



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UN CAMPO
DE FUERZAS PARA FORMAMIDA**

Tesis que presenta:

Alexander Pérez de la Luz

Para obtener el grado de:

Maestría en (Química)

Bajo la Dirección del
Dr. José R. Alejandro Ramírez

México, Distrito Federal

Junio de 2014



Department of Commerce
National Bureau of Standards

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS

[Handwritten signatures and notes]



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00052

Matrícula: 2123803281

DESARROLLO DE UN CAMPO DE FUERZAS PARA FORMAMIDA

En México, D.F., se presentaron a las 14:00 horas del día 12 del mes de septiembre del año 2014 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA
DRA. JACQUELINE QUINTANA HINOJOSA
DRA. MARIA VILLA VILLA



ALEXANDER PEREZ DE LA LUZ
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA)
DE: ALEXANDER PEREZ DE LA LUZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTE

DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA

VOCAL

DRA. JACQUELINE QUINTANA HINOJOSA

SECRETARIO

DRA. MARIA VILLA VILLA

*Dedicado a
mi familia*

Índice general

Agradecimientos	5
Resumen	6
Objetivos	11
1. Introducción	12
1.1. Fuerzas intermoleculares	13
1.1.1. Fuerzas de van der Waals	14
1.1.2. Fuerzas de Dispersión	14
1.1.3. Fuerzas Polares	15
1.1.4. Puentes de Hidrógeno	16
1.2. Parámetros de Solubilidad	16
1.2.1. Energía de Cohesión Molar	17
1.2.2. Parámetro de Hansen	22
2. Antecedentes	31
2.1. Propiedades Físicoquímicas de la Formamida	31
2.1.1. Formamida	31
3. Campos de Fuerza	39
3.1. Campo de Fuerza GAFF	39
3.2. Campo de Fuerzas OPLS/AA	40
3.3. Parámetros de van der Waals	42
4. Dinámica Molecular	45
4.1. Detalles técnicos	47
4.2. Dinámica Molecular en Varios Ensamblés	52
5. Metodología	60
5.1. Estructura Electrónica	60
5.2. Dinámica Molecular	61
5.2.1. Dinámica en el colectivo NPT	61
5.2.2. Dinámica en el colectivo NVT	63

6. Resultados	66
6.1. Re-parametrización del Campo de Fuerzas OPLS/AA	68
6.1.1. Resultados de la $g(r)$	82
6.1.2. Resultados de la simulación de la mezcla FM-HEXA.	83
Conclusiones y Perspectivas	87
Apéndice	88

Agradecimientos

Dios, gracias por todo lo que me has dado.

Agradezco a mis padres su cariño y les dedico este trabajo por que son en mi vida ejemplo de unión, honradez y constancia.

Agradezco al Dr. José R. Alejandro Ramírez por la oportunidad de relizar este proyecto.

En forma especial agradezco a la Dra. Annik Vivier J. su apoyo y paciencia que forma parte importante de mi presente.

A CONACyT por el apoyo económico para realizar este posgrado.

Finalmente a todos mis amigos que estuvieron siempre apoyandome, a todos mil gracias.

Resumen

La solubilidad de una sustancia en otra depende de manera importante de las contribuciones entre las interacciones de van der Waals y de Coulomb en ambas sustancias. Las fuerzas electrostáticas están relacionadas con la constante dieléctrica del sistema. En 2012, Caleman y colaboradores[1] hicieron una valoración de los campos de fuerza OPLS/AA (Optimized potentials for liquid simulations with all atoms) y GAFF (General AMBER force field) usando dinámica molecular para obtener propiedades termodinámicas de 146 líquidos orgánicos en fase líquida y en el equilibrio líquido-vapor a temperaturas y presiones cercanas al ambiente. Encontraron que ambos campos de fuerza no reproducen la tensión superficial^a y la constante dieléctrica^b de la mayor parte de los sistemas. Los valores calculados en ambas propiedades fueron sistemáticamente menores a los experimentales como se muestra en la figura 1, mientras que las otras propiedades comparan razonablemente bien con los datos experimentales. Porque estos modelos fallan en reproducir la tensión superficial y la constante dieléctrica?. Habrá que considerar que los parámetros de interacción fueron obtenidos para simular fluidos en fase líquida, en el caso de la tensión superficial el sistema es inhomogéneo y las fases en coexistencia tienen distinto momento dipolar, en realidad hay un gradiente de momento dipolar en la interfase, por lo que podría esperarse que esta propiedad no sea descrita correctamente. En los campos de fuerza GAFF y OPLS/AA las moléculas en fase gas o líquida tienen aproximadamente el mismo momento dipolar. La principal diferencia entre ambos campos de fuerza está en las reglas de combinación, GAFF usa las reglas de combinación de Lorentz-Berthelot[5],[8] mientras que OPLS/AA usa la regla geométrica[6],[7] para las interacciones de corto alcance entre átomos de distinta especie.

En 2013, Zubillaga y colaboradores [4] encontraron que Caleman y colaboradores cometieron un error en el cálculo de la tensión superficial de todos los sistemas estudiados debido a que no consideraron correctamente las interacciones de largo alcance. Los nuevos resultados obtenidos por Zubillaga se correlacionan mejor con los datos experimentales, sin embargo la constante dieléctrica siguió siendo menor a la experimental. Por ejemplo para la formamida los valores obtenidos usando OPLS/AA en la simulación fue 50 mientras que el valor experimental es de 110. La constante dieléctrica depende de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema, que en un fluido homogéneo es en promedio cero. El momento dipolar molecular se define en términos

^aEs la resistencia que tiene el líquido para aumentar su superficie.[3]

^bEs una constante física que describe como un campo eléctrico afecta y es afectado por un medio, comparada con la del vacío.[2]

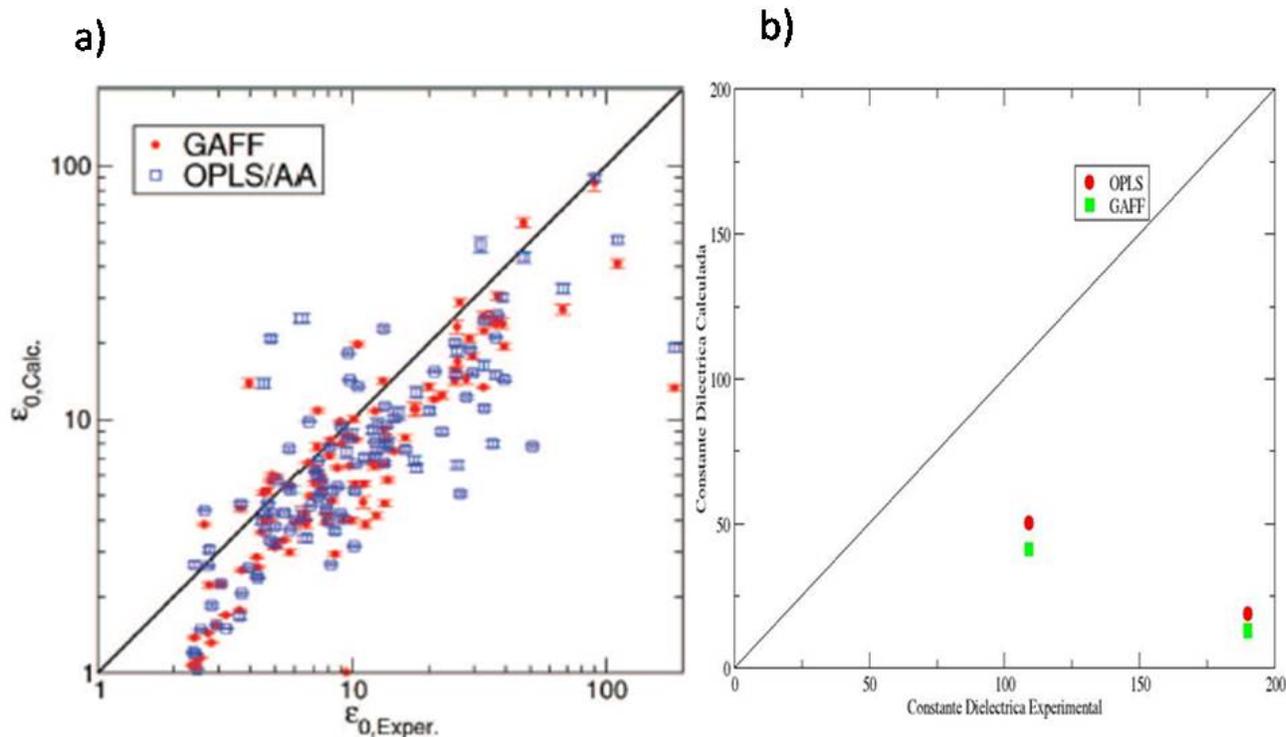


Figura 1: En el inciso a) se muestra la comparación de los valores experimentales y calculados para la constante dieléctrica, reportados por Caleman[1] y en el b) sólo se muestra los valores de FM.

de la geometría y de las cargas parciales en una molécula.

La principal hipótesis en este trabajo es que si la constante dieléctrica calculada es distinta a la experimental se debe a una deficiencia en las cargas, en la geometría o a ambas. Por ejemplo en el agua, uno de los mejores modelo que existen en este momento es el TIP4P/2005^c, (transferible intermolecular potential with 4 points [9]) predice una constante dieléctrica de 60 comparada con el valor experimental de 78. Alejandro y colaboradores[10, 11] recientemente desarrollaron para el agua los modelos TIP4Q^d y TIP4P/ε^e y mostraron que es posible reproducir simultáneamente la constante dieléctrica como se muestra en la figura 2, la temperatura de máxima densidad y

^cPropiedades Objetivo: La temperatura de máxima densidad, la estabilidad de varios polimorfos de hielo

^dPropiedades Objetivo: La constante dieléctrica, la máxima densidad del agua líquida

^ePropiedades Objetivo: La constante dieléctrica y la temperatura de máxima densidad

otras anomalías. Esos modelos también describen varias propiedades de transporte y de estructura. En ese trabajo se muestra que la constante dieléctrica depende fuertemente del valor y la posición de las cargas.

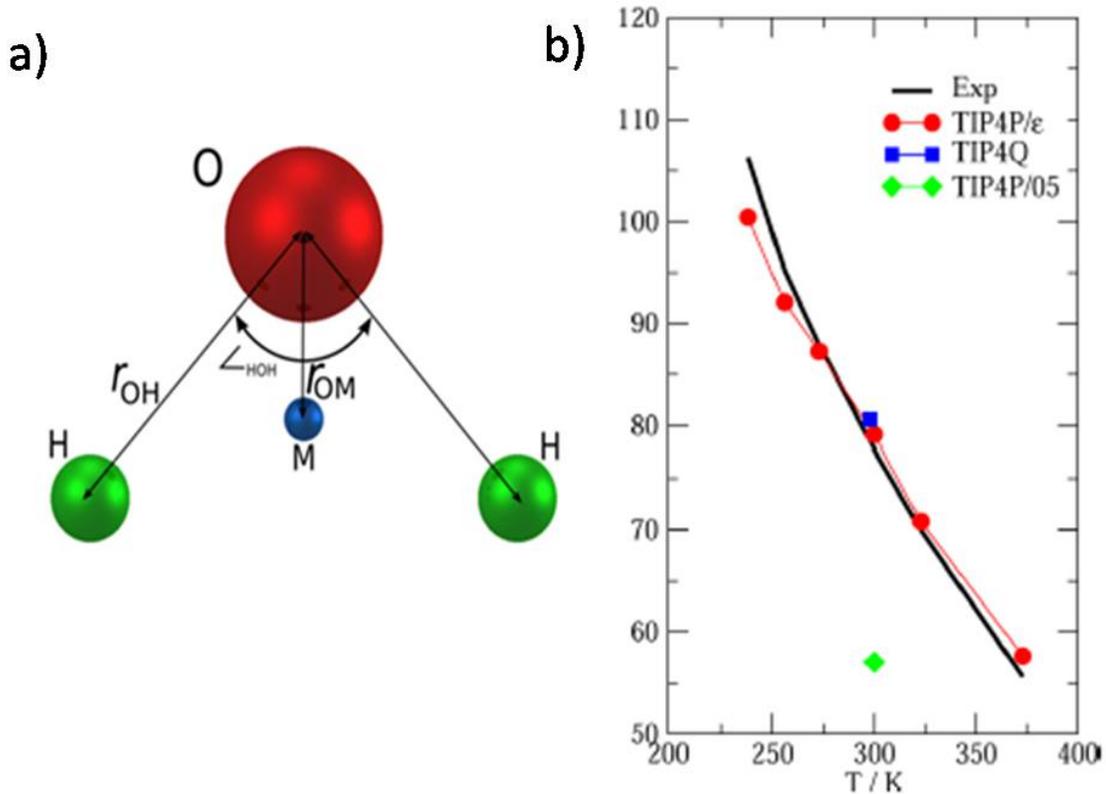


Figura 2: En el inciso a) se muestra la geometría del modelo TIP4P, y en el b) se muestra los datos para la constante dieléctrica de los modelos reportados[10],[11],[9] con respecto al experimental.

En este trabajo se obtuvieron en moléculas aisladas las geometrías moleculares y las cargas parciales en los átomos de la formamida usando el programa de estructura electrónica denominado Gaussian 09. Se usaron distintos análisis de población con los criterios de CHELPG [12], Mulliken[13], NBO[14],[15], Mertz-Kollman[17],[16]. También se hicieron cálculos de estructura electrónica usando el efecto de solvente con el modelo SMD[18] para realizar un análisis de población con los criterios mencionados anteriormente para las cargas por átomo de la molécula de formamida.

Esta información se usó para obtener la constante dieléctrica usando simulaciones de dinámica molecular en fase líquida a 298.15 K y 1 bar. Los resultados que se aproximan mejor a los datos

experimentales fueron los determinados con el análisis de población de Mulliken[13] en donde se incluyó el efecto de solvente. El valor calculado fue de 140 usando los parámetros del potencial de Lennard-Jones (LJ) de los campos de fuerzas OPLS/AA respectivamente. En los otros análisis de población sin considerar el efecto de solvente los valores de la constante dieléctrica estuvieron entre 50 y 60, muy inferiores al valor experimental. En el caso de considerar el efecto de solvente, no se pudo obtener convergencia excepto en el modelo de Mulliken.

Las cargas parciales de los átomos obtenidas con el modelo de Mulliken se escalaron linealmente para reproducir la constante dieléctrica en simulaciones de dinámica molecular a condiciones ambientales. El valor óptimo del factor de escalamiento fué de 0.9 para el campo OPLS/AA. La densidad de la formamida aumentó con respecto al valor experimental. Por tanto fué necesario obtener nuevos valores de los parámetros del potencial de Lennard-Jones. Como punto de partida se escalaron también linealmente los valores originales de Lennard-Jones para OPLS/AA. Se eligió la tensión superficial en el equilibrio líquido-vapor para obtener los valores optimos del parámetro epsilon ϵ_{LJ} debido a que se encontró que la tensión superficial era muy sensible a los cambios de este parámetro, mientras que la constante dieléctrica y la densidad del líquido permanecen casi constantes. El factor de escalamiento óptimo para el parámetro epsilon ϵ_{LJ} fue de 0.75 con respecto a los valores originales de OPLS/AA. Con los valores óptimos de las cargas y de ϵ_{LJ} se procedió a determinar el valor óptimo del parámetro sigma σ_{LJ} que permitieran reproducir la densidad. Para ello se escalaron los valores originales de OPLS/AA por un factor de 1.015. Los valores obtenidos para las propiedades termodinámicas fueron de 101, 1113 kg/m^3 y 60 mN/m para la constante dieléctrica, la densidad y la tensión superficial respectivamente.

Fue necesario hacer un reajuste de las cargas y al parámetro epsilon ϵ_{LJ} . Los valores finales de los factores óptimos fueron 0.95 y 0.7 para las cargas y epsilon ϵ_{LJ} , respectivamente, con respecto a los valores originales de OPLS/AA. No fue necesario modificar los valores de σ_{LJ} en el reajuste final. Una vez que se determinaron los valores óptimos de las cargas y los parámetros de LJ a 298.15 K y 1 bar, se obtuvieron los valores para las propiedades termodinámicas fueron de 108, 1128 kg/m^3 y 57 mN/m para la constante dieléctrica, la densidad y la tensión superficial respectivamente, también se obtuvieron resultados a distintas temperaturas para la constante dieléctrica y tensión superficial. El mayor error relativo entre el valor experimental y el calculado es de el 2 %, 0.5 % y 1.0 % respectivamente.

Finalmente, se estudió la mezcla formamida-hexanona, sistema que es insoluble a 298.15 K y 1 bar de acuerdo a la información experimental, La constante dieléctrica experimental es 15 para la hexanona y 109 para la formamida. Primero se hizo una simulación con los parámetros originales de OPLS/AA para ambos componentes y se observó que se mezclan. En una segunda simulación se usó el potencial OPLS/AA para hexanona y el nuevo potencial desarrollado en este trabajo para la formamida. El resultado fue que la mezcla se separa en dos fases líquidas de distinta densidad.

Bibliografía

- [1] C. Caleman, et al., *J.Chem. Theory Comput.*, 2012, **8**, 61-74.
- [2] Purcell E. M., *Electricidad y magnetismo*, Volumen 2, Berkeley physics course.
- [3] Chang R., *Química General*, Séptima edición, McGraw-Hill, 2002.
- [4] R. A. Zubillaga, et al., *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, **9**, 1611-1615.
- [5] Cornell W., Cieplak P. A., Kollman Et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **177**, 5179-5197.
- [6] W.L. Jorgensen and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**, 1657-1666.
- [7] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 11225-11236.
- [8] Y. Duan, C. Wu, P. Kollmann et al., *J. Comp. Chem.* 2003, **24**, 1999-2012.
- [9] J. L. F. Abascal and C. Vega, *J. Chem. Phys.*, 2005, **123**, 234-505.
- [10] J. Alejandre, et. al., *Phys Chem Phys.* 2011, **44**, 19728-40.
- [11] R Fuentes, J Alejandre, *Journal of Physical Chemistry B*, 2014. **118**, 1263-1272.
- [12] C. M. Breneman, and K. B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* 1989, **11**, 361-373.
- [13] R. S. Mulliken *J. Chem. Phys.* 1955, **23**, 1833.
- [14] J. P. Foster and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7211 -7218.
- [15] A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1983, **78**, 4066-73.
- [16] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, 1984, **5**, 129-45.
- [17] B. H. Besler, and P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, 1990, **11**, 431-39.
- [18] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378-96.

Objetivos

Desarrollar una metodología basada en cálculos de estructura electrónica y dinámica molecular que permita obtener parámetros de interacción para ser usados en la simulación de formamida (FM) en fase líquida. La geometría y las cargas atómicas en la molécula se utilizarán para reproducir la constante dieléctrica experimental. El potencial de interacción debe ser capaz de reproducir también propiedades termodinámicas experimentales a distintas condiciones de temperatura y presión. Teniendo el campo de fuerzas para FM, se evaluará la miscibilidad de la mezcla entre formamida y hexanona.

Capítulo 1

Introducción

El comportamiento de la solubilidad de una sustancia desconocida con la temperatura a menudo nos da una pista para su identificación, y el cambio en la solubilidad de un material conocido puede proporcionar información esencial acerca de sus características y propiedades.

Cuando hablamos de solubilidad nos referimos a la capacidad que tiene un soluto de mezclarse con un disolvente[1]. La elección del disolvente implica muchos factores, tales como su velocidad de evaporación, la viscosidad de la solución formada y también las regulaciones ambientales y de salud. La eficacia de un disolvente depende de su capacidad para disolver adecuadamente a un soluto sin afectar a otros compuestos presentes. La selección de un disolvente o mezcla de disolventes para satisfacer ciertos criterios se basa principalmente en la experiencia, ensayo y error, y la intuición guiada por reglas empíricas.

Los líquidos y sólidos difieren de los gases fundamentalmente en que, en los dos primeros sus moléculas se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares. En una solución, las fuerzas entre las moléculas de disolvente compiten con las de éste con el soluto. La solubilidad se favorece cuando las atracciones entre las moléculas de los dos componentes son similares[2]. Si las atracciones son lo suficientemente diferentes, las moléculas de cada especie se mantienen juntas, con exclusión de las moléculas de la otra especie y se observa que las moléculas de un componente no se mezclan con las del otro. Un ejemplo de inmiscibilidad cotidiano es el de aceite y agua, los cuales no se mezclan porque las fuerzas intermoleculares entre las moléculas del agua son más fuertes que las existentes entre las moléculas de agua y aceite.

En esta sección se describen las teorías de solubilidad de Hildebrand[10],[11] y Hansen[12],[13] para cuantificar de manera empírica la magnitud de las diversas interacciones entre moléculas. Se hace una breve descripción de los parámetros de solubilidad (δ) entre líquidos orgánicos, entre polímeros, soluciones acuosas y electrolitos que involucran reacciones ácido-base. Antes de introducir las teorías se hace una revisión sobre las fuerzas intermoleculares.

1.1. Fuerzas intermoleculares

Se conocen cuatro fuerzas distintas en la naturaleza. Dos son las interacciones fuertes y débiles que actúan entre neutrones, protones, electrones y otras partículas elementales. Estas dos fuerzas tienen muy poco campo de acción, a menos de 10 nm, y pertenecen al campo de la física nuclear[4]. Las otras dos fuerzas son las interacciones electromagnéticas y gravitacionales que actúan entre los átomos y moléculas (así como entre las partículas elementales). Estas fuerzas son eficaces en una gama mucho más amplia de distancias, desde distancias subatómicas a prácticamente infinito, y son en consecuencia, las fuerzas que gobiernan el comportamiento de fenómenos cotidianos[4].

Las interacciones electromagnéticas^a, la fuente de toda interacción intermolecular determinan las propiedades de los sólidos, líquidos y gases, el comportamiento de las partículas en solución, las reacciones químicas, y la organización de las estructuras biológicas[4]. En esta sección hablaremos sobre las fuerzas intermoleculares.

Las fuerzas intermoleculares, fuerzas de atracción entre moléculas a veces también reciben el nombre de enlaces intermoleculares aunque son considerablemente más débiles que los enlaces iónicos, covalentes y metálicos[3]. Estas fuerzas son las que determinan las propiedades físicas de las sustancias como el estado de agregación, el punto de fusión y de ebullición, la solubilidad, la tensión superficial, la densidad, etc.

La energía de vaporización de un líquido indica una medida adecuada de la intensidad de las fuerzas intermoleculares, ya que es la energía requerida para sacar las moléculas del líquido y llevarlas a la fase gas. En las siguientes secciones se introducirán brevemente los distintos tipos de fuerzas intermoleculares. Antes de introducirnos a las fuerzas intermoleculares definamos el momento dipolar (μ).

Momento dipolar

En cada molécula hay fuerzas electrostáticas entre sus átomos. Una sola molécula, debido a su estructura, puede tener varios dipolos a la vez, algunos fuertes y algunos débiles, algunos de los cuales se cancelan y algunos que se refuerzan mutuamente. La suma resultante de todos los dipolos es lo que se conoce como el momento dipolar de la molécula. Las moléculas que tienen momentos dipolares permanentes se dice que son polares, mientras que las moléculas en las que todos los dipolos se anulan (momento dipolar cero) son no polares. El momento dipolar se define como:

^aInteracción electromagnética: es la experimentada por las partículas por el hecho de estar cargadas eléctricamente. Dependiendo de si las partículas cargadas están en reposo o en movimiento se puede diferenciar entre electrostática y magnetismo[4]

$$\mu = \sum_i q_i \mathbf{r}_i \quad (1.1)$$

donde q_i es la carga y r_i es la posición para una molécula. El momento dipolar molecular es el responsable de las fuerzas con las que las moléculas interaccionan entre sí, y por lo tanto dependen para sus propiedades como la densidad, de la energía de cohesión, del parámetro de solubilidad, etc.

1.1.1. Fuerzas de van der Waals

También se usa en ocasiones como un sinónimo para la totalidad de las fuerzas intermoleculares. Estas fuerzas adhesivas entre las moléculas se llaman de van der Waals, del nombre de Johannes van der Waals, quién fue el primero en describirlas en 1873. Las fuerzas de van der Waals incluyen atracciones entre átomos, moléculas y superficies.

En fisicoquímica, las fuerzas de van der Waals, o interacciones de van der Waals, son las fuerzas atractivas o repulsivas entre moléculas, y son distintas de aquellas debidas al enlace covalente o a la interacción electrostática entre iones con otros o con moléculas neutras[6]. El término incluye:

- La fuerza entre dos dipolos permanentes (fuerzas de Keesom o interacción dipolo-dipolo)
- La fuerza entre un dipolo permanente y un dipolo inducido (fuerzas de Debye)
- La fuerza entre dos dipolos inducidos instantáneamente (fuerzas de dispersión de London)

1.1.2. Fuerzas de Dispersión

Las fuerzas de dispersión de London son un tipo de fuerza intermolecular, denominadas así por el físico alemán Fritz London, quien las investigó en 1930. Surgen entre moléculas no polares, en las que pueden aparecer dipolos instantáneos. Son más intensas cuanto más grande es la molécula, ya que los dipolos se pueden producir con más facilidad.

Así, los líquidos no polares, como los hidrocarburos alifáticos, tienen atracciones intermoleculares débiles, pero no tienen momento dipolar permanente. Sus interacciones pueden ser descritas por la mecánica cuántica, y son una función del movimiento aleatorio de la nube electrónica que rodea cada molécula. De un instante a otro, los cambios aleatorios en la distribución de la nube electrónica causan fluctuaciones polares que aparecen en la superficie molecular. Aunque no se forma una configuración polar permanente, numerosos dipolos temporales se crean constantemente y desaparecen.

Cuando dos moléculas están en proximidad, tienden a inducir polaridades una en la otra. Esto permite que los electrones de una molécula sean atraídos temporalmente a los núcleos de la otra, y viceversa, lo que resulta en un juego de atracciones entre las moléculas. Estas atracciones inducidas se denominan fuerzas de dispersión de London, o fuerzas dipolo inducido.

