as partículas do sistema, o potencial U atuante sobre cada partícula pode ser calculado. Idealmente, tal potencial deveria ser obtido de um cálculo quântico *ab initio*, entretanto, mesmo os cálculos quânticos mais simples, sem incluir efeitos de correlação eletrônica e com funções de bases pequenas, são inviáveis para sistemas contendo milhares de átomos e nos quais precisa-se amostrar um número muito elevado de microestados tais como os que foram estudados nesse trabalho. Uma alternativa é descrever o potencial U como funções parametrizadas, definidas pelo campo de força utilizado. Tais parâmetros podem ser provenientes de cálculos quânticos, de ajustes para reproduzir propriedades experimentais ou de alguma combinação de ambos. Usualmente, esse potencial é dividido em termos ligantes, envolvendo átomos que estejam separados por até 3 ligações químicas, e não-ligantes, esses envolvendo átomos presentes em moléculas distintas ou separados por mais do que 2 ou 3 ligações químicas (em alguns campos de força, como é o caso do usado aqui, aplicam-se os termos de potencial não-ligante reduzidos por um fator de escala para pares de átomos que estejam distantes por 3 ligações em adição aos termos ligantes).

No caso do campo de força utilizado, o OPLS-AA (*Optimized Potentials for Liquid Simulations - All Atoms*),⁴⁷ o potencial não-ligante é dado pela soma da interação eletrostática, devido às cargas atômicas parciais q entre o par de átomos considerado, e as interações de dispersão são descritas pelo potencial 6-12 de Lennard-Jones, que apresenta 2 parâmetros: ϵ , que corresponde à profundidade do poço de potencial, e σ , que é a distância em que a energia dada pelo potencial assume valores positivos. O parâmetro σ é, portanto, uma medida do tamanho dos átomos envolvidos, visto que, ao aproximá-los além dessa distância, a energia de interação torna-se maior do que se estivessem infinitamente separados (Equação 3.4, onde r_{ij} é a distância entre os dois átomos e ϵ_0 a permissividade do vácuo).

$$U_{ij}^{\text{não ligante}}(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.4)$$

Para os átomos que formam ligação covalente ou para os que definem um ângulo, a interação ligante é dada por um potencial harmônico com constante de força $k > 0$ (Equações 3.5 e 3.6, onde r_{ij}^{eq} e θ_{ijk}^{eq} são os valores de equilíbrio da distância e do ângulo de ligação).

$$U_{ij}^{\text{ligação}}(r_{ij}) = \frac{1}{2} k_{ij} (r_{ij} - r_{ij}^{eq})^2 \quad (3.5)$$

$$U_{ijk}^{\text{ângulo}}(\theta_{ijk}) = \frac{1}{2} k_{ijk} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^{eq})^2 \quad (3.6)$$

O potencial de torção de diedros, por sua vez, é dado pela função de Ryckaert-Bellemans (Equação 3.7), onde ϕ é o ângulo de diedro de acordo com a convenção da IUPAC segundo a qual o valor zero corresponde ao diedro eclipsado e as constantes C_n são os parâmetros do campo de força.

$$U_{ijkl}^{\text{diedro}}(\phi_{ijkl}) = \sum_{n=0}^{n=5} C_n (\cos(\phi - 180))^n \quad (3.7)$$

Uma vez calculadas todas as interações em um determinado instante da simulação, ou seja, para um determinado microestado, a força resultante sobre cada partícula é obtida pelo oposto do gradiente do potencial e essa por sua vez define a aceleração da partícula de acordo com a Segunda Lei de Newton (Equação 3.8, onde m_i é a massa da partícula, \vec{x}_i sua posição e t é o tempo).⁴⁸

$$\vec{F}_i = -\nabla U_i = m_i \left(\frac{\partial^2 \vec{x}_i}{\partial t^2} \right) \quad (3.8)$$

A soma da velocidade inicial com a integral da aceleração resulta na nova velocidade da partícula e a soma da posição com a integral da velocidade resulta em sua nova posição. Como essa integração é feita de modo numérico, é definido um passo de integração dt , sendo que quanto menor esse maior a precisão porém maior o custo computacional, visto que mais passos de simulação serão necessários para observar um mesmo fenômeno. Na prática, considera-se um bom compromisso para o passo de integração um valor de cerca de 1/10 da duração movimento de maior frequência presente no sistema. No caso de sistemas contendo ligações O-H, como qualquer simulação em fase aquosa, tal movimento é geralmente a vibração dessa ligação. Recalculando para cada novo microestado o potencial U e aplicando as equações 3.7 e 3.8, têm-se a chamada trajetória, o principal resultado da simulação de dinâmica molecular, que descreve a evolução do sistema ao longo do tempo. Por meio do conjunto de

microestados gerados, pode-se calcular correlações estruturais e funções termodinâmicas. Entretanto, mesmo as simulações de dinâmica molecular mais longas possíveis atualmente não são capazes de varrer totalmente o espaço de fases de sistemas complexos e metodologias especiais, como cálculos de potencial de força média (seção 3.4), precisam ser usadas para a obtenção de funções termodinâmicas.

3.2 – Sistemas modelo

Para calcular a energia livre de agregação dos surfactantes e suas componentes, foram feitos cálculos de potencial de força média para remover um íon dodecil-sulfato ou trimetil-dodecil-amônio das respectivas micelas. As estruturas iniciais das micelas foram geradas com o programa Packmol⁴⁹ para empacotar 60 moléculas do surfactante em uma estrutura esférica de modo que as cabeças apontem para fora. Em seguida foram adicionadas 42000 moléculas de água e 60 contra-íons (sódio para o SDS, cloreto para o DTAC) de modo a preencher uma caixa cúbica de aresta 10,95 nm para o SDS e 11,02 nm para o DTAC. Isso resulta em uma concentração de aproximadamente 75 mM para ambos os surfactantes. Os valores de cmc do SDS e do DTAC são, respectivamente, 8,1 e 19 mM,¹ de modo que ambos os surfactantes formam micelas na concentração trabalhada. A maior cmc do DTAC, de acordo com a Equação 1.1, indica que a energia livre de agregação desse deve ser menor que a do SDS.

Antes de realizar os cálculos para determinação do potencial de força média, que será apresentado em detalhes na seção 3.4, foram feitas simulações para relaxar os sistemas. Para isso, foi feita primeiro uma minimização de energia usando o algoritmo *steepest descent* seguida por uma simulação de dinâmica molecular de 150 ns. Na simulação de SDS, não houve dissociação de nenhuma molécula, mas na de DTAC houve a dissociação espontânea de duas moléculas, as estruturas finais obtidas para os dois surfactantes após a relaxação são dadas na Figura 3.1. A ocorrência de dissociações para o DTAC é um indicativo da menor estabilidade da micela formada por esse surfactante, o que foi confirmado pelos potenciais de força média (sessão 4.1). Essas duas estruturas foram usadas como ponto de partida para as simulações de *umbrella sampling* para a obtenção dos pmfs sendo que, no caso do DTAC, as duas moléculas que dissociaram na relaxação foram excluídas, juntamente com dois contra-íons cloreto. O total de átomos nas simulações para obtenção dos pmfs foi então 129060 para o SDS e 128958 para o DTAC. Além dessas simulações, para definir o estado de referência para o cálculo da entropia das ligações de hidrogênio, foi feita também uma simulação de água pura com 2650 moléculas e 100 ns de amostragem.

Para o estudo do potencial eletrostático e partição de contra-íons entre interfaces planas e esféricas, optou-se por estudar a micela de SDS em equilíbrio com monocamada saturada do mesmo surfactante na interface água/vapor. A estrutura inicial para esse sistema foi gerada centralizando na caixa de simulação a micela N=60 obtida da mesma simulação de relaxação para os cálculos de pmf (Figura 3.1, esquerda) e então expandindo a caixa na direção z de 10,84 para 17,00 nm, de modo a produzir duas interfaces água/vapor perpendiculares ao eixo z. Sobre cada uma dessas interfaces foi então posicionado um retículo quadrado de 18x18 íons dodecil-sulfato uniformemente espaçados com as cabeças apontando para a água. Uma quantidade de cátions sódio suficiente para neutralizar a carga do sistema foi acrescentada substituindo aleatoriamente moléculas de água da solução. A densidade superficial do surfactante é de 2,75 íons por nm², o que corresponde a uma interface saturada com o surfactante em concentrações próximas à cmc.⁵⁰ A estrutura inicial resultante é dada à esquerda da Figura 3.2 enquanto a estrutura final dessa simulação é dada à direita da mesma figura. Como pode-se perceber pela comparação entre as duas, o sódio disperso inicialmente migrou espontaneamente para as interfaces e para a superfície da micela mas ainda restam íons dispersos em solução, formando

dupla-camadas difusas para a micela e para os filmes interfaciais, e as monocamadas evoluíram para estruturas menos ordenadas. Ao todo, esse sistema possui 708 íons dodecil-sulfato, a mesma quantidade de contra-íons sódio e 41352 moléculas de água, totalizando 154500 átomos.

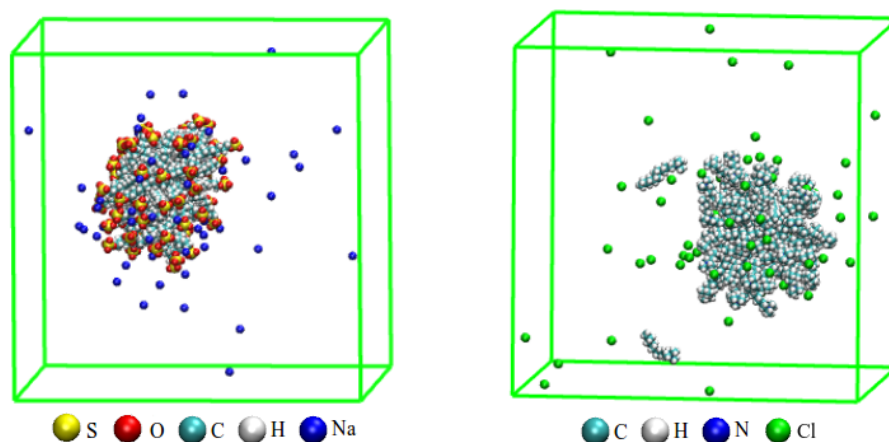


FIGURA 3.1 – Representação gráfica das estruturas iniciais com as micelas de SDS (esquerda) e DTAC (direita) usadas nos cálculos de pmf. As moléculas de água não foram mostradas para melhor visualização. No caso do DTAC, as duas moléculas dissociadas e dois íons Cl^- foram excluídos para os cálculos de pmf.

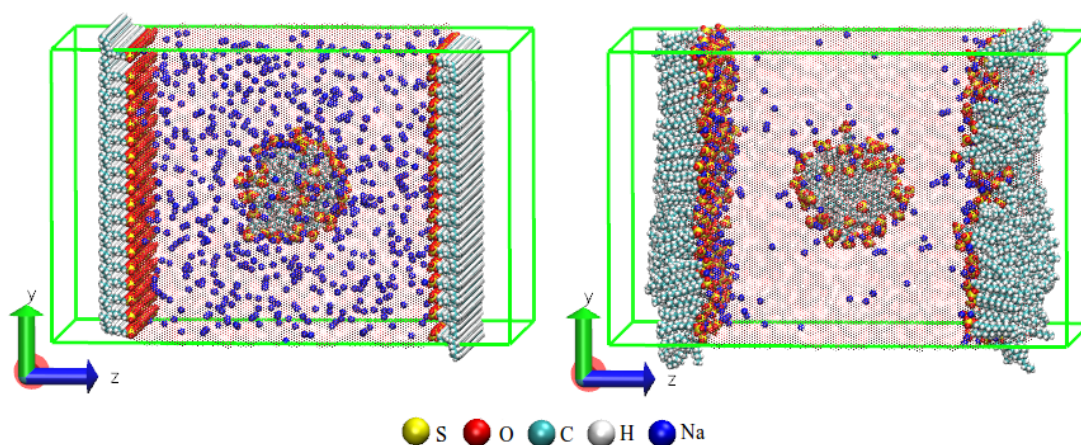


FIGURA 3.2 – Representação gráfica da estrutura inicial (esquerda) e final (direita) do sistema empregado para o cálculo do potencial eletrostático da micela de SDS em equilíbrio com as monocamadas. A água é representada como uma superfície vermelha translúcida.

Para avaliar o efeito da densidade de surfactante na interface sobre a partição de contra-íons, foi produzido outro sistema modelo reduzindo a concentração de surfactante nas duas interfaces para $1,74 \text{ íons/nm}^2$, deletando aleatoriamente 120 íons dodecil-sulfato de cada interface partindo da estrutura final do filme saturado e 240 contra-íons sódio, totalizando 144181 átomos no sistema. Essa densidade superficial de surfactante foi escolhida para gerar uma densidade de cargas proveniente do dodecil-sulfato nas interfaces planas similar à presente na superfície da micela, como será demonstrado na seção de resultados. Por fim, para avaliar os efeitos cooperativos envolvidos na adsorção de contra-íons, uma outra simulação foi realizada, também partindo da estrutura relaxada com a micela e os filmes saturados, mas transformando agora os 60 íons dodecil-sulfato da micela em íons metil-sulfato ($\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$), que apresenta os

mesmos potenciais de interação do dodecil-sulfato mas, sem uma cadeia hidrofóbica longa, não apresenta tendência à agregação formando micelas nem a adsorção na superfície da água, mas fica disperso no seio da solução, procedimento similar ao usado por Rakitin *et al.*¹² para estudar o efeito da agregação sobre a adsorção de contra-íons. Nessa simulação foram acrescentadas 509 moléculas de água adicionais para preencher o volume vazio produzido ao substituir a cauda de 12 carbonos do surfactante que formava a micela por grupos metila.

Nas simulações contendo a micela em equilíbrio com os filmes, o centro de massas da micela foi mantido fixo equidistante das duas interfaces. Tal procedimento foi necessário para produzir as superfícies e cortes transversais de densidade de carga e potencial eletrostático que serão mostrados. O tempo de simulação atingido para a micela na presença dos filmes saturados foi de 780 ns com 80 ns necessários para relaxação. Para a simulação com os filmes insaturados e a substituindo a micela pelo metil-sulfato, com partimos de uma estrutura já relaxada, os tempos de relaxação foram menores, sendo descartados 20 e 10 ns iniciais, respectivamente, de uma amostragem total de 120 e 40 ns.

3.3 – Parâmetros, condições de simulação e softwares e hardware utilizados

Todas as simulações foram realizadas com o pacote computacional Gromacs 5.1.0,⁵¹⁻⁵³ que também contém diversas ferramentas usadas em algumas das análises apresentadas aqui. Outras análises, como as distribuições apresentadas na seção sobre efeito hidrofóbico e os cortes e superfícies de densidade de cargas e potencial eletrostático, foram realizadas com programas desenvolvidos por mim em linguagem Python empregando a ferramenta mdtraj⁵⁴ para a leitura das trajetórias. O intervalo de integração usado em todas as simulações foi de 1,0 fs. As simulações envolvendo apenas as micelas em solução e a simulação de água pura usada como referencial nos cálculos de entropia de ligações de hidrogênio foram realizadas no ensemble NpT com a temperatura de 300 K acoplada com o algoritmo V-rescale,⁵⁵ com constante de tempo τ_T de 0,1 ps, e pressão de 1,0 bar mantida com o algoritmo de Berendsen⁵⁶ com constante de tempo τ_p de 1,0 ps. Nas simulações contendo as interfaces água-vácuo, foi usado o ensemble NVT sendo a mesma temperatura usada nas simulações das micelas mantida com o mesmo algoritmo. Note que o volume constante nesse segundo caso refere-se ao volume total da caixa de simulação, ou seja, os volumes da solução e da fase vapor podem flutuar, mas a soma dos dois é constante.

As interações não-ligantes foram descritas por um potencial coulômbico com raio de corte de 1,2 nm, com o método PME (*Particle Mesh Ewald*)⁵⁷ para introduzir correções de longo alcance, enquanto as forças de dispersão foram descritas pelo potencial de Lennard-Jones 6-12, também com raio de corte de 1,2 nm, e função *shift* para convergir suavemente para zero no raio de corte.

O campo de força usado para descrever as interações foi o OPLS-AA,⁴⁷ mas como não haviam parâmetros de interações não-ligantes para a cabeça de alquil-sulfato, as cargas parciais da cabeça e do primeiro grupo CH₂ foram obtidas de um cálculo quântico RHF/6-311G de um íon etil-sulfato por meio do método geodésico, conforme implementado no programa Firefly 7.1.G.^{58,59} Para as cargas de átomos equivalentes, ou seja, os 3 átomos de oxigênio ligados apenas ao enxofre e os 2 hidrogênios do grupo CH₂, pequenas diferenças obtidas no cálculo quântico foram eliminadas considerando a média aritmética dos valores obtidos. Os parâmetros de Lennard-Jones da cabeça de sulfato foram usados como os de espécies químicas similares presentes no campo de força. Os valores dos parâmetros não-ligantes dos átomos da cabeça e do primeiro CH₂ da cauda são dados na Tabela 3.1. Para os demais átomos da cauda, foram usados os parâmetros de alcano do campo de força sem nenhuma modificação. Para os contra-íons sódio foram usados os parâmetros Aqvist⁶⁰ e para a água foi usado o modelo

SPC flexível⁶¹ nas simulações dos cálculos de pmf das micelas enquanto nas simulações com as interfaces foi usado o modelo TIP3P.⁶² Testes realizados com o modelo SPC para os sistemas interfaciais não mostraram diferenças significativas na estrutura observada, mas, como as simulações mais longas para esse sistema foram feitas com o modelo TIP3P, serão reportados os resultados com esse modelo na seção sobre potencial eletrostático e partição de contra-íons.

TABELA 3.1 – Cargas parciais e parâmetros de Lennard-Jones empregados para os átomos da cabeça e do primeiro grupo CH₂ do SDS e do DTAC. Entre parênteses são dadas as ligações químicas feitas pelo átomo em questão quando há mais de um do mesmo elemento.

átomo SDS:	S	O (S- O)	O (S- O -C)	C (O- CH ₂)	H (O- CH ₂ -C)
carga (<i>e</i>):	1,284	-0,654	-0,459	0,017	0,060
σ (nm):	0,355	0,296	0,296	0,350	0,250
ϵ (kJ/mol):	1,0460	0,71128	0,71128	0,276144	0,125520
átomo DTAC:	N	C (N- CH ₃)	C (N- CH ₂ -C)	H (N- CH ₃)	H (N- CH ₂ -C)
carga (<i>e</i>):	-0,080	0,090	0,150	0,060	0,060
σ (nm):	0,325	0,350	0,350	0,250	0,250
ϵ (kJ/mol):	0,71128	0,276144	0,276144	0,125520	0,125520

Para minimizar efeitos de superfície, foram usadas em todas as simulações condições periódicas de contorno, o que é equivalente a presença de um número infinito de réplicas idênticas da caixa de simulação, como mostrado na Figura 3.3 para a micela de SDS onde as réplicas da caixa, mostrada em duas das 3 dimensões, estão representadas em tonalidades mais claras. Desse modo, apesar de ao olharmos para a caixa de simulação a micela aparentar estar partida ao meio, uma "metade" interage com a outra por meio das condições periódicas de contorno, de modo que não há descontinuidade no sistema. Sem o uso de condições periódicas, ao invés de simularmos uma micela no *bulk* da solução, o sistema tenderia à forma esférica para minimizar a área de superfície exposta e estaríamos simulando uma nanogota de água no vácuo, na qual a micela eventualmente iria se desfazer para que o surfactante migrasse para a interface água-vapor.

O programa VMD⁶³ 1.9.3 foi usado para a visualização da estrutura do sistema e para gerar as representações gráficas mostradas nesse trabalho. Os programas Grace 5.1.25 e Gnuplot 5.0 foram usados para gerar os gráficos unidimensionais e superfícies de funções bidimensionais, respectivamente.

Todas as simulações apresentadas nessa tese foram calculadas no supercomputador Santos Dumont (SDumont), localizado no Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), usando CPUs Intel Xeon E5-2695v2.

3.4 – Cálculo dos potenciais de força média

Em princípio, o potencial de força médio poderia ser obtidos da simulação de equilíbrio por meio da distribuição de valores $D(c)$ da coordenada de reação c desejada, que pode ser uma distância, um ângulo ou mesmo uma combinação de variáveis (Equação 3.9, onde k_B a constante de Boltzmann e T a temperatura absoluta). O problema é que, a menos que as diferenças de energia livre entre os diferentes pontos c seja pequena e não haja barreiras apreciáveis entre eles, dificilmente é obtida uma boa amostragem para todos os possíveis valores de c em uma simulação de equilíbrio. No caso específico da micela, como estamos interessados na energia livre de agregação, seria necessário observar os processos de agregação e dissociação ocorrendo centenas de vezes ao longo da simulação para que um valor reprodutível de energia

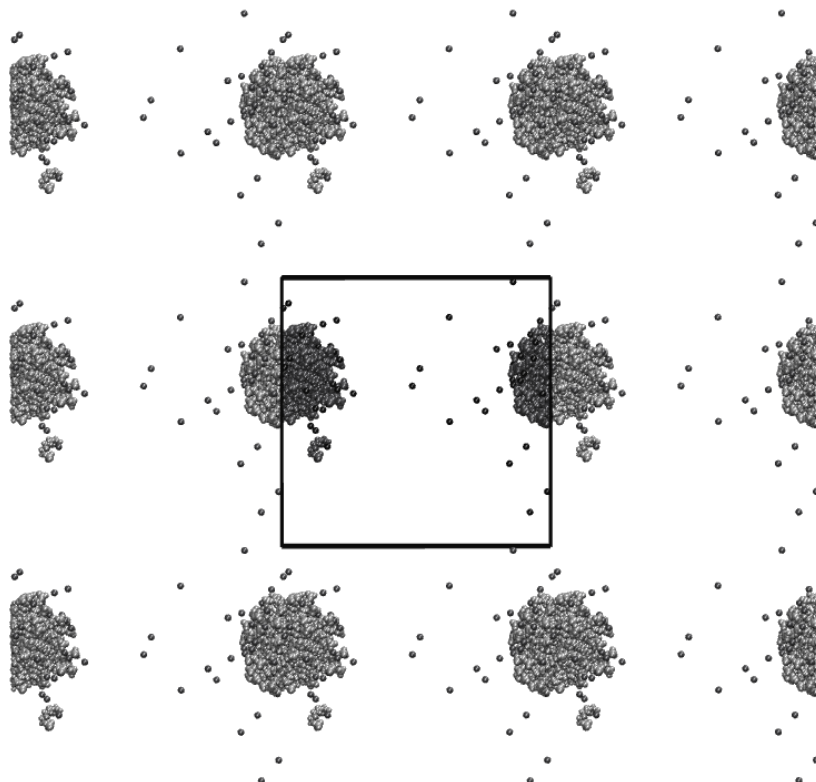


FIGURA 3.3 – Representação de uma estrutura da micela de SDS ao longo do pmf, com a molécula já dissociada, demonstrando o uso de condições periódicas de contorno. Os átomos dentro da caixa de simulação estão com coloração mais escura e as réplicas periódicas em duas das direções são mostradas em tons mais claros. As moléculas de água foram excluídas para melhor visualização.

livre fosse obtido, o que mesmo para surfactantes que geram micelas mais lábeis está muito além do possível com o poder computacional atual. A solução para esse problema consiste em usar potenciais externos para forçar processos lentos a ocorrerem de forma rápida o bastante para garantir uma boa amostragem dentro de um tempo de cálculo viável. Uma opção para isso seria forçar o movimento a ocorrer com uma velocidade constante, procedimento chamado de *steered molecular dynamics* que é equivalente a exercer, em cada instante, uma força contrária à aceleração da partícula.

$$pmf(c) = -k_B T \ln D(c) \quad (3.9)$$

Usamos a metodologia de *umbrella sampling* para o cálculo dos pmfs. Nessa metodologia, um potencial externo, chamado de *bias*, é aplicado sobre a coordenada de reação em função da qual pretende-se calcular o pmf a fim de controlar o movimento sobre essa coordenada. Desse modo, pode-se forçar o sistema a percorrer regiões do espaço de fases que apresentem baixa probabilidade de amostragem ou a superar barreiras energéticas que poderiam tornar o processo proibitivamente lento para a escala de tempo acessível em uma simulação de equilíbrio. O efeito do potencial externo aplicado sobre a energia livre é conhecido e pode ser subtraído do resultado obtido.⁶⁴

Ao invés de empregar apenas um potencial externo, entretanto, é mais usual selecionar uma função de potencial e fazer diversas simulações variando, por exemplo, a posição do mínimo desse potencial na coordenada de reação, de modo a garantir uma amostragem mais

eficiente do espaço de fases, e então combinar os resultados obtidos em cada simulação. Na presente tese, assim como foi feito em um estudo anterior para o octanoato de sódio,⁶ foi definida a coordenada de reação como a distância entre o centro de massas da micela, excluindo a molécula que pretende-se remover do cálculo desse, e o átomo de carbono 1 (o mais próximo da cabeça) do surfactante removido. Para controlar o movimento sobre a coordenada definida, foi empregado um potencial harmônico com constante de força $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ sobre a distância centro de massas da micela - carbono 1, e a posição do mínimo desse potencial foi variada entre várias janelas de simulação entre 1,10 nm e 5,10 nm em intervalos de 0,05 nm, totalizando 80 simulações correspondentes a cada posição do mínimo do potencial de *bias* para cada surfactante. Ao fixar o mínimo do potencial em uma determinada distância r_{pot} em uma dada simulação, a distância r entre o centro de massas do agregado e o carbono 1 pode flutuar próximo ao mínimo do potencial harmônico, ou seja, r pode variar próximo ao valor r_{pot} , sujeito simultaneamente às forças resultantes das interações intermoleculares e ao potencial de *bias* que restringe sua variação. Desse modo, realizando várias simulações com diferentes valores de r_{pot} , pode-se forçar que toda a coordenada de reação definida seja amostrada de modo aproximadamente homogêneo. Os resultados das várias simulações são então combinados pelo processo iterativo WHAM,⁶⁵⁻⁶⁷ conforme implementado no Gromacs, para obter o pmf.

As vantagens do *umbrella sampling* em comparação com o *steered molecular dynamics* são que a primeira é um processo reversível e a qualidade estatística dos resultados pode ser verificada qualitativamente com base na sobreposição das populações geradas nas diversas simulações e a homogeneidade da varredura da coordenada de reação, e, de modo quantitativo, através do método *bootstrap*.⁶⁸ Além disso, as trajetórias geradas na varredura do *umbrella sampling* podem ser facilmente estendidas *a posteriori* para melhorar a amostragem enquanto no caso do *steered molecular dynamics* é necessário realizar novas simulações para isso.

Cada uma das 80 janelas de amostragem teve duração de 42 ns, o que corresponde a um total de 3360 ns amostrados para cada um dos surfactantes no cálculo dos pmfs. Para as análises estruturais e cálculos de componentes apresentados ao longo do pmf ou em algum valor específico do mesmo, as várias trajetórias geradas ao longo do cálculo de *umbrella sampling* foram separadas e reagrupadas de acordo com o valor de r em cada instante de tempo. Apesar de r flutuar em torno r_0 em cada simulação, ela ainda pode apresentar variações de cerca de 0,25 nm em torno desse valor em cada trajetória resultante do *umbrella sampling* (Figura 4.2 na seção de resultados), desse modo, torna-se necessário reagrupar as frames das mesmas a fim de obter melhor precisão na análise das componentes estruturais. Escolheu-se separar as trajetórias de acordo com os valores de r em intervalos de 0,1 nm, desse modo, ao citarmos por exemplo $r = 5,0 \text{ nm}$, entenda-se “entre $r = 4,95$ e $r = 5,05 \text{ nm}$ ”. Tal separação e reagrupamento das *frames* geradas em diferentes trajetórias destrói a correlação temporal entre as mesmas, o que impede o cálculo de propriedades dependentes do tempo, mas, de acordo com a hipótese ergódica,⁴⁶ não afeta as propriedades termodinâmicas, que foram o foco principal do presente estudo.

4 – Resultados e discussões

4.1 – Potencial de Força Média

O potencial de força média (pmf, do inglês *potential of mean force*) corresponde a um corte no espaço de fases do sistema. Ao calcular a energia livre em função de uma ou mais variáveis, em cada ponto do pmf as mesmas estão fixas e a energia livre é calculada em função de todos os demais graus de liberdade do sistema. Desse modo, ao calcularmos o pmf de dissociação do surfactante considerando como coordenada de reação a distância r entre o centro de massas do agregado e o carbono 1 do surfactante, obtêm-se uma curva de energia livre em função de r onde cada ponto r_i corresponde a um ensemble de estruturas com r fixo e igual a r_i , com todas as demais coordenadas livres. Desse modo, a diferença entre os valores obtidos entre 2 pontos, por exemplo, $\text{pmf}(r_i) - \text{pmf}(r_j)$, corresponde à diferença de energia livre para levar o carbono 1 do surfactante que está sendo puxado da distância fixa r_j para a distância fixa r_i do centro de massas do agregado. Outra forma de interpretar o pmf, e o que dá origem ao seu nome, é que seu gradiente dá a força média atuante na coordenada de reação.^{23,46} Desse modo, se a derivada do pmf é negativa em um determinado ponto, significa que, na média, a partícula nessa posição sentirá uma força tendendo a movê-la na direção de maiores valores da coordenada considerada.

