



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**"Desarrollo de campos de fuerza para
fluidos polares usando agua explícita"**

Tesis que presenta

VALERIA GARCÍA MELGAREJO

Matrícula: 2163803069

para obtener el grado de

DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

Director: Dr. J. Reyes Alejandro Ramírez

Jurado:

Dr. Gustavo Adolfo Chapela Castañares

Dr. J. Reyes Alejandro Ramírez

Dra. Ana Laura Benavides Obregón

Dra. Jacqueline Quintana Hinojosa

Dra. Minerva González Melchor

Para Lidia y Galdino.

Agradecimientos

Al Dr. José Alejandro Ramírez, por su orientación, enseñanza y consejos. Siempre estaré agradecida con él por compartir sus conocimientos conmigo y por tomarme en cuenta en sus proyectos de investigación y eventos académicos.

Al Dr. Edgar Núñez Rojas, con quien colaboré a lo largo de mi doctorado y quien además me brindó su amistad, haciendo mis días en la UAM-Iztapalapa más llevaderos.

Al Dr. José Luis Gázquez Mateos y al Dr. Javier Carmona Espíndola, por permitirme colaborar con ellos y por siempre contribuir con ideas y discusiones para mejorar mi trabajo.

A los Doctores Gustavo Adolfo Chapela Castañares, Ana Laura Benavides Obregón, Minerva González Melchor y Jacqueline Quintana Hinojosa, por el tiempo que dedicaron a discutir esta tesis conmigo, y por sus correcciones y observaciones que contribuyeron a mejorarla.

A mi madre, Lidia; a mi padre, Galdino; y a mi hermano, Julio, por motivarme y apoyarme a la distancia para cumplir con mis objetivos.

Finalmente, le agradezco a todos mis amigos y compañeros de las áreas de Química Cuántica y Fisicoquímica Teórica por contagiarme de su entusiasmo y motivarme con su esfuerzo y dedicación en sus trabajos.

Índice general

Agradecimientos	3
Resumen	7
1. Introducción	9
1.1. Objetivos	11
2. Campos de fuerza	13
2.1. ¿Qué es un campo de fuerza?	13
2.2. Campos de fuerza populares	15
2.2.1. CHARMM	15
2.2.2. OPLS-AA	16
2.2.3. GROMOS	17
2.2.4. TraPPE-UA	18
2.3. Evaluaciones de campos de fuerza	19
2.4. Reparametrización de campos de fuerza	22
3. Metodología	29
3.1. Dinámica molecular	29
3.2. Generalidades de las simulaciones moleculares	30
3.2.1. Condiciones periódicas de frontera	30
3.2.2. Convención de mínima imagen	30
3.2.3. Integración numérica de las ecuaciones de movimiento	31
3.3. Ensamblajes en la termodinámica	32
3.3.1. Ensamble canónico (NVT)	33
3.3.2. Ensamble isotérmico-isobárico (NPT)	34
3.4. Detalles de las simulaciones realizadas	35
3.5. Cálculo de propiedades	37
3.5.1. Constante dieléctrica	37
3.5.2. Tensión superficial y presión de vapor	37
3.5.3. Densidad del líquido	37

3.5.4.	Perfil de densidad y solubilidad	38
3.5.5.	Entalpía de vaporización	39
3.5.6.	Coefficiente de auto-difusión	40
3.5.7.	Viscosidad cortante	40
3.5.8.	Temperatura y densidad críticas	41
3.5.9.	Energía libre de hidratación	42
3.5.10.	Coefficiente de expansión volumétrica	42
3.5.11.	Compresibilidad isotérmica	43
3.5.12.	Propiedades de exceso	43
3.6.	Características de los cálculos de estructura electrónica	43
4.	Resultados	45
4.1.	Proceso de reparametrización de campos de fuerza de fluidos con agua explícita	45
4.2.	Modelo de átomo unido a través de interacciones con agua explícita: alcoholes y cetonas	49
4.2.1.	Solubilidad en agua de alcoholes y cetonas usando campos de fuerza populares	50
4.2.2.	Puentes de hidrógeno y propiedades de transporte del agua	50
4.2.3.	Parametrización del metanol y acetona usando agua explícita	51
4.2.4.	Extensión del modelo UAMI-EW	63
4.3.	Nuevo método para obtener distribuciones de carga para simulaciones moleculares de líquidos	65
4.4.	Efecto de las conformaciones del 1,2-dimetoxietano en propiedades de fase líquida y en solución acuosa	70
4.4.1.	Propiedades eléctricas	73
4.4.2.	Propiedades termodinámicas	74
4.4.3.	Propiedades de transporte	75
4.4.4.	Propiedades de solución acuosa	75
5.	Conclusiones	79
5.1.	Perspectivas	80
6.	Bibliografía	81

Resumen

Los campos de fuerza más utilizados en simulaciones de dinámica molecular han sido parametrizados para reproducir la densidad del líquido y la entalpía de vaporización de componentes puros, y en versiones más recientes se ha introducido la energía libre de solvatación como propiedad objetivo. Como consecuencia de este proceso de parametrización, los componentes puros son razonablemente bien descritos; sin embargo, al estudiar mezclas multicomponente, es común encontrar que los campos de fuerza no reproducen correctamente la solubilidad.

Es posible mejorar campos de fuerza a través de procedimientos sistemáticos e iterativos basados en relacionar parámetros del potencial intermolecular con propiedades macroscópicas experimentales. El 3SSPP (del inglés, *Three Steps Systematic Parameterization Procedure*) relaciona las cargas atómicas, con la constante dieléctrica; la ϵ_{LJ} que representa la atracción entre dos átomos, con la tensión superficial y la σ_{LJ} que es el tamaño efectivo del átomo, con la densidad del líquido. Sin embargo, se ha observado que al aplicar el 3SSPP en diversos sistemas, los parámetros finales no corrigen el problema de la incorrecta solubilidad y además no son transferibles a moléculas más grandes.

En este trabajo de tesis se propone el desarrollo de potenciales de interacción para fluidos polares utilizando un solvente explícito, en particular, el agua. Para ello, se extiende el procedimiento 3SSPP con un paso adicional que consiste en encontrar una distribución de carga empírica que reproduce la solubilidad en agua mientras se mantiene fijo el momento dipolar que reproduce la constante dieléctrica. Además, se plantea el uso del cambio abrupto en la solubilidad, que los grupos funcionales de la química orgánica muestran cuando se agregan carbonos a su cadena hidrocarbonada, como una herramienta para balancear las interacciones electrostáticas y de van der Waals en el proceso de parametrización. También se estudia el efecto que las interacciones de puente de hidrógeno pueden tener en el coeficiente de autodifusión y la solubilidad de los fluidos polares. Esta nueva manera de desarrollar potenciales es aplicada a alcoholes y cetonas de hasta ocho carbonos en su cadena hidrocarbonada obteniendo excelente acuerdo con datos experimentales de propiedades termodinámicas, de transporte y estructurales de componentes puros y de mezclas a diferentes temperaturas y presiones.

Para evitar usar cargas empíricas en el proceso de reparametrización, se utilizaron cargas que son obtenidas a través de nuevos análisis de población. Estos análisis de población se calculan con una densidad electrónica generada a partir de un momento dipolar determinado que reproduce la constante dieléctrica experimental del líquido. Las nuevas distribuciones de carga, aplicadas a 35 moléculas, muestran una mejora en la constante dieléctrica calculada sin afectar los resultados obtenidos para otras propiedades termodinámicas calculadas con los campos de fuerza originales.

Introducción

El impacto de las simulaciones de dinámica molecular ha incrementado en los últimos años. Una de las primeras simulaciones fue la de un gas modelado con el potencial de pozo cuadrado usando sistemas de 32 y 108 partículas.¹ La primera simulación de una proteína fue realizada en 1977² y este fue uno de los trabajos preliminares que permitió que este tipo de simulaciones fuera uno de los logros reconocidos con el Premio Nobel de Química de 2013. Desde entonces, las simulaciones de dinámica molecular se han vuelto cada vez más populares en los últimos años como es reportado por Hollingsworth y Dror.³ La Figura 1.1 muestra el número de publicaciones por año en las 250 revistas más importantes, en donde el término "*molecular dynamics*" aparece en el título, resumen o palabras clave. Este incremento se debe, en gran medida, a que esta metodología promete ayudar a interpretar y guiar el trabajo experimental y teórico. Otro factor que influye en el interés mostrado es el progreso en el desarrollo de hardware, especialmente en las GPU, y de software, pues los programas cada vez están mejor soportados y son más amigables para el usuario.

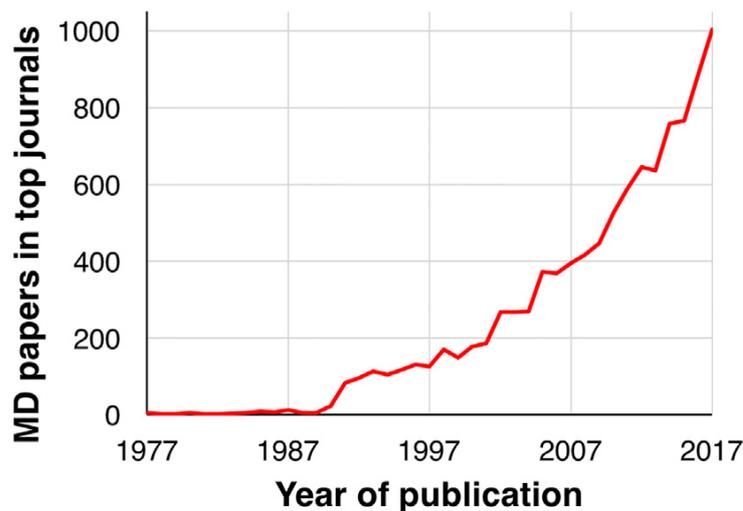


Figura 1.1: Número de publicaciones por año en donde el término "*molecular dynamics*" aparece. Imagen tomada del trabajo de Hollingsworth y Dror³

La idea básica de las simulaciones de dinámica molecular es que dadas las posiciones de todos los átomos de un sistema se puede calcular la fuerza ejercida por todos los

átomos. Así, con las leyes de Newton es posible predecir las posiciones y velocidades de cada átomo en función del tiempo. Cuando esto es hecho repetidamente, la trayectoria resultante describe la configuración a nivel atómico del sistema en cada punto durante el intervalo simulado.

Durante la simulación, las fuerzas son derivadas de un potencial de interacción que en este ámbito suele conocerse como "*campo de fuerza*". Los campos de fuerza se representan con ecuaciones que describen la dependencia de la energía potencial con las coordenadas cartesianas de las partículas que conforman el sistema de interés. Constan de diversos términos para describir las contribuciones energéticas debidas a las interacciones intra e intermoleculares. Cada uno de estos términos, a su vez, tiene parámetros que se obtienen de cálculos de estructura electrónica o de ajustes para reproducir datos de propiedades experimentales.

La confiabilidad de los resultados de simulaciones moleculares dependen, en gran medida, de la calidad del campo de fuerza utilizado para describir el sistema de interés, especialmente de la manera en que son descritas las interacciones intermoleculares. En la mayoría de los campos de fuerza, este tipo de interacciones son modeladas con el potencial de Coulomb y con el de Lennard-Jones. En muchos campos de fuerza como OPLS, CHARMM, GROMOS y GAFF, las cargas atómicas son obtenidas de cálculos de estructura electrónica mientras que los parámetros de Lennard-Jones, σ_{LJ} y ϵ_{LJ} , son ajustados para reproducir la densidad y la entalpía de vaporización de moléculas pequeñas para después transferir los parámetros a moléculas más complejas. Algunas versiones más recientes de OPLS y GROMOS han introducido la energía libre de solvatación y/o hidratación en su proceso de ajuste de parámetros.

Ha sido mostrado que los campos de fuerza más populares describen razonablemente bien al componente puro,⁴⁻⁹ esto es debido a la manera en que han sido parametrizados. Las deficiencias de los campos de fuerza comienzan a ser mayores en mezclas, principalmente porque fallan en reproducir la solubilidad. La solubilidad es la máxima cantidad de una sustancia que puede ser disuelta en una cantidad dada de solvente a cierta temperatura. Esta falla hace complicado que puedan llevarse a cabo simulaciones de sistemas multicomponente, los cuales son de mayor interés tecnológico, biológico, farmacológico, etc.

Muchas veces es necesaria la reparametrización del campo de fuerza para tener una mejor representación de las interacciones intermoleculares. Esta búsqueda de nuevos parámetros generalmente es hecha en componente puro a través de procesos sistemáticos e iterativos basados en relacionar parámetros del potencial con propiedades experimentales macroscópicas.¹⁰⁻¹⁴ Sin embargo, mejorar el campo de fuerza del componente puro no garantiza que los potenciales finales serán útiles para mezclas porque se ha visto que siguen fallando al no reproducir la solubilidad con agua y al no ser transferibles a moléculas más grandes.^{15,16}

En este trabajo de tesis se propone el desarrollo de potenciales de interacción para fluidos polares usando agua explícita. Se muestra cómo la distribución de carga usada juega un papel importante en las propiedades del componente puro y de mezclas binarias, incluyendo la solubilidad. Los resultados muestran que el uso de solvente explícito en una simulación, en este caso agua, es una buena manera de mejorar con un pequeño costo computacional adicional los parámetros del campo de fuerza para ser usados en

simulaciones de sistemas de múltiples componentes.

También se muestra cómo el efecto que las interacciones de puente de hidrógeno tienen en el coeficiente de auto-difusión y la solubilidad de líquidos polares puede ser usado para balancear el equilibrio entre las interacciones de van der Waals y las electrostáticas. Este balance se puede alcanzar reproduciendo la separación de fases líquido-líquido que es observada en soluciones acuosas cuando la cadena hidrocarbonada de un líquido polar pasa de C_n a C_{n+1} . Esta separación no es observada al usar varios de los campos de fuerza más populares. Después de aplicar el método a alcoholes y cetonas, se obtiene un conjunto de parámetros transferible que reproduce adecuadamente los datos experimentales de propiedades termodinámicas, estructurales y de transporte.

En los primeros trabajos de reparametrización de campos de fuerza de esta tesis se utilizan cargas empíricas. Para evitarlo, surgió una colaboración con el Dr. José Luis Gázquez y con el Dr. Javier Carmona quienes propusieron nuevos métodos para obtener distribuciones de cargas en moléculas. Estos métodos están basados en cálculos de estructura electrónica y requieren como entrada únicamente el valor del momento dipolar de una molécula. Este momento dipolar es el que reproduce la constante dieléctrica de su correspondiente líquido. Las nuevas distribuciones de carga fueron usadas en las simulaciones moleculares de 35 moléculas. Las nuevas cargas mejoran las propiedades termodinámicas y de transporte respecto a datos experimentales.

Finalmente, se evaluó el efecto que tiene la población de confórmeros en las propiedades eléctricas, de transporte, termodinámicas y la solubilidad en agua usando como molécula modelo el 1,2-dimetoxietano que presenta isomería estructural.

La tesis está organizada en seis capítulos. El primero corresponde a la Introducción y Objetivos. En el segundo se describe la representación de un campo de fuerza y cómo han sido desarrollados, evaluados y mejorados. El capítulo cuatro trata sobre aspectos generales sobre las simulaciones de dinámica molecular y cómo son calculadas las propiedades estudiadas en este trabajo. En el capítulo cinco se presentan los Resultados y en el seis están las Conclusiones y Perspectivas.

1.1. Objetivos

- Desarrollar potenciales de interacción transferibles para fluidos polares a través de agua como solvente explícito
- Calcular distribuciones de carga para fluidos polares mediante nuevos análisis de población que utilicen un momento dipolar como entrada para la densidad electrónica
- Evaluar el efecto de las cargas atómicas en la solubilidad en agua.
- Balancear las interacciones de Coulomb y de van der Waals a través del efecto que las interacciones de puente de hidrógeno tienen en la solubilidad y en el coeficiente de autodifusión.
- Evaluar si los nuevos potenciales de interacción reproducen datos experimentales de propiedades en mezclas binarias.

Campos de fuerza

2.1. ¿Qué es un campo de fuerza?

Un campo de fuerza, en el contexto de las simulaciones moleculares, es representado por un conjunto de formas funcionales y parámetros que permiten calcular la energía potencial U de un sistema de átomos y/o moléculas en función de sus coordenadas cartesianas. La función de energía potencial en mecánica molecular clásica está compuesta de dos términos, uno para las interacciones de átomos enlazados y otro para átomos no enlazados.

$$U(r) = \sum U_{enlazados}(r) + \sum U_{no-enlazados}(r) \quad (2.1)$$

El término $\sum U_{enlazados}(r)$ describe a interacciones intramoleculares y es el responsable de mantener la geometría de la molécula. En este tipo de interacción pueden considerarse las contribuciones a la energía debidas a los enlaces, ángulos y ángulos de torsión (Ver Figura 2.1):

$$\sum U_{enlazados}(r) = \sum_{enlaces} \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2 + \sum_{angulos} \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{n=0}^5 C_n (\cos(\psi))^n \quad (2.2)$$

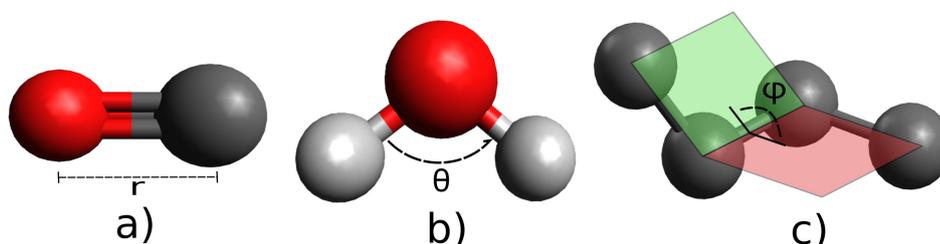


Figura 2.1: Esquemización de las interacciones intramoleculares. a) enlace, b) ángulo y c) ángulo de torsión

Los enlaces, generalmente, son modelados usando funciones armónicas que describen la oscilación alrededor de una longitud de enlace de equilibrio r_0 con una constante k_r . Los ángulos, que son definidos por tres átomos unidos de manera consecutiva, también suelen

modelarse con potenciales armónicos para describir la oscilación alrededor del ángulo de equilibrio θ_0 con una constante de fuerza k_θ . El ángulo de torsión es definido por cuatro átomos $ijkl$ que están unidos consecutivamente y su valor corresponde al ángulo que forman el plano que contiene a los átomos ijk y el plano que contiene a jkl . Los ángulos de torsión son simulados con funciones periódicas, en la ecuación 2.2 esta interacción se describe con el potencial de Ryckaert-Bellemans.¹⁷

En este trabajo no se usa el modelo del oscilador armónico para las distancias de enlace (primer término de la ecuación 1.2). En su lugar, se usa el método de LINCS¹⁸ para mantenerlas constantes durante la simulación. Esto permite aumentar el tiempo de integración.

El término $\sum U_{no-enlazados}(r)$ de la ecuación 2.1 describe las interacciones entre todos los pares de átomos de diferentes moléculas y pares de una misma molécula que están separados por tres enlaces. Generalmente estas interacciones están descritas por el potencial de Lennard-Jones y el potencial electrostático:

$$\sum U_{no-enlazados}(r) = \sum_{i \neq j} \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}} \right\} f_{ij} \quad (2.3)$$

El potencial de Lennard-Jones es la forma funcional más utilizada para modelar la parte atractiva y repulsiva de las fuerzas de van der Waals entre pares de átomos i y j . El potencial tiene una parte atractiva de la forma $-1/r_{ij}^6$, un pozo de profundidad ϵ_{ij} y una parte abruptamente repulsiva para distancias $r_{ij} < \sigma_{ij}$. Los parámetros σ_{ij} y ϵ_{ij} , representan el diámetro efectivo de los átomos y su atracción, respectivamente. En la Figura 2.2 se muestra el potencial de Lennard-Jones de Ar.

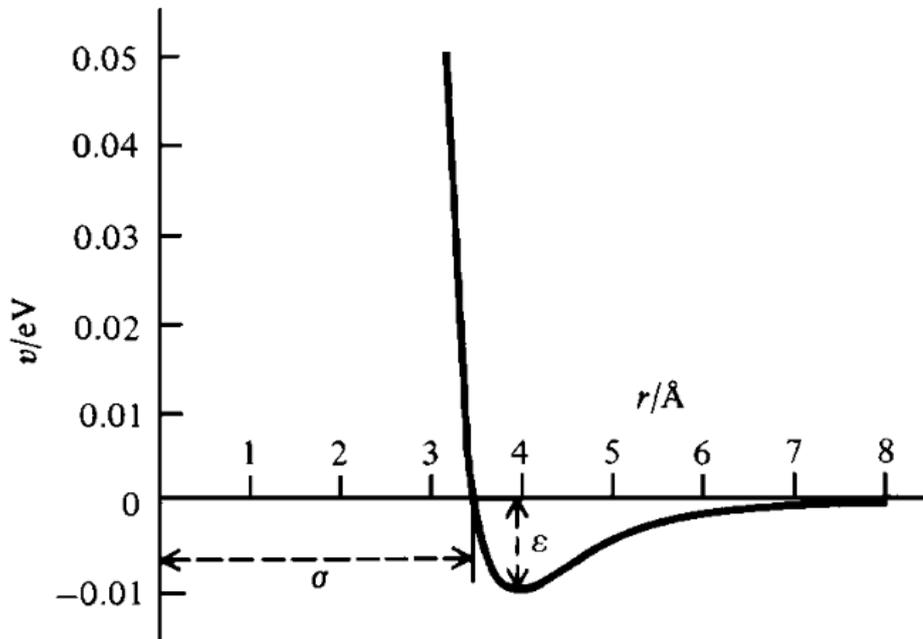


Figura 2.2: Potencial de Lennard-Jones de Ar. Imagen tomada de la Referencia¹⁹

Las reglas de combinación son ecuaciones que permiten calcular los parámetros de Lennard-Jones entre dos átomos de distinto tipo y así evitar tener una gran cantidad de

parámetros para cada combinación de tipos de átomo diferente.