El grado de polaridad que estos dipolos temporales confieren a una molécula está relacionado con el área de su superficie: cuanto mayor es la molécula, mayor es el número de dipolos temporales, y mayores las atracciones intermoleculares. Las moléculas con cadenas lineales tienen más área de superficie, y por lo tanto mayores fuerzas de dispersión que las moléculas de cadena ramificada con el mismo peso molecular[7]. Las fuerzas intermoleculares entre las moléculas de parafina son totalmente debidas a las fuerzas de dispersión, y por lo tanto dependen del tamaño de la molécula[7].

1.1.3. Fuerzas Polares

Las fuerzas de dispersión están presentes en algún grado en todas las moléculas, pero las moléculas pueden ser más polares que otras. Algunos elementos atómicos atraen a los electrones con más fuerza que otros y, cuando los electrones son compartidos desigualmente entre los átomos individuales, se crean dipolos permanentes. Si la molécula es simétrica, estos dipolos pueden cancelarse. Si, por otro lado, la densidad de electrones está desequilibrada de forma permanente, con algunos átomos que albergan una parte mayor de la distribución de carga, la propia molécula será polar. La polaridad de una molécula está relacionada con su composición atómica, su geometría, y su tamaño. El agua y el alcohol son fuertemente polares, el tolueno es sólo ligeramente polar, y los hidrocarburos parafínicos tales como el hexano se considera no polar.

Las moléculas polares tienden a organizarse por medio de fuerzas de atracción intermolecular dipolo-dipolo, llamadas interacciones Keesom. Son atracciones simétricas que dependen de las mismas características en cada molécula. Debido a que las interacciones Keesom están relacionados con arreglos moleculares, que son dependientes de la temperatura, las altas temperaturas causan un mayor movimiento molecular y por lo tanto una disminución en las interacciones Keesom.

Por otro lado, cualquier molécula, incluso si no es polar, se polariza temporalmente en la vecindad de una molécula polar, de modo que se induce un dipolo y las moléculas se atraen mutuamente. Estas fuerzas dipolo-dipolo inducido, se denominan interacciones de Debye. No son tan dependientes de la temperatura como las interacciones Keesom debido a que el dipolo inducido es libre de desplazarse y rotar alrededor de la molécula no polar cuando las moléculas se mueven. Ambos efectos, el de inducción de Debye y los efectos de orientación de Keesom, se consideran similares en términos del comportamiento de la solubilidad y se conocen colectivamente como interacciones polares[10],[11].

1.1.4. Puentes de Hidrógeno

El enlace o puente de hidrógeno fue reconocido como tal por primera vez por Latimer y Rowdush en 1920[15]. La estructura y propiedades de los biopolímeros así como la del agua, el disolvente biológico universal, están determinadas por este tipo de interacción.

El puente de hidrógeno es un tipo de enlace muy particular que, aunque en algunos aspectos resulta similar a las interacciones de tipo dipolo-dipolo, tiene características especiales. Esta interacción se establece específicamente entre dos átomos muy electronegativos, generalmente O, F o N, y un átomo de H unido covalentemente a uno de los dos átomos electronegativos. En un enlace de hidrógeno tenemos que distinguir entre el átomo que dona el hidrógeno (DONADOR) (aquel al que está unido covalentemente al hidrógeno) y el ACEPTOR, que es el átomo de O, F o N al cual se va a enlazar el hidrógeno. Este tipo de polaridad es tan fuerte en comparación con otras interacciones de van der Waals, que el enlace de hidrógeno juega un papel especial en el comportamiento de la solubilidad, punto de ebullición, etc. [12], [13].

Un ejemplo es el enlace de hidrógeno entre moléculas de agua que se ilustra en la siguiente figura 1.1:

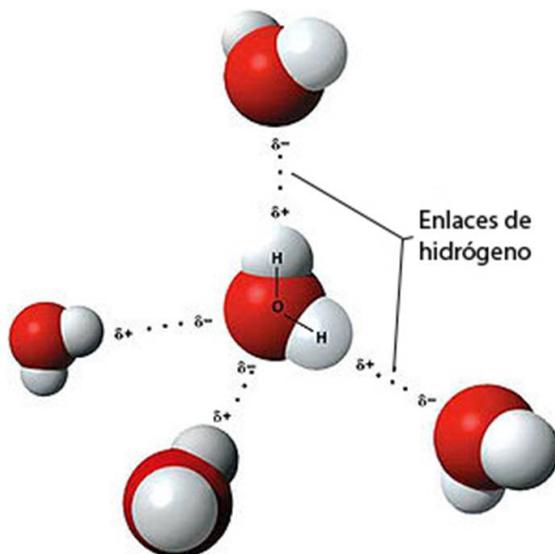


Figura 1.1: *Puentes de hidrógeno del agua.*

1.2. Parámetros de Solubilidad

En esta sección se discuten los aspectos generales involucrados en la descripción de la solubilidad usando los modelos de Hildebrand y Hansen.

1.2.1. Energía de Cohesión Molar

Dentro de ciertos rangos de temperatura y presión, los materiales existen en forma de líquidos o sólidos. Las moléculas interactúan más en los líquidos y sólidos que en la fase gaseosa ya que, en ésta, las moléculas están más dispersas.

En las fases condensadas, las fuerzas atractivas o cohesivas existentes entre las moléculas dan lugar a energías potenciales relativas negativas. Si U se define como la energía interna molar (la energía potencial molar de un material en relación con la del gas ideal a la misma temperatura), entonces U tiene un valor numérico negativo para un material condensado. Se sigue, por lo tanto, que la energía de cohesión molar (la energía asociada con las interacciones netas atractivas del material, que se define como $-U$) tiene un valor positivo. Para un líquido, si se supone que sus fuerzas intramoleculares (aquellas asociadas con moléculas individuales) son idénticas que en su estado gaseoso, entonces la energía de cohesión molar puede ser dividida en dos partes.

- ΔU_{l-g} es la energía de cohesión molar requerida para vaporizar un mol de líquido y transformarlo en vapor saturado.
- la energía $\Delta U_{g-\infty}$ es la requerida para expandir el vapor saturado a un volumen infinito a temperatura constante, que es, la energía necesaria para separar completamente a las moléculas.

Polak[9] la definió de la siguiente manera:

$$-U = \Delta U_{l-g} + \Delta U_{g-\infty} \quad (1.2)$$

$$-U = \Delta U_{l-g} + \int_{V_g}^{V_\infty} (\partial U / \partial V)_T dV \quad (1.3)$$

donde V_m es el volumen molar, y la energía cohesiva $-U$ también puede ser escrita de la siguiente manera:

$$-U = \Delta H_{l-g} + \Delta H_{g-\infty} - RT + PV_m \quad (1.4)$$

donde $\Delta H_{l-g} = \Delta H_v$ es la entalpía de vaporización molar, $\Delta H_{g-\infty}$ es el cambio de entalpía (aumento) en la expansión isotérmica de un mol de vapor saturado a presión cero, p es la presión, T es la temperatura, R es la constante de los gases y V_m es el volumen molar. A presiones de vapor inferiores a la presión atmosférica (es decir, a temperaturas inferiores al punto de ebullición normal), por lo general $\Delta H_{g-\infty}$ y PV_m son insignificantes comparados con ΔH_v y RT , y se pueden despreciar. Entonces $-U$ queda como:

$$-U = \Delta U_{l-g} = \Delta H_v - RT \quad (1.5)$$

Dividiendo por el volumen molar, el efecto estabilizante o de cohesión en fases condensadas se puede expresar en términos de la densidad de energía cohesiva (energía de cohesión por unidad de volumen):

$$\frac{-U}{V_m} = \frac{\Delta U_{l-g}}{V_m} = \frac{\Delta H_v - RT}{V_m} \quad (1.6)$$

Parámetro de Hildebrand

Con el desarrollo de la teoría de las disoluciones regulares[10], Joel H. Hildebrand propuso una relación entre el parámetro de solubilidad δ , que es una medida de la energía cohesiva de las moléculas, y la entalpía de vaporización $(\Delta H_v)^b$:

$$\delta = \left(\frac{\Delta H_v - RT}{M/\rho} \right)^{1/2} \quad (1.7)$$

donde R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta, M la masa molecular y ρ la densidad. Las unidades de δ son $(cal/cm^3)^{1/2}$ o $MPa^{1/2}$.

El parámetro de solubilidad (δ) proporciona una estimación cuantitativa del grado de interacción entre moléculas y refleja la energía cohesiva de un material. Los materiales con valores de δ similares tienden a ser miscibles, pero si difieren un 10 % con respecto al valor del parámetro entre dos sistemas ya no son miscibles[10]. Es por lo tanto ampliamente utilizado en ciencia y en aplicaciones prácticas a la hora de buscar un disolvente adecuado.

Esta correlación entre la energía de vaporización y las fuerzas de van der Waals también se traduce en una correlación entre la energía de vaporización y el comportamiento de solubilidad. Esto se debe a que se han de superar las mismas fuerzas de atracción intermoleculares, tanto para vaporizar un líquido como para disolverlo.

Dado que la solubilidad de dos materiales es posible sólo cuando sus fuerzas de atracción intermoleculares son similares, también se espera que los materiales con valores de densidad de energía de cohesión similares sean miscibles. Teniendo en cuenta lo anterior, los parámetros de solubilidad de una sustancia se calculan a partir de su calor de vaporización ΔH_v , su densidad ρ y su peso molecular (M), de acuerdo a la ecuación 1.7. Los valores para este parametro de varias sustancias se muestran en la tabla 1.1.

^bEs la cantidad de energía necesaria para que la unidad de masa (kilogramo, mol, etc.) de una sustancia que se encuentre en equilibrio con su propio vapor a una presión de una atmósfera pase completamente del estado líquido al estado gaseoso.[5]

Tabla 1.1: **Parámetros de Solubilidad de Hildebrand**[11]

Sustancias	$\delta(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$	$\delta(\text{MPa})$
n-Pentano	7,0	14.4
n-Hexano	7,24	14.9
Dietil Eter	7,62	15.4
Acetato de etilo	9,1	18.2
Cloroformo	9,21	18.7
Diclorometano	9,93	20.2
Acetona	9,77	19.7
Hexanona	8.82	
2-propanol	11,6	23.8
Etanol	12,9	26.2
Metanol	14,5	29.7
Benceno	9,15	26.2
PTFE	6,2	
Polietileno	7,9	
Polipropileno	8,2	16.6
Poliestireno	9,13	
Poli(óxido de fenileno)	9,15	
PVC	9,5	19.5
PET	10,1	20.5
Nailon 6,6	13,7	28
Poliacrilonitrilo	15,4	
Polimetilmetacrilato	9,3	19
Formamida	18.66	
Etilenglicol	19.9	34.9
Agua	23.5	48.0

De la tabla 1.1 se adiciono el valor del parámetro de Hildebran para la FM y Hexanona a partir de la ecuación 1.7 partiendo de sus valores experimentales. De la tabla 1.1 se deduce que el benceno y el acetato de etilo son miscibles entre sí. También la acetona disuelve bien al poliestireno. De la misma manera, el polietileno es miscible con el hexano y con el dietil éter. Sin embargo, el parámetro de solubilidad de Hildebrand tiene limitaciones. En efecto, no predice que el n-pentano es miscible con el Politetrafluoroetileno (PTFE o teflón), ni que el etanol y el metanol disuelven al Nailon 6.6 por citar algunos ejemplos. Esto se debe a que engloba todos los fenómenos causantes de la cohesividad molecular bajo el efecto de la energía de vaporización. De esta manera se dan casos en que materiales con entalpías de vaporización semejantes presentan afinidades químicas muy diferentes, debido a su estructura molecular y a la naturaleza de las interacciones intermoleculares. De hecho, el parámetro de solubilidad de Hildebrand no logra predecir la solubilidad mutua de sustancias con alto momento dipolar o altamente asociadas por puentes de hidrógeno[8]. Es por ello que Hildebrand empleó el término "disoluciones regu-

lares” para referirse a sustancias con polaridad moderada.

Solubilidad con 2 parámetros

Un esquema para superar las inconsistencias causadas por enlaces de hidrógeno fue propuesta por Harry Burrell[7] en 1955. Esta sencilla solución divide a los solventes en tres grupos diferentes: uno para disolventes con poca capacidad de formar enlaces de hidrógeno, uno para disolventes con capacidad moderada, y el tercero para disolventes con capacidad alta. Esta clasificación tiene éxito en la predicción de la miscibilidad entre varios disolventes con capacidades de formar enlaces de hidrógeno similares, y todavía se utiliza ampliamente en aplicaciones prácticas . La clasificación de acuerdo con Burrell se puede resumir como sigue:

- Líquidos que tienen poca capacidad de formar enlaces de hidrógeno: hidrocarburos, hidrocarburos clorados y nitrohidrocarburos.
- Líquidos que tienen capacidad moderada de formar enlaces de hidrógeno: cetonas, ésteres, éteres y monoéteres de glicol.
- Líquidos que tienen capacidad grande de formar enlaces de hidrógeno: alcoholes, aminas, ácidos, amidas, y aldehídos.

Sistemas posteriores asignan valores específicos a la capacidad de enlace de hidrógeno, y toman esos valores contra valores del parámetro Hildebrand en un gráfico bidimensional. Aunque los valores de enlace de hidrógeno se determinan generalmente usando espectroscopia de IR (por la medición de la frecuencia de desplazamiento de un disolvente en particular en metanol deuterado), otro método interesante utiliza la velocidad del sonido a través de papel que ha sido mojado con un disolvente. Dado que las fibras de papel se mantienen unidas en gran parte por enlaces de hidrógeno, la presencia de un líquido capaz de crear enlaces de hidrógeno interrumpen los enlaces de fibra-fibra, se crean enlaces de fibra-líquido. Esta interrupción en fibra de papel disminuirá la velocidad del sonido que viaja a través de la hoja[14].

Solubilidad con 3 parámetros

El comportamiento de la solubilidad se puede describir adecuadamente utilizando los valores de Hildebrand, aunque en algunos casos la diferencia en la composición polar dan resultados inesperados, las predicciones se hacen más consistente si el valor de Hildebrand se combina con un parámetro asociado a la parte polar (es decir, número de enlaces de hidrógeno), dando dos parámetros para cada líquido. Incluso una mayor precisión es posible si todas las tres fuerzas polares (enlaces de hidrógeno, fuerzas polares, y las fuerzas de dispersión) son considerados al mismo tiempo. Este enfoque asigna tres valores para cada líquido y puede predecir la miscibilidad entre sistemas, que con el sólo valor de Hildebrand.

Mientras los datos se presentan en la forma de una lista única, o incluso un gráfico de dos dimensiones, que puede ser fácilmente entendido y aplicado. Con la adición de un tercer término, surgen problemas en la representación y el uso de la información; la manipulación de los tres valores separados presenta ciertos inconvenientes en la aplicación práctica. Es por esta razón que el desarrollo y el uso de tres sistemas de los parámetros de los componentes se ha centrado en los mapas y los modelos de solubilidad.

Mientras que la solubilidad de polímeros pueden ser fácilmente presentados como un grupo conectado de disolventes en una lista o como un área específica en un gráfico, la descripción de las solubilidades en tres dimensiones es comprensible que sea más difícil. Por lo tanto, la mayoría de los investigadores han contado con las construcciones tridimensionales dentro de la cual los tres parámetros de los componentes podrían ser representados a la vez.

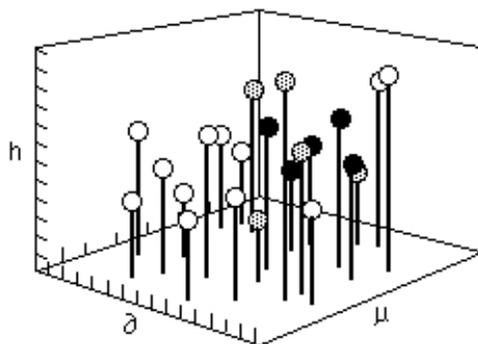


Figura 1.2: *Criterio de Crowley para un sistema de tres componentes.*

En 1966, Crowley, Teague, y Lowe de Eastman Chemical desarrollaron el primer sistema de tres componentes utilizando el parámetro de Hildebrand, un número de enlaces de hidrógeno, y el momento dipolar como los tres componentes. Una escala que representa cada uno de estos tres valores se asigna a un borde separado de un gran cubo vacío. De esta manera, cualquier punto dentro del cubo representa la intersección de tres valores específicos. Una pequeña bola, apoyado en una barra, se coloca en la intersección de los valores para cada disolvente individual como se muestra en la figura 1.2.

Una vez que todas las posiciones de disolventes han sido localizados dentro del cubo de esta manera, las pruebas de solubilidad se realizaron en polímeros individuales. La posición de los disolventes que disuelven un polímero se indican con una bola de negro, no disolventes por uno blanco, y solubilidades parciales se indican con una bola gris.

1.2.2. Parámetro de Hansen

Para describir el parámetro de solubilidad en función de la naturaleza de las interacciones intermoleculares que dan lugar a la cohesividad, Hansen propuso una modificación del parámetro de Hildebrand, subdividiéndolo en cohesividades originadas por distintas interacciones.

El parámetro de solubilidad de Hansen se fundamenta en el hecho que al evaporarse una sustancia todos los enlaces intermoleculares de una sustancia se rompen. Estos incluyen los enlaces no polares o de dispersión, los enlaces polares o dipolo-dipolo y de puentes de hidrógeno. Es por ello que Hansen separa el parámetro de solubilidad en tres contribuciones de la siguiente manera:

La ecuación que rige la asignación de parámetros Hansen es que la energía de cohesión total, U , debe ser la suma de las energías individuales que la componen.

$$-U_T = (-U_d) + (-U_p) + (-U_h) \quad (1.8)$$

Dividiendo esto por el volumen molar da el cuadrado del parámetro de solubilidad Hildebrand, entonces se describe como la suma de los cuadrados de las componentes de Hansen.

$$-U_T/V_m = (-U_d/V_m) + (-U_p/V_m) + (-U_h/V_m). \quad (1.9)$$

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2. \quad (1.10)$$

donde δ_T^2 es el parámetro total de Hildebrand, δ_d^2 es el componente de dispersión, δ_p^2 es el componente polar (dipolos permanentes), δ_h^2 en la componente de enlaces de hidrógeno respectivamente.

El sistema de tres componentes más aceptada hasta la fecha es el sistema de tres parámetros desarrollado por Charles M. Hansen en 1966. Los parámetros Hansen dividen el valor total Hildebrand en tres partes: Un componente de la fuerza de dispersión, un componente de enlace de hidrógeno, y finalmente un componente polar. Este enfoque difiere al propuesto Crowley en dos formas principales: en primer lugar, mediante el uso de un componente de fuerza de dispersión en lugar del valor de Hildebrand como tercer parámetro, y segundo, relacionando los valores de los tres componentes para el valor total de Hildebrand. Esto significa que los parámetros parciales de Hansen son aditivos, los valores de los parámetros de Hansen se muestra en la tabla 1.2:

Tabla 1.2: Parámetros de Hansen para Solventes a 298.15 K.

Sustancias	$\delta_{Total}(MPa)^{1/2}$	$\delta_d(MPa)^{1/2}$	$\delta_p(MPa)^{1/2}$	$\delta_h(MPa)^{1/2}$
Alcanos				
n-Butano	14.1	14.1	0.0	0.0
n-Pentano	14.5	14.5	0.0	0.0

Sigue en la pagina siguiente.

Sustancias	$\delta_{Total}(MPa)^{1/2}$	$\delta_d(MPa)^{1/2}$	$\delta_p(MPa)^{1/2}$	$\delta_h(MPa)^{1/2}$
n-Hexano	14.9	14.9	0.0	0.0
n-Heptano	15.3	15.3	0.0	0.0
n-Octano	15.5	15.5	0.0	0.0
Iso-octano	14.3	14.3	0.0	0.0
n-Dodecano	16.0	16.0	0.0	0.0
Ciclohexano	16.8	16.8	0.0	0.0
Metil-ciclohexano	16.0	16.0	0.0	0.0
Hidrocarburos Aromáticos				
Benceno	20.4	18.4	0.0	2.0
Tolueno	21.4	18.0	1.4	2.0
Naftaleno	27.1	19.2	2.0	5.9
Estireno	23.7	18.6	1.0	4.1
o-Xileno	21.9	17.8	1.0	3.1
Ethyl benzene	19.8	17.8	0.6	1.4
p-Diethyl-benzene	18.6	18.0	0.0	0.6
Halogenos				
cloro-metano	25.3	15.3	6.1	3.9
dicloro-metano 30.6	18.2	6.3	6.1	
1,1 Dicloroetileno	24.0	16.4	5.2	2.4
1,2-dicloroetano	30.5	19.0	7.4	4.1
Cloroformo	26.6	17.8	3.1	5.7
1,1 Diclotoetano	27.3	16.5	7.8	3.0
Tricloroetileno	26.4	18.0	3.1	5.3
Cloruro de carbono	18.4	17.8	0.0	0.6
Clorobenceno	25.3	19.0	4.3	2.0
o-Diclorobenceno 28.8	20.5	19.2	6.3	3.3
1,1,2 Tricloro-trifluoro-etano	16.3	14.7	1.6	0.0
Éteres				
Tetrahidrófurano	30.5	16.8	5.7	8.0
1,4 Dioxano	28.2	19.0	1.8	7.4
Dietil éter	22.5	14.5	2.9	5.1
Dibencil éter	28.5	17.4	3.7	7.4
Cetonas				
Acetona	32.9	15.5	10.4	7.0
Metil-etil-cetona	30.1	16.0	9.0	5.1
Ciclohexanona	29.2	17.8	6.3	5.1
Diethyl-cetona	28.1	15.8	7.6	4.7
Acetofenona	31.9	19.6	8.6	3.7
Metil-isobutil-cetona	25.5	15.3	6.1	4.1
2-Heptanona	17.4	16.0	5.7	4.1

Sigue en la pagina siguiente.

Sustancias	$\delta_{Total}(MPa)^{1/2}$	$\delta_d(MPa)^{1/2}$	$\delta_p(MPa)^{1/2}$	$\delta_h(MPa)^{1/2}$
Isoforona	19.9	16.6	8.2	7.4
Ésteres				
carbonato de etileno	29.6	19.4	21.7	5.1
Methyl acetato	18.7	15.5	7.2	7.6
formiato de etilo	18.7	15.5	7.2	7.6
Carbonato de 1,2 Propileno	27.3	20.0	18.0	4.1
acetato de etilo	18.1	15.8	5.3	7.2
dietil-carbonato	17.9	16.6	3.1	6.1
n-Butyl-acetato	17.4	15.8	3.7	6.3
Isobutil-acetato	16.8	15.1	3.7	6.3
2-Etoxi-etil-acetato	20.0	16.0	4.7	10.6
Isoamil-acetato	17.1	15.3	3.1	7.0
Compuestos nitrógenados				
Nitrometano	25.1	15.8	18.8	5.1
Nitroetano	22.7	16.0	15.5	4.5
2-Nitropropano	20.6	16.2	12.1	4.1
Nitrobenceno	22.2	20.0	8.6	4.1
Etanolamina	31.5	17.2	15.6	21.3
Etilen-diamina	25.3	16.6	8.8	17.0
Piridina	21.8	19.0	8.8	5.9
Morfolina	21.5	18.8	4.9	9.2
Anilina	22.6	9.4	5.1	10
n-Methyl-2-pirrolidona	22.9	18.0	12.3	7.2
Ciclohexilamina	18.9	17.4	3.1	6.6
Quinolina	22.0	19.4	7.0	7.6
Formamida	36.6	17.2	26.2	19.0
N,N-Dimethylformamida	24.8	17.4	13.7	11.3
Compuestos Sulfurados				
Disulfuro de Carbono	20.5	20.5	0.0	0.6
Dimetil sulfóxido	26.7	18.4	16.4	10.2
etanotiol	18.6	15.8	6.6	7.2
Alcoholes Metanol	29.6	15.1	12.3	22.3
Etanol	26.5	15.8	8.8	19.4
1-Propanol	24.5	16.0	6.8	17.4
2-Propanol	23.5	15.8	6.1	16.4
1-Butanol	23.1	16.0	5.7	15.8
2-Butanol	22.2	15.8	5.7	14.5
Isobutanol	22.7	15.1	5.7	16.0
Alcohol bencílico	23.8	18.4	6.3	13.7
Ciclohexanol	22.4	17.4	4.1	13.5

Sigue en la pagina siguiente.

Sustancias	$\delta_{Total}(MPa)^{1/2}$	$\delta_d(MPa)^{1/2}$	$\delta_p(MPa)^{1/2}$	$\delta_h(MPa)^{1/2}$
1-Decanol	20.4	17.6	2.7	10.0
Ácidos Carboxílicos				
Ácido formico	24.9	14.3	11.9	16.6
Ácido acético	21.4	14.5	8.0	13.5
Ácido benzoico	21.8	18.2	7.0	9.8
Ácido oleico	15.6	14.3	3.1	14.3
Agua	47.8	15.6	16.0	42.3

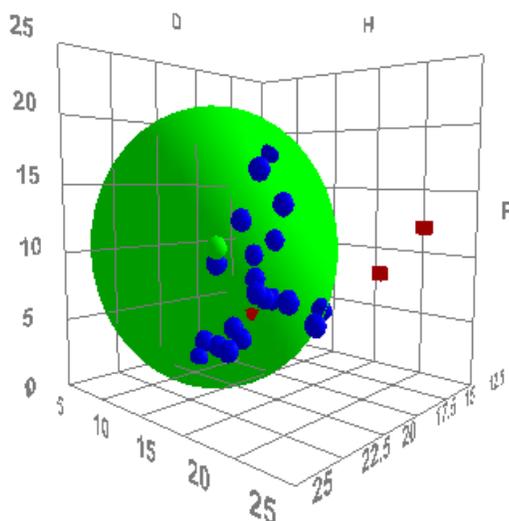


Figura 1.3: *figura del parámetro de Hansen, donde los valores cercanos o similares son más probables que se disuelvan.*

Finalmente estos tres parámetros pueden ser tratados como coordenadas de un punto en tres dimensiones también conocido como el espacio de Hansen. Los sistemas más cercanos que se encuentran en este espacio tridimensional, son más probables que se disuelvan entre sí. Como se muestra en la figura 1.3. Para determinar si los parámetros de dos moléculas están dentro del rango de un valor llamado radio de interacción (R_o) que se le asigna a la sustancia que se disuelve. Para calcular la distancia (R_a) entre los parámetros parciales de Hansen en el espacio Hansen se utiliza la siguiente fórmula:

$$(R_a)^2 = 4(\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2 \quad (1.11)$$

Esta ecuación fue desarrollada a partir de gráficas de datos experimentales, donde se encontró la constante con el valor a 4, que representa correctamente los datos de solubilidad como una esfera que abarca muchos los disolventes. Combinando esto con la radio de la interacción da la diferencia de energía relativa (RED) del sistema que se calcula como:

$$RED = Ra/Ro \quad (1.12)$$

donde

- $RED < 1$, el sistema se disolverá se disolverá
- $RED = 1$, el sistema se disolverá parcialmente
- $RED > 1$, el sistema no se disolverá

Esta aproximación tiene las siguientes limitaciones, que fueron reconocidas por Charles Hansen:

- Los parámetros variarán con la temperatura
- Los parámetros son una aproximación.
- La forma molecular es relevante. Al igual que otros tipos de interacciones como dipolo inducido, metálico.
- El tamaño de las moléculas también juega un papel significativo en si dos moléculas se disuelven en realidad en un período dado.
- Los parámetros son difíciles de medir.