A Figura 4.1 contém os pmfs calculados para a remoção do dodecil-sulfato e do trimetil-dodecil-amônio de suas respectivas micelas com barras de erro estatístico calculado pelo método *bootstrap*,⁶⁸ e a Figura 4.2 mostra as distribuições obtidas em cada janela de amostragem para o SDS. Cada uma dessas distribuições corresponde a uma simulação de *umbrella sampling* que diferem entre si pela posição do mínimo do potencial harmônico. Conforme foi dito na metodologia, a vantagem em usar tal procedimento é que garante-se uma amostragem quase homogênea da coordenada de reação. Uma boa sobreposição entre essas populações, como observa-se na figura, é necessária para obter um pmf de qualidade. Os resultados obtidos em cada janela de amostragem mostrada na Figura 4.2 são combinados pelo método WHAM⁶⁵⁻⁶⁷ para gerar o pmf mostrado na Figura 4.1.

Em ambos os casos, as curvas foram deslocadas para que a energia livre fosse zero em $r = 5,00$ nm, de modo que o valor em qualquer ponto r_i seja a diferença de energia livre para trazer a molécula da maior distância considerada para r_i . Para os dois surfactantes, os pmfs apresentam mínimo na mesma posição. De acordo com a relação entre pmf e a força média, um ponto de mínimo corresponde a um valor da coordenada de reação em que a força média atuante sobre a molécula é nula, sendo portanto esse uma posição mais provável de encontrar a partícula de referência do que os pontos mais próximos. Como os mínimos globais ocorrem na mesma posição, a distância mais provável entre o carbono 1 e o centro de massas da micela é a mesma para os dois surfactantes, o que é esperado uma vez que apresentam caudas do mesmo tamanho.

Com relação à forma do potencial, no caso do SDS temos um único mínimo. Ao tentar, seja forçar o surfactante para o interior do agregado, seja removê-lo, ocorre um aumento da energia livre. No sentido da dissociação, após vencer a barreira para a remoção da micela, a energia livre decresce de modo lento e contínuo. Como veremos, esse decréscimo deve-se à repulsão eletrostática entre a micela e o surfactante removido e um termo do tipo de entropia de expansão. O valor obtido para a energia livre de agregação do SDS foi similar ao obtido por Chun *et al.*¹⁶ empregando simulações de *steered molecular dynamics*, onde a molécula é removida do centro do agregado com uma velocidade constante, porém, a forma do pmf obtido por eles é diferente devido principalmente a efeitos de irreversibilidade além de menor amostragem: Os resultados apresentados por eles não mostram o decréscimo de energia livre

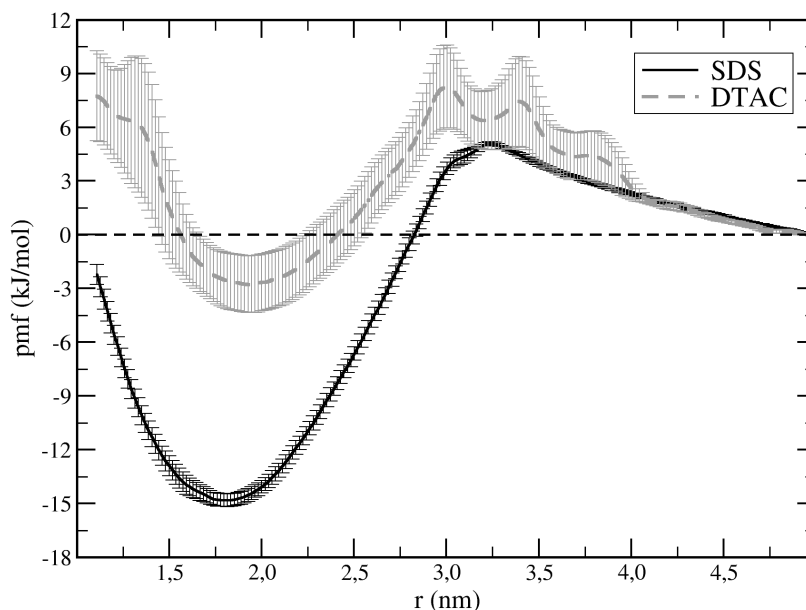


FIGURA 4.1 – Potencial de força média com barras de erro para a remoção de um íon dodecil-sulfato ou trimetil-dodecil-amônio das micelas.

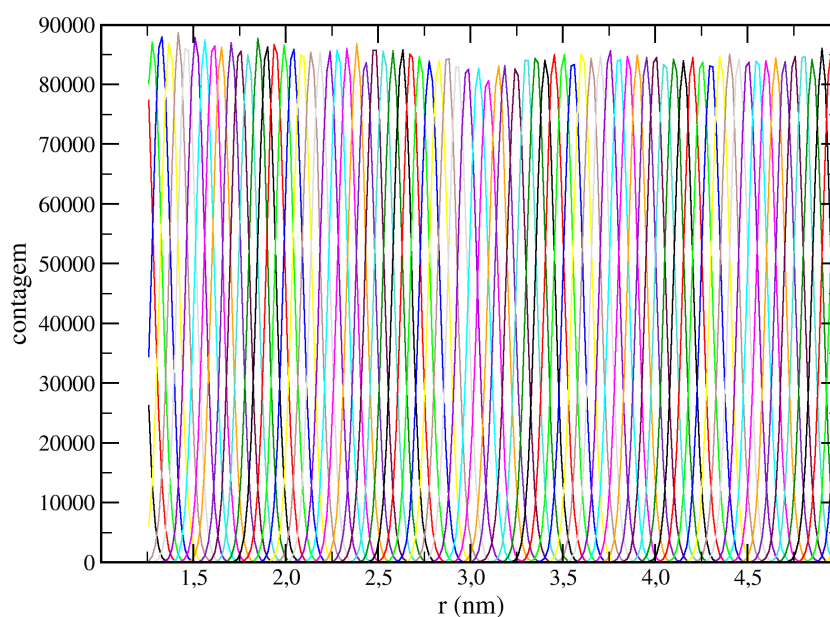


FIGURA 4.2 – Histogramas mostrando a amostragem para o SDS ao longo da coordenada de reação. Cada população corresponde a uma das janelas de amostragem.

após a dissociação, por exemplo. Além disso, há alguns problemas técnicos no trabalho de Chun *et al.* como ter cargas parciais diferentes nos 3 átomos de oxigênio da cabeça de sulfato que deveriam ser idênticos (apenas o oxigênio ligado ao carbono é distinto dos demais, Tabela 3.1). Para o DTAC, o perfil obtido é mais complexo, sendo observado dois mínimos secundários no sentido da dissociação e também uma mudança de comportamento em distâncias inferiores a 1,4 nm ao tentar forçar o surfactante para dentro do agregado. Além disso, as barras de erro estatístico são maiores para o DTAC do que para o SDS apesar das simulações serem igualmente

longas.

A complicação no caso do DTAC é que a micela é mais lábil que a de SDS. Além dos 2 monômeros que haviam dissociado na etapa de relaxação e que foram removidos do sistema, diversas outras dissociações espontâneas ocorreram ao longo das simulações de *umbrella sampling* (Figura 4.3). Em alguns pontos até 7 dos 57 íons trimetil-amônio que compõe a micela dissociaram espontaneamente (excluindo da conta aqui a molécula que foi puxada). Isso gera um problema grave: Uma vez que a coordenada é definida entre a posição do carbono 1 da molécula removida e o centro de massas do restante dos íons trimetil-amônio, todos os outros 57 são levados em conta no cálculo do centro de massas mesmo que não estejam mais presentes no agregado. Isso gera um problema com a própria coordenada de reação: r não é mais a distância exata entre o carbono 1 e o centro de massas da micela. Considerando a estrutura da Figura 4.3 como exemplo, observamos 4 moléculas dissociadas espontaneamente fora a que está sendo puxada (destacada em vermelho), e, nesse instante, todas elas apresentam valores para a coordenada z superiores ao centro da micela e isso implica que a posição considerada como o centro de massas do agregado está artificialmente deslocada para valores maiores de z , conseqüentemente, a distância r calculada é menor do que deveria ser considerando a posição da molécula puxada na imagem. Esse erro não pode ser corrigido *a posteriori*: Mesmo que recalculássemos o centro de massas do agregado frame a frame ignorando as moléculas dissociadas, o potencial harmônico que foi usado para forçar o movimento na coordenada de reação estava com o mínimo na posição errada. Assim, os mínimos secundários observados para o DTAC ocorreram pois a molécula ainda estava parcialmente dentro da micela, mas moléculas dissociadas movendo-se na direção oposta fizeram com que a coordenada r atingisse valores maiores, que seriam esperados para a molécula de referência já dissociada.

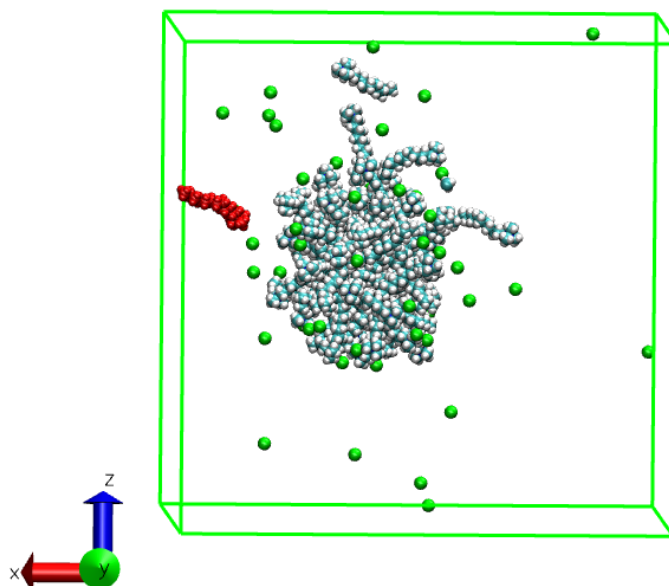


FIGURA 4.3 – Representação de uma estrutura ao longo do pmf do DTAC mostrando moléculas dissociadas. A molécula que está sendo removida para o cálculo do pmf está destacada em vermelho.

Uma solução para o caso do DTAC seria recalcular o potencial de força médio usando simulações mais curtas e combinar os resultados empregando a igualdade de Jarzynski.⁶⁹ Sendo as simulações mais curtas, a probabilidade de observar dissociações espontâneas seria menor e, caso ocorresse em algumas das réplicas, essas poderiam ser descartadas. Esse

procedimento foi usado por nosso grupo em um estudo anterior com micelas de octanoato de sódio,⁶ no qual, dada a cadeia mais curta do surfactante, a micela é ainda mais lábil que a de DTAC, mas para esse surfactante não esperávamos que ocorressem tantas dissociações e optamos por fazer um único cálculo de pmf usando simulações longas. No caso do SDS, ocorreram também dissociações espontâneas mas foram de apenas duas moléculas entre 59 e em uma única janela do pmf, de modo que o erro introduzido por esse fenômeno foi muito menor, mas, como veremos, ele foi capturado ao analisarmos as componentes de energia ao longo da coordenada de reação.

O mínimo mais raso para o pmf do DTAC comparado ao do SDS e as dissociações espontâneas mais frequentes no primeiro demonstram que a energia livre de agregação do DTAC é menor que a do SDS. Entretanto, dado o erro decorrente das dissociações espontâneas no cálculo para o DTAC, a interpretação quantitativa das componentes que constituem o pmf tornou-se inviável para esse surfactante, desse modo, focaremos apenas no SDS para o cálculo detalhado das diferentes contribuições para a energia livre de agregação nas seções seguintes. Apresentaremos aqui apenas uma breve comparação entre aspectos estruturais das duas micelas que explicam de modo qualitativo a menor estabilidade da micela de DTAC.

É um fato conhecido que o átomo de carbono mais próximo da cabeça contribui pouco para a estabilidade da micela uma vez que esse encontra-se exposto à água,³ mas no caso dos alquil-sulfatos, o átomo de oxigênio que faz a ligação com a cauda é diferente dos outros 3 e apresenta um caráter menos hidrofílico, tanto por apresentar uma carga parcial menos negativa (Tabela 3.1), reduzindo sua interação com a água comparativamente aos demais átomos, quanto por estar menos exposto ao solvente devido ao impedimento estérico do carbono 1. No caso de outros surfactantes, como os alquil-amônios e alquil-sulfonatos (cabeça de $-\text{SO}_3^-$ ao invés de $-\text{OSO}_3^-$ como nos alquil-sulfatos), o átomo central da cabeça está ligado diretamente à cauda enquanto nos alquil-sulfatos há esse átomo de oxigênio entre eles e a presença desse permite que o carbono 1 permaneça menos exposto ao solvente. Essa tendência pode ser verificada na simulação: Enquanto o carbono 1 do SDS na micela apresenta em média 6,5 moléculas de água em sua primeira camada de solvatação, para o DTAC esse mesmo valor é 7,7, confirmando que o carbono 1 do surfactante na micela de DTAC está mais exposto à água do que na de SDS. É conhecido experimentalmente que a concentração micelar crítica (cmc) dos alquil-sulfatos são similares às de outros tipos de surfactante com um grupo CH_2 a mais na cauda.⁷⁰ Isso justifica pelo menos parte da maior estabilidade da micela de dodecil-sulfato em comparação com a de dodecil-trimetil-amônio: Apesar de ambos terem cadeias de 12 carbonos, o SDS se comporta como se tivesse um carbono a mais.

Uma ferramenta útil para análises estruturais é a distribuição radial de pares, $g(r)$, definida entre duas partículas ou conjunto de partículas A e B pela razão entre a densidade de B em cascas esféricas de raio r centradas em cada partícula A pela densidade de B em uma casca esférica de raio infinito idealmente, mas, como os sistemas modelo são finitos, adota-se uma casca esférica com o maior raio possível dadas as dimensões do sistema (Equação 4.1). A Figura 4.4 contém as distribuições radiais de pares entre os átomos centrais das cabeças dos dois surfactantes (esquerda) e entre esses átomos e os respectivos contra-íons (direita), calculados na simulação usada para garantir a relaxação dos sistemas antes do início dos cálculos de *umbrella sampling*. A cabeça do DTAC é mais volumosa que a do SDS, devido aos grupos CH_3 serem maiores que os átomos de oxigênio, desse modo, o espaçamento entre cabeças vizinhas na micela de DTAC é maior, como é observado pelo primeiro pico mais distante na distribuição radial entre cabeças para o DTAC.

$$g_{AB}(r) = \frac{\rho_{AB}(r)}{\rho_{B,\infty}} \quad (4.1)$$

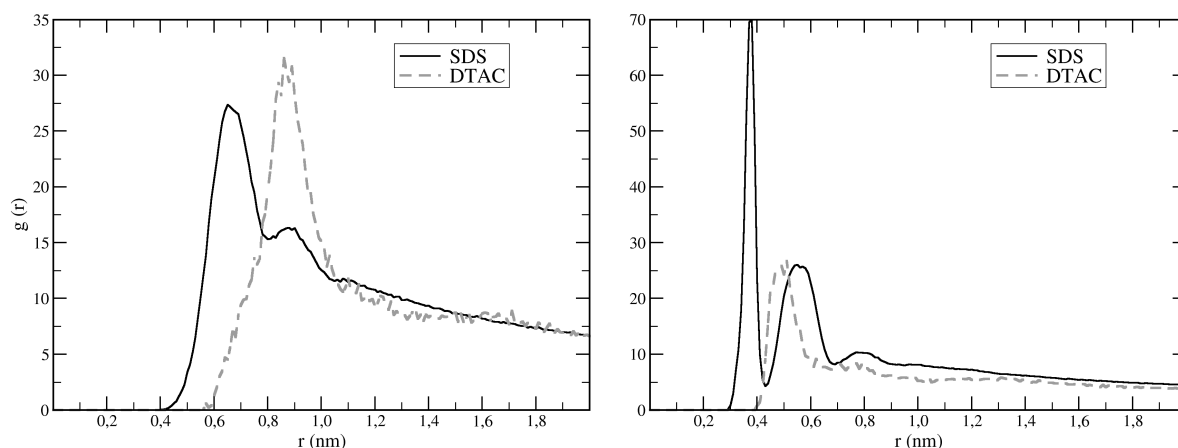


FIGURA 4.4 – Distribuição radial de pares, $g(r)$, entre os átomos de enxofre do SDS e de nitrogênio do DTAC (esquerda) e entre os mesmos átomos e os respectivos contra-íons (direita).

Uma consequência da cabeça mais volumosa do DTAC, juntamente com as cargas parciais menores (Tabela 3.1) e ao fato do seu contra-íon Cl^- também ser mais volumoso que o Na^+ , é sua interação mais fraca com os contra-íons. Como observa-se na Figura 4.4, a primeira camada de contra-íons ao redor do DTAC é mais parecida com a segunda camada ao redor do SDS, tanto em termos de posição quanto na densidade de íons. Como veremos na próxima seção, a variação da energia de interação cabeça-contra-íon ao longo da coordenada de reação contribuí para a estabilização da micela de SDS, assim, a interação menos favorável com os contra-íons pode também contribuir para a menor estabilidade da micela de DTAC. Uma evidência experimental do efeito da interação mais fraca com os contra-íons é que o tamanho das micelas formadas pelo DTAC sofrem pouco efeito da adição de sal, enquanto as micelas formadas pelo cloreto de dodecil-amônio ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NH}_3^+ \text{Cl}^-$), cuja cabeça é menos volumosa que a de SDS, apresentam variações de ordens de grandeza no número de agregação com incrementos de 0,1 M na concentração de NaCl .³

4.1.1 – Contribuições entálpicas

Nessa seção e nas próximas discutiremos diversas contribuições para a energia livre de agregação na micela de SDS, definida como a diferença entre o mínimo do pmf ($r = 1,8 \text{ nm}$) e o ponto mais distante na coordenada de reação ($r = 5,0 \text{ nm}$), o que resulta em $\Delta G = -14,6 \text{ kJ/mol}$ (Figura 4.1). Começaremos discutindo as contribuições entálpicas.

Por definição, a variação de entalpia, ΔH , é dada pela soma da variação de energia interna do sistema, ΔU , mais a variação de energia do conjunto sistema+vizinhança devido ao trabalho de expansão dada pelo termo pV (Equação 4.2). Entretanto, para um sistema condensado a pressão constante, as variações de volume são em geral pequenas e a variação de entalpia é aproximadamente igual à variação de energia interna. De fato, a diferença de valores do termo pV entre a posição do mínimo do pmf ($r = 1,8 \text{ nm}$) e seu ponto final ($r = 5,0 \text{ nm}$) é de apenas 0,003 kJ/mol, o que é ordens de grandeza menor do que a profundidade do pmf e também do que todas as demais contribuições que consideraremos, então, o erro em considerar a variação de entalpia igual à variação de energia interna é desprezível.

$$\Delta H = \Delta U + \Delta(pV) \quad (4.2)$$

Apesar de podermos calcular a variação da energia interna, ou energia total do

sistema, ao longo do pmf, essa apresenta flutuações maiores do que a profundidade do mesmo, da ordem de ± 20 kJ/mol entre pontos consecutivos após a completa dissociação, o que deve-se principalmente ao desvio padrão elevado na energia de interação entre as moléculas de água, que apresenta valor médio de $1,63 \cdot 10^6$ e desvio padrão de $1,4 \cdot 10^4$ kJ/mol para $r = 1,8$ nm. Apesar do desvio padrão ser da ordem de 1% do valor médio em cada distância, esse é duas ordens de grandeza maior do que a variação de energia livre ao longo do pmf. A amostragem já é longa o bastante para que as flutuações após a dissociação, onde não seriam esperadas diferenças significativas na energia média de interação água-água com o deslocamento do surfactante, sejam duas ordens de grandeza menores que o desvio padrão para cada distância, mas ainda assim são maiores que as variações de energia livre.

Apesar dessas flutuações na energia interna dificilmente afetarem o processo de dissociação, visto que está distribuída por todo o sistema, não é possível avaliar diretamente sua contribuição sem simulações mais longas. Desse modo, ao invés de considerarmos a variação de energia interna, selecionamos as componentes que apresentam variações sistemáticas ao longo do pmf e não apenas flutuações aleatórias. As primeiras contribuições consideradas são aquelas que envolvem diretamente a molécula que está sendo puxada (Figura 4.5), sendo que essas foram calculadas separadamente para a cabeça e para a cauda do surfactante e todas as componentes foram deslocadas para o valor zero em $r = 5,0$ nm, assim como foi feito com o pmf (Figura 4.1). Uma linha vertical pontilhada em 1,8 nm foi incluída em todas as componentes mostradas para indicar a localização do mínimo do pmf.

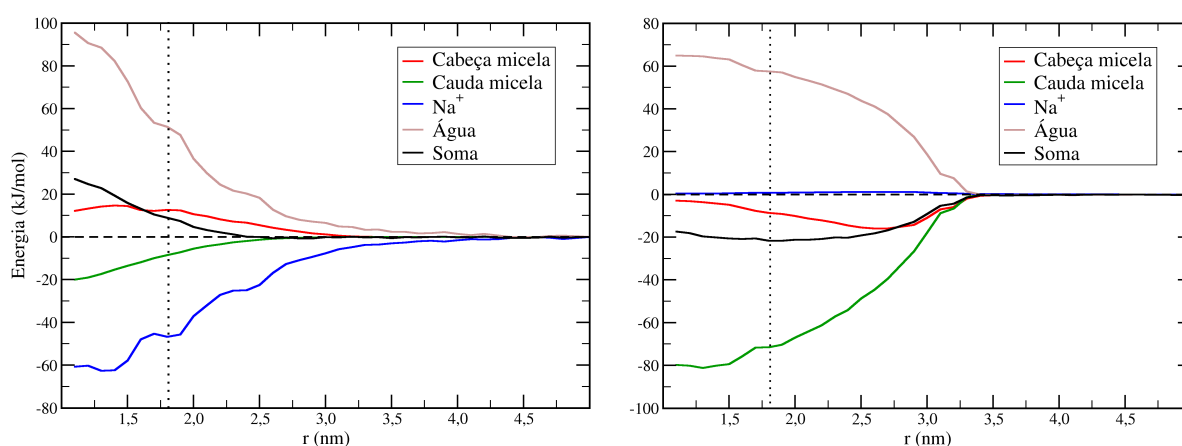


FIGURA 4.5 – Variação do valor médio de componentes de energia de interação envolvendo a cabeça (esquerda) e a cauda (direita) do surfactante ao longo do potencial de força média. Todas as curvas foram deslocadas para apresentarem valor zero em $r = 5,0$ nm.

Para a cabeça da molécula removida (esquerda da Figura 4.5), observa-se uma redução na energia de interação com as outras cabeças ao ser removida da micela, uma vez essa está sendo levada para longe de outras cabeças de mesma carga, e também uma redução na energia de interação com a água. Essa segunda deve-se a dois efeitos: Primeiro, ao sair da micela, o surfactante não sofre mais o efeito de volume excluído devido às demais moléculas no agregado, o que reduz a quantidade de moléculas de água não tanto na segunda camada, mas sim nas camadas de solvatação seguintes, e, segundo, ao deixar o agregado, o grau de agregação do sódio na primeira camada ao redor da cabeça é reduzido de 0,326, na posição do mínimo do pmf, para 0,004, de modo que a competição da água com o sódio para a coordenação na primeira camada da cabeça de sulfato cai significativamente. A variação da interação com o sódio reflete-se também na energia de interação desse com a cabeça da molécula removida, que apresenta variação similar porém oposta a da energia com a água, indicando ainda que é a redução da

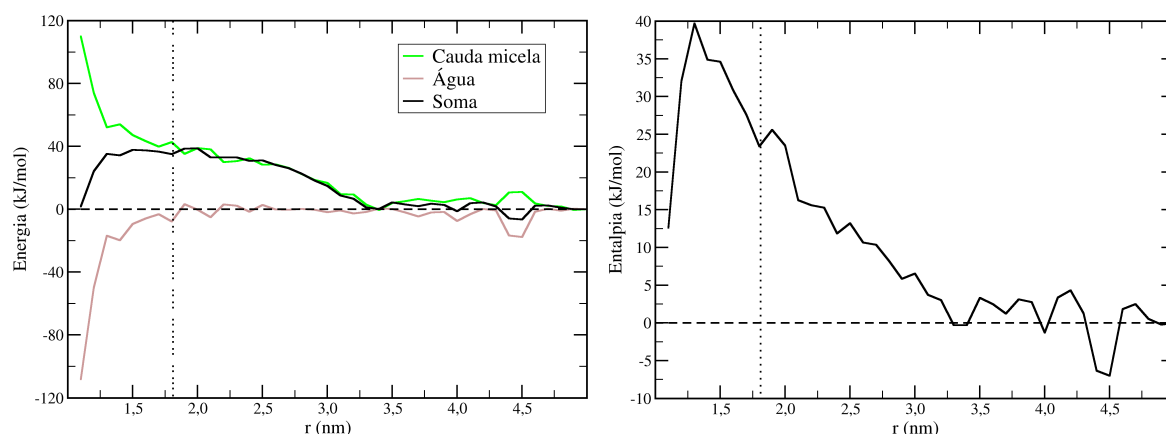


FIGURA 4.6 – Variação do valor médio de componentes de interação das caudas das moléculas restantes no agregado (esquerda) e estimativa da entalpia ao longo da coordenada de reação (direita).

agregação do sódio com a cabeça que gera a maior variação na energia cabeça-água, sendo o efeito do volume excluído mencionado secundário. Essa mudança no número de coordenação do sódio deve-se à efeitos cooperativos presentes na micela e esses serão discutidos em maiores detalhes na seção sobre potencial eletrostático e partição de contra-íons. Apesar de menor, existe também uma perda na interação de van der Waals da cabeça com as caudas das demais moléculas presentes no agregado durante a dissociação, gerando um aumento de energia. A soma de todas as componentes envolvendo a cabeça da molécula removida (curva preta) gera uma contribuição entálpica desfavorável à agregação de aproximadamente 10 kJ/mol.

Para a cauda do monômero removido (direita da Figura 4.5), a interação com o sódio é desprezível ao longo de toda a coordenada de reação. Para o processo de dissociação, há um ganho de interação entre a cauda e a água, mas esse não compensa a perda da energia de interação com as demais caudas, de modo que a cauda da molécula removida, em oposição à cabeça, apresenta uma contribuição entálpica favorável a agregação (curva preta) de cerca de -20 kJ/mol. Desse modo, a variação de entalpia sentida pela molécula ao ser levada do estado dissociado para o mínimo do pmf é de aproximadamente -10 kJ/mol, sendo favorável à agregação. Entretanto, essas componentes não encerram totalmente a variação de entalpia do sistema ao longo dos processos de associação ou dissociação. Ao ser removida, o volume que a cauda do surfactante ocupava é preenchido pelas outras caudas do agregado, ou seja, apesar das caudas restantes terem perdido a interação com a molécula dissociada, elas ganharam interação umas com as outras (esquerda da Figura 4.6). O mesmo raciocínio provavelmente se aplica para a energia entre as cabeças remanescentes, porém no sentido contrário visto que essa componente é repulsiva, mas infelizmente a energia entre as cabeças restantes apresentou oscilações grandes que mascaram qualquer tendência ao longo da coordenada e necessitaria de simulações mais longas para ser devidamente amostrada, mas as flutuações foram da ordem de ± 5 kJ/mol ao longo do pmf, significando que qualquer variação sistemática dessa que tenha sido mascarada pelo ruído deve ser inferior a esse valor.

Também é dada à esquerda da Figura 4.6 a variação da energia entre as caudas restantes no agregado e a água. Note que, entre o mínimo do pmf e seu fim, não há variação significativa dessa componente. Como as interações das caudas são essencialmente interações de van der Waals de curto alcance (apesar dos átomos da cauda também terem cargas parciais, essas são pequenas e os dipolos das ligações C-H se anulam em grande extensão, não havendo contribuições significativas de interações coulombicas para as caudas), elas variam principal-

mente com a área exposta, então, se a interação das demais caudas com a água não varia, isso indica que a área dessas exposta a água também não varia ao remover uma das moléculas. Esse resultado será importante para o cálculo da entropia do efeito hidrofóbico apresentado posteriormente. Há apenas duas regiões em que essa componente varia: Próximo a 4,5 nm, que foi o ponto em que ocorreram as dissociações espontâneas em uma das janelas do pmf que foram mencionadas antes, tornando as caudas dessas expostas ao solvente, e ao forçar o surfactante em direção ao centro da micela, o que resulta em um aumento da exposição das outras caudas à água e simultânea redução na interação entre as caudas.

Somando todas as componentes apresentadas, temos uma estimativa da variação de entalpia do sistema na direita da Figura 4.6. Apesar de para a molécula de referência a entalpia parecer ser favorável à agregação, ao incluir componentes envolvendo as demais moléculas da micela, essa se torna desfavorável por cerca de 25 kJ/mol. Em um estudo anterior do nosso grupo, onde a decomposição em entalpia e entropia foi obtida por meio da variação de energia livre em função da temperatura, observou-se para a micela de octanoato de sódio que a entalpia é desfavorável para a agregação,⁶ em concordância com os resultados apresentados para o SDS com simulações mais longas que permitiram estimar ainda a variação das componentes de energia ao longo da coordenada de reação. Comparações também podem ser feitas com o trabalho de titulação calorimétrica de Medos e Bester-Rogac,³⁶ que observaram que a entalpia em temperatura ambiente é desfavorável para a agregação de carboxilatos em água. Para o dodecanoato de sódio, por exemplo, encontraram ΔH de aproximadamente 10 kJ/mol a 298.15 K, não podemos esperar uma concordância quantitativa, visto que são surfactantes distintos, mas ambos demonstram a mesma tendência.