En la regla de combinación de Lorentz-Berthelot, se usa un promedio aritmético para calcular σ_{ij} , mientras que para calcular la ϵ_{ij} se usa un promedio geométrico:

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_{ii} + \sigma_{jj}}{2}$$

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

Alternativamente, σ_{ij} y ϵ_{ij} también se pueden calcular usando promedios geométricos para ambos:

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

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

Esta última es la regla de combinación usada por OPLS-AA.

Los parámetros de Lennard-Jones se obtienen ajustándolos para reproducir propiedades experimentales como la densidad del líquido y la entalpía de vaporización.

Para describir las interacciones electrostáticas en dinámica molecular se asignan cargas puntuales a las posiciones de los átomos. Estas cargas son derivadas usando métodos de estructura electrónica. El potencial electrostático es modelado con la ley de Coulomb (segundo término de la Ecuación 2.3) en donde r_{ij} es la distancia entre pares de átomos, q_i y q_j son las cargas de los átomos i y j y ϵ_0 es la permitividad en el vacío.

Las interacciones [1-4] ocurren entre dos átomos, i y j , en una misma molécula que están separados por tres enlaces. Este tipo de interacciones son modeladas con el potencial de Lennard-Jones para las interacciones de van der Waals y el de Coulomb para las electrostáticas. Algunos campos de fuerza escalan por el factor f_{ij} de la ecuación 2.3 este tipo de interacciones, así, f_{ij} tiene valores que van de 0 a 1.

En simulaciones de dinámica molecular, las interacciones intermoleculares son consideradas importantes porque las propiedades físicas de un sistema dependen de ellas. Además, afectan la estructura secundaria de una macromolécula y organizan a las moléculas en cristales, complejos y otros arreglos.

2.2. Campos de fuerza populares

Según su forma funcional, un campo de fuerza puede tener cientos o miles de parámetros. La obtención de estos parámetros se enfoca en la reproducción de propiedades calculadas con métodos de estructura electrónica, o bien, pueden ser ajustados hasta reproducir propiedades experimentales.

A continuación se hace una descripción de algunos de los campos de fuerza comúnmente utilizados y reportados en la bibliografía.

2.2.1. CHARMM

El campo de fuerza *Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics* (CHARMM) fue originalmente desarrollado por el profesor Martin Karplus del Departamento de Química

de la Universidad de Harvard, la primera versión fue lanzada en 1983. La forma funcional de este campo de fuerza está presentada en la Ecuación 2.4:²⁰

$$\begin{aligned}
 V(r) = & \sum_{\text{enlaces}} k_r(r - r_0)^2 + \sum_{\text{angulos}} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedros}} k_\psi(1 + \cos(n\psi - \delta)) \\
 & + \sum_{\text{diedro imp}} k_\psi(\psi - \psi_0)^2 + \sum_{\text{Urey-Bradley}} k_{UB}(r_{1,3} - r_{1,3,0})^2 \\
 & + \sum_{i \neq j} \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} f_{ij}
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

en donde r_0 , θ_0 , ψ_0 y $r_{1,3,0}$ son los términos de equilibrio del enlace, ángulo, diedros impropios y del término 1-3 de Urey-Bradley respectivamente. El término Urey-Bradley toma en cuenta la flexión del ángulo usando interacciones [1-3] no enlazantes. En la ecuación, $r_{1,3,0}$ representa la distancia de equilibrio entre los átomos 1, 3 en el potencial armónico. n y δ son la multiplicidad del diedro y la fase, mientras que las k son las constantes de fuerza. La parte intermolecular incluye los términos de las interacciones electrostáticas y de van der Waals, en donde q_i y q_j son las cargas parciales atómicas, ϵ_{ij} es la profundidad del pozo y σ_{ij} diámetro efectivo de los átomos.

En este campo de fuerza los parámetros intramoleculares son obtenidos de cálculos de estructura electrónica usando el nivel de teoría MP2/6-31G(d).²¹ Las cargas atómicas son obtenidas de un complejo que contiene interacciones de puente de hidrógeno idealizadas entre un compuesto modelo con una geometría optimizada usando MP2/6-31G(d)²¹ y moléculas de agua con la geometría del modelo TIP3P. También siguen algunas reglas para facilitar el ajuste de las cargas. La suma de las cargas en grupos de átomos como anillos es un entero. Los hidrógenos alifáticos tienen una carga de +0.09, excepto en los que están unidos a un carbono alifático adyacente a un nitrógeno cargado positivamente, en este caso la carga es de +0.28. Los carbonos e hidrógenos de compuestos aromáticos que no son adyacentes a heteroátomos (átomos diferentes de carbono) tienen cargas de -0.115 y +0.115, respectivamente. Los parámetros de Lennard-Jones fueron ajustados para reproducir las entalpías de vaporización y las densidades del líquido.^{20,22}

CHARMM usa un factor $f_{ij} = 1$ para las interacciones [1-4].

El grupo de investigación del Dr. Wonpil Im ha desarrollado CHARMM-GUI,²³ una interfaz gráfica de usuario basada en la web para generar varios archivos de entrada y sistemas moleculares como membranas lipídicas y proteínas solvatadas. Este sitio web facilita al usuario la generación de archivos para realizar simulaciones con diversos programas de dinámica molecular usando los parámetros del campo de fuerza CHARMM36.²⁴

2.2.2. OPLS-AA

OPLS es el acrónimo usado para referirse al campo de fuerza *Optimized Potentials for Liquid Simulations* que fue desarrollado inicialmente por el grupo de William L. Jorgensen en la universidad de Purdue y más adelante en la universidad de Yale. La forma funcional

de este campo de fuerza se muestra en la Ecuación 2.5:²⁵

$$\begin{aligned}
 V(r) = & \sum_{\text{enlaces}} k_r(r - r_0)^2 + \sum_{\text{angulos}} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \frac{1}{2} \sum_{\text{diedros}} \{V_{1,i}(1 + \cos\psi_i) + V_{2,i}(1 + \cos 2\psi_i) + V_{3,i}(1 + \cos 3\psi_i)\} \\
 & + \sum_{i \neq j} \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} f_{ij}
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

Los términos de la Ecuación 2.5 tienen un significado similar a los de las ecuaciones 2.3 y 2.2.

Muchos de los parámetros del enlace y del ángulo fueron tomados del campo de fuerza AMBER,²⁶ mientras que los parámetros del ángulo de torsión fueron obtenidos con cálculos *ab initio* usando RHF/6-31G*²⁷ como nivel de teoría para 50 moléculas orgánicas y iones. Los parámetros intermoleculares fueron obtenidos junto con simulaciones de mecánica estadística de Monte Carlo calculando propiedades estructurales y termodinámicas de líquidos puros orgánicos como alcanos, alquenos, alcoholes, éteres, tioles, aldehídos, cetonas y amidas. Los errores promedios en comparación con datos experimentales son de 2% para entalpías de vaporización y densidades.²⁸

En la versión del campo de fuerza OPLS-AA, las cargas fueron tomadas de OPLS-UA²⁹ y se asignan cargas de +0.06 a los hidrógenos de los alcanos. Además se hicieron ajustes para reproducir propiedades de líquidos orgánicos. Esto resultó en un conjunto de cargas totalmente empírico que eran transferibles para construir moléculas más complejas. Los parámetros de Lennard-Jones también fueron ajustados para reproducir propiedades del líquido como densidades y entalpías de vaporización.

En las versiones más recientes, las cargas empíricas son sustituidas por los modelos de carga 1.14*CM1A y 1.14*CM1A-LBCC.³⁰ Estas nuevas versiones han mostrado mejorar el cálculo de la energía libre de hidratación (con una desviación media de 0.61 kcal/mol), conservando el excelente acuerdo con el dato experimental de la densidad del líquido y la entalpía de vaporización. Los parámetros de Lennard-Jones y los de la parte intramolecular no se modifican, por lo que son iguales a los de OPLS-AA.

Los desarrolladores de este campo de fuerza también generaron LigParGen, un servidor web que permite crear archivos con los parámetros de interacción de OPLS-AA con cargas usando los modelos 1.14*CM1A y 1.14*CM1A-LBCC. Estos archivos pueden usarse en diversos programas de simulaciones de dinámica molecular y Monte Carlo.³¹

OPLS usa un factor $f_{ij} = 0.5$ para las interacciones coulómbicas y de Lennard-Jones de los átomos separados por tres enlaces.

2.2.3. GROMOS

GROMOS es el acrónimo de (*GRO*ningen *MO*lecular *SI*mulation) utilizado para referirse a un programa computacional y a un campo de fuerza que fueron desarrollados desde 1978 en la Universidad de Groningen en los Países Bajos. Su desarrollo ha sido dirigido por el grupo de investigación de Wilfred van Gunsteren. Actualmente, su desarrollo es compartido por él y los grupos de Philippe Hünenberger y Sereina Rinikere, en ETH

Zürich; de Chris Oostenbrink, en la Universidad de Recursos Naturales y Ciencias de la Vida, Australia y el de Niels Hansen en la Universidad de Stuttgart, Alemania.

La forma funcional de GROMOS es la siguiente:

$$\begin{aligned}
 V(r) = & \sum_{\text{enlaces}} \frac{1}{4} k_r (r^2 - r_0^2)^2 + \sum_{\text{angulos}} \frac{1}{2} k_\theta (\cos \theta - \cos \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedro imp}} \frac{1}{2} k_\phi (\phi - \phi_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{diedros}} K_{\psi_n} [1 + \cos(\delta_n) \cos(m_n \psi_n)] + \sum_{\text{no enlace}} \left[\left(\frac{C12_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C6_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{ij}} \right]
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

en donde δ_n representa el cambio de fase y m_n la multiplicidad. Los demás términos de la Ecuación 2.6 tienen un significado similar a los de las Ecuaciones 2.3 y 2.2.

En las primeras versiones de este campo de fuerza los parámetros intramoleculares fueron obtenidos a partir de datos cristalográficos y espectroscópicos para moléculas pequeñas. Los parámetros intermoleculares fueron obtenidos de datos cristalográficos y de polarizabilidades atómicas y ajustados de tal manera que las distancias experimentales y las energías de interacción reprodujeran las configuraciones de mínima energía. Cuando el poder de cómputo se incrementó, estos parámetros se ajustaron para reproducir propiedades termodinámicas como la densidad y la entalpía de vaporización de moléculas pequeñas en fase condensada a presiones y temperaturas fisiológicas.³²

Más adelante introdujeron la energía libre de hidratación en su proceso de parametrización. Por ejemplo, la versión 53A5 tiene parámetros intermoleculares ajustados para reproducir propiedades del componente puro en moléculas pequeñas y la energía libre de solvatación de aminoácidos en ciclohexano. En la versión 53A6 las cargas fueron ajustadas para reproducir la energía libre de hidratación.³²

Existen herramientas como ATB (del inglés, *An Automated Force Field Topology Builder*)³³ que permiten la generación de archivos con los parámetros de diversas versiones de GROMOS. Estos archivos son compatibles con programas como Gromacs y LAMMPS. Así, los usuarios tienen acceso a las topologías y parámetros de un amplio número de moléculas .

2.2.4. TraPPE-UA

El campo de fuerza TraPPE-UA (*Transferable Potentials for Phase Equilibria-United Atom*) comenzó a desarrollarse en 1990 en la Universidad de Minesota por el grupo de Ilja Siepmann. Este campo de fuerza representa como átomos unidos a los grupos alquilo, es decir, los átomos de hidrógeno se modelan implícitamente junto con los átomos de carbono a los que están unidos en un solo tipo de pseudoátomo.³⁴ La forma funcional de este campo de fuerza es la siguiente:

$$\begin{aligned}
V(r) = & \sum_{\text{angulos}} \frac{k_{\theta}}{2} (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedros}} [c_0 + c_1[1 + \cos(\phi)] + c_2[1 - \cos(2\phi)] + c_3[1 + \cos(3\phi)]] \\
& + \sum_{i < j} \left\{ \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right\}
\end{aligned} \tag{2.7}$$

Los parámetros intermoleculares fueron obtenidos ajustándolos para reproducir la curva de coexistencia del líquido-vapor, las propiedades críticas y temperatura de ebullición. TraPPE-UA es el único campo de fuerza que describe correctamente al líquido a diferentes temperaturas y presiones.

TraPPE-UA no toma en cuenta las interacciones [1-4].

Como puede verse, los campos de fuerza más usados tienen similitudes en las formas funcionales para calcular la energía potencial de los sistemas de interés. Los modelos *all-atom* (OPLS, CHARMM, GROMOS) fueron parametrizados para reproducir principalmente propiedades del componente puro como densidades del líquido y entalpías de vaporización en moléculas pequeñas y sencillas a temperatura ambiente. En las versiones más recientes de estos campos de fuerza se ha introducido la energía libre de hidratación en los procesos de parametrización. En las versiones más antiguas, los parámetros se transfieren para construir moléculas complejas a partir de moléculas sencillas. En los modelos nuevos se ha explorado el uso de métodos de estructura electrónica para calcular las cargas atómicas. Por otro lado, el modelo *united-atom* es el que mejor reproduce propiedades a diversas temperaturas y presiones.

Cada campo de fuerza tiene sus puntos débiles y fuertes, mismos que están relacionados con los datos y procedimientos que fueron empleados para su parametrización. La elección del uso de uno de ellos depende del sistema que se quiera estudiar, por ello los usuarios deben ser cautelosos y reflexivos sobre los parámetros que emplearán.

2.3. Evaluaciones de campos de fuerza

Como se indica en la sección anterior, muchos de los campos de fuerza *all-atom* actuales fueron parametrizados para obtener las densidades del líquido y las entalpías de vaporización a temperatura ambiente, por ello, la mayoría suele reproducir con errores relativos bajos ambas propiedades. Sin embargo, cuando se utilizan para calcular otras propiedades la mayoría falla. A continuación se mencionan algunos trabajos en donde se evaluaron los campos de fuerza de varias moléculas, dichas evaluaciones se hicieron calculando diversas propiedades.

En 2011, Vega y Abascal³⁵ evaluaron algunos campos de fuerza del agua calculando 17 propiedades termodinámicas, dinámicas y de estructura. Asignaron calificaciones a cada modelo de agua en donde 0 significa que el modelo es muy malo y 10 que se reproducen muy bien los datos experimentales. Los modelos evaluados fueron el TIP3P,³⁶ el TIP5P,³⁷ el TIP4P,³⁸ el SPC/E³⁹ y el TIP4P/2005⁴⁰ que obtuvieron calificaciones de 2.7, 3.7, 4.7, 5.1, y 7.2, respectivamente. Es importante destacar que el TIP4P/2005, que es el mejor

modelo evaluado, falla en reproducir las densidades del gas, la constante dieléctrica, la temperatura de fusión y la presión de vapor. Ninguno de los modelos reprodujo todas las propiedades correctamente. Los autores atribuyen que las deficiencias en la descripción de los coeficientes viriales, las presiones de vapor, la presión crítica y la constante dieléctrica se deben a no considerar la polarización. Además sugieren que al no considerarse los efectos cuánticos nucleares no hay una correcta descripción de la estructura, de las propiedades por debajo de los 120K y de la capacidad calorífica.

En 2012, Caleman y colaboradores publicaron un trabajo en donde examinaron la habilidad que tienen los campos de fuerza para reproducir algunas propiedades en líquidos orgánicos: la densidad, la entalpía de vaporización, la tensión superficial, la capacidad calorífica a presión y temperatura constantes, la compresibilidad isotérmica, el coeficiente de expansión volumétrica y la constante dieléctrica.⁴ Evaluaron las propiedades obtenidas de 146 moléculas orgánicas usando los campos de fuerza, OPLS-AA2.5, GAFF,⁴¹ y CGenFF.²⁰ Es importante destacar que estos campos de fuerza fueron parametrizados para reproducir la densidad del líquido y el cambio de entalpía de vaporización de moléculas pequeñas. Los parámetros son transferidos para simular moléculas más grandes. Las propiedades que mostraron errores mayores al compararlas con datos experimentales fueron la constante dieléctrica, la tensión superficial y el coeficiente de expansión volumétrica. El valor de las constantes dieléctricas calculadas con OPLS-AA y GAFF fue de alrededor de la mitad del dato experimental (Ver Figura 2.3).

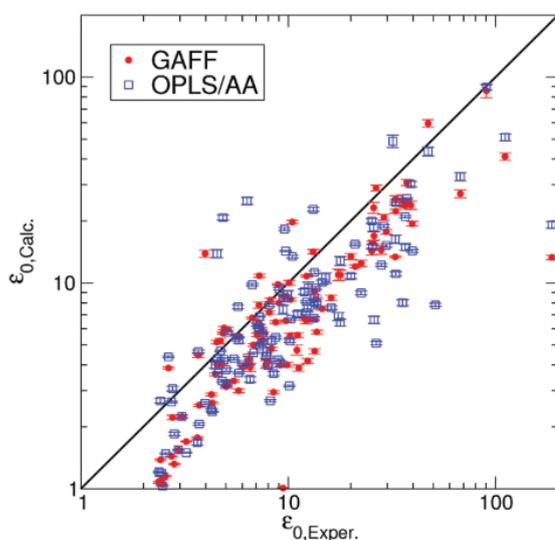


Figura 2.3: Correlación entre la constante dieléctrica experimental y la obtenida con simulación molecular. Los símbolos azules son los resultados usando OPLS-AA y los rojos GAFF. Imagen tomada de la Referencia.⁴

En 2013, Zubillaga y colaboradores⁵ desarrollaron un trabajo en donde calculan la tensión superficial de 61 líquidos orgánicos con OPLS-AA. Usan los mismos parámetros de interacción que Caleman y colaboradores.⁴ En este trabajo se muestra que la correcta evaluación de la tensión superficial en líquidos requiere tomar en cuenta las interacciones de largo alcance. Los nuevos valores de tensión superficial obtenidos se ajustan mejor a los reportados experimentalmente, concluyendo, contrario a lo que Caleman y colaboradores

sugerían, que OPLS-AA es un buen campo de fuerza para predecir esta propiedad. Así mismo, evaluaron la constante dieléctrica de algunas moléculas en función del radio de corte (R_c) encontrando que el cálculo de esta propiedad no se ve afectado por el truncamiento del potencial. Los autores relacionan la mala predicción de la constante dieléctrica con una mala distribución de carga en la molécula.

Posteriormente, en el año 2015, Fischer y colaboradores⁶ presentaron un estudio en donde reportan simulaciones de alrededor de 150 líquidos usando tres diferentes campos de fuerza y compararon los resultados con y sin interacciones de van der Waals de largo alcance explícitas y usando las sumas de Ewald. Encontraron que la densidad y la entalpía de vaporización incrementan en casi todos los líquidos utilizando GAFF y CGenFF pero no con OPLS-AA (que fue parametrizado con correcciones analíticas al potencial de van der Waals). La tensión superficial aumenta con todos los campos de fuerza. En el trabajo se sugiere que las atracciones de van der Waals en los campos de fuerza son muy fuertes, especialmente en GAFF y CGenFF.

En 2018, Núñez-Rojas y colaboradores⁷ evaluaron el campo de fuerza TraPPE-UA en 41 moléculas orgánicas. TraPPE-UA fue parametrizado para reproducir las densidades de coexistencia en el equilibrio líquido-vapor y las propiedades críticas de moléculas pequeñas. Se mostró que el error relativo entre el dato experimental y el calculado para la densidad es de 1.2%, el 6% para la entalpía de vaporización y 6.2% para la tensión superficial. La constante dieléctrica fue sistemáticamente subestimada con un error relativo de 37%. Un año después, en 2019, se mostró que TraPPE-UA tampoco describe correctamente la solubilidad de moléculas orgánicas en agua¹⁵. No se ha hecho una evaluación amplia incluyendo agua explícita y muchas moléculas de soluto usando este campo de fuerza.

En el 2018, de Jesús-González et al⁸ publicaron una evaluación de diversos modelos de acetona, un sistema que experimentalmente es soluble a todas las composiciones y con constante dieléctrica experimental de 21. Los campos de fuerza evaluados fueron CGenFF, OPLS-AA y dos modelos *united-atom* basados en TraPPE-UA. Para simular el agua usaron el campo de fuerza TIP4P/ ϵ .⁴² En este trabajo encontraron que CGenFF reproducía correctamente la constante dieléctrica experimental y la solubilidad en agua a todas las composiciones. Los modelos basados en TraPPE-UA reproducían una constante dieléctrica de alrededor de 10, además se observaba un sistema inhomogéneo en mezclas con agua. Los campos de fuerza *united-atom* reproducían correctamente la densidad del líquido en función de la temperatura. Los autores sugieren que aunque un campo de fuerza reproduzca las propiedades termodinámicas del componente puro en función de la composición, es necesario probar los potenciales en mezclas con solventes de diferente polaridad como el agua.