A continuación se describen brevemente los procedimientos del cálculo de acuerdo a la experimental, partiendo de los datos disponibles para un líquido dado para más detalle consulte la siguiente referencia[13].

Cálculo de los parámetros de solubilidad polar δ_p

Los primeros valores que se asignaron al parámetro de solubilidad polar fueron realizados por Blanks y Prausnitz[16]. Estos parámetros fueron, de hecho, es la combinación del parámetro de la parte polar y de enlace de hidrógeno usados por Hansen[17], El primer valor polar usado por Hansen, fueron re-calculados por Hansen y Skaarup con la ecuación de *Böttcher*[18], esta ecuación requiere del volumen molar, el momento dipolar, el índice de refracción y la constante dieléctrica. Aunque, estos datos no están disponibles para muchos compuestos, y el cálculo es un tanto difícil como describe Hansen[18], entonces Hansen propone una ecuación mucho más sencilla desarrollada por Hansen y Beerbower[19] como se describe a continuación:

$$\delta_p = 37.4 \left(\frac{\mu}{V_m} \right)^{1/2} \quad (1.13)$$

donde μ es el momento dipolar y V_m es el volumen molar. Cabe señalar que el hecho de que el momento dipolar valga cero en las moléculas simétricas no es base suficiente para asignar un parámetro de solubilidad polar cero. Por lo que, esta ecuación sólo funciona para moléculas con dipolo permanente.

Cálculo de los parámetros de solubilidad dispersión δ_d

El parámetro se calcula de acuerdo con los procedimientos descritos por Blanks y Prausnitz[16]. Se puede utilizar la energía de vaporización de hidrocarburos de cadena lineal o la densidad de energía cohesiva en función del volumen molar como se describe en la figura 1.4 , para encontrar este parámetro si la molécula de interés es alifático, cicloalifático, o aromático.

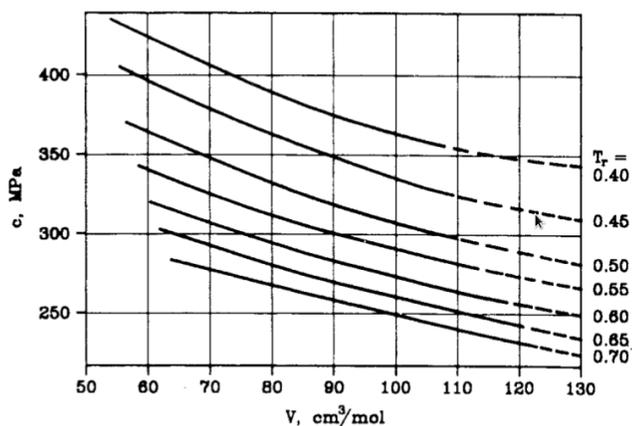


Figura 1.4: Densidad de energía cohesiva en función del volumen molar para cicloalcanos[13].

En la figura 1.4 describe la dispersión de la densidad de energía cohesiva para ciclo-alcanos, sólo se necesita sacar la raíz cuadrada del valor para algún ciclo-alcano y encontrar el valor del parámetro de solubilidad parcial. Cuando la molécula es compuesta por moléculas alifáticas, aromáticas ó cíclicas se evalúa para cada uno de los tipos de moléculas involucradas, y se toma un promedio de la molécula de interés. Por ejemplo, el hexil-benceno sería la media aritmética de las energías de dispersión para un grupo alifático y un aromático, cada uno con el volumen molar del hexil-benceno. Los líquidos tales como clorobenceno, tolueno y compuestos de anillo con sustituciones alquilo con sólo dos o tres átomos de carbono han sido considerados como compuestos cíclicos.

En la siguiente sección se repasarán los trabajos realizados para formamida tanto teóricos como experimentales, del cálculo de la constante dielectrica así como de su estructura en la fase líquida, como sus usos y aplicaciones que van desde el uso como solvente hasta intermediario para algunas reacciones orgánicas, la descomposición parcialmente en monóxido de carbono y

amoniac a 180 grados, y su importancia en sistemas biológicos.

Bibliografía

- [1] Barton A. F. M., *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, CRC Press, 1983.
- [2] J.M., Iruin, *Fundamentos de Ciencia de Polímeros*. Technomic Publishing Company, 1996. pag.320
- [3] G.W. Castellan, *FISICOQUIMICA* , 3ra Ed., Addison-Wesley Iberoamericana, 2000.
- [4] Israelachvili J.N., *Intermolecular and Surface Forces*, Third Edition: Revised Third Edition Hardcover, June 27, 2011.
- [5] Sears, Zemansky et al., *University Physics*, Addison-Wesley Publishing Company, Sixth ed., 1982.
- [6] A.D. McNaught and A. Wilkinson, *Compendium of Chemical Terminology*, (the "Gold Book"). Compiled by Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
- [7] H, Burrell, *The Challenge of the Solubility Parameter Concept*, Journal of Paint Technology, **40**, 520-556, 1968
- [8] Billmeyer, F.W. *Ciencia de Polímeros*, 1975. Editorial Reverté
- [9] Polak J., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **31**, 4183-4120, 1966.
- [10] Hildebrand, J.H. *Solubility of non-electrolites*. 1976
- [11] Hildebrand, J.H. *Regular solutions*. 1962. Prentice-Hall
- [12] Hansen. Journal of Paint Technology **39**, 505, 1967.
- [13] Hansen, C. *Hansen Solubility Parameters: A user's handbook*, Segunda Edición. 2007
- [14] Hedley T, *Solubility Parameters and Varnish Removal: A Survey*, The Conservator, No. 4, 1980.
- [15] Chang R., *Química*, séptima edición 2002, Mc Graw Hill

- [16] Blanks R. F. and Prausnitz J. M., *Thermodynamics of Polymer Solubility in Polar and Nonpolar Systems*, Ind. Eng. Chem. Fundam.,**3**, 1â8, 1964
- [17] Hansen C. M., *The Three Dimensional Solubility Parameter, Key to Paint Component Affinities I*, J. Paint Technol., **39(505)**, 104â117, 1967.
- [18] Hansen C. M. and Skaarup K., *The Three Dimensional Solubility Parameter, Key to Paint Component Affinities III*, J. Paint Technol.,**39(511)**, 511â514, 1967.
- [19] Hansen, C. M. and Beerbower, A., *Solubility Parameters, in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Suppl. Vol., 2nd ed., Standen, A., Ed., Interscience, New York,1971.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1. Propiedades Fisicoquímicas de la Formamida

A continuación se describen algunas propiedades y usos de la molécula de interés, así como un resumen sobre los estudios realizados sobre su estructura en fase gas y líquida tanto experimentales como teóricos.

2.1.1. Formamida

Formamida o metanamida 2.1, $HCONH_2$, es un derivado de amida del ácido fórmico. Es el primer miembro de la serie amida primaria y es el único líquido a temperatura ambiente. Es higroscópico y tiene un ligero olor a amoníaco. La formamida es un líquido amarillento pálido, ligeramente miscible en agua, alcoholes, glicoles, ésteres y acetona. Es prácticamente inmisible en casi todos los hidrocarburos alifáticos y aromáticos, hidrocarburos clorados y éteres. Por su alta constante dieléctrica ($\epsilon = 109$), inusual para un compuesto orgánico, la formamida tiene una alta capacidad disolvente para muchas sales de metales pesados y para sales de metales alcalinos y alcalino-térreos. Es un buen intermediario químico, es especialmente útil en la síntesis de compuestos heterocíclicos, productos farmacéuticos, productos fitosanitarios, plaguicidas, y para la fabricación de ácido cianhídrico. Se ha utilizado como suavizante de papel y fibra. Es un disolvente para muchos compuestos iónicos. También se ha usado como disolvente para resinas y plastificantes.

La formamida es también un componente de mezclas de vitrificación crioprotectores utilizados para la crioconservación de tejidos y órganos[1]. Se utiliza también como un estabilizador del ácido ribonucleico. ARN, en la electroforesis en gel de ARN por desionización[2]. En la electroforesis capilar, que se utiliza para la estabilización de (individual) hebras de ADN desnaturalizado[2]. También se añade en las soluciones sol-gel con el fin de evitar el agrietamiento durante la sinterización de algunos materiales como la sílica[3]. También ha sido propuesta como un solvente alternativo del agua, tal vez con la capacidad de soportar vida[4]. La formamida comienza a

descomponerse parcialmente en monóxido de carbono y amoníaco a 180°C. Cuando se calienta fuertemente, la formamida se descompone al cianuro de hidrógeno (HCN) y vapor de agua.

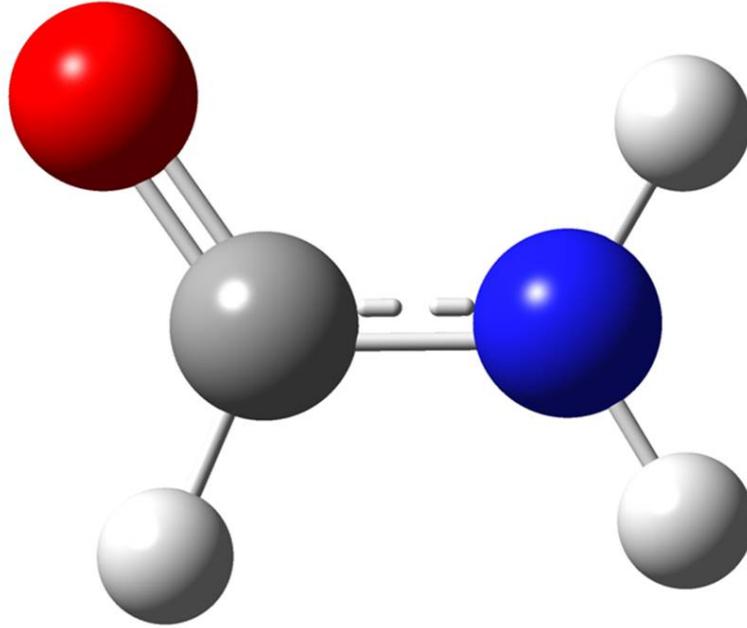


Figura 2.1: *Estructura de la molécula de formamida obtenida por medio de cálculos de estructura electrónica.*

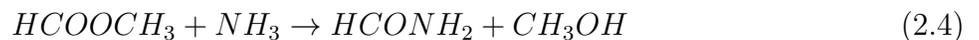
En el pasado, el ácido fórmico se hizo reaccionar con amoníaco para producir formiato de amonio, que produjo formamida por calentamiento:



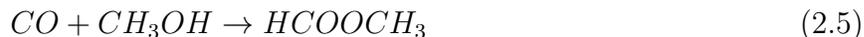
El proceso industrial actual para la fabricación de formamida[1] implica ya sea la reacción de monóxido de carbono y amoníaco:



El proceso de dos etapas más importante que implica la aminólisis de formiato de metilo (formado a partir de monóxido de carbono y metanol):



Con la posibilidad de que el metanol resultante se recicla en más formiato de metilo, por reacción con monóxido de carbono.



Las propiedades físicas y químicas de formamida han sido ampliamente investigados desde que se ha utilizado durante mucho tiempo como disolvente en las mediciones químicas y reacciones. Siendo la unidad más pequeña de una cadena peptídica, la formamida a menudo se selecciona como una molécula modelo en el estudio de rompimiento y formación de enlaces peptídicos que ocurre en sistemas biológicos.[5] Por lo tanto una comprensión detallada de la propiedades de esta amida simple es de considerable importancia en la química de las proteínas y la física, las amidas son interesantes porque representan un sistema modelo excelente para estudiar interacciones hidrófobas y hidrófilas.[6]

Durante muchos años se ha estudiado a la formamida tanto experimental como teóricamente, para describir sus propiedades termodinámicas y su geometría en la fase líquida. Se sabe que la estructura de la formamida en la fase gas es planar como se muestra por las mediciones de microondas[7]-[9], rayos X, y estudios de difracción de electrones. La rotación interna alrededor del enlace C-N se ve obstaculizada por una barrera de 15.0 a 22.6 kcal/mol de acuerdo con experimentos RMN y cálculos ab-initio[12]-[14]. El valor experimental del momento dipolar de formamida es 3.71 Debye en fase gaseosa.[15],[16]

La estructura intermolecular de formamida líquida ha sido objeto de estudios experimentales y teóricos. Hay dos tipos de modelos que se han propuesto como una aproximación a la estructura líquida de formamida.

En el primer modelo, hacen un análisis de la estructura de formamida líquida que muestra que pares de moléculas de formamida se asocian a través de puentes de hidrógeno a una distancia $\approx 2.935 \text{ \AA}$, para formar dímeros cíclicos por medio de interacciones del tipo $(C = O \cdots H - N)$, y cada par de moléculas están unidas por un puente hidrógeno de manera fuerte a cuatro dímeros cíclicos a una distancia de $2,880 \text{ \AA}$. [17],[18],[19], como se muestra en la figura 2.2

Otro modelo para la estructura de formamida líquida hecha por DeSando y Brown[20] han interpretado curvas de distribución radiales obtenidos sobre difracción de rayos X. Llegaron a la conclusión de que el fuerte puente de hidrógeno podrían generar la existencia de cadenas o especies poliméricas de formamida por enlaces $(C = O \cdots H - C)$ y que en estado líquido la formamida posee un orden de corto alcance a la del estado cristalino. El grado notable de estructuración se refleja también por la relativamente alta viscosidad a 298.15 K y con un bajo coeficiente de difusión. Othaki et al[21] han investigado la estructura de formamida líquida usando difracción de rayos X. Solamente sobre la base de los resultados experimentales, los autores no pudieron decidir si dímeros cíclicos o cadenas lineales están dominando, pero cálculos teóricos favorecieron a las cadenas lineales. Wiesmann et al[22] han investigado la dispersión de neutrones en formamida líquida, los autores estaban a favor de un dímero cíclico planar con una distancia de 4.1 \AA . entre los centros de las moléculas y dos puentes de hidrógeno $(C = O \cdots H - N)$ con longitudes de enlace de 1.95 \AA . Siegbahn et al[23] llegó a la conclusión de que en

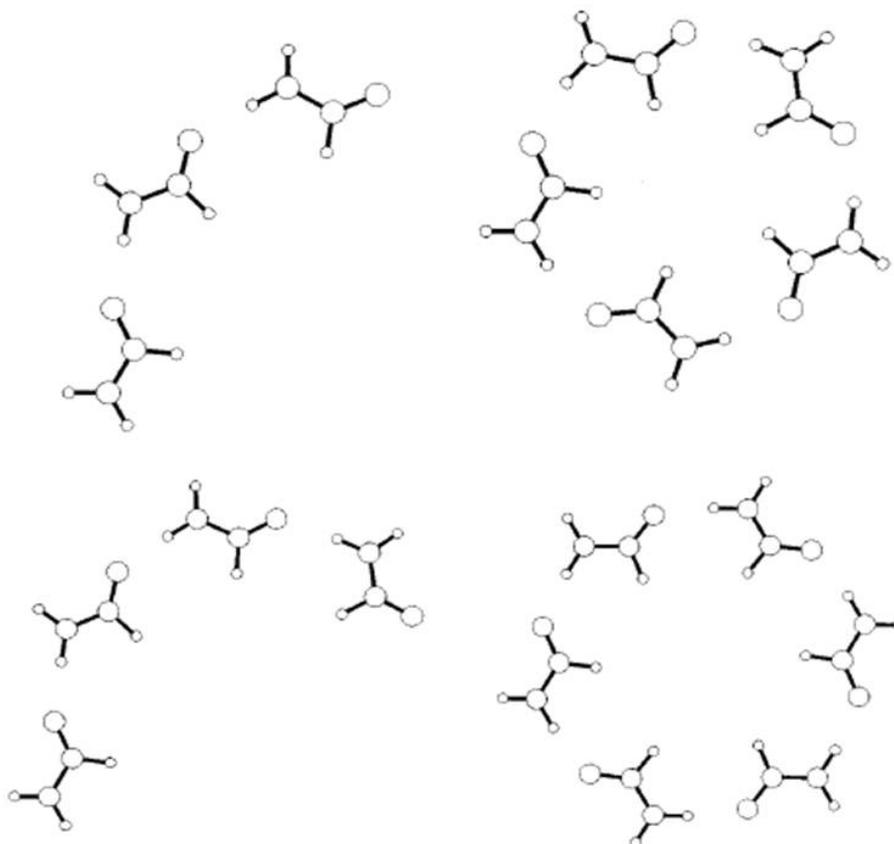


Figura 2.2: *Estructura de la formamida en fase líquida formando dímeros cíclicos*

el líquido tiende a favorecer a cadenas abiertas que podrían dominar, basado en los resultados de ESCA (Electron spectroscopy for chemical analysis) de que la formamida tiene un valor alto para la constante dieléctrica. Nielsen et al.[24],[25] informo de que la baja frecuencia del espectro Raman de formamida líquida puede ser asignado en función de los modos que derivan de dímeros cíclicos o una estructura de cadena, pero una comparación con el espectro de IR de formamida[26] favoreció fuertemente la estructura de la cadena como se muestra en la figura 2.3.

Las simulaciones de dinámica molecular (MD) y Monte Carlo (MC) son herramientas poderosas para estudios de la materia condensada a nivel molecular. Ofrecen la ventaja especial para el investigador de poder describir el comportamiento y la estructura a una escala de tiempo muy corto. En el caso de los líquidos con puentes de hidrógeno se presta atención a la descripción de las geometrías en términos de distribuciones de probabilidad. Dos estudios diferentes de formamida líquida para encontrar su estructura fueron realizados por Jorgensen y Swenson[27] sobre la base de (MC), los cálculos con el potencial optimizado para simulaciones de líquidos (OPLS/AA) y por Sagarik y Ahlrichs[28] sobre la base de simulaciones (DM). El primer grupo discutió los detalles de la estructura de formamida en términos de funciones de distribución radial y las

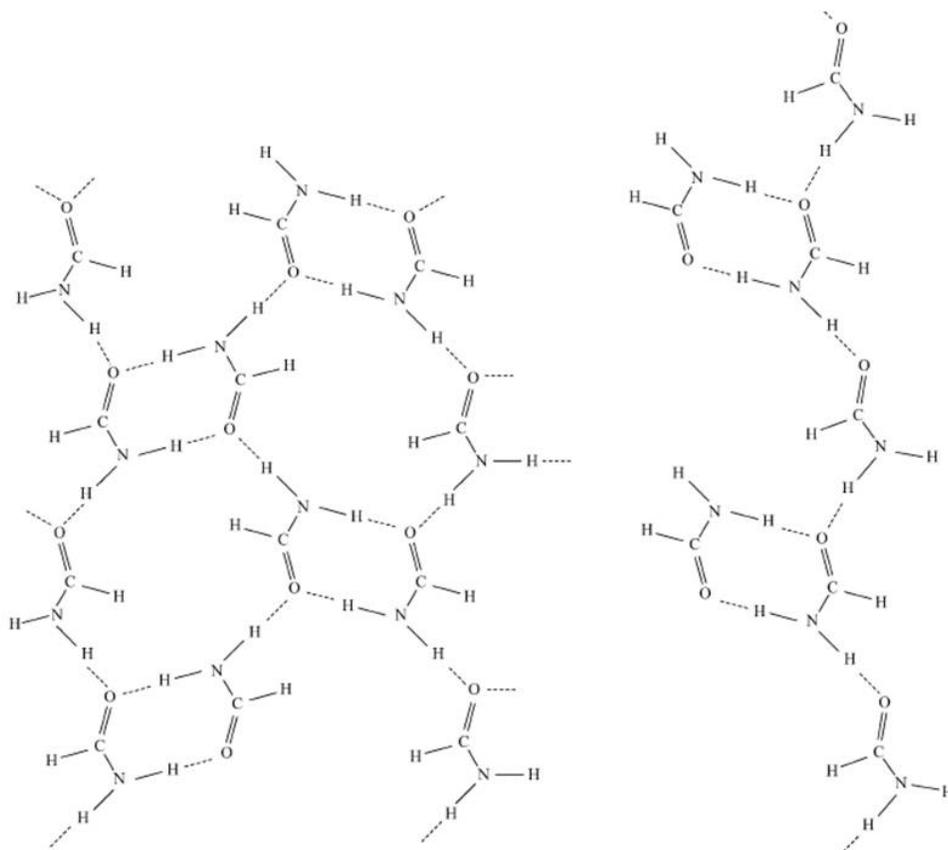


Figura 2.3: Estructura de la formamida en fase líquida formando cadenas lineales de dímeros

propiedades locales de los puentes de hidrógeno, es decir, el número medio de puentes de H por molécula. El segundo grupo sus conclusiones se basaron sobre la estructura de formamida líquida analizando las funciones de distribución radial. Ambos grupos encontraron que, aunque los dímeros cíclicos con dos enlaces de hidrógeno están fuertemente favorecidos energéticamente, las estructuras de cadena lineal son dominantes debido a efectos de entropía y que la forma cíclica son moderadamente probables para el líquido. De acuerdo a los trabajos realizados por ambos grupos las estructuras son sólo cualitativas. Las propiedades termodinámicas del líquido para la formamida no han sido discutidas por Jorgensen y Swenson[27]. Finalmente Jorgensen y Essex[29] realizaron el cálculo de la constante dieléctrica, usando los parámetros de (OPLS/AA) obteniendo valores de 55 y 59, para sistemas de 128 y 256 moléculas respectivamente.

Finalmente se muestra un resumen con las conclusiones dadas por diferentes autores en diferentes trabajos realizados anteriormente sobre la estructura líquida de formamida y la capacidad de crear enlaces de hidrógeno, obtenidos por diferentes métodos experimentales y teóricos como se muestra en la tabla 2.1.

Tabla 2.1: Resumen de los trabajos realizados para la formamida, tanto experimentales como teóricos, donde en la tabla N es el promedio de enlaces de H y Cycl (%) es el porcentaje del dímero cíclico.

Referencia	Método	Conclusión	N	Cycl (%)
De Sando and Brown[20]	XD	Dímero cíclico, se asemeja cristal	3.30	
Sieghbarn et al.[23]	ESCA	Cadena de puente de H	1.98	
Nielsen[24][25]	Raman	Estructura en cadenas	1.98	
Kálmán et al.	XD,ND,ED	4 enlaces de H por molécula	4	
Ohtaki et al.[11]	XD	Dímeros cíclicos and cadenas	2.58	
Ohtaki and Itoh[21]	XD	Dímeros cíclicos and cadenas	2.58	
Radnai et al.	XD[30]	estructura mixta cíclica y cadena	2.58	
Miyake et al.[31]	XD	Dímero cíclico distorsionado, similar al cristal	3.3	
Bellissent-Funel et. al.	ND,XD	estructura abierta cíclica y de cadena	2.0	
Wiesmann et al[22].	ND	Orientación antiparalela, estructura cíclica	3.3	
Essex and Jorgensen[29]	MC	Mezcla cíclica y cadena	2.58	7.5
Puhovski and Rode[6]	MD	Red continuo de enlaces de H	2.55	7.6
Puhovski et al.	MD	Enlaces de H Continuos	2.53	8.0
Tsuchida[32]	Ab-MD	Red de enlaces H	3.0	12.0
Megyes and et. al.[33]	MD,XD	Red de enlaces H	3.01	8.9
Cordeiro	MC	Estructura de cadenas		
Elola and Ladányi[34]	MD	Red de enlaces de H, pocos ciclos		
Ludwig et al.[35]	NMR	Seis moléculas formando ciclos	2.0	

Estos resultados nos indican que no hay una propuesta clara sobre la estructura de la formamida en fase líquida, pero la propuesta que mejor es aceptada en la de cadenas lineales de dímeros. En la siguiente sección se dará una breve descripción de los campos de fuerzas OPLS/AA y GAFF, y sus diferencias entre ambos, puesto que en este trabajo se re-parametrizara el campo de fuerzas OPLS/AA y se vera el efecto de la regla de combinación de Lorentz-Berthelot en este campo.