Entretanto, devemos tomar certa cautela, especialmente ao interpretar quantitativamente a variação de entalpia obtida, visto que algumas componentes energéticas não foram incluídas por causa das grandes flutuações que apresentam. Em especial, a energia de interação água-água apresenta flutuações de cerca de ± 20 kJ/mol, de modo que pode haver uma contribuição significativa dessa para a entalpia de agregação, mas nossa precisão não permite afirmar isso. Amostras mais longas seriam necessárias para quantificar tais contribuições. A precisão para obter a variação de energia livre usando a técnica de *umbrella sampling* é, portanto, maior do que a precisão para o cálculo das componentes entálpicas que produzem a mesma e isso deve-se a dois fatores: Primeiro, a frequência com que foram salvos os dados de força e distância para uso no cálculo de pmf é maior do que a frequência em que foram armazenadas as componentes de energia e coordenadas na trajetória, resultando em maior amostragem para a primeira, e, segundo, como foi dito, as flutuações energéticas devem-se, em sua maioria, a outros fenômenos tais como flutuações de tamanho do agregado, dissociação e associação de contra-íons e as próprias flutuações térmicas na estrutura do solvente, fenômenos que não estão diretamente envolvidos na, ou afetados pela, coordenada de dissociação estudada. Desse modo, a demanda por simulações muito longas para uma decomposição quantitativa da energia livre decorre da necessidade de filtrar flutuações energéticas, que envolvem dezenas de milhares de moléculas no sistema modelo, ao longo de um processo que consiste no movimento de uma única molécula com relação ao agregado.

4.1.2 – Entropia de expansão

Ao mover uma partícula em uma coordenada radial, existe uma contribuição entrópica que independe da presença de qualquer interação e está associada à variação do volume acessível ao restringir o movimento em cascas esféricas de tamanhos distintos centradas no sítio de referência. Considerando que o zero do pmf seja definido em uma distância r_0 , nesse ponto do pmf a partícula de referência está restrita a uma casca esférica de volume infinitesimal

$4\pi r_0^2 dr$. Em outro ponto do pmf, com uma distância r , a mesma estará restrita a outra casca esférica agora de volume $4\pi r^2 dr$. Se $r > r_0$, há um ganho de entropia associado ao aumento de volume da casca esférica sobre a qual a partícula se move na posição r em relação a r_0 e, de modo equivalente, há uma perda de entropia se $r < r_0$. Como essa contribuição não depende da presença de qualquer interação, ela pode ser calculada pela entropia de expansão de um gás ideal (Equação 4.3, onde k_B é a constante de Boltzmann).

$$\Delta S(r \rightarrow r_0) = k_B \ln \left(\frac{dV(r)}{dV(r_0)} \right) = k_B \ln \left(\frac{4\pi r^2 dr}{4\pi r_0^2 dr} \right) = 2k_B \ln \left(\frac{r}{r_0} \right) \quad (4.3)$$

Essa variação de entropia, bem com as demais componentes que trabalharemos, pode ser raciocinada usando a definição dada pela teoria da informação:⁷¹ Quanto mais imprevisível for o resultado, maior a entropia. Considere que possamos amostrar uma região de volume V e forma fixos e que sabemos a posição do centro de massas da micela e a distância r em que o carbono 1 da molécula removida se encontra, ou seja, sabemos em qual ponto do pmf estamos, mas não sabemos onde ele se encontra dentro dessa casca esférica. Se r é pequeno, a probabilidade de conseguir localizar a molécula dentro do volume V é maior do que se r é grande, ou seja, o segundo caso é menos previsível. Desse modo, a entropia associada à localização do sítio de referência (carbono 1) aumenta com o aumento de r .

Uma forma mais geral pode ser escrita para a contribuição à energia livre (seja energia livre de Gibbs ou de Helmholtz) englobando outras geometrias usuais em cálculos de pmf (Equação 4.4, onde T é a temperatura em K). Nessa expressão, n_C é o número de dimensões em que as restrições usadas no cálculo do pmf atuam, sendo $n_C = 3$ para simetria esférica, 2 para cilíndrica e 1 para plana.⁷² Note que no caso unidimensional, $n_C = 1$, essa contribuição é nula pois todos os pontos no pmf apresentam o mesmo volume.

$$\Delta F(r \rightarrow r_0) = -(n_C - 1)k_B T \ln \left(\frac{r}{r_0} \right) \quad (4.4)$$

Para a coordenada de dissociação do surfactante, $n_C = 3$, visto que o cálculo foi feito considerando o vetor distância em 3 dimensões entre o centro de massas da micela e o carbono 1 da molécula removida. Além disso, como definimos o zero de referência em $r = 5,0$ nm, todas as contribuições calculadas para a energia livre serão definidas como zero nesse mesmo ponto, de modo que $r_0 = 5,0$ nm na Equação 4.4. Essa contribuição é dada na Figura 4.7 (curva preta tracejada) junto com o potencial de força média (curva preta cheia). Na mesma imagem, foi subtraído o efeito dessa contribuição do pmf para demonstrar como ela afeta a energia livre de agregação (curva cinza tracejada).

O mínimo do potencial de força média seria cerca de 5 kJ/mol mais profundo sem a contribuição da entropia de expansão, de modo que essa reduz a estabilidade do agregado por um valor maior do que a energia térmica. Como pode-se perceber pela Figura 4.7 ou pelas Equações 4.3 e 4.4, essa contribuição não converge para $r \rightarrow \infty$, de modo que, ao aumentar o tamanho do sistema e progredir com o cálculo do pmf para distâncias maiores, essa contribuição eventualmente geraria pontos com energia livre inferior ao do mínimo observado na Figura 4.7. Em outras palavras, essa contribuição resulta na desestabilização do agregado a partir de uma certa diluição do sistema, como é esperado visto que a formação de micelas estáveis só deve ocorrer em concentrações superiores à cmc.

Outros tipos de agregado estão sujeitos ao mesmo efeito, de modo que essa contribuição não explicaria a diferença de estabilidade entre micelas do mesmo tamanho, como entre o SDS e o DTAC. Quanto mais profundo o poço de potencial, maior o volume necessário para chegar a um ponto em que a contribuição da entropia de expansão supere o mínimo correspondente ao sistema agregado. Neumann interpretou esse efeito em termos de uma força

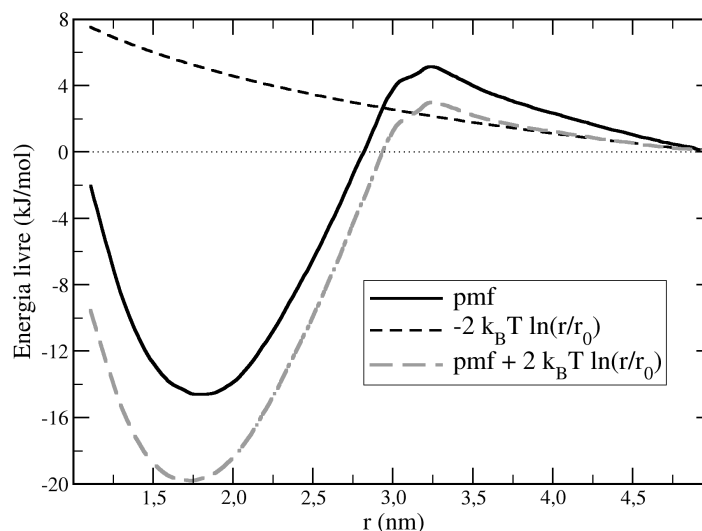


FIGURA 4.7 – Contribuição da entropia de expansão sobre o pmf do SDS.

browniana, dada pelo oposto do gradiente da Equação 4.4, que leva uma partícula, na ausência de interações e em um volume infinito, a se distanciar de um ponto fixo nas coordenadas do laboratório onde estava situada inicialmente.⁷²

4.1.3 – Entropia orientacional do surfactante

Conforme foi dito na introdução, o surfactante na micela assume uma orientação preferencial, com a cabeça hidrofílica apontando para fora do agregado e a cauda hidrofóbica apontando para seu interior. Por outro lado, uma vez que o surfactante tenha sido removido totalmente da micela, não é esperada a existência de orientações preferenciais. Apesar da rotação do surfactante dissociado não ser estritamente uma rotação livre, como seria o caso em um gás ideal, todas as orientações possíveis devem ser amostradas com a mesma probabilidade. Desse modo, além da entropia de expansão, há um aumento da entropia associada com a orientação do surfactante ao ser removido do agregado.

A orientação do surfactante foi calculada, em cada uma das simulações ao longo do pmf, por meio do ângulo formado pelo centro de massas do agregado, já excluindo a molécula que está sendo puxada da conta, o centro de massas da cabeça do surfactante e o centro de massas da cauda. Desse modo, ângulos menores que 90° correspondem a cauda apontando para o centro de massas da micela enquanto ângulos maiores que esse significam que a cabeça é que está apontando na direção do centro do agregado. As distribuições para alguns valores de r são dadas à esquerda da Figura 4.8, sendo que valores vizinhos de r são representados com a mesma cor mas um com curvas cheia e outro com tracejada. O valor de $r = 1,8$ nm corresponde ao mínimo do pmf, 3,0 e 3,1 são pontos próximos ao máximo de energia livre antes dessa começar a decrescer após a dissociação e 4,9 e 5,0 correspondem à molécula já distante da micela. Na região do mínimo do pmf (curvas pretas), as distribuições são mais estreitas e apresentam quase a totalidade dos valores abaixo de 90° , ou seja, cauda apontando para o centro do agregado e cabeça para a solução.

Na região quase dissociada (curvas vermelhas), as distribuições tornam-se mais alargadas, com probabilidade considerável de termos a cauda voltada para a solução. Conforme observa-se pelas componentes de energia envolvendo a cauda da molécula removida (direita na Figura 4.5), nas distâncias de 3,0 e 3,1 nm ainda há alguma variação na energia cauda-água, mas

a taxa de variação com a distância já é mínima, indicando que nesse ponto a cauda já encontra-se quase que totalmente exposta à água, de modo que a variação da área exposta ao solvente caso a molécula inverta sua orientação preferencial nessa região é baixa. Para a molécula já distante da micela (curvas verdes), as orientações maiores e menores que 90° são igualmente prováveis, ou seja, não há uma orientação preferencial. Apesar disso, mesmo a distribuição ideal obtida para 4,9 e 5,0 nm não é uma distribuição homogênea, mas sim proporcional ao seno do ângulo de orientação. A explicação para a distribuição ideal desse ângulo ser uma função seno e não uma constante também está relacionada ao volume em que a molécula pode se locomover dadas as restrições impostas: Considerando o ângulo centro de massas(micela) - centro de massas(cabeça) - centro de massas(cauda) fixo, o vetor cabeça - cauda pode realizar um movimento de precessão descrevendo uma circunferência de raio proporcional ao seno do ângulo de orientação (direita da Figura 4.8). Desse modo, a circunferência em que esse vetor pode se mover, gerando a máxima entropia, corresponde a 90° , por isso a distribuição ideal apresenta máximo nesse valor. Por outro lado, 0° e 180° correspondem a uma circunferência de raio nulo, ou seja, o vetor aponta necessariamente para um único ponto e a entropia associada com a precessão é nula, por isso tais valores tendem a ter probabilidades mínimas. Essas observações referentes ao efeito da precessão sobre as distribuições ideais se estendem para as distribuições não-ideais com a molécula dentro ou próxima do agregado: O máximo da distribuição para o surfactante dentro da micela ocorre em cerca de 30° ao invés de 0° por causa dessa penalidade referente a precessão.

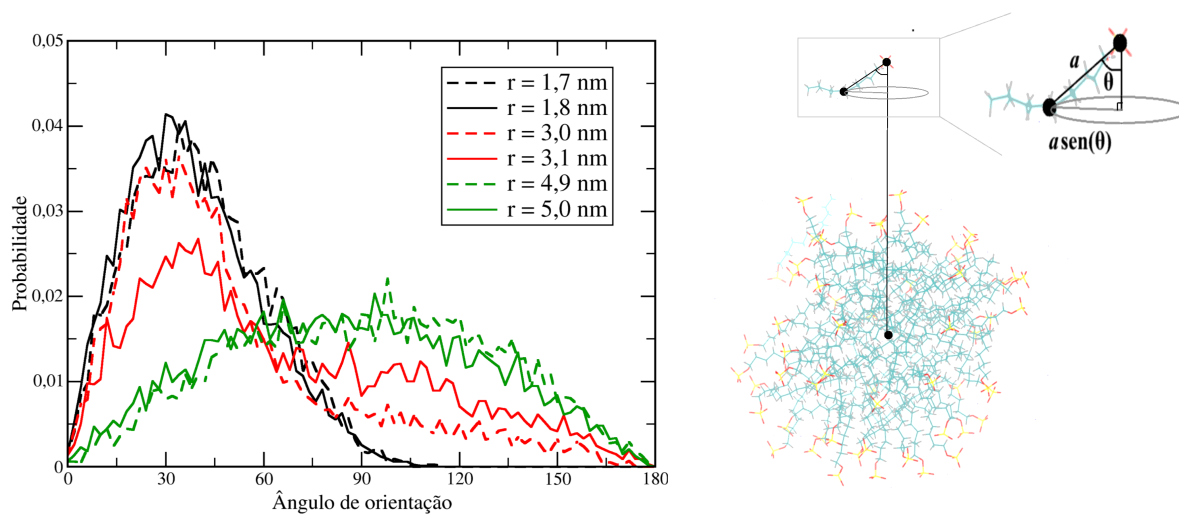


FIGURA 4.8 – Esquerda: Distribuição do ângulo de orientação da molécula que está sendo removida com relação ao centro de massas da micela para algumas regiões do pmf. Direita: Estrutura ilustrando o ângulo que define a orientação do surfactante com destaque para o triângulo retângulo de onde é obtida a relação entre a circunferência descrita pela precessão do vetor cabeça-cauda e o ângulo de orientação, denominado aqui como θ .

Dadas as distribuições de probabilidade para cada ponto da coordenada de reação, podemos usar a Equação 4.5^{23,46} para calcular a entropia de Shannon correspondente à orientação do surfactante em cada distância. A contribuição $-T\Delta S$ correspondente para o pmf é dada na Figura 4.9. Nota-se pouca variação até o momento em que molécula já está quase que completamente fora do agregado, após 2,7 nm, onde há uma redução abrupta de energia livre e logo é formado outro patamar. Esse resultado é coerente com as diferenças observadas nas distribuições da Figura 4.8: Enquanto as distribuições em 1,7 e 1,8 nm são praticamente idênticas, há diferenças significativas entre 3,0 e 3,1 nm. Essas distribuições estão localizadas na região

de variação de energia livre na Figura 4.9. Para a molécula distante da micela, novamente não observa-se mais diferenças entre pontos adjacentes exceto pelo ruído.

$$S = -k_B \sum_i P_i \ln P_i \quad (4.5)$$

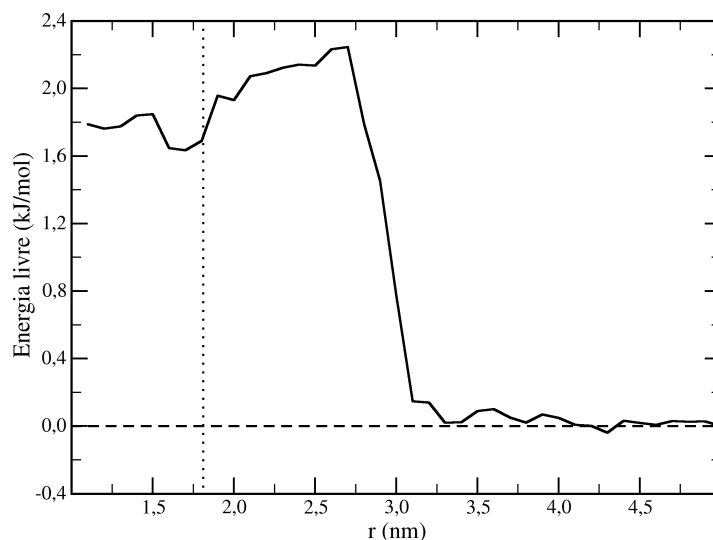


FIGURA 4.9 – Contribuição para a energia livre resultante da entropia orientacional ao longo da coordenada de reação.

Novamente podemos usar a relação entre entropia e previsibilidade para interpretar como as diferentes distribuições resultam em entropias maiores ou menores: Dentro do agregado, as distribuições são mais estreitas dada a tendência da cauda evitar o contato com a água e da cabeça em preservá-lo. Desse modo, se sabemos que a molécula está associada a micela, podemos prever com grande confiança que o ângulo de orientação é inferior a 90° e muito provavelmente se situa entre 15° e 60° . Para o estado dissociado, entretanto, sabemos que o máximo de probabilidade é em 90° e que 0° e 180° são improváveis, porém nossa capacidade de prever o valor resultante é menor, de modo que a entropia associada a orientação do surfactante seja maior para o estado dissociado. A mesma generalização se aplica a todos os casos que analisaremos no restante dessa seção: Distribuições mais largas correspondem a menor previsibilidade e maior entropia, distribuições mais concentradas resultam em maior previsibilidade e menor entropia.

Antes de prosseguirmos, como todas as demais componentes entrópicas serão calculadas por meio da Equação 4.5, devemos tratar uma questão prática envolvendo o número de fatias em que é dividido o histograma utilizado para calcular a função de probabilidade P_i . Considere uma distribuição homogênea com um histograma dividido em N fatias, a probabilidade normalizada é então constante e igual a $1/N$ e a entropia associada é dada pela Equação 4.6.

$$S = -k_B \sum_{i=1}^{i=N} \frac{1}{N} \ln \frac{1}{N} = k_B \ln N \quad (4.6)$$

Note que a entropia resultante é proporcional ao logaritmo do número de fatias. Se a distribuição de resultados fosse de fato discreta, como o lançamento de um dado ou de estados de energia quantizados, esse efeito seria real: Um dado de 20 faces apresenta menor previsibilidade e maior entropia do que um dado de 6 faces e um sistema com mais estados quânticos acessíveis possui maior entropia que um com menos, por exemplo. Porém, como as

variáveis com as quais trabalhamos aqui são contínuas, N é uma escolha puramente operacional, assim sendo, os valores absolutos de entropia dados pela Equação 4.5 são arbitrários. Por outro lado, diferenças de entropia calculadas para a mesma variável e com o mesmo número de fatias nos respectivos histogramas não variam com o número de fatias N desde que o mesmo já seja suficientemente alto para obter uma descrição adequada das distribuições. Ou seja, valores de S não convergem com o aumento do número de fatias nos histogramas, mas valores de ΔS convergem. Nesse caso e no estudado na próxima seção, ao calcularmos as variações de energia livre, subtraímos em todos os pontos o valor obtido em $r = 5,0$ nm a fim de deslocar todas as curvas para zero nesse ponto, desse modo, calculamos diferenças de entropia e a arbitrariedade do número de pontos dos histogramas desaparece. Esse mesmo procedimento foi usado por Engin *et al.* para o cálculo da variação de entropia orientacional ao levar cadeias de peptídeo pequenas do *bulk* para a interface água/vapor.⁷³ Os valores obtidos por eles foram maiores porém da mesma ordem de grandeza e aumentam com o aumento da cadeia do peptídeo. Apesar de ambos os casos apresentarem um balanço entre interações hidrofílicas e hidrofóbicas, dada a diferença na geometria da interface e também do próprio soluto em questão, os resultados não podem ser comparados quantitativamente, mas ambos concordam que há uma redução na entropia orientacional devido à adsorção.

No cálculo das entropias das ligações de hidrogênio, entretanto, esse efeito é mais complicado dada a diferença não apenas na entropia por ligação, mas também no número de ligações ao longo da coordenada de reação, por isso a escolha de um referencial é crítica no cálculo da entropia do efeito hidrofóbico e será discutida em detalhes na seção correspondente.

4.1.4 – Entropia de torção de diedros

A cadeia hidrofóbica do surfactante é flexível e pode apresentar mudanças de conformação ao mudar de ambiente químico ao longo da coordenada de reação. Na Figura 4.10 é dada à esquerda a distribuição do ângulo de diedro formado pelos 4 átomos de carbono mais distantes da cabeça do dodecil-sulfato (C9, C10, C11 e C12). O valor de $\pm 180^\circ$ corresponde à conformação *trans*, ou seja, com o maior afastamento entre os átomos C9 e C12, a estrutura ilustrando o diedro na figura mostra essa conformação para o diedro destacado, e é essa a conformação mais favorável como é conhecido para cadeias de alceno lineares. A conformação correspondente a 0° é a chamada eclipsada e é desfavorável energeticamente, sendo a segunda conformação mais provável a encontrada em $\pm 60^\circ$, que é a chamada conformação *gauche*. Dada a simetria da molécula, os ângulos em -180° e $+180^\circ$ são equivalentes, bem como as conformações em -60° e $+60^\circ$ são equivalentes entre si e as pequenas diferenças entre essas duas populações demonstram a qualidade da amostragem. Se houvesse um centro quiral na molécula, isso não seria mais verdadeiro.

As diferenças entre os diferentes pontos do pmf são pequenas, não havendo inversões de tendências referentes à conformação mais estável, entretanto, as variações são sistemáticas: Ao remover a molécula da micela, aumentam as populações correspondentes às conformações *gauche* e diminuem as de *trans* para todos os diedros da cauda. Isso ocorre para reduzir a área da cauda em contato com a água, uma vez que conformações *gauche* levam a uma redução na área exposta ao solvente ao aproximar os átomos mais volumosos envolvidos (os átomos de carbono). A área exposta da cauda, calculada usando uma esfera de prova de raio 0,14 nm, adequada para reproduzir a área acessível a uma molécula de água, é dada na Tabela 4.1 para alguns pontos ao longo da coordenada de reação. São fornecidos dois valores para cada distância, o primeiro corresponde ao cálculo sem incluir o efeito do volume excluído pelo restante da micela, ou seja, é a área acessível que a molécula apresentaria em água se mantivesse a mesma conformação que dentro ou próxima da micela no caso dos estados agre-

gados, já o segundo valor inclui o efeito de volume excluído pela micela e corresponde à área da molécula que realmente está acessível para a água, mas mesmo esse segundo valor não significa que essa área realmente está em contato com a água uma vez que podem se formar cavidades do tamanho de uma molécula de água no interior da micela. As variações observadas para a área sem incluir o efeito de volume excluído da micela são consideravelmente menores, mas são reproduzíveis e sistemáticas ao longo do pmf e refletem o efeito direto da mudança de conformação da molécula puxada. Esse efeito foi observado por Ashbaugh e Paulaitis⁴¹ ao calcularem o número de coordenação da água ao redor dos sítios do butano nas conformações *gauche* e *trans*, observando que há, em média, 0,8 molécula de água a menos para a *gauche*. Evidências experimentais da mudança de conformação de moléculas anfífilas com a mudança de ambiente químico foram obtidas por espectroscopia de soma de frequências por Miranda *et al.*⁷⁴

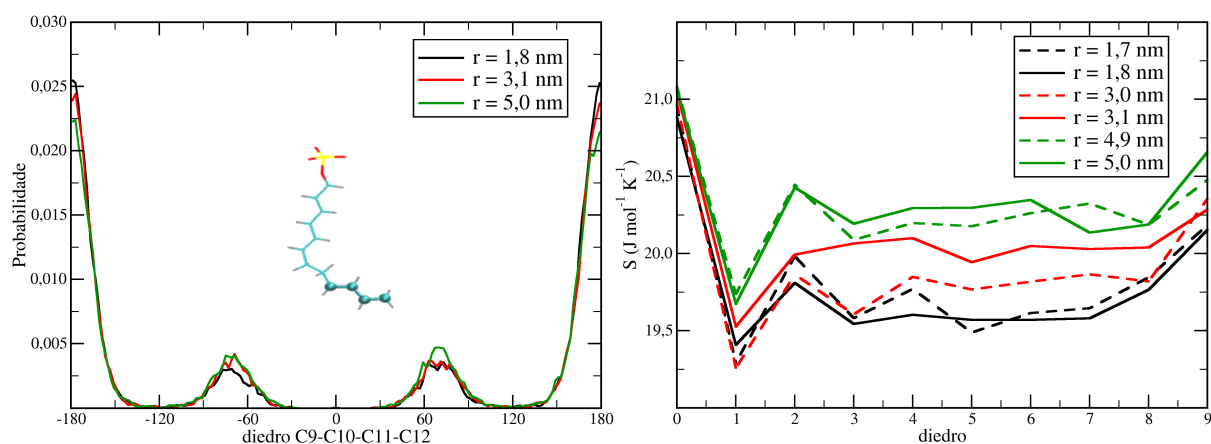


FIGURA 4.10 – Esquerda: Distribuição de probabilidade para o diedro terminal da cauda do dodecil-sulfato (destacado na estrutura mostrada) em alguns pontos selecionados do pmf. Direita: Contribuição entrópica por diedro ao longo da cadeia do dodecil-sulfato em alguns pontos selecionados do pmf. O diedro assinalado como 0 é o diedro O-C1-C2-C3 e o 9 é o diedro formado pelos últimos carbonos da cauda, representado no imagem à esquerda.

TABELA 4.1 – Área de superfície acessível ao solvente em alguns pontos do potencial de força média (valores em nm²).

r (nm)	Sem considerar volume da micela	Considerando volume da micela
1,2	3,472	0,684
1,7	3,473	0,941
1,8	3,472	0,972
1,9	3,473	1,002
3,0	3,467	2,621
3,1	3,465	3,009
4,8	3,459	3,459
4,9	3,461	3,461
5,0	3,458	3,458

A entropia pode ser calculada para cada diedro formado pelos átomos pesados ao longo da cauda usando a Equação 4.5, os resultados para alguns pontos ao longo do pmf são

dados na direita na Figura 4.10. A entropia do diedro 0, que é o diedro formado pelo oxigênio da cabeça e os primeiros carbonos da cauda (C1, C2 e C3), praticamente não varia ao longo do pmf pois esse já encontra-se exposto à água, além disso, variar a conformação desse diedro a fim de reduzir a área exposta dos átomos de carbono acabaria reduzindo também a área exposta do átomo de oxigênio que é hidrofílico. Por outro lado, todos os diedros formados apenas pelos átomos de carbono da cauda apresentam aumentos de entropia ao ir do estado agregado (curvas pretas) ao dissociado (curvas verdes) dado ao aumento da população menos favorável em torno de $\pm 60^\circ$. Usando novamente a relação entre entropia e previsibilidade, a certeza de encontrar um diedro da molécula na população mais favorável diminui quando a mesma é removida da micela a fim de minimizar a área exposta ao solvente, gerando assim um ganho de entropia.

Aqui vale a observação feita sobre o número de fatias usadas para a construção de histogramas feitas no final da seção anterior: Se aumentássemos o número de fatias nos histogramas calculados, como os mostrados na esquerda da Figura 4.10, os valores de entropia reportados para todos os diedros seriam sistematicamente maiores, porém, ao considerarmos a variação ao longo do pmf, subtraímos novamente em todos os pontos a entropia calculada para o ponto final do pmf e essa diferença de entropia não varia com o aumento do número de fatias do histograma (Figura 4.11).

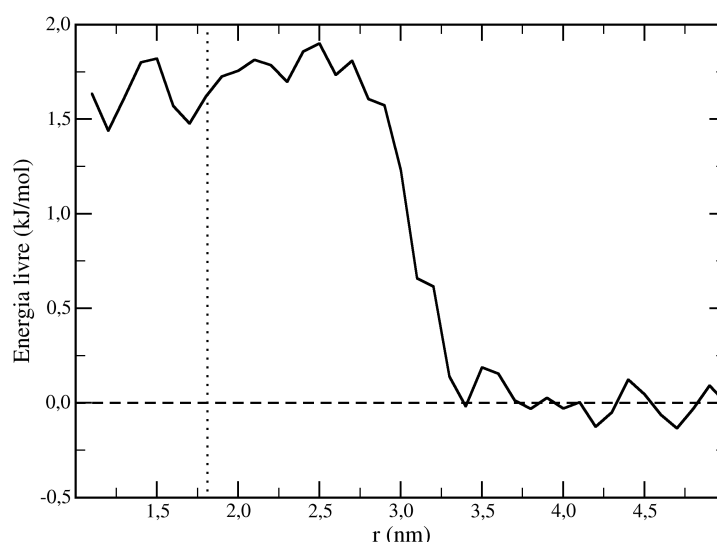


FIGURA 4.11 – Contribuição da entropia associada a torção dos diedros para a energia livre ao longo do pmf.

A contribuição da entropia conformacional para a energia livre de associação corresponde a cerca de 1,5 kJ/mol (Figura 4.11), valor próximo ao observado para a orientação do surfactante na seção anterior, e também é desfavorável à agregação. Todas as componentes consideradas até o momento foram contrárias à formação de micelas. O cálculo da contribuição do efeito hidrofóbico, apresentado na próxima seção, deve ser favorável à agregação e superior a todas as demais componentes.

4.1.5 – Entropia do efeito hidrofóbico

A descrição do efeito hidrofóbico para solutos ou sítios de interação pequenos, isso é, de tamanho comparável ao de uma molécula de água, considera que ocorre uma redução de entropia das ligações de hidrogênio ao redor do soluto devido à reorganização das mesmas a

fim de evitar a quebra de ligações. Podemos verificar a conservação do número total de ligações de hidrogênio água-água ao longo da coordenada de dissociação do dodecil-sulfato (Tabela 4.2). Para definir se duas moléculas de água formam uma ligação de hidrogênio foram adotados os seguintes critérios: A distância entre o hidrogênio de uma molécula e o oxigênio de outra deve ser menor ou igual a 0,35 nm e o ângulo entre hidrogênio, oxigênio aceptor e oxigênio doador deve ser menor ou igual a 35° , assim, sempre que duas moléculas atendem a esses dois critérios simultaneamente, é contabilizada uma ligação de hidrogênio entre as mesmas.