A finales de 2020, Sadra Kashfolgheta y colaboradores⁹ publicaron una evaluación de la energía libre de solvatación usando cuatro campos de fuerza: GROMOS-2016H66, OPLS-AA, AMBER-GAFF, y CHARMM-CGenFF. Trabajaron con 25 diferentes moléculas cuyas estructuras moleculares contienen diversos grupos funcionales como alcanos, cloro alcanos, éteres, cetonas, ésteres, alcoholes, aminas y amidas. La energía libre de solvatación de cada una de las moléculas fue calculada considerándolas como solutos y también como solventes, es decir, para cada campo de fuerza obtuvieron 625 valores de energía libre que posteriormente compararon con el dato experimental. Observaron que los cuatro campos de fuerza dan resultados similares con desviaciones estándar del orden

de 4kJ/mol con respecto al experimento. En sus conclusiones sugieren que las reglas de combinación de Lennard-Jones y las correcciones de largo alcance podrían influir en el cálculo de esta propiedad.

Los fallos de los campos de fuerza mencionados en los ejemplos anteriores se deben a que estos fueron parametrizados especialmente para obtener la densidad del líquido y el ΔH_{vap} .

2.4. Reparametrización de campos de fuerza

Muchas veces es necesaria la reparametrización de los campos de fuerza para lograr obtener una mejor descripción de los sistemas que se están estudiando. Tales reparametrizaciones involucran procesos sistemáticos e iterativos que consisten en encontrar nuevas distribuciones de carga y nuevos parámetros de Lennard-Jones. Generalmente las nuevas cargas se obtienen a través de métodos de estructura electrónica y los LJ son ajustados hasta reproducir propiedades experimentales macroscópicas como densidades del líquido, tensiones superficiales, capacidades caloríficas, entalpías de vaporización, etc. A continuación se describen algunos trabajos cuyo esfuerzo fue encaminado a la reparametrización de campos de fuerza.

En el 2012 Fennell et al.¹⁰ propusieron una optimización secuencial para ajustar los parámetros de interacción intermolecular a ciertas propiedades experimentales. La optimización consta de tres pasos en donde es necesario realizar ajustes lineales para obtener el valor óptimo de los parámetros. En el primer paso, las σ_{LJ} se escalan uniformemente para reproducir la densidad experimental. En el segundo, las cargas se escalan para reproducir la constante dieléctrica. Finalmente, en el tercero, las ϵ_{LJ} se escalan para reproducir la entalpía de vaporización. El procedimiento se aplica a cuatro moléculas: el agua, el tetracloruro de carbono, el cloroformo y el diclorometano. Los parámetros óptimos reproducen, en buen acuerdo con el dato experimental, la constante dieléctrica en función de la temperatura y además, se mejora la descripción del coeficiente de difusión. Los potenciales de interacción nuevos fallan en reproducir el máximo en densidad del agua.

En 2015, Salas y colaboradores¹² publicaron un procedimiento sistemático para obtener los parámetros de interacción de campos de fuerza para fluidos moleculares. El método está basado en relacionar parámetros del potencial intermolecular con propiedades objetivo particulares: las cargas eléctricas con la constante dieléctrica; la ϵ_{LJ} que representa la atracción entre dos átomos, con la tensión superficial y la σ_{LJ} que es el diámetro efectivo del átomo, con la densidad del líquido. En este trabajo se propone hacer modificaciones, a través de escalamientos lineales, a los parámetros de potenciales conocidos hasta reproducir las propiedades experimentales mencionadas.

La metodología consta de tres pasos resumidos de la siguiente manera:

1. Paso 1: Las cargas se escalan linealmente hasta reproducir la constante dieléctrica
2. Paso 2: Las ϵ_{LJ} se escalan linealmente, manteniendo las cargas del paso 1 constantes, hasta reproducir la tensión superficial
3. Paso 3 : Las σ_{LJ} se escalan linealmente, manteniendo las cargas del paso 1 y las ϵ_{LJ} LJ del paso 2 constantes, hasta reproducir la densidad del sistema

Los autores probaron su método en modelos *all-atom*, *united-atom* y *coarse-grain* obteniendo buenos resultados. Para referirnos a este procedimiento usamos el acrónimo 3SSPP (del inglés, *3-Steps systematic parametrization procedure*)

En 2015, Pérez de la Luz y colaboradores¹¹ encontraron que para la formamida no es posible obtener la constante dieléctrica haciendo escalamientos lineales a las cargas originales de OPLS-AA, porque las cargas escaladas llevan al sistema a un sólido. Recalcularon las cargas con CHELPG,⁴³ Mulliken,⁴⁴ NBO^{45,46} y Merz-Kollman^{47,48} tomando en cuenta los efectos de solvente con SMD.⁴⁹ Al usar las distribuciones de carga calculadas la constante dieléctrica es subestimada con todos los modelos. Los autores realizaron escalamientos lineales a las cargas y lograron reproducir la constante dieléctrica experimental con las cargas de Mulliken. Al escalar el resto de los modelos, el sistema se solidificaba. Esto último sucede porque el valor numérico de las cargas era muy grande. Posteriormente, realizaron pequeñas modificaciones a los parámetros de Lennard-Jones siguiendo el 3SSPP para reproducir la densidad y la tensión superficial. Con los nuevos parámetros logran reproducir la inmiscibilidad observada experimentalmente de la mezcla formamida-hexanona, fenómeno que los parámetros originales no hacían.

En ese mismo año, Aguilar-Pineda y colaboradores propusieron un campo de fuerza para la acetamida¹³ capaz de reproducir la constante dieléctrica en componente puro y en solución acuosa. El nuevo campo de fuerza propuesto fue construido a partir de los parámetros óptimos para la formamida obtenidos por Pérez de la Luz y colaboradores.¹¹ Es un modelo *united-atom* cuyos parámetros fueron transferidos desde la formamida. La reparametrización fue hecha modificando únicamente los parámetros del átomo de oxígeno y del CH₃. Estas modificaciones se hicieron, siguiendo el 3SSPP, a través de escalamientos lineales hasta reproducir la constante dieléctrica, la densidad y la tensión superficial. Los nuevos parámetros reproducen la constante dieléctrica (que es de 63 a 364 K) y la tensión superficial en función de la temperatura, mientras que el campo de fuerza OPLS-AA reproduce un valor de constante dieléctrica de 34.5. El campo de fuerza propuesto también describe, con buen acuerdo con el dato experimental, propiedades como el máximo en la constante dieléctrica y la densidad de acetamida en solución acuosa. Así mismo, reproduce la constante dieléctrica y la densidad de la mezcla acetona-formamida.

En 2018, Pérez de la Luz y colaboradores publicaron un artículo en donde se aplicó el 3SSPP a diez líquidos polares. Las cargas atómicas iniciales, que fueron escaladas linealmente, se obtuvieron con el esquema de partición de Hirshfeld.⁵⁰ Los parámetros de Lennard-Jones también fueron escalados linealmente para reproducir la densidad del líquido y la tensión superficial. Las moléculas estudiadas en este trabajo y sus constantes dieléctricas en paréntesis son: formamida (110.4), piridina (13.3), carbonato de propileno (64.9), acetona (21.6), nitometano (36.6), acetamida (67.5), nitrobenzono (34.8), N,N-dimetilformamida (37.2), N-metilformamida (181.6) y N,N-dimetilacetamida (37.8). Este conjunto de moléculas abarca un amplio rango de constantes dieléctricas. Los nuevos parámetros de interacción se usaron para calcular la entalpía de vaporización, el coeficiente de auto-difusión, la viscosidad y los coeficientes de compresibilidad isotérmica y de expansión volumétrica. Mejoraron la reproducción de las tres propiedades objetivo (constante dieléctrica, densidad y tensión superficial) y el coeficiente de autodifusión, respecto a OPLS/AA original. Los nuevos parámetros describían muy bien a los componentes puros pero en algunos casos fallaron al reproducir la solubilidad en agua.¹⁴

En 2020, García-Melgarejo y colaboradores publicaron trabajo en donde se reparametrizaron los campos de fuerza de carbonato de etileno (EC), carbonato de propileno (PC), carbonato de butileno (BC), dietil carbonato (DEC), 1,2-dimetoxietano (DME), 1,2-dietoxietano (DEE) y hexafluorofosfato de litio (LiPF_6). Estas moléculas son utilizadas en los electrolitos de baterías de ion-litio.¹⁶ La reparametrización se llevó a cabo usando el campo de fuerza OPLS-AA como base. Se siguió el 3SSPP utilizando, como punto de partida, las cargas de Hirshfeld⁵⁰ calculadas con el funcional PBE0⁵¹ y la base 6-311++G**.^{52,53} Los parámetros de Lennard-Jones iniciales fueron los de OPLS-AA. La optimización de parámetros consistió en escalar linealmente las cargas hasta reproducir la constante dieléctrica, después las σ_{LJ} se escalaron uniformemente hasta reproducir la densidad del líquido y finalmente las ϵ_{LJ} se escalaron linealmente para obtener la tensión superficial de las moléculas. El conjunto de parámetros obtenidos a través del 3SSPP describe correctamente a los componentes puros, sin embargo, fallaban en reproducir la solubilidad del DME y EC en agua dado que el valor calculado con simulaciones moleculares estaba por debajo del valor experimental.

Para mejorar los parámetros de EC y DME, se buscó una nueva distribución de carga que sí reprodujera la solubilidad en agua de estas moléculas. Esta nueva distribución se encontró de manera empírica siguiendo la idea de que los átomos más electronegativos de la molécula de interés son los principales formadores de puentes de hidrógeno con el agua. Así, el criterio seguido en la búsqueda del nuevo conjunto de cargas fue que los átomos de oxígeno tuvieran una carga más negativa. Además, las cargas de los átomos de hidrógeno se fijaron en +0.075, valor que corresponde al promedio de las cargas de los hidrógenos en los campos de fuerza OPLS-AA (en donde $q_H = 0.090$) y CHARMM36 (con $q_H = 0.060$). El momento dipolar de la nueva distribución de carga es el obtenido con los escalamientos lineales de las cargas de Hirshfeld. Este procedimiento de búsqueda de parámetros se le conoce como 4SSPP (del inglés, *4-steps systematic parameterization procedure*) y es descrito con mayor detalle en la sección Resultados. Los parámetros finales del 4SSPP reproducen, en buen acuerdo con el dato experimental, la solubilidad en agua, la constante dieléctrica, la densidad y la tensión superficial.

Los parámetros óptimos se transfirieron del DME, que es totalmente soluble en agua, al DEE que es parcialmente soluble. Así mismo se transfirieron los parámetros del EC al PC y BC, moléculas en las cuales también se observa un cambio abrupto en la solubilidad por el hecho de agregar un grupo metilo a su estructura molecular.

Para evaluar el componente puro, en este trabajo se calculó la constante dieléctrica, la tensión superficial, la densidad, la entalpía de vaporización y la viscosidad de todas las moléculas estudiadas (EC, PC, BC, DEC, DME y DEE). Se usaron los nuevos parámetros de interacción y los de algunos campos de fuerza populares CHARMM (descargado del charmm-gui), OPLS-LPG (obtenidos del servidor ligpargen) y GROMOS (del ATB). La Figura 2.4 muestra los errores relativos promedio de las cinco propiedades obtenidos para cada uno de los campos de fuerza estudiados. Los errores relativos promedio menores para todas las propiedades se obtuvieron con los nuevos parámetros de interacción, incluso para la entalpía de vaporización que es una propiedad objetivo de los procesos de parametrización de CHARMM, GROMOS y OPLS.

Para probar la calidad de los nuevos parámetros de interacción realizamos simulaciones para calcular la densidad y la constante dieléctrica de mezclas binarias. En la Figura 2.5A

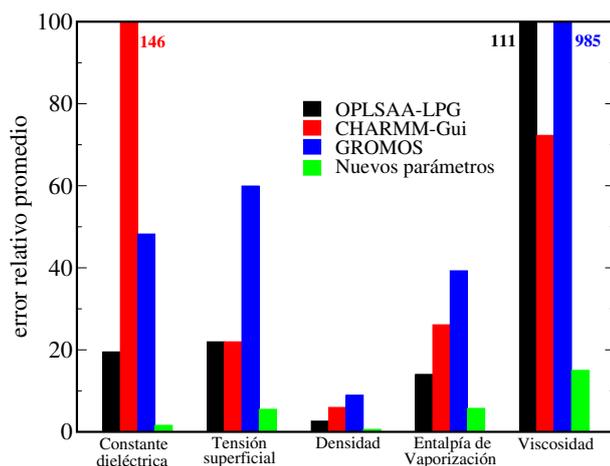


Figura 2.4: Errores relativos promedio las propiedades evaluadas de EC,PC, BC, DEC, DME y DEE

se muestra la densidad en función de la composición de mezclas acuosas de EC y DME, y en la Figura 2.5B la densidad de las mezclas EC+PC, PC+DME y DME+EC. Esta propiedad está en buen acuerdo con el dato experimental en todos los casos.

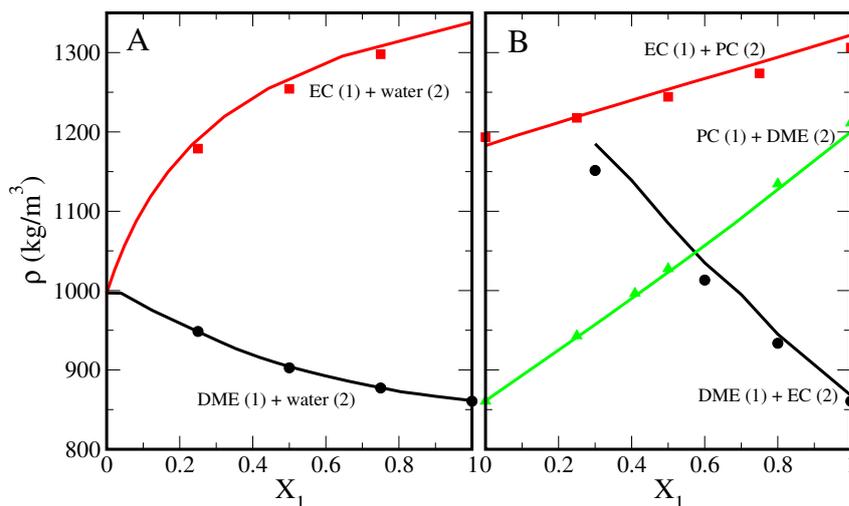


Figura 2.5: Densidad del líquido en función de la composición a 298.15 K, excepto para EC/PC donde la temperatura fue de 313.15K. A) Densidades en solución acuosa. Las líneas negras y rojas representan los datos experimentales de DME+agua⁵⁴ y EC+agua,⁵⁵ mientras que los símbolos representan los datos obtenidos con simulación usando los nuevos parámetros de interacción. B) Densidades de soluciones orgánicas. Las líneas continuas negras, rojas y verdes representan los datos experimentales de DME+EC,⁵⁶ PC+DME⁵⁶ y EC+PC,⁵⁷ respectivamente. Los símbolos son los resultados de simulación molecular.

La Figura 2.6 muestra la constante dieléctrica de mezclas binarias en función de la composición. Para la mezcla EC+PC, CHARMM y OPLS predicen una constante dieléctrica muy pequeña en comparación con el dato experimental. Para la mezcla PC+DME, los resultados de CHARMM y OPLS están en buen acuerdo con el experimento, tienen una pendiente ligeramente diferente. Los nuevos parámetros de interacción describen bien esta propiedad en las dos mezclas estudiadas.

Los parámetros del nuevo campo de fuerza reproducen un líquido homogéneo para

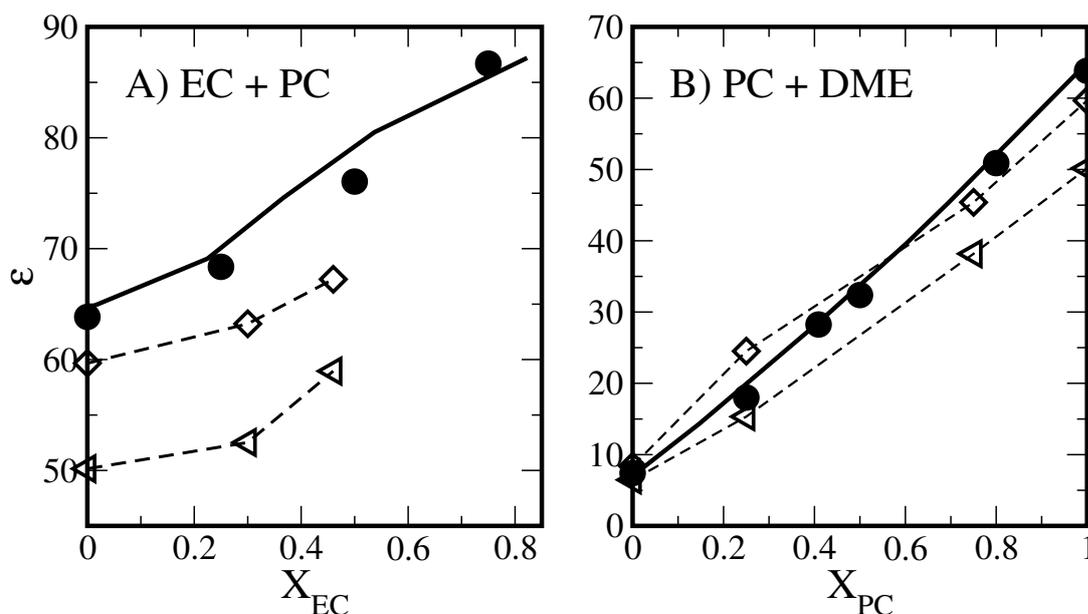


Figura 2.6: Constante dieléctrica de mezclas binarias en función de la composición a 298.15 K. *Izquierda:* Mezcla EC+PC. *Derecha:* Mezcla PC+DME. Las líneas continuas corresponden al dato experimental^{56,58} y los círculos son los datos de simulación obtenidos con los nuevos parámetros de interacción. Los diamantes son los datos obtenidos con OPLS-LPG y los triángulos son los de CHARMM36

las mezclas EC+agua y DME+agua como puede ser visto en los perfiles de densidad de celdas de simulación cúbica (Figura 2.7A y 2.7D). En el caso del PC, la solubilidad calculada con los perfiles de densidad de la Figura 2.7B es 230 g/L mientras que el dato experimental es de 212.12 g/L. Los parámetros se transfirieron al BC, cuya solubilidad experimental está reportada como 70 g/L, y se obtuvo una solubilidad de 78 g/L (Figura 2.7C). La solubilidad calculada para el DEE usando los perfiles de densidad de la Figura 2.7 fue de 111 g/L mientras que la experimental es de 83.7 g/L. La parametrización de estos carbonatos cíclicos y éteres lineales es importante dado que es observado un cambio abrupto en la solubilidad del EC al PC y del DME al DEE, por lo que este fenómeno puede ser utilizado como propiedad objetivo en el proceso de reparametrización.

Como se puede ver, en los trabajos descritos anteriormente se pueden seguir diferentes rutas para mejorar los parámetros de interacción intermolecular de los campos de fuerza. Estos procedimientos muchas veces implican obtener un nuevo conjunto de cargas para el sistema de interés. En algunos casos, las cargas fueron recalculadas usando análisis de población y en otros, las cargas fueron ajustadas empíricamente. Esto nos deja ante la disyuntiva de elegir cargas entre decenas de análisis de población que actualmente están reportados en la literatura o continuar usando cargas empíricas a las cuales no se les puede atribuir ninguna justificación física.