Bibliografía

- [1] Hohn, A. *Encyclopedia of Chemical Technology (4th ed.)* Jhon wiley & Sons, 1999.
- [2] Wyborn, N. R., Scherr, D. J., Jones, C. W., 1994, **1**, 191-195.
- [3] Alberola T. M., García-Martínez, Antúnez O. 2004, **7**, 199-206.
- [4] Lenza, R.F.S. and Vasconcelos, W.L.. Mat. Res. 2001, **4**, 189-194.
- [5] Kritsana P., Reinhart A, *J. Chem. Phys.* **86**, 5117 - 5126, 1987.
- [6] Puhovski U.P., Rode B., *Chemical Physics* **190**, 61-82, 1995.
- [7] Kudand R.J. and Wilson E.B., *J. Chem. Phys.* **27**, 585, 1957.
- [8] Costain C.C and Dowling J.M., *J. Chem. Phys.* **32**, 158,1960.
- [9] Kitano M. and Kuchitsu A., *Chem. Soc. Japan*, **47**, 67, 1974.
- [10] DeSando R.J. and Brown G.H., *J. Phys. Chem.* **72**, 1088, 1968.
- [11] Ohtaki H, Funaki A., et al. *Chem. Soc. Jpn.* **56**, 2116, 1983.
- [12] Laidig K.E., Cameron L.M.,Can C.A., *J. Chem.* **71**, 872, 1993.
- [13] Tsuzuki S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **8**,1255, 1991.
- [14] Carlsen N.R., Random L., Riggs N.V. and Rodwell W.R., *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2233, 1979.
- [15] Kurland R.J. and Wilson E.B., *J. Chem. Phys.* **27**, 585, 1957.
- [16] Staley R.H., et al, *Chem. Phys. Letters* **36**1975, 589.
- [17] Ladell J. and Post B., *Acta Cryst.* **7**, 559, 1954.
- [18] Stevens E.D., *Acta Cryst. B*,**34**, 544 - 561,1978.
- [19] Alexander K.H., et al *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13**, 12173â12185, 2011.

- [20] Desando R.J. and Brown G.H., *J. Phys. Chem.***72**, 1088-1092, 1968.
- [21] Othaki H., et. al., *Chem. Soc. Japan*,**56**, 2116-2124, 1983.
- [22] Wiesmann F.J., et. al., *Mol. Phys.***57**, 275-284, 1986.
- [23] Siegbahn H., et. al., *J. Electron. Spectry. Relat. Phenom.***5**, 1059-1078, 1974
- [24] Nielsen O.F., Lund P.A., *J. Chem. Phys.* **77**, 3878-3896, 1982.
- [25] Nielsen O.F., Christensen D.H., *J. Mol. Struct.*, **242**, 273-295, 1991.
- [26] Itoh K. and Shimanouchi T., *J. Mol. Spectry.***42**, 277-289, 1972.
- [27] Jorgensen W.L. and Swenson C.J., *J. Am. Chem. Soc.***107**, 569-586, 1985.
- [28] Sagarik K. and Ahlrichs R., *J. Chem Phys.***86**, 5117-5134, 1987.
- [29] Essex J. and Jorgensen W.L., *J. Phys. Chem.*, **99**, 17956 - 17962, 1995.
- [30] Radnai S.I., and H. Othaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.***61**, 3845, 1988.
- [31] Miyake M, O. et. al., *J. Chem. Soc., Faraday Trans. II*,**81**, 277, 1985.
- [32] Tsuchida E., *J. Chem. Phys.***121**, 4740, 2004.
- [33] Megyes T., et. al., *J. Mol. Liq.***110**, 123, 2004.
- [34] Elola M.D., and Ladányi B.M., *J. Chem. Phys.***125**, 184506, 2006.
- [35] Ludwig R.L., and Farrar T.C., *J. Chem. Phys.***102**, 5118, 1995.

Capítulo 3

Campos de Fuerza

La dinámica molecular se ocupa de los cambios en la energía de la molécula debidos al estiramientos del enlace, ángulo de enlace, ángulos diedros de torsión en torno a los enlaces (diedros), atracciones y repulsiones de van der Waals entre átomos, e interacciones electrostáticas entre átomos. La suma de todas estas contribuciones es la energía potencial total del sistema como se muestra:

$$E_{total} = E_{intra} + E_{inter} \quad (3.1)$$

$$E_{total} = E_{enlace} + E_{angulo} + E_{diedro} + E_{coulombica} + E_{vdW} \quad (3.2)$$

El término campo de fuerza se refiere a los parámetros del potencial utilizado para calcular las fuerzas y resolver las ecuaciones de movimiento clásicas en simulaciones de dinámica molecular.

Las fuerzas que actúan entre los átomos se conocen como fuerzas de interacción, las cuales determinan las propiedades y estructura de la materia en sus diferentes fases. Pueden ser intramoleculares e intermoleculares. Las interacciones intramoleculares se llevan a cabo entre los átomos que componen la molécula. Las interacciones intermoleculares se llevan a cabo entre átomos de diferentes moléculas o entre átomos de la misma molécula separados por más de tres enlaces.

Todas las propiedades en las simulaciones dependen en gran medida de la exactitud de estos parámetros, es importante saber, que ellos se obtienen de cálculos de estructura electrónica, de los cuales los usados son los basados en la función de onda y teoría de funcionales de la densidad (DFT).

3.1. Campo de Fuerza GAFF

El campo de fuerza GAFF es parte de la familia de los campos de fuerza AMBER (Assited Model Building and Refinamient) es una familia de campos de fuerza de la dinámica molecular

de biomoléculas originalmente desarrollado por el grupo de Peter Kollman en la Universidad de California, San Francisco[1],[2]. AMBER también es el nombre del paquete computacional de dinámica molecular que usa estos campos de fuerza.

El término “campo de fuerza AMBER” generalmente se refiere a la forma funcional utilizada por la familia de los campos de fuerza AMBER. Esta forma incluye una serie de parámetros, cada miembro de la familia de campos de fuerza AMBER proporciona valores para estos parámetros y tiene su propio nombre. La forma funcional del potencial es:

$$V = \sum_{bonds} \frac{1}{2} k_r (r_{ij} - r_0)^2 + \sum_{angels} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 + \sum_{diedral} \frac{1}{2} V_n (1 + \text{Cos}(n\phi - \gamma)) \quad (3.3)$$

$$\sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} \quad (3.4)$$

El primer sumando de la ecuación 3.3 es para las distancias de enlace con r_0 y k_r , las distancias de enlace de equilibrio y constante del resorte, r_{ij} es la distancia entre átomos i y j en la molécula, respectivamente. El segundo sumando es para los ángulos de enlace con θ_0 y k_θ el ángulo de enlace de equilibrio y la constante del resorte. El tercero es para los ángulos de torsión con la constante V_n que define la amplitud y ϕ en ángulo diedro. Los sumandos de la ecuación 3.4 corresponde a las interacciones intermoleculares con σ_{ij} y ϵ_{ij} , que son los parámetros del potencial de Lenar-Jones como se muestra en la figura 3.1 que están relacionados con el diámetro de los átomos y la atracción entre ellos, respectivamente. La interacción electrostática está descrita a partir de la ley de Coulomb que involucra a las cargas q_i de los átomos en la molécula.

3.2. Campo de Fuerzas OPLS/AA

Fue desarrollado por W. L. Jorgensen y colaboradores[3]-[7] en la Universidad de Purdue y más tarde en la Universidad de Yale, New Haven (Connecticut). En base al campo de Fuerza GAFF, OPLS/AA utiliza la siguiente forma funcional:

$$V = \sum_{bonds} \frac{1}{2} k_r (r_{ij} - r_0)^2 + \sum_{angels} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 + \sum_{diedral} C_n (\text{Cos}\phi)^n \quad (3.5)$$

$$\sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} f \quad (3.6)$$

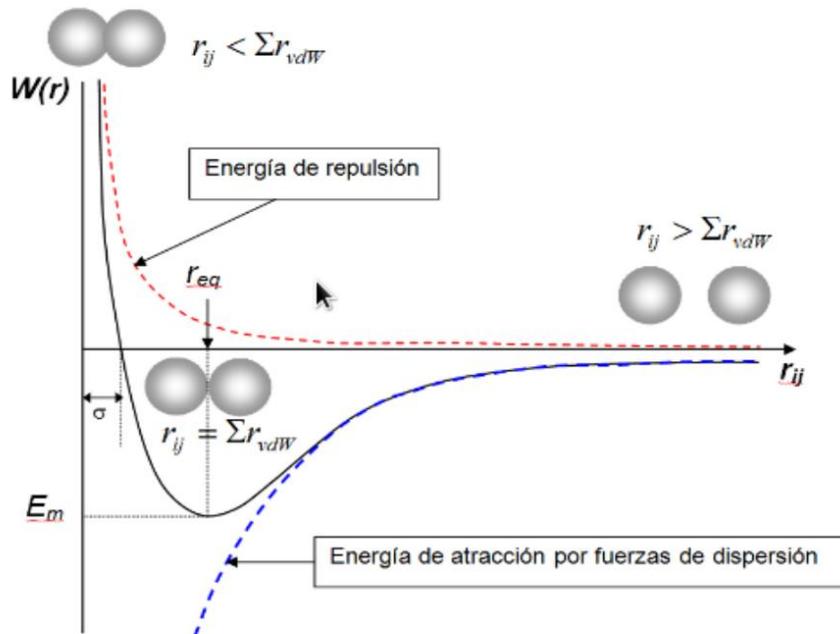


Figura 3.1: *Potencial de Lennard-Jones.*

Las variables tienen el mismo significado que en las ecuaciones 3.5 y 3.6. Sólo que en la ecuación 3.6 las interacciones intermoleculares de una molécula se escalan por un factor f , y para las interacciones intramoleculares 1-4 se toma el factor igual a 0.5 de una interacción intermolecular.

En estos campos de fuerza los enlaces y ángulos son descritos por medio de potenciales armónicos, y fluctúan alrededor de sus valores de equilibrio a temperatura ambiente. En muchas simulaciones, las distancias de enlace están limitados a valores fijos para menos costo computacional, mientras que los ángulos de enlace no se mantienen fijos. El potencial del diedro se describe mediante una expansión de cosenos y puede tomar cualquier valor dentro de 360° dependiendo de la altura de la barrera entre las conformaciones de baja energía, lo que hace que la precisión del potencial del diedro sea fundamental para muchas propiedades. El potencial del diedro siempre posee una simetría alrededor de 180° . Las interacciones de largo alcance sólo se contabilizan para átomos de tres o más enlaces de diferencia, se componen de Coulomb y Lennard-Jones en términos de interacciones de dos cuerpos. El potencial de Lennard-Jones es una combinación de fuerzas atractivas de van der Waals debido a las interacciones dipolo-dipolo y fuerzas de repulsión empíricas debido a la repulsión de Pauli.

Las expresiones antes mencionadas definen a lo que se llama Campos de Fuerza en la dinámica molecular, ya que para determinar la fuerza que se aplica a cada átomo se hace la derivada de la función de energía potencial respecto a la posición. La energía total de la molécula se calcula como la suma de energías de diferentes contribuciones que están presentes en la molécula. Un campo de fuerza contiene fórmulas analíticas para los términos de la energía total, y los valores para todos los parámetros que intervienen en esas formulas. Los campos de fuerza son pieza clave para simulaciones en dinámica molecular de líquidos y disoluciones, donde se resuelven las ecuaciones de movimiento para seguir la trayectoria del sistema en función del tiempo. En la siguiente sección se dará un breve descripción de los parametros de van der Waals para lo campos de fuerza OPLS/AA y GAFF.

3.3. Parámetros de van der Waals

Esta es el área donde la diferencia entre los campos de fuerza OPLS/AA y AMBER, y otros campos de fuerza: Jorgensen y colaboradores pioneros en la creación de parámetros de campos de fuerza para moléculas orgánicas, se centra en los sistemas teniendo en cuenta al disolvente. De hecho los campos de fuerza OPLS/AA y AMBER para péptidos y proteínas tienen muchos parametros de enlace, ángulo y diedros desarrollados por Weiner y colaboradores[8]. Es logrado mediante la realización de simulaciones de Monte Carlo (MC) para líquidos orgánicos y empíricamente se ajustan los parámetros de Lennar-Jones (σ_{LJ}) y (ϵ_{LJ}) para que coincidan la densidad experimental (ρ) y la entapía de vaporización (ΔH_v). Los parámetros de Lennard-Jones para la interacción entre dos tipos de átomos diferentes se calculan de la siguiente manera:

- Lorentz-Berthelot se usa para GAFF

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2}(\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) \quad (3.7)$$

$$\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2} \quad (3.8)$$

- Promedio geométrico se usa en OPLS/AA

$$\sigma_{ij} = (\sigma_{ii}\sigma_{jj})^{1/2} \quad (3.9)$$

$$\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2} \quad (3.10)$$

El método debe ser elegido de acuerdo con el campo de fuerza. Estas diferencias, aparentemente pequeñas, pueden llevar a resultados completamente distintos si los parámetros de OPLS/AA se usan con las reglas de combinación de GAFF.

Ya habiendo dado una breve explicación sobre los campos de fuerza GAFF y OPLS/AA, en este trabajo se usará el campo de fuerza OPLS/AA que usa la regla de combinación geométrica, y se usará la regla de combinación de Lorentz-Bertelot para un análisis sobre el efecto sobre este campo de fuerza. En la siguiente sección se dará una breve descripción sobre dinámica molecular y los ensambles que se usan.

Bibliografía

- [1] Cornell W., Cieplak P. A., Kollman Et al., J. Am. Chem. Soc. 1995, **177**, 5179-5197.
- [2] Y. Duan, C. Wu, P. Kollmann et al., J. Comp. Chem. 2003, **24**, 1999-2012.
- [3] W.L. Jorgensen and J. Tirado-Rives, J. Am. Chem. Soc. 1988, **110**, 1657-1666.
- [4] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, J. Am. Chem. Soc. 1996, **118**, 11225-11236.
- [5] W.L. Jorgensen, Encyclopedia of Comp. Chem., 1998, **3**, 1986-1988.
- [6] W.L. Jorgensen, Encyclopedia of Comp. Chem., 1998, **54** 1754-1762.
- [7] W.L. Jorgensen and J. Tirado-Rives, PNAS 2005, **102**, 6665-6670.
- [8] S.J. Weiner, P.A. Kollmann, P.J. Weiner et al., J. Am. Chem. Soc. 1984, **106**, 765 -784.

Capítulo 4

Dinámica Molecular

En los últimos años, el aumento inexorable de la capacidad de cómputo ha permitido el cálculo de propiedades que antes eran inaccesibles para las simulaciones. Estas propiedades pueden ser utilizadas como nuevas “cantidades o propiedades objetivo” al ajustar los parámetros para obtener un nuevo potencial. Más importante aún, algunas de estas propiedades son pruebas rigurosas para los modelos existentes. La simulación molecular es una poderosa herramienta que complementa al experimento a modo de proporcionar a través de la comprensión mecanística una resolución atómica y permitiendo la estimación de las cantidades termodinámicas.

El punto de partida para simular un sistema físico-químico es definir con claridad el problema en cuestión: que tipo de propiedades nos interesa estudiar, dentro de que rango de parámetros, con que precisión. En función de ello debemos decidir el número de partículas a usar, cuales serán las variables de control, que tipo de promedios debemos calcular, en que ensamble llevar a cabo la simulación. Una vez que obtenemos la trayectoria en el espacio de fases para un sistema de partículas. Podemos analizar estas trayectorias para obtener de allí propiedades físicas macroscópicas que serán comparadas con el valor experimental. En este caso las propiedades son las siguientes:

Desde un punto de vista teórico, la naturaleza intrínseca desordenada de los líquidos hace casi imposible el desarrollo de teorías o modelos que describan diferentes fenómenos físico-químicos como pueden ser los diferentes cambios de fase. Una alternativa ampliamente usada en las dos últimas décadas para estudiar tales sistemas consiste en la realización de simulaciones numéricas donde se reproduzcan los movimientos moleculares. Si bien la Mecánica Cuántica establece sin ambigüedad cual es la evolución de un sistema mediante la ecuación de Schrodinger dependiente del tiempo, en la práctica, sin embargo, el costo computacional necesario para la resolución de esta ecuación crece muy rápidamente con el número de grados de libertad del sistema, de modo que resulta difícil su resolución para moléculas de gran tamaño. Por otro lado tenemos la mecánica clásica con la cual se puede estudiar la evolución de un sistema de cientos de partículas mediante lo que se le suelen denominar simulaciones de Dinámica Molecular DM[1],[2]. De hecho, la DM es la herramienta cotidiana para la simulación de líquidos puros obteniendo excelentes

resultados. En su aplicación se deben considerar al menos tres factores fundamentales:

- El número de partículas que pueden incluirse en la simulación es finito (típicamente entre cientos y miles de átomos) debido a limitaciones computacionales, mientras que un líquido real evidentemente contiene un número mayor. Por eso, es necesario restringir nuestro estudio a una porción del líquido, una celda, y suponer que el movimiento de las partículas de dicha celda es idéntico al de las adyacentes. Esta aproximación se denomina condiciones periódicas de frontera.
- Clásicamente, la posición de cada uno de los N átomos en un sistema queda especificado por 6 variables, tres coordenadas y tres momentos, de modo que el número de variables a propagar es $6N$. Por lo tanto, es necesario recurrir a algoritmos de propagación que conjuguen eficiencia computacional y precisión, como pueden ser los algoritmos de Verlet de Posiciones, Verlet de Velocidades o nueva generación de algoritmos reversibles explícitos y simples basados en la formulación del operador de Liouville de la mecánica hamiltoniana que son los que generalmente son usados.
- Las simulaciones han de reproducir magnitudes macroscópicas que corresponden a los procesos que se simulan, habitualmente en condiciones de temperatura y presión constantes. Para simular un sistema a temperatura constante se han desarrollado algoritmos capaces de mantener la energía cinética media de los átomos invariante, como son el escalado de las velocidades o la utilización de los denominados termostatos de Nosé-Hoover[2],[3].

En este contexto las ecuaciones de Newton de las N partículas interactuantes del sistema se resuelven numéricamente[2], lo que permite generar las configuraciones sucesivas del sistema, es decir, las posiciones y velocidades de las partículas en instantes de tiempo sucesivos.

Dadas las posiciones $r_i(0)$ y velocidades iniciales $v_i(0)$ de las N partículas, la evolución temporal de cada una se describe por medio de la segunda ley de Newton:

$$m_i = \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \mathbf{f}_i(\mathbf{r}_i), \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (4.1)$$

donde \mathbf{f}_i es la fuerza que actúa sobre la partícula i , m_i es la masa ubicada en la posición \mathbf{r}_i . Suponiendo que la fuerza es conservativa, esta se obtiene a través del gradiente de la energía potencial total del sistema $U(r_1, \dots, r_N)$.

$$\mathbf{f}_i(r) = - \nabla r_i U(r_1, \dots, r_N) \quad (4.2)$$

donde se considera que $U(r_1, \dots, r_N)$ es aditivo a pares, es decir, $U = \sum_{i,j} u_{ij}(r)$, donde $u_{ij}(r)$ es el potencial de interacción entre el par de partículas i y j , colocadas en las posiciones r_i y

r_j , separadas una distancia $\mathbf{r} = | \mathbf{r}_{ij} | = | \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j |$. De esta manera, el éxito de una simulación de dinámica molecular depende de una descripción adecuada del sistema en términos del potencial de interacción por pares.

Las etapas principales de una dinámica molecular consisten en:

- Dar los parámetros que describen al sistema, es decir, el número de partículas, la densidad, la temperatura, el paso de integración de las ecuaciones de movimiento, los parámetros del potencial de interacción, etc.
- Proporcionar la configuración inicial del sistema, es decir, seleccionar las posiciones y velocidades iniciales de las N partículas, donde se puede partir de una conformación uniformemente arreglada, para evitar traslape entre partículas o por medio de una distribución de Maxwell-Boltzman.
- Integrar las ecuaciones de movimiento de Newton. Este punto es la parte central de la simulación y requiere la discretización del tiempo, en pasos de tiempo dt .
- Después de integrar las ecuaciones de movimiento por un paso de tiempo dado y calcular la propiedad de interés en ese instante, el procedimiento se repite un número de iteraciones definido, esto depende de la propiedad a calcular. Concluido el ciclo de dinámica molecular se obtienen las cantidades promedio de las propiedades de interés.

4.1. Detalles técnicos

Condiciones Iniciales

La dinámica molecular requiere de la configuración inicial de las partículas del sistema para luego obtener su evolución con el tiempo. Esta configuración inicial se puede asignar usando datos experimentales, configuraciones elegidas al azar o una combinación de ambos. Es frecuente asignar las posiciones de las partículas a los puntos de un arreglo uniforme, lo que resulta conveniente para evitar traslapes o que las partículas puedan quedar muy próximas entre sí, ocasionando que la energía de interacción entre ellas sea extremadamente alta, hecho que dificulta la integración de las ecuaciones de movimiento[1]. Esta estructura cristalina se rompe cuando el sistema evoluciona hasta llegar a un estado de equilibrio consistente con las condiciones impuestas. También es necesario asignar velocidades iniciales a los átomos, esto se hace seleccionando aleatoriamente para cada partícula sus componentes de velocidad a partir de una distribución de Maxwell-Boltzman a la temperatura deseada.

Condiciones Periodicas

Al realizar una simulación debemos elegir el número de partículas N y el volumen del sistema. Ambas cantidades deberán ajustarse a la densidad deseada y N podría ser cientos o miles,

sin embargo, debemos tomar en cuenta las limitaciones computacionales, ya que el tiempo de ejecución de los programas se incrementa considerablemente debido a la evaluación de las fuerzas entre las partículas, por lo que se elige tener un número N moderado. Sin embargo, un valor de N pequeño no es representativo de una fase líquida, el sistema pequeño estará dominado por efectos de superficie. La forma tradicional de evitar los efectos de superficie es imponer condiciones de frontera periódicas[6], lo que consiste en replicar el sistema en todas direcciones, generando un sistema compuesto por un número infinito de partículas. Las partículas en las celdas replicadas se moverán exactamente igual que aquellas en la celda original, lo que a su vez permite mantener el número de partículas constante dentro de la celda central de simulación, debido a que si una partícula sale, su imagen entrará por el lado opuesto, figura 4.1.

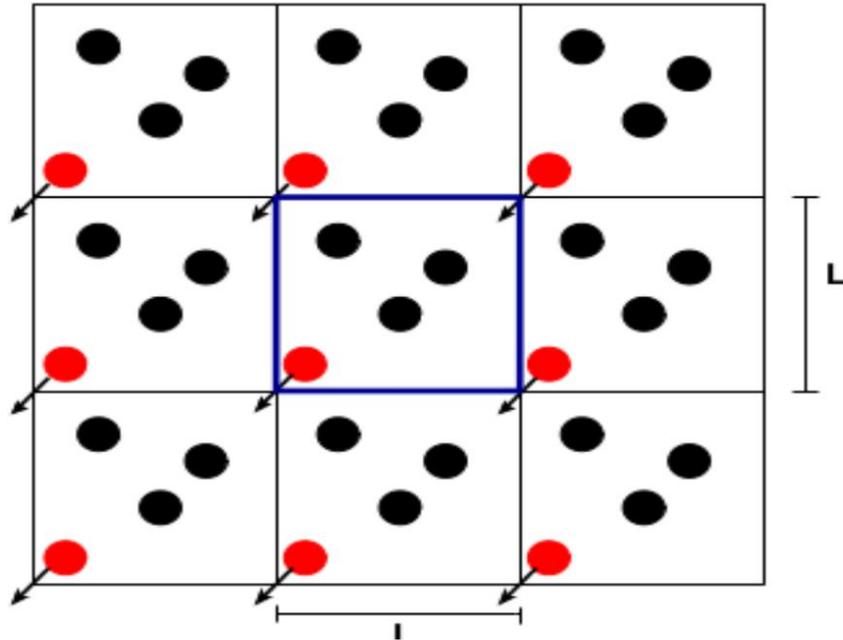


Figura 4.1: *Condiciones de frontera periódicas: si una partícula de la celda central de simulación sale, otra entrará por el lado opuesto manteniendo el número partículas constante.*

Truncamiento de Potencial

Para potenciales de interacción de corto alcance, puede reducirse el número de interacciones a evaluar, imponiendo una distancia de corte R_c al potencial, de tal forma que más allá de esta distancia el potencial se considere nulo, es decir:

$$u_{trun.}(r) = \begin{cases} u(r), & r \leq R_c \\ 0, & r \geq R_c \end{cases}$$

donde R_c tendrá como valor máximo la mitad de la longitud de la celda de simulación. Si el potencial de interacción es de largo alcance la pérdida de información podrá evaluarse agregando correcciones de largo alcance. En dinámica molecular, más que truncar el potencial de interacción se truncan las fuerzas, ya que son las que más tiempo computacional consumen debido a que se deben calcular $N(N - 1)/2$ términos[2]. Dado el largo alcance de la interacción electrostática es necesario usar técnicas especiales como lo son las sumas de Ewald[1].

Condición de Mínima Imagen

La implementación de las condiciones de frontera periódicas requiere la evaluación de las fuerzas que se ejercen sobre cada partícula debida a todas las demás en el sistema, lo que en principio requiere que se incluyan las interacciones con las partículas de las celdas imagenes. En la figura 4.2 se muestran las replicas de la celda central etiquetadas con letras. Se puede considerar que la partícula i se encuentra en el origen de una celda de las mismas dimensiones que la celda original y solo interactúa con la partículas que están dentro de esta celda independientemente de si son partículas de la celda original o partículas imagen, una característica fundamental es que estas partículas imagen son las imagenes más próximas de las celdas replicadas que caen dentro de R_c , a esta convención de calcular interacciones con las partículas imagen más próximas se le demonina convención de imagen mínima[14].

Lista de vecinos o lista de Verlet

El uso de distancias de corte reduce el número de interacciones a evaluar, la utilización de potenciales truncados requiere de calcular todas las distacias entre partículas del sistema y su comparación con R_c para definir si se trunca o no la interacción, lo que en si mismo consume tiempo de cómputo. Por lo que que Verlet propuso una técnica para reducir el número de distancias a evaluar en cada paso de integración, y se conoce como lista de vecinos o lista de Verlet[1],[6]. Esta técnica consiste en generar una lista de vecinos cercanos para cada partícula del sistema que se actualizará cada cierto número de pasos de integración, usando el hecho de que las partículas que pueden entrar o salir de la esfera definida por R_c , serán esencialmente las mismas unos pocos pasos de integración después. Por lo que se define una esfera adicional de radio R_l mayor que la esfera de corte y se almacena una lista con las posiciones de las partículas contenidas en su interior 4.3. El valor típico de R_l es $R_l = R_c + \Delta l$, donde Δl varía. Así durante un cierto número de pasos de integración, solo se evaluán las distancias entre cada partícula y aquéllas incluidas en la lista de Verlet. Esta lista ha de actualizarse periódicamente, ya que transcurrido cierto tiempo el movimiento de las partículas es el suficiente para que salgan o entren en la esfera de radio igual al radio de lista.

