



DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE POTENCIALES DE  
INTERACCIÓN DE SOLVENTES  
ORGÁNICOS BASADOS EN LA  
CONSTANTE DIELECTRICA**

Tesis que presenta:

**Jorge Alberto Aguilar Pineda**

**Matrícula: 205181120**

Para obtener el grado de:

**Doctor en Ciencias (Química)**

Bajo la Dirección del  
Dr. José R. Alejandro Ramírez

Jurado calificador:

Presidente: Dr. Marcelo Enrique Galván Espinosa

Secretario: Dr. Joel Ireta Moreno

Vocal: Dra. Jacqueline Quintana Hinojosa

Vocal: Dr. Iván Ortega Blake

Vocal: Dr. Gustavo Adolfo Chapela Castañares

*Iztapalapa, Distrito Federal, julio 2017*

# Índice General

Agradecimientos.....	iii
Resumen.....	iv
Objetivos .....	v
Objetivo general .....	v
Objetivos particulares.....	v
Hipótesis .....	v
Introducción.....	1
1. Marco Conceptual.....	5
1.1 Introducción .....	5
1.2 Amidas .....	6
1.2.1 Acetamida .....	9
1.2.2 Estabilidad en las proteínas .....	12
1.3 Nitroalcanos.....	18
2. Fundamentos teóricos.....	22
2.1 Introducción .....	22
2.2 Teoría de Funcionales de la Densidad para cálculos de estructura electrónica....	24
2.2.1 Funcional de intercambio y correlación M06-2X.....	26
2.2.2 Análisis de Población .....	27
2.2.3 Efecto del solvente.....	27
2.3 Mecánica Molecular.....	29
2.3.1 Potenciales de interacción (Campo de Fuerzas) .....	30
2.3.2 Truncamiento del potencial y correcciones de largo alcance .....	33
2.3.3 Sumas de Ewald.....	34
2.4 Generalidades.....	37
2.4.1 Condiciones Iniciales .....	37
2.4.2 Condiciones periódicas .....	37
2.4.3 Condiciones de mínima imagen.....	39
2.4.4 Lista de vecinos o lista de Verlet .....	39
2.4.5 Campos de fuerza OPLS (UA, AA).....	40

<b>2.5 Dinámica Molecular (DM)</b> .....	41
<b>2.5.1 Algoritmos de Integración</b> .....	43
<b>2.5.2 Condiciones de la Dinámica Molecular</b> .....	44
<b>2.5.3 DM a NVT constante</b> .....	46
<b>2.5.4 DM a NPT constante</b> .....	46
<b>2.6 Propiedades fisicoquímicas</b> .....	46
<b>2.6.1 Constante Dieléctrica</b> .....	47
<b>2.6.2 Tensión Superficial</b> .....	47
<b>2.6.3 Densidad</b> .....	47
<b>2.6.4 Función de distribución radial</b> .....	48
<b>2.7 Parametrización</b> .....	49
<b>2.7.1 Optimización Estructural para la obtención de cargas</b> .....	49
<b>2.7.2 Optimización de los parámetros intermoleculares (<math>\epsilon_{Lj}</math>, <math>\sigma_{Lj}</math>)</b> .....	51
<b>2.7.3 Simulaciones en fase líquida</b> .....	55
<b>2.7.4 Simulaciones Líquido-vapor</b> .....	55
<b>3. Resultados</b> .....	57
<b>3.1 Acetamida</b> .....	57
<b>3.1.1 Átomo unido</b> .....	58
<b>3.2 Nitroalcanos</b> .....	67
<b>3.2.1 Nitrometano</b> .....	67
<b>3.2.2 Nitroetano</b> .....	72
<b>3.2.3 1-nitropropano</b> .....	76
<b>3.2.4 2-nitropropano</b> .....	77
<b>4. Conclusiones y Perspectivas</b> .....	79
<b>4.1 Conclusiones</b> .....	79
<b>4.2 Perspectivas</b> .....	80
<b>Referencias</b> .....	81
<b>Apéndices</b> .....	88
<b>Artículo</b> .....	100

## Agradecimientos

*A mi Padre...me gustaría decirte tantas cosas, agradecerte tanto...¡GRACIAS!*

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión del Dr. José Reyes Alejandro Ramírez, a quién me gustaría expresar mi agradecimiento más sincero por su tiempo, dedicación, paciencia, regaños, pero sobre todo por el apoyo incondicional recibido en todo este tiempo.

Al grupo de investigación de Dinámica Molecular por su aportación, enseñanza, compañerismo y por estar siempre que los necesité: Alex, Frank, Nadir y la recién llegada Valeria.

Un especial agradecimiento a dos personas que me brindaron su amistad y apoyo desde el primer momento en que llegué al grupo: Edgar, máster, sabes que sin ti este trabajo hubiera sido más que imposible, no tengo cómo pagarte tanto apoyo recibido y por el rock chido; Arlette, jefecita, tus enseñanzas, regaños y ganas de que nos centráramos en lo importante perdurarán por siempre.

Especial reconocimiento a ti “Mostra”, por el interés, revisión, sugerencias, confianza y ánimo que siempre acompañaste con una sonrisa.

A mi Madre que es el mejor ejemplo que alguien pueda tener. A mis hermanos por su infinita paciencia a mi especial forma de ser.

Y finalmente, a los motores de mi vida...que por ustedes daré siempre todo:

Vero, Fany, Joshua y mi princesa Edeli

## Resumen

La propuesta principal del presente trabajo doctoral es validar una metodología para desarrollar nuevos parámetros en los potenciales de interacción mediante simulaciones de Dinámica Molecular (DM), teniendo a la constante dieléctrica como propiedad a reproducir. Los sistemas moleculares elegidos en este trabajo fueron la **acetamida**, un solvente altamente polar y algunos nitroalcanos (**nitrometano**, **nitroetano**, **1-nitropropano** y **2-nitropropano**), solventes muy usados en la industria de combustibles. La metodología usada ha sido propuesta por Salas *et al.* [1] en la cual se toman las cargas atómicas obtenidas por métodos cuánticos y son ajustadas para reproducir la constante dieléctrica. Una vez obtenida esta propiedad, los parámetros de Lennard-Jones, sigma y épsilon, se ajustaron para reproducir la densidad del líquido y la tensión superficial respectivamente de los sistemas estudiados.

Los resultados logrados usando esta metodología mejora sustancialmente el valor obtenido de la constante dieléctrica. Por ejemplo, en el caso de la acetamida, se obtuvo un valor de  $67.6 \pm 1$  comparado con el valor experimental que es de 68.2 a una temperatura de 358.15 K. Fischer *et al.* [2] a esta misma temperatura, reportan valores de  $31 \pm 1$  utilizando el campo de fuerza OPLS/AA (*Optimized Potentials for Liquid Simulations with All Atoms*) y de  $32 \pm 1$  con CGenFF (*CHARMM General Force Field*).

Con estos nuevos parámetros en los potenciales de interacción, fuimos capaces de reproducir valores en las propiedades objetivo en función de la temperatura, tanto en componentes puros como en mezclas binarias. En el caso de la mezcla acetamida – agua, logramos reproducir el máximo presentado experimentalmente en la constante dieléctrica, resultados que derivaron en un nuevo tema de investigación y que en este trabajo se presentan como un análisis de cadenas poliméricas formadas por interacciones de puente de hidrógeno.

Finalmente, para lo nitroalcanos, se aplicaron dos metodologías para alcanzar los valores de las propiedades objetivo. La primera fue haciendo un escalamiento de los parámetros de cada átomo que conforman las moléculas de forma independiente, mientras que en la segunda se usó transferibilidad de grupos funcionales para este fin.

# Objetivos

## Objetivo general

Obtener nuevos parámetros en los potenciales de interacción de solventes orgánicos usando a la constante dieléctrica como propiedad objetivo por medio de métodos de química computacional y dinámica molecular y hacer la validación de los mismos en fase líquida a distintas temperaturas.

Desarrollar nuevos tipos de átomos en campos de fuerza usando el concepto de transferibilidad.

## Objetivos particulares

Usar la química cuántica para obtener la distribución electrónica que nos permita determinar las cargas parciales de los átomos de una molécula en el vacío y en presencia de solvente implícito.

Usar dinámica molecular para obtener la constante dieléctrica en fase líquida, donde las cargas obtenidas de la química cuántica serán escaladas para reproducir el valor experimental.

Hacer un estudio sistemático para determinar los parámetros del potencial de Lennard-Jones y reproducir, a distintas temperaturas, propiedades termodinámicas en el equilibrio líquido-vapor (densidades de coexistencia y tensión superficial), de transporte (coeficiente de difusión), entre otras propiedades.

## Hipótesis

La constante dieléctrica es una propiedad que puede usarse para determinar el valor que deben tener las cargas en simulaciones de fase líquida.

La correcta descripción de las interacciones electrostáticas en un solvente polar permitirá reproducir la constante dieléctrica experimental, la cual es una propiedad macroscópica que se mide con mucha precisión.

Los parámetros del potencial de Lennard-Jones son independientes de las interacciones electrostáticas y se pueden obtener una vez que se haya fijado la distribución de carga. Con ellos es posible obtener propiedades fisicoquímicas y de transporte en fase líquida y en la interfase líquido-vapor.

## Introducción

Uno de los principales objetivos de la biología moderna es la descripción de sistemas complejos que puedan ser explicados bajo las leyes químicas y físicas actuales. Sistemas como las proteínas, han representado un gran reto en diversos campos de la ciencia, sin embargo, la comprensión de la naturaleza de las interacciones proteicas es muy importante para entender su estructura, dinámica y función biológica (figura 1) [3,4,5]. Actualmente, la Simulación Molecular Computacional se ha constituido como una de las metodologías más usadas para estudiar estos sistemas a un nivel atómico, no obstante, la calidad y exactitud de los resultados dependen en gran parte a la forma en cómo se representen las interacciones entre las partículas constituyentes del sistema.

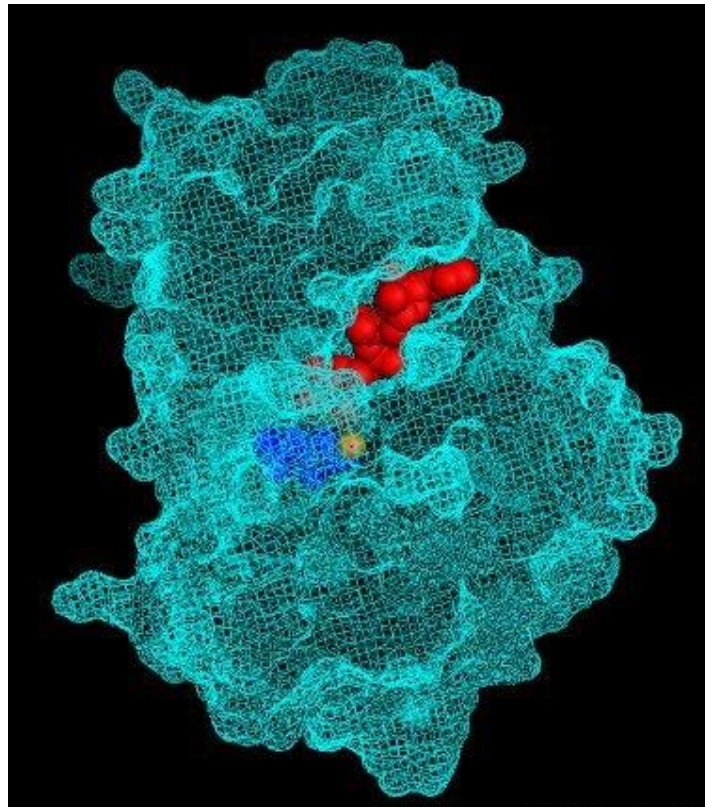


Fig. 1. La proteína hemoglobina y su ligando específico presenta una complementariedad estructural y química ([www.bionova.org.es](http://www.bionova.org.es)).

La DM es uno de los métodos más utilizados de la simulación molecular ya que permite analizar la evolución de un sistema, sea físico, químico o biológico, a través del tiempo a nivel atómico, calculando las fuerzas entre sus átomos mediante la integración numérica de las ecuaciones de movimiento de Newton. Por medio de simulaciones de DM es posible calcular diferentes tipos de propiedades tanto estructurales (máximos y mínimos en energía), fisicoquímicas (constante dieléctrica, densidad, tensión

superficial, energías libres, solubilidad, etc.), biológicas (fuerza de interacción en fármacos, plegamiento y desplegamiento de proteínas, etc.) y cinéticas ya que, a diferencia de otros métodos de simulación, la DM calcula la velocidad de los átomos del sistema.

Para desarrollar una simulación en DM se requiere conocer la interacción entre las moléculas. Los campos de fuerza o potenciales de interacción más comunes [6,7] contienen una contribución intramolecular (vibración de las distancias y ángulos de enlace, así como las barreras rotacionales de los ángulos diedros) y otra intermolecular (interacciones tipo Van der Waals y electrostáticas). De manera general, los parámetros de la contribución intramolecular se obtienen usando los métodos de estructura electrónica de la química cuántica que han mostrado ser muy eficientes para calcular geometrías moleculares y barreras rotacionales de los ángulos de torsión. En el desarrollo de potenciales de interacción es común que las cargas sobre los átomos se obtengan a partir de cálculos cuánticos en moléculas aisladas. Para simular el comportamiento de un líquido en algunos casos, las cargas se escalan para tomar en cuenta el campo eléctrico que se ejerce sobre las moléculas en fase líquida, sin embargo, no es claro qué criterio debe usarse para determinar el factor de escalamiento.

En un trabajo reciente, Caleman *et al.* [8] obtuvieron con DM distintas propiedades fisicoquímicas (densidad del líquido, entalpía de vaporización, coeficiente de compresibilidad isotérmica, capacidades caloríficas, coeficiente de expansión volumétrica, tensión superficial y constante dieléctrica) de 146 solventes orgánicos a 298 K y 1 bar en fase líquida y en el equilibrio líquido vapor, usando los campos de fuerza GAFF (Generalized Amber Force Field) y OPLS/AA. Los resultados calculados para las propiedades en fase líquida se aproximan a los datos experimentales, excepto la constante dieléctrica cuyos valores son sistemáticamente menores a los experimentales como se muestran en la figura 2. Para la acetamida y la N-metilformamida, por ejemplo, los valores calculados por Caleman *et al.* son  $33 \pm 3$  y 40, que, comparados con los resultados experimentales de 68 y 180, presentan errores relativos del 51 y 78 % respectivamente.

Las cargas parciales usadas para desarrollar las simulaciones fueron obtenidas con los métodos de la química cuántica de moléculas aisladas. La principal diferencia entre los valores reportados para los potenciales GAFF y OPLS/AA se debe a que los métodos utilizados usan distintas aproximaciones. Es interesante encontrar que ambos campos de fuerza dan valores semejantes para la constante dieléctrica.



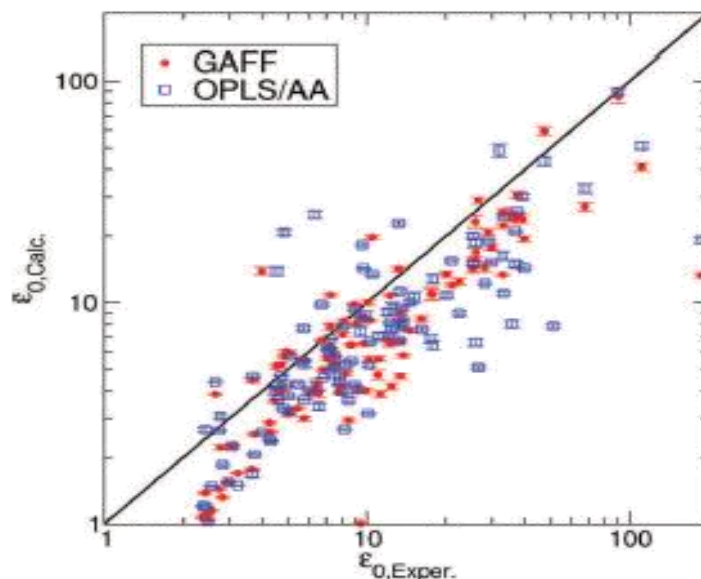


Figura 2. Comparación de la constante dieléctrica experimental con la calculada con dinámica molecular usando los potenciales GAFF y OPLS/AA [8].

La constante dieléctrica es una propiedad que juega un papel importante en la solubilidad entre sistemas con distinta polaridad. El valor de esta propiedad para distintas sustancias se obtiene experimentalmente por medio de mediciones muy precisas de la capacidad eléctrica de un condensador en el vacío y en un dieléctrico que puede ser un solvente. Para el agua a 298 K y 1 bar los valores reportados datan de los años 20's en donde se reportó un valor de 81 comparada con el valor de 78 que se conoce actualmente.

Desde el punto de vista teórico la constante dieléctrica puede obtenerse con métodos de simulación molecular a partir de las fluctuaciones del momento dipolar en un sistema de muchas moléculas. El momento dipolar se define a partir de la posición y la carga de los átomos en una molécula y la química cuántica permite obtener ambas cantidades en moléculas aisladas. Sin embargo, el valor de las cargas depende de manera importante del método de cálculo utilizado observándose que, en algunos casos, los valores numéricos pueden ser completamente diferentes no sólo en la magnitud sino incluso en el signo.

Utilizar la constante dieléctrica como propiedad objetivo para reparametrizar un campo de fuerza no es nuevo. En 2011, Alexandre *et al.* [9] presentaron el modelo rígido de agua de cuatro sitios TIP4Q (Transferible Intermolecular Potential with 4 charges), en el cual se ajustaron los parámetros del potencial para reproducir la constante dieléctrica a 298 K, el máximo en densidad del agua líquida y la ecuación de estado a bajas presiones. En el 2014 Fuentes- Azcatl y Alexandre [10] reportaron el campo de

fuerza para el modelo del agua TIP4P/ $\epsilon$  (Transferible Intermolecular Potential with 4 Points/ $\epsilon$ ), teniendo precisamente a esta propiedad como objetivo. Este modelo reproduce la constante dieléctrica experimental del agua, además de la temperatura de máxima densidad y varias propiedades de transporte y estructurales. En el 2015, Salas *et al.* [1] proponen una metodología sistemática para reproducir la constante dieléctrica mediante el escalamiento lineal de las cargas atómicas y para reproducir la tensión superficial y la densidad del líquido a los parámetros de Lennard-Jones.

# Capítulo 1

## 1. Marco Conceptual

### 1.1 Introducción

La composición química de moléculas orgánicas pequeñas es muy similar a las cadenas laterales de aminoácidos o las moléculas base de los ácidos nucleicos, por lo tanto, no existe una razón por la cual un campo de fuerzas en mecánica molecular no pueda describir tanto líquidos orgánicos como biomoléculas con un sólo conjunto de parámetros [6,7].

La importancia de estos parámetros es tal que su búsqueda ha ido incrementándose considerablemente en los últimos años. Aunque el objetivo principal sean las biomoléculas, las bases químicas pueden ser aplicables, en principio, a todas las moléculas orgánicas. Los resultados que se obtienen de estos estudios facilitan la interpretación de datos difíciles de obtener experimentalmente. El éxito de los métodos basados en campos de fuerza empíricos ha permitido reproducir observables experimentales cada vez más exactos [11,12]. Tener parámetros precisos es crucial para predecir, por ejemplo, la energía libre de Gibbs de unión ligando-receptor, propiedad clave en el diseño de fármacos.

Existen diferentes estrategias para obtener los parámetros de los campos de fuerza. Por ejemplo, el software libre ForceBalance [13] utiliza una metodología sistemática para la obtención de campos de fuerza polarizables en la cual se pueden parametrizar una amplia variedad de grupos funcionales basándose en una combinación de datos experimentales como propiedades objetivo. Otra estrategia es determinarlos para pequeñas moléculas orgánicas análogas a aquellos grupos funcionales que constituyen las biomoléculas [4]. Lo primero es tratar de obtener las interacciones en fase gas de éstas moléculas utilizando cálculos de mecánica cuántica de alto nivel. Las interacciones en fase condensada se pueden deducir de las propiedades termodinámicas, de transporte y dieléctricas, las cuáles están disponibles para muchos compuestos orgánicos.

Un ejemplo de esta metodología fue introducido por Kollman *et al.* [14,15]. Se sabe que un componente crítico en el desarrollo de campos de fuerza es la generación de las cargas parciales distribuidas en la molécula, Kollman sugiere tomar la densidad electrónica de un cálculo químico-cuántico junto con las cargas nucleares y de esta forma generar un potencial electrostático alrededor de la molécula. El conjunto de cargas parciales que se usará en los cálculos del campo de fuerza, estará determinado por la minimización de la diferencia cuadrática entre el potencial electrostático

generado por las cargas parciales y el potencial electrostático generado por el cálculo químico-cuántico. Desgraciadamente, se ha observado que las cargas parciales determinadas por los cálculos cuánticos están relacionadas con el nivel de teoría utilizado, lo cual generan muchos conjuntos distintos de cargas.

Diversos campos de fuerza que han sido diseñados para el estudio de biomoléculas tienen como objetivo describir sistemas proteicos [16,17,18,19,20,21,22], debido a la importancia que tienen las proteínas en el entendimiento de los mecanismos moleculares de cualquier proceso biológico. Sin embargo, gran parte de estos campos de fuerza se han parametrizado para ajustarse a datos experimentales de proteínas en fase cristalina o aislada [23,24,25,26,27], siendo que la mayor parte de las funciones proteicas suceden en fase líquida, soluciones o compuesto puros [28,29,30,31]. Por lo tanto, la elección del sistema molecular y las condiciones usadas en la parametrización de un campo de fuerza son de vital importancia y exigen tener mucho cuidado, ya que los parámetros obtenidos en el proceso no garantizan la transferibilidad a sistemas complejos o la obtención de buenos resultados en el propio sistema a diferentes condiciones fisicoquímicas (temperatura, presión o densidad).

Las amidas como sistemas modelo, resultan ser una excelente opción en la parametrización de campos de fuerza de biomoléculas [24,25]. Debido a su estructura semejante al enlace que mantiene unidos a los aminoácidos en las proteínas, es posible buscar transferibilidad en los parámetros encontrados en sus campos de fuerza. Un sistema especial es la acetamida, esta molécula posee grupos que pueden interaccionar mediante puentes de hidrógeno de forma similar a las observadas en las proteínas [32].

## **1.2 Amidas**

Las amidas son moléculas que se presentan en abundancia en los organismos vivos. Las proteínas, los ácidos nucleicos e incluso diversos productos farmacéuticos contienen grupos funcionales de tipo amídico. Esta abundancia se debe principalmente a la estabilidad de estas moléculas en las condiciones en que se encuentran los organismos vivos. Las amidas son las moléculas menos reactivas de todos los derivados carboxílicos en cuanto al ataque nucleofílico al grupo acilo. Por ejemplo, el factor aproximado en la rapidez relativa con la que ocurre una reacción de sustitución nucleofílica es de  $10^{13}$  comparada con los cloruros de acilo (considerados los más reactivos) y las amidas [33].

La importancia del estudio de las amidas radica en que poseen en su estructura un enlace peptídico (-OCNH-, figura 1.1), lo que las convierte en un excelente sistema modelo para estudiar las propiedades termodinámicas de proteínas y péptidos en solución [34,35,36]. En general, las amidas son consideradas como derivadas de los ácidos carboxílicos en los que el grupo -OH es reemplazado por el grupo -NH<sub>2</sub> (figura 1.2). Debido al amplio rango de valores de sus constantes dieléctricas (20-190) [37] son usadas como disolventes tanto de compuestos orgánicos como inorgánicos, además de considerarse moléculas modelo en el estudio de la interrelación entre la solubilidad de fármacos y la constante dieléctrica de amidas puras o en solución acuosa.

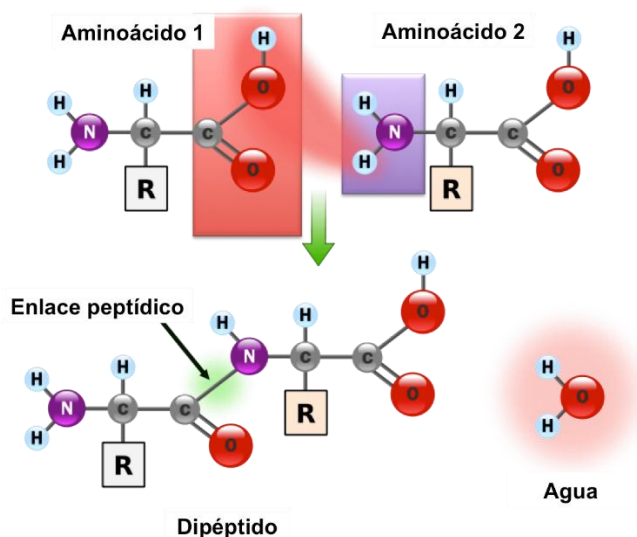


Figura 1.1. Unión de dos aminoácidos para formar el enlace peptídico.

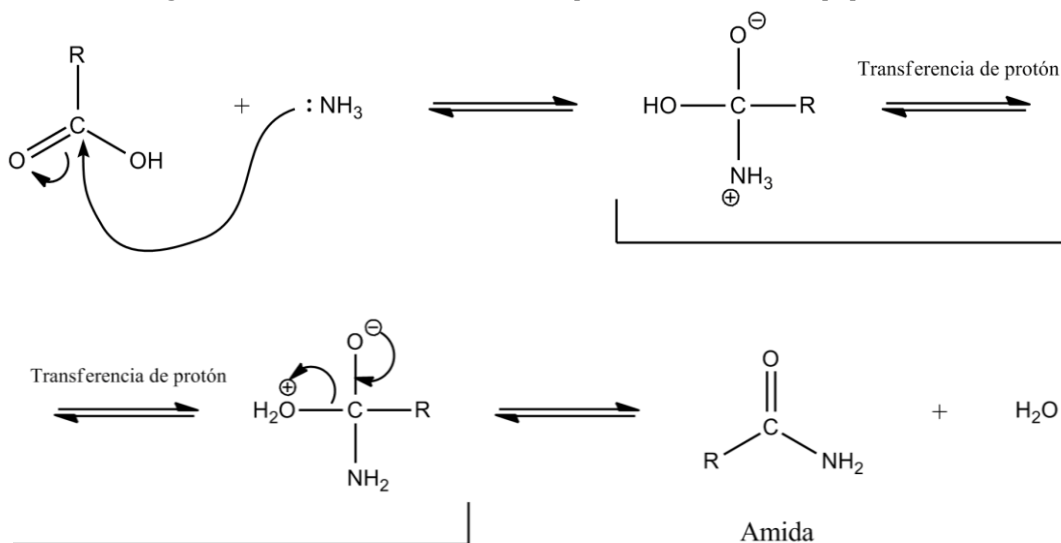


Figura 1.2. Mecanismo de formación de una amida a partir de un ácido carboxílico.

La estabilidad que confiere el enlace peptídico a las estructuras proteicas es tan importante que desempeña un papel fundamental en la estabilización de sus conformaciones secundarias, tales como las formaciones de hélices  $\alpha$  y hojas  $\beta$  de varios tipos de proteínas (figura 1.3) [32]. Los enlaces peptídicos son unas 100 veces más estables ante la hidrólisis que los enlaces de ésteres [33], lo cual los hace capaces de conservar la estructura de la proteína aún en un ambiente acuoso.

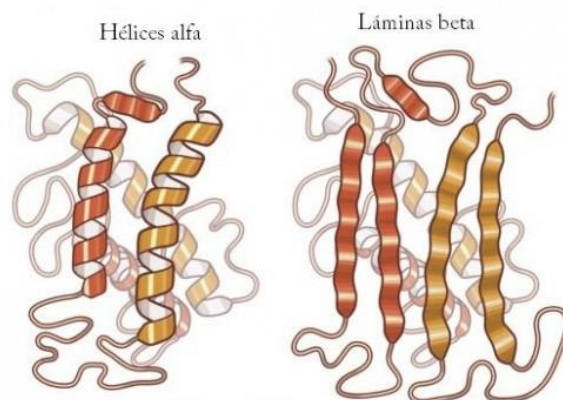


Figura 1.3. Las hélices alfa y las láminas beta son dos de las estructuras frecuentes en las estructuras proteicas.

Estructuralmente, las amidas presentan un par de electrones deslocalizados sobre el átomo de nitrógeno lo que influye en sus propiedades tanto químicas como físicas. El nitrógeno al ser menos electronegativo que el oxígeno permite que el grupo carbonilo se estabilice por resonancia provocando efectos en la estructura de la amida (figura 1.4). Uno de los principales cambios estructurales es que los enlaces unidos al nitrógeno se mantengan en un mismo plano, el cual es característico de los enlaces peptídicos.

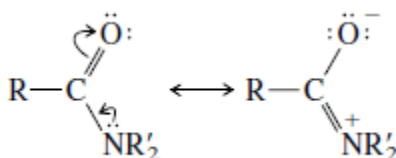


Figura 1.4. Estabilización de las amidas por resonancia efectiva [33].

Otro cambio importante es la longitud del enlace nitrógeno-carbono (N-C), que en las amidas se encuentra alrededor de los 135 pm, menor al que presentan las aminas (~147 pm), por lo que se considera que este enlace tiene carácter de doble enlace. Además, la barrera rotacional para este enlace es de 75 a 85 kJ/mol para las amidas, la cual sería considerada anormalmente alta si se tratara de un enlace sencillo.

La disminución en la reactividad del grupo carbonilo tiene efecto también sobre las propiedades físicas de las amidas. En un estudio realizado por Pérez de la Luz *et al.* [38],

teniendo como sistema a la formamida, se observó que existía una densidad de carga positiva mayor sobre los hidrógenos unidos al átomo de nitrógeno y que la densidad de carga negativa se distribuía principalmente en el oxígeno del carbonilo presentando además un momento dipolar de 5.367 D. La figura 1.5 muestra la densidad de carga para la acetamida y que se asemeja a la vista en la formamida. Esta combinación de resultados dio lugar a la formación de cadenas poliméricas de formamida que podrían explicar su alta constante dieléctrica (109) [39].

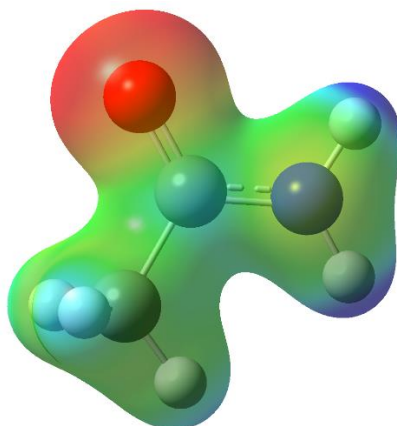


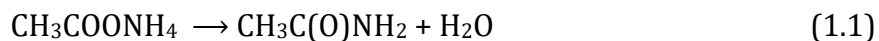
Figura 1.5. Mapa del potencial electrostático a partir de la densidad electrónica de la acetamida. Valores negativos (hacia el rojo) indican interacción atractiva con una partícula de prueba de carga positiva. Valores negativos (hacia el azul) indican interacción repulsiva lo que aumenta la energía potencial.

### 1.2.1 Acetamida

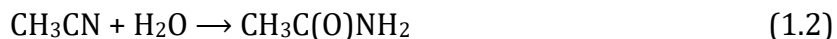
Todas las amidas, a excepción de la formamida, son sólidas a temperatura ambiente y tienen puntos de ebullición elevados, son buenos disolventes y de amplio uso en la industria además de ser muy comunes en la naturaleza al ser parte de los aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos, hormonas y vitaminas.

La etanamida o acetamida (figura 1.6), es considerada como la amida derivada del ácido acético. Los cristales de acetamida tienen un lustre vítreo que pueden ir de incoloro a gris esto debido a que se presentan impurezas de materiales carbónicos, dureza entre 1 y 1.5 y fractura concoidea. Cristalizan en sistemas romboédricos y ortorrómbicos, presentándose en pequeñas estalactitas o en agregados granulares [40]. A temperatura ambiente, la acetamida es muy soluble en agua (2000 g/L) y en etanol (500 g/L) [41].

La acetamida como compuesto es posible obtenerla en laboratorio por deshidratación de acetato de amonio:



En la industria, la acetamida se obtiene comúnmente por la hidrólisis del acetonitrilo aprovechando que éste es un subproducto de la producción de acrilonitrilo:



Otra forma de obtenerla es mediante la reacción de amoníaco con ácido acético a altas temperaturas:

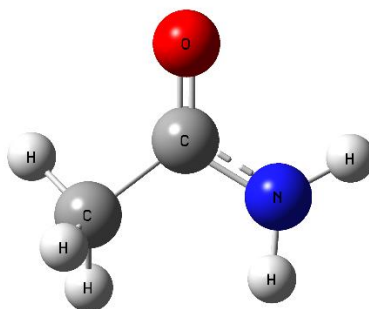
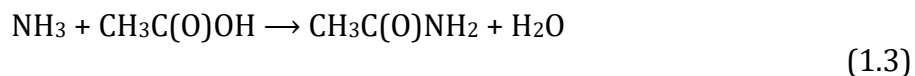


Fig. 1.6. Estructura molecular de la acetamida obtenida a partir de una optimización estructural por métodos cuánticos.

### 1.2.1.1 Estructura cristalina y en fase gas de la acetamida

A temperatura ambiente, la acetamida presenta dos estructuras cristalinas: romboédrica, conocida como fase estable (figura 1.7a) y ortorrómbica o fase metaestable (figura 1.7b). La primera estructura fue determinada por Senti y Harker en 1940 [42] al investigar las propiedades del enlace intermolecular N-H...O y su relación con los elevados puntos de fusión y ebullición de la acetamida en comparación a otras moléculas con masa molecular parecidas (acetona y 1,1-dimetileno). Esta estructura consiste en un anillo plano formado por el arreglo de seis moléculas de acetamida unidas mediante puentes de hidrógeno (N-H...O) [43,44]. Se han realizado refinamientos de la estructura romboédrica de la acetamida para obtener datos cristalográficos más precisos haciendo uso tanto de técnicas experimentales como de teóricas [45,46,47].



La estructura en fase gaseosa fue obtenida experimentalmente por primera vez en 1953 por M. Kimura *et al.* [48], mediante métodos de difracción electrónica. El principal objetivo de dicho estudio era el comparar los parámetros estructurales obtenidos de la acetamida y de la N-metilacetamida en fase gas con los reportados para la fase cristalina [42] y con resultados experimentales de proteínas obtenidos por medio de difracción de rayos x [49], esto con el fin de determinar las dimensiones probables de las cadenas polipeptídicas. Más adelante, Kitano y Kuchitsu [46], realizaron un estudio para mejorar la exactitud de los datos estructurales utilizando técnicas más avanzadas de difracción de electrones, en la que mostraron que la diferencia principal entre la estructura cristalina romboédrica [42] y la estructura en fase gas son las distancias intramoleculares C=O y C-N, las cuales son más elongadas y más cortas, respectivamente, en la fase cristalina respecto a la gaseosa.

La estructura ortorrómbica, obtenida por W. Hamilton en 1965 [50] por medio de difracción de rayos x mediante el enfriamiento de muestras de cristales fundidos, consiste de un anillo dimérico en la que cada molécula del dímero a su vez está enlazada por medio de enlaces de hidrógeno a otras dos moléculas de acetamida. Refinamientos a esta estructura fueron realizados por J. W. Batts *et al.* [51], los cuales mostraron que los dímeros de acetamida se encontraban en arreglos por columnas y que éstas estaban conectadas a columnas vecinas mediante interacciones débiles del puente de hidrógeno (C-H...O).

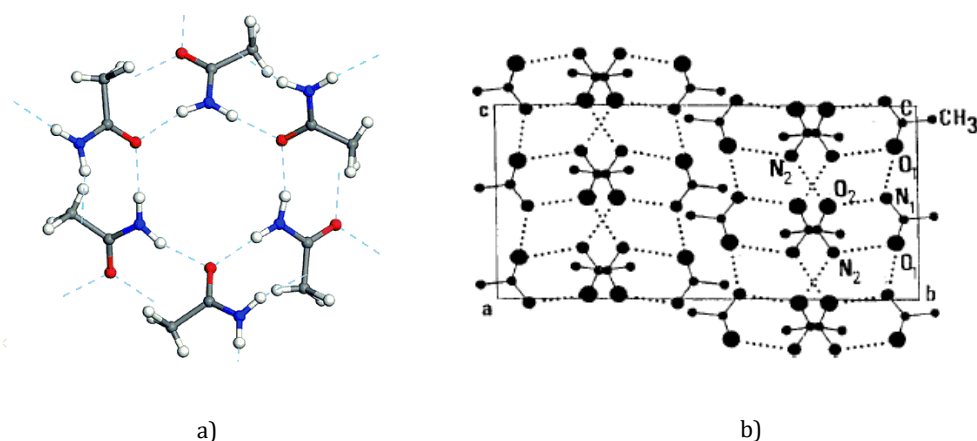


Fig. 1.7. Estructuras cristalinas de la acetamida, a) *romboédrica*, formada por seis moléculas unidas por puente de hidrógeno del tipo N-H...O; b) *ortorrómbica*, compuesta por dímeros cíclicos los cuales están enlazados a su vez a otras dos moléculas de acetamida por medio de puentes de hidrógeno de tipo N...O [36].