En esta tesis se presentan los resultados de trabajos que siguen ambas vertientes. En algunos casos las cargas propuestas son empíricas y en otros son calculadas con diversos métodos de estructura electrónica. Los procedimientos propuestos para la búsqueda de parámetros óptimos usan como propiedades objetivo del componente puro la constante dieléctrica, la densidad, la tensión superficial y el coeficiente de auto-difusión. También tomamos en cuenta la solubilidad en agua de las moléculas estudiadas para que los pará-

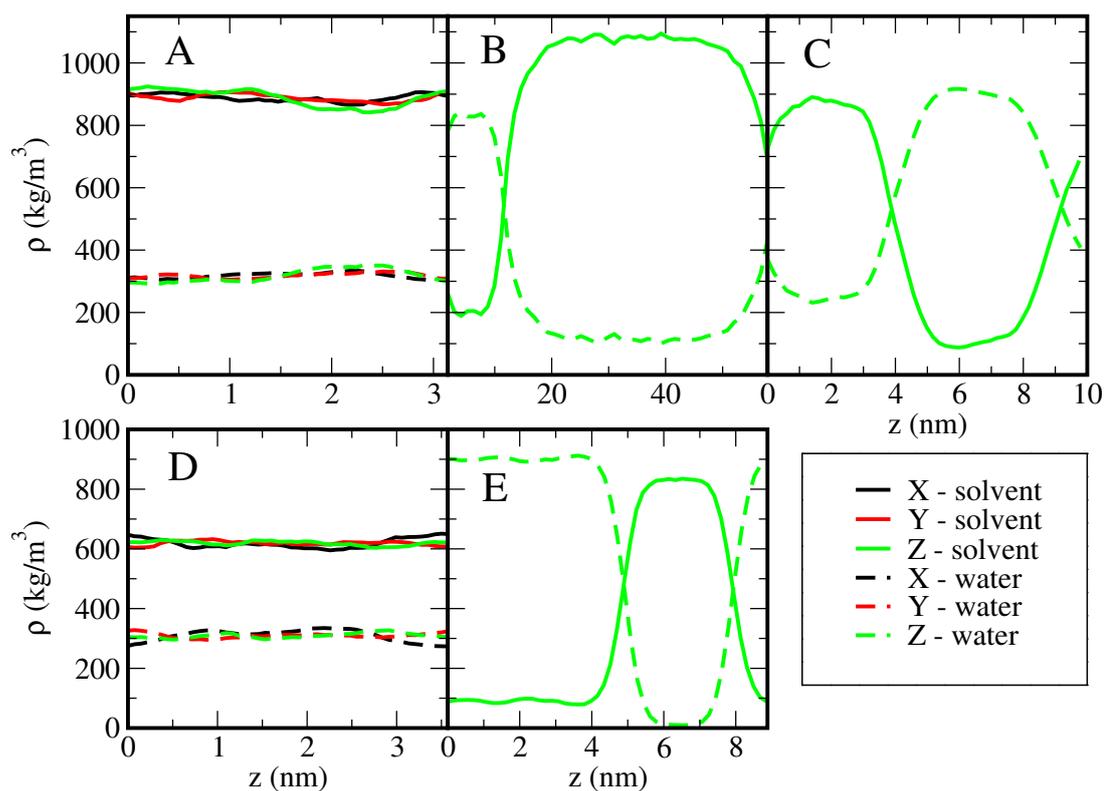


Figura 2.7: Perfiles de densidad de mezclas binarias. A) EC+agua en celda cúbica. B) PC+agua. C) BC+agua. D) DME+agua en celda cúbica. E) DEE+agua. Las líneas punteadas son para el agua y las continuas para el solvente. Los colores indican la dirección de la celda de simulación: negro para x , rojo para y y verde para z

metros sean útiles en sistemas de múltiples componentes.

Metodología

En este trabajo de investigación se realizaron, principalmente, simulaciones de dinámica molecular de las cuales se calcularon diversas propiedades termodinámicas, de transporte y estructurales. En menor medida, se realizaron cálculos de estructura electrónica cuyo principal objetivo fue obtener distribuciones de carga para las moléculas estudiadas.

3.1. Dinámica molecular

Las simulaciones con dinámica molecular son una técnica computacional que usa un campo de fuerza, generalmente clásico, para calcular las propiedades de transporte y equilibrio de un sistema de muchos cuerpos. Un campo de fuerza clásico emplea una forma funcional que describe la interacción entre partículas (átomos o moléculas). La idea clave de este tipo de simulaciones es calcular cantidades observables a partir de la evolución en el tiempo de un sistema en equilibrio.

Esta metodología consiste esencialmente en resolver un conjunto de ecuaciones de movimiento de Newton para un sistema

$$\frac{d^2\mathbf{r}_i}{dt^2} = \frac{\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)}{m_i}, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.1)$$

que gobiernan el comportamiento dinámico clásico de un sistema de N partículas, con el fin de encontrar las posiciones $\{\mathbf{r}_i(t)\}$, velocidades $\{\mathbf{v}_i(t)\}$, etc. de las partículas como una función del tiempo t . Las posiciones iniciales $\{\mathbf{r}_i(t)\}$ y las velocidades $\{\mathbf{v}_i(t)\}$ de las partículas deben ser especificadas. En sistemas de interés el número de partículas N es comúnmente del orden de 1000. La fuerza en la partícula i -ésima es denotada por \mathbf{F}_i y su masa por m_i . La fuerza es derivada de un potencial V :

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = -\nabla_i V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N), \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.2)$$

Por simplicidad la fuerza es tomada como conservativa, sólo dependiente de la posición.⁵⁹

3.2. Generalidades de las simulaciones moleculares

3.2.1. Condiciones periódicas de frontera

Generalmente, cuando hacemos simulaciones de líquidos no estamos interesados en los efectos de superficie del líquido con las paredes del contenedor. Para asegurar que la superficie tenga un efecto menor en el cálculo de propiedades, el tamaño de los sistemas debería ser muy grande haciendo computacionalmente mucho más costosa la simulación.

Esos efectos pueden ser ignorados utilizando *condiciones periódicas de frontera*. En condiciones periódicas de frontera, la caja de simulación es replicada a través del espacio para formar una red infinita. Como consecuencia, cuando una molécula se mueve en la caja central, su imagen periódica se mueve en cada una de las otras cajas de simulación exactamente de la misma manera. Además, cuando un átomo sale de la caja de simulación por una cara de la caja, inmediatamente entra por la cara opuesta manteniendo el número de moléculas constante⁶⁰ (ver Figura 3.1).

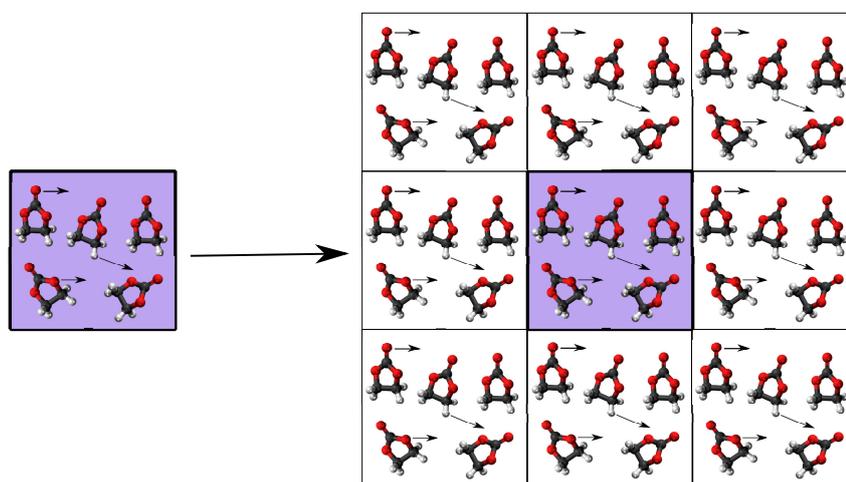


Figura 3.1: Representación de condiciones periódicas de frontera en dos dimensiones

3.2.2. Convención de mínima imagen

Si quisiéramos calcular las contribuciones a la energía potencial de una molécula asumiendo aditividad por pares, se deberían incluir las interacciones entre esa molécula y cada una de las i moléculas de la caja de simulación, es decir, habría $N - 1$ términos en la suma. Además, también se deberían incluir todas las interacciones de la molécula con las moléculas que están en las réplicas de la caja de simulación. Como consecuencia, la suma tendría un número infinito de términos y en la práctica sería imposible de calcular.

Este problema puede solucionarse haciendo una aproximación. Si se considera que una molécula está en el centro de una región que tiene el mismo tamaño y la misma forma que la caja de simulación, entonces esa molécula interactúa con todas las moléculas cuyo centro esté en esa región, es decir, interactúa con las imágenes periódicas más cercanas de las $N - 1$ moléculas. Esta aproximación es llamada *convención de mínima imagen*.⁶¹

En la convención de mínima imagen, el cálculo de la energía potencial debida a la adición por pares involucra $\frac{1}{2}N(N - 1)$. Sin embargo, como la contribución más grande

al potencial y a las fuerzas viene de los vecinos más cercanos a la molécula de interés normalmente se aplica un *radio de corte* esférico. Esto significa que el potencial por pares $v(r)$ se establece como cero para $r \geq r_c$, en donde r_c es la distancia de radio de corte.

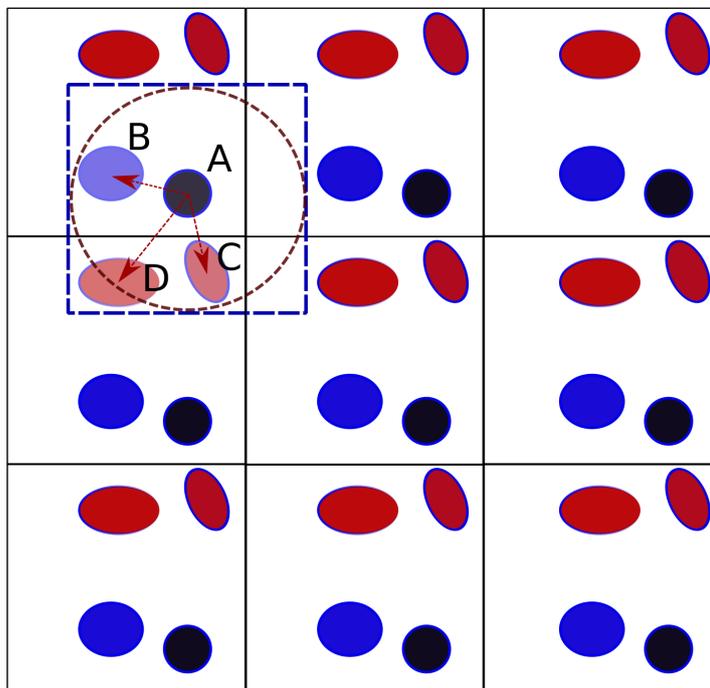


Figura 3.2: Convención de mínima imagen en dos dimensiones. La celda central así como la celda cuyo centro contiene a la molécula A contienen cuatro moléculas. La línea punteada representa el radio de corte r_c , el potencial por pares $v(r)$ cuando $r \geq r_c$ es igual a cero.

3.2.3. Integración numérica de las ecuaciones de movimiento

La idea de la integración de las ecuaciones de movimiento de Newton es encontrar una expresión que defina las posiciones $\mathbf{r}(t + \Delta t)$ en el tiempo $t + \Delta t$ en términos de las posiciones y velocidades conocidas en el tiempo t . Debido a su simplicidad y a su estabilidad, el algoritmo de *Verlet con velocidades*⁶² es comúnmente utilizado en simulaciones de dinámica molecular. La fórmula básica de este algoritmo puede ser derivada de la expansión en series de Taylor de las posiciones $\mathbf{r}_i(t)$ y velocidades $\mathbf{v}_i(t)$ truncada en el tercer término.

El esquema de implementación estándar de este algoritmo es el siguiente:

1. Calcular $\mathbf{F}_i(0)$
2. $\mathbf{v}_i(\Delta t/2) = \mathbf{v}_i(0) + \frac{\mathbf{F}_i(0)\Delta t}{2m_i}$
3. $\mathbf{r}_i(\Delta t) = \mathbf{r}_i(0) + \mathbf{v}_i(\Delta t/2)\Delta t$
4. Calcular $\mathbf{F}_i(\Delta t)$
5. $\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(\Delta t/2) + \frac{\mathbf{F}_i(\Delta t)}{2m_i}$

en donde $\mathbf{r}_i(t)$, $\mathbf{v}_i(t)$, y $\mathbf{F}_i(t)$ son las posiciones, velocidades y fuerzas de la i -ésima partícula con masa m en el tiempo t , respectivamente.

Las trayectorias exactas corresponden al límite de un paso de integración infinitesimalmente pequeño, sin embargo, en la práctica siempre es deseable usar tiempos de paso de integración más grandes con el fin de muestrear trayectorias mayores, así pues, Δt típicamente tiene un valor de 1-2 fs.

El algoritmo de integración utilizado en este trabajo fue el *algoritmo leapfrog*. En este algoritmo, primero se calculan las velocidades en el tiempo $t + \frac{1}{2}\Delta t$ y estas son usadas para calcular las posiciones en el tiempo $t + \Delta t$.

3.3. Ensamblen en la termodinámica

La integración simple de las ecuaciones de movimiento de Newton nos permite explorar las propiedades termodinámicas, estructurales y de transporte de un sistema que está aislado de los cambios en el número de moles N en diversos ambientes, por ejemplo: conservando constante el volumen (V), temperatura (T), presión (P) y entalpía (H). Por ello, existen varios colectivos con el fin de proveer las condiciones deseadas a nuestro sistema en la simulación:

- **Ensamble microcanónico (NVE):** El número de moles, el volumen y la energía se mantienen constantes
- **Ensamble canónico (NVT):** El número de moles, el volumen y la temperatura se mantienen constantes
- **Ensamble isotérmico-isobárico (NPT):** El número de moles, la presión y la temperatura se mantienen constantes
- **Ensamble isoentálpico-isobárico (NPH):** El número de moles, la presión y la entalpía se mantienen constantes
- **Ensamble gran canónico (μ VT):** El potencial químico, el volumen y la temperatura se mantienen constantes

La integración numérica de las ecuaciones de movimiento de Newton, genera de manera natural, el colectivo NVE. Sin embargo, siempre es deseable hacer una comparación entre los datos obtenidos con simulaciones y los medidos experimentalmente. Frecuentemente, los experimentos en los laboratorios se realizan a volumen o presión constante, es decir, es necesario utilizar los colectivos NVT y NPT para hacer una correcta comparación entre los resultados experimentales y de simulación.

En este trabajo se realizaron simulaciones en dos tipos de colectivos, el canónico (NVT) y el isotérmico-isobárico (NPT). En el colectivo NVT, la temperatura es controlada con un *termostato* mientras que en el colectivo NPT la presión y la temperatura son controlados con un *barostato* y un *termostato*, respectivamente. El barostato mantiene la presión constante variando los parámetros de celda.

3.3.1. Ensamble canónico (NVT)

En una dinámica molecular en el colectivo canónico (NVT), se introduce un termostato para modular la temperatura de un sistema de alguna manera. Existe una gran variedad de termostatos disponibles para agregar y eliminar energía de los límites de un sistema de DM de manera realista, aproximándose al colectivo canónico. Las técnicas populares para controlar la temperatura incluyen:

- Andersen⁶³
- Nosé-Hoover⁶⁴⁶⁵ y las cadenas de Nose-Hoover⁶⁶
- Berendsen⁶³
- Escalamiento directo de velocidades.

El objetivo de un termostato no es mantener la temperatura (T_{DM}) constante ya que eso significaría fijar la energía cinética total del sistema. En realidad, el objetivo del termostato es asegurar que la temperatura promedio del sistema sea igual a la temperatura externa T_{ext} . En los primeros años de la dinámica molecular la temperatura era controlada reescalando las velocidades hasta que el sistema estuviera equilibrado a la temperatura objetivo. La conservación de la energía era monitoreada para verificar que el colectivo NVE estuviera siendo muestreado como una manera de elegir el tiempo de integración. Además, la conservación de la energía era una herramienta conveniente de controlar que el código estuviera libre de errores.

En su formulación más simple, el método de reescalamiento de velocidades consiste en multiplicar las velocidades de todas las partículas por el mismo factor calculado al imponer que la energía total del sistema K sea igual al promedio de la energía cinética a la temperatura objetivo $\bar{K} = N_f/2\beta$, donde N_f es el número de grados de libertad y β es el inverso de la temperatura. Así, el factor de reescalamiento es obtenido como:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\bar{K}}{K}} = \sqrt{\frac{T_{ext}}{T_{DM}}} \quad (3.3)$$

Como el mismo factor es usado para todas las partículas, no hay efecto en las longitudes de enlace restringidas ni en el movimiento del centro de masa. Esta operación es usualmente realizada con determinada frecuencia durante el proceso de equilibrio, o cuando la energía cinética excede el límite de un intervalo centrado alrededor de un valor objetivo. El colectivo muestreado no es explícitamente conocido, pero como en el límite termodinámico el promedio de las propiedades no depende del colectivo elegido, incluso este algoritmo simple puede ser usado para producir resultados útiles.

Como la energía de un sistema de N partículas tiene fluctuaciones a temperatura constante, es necesario algún mecanismo para introducir las fluctuaciones de energía para simular este tipo de sistemas. En lugar de usar colisiones estocásticas en el sistema simulado Nosé inventó un Lagrangiano extendido, esto es, un Lagrangiano que contenga coordenadas y velocidades artificiales adicionales. En realidad, este método fue introducido por Andersen⁶³ en las simulaciones a presión constante. Como es muy común el

uso del esquema de Nosé en la formulación de Hoover,⁶⁵ es muy frecuente llamar a la aproximación de Lagrangiano extendido como termostato de Nosé-Hoover.

Suponiendo que el sistema simulado es de N partículas con coordenadas \mathbf{r}_i , masas m_i , energía potencial $V(\mathbf{r}_i)$ y velocidades \mathbf{v}_i . Un grado de libertad adicional más es introducido actuando como un sistema externo en el sistema simulado. Además, se introducen variables del termostato (coordenadas η_i y velocidades ϕ_i) que están relacionadas a las variables reales ($\mathbf{r}_i, \mathbf{v}_i, t$).

El esquema de implementación estándar del algoritmo del termostato es el siguiente:⁶⁶

1. Calcular $\mathbf{F}_i(0)$
2. $\mathbf{v}_i(0) = \mathbf{v}_i(0) * (\text{Variables del termostato, Temperatura})$
3. $\mathbf{v}_i(\Delta t/2) = \mathbf{v}_i(0) + \frac{\mathbf{F}_i(0)\Delta t}{2m_i}$
4. $\mathbf{r}_i(\Delta t) = \mathbf{r}_i(0) + \mathbf{v}_i(\Delta t/2)\Delta t$
5. Calcular $\mathbf{F}_i(\Delta t)$
6. $\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(\Delta t/2) + \frac{\mathbf{F}_i(\Delta t)}{2m_i}$
7. $\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(\Delta t) * (\text{Variables del termostato, Temperatura})$

3.3.2. Ensemble isotérmico-isobárico (NPT)

Muchos experimentos se desarrollan a presión constante en lugar de volumen constante. Por ejemplo, si se desea estudiar el efecto de la composición de un solvente en las propiedades de un sistema se debe de ajustar el volumen con un barostato para asegurar que la presión permanezca constante.

Para simular la presión constante en la dinámica molecular el volumen es considerado como una variable dinámica que cambia durante la simulación.

Los barostatos más utilizados son:

- Andersen
- Berendsen
- Parrinello-Rahman
- Cadenas de Nosé-Hoover

El cambio en la celda de simulación puede ser isotrópico en donde la forma de la caja permance sin cambio o anisotrópico donde la forma de la celda cambia.

El esquema de implementación estándar del algoritmo del barostato acoplado a un termostato es el siguiente:⁶⁷

1. Calcular $\mathbf{F}_i(0)$
2. $v_\epsilon \implies$ obtenida con variables del barostato que dependen de la P_{ext}
3. $\mathbf{v}_i(0) = \mathbf{v}_i(0) * (\text{Variables del termostato, Temperatura})$

4. $\mathbf{v}_i(\Delta t/2) = \mathbf{v}_i(0) * f_{v_1}(v_\epsilon) + \frac{\mathbf{F}_i(0) * f_{v_2}(v_\epsilon) \Delta t}{2m_i}$
5. $\mathbf{r}_i(\Delta t) = \mathbf{r}_i(0) * f_{r_1}(v_\epsilon) + \mathbf{v}_i(\Delta t/2) * f_{v_2}(v_\epsilon) \Delta t$
6. Calcular $\mathbf{F}_i(\Delta t)$
7. $V(\Delta t) = V(0) * f_{vol}(v_\epsilon)$
8. $\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(\Delta t/2) * f_{v_1}(v_\epsilon) + \frac{\mathbf{F}_i * f_{v_2}(v_\epsilon) (\Delta t)}{2m_i}$
9. $\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(\Delta t) * (\text{Variables del termostato, Temperatura})$
10. $v_\epsilon \implies$ obtenida con variables del barostato que dependen de la P_{ext}

El barostato modifica las posiciones y velocidades de los átomos por medio de los factores $f_{v_1}(v_\epsilon)$, $f_{v_2}(v_\epsilon)$, $f_{r_1}(v_\epsilon)$ y $f_{r_2}(v_\epsilon)$. El volumen es una variable dinámica que cambia con el factor $f_{vol}(v_\epsilon)$.

3.4. Detalles de las simulaciones realizadas

Las simulaciones fueron llevadas a cabo usando la versión 5.0.7 de GROMACS⁶⁸⁻⁷² en donde las ecuaciones de movimiento son resueltas usando el algoritmo *leap-frog* con un tiempo de integración de 2 fs. Se usaron condiciones periódicas de frontera en todas las direcciones. Las distancias de enlace fueron conservadas rígidas usando el algoritmo LINCS.¹⁸

En este trabajo se realizaron simulaciones en los ensambles NVT, NPT y NP_NT. En el método NP_NT el área se mantiene constante y la longitud de la celda se modifica en dirección normal a la superficie. La temperatura es controlada con el termostato de Nosé-Hoover con un parámetro $\tau_T = 0.5$ ps y la presión se mantiene constante con el barostato de Parrinello-Rahman con un parámetro $\tau_P = 1$ ps. El barostato mantiene la presión constante variando los parámetros de celda.

En las simulaciones NPT, las interacciones electrostáticas fueron tratadas con las sumas de Ewald con una tolerancia de 1×10^{-6} para la contribución del espacio real. La parte real de las sumas de Ewald y las interacciones de Lennard-Jones fueron truncadas a una distancia de 1.2 nm incluyendo correcciones de largo alcance a la energía y a la presión.