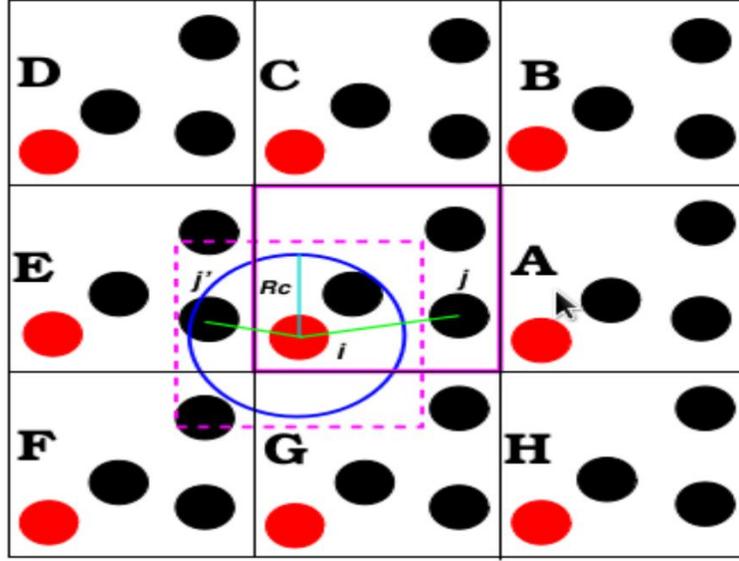


Figura 4.2: La partícula i interactúa con las partículas dentro del radio R_c independientemente de si están en la celda central o en celdas vecinas. Las partículas imagen son las imágenes más próximas a i .

Interacciones de largo alcance

En el caso de potencial de corto alcance $r \geq R_c$ existen correcciones denominadas de largo alcance, su origen proviene de usar un radio de corte R_c para truncar las interacciones entre partículas. El error que resulta de ignorar interacciones entre partículas a largas distancia puede ser arbitrariamente pequeña si se escoge un R_c suficientemente grande. Si usamos las condiciones de frontera periódicas y la convención de imagen mínima, la energía potencial del sistema puede escribirse como:

$$U_{sistema} = U_{DM}(R_c) + U_{tail}(R_c) \quad (4.3)$$

donde $U_{DM}(R_c)$ es la energía calculada en dinámica molecular y $U_{tail}(R_c)$ es la corrección de largo alcance debida al truncamiento del potencial a una distancia R_c , cuya expresión es:

$$U_{tail} = \frac{1}{2} 4\pi\rho \int_{R_c}^{\infty} r^2 u(r) dr \quad (4.4)$$

donde ρ es la densidad de número de partículas, $u(r)$ es el potencial de interacción a pares. Para llegar a esta ecuación se considera que la función de distribución radial $g(r) \sim 1$ para $r > R_c$ en

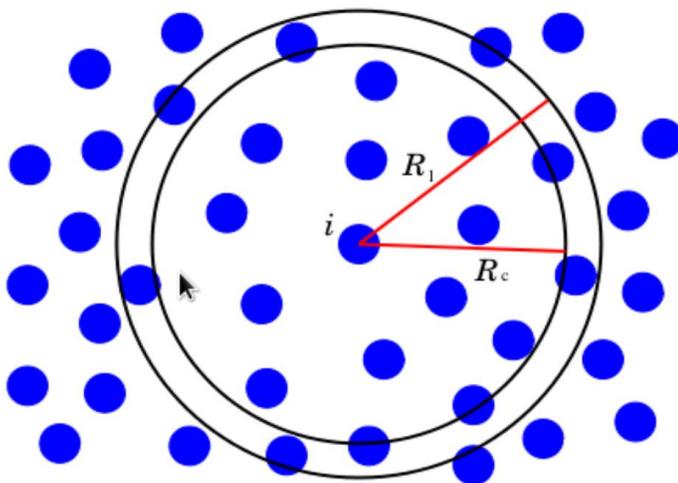


Figura 4.3: Lista de vecinos cercanos a la partícula i . R_c es el radio de corte para la interacción con las partículas restantes y R_l es el radio de la lista de vecinos cercanos.

sistemas homogéneos.

Sumas de Ewald

Dentro de nuestras simulaciones moleculares una condición que se debe de cumplir es la electro-neutralidad, esto es que el número de átomos negativos es igual al número de átomos positivos. Las cargas en cada átomo son cargas puntuales y se resuelve su interacción usando el potencial de Coulomb este es un potencial de largo alcance al cual se le puede aplicar la técnica de las sumas de Ewald para sistemas periódicos. La técnica fue introducida en 1921[4] para sumar eficientemente las interacciones de largo alcance entre partículas dentro de una celda unitaria y todas sus imágenes periódicas infinitas.

La idea del método de las sumas de Ewald es transformar la energía potencial electrostática de largo alcance en sumas de series que convergen rápidamente. Una interpretación física de esta descomposición es que, cada punto con carga en el sistema se ve como apantallado por una distribución de carga gaussiana de igual magnitud pero de signo opuesto. Las interacciones de largo alcance se convierten en corto alcance, usando estas distribuciones gaussianas que se anulan al sumar las contribuciones en el espacio real y en el espacio de Fourier (espacio en función de la frecuencia). Ya que es sabido que una delta de Dirac en el espacio de la frecuencia se representa como una distribución gaussiana.

Algoritmos de Integración

Una vez que se tienen preparadas las condiciones iniciales del sistema, se puede iniciar la simulación. El método de dinámica molecular consiste en resolver las ecuaciones de movimiento, $m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}$, $i = 1, 2, \dots, N$, para lo que se requiere que el potencial sea una función continua de la distancia. Para poder integrar las ecuaciones de movimiento se usan algoritmos desarrollados a partir de métodos de diferencias finitas, que se basan en desarrollos en serie de Taylor de las variable a propagar[1],[2]. Existen diferentes algoritmos para integrar las ecuaciones de movimiento, como el algoritmo de Verlet, el de velocidades de Verlet, de Leap-Frog, entre otros[2].

Uno de los algoritmos más usados es el de velocidades de Verlet, que consiste en una modificación al algoritmo de Verlet y permite obtener la posición y velocidad de cada una de las partículas en el tiempo $(t + dt)$, a partir de la posición y velocidad al tiempo t . Las expresiones para el algoritmo de velocidades de Verlet están dadas por:

$$\mathbf{r}(t + dt) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)dt + \frac{1}{2} \frac{\mathbf{f}}{m} dt^2 \quad (4.5)$$

$$\mathbf{v}(t + dt) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2m} [\mathbf{f}(t + dt) + \mathbf{f}(t)]dt \quad (4.6)$$

El tamaño del paso de integración de las ecuaciones de movimiento dt es importante, si es muy pequeño comparado con un tiempo característico t_0 , que es el tiempo que le toma a una partícula desplazarse una distancia comparable a su diámetro, la trayectoria cubrirá una región pequeña del espacio fase, por otro lado, si el paso de integración es muy grande se pueden introducir inestabilidades y la trayectoria va a diverger de la solución real. La meta es encontrar un balance entre simular la trayectoria correcta y cubrir lo más que se pueda el espacio fase. Recordando que en ausencia de fuerzas externas $f_{ext.}$ y de fuerzas disipativas se cumple la ley de conservación de energía, el criterio para determinar el valor adecuado de dt es llevar a cabo una simulación en el ensamble microcanónico, es decir, número de partículas (N), volumen (V) y energía (E) constantes.[2],[1],[6]

4.2. Dinámica Molecular en Varios Ensamblés

Los ensambles o colectivos nos proporcionan una conexión entre el mundo microscópico clásico descrito por las ecuaciones de movimiento de Newton y las observables macroscópicas que pueden ser medidas en un experimento. Siendo un ensamble un conjunto de sistemas descritos por el mismo hamiltoniano, con cada sistema en un único estado microscópico en un momento determinado en el tiempo, el concepto de ensamble permite realizar un análisis estadístico de dicho conjunto. Los ensambles que se pueden generar en la dinámica molecular pueden ser el microcanónico (NVE), canónico (NVT) y el isobárico-isotérmico (NPT), entre otros.

Dinámica molecular a NVE constante

Como hemos visto, la dinámica molecular es una técnica que nos permite estudiar la evolución temporal natural de un sistema de N partículas interactuantes en un volumen V , en dichas simulaciones, la energía total E es una constante de movimiento, si asumimos que los promedios temporales son equivalentes a los promedios de ensamble, entonces el promedio temporal de una propiedad obtenido en una dinámica molecular convencional es equivalente al promedio de tal propiedad en el ensamble microcanónico[2]. Siendo el ensamble microcanónico generado de manera natural. En este, un sistema termodinámico no intercambian energía, ni partículas con el alrededor, el volumen y el número de partículas permanecen constante. Dicho ensamble provee un punto de partida desde el cuál otros ensambles de equilibrio son derivados.

Dinámica molecular a NVT constante

En este tipo de dinámica se mantiene constante el número de partículas, el volumen y la temperatura. La forma de mantener la temperatura fija es a través de un termostato. En la literatura existen varios termostatos uno de ellos es el escalamiento de velocidades, el cual consiste en usar el teorema de equipartición de la energía, lo que permite encontrar una relación entre la temperatura del sistema $T(t)$ al tiempo t y la energía cinética de las partículas $k(t)$, a través de $T(t) = 2k(t)/dNkB$ donde d es la dimensión. Con esta relación se puede definir un factor de escala que consiste en relacionar la temperatura externa, que le imponemos al sistema, con la temperatura interna a través de $\sqrt{T_{ext}/T(t)}$. Este factor de escala se usar para mantener la energía cinética constante y con ello la temperatura instantánea del sistema permanece igual a la temperatura externa impuesta. El termostato más utilizado es el de cadenas de Nosé-Hoover, considerado actualmente como el mejor para mantener fija la temperatura[4],[5].

El termostato de Andersen consiste en colocar al sistema en contacto con un baño térmico que impondrá la temperatura deseada, este baño térmico será representado por fuerzas estocásticas que actuarán ocasionalmente sobre partículas seleccionadas al azar, lo que puede llevar al sistema de una energía a otra.

El termostato de Nosé-Hoover consiste en extender el langragiano del sistema, es decir, se usan grados de libertad adicionales a los de las partículas y como consecuencia se modifican las ecuaciones de movimiento de las partículas. Este método genera una distribución canónica correcta si en el sistema solo existe una variable conservada o si no hay fuerzas externas y la velocidad del centro de masa permanecen constante. Por lo que Martina, Klein y Tuckerman[4] propusieron usar una cadena de termostatos acopladas al termostato de Nose-Hoover, esta consideración permite satisfacer leyes de conservación para otras cantidades, lo que lleva a generar la distribución canónica del sistema, dicho termostato es conocido con el nombre de cadenas de Nosé-Hoover y es al que nos referimos en el párrafo anterior. Cabe mencionar que el termostato de Andersen se usa para el campo de fuerzas GAFF y el termostato e Nosé-Hoover se usa para OPLS/AA

Dinámica molecular a NPT constante

Algunos experimentos son realizados a presión constante en lugar de volumen constante, por lo que se han desarrollado técnicas que permitan simular este tipo de condiciones. Para mantener la presión constante en simulaciones de dinámica molecular es necesario considerar al volumen como una variable dinámica que cambie durante la simulación. Al igual que para los ensambles a temperatura constante, existen muchos y muy variados métodos los cuales han sido propuestos bajo el contexto de espacio fase extendido, nuevos algoritmos en los cuales el volumen es introducido como una variable dinámica adicional, y agrega una variable correspondiente al momento con la finalidad de mantener las condiciones isobáricas del sistema. El método utilizado consiste en usar un algoritmo similar a el método de cadenas de Nosé-Hover[4],[6], usa una cadena de barostatos y termostatos que permitan al sistema mantener la presión y temperatura fijas.

Habiendo dado una pequeña explicación sobre los diferentes tipos de ensembles, ahora se dará un breve explicación sobre el paquete computacional Gromacs, y los archivos que utiliza para realizar una simulación.

Es un paquete para desarrollar simulaciones de dinámica molecular. Resuelve las ecuaciones de movimiento de Newton en donde las moléculas interactúan por medio de un potencial de interacción. Los archivos de entrada en Gromacs son:

- El archivo **file.gro** contiene el número de átomos, las coordenadas en nm, las velocidades en nm/ps y dimensiones de la celda de simulación en nm.
- El archivo **file.mdp** contiene que algoritmo de integración que va a utilizar el programa, el tiempo de integración en ps, el número de configuraciones, la frecuencia para imprimir resultados, la frecuencia para guardar posiciones, la frecuencia para guardar velocidades, el radio de corte del potencial, la temperatura en Kelvin (K), la presión en bar.
- El archivo **file.top** contiene los parámetros intra como intermoleculares como la masa molar de los átomos, la carga de los átomos, los parámetros del potencial (σ) y (ϵ), los potenciales armónicos que generan la parte intra.

Los archivos de salida de gromacs son los siguientes:

- El archivo **file.log** genera los resultados parciales como el número pasos y valores promedio de las propiedades del sistema.
- El archivo **file.trr** guarda las coordenadas y velocidades en función del tiempo
- El archivo **file.edr** guarda la información para calcular propiedades termodinámicas tales como temperatura, presión, densidad, etc.

A continuación se describe como se calculan la propiedades termodinámicas en simulación.

Densidad (ρ)

El cálculo de la densidad lo realizamos de la siguiente forma:

$$\rho_{DM} = \frac{N}{V} \quad (4.7)$$

donde ρ es la densidad, N es el número de moléculas y V es el volumen del sistema. Sabemos que un mol lo podemos calcular por medio de:

$$n_{moles} = \frac{N}{N_{av}} = \frac{m}{M} \quad (4.8)$$

donde n_{moles} es el número de moles, N_{av} es el número de Avogadro, m es la masa de la sustancia y M es la masa molar. Si despejamos N y sustituimos en la ecuación 4.7 y definimos la densidad de dinámica molecular por ρ_{DM} y la densidad en el sistema internacional por ρ_{SI} , tenemos:

$$\rho_{DM} = \frac{mN_{av}}{VM} = \rho_{SI} \frac{N_{av}}{M} \quad (4.9)$$

Entonces el cálculo de la densidad en términos de unidades del sistema internacional de medida es:

$$\rho_{SI} = \rho_{DM} \frac{M}{N_{av}} \left(\frac{kg}{m^3} \right) \quad (4.10)$$

Constante Dieléctrica (ε)

La derivación de la ecuación para obtenerla está fuera del alcance de este trabajo, para mayor información consultar la siguiente referencia[9]. El resultado que usamos en la dinámica molecular es por medio de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema como se muestra a continuación:

$$\varepsilon = 1 + \frac{4\pi}{3k_B T V} (\langle \mu_{sis.}^2 \rangle - \langle \mu_{sis.} \rangle^2) \quad (4.11)$$

donde k_B es la constante de Boltzman, T la temperatura absoluta y V es el volumen de la caja de simulación y $\mu_{sis.}$ es el momento dipolar del sistema como se muestra a continuación.

$$\mu_{sis.} = \sum_i q_i \mathbf{r}_i \quad (4.12)$$

donde q_i es la carga y r_i es la posición para N átomos del sistema.

Función de distribución de pares $g(r)$

Las propiedades estructurales de un sistema se pueden describir a través de la función de distribución de pares FDP $g(r)$. La podemos calcular de la siguiente manera:

$$\rho(r) = \rho g(r) \quad (4.13)$$

donde ρ es la densidad. Partiendo de la definición de la ecuación 4.13. podemos sustituir $\rho(r)$, de la siguiente manera:

$$\frac{dN}{dV} = \rho g(r) \quad (4.14)$$

donde dN es el numero de partículas que hay entre r y $r + dr$, dV es la diferencial de volumen, entonces para obtener la $g(r)$

$$\int dN = \rho g(r) dV = \rho g(r) 4\pi \int r^2 dr \quad (4.15)$$

La integral va desde r hasta $r + dr$ y se considera que en esa región la $g(r)$ es constante, haciendo la integral llegamos a:

$$g(r) = \frac{\Delta N}{\frac{4}{3}\rho\pi(r + dr)^3 - r^3} \quad (4.16)$$

donde ΔN indica el número de partículas que hay en una capa entre r y $r + dr$, teniendo como origen una determinada partícula. La función de distribución de pares es proporcional a la probabilidad de encontrar dos partículas separadas por una distancia r y $(r + dr)$. Es común también graficar la función de distribución radial; aquí el área encerrada por el primer pico es proporcional al número de coordinación mientras que el cociente entre la posición del primer y segundo pico informa sobre las distancias interatómicas.

Tensión Superficial (γ)

La tensión superficial de una interfase plana la calculamos usando la definición mecánica de la presión atmosférica.[7],[8] tenemos que la definición de la tensión superficial es:

$$\gamma = \int_0^\infty (P_N(z) - P_T(z)) dz \quad (4.17)$$

donde las presión normal $P_N(z)$ y la presión tangencial $P_T(z)$ deben ser funciones de z . Sabemos que el valor promedio se puede calcular por:

$$\langle x \rangle = \frac{1}{x_f - x_i} \int_{x_i}^{x_f} f(x) dx \quad (4.18)$$

Definimos la presión normal P_N por la presión P_{zz} , que es:

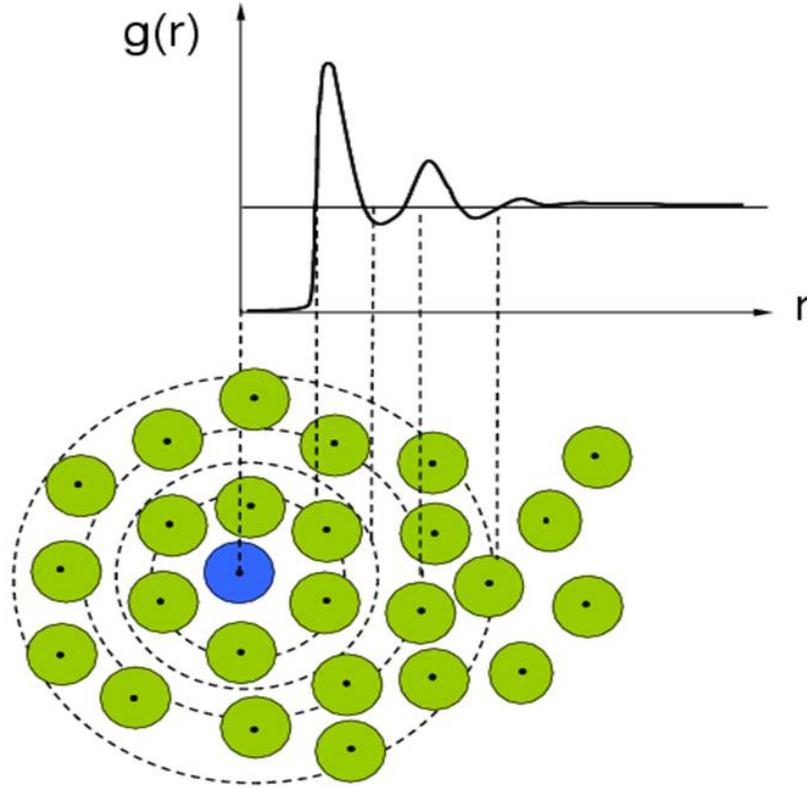


Figura 4.4: *Función de distribución radial*

$$P_{zz} = \sum_i m_i v_{ix} v_{ix} + \sum_i \sum_{i>j} x_{ij} F_{ij} \quad (4.19)$$

donde m_i es la masa de la partícula i , v_{ix} es la velocidad de la partícula en dirección x , x_{ij} es la posición de la partícula ij y F_{ij} es la fuerza de la partícula ij , y calculando el valor promedio de esta última tenemos:

$$\langle P_{zz} \rangle = \frac{1}{L_z} \int P_{zz}(z) dz \quad (4.20)$$

donde L_z es la longitud de la celda de simulación en la dirección z . De manera similar podemos calcular la presión tangencial P_T que es el valor promedio de la presión en x , P_{xx} y la presión en y , P_{yy} , lo que nos da para sistemas con una interfase y dos interfaces:

$$\gamma = L_z [\langle P_{zz} \rangle - (\langle P_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad (4.21)$$

$$\gamma = \frac{1}{2} L_z [\langle P_{zz} \rangle - \frac{1}{2} (\langle P_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad (4.22)$$

En la simulación de la interfase líquido-vapor es común tener dos interfaces simétricas. En la siguiente sección se muestra la metodología que se siguió en este trabajo, como la parte de estructura electrónica, así como la de dinámica molecular.

Bibliografía

- [1] Frenkel D. y Smit B., *Understanding Molecular Simulation: from algorithms to applications*, Academic Press, Amsterdam (1996).
- [2] Allen M.P. y Tildesley D.J., *Computer simulation of liquids*, Clarendon Press Oxford, (1987).
- [3] Hoover, W. G. *Canonical dynamics-equilibrium phase-space distributions*. *Phys. Rev. A*, 1985, 31, 1695.
- [4] Tuckerman M.E., et. al. *J. Phys. Math. Gen.*, **39**, 5629, 2006.
- [5] Méndez-Maldonado G.A., et. al., *Rev. Mex. Fis.* **58**, 55, 2012.
- [6] Tuckerman M.E., *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulations*, Oxford University Press Inc., New York 2010.
- [7] López-Lemus J., Alejandre J., *Molec. Phys.* **100**, 2983, 2002.
- [8] Brown D and Neyeret S., *Molec. Phys.*, **84**, 577, 1995.
- [9] M. Neumann, *Molec. Phys.*, **50**, 841, 1983.

Capítulo 5

Metodología

Para desarrollar el proyecto se usó de manera integrada los métodos de estructura electrónica y dinámica molecular.

En una primera etapa se usaron distintos métodos y bases de la mecánica cuántica para obtener la distribución de carga y la geometría para aumentar el momento dipolar de la molécula. En la segunda etapa se usarán estas distribuciones de carga y geometría para poder obtener la constante dieléctrica, la densidad y la tensión superficial en simulaciones de dinámica molecular a condiciones estándar.

5.1. Estructura Electrónica

Para obtener parámetros usados en la dinámica molecular, se realizaron cálculos de estructura electrónica basados en la función de onda y teoría de funcionales de la densidad (DFT), basado en el estado estacionario de una molécula aislada para realizar una optimización, que depende del método y de las bases utilizadas. Uno de los parámetros a utilizar son las cargas parciales de la molécula, cuyos valores no serán modificados durante la dinámica (a menos que se utilice un campo de fuerzas polarizable), es importante asegurarse de que los cálculos de las cargas se lleven en el mínimo de energía, esto puede lograrse mediante la optimización de la geometría. Las cargas pueden obtenerse mediante un análisis de población, es decir, el ajuste de las cargas parciales en los centros de los núcleos. Una manera es por los métodos basados en el ajuste del potencial electrostático de la molécula como son CHELPG (CHarges from Electrostatic Potentials using a Grid based method)[1] y Mertz-Singh-Kollman[5],[6], también por medios de los métodos basados en el análisis de la función de onda como son Mulliken[2], NBO (Natural Bond Orbital)[3],[4].

Sin embargo, la mayor parte de la química y bioquímica tienen lugar en disolución y el disolvente puede tener un efecto mayor sobre la posición del equilibrio químico y las velocidades de reacción. Una vía para tratar los efectos del disolvente sobre las propiedades moleculares es

llevar a cabo cálculos cuánticos en sistemas que constan de una molécula de soluto rodeada de muchas moléculas de disolvente, y tomar un promedio adecuado sobre las orientaciones a una temperatura y presión particulares. Un cálculo de este tipo es costoso computacionalmente.

Para calcular los efectos del disolvente hay modelos continuos como el PCM (Polarizable Continuum Model)[7],[8],[9], aquí la estructura del disolvente se ignora y el disolvente se modela como un dieléctrico (un conductor) continuo de extensión infinita, que rodea la cavidad que contiene a la molécula de soluto. El dieléctrico continuo se caracteriza por su constante dieléctrica cuyo valor es el dato experimental del disolvente a la temperatura y presión de la disolución. La molécula puede tratarse clásicamente como un conjunto de cargas que interactúan con el dieléctrico o puede tratarse cuánticamente. En el tratamiento cuántico, la interacción entre una molécula de soluto y el continuo dieléctrico que le rodea se modela mediante un término que incluye un potencial de interacción en el Hamiltoniano molecular con la aproximación de núcleos fijos (Born-Oppenheimer).

En la implementación cuántica usual del modelo de solvatación continuo, se permite que cambie la función de onda electrónica y la densidad de probabilidad electrónica de la molécula de soluto al pasar de la fase gaseosa a disolución, de forma que se cumpla el criterio de campo autoconsistente entre la distribución de carga del soluto y el del solvente, a esto se le llama Shell Consistent Reaction Field (SCRF). Otro modelo continuo es el SMD [10] creado por el grupo de Truhlar.

5.2. Dinámica Molecular

Una vez obtenida la distribución de carga con los métodos cuánticos para la formamida, se realizó dinámica molecular para encontrar los valores óptimos de las interacciones electrostáticas y de Lennard-Jones en simulaciones a condiciones estándar que reproduzcan los valores experimentales de la constante dieléctrica, la tensión superficial y la densidad a distintas temperaturas. Las simulaciones se realizarán con el paquete computacional Gromacs[11] y cálculos de estructura electrónica con el paquete computacional Gaussian09[12].

5.2.1. Dinámica en el colectivo NPT

Nuestro interés principal es el estudio de las mezclas de formamida y hexanona, sin embargo, para realizar una simulación molecular para una mezcla binaria es necesario conocer los modelos de potencial que conforman la mezcla. Una vez parametrizado el campo de fuerzas para formamida se podrán realizar dichas simulaciones.

Para iniciar el estudio para re-parametrizar el campo de fuerzas, en esta sección presentamos la metodología que se llevo a cabo para las simulaciones en el colectivo (NPT).