Percebe-se que a variação máxima encontrada corresponde a apenas 4 ligações (Tabela 4.2). Tal diferença pode ser pelo menos parcialmente atribuída à amostragem limitada, considerando por exemplo a diferença entre $r = 4,8$ e $4,9$ ou $5,0$ nm, situação na qual a molécula já se encontra totalmente dissociada e não há variações significativas em suas componentes de energia (Figura 4.5). Desse modo, não há quebra de ligações de hidrogênio ao longo da coordenada de reação e a penalidade para dissociação associada ao efeito hidrofóbico deve ser resultante da perturbação exercida pelo incremento da área exposta do soluto sobre as ligações de hidrogênio próximas.

TABELA 4.2 – Número médio de ligações de hidrogênio entre todas as moléculas de água no sistema em pontos selecionados do pmf.

r (nm)	Média de ligações
1,2	71945
1,8	71948
1,9	71947
2,5	71949
2,6	71949
4,8	71946
4,9	71948
5,0	71948

Para avaliar a entropia das ligações de hidrogênio entre as moléculas de água perturbadas pelo soluto removido da micela, definimos regiões ao redor da cabeça e da cauda com base nas curvas de distribuição radial de pares, $g(r)$, do oxigênio da água ao redor dos átomos pesados (carbono, oxigênio e enxofre) do surfactante removido (Figura 4.12). A região do pico corresponde à primeira camada de solvatação e, ao redor do segundo, corresponde à segunda camada. Apenas ligações de hidrogênio estabelecidas entre moléculas nas duas primeiras camadas de solvatação foram consideradas pois, conforme será demonstrado nessa sessão, apesar do efeito da segunda camada ainda ser pronunciável, esse é consideravelmente menor que o da primeira camada. Além disso, o tempo gasto nessa análise é proporcional ao quadrado do número de moléculas de água consideradas e a inclusão da terceira camada aumentaria consideravelmente o tempo necessário.

Nos próximos resultados mostrados nessa sessão, as ligações de hidrogênio serão denominadas como " $m > n$ ", o que corresponde a uma molécula na camada m doando para uma molécula na camada n (m e n podem ser iguais, o que corresponde a duas moléculas dentro da mesma camada estabelecendo uma ligação). Além disso, serão discutidos separadamente resultados para moléculas de água ao redor da cabeça e ao redor da cauda do surfactante. Dada a interação mais forte com a cabeça carregada, se qualquer uma das moléculas que formam a ligação estiverem na primeira ou na segunda camada de qualquer átomo da cabeça, a ligação será considerada como ao redor da cabeça mesmo que haja um sítio da cauda a uma distância menor de uma ou ambas as moléculas. Na Figura 4.13 é dada a variação do número médio

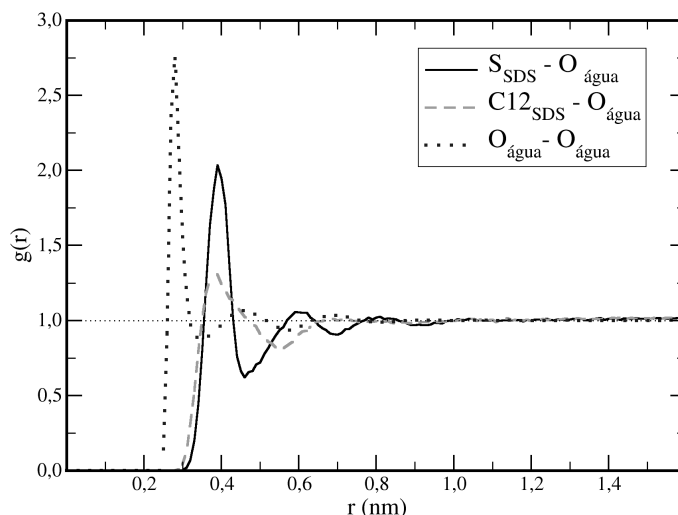


FIGURA 4.12 – Distribuição radial de pares do oxigênio da água ao redor do átomos de enxofre e carbono terminal do surfactante quando a molécula encontra-se dissociada em $r=5,0$ nm e distribuição radial de pares entre os átomos de oxigênio da água no líquido puro.

de ligações de cada tipo ao redor da molécula removida ao longo do pmf. Tanto o número de ligações perturbadas ao redor da cabeça quanto da cauda aumentam, mas o aumento é muito maior ao redor da cauda visto sua maior área e, principalmente, ao fato da cabeça já estar exposta ao solvente mesmo enquanto a molécula ainda está na micela. Além disso, a variação do número de ligações perturbadas pela cauda é cerca de duas ordens de grandeza maior que as diferenças nos números médios de ligações dados na Tabela 4.2 de modo que, mesmo que haja alguma quebra de ligações ao longo do pmf inferior ao que nossa precisão permite determinar, esse efeito seria pequeno perto do número de ligações conservadas porém perturbadas pela exposição do soluto.

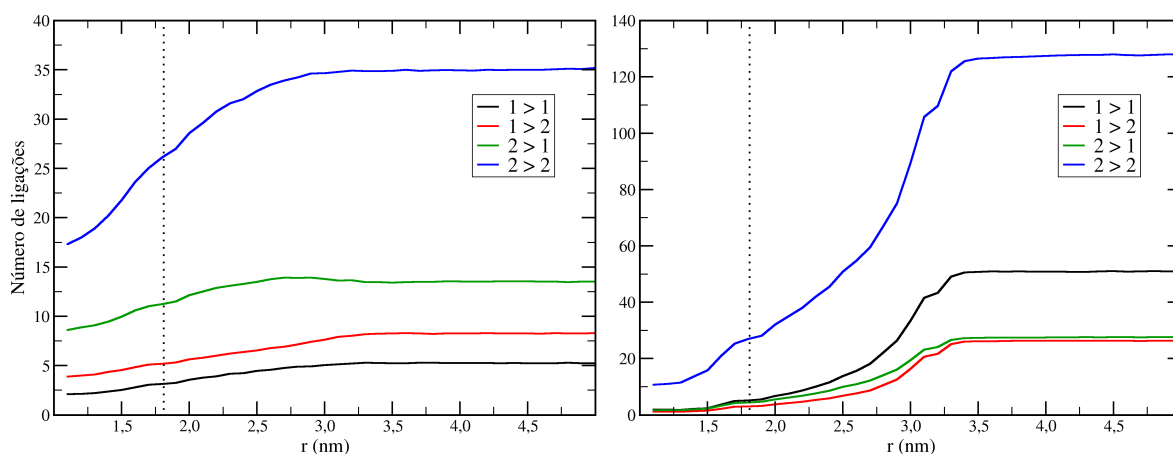


FIGURA 4.13 – Número de ligações de hidrogênio ao redor da cabeça (esquerda) e da cauda (direita) da molécula removida ao longo do pmf. As linhas horizontais pontilhadas correspondem ao mínimo do pmf.

O número de ligações de hidrogênio 1>2 e 2>1 é essencialmente igual ao redor da cauda, mas ao redor da cabeça o número de ligações com a segunda camada doando para a primeira (curva verde na Figura 4.13) é significativamente maior que da primeira doando

para a segunda (curva vermelha), o que é um efeito da interação coulombica com a cabeça negativamente carregada: O dipolo da ligação O-H da água está alinhado de modo favorável ao campo elétrico gerado pela cabeça de sulfato nas ligações 2>1 e de modo oposto nas ligações 1>2. Esse mesmo efeito se manifestará na orientação e na entropia dessas ligações ao redor da cabeça, como será mostrado nessa seção. Com relação à variação do número de ligações 1>1 ao redor da cabeça, parte dessa é resultante da maior adsorção de sódio no estado agregado em comparação com o dissociado, como foi discutido anteriormente e voltaremos a discutir na seção referente ao potencial eletrostático e partição de contra-íons.

Sendo conhecido como o número de ligações de hidrogênio perturbadas varia ao longo da coordenada de reação, resta quantificar essa perturbação, determinando o quanto a entropia de cada ligação de hidrogênio varia ao ser exposta ao soluto. Em outras palavras, é necessário determinar a diferença de entropia entre uma ligação de hidrogênio próxima à cabeça e próxima à cauda do surfactante e uma ligação de hidrogênio na água pura. Para isso, usaremos novamente a relação entre entropia e distribuição de probabilidade (Equação 4.7), mas é necessário determinar primeiro quais variáveis serão empregadas no cálculo das funções de probabilidade P_i . Considerando uma ligação de hidrogênio ao redor de um sítio de referência do soluto (Ref), que será definido como o átomo pesado do soluto mais próximo à molécula doadora da ligação, é necessário um total de 7 átomos para descrever totalmente a ligação de hidrogênio, tais átomos junto com os nomes usados para os mesmos aqui em diante são dados na Figura 4.14. O átomo de hidrogênio compartilhado na ligação é denominado apenas H, enquanto os demais átomos de hidrogênio, não envolvidos diretamente na ligação considerada, são denominados Hna, se estiverem na molécula aceptora, ou Hnd, se estiverem na doadora da ligação. A mesma nomenclatura foi adotada para os átomos de oxigênio. Excluindo as coordenadas referentes à translação e à rotação do conjunto, restam $3N - 6 = 15$ coordenadas necessárias para especificar totalmente o conjunto de duas moléculas de água formando uma ligação e um sítio de referência do soluto que dará a orientação relativa dessa ligação. Essas 15 coordenadas são dadas na forma de uma matriz Z na Tabela 4.3.

$$\Delta S = S_{\text{surfac.}} - S_{\text{água}} = -k_B \sum_i P_{i,\text{surfac.}} \ln P_{i,\text{surfac.}} + k_B \sum_i P_{i,\text{água}} \ln P_{i,\text{água}} \quad (4.7)$$

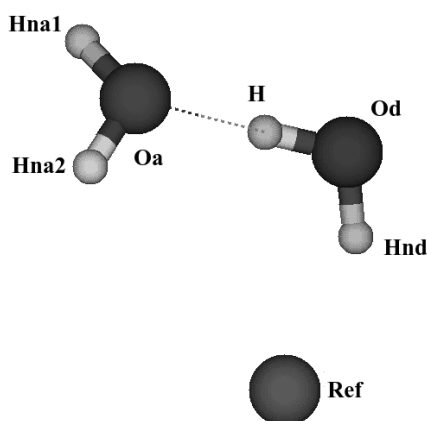


FIGURA 4.14 – Representação de uma ligação de hidrogênio ao redor de um sítio de referência do soluto com os nomes usados na formação da matriz Z .

Das 15 variáveis na Tabela 4.3, 6 destacadas em itálico envolvem apenas átomos da mesma molécula, sendo coordenadas internas da molécula e essas não serão incluídas no

TABELA 4.3 – Matriz Z com as coordenadas definidas no cálculo das ligações de hidrogênio. Os nomes dos átomos são dados na Figura 4.14. As variáveis em itálico correspondem a coordenadas internas de uma molécula de água e não foram usadas nos cálculos de entropia.

Átomo	Distância	Ângulo	Diedro
Ref			
H	Ref-H		
Oa	H-Oa	Ref-H-Oa	
Hna1	<i>Oa-Hna1</i>	H-Oa-Hna1	Ref-H-Oa-Hna1
Hna2	<i>Oa-Hna2</i>	<i>Hna1-Oa-Hna2</i>	H-Hna1-Oa-Hna2
Od	<i>H-Od</i>	Oa-H-Od	Hna1-Oa-H-Od
Hnd	<i>Od-Hnd</i>	<i>H-Od-Hnd</i>	Oa-H-Od-Hnd

cálculo de entropia. Das demais variáveis, 3 envolvem o sítio de referência do soluto (Ref) e descrevem a posição e orientação relativa da ligação com relação ao surfactante que está sendo removido, e as outras 6 envolvem apenas átomos das duas moléculas de água, chamaremos essas últimas de variáveis internas da ligação de hidrogênio. Cabe ressaltar que diversas outras combinações de variáveis poderiam ser usadas para montar diferentes matrizes, mas a escolha dada na Tabela 4.3 já descreve totalmente o conjunto de 7 átomos na Figura 4.14 e a adição de novas variáveis ao cálculo estaria superestimando a variação de entropia. Consideraremos primeiramente que não há correlação entre essas variáveis, ou seja, que o fato de uma ligação apresentar determinada distância H-Oa não afeta a probabilidade de apresentar determinado ângulo H-Oa-Hna, desse modo, cada variável gera uma contribuição aditiva para a entropia da ligação de acordo com a Equação 4.7. Ao final dessa seção introduziremos o efeito das correlações mais importantes.

Para o cálculo da entropia ao redor do surfactante, a definição das coordenadas envolvendo o sítio de referência é direta, mas para a água pura não existe um sítio de referência de modo a permitir o cálculo das mesmas, o que cria uma dificuldade no uso da Equação 4.7. Uma escolha possível seria usar uma molécula de água como referência e considerar as camadas de hidratação dela, mas essa não é uma boa escolha pois o tamanho das camadas de solvatação da água é menor do que ao redor da cabeça ou da cauda do surfactante. Uma escolha melhor consiste em definir um ponto arbitrário no sistema como o sítio de referência Ref e ao redor desse definir regiões correspondentes a camadas de solvatação com o mesmo tamanho das camadas ao redor dos sítios do soluto com base na distribuição radial de pares (Figura 4.12), mas essa escolha ainda não resulta em um volume equivalente às camadas de solvatação do surfactante pois existe sobreposição entre as camadas de solvatação dos sítios vizinhos além do efeito de volume excluído que um sítio exerce sobre a camada de solvatação do outro. Todos esses efeitos afetam a entropia calculada para a ligação: Em uma camada de solvatação menor há menos possibilidades de orientação relativa da ligação, resultando em menor entropia; sem o efeito de volume excluído há mais possibilidades de orientação aumentando a entropia.

Desse modo, para o referencial em água pura usamos como referências as próprias coordenadas da molécula dissociada do surfactante obtidas da simulação em $r=5,0$ nm, porém apenas como pontos de referência na simulação feita contendo apenas água. Assim, podemos extrair camadas de mesmo tamanho e forma na água pura porém sem a perturbação gerada pelo soluto. O volume desse é usado para definir as camadas de solvatação, excluir moléculas de água que estariam na região de volume excluído ($g(r) = 0$ na Figura 4.12) e calcular as variáveis envolvendo o sítio de referência, mas sem o soluto de fato perturbar essas ligações de hidrogênio: As moléculas de água interagem apenas com outras moléculas de água, mesmo

na região que seria o volume excluído do soluto. Essa situação seria similar à molécula de soluto totalmente desacoplada em um método perturbativo, com a única diferença de que a amostragem conformacional do soluto ainda é a mesma dele em solução, e não no vácuo.

É importante destacar que, mesmo em água pura, ao definirmos analisar as ligações de hidrogênio dentro de um volume entre duas cascas esféricas concêntricas cujas diferenças entre os raios é similar ao tamanho das próprias moléculas de água, são impostas limitações nas orientações das mesmas por causa dessa restrição, mesmo não existindo perturbação dada a presença do soluto ou mesmo de uma cavidade. Como não existe o volume excluído do soluto ou as interações com o mesmo, não há orientações realmente preferenciais ou proibidas para as variáveis envolvendo o sítio de referência ao considerar a totalidade das ligações, mas elas passam a existir quando escolhe-se amostrar apenas as moléculas em uma região restrita do espaço. Como veremos, ângulos Ref-H-Oa elevados são pouco prováveis para as ligações 1>1 em água pura pois, nesse caso, a molécula acceptora estaria fora da região amostrada como equivalente à primeira camada. Por causa disso, as distribuições 1>1, 1>2, 2>1 e 2>2 apresentarão diferenças mesmo para a água pura, resultando, conseqüentemente, em entropias distintas. Como precisamos limitar a análise das ligações de hidrogênio perturbadas pelo soluto com base em camadas de solvatação, a mesma restrição geométrica deve ser imposta na água pura, caso contrário as diferenças de entropia obtidas são superestimadas.

Na Figura 4.15 são dadas as distribuições de probabilidade para as 6 variáveis internas para ligações de hidrogênio ao redor da cabeça do surfactante (curvas cheias) e na água pura (curvas tracejadas) e para cada um dos tipos de ligações de acordo com as camadas em que estão as moléculas doadora e acceptora (cores diferentes). Acima dos respectivos gráficos são dadas as variações de entropia associadas com cada uma delas para trazer uma ligação de hidrogênio da água pura para as vizinhanças do soluto.

As diferenças de entropia referentes às coordenadas internas das ligações de hidrogênio ao redor da cabeça são pequenas, sendo as únicas significativas as encontradas para as ligações dentro da primeira camada ($1 > 1$, curvas pretas na Figura 4.15), que apresentam distribuições ligeiramente mais alargadas para a distância H-Oa, o ângulo H-Oa-Hna1 e diedro H-Hna1-Oa-Hna2, resultando em ganhos de entropia ao trazer a ligação de hidrogênio para a primeira camada ao redor da cabeça. Variações mais significativas são observadas para as coordenadas envolvendo o sítio de referência (Figura 4.16).

A distância Ref-H resulta em distribuições mais estreitas ao redor do surfactante, e portanto redução de entropia, para todas as ligações consideradas exceto as ligações dentro da segunda camada (curvas azuis na Figura 4.16). O efeito é maior para as ligações entre a primeira e segunda camadas, 1>2 e 2>1, onde os átomos de hidrogênio tendem a ficar mais próximos do sítio de referência dada a interação eletrostática com a cabeça negativa. Com relação ao ângulo Ref-H-Oa, que corresponde à orientação das ligações de hidrogênio em relação ao sítio de referência, apesar da distribuição de ligações 1>1 (curvas pretas) ser alterada, ele não produz uma variação apreciável de entropia, enquanto as ligações 1>2, 2>1 e, em menor escala, 2>2, geram todas distribuições mais estreitas ao redor do surfactante e, com isso, tem sua entropia reduzida.

O diedro Ref-H-Oa-Hna1 resulta em distribuições essencialmente homogêneas para todas as ligações exceto para as ligações 1>1 e para as ligações 2>1 ao redor da cabeça do surfactante (Figura 4.16). As distribuições obtidas para esses dois casos podem ser compreendidas lembrando que, apesar do átomo Hna1 (ou o equivalente Hna2) não estar envolvido na ligação considerada ao calcular a variável, ele está, na maior parte do tempo, formando outra ligação de hidrogênio. No caso das ligações 1>1 (curva preta cheia), o diedro igual a zero corresponde ao vetor Oa-Hna1 apontando para o sítio de referência, ou seja, para a cabeça do surfactante com a qual pode estabelecer uma ligação de hidrogênio. Dada a carga líquida nega-

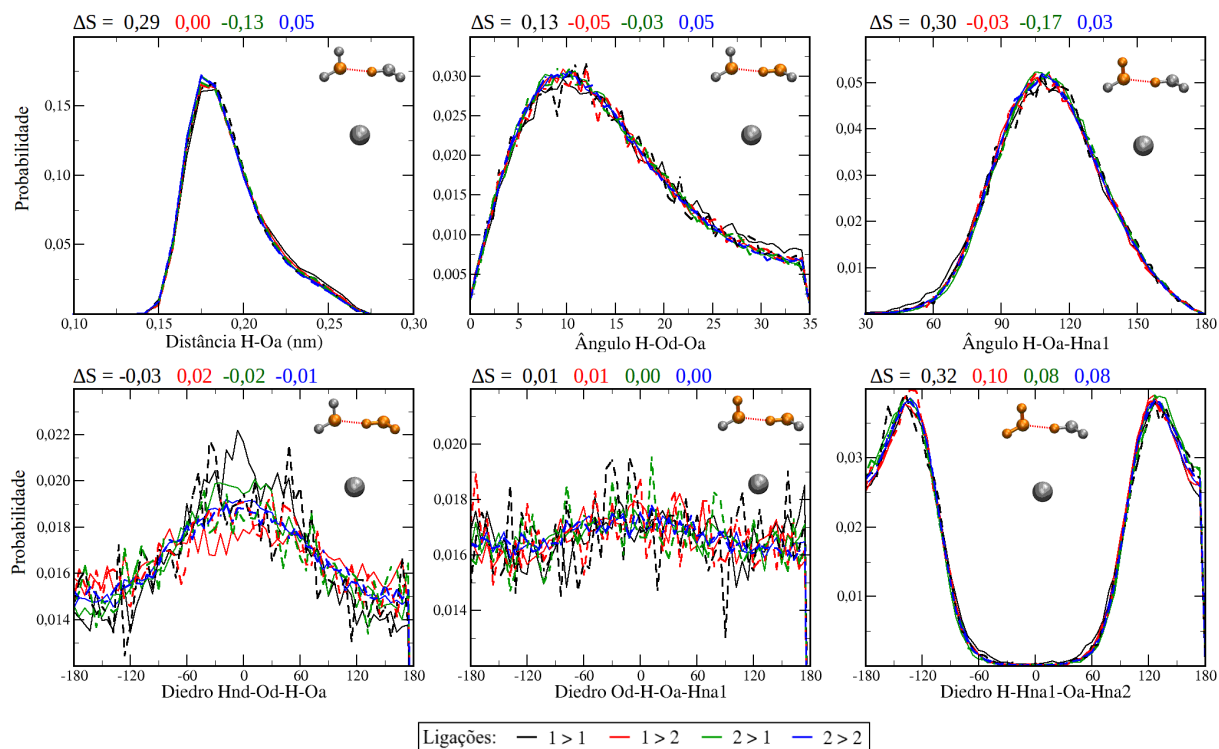


FIGURA 4.15 – Distribuições das variáveis internas das ligações de hidrogênio ao redor da cabeça do surfactante para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.

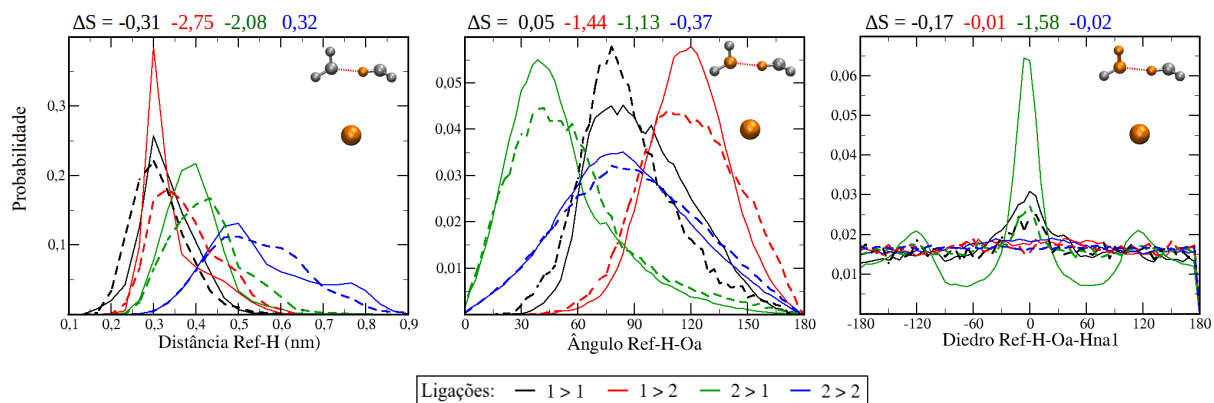


FIGURA 4.16 – Distribuições das variáveis referentes à localização e orientação das ligações de hidrogênio ao redor da cabeça do surfactante para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.

tiva da cabeça, é mais favorável que a molécula aponte para ela, estabelecendo uma ligação de hidrogênio com o surfactante, do que para outra molécula de água, resultando no máximo em 0. Para as ligações do tipo 1>2, como o Hna1 é um átomo da molécula na segunda camada,

independente de sua orientação, ele estabelecerá ligação com outra molécula de água e resulta em uma distribuição homogênea, sem apresentar uma variação significativa de entropia. Por outro lado, nas ligações $2>1$ ao redor do surfactante (curva verde cheia), como a molécula na primeira camada que é a acceptora, Hna1 é um átomo dessa camada e o diedro próximo a zero é novamente mais favorável pois corresponde a esse hidrogênio formando uma ligação com a cabeça. Para essa mesma ligação, há ainda máximos em torno de -120 e 120 pois nessas orientações o outro hidrogênio da molécula na primeira camada (Hna2) pode realizar ligação de hidrogênio com a cabeça (conforme percebe-se pelo diedro H-Hna1-Oa-Hna2 com máximos em torno de -120 e 120 , Figura 4.15, há uma defasagem de 120 graus entre os vetores formados pelos 2 átomos de hidrogênio da molécula acceptora). Como resultado de tais orientações preferenciais, esse diedro resulta em diminuição de entropia significativa para as ligações $2>1$, mas pouca variação para a $1>1$ e praticamente nenhuma variação para as demais. Uma cabeça com maior densidade de carga, e portanto interação mais forte com a água, deveria ampliar esse efeito, causando reduções ainda maiores na entropia.

Para as variáveis internas da ligação de hidrogênio ao redor da cauda (Figura 4.17) também são observadas apenas variações pequenas de entropia, menores que $0,5 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ por ligação. Entretanto, para as ligações dentro da primeira camada (curvas pretas), todas as variáveis apresentam distribuições iguais ou ligeiramente mais estreitas comparativamente à água pura, resultando em variações nulas ou em redução de entropia. Essa situação é oposta à da primeira camada ao redor da cabeça, onde foi observado ganho de entropia para as mesmas variáveis dada a competição entre a formação de ligações de hidrogênio água-água e a interação íon-dipolo com a cabeça. Enquanto as ligações $1>1$ apresentam variações pequenas mas reproduzíveis, como foi atestado fazendo o cálculo em janelas menores, as ligações $2>2$ já não apresentam perturbação significativa, o que corrobora nossa escolha inicial de limitar a análise às duas primeiras camadas de hidratação.

Assim como no caso da cabeça, para a cauda também as variações mais significativas são observadas para as variáveis envolvendo o sítio de referência (Figura 4.18). Para a distância Ref-H, todas as distribuições ao redor da cauda são mais estreitas que no solvente puro, o que deve-se a estruturação em camadas de solvatação induzidas pelo soluto, ao passo que na água pura não existem camadas estruturadas do solvente ao redor do ponto de referência e as distribuições que surgem na água pura devem-se apenas às restrições geométricas impostas. Ao redor do soluto estão presentes não apenas as mesmas restrições geométricas, mas também restrições físicas dada a interação da água com o soluto gerando camadas mais estruturas e distribuições mais estreitas. Pode-se comparar as distribuições Ref-H com a distribuição radial do oxigênio da água ao redor do soluto (Figura 4.12), lembrando que aqui estamos discutindo distribuição de átomos de hidrogênio ao invés de oxigênio: Para as ligações $1>1$ ao redor do surfactante, o máximo da distribuição Ref-H ocorre em aproximadamente $0,39 \text{ nm}$, mesma posição do máximo de $g(r)$ ao redor do carbono C12, indicando que os átomos de hidrogênio envolvidos nas ligações dentro da primeira camada estão preferencialmente na mesma casca esférica dos átomos de oxigênio ao redor do sítio de referência. Na água pura, entretanto, a distribuição radial dos átomos de oxigênio seria uniforme, ou seja, constante igual a $1,0$ como a linha pontilhada na Figura 4.12 e a distribuição resulta apenas das restrições geométricas que definem uma ligação de hidrogênio associadas à necessidade das duas moléculas estarem entre as duas cascas esféricas que, na presença do soluto, definem a primeira camada de solvatação. A existência de camadas de solvatação estruturadas reais ao redor do soluto coloca uma restrição adicional à formação de ligações de hidrogênio o que restringe mais os valores possíveis para essa variável provocando uma redução de entropia. Como uma redução de entropia corresponde a um aumento de energia livre, chamaremos as reduções de entropia observadas na presença do soluto de penalidades entrópicas.

O máximo da distribuição para 1>2 ocorre em 0,49 nm, que corresponde a posição de máximo da primeira camada de oxigênio mais o comprimento da ligação química O-H (0,10 nm) enquanto o da 2>1 ocorre 0,56 nm, que é aproximadamente a posição do pico da primeira camada somado o comprimento de maior probabilidade para o comprimento da ligação de hidrogênio (distância H-Oa na Figura 4.17). A variação para as ligações 2>2 é menor, de acordo com o fato dessa camada ser menos definida na curva de $g(r)$, mas, mesmo sendo mais similar com a observada na água pura, ainda reflete o efeito da estruturação em camadas de solvatação, com o máximo coincidindo com o segundo máximo de distribuição do oxigênio em torno de 0,73 nm de modo similar ao da primeira camada.

As distribuições do ângulo Ref-H-Oa ao redor da cauda resultam na maior variação de entropia para as ligações 1>1. Para essas, observamos em água pura uma distribuição simétrica em torno de 90° (a pequena assimetria vista na imagem é apenas um efeito de como o histograma foi gerado e é do tamanho do intervalo entre fatias do histograma, 3°) enquanto na presença do surfactante essa torna-se assimétrica favorecendo ângulos maiores. Isso ocorre pois os sítios CH_2 e CH_3 são mais volumosos que a molécula de água e um ângulo muito pequeno implicaria em forçar o oxigênio da molécula acceptora para a região repulsiva do potencial de Lennard-Jones entre o carbono e o oxigênio. Esse efeito ficará mais evidente ao avaliarmos a correlação entre distância e ângulo a seguir. No limite de um sítio muito maior do que uma molécula de água, a ponto de se comportar como uma interface plana frente à molécula de água, ângulos inferiores a 90° seriam proibitivos e, dadas as geometrias das moléculas de água e das ligações de hidrogênio, seria impossível manter o número de 4 ligações por molécula de água. Tais conclusões estão de acordo com o previsto pelo modelo Mercedes-Benz,³⁹ mas nesse limite ocorreria uma redução no número de ligações e com isso penalidade entálpica. Por razão similar, a distribuição das ligações 1>2 também é distorcida favorecendo ângulos maiores, uma vez que ângulos pequenos levariam a molécula acceptora na segunda camada a invadir o volume da primeira camada, já nas 2>1 a deformação ocorre para ângulos menores pois valores elevados fariam a molécula acceptora, agora da primeira camada, invadir o espaço da segunda. As ligações dentro da segunda camada seguem o mesmo padrão da primeira, mas em menor escala, com a distribuição tendendo à observada para a água pura.