Con las simulaciones en el colectivo NPT fueron calculadas las propiedades de líquidos homogéneos como densidad, constante dieléctrica, coeficiente de auto-difusión, viscosidad y energía libre de hidratación. Las propiedades de transporte se calcularon utilizando de 8000 a 13000 moléculas para evitar los efectos de tamaño finito.⁷³ Para la densidad y la constante dieléctrica se usaron entre 500-1000 moléculas. Entre más grande sea la constante dieléctrica de la sustancia de interés, la convergencia de esta propiedad es más lenta. La longitud de las simulaciones para calcular la constante dieléctrica fue de hasta 100 ns, las posiciones se guardaron cada 0.002 ns. Las propiedades de transporte se calcularon con simulaciones de 10 ns, para la viscosidad la energía es muestreada cada 2×10^{-6} ns y para el coeficiente de auto-difusión las posiciones fueron guardadas cada 2×10^{-6} ns. La densidad tiene una convergencia más rápida y, en general, es calculada de la misma simulación para la constante dieléctrica (a menos que el dato experimental estuviera a una

temperatura diferente). También se utilizaron simulaciones NPT para verificar si algunas mezclas acuosas formaban sistemas totalmente homogéneos y para calcular la energía libre de hidratación.

Se realizaron dos tipos de simulaciones en el colectivo NVT: uno de sistemas líquido-vapor y otro de sistemas gaseosos de una molécula. En los sistemas líquido-vapor la parte real de las sumas de Ewald y las interacciones de Lennard-Jones fueron truncadas a una distancia de 2.5 nm sin incluir correcciones de largo alcance. Se utilizaron alrededor de 2000 moléculas. El área transversal se mantuvo constante con dimensiones de $L_x = L_y = 5.01$ nm, los valores de L_z estuvieron entre 20 y 30 nm. El tamaño de L_z y el número de moléculas podía variar de sistema en sistema, pero siempre se verificaba con perfiles de densidad que las dos fases estuvieran bien definidas. Este tipo de simulaciones se hicieron por hasta por 20 ns y se usaron para calcular la tensión superficial, la presión de vapor y las propiedades críticas.

La simulación NVT de la fase gas, para calcular la entalpía de vaporización, se hizo con una sola molécula utilizando un integrador de dinámica estocástica y un tiempo de integración de 0.001 ps. La caja de simulación fue cúbica con una longitud de alrededor de 4.5 nm por lado.

Las simulaciones líquido-líquido en el colectivo $NP_N T$ (a presión normal constante) fueron usadas para determinar la solubilidad en celdas alargadas en z . Las moléculas de cada componente fueron inicialmente distribuidas en dos fases líquidas separadas (líquido-líquido). Los valores de L_x y L_y fueron de alrededor de 5.01 nm, mientras que en L_z la celda medía entre 20 y 35 nm. Dado que no eran sistemas homogéneos, se utilizó un radio de corte de 2.5 nm sin correcciones de largo alcance.

La Figura 3.3 muestra capturas de pantalla de sistemas estudiados en este trabajo: líquido (NPT), líquido-vapor (NVT) y gaseoso (NVT). Los sistemas $NP_N T$ para calcular la solubilidad pueden ser vistos en la Figura 3.5 .

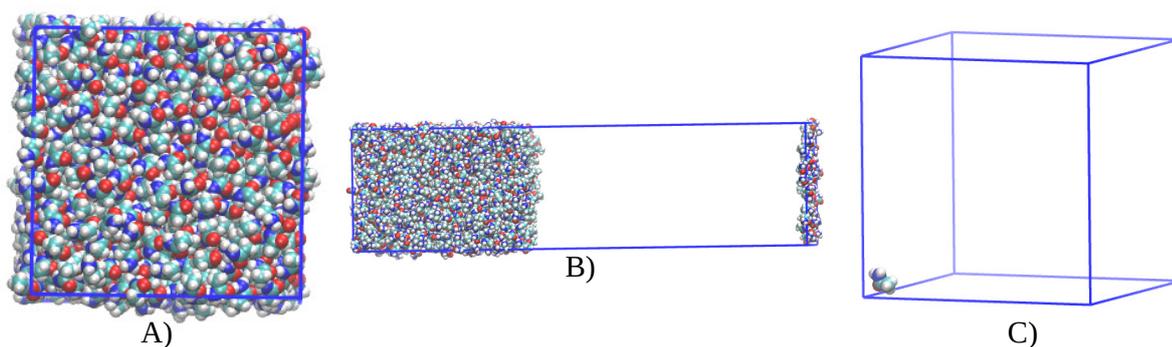


Figura 3.3: Capturas de pantalla de celdas de simulación de diferentes colectivos A) Sistema líquido en colectivo NPT B) Sistema líquido-vapor en el colectivo NVT C) Sistema gaseoso en el colectivo NVT

Todas las características de la simulaciones mencionadas anteriormente son indicadas en los archivos con extensión **.mdp** que usa el programa Gromacs.

A continuación se describe cómo son calculadas las propiedades que fueron estudiadas en este trabajo.

3.5. Cálculo de propiedades

Como se mencionó anteriormente, las simulaciones moleculares permiten calcular propiedades termodinámicas, de transporte y estructurales. A continuación se describe cómo se calculan algunas de ellas:

3.5.1. Constante dieléctrica

La constante dieléctrica es calculada con las fluctuaciones del momento dipolar total del sistema:⁷⁴

$$\varepsilon = 1 + \frac{1}{3k_BTV}(\langle \mathbf{M}^2 \rangle - \langle \mathbf{M} \rangle^2) \quad (3.4)$$

en donde V es el volumen; T , la temperatura y k_B la constante de Boltzmann. El momento dipolar del sistema \mathbf{M} es determinado en cada paso de la simulación:

$$\mathbf{M} = \sum_i q_i \mathbf{r}_i \quad (3.5)$$

en donde q_i y \mathbf{r}_i son las cargas y las posiciones de la i -ésima partícula, respectivamente. En sistemas equilibrados de líquidos homogéneos el término $\langle \mathbf{M} \rangle^2$ tiende a cero.

3.5.2. Tensión superficial y presión de vapor

La tensión superficial se calcula a partir de las componentes P_{xx} , P_{yy} y P_{zz} del tensor de presiones a través de la siguiente expresión:^{75,76}

$$\gamma = \frac{1}{2}L_z[\langle P_{zz} \rangle - \frac{1}{2}(\langle P_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad (3.6)$$

en donde L_z es la longitud de la caja de simulación en la dirección z y P_{xx} , P_{yy} y P_{zz} son las componentes diagonales del tensor de presiones. Dichas componentes pueden ser representadas de la siguiente manera:

$$VP_{xx} = \sum_i m_i v_{ix} v_{ix} + \sum_i \sum_{i>j} F_{ijx} r_{ijx} \quad (3.7)$$

en donde m_i es la masa del i -ésimo átomo, v_{ix} es la componente en x de la velocidad del i -ésimo átomo, F_{ijx} es la componente en x de la fuerza intermolecular entre los átomos i y j y r_{ijx} es la componente en x de la distancia entre los átomos i y j .

El valor de esta propiedad converge cuando $\langle P_{xx} \rangle = \langle P_{yy} \rangle$ y $\langle P_{zz} \rangle$ toma valores positivos. $\langle P_{zz} \rangle$ representa la presión de vapor del sistema.

3.5.3. Densidad del líquido

En dinámica molecular, podemos definir a la densidad total como:

$$\rho_{DM} = \frac{N}{\langle V \rangle} \quad (3.8)$$

en donde N es el número de moléculas y $\langle V \rangle$ el volumen promedio de la celda. Esta densidad puede expresarse en términos de masa:

$$\rho = \frac{M}{N_{Av}} \rho_{DM} \quad (3.9)$$

en donde M es la masa molecular de la especie y N_A el número de Avogadro.

3.5.4. Perfil de densidad y solubilidad

Los perfiles de densidad son histogramas que describen la densidad local a lo largo de una dirección cartesiana, generalmente z . El cálculo consiste en la división de la celda en n rebanadas a lo largo del eje z , cada rebanada tendrá un espesor Δz mismo que puede ser relacionado con un $\Delta V = L_x L_y \Delta z$. Así, en cada una de las rebanadas habrá N moléculas y la densidad puede ser vista como:

$$\rho = \frac{N(z, z + \Delta z)}{\Delta V} \quad (3.10)$$

en donde $N(z, z + \Delta z)$ es el número de moléculas entre z y $z + \Delta z$.

En la Figura 3.4, se esquematiza el cálculo del perfil de densidad de un sistema binario inmiscible.

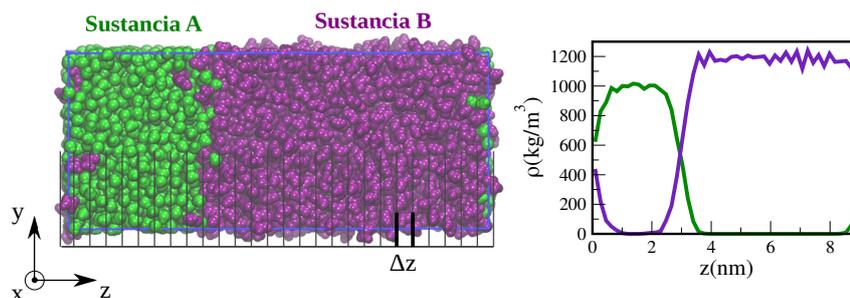


Figura 3.4: Representación del perfil de densidad de un sistema binario inmiscible. *Izquierda*: captura de pantalla de la celda de simulación. *Derecha*: Perfil de densidad

La solubilidad parcial de la sustancia B en la sustancia A puede calcularse a través de simulaciones moleculares semi-isotrópicas ($NP_N T$) de sistemas líquido-líquido. Tres posibles resultados pueden observarse al realizar este tipo de simulación: inmiscibilidad, solubilidad total y solubilidad parcial. En la Figura 3.5 se encuentran las capturas de pantalla de las celdas de simulación de estas tres posibilidades mientras que en la Figura 3.6 están sus correspondientes perfiles de densidad.

La solubilidad parcial de la sustancia B en la sustancia A puede ser cuantificada con perfiles como el de la Figura 3.6C a través de:

$$m_B = \frac{\rho_B}{\rho_A} m_A \quad (3.11)$$

en donde m_A es la masa de solvente en un litro, ρ_B y ρ_A son las densidades de las sustancias B y A en la fase rica en sustancia A, respectivamente. Si el solvente es agua, entonces $m_A = 1000$ g y m_B será la masa de la sustancia B en un litro de agua.

Este tipo de simulaciones requiere un gran número de moléculas para tener perfiles de densidad bien definidos y, debido a su costo computacional, únicamente son realizadas cuando tenemos el interés de cuantificar la solubilidad parcial.

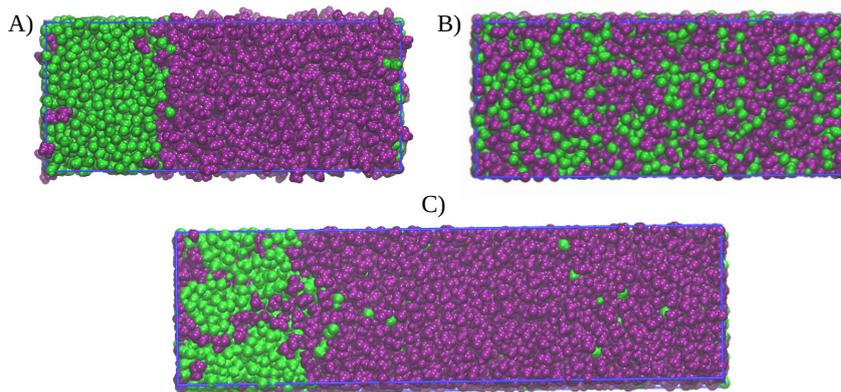


Figura 3.5: Capturas de pantalla de las celdas de simulación A) Sistemas inmiscibles B) Sistemas totalmente solubles C) Sistemas parcialmente solubles

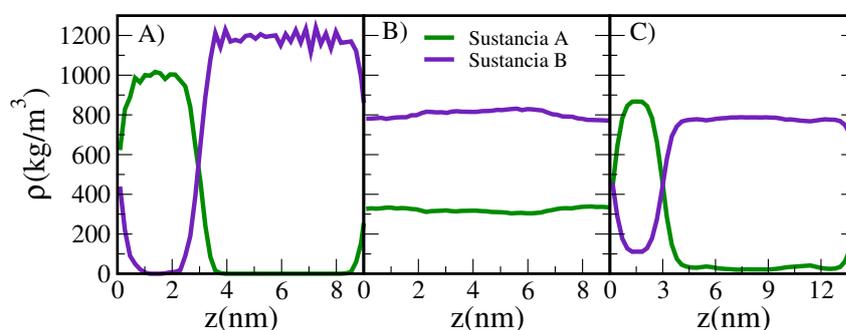


Figura 3.6: Perfiles de densidad A) Sistemas inmiscibles B) Sistemas totalmente solubles C) Sistemas parcialmente solubles

Para estudiar sistemas que deberían ser totalmente solubles en agua como la acetona o el propanol, es conveniente realizar simulaciones NPT de mezclas equimolares y calcular los perfiles de densidad a lo largo de las tres direcciones cartesianas.

Si el sistema tiene cierto grado de insolubilidad se observarán oscilaciones en los perfiles de densidad mientras que si el sistema es totalmente soluble los perfiles se verán planos (Figura 3.7)

La ventaja de este último tipo de simulaciones NPT es su bajo costo computacional; sin embargo, la solubilidad no puede ser cuantificada. Es decir, los resultados son un tanto cualitativos ya que solamente se puede saber si el sistema es totalmente soluble en agua o si tiene cierto grado de insolubilidad.

3.5.5. Entalpía de vaporización

La entalpía de vaporización (ΔH_{vap}) de un compuesto es definida como el cambio de entalpía cuando 1 mol de líquido pasa a fase gas a una temperatura constante. Experimentalmente puede ser medida en el punto de ebullición del líquido puro por calorimetría o determinado a través de una gráfica de presión de vapor-temperatura (P-T) usando la ecuación de Clausius-Clapeyron.

El cálculo de la entalpía de vaporización ΔH_{vap} puede hacerse con dinámica molecular

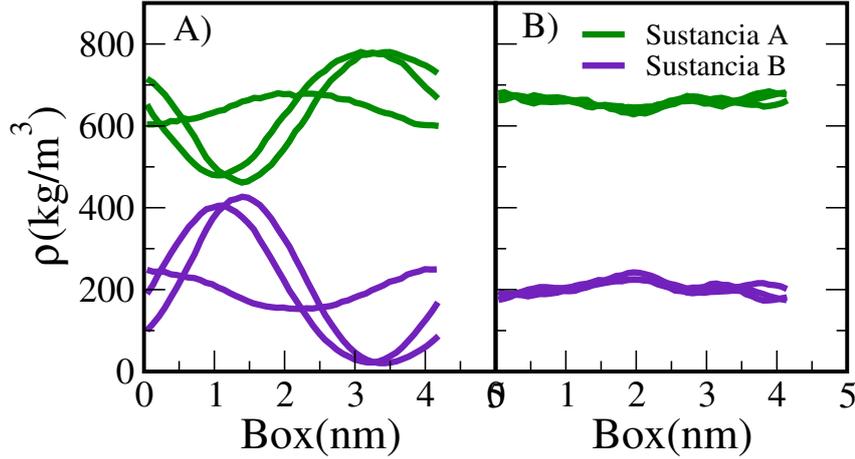


Figura 3.7: Perfiles de densidad calculados en simulaciones NPT. A) Sistemas insolubles B) Sistemas totalmente solubles

a través de la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}\Delta H_{vap} &= H(p, T)_{gas} - H(p, T)_{liquido} \\ &= E_{gas}(T) + pV_{gas} - (E_{liquido}(T) + pV_{liquido})\end{aligned}\quad (3.12)$$

como $H = E + pV$ y $E = K + U$, en donde E es la energía interna, p es la presión del sistema, V es el volumen, K es la energía cinética y U es la energía potencial. Bajo la suposición de que el gas es ideal y que en el equilibrio $K_{gas} = K_{liq}$ entonces la ecuación 3.12 puede expresarse como:

$$\Delta H_{vap}(T) = U_{gas}^{potencial}(T) + RT - U_{liquido}^{potencial}(T) - pV_{liquido}\quad (3.13)$$

en donde $U_{gas}^{potencial}(T)$ y $U_{liquido}^{potencial}$ son las energías potenciales en la fase gaseosa y líquida, respectivamente.

3.5.6. Coeficiente de auto-difusión

El coeficiente de auto-difusión de una partícula está dado por la relación de Einstein:⁷⁷

$$D = \frac{1}{6} \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{d}{d\tau} \langle [\mathbf{r}(\tau) - \mathbf{r}(0)]^2 \rangle\quad (3.14)$$

en donde D es el coeficiente de difusión, $\mathbf{r}(\tau)$ es la posición de la partícula en el tiempo τ , $\tau = 0$ se refiere al tiempo inicial. La cantidad $\langle [\mathbf{r}(\tau) - \mathbf{r}(0)]^2 \rangle$ es el desplazamiento cuadrático medio (MSD) que crece linealmente en el tiempo para valores lo suficientemente grandes de τ .

3.5.7. Viscosidad cortante

En la aproximación Green-Kubo, la viscosidad cortante es calculada a partir de la integral en el tiempo de la función de autocorrelación del tensor de presiones:⁷⁸

$$\eta = \frac{V}{k_B T} \int_0^\infty \langle P_{\alpha\beta}(t) \cdot P_{\alpha\beta}(0) \rangle dt \quad (3.15)$$

en donde V es el volumen del sistema, k_B la constante de Boltzmann, T es la temperatura, $P_{\alpha\beta}$ denota el elemento no diagonal $\alpha\beta$ del tensor de presiones y los paréntesis angulares indican el promedio del ensamble.

Teóricamente, la función de autocorrelación del tensor de presiones decae a cero en un límite de tiempo largo y la integral de la ecuación 3.15 alcanza un valor constante que corresponde a la viscosidad calculada. Debido a las fuertes fluctuaciones de las presiones este método converge lentamente especialmente en sistemas muy viscosos.

La viscosidad también puede calcularse con el método de perturbación periódica⁷⁹ a través de:

$$\eta = \frac{\Lambda \rho}{V k^2} \quad (3.16)$$

en donde Λ es la amplitud de la aceleración que especifica la magnitud de la fuerza aplicada, ρ es la densidad, V es una cantidad obtenida del perfil de velocidades y $k = 2\pi/l_z$ en donde l_z es el tamaño de la celda de simulación en la dirección z . Las amplitudes de la aceleración usadas fueron: 0.004, 0.0055, 0.007, 0.0085, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05 nm/ps². Para obtener la viscosidad del sistema "no perturbado", se extrapola la línea recta para obtener la viscosidad cuando $\Lambda = 0$.

3.5.8. Temperatura y densidad críticas

La temperatura y la densidad críticas pueden ser calculadas a través de las densidades de coexistencia líquido-vapor cercanas al punto crítico. El punto crítico es el estado en el que las densidades de las fases que coexisten son iguales (Figura 3.8).

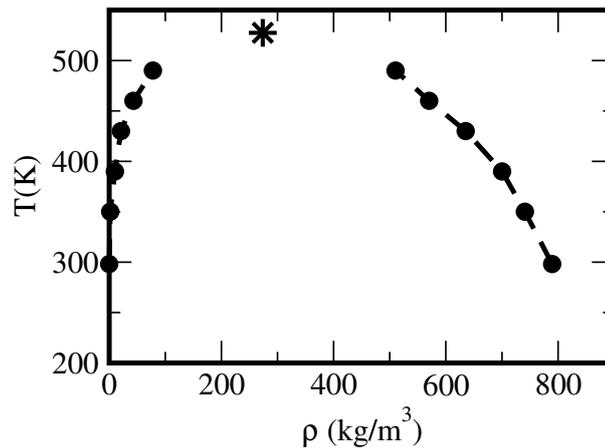


Figura 3.8: Ejemplo de curva de coexistencia líquido-vapor. El asterisco representa el punto crítico

Dado que es complicado observar el punto crítico, es necesario calcularlo a partir de un procedimiento de extrapolación, conocido como ley de los diámetros rectilíneos:⁸⁰

$$\frac{\rho_l + \rho_v}{2} = \rho_c + A(T - T_c) \quad (3.17)$$

en donde ρ_L y ρ_V son las densidades del líquido y del vapor, respectivamente. T es la temperatura, T_C es la temperatura crítica y A un parámetro que depende del sistema.

Para calcular la densidad crítica de la ecuación anterior, es necesario conocer la temperatura crítica del sistema:

$$\rho_L - \rho_V = B(T - T_C)^\beta \quad (3.18)$$

en donde B un parámetro que depende del sistema y β es conocido como exponente crítico y para sistemas tridimensionales $\beta = 0.32$.

Al elevar la Ecuación 3.18 a la $1/\beta$, esta puede ser reordenada de la siguiente manera:

$$(\rho_L - \rho_V)^{1/\beta} = B^{1/\beta}T - B^{1/\beta}T_C \quad (3.19)$$

La T_c es obtenida después del hacer el ajuste lineal dividiendo la ordenada al origen ($-B^{1/\beta}T_C$) entre la pendiente que es $B^{1/\beta}$

3.5.9. Energía libre de hidratación

La diferencia de energía libre relacionada a los sistemas A y B ($\Delta G = G_B - G_A$) representados por un hamiltoniano H_A y H_B es:⁸¹

$$G_B - G_A = \Delta G = -RT \ln \langle e^{-\Delta H/RT} \rangle_A \quad (3.20)$$

donde $\Delta H = H_B - H_A$ y $\langle \rangle_A$ se refiere a un promedio del colectivo sobre un sistema.