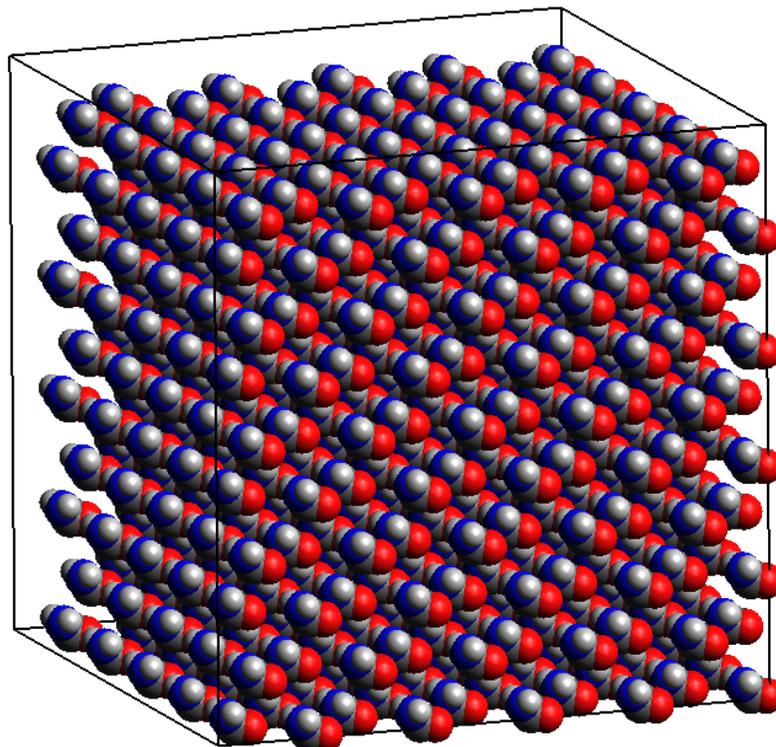


Figura 5.1: *Celda cúbica para una simulación en el colectivo (NPT).*

Las simulaciones de dinámica molecular se realizaron con el programa GROMACS[11]. Las simulaciones se realizaron para determinar las propiedades en fase líquida y equilibrio líquido-vapor. Para el líquido las simulaciones se realizaron utilizando 500 moléculas en el colectivo NPT (número constante de partículas, presión y temperatura), donde la configuración inicial es una celda cúbica, donde las moléculas están uniformemente arregladas como se muestra en la figura 5.1 para evitar traslapes entre las moléculas. La temperatura se mantiene constante utilizando el termostato de Nose-Hoover[15]. La presión es obtenida utilizando el barostato Parinello-Rahman. Las distancias de enlace se mantienen constantes con el algoritmo de Shake. El método de las sumas Ewald[16] se utiliza para evaluar la interacción electrostática.

Las propiedades que se van a calcular son la densidad (ρ) y la constante dieléctrica (ϵ), en este colectivo también se llevará a cabo el ajuste del parámetro (σ_{LJ}) del potencial de corto alcance de Lennard-Jones. Ya parametrizado el campo de fuerzas OPLS/AA, se llevará a cabo la evaluación de la constante dieléctrica a otras temperaturas. Las condiciones que se utiliza en la simulación se escriben en el archivo **file.mdp**.

Enseguida se muestran las condiciones para realizar una dinámica molecular en el colectivo (NPT).

- tiempo de integración 0.002 ps.
- 100 millones de pasos.
- radio de corte 1.0 nm
- correcciones de largo alcance se encuentra activado.
- barostato de Parrinello-Rahman, con valor de $\tau_P = 0.5$ y 1 bar de presión
- termostato de Nosé-Hoover, con valor de $\tau_T = 0.2$ y temperatura de 298.15 K.
- para la parte coulombica se utiliza PME

donde se muestra las condiciones del tiempo de cada paso, el número de pasos en la simulación, el tipo de termostato y barostato para condicionar la temperatura y la presión respectivamente, así como sus respectivos parámetros y el radio de corte del potencial de corto y largo alcance.

5.2.2. Dinámica en el colectivo NVT

Conocer el diagrama de equilibrio líquido-vapor de una sustancia nos permite conocer si dicho sistema se encontrará en fase líquida, gas o en el equilibrio líquido-vapor bajo ciertas condiciones de presión y temperatura. Dada la importancia que tiene el conocer el efecto de el parámetro epsilon (ϵ_{LJ}) y sigma (σ_{LJ}), estudiamos el equilibrio líquido-vapor para formamida. Esto nos permitió validar el potencial de interacción, esto se hace en el colectivo (NVT).

Por lo tanto, en el ensamble NVT (número constante de las partículas, volumen y temperatura). Se lleva la simulación en el fase líquido-vapor y las propiedades interfaciales se obtuvieron utilizando sistemas inhomogéneos[13] en el ensamble NVT en una celda alargada, donde las moléculas están uniformemente arregladas como se muestra en la figura 5.2 con 1000 moléculas, iniciando con un arreglo uniforme para evitar el traslape de moléculas en el sistema. Todas las simulaciones utilizan condiciones periódicas en todas las direcciones y las ecuaciones de movimientos se resuelven mediante el algoritmo de Verlet con velocidades[14] con un intervalo de tiempo de 0.002 ps (pico-segundos), salvo se indique lo contrario. La temperatura se mantiene constante utilizando el termostato de Nose-Hoover[15] y el volumen se mantiene fijo. Las distancias de enlace se mantienen constantes con el algoritmo de Shake. Estas condiciones que se utiliza en la simulación son descritas en el archivo **file.mdp** son:

Enseguida se muestran las condiciones para realizar una dinámica molecular en el colectivo (NVT).

- tiempo de integración 0.002 ps.
- 10 millones de pasos.

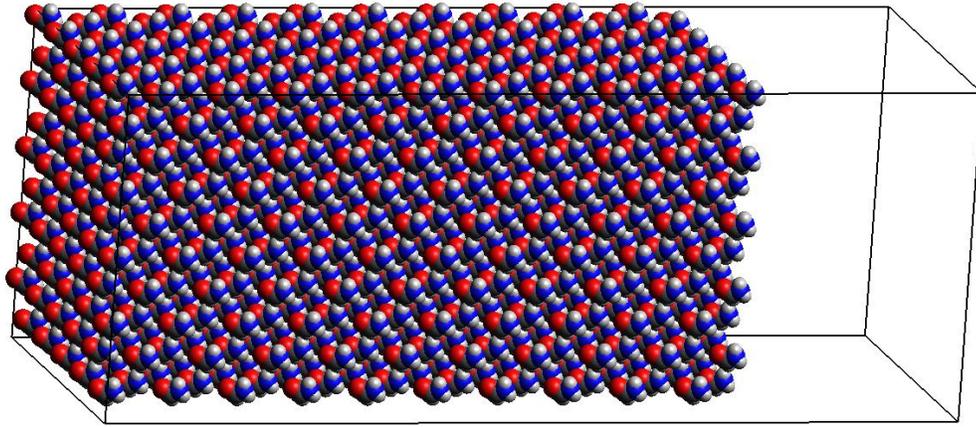


Figura 5.2: *Celda alargada para una simulación en el colectivo (NVT).*

- radio de corte 2.5 nm
- correcciones de largo alcance desactivado.
- termostato de Nosé-Hoover, con valor de $\tau_T=0.2$ y temperatura de 298.15 K.
- para la parte coulombica PME

donde se muestra las condiciones del tiempo de cada paso, el número de pasos en la simulación, el tipo de termostato puesto que no se mantiene constante la presión, así como sus respectivos parámetros y el radio de corte del potencial de corto y largo alcance.

Las simulaciones en la interfase líquido-vapor se realizaron usando un paralelepípedo con dimensiones $L_x = L_y = 54 \text{ \AA}$, $L_z = 154 \text{ \AA}$ y el truncamiento del potencial a una distancia de 2.5 nm para evitar los efectos de tamaño finito sobre las densidades de coexistencia y de la tensión superficial[17],[18],[19], para esta simulación las moléculas se inicialmente en una fase de líquido rodeada por vacío con dos interfaces simétricas.

En la siguiente sección se muestran los resultados obtenidos en este trabajo.

Bibliografía

- [1] C. M. Breneman, and K.B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* 1989, **11**, 361-373.
- [2] R. S. Mulliken *J. Chem. Phys.* 1955, **23**, 1833.
- [3] J. P. Foster and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7211 -7218.
- [4] A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1983, **78**, 4066-73.
- [5] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, 1984, **5**, 129-45.
- [6] B. H. Besler, K. M. Merz Jr., and P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, 1990, **11**, 431-39.
- [7] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 1981, **55**, 117-29.
- [8] S. Miertuš, J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 1982, **65**, 239-45.
- [9] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, I. Tuñón, *J. Comp. Chem.*, 1994, **15**, 1127-38.
- [10] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378-96.
- [11] B. Hess and C. Kutzner GROMACS 4.0, *J. Chem. Theory. Comput.* 2008, **4**, 435-447.
- [12] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, et al, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [13] Alexandre J., et. al., *J. Chem. Phys.* **102**, 4574-4582, 1995.
- [14] Allen M. P., Tildesley D., *J. Computer Simulation of Liquids, Oxford University Press, Oxford, 1987.*
- [15] Tuckerman M. E., et. al., *J. Chem. Phys.* **115**, 1678-1684, 2001.
- [16] Essmann U., et. al. *J. Chem. Phys.* **103**, 8577-8592, 1995.
- [17] Zubillaga R. A., et. al., *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 1611-1635, 2013.
- [18] López-Lemus J., Alexandre J., *Molec. Phys.* **100**, 2983-3002, 2002.
- [19] Orea P., López-Lemus, J., Alexandre J., *J. Chem. Phys.* **123**, 114702-114813, 2005.

Capítulo 6

Resultados

El trabajo se realizó iniciando la evaluación de la metodología para los campos de fuerza OPLS/AA y GAFF, comparando con las cargas reportadas en la referencia[1] con el nivel de teoría HF/6-311g** y el análisis de población Mertz-Kollman[2],[3] en el caso de GAFF, para OPLS/AA no se reporta el nivel de teoría así que sólo se evaluó GAFF con respecto a los datos reportados, los resultados se muestran en la tabla 6.1.

Tabla 6.1: Se comparan las cargas por átomo para la formamida con el nivel de teoría HF/6-311g** para el campo de fuerzas GAFF, puesto que en OPLS/AA no se reporto el nivel de teoría.

Átomo	GAFF[1]	OPLS	GAFF _{Gaussian09}
C	0.73720	0.5	0.7200
O	-0.59190	-0.5	-0.5953
HC	-0.01490	0.0	0.0051
N	-0.95960	-0.76	-0.9688
H	0.41460	0.38	0.4362
H	0.41460	0.38	0.4027

Las cargas reportadas son distintas a la que obtuvieron realizando un cálculo de estructura electrónica con el programa Gaussian09, estas diferencias se pueden deber a que las cargas reportadas fueron modificadas por el autor, para ajustar a las propiedades objetivo. Jorgensen[4],[5] y Kollman[2] modifican las cargas para que los hidrógenos unidos al nitrógeno sean equivalentes y mejorar el cálculos de las propiedades termodinámicas, comparadas con las obtenidas con el cálculo. Se evaluaron los campos de fuerza OPLS/AA y GAFF con sus parámetros originales con dinámica molecular en el colectivo (NPT) para la formamida y comparar los datos obtenidos y compararlos con el artículo a una temperatura de 298.15 K y 1 bar de presión, esto nos permite que estamos realizando una simulación confiable y comparar valores de propiedades termodinámicas, los resultados se muestran en la tabla 6.2.

Tabla 6.2: Comparación de los valores de propiedades termodinámicas calculados con los campos de fuerza con respecto a los valores experimentales

Propiedad	Experimental	GAFF[1]	OPLS/AA[1]	GAFF _{eval.}	OPLS/AA _{eval.}
Densidad (ρ) (kg/m^3)	1133.2	1122.1 \pm 0.2	1218.5 \pm 0.2	1122.6 \pm 0.76	1219.53 \pm 0.61
Constante D. (ϵ)	108.94	41 \pm 3	50 \pm 2	42 \pm 2	51 \pm 2
Tensión S. (γ) (mN/m)	57.03	58.4	53.1		

Los valores calculados de la constante dieléctrica para ambos modelos son menos de la mitad del valor experimental, el valor de la constante dieléctrica calculada con las cargas obtenidas con el programa Gaussian09, encontramos un valor de 42 ± 2 , comparado con el reportado que fue de 41 ± 3 . El momento dipolar del sistema es del orden 0.29 D, esto quiere decir el sistema está bien equilibrado, puesto que en un líquido homogéneo el valor del momento dipolar del sistema debe ser cero aproximadamente, porque se deben cancelar las resultantes del momento dipolar de las moléculas en el sistema.

Lo que siguió fue la evaluación del campo de fuerzas OPLS/AA con sus cargas multiplicadas por un factor de 1.25 y que se muestran en la tabla 6.3, esto se hace porque OPLS/AA es el que tiene el valor más alto de la constante dieléctrica, comparado con el valor de GAFF. Esto se hace con el propósito de aumentar el momento dipolar y por tanto ver si de esta forma se puede aumentar también la constante dieléctrica.

Tabla 6.3: Se muestran las cargas de OPLS/AA escaladas por un factor f y valores de propiedades calculadas.

Átomo	$q_{f(1.1)}$	$q_{f(1.2)}$	$q_{f(1.35)}$
C	0.55	0.6	0.675
O	-0.55	-0.6	-0.675
HC	0.0	0.0	0.0
N	-0.836	-0.912	-1.026
H	0.418	0.456	0.513
H	0.418	0.456	0.513
Densidad (ρ) (kg/m^3)	1152.2	1178.4	1202.1
Momento D. por molécula (<i>Debye</i>)	4.62	5.04	5.68
Constante Dieléctrica ϵ	55	56	29
Momento D. de Sistema $\langle \mu_{sist.} \rangle$ (<i>Debye</i>)	1.23	5.76.11.32	109.5
Tensión Superficial (mN/m)	67.6	70.68	75.1

En la tabla 6.3 se muestra que al aumentar las cargas por medio de un factor f que aumenta el momento dipolar de la molécula, pero no aumenta el valor de la constante dieléctrica, se observa que el valor de la constante dieléctrica es menor que al valor con el OPLS/AA original para factores por las que se escalo las cargas mayores 1.1, esto debe a que el momento dipolar promedio del sistema es muy alto y puede que el sistema tenga interacciones tan fuertes entre

los átomos de oxígeno e hidrógenos pegados al nitrógeno que no le permiten salir de alguna configuración, por lo tanto, el sistema no se pudo equilibrar, esto nos lleva a la conclusión para la formamida de que aumentar el momento dipolar por medio de escalar las cargas por algún factor no necesariamente nos aumenta el valor a la constante dieléctrica. Por lo que se tiene que encontrar cargas que nos permitan aumentar el momento dipolar y así llegar al valor de la constante dieléctrica experimental. En la siguiente sección se muestra la metodología que se llevo a cabo en este proyecto.

6.1. Re-parametrización del Campo de Fuerzas OPLS/AA

En esta sección para poder realizar la re-parametrización el campo de fuerzas se obtuvieron nuevas cargas y geometría como un primer paso, se usó el nivel de teoría M062X/6-311++g** para encontrar una nueva geometría para una molécula aislada. Los resultados de distancias y ángulos de enlace se muestran en la tabla 6.4.

Tabla 6.4: Distancias de enlace (Å) y ángulo (grados) para la geometría de formamida en fase gas obtenidos por medio del nivel de teoría M062X/6-311g++g**, comparados con los datos experimentales.

	Experimental[6],[7]	Calculada
Distancias de Enlace		
C - N	1.368	1.358
N - H	1.027	1.008
C = O	1.212	1.206
C - H	1.125	1.104
Ángulos de enlace		
N-C-O	125.0	124.6
N-C-H	112.7	112.7
C-N-H	118.7	119.1
C-N-H	119.7	121.5
O-C-H	122.5	122.7

Ya que tenemos una geometría, ahora debemos encontrar unas nuevas cargas. Para la obtención de las cargas se usarán varios tipos de análisis de población mencionados anteriormente, este procedimiento tiene el proposito de probar si algún criterio puede aumentar el momento dipolar y por consecuencia mejorar el cálculo de la constante dieléctrica y compararlo con el valor experimental, a las condiciones termodinámicas de 298.15 K de temperatura y 1 bar de presión con dinámica molecular en el colectivo (NPT). Los resultados de las cargas se muestran en la tabla 6.5.

Tabla 6.5: Cargas por átomo para la formamida con el nivel de teoría M062X/6-311++g** con varios análisis de población, para la molécula en fase gas.

Átomo	Mulliken	NBO	CHELPG	Mertz-Kollman
C	0.1203	0.5464	0.7267	0.6553
O	-0.3798	-0.6097	-0.5835	-0.5554
HC	0.1035	0.1045	0.0197	0.0128
N	-0.3919	-0.8346	-0.9407	-0.9623
H	0.2852	0.4000	0.4277	0.4423
H	0.2628	0.3934	0.3895	0.4073

En la tabla anterior se muestran los valores de las cargas por átomo para la molécula de la formamida. Los valores de la cargas son distintas, estas diferencias se deben a los criterios que sigue cada modelo para el cálculo de las cargas parciales por átomo. Ya teniendo diferentes valores para las cargas, se calcula el momento dipolar y ver si este aumenta, y después se calcula sus propiedades termodinámicas con dinámica molecular a condiciones de 298.15 K de temperatura y 1 bar presión, donde se vera el efecto de las cargas mostradas en la tabla anterior. Los resultados se muestran en la tabla 6.6

Tabla 6.6: Propiedades termodinámicas con el campo de fuerza OPLS/AA, para distintos análisis de población para una molécula formamida aislada a 298.15 K y 1 bar.

Propiedad	Mulliken	NBO	CHELPG	Mertz-Kollman
Densidad (ρ) (kg/m^3)	1194.7 ± 0.08	1237.61 ± 0.10	1147.07 ± 0.12	1149.84 ± 0.05
Momento D. por Molécula (<i>Debye</i>)	4.016	4.854	4.021	4.039
Constante D. (ϵ)	54 ± 1.0	58 ± 4	36 ± 2	43 ± 2
Momento D. de Sistema $\langle \mu_{sist.} \rangle$	0.540	2.108	1.298	1.652

De la tabla anterior el momento dipolar de los sistemas es del orden (0.5 a 2) Debye, Esto quiere decir que cada sistema está bien equilibrado, pero ninguno de los sistemas mejoro el valor de la constante dieléctrica puesto que los valores son menos de la mitad del valor experimental como se muestra en la figura 6.1, el mejor valor se obtiene con las cargas de Mulliken comparado con NBO que tienen un valor parecido entre sí. Hasta este momento se puede decir que valores de cargas que nos permitan el aumento del momento dipolar, no garantiza una mejora en el cálculo de la constante dieléctrica con respecto al valor experimental para la formamida, esto se puede ver comparando los valores de las cargas de Mulliken con NBO y que valores grandes para las cargas como el caso CHELPG y Mertz-Singh-Kollman nos permitieron aumentar el momento dipolar comparadas con las cargas de Mulliken, entonces no es suficiente tomar cargas que nos proporcionen información en fase aislada. Por otro lado, la densidad también aumento con respecto a la experimental, esto se puede deber al efecto de las cargas que aumentan las interacciones intermoleculares como los puentes de hidrógeno y por consecuencia aumenta su densidad.

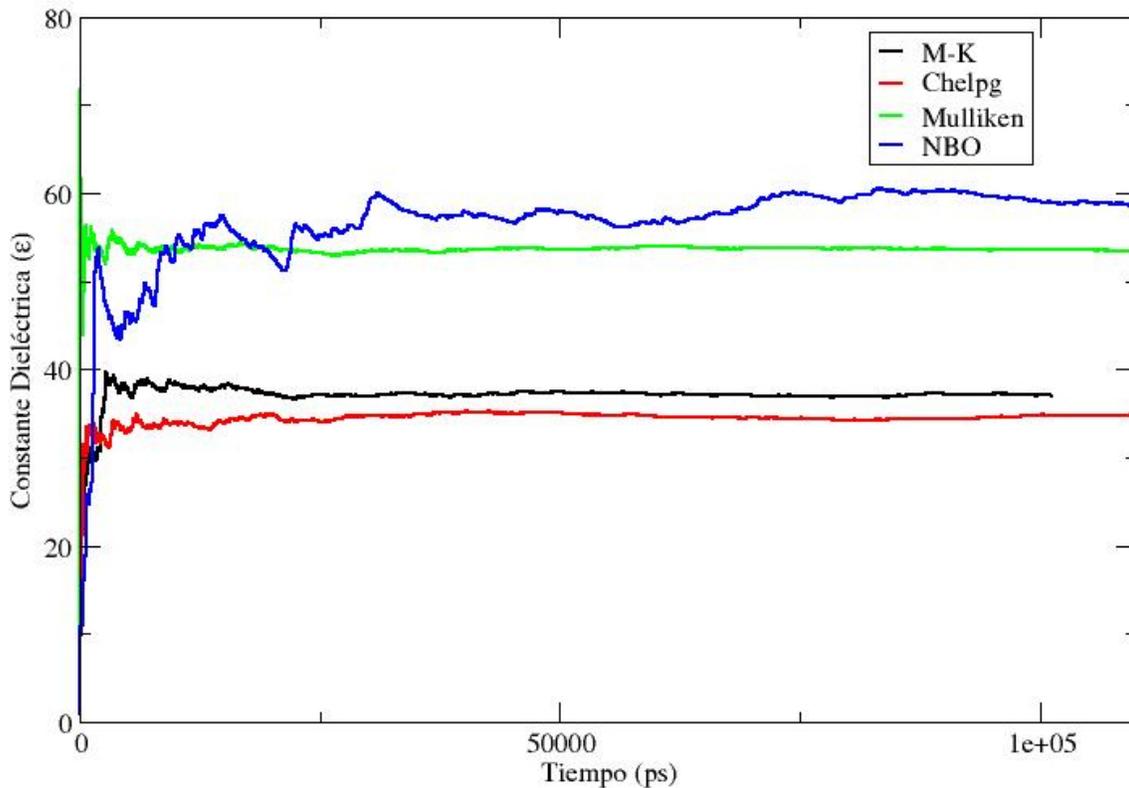


Figura 6.1: Comparación del cálculo del valor de la constante dieléctrica para los distintos análisis de población

Entonces se realizaron cálculos de estructura electrónica con el efecto del disolvente para la molécula de la formamida, para poder calcular una mejor distribución de cargas, así poder aumentar el momento dipolar y poder mejorar el cálculo de la constante dieléctrica con dinámica molecular y compararlo con el valor experimental. Entonces se utiliza el nivel de teoría M062X/6-311++g** con el modelo de efecto de solvente SMD para encontrar una nueva geometría. Los resultados de distancias y ángulos de enlace se muestran en la tabla 6.7.

La geometría de formamida con efecto de disolvente es ligeramente diferente comparados con los datos experimentales, la pequeña diferencia se ve en las distancias de enlace (C = O) y (N - H) puesto que estas distancias cambian con el efecto del medio, puesto que pasan de (1.358 a 1.333) Å, para N - H que se acorta y para C = O pasa de (1.206 a 1.229) Å, que se alarga ligeramente, las demás distancias de enlace son muy parecidas, en los ángulos prácticamente se mantienen los mismos valores con respecto a los valores reportados experimentalmente. Esta geometría se usara para el cálculo de la constante dieléctrica con dinámica molecular.

Para la obtención de las cargas se usaron los análisis de población mencionados anteriormente, este procedimiento tiene el proposito de probar si efecto del medio nos permite encontrar una

Tabla 6.7: Distancias de enlace (Å) y ángulo (Grados) para la geometría de formamida con el efecto de disolvente SMD por medio del nivel de teoría M062X/6-311g++g** , comparados con los datos experimentales en fase gas.

	Experimental[6],[7]	Calculada
Distancias de Enlace		
C - N	1.368	1.333
N - H	1.027	1.012
C = O	1.212	1.229
C - H	1.125	1.098
Ángulos de enlace		
N-C-O	125.0	124.6
N-C-H	112.7	113.8
C-N-H	118.7	119.1
C-N-H	119.7	120.6
O-C-H	122.5	120.4

mejor distribución de cargas, con ello aumentar el momento dipolar y así mejorar el cálculo de la constante dieléctrica por medio de dinámica molecular a las condiciones de 298.15 K de temperatura y 1 bar de presión en el colectivo (NPT). Los valores de las cargas por átomo como se muestran en la tabla 6.8.

Tabla 6.8: Cargas por átomo para la formamida con el nivel de teoría M062X/6-311++** con efecto de disolvente SMD para la formamida

Átomo	Mulliken	NBO	CHELPG	Mertz-Kollman
C	0.1472	0.5562	0.7804	0.7079
O	-0.5561	-0.7537	-0.7709	-0.7450
HC	0.1845	0.1471	0.0178	0.0494
N	-0.4382	-0.8031	-0.9202	-0.9296
H	0.3341	0.4232	0.4614	0.4724
H	0.3285	0.4303	0.4315	0.4449

Los valores de las cargas que se muestran en la tabla anterior son ligeramente distintas con respecto a la tabla 6.6, estas diferencias se deben a los criterios que sigue cada modelo para el cálculo de las cargas parciales por átomo, incluyendo el efecto del disolvente. Ya que distribuye de manera diferente respecto a las cargas calculadas sin el efecto del disolvente, puesto que cambia la función de onda y la densidad de probabilidad. Teniendo diferentes valores para las cargas, podemos ver nos permiten ayudar a aumentar el momento dipolar y permitir calcular el valor de la constante dieléctrica con dinámica molecular. Se calculan propiedades termodinámicas con dinámica molecular a condiciones de 298.15 K de temperatura y 1 bar presión. Los resultados se muestran en la tabla 6.9.