Por fim, o diedro Ref-H-Oa-Hna1 apresenta, para as ligações 1>1 (curvas pretas na Figura 4.18) próximas ao surfactante perfil análogo ao da torção do diedro H-C-C-H em uma molécula de etano, com conformações que resultam nos valores de 0° e $\pm 120^\circ$ sendo desfavoráveis. Esse comportamento é oposto ao observado para a cabeça, onde a orientação de 0° era a mais favorável para as ligações 1>1, pois, enquanto ao redor da cabeça ter o vetor Oa-Hna1 apontando para o sítio de referência permitia a formação de uma ligação de hidrogênio entre os mesmos, para a cauda isso não é possível e ter o vetor Oa-Hna1 apontando para o sítio mais próximo do dodecil-sulfato implicará provavelmente em uma ligação quebrada ou deformada. Os ângulos de $\pm 120^\circ$ permitem que o Hna1 aponte para outras moléculas de água mas faz o átomo Hna2 apontar para a cauda do surfactante, sendo igualmente desfavorável. Efeito similar ocorre nas ligações 2>1 (curvas verdes), mas não para as ligações 1>2 e 2>2.

A Tabela 4.4 resume as contribuições entrópicas para cada tipo de ligação em torno da cabeça e da cauda do surfactante, ainda sem efeitos de correlação entre as variáveis, para o ponto final do pmf. Os valores de $-T\Delta S$ total correspondem à contribuição do efeito hidrofóbico para a energia livre de inserção de um íon dodecil-sulfato em água. Note que, apesar das contribuições da cabeça serem similares às da cauda para esse processo, a variação do número de ligações de hidrogênio perturbadas pela cabeça ao longo do pmf para dissociação da micela é pequena se comparada a da cauda (Figura 4.13), portanto, o efeito da organização das ligações ao redor da cauda para a estabilidade do agregado é consideravelmente maior que o da cabeça, como veremos ao final dessa seção.

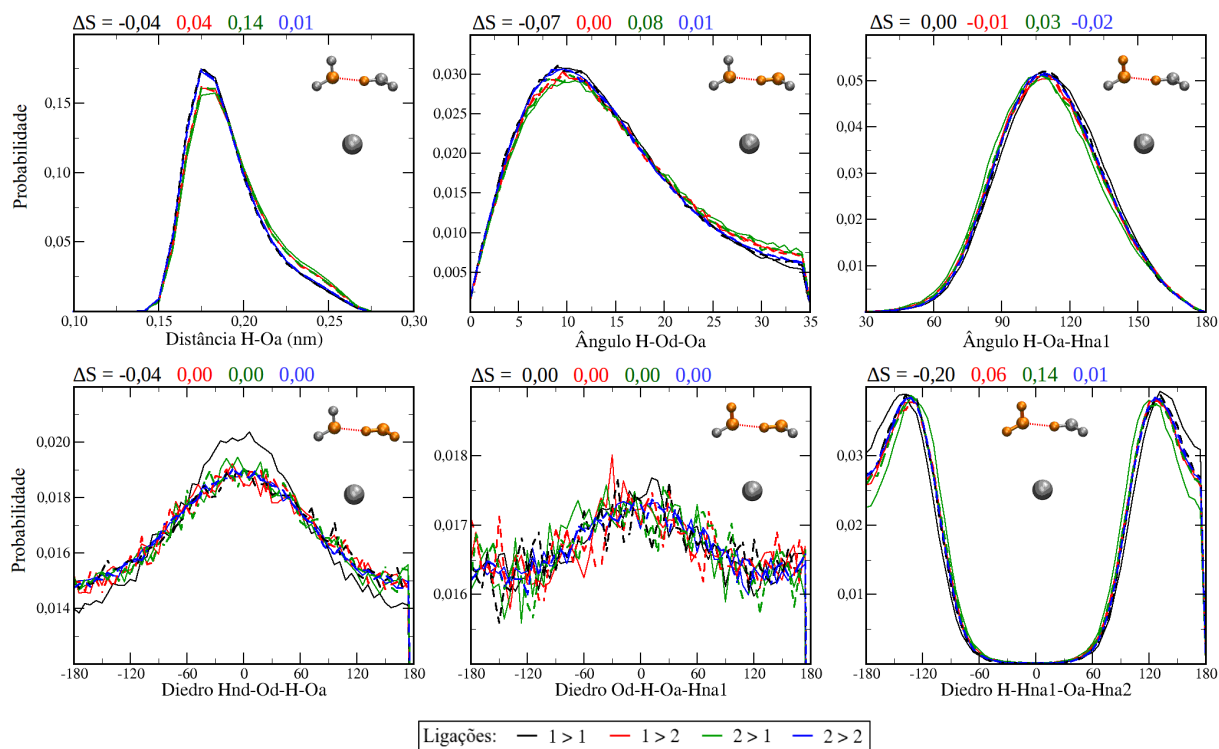


FIGURA 4.17 – Distribuições das variáveis internas das ligações de hidrogênio ao redor da cauda do surfactante para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.

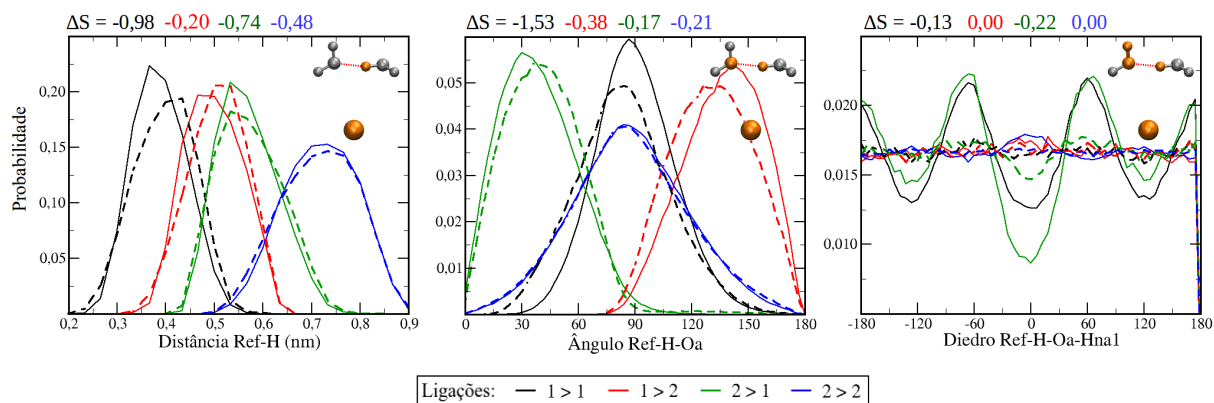


FIGURA 4.18 – Distribuições das variáveis referentes à localização e orientação das ligações de hidrogênio ao redor da cauda do surfactante dissociado em $r=5,0$ nm (linhas cheias) e na água pura (linhas tracejadas). Acima de cada gráfico são dados as diferenças de entropia em $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ com as cores correspondentes ao tipo de ligação. Nas representações de uma ligação de hidrogênio e do sítio de referência, os átomos envolvidos em cada coordenada são destacados em laranja.

Até o momento, consideramos todas as variáveis definidas na Tabela 4.3 como independentes e calculamos as entropias totais, dadas na Tabela 4.4, como uma soma sobre as contribuições das distribuições de probabilidade P^n associadas a cada variável n (Equação 4.8).

TABELA 4.4 – Número médio de ligações de hidrogênio de cada tipo, contribuição entrópica por ligação de hidrogênio e contribuição total para a energia livre para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm, sem incluir efeitos de correlação.

Local	Tipo	Número de ligações	ΔS por ligação ($J K^{-1} mol^{-1}$)	$-T\Delta S$ total (kJ/mol)
Cabeça	1>1	5,2	0,60	-0,9
	1>2	8,3	-4,15	10,3
	2>1	13,5	-5,06	20,5
	2>2	35,2	0,13	-1,4
Cauda	1>1	50,9	-2,99	45,7
	1>2	26,3	-0,49	3,9
	2>1	27,7	-0,73	6,1
	2>2	128,1	-0,68	26,1

$$\Delta S_{\text{total}} = \sum_{n=1}^{n=9} \Delta S^n = \sum_{n=1}^{n=9} \left[-k_B \sum_i (P_{i,\text{surfac.}}^n \ln P_{i,\text{surfac.}}^n - P_{i,\text{água}}^n \ln P_{i,\text{água}}^n) \right] \quad (4.8)$$

O ideal, entretanto, seria considerar todos os possíveis efeitos de correlação através da distribuição simultânea de todas as variáveis, ou seja, usar na Equação 4.7 uma função de probabilidade que inclua todas as 9 variáveis simultaneamente, dando então a probabilidade de n_1 dados n_2, n_3, \dots, n_9 ao invés de um somatório envolvendo as probabilidades de cada variável como feito na Equação 4.8. O problema com tal procedimento é que, para obter uma boa descrição de uma função de probabilidade de 9 variáveis, seriam necessárias simulações muito mais longas do que é possível realizar para um sistema dessa complexidade atualmente, além disso, a interpretação em termos de estrutura molecular se tornar demasiadamente complexa. Testes realizados mostraram que mesmo probabilidades incluindo 3 variáveis simultaneamente apresentam problemas de convergência, gerando curvas muito ruidosas para a variação de entropia ao longo do pmf além de uma grande variação com o número de fatias em que é dividido o histograma. Considerando 60 fatias, mesmo número usado nos cálculos sem correlação, o histograma incluindo 3 variáveis teria um total de 216000 pontos, o que é superior ao número total de ligações 1>1 ao redor da cabeça amostradas ao longo de todas as estruturas com a molécula em $r=5,0$ nm (43787), por exemplo, e valor próximo ao número de ligações 1>2 e 2>1 ao redor da cauda (220010 e 231349). O problema de amostragem seria ainda pior quando a molécula está no interior da micela e o número de ligações perturbadas diminui. A solução encontrada consistiu em calcular os efeitos de todas as possíveis correlações entre pares de variáveis e substituir na Equação 4.8 os pares de variáveis que apresentam maior efeito de correlação (conforme definido na Equação 4.9) pela entropia calculada pela probabilidade conjunta das mesmas, $S^{m,n}$. Nesse caso, o total de pontos no histograma é $60 \times 60 = 3600$, que é pelo menos uma ordem de grandeza inferior ao menor número de ligações perturbadas, permitindo uma amostragem razoável.

Problema similar foi observado por Chen *et al.* ao calcularem a entropia referente às orientações relativas de duas moléculas de ácidos carboxílicos de cadeia curta ao se associarem: Os autores contabilizaram 5 variáveis angulares e uma distância como sendo necessárias para especificar totalmente o sistema, mas uma função de probabilidade simultânea de 6 variáveis não seria possível de convergir com a amostragem que possuíam e separaram a coordenada de distância, assumindo que não era correlacionada com as angulares, e descartaram duas coordenadas angulares, trabalhando com uma função unidimensional e uma tridimensional.⁷⁵

$$Corre^{m,n} = \Delta S^{m,n} - \Delta S^m - \Delta S^n \quad (4.9)$$

Para determinar os maiores efeitos de correlação, consideramos a molécula dissociada em $r = 5,0$ nm e calculamos pela Equação 4.9 as correlações para todos os pares possíveis entre as 9 variáveis para as ligações 1>1 em torno da cabeça e da cauda. Felizmente, os mesmos 3 pares de variáveis apresentaram os maiores efeitos de correlação tanto para a cabeça quanto para a cauda, em ordem decrescente: distância Ref-H e ângulo Ref-H-Oa; distância H-Oa e ângulo H-Oa-Od e os diedros H-Hna1-Oa-Hna2 e Ref-H-Oa-Hna1. Esses 3 pares foram substituídos na Equação 4.8 pelos valores de suas entropias conjuntas enquanto as 3 variáveis restantes continuaram incluídas como probabilidades descorrelacionadas. Os resultados para a molécula dissociada incluindo essas 3 correlações são dados na Tabela 4.5, onde $\Delta S_{\text{com correl.}}$ corresponde à soma das variações entropias das 3 distribuições bidimensionais consideradas, $\Delta S_{\text{sem correl.}}$ à variação calculada para as mesmas 6 variáveis porém usando as distribuições unidimensionais (sem considerar correlação) e, ΔS_{outras} , às variações dadas pelas distribuições unidimensionais das outras 3 variáveis não incluídas nos cálculos de correlação (ângulo H-Oa-Hna1 e diedros Od-H-Oa-Hna1 e Hnd-Od-H-Oa). Note que as 3 variáveis não incluídas no cálculo de correlações contribuem pouco para a variação total de entropia. Para o termo $-T\Delta S$ total, foi considerada a soma de $\Delta S_{\text{com correl.}}$ e ΔS_{outras} multiplicada pelo número de ligações.

TABELA 4.5 – Número médio de ligações de hidrogênio de cada tipo, contribuição entrópica por ligação de hidrogênio e contribuição total para a energia livre para a molécula dissociada em $r=5,0$ nm com efeitos de correlação. Valores de ΔS em $\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ por ligação e $-T\Delta S$ em kJ/mol .

Local	Tipo	Número de ligações	$\Delta S_{\text{com correl.}}$	$\Delta S_{\text{sem correl.}}$	ΔS_{outras}	$-T\Delta S$ total
Cabeça	1>1	5,2	1,58	0,32	0,28	-2,9
	1>2	8,3	-3,59	-4,15	0,00	8,9
	2>1	13,5	-7,28	-4,87	-0,19	30,3
	2>2	35,2	-0,31	0,11	0,02	3,1
Cauda	1>1	50,9	-2,49	-2,95	-0,04	38,6
	1>2	26,3	-0,16	-0,48	-0,01	1,3
	2>1	27,7	-0,05	-0,76	0,03	0,2
	2>2	128,1	-0,65	-0,66	-0,02	25,7

O efeito de correlação reduz a penalidade entrópica sofrida por todos os tipos de ligações de hidrogênio considerados ao redor da cauda, sendo o efeito maior para ligações entre camadas distintas. Ao redor da cabeça, por outro lado, as variações são mais irregulares: Para as ligações dentro da mesma camada, 1>1 e 2>2, a introdução da correlação eleva o ganho de entropia das mesmas em comparação com o referencial em água. Já as ligações entre camadas, 1>2 e 2>1, continuam apresentando penalidade entrópica, mas enquanto à variação para 2>1 torna-se mais negativa, o oposto ocorre para 1>2.

Podemos apreciar como o efeito da correlação afeta a diferença de entropia calculada considerando as probabilidades bidimensionais que apresentaram o maior efeito de correlação, distância Ref-H e ângulo Ref-H-Oa, para as ligações 1>1 ao redor da cauda, dadas na Figura 4.19. À esquerda são dadas as probabilidades bidimensionais calculadas considerando o efeito simultâneo das duas variáveis e a direita é dada a probabilidade esperada na ausência de correlações, calculada como o produto das probabilidades unidimensionais dadas na Figura 4.18. Percebe-se que as probabilidades bidimensionais também resultam em distribuições

mais espalhadas na água pura do que ao redor do surfactante, de modo que a entropia associada a essas variáveis ao redor da cauda continua menor do que no referencial em água pura. Nas curvas correlacionadas percebe-se que, se a distância Ref-H é pequena, a probabilidade do ângulo Ref-H-Oa ser pequeno diminui pois isso forçaria a molécula acceptora para dentro do volume excluído do soluto. Do mesmo modo, se a distância Ref-H é grande, ângulos elevados são inibidos pois faria a molécula acceptora invadir o volume da segunda camada de solvatação. As probabilidades unidimensionais mostradas até então não capturam tais efeitos, a probabilidade unidimensional P^n consiste em uma curva média sobre todos os valores possíveis das outras 8 variáveis que definem uma ligação. As distribuições bidimensionais para as ligações 1>2 e 2>1 ao redor da cauda apresentam variações qualitativamente similares às mostradas para as ligações 1>1 com as distribuições deslocadas de modo similar ao mostrado para as distribuições unidimensionais na Figura 4.18 e as ligações 2>2 não apresentam efeito de correlação significativo como observa-se pela Tabela 4.5.

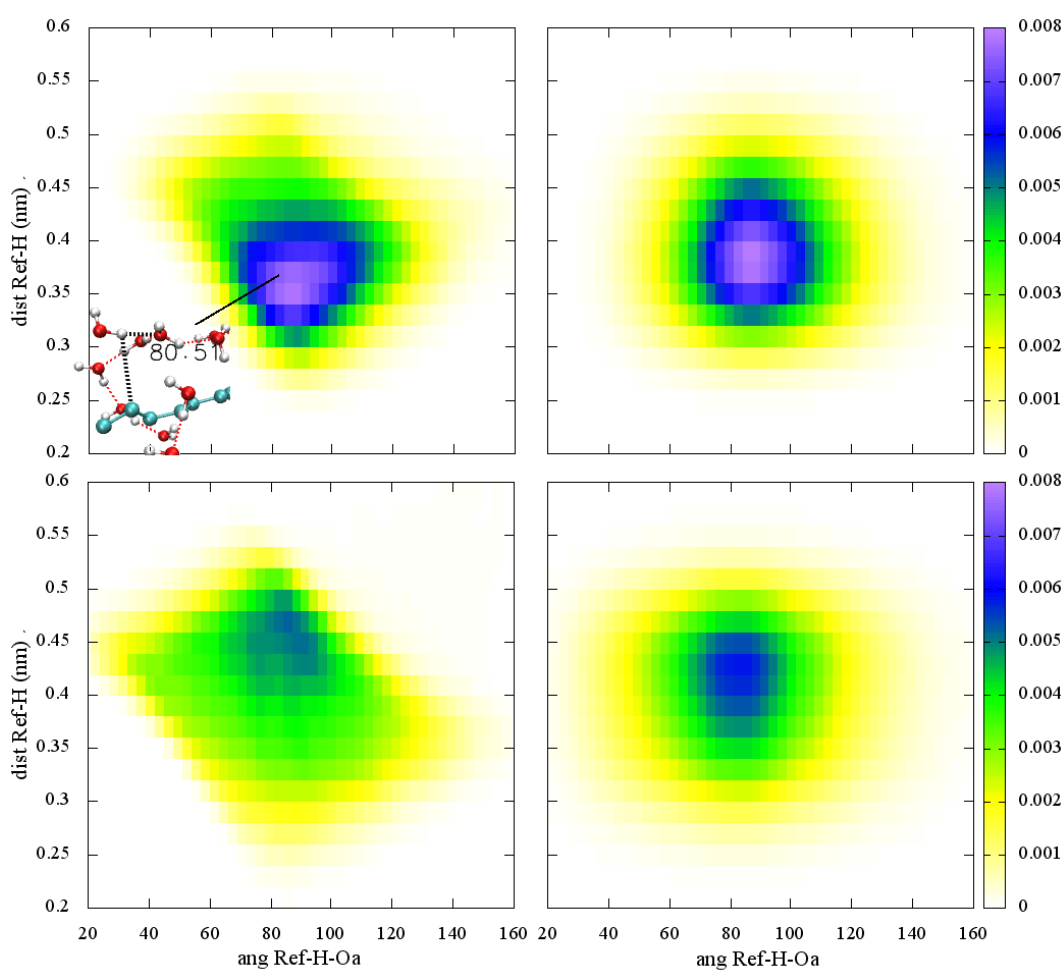


FIGURA 4.19 – Distribuições simultâneas das variáveis distância sítio de referência - H e ângulo referência - H - Oa. Cima: primeira camada ao redor da cauda do surfactante dissociado em $r = 5,0$ nm, baixo: em água pura na mesma região ao redor do que seria a cauda do surfactante. Esquerda: probabilidades simultâneas calculadas, direita: probabilidade esperada na ausência de correlações. Na distribuição correlacionada ao redor do surfactante foi incluída uma representação de parte da primeira camada de solvatação da cauda destacando uma ligação de hidrogênio com ângulo e distância próximas ao máximo da distribuição (os hidrogênios da cauda foram removidos para melhor visualização).

Para as ligações 1>1 ao redor da cabeça (Figura 4.20), observa-se que a con-

tribuição das variáveis distância Ref-H e ângulo Ref-H-Oa muda de tendência ao incluir a correlação entre as mesmas: Com as entropias calculadas separadamente, elas representavam uma penalidade entrópica de $-0,28 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ por ligação para trazer a ligação próxima a cabeça (mas essa era superada por ganhos provenientes de outras variáveis, como mostra a Tabela 4.4), ao calcular a entropia com base na probabilidade simultânea, temos um ganho associado a essas variáveis de $0,92 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ por ligação devido à perturbação induzida pela cabeça. Como pode-se observar pela Figura 4.20, a distribuição bidimensional dessas variáveis para a água pura torna-se mais compacta do que na presença do surfactante. A competição entre a interação eletrostática com o grupo sulfato e a formação de ligações de hidrogênio água-água tem portanto um efeito de diminuir a organização das ligações estabelecidas dentro da primeira camada enquanto organiza as ligações entre camadas vizinhas ao redor da cabeça, como observa-se pela Tabela 4.5.

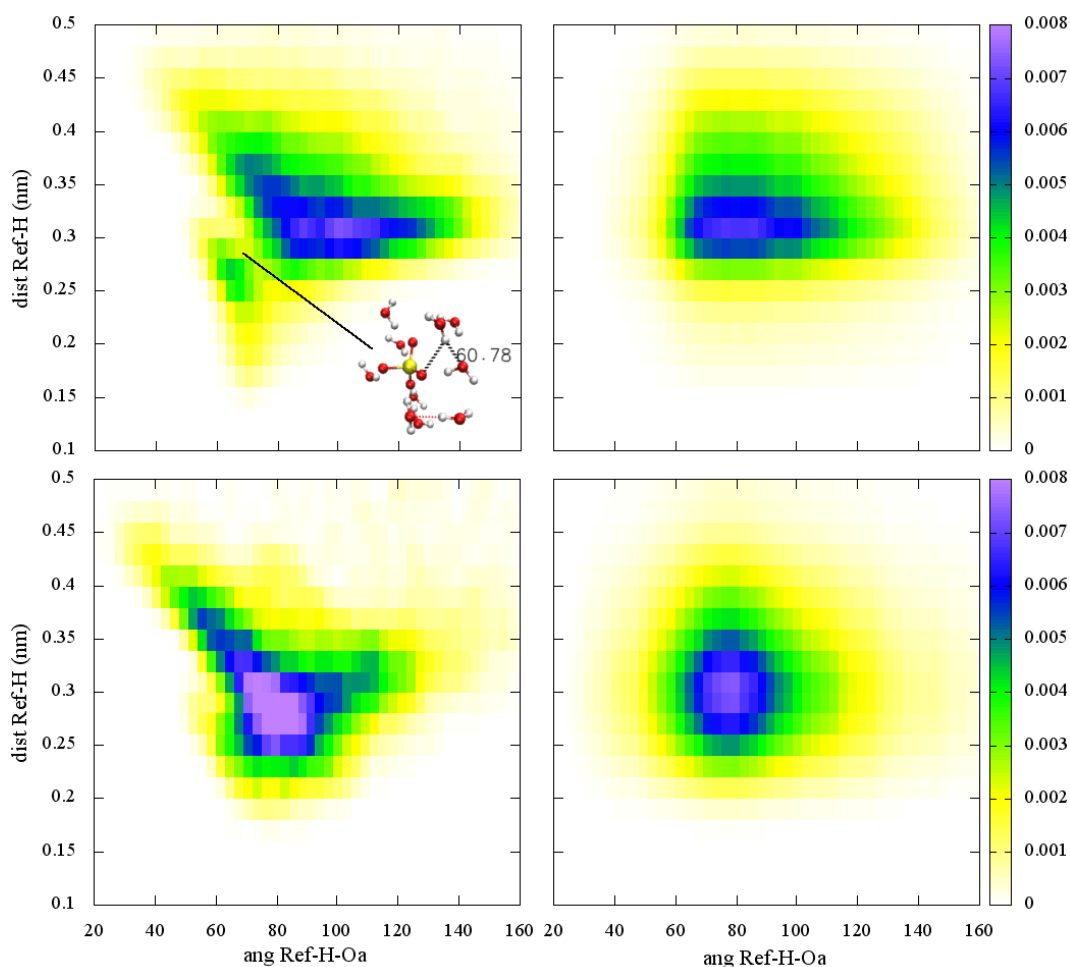


FIGURA 4.20 – Distribuições simultâneas das variáveis distância sítio de referência - H e ângulo referência - H - Oa. Cima: primeira camada ao redor da cabeça do surfactante dissociado em $r = 5,0 \text{ nm}$, baixo: em água pura na mesma região ao redor do que seria a cabeça do surfactante. Esquerda: probabilidades simultâneas calculadas, direita: probabilidade esperada na ausência de correlações. Na distribuição correlacionada ao redor do surfactante foi incluída uma representação de parte da primeira camada de solvatação ao redor da cabeça correspondente à população de menor probabilidade.

Todos os resultados apresentados nessa seção referentes às diferenças de entropia foram calculados para o íon dodecil-sulfato removido da micela em $r = 5,0 \text{ nm}$. Resta discutir como essas componentes variam ao longo da coordenada de reação e como contribuem para a

energia livre de agregação. No topo da Figura 4.21 é dada a diferença de entropia por ligação na presença e na ausência do soluto, incluindo as correlações discutidas (linhas cheias) e sem incluir qualquer efeito de correlação (linhas pontilhadas). Para a cauda, considerando a região após o mínimo do pmf, identificado pela linha vertical pontilhada na imagem, observa-se que as ligações dentro da primeira camada ($1>1$, curvas pretas) apresentam a diferença de entropia mais negativa com relação à água pura, seguidas pelas ligações dentro da segunda camada ($2>2$, curvas azuis). As ligações entre camadas ao redor da cauda apresentam variações de entropia mínimas, de modo que a força motriz do efeito hidrofóbico consiste essencialmente na reorganização das ligações dentro das mesmas camadas. Em distâncias menores, entretanto, as diferenças de entropia por ligação tornam-se ainda mais negativas e as ligações $1>2$ e $2>1$ passam a apresentar contribuições significativas, mas essa região deve ser analisada com cautela: uma vez que o íon dodecil-sulfato é forçado para dentro da micela, as moléculas de água perturbadas pela cauda estão próximas também das caudas das demais moléculas, desse modo, há uma sobreposição de efeitos e as moléculas envolvidas em uma ligação considerada como $1>2$ para a molécula removida podem estar ambas na primeira camada da cauda de outra molécula, sofrendo assim um efeito de organização mais intenso por parte dessa. É interessante observar ainda que, para a primeira camada ao redor da cauda, a penalidade entrópica é maior ao tentar forçar a molécula para o interior do agregado dados os efeitos de correlação. Sem a introdução desses efeitos ela apresenta um valor constante ao longo do pmf.

Para a cabeça, por outro lado, as diferenças de entropia mais negativas resultam das ligações entre camadas ao longo de toda a extensão do pmf. Para as ligações $1>1$ em torno da cabeça há inclusive ganho de entropia exceto em distâncias muito curtas, onde a cabeça é forçada para o interior hidrofóbico da micela, valendo o mesmo argumento anterior de que a mesma ligação provavelmente será perturbada pela cauda de outra molécula.

Apesar das ligações em torno da cabeça poderem apresentar variações de entropia por ligação até mesmo superiores as apresentadas pela cauda (Figura 4.21, topo), as variações do número de ligações perturbadas pela cabeça ao longo da coordenada para remover a molécula do agregado chegam a ser uma ordem de grandeza inferior ao observado para a cauda (Figura 4.13). Ao multiplicar o efeito por ligação pelo número de ligações ao longo do pmf, observa-se que a contribuição da cabeça é mínima perto da contribuição da cauda para a variação de energia livre (Figura 4.21, baixo). Apesar de mesmo para a cabeça haver aumento do número de ligações perturbadas durante a dissociação, a contribuição entrópica por ligação diminui e, como resultado, há pouca ou nenhuma variação de energia livre proveniente da reorganização das ligações de hidrogênio próximas à cabeça.