El problema puede ser generalizado y describir el hamiltoniano $H(\lambda)$:

$$H(\lambda) = \lambda H_B + (1 - \lambda)H_A \quad (3.21)$$

donde λ puede variar desde 0 ($H = H_A$) a 1 ($H = H_B$).

En el método de integración termodinámica, la diferencia de energía libre de entre dos sistemas (uno caracterizado por $H = H_A$ o $\lambda = 0$ y $H = H_B$ o $\lambda = 1$) es:

$$\Delta G = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad (3.22)$$

La ecuación 3.22 requiere evaluar $\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \rangle_\lambda$ para varios valores de λ y usar algún método de integración numérica para obtener ΔG .⁸¹

3.5.10. Coeficiente de expansión volumétrica

El coeficiente de expansión volumétrica, α_P , fue calculado a través de la definición termodinámica:

$$\alpha_P = -\frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial T} \right)_P \quad (3.23)$$

La densidad fue calculada a diferentes temperaturas en un rango de 278.15K a 318.15 K. La densidad en función de la temperatura fue ajustada a una ecuación cúbica que es derivada para obtener α_P

3.5.11. Compresibilidad isotérmica

La compresibilidad isotérmica puede calcularse con las fluctuaciones del volumen del sistema:⁸²

$$\kappa_T = \frac{\langle V^2 \rangle - \langle V \rangle^2}{k_B \langle T \rangle \langle V \rangle} \quad (3.24)$$

en donde V es el volumen, k_B es la constante de Boltzman y T la temperatura.

3.5.12. Propiedades de exceso

Una solución formada por dos especies A y B se dice ideal si las interacciones existentes entre las moléculas de A y B son equivalentes a las existentes entre las de A con A y a las de B con B. Las propiedades de exceso se definen como la diferencia entre el cambio observado de una propiedad dada y la esperable para una solución ideal.

La entalpía molar de exceso es definida como:

$$\Delta H_{exc} = H_{mix} - (x_1 H_1 + x_2 H_2) \quad (3.25)$$

en donde H_{mix} es la entalpía de la mezcla, x_i es la fracción molar del componente i y H_i es la entalpía del componente como componente puro.

El volumen molar de exceso es:

$$\Delta V_{exc} = V_{mix} - (x_1 V_1 + x_2 V_2) \quad (3.26)$$

$$V_{mix} = \frac{x_1 M_1 + x_2 M_2}{\rho_{mix}}, \quad V_i = \frac{M_i}{\rho_i} \quad (3.27)$$

en donde V_{mix} es la volumen molar de la mezcla, x_i es la fracción molar del componente i , V_i es el volumen molar del componente i , M_i es la masa molecular del componente i y ρ_i es la densidad del componente i .

3.6. Características de los cálculos de estructura electrónica

Los cálculos de estructura electrónica se realizaron con los programas de Mon2k 4.2.5⁸³ y Gaussian09.⁸⁴ El objetivo de estos cálculos fue obtener nuevos conjuntos de cargas para algunas de las moléculas que estudiamos. Los cálculos se hicieron con el funcional de energía de intercambio y correlación PBE0⁵¹ y la base 6-311++G**.⁸⁵ Primero, se realizó una optimización geométrica de las moléculas estudiadas y, conservando fija esa geometría, se determinaron las distribuciones de carga. En algunas ocasiones se utilizó SMD (Solvation Model Based on Density) que es un método implícito que utiliza un medio continuo para implicar la presencia del disolvente. Los análisis de población utilizados fueron CHELPG,⁴³ Mulliken,⁴⁴ NBO,^{45,46} Merz-Kollman,^{47,48} Hirshfeld,⁵⁰ Hirshfeld iterativo,⁸⁶ Becke,⁸⁷ Löwdin,⁸⁸ etc. En la sección de resultados se especifica en qué casos se utilizó cada uno de ellos.

4.1. Proceso de reparametrización de campos de fuerza de fluidos con agua explícita

En este trabajo, el 3SSPP es extendido para incluir la solubilidad de líquidos polares en agua con el fin de mejorar los parámetros de interacción obtenidos para el componente puro. Esta nueva estrategia es denotada con el acrónimo 4SSPP (del inglés, *4-steps systematic parameterization procedure*).

El campo de fuerza TraPPE-UA es usado como punto de partida porque sus parámetros para el componente puro reproducen las densidades de coexistencia en función de la temperatura, además, las simulaciones son más rápidas comparadas con aquellos modelos que incluyen todos los átomos.

El trabajo se comenzó calculando la solubilidad en agua de doce líquidos polares usando TraPPE-UA y el modelo de agua TIP4P/ ϵ .⁴² Se encontró que, en general, este campo de fuerza subestima la solubilidad experimental (Ver Tabla 4.1).

Los campos de fuerza del 1-propanol, la 2-propanona y el metil acetato fueron mejorados siguiendo la metodología 3SSPP, es decir, sus parámetros fueron ajustados para reproducir la constante dieléctrica, la tensión superficial y la densidad. Las cargas iniciales fueron obtenidas de un cálculo cuántico con Gaussian 09 usando el funcional M062X, la base 6-311++G** y el esquema de partición de Hirshfeld⁵⁰ tomando en cuenta los efectos del solvente con SMD.⁴⁹ Los resultados de las tres propiedades objetivo para los modelos TraPPE-UA original y el nuevo, TraPPE-UA_{3SSPP}, están presentados en la Tabla 4.2.

Cada uno de los tres sistemas moleculares fue mezclado con agua usando los nuevos parámetros de interacción para verificar si la solubilidad del líquido polar es reproducida. En la Figura 4.1 están los perfiles de densidad obtenidos. El campo de fuerza del 1-propanol reproduce la solubilidad en buen acuerdo con el dato experimental (Figura 4.1A). La solubilidad de la 2-pentanona calculada con el perfil de densidad de la Figura 4.1B es 107.2 g/L, mientras que el dato experimental es de 43 g/L. Para el acetato de metilo, ver Figura 4.1C, se obtiene una solubilidad de 8 g/L cuando en los experimentos muestran que debe ser 205 g/L. Estos resultados muestran que los parámetros obtenidos para reproducir la información experimental del componente puro pueden fallar al describir la solubilidad de un componente en otro.

Al observar que reparametrizar un campo de fuerza a través del 3SSPP no garantiza

Tabla 4.1: Solubilidades experimentales y calculadas usando el campo de fuerza TraPPE-UA. Todas las simulaciones fueron llevadas a cabo a 298.15 K, excepto para el dimetil eter en donde la temperatura fue 293.15 K

Solubilidad en agua (g/L)		
Molécula	Exp.	Calc.
1-propanol	1000.0	220.0
2-butanol	181.0	52.0
etanetiol	15.6	0.0
metanetiol	15.4	21.0
dimetil eter	46.0	540.0
1,2-dimetoxietano	1000.0	1000.0
disulfuro de dietilo	0.3	0.0
sulfuro de dimetilo	22.0	0.0
2-pentanona	41.2	0.0
acetaldehído	1000.0	103.3
acetato de metilo	205.0	20.4
acrilato de metilo	49.4	6.0

Tabla 4.2: Comparación de propiedades del 1-propanol, 2-pentanona y acetato de metilo usando los parámetros de interacción del 3SSPP y los originales. Las simulaciones fueron llevadas a cabo a 298.15 K para el 1-propanol y el acetato de metilo y a 293.15 K para la 2-pentanona

Molécula	Modelo	ϵ	γ (mN/m)	ρ (kg/m ³)
1-propanol	TraPPE-UA	15.2	22.9	793.1
	TraPPE-UA _{3SSPP}	21.4	22.2	799.2
	Exp.	20.8	23.3	799.3
2-pentanona	TraPPE-UA	8.0	27.7	810.2
	TraPPE-UA _{3SSPP}	15.6	22.6	817
	Exp.	15.4	23.8	807.5
acetato de metilo	TraPPE-UA	5.2	26.9	899.5
	TraPPE-UA _{3SSPP}	7.6	25.7	919.7
	Exp.	6.9	24.7	926.3

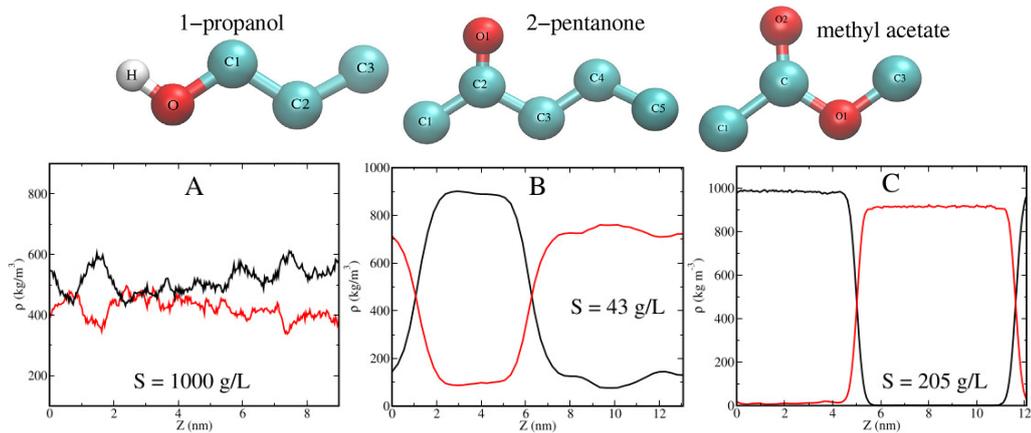


Figura 4.1: Perfiles de densidad obtenidos con usando TraPPE-UA reparametrizado con agua TIP4P/ ϵ . La solubilidad experimental es incluida como texto. A) 1-propanol, B) 2-pentanona, C) acetato de metilo.

la correcta predicción de la solubilidad en agua se propuso el 4SSPP, en donde se agrega un nuevo paso al 3SSPP. Este nuevo paso consiste en encontrar una nueva distribución de carga para reproducir la solubilidad en agua y, si es necesario, hacer un pequeño cambio en los parámetros de Lennard-Jones cuando las propiedades objetivo previamente obtenidas cambien. Esta nueva distribución de carga es obtenida conservando constante el momento dipolar del 3SSPP y tomando en cuenta que los átomos más electronegativos son los que forman puentes de hidrógeno con el agua. Si el valor calculado en solubilidad es mayor que el dato experimental entonces el criterio aplicado es disminuir el valor absoluto de la carga del átomo electronegativo (por ejemplo, el oxígeno en la 2-pentanona) y viceversa. La electroneutralidad de la molécula también debe conservarse.

Es posible encontrar muchas distribuciones de carga con el mismo momento dipolar; sin embargo, no todas ellas reproducen la solubilidad en agua. En la Tabla 4.3 están las cargas, el momento dipolar y el valor de las tres propiedades objetivo después de aplicar el 3SSPP en la 2-pentanona. También están tres diferentes distribuciones de carga que reproducen el momento dipolar del 3SSPP. La "Distribución 3" corresponde al 4SSPP porque con ella se logra que la solubilidad en agua esté en buen acuerdo con el dato experimental.

Las tres propiedades objetivo de la 2-pentanona obtenidas usando las tres distribuciones de carga son esencialmente las mismas, sin embargo, la solubilidad cambia notablemente acercándose al dato experimental. Mientras el valor absoluto de la carga eléctrica en el oxígeno disminuye, la formación de puente de hidrógeno es desfavorecida.

Después de aplicar el 3SSPP sobre el campo de fuerza del acetato de metilo, se observó que la solubilidad fue subestimada (se obtuvo una solubilidad de 8.0 g/L cuando experimentalmente se reporta 205.0 g/L). En este caso, se buscó una nueva distribución de carga que favoreciera la formación de puentes de hidrógeno, es decir, una distribución con una carga mayor sobre los átomos de oxígeno. Para esta molécula sí fue necesario hacer una pequeña modificación de los parámetros de LJ después de cambiar la distribución de carga para recuperar las propiedades que previamente, con el 3SSPP, se habían obtenido. La solubilidad no cambió con los nuevos parámetros de Lennard-Jones. En la Tabla 4.4 se encuentran las diferentes distribuciones de carga propuestas para esta molécula, la

Tabla 4.3: Propiedades objetivo de la 2-pentanona calculadas con varias distribuciones de carga. El momento dipolar obtenido en el 3SSPP se mantiene constante en cada una de las distribuciones propuestas. Los nombres de los átomos corresponden a los de la Figura 4.1

2-pentanona					
Átomo	3SSPP	Distribución 1	Distribución 2	Distribución 3	
C1	0.1069	0.1301	0.1373	0.1099	
C2	0.2522	0.1800	0.1500	0.1400	
C3	0.0464	0.0564	0.0596	0.0703	
C4	0.0403	0.0490	0.0518	0.0611	
C5	0.0242	0.0295	0.0313	0.0367	
O1	-0.4700	-0.4450	-0.4300	-0.4180	
μ (D)	3.44	3.45	3.41	3.41	
ϵ	15.6	15.4	15.0	14.1	
ρ (kg/m ³)	817.0	817.2	816.0	813.1	
γ (mN/m)	22.6	22.8	23.1	22.8	
Solubilidad (g/L)	107.0	64.0	54.0	38.0	

Distribución 3 corresponde a la del 4SSPP ya que las cuatro propiedades objetivo están en buen acuerdo con el dato experimental.

Las solubilidades de TraPPE-UA_{3SSPP} y TraPPE-UA_{4SSPP} fueron calculadas de los perfiles de densidad presentados en la Figura 4.1. Aquí puede ser observada la sobreestimación de la solubilidad de la 2-pentanona después de aplicar el 3SSPP así como subestimación en el acetato de metilo. Los perfiles de densidad calculados con los parámetros del 4SSPP también son mostrados. Estos resultados ilustran el efecto de encontrar una distribución de carga correcta.

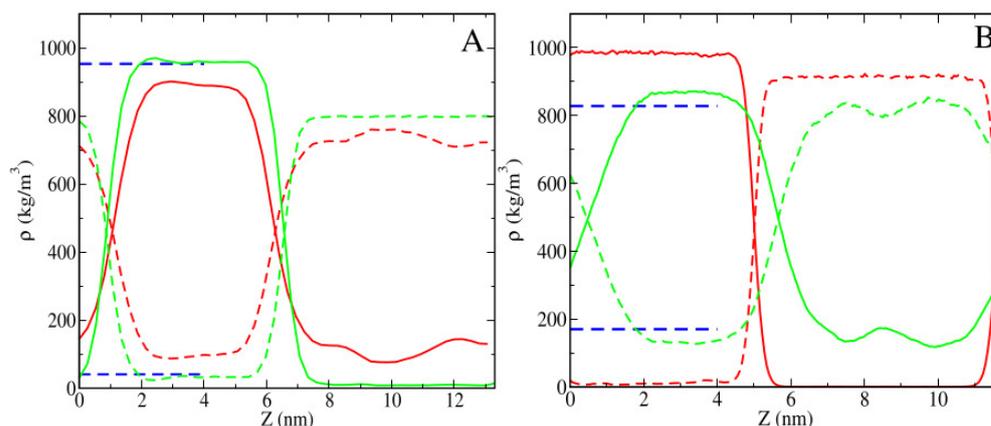


Figura 4.2: Perfiles de densidad de simulaciones a 298.15 K. La línea punteada corresponde a la densidad del solvente polar y la línea continua a la del agua. Las líneas rojas son para TraPPE-UA_{3SSPP} y las verdes para TraPPE-UA_{4SSPP}. Las líneas punteadas azules indican los valores de densidad de agua y de solvente polar en la fase rica en agua que reproducirían el valor experimental. A) Mezcla 2-pentanona/agua B) Mezcla acetato de metilo/agua

El aspecto más relevante encontrado con este trabajo,¹⁵ es que la propiedad que mostró un cambio significativo al cambiar las distribuciones de carga fue la solubilidad. Al

Tabla 4.4: Propiedades objetivo del acetato de metilo calculadas con varias distribuciones de carga. El momento dipolar obtenido en el 3SSPP se mantiene constante en cada una de las distribuciones propuestas. Los nombres de los átomos corresponden a los de la Figura 4.1

acetato de metilo				
Átomo	3SSPP	Distribución 1	Distribución 2	Distribución 3
C1	0.1946	0.1900	0.1900	0.1900
C	0.2629	0.5100	0.5150	0.5280
O1	-0.1870	-0.4000	-0.4000	-0.4100
O2	-0.3781	-0.5100	-0.5150	-0.5180
C3	0.1076	0.2100	0.2100	0.2100
μ (D)	2.52	2.50	2.53	2.53
ε	7.6	6.8	7.1	7.0
ρ (kg/m ³)	919.7	950.2	951.2	918.2
γ (mN/m)	26.7	29.8	30.2	26.6
Solubilidad (g/L)	8	120.2	141.6	194.5

cambiar las cargas eléctricas manteniendo el momento dipolar constante, las propiedades del componente puro siguen en buen acuerdo con el dato experimental. Esta manera de reparametrizar campos de fuerza permite obtener una mejor descripción de los componentes puros y en mezclas.

No se debe perder de vista que en el desarrollo de campos de fuerza es muy deseable transferir parámetros para realizar simulaciones de moléculas más grandes. Con los parámetros obtenidos a través del 4SSPP, no tenemos la certeza que al ser transferidos se reproduzcan las propiedades experimentales de otras moléculas. Además, proponer distribuciones de carga de manera empírica puede resultar sencillo para moléculas simples pero complicarse en la medida que se estudian moléculas más complejas.

4.2. Modelo de átomo unido a través de interacciones con agua explícita: alcoholes y cetonas

En este trabajo se encontró que las interacciones de van der Waals y electrostáticas pueden ser balanceadas en solución acuosa si se obtiene una solución homogénea con C_n y un equilibrio líquido-líquido con C_{n+1} . Las interacciones de puente de hidrógeno son modificadas cambiando parámetros intermoleculares, cargas o Lennard-Jones, en átomos que forman puentes de hidrógeno en el componente puro o en soluciones acuosas de manera tal que se reproduzca el coeficiente de auto-difusión y la solubilidad experimental. El método es aplicado a alcoholes y cetonas transfiriendo parámetros para simular moléculas de hasta ocho átomos de carbono.

4.2.1. Solubilidad en agua de alcoholes y cetonas usando campos de fuerza populares

Experimentalmente es observado un cambio brusco en la solubilidad en agua cuando se agrega un carbono a la cadena hidrocarbonada de la molécula. Así, el 1-propanol es completamente soluble, mientras que el 1-butanol muestra una solubilidad parcial de 63 g/L. Del mismo modo, la acetona se mezcla totalmente en agua pero la butanona tiene una solubilidad de 228 g/L. Para referirnos a la molécula totalmente soluble (i.e acetona y 1-propanol) usamos la notación C_n y cuando hablamos de la que es parcialmente soluble (i.e butanona y 1-butanol) escribimos C_{n+1} .

En simulaciones moleculares, cuatro posibles situaciones pueden ser observadas en soluciones acuosas de C_n y C_{n+1} . La etiqueta 1, es asignada si se forma un líquido homogéneo tanto en C_n como en C_{n+1} . La etiqueta 2 es dada cuando ambos sistemas forman equilibrios líquido-líquido. La etiqueta 5 es usada cuando C_n forma cúmulos y C_{n+1} forma un equilibrio líquido-líquido. Finalmente, la etiqueta 10 se usa cuando C_n es un líquido homogéneo y C_{n+1} forma un equilibrio líquido-líquido. Los perfiles de densidad nos ayudan a determinar cuál de estas cuatro situaciones está sucediendo. La Figura 4.3 ilustra los posibles perfiles de densidad de la transición de fase líquido a líquido-líquido.

En la Figura 4.4 se muestran los resultados de la evaluación de GROMOS54A7, CHARMM, OPLS/AA y TraPPE-UA. La idea de la evaluación fue verificar si estos campos de fuerza reproducen la transición de fase líquido a líquido-líquido de los grupos funcionales alcohol y cetona. La evaluación se hizo con tres diferentes modelos de agua, el TIP4P/ ϵ ,⁴² el SPC/E³⁹ y el TIP3P.³⁶ Para los alcoholes, el mejor resultado es el obtenido con TraPPE-UA en donde la solución con 1-butanol forma dos fases pero la solución con 1-propanol forma cúmulos. OPLS/AA predice dos líquidos homogéneos para ambos alcoholes mientras que CHARMM y GROMOS54A7 predicen equilibrios líquido-líquido para las dos soluciones de alcohol. En el caso de las cetonas, OPLS/AA con SPC/E da un líquido homogéneo para C_n y dos líquidos para C_{n+1} , es decir, reproduce el dato experimental. Los resultados son distintos al usar los modelos de agua TIP3P y TIP4P/ ϵ . Con TraPPE-UA, se forman equilibrios líquido-líquido tanto para la acetona como para la butanona. CHARMM y GROMOS54A7 producen la formación de soluciones homogéneas en C_n y C_{n+1} . No es claro si las diferencias en los resultados se deben al modelo del agua o al campo de fuerza del grupo funcional.