Tabla 6.9: **Propiedades termodinámicas con el campo de fuerza OPLS/AA, para distintos análisis de población para una molécula aislada.**

Propiedad	Mulliken	NBO	CHELPG	Mertz-Kollman
Densidad (ρ) (kg/m^3)	1202.14 ± 0.13	1334.19 ± 0.65	1244.15 ± 0.50	1283.33 ± 0.25
Momento D. por Molécula (<i>Debye</i>)	5.71	6.33	5.80	5.83
Constante D. (ϵ)	140 ± 7	2.92	11.87	12.26
Momento D. del Sistema $\langle \mu_{sist.} \rangle$	5.12	1717.96	1516.80	1821.20

De la tabla anterior lo primero que se debe mencionar es que para la molécula de formamida aumento su momento dipolar con los 4 criterios de análisis de población y que con las cargas obtenidas con NBO se obtiene el mayor momento dipolar para la molécula de formamida, donde los momentos dipolares promedios de los sistemas es del orden (5 a 3000) Debye, Esto quiere decir que sólo el sistema con las cargas de Mulliken está equilibrado, puesto que los demás criterios no se han equilibrado ya que tienen un momento dipolar del sistema muy alto, esto se puede deber a que se puede favorecer alguna interacción y por consecuencia no le permita salir de alguna configuración, esto se puede corroborar con las funciones de distribución radial, que con ellas podemos ver si se favorece alguna estructura para la formamida en el líquido donde puede formar dímeros cíclicos o lineales y ver si los puentes de hidrógeno también afectan. Para los valores calculados de la constante dieléctrica, sólo Mulliken nos dio un valor alto con respecto a la experimental, donde su valor del momento dipolar del sistema fue de 5.125 D, esto nos indica que es una buena simulación y que también puede favorecer una estructura en especial, esto se vera por medio de las funciones de distribución radial por pares $g(r)$, además de mejorar la constante dieléctrica. El momento dipolar de los otros sistemas es del orden de 3000 Debye, Esto quiere decir que los sistemas no están bien equilibrado, para ver que estos sistemas pudieran llegar al equilibrio o salir de alguna configuración se les aumento el número de pasos a la simulación, donde se les dio 250 millones de pasos.

Los resultados de tabla 6.9 las simulaciones para los analisis de población CHELPG, NBO, Mertz-Singh-Kollman se observa que el momento dipolar del sistema son altos cuando se hizo el calulo para 100 millones de configuraciones, para 250 millones de pasos el momento dipolar del sistema bajo a 1545, 1346, 1568 Debyes respectivamente, esto quiere decir que muy probablemente que las cargas generan interacciones electrostáticas muy fuertes que no permiten salir de alguna configuración. Por lo tanto, esto quiere decir que aumentando los pasos de simulación los sistemas pueden llegar al equilibrio si hizo correr simulaciones con 400 millones y esperar que el momento dipolar del sistema baje y por consecuencia aumente la constante dieléctrica para estos sistemas. Finalmente los resultados para calcular la constante dieléctrica no se tuvo resultados satisfactorios para 250 millones de pasos puestos que el valor para el sistema de cargas con el criterios fueron muy por debajo del valor experimental. Habría que esperar que aumentando el número de pasos a 400 millones a las simulaciones nos permitan llegar al equilibrio y llegar a un valor óptimo para la constante dieléctrica.

Ya que tenemos un valor alto de la constante dieléctrica mayor a la experimental por medio de las cargas obtenidas por medio del criterio de analisis de población de Mulliken, se hará el ajuste de las cargas por medio de un factor f sobre estas, para poder ajustar la constante dieléctrica al valor experimental por medio de dinámica molecular a las condiciones de termodinámicas 298.15 K de temperatura y 1 bar de presión, los valores de las cargas ajustadas por un factor f se muestran en la tabla 6.10.

Tabla 6.10: Cargas por átomo con el nivel de teoría M062X/6-311++** con efecto de disolvente SMD para la formamida ajustadas por un factor f

Átomo	$q_{f(1.0)}$	$q_{f(0.95)}$	$q_{f(0.90)}$
C	0.1472	0.1398	0.1325
O	-0.5561	-0.5283	-0.5005
HC	0.1845	0.1753	0.1661
N	-0.4382	-0.4163	-0.3944
H	0.3341	0.3174	0.3007
H	0.3285	0.3121	0.2957

Después de multiplicar las cargas por un factor f , se hace el cálculo de la constante dieléctrica con dinámica molecular a las condiciones de 298.15 K de temperatura y 1 bar de presión, el factor f disminuye el momento dipolar de la molécula de formamida. En la gráfica 6.2 se muestra el efecto del factor f sobre el cálculo de la constante dieléctrica donde el valor más cercanos al experimental son las cargas que se multiplicaron un factor de 0.90, donde el valor fue de 105 partiendo de un valor a 140.

También se cálculo la densidad, que desminuye cuando los factores por los que se multiplican las cargas son menores a 1, pero aún así el valor de la densidad está lejos del valor experimental que es de 1128 kg/cm^3 . Por lo tanto al mejorar las cargas aumentamos el momento dipolar y encontramos un valor a la constante dieléctrica por encima del valor experimental, por consecuencia cambio la densidad. Los resultados se muestran en la tabla 6.11.

Tabla 6.11: Valores calculados por medio de dinámica molecular para campo de fuerza OPLS/AA, para ajustar al valor experimental.

Propiedad	$q_{f(1.0)}$	$q_{f(0.95)}$	$q_{f(0.90)}$
Densidad ρ (kg/m^3)	1202.14 ± 0.13	1187.39 ± 0.11	1170.17 ± 0.12
Momento D. por Molécula (<i>Debye</i>)	5.714	5.425	5.136
Constante Dieléctrica ε	140 ± 7	121 ± 7	105 ± 7
Momento D. Sistema $\langle \mu_{sist.} \rangle$ (<i>Debye</i>)	3.23	4.23	3.57

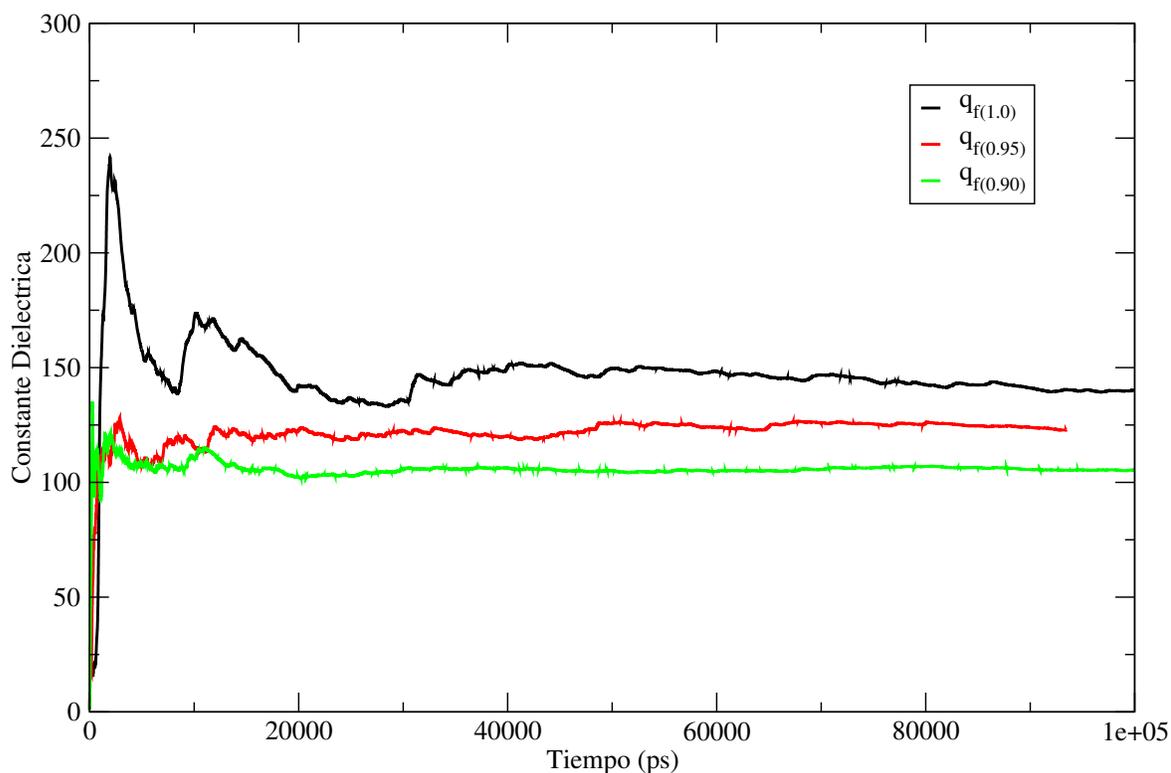


Figura 6.2: Ajustes de las cargas para acercarnos al valor experimental, por medio de un factor f sobre las cargas de Mulliken.

Resultados para el Colectivo NVT

Ahora que tenemos ajustado el valor de la constante dieléctrica el siguiente paso que se desarrollo en este trabajo fue hacer un análisis sobre como afectan los parámetros de Lennard-Jones de corto alcance sigma (σ_{LJ}) y epsilon (ϵ_{LJ}) multiplicandos por un factor f a las propiedades termodinámicas en los colectivos (NVT) y (NPT), donde primero se ajusto la constante dieléctrica con un factor a las cargas de 0.90.

Lo que se hizo primero fue un análisis del efecto de epsilon (ϵ_{LJ}) para las propiedades tales como la tensión superficial y la densidad en el equilibrio líquido-vapor por medio de multiplicar por un factor f a este parámetro, donde estas estas simulaciones se llevan a cabo en el colectivo (NVT) por medio de dinámica molecular, así como un análisis de como el parámetro (σ_{LJ}) multiplicado por un factor f afecta a la densidad y la tensión superficial en el equilibrio líquido-vapor, las simulaciones de dinámica molecular se llevaron a cabo en el colectivo (NVT), si uno de los dos parámetros de Lennard-Jones afecta a una de estas dos propiedades a calcular, entonces encontraremos una relación que nos permita ajustar un parámetro a alguna propiedad. Los resultados de estos factores f aplicados al parámetro de corto alcance de Lenn-Jones (ϵ_{LJ}) se muestran en la tabla 6.12.

Tabla 6.12: Efecto en los valores de la densidad (ρ) y la tensión superficial (γ) modificando el parámetro épsilon (ϵ_{LJ}) en el colectivo (NVT).

Factor	Densidad ρ (kg/m^3)	Tensión S. (γ) (mN/m)
$\epsilon_{LJ}f_{1.0}$	1164 ± 2	75.8 ± 1
$\epsilon_{LJ}f_{0.95}$	1155 ± 1	73.7 ± 1
$\epsilon_{LJ}f_{0.90}$	1152 ± 1	69.5 ± 1
$\epsilon_{LJ}f_{0.85}$	1150 ± 2	67.1 ± 1
$\epsilon_{LJ}f_{0.80}$	1147 ± 2	65.1 ± 1
$\epsilon_{LJ}f_{0.75}$	1145 ± 1	60.9 ± 1
$\epsilon_{LJ}f_{0.70}$	1142 ± 2	57.2 ± 1

En la tabla 6.12 se muestra el efecto del parámetro (ϵ_{LJ}) con la densidad y la tensión superficial respectivamente, se encontró que el efecto del parámetro de Lennard-Jonnes (ϵ_{LJ}) afecta principalmente a la tensión superficial que a la densidad. El error relativo para la densidad fue del 2% y el error para la tensión superficial fue del 24.5%, por lo tanto, se puede calcular la tensión superficial sin afectar a la densidad con el parámetro (ϵ_{LJ}). Posteriormente se realizó un análisis del efecto del parámetro (σ_{LJ}) para ver el efecto sobre la densidad y la tensión superficial. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.13.

Tabla 6.13: Efecto en los valores de la densidad (ρ) y tensión superficial (γ) modificando el parámetro sigma (σ_{LJ}) en el colectivo (NVT).

Factor	Densidad ρ (kg/m^3)	Ten. Sup. 10^{-3} (N/m)
$\sigma_{LJ}f_{1.0}$	1164 ± 4	75.8 ± 0.5
$\sigma_{LJ}f_{1.01}$	1134 ± 3	74.7 ± 0.3
$\sigma_{LJ}f_{1.015}$	1121 ± 4	73.9 ± 0.4
$\sigma_{LJ}f_{1.02}$	1109 ± 4	72.0 ± 0.4
$\sigma_{LJ}f_{1.03}$	1069 ± 3	71.1 ± 0.4

En la tabla 6.13 se muestra el efecto del parámetro (σ_{LJ}) con la densidad y la tensión superficial respectivamente, se encontró que el efecto del parámetro de Lennard-Jonnes (σ_{LJ}) afecta principalmente a la densidad que a la tensión superficial. El error relativo para la densidad fue del 8.15% y el error para la tensión superficial fue del 6.2%, por lo tanto, se puede calcular la densidad sin afectar a la tensión superficial con el parámetro de corto alcance (σ_{LJ}). En la tabla 6.12 se ve que el cambio sobre la tensión superficial es mayor con epsilon (ϵ_{LJ}) que con sigma (σ_{LJ}). Por lo tanto, se puede ajustar para este campo de fuerzas de manera casi independientemente los parámetros para las propiedades mencionadas.

Hasta este momento se ha podido ajustar los valores de la tensión superficial y la densidad a los valores experimentales, lo que se realizará posteriormente será el efecto de ambos parámetros

en una simulación. En el siguiente paso que se realizó fue un análisis de estos parámetros en el colectivo (NPT), que se discutiran en la siguiente sección.

Resultados para el Colectivo NPT

En el siguiente paso se hizo un análisis sobre como los parámetros de Lennard-Jones de corto alcance sigma (σ_{LJ}) y epsilon (ϵ_{LJ}) multiplicados por un factor f afectan a las propiedades en el colectivo (NPT). Se hizo un análisis del efecto de epsilon (ϵ_{LJ}) sobre las propiedades tales como la constante dieléctrica y la densidad para un líquido, estas simulaciones se llevaron a cabo en el colectivo (NPT) por medio de dinámica molecular, así como un análisis de como el parámetro (σ_{LJ}) afecta a la densidad y la constante dieléctrica para un líquido. Los resultados que se obtuvieron primeramente fueron los de epsilon (ϵ_{LJ}) del efecto sobre la densidad y la constante dieléctrica. Estos resultados se muestran en la tabla 6.14.

Tabla 6.14: **Efecto en los valores de la densidad y la constante dieléctrica modificando el parámetro epsilon (ϵ_{LJ}) en el colectivo (NPT).**

Factor	Densidad ρ (kg/m^3)	Constante D. (ϵ)
$\epsilon_{LJ}f_{1.0}$	1170.94 ± 0.03	105 ± 3
$\epsilon_{LJ}f_{0.95}$	1166.98 ± 0.02	106 ± 3
$\epsilon_{LJ}f_{0.90}$	1163.02 ± 0.02	104 ± 4
$\epsilon_{LJ}f_{0.85}$	1160.23 ± 0.03	102 ± 3
$\epsilon_{LJ}f_{0.80}$	1157.12 ± 0.02	99 ± 4
$\epsilon_{LJ}f_{0.75}$	1154.35 ± 0.03	96 ± 3
$\epsilon_{LJ}f_{0.70}$	1150.45 ± 0.03	94 ± 3

En la tabla 6.14 se muestra el efecto del parámetro (ϵ_{LJ}) con la densidad y la constante dieléctrica respectivamente, se encontró que el efecto del parámetro de Lennard-Jones (ϵ_{LJ}) afecta principalmente a la constante dieléctrica que a la densidad. El error relativo para la densidad fue del 1.6 % y el error para la constante dieléctrica fue del 13.4 %, por lo tanto, el parámetro epsilon afecta de igual manera a la constante dieléctrica que a la tensión superficial sin afectar a la densidad. Posteriormente se realizó un análisis del efecto del parámetro (σ_{LJ}) para ver el efecto sobre la densidad y la constante dieléctrica. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.15.

En la tabla 6.15 se muestra el efecto del parámetro (σ_{LJ}) con la densidad y la constante dieléctrica respectivamente, se encontró que el efecto del parámetro de Lennard-Jones σ afecta principalmente a la densidad como se muestra en la figura 6.3 que a la constante dieléctrica. El error relativo para la densidad fue del 7.25 % y el error para la constante dieléctrica fue del 4.2 %, por lo tanto, se puede calcular la densidad sin afectar a la constante dieléctrica con el parámetro de corto alcance (σ_{LJ}), puesto que el parámetro (ϵ_{LJ}) afecta mayormente a la constante dieléctrica.

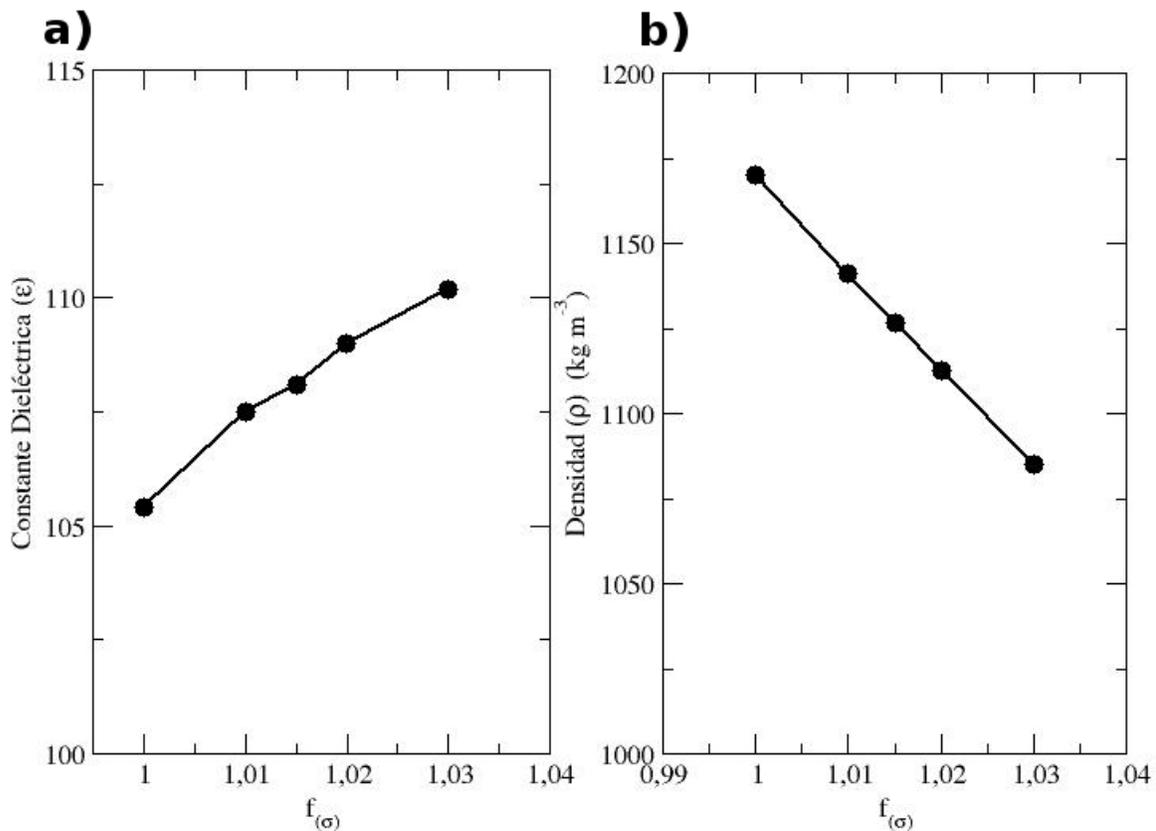


Figura 6.3: En la figura con inciso a) se muestra el efecto del factor aplicado al parámetro σ_{LJ} en la densidad y en el inciso b) se muestra el efecto sobre la constante dieléctrica.

Ahora ya habiendo hecho un análisis sobre las dependencia de los parámetros de corto alcance de Lennard-Jones (σ_{LJ}) y (ϵ_{LJ}), se hará una simulación para la evaluación del campo de fuerzas OPLS/AA para obtener los valores experimentales.

En el análisis que se realizó se vio que la tensión superficial disminuía su valor conforme el factor que se multiplicaba al parámetro (ϵ_{LJ}) era menor a 1, y afectaba en menos medida a la densidad en el colectivo (NVT), pero se vio que el valor de la constante dieléctrica también disminuía su valor conforme el factor que se multiplicaba al parámetro (ϵ_{LJ}) era menor a 1 pero esto se vio en el colectivo (NPT), entonces el equilibrio líquido-vapor nos permite ajustar a la tensión superficial puesto que es un sistema con dos fases.

El efecto de (σ_{LJ}) se vio en gran medida en el cambio de la densidad, al disminuir su valor al multiplicar el parámetro por un factor mayor a 1, tanto en el colectivo (NVT) como en (NPT), aunque el valor de la constante dieléctrica se vio afectado por este factor mayor a 1 al aumentar su valor, entonces se escogieron parámetros que nos permitan ajustar el campo de fuerzas, de lo contrario se hará un reajuste de estos parámetros. Los parámetros que se escogieron para

Tabla 6.15: Efecto en los valores de la densidad (ρ) y la constante dieléctrica (ϵ) modificando el parámetro sigma (σ_{LJ}) en el colectivo (NPT)

Factor	Densidad ρ (kg/m^3)	Constante D. (ϵ)
$\sigma_{LJ}f_{1.0}$	1170.1 ± 0.5	105 ± 3
$\sigma_{LJ}f_{1.01}$	1140.9 ± 0.4	107 ± 3
$\sigma_{LJ}f_{1.015}$	1126.7 ± 0.3	107 ± 4
$\sigma_{LJ}f_{1.02}$	1112.6 ± 0.3	109 ± 4
$\sigma_{LJ}f_{1.03}$	1085.3 ± 0.4	110 ± 4

realizar la parametrización del campo de fuerzas fueron:

- Se tomo las cargas con el factor de 0.90, para esta dinámica.
- El valor del factor de sigma $f_{\sigma_{LJ}}$ fue de 1.015.
- El valor de factor de épsilon $f_{\epsilon_{LJ}}$ fue de 0.75.
- Temperatura de 298.15 K y 1 bar.

Estos parámetros se usaron para realizar dos simulaciones, una simulación en el colectivo (NPT) para calcular el valor de la constante dieléctrica y la densidad, para esta simulación se realizo con 500 moléculas de formamida, partiendo de una configuración uniformemente distribuida para evitar traslapes entre las moléculas y con los detalles de la simulación que se indican en la sección de metodología. Otra simulación se realizo en el colectivo (NVT) para calcular el valor de la tensión superficial (γ), esta simulación se realizo con 1000 moléculas de formamida y haciendo la celda más larga en el lado de z de la caja, y los detalles de la simulación se muestran de igual manera en la sección metodología. Los resultados de estas simulaciones se muestran en la tabla 6.16.

Tabla 6.16: Resultados del primer ajuste al campo de fuerza OPLS/AA

Propiedad	OPLS/AA	Experimental[8]
Momento D. por Molécula	5.367	
Constante D.	101 ± 4	109
Densidad (kg/m^3)	1113.31 ± 0.58	1133.0
Tensión S. (γ) (mN/m)	60 ± 2	57
Momento D. Sistema $\langle \mu_{sist.} \rangle$ (Debye)	4.134	

En la tabla 6.16 se ven los valores experimentales contra los calculados, donde los parámetros escogidos no fueron los valores óptimos, lo que se hizo a continuación fue un reajuste a los valores de estos parámetros para obtener los óptimos para el campo de fuerzas. Primero se multiplico el parámetro epsilon (ϵ_{LJ}) por un factor de 0.70 para ajustar al valor experimental de la tensión

superficial, después se ajusto el factor de las cargas por un factor por arriba de 0.90 respecto a los calculados por el método de Mulliken, esto se hizo de manera gradual hasta llegar a un factor de 0.95 a las cargas, para poder ajustar a la constante dieléctrica (ϵ) y a la densidad (ρ) a los valores experimentales, donde el parámetro sigma (σ_{LJ}) se mantuvo fijo. Los parámetros que se escogieron finalmente fueron:

- Se tomo las cargas con el factor de 0.95, para esta dinámica.
- El valor del factor de sigma $f_{\sigma_{LJ}}$ fue de 1.015.
- El valor de factor de épsilon $f_{\epsilon_{LJ}}$ fue de 0.70.
- Temperatura de 298.15 K y 1 bar.

Estos parámetros se usaron para realizar dos simulaciones. Una simulación en el colectivo (NPT) para calcular el valor de la constante dieléctrica y la densidad, para esta simulación se realizó con 500 moléculas de formamida, partiendo de una configuración uniformemente distribuida y con los detalles de la simulación que se indican en la sección de metodología. Otra simulación se realizó en el colectivo (NVT) para calcular el valor de la tensión superficial, esta simulación se realizó con 1000 moléculas de formamida y haciendo la celda más larga en z de la caja, y los detalles de la simulación se muestran de igual manera en la sección metodología, para propagar la incertidumbre se realizaron 5 simulaciones, estas propiedades se realizaron a temperatura 298.15 K y a una presión de 1 bar. Los resultados de estas simulaciones se muestran en la tabla 6.17.

Tabla 6.17: **Resultados del ajuste final al campo de fuerza OPLS/AA**

Propiedad	OPLS/AA	Experimental[8]
Momento D. por Molécula	5.367	
Constante D. (ϵ)	108 ± 3	109
Densidad (kg/m^3)	1128.27 ± 0.38	1133.0
Tensión S. (γ) (mN/m)	57 ± 1	57
Momento D. sistema $\langle \mu_{sist.} \rangle$ (<i>Debye</i>)	2.185	

Ahora en la tabla 6.18 se muestran los campos de fuerzas OPLS/AA original y el parametrizado para mostrar las diferencias en estos, ya que con las cargas del OPLS/AA original llegamos a un valor para la constante dieléctrica de 50 y con nuevas cargas para el campo re-parametrizado llegamos a un valor de 108 respectivamente. También se muestran la comparación del ajuste de los parámetros de Lennard-Jones de ambos potenciales para mejorar la tensión superficial, la densidad y la constante dieléctrica.

Tabla 6.18: Comparación de las cargas y de los parámetros de Lennard-Jones para los campos de fuerzas OPLS/AA original y el re-parámetroizado.