Es considerada como mineral ya que se encuentra en forma natural en las minas de carbón. Esta forma mineral fue descubierta en 1974 en una mina de carbón en Chervonograd (Ucrania), se consideraba un mineral estacional ya que aparecía sólo en temporadas de clima seco y se disolvía en la humedad y volatilizaba al aire [52]. Tiende

a formar cristales a temperatura ambiente. En virtud a su elevada funcionalidad es utilizado como disolvente de compuestos orgánicos e inorgánicos; debido a su alta constante dieléctrica, como plastificante en la industria farmacéutica y de plásticos, como agente en la desnaturalización de alcohol, como aditivo para la manufactura de papel y en la composición de lacas, explosivos y fundentes.

Se ha detectado la presencia de moléculas de acetamida incluso en el espacio. Un análisis de muestras obtenidas de los ingredientes volátiles del cometa 67P/Churyumov-Gerasimenko [53], revelaron numerosos compuestos ricos en nitrógeno que nunca se habían detectado en cometas, siendo la acetamida uno de ellos. En el 2006, J. M. Hollis *et al.* [54], detectaron acetamida en emisión y absorción en la región de la constelación de Sagitario B2(N), la cual es una región de formación de estrellas.

### **1.2.2 Estabilidad en las proteínas**

Se conoce como estructura nativa de las proteínas a aquella estructura única, en la que la proteína puede cumplir su función biológica. Las mediciones termodinámicas indican que estas estructuras sólo son estables en condiciones fisiológicas. La energía requerida para desnaturalizar a una proteína es alrededor de 0.4 kJ/mol por residuo de aminoácido [55], es decir, una proteína de tamaño mediano es estable hasta que se alcanzan los 120 kJ/mol. Esta estabilidad depende de cada una de las distintas interacciones no covalentes a las que están sujetas. Las interacciones no covalentes pueden ocurrir entre átomos de diferentes moléculas o, como en las proteínas, entre átomos de diferentes partes de la misma proteína.

Comparadas con las interacciones covalentes, las interacciones no covalentes son consideradas débiles y pueden romperse durante colisiones y vibraciones moleculares a temperatura ambiente. Las principales interacciones que presentan las proteínas son: electrostáticas, ya sea repulsivas o atractivas; interacciones de van der Waals o de corto alcance; de puente de hidrógeno (intramoleculares o debidas a la presencia de agua) y las fuerzas hidrofóbicas debidas a las propiedades especiales del agua como solvente, entre la que destaca su alta constante dieléctrica (figura 1.8).

### 1.2.2.1 Interacciones Electroestáticas

Todos los átomos presentes en una molécula son atraídos o repelidos debido a sus cargas atómicas. Cuando las moléculas están muy alejadas, no hay influencia entre una y otra. Sin embargo, cuando éstas se acercan, pueden atraerse o repelerse. Si existe atracción, la energía de interacción disminuirá hasta alcanzar un mínimo a una distancia de equilibrio. Por lo tanto, esta interacción se puede aproximar usando las leyes clásicas de la electrostática (cálculos más precisos requieren un tratamiento cuántico). El potencial de interacción,  $U$ , de dos cargas eléctricas puntuales,  $q_1$  y  $q_2$ , separadas por una distancia  $r$ , integra la ley de Coulomb. Para determinar la energía necesaria para separar estas cargas a una distancia finita se usa la ecuación [55]:

$$U_{Coul.} = \frac{kq_1q_2}{Dr} \quad (1.4)$$

Donde  $k$  es una constante de proporcionalidad y  $D$  es la constante dieléctrica del medio en el que las cargas están inmersas. La constante dieléctrica de una región proteica dada es difícil de calcular por lo que suelen tomarse constantes dieléctricas medidas para sustancias que tienen polaridades similares, como la acetamida o el benceno.

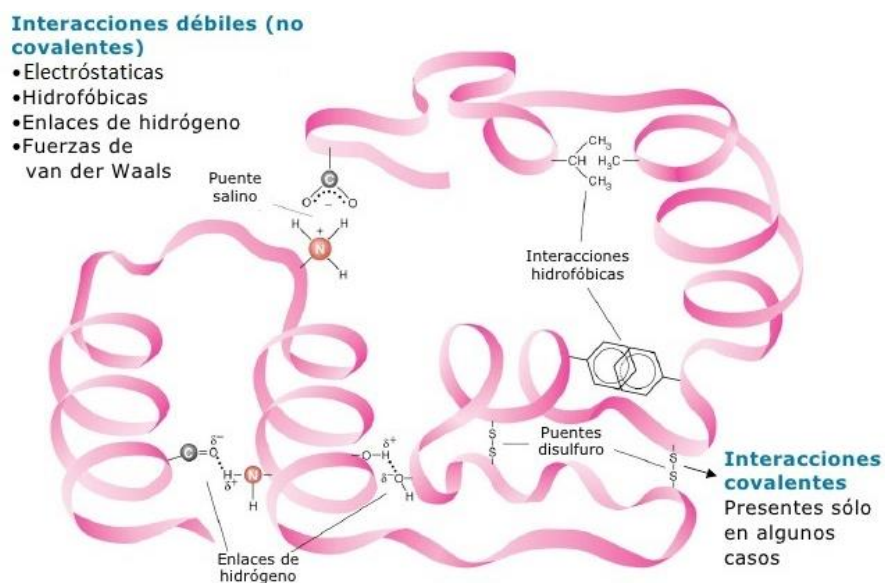


Fig. 1.8. Las interacciones no covalentes pueden ser atractivas o repulsivas y surgen por interacciones de los átomos cargados de forma estable o transitoria.

La ley de Coulomb es válida sólo para cargas puntuales o esféricas, además de que éstas deben estar inmersas en un ambiente con una constante dieléctrica sin variación. Sin embargo, las estructuras proteicas distan de ser esféricas y los valores internos de

la constante dieléctrica varían según la posición y sitios activos. Otro factor clave en el cálculo del potencial electrostático es la interacción con iones móviles (como el potasio,  $K^+$ ; el calcio,  $Ca^{+2}$  y el cloro,  $Cl^-$ ), los cuáles pueden inferir en el cálculo de la estabilidad en las proteínas. Es de esperarse que, para calcular el potencial electrostático de una proteína, éste implique algoritmos muy complejos y un gran poder de recursos computacionales.

Estudios experimentales han mostrado la importancia de las interacciones electrostáticas en moléculas biológicas. Russell *et al.* [56,57], estudiaron las interacciones de largo alcance proteína – hidrón ( $H^+$ ), analizando la relación entre las cargas superficiales de la subtilisina (perteneciente a las serín proteasas, enzimas encargadas de degradar los enlaces peptídicos en péptidos y proteínas) y la  $pK_a$  de los sitios activos de la histidina. En este estudio observaron que el cambio de la carga superficial en la subtilisina produce enzimas con perfiles de actividad de pH diferentes, actividades catalíticas altas con diferente especificidad. Por otra parte, Pantoliano *et al.* [58], mostraron que la afinidad proteína- $Ca^{+2}$  puede ser modulada por interacciones electrostáticas de largo alcance.

### 1.2.2.2 Interacciones tipo van der Waals

La atracción o repulsión de átomos neutros cuando están muy próximos entre sí, se estudian mediante las interacciones tipo van der Waals (figura 1.9). Estas fuerzas surgen de las interacciones electrostáticas entre dipolos permanentes, dipolos inducidos o ambos. Los dipolos inducidos surgen cuando un átomo es sujeto a un campo eléctrico dando lugar a una redistribución de sus electrones de forma asimétrica causando la formación de un dipolo inducido en el átomo. Las fuerzas de van der Waals son responsables de varias interacciones de diferente intensidad entre átomos que no están unidos. Energéticamente, se pueden considerar como fuerzas débiles si son comparadas con la fuerza de los enlaces químicos normales, pero juegan un papel crucial en la química supramolecular y biológica debido a su carácter aditivo.

- **Fuerza entre dipolos permanentes.** Conocidas también como *fuerzas de Keesom*, son muy importantes para la conformación estructural de las proteínas. Muchos de los grupos proteicos, como son los grupos amida y carbonilos de la cadena peptídica, tienen momentos dipolares permanentes. Estas interacciones, aunque relativamente débiles, juegan un papel importante en el plegamiento de la proteína. Por ejemplo, en las hélices  $\alpha$ , los extremos negativos de los grupos dipolares amidas apuntan en la misma dirección de forma tal que sus interacciones se vuelven aditivas. Esto hace que el momento dipolar sea significativo, siendo positivo hacia la zona N terminal y negativo hacia la C

terminal. Por lo que en ambientes de baja constante dieléctrica, las interacciones dipolo-dipolo, influyen en grado significativo el plegamiento de la proteína [55].

- **Fuerzas entre dos dipolos inducidos instantáneos.** Cuando dos átomos neutros se aproximan se generan fluctuaciones instantáneas en las nubes electrónicas de cada uno de ellos formándose dipolos conocidos como instantáneos. Si estos dipolos instantáneos se refuerzan mutuamente se forma una fuerza atractiva entre ellos. Esta fuerza atractiva es conocida como *fuerzas de dispersión de London*, en honor al físico Fritz London, o *fuerzas de atracción de van der Waals*. La distancia de esta atracción depende de la naturaleza de los átomos que interactúan. En el caso de las moléculas biológicas las fuerzas de atracción son óptimas a distancias entre 3 y 4 Å. A distancias de 5 Å o superiores estas fuerzas se consideran insignificantes [32].

Estas fuerzas de dispersión son importantes para átomos o grupos muy próximos (ya que la energía de interacción disminuye en  $r^{-6}$ ), por lo que son determinantes en la conformación nativa de las proteínas. La fuerza del empaquetamiento estructural de las proteínas en gran parte debida al gran número de interacciones interatómicas de los grupos internos presentes en la cadena proteica. Las fuerzas de London también proporcionan mucha de la energía de unión en las interacciones complementarias por vía estérica entre las proteínas y los ligandos [32].

- **Fuerzas entre un dipolo permanente y dipolo instantáneo.** Son conocidas también como *polarización electroquímica* o *fuerzas de Debye*, estas fuerzas se producen por inducción de un momento dipolar debida a la interacción de un dipolo permanente con un átomo o grupo vecino, creando una interacción de tipo atractiva. Aunque aditivas, estas interacciones son consideradas débiles al compararse con las fuerzas dipolo-dipolo [55].
- **Repulsión de van der Waals.** Aparecen a distancias cercanas a los 3 Å. Estas fuerzas son las encargadas de que los átomos no se traslapen unos con otros. Son originadas por la repulsión entre las nubes electrónicas atómicas lo que origina que los átomos puedan ser vistos como esferas duras interactuantes [32]. Es debido precisamente a este carácter repulsivo lo que hace de gran utilidad.

Todas las fuerzas intermoleculares de van der Waals presentan anisotropía (excepto aquellas entre átomos de dos gases nobles), lo que significa que dependen de la orientación relativa de las moléculas. Las interacciones de inducción y dispersión son siempre atractivas, sin importar su orientación, pero la interacción cambia con la rotación de las moléculas, esto es, la fuerza electrostática puede ser atractiva o repulsiva, dependiendo de la orientación mutua de las moléculas.

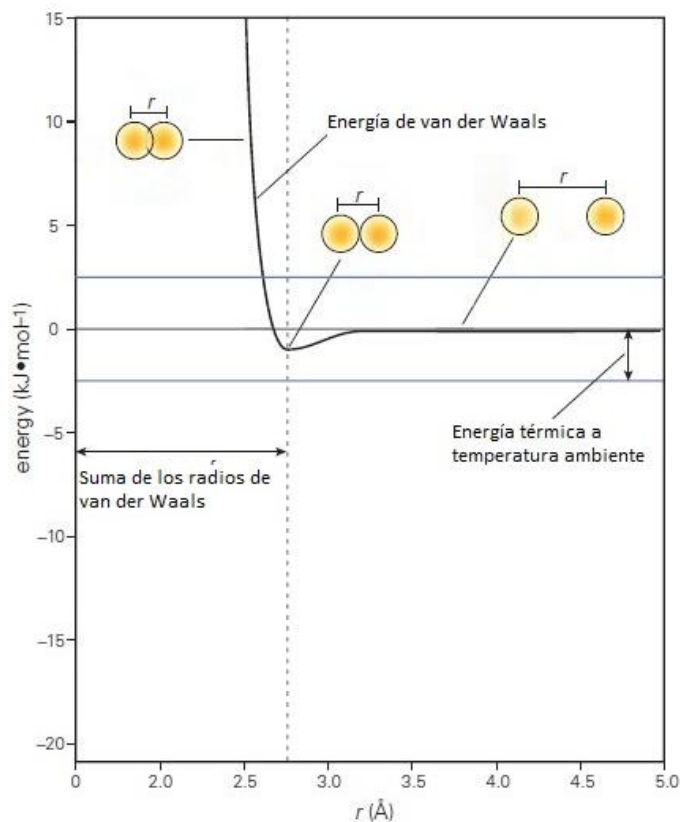


Fig. 1.9. Gráfico de energía en función de la distancia interatómica para las interacciones de van der Waals. El mínimo de energía se presenta cuando la distancia interatómica es igual a la suma de sus dos radios de van der Waals [32].

Cuando las moléculas tienen movimiento térmico, como cuando están en fase gaseosa o líquida, la fuerza electrostática se reduce significativamente, debido a que las moléculas rotan térmicamente y experimentan las partes repulsiva y atractiva de la fuerza electrostática. Algunas veces, este efecto se expresa indicando que el "movimiento térmico aleatorio a temperatura ambiente puede imponerlo o anularlo" (refiriéndose al componente electrostático de la fuerza de van der Waals). Claramente, el efecto térmico promedio es mucho menos pronunciado para las fuerzas atractivas de inducción y dispersión.

El potencial de Lennard-Jones se usa frecuentemente como un modelo aproximado para la parte isótropa de una fuerza de van der Waals total (repulsión más atracción) como una función de la distancia.

### 1.2.2.3 Interacciones por puentes de hidrógeno

Las interacciones por puentes de hidrógeno han sido ampliamente estudiadas ya que juegan un papel vital en diversos campos de estudio. Su importancia radica en el hecho de que los sistemas que presentan este tipo de interacciones sufren cambios significativos en sus propiedades físicas y químicas. El ejemplo modelo es el agua, que a pesar de ser uno de los sistemas más estudiados, sus propiedades macroscópicas y microscópicas aún no son entendidas en su totalidad [59,60]. En el caso de las amidas, la presencia de puentes de hidrógeno origina que los puntos de fusión y ebullición sean altos en compuestos puros (figura 1.10).

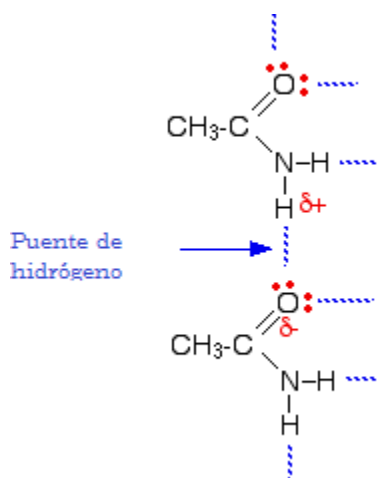


Fig. 1.10. Puente de hidrógeno intermolecular en la acetamida. Los átomos de hidrógeno en el grupo amino (-NH<sub>2</sub>) poseen una carga parcial positiva lo que facilita su interacción con los pares solitarios electrónicos del oxígeno de otra acetamida.

Existen diversos estudios sobre la importancia que tienen los puentes de hidrógeno en el plegamiento y estabilidad de las estructuras proteicas así como en los procesos de reconocimiento intermolecular [61,62,63,64]. Estos estudios han sido realizados tanto en soluciones acuosas y en condiciones propias de su estado nativo. Además existen evidencias experimentales [65,66,67] que indican que la conformación preferida por las proteínas, ya se de tipo helicoidal ( $\alpha$ -hélice) o laminar (hoja- $\beta$ ), depende de éstas interacciones.

### 1.3 Nitroalcanos

Son también conocidos como nitroparafinas. Son considerados como derivados de los alcanos por sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) donde el átomo de nitrógeno se une directamente al carbono en la cadena alifática. El grupo funcional nitro es estabilizado por dos formas resonantes (figura 1.11):



Fig. 1.11. Isómeros de resonancia para el nitrometano. La distancia nitrógeno oxígeno es más corta para un enlace simple N-O y larga para un enlace doble N=O [68], esto sugiere que el grupo nitro posee una estructura deslocalizada en la cual el sistema  $\pi$  se extiende sobre el átomo de nitrógeno y los dos átomos de oxígeno.

Debido a esta resonancia, los alcanos poseen momentos dipolares muy altos (3.5 a 4.5 D en fase gaseosa, Tabla 1.1), además de puntos de ebullición muy altos a pesar de que no forman puentes de hidrógeno [69]. Los nitroalcanos son incoloros y de olor agradable, sin embargo, los nitroalcanos aromáticos presentan coloraciones que van de amarillos a anaranjados. Son prácticamente insolubles en agua y tóxicos tanto por inhalación como por contacto directo con la piel. Químicamente los nitroalcanos alifáticos son termodinámicamente inestables y al descomponerse altamente exotérmicos. Tienen gran capacidad de formar azeótropos con una gran variedad de solventes, además de poseer constantes dieléctricas consideradas altas para compuestos orgánicos.

**PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS NITROALCANOS**

Propiedad	Nitrometano	Nitroetano	1-Nitropropano	2-Nitropropano
Masa Molecular (g/mol)	61.04	75.70	89.09	89.09
Punto de ebullición (1 atm, °C)	101.20	114.07	131.18	120.25
Punto de congelación (1 atm, °C)	-28.55	-89.52	-103.99	-91.32
Índice de refracción, $n_D$ (30°C)	1.38	1.39	1.40	1.39
$\epsilon$ (25°C)	35.87	28.06	23.24	25.52
$\gamma$ (0.001N/m)	37.48	32.66	30.64	29.87
$\rho$ (g/l)	1124.00	1039.00	991.00	977.00
M. Dipolar en fase gaseosa (D)	3.50	3.58	3.72	3.73
M. Dipolar en fase líquida (D)	3.17	3.19	-	-
Viscosidad (30°C, cp)	0.58	0.60	0.74	0.68
Solubilidad en agua (25°C, % peso)	11.10	4.70	1.50	1.70

Tabla 1.1. Propiedades físicas para los nitroalcanos alifáticos estudiados [39].



Los nitroalcanos que se estudiaron en este trabajo: nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano y 2-nitropropano (figura 1.12), se han utilizado desde el año 1940 [70]. Su uso actualmente ha venido incrementándose debido principalmente a que sirven como materia prima en la preparación de intermedios químicos de productos farmacéuticos, pesticidas, combustibles, lacas, tensoactivos y resinas. Pueden ser obtenidos mediante la nitración directa de alcanos a altas temperaturas, siendo la nitración del propano (figura 1.13) la reacción más utilizada ya que es posible obtener una mezcla de estos cuatro nitroalcanos [71]:

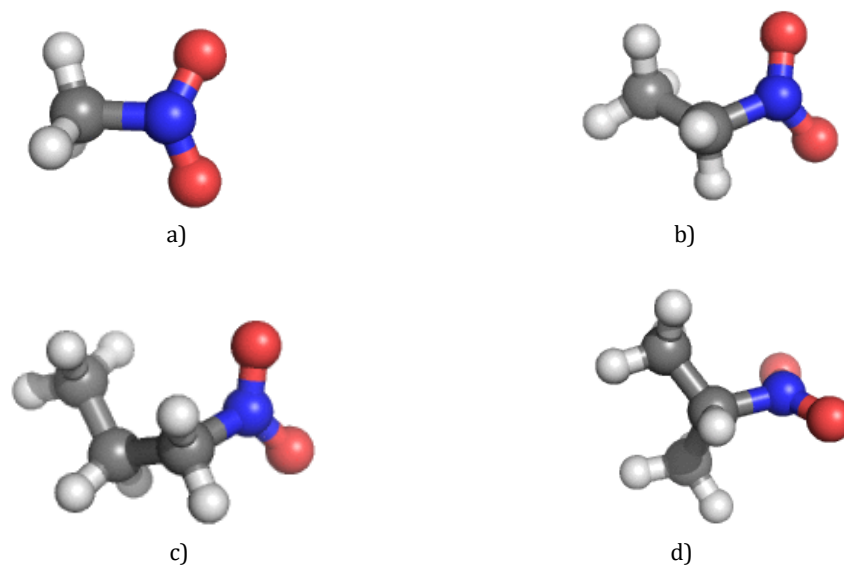


Fig. 1.12. Estructuras moleculares de los nitroalcanos estudiados: a) nitrometano, b) nitroetano, c) 1-nitropropano y d) 2-nitropropano. Las geometrías optimizadas fueron obtenidas mediante cálculos de estructura electrónica.

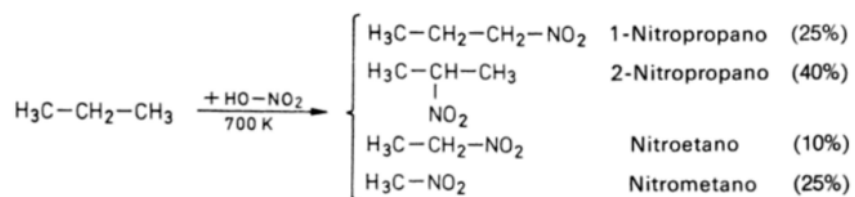


Fig. 1.13. Nitración del propano para la obtención de nitroalcanos

## Nitrometano

El Nitrometano es el nitroderivado más simple perteneciente a la familia de las nitroparafinas, es un compuesto orgánico con fórmula  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . Es un compuesto viscoso altamente polar utilizado como disolvente en la industria, se utiliza ampliamente en la fabricación de productos farmacéuticos, plaguicidas, explosivos,

fibras y recubrimientos. También se utiliza como combustible de carreras de coches modificados para producir grandes aceleraciones.

### **Nitroetano**

Similar en muchas propiedades al nitrometano, el nitroetano es un líquido aceitoso a temperatura y presión normales, es incoloro y tiene un ligero olor a frutas. Es un aditivo para combustibles y precursor en la síntesis de explosivos. También es usado en la industria como reactivo en diversas reacciones de condensación ya que forma compuestos de alto interés en el sector industrial.

El nitroetano es un disolvente útil para polímeros como el poliestireno y es particularmente útil para la disolución de adhesivos de cianoacrilato. Se ha utilizado en ciertas aplicaciones específicas, como componente en removedores de uñas artificiales, y en aerosoles selladores de techos elevados.

Se sospecha que el nitroetano causa daños genéticos y es perjudicial para el sistema nervioso. En contacto con la piel produce dermatitis, algunos niños han sido envenenados por la ingestión accidental de removedor de uñas artificiales. En estudios con animales se observó que la exposición al nitroetano causaba lagrimeo, disnea, estertores pulmonares, edema, lesión hepática y de riñón y narcosis. Los valores típicos de su límite admisible de exposición son de 100 ppm, su límite de exposición a corto plazo es típicamente 150 ppm.

### **1-Nitropropano**

A temperatura ambiente es un líquido incoloro de olor etérico característico. Es muy utilizado para hacer mezclas azeotrópicas para separar compuestos aromáticos por medio de destilación [72]. Otro de sus usos es para desplazar agua de superficies metálicas, por ejemplo, en la producción de polvos de aluminio, en donde trazas de agua podrían dañar la producción. El 1-nitropropano también es usado en la producción de ácido propanoico e hidroxilamina mediante hidrólisis en presencia de ácidos minerales fuertes.

El 1-nitropropano se descompone al someterse a calentamiento constante produciendo humos y gases altamente tóxicos los cuales causan irritación sobre el tracto respiratorio y en ojos.

## **2-Nitropropano**

Es también conocido como isonitropropano, físicamente es un líquido claro con un ligero olor a frutas. La mayor parte del 2-nitropropano producido es utilizado como un intermedio químico, en la industria es usado para la fabricación de lacas, tintes, gomas y en la síntesis para producir nitroalcoholes, aminoalcoholes, nitroaminas y compuestos heterocíclicos por medio de reacciones de condensación, alquilación, acilación y cicloadición, otro de sus usos es como detonador en explosivos del tipo C-4.

Aunque es considerado como no irritante para piel y ojos, su exposición puede causar efectos nocivos para el sistema nervioso central produciendo dolor de cabeza y mareos. Puede causar la muerte solo si el tiempo de exposición es a grandes concentraciones y por tiempo largo. Según la IARC (International Agency for Research on Cancer), el 2-nitropropano es considerado como un potencial cancerígeno.

# Capítulo 2

## 2. Fundamentos teóricos

### 2.1 Introducción

La Química Computacional (QC), es actualmente una de las herramientas más poderosas en el estudio de sistemas moleculares. La rápida evolución de la tecnología computacional y el desarrollo de modelos teóricos, han permitido simular estructuras moleculares [73,74], sistemas reactivos [75,76], energías conformacionales [77], predecir propiedades físicas y químicas (cargas, momentos dipolares, densidad, calores de formación, constantes dieléctricas, etc.) [78,79,80] utilizando las ecuaciones proporcionadas por la *mecánica cuántica* (que permite caracterizar la estructura electrónica de átomos y moléculas) y la *mecánica estadística* (que permite obtener propiedades macroscópicas a partir de la información microscópica del sistema). De esta forma, existen metodologías dentro de la QC capaces de proporcionar información acerca de sistemas estables o intermediarios (estados de transición) que de manera experimental sería muy difícil y costoso de obtener [81,82,83].

Dentro de la QC se pueden considerar tres tipos de métodos de cálculo teóricos, ab initio, semiempíricos y los de mecánica molecular [84], la Tabla 2.1 resume los principales modelos teóricos de la QC:

- **Métodos *Ab Initio*** (o "*a primeros principios*"). Conocidos también junto con los métodos semiempíricos, como de estructura electrónica al considerar de forma explícita a los electrones. Utilizan las leyes de la mecánica cuántica como base y la ecuación de Schrödinger para obtener estructuras, la energía y otras propiedades moleculares.
- **Métodos Semiempíricos.** Usan parámetros obtenidos de datos experimentales para simplificar los cálculos.
- **Mecánica Molecular.** Basados en las leyes de la física clásica y que utilizan campos de fuerza empíricos o semiempíricos para explicar e interpretar el comportamiento de los átomos y las moléculas. Estos campos de fuerzas están caracterizados por ecuaciones que definen el cambio de la energía potencial respecto a la posición de los átomos componentes del sistema.

En estos métodos, los efectos electrónicos son tratados de forma implícita dentro de los parámetros en los campos de fuerza (constantes de fuerzas, longitudes de enlace, ángulos, etc.). En general, los cálculos realizados en mecánica molecular requieren

tiempos considerablemente menores que los métodos mecanocuánticos por lo que son empleados en sistemas de mayor magnitud y complejidad.

Método	Características	Ventajas	Desventajas	Usos	Ejemplos de Metodología
<i>Ab Initio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa las leyes de la física cuántica.</li> <li>• Matemáticamente riguroso y no usa parámetros empíricos.</li> <li>• Usa aproximaciones para resolver la ecuación de Schrödinger.</li> <li>• Calcula la Función de Onda y con ella calcula propiedades del sistema.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usado en un amplio rango de sistemas.</li> <li>• No depende de datos experimentales.</li> <li>• Es capaz de calcular estados de transición y estados excitados.</li> <li>• Exactitud y precisión controlable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Computacionalmente son muy costosos.</li> <li>• Lentos, los métodos más avanzados son difíciles de usar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>1 \times 10^2</math> átomos.</li> <li>• Para sistemas pequeños.</li> <li>• Para calcular todo tipo de propiedades.</li> <li>• Sistemas que requieren alta precisión.</li> </ul>	HF, MP2, CCSD, CCSD (T)
Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa las leyes de la física cuántica</li> <li>• Calcula la densidad de probabilidad electrónica y con ella la energía electrónica molecular.</li> <li>• El Teorema de Kohn-Sham permite usar menos variables en el cálculo de propiedades.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En general, son más rápidos que los métodos Ab Initio.</li> <li>• Las ecuaciones son más simples de resolver.</li> <li>• Permite tratar sistemas más grandes por su bajo costo computacional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran número de métodos disponibles lo que impide mejorar sistemáticamente los resultados.</li> <li>• Diferentes aproximaciones a la energía de intercambio y correlación pueden dar resultados diferentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>1 \times 10^3</math> átomos.</li> <li>• Para calcular todo tipo de propiedades</li> </ul>	M062X, B3LYP, BLYP, PW91
Semiempíricos (SE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa las leyes de la física cuántica.</li> <li>• Usa parámetros empíricos obtenidos experimentalmente.</li> <li>• Usa muchas aproximaciones.</li> <li>• Ecuación de Schrödinger y Función de Onda o Teorema de Kohn-Sham y Densidad Electrónica (como forma de ajuste).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran rapidez.</li> <li>• Fáciles de usar.</li> <li>• Fiables en moléculas orgánicas, estados de transición y excitados.</li> <li>• Menos demandante computacionalmente que los métodos <i>ab initio</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Errores no sistemáticos.</li> <li>• Escasa fiabilidad en moléculas con metales y especies inestables.</li> <li>• Menos rigurosos que los métodos <i>ab initio</i>.</li> <li>• Uso de datos experimentales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>1 \times 10^4</math> átomos.</li> <li>• Cálculo de propiedades aunque limitados.</li> <li>• Sistemas con transiciones electrónicas.</li> </ul>	PM3, PM6, SCC-DFTB
Mecánica Molecular (MM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa las leyes de la Física clásica.</li> <li>• Se basa en campos de fuerza los cuáles contienen parámetros empíricos.</li> <li>• Computacionalmente menos costosos y más rápidos.</li> <li>• Pueden ser usados en sistemas orgánicos grandes como proteínas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Están basados en potenciales proporcionados por el usuario.</li> <li>• En ocasiones, la inexactitud de los datos obtenidos son mejorados reparametrizando el campo de fuerza usado.</li> <li>• Gran rapidez y eficiencia en fases condensadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Campos de fuerza particulares sólo a una clase de moléculas.</li> <li>• No se pueden calcular propiedades electrónicas.</li> <li>• Para su parametrización, requiere de datos experimentales u obtenidos por cálculos cuánticos.</li> <li>• Limitada por el potencial seleccionado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los sistemas pueden aprox. contener <math>\sim 1 \times 10^5</math> átomos.</li> <li>• Sistemas o procesos que no involucren formación o rompimiento de enlaces.</li> </ul>	AMBER, OPLS-(AA,UA), CHARMM, GROMOS

Tabla 2.1 Resumen de las características principales de los métodos teóricos dentro de la QC. En la mayoría de las metodologías se asume la aproximación de Born-Oppenheimer [85].

La elección del nivel de teoría depende de diversos factores tales como el tamaño de la molécula o del sistema, la disponibilidad de recursos computacionales, el tipo y calidad de la información y el tiempo requerido.

Si bien es cierto que existe una gran variedad de metodologías para el estudio de sistemas moleculares, en este trabajo de tesis sólo se presentan dos: los cálculos de la Teoría de Funcionales de la Densidad (*Density Functional Theory*, DFT), que nos permite obtener estructuras de mínima energía en las que se puede extraer parámetros estructurales y de carga, y el método de Dinámica Molecular (perteneciente a los métodos de Mecánica Molecular), el cual ha servido de base para los resultados presentados en el capítulo tres.

## 2.2 Teoría de Funcionales de la Densidad para cálculos de estructura electrónica.

La idea de obtener la energía en un sistema molecular a partir de la densidad electrónica se remonta a los comienzos de la mecánica cuántica, cuando Thomas y Fermi derivaron una ecuación diferencial para obtenerla sin recurrir a los orbitales de un electrón [86,87,88]. Aunque inexacta, ya que no incluye el intercambio y la correlación electrónica, así como la interacción de los electrones con su propio campo [89] sentó las bases de la que posteriormente se conocería como la teoría del funcional de la densidad.

Esta teoría está basada en dos teoremas desarrollados por Hohenberg y Kohn en 1964 [90], en los cuales demostraron que la energía total de un sistema en estado fundamental no degenerado es un funcional (regla que asocia un número a cada función), de la densidad electrónica del sistema,  $\rho(\mathbf{r})$ , función que depende de sólo las coordenadas de posición  $x, y, z$ :

$$E_0 = E_0[\rho_0] = E_0[\rho_0(x, y, z)] \quad 2.1$$

donde  $E_0$  representa a la energía del estado fundamental, es decir, la energía y las propiedades moleculares del estado fundamental son calculadas a partir de la densidad electrónica del estado fundamental,  $\rho_0$  [91]. De esta forma, los métodos variacionales de DFT se han constituido como procesos alternativos a la solución de la ecuación de Schrödinger, los cuales requieren minimizar el funcional para la energía electrónica,  $E[\rho(\mathbf{r})]$ , respecto a la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ .

La simplificación conceptual que se logra con los métodos DFT resulta atractiva ya que reduce de forma significativa el problema de trabajar con la función de onda,  $\Psi$ , de  $3N$  variables (y cuya complejidad crece exponencialmente con el número de electrones), a una función que sólo depende de tres variables como lo es la densidad electrónica.

En 1965, Kohn y Sham propusieron una metodología que convirtió a la teoría en una herramienta práctica de cálculo (conocido como método de Kohn-Sham), en la cual se obtiene  $\rho_0$  y así  $E_0$  a partir de  $\rho_0$  [92]. El método de Kohn-Sham propone escribir el funcional de la energía como:

$$E[\rho] = \bar{T}_s[\rho] + E_{Ne}[\rho] + \bar{J}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad 2.2$$

dónde  $\bar{T}_s[\rho]$  es la energía cinética del sistema de referencia de electrones no interactuantes con densidad electrónica igual a la de la molécula,  $E_{Ne}[\rho]$  es la energía de atracción núcleo-electrón,  $\bar{J}[\rho]$  es la energía de interacción electrón-electrón y a  $E_{xc}[\rho]$  se le conoce como el funcional de intercambio y correlación, el cuál reúne todas las contribuciones faltantes para alcanzar la energía exacta, cuya forma es:

$$E_{xc}[\rho] = \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad 2.3$$

aquí,  $\Delta T[\rho]$  representa la diferencia entre la energía cinética electrónica media del estado fundamental de la molécula y  $T_s[\rho]$ :

$$\Delta\bar{T}[\rho] = \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] \quad 2.4$$

y  $+\Delta V_{ee}[\rho]$  es

$$\Delta\bar{V}_{ee}[\rho] = \bar{V}_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad 2.5$$

El método de Kohn-Sham es exacto por definición, el problema es que la energía total del sistema no ha sido posible expresarla en términos exclusivos de la densidad electrónica [93] ya que contiene un funcional desconocido que debe aproximarse,  $E_{xc}[\rho]$ , es decir, la exactitud del método recae en la forma en cómo es calculado el funcional de intercambio y correlación.

Dado que no se conoce, se han de introducir aproximaciones (por lo que se formulan funcionales aproximados), que históricamente, se han desglosado en funcionales de intercambio junto a otros funcionales de correlación. En el 2001 J.P. Perdew sugirió caracterizar de forma heurística al funcional de intercambio y correlación considerando solo las variables fundamentales usadas en su definición [94], a la cual nombró como la aproximación de “escalera de Jacob”. En este esquema (figura 2.1), Perdew menciona que es posible esperar que la exactitud de los cálculos obtenidos con DFT mejoren a cada escalón que se sube en dicha escalera [95,96].

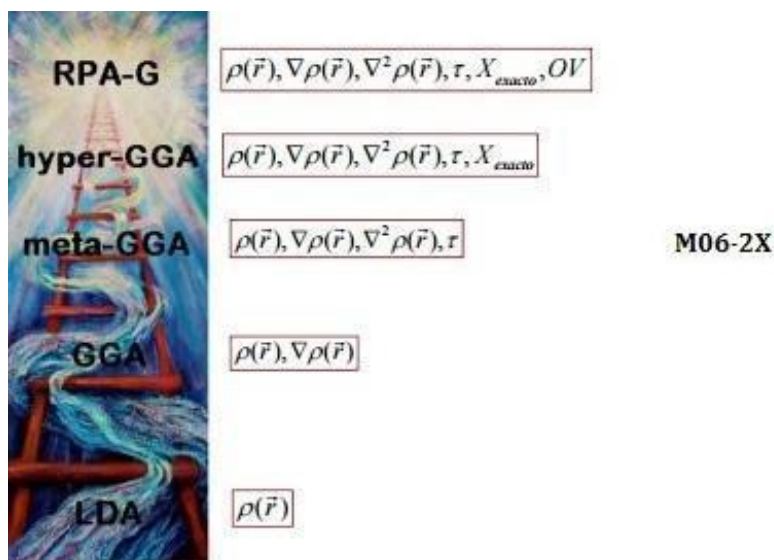


Fig. 2.1 Esquema de la “escalera de Jacob” sugerida por Perdew para el funcional de intercambio y correlación  $E_{xc}[\rho]$  [94]. El funcional M06-2X pertenece a los funcionales conocidos como meta-GGA híbridos, ya que en su forma general incorpora parte del funcional de intercambio de Hartree-Fock.