4.2.2. Puentes de hidrógeno y propiedades de transporte del agua

Las interacciones de puente de hidrógeno juegan un papel importante en el cálculo de la solubilidad de un líquido polar en agua. Por lo tanto, es conveniente analizar la capacidad que los modelos actuales de agua tienen para describir este tipo de interacción.

Los resultados de las interacciones de puente de hidrógeno para el agua pura con los modelos TIP3P,³⁶ SPC/E,³⁹ TIP4P,³⁸ TIP4P/2005⁴⁰ y TIP4P/ ϵ ⁴² fueron calculadas y muestran que hay una fuerte correlación entre el número de puentes de hidrógeno y las propiedades de transporte, ver Figura 4.5. El modelo TIP3P reproduce una difusión de 6×10^{-5} cm²/s en comparación con el dato experimental que es de 2.36×10^{-5} cm²/s. La viscosidad sigue un comportamiento opuesto. El TIP4P/2005 y TIP4P/ ϵ reproducen

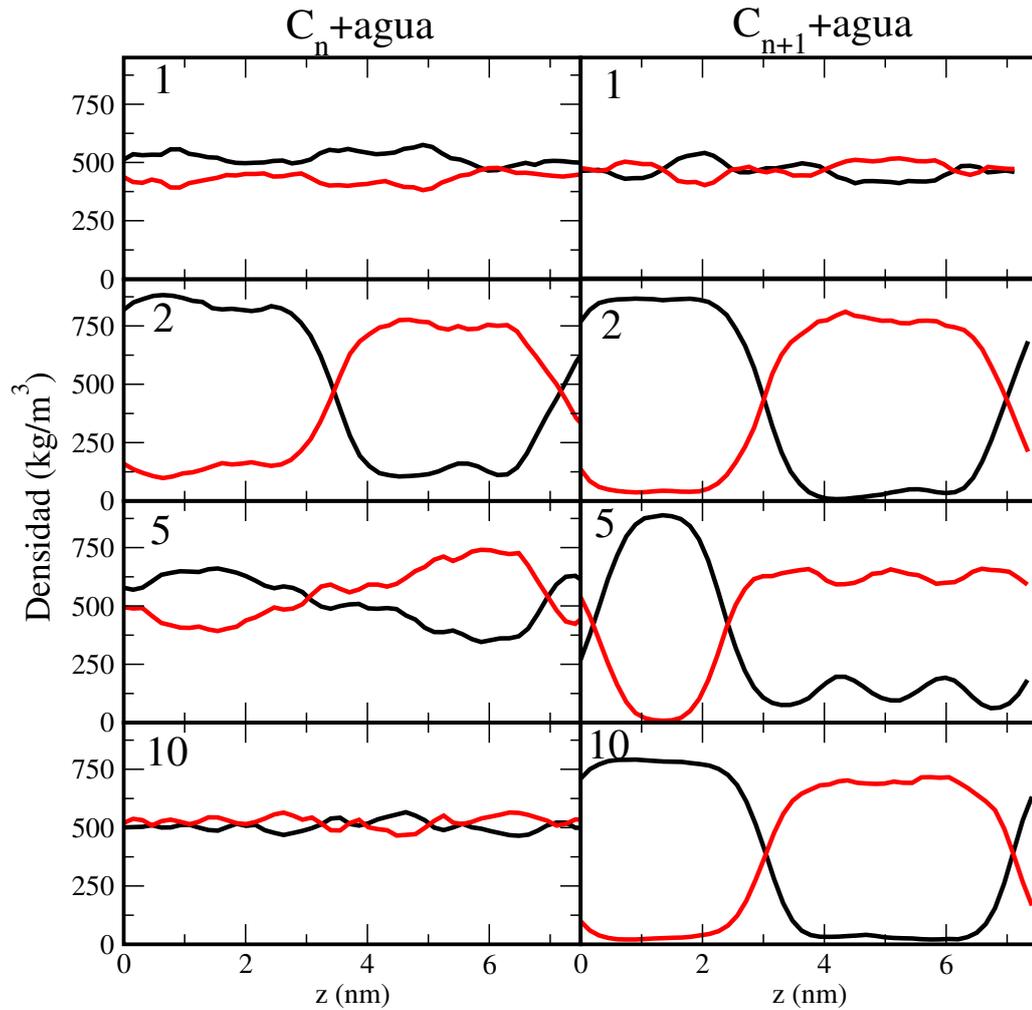


Figura 4.3: Posibles perfiles de densidad de la transición de fase líquido a líquido-líquido. Los números 1, 2, 5, y 10 corresponden a las etiquetas usadas para describir cada situación. Los perfiles del lado izquierdo representan las mezclas de C_n + agua y los del lado derecho las de C_{n+1} + agua. La línea negra representa el agua y la roja C_n o C_{n+1} .

el valor de ambas propiedades de transporte a 298.15 K y 1 bar. Las simulaciones de mezclas acuosas presentadas en las siguientes secciones se llevaron a cabo usando el modelo TIP4P/ ϵ debido a que el modelo reproduce en buen acuerdo con dato experimental la información de la fase líquida, la interfase líquido-vapor, la temperatura de máxima densidad y las propiedades de transporte.

4.2.3. Parametrización del metanol y acetona usando agua explícita

Para determinar el balance entre las interacciones de Lennard-Jones y Coulomb para alcoholes y cetonas se utilizó, como punto de partida, TraPPE-UA. Este campo de fuerza reproduce cúmulos en la mezcla 1-propanol + agua y un sistema líquido-líquido para 1-butanol + agua (Etiqueta 5 de la Figura 4.4).

Para la reparametrización de este grupo funcional partimos del metanol. Se aplicó el 3SSPP con el fin de mejorar los parámetros originales y reproducir las tres propiedades

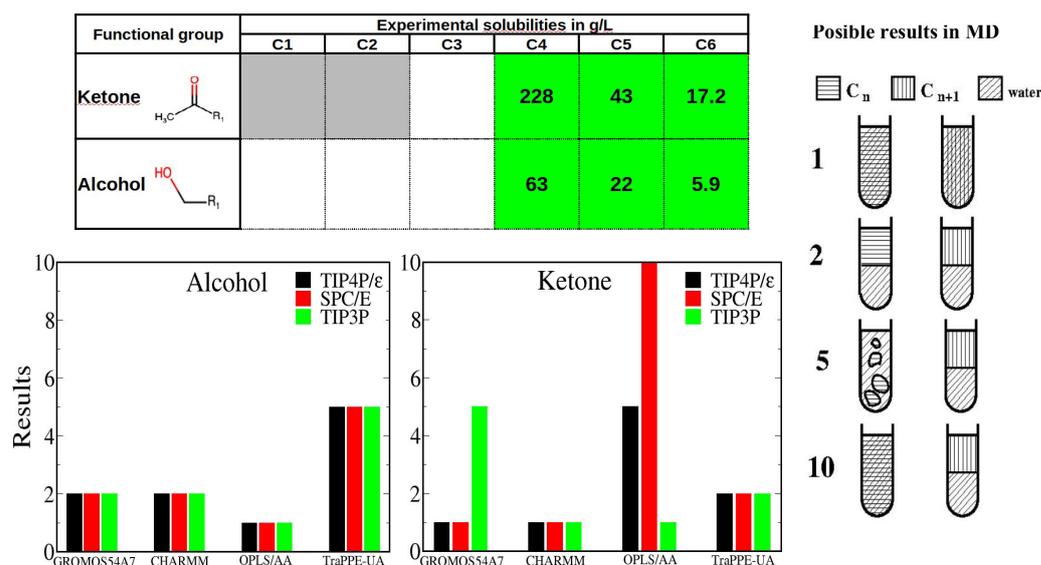


Figura 4.4: Predicciones de la transición de fase líquido a líquido-líquido usando OPLS/AA, CHARMM, GROMOS54A7 y TraPPE-UA y diferentes modelos de agua.

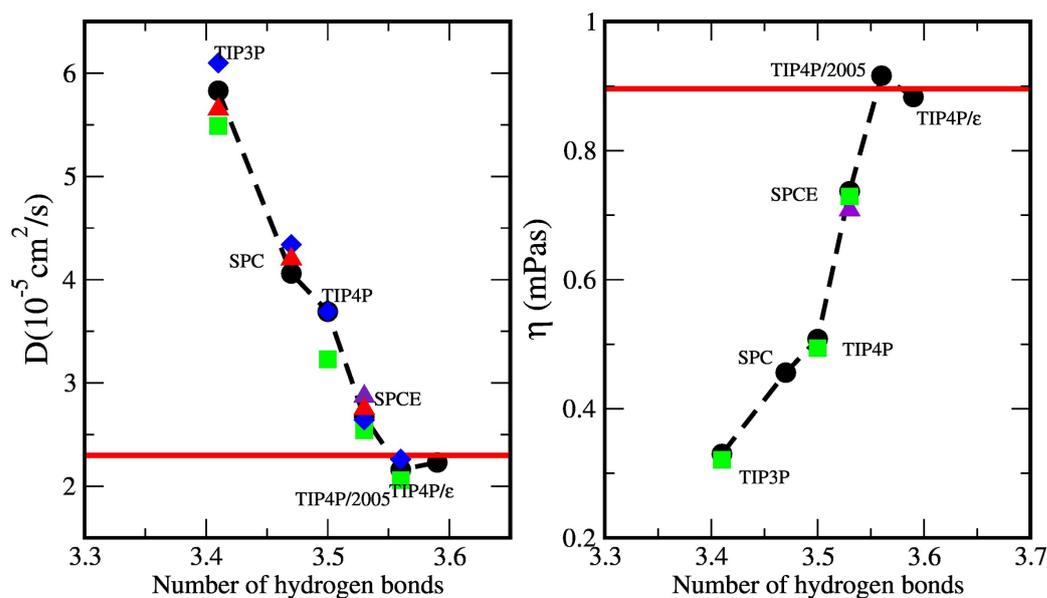


Figura 4.5: Propiedades de transporte del agua en función del número de puentes de hidrógeno. A) Coeficiente de difusión B) Viscosidad. Los cuadrados verdes son de Vega et al.³⁵. Los puntos azules corresponden a la Referencia.⁸⁹ Los triángulos rojos corresponden a Mark et al.⁹⁰ Las líneas horizontales rojas corresponden al dato experimental.^{91,92}

objetivo: constante dieléctrica, densidad y tensión superficial. Después de aplicar el método, el coeficiente de auto-difusión baja hasta $0.6 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ debido al incremento en las cargas atómicas pero en este trabajo logramos incrementarlo hasta $2.2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ al aumentar σ_{OO} para desfavorecer las interacciones de puente de hidrógeno. El dato experimental es de $2.4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. La densidad del líquido es recuperada al incrementar σ_{LJ} del grupo metilo. A pesar de esos dos cambios, la tensión superficial sigue en buen acuerdo con el dato experimental.

Para obtener los parámetros óptimos del grupo cetona también se usó el campo de

fuerza TraPPE-UA. El modelo original falla principalmente al reproducir una constante dieléctrica de 8 en la acetona cuando el dato experimental es 20.6,⁹³ además forma equilibrios líquido-líquido en solución acuosa de acetona y butanona (Etiqueta 2 de la Figura 4.4).

Los parámetros óptimos de la acetona se encontraron aplicando el 3SSPP. La nueva distribución de carga se obtuvo manteniendo constante el momento dipolar óptimo obtenido para un modelo *all-atom* que reproducía correctamente la constante dieléctrica experimental.¹⁴ Después de esto, la solubilidad y el coeficiente de auto-difusión estaban en buen acuerdo con el dato experimental; sin embargo, al transferir los parámetros a la butanona la solubilidad de esta última era subestimada. Para reproducir la solubilidad de la butanona, se siguió el 4SSPP hasta obtener la solubilidad. Este último conjunto de cargas fue utilizado para todas las cetonas estudiadas. Esencialmente los cambios que se realizaron en el campo de fuerza TraPPE-UA fueron modificar las cargas y modificar los parámetros de Lennard-Jones del grupo funcional.

Los Lennard-Jones de las cadenas hidrocarbonadas se mantuvieron constantes e iguales a los de TraPPE-UA, esto último con el fin de transferir los parámetros a alcoholes y cetonas lineales más grandes y a alcoholes ramificados. En la Figura 4.6 están las geometrías de todas las moléculas estudiadas en este trabajo. Al nuevo conjunto de parámetros para alcoholes y cetonas los denominamos UAMI-EW (del inglés, *United Atom Model via Interactions with explicit water*). Los parámetros intermoleculares finales están presentados en la Tabla 4.5. Se conservó la parte intramolecular del modelo de TraPPE-UA en todas las moléculas, excepto en el 1,3-propanediol y glicerol en donde su usaron las torsiones de OPLS-AA. Los parámetros de enlaces, ángulos y torsiones pueden ser vistos en las Tablas 4.6 y 4.7.

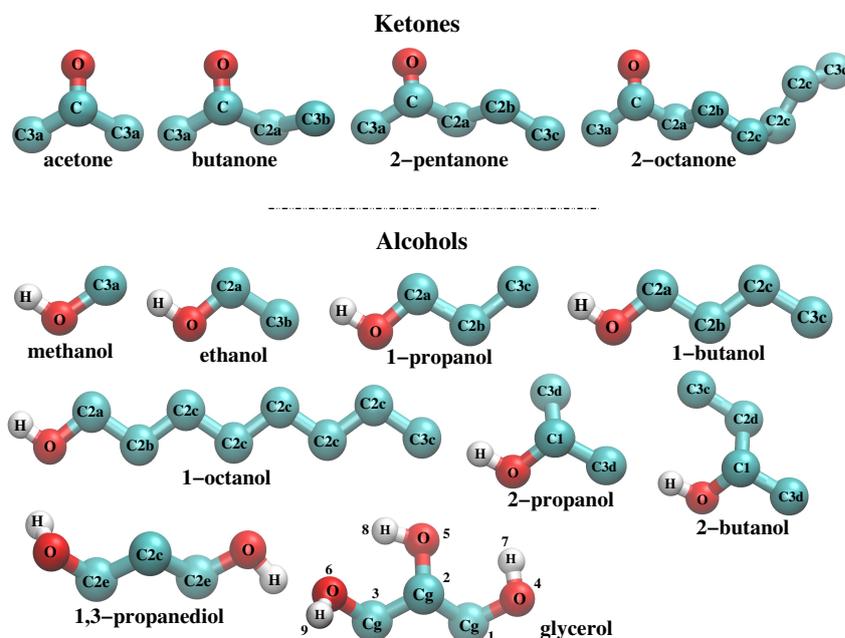


Figura 4.6: Moléculas estudiadas en este trabajo

Con los parámetros de interacción del UAMI-EW se calcularon las densidades de la coexistencia líquido-vapor, las propiedades críticas, la tensión superficial, la viscosidad y la presión de vapor en función de la temperatura de la acetona y del metanol (Figura 4.7).

Tabla 4.5: Parámetros de interacción intermolecular del modelo UAMI-EW para cetonas y alcoholes estudiados en este trabajo. Los tipos de átomo corresponden a los de la Figura 4.6

	tipo de átomo	q (e ⁻)	σ (nm)	ϵ (kJ/mol)
cetonas	O	-0.42500	0.28823	0.47947
	C	0.20800	0.36099	0.24277
	C2a	0.09600	0.39500	0.43000
	C2b	0.01250	0.39500	0.38244
	C2c	0.00000	0.39500	0.38244
	C3a	0.10850	0.37500	0.81477
	C3b	0.01250	0.37500	0.81477
	C3c	0.00000	0.37500	0.81477
	tipo de átomo	q (e ⁻)	σ (nm)	ϵ (kJ/mol)
alcoholes	O	-0.77147	0.31808	0.68208
	H	0.47895	0.00000	0.00000
	C1	0.26252	0.41000	0.09000
	C2a	0.28000	0.38240	0.35000
	C2b	0.01252	0.39500	0.38244
	C2c	0.00000	0.39500	0.38244
	C2d	0.01500	0.39500	0.38244
	C2e	0.29252	0.38240	0.35000
	C3a	0.29252	0.36783	0.71877
	C3b	0.01252	0.37500	0.81477
	C3c	0.00000	0.37500	0.81477
	C3d	0.01500	0.37500	0.81477

Los resultados están en excelente acuerdo con los datos experimentales.

También se calculó la densidad del líquido, la constante dieléctrica, la tensión superficial y coeficiente de autodifusión de mezclas binarias de metanol+agua, acetona+agua y metanol+acetona a diferentes concentraciones (Figura 4.8). Las cuatro propiedades muestran un excelente acuerdo con el dato experimental. La parametrización del metanol y de la acetona usando agua explícita permite reproducir también las propiedades de la mezcla metanol+acetona con los parámetros del componente puro sin cambiar la regla de combinación de Lorentz-Berthelot para las interacciones cruzadas. En la Figura 4.8 también se muestra el coeficiente de autodifusión del etanol en acetona.

Para simular moléculas con cadenas hidrocarbonadas más largas, las cargas de los átomos de los grupos hidroxilo y carboxilo fueron transferidos a los alcoholes y cetonas, respectivamente. Para reproducir la constante dieléctrica del etanol y alcoholes más largos, el ángulo CH₂-O-H fue disminuido de 108.5 a 106 grados. La carga del grupo CH₃ en el metanol y en la acetona fue distribuida en los dos sitios (metil y metileno) más cercanos al grupo funcional. De esta manera, los alcoholes y cetonas tienen cuatro y cinco sitios cargados, respectivamente. El resto de los CH₂ y CH₃ tienen carga cero y sus parámetros de Lennard-Jones son los de los hidrocarburos de TraPPE-UA. Los parámetros del UAMI-EW para el metanol, el etanol, el 1-propanol y la acetona en mezclas binarias con agua reproducen un sistema totalmente homogéneo. Los sistemas 1-butanol+agua y butanona+agua forman equilibrios líquido-líquido con solubilidades cercanas al dato

Tabla 4.6: Parámetros de interacción intramolecular de cetonas y alcoholes del modelo UAMI-EW. Los nombres de los átomos corresponden a los de la Figura 4.6

	Enlace	r_0 (nm)	Ángulo	θ (grados)	k_θ (kJ/mol rad ²)
cetonas	C-O	0.1229	O-C-C3a	121.4	519.6
	C-C3a	0.1520	C3a-C-C3a	117.2	519.6
	C-C2a	0.1520	C-C2a-C3b	114.0	519.6
	C2a-C3b	0.1540	C2a-C2b-C3c	114.0	519.6
	C2a-C2b	0.1540	C2b-C2c-C2c	114.0	519.6
	C2b-C3c	0.1540	C2c-C2c-C2c	114.0	519.6
	C2c-C2c	0.1540	C2c-C2c-C3c	114.0	519.6
	C2c-C3b	0.1540			
alcoholes	H-O	0.0945	H-O-C3a	108.5	460.6
	C3a-O	0.1430	H-O-C2a	106.0	419.1
	C2a-O	0.1430	O-C2a-C3b	109.5	460.6
	C2a-C3b	0.1540	O-C2a-C2b	109.5	460.6
	C2a-C2b	0.1540	C2a-C2b-C3c	114	519.6
	C2b-C3c	0.1540	C2a-C2b-C2c	114	519.6
	C2b-C2c	0.1540	C2b-C2c-C3c	114	519.6
	C2c-C3c	0.1540	C2c-C2c-C2c	114	519.6
	C2c-C2c	0.1540	C2c-C2c-C3c	114	519.6
	C2e-C2c	0.1540	H-O-C2e	106.0	460.6
	C3d-C1	0.1540	O-C2e-C2c	109.5	419.1
	O-C1	0.1430	C2e-C2e-C2e	109.5	508.2
	C3c-C2d	0.1540	C3d-C1-O	109.5	418.4
	C1-C2d	0.1540	C3d-C1-C3d	109.5	488.3
	Cg-O	0.143	H-O-C1	106.0	460.2
	Cg-Cg	0.154	C3d-C1-O	109.5	460.2
			C3c-C2d-C1	114.0	488.3
			C2d-C1-O	109.5	418.4
			C2d-C1-C3d	112.0	488.3
			H-O-Cg	106.0	460.596
		Cg-Cg-O	109.47	519.625	
		Cg-Cg-Cg	109.47	419.026	

experimental. Todos los parámetros de interacción están en las Tablas 4.5, 4.6 y 4.7.