OPLS/AA _{original}	Cargas	σ (nm)	ε (kJ/mol)
C	0.5	3.75000E-01	4.39320E-01
O	-0.5	2.96000E-01	8.78640E-01
HC	0.0	2.42000E-01	6.27600E-02
N	-0.76	3.25000E-01	7.11280E-01
H	0.38	0.0	0.0
H	0.38	0.0	0.0
OPLS/AA _{ajustado}	Cargas	σ (nm)	ε (kJ/mol)
C	0.1398	3.80625E-01	3.075240E-01
O	-0.5283	3.00440E-01	6.150480E-01
HC	0.1753	2.45630E-01	4.393200E-02
N	-0.4163	3.29875E-01	4.978960E-01
H	0.3174	0.0	0.0
H	0.3121	0.0	0.0

En la tabla 6.17 se ven los valores experimentales contra los calculados, donde los parametros ajustados son los valores óptimos que se escogieron, puesto que los errores relativos son 0.44 %, 0.41 % y 1.14 % para la constante dieléctrica, la densidad (ρ) y la tensión superficial (γ) respectivamente. Entonces tenemos un campo de fuerzas que nos permite mejorar dos propiedades como la constante dieléctrica y la tensión superficial. Uno de los siguientes pasos que faltan por realizar es como estas propiedades se comportan a otras temperaturas, se compararán con los valores experimentales. Los resultados para la constante dieléctrica se muestran en la tabla 6.19.

En la tabla 6.19 se muestran los resultados de la constante dieléctrica, la tensión superficial y la densidad a diferentes temperaturas, donde los datos calculados con dinámica molecular se acercan a los valores experimentales, esto también se muestra en la figura 6.4, esto quiere decir que el campo de fuerza se comporta bastante bien calculando la constante dieléctrica, la tensión superficial y la densidad a temperaturas de (298.15 - 373.15) K.

El rango de temperatura para el cálculo de la constante dieléctrica fue de (298.15 - 328.15), para la tensión fue de (298.15 - 373.15) y para la densidad fue de (298.15 - 328.15) K, no se hicieron a otras temperaturas más altas puesto que no se encontraron datos experimentales y no se hicieron simulaciones por arriba de los 453.15 K la formamida comienza a descomponerse parcialmente en monóxido de carbono y amoníaco. Cuando se calienta fuertemente, formamida se descompone al cianuro de hidrógeno (HCN) y vapor de agua, puesto que estos campos de fuerza nos están hechos para reproducir sistemas que incluyan el rompimiento de enlaces.

Tabla 6.19: **Resultados de la constante dieléctrica en función de la temperatura para el campo de fuerzas OPLS/AA**

Propiedad	Temperatura (K)	Calculado	Experimental[8]
Constante D. (ϵ)	298.15	109 ± 3	108.94
	308.15	102 ± 4	105
	318.15	99 ± 3	101
	328.15	94 ± 4	97
Tensión S. (γ) (mN/m)	298.15	57.66 ± 1	57,03
	323.15	55.69 ± 1	54.92
	348.15	53.53 ± 1	52.82
	373.15	51.34 ± 1	50.71
Densidad (ρ) (kg/cm^3)	298.15	1128.3 ± 0.4	1128
	308.15	1120.7 ± 0.3	1120.5
	318.15	1113.2 ± 0.5	1111.9
	328.15	1105.4 ± 0.9	1103.28

Por último, se muestra el efecto de la regla de combinación de Lorentz-Berthelot para el campo de fuerzas OPLS/AA, puesto que esta regla se utiliza para el campo de fuerzas GAFF. Esto se hace por dos motivos, uno que para este trabajo no se han concluido la parametrización de GAFF, y finalmente comparar el efecto sobre el campo de fuerzas OPLS/AA como se muestra los resultados en la tabla 6.20.

Tabla 6.20: **Comparación del efecto de las reglas de combinación geométrica y de Lorentz-Berthelot a 298.15 K y 1 bar de presión.**

Propiedad	R. geométrica	Lorentz-Berthelot	Experimental
Constante D. (ϵ)	108 ± 3	105 ± 3	109
Tensión S. (γ) (mN/m)	57 ± 1	54 ± 1	57
Densidad (ρ)	1128.27 ± 0.03	1117.27 ± 0.11	1133

En la tabla 6.20 se muestran los valores de la constante dieléctrica (ϵ), la tensión superficial (γ) y la densidad (ρ), se ve que el efecto de la regla de combinación de Lorentz-Berthelot no es grande al calcular estas propiedades con respecto al valor experimental, y si comparamos con la regla geométrica para el campo OPLS/AA de formamida tampoco son muy diferentes, aunque no se sabe si tiene el mismo efecto en otros sistemas. Estas simulaciones se realizaron en el colectivo (NPT) para la densidad y la constante dieléctrica y para la tensión superficial se realizó en el colectivo (NVT), con 500 moléculas, a condiciones de 298.15 K y 1 bar de presión, con parámetros descritos para una simulación en detalles de simulación.

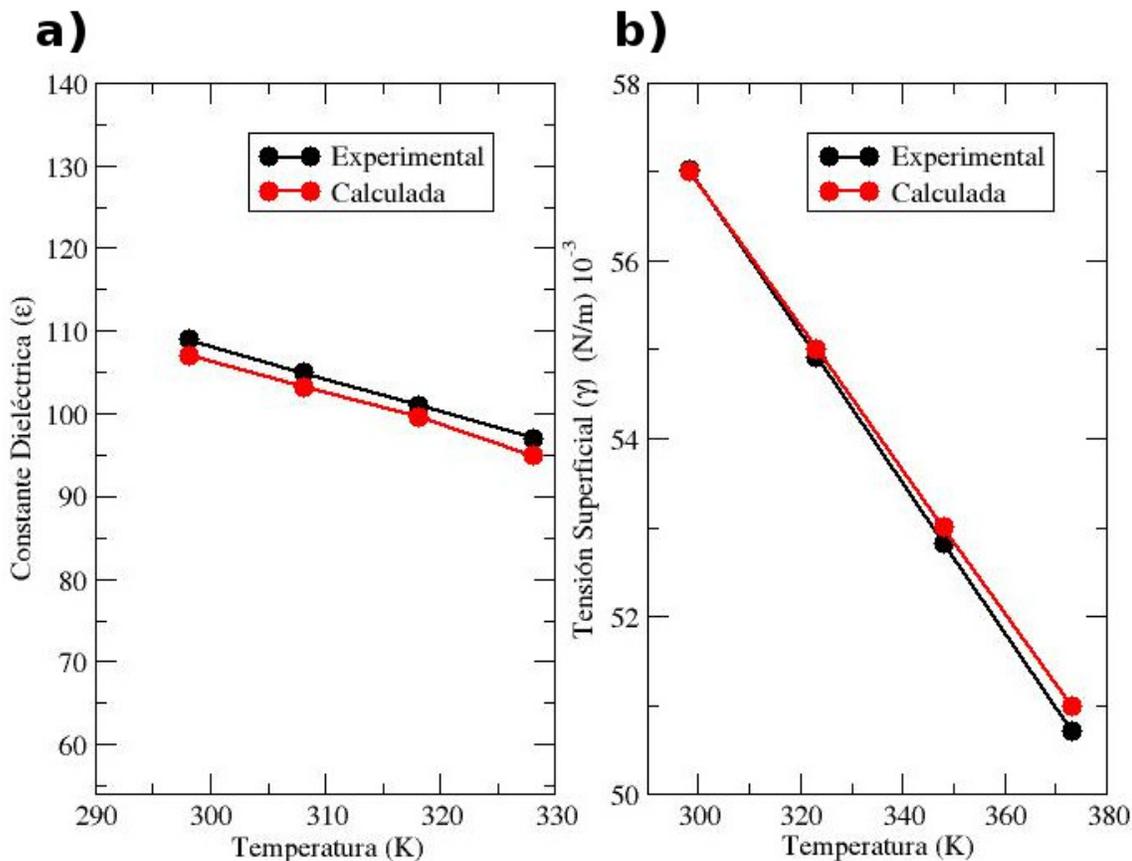


Figura 6.4: En la parte izquierda de la gráfica se muestra la constante dieléctrica en función de la temperatura y en la parte derecha su muestra a la tensión superficial.

6.1.1. Resultados de la $g(r)$

Hasta aquí hemos descrito como parametrizamos el campo de fuerzas OPLS/AA que arroja muy buenos resultados, pero no hemos visto la estructura del sistema, esto lo describiremos a través de la función de distribución por pares FDP $g(r)$, donde encontraremos para cada átomo la distancia entre otro átomo, esto no permite visualizar la estructura del líquido que pueda tener y se compararan el campo de fuerzas original y el campo de fuerzas re-parametrizado. Las gráficas de las funciones de distribución radial nos indica que para el primer pico es proporcional al número de coordinación mientras que el cociente entre la posición del primer y segundo pico informa sobre las distancias interatómicas. A continuación se muestran los pares de distintos átomo para formamida.

En la figura 6.5 vemos la función de distribución radial de los pares O-O, O-HC, HN-HN y N-N, notando que son ligeramente diferentes. Las funciones de distribución radial del nuevo modelo no son afectadas por la inclusión de nuevas cargas, y un ajuste a los parámetros de Lennard-

Jones respecto al modelo original, aunque en la $g_{O-HC}(r)$ permanecen iguales tanto del modelo original de OPLS/AA como en el nuevo, sin embargo, hay una diferencia en la $g_{O-HN}(r)$ pues que en el modelo nuevo esta $g(r)$ tiene una mayor intensidad que la del modelo original, esto quiere decir que los enlaces de hidrógeno son más fuertes.

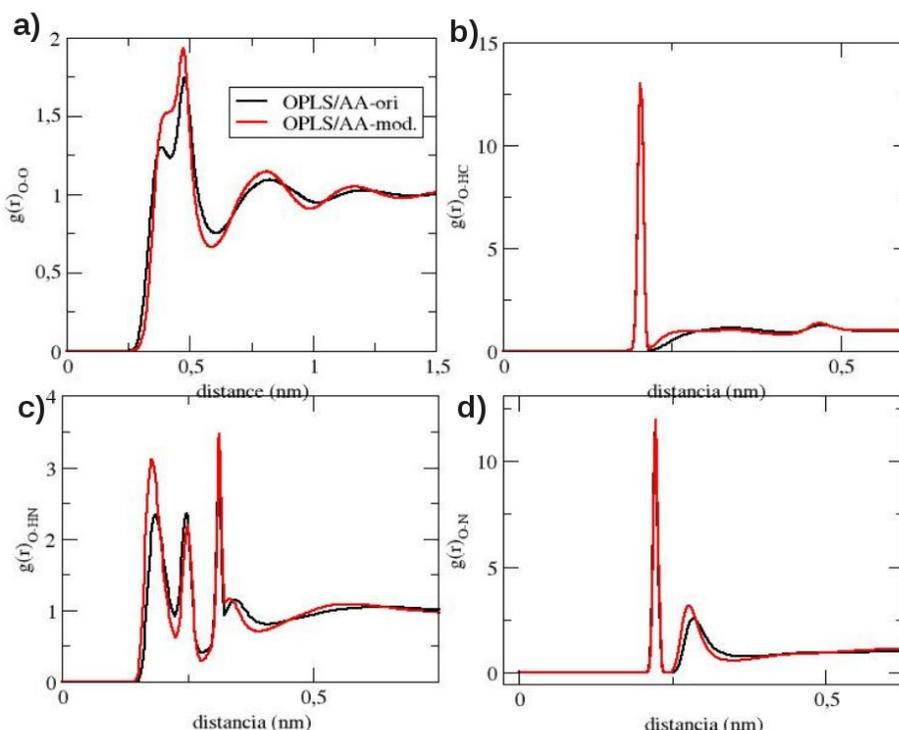


Figura 6.5: Distribución de pares $g(r)$, en el inciso a) se muestra para los átomos O-O, en el inciso b) $g(r)_{O-HC}$, en el inciso c) $g(r)_{O-HN}$ y en el inciso d) $g(r)_{O-N}$.

6.1.2. Resultados de la simulación de la mezcla FM-HEXA.

Por último se verá el efecto de la miscibilidad entre dos sistemas que son Hexanona-Formamida tanto para el campo de fuerzas OPLS original, como el re-parámetroizado. Recordemos que Hansen propone separar el parámetro de Hildebrand que involucran a la solubilidad para un sistema, donde fundamenta el hecho que al evaporar una sustancia todas las contribuciones intermoleculares se rompen, el parámetro de Hansen divide el valor total Hildebrand en tres componentes, un componente para la fuerza de dispersión, un componente para el enlace de hidrógeno y terminar con un componente polar. El predice con gran éxito la miscibilidad entre muchos sistemas por medio de estos parámetros, donde para ser miscibles los parámetros deben ser similares entre sí.

En este trabajo se comprobó sólo el efecto de la contribución para realizar una simulación en el estudio de la solubilidad de algún sistema en particular, por lo tanto, no se dará algún valor a esta contribución puesto que el trabajo sigue en desarrollo. En la gráfica 6.6 se muestra la mezcla entre dos sustancias que son Hexanona-Formamida para el campo de fuerzas OPLS/AA original y el re-parametrizado, se muestra los efectos de tener un campo de fuerzas que tenga una buena descripción de la parte, como predecir la constante dieléctrica lo mejor, que a su vez contribuye a la miscibilidad.

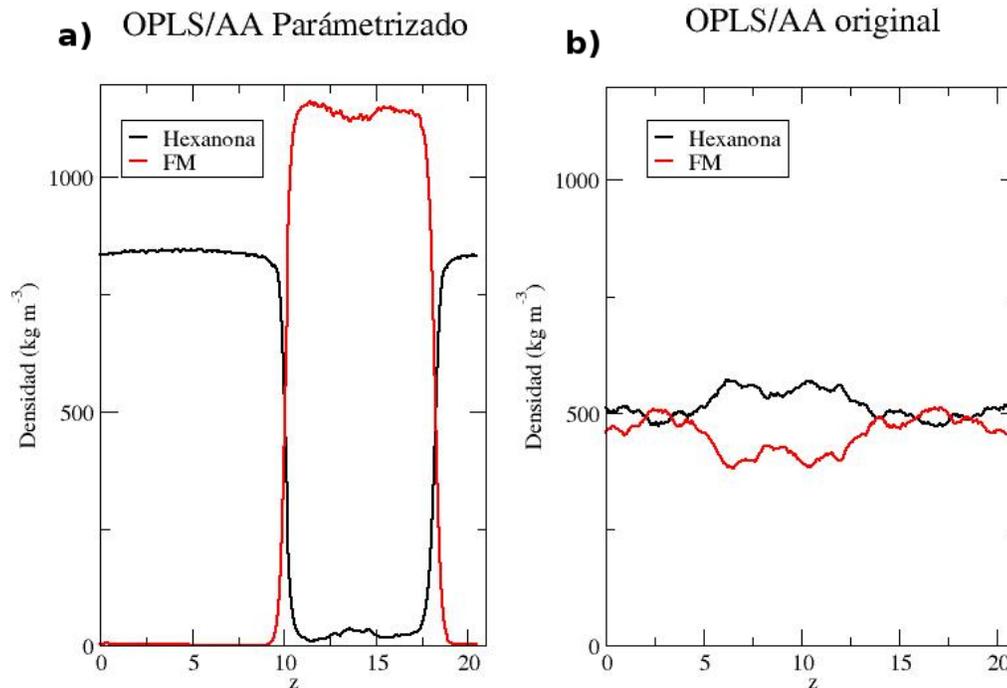


Figura 6.6: En la parte izquierda de la gráfica se muestra la mezcla de la formamida re-parametrizada con la hexanona y a la derecha la mezcla de formamida y hexanona originales.

En la gráfica 6.6 se ve que el campo de fuerzas OPLS/AA original predice que estas dos sustancias se mezclan en gran medida, y que el nuevo campo predice que son inmiscibles como se predice experimentalmente. En la tabla 6.21 se mostrará las contribuciones de L-J y de Coulomb, para dar una interpretación de como afectan las contribuciones de corto y largo alcance.

En la tabla 6.21 se ve que hay grandes diferencias en las contribuciones intermoleculares, en el caso del modelo original de formamida sus contribuciones son más repulsivas que la del nuevo modelo. Esto quiere decir que para el nuevo las contribuciones intermoleculares son más atractivas. Por lo tanto, este efecto se muestra en las mezclas de formamida y hexanona, puesto que para los modelos originales de formamida-hexanona la gráfica 6.6 muestra que las dos sustancias son miscibles, pero que la mezcla formamida-hexanona no son miscibles. Entonces en

este trabajo se muestra el efecto para moléculas altamente polares la importancia de este efecto para el estudio de la miscibilidad, donde influye fuertemente la constante dieléctrica.

Hasta aquí se muestra que se pueden mejorar los campos de fuerza existentes partiendo de otras propiedades como punto de partida o propiedades objetivo. Para este campo de fuerzas en particular se empezó con la constante dieléctrica en base a unas nuevas cargas para la molécula de formamida. Para el campo de fuerzas para la hexanona no se hizo ninguna parametrización.

Tabla 6.21: Contribuciones energeticas de L-J y Coulomb por molécula para los campos de fuerza de hexanona (500 moléculas) y formamida (500 moléculas) y para las mezclas (500 moléculas de FM y 256 moléculas de HEXA) para OPLS/AA

Contribución	L-J(kJ/mol)	Correc. Disp.(kJ/mol)	Coulomb (kJ/mol)	Coulomb Recp. (kJ/mol)
FM-OPLS/AA _{original}	-14.20	-1.05	-32.60	-10.10
FM-OPLS/AA _{re-para.}	-4.14	-0.81	-19.70	-8.70
HEXA-OPLS/AA	-37.6	-1.24	-3.07	2.11
Mezcla-FM-HEXA _{ori.}	-22.30	-1.46	-23.10	-6.15
Mezcla-FM-HEXA _{re-para.}	-20.64	-1.46	-33.15	-12.19

Se ha contribuido a la generación de un nuevo campo de fuerza OPLS/AA para formamida para ser usado dinámica molecular ajustando en base a tres propiedades termodinámicas la contante dieléctrica (ϵ), la densidad (σ) y la tensión superficial (γ) como propiedades objetivo. Estas propiedades nos ayudo a tener un punto de partida para optimizar los parámetros de corto (ϵ_{LJ}) y (σ_{LJ}), y largo alcance (*cargas*) por medio de una metodología que en este trabajo se mostro que para ajustar a los valores experimentales de estas propiedades. Este trabajo deja abierto el camino para optimizar estos campos de fuerza por medio de una propuesta metodologica y así obtener mejores campos de fuerzas que pueden ser usados en muchos sistemas químicos de importancias como propiedades de transporte, difusión, solubilidad, etc.

Bibliografía

- [1] Caleman C., et al., *J.Chem. Theory Comput.*, 2012, **8**, 61-74.
- [2] Singh U.C., Kollman P.A., *J. Comp. Chem.*, 1984, **5**, 129-45.
- [3] Besler B.H., Merz Jr. K.M., and P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, 1990, **11**, 431-39.
- [4] Jorgensen W.L. and Swenson C.J., *J. Am. Chem. Soc.***107**, 569-586, 1985.
- [5] Essex J. and Jorgensen W.L., *J. Phys. Chem.*, **99**, 17956 - 17962, 1995.
- [6] Costain C.C. and Dowling J.M., *J. Chem. Phys.* **32**,158-187, 1960).
- [7] Kitano M. and Kichutsu K., *Chem. Soc. Japan*,**47**, 67-76, 1974.
- [8] Lide D.R., *CRC Handbook of Chemistry and Physics 90th edition*, CRC Press: Cleveland, Ohio (2009).

Conclusiones y Perspectivas

- Se reproducen la tensión superficial y constante dieléctrica usando dinámica molecular de los campos de fuerza y OPLS/AA
- Aumentar linealmente el momento dipolar de una molécula no conduce al aumento en la constante dieléctrica.
- Agregar efecto de solvente en los cálculos de estructura electrónica permite aumentar casi tres veces el valor de la constante dieléctrica en la formamida.
- Reproducir los valores experimentales de la tensión superficial en la interfase líquido-vapor y de la densidad del líquido es posible modificando los parámetros de LJ.
- El procedimiento usado en este trabajo para obtener parámetros de interacción se puede aplicar en el campo de fuerzas GAFF y en otros líquidos polares.
- La importancia de efectos polares, para el estudio de la miscibilidad entre dos sustancias, y ampliar la importancia de la constante dieléctrica en mezclas, para describir de manera más precisa la solubilidad.

Apéndice

Este contiene los parámetros finales del campo de fuerzas OPLS/AA que se usaron en la dinámica molecular en los colectivos NPT y NVT, estos están contenidos en el archivo file.top que a continuación se muestra:

```
[ defaults ]
; nbfunc      comb-rule      gen-pairs      fudgeLJ      fudgeQQ
1             3             yes            0.5          0.5

[ atomtypes ]
; name        bond_type      mass          charge        ptype        sigma         epsilon
opls_236     O      8      15.99940     -0.500       A      3.00440e-01   6.150480e-01
opls_235     C      6      12.01100      0.500       A      3.80625e-01   3.075240e-01
opls_279     HC     1      1.00800      0.000       A      2.45630e-01   4.393200e-02
opls_237     N      7      14.00670     -0.760       A      3.29875e-01   4.978960e-01
opls_240     H      1      1.00800      0.380       A      0.00000e+00   0.00000e+00

[ moleculetype ]
; Name        nrexcl
formamide     3

[ atoms ]
; nr  type  resnr  residue  atom  cgnr  charge  mass  typeB  chargeB  massB
1  opls_236  1     FM     O     1    -0.5283  15.9994
2  opls_235  1     FM     C     2     0.1398  12.011
3  opls_279  1     FM     HC    3     0.1753  1.008
4  opls_237  1     FM     N     4    -0.4163  14.0067
5  opls_240  1     FM     H     5     0.3174  1.008
6  opls_240  1     FM     H     6     0.3121  1.008

[ bonds ]
; ai  aj  funct  r      k      c2      c3
1    2    1     0.12290  476976.0
2    3    1     0.10900  284512.0
```

```

2    4    1    0.13350    410032.0
4    5    1    0.10100    363171.2
4    6    1    0.10100    363171.2

```

```

[ pairs ]
; ai  aj  funct  c0  c1  c2  c3
1    5    1
1    6    1
3    5    1
3    6    1

```

```

[ angles ]
; ai  aj  ak  funct  theta  cth  c2  c3
1    2    3    1    123.000  292.880
1    2    4    1    122.900  669.440
3    2    4    1    114.000  334.720
2    4    5    1    119.800  292.880
2    4    6    1    119.800  292.880
5    4    6    1    120.000  292.880

```

```

[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  funct  c0  c1  c2  c3  c4  c5
1    2    4    5    3    20.50160  0.00000  -20.50160  0.00000  0.00000  0.00000
1    2    4    6    3    20.50160  0.00000  -20.50160  0.00000  0.00000  0.00000
3    2    4    5    3    20.50160  0.00000  -20.50160  0.00000  0.00000  0.00000
3    2    4    6    3    20.50160  0.00000  -20.50160  0.00000  0.00000  0.00000

```

```

; Added  DvdS  2010-12-21
2  1  4  3  1  180  4.6  2
4  5  6  2  1  180  4.6  2

```

```

[ system ]
formamide  GAS

```

```

[ molecules ]
formamide  500

```

donde a continuación se describe al archivo file.top

- [defaults] contiene que para la simulación se activara la regla de combinación 3, para OPLS/AA es la regla geométrica, el factor que se multiplicara a las interacciones 1-4 de L-J y Coulomb, y generara pares por más de tres enlaces de distancia.

- [atomtypes] contiene la clase de átomo que utiliza, OPLS/AA tiene una base de datos que contiene 935 tipos de átomos,este describe el elemento químico, la carga, su masa y sus parámetros de L-J.
- [moleculetype] contiene el nombre del sistema.
- [atoms] contiene los tipos de átomos que uan para describir a nuestro sistema.
- [bonds] contiene las los parámetros de la constante del resorte y la distancia de equilibrio del enlace, para un oscilador armónico.
- [angles] contiene las los parámetros de la constante del resorte y la distancia de equilibrio del ángulo de enlace, para un oscilador armónico.
- [dihedrals] contiene las los parámetros del potencial de Ryckaert-Bellemans que representan a los ángulos diedros.

Se muestra el programa que se elaboro para calcular el momento dipolar de la molécula de la formamida, para ver el efecto de las cargas y encontrar una distribución para lograr el valor de la constante dieléctrica experimental.

```

PROGRAM momento dipolar
IMPLICIT DOUBLE PRECISION (A-H,O-Z)
parameter(maxnat=100)
real*8 rx(maxnat),ry(maxnat),rz(maxnat)
character*50 name

character*72 line1
character*6 w0,w1
character*4 w2
character*1 w3
character*3 w4
character*1 w5
character*1 w6
character*2 w7
character*2 w8
character*4 symbol2(maxnat)

write(6,*) 'Dar el nombre del archivo'
read(5,'(A)') name
open (11,file=name)
rewind 11

```

```

read(11,'(A)') line1
write(6,'(A)') line1
read(11,'(A)') line1
write(6,'(A)') line1
read(11,9) w0,boxx,boxy,boxz,ang1,ang2,ang3
write(6,9) w0,boxx,boxy,boxz,ang1,ang2,ang3
9   format(a6,3F8.3,3F8.2)
read(11,'(A)') line1
write(6,'(A)') line1

!   Lee el archivo file-gas.pdb

ni = 0
do i=1,maxnat
read(11,12) w1,k,w2,w3,w4,w5,kk,w6,xx,yy,zz,aa,bb,w7,w8
if(w1.eq."TER ") go to 33
ni = ni + 1
rx(ni) = xx
ry(ni) = yy
rz(ni) = zz
symbol2(ni) = w2
write(6,'(A)') w2
write(6,16) ni,rx(ni),ry(ni),rz(ni),w2
enddo

33   continue
nat = ni
write(6,*) 'Leyo coordenadas de ',nat,' atomos'

12   format(A6,I5,1X,A4,A1,A3,1X,A1,I4,A1,3X,3F8.3,2F6.2,10X,A2,A2)
16   format(i6,3f12.4,A2)

C   momento dipolar

call momento-dipolar(nat,rx,ry,rz)

STOP
END

```