### 2.2.1 Funcional de intercambio y correlación M06-2X

El funcional M06-2X [97] es un funcional de intercambio y correlación empírico desarrollado por Zhao y Truhlar en la Universidad de Minnesota [98]. Pertenece a la familia de funcionales *Myz-sufijo*, donde *yz* denota el año de publicación del funcional y el sufijo es la versión del funcional. En el caso de la familia de funcionales M06, se desarrollaron cuatro tipos de funcionales (M06-L, M06, M06-2X y M06-HF), obtenidos todos ellos como una forma de mejorar a los funcionales M05 [99]. El funcional M06-2X es un funcional híbrido conocido como *meta-generalized gradient-approximations* (hybrid meta-GGA) ya que incorpora parte del funcional de intercambio de Hartree-Fock. De forma general, la energía de intercambio y correlación de este funcional,  $E_{XC}^{hyb}$ , puede expresarse como:

$$E_{XC}^{hyb} = \frac{X}{100} E_x^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_x^{DFT} + E_C^{DFT} \quad 2.6$$

dónde  $E_x^{HF}$  es la energía de intercambio no local de Hartree-Fock (HF),  $X$  representa el porcentaje de intercambio de HF en el funcional híbrido (54% para el funcional M06-2X),  $E_x^{DFT}$  es la energía de intercambio local DFT y  $E_C^{DFT}$  es la energía de correlación local DFT.

En el presente trabajo, los cálculos de estructura electrónica se realizaron con este funcional ya que los mismos autores recomiendan su uso para sistemas en los cuáles existan deslocalizaciones electrónicas (como es el caso de los sistemas aromáticos o



grupos carbonilo), en la obtención de propiedades termoquímicas y cinéticas, pero sobre todo en aquellos sistemas en los que las interacciones no covalentes son importantes [97,98,99]. Debido a esto, este funcional ha sido utilizado en el estudio de biomoléculas [100,101], ciclos termodinámicos [102], interacciones por puente de hidrógeno intra e intermoleculares [103,104,101], así como para en el estudio de la transferibilidad de diferentes campos de fuerza en la construcción de aminoácidos [105].

### **2.2.2 Análisis de Población**

El análisis de población de Mulliken [106] a pesar de sus limitaciones, es uno de los más usados para analizar las funciones de onda y obtener cargas atómicas (programas como Gaussian lo trae por defecto en el cálculo de optimización molecular) [107]. Este tipo de análisis ha sido utilizado por ejemplo, en la determinación y cuantificación de sitios activos de las bases de DNA y RNA [108] o en el cálculo de cargas atómicas en péptidos y proteínas [109]. Sin embargo, es conocida su dependencia con el conjunto de base utilizado en el cálculo, además, la arbitrariedad con la que se reparte las densidades de solapamiento puede ocasionar que las distribuciones de carga puedan ser sobreestimadas o subestimadas, generando con esto cargas atómicas incoherentes con el momento dipolar del sistema [110].

Otra manera muy popular para el cálculo de cargas atómicas son los métodos basados en el ajuste del potencial electrostático molecular (MEP), entre los que se encuentra el método de Mertz-Singh-Kollman (MK o MSK) [111]. En este método, las cargas son ajustadas de modo que se reproduzca el MEP como un conjunto de puntos que rodea la molécula.

### **2.2.3 Efecto del solvente**

La química biológica ocurre principalmente en ambientes en fase condensada (generalmente en medios acuosos), por lo que las estructuras moleculares como sus procesos biológicos, se ven afectados por el cambio en el ambiente en torno a ellas y por el proceso de adaptación al nuevo medio. Debido a esto, es de vital importancia estudiar estos efectos cuando se necesita conocer a detalle el comportamiento de estos sistemas.

El efecto que tiene el solvente sobre el sistema puede en general, dividirse en dos contribuciones fundamentales [112]:

- a. *Contribución microscópica o de corto alcance.* Esta contribución es debida principalmente por la presencia de puentes de hidrógeno y la orientación molecular respecto al solvente.
- b. *Contribución macroscópica o de largo alcance.* Implica el efecto de apantallamiento de las cargas moleculares por la presencia del solvente que puede ser responsable de la magnitud de la constante dieléctrica del sistema. Esta contribución está asociada al efecto de un número grande de moléculas de solvente.

El proceso de solvatación produce cambios electrónicos y estructurales en el soluto debidos a la optimización de las interacciones moleculares soluto-solvente [113]. De forma microscópica, cuando el soluto es sumergido en el solvente se genera una distorsión en la estructura local del sistema soluto-solvente, que se traduce en la generación de un campo eléctrico capaz de modificar estructuralmente al soluto. Esta alteración en la conformación estructural implica una modificación de diferentes propiedades respecto a las que se pueden obtener en fase gas, por ejemplo: el momento dipolar del sistema, su volumen, el potencial electrostático en la magnitud de las interacciones intra e intermoleculares, etc.

Uno de los puntos fundamentales del efecto del solvente en el sistema puede verse reflejado en la constante dieléctrica. La constante dieléctrica depende de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema, siendo éste cero en promedio para un fluido homogéneo. Dado que el momento dipolar para una molécula,  $\mu$ , está definido en términos de las posiciones de los núcleos,  $\mathbf{r}_i$ , y de las cargas parciales en una molécula,  $q_i$  (ecuación 2.7). Es de esperarse que la constante dieléctrica del sistema también sea afectada por la presencia del solvente. Esta es una de las razones principales por la que es necesario incluir los efectos del disolvente en el cálculo de estructuras optimizadas de las moléculas a estudiar.

$$\mu = \sum_i q_i \mathbf{r}_i \quad 2.7$$

Existen diferentes aproximaciones que toman en cuenta este efecto y que se diferencian en la forma en cómo representan al solvente (explícitamente o implícitamente) y a las interacciones soluto-solvente. Si en el solvente las moléculas son tratadas de forma explícita, los métodos son conocidos como *discretos*, en cambio, si el solvente es tratado como un medio continuo caracterizado por una constante dieléctrica propia del solvente,  $\epsilon$ , entonces los métodos son llamados *continuos*.

En el presente proyecto, la metodología seguida en el cálculo de las estructuras moleculares de los sistemas estudiados se realizó usando el método del continuo. Así,

las moléculas del soluto fueron tratadas de forma explícita y se solvataron mediante un medio continuo en el que el solvente eran ellas mismas, es decir, cuando una molécula se encuentra en el seno de su fase líquida. Este método considera que el solvente reacciona a una distribución de carga del soluto (contenido en una cavidad en el continuo) generando un campo de reacción (SCRIF, *self consistent reaction field*) el cual, a su vez, introduce una perturbación al soluto (figura 2.2).

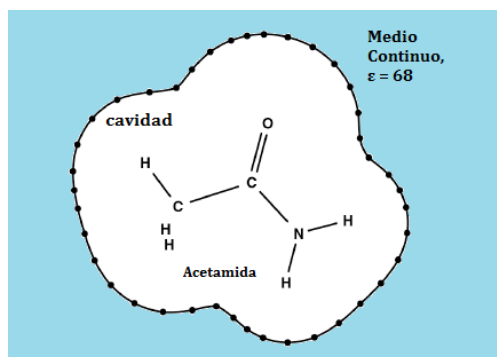


Fig. 2.2 Modelo SCRIF para un medio continuo. La molécula de acetamida se encuentra en una cavidad rodeada por un solvente dentro de la aproximación del modelo continuo. El solvente es acetamida con una constante dieléctrica de 68.

## 2.3 Mecánica Molecular

La Mecánica Molecular (MM) es un método de cálculo cuyo objetivo principal es el de obtener energías y estructuras moleculares de diversos tipos de sistemas. En la MM los átomos se estudian como partículas individuales en las que sus electrones no son tratados de forma explícita ya que se asume que éstos se encuentran distribuidos uniformemente alrededor de los núcleos. Debido a esto, la energía de la molécula en su estado fundamental (de mínima energía), es función sólo de las posiciones de los núcleos atómicos (aproximación de Born-Oppenheimer). De esta forma, los átomos son tratados como conjuntos de esferas con propiedades físicas clásicas, es decir, poseen masa  $m$ , radio  $r$ , volumen  $V$ , los cuales se encuentran unidos por medio de resortes (enlaces) con constante  $k$  (fuerza de enlace, figura 2.3).

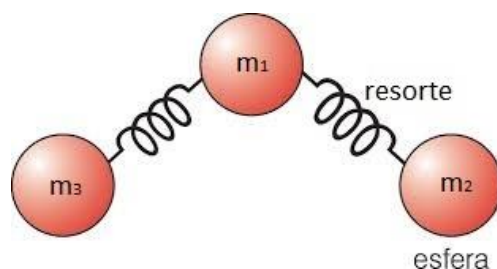


Fig. 2.3 En Mecánica Molecular los átomos son tratados como esferas con masas individuales las cuales se encuentran unidas mediante resortes que simulan a los enlaces atómicos.

Los métodos de cálculo propios de la MM son conocidos como empíricos ya que las ecuaciones y parámetros que gobiernan el movimiento de las partículas constituyentes están diseñados para reproducir datos experimentales. Para esto, se considera que las partículas están sometidas a un campo de fuerzas, el cual modela la forma de interacción de cada una de ellas.

### 2.3.1 Potenciales de interacción (Campo de Fuerzas)

La base de los métodos de MM radica en la capacidad de representar de forma realística los potenciales de interacción entre las partículas del sistema. Para esto, los campos de fuerzas incluyen términos que comprenden cambios dentro de la estructura molecular (interacciones enlazantes o intramoleculares,  $V_{intra}$ ) y términos debidos a la proximidad de moléculas vecinas (interacciones no enlazantes o intermoleculares,  $V_{inter}$ ). De esta manera, podemos representar a la energía potencial total ( $V_{total}$ ) del sistema como:

$$V_{total} = V_{intra} + V_{inter} \quad 2.8$$

o de forma explícita:

$$V_{total} = V_{enlace} + V_{ángulo} + V_{diedro} + V_{vdWaals} + V_{coulómbica} \quad 2.9$$

una forma desarrollada de la ecuación 2.9 es:

$$V_{total} = \sum_{enlaces} \frac{1}{2} k_r (r_{ij} - r_0)^2 + \sum_{ángulo} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 + \sum_{torsión} \frac{1}{2} V_n (1 + \cos(n\phi)) + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right\} \quad 2.10$$

El primer término se refiere a las distancias del enlace, donde  $r_0$  es la distancia de enlace de equilibrio,  $k_r$  es la constante del resorte y  $r_{ij}$  es la distancia entre los átomos enlazados  $i$  y  $j$  en la molécula. El segundo término es para los ángulos de enlace formado por los átomos  $i$ ,  $j$  y  $k$  ( $\theta_{ijk}$ ), donde  $\theta_0$  es el ángulo de equilibrio,  $k_\theta$  es la constante del resorte. El tercer término es para los ángulos de torsión entre los átomos  $i$ ,  $j$ ,  $k$  y  $l$ , donde  $V_n$  define la amplitud y  $\phi$  el ángulo diedro. Los dos últimos términos corresponden a las interacciones intermoleculares de corto y largo alcance. Para la interacción de corto alcance, los parámetros  $\sigma_{ij}$  y  $\epsilon_{ij}$ , son parámetros del potencial de Lennard-Jones los cuales se relacionan con el diámetro atómico y la energía de atracción entre ellos

respectivamente. La interacción de largo alcance está descrita a partir de la ley de Coulomb la cual involucra las cargas de los átomos  $q_i$  y  $q_j$ .

De esta forma, los campos de fuerzas son diseñados de manera que contengan todos los términos asociados a este tipo de interacciones y definen los parámetros usados en la descripción de los átomos y enlaces y el tratamiento matemático que los relaciona. Para lograr lo anterior, asigna a cada átomo un tipo en función de acuerdo al tipo de hibridación, carga y átomos a los que está unido. A cada uno de los tipos atómicos asignados les corresponde un grupo de parámetros y valores estructurales de equilibrio: constantes de fuerza, datos atómicos (radios atómicos, carga, masa, etc.). Estos parámetros se suelen obtener a partir de valores experimentales o bien se derivan de cálculos mecanocuánticos [114,115].

Aunque la ecuación matemática varía entre distintos campos de fuerzas, de manera general se incluyen los siguientes términos:

**Interacciones enlazantes:** intervienen átomos unidos por enlaces químicos. Un campo de fuerzas contiene expresiones analíticas para cada uno de los términos y los parámetros que intervienen en cada uno de ellos:

- i. *Potencial de enlace  $V_{enlace}$ .* Se trata de los términos de alargamiento y contracción de enlace, se calcula mediante la suma de todas las  $V_{enlace}$  asociadas a cada par de átomos enlazados presentes en la molécula
- ii. *Potencial para los ángulos  $V_{ángulo}$ .* Debido al movimiento de tres átomos enlazados y en el que uno de ellos hace de vértice a los dos enlaces. Al igual que el potencial de enlace, la forma del potencial puede ser representado por medio de un oscilador armónico.
- iii. *Potencial para los ángulos diedros propios  $V_{diedro}$ .* En química se conoce como ángulo diedro propio o de torsión (entre los átomos  $i, j, k$  y  $l$ ), a aquel ángulo formado por dos planos, uno conteniendo a los átomos  $i, j$  y  $k$  y el otro que contiene a los átomos  $j, k$  y  $l$ . El potencial de torsión normalmente se expresa con funciones trigonométricas. Otra forma potencial para estos ángulos es la conocida como el potencial de Ryckaert-Bellemans [116]:

$$V_{torsión,ijkl} = \sum_{n=0}^5 C_n \cos^n(\varphi) \quad 2.11$$

dónde  $\phi = \varphi - 180^\circ$ ,  $C_n$  son constantes que dependen de los átomos que conforman el ángulo diedro. Este potencial es usado en los campos de fuerza OPLS/AA y OPLS/UA.

- iv. *Potencial para los ángulos diedros impropios o fuera del plano  $V_{fp}$* . Aunque este tipo de ángulos pueden ser representados de la misma forma que los ángulos diedros propios, se prefiere en general representarlos aparte y con una forma potencial distinta. Este tipo de ángulos se forman por un átomo central  $i$ , enlazado a otros tres  $j$ ,  $k$  y  $l$ , todos en un mismo plano. La manera más simple de representarlos es mediante un potencial armónico el cual introduce una fuerza de restauración que impide que el grupo de mueva fuera del plano.

Algunos campos de fuerza incluyen los llamados términos cruzados que contienen las interacciones entre los movimientos de enlace, ángulos y de diedros (enlace-ángulo, enlace-torsión, etc.).

**Interacciones no enlazantes:** intervienen átomos no unidos de manera directa por enlaces y pueden ser intramoleculares como intermoleculares. Comprenden los términos electrostáticos y de interacciones tipo van der Waals.

- i. *Interacciones electrostáticas  $V_{elect}$* . Son las interacciones debidas a las cargas asignadas a cada átomo que conforma la molécula. En general la forma de este potencial es tomando en cuenta todas las interacciones por pares a partir de las cargas parciales asignadas a cada átomo y calculándolas según la ley de Coulomb.
- ii. *Interacciones tipo van der Waals  $V_{vdW}$* . Surgen ante la imposibilidad de explicar las desviaciones del comportamiento en los gases reales sólo con las interacciones electrostáticas. Este tipo de interacciones contienen tanto la parte atractiva (fuerzas de London) como repulsivas (fuerzas de Pauli) que se dan entre los átomos. Varios campos de fuerza utilizan por defecto el potencial de Lennard-Jones como el potencial para describir este tipo de interacciones.

Si bien el exponente de la parte repulsiva del potencial de L-J puede ser formulado con otros valores (9 o 10, por ejemplo), el número 12 fue elegido por la facilidad del cálculo, al ser el cuadrado de la potencia de la parte atractiva. De hecho, físicamente, un comportamiento exponencial podría representar de una mejor forma la parte repulsiva.

La figura 2.4 presenta un esquema sobre los principales términos junto con la representación gráfica de la ecuación que los representa. La vibración de los enlaces y ángulos se modela a partir de un potencial armónico, como en el caso de un resorte. Las torsiones (propias e impropias) se pueden representar mediante funciones periódicas, ya que la rotación atraviesa barreras periódicas. Finalmente, los términos no enlazantes son funciones de potencia inversa de la distancia átomo-átomo.

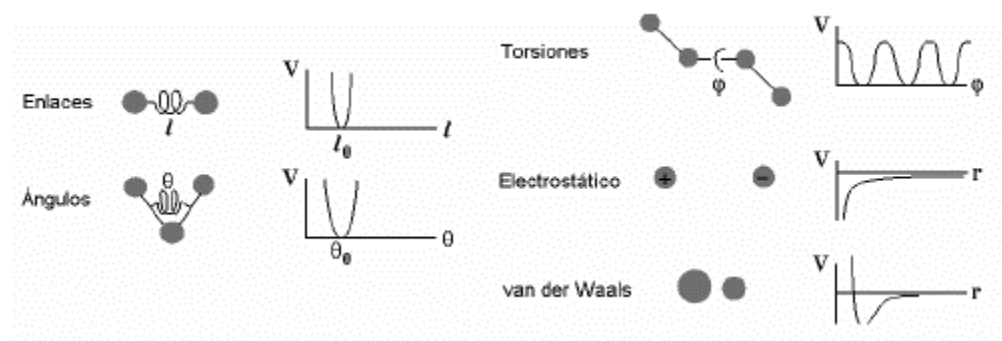


Fig. 2.4. Modelo y representación gráfica de los términos habituales en un campo de fuerza.

Existe una gran variedad de campos de fuerza creados en función de los grupos moleculares tomados en la parametrización. Desde los aplicados a moléculas orgánicas pequeñas y medianas (MM2 [117], MM3 [118], MM4 [119], TRIPOS 5.2 [120]), a los dirigidos a macromoléculas (AMBER [121,122], CHARMM [3,5], GROMOS [123], OPLS [6,124]).

### 2.3.2 Truncamiento del potencial y correcciones de largo alcance

La expresión para el potencial total del sistema (ecuación 2.10), contiene términos que cuyo rango de interacción puede extenderse hasta el infinito haciendo su cálculo muy costoso computacionalmente. En el caso de las interacciones de corto alcance como son las de tipo van der Waals, el potencial de Lennard-Jones decae muy rápidamente con la distancia ( $r^{-6}$ ), por lo que no se justifica el cálculo de dicha interacción para pares de átomos alejados (debido a que para las fuerzas, hay que calcular  $N(N - 1)/2$  términos). Para simplificar esto, durante las simulaciones de DM, es costumbre establecer una distancia límite para las interacciones a tomar en cuenta.

A la distancia entre la partícula  $i$  y la partícula  $j$  más lejana según este criterio, se le denomina *radio de corte* ( $R_c$ ), en otras palabras, las interacciones más allá del  $R_c$  no son tomadas en cuenta dentro de los cálculos en la simulación. Esta forma de considerar las interacciones efectivas a evaluar se traduce en un enorme ahorro de recursos computacionales (debido a que el número de pares atómicos separados por una distancia  $r$  aumenta en proporción a  $r^2$ ) haciendo los cálculos mucho más rápidos. Esto puede ser expresado de la siguiente forma:

$$V(r) = \begin{cases} u(r) & r \leq R_c \\ 0 & r > R_c \end{cases} \quad 2.12$$

Para fines de la simulación, el  $R_c$  tendrá como valor máximo la mitad de la longitud de la celda de simulación. En el caso de potenciales de corto alcance, el error puede

disminuirse si se escoge un  $R_c$  lo suficientemente grande, por ejemplo, para el potencial de L-J es común usar radios de truncamiento de  $2.5 \sigma$  y  $3.2 \sigma$  [125].

Debido al truncamiento del potencial, las propiedades fisicoquímicas pueden verse afectadas. Una forma de solventar este problema es considerar al sistema como un continuo uniforme más allá del radio de corte, a esto se le denomina *correcciones de largo alcance*. Así, la energía potencial del sistema puede ser escrita de la siguiente forma:

$$U_{sistema} = U_{DM}(R_c) + U_{tail}(R_c) \quad 2.13$$

donde  $U_{DM}(R_c)$  representa a la energía potencial calculada en la simulación de DM y  $U_{tail}(R_c)$  es la corrección de largo alcance debida a las interacciones más allá del radio de corte, cuya expresión es:

$$U_{tail}(R_c) = \frac{1}{2} 4\pi\rho \int_{R_c}^{\infty} r^2 u(r) dr \quad 2.14$$

donde  $\rho$  representa la densidad del número de partículas,  $u(r)$  es el potencial de interacción por pares. En esta ecuación se ha considerado que la función de distribución radial  $g(r)$  es  $\sim 1$  para valores de  $r > R_c$ .

Sin embargo, la aplicación de radios de corte resulta inapropiada para el tratamiento de interacciones de largo alcance como las electrostáticas, cuyo potencial decae con el inverso de la distancia. Especialmente en sistemas periódicos, aquellas interacciones que decaen no más rápido que  $r^{-n}$ , donde  $n$  es la dimensionalidad del sistema, resultan problemáticas, ya que su rango de interacción es frecuentemente superior que la mitad del tamaño de la celda. Así, se han desarrollado diferentes metodologías para el tratamiento de las interacciones de largo alcance: tratamientos del campo de reacción, método de los multipolos y el método de las sumas de Ewald. Éste último es el que está implementado en el programa GROMACS para el tratamiento de sistemas periódicos.

### 2.3.3 Sumas de Ewald

En este método [126], una partícula electrostática interactúa no solo con las partículas en la celda de simulación, sino también con sus imágenes en un sistema periódico infinito de celdas. Las cargas en cada átomo son cargas puntuales y su interacción se resuelve usando el potencial de Coulomb el cual es un potencial de largo alcance. La expresión de Coulomb está dada por la ecuación:



$$V_{coul.} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{|n|=0} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{|r_{ij} + n|} \quad 2.15$$

Donde N es el número de cargas contenidas en cada celda,  $q_i$  y  $q_j$  son las cargas para las partículas  $i$  y  $j$ ,  $r_{ij}$  es la distancia que las separa y  $n$  corresponde a los vectores de una red periódica  $n=(n_x \cdot L_x, n_y \cdot L_y, n_z \cdot L_z)$ , siendo L la longitud de cada dimensión de la celda. La suma de la ecuación (2.15) es condicionalmente convergente (su resultado depende del orden en que los términos son sumados) y tiene una convergencia lenta.

El método de sumas de Ewald, cuyo modelo matemático se muestra en la ecuación (2.16), convierte la suma en dos series, cada una de las cuales converge más rápidamente:

$$\frac{1}{r} = \frac{f(r)}{r} + \frac{1 - f(r)}{r} \quad 2.16$$

de este modo, divide la interacción coulombica en un término de corto alcance y otro de largo alcance.

El primer término de la ecuación 2.16 es la realizada en el espacio real, equivale físicamente a rodear cada carga puntual en el sistema por una distribución neutralizante de cargas de igual magnitud y signo contrario. Esta distribución es típicamente una gaussiana, término que converge rápidamente y es responsable de las interacciones de corto alcance.

El segundo término compensa la distribución neutralizante del primer término, mediante una distribución imaginaria de cargas de signo opuesto a las del espacio real. Esta suma se realiza en el espacio recíproco y también converge mucho más rápidamente que la suma original. Se trata de una serie que varía muy suavemente con la distancia, por lo que puede aplicarse su transformada de Fourier mediante un número de vectores recíprocos. En la figura 2.5 se esquematizan las dos distribuciones de carga utilizadas en el método de sumas de Ewald.

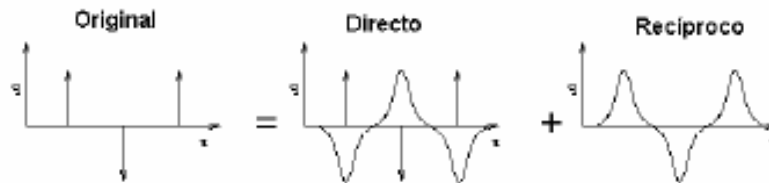


Figura 2.5. Distribuciones de carga en el espacio real y recíproco respecto al sistema original utilizadas en el método de sumas de Ewald.

La ecuación (2.17) muestra la energía potencial final obtenida por el método de sumas de Ewald, donde el primer y segundo término corresponden a las sumas en el espacio directo y recíproco, respectivamente:

$$\begin{aligned}
 V_{Ewald} = & \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ \sum_{|n|=0}^{\infty} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{\text{erfc}(\alpha|r_{ij} + n|)}{|r_{ij} + n|} + \sum_{k \neq 0} \frac{1}{\pi L^3} \cdot \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0} \right. \\
 & \cdot \frac{4\pi^2}{k^2} \exp\left(-\frac{k^2}{4\alpha^2}\right) \cos(kr_{ij}) \\
 & \left. - \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \sum_{k=1}^N \frac{q_k^2}{4\pi\epsilon_0} + \frac{2\pi}{3L^3} \left| \sum_{k=1}^N \frac{q_k}{4\pi\epsilon_0} \cdot r_k \right|^2 \right\}
 \end{aligned} \tag{2.17}$$

donde *erfc* es la función de error complementario:

$$\text{erfc}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^{\infty} \exp(-t^2) dt \tag{2.18}$$

y *k* son los vectores recíprocos dados por  $k = 2\pi n/L$ , y *L* es la dimensión de la celda.

La amplitud de la gaussiana viene determinada por el valor de  $\alpha$ , y se escoge de manera que sea lo suficientemente grande para que muchos de los términos en la serie del espacio real sean despreciables por encima de un determinado radio de corte y lo suficientemente pequeña para que se reduzcan el número de términos en el espacio recíproco. El tercer término de la ecuación (2.17) se añade para eliminar la interacción de cada gaussiana consigo misma realizada en la suma en el espacio real. El último término se añade si el entorno es vacío (con  $\epsilon_0=1$ ).

La ecuación (2.17) es la forma más exacta de incluir todos los efectos de fuerzas de largo alcance, aunque costosa de implementar desde un punto de vista computacional. Formalmente es del orden de  $O(N^2)$ , aunque puede reducirse a  $O(N^{3/2})$  si se ajusta adecuadamente la anchura de la gaussiana ( $\alpha$ ), el número de vectores *k* y el truncamiento de las interacciones de los pares en el espacio directo.

Para acelerar la solución del método de sumas de Ewald, se han diseñado diversas aproximaciones basadas en mallas. Todas ellas utilizan una transformada rápida de Fourier (FFT) para calcular la suma en el espacio recíproco, para lo cual hay que discretizar los valores. Para discretizar los valores, en lugar de trabajar con una densidad de cargas continua, se aproxima a un modelo de cargas distribuidas en una malla construida sobre el espacio cartesiano en el que se realiza la dinámica molecular. A partir de la distribución de cargas en la malla, se obtiene el potencial debido a las distribuciones.

## 2.4 Generalidades

### 2.4.1 Condiciones Iniciales

Para comenzar una simulación es necesario especificar las dimensiones de la caja de simulación y un conjunto de posiciones y velocidades de las partículas constituyentes del sistema. Existen diversas formas de especificar las posiciones iniciales de las partículas:

- a) *Desde cero.* En este caso, las posiciones se “crean” tomando criterios que dependen del usuario. Un criterio común es tomar el arreglo de algún tipo de estructura cristalina de forma tal que, al tener un ordenamiento específico, el usuario evita traslapes o posiciones muy cercanas entre partículas. Esto es muy importante ya que este tipo de situaciones pueden crear estados energéticos muy altos que dificulta la rápida convergencia al equilibrio de los sistemas estudiados.
- b) *Datos Experimentales.* Son usadas en los casos en las que las posiciones son conocidas, usualmente se utilizan en simulaciones de estructuras cristalinas o estados sólidos y en simulaciones de macromoléculas aisladas.
- c) *Continuación de simulaciones previas.* Una de las ventajas de correr simulaciones en DM es que, tanto las posiciones como las velocidades, se van guardando (según se especifique) a conveniencia del usuario. Esto facilita la continuación de simulaciones, ya sea de trabajos que han llegado a su fin o en el tiempo que elija el usuario.

En cuanto a la especificación de las velocidades iniciales, uno de los criterios más usados es tomar todas las velocidades igual a cero ( $v_i = 0$ ), o asignarlas de manera aleatoria de acuerdo a los criterios de una distribución de Maxwell-Boltzmann.

### 2.4.2 Condiciones periódicas

No importa que tan grande sea el sistema que deseemos trabajar, los sistemas simulados en dinámica molecular (que pueden alcanzar las decenas de miles de átomos), son relativamente pequeños a escala macroscópica (del orden de  $10^{23}$  átomos), por lo que un elevado porcentaje de los átomos se encuentra rodeado de vacío. Esto puede generar efectos de superficie o de frontera, es decir, desviaciones del comportamiento de los átomos en los límites del sistema respecto a los que se

encuentran en el centro, ocasionando efectos anómalos durante la simulación, (un ejemplo es el efecto de “evaporación” del sistema).

Una solución a este problema es hacer uso de las *condiciones periódicas de frontera* (PBC, *periodic boundary conditions*, por sus siglas en inglés), en las que se simula un sistema infinito al generar réplicas de la celda del sistema en todas las direcciones (figura 2.6). En un sistema tridimensional, cada celda tendrá 26 celdas vecinas. Las coordenadas de las partículas en las celdas imagen se obtienen sumando o restando múltiplos enteros de los lados de la caja de manera que, si una partícula de la celda la abandona durante la simulación, ésta es reemplazada por una partícula imagen que penetra por el otro lado. Existen diferentes geometrías de celda: cúbica, octaedro truncado, prisma hexagonal, dodecaedro rómbico, cuyo tamaño puede ser fijado por el usuario.

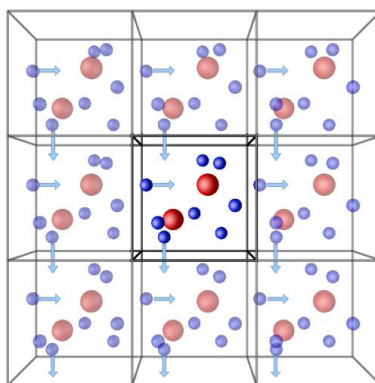


Fig. 2.6. Representación de las condiciones periódicas de frontera, PBC. Cuando se usa esta aproximación, los átomos son encerrados dentro de una celda central y esta es replicada infinitas veces en las tres coordenadas cartesianas.

El punto clave de esta aproximación es que ahora se considera que el átomo  $i$  de la celda central ya no interactúa sólo con sus átomos vecinos de dicha celda, sino que además interactúa con los átomos imagen de las celdas vecinas. Aunque pareciera que el número de pares interactuantes se verá incrementado por los efectos directos de las PBC, esto en la práctica no es cierto ya que los potenciales de interacción usualmente tienen un rango corto de interacción.

Existen otras formas de tratar los problemas de frontera, una de ellas es conocida como las *condiciones de frontera estocásticas*, que imponen restricciones al movimiento de los átomos más externos, como generar un “muro” repulsivo o restringir las posiciones de dichos átomos mediante potenciales armónicos. Estos últimos métodos son más difíciles de implementar que las simulaciones periódicas y pueden conducir a resultados anómalos, por lo que las simulaciones PBC siguen siendo el método más usado en DM.

### 2.4.3 Condiciones de mínima imagen

Si bien, el tratamiento del sistema mediante las PBC elimina los efectos en las fronteras del sistema, su implementación requiere que se evalúen todas las fuerzas por pares que resultan de la interacción de la partícula  $i$  con todas demás del sistema, incluidas aquellas de las celdas vecinas. Lo que en principio puede considerarse como una nueva limitante dentro de la DM, es resuelto usando las *condiciones de mínima imagen* (figura 2.7), las cuales establecen de forma general el procedimiento de cálculo para estas interacciones. El procedimiento en el que se basa este método es considerar a la partícula  $i$  centrada en una celda (de dimensiones idénticas a la celda principal), la cual sólo podrá interactuar con las partículas que se encuentren dentro de dicha celda no importando si las partículas estén o no dentro de la celda principal o en una celda imagen. De esta forma, de todas las posibles imágenes de la partícula  $j$ , la simulación seleccionará las más cercanas a  $i$ . Un requisito básico para este criterio es la de establecer un radio de corte ( $R_c$ ), el cual nos asegurará que se cumplan las condiciones de mínima imagen. Gracias a este tipo de condiciones, se simplifican enormemente los cálculos en una DM por lo que es una condición ampliamente utilizada dentro de las simulaciones.

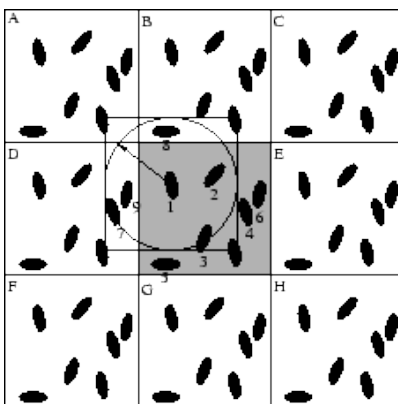


Fig. 2.7. Condiciones de mínima imagen. La partícula 1, centrada en una celda de dimensiones iguales a la celda principal, interactuará sólo con aquellas partículas que se encuentren dentro de dicha celda, estas interacciones están limitadas por el radio de corte,  $R_c$ , con lo que se asegura que la interacción sólo se dará con la partícula  $j$  más cercana.

### 2.4.4 Lista de vecinos o lista de Verlet

El hecho de usar radios de corte durante la DM reduce el tiempo de computación en la simulación debido a la disminución de interacciones a evaluar. Sin embargo, esta aproximación hace necesaria la evaluación de las distancias entre partículas para saber

qué partículas se encuentran fuera del  $R_c$  y por lo tanto no contribuyen ni a la energía ni a la fuerza. Este cálculo por sí mismo consume tiempo de cómputo ya que es proporcional a  $N^2$ . Para reducir este tiempo, Verlet ideó una ingeniosa técnica para reducir el número de distancia a evaluar en cada paso de integración que se conoce como lista de vecinos o lista de Verlet [127]. La técnica consiste en suponer que las partículas que interactúan con la partícula  $i$  son sólo aquellas que se encuentra dentro de la esfera de radio  $R_c$  (figura 2.8) y que no varían mucho unos pocos pasos de integración después. Cada cierto número de pasos, algunas partículas entrarán y otras saldrán quedando a una distancia menor a  $R_l$ . Lo que propuso Verlet es almacenar en una lista todos los vecinos, de la partícula  $i$ , que se encuentren dentro de la esfera de radio  $R_l$ . De esta forma, en vez de calcular la distancia entre la partícula  $i$  con las  $N-1$  restantes, sólo se calcularán aquellas que se encuentren en su lista de vecinos. Esta lista se tiene que ir reconstruyendo cada cierto número de pasos.

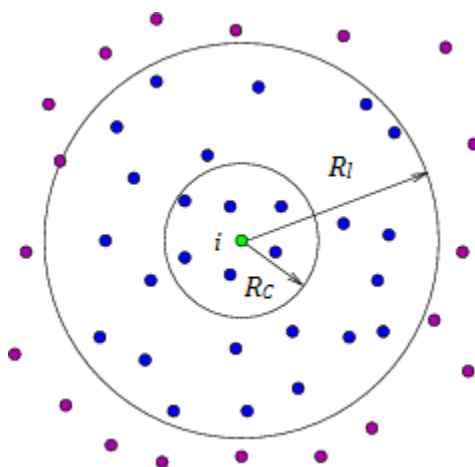


Fig. 2.8. Representación esquemática de la lista de vecinos para una partícula  $i$ . En el centro se encuentra la partícula  $i$ ,  $R_c$  representa el radio de corte y  $R_l$  es el radio de la lista de vecinos cercanos a  $i$ .

#### 2.4.5 Campos de fuerza OPLS (UA, AA)

Actualmente es uno de los campos de fuerza más utilizados en DM. El campo de fuerza OPLS (*Optimized Potentials for Liquid Simulations*) fue desarrollado alrededor de los años 80's por W. L. Jorgensen et al. [6,21], en la Universidad de Purdue (Indiana, E.U.) y más adelante en la Universidad de Yale (Connecticut, E.U.). Su forma funcional es la siguiente:

$$\begin{aligned}
V_{OPLS} = & \sum_{\text{enlaces}} \frac{1}{2} k_r (r_{ij} - r_0)^2 + \sum_{\text{ángulos}} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ij} - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedro}} C_n (\cos \phi)^n \\
& + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} f
\end{aligned} \tag{2.19}$$

El significado de las variables son los mismos que los utilizados para la ecuación (2.10) y el factor  $f$  es un factor de escalamiento para las interacciones intermoleculares tomando el valor de 0.5 para las interacciones 1-4 y de 1.0 para todas las demás.

Este campo de fuerzas fue desarrollado priorizando las interacciones no enlazantes comparándolas con datos termodinámicos experimentales en fase líquida [128]. Dos de las propiedades objetivo para este campo fueron la densidad y los calores de evaporación. Los primeros modelos trataban a los hidrógenos unidos a carbonos alifáticos como parte de un solo átomo extendido, pero los demás hidrógenos eran representados de forma explícita. A este tipo de aproximación se le conoce de átomo unido (UA, por sus siglas en inglés). Estos modelos son conocidos ahora como el campo de fuerza OPLS/UA [129].

El campo de fuerza OPLS/AA trata a todo los átomos de forma explícita y fue desarrollado tiempo después a partir de simulaciones sobre líquidos puros para obtener cargas y parámetros de van der Waals [6,130]. Varios de los parámetros para los términos de enlace y ángulos fueron tomados del campo de fuerza AMBER/AA [131]. Para los parámetros de los diedros, éstos fueron obtenidos a partir de cálculos de perfiles energéticos a un nivel de teoría HF/6-31G\* [132].