Para a cauda, por outro lado, a variação de energia livre resultante da reorganização das ligações de hidrogênio é favorável à agregação e superior a todas as componentes desfavoráveis mostradas nas seções anteriores. As ligações $1>1$ correspondem a cerca de 70% da energia livre calculada para o efeito hidrofóbico e as ligações $2>2$ respondem por quase 30%, sendo as contribuições das ligações entre camadas mínima. Apesar da contribuição por ligação das localizadas na segunda camada ser menos de 1/4 das localizadas na primeira camada, o número de ligações perturbadas na segunda camada é maior (Figura 4.13), de modo que a contribuição das ligações na segunda camada não possa ser desprezada. Com relação ao possível efeito de uma terceira camada ao redor da cauda, podemos estimá-lo com base nas tendências observadas: As ligações entre camadas, $3>2$ e $2>3$, provavelmente resultariam também em contribuições negligenciáveis. As ligações $3>3$ apresentariam uma variação do número de ligações superior ao da segunda camada, mas a diferença de entropia por ligação também diminuiria mais rápido do que o número aumenta, com base na tendência observada entre $1>1$ e $2>2$, de modo que o efeito dessas deveria ser significativamente menor que os das ligações $2>2$. Outra evidência no mesmo sentido é não observarmos uma terceira camada bem-definida ao redor dos

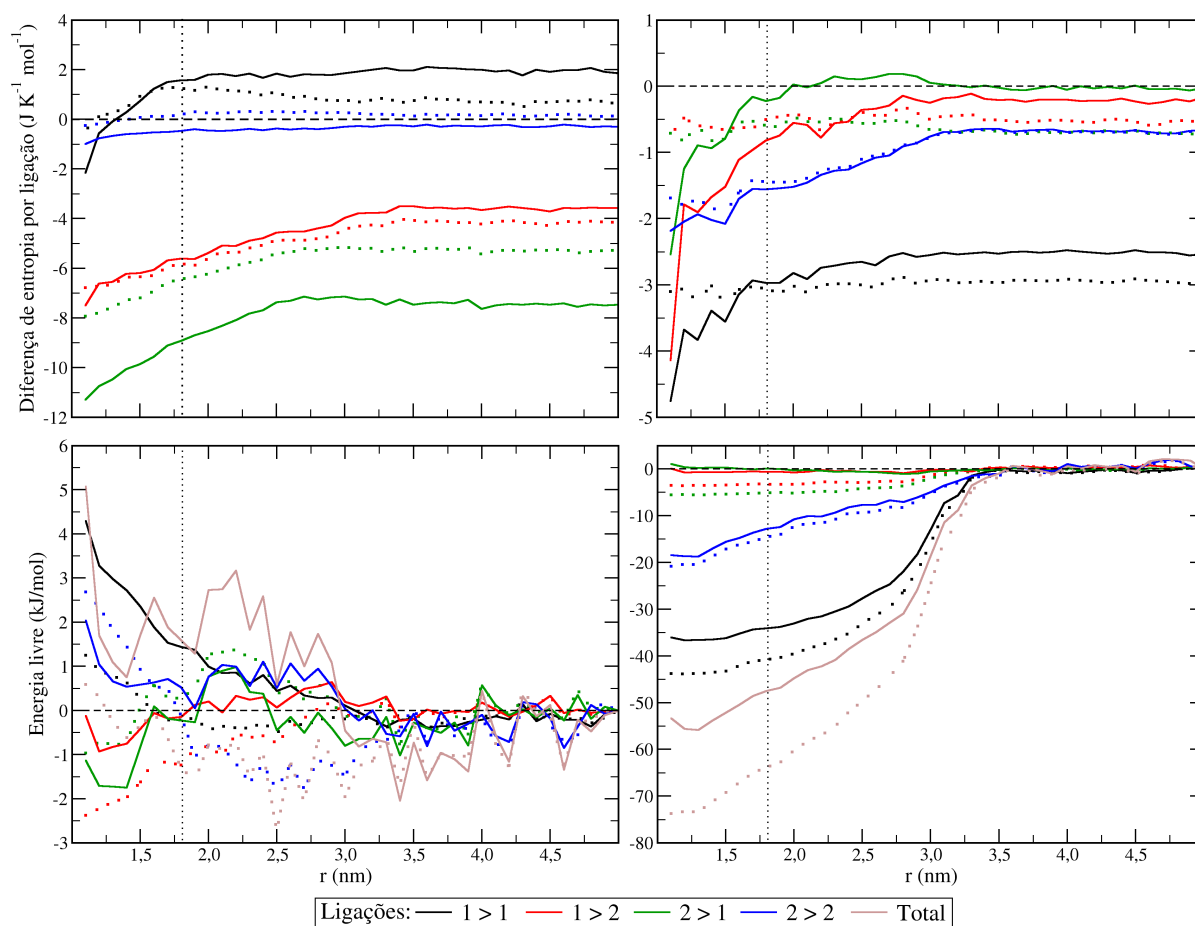


FIGURA 4.21 – Cima: Diferença de entropia por ligação de hidrogênio de cada tipo resultante da perturbação pela cabeça (esquerda) e pela cauda (direita). Baixo: Contribuições totais da entropia das ligações de hidrogênio ao redor da cabeça (esquerda) e da cauda (direita) para a energia livre ao longo da coordenada de reação com todas as curvas deslocadas para zero em $r = 5,0$ nm. As linhas cheias incluem efeitos de correlação entre variáveis descritas no texto e as pontilhadas não incluem correlações.

átomos de carbono do surfactante nas curvas de $g(r)$ (Figura 4.12).

Por fim, a introdução do efeito de correlação reduz em cerca de 15 kJ/mol a diferença de energia livre entre o mínimo do pmf e o ponto final em $r = 5,0$ nm. Esse valor é próximo à própria profundidade do mínimo no pmf (Figure 4.1) e a não introdução desses efeitos levaria a uma super-estabilização da micela ao considerarmos a soma das componentes calculadas na próxima seção.

4.1.6 – Resumo das componentes

A Figura 4.22 apresenta novamente o pmf para a dissociação do dodecil-sulfato da micela (curva preta) e todas as contribuições calculadas para cada distância r nas seções anteriores. Todas as contribuições, com exceção do efeito hidrofóbico, apresentam valores de energia livre maiores na região do mínimo do pmf do que no estado dissociado, sendo portanto desfavoráveis à formação da micela. Em especial, a resultante entrópica é desfavorável à agregação enquanto a resultante entrópica é favorável devido à contribuição do efeito hidrofóbico. Tal competição entre entalpia e entropia já havia sido demonstrada em um trabalho anterior de

nosso grupo para a micela de octanoato de sódio também por meio de pmfs calculados com a metodologia de *umbrella sampling*,⁶ mas a decomposição entre entropia e entalpia foi realizada fazendo o cálculo da energia livre em diferentes temperaturas ao invés do cálculo das diversas componentes possíveis usando a Equação 4.5 como foi feito na presente tese.

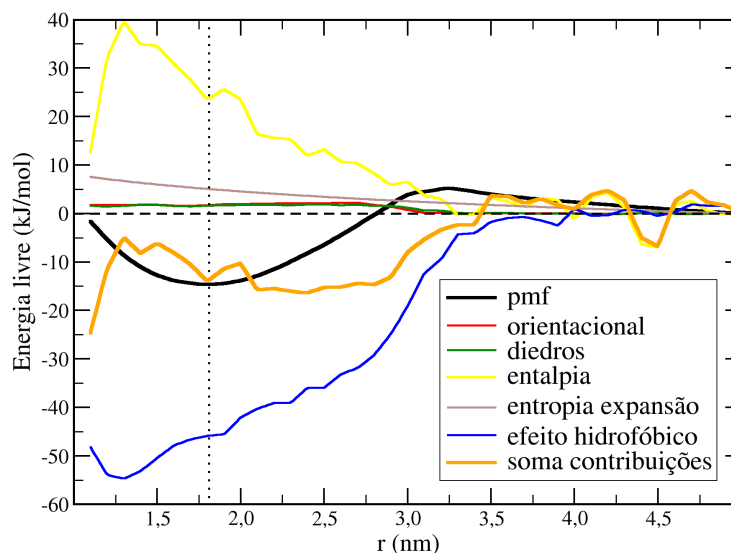


FIGURA 4.22 – Potencial de força média para dissociação do dodecil-sulfato e as componentes calculadas.

A curva laranja na Figura 4.22 contém a soma de todas as contribuições calculadas. Para a diferença de energia livre para a associação, dada pela diferença entre $r = 1,8$ e $5,0$ nm, observa-se ótima concordância entre essa soma e o pmf, indicando que pelo menos as contribuições mais relevantes foram incluídas com precisão razoável, mas em algumas regiões há divergências significativas. Abaixo de $1,3$ nm, enquanto a energia livre deveria estar crescendo com a diminuição de r , a curva com a soma das contribuições torna-se mais negativa. Essa discrepância pode ser explicada com base na variação da energia entre as caudas das moléculas que permanecem no agregado e a água (Figura 4.6), que mantém-se em um mesmo patamar ao longo de quase toda a coordenada de reação mas decresce abruptamente nessa região. Isso indica que, apesar da área exposta da molécula que está sendo movida na coordenada de reação diminuir (Tabela 4.1), a área exposta das caudas das demais moléculas presentes no agregado aumenta ao tentar forçar uma delas em direção ao centro da micela. Como resultado, deveria haver um aumento de energia livre resultante do efeito hidrofóbico nessa região, mas como foram consideradas apenas as ligações perturbadas pela molécula removida, e não pelas demais, esse efeito não aparece na curva azul correspondente ao efeito hidrofóbico. A inclusão de todos os íons dodecil-sulfato no cálculo da entropia das ligações de hidrogênio deveria corrigir a diferença observada em baixos valores de r . Portanto, o efeito hidrofóbico não só é a força motriz para a agregação mas também limita o quanto uma molécula anfifílica pode penetrar no interior do mesmo.

O mínimo local em $4,5$ nm na soma das componentes também não aparece no pmf e resulta, pelo menos parcialmente, do mesmo efeito: Nessa região houve dissociações espontâneas de 2 íons dodecil-sulfato, o que resultou em variações de componentes de energia, em especial resultantes das caudas dos mesmos com a água e com as demais caudas na micela (Figura 4.6), incluídas no somatório da curva laranja mas não contabilizadas no cálculo do efeito hidrofóbico. Por outro lado, as moléculas que dissociaram espontaneamente não tiveram qualquer interação significativa com a molécula puxada, não resultando em variações na curva

do pmf ou nas componentes de energia envolvendo a molécula removida (Figura 4.5) nessa mesma região. Desse modo, a diferença observada em torno de 4,5 nm deve-se a processos espúrios que afetaram componentes de energia consideradas mas não a energia livre referente à dissociação da molécula removida. Se simulações ainda mais longas fossem empregadas nos cálculos de *umbrella sampling*, as dissociações espontâneas ocorreriam provavelmente com a mesma probabilidade ao longo de toda a curva e poderiam contribuir reduzindo a diferença de energia livre por meio de processos como a formação de dímeros com a molécula removida de modo controlado quando dispersa em solução. A formação de tais dímeros seria um processo dinâmico e provavelmente raro, sendo necessárias simulações ordens de grandeza mais longas para amostrá-los, algo inviável com o poder computacional que dispomos atualmente.

Após 2,0 nm, há outra diferença sistemática e maior do que as barras de erro estimadas no pmf (Figura 4.1): A energia livre do potencial de força média começa a crescer antes da soma das componentes, apesar de ambas resultarem em mínimos de mesma profundidade. Esse efeito não pode ser atribuído à não-inclusão das moléculas remanescentes na micela no cálculo de efeito hidrofóbico da mesma forma que os anteriores visto que não há variação na energia de interação entre as caudas e a água ou da área de superfície exposta da micela nessa região. Não ter incluído a terceira camada de solvatação no cálculo da entropia do efeito hidrofóbico também parece ser pouco provável uma vez que essa poderia até afetar os valores obtidos, mas é pouco provável que modificasse a forma da curva de efeito hidrofóbico, visto que não é observada uma terceira camada bem definida nas curvas de distribuição radial de pares em torno da cauda (Figura 4.12, portanto, a contribuição das ligações nessa camada, se houver, deve ser mínima. O mesmo se aplica à introdução de outras correlações entre variáveis. Eventuais mudanças conformacionais ou de orientação das moléculas remanescentes na micela enquanto a molécula de referência está sendo removida também são pouco prováveis, dado o tamanho das diferenças existentes comparadas às contribuições relativamente pequenas resultantes desses efeitos para o surfactante removido. O mais provável é que essa diferença deva-se à imprecisões nas componentes de energia e/ou às componentes não incluídas no cálculo. Como foi dito na seção sobre contribuições entálpicas, algumas contribuições como a sódio-sódio, sódio-água e água-água não foram incluídas por não apresentarem variação significativa ao longo da coordenada de reação ou flutuações maiores do que o próprio mínimo do pmf mesmo na situação em que a molécula está dissociada. Quando a cabeça da molécula removida já encontra-se fora da região do mínimo, mas ainda próxima à superfície da micela, pode surgir, por exemplo, uma competição entre a polarização da água pelo monômero e pelo restante da micela e uma repulsão entre as camadas de solvatação, como observamos em um trabalho publicado entre monocamadas de octanoato de sódio.⁷ Isso deveria resultar em uma pequena penalidade na interação água-água nessa região, porém nossa amostragem não é suficiente para capturar esse efeito.

Outra possível fonte de erro foi termos considerado todas as ligações ao redor da cauda como equivalentes desde que envolvam moléculas na mesma camada, mas ligações em torno do carbono 1 podem ser diferentes das em torno do carbono-2 e assim sucessivamente. Em especial, o grupo CH₃ terminal pode ter uma contribuição distinta dos demais, visto que a própria geometria da camada de solvatação muda próximo a esse, de uma geometria mais próxima da cilíndrica ao longo do restante da cadeia para o de uma hemi-esfera. Ashbaugh e Paulaitis,⁴¹ usando correlações entre o soluto e a água apenas, observaram diferenças de entropia da água ao redor dos grupos CH₃ e CH₂ do butano, sendo a penalidade entrópica por molécula de água maior para os grupos CH₂. Assumindo a mesma tendência no nosso caso, como o grupo CH₃ é o último a ser exposto, tendo uma contribuição menor poderia corrigir, pelo menos parcialmente, o aumento mais lento durante a dissociação. Esse efeito pode também explicar, pelo menos parcialmente, a redução no ΔS por ligação ao redor da cauda na Figura 4.21.

Apesar das divergências encontradas, as componentes calculadas apresentam concordância razoável com o potencial de força média e permitem interpretar a origem desse: A diferença de entalpia é contrária à agregação e resulta do balanço delicado entre componentes de energia que apresentam variações até 4 vezes maiores do que a própria variação de energia livre resultante. A diferença de entropia é favorável e supera o peso da contribuição entálpica, sendo o efeito hidrofóbico a contribuição mais importante. A maior parcela do efeito hidrofóbico é proveniente das ligações entre as moléculas na primeira camada ao redor da cauda. As variações de entropia associadas à orientação do surfactante em relação à micela e às variações conformacionais são desfavoráveis, porém pequenas, e a entropia de expansão, apesar de também ser pequena perto da contribuição do efeito hidrofóbico, não converge com o aumento da distância de modo que, se o sistema for suficientemente diluído, essa componente eventualmente superaria as demais e resultaria na desestabilização da micela.

Até o momento focamos na diferença de energia livre entre os estados associado e dissociado, onde diversas componentes contribuem para a diferença de energia livre. Na próxima seção, discutiremos o comportamento em longas distâncias, após a dissociação completa, onde o potencial de força média pode ser descrito em termos de apenas duas componentes com expressões analíticas.

4.1.7 – Comportamento em longas distâncias e modelo de Debye-Hückel

Percebe-se pelos resultados nas seções anteriores que todas as contribuições calculadas para o pmf, exceto algumas componentes de energia envolvendo a cabeça da molécula removida (Figura 4.5) e a entropia de expansão (Figura 4.7), convergem para um patamar após a distância de 3,2 nm, que corresponde ao ponto de máximo antes da dissociação. Isso ocorre pois, após a molécula ser removida da micela, não há mais variação na área exposta ao solvente ao afastá-la ainda mais do agregado e também não há grandes efeitos das interações de curto alcance da cauda. Desse modo, o comportamento em longas distâncias do pmf deve-se apenas a duas contribuições: A entropia de expansão, dada pela Equação 4.4, e a interação elétrica entre a molécula removida e a micela e sua nuvem de contra-íons. Nessa seção discutiremos em mais detalhes o comportamento após a dissociação aplicando um modelo simples de dupla camada elétrica e ajustando os resultados juntamente com a entropia de expansão ao potencial de força média.

A energia de interação em função da distância entre um íon de carga $z_i e$ e uma superfície esférica de carga $z_s e$, onde e é a carga elementar, pode ser expressa pelo produto da carga do íon pelo potencial eletrostático ψ_s produzido pela superfície e sua camada difusa de contra-íons (Equação 4.10).^{1,23}

$$E(r) = z_i e \psi_s(r) \quad (4.10)$$

O potencial eletrostático ψ_s pode ser calculado por meio da Equação de Debye-Hückel para simetria esférica (Equação 4.11), onde $1/\kappa$ é o comprimento de Debye, que é uma medida da largura da dupla camada elétrica, e o parâmetro A é dado pela Equação 4.12, onde ϵ_r é a constante dielétrica relativa do solvente, ϵ_0 a permissividade do vácuo e a_0 é o raio da esfera carregada.^{1,23}

$$\psi_s(r) = A \frac{\exp(-\kappa r)}{r} \quad (4.11)$$

$$A = \frac{z_s e}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0} \frac{\exp(-\kappa a_0)}{1 + \kappa a_0} \quad (4.12)$$

Como queremos determinar a energia de interação a longas distâncias entre a micela e o íon dodecil-sulfato removido, $z_i = -1$ e, combinando as equações anteriores, a energia de interação é dada pela Equação 4.13, onde o termo $-E(r = 5, 0)$ foi introduzido para deslocar os valores de energia obtidos de modo a resultar em zero em $r=5,0$ nm, assim como para o pmf e todas as suas componentes.

$$E(r) = -\frac{z_s e^2}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0} \frac{\exp(-\kappa a_0) \exp(-\kappa r)}{1 + \kappa a_0} - E(r = 5, 0) \quad (4.13)$$

Para curtas distâncias, o uso dessa expressão traria problemas pois a micela não é uma esfera rígida, a água se reorganiza ao redor da micela e do monômero, de modo que sua contribuição para a interação não é simplesmente a de um dielétrico, e o íon dodecil-sulfato não só não é uma carga pontual como é uma espécie anfifílica e as interações que determinam a energia livre de agregação do mesmo são complexas, como demonstrado nas seções anteriores. Entretanto, para grandes distâncias podemos negligenciar tais efeitos e considerar a micela como uma esfera carregada, o dodecil-sulfato como uma carga pontual e a contribuição da água apenas por meio de sua constante dielétrica. Dito isso, ainda existe uma arbitrariedade ao selecionar o raio da micela, uma vez que a mesma é flexível e apresenta deformações instantâneas com relação à forma esférica. Uma escolha possível seria o raio de giro do agregado, mas, ao invés disso, definiremos esse raio com base no próprio pmf como sendo $a_0 = 3,2$ nm, que é ponto de máximo no pmf antes da dissociação (Figura 4.1). A partir desse ponto praticamente não há mais variação das componentes entrópicas discutidas exceto pela entropia de expansão e consideraremos a Equação 4.13 válida apenas após esse máximo. Com relação à carga da micela, $z_s e$, consideraremos como sendo a carga média total contida na esfera de raio a_0 ao redor do centro de massas do agregado, o que inclui a carga dos 59 íons dodecil-sulfato restantes e também a carga dos contra-íons dentro desse volume, que devem ser interpretados aqui como parte da carga da micela enquanto os contra-íons além dessa distância compõe a chamada camada difusa. Entretanto, ao invés de calcularmos essa carga por meio de uma distribuição e usar esse valor, variamos z_s e κ para obter o melhor ajuste possível da Equação 4.13 ao potencial de força média após subtrair o efeito da entropia de expansão (Figura 4.23). A constante dielétrica relativa da água foi usada como $\epsilon_r = 80$.

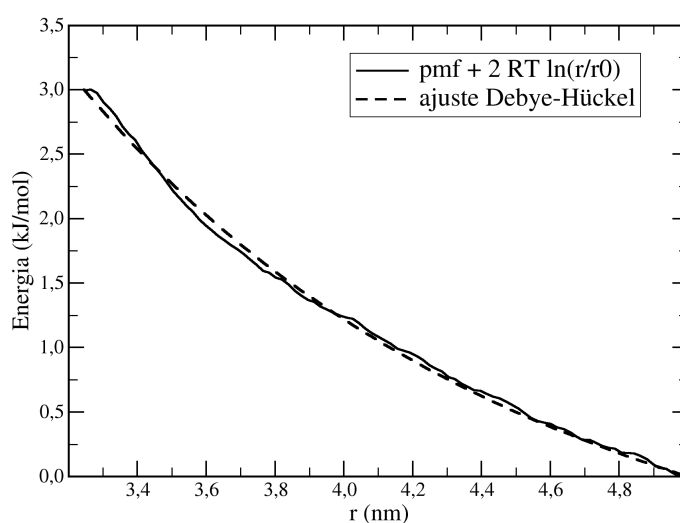


FIGURA 4.23 – Potencial de força média na região após a dissociação subtraída a entropia de expansão e ajuste com modelo de Debye-Hückel.

Os valores obtidos de κ e z_s com o ajuste da curva tracejada na Figura 4.23 são

0,42 nm⁻¹ e -19, respectivamente. O coeficiente de correlação obtido foi $R^2 = 0,9998$, demonstrando que uma equação de Debye-Hückel ajustada juntamente com a entropia de expansão permitem explicar o comportamento do pmf de um surfactante iônico removido de sua micela após a sua completa dissociação. Podemos checar a coerência desses resultados calculando agora a carga média da micela. A quantidade média de íons sódio na distância de até 3,2 nm é 42 e a quantidade de íons dodecil-sulfato na micela após a remoção de um deles é 59, de modo que a carga calculada para a micela com base nessas distribuições seja -17 e, valor em concordância com o obtido pelo ajuste de curva considerando a simplicidade do modelo adotado. Uma possível fonte de discrepância é o fato da água, mesmo em distâncias superiores a 3,2 nm, ainda ser orientada pela interação eletrostática com a micela e sua dupla camada, exploraremos em mais detalhes esse efeito na próxima seção.

Como a Equação 4.13 não incluiu qualquer informação específica a respeito do surfactante removido exceto pela sua carga de $-1e$, a mesma curva ajustada na Figura 4.23 descreve, juntamente com a entropia de expansão, a aproximação de qualquer ânion de carga $-1e$ da micela, desde que outros parâmetros como a intensidade iônica do meio não sejam consideravelmente modificados.

4.1.8 – Considerações sobre a metodologia empregada

A metodologia de *umbrella sampling* empregando simulações longas foi eficiente para a obtenção do pmf de remoção de um íon da micela SDS, mas ocorreram problemas ao aplicá-la para a micela de DTAC. Nesse segundo caso, dissociações espontâneas produziram erros no cálculo do centro de massas do agregado uma vez que, na implementação existente, as moléculas dissociadas continuam sendo levadas em conta no cálculo do centro de massas. Mesmo para o SDS ocorreram dissociações espontâneas, mas apenas 2 das 59 moléculas presentes no agregado, excluindo a que foi removida pelo potencial externo, dissociaram, de modo que não ocorreram erros grosseiros no caso do SDS. Essa diferença de comportamento deve-se à diferença de estabilidade dos agregados: A micela de SDS é mais estável, conforme demonstrado tanto pelos valores de cmc (seção 3.2) quanto pelos potenciais de força média calculados (Figura 4.1). Devido à energia livre de agregação mais negativa, a probabilidade de dissociações espontâneas ocorrerem para o SDS é menor que a do DTAC.

Uma solução para o problema de dissociações espontâneas seria incluir, dentro da rotina de *umbrella sampling*, uma verificação de quais moléculas permanecem no agregado. Desse modo, moléculas que tenham dissociado não seriam mais levadas em conta no cálculo do centro de massas do agregado e, caso voltassem ao agregado, passariam a ser incluídas novamente no cálculo do centro de massas. Tal correção deve ser aplicada ao longo da simulação, não pode ser aplicada *a posteriori* pois, mesmo que as distâncias calculadas entre o centro de massas da micela e a molécula removida sejam corrigidas, a distribuição das mesmas foi obtida com o potencial harmônico definido em uma posição errada.

Outra possibilidade corresponde ao que foi feito em nosso estudo anterior com o octanoato de sódio,⁶ cuja micela é ainda mais lábil que a de DTAC dado o menor número de átomos de carbono na cauda: Fazer simulações mais curtas em cada janela de amostragem. Isso reduz a probabilidade de dissociações espontâneas e, caso essas ocorreram, as simulações que resultaram nessas podem ser descartadas. Simulações mais curtas implicam, por outro lado, em pior amostragem, então pode-se realizar diversos cálculos independentes de potencial de força médio e combiná-los por meio da igualdade de Jarzynski (Equação 4.14),⁶⁹ onde n é a quantidade de réplicas $pm.f^i$ calculadas. Esse procedimento pode ser aplicado mesmo para sistemas menos lábeis como a micela de SDS.

$$pmf(r) = -k_B T \ln \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \exp \left(\frac{pmf^i(r)}{k_B T} \right) \right] \quad (4.14)$$

A constante de força aplicada de $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ com o espaçamento de $0,05 \text{ nm}$ é apropriado, como mostrado pela sobreposição dos histogramas na Figura 4.2. O tempo de simulação de 42 ns por janela garantiu boa precisão no cálculo do potencial de força média, conforme percebe-se pelas barras de erro estimadas para o SDS na Figura 4.1. Entretanto, para a descrição de algumas contribuições, especialmente para a contribuição entálpica (sessão 4.1.1), amostragens mais longas seriam necessárias. Amostragens mais longas também permitiriam incluir efeitos de correlação entre 3 ou mais variáveis no cálculo da entropia de ligações de hidrogênio, mas, conforme mencionado na sessão 4.1.5, para isso seriam necessárias simulações ordens de grandeza mais longas, o que não é possível para um sistema desse tamanho com a potencia computacional que dispomos atualmente.

4.2 – Potencial eletrostático e partição de contra-íons

Discutiremos ao longo dessa seção o potencial eletrostático produzido por uma micela composta por 60 íons dodecil-sulfato na presença de monocamadas planas do mesmo surfactante em interfaces água-vácuo (Figura 3.2). Os resultados aqui serão apresentados como cortes transversais na caixa de simulação perpendiculares às interfaces água-vácuo e passando pelo centro de massas da micela para as densidades de carga média e potencial eletrostático médio e superfícies de equipotencial correspondentes a valores selecionados. Devido à simetria do sistema, qualquer rotação do plano usado para plotar os cortes transversais em torno do eixo Z gera os mesmos resultados. Para os cortes transversais, adotamos o seguinte esquema de cores: Vermelho representa os valores mais negativos, amarelo menos negativos, branco representa zero, verde valores positivos pequenos e azul valores positivos elevados. Além do valor total da densidade de cargas e do potencial eletrostático, apresentaremos também as contribuições resultantes de cada espécie química. Tal separação não é possível em medidas experimentais, mas pode ser feita em simulações clássicas e os resultados ajudam a compreender o balanço de forças no sistema.

O cálculo da densidade de cargas média é direto: A caixa de simulação é dividida em um retículo tridimensional de 60x60x80 (a caixa é maior na direção z, perpendicular às interfaces, por isso essa foi dividida em mais pontos) e, em cada paralelepípedo dentro desse retículo, é calculada a densidade média no tempo para cada espécie atômica. Como cada tipo atômico no campo de força empregado possui uma carga parcial fixa e conhecida, a densidade de cargas resultante de cada espécie é dada pelo produto da densidade numérica pela sua carga parcial. A densidade de carga média para uma dada molécula é então calculada como a soma das densidades de carga de cada um de seus átomos. Para a densidade de cargas da água, por exemplo, é feita a soma da densidade de cargas dos átomos de oxigênio com a dos átomos de hidrogênio da molécula. Do mesmo modo, a densidade de cargas total é definida pela soma das densidades provenientes de cada espécie química.

O potencial eletrostático é calculado com base na densidade de cargas média, sendo portanto também um potencial eletrostático médio, não instantâneo. Para isso, considera-se que cada ponto do retículo possui uma carga puntual q_j e o potencial em cada ponto i é dado pelo somatório dos potenciais gerados pelas cargas em todos os pontos $j \neq i$ conforme a Equação 4.15, onde ϵ_0 é a permissividade do vácuo e r_{ij} é a distância entre os pontos i e j . Não é introduzida nenhuma constante dielétrica relativa do solvente nessa expressão pois suas cargas parciais também serão incluídas explicitamente no cálculo do potencial total. Para definir o zero de referência do potencial total e de todas as componentes, escolhemos o ponto (0,0,0), que é um dos vértices da caixa de simulação e, portanto, um dos 8 pontos mais distantes do centro da micela. O termo $-\langle V(0,0,0) \rangle$ na Equação 4.15 desloca todos os valores para zero nesse ponto. Nas direções paralelas às interfaces, x e y , foram aplicadas ainda correções de condição periódica de contorno no cálculo da distância r_{ij} , de modo que se Δx_{ij} e/ou Δy_{ij} forem maiores que metade da aresta a nessas direções, são substituídas por $a - \Delta x_{ij}$ ou $a - \Delta y_{ij}$, respectivamente. Na direção z , por outro lado, não foram aplicadas correções de condições periódicas no cálculo do potencial visto que a ideia é reproduzir a propagação para o vácuo após passada a interface, e não a propagação para a outra interface através do vácuo.

$$\langle V_i \rangle = \sum_{j \neq i} \frac{q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \langle V(0,0,0) \rangle \quad (4.15)$$

Ao discretizarmos a densidade de cargas para o cálculo do potencial eletrostático estamos introduzindo uma aproximação. Idealmente, o espaçamento do retículo deveria ser tão pequeno quanto possível para minimizar esse efeito, mas, sendo a amostragem finita, há um

limite do quanto podemos refinar esse antes que os resultados fiquem exageradamente ruidosos de modo que um compromisso precisa ser atingido. O retículo de 60x60x80 resulta em paralelepípedos menores que uma molécula de água, de modo que deve capturar bem as variações em escala molecular, e testes feitos comparando o potencial calculado com esse retículo com o calculado usando retículos de 40x40x54 ou de 30x30x40 não demonstraram diferenças significativas.