## 2.5 Dinámica Molecular (DM)

En el estudio de sistemas macromoleculares, la minimización energética no es suficiente para explorar mecanismos de interacción biológicos. Sin embargo, puede ayudar a obtener modelos tridimensionales que pueden ser aplicados como paso previo a los estudios de simulación, como la DM. Este tipo de simulaciones permiten generar un conjunto de configuraciones que representen de buena manera a los sistemas a los cuales se desean extraer propiedades estructurales y termodinámicas.

La DM es una técnica de simulación que permite estudiar el comportamiento de un sistema en función del tiempo mediante la integración de las ecuaciones de movimiento

para cada átomo. En la DM, las ecuaciones que guiaran la simulación son las leyes de la mecánica clásica tomando como eje principal a la más notable de las leyes de Newton:

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i \quad 2.20$$

para cada átomo  $i$  en un sistema de  $N$  átomos. Dónde  $m_i$  representa la masa atómica del átomo  $i$ ,  $\mathbf{a}_i$  es la aceleración expresada como la segunda derivada de la posición respecto al tiempo ( $\mathbf{a}_i = d^2 \mathbf{r}_i / dt^2$ ), y  $\mathbf{F}_i$  es la fuerza que actúa sobre el átomo  $i$  debida a las interacciones con los demás átomos del sistema, entonces:

$$\mathbf{F}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \quad 2.21$$

donde  $i = 1, 2, 3, \dots, N$ . Suponiendo un sistema conservativo, las fuerzas pueden expresarse como el gradiente de cualquier potencial que dependa solo de las posiciones,  $U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$ ,

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}) = -\nabla_{\mathbf{r}_i} U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \quad 2.22$$

El potencial total del sistema  $U$ , puede representarse mediante la suma de todos los potenciales de interacción entre pares de partículas  $i$  y  $j$ ,  $u_{ij}(\mathbf{r})$ ,

$$U = \sum_{i,j} u_{ij}(\mathbf{r}) \quad 2.23$$

siendo  $\mathbf{r}$  la distancia entre las posiciones  $r_i$  y  $r_j$ , de los átomos  $i$  y  $j$ ,

$$\mathbf{r} = |\mathbf{r}_{ij}| = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| \quad 2.24$$

La DM es un método determinista ya que el estado del sistema en un tiempo posterior se puede predecir invariablemente a partir de su estado actual. Al conjunto de estados accesibles a una molécula se le denomina espacio fase. Se trata de un espacio 6N-dimensional, ya que el estado de un sistema de  $N$  átomos queda definido al especificar las  $3N$  coordenadas atómicas y los  $3N$  momentos.

En las funciones que representan el potencial del sistema (ecuación 2.19), la fuerza entre dos átomos o moléculas cambia continuamente con su separación. Dada esta naturaleza continua, la resolución del problema no puede hacerse analíticamente y la integración de las ecuaciones se realiza mediante un método de diferencias finitas. Por sí misma, la trayectoria encontrada a través de la evolución del sistema a través del tiempo no es relevante, sin embargo, existen herramientas dentro de la mecánica estadística que han servido de puente para unir el comportamiento microscópico de los átomos con las propiedades macroscópicas termodinámicas.



La mecánica estadística es capaz de deducir, mediante la teoría de probabilidades, el comportamiento de los sistemas físicos a partir de ciertas hipótesis sobre las partículas que los conforman. De acuerdo a la mecánica estadística, existen cantidades físicas que pueden ser representadas por promedios sobre una distribución de configuraciones acordes a cierto ensamble estadístico. Dado que las trayectorias obtenidas durante una simulación de DM proveen un número suficiente de configuraciones, es posible entonces obtener una cantidad física macroscópica a partir del promedio aritmético de varios valores instantáneos de dicha propiedad sobre toda la trayectoria (Postulado de Gibbs) [133].

El éxito que pueda tener las simulaciones en DM depende en gran medida de la capacidad del usuario de poder representar de forma adecuada al sistema de estudio y a la forma en cómo puede extraer información de dicha simulación.

En general, una simulación en DM consta de cuatro etapas principales:

- i. Inicio.* En la que se elige la configuración inicial del sistema (número de partículas, temperatura, posiciones y velocidades iniciales, densidad, paso de integración, campo de fuerzas, etc.)
- ii. Equilibrio.* Mediante algún ensamble de simulación (microcanónico, canónico, isotérmico-isobárico, etc.), se integran las ecuaciones de movimiento de Newton dejando que el sistema evolucione hasta llegar al equilibrio.
- iii. Simulación.* Es la etapa que requiere de mayor tiempo en DM y es la parte central de la simulación ya que es aquí donde se obtiene y conserva la información sobre la trayectoria del sistema (posiciones y velocidades), las cuales servirán para obtener sus diferentes propiedades termodinámicas.
- iv. Análisis de datos.* Las trayectorias generadas en la simulación son analizadas para determinar las propiedades fisicoquímicas estáticas y dinámicas del sistema. Algunas propiedades a analizar dependen fuertemente de tiempo de simulación por la que seguramente se tendrán que realizar varias corridas para poder determinarla con buena precisión.

### **2.5.1 Algoritmos de Integración**

Las simulaciones en DM se realizan resolviendo las ecuaciones de movimiento (ecuación 2.22), para lo que en general se requiere que el potencial sea una función continua de la distancia. Para poder integrar dichas ecuaciones se han desarrollado varios tipos de algoritmos que, ante la imposibilidad de calcular de manera analítica la

trayectoria del sistema, lo hacen a partir de métodos de diferencias finitas, basadas en desarrollos de Taylor de la variable a propagar [134,135]. De este modo, en cada paso se calculan las fuerzas sobre los átomos, asumiéndose que son constantes durante este intervalo de tiempo, y se combinan con las posiciones y velocidades actuales para generar el nuevo estado. Una vez que se han movido los átomos a las nuevas posiciones, se actualizan las fuerzas que actúan sobre cada átomo y así hasta generar toda la trayectoria.

Si bien existen diferentes algoritmos de integración, en el presente trabajo se usó el algoritmo *leap frog* (figura 2.9) para realizar las simulaciones el cual viene implementado en el programa GROMACS. Este método evalúa las posiciones y velocidades en instantes equiespaciados, aunque de forma alternada, es decir, las posiciones son evaluadas en instantes enteros o a un tamaño de paso ( $\Delta t$ ), mientras que las velocidades a la mitad del tamaño de paso de integración ( $\Delta t/2$ )

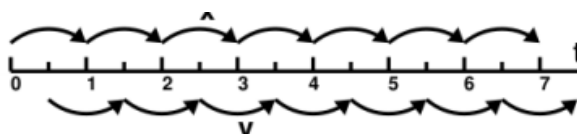


Fig. 2.9 Representación esquemática del algoritmo *leap frog*, las velocidades de las partículas responden a la dinámica del sistema, pero se calculan a tiempos diferentes distinto a los de las posiciones ( $\Delta t/2$ ).

## 2.5.2 Condiciones de la Dinámica Molecular

La hipótesis ergódica establece que el promedio temporal de una magnitud iguala al promedio de dicha magnitud sobre todos los microestados estadísticos probables. En base a esto, las simulaciones de DM calculan las propiedades macroscópicas como promedio de un conjunto de microestados denominado *colectivos* (ensambles), es decir, es la conexión entre el mundo macroscópico experimental con el que puede ser descrito por las ecuaciones de movimiento de Newton. Para determinar el equilibrio del sistema se monitorean diversas propiedades (energía cinética, potencial y total, temperatura, presión) hasta que su fluctuación no es considerable. Una vez en equilibrio, se muestrea el espacio de fases y se calculan las propiedades macroscópicas en forma de promedios temporales.

La dinámica molecular puede realizarse bajo condiciones de número constante de partículas (N), volumen (V) y energía (E), conocido como colectivo microcanónico (NVE). Sin embargo, las condiciones experimentales no son las anteriormente mencionadas, lo que genera la necesidad de trabajar otro tipo de colectivos. Las dos alternativas más comunes son el ensamble *canónico* (NVT) con número de átomos, volumen y temperatura constantes y *el isotermino-isobárico* (NPT), donde la presión, en

vez del volumen, se mantiene constante. La elección del ensamble se hace de manera que tenga conveniencias a nivel macroscópico.

Ambos ensambles (NVT y NPT) mantienen la temperatura constante a lo largo de la simulación. El problema radica en que la DM reproduce de forma natural el ensamble NVE, es decir, para un sistema aislado, por lo que la temperatura fluctúa para conservar la energía constante. Por tal motivo, es necesario modificar las ecuaciones de movimiento de Newton para introducir restricciones al sistema de forma tal que las partículas intercambien energía y este intercambio mantenga constante la temperatura del sistema simulado.

Uno de los métodos más utilizados para mantener la temperatura constante es a través de *termostatos*, los cuales en DM se entienden como estructuras matemáticas que introducen fluctuaciones en la energía total del sistema para mantener la temperatura constante. El más sencillo de ellos es el conocido como *escalamiento de velocidades* el cual está basado en el teorema de equipartición de la energía. Una definición de la temperatura en un sistema clásico de muchos cuerpos hace uso de la equipartición de la energía sobre todos los grados de libertad que aparecen cuadráticamente en el Hamiltoniano del sistema. Para la energía cinética promedio por grado de libertad, se tiene:

$$\left\langle \frac{1}{2} m v_{\alpha}^2 \right\rangle = \frac{1}{2} k_B T \quad 2.25$$

y la temperatura a un tiempo  $t$  puede ser calculada como:

$$T(t) = \sum_{i=1}^N \frac{m_i v_i^2(t)}{k_B n_f} \quad 2.26$$

donde  $n_f$ , es el número de grados de libertad. Con esta relación se puede definir un factor de escala que consiste en relacionar la temperatura externa, impuesta al comienzo de la simulación, con la temperatura interna a través de:

$$f_T = \sqrt{\frac{T_{ext}}{T(t)}} \quad 2.27$$

Este factor de escalamiento se usa para mantener la energía cinética constante y por lo tanto  $T(t) = T_{ext}$  que es lo que requiere la simulación.

Actualmente, uno de los termostatos más utilizado para controlar la temperatura [126,136], es conocido como *cadena de Nosé-Hoover*. Este termostato (que en realidad está formado por varios), se encuentra acoplado al sistema, uno principal que está

enlazado con las partículas y otros secundarios que se ordenan formando una cadena. La metodología para este termostato está basada en el termostato de Nosé-Hoover (de hecho, en el caso de existir sólo el termostato principal será éste), el cual consiste en extender el lagrangiano 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 constantes. Por lo que Martina, Klein y Tuckerman [126] propusieron usar una cadena de termostatos acopladas al termostato de Nosé-Hoover, esta consideración permite satisfacer leyes de conservación para otras cantidades, lo que lleva a generar la distribución canónica del sistema.

### **2.5.3 DM a NVT constante**

El ensamble canónico NVT, describe sistemas en contacto con un termostato a temperatura  $T$ . En este ensamble, la energía ya no permanece constante y el número de partículas y el volumen sí.

### **2.5.4 DM a NPT constante**

El ensamble NPT es también llamado ensamble isotérmico-isobárico. Éste describe a sistemas que se encuentran en contacto con un termostato a temperatura  $T$ , y un barostato a presión  $p$ . El sistema no sólo intercambia calor con el termostato, sino también cambia de volumen (y trabajo) con el barostato. El número total de partículas ( $N$ ), permanece constante pero la energía total del sistema ( $E$ ), y el volumen ( $V$ ) fluctúan en equilibrio térmico.

## **2.6 Propiedades fisicoquímicas**

El principal objetivo de la DM es la descripción de sistemas reales por medio de simulaciones de sistemas finitos. Esta descripción sólo es posible hacerla calculando propiedades del sistema en estudio y comparándolas con resultados experimentales. La constante dieléctrica y la tensión superficial son propiedades consideradas importantes ya que pueden ser usadas para describir la miscibilidad de un soluto en un solvente, la cual puede ser usada para comprender sistemas más complejos como el grado de solvatación del grupo amídico en ambientes biológicos [34].

### 2.6.1 Constante Dieléctrica

Esta propiedad puede ser obtenida mediante las fluctuaciones del momento dipolar del sistema [137]:

$$\varepsilon = 1 + \frac{4\pi}{3k_B TV} (\langle M^2 \rangle - \langle M \rangle^2) \quad 2.28$$

donde  $k_B$  es la constante de Boltzman, T la temperatura absoluta del sistema, V es el volumen de la celda y M es el momento dipolar del sistema. El momento dipolar de una molécula, en función de sus posiciones y cargas, se calcula haciendo uso de la ecuación (2.7). En el caso del momento del sistema se hace uso de la ecuación:

$$M = \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i q_i \quad 2.29$$

siendo  $\mathbf{r}_i$  la posición del átomo  $i$  en el sistema y  $q_i$  su carga, la suma corre sobre todas las partículas presentes en el sistema.

### 2.6.2 Tensión Superficial

El desarrollo de las ecuaciones para el cálculo de la tensión superficial usadas en el presente trabajo pueden ser consultadas en las referencias [138,139]. Las expresiones usadas para sistemas con una y dos interfaces son las siguientes:

$$\gamma = L_z [\langle P_{zz} \rangle - 0.5(\langle P_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad 2.30$$

$$\gamma = 0.5L_z [\langle P_{zz} \rangle - 0.5(\langle P_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad 2.31$$

siendo  $L_z$  la longitud de la celda de simulación en la dirección z,  $P_{xx}$ ,  $P_{yy}$  y  $P_{zz}$  son las componentes de la diagonal principal del tensor de presiones. Dado que en las simulaciones líquido-vapor es común tener dos interfaces simétricas la expresión usada fue la de la ecuación (2.31)

### 2.6.3 Densidad

La densidad en DM ( $\rho_{DM}$ ), está definida por medio del volumen de la celda de simulación, V, y el número de partículas presentes en el sistema (N):

$$\rho_{DM} = \frac{N}{V} \quad 2.32$$

si queremos definirla como función de la densidad real,  $\rho$ , en unidades del sistema internacional (SI) habrá que recordar la definición del número de moles,  $n$ , el cual está definido por:

$$n = \frac{m}{M} = \frac{N}{N_{Av}} \quad 2.33$$

siendo  $m$  la masa de la sustancia,  $M$ , la masa molar de la especie y  $N_{Av}$  el número de Avogadro. Despejando  $N$  de esta última ecuación y reorganizando la ecuación 2.32 se tiene:

$$\rho_{DM} = \frac{mN_{Av}}{VM} = \rho \frac{N_{Av}}{M} \quad 2.34$$

recordando que  $\rho = m/V$ . De esta forma, podemos expresar la densidad en términos del sistema internacional de unidades [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ] de la forma:

$$\rho = \rho_{DM} \frac{M}{N_{av}} \quad 2.35$$

#### 2.6.4 Función de distribución radial

Esta propiedad también es conocida como función de distribución por pares,  $g(r)$ . Esta función es importante ya que a través de ella es posible describir propiedades estructurales de un sistema molecular en DM. Es proporcional a la probabilidad de encontrar dos partículas separadas por una distancia entre  $r$  y  $dr$ . Esta propiedad se calcula si usamos la definición de la densidad como función de la distancia  $r$ , la cual es igual al cambio del número de moléculas,  $N$ , respecto al cambio de volumen,  $V$ :

$$\rho(r) = \frac{dN}{dV} = \rho g(r) \quad 2.36$$

siendo  $dN$  el número de partículas que hay entre  $r$  y  $r+dr$ ,  $dV$  es la diferencial del volumen que en coordenadas esféricas es  $dv = 4\pi r^2 dr$ . De esta forma, sustituyendo  $dV$  y resolviendo la ecuación diferencial:

$$\int_r^{r+dr} dN = 4\pi\rho g(r) \int_r^{r+dr} r^2 dr \quad 2.37$$

$$N(r + dr) - N(r) = \frac{4}{3}\pi\rho g(r)[(r + dr)^3 - r^3] \quad 2.38$$

despejando a  $g(r)$  y considerando que  $N(r + dr) - N(r) = \Delta N$ :

$$g(r) = \frac{\langle \Delta N \rangle}{\frac{4}{3}\pi\rho[(r + dr)^3 - r^3]} \quad 2.39$$

siendo  $\Delta N$  el promedio del número de partículas que hay entre  $r$  y  $r+\Delta r$  teniendo como origen una determinada partícula. 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.

## 2.7 Parametrización

La calidad y la capacidad de predicción de los resultados que pueden ser obtenidos mediante DM, dependen en gran medida de los parámetros que son introducidos en los diferentes algoritmos usados en la simulación. El reto de la química computacional actual es obtener resultados capaces de describir fenómenos en disolución esto, debido principalmente a que gran parte de las reacciones de interés biológico se efectúan en fase condensada y en presencia de un medio solvente.

Para el desarrollo del presente trabajo se han usado métodos de química cuántica para obtener la estructura de mínima energía. Se ha introducido el efecto solvente para simular la interacción del medio y su afectación en la estructura y en la distribución de cargas en la molécula estudiada.

### 2.7.1 Optimización Estructural para la obtención de cargas

Uno de los parámetros fundamentales dentro de las simulaciones de DM son las cargas atómicas. Su valor numérico es muy importante ya que con éstas es posible modular las interacciones electrostáticas de largo alcance dentro de las simulaciones. Las cargas atómicas en los sistemas de estudio no cambian a lo largo de la simulación (a menos que se utilicen modelos polarizables), debido a esto, su obtención y posterior implementación es de vital importancia para asegurar datos confiables en la dinámica.

Existen diferentes metodologías dentro de la química cuántica con las que es posible obtener estas cargas, todas ellas partiendo de cálculos de estructura electrónica realizados previamente. Los métodos más utilizados y que gozan de mayor aceptación, son aquellos basados en la función de onda multielectrónica o la teoría de funcionales de la densidad para el cálculo de estas cargas. Estos métodos realizan una minimización de energía mediante la optimización estructural del sistema y las cargas son obtenidas por medio de análisis de población. Si bien las cargas atómicas no son un observable, es decir, no existe un operador asociado a esta propiedad (lo que imposibilita definir qué carga hay sobre un átomo en particular) es posible obtener una representación de éstas mediante diferentes tipos de aproximaciones.

Se ha visto previamente que el valor de la constante dieléctrica está relacionada directamente con el valor del momento dipolar del sistema [38,10] y éste a su vez, con las cargas eléctricas ( $q_i$ ), y con la posiciones de los átomos dentro de su estructura molecular ( $r_i$ ), parámetros de vital importancia en el desarrollo de la DM. Por tal motivo, se han efectuado cálculos basados en la teoría de funcionales de la densidad sobre los sistemas estudiados para encontrar la estructura molecular que represente un mínimo global, garantizando el estudio en sistemas en equilibrio estructural y energético para poder realizar un estudio de análisis de la población electrónica considerando los efectos del disolvente.

Los cálculos hechos a nivel cuántico se realizaron utilizando el programa Gaussian 09 [140]. El nivel de teoría utilizado para todos los análisis de optimización de estructura, minimización energética y análisis de población fue M06-2X/6-311++g\*\* dentro de la metodología DFT, es decir, se utilizó el funcional de Truhlar [141] M06-2x para el intercambio y correlación electrónica. Este funcional ha sido utilizado, por ejemplo, en el análisis de energías relativas y optimización de estructuras de aminoácidos [142] y en el refinamiento de un campo de fuerzas para simulaciones de RNA [143]. El conjunto de base utilizada (6-311++g\*\*), corresponde a una base triple zeta ( $\zeta$ ), de valencia dividida desarrollada por Pople *et al.* [144,145] con funciones difusas en átomos pesados y ligeros (++) y funciones de polarización en átomos de la primera fila y una en los hidrógenos (\*\*).

Es importante señalar que, en los cálculos cuánticos de optimización estructural, se tuvo en cuenta el efecto del disolvente sobre la estructura del soluto. La aproximación usada para este fin, es la SCRF y el método seleccionado fue PCM.

En el caso de la acetamida en la aproximación de átomo unido, la optimización estructural realizada fue considerando todos los átomos de forma explícita, esto con el fin de obtener el valor de la distancia C-CH<sub>3</sub>, para simular a la acetamida con un grupo metilo como átomo unido, misma que se utilizó en todos los cálculos efectuados en DM.



En el caso de los nitroalcanos, el procedimiento aplicado es tal como se ha descrito anteriormente.

### 2.7.2 Optimización de los parámetros intermoleculares ( $\epsilon_{LJ}$ , $\sigma_{LJ}$ )

Una vez obtenidos los parámetros de entrada para las cargas eléctricas ( $q_i$ ), y las posiciones ( $r_i$ ) de los átomos del sistema de estudio, el siguiente paso en la construcción de los campos de fuerza es obtener los parámetros óptimos que reproduzcan los valores experimentales de las propiedades objetivo: constante dieléctrica, tensión superficial y la densidad del sistema.

Las simulaciones de DM realizadas en este trabajo siguen la metodología propuesta por Salas *et al.* [1] para obtener nuevos parámetros en los campos de fuerza de los sistemas propuestos. Esta metodología se basa en el hecho de que la constante dieléctrica puede considerarse independiente de los parámetros de corto alcance (representados por el potencial de LJ), observada previamente por Alexandre *et al.* [9,10] y que varía linealmente con el momento dipolar del sistema, lo que permite elegir a las cargas atómicas como medida de ajuste para reproducir su valor experimental. En ese mismo trabajo [1], se mostró que los parámetros de LJ pueden ser utilizados para ajustar la tensión superficial en la interfase líquido-vapor ( $\epsilon_{LJ}$ ) y la densidad del líquido ( $\sigma_{LJ}$ ) con muy pocas simulaciones.

La metodología propuesta se centra en el escalamiento lineal de los parámetros intermoleculares y puede resumirse en los siguientes pasos:

1. Todas las cargas atómicas son escaladas por un mismo factor de carga  $f(q_i)$ , con el objetivo de aumentar o disminuir el momento dipolar. Al depender la constante dieléctrica del momento dipolar, es posible obtener su valor experimental.
2. Con las nuevas cargas, el siguiente parámetro a escalar es  $\epsilon_{LJ}$ , donde el factor  $f(\epsilon_{LJ,i})$  modulará el valor de la tensión superficial,  $\gamma$ , hasta determinar el valor experimental.
3. Ahora, con las nuevas cargas y nuevos parámetros de  $\epsilon_{LJ}$ , se escalan los valores de  $\sigma_{LJ}$ , para obtener la densidad experimental  $\rho$ .
4. En caso de ser necesario, se sugiere realizar un ciclo de reparametrizado si el error relativo entre los valores experimentales y los obtenidos por las simulaciones es más grande que la tolerancia impuesta previamente.

La forma funcional utilizada en este proyecto para el potencial intermolecular, el cual contiene tanto las contribuciones coulombicas como las de Lennard-Jones, está basada en la del campo de fuerzas OPLS/AA [124], el cual es representado por:

$$V(r_{ij}) = \left\{ \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right\} f_{ij} \quad 2.40$$

donde  $r_{ij}$  es la distancia entre los átomos  $i$  y  $j$ ,  $q_i$  y  $q_j$  son las cargas parciales sobre los átomos,  $\epsilon_0$  es la permitividad en el vacío,  $\sigma_{ij}$  es el diámetro de van der Waals y  $\epsilon_{ij}$  es la profundidad del pozo del par de átomos interactuantes.  $\sigma_{ij}$  y  $\epsilon_{ij}$  usan para su cálculo la regla de combinación geométrica para las interacciones entre pares de átomos:

$$\sigma_{ij} = (\sigma_{ii}\sigma_{jj})^{\frac{1}{2}} \quad 2.41$$

$$\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{\frac{1}{2}} \quad 2.42$$

Se ha utilizado el valor  $f_{ij} = 1.0$ , excepto para las interacciones intramoleculares entre átomos por tres enlaces (interacciones 1-4), dónde el valor usado es  $f_{ij} = 0.5$  [124]. Las interacciones intramoleculares están descritas por potenciales armónicos para las distancias de enlace y ángulos. Los ángulos diedros son representados por el potencial de Ryckaert-Bellemans [116].

Las simulaciones fueron realizadas utilizando el paquete computacional GROMACS 4.5.4 MD [146]. Las ecuaciones de movimiento fueron resueltas usando el algoritmo *leap frog*, con un tamaño de paso de 1 fs. Se usaron condiciones periódicas de frontera ortogonales en todas direcciones y las distancias de enlace se mantuvieron rígidas con la restricción LINCS. Las interacciones electrostáticas fueron resueltas mediante el método de sumas de Ewald usando una tolerancia de  $1 \times 10^{-6}$  para la contribución en el espacio real. Las contribuciones, para simulaciones de sistemas homogéneos, tanto para la parte real de las sumas de Ewald como para las de LJ, fueron truncadas a 1.1 nm adicionando una corrección de largo alcance para las interacciones de dispersión.

### 2.7.2.1 Parámetros para la acetamida-UA (átomo unido)

Un caso especial, dentro de la metodología general propuesta, lo constituye el seguido en la optimización de la acetamida. Para los sistemas estudiados, las geometrías

optimizadas y los escalamientos en los parámetros intermoleculares fueron realizados bajo la aproximación *all atoms*, es decir, para todos los átomos constituyentes de las moléculas.

En el caso de la acetamida-UA, los parámetros de inicio intramoleculares e intermoleculares fueron tomados del trabajo realizado por Pérez de la Luz *et al.* [38] en la optimización de la formamida (Tabla 2.2). Para este sistema en particular, la optimización se centró en transferir aquellos parámetros de los átomos de la formamida que fueran compartidos por la acetamida (la figura 2.10 muestra ambas estructuras moleculares y los tipos de átomos que comparten de acuerdo al campo de fuerzas OPLS/AA).

Parámetros optimizados para la Formamida (OPLS/AA) [38]						
Distancias de enlace (nm)						
Átomos	$k_r$ [kJ/(mol nm <sup>2</sup> )]	Exp. [147,148]	Original [149]			
C-N	-	0.1368	0.1335			
N-H	-	0.1027	0.1010			
C-O	-	0.1212	0.1229			
C-H <sub>c</sub>	-	0.1125	0.1090			
Ángulos de enlace (grados)						
Átomos	$k_\theta$ [kJ/(mol rad <sup>2</sup> )]	Exp. [147,148]	Original [149]			
N-C-O	669.44	125.0	122.9			
N-C-H <sub>c</sub>	334.72	112.7	114.0			
C-N-H	292.88	118.7	119.8			
C-N-H	292.88	119.7	120.0			
O-C-H <sub>c</sub>	292.88	122.5	130.0			
Parámetros de Ryckaert-Bellemans para el ángulo diedro (kJ/mol) [149]						
Átomos	$c_0$	$c_1$	$c_2$	$c_3$	$c_4$	$c_5$
O-C-N-H	20.5016	0.00000	-20.5016	0.00000	0.00000	0.00000
O-C-N-H	20.5016	0.00000	-20.5016	0.00000	0.00000	0.00000
H <sub>c</sub> -C-N-H	20.5016	0.00000	-20.5016	0.00000	0.00000	0.00000
H <sub>c</sub> -C-N-H	20.5016	0.00000	-20.5016	0.00000	0.00000	0.00000
Parámetros de Coulomb y Lennard-Jones						
Sitio	$q$ (e)	$\epsilon_L$ (kJ/mol)	$\sigma_L$ (nm)			
O	-0.5283	0.615048	0.300440			
C	0.1398	0.307524	0.380625			
H <sub>c</sub>	0.1753	0.043932	0.245630			
N	-0.4163	0.497896	0.329875			
H	0.3174	0.000000	0.000000			
H	0.3121	0.000000	0.000000			

Tabla 2.2 Parámetros del campo de fuerza OPLS/AA reportados por Pérez *et al.* [38]. Las cargas fueron obtenidas usando cálculos *ab initio* tomando en cuenta el efecto del disolvente. Los tres pasos del procedimiento de escalado fueron usados para encontrar los parámetros intermoleculares óptimos.

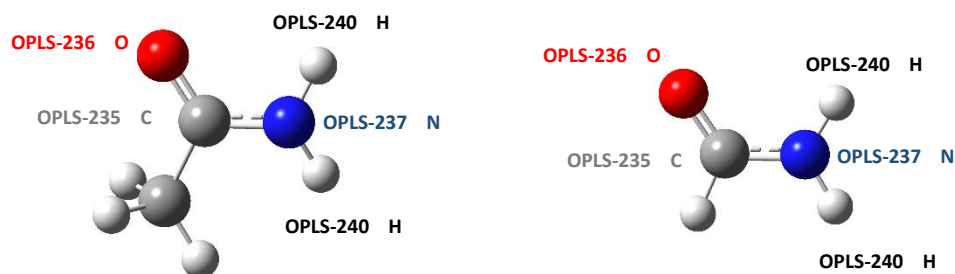


Figura 2.10. Estructuras para la acetamida y formamida. Los átomos comunes en ambas estructuras son los del grupo  $\text{NH}_2$  y los del  $\text{C}=\text{O}$  (OPLS/AA).

Siguiendo la aproximación de átomo unido, el átomo de hidrógeno unido al carbono del grupo carbonilo en la formamida, se sustituyó por un grupo  $\text{CH}_{3,\text{UA}}$  representado por un átomo de carbono (figura 2.11). Para los parámetros intramoleculares, la única diferencia entre ambas estructuras fue la distancia del enlace  $\text{C}_{\text{H}_3} - \text{C}$ . Esta distancia fue obtenida mediante la optimización de geometría planteada para una molécula de acetamida en un modelo con todos los átomos explícitos.

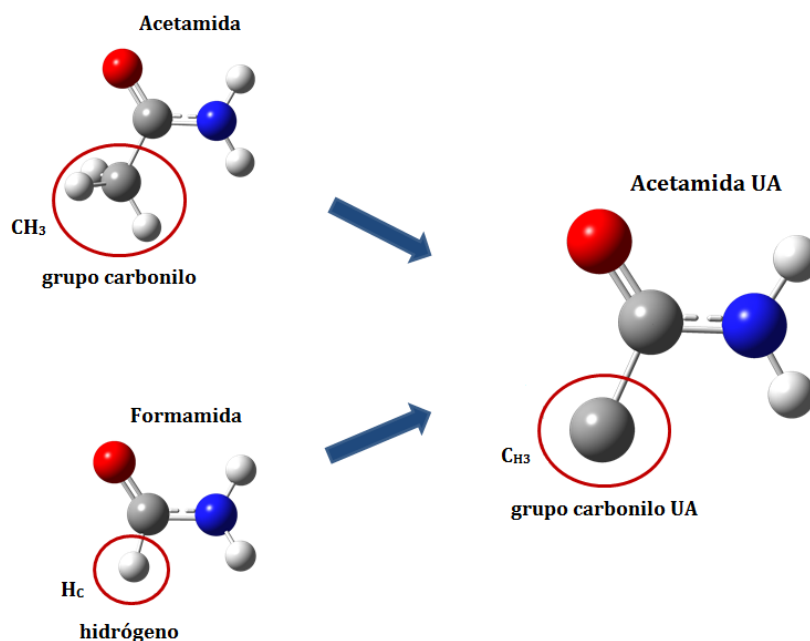


Fig. 2.11. El modelo de la Acetamida-UA es construido a partir de las estructuras de la acetamida y formamida. Se aplica el concepto de transferibilidad para los parámetros del grupo amino y el carbón del carbonilo, es decir, estos parámetros son iguales tanto para la formamida como para la acetamida-UA.

Los átomos cuyos parámetros intermoleculares se decidió transferir de la formamida fueron el nitrógeno y los hidrógenos del grupo amino y el carbono del grupo carbonilo (Tabla 2.3). De esta forma, en la acetamida las cargas usadas sobre los hidrógenos del

grupo nitro fueron el promedio de las reportadas por Pérez *et al.* Para el átomo C<sub>H3</sub>, la carga usada fue la misma que la de átomo H<sub>C</sub> (con el fin de conservar la electroneutralidad del sistema) y para los parámetros de LJ se usaron los del carbono del grupo carbonilo.

Parámetros originales OPLS-AA					
Átomo	Tipo de átomo	Carga ( $q_i$ )	$M_{molar}$ (g/mol)	$\sigma_{LJ}$	$\epsilon_{LJ}$
O	opls_236	-0.5	15.9994	2.96E-01	8.79E-01
C	opls_235	0.5	12.011	3.75E-01	4.39E-01
N	opls_237	-0.76	14.0067	3.25E-01	7.11E-01
H	opls_240	0.38	1.008	0.00E+00	0.00E+00

Tabla 2.3. Parámetros OPLS/AA de los átomos en común de las estructuras de la formamida y la acetamida.

Para emplear la metodología de optimización y dado que se desea mantener la mayor cantidad de parámetros transferibles, se decidió que los únicos átomos que se escalarían, tanto en cargas como en  $\sigma$  y  $\epsilon$  de LJ, serían el C<sub>H3</sub> y el O.

### 2.7.3 Simulaciones en fase líquida

Para el cálculo de la constante dieléctrica ( $\epsilon$ ) y la densidad ( $\rho$ ), las simulaciones en fase líquida se realizaron usando el ensamble NPT, es decir, a número de partículas, temperatura y presión constantes en sistemas de 500 moléculas. Para conservar la temperatura del sistema constante, se usó el termostato de Nosé-Hoover con un parámetro  $\tau_T = 0.2$  ps. Para fijar la presión, el baróstato de Parinello-Rahman fue usado con un parámetro de  $\tau_P = 0.5$  ps. Tanto la constante dieléctrica como la densidad fueron calculadas durante la misma simulación asegurando una convergencia a por lo menos 100 ns. El radio de corte elegido para los cálculos en este ensamble fue 1.1 nm

### 2.7.4 Simulaciones Líquido-vapor

La tensión superficial ( $\gamma$ ), calculada usando el promedio de las componentes del tensor de presión, fue determinada usando el ensamble NVT en el cual las moléculas están uniformemente arregladas en una celda alargada con los sistemas en fase líquida rodeadas de vapor. El termostato utilizado en estas simulaciones fue el de Nosé-Hoover con un parámetro  $\tau_T = 0.2$  ps. El número de moléculas contenidas en el sistema fue de 2744.

Se sabe que la tensión superficial depende, tanto de la distancia del radio de corte ( $R_C$ ) de las interacciones de dispersión [150,151], como del área superficial [152], por lo que las simulaciones se realizaron usando un  $R_C = 2.5$  nm y una celda de simulación cuyas

dimensiones fueron al menos  $L_x = L_y = 5.0$  nm y  $L_z = 3L_x$ . Para obtener la tensión superficial se dejó un periodo de equilibrio de 2 ns y los valores promedio fueron obtenidos con un tiempo adicional de 3 ns.

## Capítulo 3

### 3. Resultados

De las amidas primarias alifáticas, la acetamida es la segunda molécula más pequeña, solo después de la formamida. En el 2015, Pérez de la Luz *et al.* [38], publicaron un nuevo conjunto de tipos de átomo para ésta última que reproduce en buen acuerdo, los resultados experimentales de las propiedades objetivo planteadas a diferentes condiciones termodinámicas e incluso predicen la inmiscibilidad de la mezcla formamida-2-hexanona. Con base en estos excelentes resultados se planteó validar la metodología usada por el grupo de investigación a moléculas de mayor tamaño con el fin de reparametrizar sus potenciales y aplicar el concepto de transferibilidad en los parámetros de interacción. Para este fin se eligió a la acetamida y a algunos nitroalcanos alifáticos.

#### 3.1 Acetamida

En la tabla 3.1 se muestran los resultados de las propiedades objetivo obtenidos por Caleman *et al.* [8], para la formamida y la acetamida. Los datos corresponden a los cálculos realizados usando los campos de fuerza OPLS/AA y GAFF. En esta tabla puede observarse que las propiedades que presentan las diferencias más significativas son, la constante dieléctrica con errores mayores al 50%, y la tensión superficial que en el caso de la acetamida superan el 7%. En el caso de la densidad puede observarse que el campo de fuerzas que mejor la representa es el campo OPLS/AA ya que los errores no superan el 2% en comparación con los datos experimentales.

Propiedad	Formamida			Acetamida		
	Exp.	OPLS/AA	GAFF	Exp.	OPLS/AA	GAFF
$\rho$ (g/mL)	<b>1129</b>	1121.8	1218.1	<b>998.6</b>	1018.3	1030.5
	<i>Error<sub>r</sub></i> (%)	<b>0.64</b>	<b>7.89</b>		<b>1.97</b>	<b>3.19</b>
$\epsilon_r$	<b>109</b>	-	41	<b>68.2</b>	33	-
	<i>Error<sub>r</sub></i> (%)	-	<b>62.39</b>		<b>51.47</b>	-
$\tau_{sup}$	<b>57</b>	53	58	<b>39.0</b>	36	34
	<i>Error<sub>r</sub></i> (%)	<b>7.02</b>	<b>1.75</b>		<b>7.69</b>	<b>12.82</b>

Tabla 3.1. Datos obtenidos usando los campos de fuerza OPLS-AA y GAFF [8] para la densidad ( $\rho$ ), la constante dieléctrica ( $\epsilon_r$ ) y la tensión superficial ( $\tau_{sup}$ ). La formamida se calculó a 298.15 K mientras que la acetamida a 358.15 K.

Tomando estos datos como antecedente, en el presente proyecto se plantearon dos formas para calcular los parámetros óptimos para el campo de fuerza de la acetamida que nos permitieran reproducir los valores experimentales tanto de la constante

dieléctrica como de la tensión superficial y la densidad: usando la aproximación de átomo unido y tomando a todos los átomos explícitamente. Como primer paso, se realizaron cálculos de estructura molecular con efecto solvente, con la finalidad de obtener distancias y cargas parciales atómicas que nos permitieran obtener una primera aproximación de las propiedades objetivo. Los resultados se muestran en la tabla 3.2 y son comparados con los obtenidos usando el campo de fuerza OPLS en sus aproximaciones UA y AA.

Propiedad	Exp.	OPLS (Original)		<i>Efecto Solvente</i>	
		Átomo unido	Todos los átomos	Átomo unido	Todos los átomos
Const. Dieléctrica	68.2	34.09	34.52	31.70	39.54
T. Sup. (0.001N/m)	39.0	39.08	37.26	83.73	45.16
Densidad (Kg/m <sup>3</sup> )	998.6	987.21	1016.73	1100.61	1024.20
M. Dipolar (D)		4.38	4.26	5.70	4.68

Tabla 3.2. Comparación entre los resultados obtenidos en el cálculo de las propiedades objetivo usando el campo de fuerza OPLS-/UA/AA con sus parámetros originales y aquellos calculados modificando las cargas por las obtenidas usando el efecto del disolvente. Para el caso de átomo unido con efecto solvente, la carga usada sobre el carbono UA fue el valor que aseguraba la electroneutralidad del sistema.

Es importante recordar que estos cálculos cuánticos nos permiten obtener las cargas atómicas parciales (mediante análisis de población), las cuales serán escaladas con el fin de obtener la constante dieléctrica del sistema. Sin embargo, para el caso de la acetamida-UA, al existir parámetros optimizados para la formamida publicados por Pérez de la Luz *et al.* [38], se decidió como primera tarea, tomar a éstos como punto de partida y aplicar el concepto de transferibilidad en el cálculo de las propiedades objetivo con el fin de obtener tipos de átomos que representen a una familia de moléculas. Para la acetamida AA, los resultados fueron obtenidos escalando las cargas obtenidas del cálculo cuántico. En ambos casos, se utilizaron los parámetros del campo de fuerzas OPLS-UA/AA tanto en la parte intramolecular (a excepción de la distancia C-C), como la parte intermolecular.

### 3.1.1 Átomo unido

La descripción gráfica en cómo se construyó a la acetamida-UA a partir de las estructuras de la acetamida y formamida se muestra en la figura 2.11. Bajo este esquema, se consideran transferibles los parámetros de la formamida del grupo amino y del carbono del grupo carbonilo, de esta forma, los parámetros intramoleculares y los de las interacciones de corto y largo alcance serán los mismos para la acetamida-UA (Tabla 2.2).



Una vez determinados los parámetros a transferir, se modificó la estructura de la formamida al reemplazar el hidrógeno unido al carbono ( $H_C$ ) por un grupo metilo-UA ( $C_{H3}$ ). La distancia de este nuevo enlace ( $C_{H3}-C$ ), fue determinada como  $0.15142 \text{ nm}$ , la cual fue obtenida de la optimización estructural para la distancia C-C de la acetamida AA (experimentalmente, la distancia C-C en la acetamida es de  $0.1519 \text{ nm}$  [36]). De esta forma, las simulaciones realizadas en esta investigación con la acetamida-UA fueron, en la parte intramolecular, las mismas que las mostradas en la tabla 2.2 a excepción de la distancia  $C_{H3}$ .

Para la parte intermolecular (parámetros de Coulomb y Lennard-Jones), se realizaron dos modificaciones importantes en relación a los reportados por Pérez de la Luz:

- i) El valor de las cargas atómicas usadas en los átomos de hidrógeno del grupo amino fueron tomadas como el valor promedio de las cargas obtenidas para los mismos hidrógenos en la reparametrización de la formamida ( $0.31475 q(e)$ ).
- ii) Para el carbono del metilo-UA, los parámetros de LJ fueron los mismos que los usados para el carbono del grupo carbonilo en la formamida, conservando la carga del hidrógeno sustituido para asegurar la electroneutralidad de la molécula (Tabla 3.3).

Átomo	Cargas	Parámetros iniciales		Resultados		
		Sigma <sub>L-J</sub>	Epsilon <sub>L-J</sub>	Propiedad	Exp.	Reparam.
O	-0.52830	3.00440E-01	6.150480E-01	ε	68.2	65.06
C	0.13980	3.80625E-01	3.075240E-01		Error (%)	4.32
<b>C<sub>H3</sub></b>	<b>0.17530</b>	<b>3.80625E-01</b>	<b>3.075240E-01</b>	γ (0.001N/m)	39.0	31.89
N	-0.41630	3.29875E-01	4.978960E-01		Error (%)	18.23
H	0.31475	0.00000E+00	0.000000E+00	ρ (g/l)	998.6	1009.15
H	0.31475	0.00000E+00	0.000000E+00		Error (%)	1.06

Tabla 3.3. Parámetros utilizados como punto de partida en la reparametrización de la acetamida-UA y resultados obtenidos con ellos. Se destacan los cambios hechos sobre el carbono-UA.

Los resultados obtenidos a partir de estas primeras consideraciones se muestran en la tabla 3.3. Puede observarse que, aunque existe una buena aproximación tanto para la constante dieléctrica como para la densidad (errores menores al 5%), la tensión superficial es subestimada presentando un error relativo mayor al 18%.

De acuerdo con la metodología propuesta por Salas *et al.* [1], los escalamientos se realizan sobre los parámetros intermoleculares de todos los átomos que componen a la molécula. Recordando que para la acetamida-UA se busca aplicar el concepto de transferibilidad, el proceso de reparametrización fue aplicado solamente al oxígeno y al metilo-UA. Así, las propiedades objetivo se obtuvieron escalando de manera lineal los

parámetros intermoleculares de estos dos átomos dentro de una tolerancia respecto a los valores experimentales. De esta forma, el primer paso en la reparametrización consistió en el escalamiento de sus cargas atómicas para obtener la constante dieléctrica, el segundo paso fue el cambio en  $\epsilon_{LJ}$  para obtener la tensión superficial y el último paso fue escalar a  $\sigma_{LJ}$  para determinar la densidad del sistema. Las tolerancias o errores máximos para cada propiedad se fijaron en un 8%, 5% y 1% para  $\epsilon$ ,  $\gamma$  y  $\rho$  respectivamente.

Una de las grandes ventajas de la metodología de reparametrización es el número reducido de simulaciones que se requieren para reproducir los valores experimentales de las propiedades objetivo. En trabajos anteriores [1,38], el grupo de investigación mostró que las variaciones de cada una de estas tres propiedades dependen prácticamente de uno de los parámetros intermoleculares del campo de fuerza (mencionadas anteriormente), y pueden considerarse independientes unas de las otras. Este hecho simplifica el trabajo ya que, por ejemplo, para el primer paso, es posible variar las cargas atómicas y obtener la constante dieléctrica conociendo que la variación en el valor de otras dos propiedades será pequeña. Con este hecho, solo es necesario realizar dos simulaciones (con factores de escalamiento diferentes), y dado que el valor de la propiedad objetivo varía prácticamente de forma lineal, obtener el factor óptimo que permita alcanzar el valor experimental en una tercera simulación.

Así, para este primer paso, la primera propiedad a ajustar es la constante dieléctrica mediante el escalamiento de las cargas con el fin de aumentar el momento dipolar del sistema y de esta forma aumentar el valor de la constante dieléctrica promedio. Los factores elegidos para el escalamiento fueron 1.057 y 1.114, los cuales corresponden a una variación de  $\pm 0.01$  en las cargas del O y el  $C_{H3}$ . Los resultados se muestran en la tabla 3.4.

Átomo	Original	$f(q)=1.057$	$f(q)=1.114$	Propiedad	Exp.	$f(q)=1.057$	$f(q)=1.114$
<b>O</b>	-0.52830	-0.53830	-0.54830	$\epsilon$	<b>68.2</b>	<b>66.16</b>	<b>66.70</b>
<b>C</b>	0.13980	0.13980	0.13980		Error (%)	<b>2.70</b>	<b>1.91</b>
<b><math>C_{H3}</math></b>	0.17530	0.18530	0.19530	$\gamma$ (0.001N/m)	<b>39.0</b>	<b>32.42</b>	<b>32.68</b>
<b>N</b>	-0.41630	-0.41630	-0.41630		Error (%)	<b>16.87</b>	<b>16.21</b>
<b>H</b>	0.31475	0.31475	0.31475	$\rho$ (g/l)	<b>998.6</b>	<b>1016.95</b>	<b>1024.73</b>
<b>H</b>	0.31475	0.31475	0.31475		Error (%)	<b>1.84</b>	<b>2.62</b>
<b>M. Dipolar (D)</b>	5.63	5.71	5.79				

Tabla 3.4. Resultados obtenidos por el escalamiento en las cargas de los átomos O y  $C_{H3}$ . Los factores usados aseguran el aumento en el momento dipolar del sistema lo que se refleja en el aumento de la constante dieléctrica del sistema. Los errores relativos en ambos casos entran dentro de la tolerancia marcada, siendo el factor  $f(q)=1.114$  el que mejor se acerca al resultado experimental.

En esta tabla puede observarse el efecto que tiene el aumento en las cargas sobre las propiedades objetivo: a medida que las cargas aumentan, los valores de las propiedades tienden a incrementarse. Si bien el cambio es pequeño para las tres propiedades, debido a que el escalamiento es solo parcial, es de esperarse que el cambio más notable se dé en la constante dieléctrica (lo que puede verse más adelante en la reparametrización de las demás moléculas). El factor óptimo para las cargas fue  $f(q) = 1.114$  dado que los resultados obtenidos con éste se acercan más al valor experimental de la constante dieléctrica. La figura 3.1 muestra de forma esquemática el proceso de reparametrización, en este caso, sobre el efecto del escalamiento en las cargas. En ésta, se muestran las propiedades objetivo normalizadas con los valores experimentales de cada una de ellas contra el porcentaje de cambio en las cargas respecto a las originales, esto con el fin de facilitar la comparación en los diferentes pasos de la metodología. Los parámetros intermoleculares del campo de fuerza están dados como cambios relativos porcentuales (RPC, *relative percent changes*),

$$RPC = \left( \frac{x}{x_0} - 1 \right) * 100\% \quad 3.1$$

dónde,  $x$  y  $x_0$  representan a estos parámetros ( $q$ ,  $\gamma$ ,  $\rho$ ), modificados y originales respectivamente.

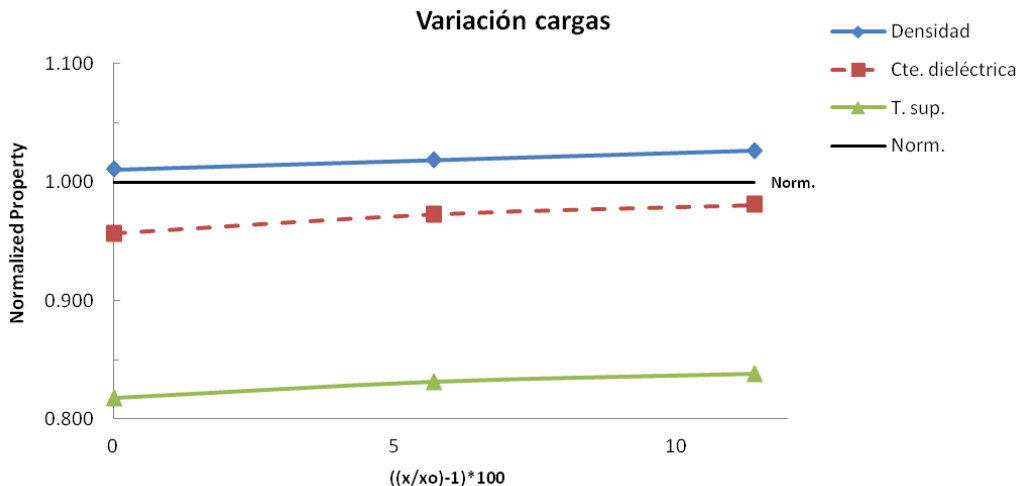


Fig. 3.1. Representación esquemática de la obtención de las cargas óptimas para la acetamida. Los valores en el diagrama están normalizados con el resultado experimental (línea negra). La línea punteada representa a la constante dieléctrica (propiedad objetivo en las cargas, en rojo), y muestra la mejora de acuerdo a la variación en las cargas. El eje x mide la diferencia porcentual entre los parámetros intermoleculares originales y los modificados.

En esta figura puede observarse que al modificarse las cargas un 11.4% más que las cargas originales, tanto la constante dieléctrica como la tensión superficial mejoran

respecto a los valores experimentales, aunque la tensión aún se encuentra muy alejada (alrededor del 18%), mientras que el error en la densidad aumenta.

Los siguientes pasos serán modificar tanto a  $\epsilon_{LJ}$ , como  $\sigma_{LJ}$ , para completar la reparametrización de la acetamida-UA, la figura 3.2 muestra la metodología completa del proceso. En la figura 3.2(b) se puede observar el esquema al modificar la  $\epsilon_{LJ}$ , manteniendo a las nuevas cargas y a  $\sigma_{LJ}$  constantes. Los factores usados fueron  $f(\epsilon_{LJ}) = 1.2$  y  $1.4$ . Este paso muestra claramente cómo la tensión superficial depende en gran medida del parámetro  $\epsilon_{LJ}$ , ya que un cambio en un 40% de éste modifica hasta un 23% el valor de la tensión superficial. No ocurriendo lo mismo para la constante dieléctrica ni con la densidad, ya que, mientras que para la primera representa un cambio sólo del 5% en su valor, para la segunda es apenas del 1%.

En la misma figura puede observarse que el factor de 1.2 en  $\epsilon_{LJ}$  es el que mejor aproxima los valores de las propiedades a los valores experimentales, incluso la constante dieléctrica cae en el valor experimental, sin embargo se escogió al factor de 1.4 como el óptimo debido a que, al estar sobrevalorada la densidad (casi un 4% siendo la tolerancia del 1%), es necesario ajustarla mediante el escalamiento de  $\sigma_{LJ}$ , por lo que se espera que las otras dos propiedades cambien debido a esto. El cambio del ajuste sobre  $\sigma_{LJ}$ , puede observarse en la figura 3.2 (c).

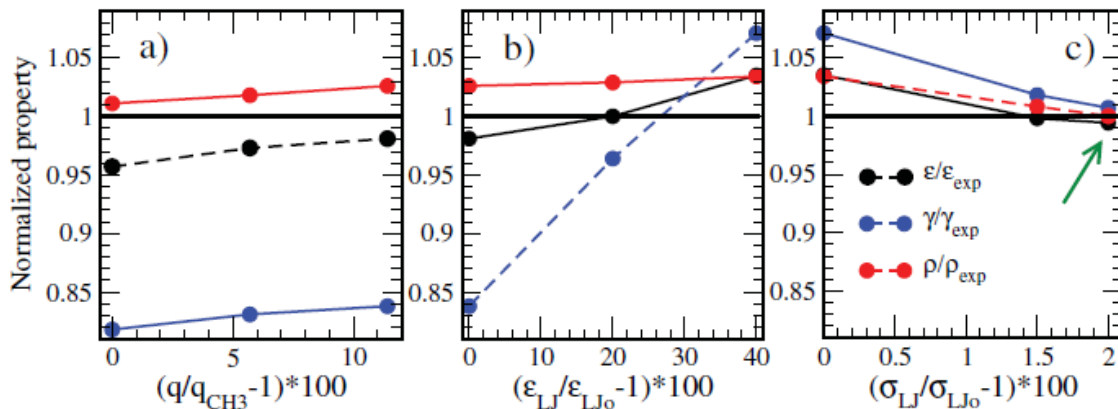


Fig. 3.2. Procedimiento sistemático para obtener los nuevos parámetros de la acetamida a partir de datos transferibles de la formamida. Se muestran los cambios realizados a los átomos O y CH<sub>3</sub> en los valores de a) cargas, b)  $\epsilon_{LJ}$  y c)  $\sigma_{LJ}$ . El subíndice 0 denota los valores de los parámetros iniciales. Las líneas discontinuas son usadas para identificar fácilmente a las propiedades objetivo modificadas en cada etapa. Las propiedades fueron calculadas a 358.15 K. Los valores experimentales son  $\epsilon = 68.2$ ,  $\gamma = 39.0$  mN/m y  $\rho = 998.6$  Kg/m<sup>3</sup>. La flecha muestra los resultados finales.

Para este último paso, los factores escogidos fueron  $f(\sigma_{LJ}) = 1.015$  y  $1.02$ , dejando ahora constantes a las nuevas cargas y las nuevas  $\epsilon_{LJ}$ . Los valores óptimos fueron

obtenidos cuando el cambio en  $\sigma_{LJ}$  fue del 2% ( $f(\sigma_{LJ}) = 1.02$ ). La flecha en la figura muestra los resultados finales. En la tabla 3.5 se muestran los resultados finales obtenidos a partir de la metodología de reparametrización. Las propiedades objetivo obtenidas a partir de estos nuevos parámetros presentan errores dentro de las tolerancias marcadas. Los parámetros intermoleculares originales y los óptimos se presentan en la tabla 3.6.

RESULTADOS				
Propiedad	OPLS (Original)			Reparametrización
	Exp.	Átomo unido	Todos los átomos	Átomo unido
$\epsilon$	68.2	34.1	34.5	67.6
	Error	50.0	49.4	0.9
$\gamma$ (0.001N/m)	39.0	39.1	37.3	39.3
	Error	0.2	4.5	0.8
$\rho$ (g/l)	998.6	987.2	1016.7	998.9
	Error	1.1	1.8	0.0
M.Dipolar (D)		4.5	4.1	5.8

Tabla 3.5. Resultados finales obtenidos en las simulaciones a 358.15K. Para la aproximación AA, los parámetros usados fueron los reportados por Coleman *et al.* [8] y para el modelo OPLS/UA se tomaron los de Pérez de la Luz *et al.* [38]. Los cálculos en fase líquida fueron realizados a 1 bar y un  $R_c = 0.11$ nm. Las simulaciones para la interfase líquido-vapor para obtener la tensión superficial se realizaron con un  $R_c = 0.25$  nm.

Parámetros originales para la acetamida OPLS/AA [8]			
Átomo	q (e)	$\sigma_{L-J}$ (nm)	$\epsilon_{L-J}$ (kJ/mol)
O	-0.50	0.296	0.879
C	0.50	0.375	0.439
CH	-0.18	0.35	0.276
HC	0.06	0.25	0.126
N	-0.76	0.325	0.711
HN	0.38	0.00	0.00

Nuevos parámetros acetamida OPLS/UA			
Átomo	q (e)	$\sigma_{L-J}$ (nm)	$\epsilon_{L-J}$ (kJ/mol)
O	-0.52830	0.306449	0.861067
C	0.13980	0.380625	0.307524
CH <sub>3</sub>	0.19530	0.388238	0.430534
N	-0.41630	0.329875	0.497896
H	0.31475	0.00	0.00

Tabla 3.6. Parámetros intermoleculares para los modelos OPLS/AA [8] y los nuevos OPLS/UA obtenidos usando la metodología de Salas *et al.* [1]. Los parámetros intramoleculares para el modelo UA fueron tomados de la tabla 2.2, excepto la distancia C-CH<sub>3</sub>, el cuál fue de 0.15142 nm obtenida por medio de la optimización estructural mediante cálculos DFT.

Una vez obtenidos los parámetros optimizados, el siguiente paso es determinar si éstos son capaces de reproducir propiedades del sistema bajo distintas condiciones fisicoquímicas. Se muestran los resultados obtenidos variando la temperatura con la

acetamida como componente puro y se probaron dos mezclas: Acetamida-Formamida y Acetamida-Agua.

### 3.1.1.1 Efecto de la temperatura

Experimentalmente, el efecto que tiene la temperatura en la acetamida como compuesto puro, ha sido medido a través de la obtención de propiedades fisicoquímicas entre las que se encuentran la constante dieléctrica [39] y la tensión superficial [153]. En la figura 3.3 se comparan los resultados obtenidos en las simulaciones realizadas en el intervalo entre 358.15 K a 393.15 K con las encontradas experimentalmente. Puede observarse que los resultados están en buen acuerdo en ambos casos con los datos experimentales. La comparación se extiende a los reportados por Coleman et al. [8], usando el campo de fuerzas OPLS/AA. Los nuevos parámetros mejoran ambas propiedades en todo el intervalo.

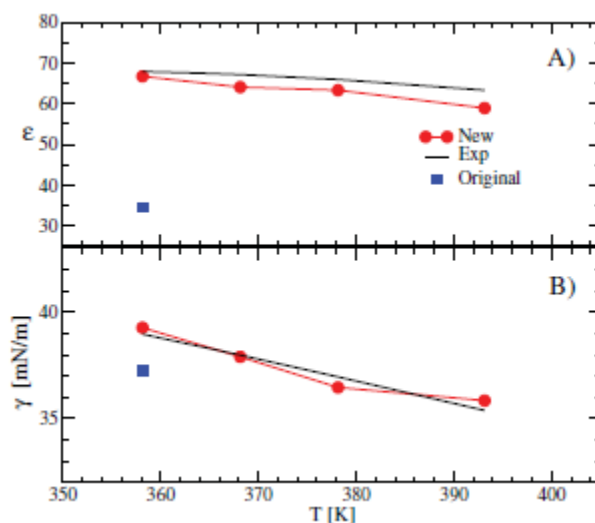


Fig. 3.3. Propiedades termodinámicas de la acetamida en función de la temperatura. (a) Constante Dieléctrica. (b) Tensión superficial. Los valores experimentales se muestran con la línea negra continua. Los resultados obtenidos con los nuevos parámetros se muestran en círculos rojos mientras que los obtenidos usando los parámetros originales OPLS/AA se muestran en cuadros azules.

### 3.1.1.2 Mezclas

#### Acetamida – Formamida

Una importante prueba en el desarrollo de campos de fuerza que son diseñados para compuestos puros, es ver cómo se comportan en mezclas. Para la acetamida, existen datos experimentales de su comportamiento como soluto en mezclas con solventes

polares. En el caso de la mezcla acetamida-formamida, los datos experimentales encontrados se realizaron a 298.15 K [154], temperatura a la cual la acetamida es sólida. Esta mezcla es especialmente interesante debido a que el proceso de reparametrización de la acetamida está basado en el campo de fuerza optimizado de la formamida a esa temperatura. En la figura 3.4 se muestra la comparación entre los resultados obtenidos en las simulaciones respecto a los datos experimentales. Las simulaciones se realizaron a diferentes concentraciones molares de la acetamida a 298.15 K y un bar de presión. La figura 3.4(a) muestra los datos obtenidos para la constante dieléctrica mientras que la 3.4(b) lo hace para la densidad de la mezcla. Ambas propiedades están en excelente acuerdo con los datos experimentales a las concentraciones en que fueron calculadas.

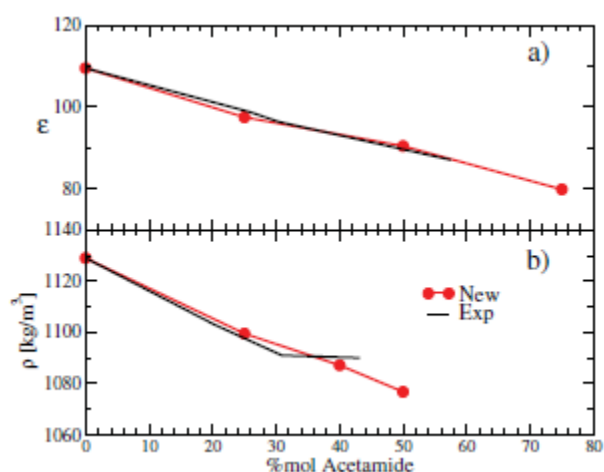


Fig. 3.4. Resultados para la  $\epsilon$  y  $\rho$  en función de la concentración de acetamida en la mezcla acetamida-formamida. Las simulaciones se realizaron a 298.15K y se muestran con la línea roja. Los resultados experimentales se muestran como una línea negra continua [154].

### Acetamida – Agua

Para realizar las simulaciones de esta mezcla, se utilizó el modelo de agua del campo de fuerza TIP4P/ε [10], el cual fue parametrizado para reproducir la constante dieléctrica del agua y la temperatura de máxima densidad. Los resultados obtenidos a 298.15 K para la densidad líquida de la mezcla a diferentes concentraciones en mol de acetamida se muestran en la figura 3.5. Como se mencionó anteriormente, la acetamida a 298.15K y un bar de presión es sólida y tiene una densidad de 1159 kg/m<sup>3</sup>. Ambos modelos, OPLS/AA y el optimizado, predicen correctamente el incremento de la densidad a medida que aumenta la concentración de acetamida. Sin embargo, el primero falla al sobreestimar las densidades, mientras que los resultados obtenidos

usando los nuevos parámetros presentan un excelente acuerdo con los datos experimentales en todas las concentraciones.

Para el caso de la constante dieléctrica en la mezcla, los datos experimentales exhiben un comportamiento muy particular en esta propiedad. Si se toma el agua como solvente y a la acetamida como el soluto, el aumento de acetamida en la mezcla provoca un máximo en la constante dieléctrica alrededor de 35% en mol de acetamida.

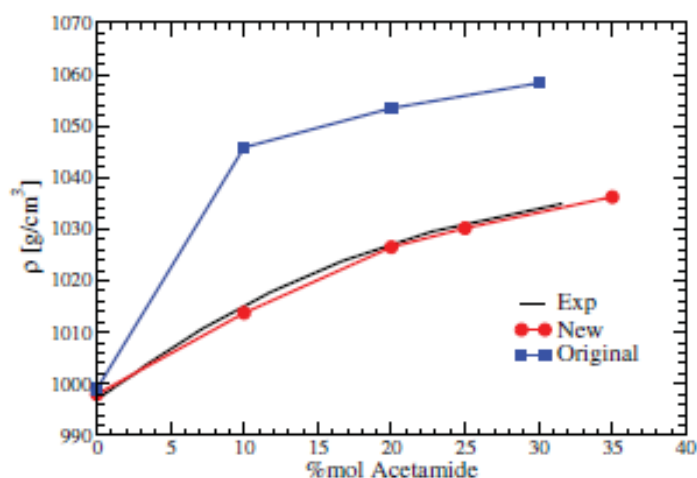


Fig. 3.5. Densidad de la mezcla líquida acetamida-agua en función de la concentración en mol de acetamida a 298.15K. Los resultados obtenidos con los nuevos parámetros son mostrados como círculos rojos mientras que los obtenidos con los parámetros de OPLS/AA reportados por Coleman et al. [8] son mostrados con cuadros azules. La línea negra continua son los resultados experimentales [37].

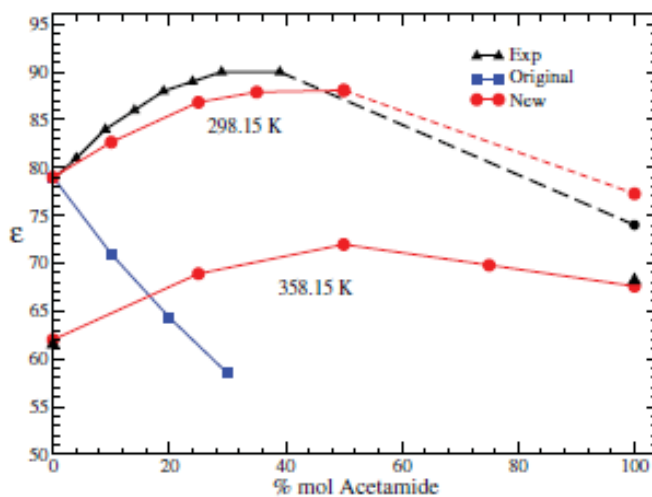


Fig. 3.6. Constante dieléctrica en función de la concentración en mol de la acetamida para la mezcla acetamida agua a dos temperaturas y un bar [34].



## 3.2 Nitroalcanos

Para esta familia de moléculas se realizaron dos tipos de reparametrizaciones, todas ellas siguiendo la metodología de Salas *et al.* [1]. La primera consistió en el método tradicional, a partir de las cargas obtenidas por el método cuántico (diferentes todas para cada átomo), éstas se escalan y se sigue la metodología de Salas. La segunda reparametrización se realiza buscando tipos de átomos que puedan ser transferidos entre moléculas para esta familia y reescalando los parámetros sólo de aquellos átomos que no son transferibles. Es importante aclarar que el método usado en la obtención de cargas en esta familia de moléculas fue el análisis de población de Merz-Kollman con efecto solvente.

### 3.2.1 Nitrometano

Las simulaciones fueron realizadas a 298.15 K y 1 bar de presión. Para la fase líquida se usaron sistemas de 500 moléculas con un radio de corte (Rc) de 1.1 nm, el tamaño de paso fue de 1 fs y el tiempo de integración fue de por lo menos 80 ns. Para las simulaciones líquido-vapor los sistemas consistieron de 2744 moléculas y un Rc = 2.5 nm, el tamaño de la celda de simulación fue  $L_x = L_y = 5\text{nm}$  y  $L_z = 3L_x$ .

Las simulaciones de la primera reparametrización arrojaron los siguientes resultados:

Propiedad	Exp.	OPLS	1ra. Reparam.
$\epsilon$	37	26	39.1
	Error <sub>r</sub> (%)	29.73	5.73
$\gamma$ (0.001N/m)	37	29	38.259
	Error <sub>r</sub> (%)	21.62	3.40
$\rho$ (g/l)	1130.4	1103.4	1140.2
	Error <sub>r</sub> (%)	2.39	0.87

Tabla 3.7. Propiedades objetivo del nitrometano [39,153]. Los resultados en esta reparametrización se obtuvieron considerando a cada átomo con cargas particulares obtenidas en los cálculos cuánticos.

Puede observarse de la tabla anterior, que las propiedades objetivo se mejoran considerablemente siendo el error más alto para la constante dieléctrica (5.7%). Los factores utilizados para esa primera reparametrización fueron  $f(q_i) = 0.963$  y  $f(\epsilon_{LJ}) = 0.80$ . Para el nitrometano no hubo necesidad de modificar el parámetro  $\sigma_{LJ}$ . Tanto los parámetros OPLS/AA como los obtenidos en esta primera reparametrización se muestran en la Tabla 3.8.

<b>Parámetros para el nitrometano OPLS/AA</b>			
<b>Átomo</b>	$q_i$	$\sigma_{LJ}$ (nm)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)
<b>C</b>	0.020	3.50000E-01	2.76144E-01
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	6.27600E-02
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	6.27600E-02
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	6.27600E-02
<b>N</b>	0.540	3.25000E-01	5.02080E-01
<b>O</b>	-0.370	2.96000E-01	7.11280E-01
<b>O</b>	-0.370	2.96000E-01	7.11280E-01

a)

<b>Parámetros finales para la 1era. Reparametrización</b>			
<b>Átomo</b>	$q_i$	$\sigma_{LJ}$ (nm)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)
<b>C</b>	-0.400589	3.50000E-01	2.098694E-01
<b>H</b>	0.180082	2.50000E-01	4.769760E-02
<b>H</b>	0.194880	2.50000E-01	4.769760E-02
<b>H</b>	0.181915	2.50000E-01	4.769760E-02
<b>N</b>	0.862063	3.25000E-01	3.815808E-01
<b>O</b>	-0.508503	2.96000E-01	5.405728E-01
<b>O</b>	-0.509847	2.96000E-01	5.405728E-01

b)

Tabla 3.8. Parámetros usados en el cálculo de las propiedades objetivo para el nitrometano. a) OPLS/AA y b) nuevos, primera reparametrización. El parámetro  $\sigma_{LJ}$  no se modificó para esta molécula.

Para la segunda reparametrización, al ser el nitrometano la molécula más pequeña de la familia de los nitroalcanos, los primeros parámetros a transferir se obtendrán a partir de ésta. Para obtenerlos, lo primero que se realizó fue un promedio de las cargas para aquellos átomos que tiene igual función química, en este caso, los hidrógenos del grupo metilo y los oxígenos del grupo nitro, éstas cargas se usarán para los demás nitroalcanos junto con la carga del nitrógeno (figura 3.7). Identificando de esta manera a los átomos a transferir y para asegurar tener los mismos tipos de átomo durante las simulaciones, se utilizaron los mismos parámetros  $\sigma_{LJ}$  y  $\epsilon_{LJ}$  de los átomos transferidos. Por último, se procede a aplicar la metodología de reescalamiento. Los resultados y los valores finales de los parámetros obtenidos se muestran en la Tabla 3.9.

Los errores obtenidos para esta segunda reparametrización son muy pequeños, siendo el error más alto el obtenido en el cálculo de la tensión superficial (0.2%). En contraparte, el error más grande obtenido con los parámetros OPLS/AA es para la constante dieléctrica el cual es cercano al 30%.

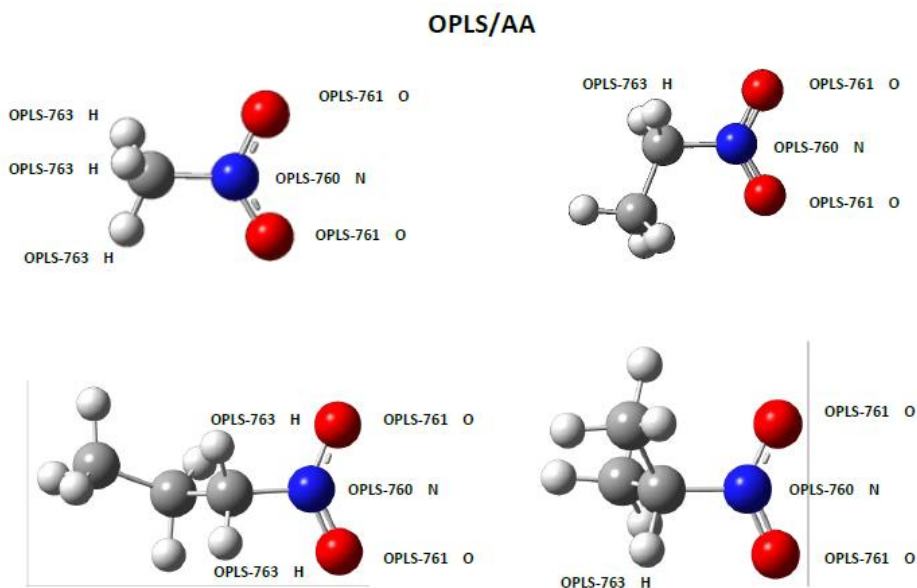


Fig. 3.7. Átomos transferibles en los nitroalcanos usados en este trabajo.

Propiedad	Exp.	OPLS	2da. Reparam.
$\epsilon$	37	26	37.06
	Error <sub>r</sub> (%)	29.73	0.17
$\gamma$ (0.001N/m)	37	29	36.93
	Error <sub>r</sub> (%)	21.62	0.20
$\rho$ (g/l)	1130.4	1103.4	1130.98
	Error <sub>r</sub> (%)	2.39	0.05

**Parámetros transferibles 2da. Reparametrización**

Átomo	$q_i$	$\sigma_{ij}$ (nm)	$\epsilon_{ij}$ (kJ/mol)
<b>C</b>	-0.385767	3.500000E-01	2.209152E-01
<b>H</b>	0.178757	2.500000E-01	5.020800E-02
<b>H</b>	0.178757	2.500000E-01	5.020800E-02
<b>H</b>	0.178757	2.500000E-01	5.020800E-02
<b>N</b>	0.830168	3.250000E-01	4.016640E-01
<b>O</b>	-0.490336	2.960000E-01	5.690240E-01
<b>O</b>	-0.490336	2.960000E-01	5.690240E-01

Tabla 3.9. Resultados y parámetros finales para en nitrometano con átomos del mismo tipo. El objetivo de esta segunda reparametrización es buscar aquellos parámetros que puedan transferirse a moléculas más grandes. Los resultados obtenidos muestran un buen acuerdo con los datos experimentales.

Los errores obtenidos para esta segunda reparametrización son muy pequeños, siendo el error más alto el obtenido en el cálculo de la tensión superficial (0.2%). En

contraparte, el error más grande obtenido con los parámetros OPLS/AA es para la constante dieléctrica el cual es cercano al 30%.

### Efecto de la temperatura

Al igual que para la acetamida UA, una forma de validar los nuevos parámetros obtenidos es realizando cambios en las condiciones de simulación del sistema. Para el cambio de temperatura, la figura 3.7 muestra los resultados obtenidos teniendo en cuenta solo los parámetros obtenidos en la segunda reparametrización.