Nos cortes transversais foram incluídas curvas indicando as posições das interfaces monocamada - água e micela - água para definirmos regiões no espaço de modo a facilitar a interpretação e discussão dos resultados. A definição de interface em escala molecular não é algo tão preciso e diversos parâmetros podem ser selecionados para definir a localização da interface. Aqui definiremos a localização das interfaces como sendo a região onde a densidade numérica da água atinge metade do seu valor de *bulk*. Como veremos, essa definição se encaixa bem com tendências observadas tanto para a densidade de cargas quanto para o potencial.

4.2.1 – Contribuições do surfactante e contra-íons

A Figura 4.24 mostra os resultados obtidos para o surfactante. Para o filme saturado (esquerda), as densidades de carga são mais negativas nas interfaces planas do que na superfície da micela devido à maior concentração de surfactante nas monocamadas. No filme diluído (direita) reduzimos a concentração de surfactante nas monocamadas a fim de gerar uma densidade de carga similar à da micela, além disso, como a simulação para esse sistema foi mais curta, os resultados são mais ruidosos. Note que há um pequeno acúmulo de carga positiva no centro da micela e também na região de vácuo próxima as monocamadas. Essa carga positiva deve-se à orientação preferencial das caudas do surfactante, apesar de terem carga total neutra, ao nos aproximarmos das monocamadas pela fase de vapor, a primeira coisa que encontraremos será um excesso de átomos de hidrogênio (com cargas parciais positivas) provenientes principalmente dos grupos metil da cauda. Do mesmo modo, no centro da micela a probabilidade de encontrar átomos de hidrogênio (positivos) é maior do que a de encontrar átomos de carbono (negativos), resultando em um acúmulo de carga positiva no centro do caroço hidrofóbico. A contribuição da cauda para a densidade de cargas do surfactante é uma ordem de grandeza menor que a da cabeça, de modo que é difícil percebê-la na Figura 4.24, mas a mesma será percebida mais facilmente ao examinarmos a densidade de cargas total. Essa contribuição da cauda para a densidade de cargas foi demonstrada em um trabalho anterior nosso para monocamadas de octanoato,⁷ mas, até onde sabemos, não havia sido demonstrada ainda para micelas e não estaria presente em campos de força que tratam grupos CH₂ e CH₃ como átomos unidos.

Como as densidades de cargas gerada pelas cabeças do surfactante são negativas, o potencial eletrostático torna-se mais negativo ao se aproximar das interfaces. Note que existe uma propagação tão intensa do potencial na região do vácuo quanto dentro da solução pois o surfactante possui carga líquida negativa, entretanto, ao considerarmos o potencial total veremos que praticamente não há propagação desse na região do vácuo. Para as monocamadas saturadas, a variação de potencial proveniente do surfactante próxima a elas é maior do que na superfície da micela, mas para as monocamadas com mesma densidade de carga da micela, a variação de potencial torna-se similar. Em ambos os casos, percebe-se uma sobreposição de efeitos na região entre a micela e as interfaces, dessa forma, temos superfícies de equipotencial com formas similares a hiperboloides, definidas pela sobreposição do potencial esférico gerado pela micela e o de simetria plana gerada pelas monocamadas. Percebe-se pelas superfícies de equipotencial (Figura 4.24, baixo) que as direções x e y são equivalentes e apenas a direção z (perpendicular às interfaces) é distinta, demonstrando que rotações dos cortes transversais em

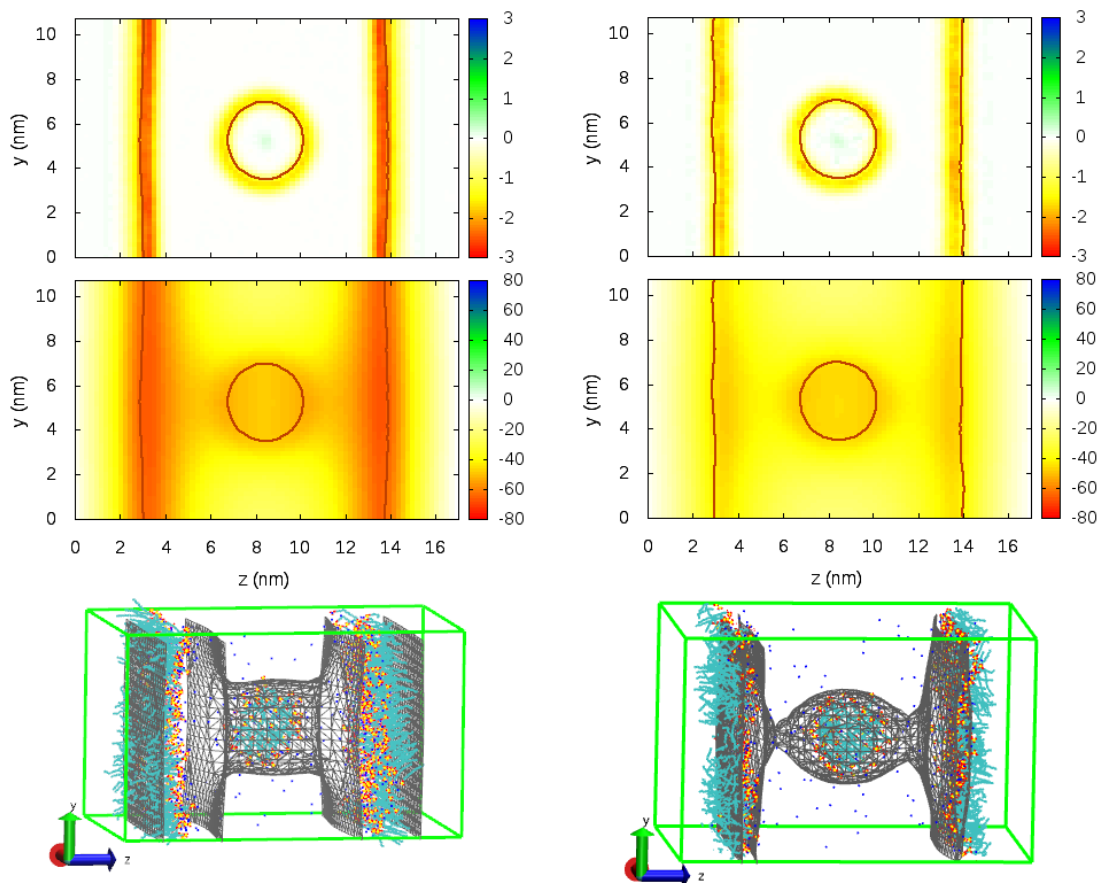


FIGURA 4.24 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas do surfactante em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de -40 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas.

torno do eixo z não afetariam os resultados obtidos. A distribuição de contra-íons (Figura 4.25, topo) responde a essa sobreposição. Com a maior amostragem no sistema concentrado, podemos perceber ainda, pelas curvas onde a densidade da água atinge metade do valor de *bulk*, uma pequena deformação introduzida nas interfaces devido à repulsão entre as mesmas e as micelas, surgindo em ambos os lados pequenas concavidades que perturbam levemente a simetria das monocamadas.

Como a carga dos contra-íons em unidades de e é unitária, a densidade de carga dada no topo da Figura 4.25 é numericamente igual à sua concentração em átomos por nm^3 . Apesar das monocamadas e da micela serem formadas pela mesma espécie química, há diferenças na concentração de sódio ao redor delas: A concentração de sódio é maior em torno das monocamadas do que da micela. Esse fato pode ser parcialmente atribuído à densidade de cargas mais negativa nas monocamadas saturadas, mas mesmo ao igualar as densidades de carga da micela e na monocamada (direita nas figuras Figura 4.24 e 4.25), ainda observa-se um excesso de sódio na última, além disso, a densidade de sódio próxima à monocamada saturada é 2,6 vezes maior que na superfície da micela, enquanto a razão entre as densidades de carga do surfactante é de apenas 1,5. Desse modo, não apenas a densidade de cargas, mas a geometria da interface também apresenta efeito significativo sobre a partição dos contra-íons.

A diferença entre a energia livre para a adsorção dos cátions Na^+ nas monocamadas e na micela pode ser calculada por meio de suas densidades locais, ρ_{Na} , utilizando da Equação 4.16 (k_B é a constante de Boltzmann e T a temperatura absoluta). Para a monocamada

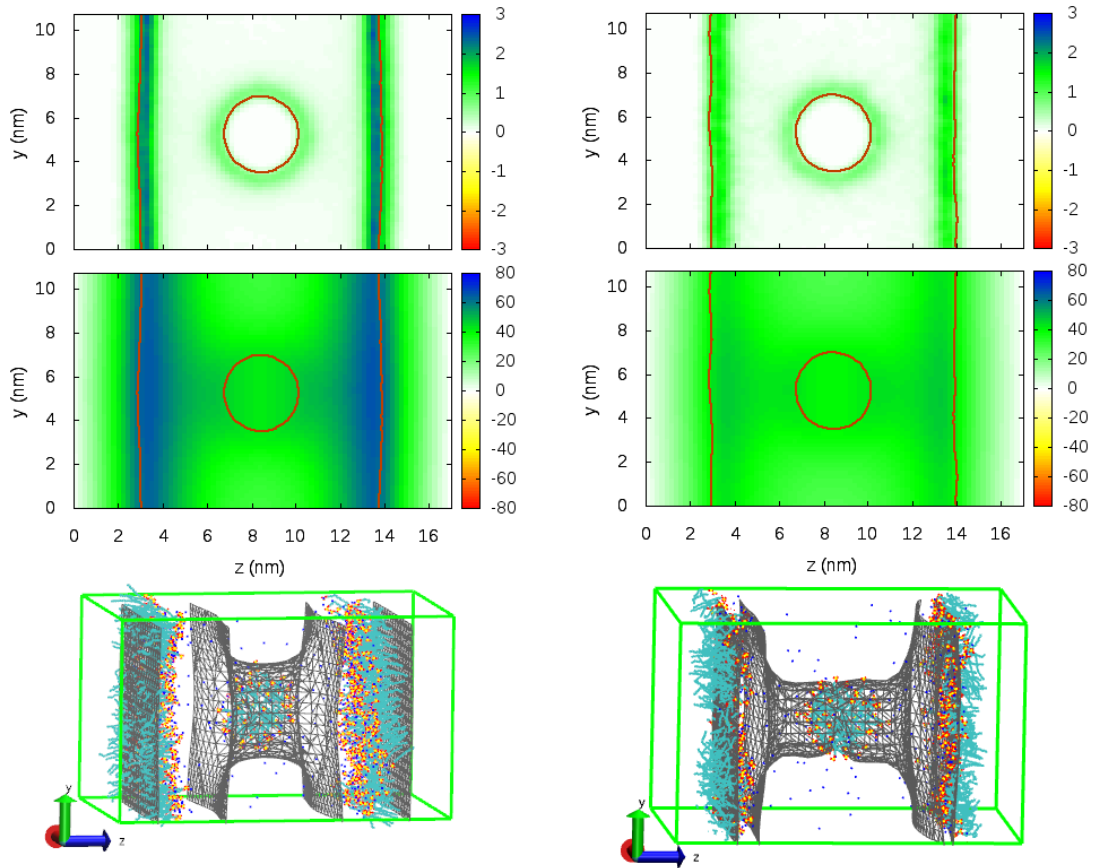


FIGURA 4.25 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas dos contra-íons Na^+ em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de 40 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas.

saturada, essa diferença é de $-2,4 \text{ kJ/mol}$, próxima a energia térmica em condições ambientes, enquanto para a monocamada insaturada a diferença é menor, $-1,7 \text{ kJ/mol}$.

$$\Delta\Delta_{ads}A = -k_B T \ln \left(\frac{\rho_{\text{Na}, \text{monocamada}}}{\rho_{\text{Na}, \text{micela}}} \right) \quad (4.16)$$

O perfil de potencial eletrostático produzido pelos contra-íons é similar ao gerado pelo surfactante, porém de sinal oposto e com contribuições menores no entorno da micela devido à menor agregação em sua superfície comparativamente às monocamadas. As contribuições das espécies iônicas produzem, separadamente, contribuições da ordem de dezenas de volts para as diferenças de potencial ao longo do sistema, entretanto, como as contribuições são opostas, elas se cancelam em grande parte e as maiores diferenças de potencial resultantes da soma dessas componentes estão entre -5 e $+7 \text{ V}$ (Figura 4.26, meio).

Apesar da densidade de carga do surfactante ser mais negativa para a monocamada saturada, ao somarmos a contribuição do sódio na Figura 4.26 há uma inversão: a densidade de cargas resultante é mais negativa na superfície da micela do que nas interfaces água-vácuo. Além disso, as variações obtidas, tanto para a carga quanto para o potencial, passam a ser praticamente as mesmas nos dois sistemas estudados, sendo que a principal diferença entre as imagens à esquerda e à direita da Figura 4.26 é o maior ruído devido à menor amostragem no sistema com menor concentração de SDS nas interfaces. Esses resultados reforçam o fato de que tanto a densidade de cargas do surfactante quanto a geometria e interações específicas nas

diferentes interfaces são importantes para definir a partição de contra-íons.

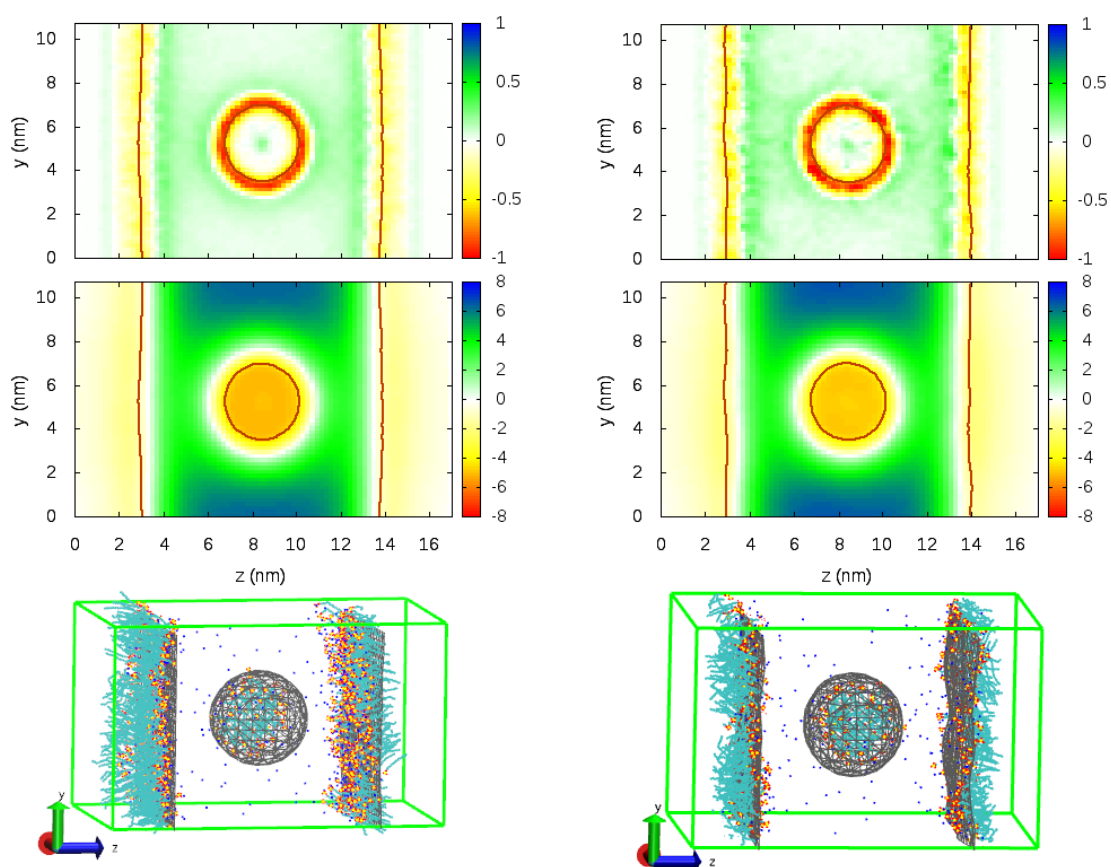


FIGURA 4.26 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas somada dos íons (dodecil-sulfato e Na^+) em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de 0 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas.

Podemos compreender melhor a origem da diferença nas concentrações do cátion Na^+ considerando a energia de interação surfactante-sódio em ambos os casos. A Figura 4.27 **a** apresenta histogramas para a probabilidade da energia de interação entre um íon dodecil-sulfato e todos os contra-íons sódio para a micela e as monocamadas saturadas e insaturadas. Isso permite avaliar os efeitos de concentração do surfactante na interface plana e o efeito de mudança de geometria para uma interface esférica, e, para avaliar os efeitos cooperativos resultantes da agregação. Foi incluído ainda o resultado substituindo a micela por íons metil-sulfato, que apresentam os mesmos parâmetros de interação do dodecil-sulfato, mas não possuem tendência à agregação. Todos os histogramas obtidos apresentam diferentes populações que correspondem a diferentes quantidades de contra-íons coordenados à cabeça do dodecil-sulfato ou aos íons metil-sulfato. A população próxima a zero corresponde a nenhum sódio adsorvido e as populações com energias progressivamente mais negativas correspondem a 1, 2, 3 ou 4 íons Na^+ agregados simultaneamente ao ânion. Para o metil-sulfato (curva preta), em cerca de 96% do tempo não há nenhum contra-íon agregado e a agregação de mais de um sódio a um único metil-sulfato é um evento raro. Os efeitos cooperativos na micela (curva vermelha), resultantes do acúmulo de ânions em uma região do espaço, aumentam a probabilidade de agregação, mas a agregação de mais de um contra-íon em uma cabeça de sulfato ainda é pouco provável, sendo que a população correspondente a 2 contra-íons responde por uma probabilidade de apenas 2% enquanto a de um único íon apresenta 28%. Nas monocamadas (curvas verde e azul), por outro

lado, a agregação de múltiplos contra-íons a um mesmo dodecil-sulfato torna-se comum, sendo que na interface saturada é mais provável encontrar uma coordenação de 2 do que de 0.

Os resultados mostrados para a micela foram obtidos no sistema com as interfaces saturadas, mas os resultados para a micela no sistema com as interfaces insaturadas são os mesmos, mostrando que a redução ou aumento da concentração de surfactante nas interfaces, pelo menos entre os valores trabalhados, não afeta a adsorção do sódio na micela: O aumento da concentração de sódio nas interfaces ao aumentar a concentração do surfactante (Figura 4.25) corresponde a quantidade de sódio adicionada junto com o dodecil-sulfato, por isso as densidades de carga e potenciais somando os íons não apresentam diferenças entre as duas concentrações (Figura 4.26).

A maior coordenação de sódio em torno das cabeças de surfactante nas interfaces do que na micela deve-se à maior probabilidade de formação de pontes salinas nas interfaces planas (Figura 4.27 **c** e **d**, onde uma ligação foi acrescentada entre íons sódios e átomos de enxofre com uma distância inferior ao primeiro mínimo da distribuição radial entre eles, 0,43 nm, dado para a micela na direita da Figura 4.4), onde um único íon sódio pode-se ligar a 2, 3 ou até 4 cabeças de surfactante. Enquanto na interface saturada existem grandes redes de pontes salinas, na micela a formação dessas é um evento raro. A razão disso pode ser compreendida analisando a estrutura dada na Figura 4.27 **b**, que ilustra 3 íons dodecil-sulfato com um contra-íon sódio formando uma ponte salina entre eles: as cabeças devem se aproximar para permitir a formação da ponte salina e, como a conformação mais estável da cauda corresponde a mesma reta (maior probabilidade de diedros em *trans*, Figura 4.10), é mais fácil estabelecer pontes salinas nas monocamadas, onde as cadeias já encontram-se preferencialmente paralelas umas às outras, do que na micela, onde se distribuem radialmente com relação ao centro da agregado. Para aproximar as cabeças na micela da mesma forma mostrada na Figura 4.27 **b**, seria necessário que alguns diedros da cauda assumissem a conformação *gauche*, de menor probabilidade, ou então haveria um aumento da área exposta à água gerando penalidades entrópicas associadas ao efeito hidrofóbico. A densidade de cargas do surfactante mais negativa e maior probabilidade de formação de pontes salinas tornam a agregação do sódio mais favorável nos filmes saturados formados na superfície da água do que na micela.

Apesar de termos analisado aqui a formação de pontes salinas entre íons dispersos, micelas e monocamadas na superfície da água, os mesmos resultados podem ser aplicados também para outras interfaces. Desse modo, uma nanopartícula esférica recoberta por um surfactante iônico deve adsorver menos contra-íons do que uma superfície plana hidrofóbica revestida com a mesma densidade do mesmo surfactante, sendo que a diferença deve diminuir a medida que o raio da nanopartícula aumenta, o que faz a sua curvatura em escala molecular se aproximar do caso plano. O caso cilíndrico pode ser tratado como intermediário desses e a adsorção de contra-íons deve ser algo entre o da esfera e o da superfície plana. Uma superfície côncava deve apresentar uma aproximação ainda maior entre as cabeças de surfactante, o que pode facilitar ainda mais a formação de pontes salinas gerando uma concentração ainda maior que no caso plano se puder ser montada com a mesma densidade de surfactante aderido.

4.2.2 – Contribuição da água e potencial resultante

Resta analisar a contribuição da água para as densidades de carga e potencial eletrostático (Figura 4.28). A água se reorganiza de modo oposto à densidade de cargas geradas pelos íons (Figura 4.26), com os átomos de hidrogênio apontando no sentido de cargas negativas e os de oxigênio no sentido de cargas positivas. Desse modo, a reorientação da água é maior ao redor da micela, onde a densidade de cargas é mais negativa, e menor próxima às monocamadas onde, apesar da maior densidade de surfactante, a neutralização desse pelo

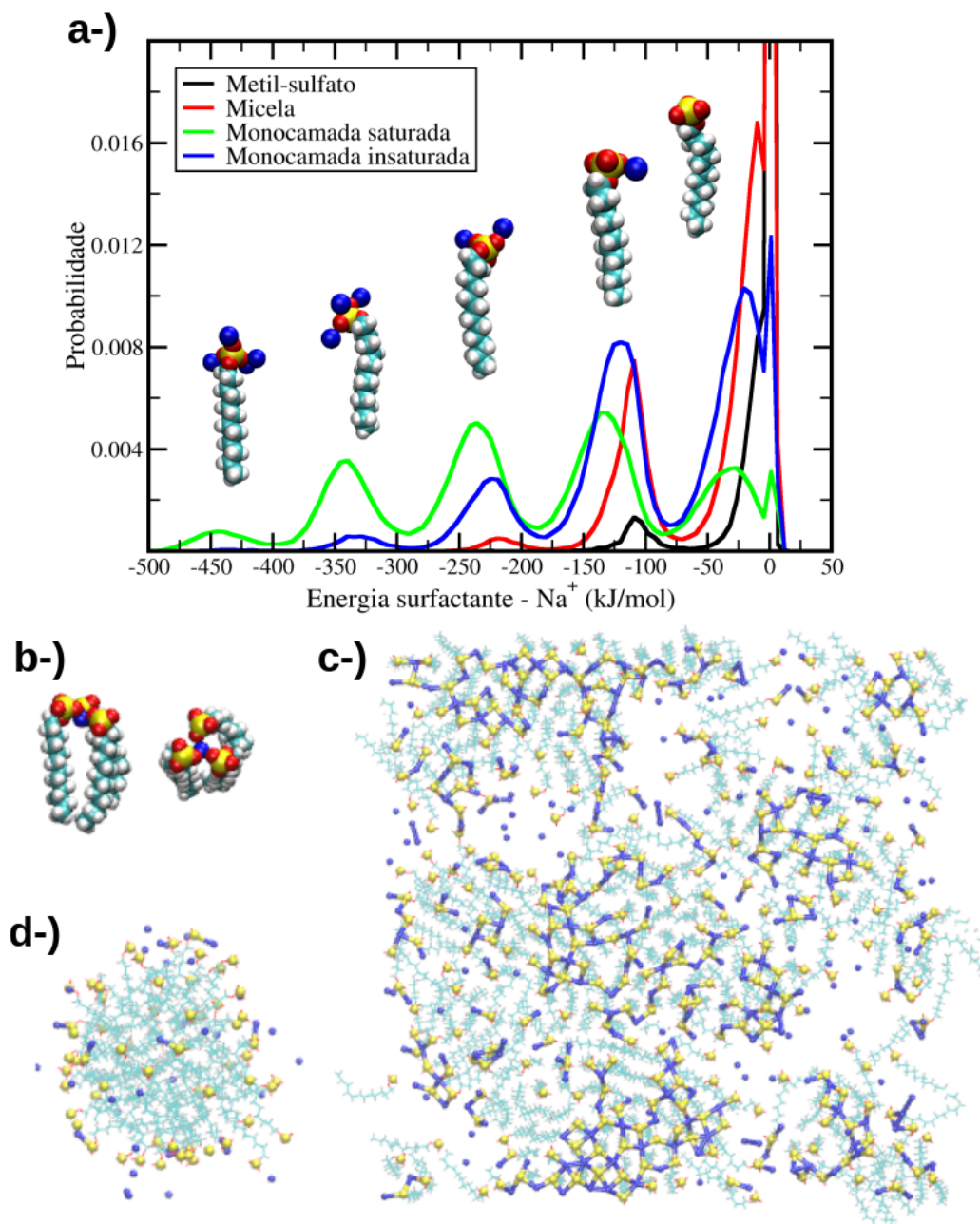


FIGURA 4.27 – a-) Histogramas da energia de interação entre o dodecil-sulfato ou o metil-sulfato com o sódio nos sistemas estudados e representações extraídas da monocamada saturada demonstrando o dodecil-sulfato coordenado a diferentes quantidades de contra-íons. b-) Representação de 3 íons dodecil-sulfatos unidos por um cátion Na extraída da monocamada saturada. c-) e d-) Representações das pontes salinas formadas pelo surfactante e pelo sódio na monocamada saturada e na micela, respectivamente, ligações foram acrescentadas para mostrar contatos na primeira camada entre os átomos de Na e S.

sódio é mais extensa. A consequência da maior organização da água em torno da micela se reflete também sobre a energia de interação entre o surfactante e o solvente: (-185 ± 5) kJ/mol por surfactante na monocamada saturada contra (-310 ± 1) kJ/mol na micela, diferença que é parcialmente compensada pela maior interação com o sódio nas monocamadas, onde resulta em (-207 ± 7) kJ/mol contra (-40 ± 1) kJ/mol por íon dodecil-sulfato na micela.

O potencial eletrostático gerado pela água reflete a mesma tendência, apresen-

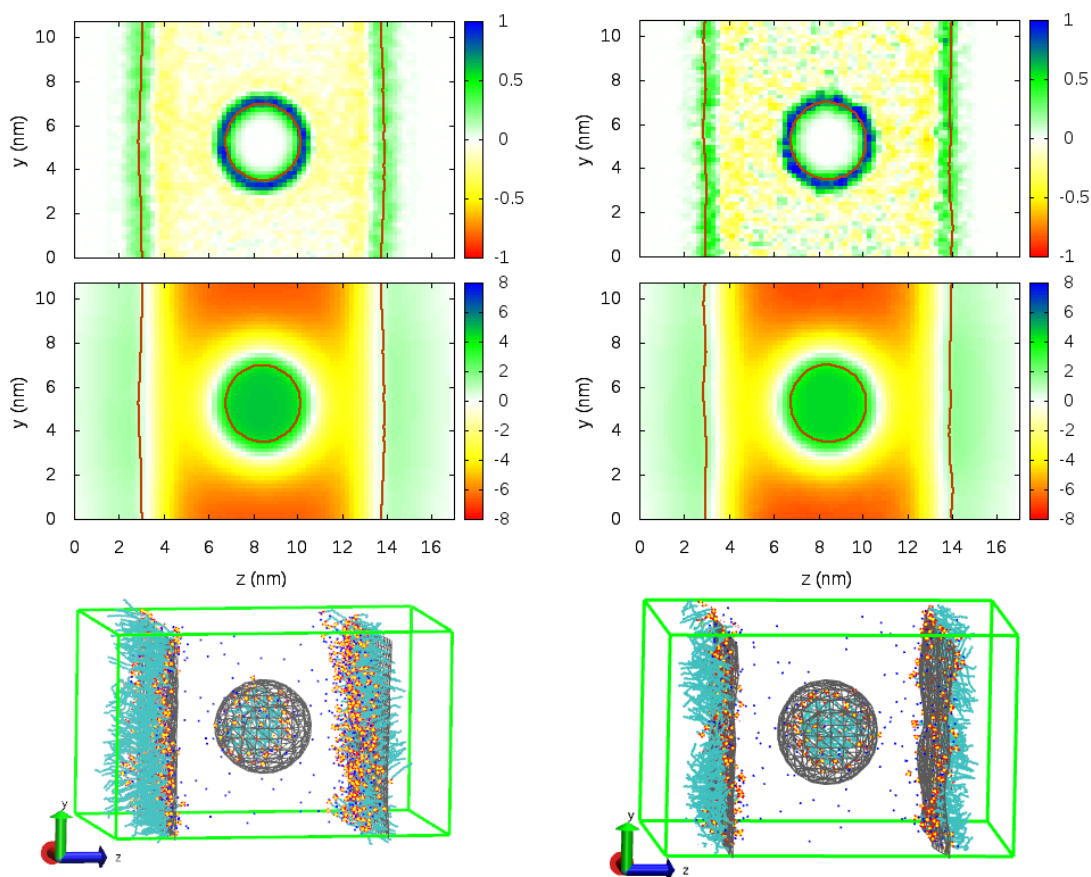


FIGURA 4.28 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas da água em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando a contribuição resultante para o potencial eletrostático em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de 0 V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas.

tando valor oposto ao produzido pelos íons em cada ponto do sistema de modo a reduzir as diferenças de potencial obtidas. Enquanto a contribuição do surfactante resulta em diferenças tão elevadas quanto 70 V, ao introduzir a contribuição dos contra-íons as diferenças se tornam inferiores a 13 V e a água compensa em grande parte essas diferenças restantes.