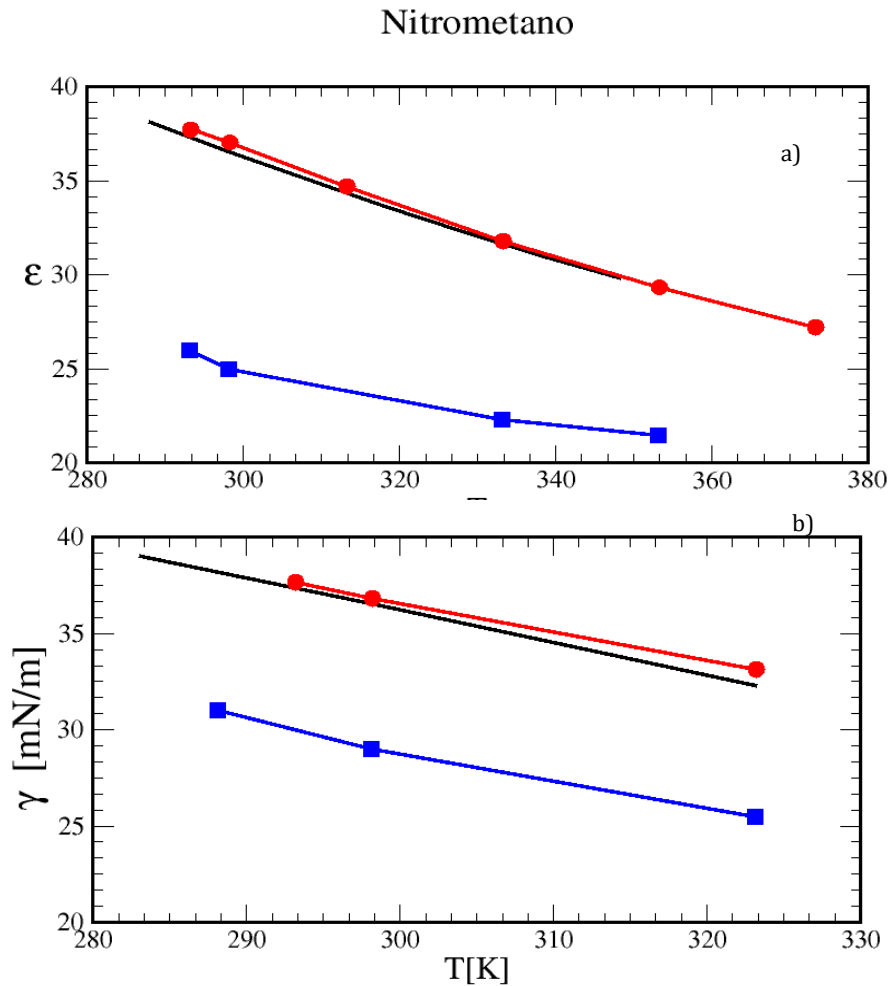


Fig. 3.7. Efecto de la temperatura en las propiedades del nitrometano como compuesto puro: a) constante dieléctrica, b) tensión superficial. Se comparan sólo los valores obtenidos en la segunda reparametrización (en rojo) y los obtenidos en simulaciones con los parámetros de OPLS (azul), los datos experimentales se muestran en la línea continua (negro) [39,153].

De la figura puede observarse que nuestros resultados están en buen acuerdo con los resultados experimentales [39,153]. Para la constante dieléctrica, prácticamente las

líneas se traslapan en el rango de temperaturas estudiado (293.15-373.15K), siendo el error relativo más grande el correspondiente a la temperatura de 293.15K (1.2%). En cambio, los resultados obtenidos con el campo de fuerza OPLS/AA muestra errores de hasta el 35% respecto a los datos experimentales. En el caso de la tensión superficial, los resultados también se aproximan de buena manera a los experimentales siendo a altas temperaturas en donde se obtiene el error más alto (2.5%), para OPLS/AA el error para la temperatura de 298.15 K es del 20.4%.

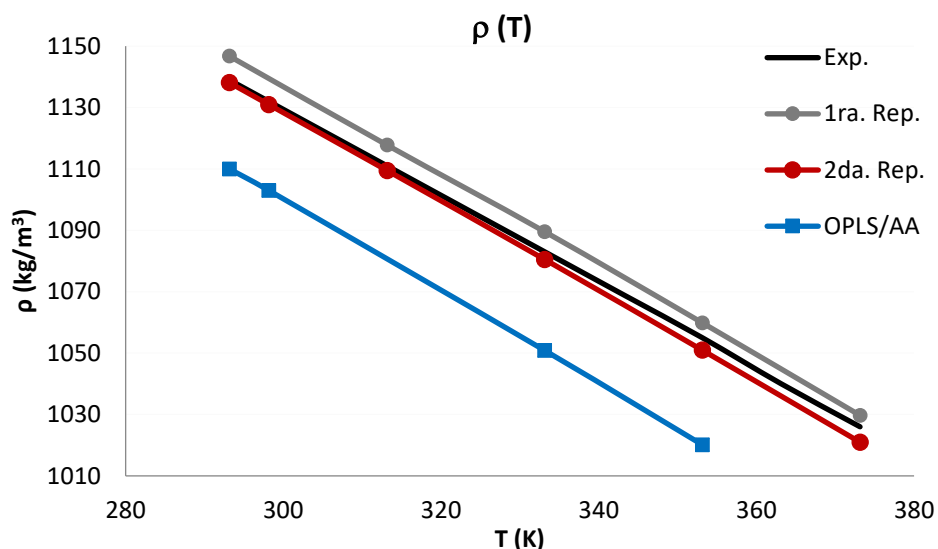


Fig. 3.8. Efecto de la temperatura sobre la densidad del sistema. Los resultados de la primera reparametrización se muestran con la línea de color gris, los de la segunda reparametrización en rojo y los obtenidos con el campo OPLS/AA en azul. La línea negra corresponde a los datos experimentales [39].

En el caso de la densidad (figura 3.8), se obtuvieron resultados tanto para la primera reparametrización como para la segunda. Puede observarse que ambas reparametrizaciones se acercan mucho a los resultados experimentales [39], siendo la reparametrización con tipos de átomos iguales la que mejor resultados muestra. El error máximo obtenido para la primera reparametrización se encuentra a la temperatura de 293.15K (0.68%), mientras que la reparametrización con tipos de átomos iguales presenta un error máximo a la temperatura de 373.15K (0.49%). Para OPLS/AA el error máximo se encuentra a la temperatura de 253.15K siendo del 3.3%.

### Mezcla Nitrometano - Agua

Para esta mezcla se encontraron datos experimentales sólo de la tensión superficial en función de la concentración mol de nitrometano en la mezcla [153]. En la figura 3.9 se muestran los resultados obtenidos:

## Nitrometano-Aeps

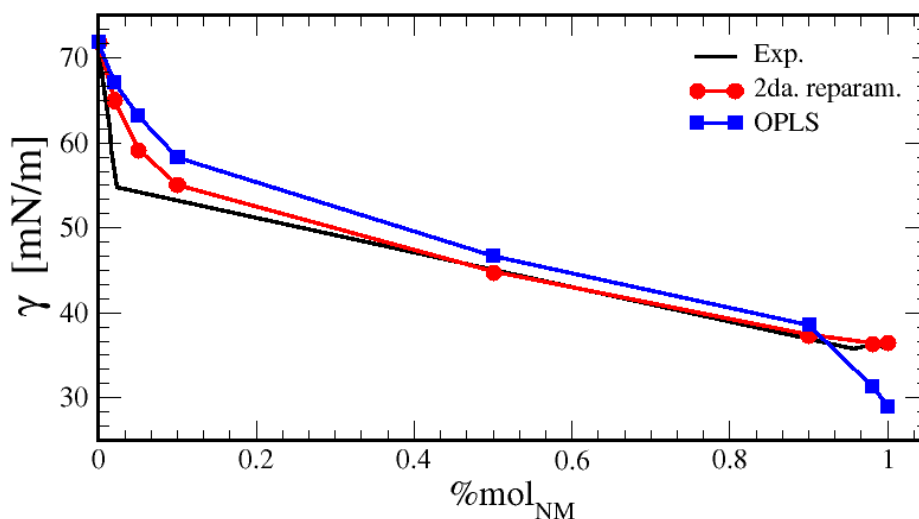


Fig. 3.9. Tensión superficial para la mezcla Nitrometano-Agua en función de la concentración molar presente en la mezcla. Las simulaciones se realizaron a una temperatura de 298.15K y 1 bar de presión. La línea roja muestra los datos encontrados en la reparametrización con tipos de átomos iguales en los hidrógenos del grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) y en los oxígenos del grupo nitro (-NO<sub>2</sub>). Los datos obtenidos con el campo de fuerza OPLS se presentan en azul mientras que la de los datos experimentales está en negro [153].

Se sabe que, para esta mezcla, el nitrometano no es tan soluble en agua lo que podría explicar el comportamiento de la tensión superficial a concentraciones bajas de nitrometano, es decir, el nitrometano tiende a comportarse como un surfactante. La curva experimental exhibe una pendiente muy prolongada a concentraciones de nitrometano menores al 3%. En la figura 3.9 se muestran los resultados obtenidos solo con los parámetros de la segunda reparametrización y se comparan con los obtenidos a partir de los parámetros de OPLS/AA. En la figura se observa que los nuevos parámetros reproducen mejor este comportamiento a bajas concentraciones de nitrometano en comparación de los obtenidos con OPLS/AA, mientras que a altas concentraciones prácticamente son iguales a los de la curva experimental.

### 3.2.2 Nitroetano

Las simulaciones fueron realizadas a 298.15 K y 1 bar de presión. Para la fase líquida se usaron sistemas de 500 moléculas con un radio de corte (Rc) de 1.1 nm, el tamaño de paso fue de 1 fs y el tiempo de integración fue de por lo menos 60 ns. Para las simulaciones líquido-vapor los sistemas consistieron de 1728 moléculas y un Rc = 2.5 nm, el tamaño de la celda de simulación fue  $L_x = L_y = 5\text{nm}$  y  $L_z = 3L_x$ .

Para esta molécula se realizaron también dos tipos de reparametrizaciones, la primera, al igual que con el nitrometano, con cargas independientes para cada átomo, obtenidas por el cálculo cuántico. Para la segunda reparametrización, se buscó transferir la mayor cantidad de parámetros obtenidos en la optimización del nitrometano además de buscar tipos de átomos iguales para aquellos no transferibles. Los resultados de la primera reparametrización se muestran en la tabla 3.10 junto con los parámetros usados en las simulaciones tanto para el campo de fuerza OPLS/AA como los de la primera reparametrización.

<b>Propiedad</b>	<i>Exp.</i>	<i>OPLS</i>	<i>1ra. Repararam.</i>
$\epsilon$	28	19	27.8
	<b>Error<sub>r</sub> (%)</b>	<b>32.14</b>	<b>0.71</b>
$\gamma$ (0.001N/m)	32	26	31.1
	<b>Error<sub>r</sub> (%)</b>	<b>18.75</b>	<b>2.81</b>
$\rho$ (g/l)	1044.1	1032.6	1046.1
	<b>Error<sub>r</sub> (%)</b>	<b>1.10</b>	<b>0.19</b>

**Parámetros para el nitroetano OPLS/AA**

<b>Átomo</b>	$q_i$	$\sigma_{LJ}$ (nm)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)
<b>C</b>	-0.180	3.50000E-01	2.76144E-01
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	1.25520E-01
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	1.25520E-01
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	1.25520E-01
<b>C</b>	0.080	3.50000E-01	2.76144E-01
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	6.27600E-02
<b>H</b>	0.060	2.50000E-01	6.27600E-02
<b>N</b>	0.540	3.25000E-01	5.02080E-01
<b>O</b>	-0.370	2.96000E-01	7.11280E-01
<b>O</b>	-0.370	2.96000E-01	7.11280E-01

**Nuevos parámetros 1era. Repararametrización**

<b>Átomo</b>	$q_i$	$\sigma_{LJ}$ (nm)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)
<b>C</b>	-0.275235	3.50000E-01	2.209152E-01
<b>H</b>	0.112693	2.50000E-01	1.004160E-01
<b>H</b>	0.084646	2.50000E-01	1.004160E-01
<b>H</b>	0.086160	2.50000E-01	1.004160E-01
<b>C</b>	0.082121	3.50000E-01	2.209152E-01
<b>H</b>	0.063777	2.50000E-01	5.020800E-02
<b>H</b>	0.070571	2.50000E-01	5.020800E-02
<b>N</b>	0.804644	3.25000E-01	4.016640E-01
<b>O</b>	-0.491117	2.96000E-01	5.690240E-01
<b>O</b>	-0.538260	2.96000E-01	5.690240E-01

Tabla 3.10. Resultados obtenidos a partir de los parámetros obtenidos en la primera reparametrización, es decir, cargas independientes para cada átomo, Las simulaciones se realizaron a 298.15K y 1 bar de presión. Se muestran también los parámetros usados con el campo de fuerzas OPLS/AA y los parámetros finales para esta reparametrización.

Los resultados obtenidos para esta parametrización están en buen acuerdo con los datos experimentales [39,153], el error máximo observado se encuentra en el cálculo de la tensión superficial y aunque no es tan grande (menor a una unidad), el valor de la propiedad requiere resultados cada vez más precisos para que los resultados entren dentro de las tolerancias planteadas al principio.

### Parámetros transferibles

En esta reparametrización, los tipos de átomos que fueron transferidos a partir de los obtenidos para el nitrometano se muestran en la figura 3.10. El criterio utilizado para definir la transferibilidad de estos átomos es que el ambiente químico no cambiaba entre ambas moléculas. En cambio, el carbono unido al nitrógeno y el metilo terminal se trataron como átomos nuevos y el escalamiento para la obtención de las propiedades objetivo, se realizaron sobre éstos.

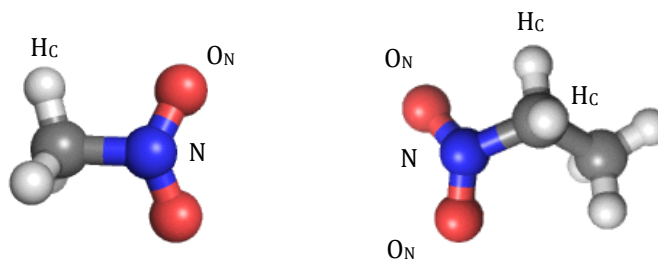


Fig. 3.10. Átomos transferidos al nitroetano a partir del nitrometano. Se considera que el grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) y los H's del carbono unido al nitrógeno mantienen el mismo ambiente químico por lo que tanto cargas como parámetros de Lennard-Jones son transferidos.

La tabla 3.11 muestra los resultados obtenidos transfiriendo tipos de átomos al nitroetano. Estos resultados muestran que transferir parámetros entre moléculas pertenecientes a la misma familia resultan ser una excelente opción en la construcción de campos de fuerza. El error más alto encontrado en referencia a los resultados experimentales [39] es en la constante dieléctrica (1.61%), como se ha mencionado antes, esto se debe a que, al no ser tan grande, la precisión de los resultados empieza a ser muy importante.

Propiedad	Exp.	OPLS	2da. Reparam.
$\epsilon$	28	19	27.6
	Error <sub>r</sub> (%)	32.14	1.61
$\gamma$ (0.001N/m)	32	26	31.9
	Error <sub>r</sub> (%)	18.75	0.47
$\rho$ (g/l)	1044.1	1032.6	1046.2
	Error <sub>r</sub> (%)	1.10	0.20



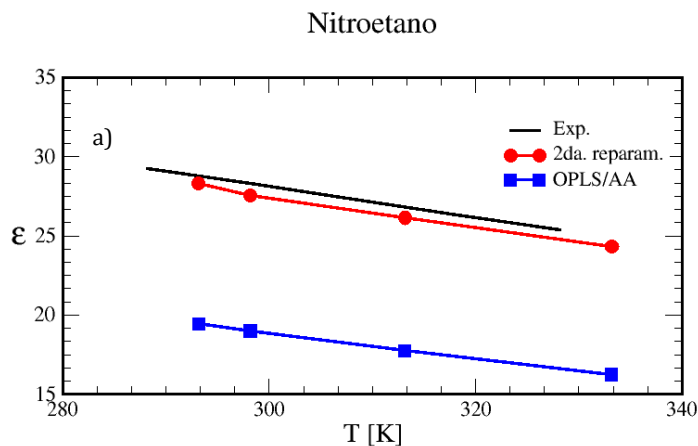
Parámetros transferibles Zera. Reparametrización			
Átomo	$q_i$	$\sigma_{ij}$ (nm)	$\epsilon_{ij}$ (kJ/mol)
C	-0.245255	3.50000E-01	2.209152E-01
H	0.094500	2.44000E-01	1.255200E-01
H	0.094500	2.44000E-01	1.255200E-01
H	0.094500	2.44000E-01	1.255200E-01
C	-0.245255	3.50000E-01	2.209152E-01
H	0.178757	2.50000E-01	5.020800E-02
H	0.178757	2.50000E-01	5.020800E-02
N	0.830168	3.25000E-01	4.016640E-01
O	-0.490336	2.96000E-01	5.690240E-01
O	-0.490336	2.96000E-01	5.690240E-01

Tabla 3.11. Resultados obtenidos usando transferibilidad en los tipos de átomos a 298.15 K y 1 bar de presión. En el caso de los hidrógenos no transferidos, las cargas se promediaron y para los dos carbonos, tanto cargas como parámetros de L-J se mantuvieron iguales en las simulaciones [39,153].

### Efecto de la temperatura

La figura 3.11 muestra los resultados obtenidos del efecto de la temperatura sobre las propiedades de constante dieléctrica y tensión superficial para el nitroetano como componente puro contemplando sólo los parámetros obtenidos por transferibilidad de tipos de átomos. En el caso de la constante dieléctrica se observa que, aunque subestimada, los nuevos parámetros se acercan mucho a los resultados experimentales [39] en el rango de temperaturas calculado (293 – 333 K), presentando el error más grande a 298.15 K (2.6 %). Para el campo de fuerza OPLS/AA el error más grande se presenta a la temperatura de 333.15 K, siendo éste de 34.7 %.

Para la tensión superficial, los nuevos parámetros obtenidos presentan un buen acuerdo con los datos experimentales en todo el rango estudiado [153], sin embargo, OPLS/AA presenta una sobreestimación en el rango estudiado.



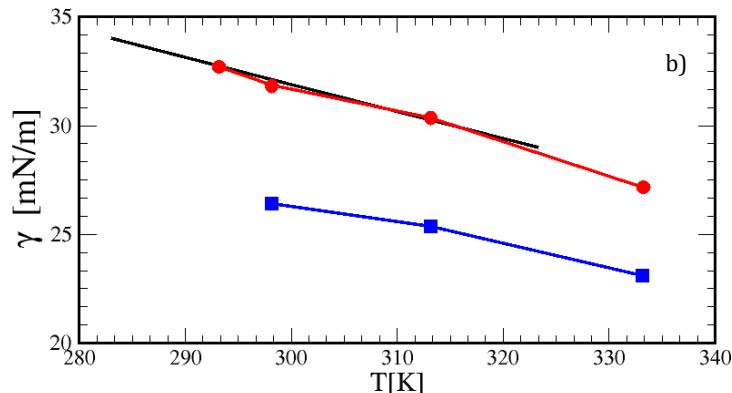


Fig. 3.11. Efecto de la temperatura para el nitroetano como compuesto puro para las propiedades a) constante dieléctrica y b) tensión superficial. Se comparan sólo los valores obtenidos para la reparametrización de parámetros transferibles (en rojo) y los obtenidos en simulaciones con los parámetros de OPLS (azul). Los datos experimentales se muestran en la línea continua (negro) [39,153].

### 3.2.3 1-nitropropano

Para esta molécula se realizó solo la reparametrización de átomos independientes, en el cual las cargas utilizadas son las obtenidas en los cálculos cuánticos, la figura 3.12 muestra el efecto de la temperatura a la constante dieléctrica. La tabla 3.12 muestra los resultados obtenidos en esta reparametrización. Puede observarse que el error más alto comparado con los datos experimentales [39,153] se produce en el cálculo de la constante dieléctrica el cuál es del 4.58 %, sin embargo, usando los parámetros de OPLS/AA éste se eleva a un 50 % .

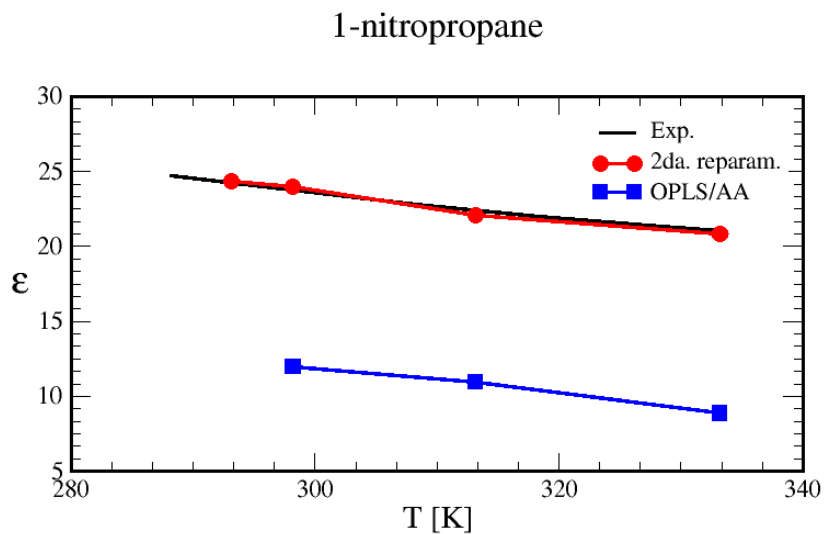


Fig. 3.12. Efecto de la temperatura para el 1-nitropropano como compuesto puro para la constante dieléctrica [39].

Propiedad	Exp.	OPLS	1ra. Reparam.
$\epsilon$	24	12	22.9
	Error <sub>r</sub> (%)	50.00	4.58
$\gamma$ (0.001N/m)	30	24	29.2
	Error <sub>r</sub> (%)	20.00	2.70
$\rho$ (g/l)	995.4	989.7	998.6
	Error <sub>r</sub> (%)	0.57	0.32

Parámetros para el 1-nitropropano OPLS/AA				Nuevos parámetros 1era. Reparametrización			
Átomo	$q_i$	$\sigma_{ij}$ (nm)	$\epsilon_{ij}$ (kJ/mol)	Átomo	$q_i$	$\sigma_{ij}$ (nm)	$\epsilon_{ij}$ (kJ/mol)
C	-0.180	3.5000E-01	2.76144E-01	C	-0.4480289	3.5000E-01	2.153923E-01
H	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	H	0.1225158	2.5000E-01	9.790560E-02
H	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	H	0.1237247	2.5000E-01	9.790560E-02
H	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	H	0.116402	2.5000E-01	9.790560E-02
C	-0.120	3.5000E-01	2.76144E-01	C	0.2852542	3.5000E-01	2.153923E-01
H	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	H	0.0035211	2.5000E-01	9.790560E-02
H	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	H	-0.0149567	2.5000E-01	9.790560E-02
C	0.080	3.5000E-01	2.76144E-01	C	-0.2345475	3.5000E-01	2.153923E-01
H	0.060	2.5000E-01	6.27600E-02	H	0.1596705	2.5000E-01	4.895280E-02
H	0.060	2.5000E-01	6.27600E-02	H	0.1266177	2.5000E-01	4.895280E-02
N	0.540	3.2500E-01	5.02080E-01	N	0.8230376	3.2500E-01	3.916224E-01
O	-0.370	2.9600E-01	7.11280E-01	O	-0.5269242	2.9600E-01	5.547984E-01
O	-0.370	2.9600E-01	7.11280E-01	O	-0.5362863	2.9600E-01	5.547984E-01

Tabla 3.12. Propiedades objetivo obtenidas y parámetros finales usados en la reparametrización del 1-nitropropano, las simulaciones se realizaron a 298.15 K y un bar de presión [39,153].

### 3.2.4 2-nitropropano

Para esta molécula se realizó solo la reparametrización de átomos independientes, en el cual las cargas utilizadas son las obtenidas en los cálculos cuánticos, la figura 3.13 muestra los resultados para la constante dieléctrica en función de la temperatura [39].

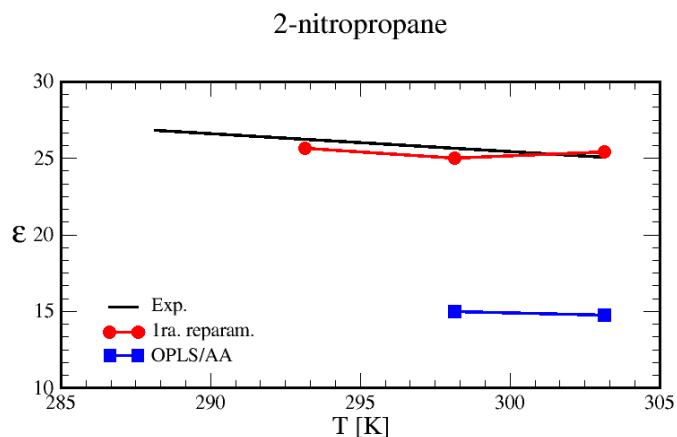


Fig. 3.13. Efecto de la temperatura para el 2-nitropropano como compuesto puro para la constante dieléctrica [39].

La tabla 3.13 muestra los resultados obtenidos en esta reparametrización.

Propiedad	Exp.	OPLS	1ra. Reparam.
$\epsilon$	26	15	25.7
	Error <sub>r</sub> (%)	42.31	1.33
$\gamma$ (0.001N/m)	29	25	29.3
	Error <sub>r</sub> (%)	13.79	0.86
$\rho$ (g/l)	983.3	995.6	998.8
	Error <sub>r</sub> (%)	1.25	1.58

Parámetros para el 2-nitropropano OPLS/AA				Nuevos parámetros 1era. Reparametrización			
Átomo	$q_i$	$\sigma_{LJ}$ (nm)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)	Átomo	$q_i$	$\sigma_{LJ}$ (nm)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)
<b>C</b>	-0.180	3.5000E-01	2.76144E-01	<b>C</b>	-0.5936084	3.57000E-01	2.0158512E-01
<b>H</b>	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	<b>H</b>	0.16005874	2.55000E-01	9.1629600E-02
<b>H</b>	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	<b>H</b>	0.1654301	2.55000E-01	9.1629600E-02
<b>H</b>	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	<b>H</b>	0.19617264	2.55000E-01	9.1629600E-02
<b>C</b>	0.140	3.5000E-01	2.76144E-01	<b>C</b>	0.42587144	3.57000E-01	2.0158512E-01
<b>H</b>	0.060	2.5000E-01	6.27600E-02	<b>H</b>	0.02350796	2.55000E-01	4.5814800E-02
<b>C</b>	-0.180	3.5000E-01	2.76144E-01	<b>C</b>	-0.5934645	3.57000E-01	2.0158512E-01
<b>H</b>	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	<b>H</b>	0.16000092	2.55000E-01	9.1629600E-02
<b>H</b>	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	<b>H</b>	0.19614904	2.55000E-01	9.1629600E-02
<b>H</b>	0.060	2.5000E-01	1.25520E-01	<b>H</b>	0.16537346	2.55000E-01	9.1629600E-02
<b>N</b>	0.540	3.2500E-01	5.02080E-01	<b>N</b>	0.86683036	3.31500E-01	3.6651840E-01
<b>O</b>	-0.370	2.9600E-01	7.11280E-01	<b>O</b>	-0.5994907	3.01920E-01	5.1923440E-01
<b>O</b>	-0.370	2.9600E-01	7.11280E-01	<b>O</b>	-0.572831	3.01920E-01	5.1923440E-01

Tabla 3.13. Propiedades objetivo obtenidas y parámetros finales usados en la reparametrización del 2-nitropropano, las simulaciones se realizaron a 298.15 K y un bar de presión [39,153].

## Capítulo 4

### 4. Conclusiones y Perspectivas

#### 4.1 Conclusiones

- La metodología sistemática aplicada a cada uno de los sistemas estudiados en el presente trabajo, consistente en el ajuste de las cargas atómicas para reproducir la constante dieléctrica experimental y los parámetros de Lennard-Jones para reproducir la tensión superficial y la densidad, ha demostrado ser eficaz en el desarrollo de nuevos potenciales de interacción.
- Una de las grandes ventajas son las pocas simulaciones necesarias para la obtención de los nuevos parámetros del potencial, los cuáles son capaces de reproducir resultados experimentales tanto en compuestos puros y en mezclas a diferentes temperaturas.
- Aplicar el concepto de transferibilidad para la acetamida, partiendo de los parámetros obtenidos en la formamida y de la aproximación de átomos unidos, fuimos capaces de reproducir excelentes resultados en las propiedades objetivo tanto como compuesto puro, así como en las mezclas acetamida-formamida y acetamida-agua.
- Para la mezcla acetamida-agua, los nuevos parámetros reproducen tanto máximo en la constante dieléctrica observado experimentalmente, así como los valores experimentales en la densidad en función del porcentaje en mol de acetamida.
- En el caso de los nitroalcanos, los excelentes resultados obtenidos al aplicar la metodología a partir, tanto de las cargas obtenidas cuánticamente como de parámetros transferibles, ha permitido establecer que la metodología puede ser aplicada directamente sobre familias moleculares y obtener grupos funcionales y tipos de átomos los cuales puedan ser la base en la construcción de nuevas moléculas.
- El concepto de transferibilidad puede ser aplicado también a macromoléculas. Muchas de ellas contienen el enlace peptídico presente en la familia de las amidas. Es precisamente esta línea de investigación una de las que están siendo exploradas por el grupo de investigación.

## 4.2 Perspectivas

- Aplicar la metodología a familias de moléculas con diferentes valores de constante dieléctrica.
- Trasferir los parámetros optimizados a péptidos de tamaño pequeño. Actualmente, el grupo trabaja en el desplegamiento de una proteína ( $\beta$ -Hairpin).
- Usar el análisis de población de Hirshfeld para reproducir propiedades termodinámicas en diferentes solventes orgánicos.
- Aplicar la metodología usada por el grupo para validar otros campos de fuerza.
- Construir un potencial de interacción propio para modelar sistemas de interés tecnológico.

## Referencias

- [1] F. José Salas, G. A. Méndez-Maldonado, E. Núñez-Rojas, G. E. Aguilar-Pineda, H. Domínguez and J. Alejandro, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 11 (2), pp. 683–693, 2015.
- [2] N. M. Fisher et al., *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 11 (7), pp. 2938 - 2944, 2015.
- [3] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan and M. Karplus, *J. Comput. Chem.*, vol. 4, pp. 187–217, 1983.
- [4] E. Harder, V. M. Anisimov, T. Whitfield, A. D. MacKerell, Jr. and B. Roux, *J. Phys. Chem. B*, vol. 112, pp. 3509-3521, 2008.
- [5] A. D. MacKerell Jr. et al., *J. Phys. Chem. B*, vol. 102 (18), pp. 3586–3616, 1998.
- [6] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118 (45), pp. 11225-11236, 1996.
- [7] S. T. Lin, P. K. Maiti, and W. A. Goddard, *J. Phys. Chem. B*, vol. 114, pp. 8191–8198, 2010.
- [8] C. Caleman, et al., *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 8, pp. 61-74, 2012.
- [9] J. Alejandro, A. G. Chapela, H. Saint-Martin, N. Mendoza, *Phys.Chem.Chem.Phys.*, vol. 13 (44), pp. 19728-19740, 2011.
- [10] R. Fuentes-Azcatl and J. Alejandro, *J. Phys. Chem. B*, vol. 118, p. 1263–1272, 2014.
- [11] A.D. Mackerell Jr, *J Comput Chem.*, vol. 25(13), pp. 1584-604, 2004.
- [12] M. Karplus and J. Kuriyan, *PNAS*, vol. 102, no. 19, pp. 6679–6685, May 2005.
- [13] L.P. Wang; J. Chen and T. Van Voorhis, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 9 (1), pp. 452–460, 2013.
- [14] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, vol. 5, pp. 129-145, 1984.
- [15] B. H. Besler, K. M. Merz Jr., and P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, vol. 11, pp. 431-439, 1990.
- [16] W. F. van Gunsteren and H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*, pp. 1-221, 1987.
- [17] Y. Duan, C. Wu, P. A. Kollmann et al., *J. Comp. Chem.*, vol. 24, pp. 1999-2012, 2003.
- [18] W. Cornell, P. A. Cieplak, P. A. Kollman Et al., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 117, pp. 5179-5197, 1995.
- [19] W. R. P. Scott et al. and W. F. van Gunsteren, *J. Phys. Chem. A*, vol. 103, pp. 3596-3607, 1999.
- [20] G. Kaminski and W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, vol. 100 (46), pp. 18010–18013, 1996.
- [21] G. A. Kaminski, R. A. Friesner, J. Tirado-Rives and W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. B*, vol. 105 (28), pp. 6474-6487, 2001.
- [22] A. D. MacKerell, Jr. et al., M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*, vol. 102, pp. 3586-3616, 1998.
- [23] J. Šponer and J. Kypr, *Gen. Physiol. Biophys.*, vol. 8, pp. 257-272, 1989.
- [24] S. Lifson, A. T. Hagler, P. Dauber, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101(18), no. 5111–5121, 1979.

- [25] A. T. Hagler, S. Lifson, P. Dauber, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101 (18), pp. 5122–5130, 1979.
- [26] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, J. Hermans, W. G. J. Hol and J. P. M. Postma, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, vol. 80, pp. 4315-4319, 1983.
- [27] A. T. Hagler, P. Dauber and S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101 (18), pp. 5131–5141, 1979.
- [28] H.J.C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren and J. Hermans, *Intermolecular Forces*: B. Pullman, 1981.
- [29] W. L. Jorgensen, J. D. Madura, and C. J. Swenson, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106, pp. 6638-6646, 1984.
- [30] M. Karplus and A. McCammon, *Nature Struct. Bio.*, vol. 9, no. 9, pp. 646-652, 2002.
- [31] G. Kaminski, E. M. Duffy, T. Matsui, W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, vol. 98 (49), pp. 13077–13082, 1994.
- [32] J. Kuriyan, B. Konforti and D. Wemmer, *The Molecules of life Physical and Chemical Principles*, 1st ed.: Science, Garland, 2012.
- [33] F. A. Carey, *Química Orgánica*, 6th ed.: Mc Graw Hill, 2006.
- [34] H.J. Christoffers and G. Kegeles, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 85, p. 2562, 1963.
- [35] J. McMurry, *Química Orgánica*, 7th ed.: Cengage Learning, 2008.
- [36] S. Nasr and M. Ghédira, *J. of Chemical Physics*, vol. 110, p. 10487, 1999.
- [37] P. Rohdewald and M. Moldner, *J. Phys. Chem.*, vol. 77, p. 373, 1973.
- [38] A. Pérez, G.A. Méndez-Maldonado, E. Núñez-Rojas, F. Bresme, and J. Alejandro, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 11, p. 2792, 2015.
- [39] D.R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 90th ed. Cleveland, Ohio : CRC Press, 2009.
- [40] "Acetamide," Mineral Data Publishing, 2001-2005.
- [41] P. Heckelman and K. Roman, *The Merck Index*, 14th ed. Chicago, IL, U.S.A.: John Wiley & Sons, 2007.
- [42] F. Senti and D. Harker, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 62, pp. 2008–2019, 1940.
- [43] T. Ottersen, *Acta Chem. Scand. A*, vol. 29, pp. 939-944, 1975.
- [44] W. A. Denne and R. W. H. Small, *Acta Cryst.*, vol. B27, p. 1094, 1971.
- [45] G. A. Jeffrey, J. R. Ruble, R. K. McMullan, D. J. DeFrees, J. S. Binkley and J. A. Pople, *Acta Cryst.*, vol. B36, pp. 2292-2299, 1980.
- [46] M. Kitano and K. Kuchitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 46, pp. 3048-3051, 1973.
- [47] V.J. Klimkowski, H.L. Sellers and Lothar Schäfer, *J. Mol. Struct.*, vol. 54, pp. 299-301, 1979.
- [48] M. Kimura and M. Aoki, *Bull. chem. Soc. Japan*, vol. 26, pp. 429-433, 1953.
- [49] R. B. Corey and J. Donohue, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 72 (7), pp. 2899–2900, 1950.
- [50] W. C. Hamilton, *Acta Cryst.*, vol. 18, pp. 866-870, 1965.



- [51] J. W. Bats, M. C. Haberecht and M. Wagner, *Acta Cryst.*, vol. E59, pp. o1483-o1485, 2003.
- [52] B.I. Srebrodol'skii, *Zapiski Vsesoyuznogo Mineralogicheskogo Obshchestva*, vol. 104 (3), pp. 326–328, 1975.
- [53] Space for Europe. (2015, Julio) ESA/Rosetta. [Online].  
[http://www.esa.int/Our\\_Activities/Space\\_Science/Rosetta/Science\\_on\\_the\\_surface\\_of\\_a\\_comet](http://www.esa.int/Our_Activities/Space_Science/Rosetta/Science_on_the_surface_of_a_comet)
- [54] J. M. Hollis, F. J. Lovas, A. J. Remijan, P. R. Jewell, V. V. Ilyushin and I. Kleiner, *The Astrophysical Journal*, vol. 643, pp. L25–L28, 2006.
- [55] D. Voet and J. G. Voet, *Biochemistry*, 4th ed.: John Wiley & Sons , Inc., 2010.
- [56] P. G. Thomas, A. J. Russel et al., *Nature*, vol. 318, pp. 375-376, 1985.
- [57] A. J. Russell and A. R. Fersht, *Nature*, vol. 328, pp. 496-500, 1987.
- [58] M. W. Pantoliano , M. Whitlow, et al., *Biochemistry*, vol. 27, pp. 8311-8317, 1988.
- [59] K. Liu, M. G. Brown, C. Carter, R. J. Saykally, J. K. Gregory and D. C. Clary, *Nature*, vol. 381, p. 501, 1996.
- [60] J. D. Smith, C. D. Cappa, K. R. Wilson, R. C. Cohen, P. L. Geissler, y R. J. Saykally, *Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 102, pp. 14171-14174, 2005.
- [61] N. Juranic´ , S. Macura and F. G. Prendergast, *Protein Science*, vol. 12, pp. 2633–2636, 2003.
- [62] M. Blackledge, *Protein Science*, vol. 16, pp. 1247–1248, 2007.
- [63] "V. A. Jaravine, A. T. Alexandrescu and S. Grzesiek," *Protein Science*, vol. 10, pp. 943–950, 2001.
- [64] Liliana Mireya Aguilar Castro, Estudio estructural de Amidas derivadas de N-(p-Toluensulfonil) aminoácidos y o-aminofenoles, 2008.
- [65] F. Cordier and S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, pp. 1601–1602, 1999.
- [66] G. Cornilescu , B. E. Ramirez , M. K. Frank , G. M. Clore , A. M. Gronenborn , and A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, pp. 6275–6279, 1999.
- [67] G. Cornilescu , J. Hu , and A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, pp. 2949–2950, 1999.
- [68] C. D. Gutsche and D. J. Pasto, *Fundamentos de Química Orgánica*. Barcelona, España: Reverté, 1979.
- [69] E. Primo Yúfera, *Química Orgánica Básica y Aplicada. De la molécula a la industria*. Barcelona, España: Reverté, 1996.
- [70] ANGUS Chemical Company, "The Nitroparaffins," U.S.A., Technical Data Sheet HFP/KKM – Form No. 319-00011, 2000.
- [71] H. Bayer and W. Walter, *Manual de Química Orgánica*. Barcelona, España: Reverté, 1987.
- [72] L. Berg and J.M.Harrison, 2,477,715, Agosto 02, 1949.
- [73] N. L. Allinger, *Molecular Structure: Understanding Steric and Electronic Effects from Molecular Mechanics*, 1st ed. United States of America: Wiley, 2010.
- [74] V. Barone, M. Cossi and J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, vol. 19, pp. 404–417, 1998.

- [75] E. S. Pérez-Cisneros, R. Gani and M. L. Michelsen, *Chemical Engineering Science*, vol. 52, pp. 527 - 543, 1997.
- [76] M. Raju, P. Ganesh, P. R. C. Kent and A. C. T. van Duin, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 11 (5), pp. 2156–2166, 2015.
- [77] Chen et al., *J. Chem. Phys.*, vol. 124, p. 234901, 2006.
- [78] G. A. Orozco, C. Nieto-Draghi, A. D. Mackie and V. Lachet, *J. Phys. Chem. B*, vol. 115 (49), pp. 14617-14625, 2011.
- [79] W. L. Jorgensen and N. A. McDonald, *J. Phys. Chem. B*, vol. 102 (41), pp. 8049–8059, 1998.
- [80] N. A. McDonald and W. L. Jorgensen, *J. Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 424, pp. 145–155, 1998.
- [81] K. D. Nielson, A. C. T. van Duin, J. Oxgaard, W. Deng and W. A. Goddard III, *J. Phys. Chem. A*, vol. 109, pp. 493-499, 2005.
- [82] E. Leiva and D. A. Estrín, *Ciencia Hoy*, vol. 21, no. 124, pp. 46 - 50, Agosto - Septiembre 2011.
- [83] A. Mattausch and O. Pankratov, *Physical Review Letters*, vol. 99, p. 076802, 2007.
- [84] M.S. Arias Pérez, "Mecánica Molecular," in *Diseño de Medicamentos*, REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA, Ed. Madrid, España, 1994, pp. 100-129.
- [85] D. Suárez, "Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono," Departamento de Química Física y Analítica. Universidad de Oviedo, Oviedo, España, Boletín 2012.
- [86] L. H. Thomas, *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, vol. 23, pp. 542-548, 1927.
- [87] E. Fermi, *Z. Phys.*, vol. 48, pp. 73-79, 1928.
- [88] R. G. Parr and S. K. Ghosh, *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, vol. 83, pp. 3577-3579, 1986.
- [89] Y. Tomishima, *Prog. Theor. Phys.*, vol. 22 (1), pp. 1-11, 1959.
- [90] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, vol. 136, pp. B864-B871, 1964.
- [91] I. N. Levine, *Química Cuántica*, 5th ed. Madrid, España: Pearson Educación S.A., 2001.
- [92] W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, vol. 140, p. A1133, 1965.
- [93] J. L. Gázquez Mateos, M. Galván and A. Vela. (2009, Octubre) EMC=Cosmos. [Online]. [http://www.izt.uam.mx/cosmosecm/QUIMICA\\_TEORICA.html](http://www.izt.uam.mx/cosmosecm/QUIMICA_TEORICA.html)
- [94] J. P. Perdew and K. Schmidt, *AIP Conf. Proc.*, vol. 577, pp. 1-20, 2001.
- [95] S. Kurth, J. P. Perdew, P. Blaha, *Int. J. Quant. Chem.*, vol. 75, p. 889, 1999.
- [96] J. P. Perdew, A. Ruzsinszky, J. Tao, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, G. I. Csonka, *J. Chem. Phys.*, vol. 123, p. 062201, 2005.
- [97] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Account*, vol. 120, pp. 215–241, 2008.
- [98] R. Peverati and D. G. Truhlar, *Phil. Trans. R. Soc. A*, vol. 372, pp. 1-52, 2013.

- [99] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.*, vol. 41 (2), pp. 157–167, 2008.
- [100] M. Walker, A. J. A. Harvey, A. Sen, and C. E. H. Dessent, *J. Phys. Chem. A*, vol. 117 (47), pp. 12590–12600, 2013.
- [101] E. G. Hohenstein, S. T. Chill, and C. D. Sherrill, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 4, pp. 1996–2000, 2008.
- [102] D. Mondal, T. Sadhukhan, I. A. Latif, S. N. Datta, *J. Chem. Sci.*, vol. 127, no. 12, pp. 2231–2240, 2015.
- [103] M. Petković and M. Etinski, *RSC Adv.*, vol. 4, pp. 38517–38526, 2014.
- [104] Y. Sun, W. Pan, J. Fu, A. Zhang, Q. Zhang, *Sci. China Chem*, pp. 1–12, 2015.
- [105] S. Biswas, S. Sarkar, P. R. Pandeya and S. Roy, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 18, pp. 5550–5563, 2016.
- [106] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, vol. 23, pp. 1833–1840, 1955.
- [107] M. J. Frisch et al., "Gaussian 09, Revision B.01," Gaussian, Inc., 2010.
- [108] M. V. Popa, *Rev. Mex. Fís.*, vol. 53 (4), pp. 241–253, 2007.
- [109] Y. K. Kang and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem. B*, vol. 112(17), pp. 5470–5478, 2008.
- [110] S. Fraga, *Química teórica: estructura, interacciones y reactividad*, Primera ed. Madrid, España: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1987.
- [111] U. Ch. Singh and P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, vol. 5, pp. 129 - 145, 1984.
- [112] C. Reichardt, *Solvents and Solvents Effects in Organic Chemistry*, Third Edition ed.: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2003.
- [113] D. L. Beveridge, G. W. Schnuelle, *J. Phys. Chem.*, vol. 78 (20), pp. 2064–2069, 1974.
- [114] K. Kahn, T. C. Bruice, *J. Comput. Chem.*, vol. 23, pp. 977–996, 2002.
- [115] S. W. I. Siu, K. Pluhackova and R. A. Böckmann, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 8, p. 1459–1470, 2012.
- [116] J.P. Ryckaert and A. Bellemans, *Chem. Phys. Lett.*, vol. 30, p. 123, 1975.
- [117] G. Ch. Soo, F. K. Cartledge, R. J. Unwalla, S. Profeta Jr, *Tetrahedron*, vol. 46, no. 24, pp. 8005–8018, 1990.
- [118] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 111 (23), pp. 8551–8566, 1989.
- [119] N. L. Allinger, K. Chen and J.-H. Lii, *J. Comput. Chem.*, vol. 17, pp. 642–668, 1996.
- [120] M. Clark, R.D. Cramer III and N. Van Opdenbosch, *J. Comput. Chem.*, vol. 10, no. 8, pp. 982–1012, 1989.
- [121] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106 (3), pp. 765–784, 1984.
- [122] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 117 (19), pp. 5179–5197, 1995.
- [123] W. R. P. Scott, P. H. Hünenberger, I. G. Tironi, A. E. Mark, S. R. Billeter, J. Fennen, A. E. Torda, T. Huber, P. Krüger and W. F. van Gunsteren, *J. Phys. Chem. A*, vol. 103 (19), pp. 3596–3607, 1999.

- [124] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, p. 11225, 1996.
- [125] F. Ercolessi, *A Molecular Dynamics Primer*, 1997.
- [126] M.E. Tuckerman, et. al., *J. Phys. Math. Gen.*, vol. 39, p. 5629, 2006.
- [127] L. Verlet, *Phys. Rev.*, vol. 159, pp. 98–103, 1967.
- [128] W. L. Jorgensen, *Encyclopedia of Computational Chemistry*. Chichester, England: John Wiley and Sons, 1998, pp. 1986–1989.
- [129] W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 103, pp. 335–340, 1981.
- [130] R. C. Rizzo and W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, pp. 4827–4836, 1999.
- [131] J. W. Ponder and D. A. Case, *Advances in Protein Chemistry*, vol. 66, pp. 27-85, 2003.
- [132] D. W. Maxwell, J. Tirado-Rives, and W. L. Jorgensen, *J. Comput. Chem.*, vol. 16, pp. 984–1010, 1995.
- [133] F. Reif, *Fundamentals of Statistical and Thermal Physics*. New York: McGraw-Hill, 1965.
- [134] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation: from algorithms to applications*. Amsterdam: Academic Press, 1996.
- [135] M.P. Allen and D.J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*.: Clarendon Press Oxford, 1987.
- [136] G.A. Méndez-Maldonado et al., *Rev. Mex. Fis.*, vol. 58, p. 55, 2012.
- [137] M. Neumann, *Molec. Phys.*, vol. 50, pp. 841-858, 1983.
- [138] J. López-Lemus and J. Alejandro, *Molec. Phys.*, vol. 100, pp. 2983-2992, 2002.
- [139] D. Brown and S. Neyertz, *Molec. Phys.*, vol. 84, pp. 577-595, 1995.
- [140] M. J. Frisch et al., "Gaussian 09, Revision B.01," Gaussian, Inc., 2010.
- [141] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Account*, vol. 120, pp. 215–241, 2008.
- [142] M. Walker, A. J. A. Harvey, A. Sen and C. E. H. Dessent, *J. Phys. Chem. A*, vol. 117 (47), pp. 12590–12600, 2013.
- [143] R. B. Kato, F. T. Silva, G. L. Pappa and J. C. Belchior, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 17, pp. 2703-2714, 2015.
- [144] P.C. Hariharan and J.A. Pople, *Chem. Phys. Letters*, vol. 66, p. 217, 1972.
- [145] R. Ditchfield, W. J. Hehre and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, vol. 54 (2), pp. 724–728, 1971.
- [146] B. Hess and C. Kutzner, "GROMACS 4.5.4," *J. Chem. Theory. Comput.*, vol. 4, pp. 435-447, 2008.
- [147] C.C. Costain and J.M. Dowling, *J. Chem. Phys.*, vol. 32, p. 158, 1960.
- [148] M. Kitano and K. Kichitsu, *Chem. Soc. Japan*, vol. 47, p. 67, 1974.
- [149] C. Caleman, P.J. van Maaren. M. Hong, J.S. Hub, L.T. Costa, and D. van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 8, p. 61, 2012.
- [150] A. Trokhymchuk and J. Alejandro, *J. Chem. Phys.*, vol. 111, p. 8510, 1999.

- [151] R.A. Zubillaga, A. Labastida, B. Cruz, J.C. Martínez, E. Sánchez and J. Alejandre, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 9, p. 1611, 2013.
- [152] P. Orea, J. Lopez-Lemus, and J. Alejandre, *J. Chem. Phys.*, vol. 123, p. 114702, 2005.
- [153] Ch. Wohlfarth and B. Wohlfarth, *Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures*, M.D. Lechner, Ed. Alemania, 1997.
- [154] J. H. Hook, H. LetawJr., A. H. Gropp, *J. Phys. Chem.*, vol. 58 (1), pp. 81–83, 1954.
- [155] M. A. Abolghassemi Fakhree, D. R. Delgado, F. Martínez and A. Jouyban, *AAPS PharmSciTech*, vol. 11(4), pp. 1726–1729, 2010.
- [156] W G. Gorman and G. D. Hall, *J. Pharm. Sci.*, vol. 53, pp. 1017–1020, 2006.
- [157] D. M. Koenhen and C. A. Smolders, *J. Applied Polymer Sci.*, vol. 19, pp. 1163-1179, 1975.
- [158] A. Pérez, G.A. Méndez-Maldonado, E. Núñez-Rojas, F. Bresme, and J. Alejandre, *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 11, p. 2792, 2015.
- [159] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, pp. 11225-11236, 1996.
- [160] G. A. Kaminski and R. A. Friesner, J. Tirado-Rives and W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. B*, vol. 105 (28), pp. 6474–6487, 2001.
- [161] S. Nasr and M. Ghedira, *J. Chem. Phys.*, vol. 110, no. 21, pp. 10487-10492, 1999.
- [162] H.J. Christoffers and G. Kegeles, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 85, p. 2562, 1963.
- [163] W. L. Jorgensen, J. D. Madura and C. J. Swenson, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106, pp. 6638-6646, 1984.
- [164] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, p. 11225, 1996.
- [165] W. L. Jorgensen, Chichester, U. K.: John Wiley and Sons, 1998, pp. 1986–1989.

## Apéndices

A continuación se presentan los archivos .top, los cuales contienen la topología y parámetros finales utilizados en las simulaciones realizadas en la presente investigación.

### - **Acetamida *united atoms*:**

```
[ moleculetype ]
; Name      nrexcl
LIG      3
[ atoms ]
; nr  type resnr residue atom  cgnr  charge  mass typeB  chargeB  massB
    1  oqls_236    1  LIG    O    1  -0.5483  15.9994
    2  opls_235    1  LIG    C    2   0.1398  12.011
    3  oqls_279    1  LIG   CH    3   0.1953  15.0329
    4  opls_237    1  LIG    N    4  -0.4163  14.0067
    5  opls_240    1  LIG    H    5   0.31475  1.008
    6  opls_240    1  LIG    H    6   0.31475  1.008

[ bonds ]
; ai  aj funct      c0      c1      c2      c3
    1  2  1
    2  3  1
    2  4  1
    4  5  1
    4  6  1

[ 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      c0      c1      c2      c3
    1  2  3  1
    1  2  4  1
    3  2  4  1
    2  4  5  1
    2  4  6  1
    5  4  6  1

[ dihedrals ]
```

```

; ai aj ak al funct      c0      c1      c2      c3      c4      c5
  1  2  4  5  3
  1  2  4  6  3
  3  2  4  5  3
  3  2  4  6  3

```

```

; Added DvdS 2010-12-21

```

```

2 1 4 3 1  180  4.6  2

```

```

4 5 6 2 1  180  4.6  2

```

## - Nitrometano:

```

[ atomtypes ]

```

```

;name bond_type mass charge ptype      sigma      epsilon
oqls_762 CT  6  12.01100  0.020  A  3.50000e-01  2.209152e-01
oqls_763 HC  1  1.00800  0.060  A  2.50000e-01  5.020800e-02
oqls_760 NO  7  14.00670  0.540  A  3.25000e-01  4.016640e-01
oqls_761 ON  8  15.99940 -0.370  A  2.96000e-01  5.690240e-01

```

```

[ moleculetype ]

```

```

;Name      nrexcl
LIG  3

```

```

[ atoms ]

```

```

; nr      type resnr residue atom  cgnr  charge  mass typeB  chargeB  massB
  1 oqls_762  1  LIG  C  1 -0.385767  12.011
  2 oqls_763  1  LIG  H  2  0.178757  1.008
  3 oqls_763  1  LIG  H  3  0.178757  1.008
  4 oqls_763  1  LIG  H  4  0.178757  1.008
  5 oqls_760  1  LIG  N  5  0.830168  14.0067
  6 oqls_761  1  LIG  O  6 -0.490336  15.9994
  7 oqls_761  1  LIG  O  7 -0.490336  15.9994

```

```

[ bonds ]

```

```

; ai aj funct      c0      c1      c2      c3
  1  2  1  0.10900  284512.0
  1  3  1  0.10900  284512.0
  1  4  1  0.10900  284512.0
  1  5  1  0.14900  313800.0
  5  6  1  0.12250  460240.0
  5  7  1  0.12250  460240.0

```

```

[ pairs ]

```

```

; ai aj funct      c0      c1      c2      c3
  2  6  1
  2  7  1
  3  6  1
  3  7  1
  4  6  1
  4  7  1

```

[ angles ]

```

; ai aj ak funct      c0      c1      c2      c3
  2  1  3  1  107.800  276.144
  2  1  4  1  107.800  276.144
  2  1  5  1  105.000  292.880
  3  1  4  1  107.800  276.144
  3  1  5  1  105.000  292.880
  4  1  5  1  105.000  292.880
  1  5  6  1  117.500  669.440
  1  5  7  1  117.500  669.440
  6  5  7  1  125.000  669.440

```

[ dihedrals ]

```

; ai aj ak al funct      c0      c1      c2      c3      c4      c5
  2  1  5  6  3  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000
  2  1  5  7  3  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000
  3  1  5  6  3  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000
  3  1  5  7  3  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000
  4  1  5  6  3  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000
  4  1  5  7  3  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000  0.00000

```

[ dihedrals ]

```

5 6 7 1 1 180.0 43.93200 2

```

## - Nitroetano

[ moleculetype ]

```

; Name      nrexcl
nitroethane 3

```

[ atoms ]

```

; nr  type resnr residue atom  cgnr  charge  mass typeB  chargeB  massB
  1  oqls_762  1  LIG  C  1  -0.245255  12.011
  2  oqls_763  1  LIG  H  2  0.094500  1.008
  3  oqls_763  1  LIG  H  3  0.094500  1.008
  4  oqls_763  1  LIG  H  4  0.094500  1.008

```



5	opls_764	1	LIG	C	5	-0.245255	12.011
6	opls_763	1	LIG	H	6	0.178757	1.008
7	opls_763	1	LIG	H	7	0.178757	1.008
8	opls_760	1	LIG	N	8	0.830168	14.0067
9	opls_761	1	LIG	O	9	-0.490336	15.9994
10	opls_761	1	LIG	O	10	-0.490336	15.9994

[bonds]

; ai	aj	funct	c0	c1	c2	c3
1	2	1				
1	3	1				
1	4	1				
1	5	1				
5	6	1				
5	7	1				
5	8	1				
8	9	1				
8	10	1				

[pairs]

; ai	aj	funct	c0	c1	c2	c3
1	9	1				
1	10	1				
2	6	1				
2	7	1				
2	8	1				
3	6	1				
3	7	1				
3	8	1				
4	6	1				
4	7	1				
4	8	1				
6	9	1				
6	10	1				
7	9	1				
7	10	1				

[angles]

; ai	aj	ak	funct	c0	c1	c2	c3
2	1	3	1				
2	1	4	1				
2	1	5	1				
3	1	4	1				
3	1	5	1				
4	1	5	1				
1	5	6	1				
1	5	7	1				
1	5	8	1				

```

6 5 7 1
6 5 8 1
7 5 8 1
5 8 9 1
5 8 10 1
9 8 10 1

```

[ dihedrals ]

```

; ai aj ak al funct      c0      c1      c2      c3      c4      c5
2 1 5 6 3
2 1 5 7 3
2 1 5 8 3
3 1 5 6 3
3 1 5 7 3
3 1 5 8 3
4 1 5 6 3
4 1 5 7 3
4 1 5 8 3
1 5 8 9 3
1 5 8 10 3
6 5 8 9 3
6 5 8 10 3
7 5 8 9 3
7 5 8 10 3

```

[ dihedrals ]

```
8 9 10 5 1 improper_X_NO_ON_NO
```

[ system ]

```
nitroethane GAS
```

[ molecules ]

```
nitroethane 500
```

## - 1-Nitropropano

[ atomtypes ]

```

;name bond_type mass charge ptype sigma epsilon
opls_135 CT 6 12.01100 -0.180 A 3.50000e-01 2.76144e-01
opls_136 CT 6 12.01100 -0.120 A 3.50000e-01 2.76144e-01
opls_140 HC 1 1.00800 0.060 A 2.50000e-01 1.25520e-01
opls_760 NO 7 14.00670 0.540 A 3.25000e-01 5.02080e-01
opls_761 ON 8 15.99940 -0.370 A 2.96000e-01 7.11280e-01
opls_763 HC 1 1.00800 0.060 A 2.50000e-01 6.27600e-02
opls_764 CT 6 12.01100 0.080 A 3.50000e-01 2.76144e-01

```

```
#Include "enlaces.itp"
```

```
[ moleculetype ]
```

```
; Name      nrexcl
```

```
1-nitropropane 3
```

```
[ atoms ]
```

```
; nr  type resnr residue atom  cgnr  charge  mass typeB  chargeB  massB
  1  opls_135   1  LIG   C    1  -0.4480289 12.011
  2  opls_140   1  LIG   H    2   0.1225158  1.008
  3  opls_140   1  LIG   H    3   0.1237247  1.008
  4  opls_140   1  LIG   H    4   0.1164020  1.008
  5  opls_136   1  LIG   C    5   0.2852542 12.011
  6  opls_140   1  LIG   H    6   0.0035211  1.008
  7  opls_140   1  LIG   H    7  -0.0149567  1.008
  8  opls_764   1  LIG   C    8  -0.2345475 12.011
  9  opls_763   1  LIG   H    9   0.1596705  1.008
 10  opls_763   1  LIG   H   10   0.1266177  1.008
 11  opls_760   1  LIG   N   11   0.8230376 14.0067
 12  opls_761   1  LIG   O   12  -0.5269242 15.9994
 13  opls_761   1  LIG   O   13  -0.5362863 15.9994
```

```
[ bonds ]
```

```
; ai  aj funct      c0      c1      c2      c3
  1  2  1
  1  3  1
  1  4  1
  1  5  1
  5  6  1
  5  7  1
  5  8  1
  8  9  1
  8 10  1
  8 11  1
 11 12  1
 11 13  1
```

```
[ pairs ]
```

```
; ai  aj funct      c0      c1      c2      c3
  1  9  1
  1 10  1
  1 11  1
  2  6  1
  2  7  1
  2  8  1
  3  6  1
  3  7  1
  3  8  1
```

```

4 6 1
4 7 1
4 8 1
5 12 1
5 13 1
6 9 1
6 10 1
6 11 1
7 9 1
7 10 1
7 11 1
9 12 1
9 13 1
10 12 1
10 13 1

```

[ angles ]

```

; ai aj ak funct    c0    c1    c2    c3
2  1  3  1
2  1  4  1
2  1  5  1
3  1  4  1
3  1  5  1
4  1  5  1
1  5  6  1
1  5  7  1
1  5  8  1
6  5  7  1
6  5  8  1
7  5  8  1
5  8  9  1
5  8 10  1
5  8 11  1
9  8 10  1
9  8 11  1
10 8 11  1
8 11 12  1
8 11 13  1
12 11 13  1

```

[ dihedrals ]

```

; ai aj ak al funct    c0    c1    c2    c3    c4    c5
2  1  5  6  3
2  1  5  7  3
2  1  5  8  3
3  1  5  6  3
3  1  5  7  3
3  1  5  8  3

```

```

4 1 5 6 3
4 1 5 7 3
4 1 5 8 3
1 5 8 9 3
1 5 8 10 3
1 5 8 11 3
6 5 8 9 3
6 5 8 10 3
6 5 8 11 3
7 5 8 9 3
7 5 8 10 3
7 5 8 11 3
5 8 11 12 3
5 8 11 13 3
9 8 11 12 3
9 8 11 13 3
10 8 11 12 3
10 8 11 13 3

```

```

[ dihedrals ]
11 12 13 8 1   improper_X_NO_ON_NO
[ system ]
1-nitropropane GAS
[ molecules ]
1-nitropropane 500

```

## - 2-Nitropropano

```

[ 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_135 CT  6  12.01100 -0.180  A  3.50000e-01 2.76144e-01
opls_140 HC  1  1.00800  0.060  A  2.50000e-01 1.25520e-01
opls_765 CT  6  12.01100  0.140  A  3.50000e-01 2.76144e-01
opls_763 HC  1  1.00800  0.060  A  2.50000e-01 6.27600e-02
opls_760 NO  7  14.00670  0.540  A  3.25000e-01 5.02080e-01
opls_761 ON  8  15.99940 -0.370  A  2.96000e-01 7.11280e-01

[ moleculetype ]
;Name      nrexcl
2-nitropropane 3

```

[ atoms ]

```
; nr  type resnr residue atom  cgnr  charge  mass typeB  chargeB
massB
  1  opls_135  1  LIG  C  1  -0.5936084  12.011
  2  opls_140  1  LIG  H  2  0.1600587  1.008
  3  opls_140  1  LIG  H  3  0.1654301  1.008
  4  opls_140  1  LIG  H  4  0.1961726  1.008
  5  opls_765  1  LIG  C  5  0.4258714  12.011
  6  opls_763  1  LIG  H  6  0.0235080  1.008
  7  opls_135  1  LIG  C  7  -0.5934645  12.011
  8  opls_140  1  LIG  H  8  0.1600009  1.008
  9  opls_140  1  LIG  H  9  0.1961490  1.008
 10  opls_140  1  LIG  H 10  0.1653735  1.008
 11  opls_760  1  LIG  N 11  0.8668304 14.0067
 12  opls_761  1  LIG  O 12  -0.5994907 15.9994
 13  opls_761  1  LIG  O 13  -0.5728310 15.9994
```

[ bonds ]

```
; ai  aj funct  c0  c1  c2  c3
  1  2  1  0.10900 284512.0
  1  3  1  0.10900 284512.0
  1  4  1  0.10900 284512.0
  1  5  1  0.15290 224262.4
  5  6  1  0.10900 284512.0
  5  7  1  0.15290 224262.4
  5 11  1  0.14900 313800.0
  7  8  1  0.10900 284512.0
  7  9  1  0.10900 284512.0
  7 10  1  0.10900 284512.0
 11 12  1  0.12250 460240.0
 11 13  1  0.12250 460240.0
```

[ pairs ]

```
; ai  aj funct  c0  c1  c2  c3
  1  8  1
  1  9  1
  1 10  1
  1 12  1
  1 13  1
  2  6  1
  2  7  1
  2 11  1
  3  6  1
  3  7  1
  3 11  1
  4  6  1
  4  7  1
```

```

4 11 1
6 8 1
6 9 1
6 10 1
6 12 1
6 13 1
7 12 1
7 13 1
8 11 1
9 11 1
10 11 1

```

[ angles ]

```

; ai aj ak funct c0 c1 c2 c3
2 1 3 1 107.800 276.144
2 1 4 1 107.800 276.144
2 1 5 1 107.800 276.144
3 1 4 1 107.800 276.144
3 1 5 1 110.700 313.800
4 1 5 1 110.700 313.800
1 5 6 1 110.700 313.800
1 5 7 1 112.700 488.273
1 5 11 1 111.100 527.184
6 5 7 1 110.700 313.800
6 5 11 1 105.000 292.880
7 5 11 1 111.100 527.184
5 7 8 1 110.700 313.800
5 7 9 1 110.700 313.800
5 7 10 1 110.700 313.800
8 7 9 1 107.800 276.144
8 7 10 1 107.800 276.144
9 7 10 1 107.800 276.144
5 11 12 1 117.500 669.440
5 11 13 1 117.500 669.440
12 11 13 1 125.000 669.440

```

[ dihedrals ]

```

; ai aj ak al funct c0 c1 c2 c3 c4 c5
2 1 5 6 3 0.62760 1.88280 0.00000 -2.51040 0.00000 0.00000
2 1 5 7 3 0.62760 1.88280 0.00000 -2.51040 0.00000 0.00000
2 1 5 11 3 -0.47070 -1.41210 0.00000 1.88280 0.00000 0.00000
3 1 5 6 3 0.62760 1.88280 0.00000 -2.51040 0.00000 0.00000
3 1 5 7 3 0.62760 1.88280 0.00000 -2.51040 0.00000 0.00000
3 1 5 11 3 -0.47070 -1.41210 0.00000 1.88280 0.00000 0.00000
4 1 5 6 3 0.62760 1.88280 0.00000 -2.51040 0.00000 0.00000
4 1 5 7 3 0.62760 1.88280 0.00000 -2.51040 0.00000 0.00000
4 1 5 11 3 -0.47070 -1.41210 0.00000 1.88280 0.00000 0.00000
1 5 7 8 3 0.62760 1.88280 0.00000 -2.51040 0.00000 0.00000

```

1	5	7	9	3	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040	0.00000	0.00000
1	5	7	10	3	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040	0.00000	0.00000
6	5	7	8	3	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040	0.00000	0.00000
6	5	7	9	3	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040	0.00000	0.00000
6	5	7	10	3	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040	0.00000	0.00000
11	5	7	8	3	-0.47070	-1.41210	0.00000	1.88280	0.00000	0.00000
11	5	7	9	3	-0.47070	-1.41210	0.00000	1.88280	0.00000	0.00000
11	5	7	10	3	-0.47070	-1.41210	0.00000	1.88280	0.00000	0.00000
1	5	11	12	3	1.67360	0.00000	-1.67360	0.00000	0.00000	0.00000
1	5	11	13	3	1.67360	0.00000	-1.67360	0.00000	0.00000	0.00000
6	5	11	12	3	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
6	5	11	13	3	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
7	5	11	12	3	1.67360	0.00000	-1.67360	0.00000	0.00000	0.00000
7	5	11	13	3	1.67360	0.00000	-1.67360	0.00000	0.00000	0.00000

[ dihedrals ]

11 12 13 5 1 180.0 43.93200 2

[ system ]

2-nitropropane GAS

[ molecules ]

2-nitropropane 500



**Firma del Asesor:**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José R. Alejandro Ramírez', written in a cursive style.

---

**Dr. José R. Alejandro**

**Ramírez Depto de Química**

**Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa**

## SPECIAL ISSUE IN HONOUR OF JEAN-PIERRE HANSEN

## Parametrisation of a force field of acetamide for simulations of the liquid phase

Jorge A. Aguilar-Pineda, G. Arlette Méndez-Maldonado, Edgar Núñez-Rojas and José Alejandro\*

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México Distrito Federal, México

(Received 31 January 2015; accepted 3 July 2015)

Molecular dynamics simulations are performed to develop new parameters for acetamide using a systematic procedure proposed by Salas *et al.*, where the atomic charges were fitted to reproduce the experimental dielectric constant and the Lennard-Jones parameters to match the surface tension and density. The parameters for formamide recently calculated by Pérez *et al.* were used to obtain the new parameters of acetamide where atoms of the amine group and carbon kept the same intermolecular parameter values in both molecules. The parameters of the methyl group, taken as united atom, and the oxygen atom were fitted to reproduce the dielectric constant, surface tension and density at 358.15 K. The new set of parameters, based on the optimised potential for liquids simulations with all atoms, was able to predict results of the target properties as a function of temperature as a pure component and the dielectric constant and density of binary mixtures with water and formamide as a function of acetamide concentration at 298.15 K. The polymer chains formed by hydrogen bond interactions were analysed to understand the maximum of dielectric constant in acetamide–water mixtures.

**Keywords:** acetamide; molecular simulations; force field; transferability

### 1. Introduction

Amides are molecules analogous to functional groups found in proteins. Structurally, they contain a chemical bond of great importance known as the peptide or amide bond. This bond gives proteins a high chemical stability and allows the interaction of different sites with biological groups. Amides can be used as model systems to study the thermodynamic properties of peptides and proteins in solution. Due to their wide range of dielectric constant values (20–190) [1], they are used to study the interrelations between drug solubility and dielectric constant of pure amides and aqueous solutions [2]. Particularly, the acetamide–water mixture is an important polar reaction media useful to understand reaction rates and the degree of solvation of the amide group [3]. The mixtures between formamide and acetamide are suitable solvents for polarographic determinations [4]. Acetamide is used in industry as a solvent of organic compounds and in the pharmaceutical field as a plasticiser. Besides, it is used in alcohol denaturing as an additive in paper manufacturing and in the composition of lacquers and explosives [5]. On the other hand, the positron annihilation and ultrasonic results suggest hydrophilic hydration and lack of hydrophobic interactions [6]. This might explain why the solubility of acetamide in water is so high (2000 g/L).

The importance of the theoretical study of biological systems has grown alongside computational developments. Both the efficiency and speed up of calculations with the new processors have allowed the development of methods

and models capable of simulating biomolecular environments with reasonable accuracy [7,8]. Molecular dynamics (MD) is one of the most applied methods to investigate complex systems in a great variety of physicochemical conditions. By using MD, it has been possible to describe [8,9] protein stability, enzymatic reactions of the ligand–host union, protein denaturing or folding and unfolding. Nevertheless the results depend, by far, on the applied force field. For this reason, it is necessary to use potentials, which describe accurately such interactions. A good force field for acetamide would be useful to describe the peptide and protein backbone interactions.

For amides, several simulations have been carried out to obtain the Kirkwood–Buff integrals [10], the liquid–vapour coexistence curves [11], density and heat of vaporisation [12–16]. Recently, Coleman *et al.* performed [17] molecular simulations to determine several physical properties using the optimised potential for liquids simulations with all atoms (OPLS/AA) [12]. The dielectric constant for liquid acetamide at 358.15 K and 1 bar was 33 compared with the experimental value of 68.

In this work, we apply a parametrisation procedure proposed by Salas *et al.* [18] to obtain new parameters for acetamide, which are able to reproduce at the same time the dielectric constant, surface tension and liquid density. The starting point is to take the parameters recently calculated for formamide [19] for the amine group and the carbon atom bonded to the oxygen.

\*Corresponding author. Email: jra@xanum.uam.mx

The dielectric constant and surface tension are important properties to describe the miscibility of a solute in a solvent. Force field parameters of molecular systems that reproduce the experimental values of pure components of these properties also might be able to reproduce the binary mixtures behaviour. In a previous work, we found that hexan-2-one/formamide mixtures mixed when the original OPLS/AA parameters were used. The calculated dielectric constants (hexan-2-one, formamide) were (10, 55) compared with experimental data (15, 110). However, when the simulation was performed with the original parameters for hexan-2-one and new parameters that reproduce the dielectric constant of formamide [19], the components separated into two liquid phases in excellent agreement with experiment. The acetamide/water mixture exhibits a maximum value of dielectric constant at a concentration of 35 %mol of acetamide at 298.15 K and 1 bar [1]. At these conditions, the acetamide is solid with a dielectric constant of 74, smaller than the value of 78 for water. The behaviour of this property with the acetamide concentration seems to be anomalous. In binary mixtures of polar components, for instance water/methanol, the dielectric constant changes almost linearly with concentration [20].

The main goal of this work is to obtain a molecular explanation of the behaviour of the dielectric constant as a function of acetamide concentration in mixtures with water. In addition, we also show that the new parameters give a good description of acetamide as a function of temperature and of acetamide/formamide mixtures.

The work is organised as follows: In Section 2, the potential model and simulation details are described. The search of the methyl group and oxygen parameters is explained in Section 3. The results of acetamide as a pure component and mixed with formamide and water are given in Section 4. Conclusions and references are given at the end of the manuscript.

## 2. Potential model and simulation details

The functional form is based on the OPLS/AA force field [12], where the intermolecular potential contains Lennard-Jones and Coulomb contributions,

$$V(r_{ij}) = \left\{ \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right\} f_{ij}, \quad (1)$$

where  $r_{ij}$  is the distance between two atoms  $i$  and  $j$ ,  $q_i$  and  $q_j$  are the partial charges on atoms,  $\epsilon_0$  is the permittivity of vacuum,  $\sigma_{ij}$  is the van der Waals diameter and  $\epsilon_{ij}$  is the well-depth for a pair of interacting atoms. The geometric mixing rules for cross interactions are  $\sigma_{ij} = (\sigma_i \sigma_j)^{1/2}$  and  $\epsilon_{ij} = (\epsilon_i \epsilon_j)^{1/2}$ . The factor  $f_{ij} = 1.0$ , except for intramolecular interactions between atom pairs separated by three bonds

[12], where the value is 0.5. The intramolecular interactions for acetamide are described by harmonic springs for bond distances and angles. The dihedral angles are given by a Ryckaert–Belleman potential [21]. The numerical data were the same as those for the formamide taken from the web page <http://virtualchemistry.org> and they are given in Table 1. The experimental data of bond distances and angles [22] are also given in the table. To simulate acetamide with a methyl group as united atom (UA), the HC of formamide was replaced by a CH3, see Figure 1. The only change on intramolecular parameters of formamide was the bond distance for CH3–C, which was calculated in this work using quantum mechanical calculations as will be described below. The intermolecular parameters for N, H, and C were the same as those for formamide given also in Table 1. Those for O and CH3 will be obtained in this work.

The simulations were carried out using the GROMACS 4.5.4 MD package and the equations of motion were solved using the leap-frog algorithm with a time step of 1 fs. Orthogonal periodic boundary conditions were used in all directions and the bond distances were kept rigid with the linear constraint solver procedure (LINCS). Electrostatic interactions were treated with the Ewald sum using a tolerance of  $1 \times 10^{-6}$  for the real space contribution. Both the real part of the Ewald summation and the Lennard–Jones (LJ) interactions for homogeneous simulations were truncated at 1.1 nm with added long-range corrections for the dispersion interactions. The long-range contribution of electrostatic interactions was calculated through the particle mesh Ewald method with a grid of reciprocal vectors of 0.12 nm and a spline of order 4.