A Figura 4.29 contém os cortes mostrando as densidades de carga e potencial total e as superfícies de equipotencial. Os valores de densidade de carga e diferenças de potencial total são menores que $\pm 0,3 e/\text{nm}^3$ e $\pm 0,4$ V, respectivamente. Apesar das contribuições individuais para densidades de cargas apresentarem boa precisão, como estamos lidando com diferenças pequenas entre valores elevados, a densidade de cargas total apresenta um ruído considerável mesmo no sistema saturado com amostragem de centenas de nanossegundos. Apesar disso, algumas tendências podem ser percebidas: Próximo a 2,0 e 15,0 nm existe uma faixa com densidade de carga positiva devido à predominância dos átomos de hidrogênio da cauda do surfactante nas monocamadas seguido por um excesso de carga negativa ainda antes da região de interface também proveniente das caudas. De modo similar, há um acúmulo de carga positiva no centro da micela dada a predominância dos átomos de hidrogênio dos grupos CH_3 . Essas mesmas contribuições aparecem nas Figuras 4.24 e 4.26 de modo similar visto que em ambas as regiões não há quantidade apreciável de nenhuma outra espécie química senão as caudas do surfactante. Apesar da densidade de cargas produzidas nas regiões hidrofóbicas serem pequenas se comparadas às das demais espécies químicas, não há nenhuma outra espécie presente na mesma região para neutralizá-la e, na contribuição total, as regiões hidrofóbicas apresentam

densidades de carga tão grandes quanto às hidrofílicas.

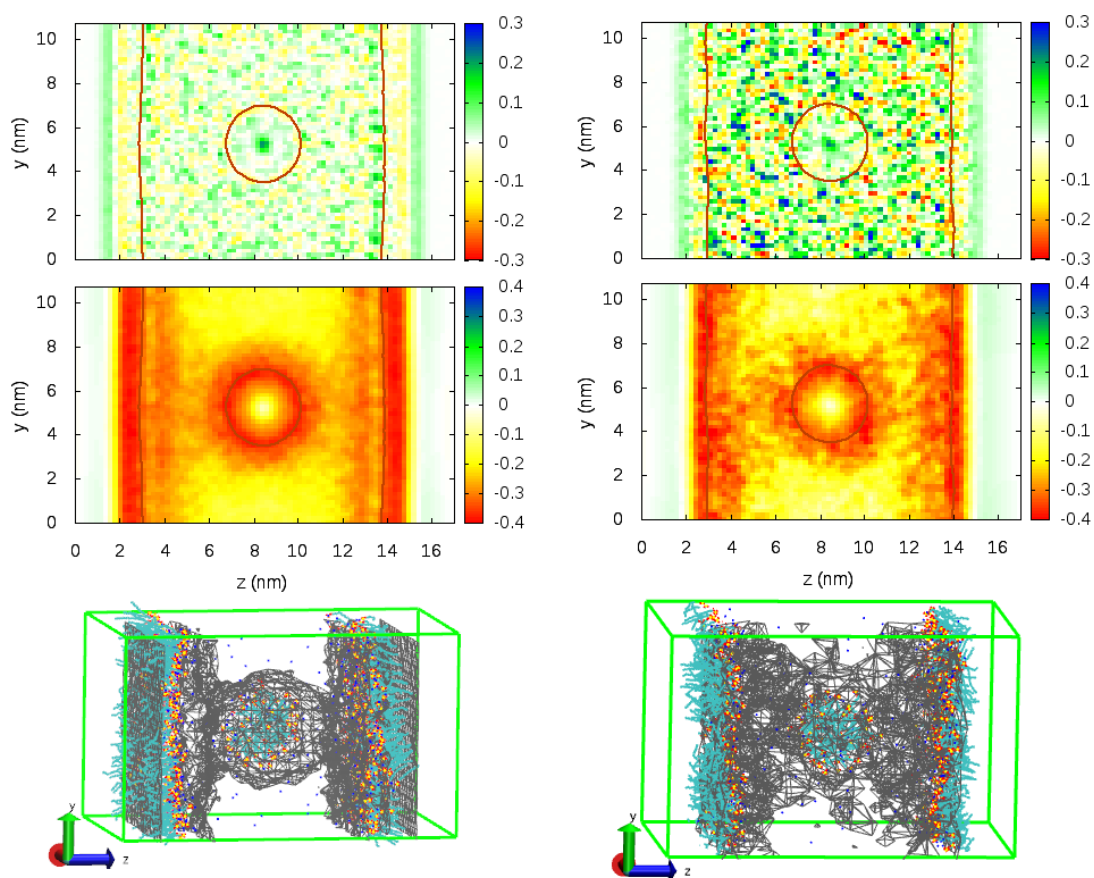


FIGURA 4.29 – Topo: Corte transversal mostrando a densidade de cargas total em e/nm^3 , meio: Corte transversal mostrando o potencial eletrostático total em V, baixo: superfície de equipotencial com valor de $-0,25$ V. Esquerda: monocamadas saturadas, direita: monocamadas insaturadas.

Ao calcular o potencial eletrostático total a partir da densidade de cargas, ocorre uma redução no ruído visto que o somatório sobre todos os pontos no retículo tridimensional (Equação 4.15) é similar a uma integral, e ao integrar o ruído é reduzido visto que é composto de flutuações maiores e menores que o valor real e essas se anulam parcialmente no somatório. Apesar das componentes envolvidas apresentarem valores distintos, a variação de potencial eletrostático total entre a superfície da micela e a solução e a variação correspondente entre as monocamadas com as duas concentrações e a solução geram valores similares de cerca de -200 mV. Esse valor é 300 vezes menor que o potencial eletrostático produzido pelo surfactante na monocamada saturada (Figura 4.24). Comparado ao potencial gerado pelos íons sem incluir a contribuição da água (Figura 4.26), o potencial total apresenta contribuições 35 vezes menores para as monocamadas e cerca de 50 vezes menores para a micela, de acordo com a eficiência conhecida da água em reduzir diferenças de potencial introduzidas em seu interior.

Na região hidrofóbica ocorrem variações de potencial da mesma ordem de grandeza das observadas nas regiões hidrofílicas, seja entre o centro da micela e sua superfície ou entre o vácuo e a superfície da água. Apesar dos dipolos dos grupos CH_3 e CH_2 serem pequenos, como todas as caudas assumem orientações similares tanto nas monocamadas quanto na micela, a contribuição para o potencial eletrostático total é considerável. Enquanto na região hidrofóbica temos essencialmente uma única contribuição pequena, na região hidrofílica componentes de intensidades ordens de grandeza maiores se anulam quase que totalmente de modo

a resultar em variações de potencial similares em ambas as regiões.

Comentários a respeito do modelo empregado e possíveis efeitos sobre o potencial eletrostático são pertinentes. Com relação ao tamanho do sistema modelo. A distância entre as interfaces água-vácuo é maior do que em trabalhos anteriores,^{7,21} mas ainda é inferior às espessuras experimentais de filmes líquidos finos de SDS contendo micelas em seu interior, de aproximadamente 20 nm ou mais.⁷⁶ Desse modo, a sobreposição reportada para os potenciais das monocamadas e da micela está superestimada em nosso modelo. Ressalvas devem ser feitas também com relação ao campo de força empregado, que não inclui efeitos de polarizabilidade eletrônica que poderiam responder às diferenças de potencial presentes no sistema, alterando-as. Apesar de não haver grande variação do potencial de superfície da água pura entre os diferentes modelos clássicos não polarizáveis, podem ocorrer variações consideráveis ao empregar modelos polarizáveis ou quânticos, por exemplo.⁷⁷

Embora os valores de diferença de potencial obtidos possam estar quantitativamente errados, devido às limitações do modelo, os resultados devem estar pelo menos qualitativamente corretos, especialmente no que diz respeito à partição dos contra-íons e a consequente reposta diferenciada da água para as interfaces de geometrias diferentes, visto que as interações envolvidas são bem descritas pelo campo de força utilizado e os aspectos geométricos considerados para efeitos como a formação facilitada de pontes salinas nas monocamadas planas, não devem mudar por causa da introdução de polarizabilidade ou de um modelo quântico.

5 – Conclusões

A varredura de *umbrella sampling* extensa mostrou-se eficaz para a obtenção do potencial de força média do SDS, mas para o DTAC, devido a sucessivas dissociações espontâneas, erros graves ocorreram no mesmo cálculo.

Para o SDS, foi feita a decomposição do potencial de força média em suas componentes e foi obtida uma boa concordância para a energia livre de agregação na micela. Mesmo com uma amostragem total de mais de 3 μ s, não foi possível quantificar diretamente a variação de entalpia ao longo do pmf dadas as flutuações elevadas, sobretudo na energia de interação água-água. Portanto, estimamos a variação de entalpia com base em componentes de energia que mostraram variações sistemáticas ao longo da coordenada de reação. Diversas componentes de intensidade maior que o próprio mínimo do pmf se anulam parcialmente, mas a variação total de entalpia estimada é desfavorável à agregação. As contribuições provenientes da orientação e conformação do surfactante são pequenas e também desfavoráveis à formação da micela. A contribuição proveniente da entropia de expansão é também desfavorável e relativamente pequena nos intervalos de distância considerados, porém essa se torna importante para o comportamento em longas distâncias. A contribuição entrópica do efeito hidrofóbico é favorável à agregação e superior a todas as demais, em concordância com outros modelos e resultados experimentais para fenômenos correlatos envolvendo interações hidrofóbicas. Apesar da energia livre de agregação ser devida a um balanço envolvendo diversas forças entálpicas e entrópicas, o comportamento após a dissociação é mais simples e pode ser descrito pela soma de apenas duas componentes para as quais existem modelos analíticos: A entropia de expansão e o potencial eletrostático gerado pela micela e sua dupla-camada.

Conseguimos comprovar a explicação usual do efeito hidrofóbico segundo a qual há uma redução de entropia das ligações de hidrogênio da água a fim de conservar o número de ligações ao redor de um soluto pequeno. Além disso, fomos capazes de quantificar o quanto cada ligação de hidrogênio e cada coordenada necessária para sua descrição contribui para a termodinâmica de agregação de micelas.

A abordagem para o cálculo da entropia do efeito hidrofóbico desenvolvida aqui, diferente da apresentada em outros trabalhos,⁴¹ foca diretamente em coordenadas da ligação de hidrogênio e foi feita a distinção entre ligações formadas em diferentes camadas de solvatação. Três efeitos devem ser levados em conta: 1-) Não há quebra de ligações de hidrogênio ao longo da coordenada de reação, conforme esperado pelos modelos de solvatação hidrofóbica para solutos pequenos; 2-) A reorganização da água em função da perturbação exercida pelo surfactante modifica a entropia das ligações de hidrogênio próximas a esse e 3-) O número de ligações de hidrogênio perturbadas pela cauda aumenta consideravelmente ao longo da coordenada de reação ao passo que para a cabeça essa variação é uma ordem de grandeza menor. Como consequência de 3-), a contribuição da cabeça para a entropia do efeito hidrofóbico é mínima apesar de gerar perturbações maiores que as da cauda sobre as ligações de hidrogênio. A escolha de um referencial apropriado para a água pura e a introdução de efeitos de correlação entre as variáveis consideradas mostraram-se essenciais na obtenção de valores coerentes da contribuição do efeito hidrofóbico para a energia livre de agregação. Ligações dentro da primeira camada ao redor da cauda resultam na principal componente, mas a contribuição de ligações na segunda camada não pode ser desprezada, respondendo por cerca de 30% da variação de energia livre proveniente da reorganização das ligações de hidrogênio ao redor da cadeia alquílica. As ligações entre camadas distintas apresentam contribuições mínimas para a penalidade entrópica, mas isso deve-se a compensações de efeitos que resultam em variações de entropia próximas a zero para essas apesar de ainda apresentarem diferenças com relação às mesmas ligações observadas para a água pura. Essa mesma metodologia pode ser aplicada para avaliar a contribuição

do efeito hidrofóbico em diversos outros processos, tais como solvatação de hidrocarbonetos, organização da água próxima a uma cavidade ou interface, desnaturação de proteínas e envelhecimento de polímeros em água.

Por fim, estudamos o potencial eletrostático de micelas na presença de monocamadas do mesmo surfactante na interface água/vapor. As variações de potencial eletrostático obtidas são da ordem de centenas de milivolts, mas as mesmas são o resultado de pequenas diferenças remanescentes da combinação de componentes ordens de grandeza superiores. Desse modo, mesmo a contribuição aparentemente pequena da cauda hidrofóbica é pronunciável em relação ao potencial total. A geometria da interface afeta a adsorção dos contra-íons, sendo essa maior sobre a interface plana dada a maior probabilidade de formação de pontes salinas. Apesar disso ter sido demonstrado com o exemplo específico da micela e das monocamadas na superfície da água, os mesmos resultados podem ser estendidos para a partição de contra-íons entre outras superfícies e partículas recobertas por surfactantes iônicos.

Referências bibliográficas

1. ISRAELACHVILI, J. N. Intermolecular and Surfaces Forces. 2nd ed. London, Academic Press Limited, 1998.
2. MYERS, D. Surfaces, Interfaces and Colloids: Principles and Applications. Nova Iorque, Wiley-VCH, 1999.
3. TANFORD, C. The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes. Nova Iorque, John Wiley & Sons, 1973.
4. DE MOURA, A. F. & FREITAS, L. C. G. “Molecular dynamics simulation of the sodium octanoate micelle in aqueous solution: comparison of force field parameters and molecular topology effects on the micellar structure”. *Brazilian Journal of Physics*, **34**: 64, 03 2004.
5. DE MOURA, A. F.; BERNARDINO, K.; DE OLIVEIRA, O. V. & FREITAS, L. C. G. “Solvation of sodium octanoate micelles in concentrated urea solution studied by means of molecular dynamics simulations”. *The Journal of Physical Chemistry B*, **115** n. 49: 14582, 2011.
6. BERNARDINO, K. & DE MOURA, A. F. “Aggregation Thermodynamics of Sodium Octanoate Micelles Studied by Means of Molecular Dynamics Simulations”. *The Journal of Physical Chemistry B*, **117**: 7324, 2013.
7. BERNARDINO, K. & DE MOURA, A. F. “Surface Electrostatic Potential and Water Orientation in the presence of Sodium Octanoate Dilute Monolayers Studied by Means of Molecular Dynamics Simulations”. *Langmuir*, **31**: 10995, 2015.
8. MCBAIN, J. W. & SALMON, C. S. “Colloidal electrolytes. —Soap solutions and their constitution”. *Proceedings of the Royal Society of London A*, **97**: 44, 1920.
9. CHU, Z.; DREISS, C. A. & FENG, Y. “Smart wormlike micelles”. *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 7174, 2013.
10. SHI, L.; TUMMALA, N. R. & STRIOLO, A. “C12E6 and SDS surfactants simulated at the vacuumwater interface”. *Langmuir*, **26**: 5462, 2010.
11. MORROW, B. H.; KOENIG, P. H. & SHEN, J. K. “Atomistic simulations of pH-dependent self-assembly of micelle and bilayer from fatty acids”. *The Journal of Chemical Physics*, **137**: 194902, 2012.
12. RAKITIN, A. R. & PACK, G. R. “Molecular Dynamics Simulations of Ionic Interactions with Dodecyl Sulfate Micelles”. *The Journal of Physical Chemistry B*, **108**: 2712, 2004.
13. MACKERELL, A. D. “Molecular dynamics simulation analysis of a sodium dodecyl sulfate micelle in aqueous solution: decreased fluidity of the micelle hydrocarbon interior”. *The Journal of Physical Chemistry*, **99**: 1846, 1995.
14. BRUCE, C. D.; BERKOWITZ, M. L.; PERERA, L. & FORBES, M. D. E. “Molecular dynamics simulation of sodium dodecyl sulfate micelle in water: micellar structural characteristics and counterion distribution”. *The Journal of Physical Chemistry B*, **106**: 3788, 2002.
15. KAWADA, S.; KOMORI, M.; FUJIMOTO, K.; YOSHII, N. & OKAZAKI, S. “Molecular dynamics study of the formation mechanisms of ionic SDS and nonionic C12E8 micelles and n-dodecane droplets”. *Chemical Physics Letters*, **646**: 36, 2016.
16. CHUN, B. J.; CHOI, J. I. & JANG, S. S. “Molecular dynamics simulation study of sodium dodecyl sulfate micelle: Water penetration and sodium dodecyl sulfate dissociation”. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **474**: 36, 2015.

17. ZARZYCKI, P. "Interfacial Water Screens the Protein-Induced Transmembrane Voltage". *The Journal of Physical Chemistry B*, **119**: 1474, 2015.
18. GURTOVENKO, A. A. & VATTULAINEN, I. "Calculation of the electrostatic potential of lipid bilayers from molecular dynamics simulations: Methodological issues". *The Journal of Chemical Physics*, **130** n. 21: 215107, 2009.
19. YI, M.; NYMEYER, H. & ZHOU, H.-X. "Test of the Gouy-Chapman Theory for a Charged Lipid Membrane against Explicit-Solvent Molecular Dynamics Simulations". *Phys. Rev. Lett.*, **101**: 038103, 2008.
20. FULLER, J. C.; MARTINEZ, M. & WADE, R. C. "On Calculation of the Electrostatic Potential of a Phosphatidylinositol Phosphate-Containing Phosphatidylcholine Lipid Membrane Accounting for Membrane Dynamics". *PLOS ONE*, **9**: 1, 08 2014.
21. NGUYEN, C. V.; PHAN, C. M.; ANG, H. M.; NAKAHARA, H.; SHIBATA, O. & MOROI, Y. "Molecular Dynamics Investigation on Adsorption Layer of Alcohols at the Air/Brine Interface". *Langmuir*, **31**: 50, 2015.
22. SHI, W.-X. & GUO, H.-X. "Structure, interfacial properties, and dynamics of the sodium alkyl sulfate type surfactant monolayer at the water/trichloroethylene interface: A molecular dynamics simulation study". *The Journal of Physical Chemistry B*, **114**: 6365, 2010.
23. DILL, K. A. & BROMBERG, S. *Molecular Driving Forces : Statistical Thermodynamics in Chemistry and Biology*. Nova Iorque, Garland Science, 2002.
24. DJIKAEV, Y. & RUCKENSTEIN, E. "Recent developments in the theoretical, simulation, and experimental studies of the role of water hydrogen bonding in hydrophobic phenomena". *Advances in Colloid and Interface Science*, **235**: 23, 2016.
25. BALDWIN, R. L. "Temperature dependence of the hydrophobic interaction in protein folding". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **83**: 8069, 1986.
26. GILL, S. J. & WADSÖ, I. "An equation of state describing hydrophobic interactions". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **73**: 2955, 1976.
27. DEBYE, P. "Light scattering in soap solutions". *Annals of the New York Academy of Sciences.*, **51**: 575, 1949.
28. FRANK, H. S. & EVANS, M. W. "Free Volume and Entropy in Condensed Systems III. Entropy in Binary Liquid Mixtures; Partial Molal Entropy in Dilute Solutions; Structure and Thermodynamics in Aqueous Electrolytes". *The Journal of Chemical Physics*, **13**: 507, 1945.
29. POPLE, J. A. "Molecular association in liquids II. A theory of the structure of water". *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **205**: 163, 1951.
30. PAULING, L. & MARSH, R. E. "The structure of chlorine hydrate". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **38**: 112, 01 1952.
31. FILIPPONI, A.; BOWRON, D. T.; LOBBAN, C. & FINNEY, J. L. "Structural determination of the hydrophobic hydration shell of Kr". *Phys. Rev. Lett.*, **79**: 1293, Aug 1997.
32. WIDOM, B.; BHIMALAPURAM, P. & KOGA, K. "The hydrophobic effect". *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **5**: 3085, 2003.
33. KRONBERG, B. "The hydrophobic effect". *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **22**: 14, 2016.

34. SOLOMONOV, B. N. & SEDOV, I. A. "Quantitative description of the hydrophobic effect: the enthalpic contribution". *The Journal of Physical Chemistry B*, **110**: 9298, 2006.
35. LI, I. T. S. & WALKER, G. C. "Interfacial Free Energy Governs Single Polystyrene Chain Collapse in Water and Aqueous Solutions". *Journal of the American Chemical Society*, **132**: 6530, 2010.
36. MEDOS, Z. & BESTER-ROGAC, M. "Two-Step Micellization Model: The Case of Long-Chain Carboxylates in Water". *Langmuir*, **33**: 7722, 2017.
37. MATULIS, D. & BLOOMFIELD, V. A. "Thermodynamics of the hydrophobic effect. II. Calorimetric measurements of enthalpy, entropy and heat capacity of aggregation of alkylamines and long aliphatic chains". *Biophysical Chemistry*, **93**: 53, 2001.
38. LEE, C.; MCCAMMON, J. A. & ROSSKY, P. J. "The structure of liquid water at an extended hydrophobic surface". *The Journal of Chemical Physics*, **80**: 4448, 1984.
39. SOUTHALL, N. T. & DILL, K. A. "The mechanism of hydrophobic solvation depends on solute radius". *The Journal of Physical Chemistry B*, **104**: 1326, 2000.
40. URBIC, T.; VLACHY, V. & DILL, K. A. "Confined water: A Mercedes-Benz model study". *The Journal of Physical Chemistry B*, **110**: 4963, 2006.
41. ASHBAUGH, H. S. & PAULAITIS, M. E. "Entropy of hydrophobic hydration: extension to hydrophobic chains". *The Journal of Physical Chemistry*, **100**: 1900, 1996.
42. MAITI, M.; WEINER, S.; BULDYREV, S. V.; STANLEY, H. E. & SASTRY, S. "Potential of mean force between hydrophobic solutes in the Jagla model of water and implications for cold denaturation of proteins". *The Journal of Chemical Physics*, **136**: 044512, 2012.
43. PASCHEK, D. "Temperature dependence of the hydrophobic hydration and interaction of simple solutes: An examination of five popular water models". *The Journal of Chemical Physics*, **120**: 6674, 2004.
44. LEI, Y. & LENG, Y. "Hydrophobic drying and hysteresis at different length scales by molecular dynamics simulations". *Langmuir*, **28**: 3152, 2012.
45. GILL, S. J.; DEC, S. F.; OLOFSSON, G. & WADSÖ, I. "Anomalous heat capacity of hydrophobic solvation". *The Journal of Physical Chemistry*, **89**: 3758, 1985.
46. HILL, T. L. *Introduction to Statistical Thermodynamics*. Nova Iorque, Dover Publications Inc., 1960.
47. JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D. S. & TIRADO-RIVES, J. "Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids". *Journal of the American Chemical Society*, **118**: 11225, 1996.
48. MARTÍNEZ, L.; BORIN, I. A. & SKAF, M. S. "Fundamentos de Simulação por Dinâmica Molecular". In: MORGON, N. & COUTINHO, K. (Eds.) *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007. Cap. 12.
49. MARTÍNEZ, L.; ANDRADE, R.; BIRGIN, E. G. & MARTÍ, J. M. "PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations". *Journal of Computational Chemistry*, **30**: 2157, 2009.
50. GURKOV, T.; T. DIMITROVA, D.; MARINOVA, K.; BILKE-CRAUSE, C.; GERBER, C. & IVANOV, I. "Ionic surfactants on fluid interfaces: Determination of the adsorption; Role of the salt and the type of the hydrophobic phase". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **261**: 29, 2005.

51. VAN DER SPOEL, D.; LINDAHL, E.; HESS, B.; GROENHOF, G.; MARK, A. E. & BERENDSEN, H. J. C. "GROMACS: Fast, flexible, and free". *Journal of Computational Chemistry*, **26**: 1701, 2005.
52. ABRAHAMA, M. J.; MURTOLAD, T.; SCHULZB, R.; PÁLLA, S.; SMITHB, J. C.; HESSA, B. & LINDAHLA, E. "GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers". *SoftwareX*, **1**: 19, 2015.
53. BERENDSEN, H.; VAN DER SPOEL, D. & VAN DRUNEN, R. "GROMACS - a message-passing parallel molecular-dynamics implementation". *Computer Physics Communications*, **91**: 43, 1995.
54. MCGIBBON, R. T.; BEAUCHAMP, K. A.; HARRIGAN, M. P.; KLEIN, C.; SWAILS, J. M.; HERNÁNDEZ, C. X.; SCHWANTES, C. R.; WANG, L.-P.; LANE, T. J. & PANDE, V. S. "MDTraj: A Modern Open Library for the Analysis of Molecular Dynamics Trajectories". *Biophysical Journal*, **109**: 1528, 2015.
55. BUSSI, G.; DONADIO, D. & PARRINELLO, M. "Canonical sampling through velocity rescaling". *The Journal of Chemical Physics*, **126**: 014101, 2007.
56. BERENDSEN, H. J. C.; POSTMA, J. P. M.; VAN GUNSTEREN, W. F.; DINOLA, A. & HAAK, J. R. "Molecular dynamics with coupling to an external bath". *The Journal of Chemical Physics*, **81**: 3684, 1984.
57. ESSMANN, U.; PERERA, L.; BERKOWITZ, M. L.; DARDEN, T.; LEE, H. & PEDERSEN, L. G. "A smooth particle mesh Ewald method". *The Journal of Chemical Physics*, **103**: 8577, 1995.
58. GRANOVSKY, A. A. "Firefly (formerly PC GAMESS) home page". <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>. 2009.
59. SCHMIDT, M. W.; BALDRIDGE, K. K.; BOATZ, J. A.; ELBERT, S. T.; GORDON, M. S.; JENSEN, J. H.; KOSEKI, S.; MATSUNAGA, N.; NGUYEN, K. A.; SU, S.; WINDUS, T. L.; DUPUIS, M. & MONTGOMERY, J. A. "General atomic and molecular electronic structure system". *Journal of Computational Chemistry*, **14**: 1347, 1993.
60. AQVIST, J. "Ion-water interaction potentials derived from free energy perturbation simulations". *The Journal of Physical Chemistry*, **94**: 8021, 1990.
61. TOUKAN, K. & RAHMAN, A. "Molecular-dynamics study of atomic motions in water". *Phys. Rev. B*, **31**: 2643, 1985.
62. JORGENSEN, W. L.; CHANDRASEKHAR, J.; MADURA, J. D.; IMPEY, R. W. & KLEIN, M. L. "Comparison of simple potential functions for simulating liquid water". *The Journal of Chemical Physics*, **79**: 926–935, 1983.
63. HUMPHREY, W.; DALKE, A. & SCHULTEN, K. "VMD: Visual molecular dynamics". *Journal of Molecular Graphics*, **14**: 33, 1996.
64. HARVEY, S. C. & PRABHAKARAN, M. "Umbrella sampling: avoiding possible artifacts and statistical biases". *The Journal of Physical Chemistry*, **91**: 4799, 1987.
65. FERRENBURG, A. M. & SWENDSEN, R. H. "Optimized Monte Carlo data analysis". *Phys. Rev. Lett.*, **63**: 1195, Sep 1989.
66. KUMAR, S.; ROSENBERG, J.; BOUZIDA, D. & SWENDSEN, R. "The weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules". *Journal of computational chemistry*, **13**, 10 1992.

67. ZHU, F. & HUMMER, G. “Convergence and error estimation in free energy calculations using the weighted histogram analysis method”. *Journal of Computational Chemistry*, **33**: 453, 2012.
68. HUB, J. S.; DE GROOT, B. L. & VAN DER SPOEL, D. “g_wham—a free weighted histogram analysis implementation including robust error and autocorrelation estimates”. *Journal of Chemical Theory and Computation*, **6**: 3713, 2010.
69. JARZYNSKI, C. “Nonequilibrium equality for free energy differences”. *Phys. Rev. Lett.*, **78**: 2690, 1997.
70. KLEVENS, H. B. “Structure and aggregation in dilute solution of surface active agents”. *Journal of the American Oil Chemists Society*, **30**: 74, 1953.
71. SHANNON, C. E. “A mathematical theory of communication”. *The Bell System Technical Journal*, **27**: 379, 1948.
72. NEUMANN, R. M. “Entropic approach to Brownian movement”. *American Journal of Physics*, **48**: 354, 1980.
73. ENGIN, O.; VILLA, A.; SAYAR, M. & HESS, B. “Driving forces for adsorption of amphiphilic peptides to the air - water interface”. *The Journal of Physical Chemistry B*, **114**: 11093, 2010.
74. MIRANDA, P.; PFLUMIO, V.; SAIJO, H. & SHEN, Y. “Surfactant monolayers at solid-liquid interfaces: Conformation and interaction”. *Thin Solid Films*, **327**: 161, 01 1997.
75. CHEN, J.; BROOKS, C. L. & SCHERAGA, H. A. “Revisiting the carboxylic acid dimers in aqueous solution: interplay of hydrogen bonding, hydrophobic interactions, and entropy”. *The Journal of Physical Chemistry B*, **112**: 242, 2008.
76. GOLOUB, T.; PUGH, R. & ZHMUD, B. “Micellar Interactions in Nonionic/Ionic Mixed Surfactant Systems”. *Journal of Colloid and Interface Science*, **229**: 72, 2000.
77. SOKHAN, B. V. P. & TILDESLEY, D. J. “The free surface of water: molecular orientation, surface potential and nonlinear susceptibility”. *Molecular Physics*, **92**: 625, 1997.