The simulations in the liquid phase for systems with 500 molecules using the isotropic ensemble with constant number of particles, pressure and temperature (NPT) were performed to calculate the dielectric constant ( $\epsilon$ ) and density ( $\rho$ ). The Nosé–Hoover thermostat with a parameter  $\tau_T = 0.2$  ps was used in order to couple the internal temperature and the Parrinello–Rahman barostat with a parameter  $\tau_P = 0.5$  ps to couple pressure. The static dielectric constant and density were determined in the same simulation for at least 70 ns.

The surface tension ( $\gamma$ ) was determined in the ensemble with constant number of particles, volume and temperature (NVT) using the Nosé–Hoover thermostat with a parameter  $\tau_T = 0.2$  ps. The molecules were allocated in a slab geometry with a liquid surrounded by vapour. The systems contained 2744 molecules. The surface tension, calculated using the average components of the pressure tensor, depends on cut-off distance [23,24] of the dispersion interactions, and surface area [25], thus, calculations were performed using a cut-off distance of 2.5 nm and dimensions of the simulation cell of at least  $L_x = L_y = 5.0$  nm;  $L_z$  was around  $3L_x$ . The surface tension can also be calculated through the thermodynamic definition using the test area method [26]. The results in both cases depend

Table 1. Force field OPLS/AA parameters for formamide reported by Pérez *et al.* [19] obtaining the charges using *ab initio* calculations with polarisable effects and then applying a three steps scaling procedure to find the optimum intermolecular parameters.

New OPLS/AA Formamide parameters[19]						
Bond distances (nm)						
Atoms	$k_r$ [kJ/(mol nm <sup>2</sup> )]	Experiment [22]			Original [17]	
C–N	–	0.1368			0.1335	
N–H	–	0.1027			0.1010	
C–O	–	0.1212			0.1229	
C–HC	–	0.1125			0.1090	
Bond angles (degree)						
Atoms	$k_\theta$ [kJ/(mol rad <sup>2</sup> )]	Experiment[22]			Original[17]	
N–C–O	669.44	125.0			122.9	
N–C–HC	334.72	112.7			114.0	
C–N–H	292.88	118.7			119.8	
C–N–H	292.88	119.7			120.0	
O–C–HC	292.88	122.5			123.0	
Ryckaert–Bellemans parameters for dihedral angles[17] in kJ/mol.						
Atoms	c0	c1	c2	c3	c4	c5
O–C–N–H	20.5016	0.0000	–20.5016	0.0000	0.0000	0.0000
O–C–N–H	20.5016	0.0000	–20.5016	0.0000	0.0000	0.0000
HC–C–N–H	20.5016	0.0000	–20.5016	0.0000	0.0000	0.0000
HC–C–N–H	20.5016	0.0000	–20.5016	0.0000	0.0000	0.0000
Coulomb and Lennard-Jones parameters.						
site	$q$ (e)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)			$\sigma_{LJ}$ (nm)	
O	–0.5283	0.615048			0.300440	
C	0.1398	0.307524			0.380625	
HC	0.1753	0.043932			0.245630	
N	–0.4163	0.497896			0.329875	
H	0.3174	0.000			0.000	
H	0.3121	0.000			0.000	

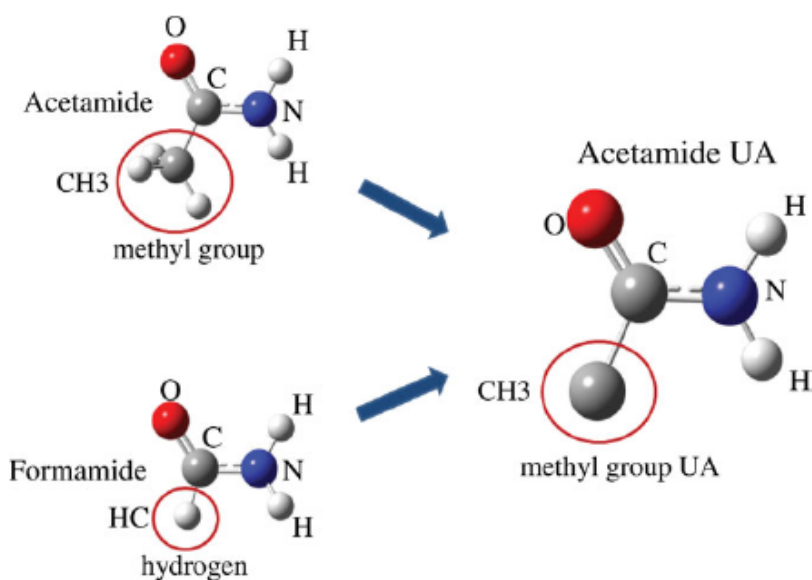


Figure 1. Formamide and acetamide molecules. The acetamide UA model is built from these structures. The amine group and the carbon bonded to the oxygen atom are transferable, they have the same parameters in acetamide UA and in formamide.

on the cut-off distance and surface area. The calculation of the surface tension is independent of the cut-off distance if the Ewald sums are applied on the dispersion forces [27]. This method, to our knowledge, is not implemented in the GROMACS version we are using. The equilibration period to obtain the surface tension in this work was 2 ns and the average values were obtained for an additional 2.5 ns.

The effect of using different Nosé–Hoover thermostat and Parrinello–Rahman barostat parameter values ( $\tau_T$ ,  $\tau_P$ ) is negligible on thermodynamic properties. Values of (0.2,0.5) and (0.5,1.0) gave  $998.9 \pm 3 \text{ kg/m}^3$  at 358.15 K and 1 bar for the new set of force field parameters. When the Berendsen thermostat and barostat were used with parameters (0.5,1.0) the density was  $999.2 \pm 3 \text{ kg/m}^3$ . The dielectric constant and surface tension results obtained using those parameter values for both thermostats and barostats were the same within the simulation error.

### 3. Search of the methyl group and oxygen parameters

Figure 1 shows the acetamide and formamide molecular structures. The N and H atoms in the amine group and the carbon atom bonded to oxygen are transferable. They have the same parameter values in acetamide and in formamide, see Table 1. The hydrogen HC of formamide was replaced by a CH3 as seen in Figure 1.

The intra- and intermolecular parameters used by Pérez *et al.* [19] to simulate formamide are given in Table 1. In that work, the initial charges were obtained from a Mulliken analysis of *ab initio* calculations. This procedure took into account the polarisation induced on the molecule by the surrounding solvent, mimicked by means of a polarisable continuous medium. The charges were then scaled linearly to reproduce the experimental dielectric constant. The  $\epsilon_{LJ}$  and  $\sigma_{LJ}$  parameters were fitted to reproduce the surface tension and liquid density, respectively. The same three steps of the systematic parametrisation procedure were used in this work to obtain the O and CH3 parameters.

The intramolecular parameters used to simulate acetamide, except the CH3–C distance, were the same as those employed by Pérez *et al.* to simulate formamide. They are given in Table 1. The CH3–C bond distance was obtained by an *ab initio* calculation over the C–C bond of an optimised geometry of the acetamide molecule, in a model with all atoms, using the basis set 6-311++g\*\* and M062x functional. The hybrid functional was chosen because it was parametrised with molecules containing nitrogen and the basis set represents better the atomic orbitals. The bond distance result was 0.15142 nm.

For acetamide, the charge on every hydrogen of the amine group was chosen as the average of the values reported by Pérez *et al.* The initial intermolecular parameters for the oxygen atom were the same as those for formamide given in Table 1. For CH3, the initial LJ and charge param-

eters were taken from Table 1 for the C and HC atoms, respectively. Thus, the molecule is electroneutral. The results obtained for the target properties using these parameters were different from the experimental values. The surface tension deviated by 18%, see Figure 2(a).

The next step was to find the methyl and oxygen parameters of acetamide using the systematic procedure proposed by Salas *et al.* [18]. By changing simultaneously the charge on the CH3 group and oxygen, the electroneutrality on the molecule was maintained. As in previous works [18,19], in order to make an easy comparison, the simulation results of target properties were normalised by the experimental values and the force field parameters were given as a relative per cent change. For the charges  $RPC = (q/q_{CH3} - 1) \times 100$ , where  $q_{CH3}$  is the charge on the CH3. The parametrisation procedure was applied only to the oxygen atom and to the CH3 group to linearly change their intermolecular parameters to obtain the target properties within a given tolerance respect to the experimental values. The first step consisted in changing their charges to obtain a dielectric constant. In the second step, the  $\epsilon_{LJ}$  values were changed to calculate the surface tension and in the final step, the values of  $\sigma_{LJ}$  were varied to determine the density. The relative error or maximum tolerance was chosen to be 8%, 5% and 1% for  $\epsilon$ ,  $\gamma$  and  $\rho$ , respectively.

Figure 2 shows the three step procedure at 358.15 K to obtain the new parameters for the CH3 and oxygen atom. The property values obtained using the initial parameters as described above are shown for  $(q/q_{CH3} - 1) \times 100 = 0$ . The dielectric constant, surface tension and liquid density were 4%, 18% and 1% from the experimental values. As they are not within the required tolerance, the CH3 and oxygen parameters have to be changed.

The effect of linearly changing the CH3 charges, keeping all other parameters constant, results in a linear increase of the target properties, see Figure 2(a). The dielectric constant is acceptable after increasing the charges by 11.4%. This is not the case for the other two properties. Figure 2(b) shows that linearly increasing the original  $\epsilon_{LJ}$  for the methyl group and oxygen from 0% to 40% and keeping the new charges and the rest of original parameters constant, increases the surface tension by 23% to a value that is 2% larger than the maximum tolerance. The dielectric constant changed 5% and the density by 1%. As in previous works [18,19], the effect of changing  $\epsilon_{LJ}$  is stronger in the surface tension. After this change, the dielectric constant is acceptable but the density is now 4% larger than the experimental value. The change in  $\sigma_{LJ}$  of the CH3 and oxygen atom, keeping the optimised charges, the optimised  $\epsilon_{LJ}$  and the rest of original parameters constant, is shown in Figure 2(c). The optimum parameters were obtained after changing  $\sigma_{LJ}$  by 2%. The original and new intermolecular parameters for acetamide are given in Table 2. It should be noted that the absolute value of the electric charge on the nitrogen and carbon atoms are higher in the original

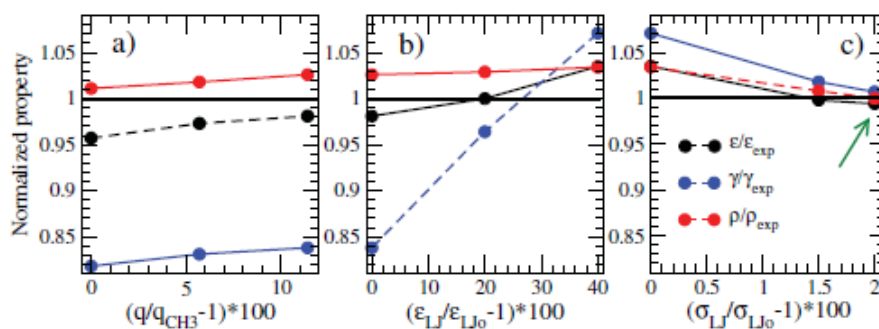


Figure 2. Systematic procedure to obtain new parameters for acetamide using the H, N and C for formamide. Effect of changing the CH3 and O values of (a) charges, (b)  $\epsilon_{LJ}$  and (c)  $\sigma_{LJ}$ . The subscript 0 denotes the initial parameter values. The results are normalised by the corresponding experimental values, shown with continuous lines. The discontinuous lines are used to easily identify the target properties. The properties were calculated at 358.15 K. The experimental values are  $\epsilon = 68.2$ ,  $\gamma = 39.0$  mN/m and  $\rho = 998.6$  kg/m<sup>3</sup>. The arrow shows the final results.

Table 2. Original OPLS/AA[17] and new OPLS/UA intermolecular parameters obtained in this work using the scaling procedure proposed by Salas *et al.* [18]. The intramolecular parameters for the UA model are taken from Table 1, except the distance C-CH3 which is 0.15142 nm and it was obtained in this work using *ab initio* calculations of an optimised acetamide molecule.

Original acetamide OPLS/AA parameters [17]

site	$q$ (e)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)	$\sigma_{LJ}$ (nm)
O	-0.5	0.296	0.879
C	0.5	0.375	0.439
CH	-0.18	0.35	0.276
HC	0.06	0.25	0.126
N	-0.76	0.325	0.711
HN	0.38	0.000	0.000

New acetamide OPLS/UA parameters

site	$q$ (e)	$\epsilon_{LJ}$ (kJ/mol)	$\sigma_{LJ}$ (nm)
O	-0.5483	0.861067	0.306449
C	0.1398	0.307524	0.380625
CH3	0.1953	0.430534	0.388238
N	-0.4163	0.497896	0.329875
H	0.31475	0.000	0.000

OPLS/AA model. Therefore, it should be expected that the acetamide molecules arrange in a different way as compared with molecules that interact with the new OPLS/UA parameters. The numerical values of target properties obtained with the optimised acetamide parameters are given in Table 3. One observes that the agreement with experimental data is excellent.

To analyse the effect of using all atoms or a UA on the methyl group, we decided to start with the original OPLS/AA force field parameters of acetamide [17] given in Table 2. That version of the UA model, hereafter called OPLS/UAm, is built from the all atoms model by using the same C-C distance for CH3-C. The values of  $q_{CH3}=0$ ,

Table 3. Simulation results from this work at 358.15 K for the all atoms model with original parameters taken from Coleman *et al.* [17] and OPLS/UAm model using the methyl parameters from Ref. [13]. The NPT calculations in the liquid phase were performed at 1 bar with a cut-off distance of 0.11 nm. The NVT simulations to obtain the surface tension were carried out with a cut-off distance of 0.25 nm.

Property	Exp.	OPLS/AA	OPLS/UAm	New OPLS/UA
$\epsilon$	68.2	34.5	34.1	67.6
$\gamma$ (mN/m)	39.0	37.3	39.1	39.3
$\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	998.6	1016.7	987.2	998.9
Dipole moment (D)		4.13	4.48	5.79

$\sigma_{CH3} = 0.3910$  nm and  $\epsilon_{CH3} = 0.669440$  kJ/mol were taken from an OPLS/UA model of acetamide previously reported [13]. NPT simulations were performed with 500 molecules to determine the dielectric constant and liquid density at 358.15 K and 1 bar. Additionally, NVT simulations with 2744 molecules were carried out to obtain the surface tension at 358.15 K. The molecular dipole moments, using the original parameters, were 4.13 and 4.48 D for the all atoms and UA models, respectively. The results for thermodynamic properties are given in Table 3, where the maximum difference between OPLS/AA and OPLS/UAm was 4.6% for the surface tension. The dipole moment with the new OPLS/UA parameters was 5.79 D, which increases almost twice the dielectric constant of the original OPLS/AA and OPLS/UAm models.

#### 4. Results

Results for acetamide at different temperatures, and mixed with formamide and water, are obtained using MD to test the transferability of the force field parameters.

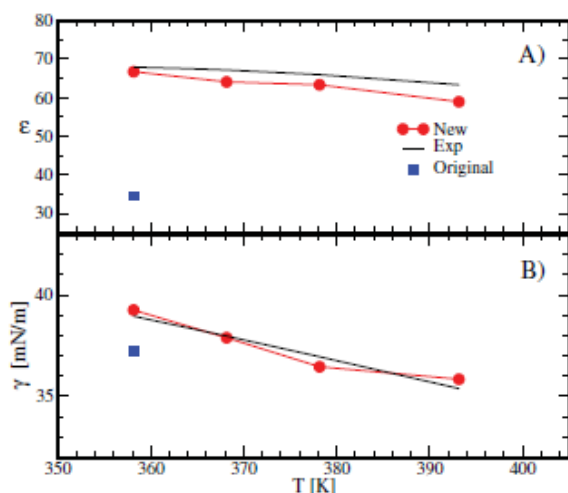


Figure 3. Thermodynamic properties of acetamide as a function of temperature. (a) Dielectric constant. (b) Surface tension. The experimental values for dielectric constant [28] and surface tension [29] are shown with black lines. The results obtained with the new parameters are shown with filled circles while those obtained in this work with the original OPLS/AA parameters [17] are shown with filled blue squares.

#### 4.1. Effect of temperature

There are experimental values for the dielectric constant [28] and surface tension available [29] from 358.15 to 393 K. The agreement with simulation results is excellent, as shown in Figure 3, even though the parameters were obtained at 358.15 K. The results are also compared with those obtained using the OPLS/AA parameters reported by Coleman *et al.* [17]. The new parameters improve both properties at all temperatures.

#### 4.2. Acetamide-formamide mixtures

An important test of force fields developed to give excellent results as pure components is that they also give good results in binary mixtures. The formamide force field [19] used in this work was parametrised to simultaneously reproduce the experimental dielectric constant, surface tension and liquid density at 298.15 K. The calculated dielectric constant and liquid density of mixtures with different acetamide concentration at 298.15 K and 1 bar are shown in Figure 4(a) and 4(b), respectively. Both properties are in excellent agreement with experimental data at all concentrations.

#### 4.3. Acetamide-water mixtures

The TIP4P/ $\epsilon$  force field [30] used in this work was parametrised to simultaneously reproduce the experimental dielectric constant and temperature of maximum density. The results at 298.15 K of the liquid density of mixtures

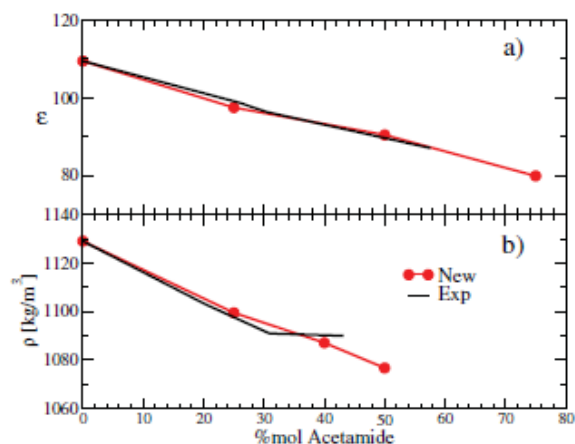


Figure 4. Results for  $\epsilon$  and  $\rho$  as a function of acetamide concentration for mixtures acetamide-formamide at 298.15 K using the new parameters are shown with filled circles. The continuous lines are for experimental data [4,29].

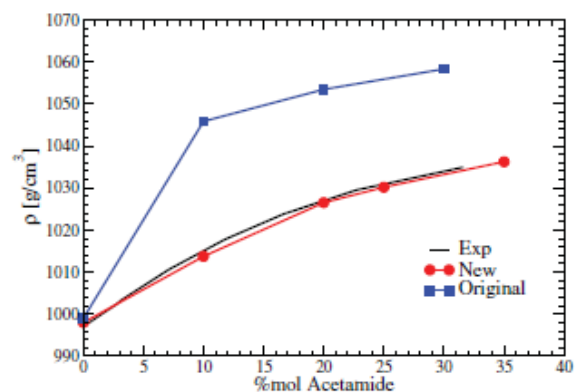


Figure 5. Liquid density as a function of concentration of acetamide for acetamide-water mixtures at 298.15 K. The results obtained with the new parameters are shown with filled circles while those from the OPLS/AA with parameters reported by Coleman *et al.* [17] are shown with filled blue squares. The continuous line is for experimental data [2].

with different concentrations of acetamide with the new and original parameters are shown in Figure 5. Acetamide at 298.15 K and 1 bar is a solid [6] with a density of 1159 kg/m<sup>3</sup>. Both models correctly predict the increase of density as the concentration of acetamide increases. The results obtained using the new parameters are in excellent agreement with experimental data at all concentrations while those from the original parameters for the all atoms model are systematically higher.

The dielectric constant of mixtures calculated in this work using different acetamide concentration at 298.15 K and 1 bar is shown in Figure 6 with the new OPLS/UA and the original OPLS/AA reported by Coleman *et al.* The maximum in the dielectric constant with the new

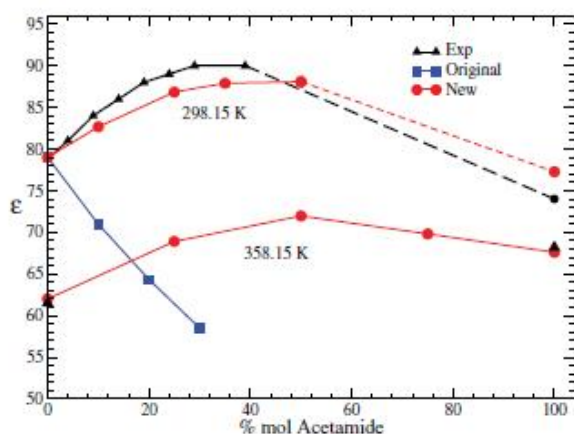


Figure 6. Dielectric constant as a function of acetamide concentration for acetamide–water mixtures at two temperatures and 1 bar. The results obtained with the new parameters are shown with filled circles while those from the OPLS/AA with parameters reported by Caleman *et al.* [17] are shown with filled blue squares. The triangles are for experimental data [1]. The discontinuous lines are extrapolations to the acetamide as a pure component. We were unable to find experimental values in this region.

parameters is 2% lower and slightly shifted to higher concentrations with respect to experiment. This property for acetamide at 298.15 K is also in excellent agreement with experiment. The results with the original OPLS/AA show an almost linear decay with the acetamide concentration. The TIP4P/ε for water and the new OPLS/UA for acetamide are

transferable in temperature and in composition. Results for the dielectric constant at 358.15 K and 1 bar for acetamide–water mixtures with the new OPLS/UA parameters are also shown in Figure 6. It is interesting to find that although the acetamide is liquid at these conditions, a maximum is also found. It is important to mention that for binary mixtures of polar liquids, it has been shown that some physicochemical properties exhibit a maximum when the molar composition of one component was varied in presence of water [31,32]. These maxima have also been reported for amide–water systems in properties, such as viscosity [3,33] and density [3]. Particularly, it has been found that dielectric constants of hydrogen-bonded liquid mixtures are much higher than expected because these bonds tend to yield polymers between the molecules present in the system, which increase the system dipole moment [34].

The molecular dipole moment of the original OPLS/AA is 4.13 D while that of the new OPLS/UA is 5.79 D. To analyse the formation of polymer chains of acetamide molecules in water, we used the Sevcik method [35], which has been applied to determine [36] the cluster formation in mixtures of ions carrying different charges. In this work, the acetamide molecules are isolated from water and a polymer is formed if the distance between the oxygen bonded to the carbon and the hydrogens bonded to the nitrogen, O...H–N, in two molecules is less than 0.22 nm. This is the distance, where the radial distribution function is a minimum. In pure liquid water, all the molecules at this distance would be interconnected in a single cluster. Figure 7 shows a typical

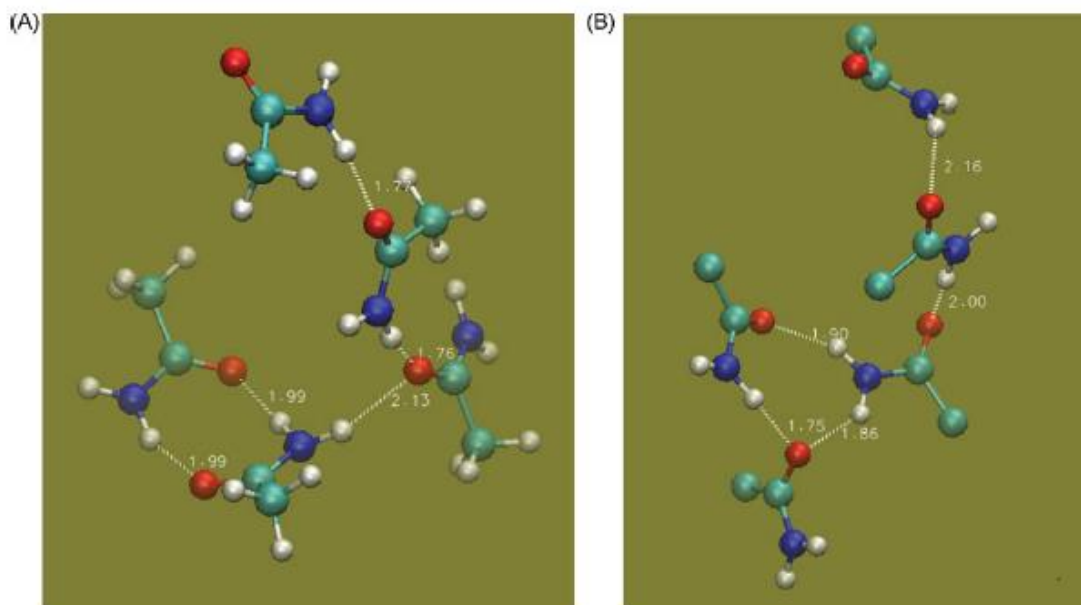


Figure 7. Typical polymer chains formed by hydrogen bond interactions between acetamide molecules in a 10% acetamide–water mixture at 298.15 K and 1 bar. The water molecules were removed to make the polymer analysis easier. Left-hand panel is for the original OPLS/AA, where a two-member ring is observed and right-hand panel for the new OPLS/UA, where a ring with three molecules is found. The distances less than 0.22 nm are shown with discontinuous lines and correspond to hydrogen bonding interactions between O and H atoms in different molecules.



configuration of a polymer containing five molecules from a simulation with the original OPLS/AA model (see left-hand panel) and from a simulation with the new OPLS/UA model (right-hand panel). Both models contain chain-like and cyclic-structures in fair agreement with X-ray scattering results [37]. To illustrate the formation of polymers between acetamide molecules, we studied the mixture with 10% of acetamide. We used the radius of gyration,  $R_g$ , to estimate the shape of the polymer,

$$R_g^2 = \sum_{i=1}^N m_i (\mathbf{R}_{CM} - \mathbf{r}_i)^2 / M, \quad (2)$$

where  $N$  is the number of atoms in the polymer,  $\mathbf{r}_i$  and  $m_i$  the position and mass of atom  $i$ , respectively, in an acetamide molecule. The polymer centre of mass and molecular weight are denoted by  $\mathbf{R}_{CM}$  and  $M$ , respectively.

The formation of polymer chains is a dynamical process. Polymers containing two or more molecules are found. In the last configuration, the largest one for the OPLS/AA had 14 molecules with  $R_g=0.48$  nm and a dipole moment of 15.9 D. For the new OPLS/UA, the largest polymer had seven molecules with  $R_g=0.70$  nm and a dipole moment of 20.2 D. We analysed smaller polymers for the last configuration and the trend was the same. In general, polymers from the new OPLS/UA are more elongated and have higher dipole moments than those from the original OPLS/AA. The small volume occupied by the polymers from the original OPLS/AA explains why the liquid density of that model is higher than that of the new OPLS/UA (see Figure 5). The higher dipole moment of the polymers in the new OPLS/UA is the reason for the differences in the dielectric constant with the OPLS/AA and it might explain the maximum in that property observed in the acetamide–water mixtures.

## 5. Conclusions

A systematic procedure was applied to develop a united atom force field of acetamide starting from the one reported for formamide that was parametrised using the same procedure used in this work. By changing the Lennard-Jones parameters and charges on the CH<sub>3</sub> group and oxygen atom, we were able to obtain excellent results compared with experimental data for the dielectric constant, surface tension and liquid densities for pure acetamide, acetamide–formamide and acetamide–water mixtures. The results with the new parameters reproduced the maximum in the dielectric constant in acetamide–water mixtures while the original OPLS/AA parameters failed. The hydrogen bonds between acetamide molecules in mixtures with water allow the formation of polymers with different shapes and lengths. The polymers from the new OPLS/UA are more elongated and with higher dipole moments than those from the original OPLS/AA. Finally, the results show that the fitting procedure

is robust and allows with a small number of simulations the extraction of parameters for highly polar molecules that can be used for simulations of the liquid and liquid–vapour coexistence of pure components and mixtures, at different temperatures.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the allocation of computer time to Laboratorio de Supercómputo. Edgar Núñez-Rojas thanks CONACyT for a postdoctoral scholarship. Jorge A. Aguilar-Pineda thanks CONACyT for a Ph.D. scholarship. José Alejandro thanks CONACyT for financial support to increase the computing infrastructure. The authors would also like to thank Dr. Robin Preenja Sagar for his valuable cooperation in revising the English language. The authors consider a privilege to publish a paper in this special issue in honor of Professor J.P. Hansen.

## Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## Funding

Edgar Núñez-Rojas thanks CONACyT for a postdoctoral scholarship. Jorge A. Aguilar-Pineda thanks CONACyT for a Ph.D. scholarship. José Alejandro thanks CONACyT for financial support to increase the computing infrastructure.

## References

- [1] P. Rohdewald and M. Moldner, *J. Phys. Chem.* **77**, 373 (1973).
- [2] H.J. Christoffers and G. Kegeles, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2562 (1963).
- [3] P. Assarsson and F.R. Eirich, *J. Phys. Chem.* **72**, 2710 (1968).
- [4] J.H. Hook, H. Letaw, Jr, and A.H. Gropp, *J. Phys. Chem.* **58**, 81 (1954).
- [5] Wiley-VCH, editor, *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (Wiley-VCH, Weinheim, 2005).
- [6] K. Jerie, A. Baranowski, J. Glinski, and K. Orzechoski, *Acta, Phys. Polonica A.* **90**, 1169 (1996).
- [7] X. Daura, A.E. Mark, and W.F. van Gunsteren, *J. Comput. Chem.* **19**, 535 (1998).
- [8] O. Acevedo and W.L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. B.* **114**, 8425 (2010).
- [9] M. Karplus and J. Kuriyan, *PNAS* **102**, 6679 (2005).
- [10] M. Kang and P.E. Smith, *J. Comput. Chem.* **27**, 1477 (2006).
- [11] C.D. Wick, J.M. Stubbs, N. Rai, and J.I. Siepmann, *J. Phys. Chem. B.* **109**, 18974 (2005).
- [12] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 11225 (1996).
- [13] W.L. Jorgensen and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 1657 (1988).
- [14] W.L. Jorgensen and C.J. Swenson, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 569 (1985).
- [15] J. Wang, R.M. Wolf, J.W. Caldwell, P.A. Kollman, and D.A. Case, *J. Comput. Chem.* **25**, 1157 (2004).
- [16] R.B. Bernard, E.B. Robert, D.O. Barry, J.S. David, S. Swaminathan, and M. Karplus, *J. Comput. Chem.* **4**, 187 (1983).

- [17] C. Caleman, P.J. van Maaren, M. Hong, J.S. Hub, L.T. Costa, and D. van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 61 (2012).
- [18] F.J. Salas, G.A. Méndez-Maldonado, E. Núñez-Rojas, G.E. Aguilar-Pineda, H. Domínguez, and J. Alejandre, *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 683 (2015).
- [19] A. Pérez, G.A. Méndez-Maldonado, E. Núñez-Rojas, F. Bresme, and J. Alejandre, *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 2792 (2015).
- [20] P.S. Albright and L.J. Gosting, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1061 (1946).
- [21] J.P. Ryckaert and A. Bellemans, *Chem. Phys. Lett.* **30**, 123 (1975).
- [22] C.C. Costain and J.M. Dowling, *J. Chem. Phys.* **32**, 158 (1960); M. Kitano and K. Kichitsu, *Chem. Soc. Japan.* **47**, 67 (1974).
- [23] A. Trokhymchuk and J. Alejandre, *J. Chem. Phys.* **111**, 8510 (1999).
- [24] R.A. Zubillaga, A. Labastida, B. Cruz, J.C. Martínez, E. Sánchez, and J. Alejandre, *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 1611 (2013).
- [25] P. Orea, J. López-Lemus, and J. Alejandre, *J. Chem. Phys.* **123**, 114702 (2005).
- [26] G.J. Gloor, G. Jackson, F.J. Blas, and E. de Miguel, *J. Chem. Phys.* **123**, 134703 (2005).
- [27] J. López-Lemus and J. Alejandre, *Mol. Phys.* **101**, 743 (2003).
- [28] D.R. Lide and W.M. Haynes, editors, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 90th ed. (CRC Press, Boca Raton, FL, 2009).
- [29] C. Wohlfarth and B. Wohlfarth, *Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures, Symmetry* (Springer, New York, NY, 1994).
- [30] R. Fuentes-Azcatl and J. Alejandre, *J. Phys. Chem. B.* **118**, 1263 (2014).
- [31] J.A. Geddes, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4832 (1933).
- [32] W. Barfield, *J. Phys. Chem.* **63**, 1783 (1959).
- [33] R. Petersen, *J. Phys. Chem.* **64**, 184 (1960).
- [34] G.R. Leader and J.F. Gormley, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5731 (1951).
- [35] E.M. Sevick, P.A. Monson, and J.M. Ottino, *J. Chem. Phys.* **88**, 1198 (1988).
- [36] G. A. Méndez-Maldonado, M. González-Melchor, and J. Alejandre, *J. Chem. Phys.* **137**, 054711 (2012).
- [37] S. Nasr, R. Cortes, and M. Ghédira, *J. Chem. Phys.* **110**, 10487 (1999).



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00137

Matrícula: 205181120

DESARROLLO DE POTENCIALES DE INTERACCIÓN DE SOLVENTES ORGÁNICOS BASADOS EN LA CONSTANTE DIELECTRICA

En la Ciudad de México, se presentaron a las 16:00 horas del día 27 del mes de julio del año 2017 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA  
DR. GUSTAVO ADOLFO CHAPELA CASTAÑARES  
DRA. JACQUELINE QUINTANA HINOJOSA  
DR. IVAN ORTEGA BLAKE  
DR. JOEL IRETA MORENO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: JORGE ALBERTO AGUILAR PINEDA

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV 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.



JORGE ALBERTO AGUILAR PINEDA  
ALUMNO

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

DR. GUSTAVO ADOLFO CHAPELA  
CASTAÑARES

VOCAL

DRA. JACQUELINE QUINTANA HINOJOSA

VOCAL

DR. IVAN ORTEGA BLAKE

SECRETARIO

DR. JOEL IRETA MORENO

La suscrita DRA. NORMA RONDERO LÓPEZ, en su carácter de Secretaria General de la Universidad Autónoma Metropolitana y por acuerdo del Rector General de la misma, CERTIFICA: que las firmas que aparecen al calce del presente documento corresponden a los funcionarios, quienes a los veintisiete días del mes de julio de dos mil diecisiete fungían como tales.

Para los efectos legales a que haya lugar, se autentican las firmas anteriormente señaladas en la Ciudad de México, a los veintitrés días del mes de julio de dos mil veintiuno.

*Norma Rondero López*  
**DRA. NORMA RONDERO LÓPEZ**  
**SECRETARIA GENERAL**



		<b>MÉXICO</b>	<b>032505 / 2021</b>
<b>APOSTILLE</b>		<b>(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)</b>	
<small>SECRETARIA DE GOBERNACION</small>			
<b>1. País (country/pays):</b> México	<b>El presente documento público</b> <small>(This public document / Le présent acte public)</small>		
<b>2. ha sido firmado por:</b> <small>(has been signed by / a été signé par)</small>	<b>DRA. NORMA RONDERO LÓPEZ</b>		
<b>3. quien actúa en calidad de:</b> <small>(acting in the capacity of / agissant en qualité de)</small>	<b>SECRETARIA GENERAL</b>		
<b>4. y está revestido del sello/ timbre de:</b> <small>(bears the seal / stamp of/ est revêtu du sceau / timbre de)</small>	<b>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA</b>		
<b>Certificado</b> <small>(Certified/Attesté)</small>			
<b>5. en (at/à) CIUDAD DE MÉXICO</b>	<b>6. el día (the /le)</b> <b>05 DE AGOSTO DE 2021</b>		
<b>7. por (by / par)</b> <b>ALEJANDRO LÓPEZ GONZÁLEZ, DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DEL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN, EN AUXILIO DEL TITULAR DE LA UNIDAD DE GOBIERNO, CON FUNDAMENTO EN LOS ARTÍCULOS 9, 11 FRACCIÓN I Y II, Y 12 ÚLTIMO PÁRRAFO DEL REGLAMENTO INTERIOR DE LA SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN.</b>			
<b>8. No. (N°/isous n°)</b> <b>1 / 31047 / 2021</b>	<b>9. Sello/ timbre</b> <small>(seal/stamp / sceau/timbre)</small>	<b>10. Firma</b> <small>(signature)</small>	

**Tipo de Documento:** ACTA DE DISERTACION PUBLICA  
(Type of document / Type d'acte)  
**Nombre del Titular:** JORGE ALBERTO AGUILAR PINEDA  
(Name of holder of document / Nom du titulaire)

La presente Apostilla sólo certifica la firma, la capacidad del signatario y el día y el timbre que ostenta. La Apostilla no certifica el contenido del documento sobre el cual se expide.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signatary and the date and the seal. It does not certify the content of the document for which it was issued.  
 Cette Apostille ne certifie que la signature, la capacité en signatary le signatary de l'acte à signer et le sceau ou le timbre dont est orné son revêtu. Elle ne certifie pas le contenu du document pour lequel elle a été émise.

La autenticidad de esta Apostilla y su firma electrónica puede ser verificada en:  
 The authenticity of this Apostille and its electronic signature may be verified at:  
 L'authenticité de cette Apostille et de sa signature électronique peut être vérifiée sur:  
[www.dicoppy.gob.mx/registro](http://www.dicoppy.gob.mx/registro)

**Código: (code)**  
**6KSQHZXJX**