Las predicciones del UAMI-EW para metanol y acetona como componente puro a diferentes temperaturas y presiones, para mezclas equimolares con agua y para la solubilidad del 1-butanol y butanona en agua son comparadas con las de TraPPE-UA, OPLS/AA, CHARMM, OPLS/2016⁹⁴ y MeOH-4P.⁹⁵ No hay comparación para la solubilidad con los modelos OPLS/2016 y MeOH-4P porque no hay parámetros de interacción para 1-butanol. La comparación de los modelos se hace asignando calificaciones en una escala de 0 al 10, en donde cero significa que el potencial de interacción no describe correctamente la propiedad y 10 significa que está en excelente acuerdo con el dato experimental. Estas calificaciones se asignan de acuerdo a la ecuación propuesta por Vega et al. para el modelo OPLS/2016:⁹⁴

Tabla 4.7: Parámetros del potencial de Ryckaert-Bellemans en kJ/mol. Todas las moléculas conservan los parámetros de TraPPE-UA, excepto el 1,3-propanediol y el glicerol que fueron tomados de OPLS-AA. Los valores de esta Tabla son usados directamente en los archivos .itp de GROMACS. Los nombres de los átomos y las conectividades corresponden a los de la Figura 4.6

Molécula	C_0	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
1,3-Propanediol						
C2e-C2c-C2e-O	-3.247	3.247	0.000	0.000	0.000	0.000
H-O-C2e-C2c	-0.444	3.833	0.728	-4.117	0.000	0.000
Glicerol						
2-1-4-7; 2-3-6-9; 3-2-5-8; 1-2-5-8	1.005	-2.390	-0.209	2.312	0.000	0.000
4-1-2-5; 4-1-2-3	8.364	25.092	4.182	-33.456	0.000	0.000
1-2-3-6; 5-2-3-6	8.393	16.778	1.133	-26.305	0.000	0.000
2-propanol y 2-butanol						
C3d-C1-C2d-C3c	3.285	7.438	1.859	-14.668	0.000	0.000
O-C1-C2d-C3c	3.285	7.438	1.859	-4.668	0.000	0.000
C3d-C1-O-H	2.512	-5.976	-0.523	5.781	0.000	0.000
C2d-C1-O-H	2.512	-5.976	-0.523	5.781	0.000	0.000
Alcoholes lineales						
C3d-C2c-C2b-C2a; C2c-C2c-C2b-C2a	8.397	16.786	1.134	-26.176	0.000	0.000
C3c-C2c-C2c-C2c; C2c-C2c-C2b-C2c	8.397	16.786	1.134	-26.176	0.000	0.000
C3c-C2b-C2a-O; C2c-C2b-C2a-O	6.983	17.736	0.887	-25.606	0.000	0.000
C2b-C2a-O-H	2.822	2.943	0.485	-6.250	0.000	0.000
Cetonas						
C3b-C2a-C-O; C2b-C2a-C-O	9.322	-1.187	-0.962	9.752	0.000	0.000
C3a-C-C2a-C3b; C3a-C-C2a-C2b	8.707	0.779	-0.248	-9.382	0.000	0.000

$$S = \min \left\{ \text{anint} \left[10 - \text{abs} \left(\frac{(X - X_{exp}) \cdot 100}{X_{exp} \cdot \text{tol}} \right) \right], 0 \right\} \quad (4.1)$$

donde X es el resultado de dinámica molecular, X_{exp} es el dato experimental, \min es la función mínimo, anint es la función que redondea el número al entero más cercano y tol es la tolerancia como porcentaje. La tolerancia depende de la incertidumbre de las mediciones experimentales de la propiedad y de la incertidumbre del cálculo en la simulación molecular. Las propiedades evaluadas para la obtención de la calificación están listadas en la Tabla 4.8.

Los valores de todas las propiedades evaluadas están presentadas en las Tablas 4.9, 4.10 y 4.11. En esas mismas tablas se indican los valores experimentales y las tolerancias usadas para calcular las calificaciones de acuerdo a la ecuación 4.1.

La Figura 4.9 muestra los promedios de las calificaciones de las tres categorías de propiedades estudiadas: componente puro, mezcla equimolar y solubilidad de C_{n+1} en agua. En el caso de la acetona los cuatro campos de fuerza estudiados reproducen adecuadamente el componente puro. La mejor calificación es obtenida con CHARMM, seguida de UAMI-EW, TraPPE-UA y OPLS-AA. Las diferencias comienzan a ser más notables en la mezcla equimolar con agua, en donde el modelo UAMI-EW tiene las mejores calificaciones. TraPPE-UA reproduce un sistema líquido-líquido para la mezcla de acetona con

4.2. MODELO DE ÁTOMO UNIDO A TRAVÉS DE INTERACCIONES CON AGUA EXPLÍCITA:

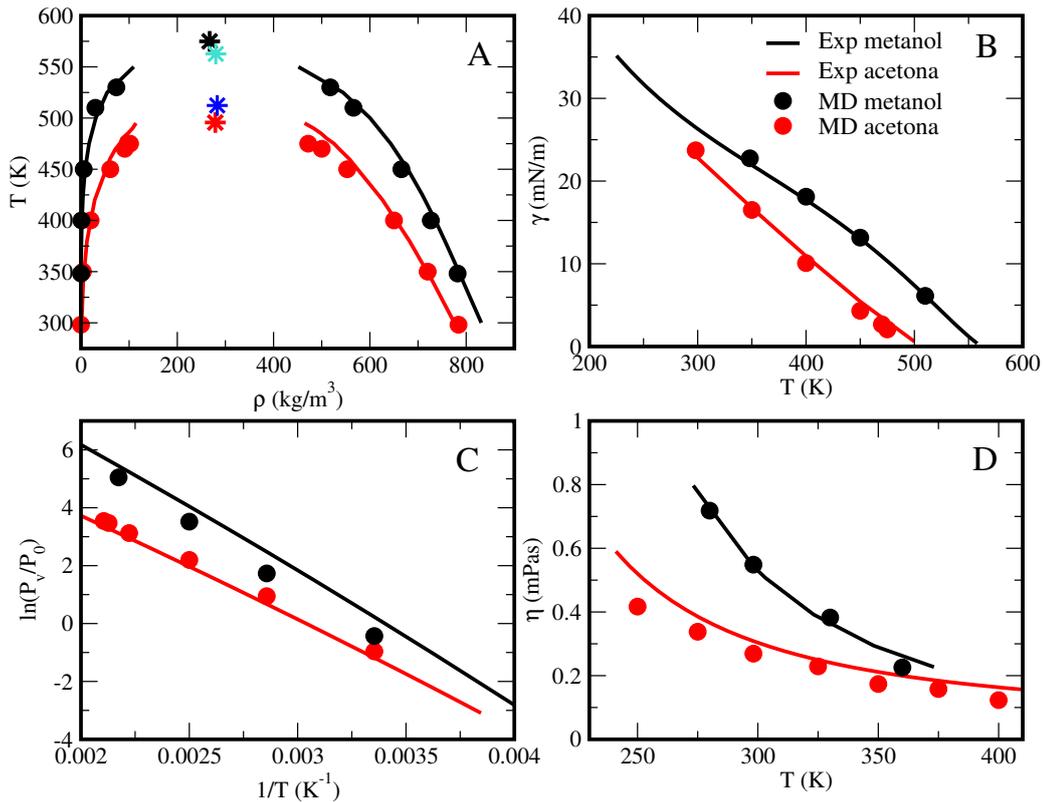


Figura 4.7: Propiedades del metanol y acetona como componente puro en función de la temperatura usando los parámetros del UAMI-EW. Los resultados del metanol están en color negro y los de la acetona en rojo, las líneas continuas son los datos experimentales y los símbolos corresponden a los datos obtenidos por simulaciones moleculares. A) Densidades de coexistencia líquido vapor. La estrella azul es el punto crítico experimental de la acetona y la turquesa el punto crítico experimental del metanol. B) Tensión superficial en función de la temperatura. C) Presión de vapor en función del inverso de la temperatura. D) Viscosidad en función de la temperatura.

agua y con OPLS-AA se aprecia la formación de cúmulos, por lo que no es posible calcular las propiedades de la mezcla equimolar ni la solubilidad de butanona en agua con estos dos campos de fuerza. Al mezclar la acetona de CHARMM con agua se obtiene un sistema totalmente homogéneo; sin embargo, las propiedades de la mezcla equimolar no están en buen acuerdo con el dato experimental. Además, la solubilidad de la butanona de CHARMM está excedida pues reproduce un sistema totalmente homogéneo cuando debería formar dos fases.

Las mejores calificaciones para el metanol como componente puro se obtuvieron con TraPPE-UA (8.6) seguido de OPLS16 y UAMI-EW con 7.9, después MEOH-4P con 7.5, CHARMM con 6.8 y OPLS-AA con 5.5. Los mejores modelos para describir a la mezcla equimolar de metanol+agua son UAMI-EW y TraPPE-UA. CHARMM, OPLS-AA y MEOH-4P tienen calificaciones similares para la mezcla con agua. A pesar de que OPLS16 es un buen modelo para el componente puro, no tiene una buena descripción de la mezcla (su calificación es 3.7). La solubilidad del 1-butanol en agua está en buen acuerdo con el dato experimental con el modelo UAMI-EW, seguidos de CHARMM y TraPPE-UA. La solubilidad del 1-butanol está excedida con el campo de fuerza de OPLS-AA. Los modelos MEOH-4P y OPLS2016 no cuentan con parámetros para el 1-butanol por lo que la

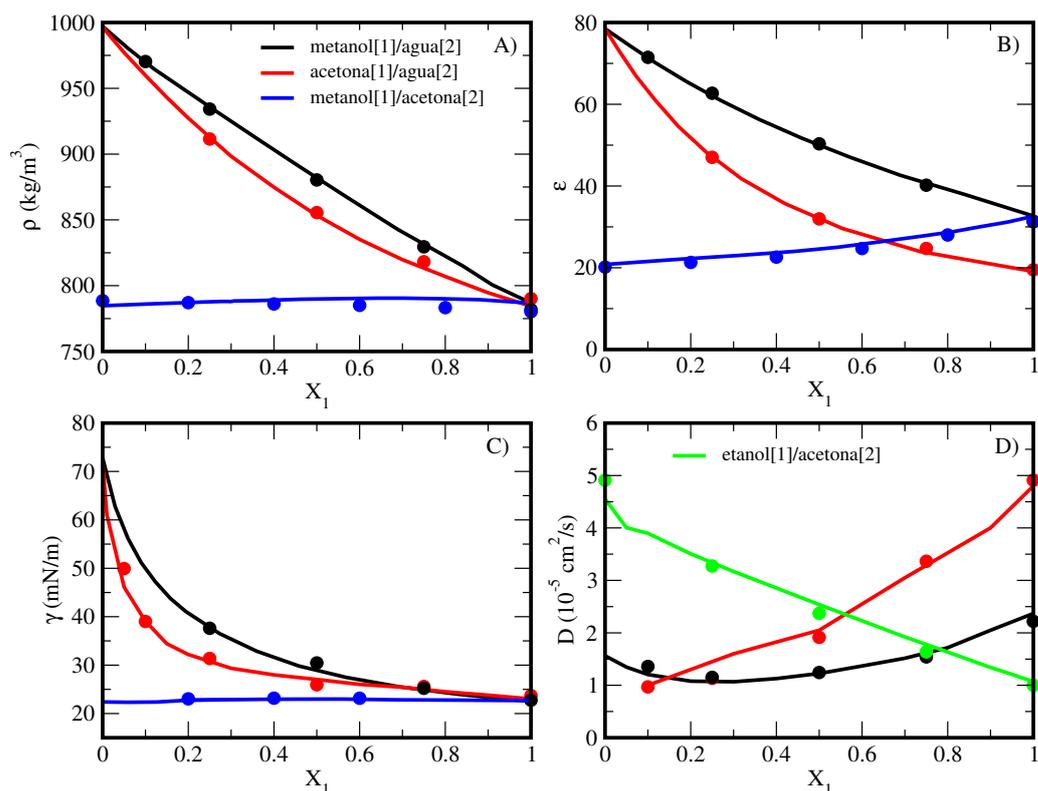


Figura 4.8: Resultados propiedades de mezclas binarias en función de la concentración. El color negro es para las mezclas metanol+agua, el rojo para acetona+agua, el azul para metanol+acetona y el verde para etanol+acetona. Las líneas continuas corresponden a los datos experimentales y los círculos a los resultados de simulación. A) Densidad del líquido. B) Constante dieléctrica. C) Tensión superficial. D) Coeficiente de autodifusión.

Tabla 4.8: Propiedades calculadas para el metanol y acetona como componente puro y para mezclas equimolares con agua. La solubilidad del 1-butanol y de la butanona también es tomada en cuenta.

COLOR NEGRO	COLOR ROJO
Propiedades del líquido a 298.15K	Mezclas equimolares a 298.15 K
Densidad del líquido	Densidad del líquido
Constante dieléctrica	Constante dieléctrica
Tensión superficial	Tensión superficial
Coeficiente de auto-difusión	Coeficiente de auto-difusión
Entalpía de vaporización	Entalpía molar de exceso
Compresibilidad isotérmica	Volumen molar de exceso
Coeficiente de expansión térmica	COLOR VERDE
Viscosidad	Solubilidad en agua a 298.15 K y 1 bar
Propiedades críticas	1-butanol
Temperatura	butanona
Densidad	
Presión de vapor a 350 K y 450 K	
Densidades a altas presiones	

solubilidad en agua de esta molécula no fue evaluada con esos campos de fuerza.

Los parámetros de interacción UAMI-EW de todos los alcoholes y cetonas estudiadas

4.2. MODELO DE ÁTOMO UNIDO A TRAVÉS DE INTERACCIONES CON AGUA EXPLÍCITA:

Tabla 4.9: Evaluación de acetona en fase líquida, en solución equimolar de agua y de solubilidad de butanona en agua.

Modelo			UAMI-EW		TraPPE-UA		OPLS-AA		CHARMM	
Propiedad	Exp	Tol.	Sim	S	Sim	S	Sim	S	Sim	S
Acetona como componente puro (color negro)										
Propiedades del líquido a 298.15K										
ρ (kg/m ³) ⁹⁶	784.33	0.5	790.13	9.0	776.58	8.0	800.82	6.0	785.55	10.0
ϵ ⁹³	20.59	5.0	19.49	9.0	8.99	0.0	15.55	5.0	22.74	8.0
γ (mN/m) ⁹⁶	23.02	2.5	23.72	9.0	25.29	6.0	24.11	8.0	23.05	10.0
$D(10^{-5}\text{cm}^2/\text{s})$ ⁹⁷	4.77	5.0	4.91	9.0	4.91	9.0	3.96	7.0	3.68	5.0
Δ_{vap} (kJ/mol) ⁹⁸	31.00	2.5	29.57	8.0	27.64	6.0	30.04	9.0	32.14	9.0
κ (1/GPa) ⁴	1.26	5.0	1.43	7.0	1.27	10.0	1.35	9.0	1.29	10.0
α (10 ⁻³ 1/K) ⁹⁹	1.42	5.0	1.52	9.0	2.62	0.0	1.67	6.0	1.59	8.0
η (mPas) ¹⁰⁰	0.30	5.0	0.27	8.0	0.28	8.0	0.34	8.0	0.37	5.0
Propiedades críticas										
T_c (K) ¹⁰¹	508.00	2.5	495.63	9.0	507.38	10.0	482.91	8.0	497.59	9.0
ρ_c (kg/m ³) ¹⁰¹	273.00	2.5	278.96	9.0	281.03	9.0	281.03	9.0	264.98	9.0
Propiedades del gas										
P_v (bars)(350K) ¹⁰²	1.91	5.0	2.57	3.0	1.12	2.0	2.92	0.0	1.85	9.0
P_v (bars)(450K) ¹⁰²	20.64	5.0	22.77	8.0	24.51	6.0	28.05	3.0	20.86	10.0
Densidades a altas presiones										
ρ (kg/m ³)(323.15K,278.0 bars) ¹⁰³	777.30	0.5	791.42	6.0	776.86	10.0	797.63	5.0	782.53	9.0
ρ (kg/m ³)(323.15,349.5 bars) ¹⁰³	783.80	0.5	798.17	6.0	782.73	10.0	803.65	5.0	788.42	9.0
Score				7.8		6.7		6.3		8.6
Acetona en solución acuosa (color rojo)										
ρ (kg/m ³) ⁹⁶	853.35	0.5	855.57	9.0					859.49	9.0
ϵ ¹⁰⁴	32.00	5.0	31.95	10.0					37.04	7.0
γ (mN/m) ⁹⁶	27.04	2.5	25.92	8.0					31.18	4.0
$D(10^{-5}\text{cm}^2/\text{s})$ ¹⁰⁵	2.05	5.0	1.91	9.0					0.91	0.0
ΔH_{exc} ¹⁰⁶	-0.14	5.0	-1.04	0.0					-3.02	0.0
ΔV_{exc} ¹⁰⁷	-1.45	5.0	-1.44	10.0					-1.80	5.0
η (mPas) ¹⁰⁸	0.69	5.0	0.74	8.0					1.30	0.0
Score				7.7		0.0		0.0		3.6
Solubilidad de la butanona en agua (color verde)										
Solubilidad de butanona (g/L) ¹⁰⁹	228.02	10.0	200.00	9.0	0	0.0	0	0.0	Soluble	0.0
Score				9.0		0.00		0.00		0.00

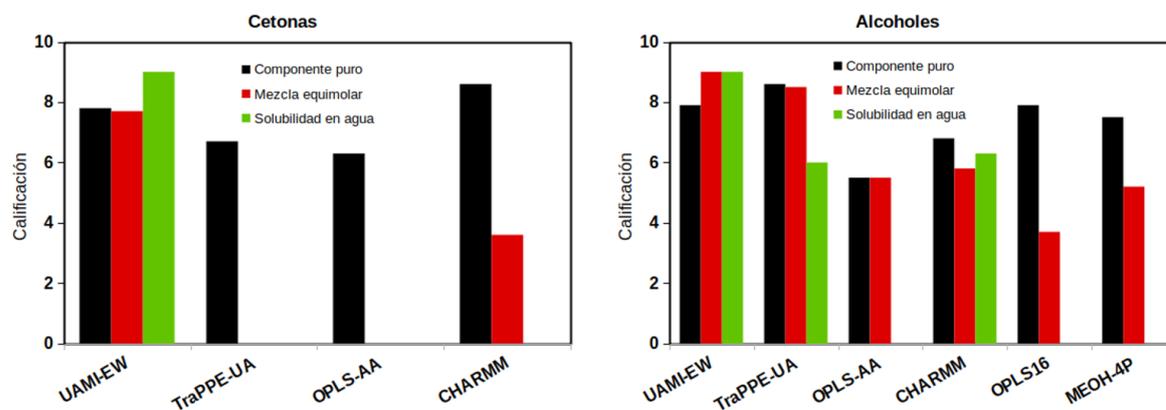


Figura 4.9: Calificaciones obtenidas para el metanol y la acetona como componente puros (color negro), mezclas equimolares con agua (color rojo) y solubilidades de 1-butanol y butanona en agua (color verde).

en este trabajo se usaron para calcular, en componente puro, las tensiones superficiales, los coeficientes de auto-difusión, las constantes dieléctricas y las temperaturas críticas. La Figura 4.10 muestra la correlación entre los resultados de simulación y los datos experimentales.

En este trabajo también se estudiaron los siguientes alcoholes ramificados: 2-propanol, 2-butanol, 1,3-propanediol y glicerol a 298.15 K y 1 bar de presión. Los parámetros de

Tabla 4.10: Parte 1. Evaluación de metanol en fase líquida, en solución equimolar de agua y de solubilidad de 1-butanol en agua

Model			UAMI-EW		TraPPE-UA		OPLS-AA		CHARMM	
Propiedad	Exp	Tol.	Sim	S	Sim	S	Sim	S	Sim	S
Metanol como componente puro (color negro)										
Propiedades del líquido a 298.15K										
ρ (kg/m ³) ⁹⁴	786.00	0.50	781.8	9.0	781.10	9.0	776.60	8.0	787.30	10.0
ϵ ⁹⁴	32.70	5.00	31.23	9.0	24.20	5.0	25.40	6.0	26.70	6.0
γ (mN/m) ⁹⁴	22.51	2.50	22.75	10.0	23.24	9.0	25.05	5.0	31.00	0.0
$D(10^{-5}\text{cm}^2/\text{s})$ ⁹⁴	2.44	5.00	2.22	8.0	2.28	9.0	3.03	5.0	2.40	10.0
Δv_{ap} (kJ/mol) ⁹⁴	37.43	2.50	39.94	7.0	39.50	8.0	34.60	7.0	39.50	8.0
κ (1/Gpa) ⁹⁴	1.25	5.00	1.38	8.0	1.32	9.0	1.02	6.0	0.94	5.0
α (10 ⁻³ 1/K) ⁹⁴	1.20	5.00	1.29	9.0	1.29	9.0	1.49	5.0	1.36	7.0
η (mPas) ⁹⁴	0.54	5.00	0.57	9.0	0.53	10.0	0.45	7.0	0.49	8.0
Propiedades críticas										
T_c (K) ⁹⁴	513.00	2.5	525.00	9.0	502.00	9.0	471.60	7.0	499.80	9.0
ρ_c (kg/m ³) ⁹⁴	272.00	2.5	267.00	9.0	285.00	8.0	275.00	10.0	271.90	10.0
Propiedades del gas										
P_v (bars)(350K) ⁹⁴	1.61	5.0	0.91	1.0	1.34	7.0	3.40	0.0	2.20	3.0
P_v (bars)(450K) ⁹⁴	25.55	5.0	17.60	4.0	25.20	10.0	44.90	0.0	29.90	7.0
Densidades a altas presiones										
ρ (kg/m ³)(298 K,500 bars) ⁹⁴	826.00	0.5	822.30	9.0	822.90	9.0	810.90	6.0	815.80	8.0
ρ (kg/m ³)(298 K,2000 bars) ⁹⁴	897.00	0.5	896.40	10.0	893.70	9.0	874.40	5.0	871.90	4.0
Score				7.9		8.6		5.5		6.8
Metanol en solución acuosa (color rojo)										
ρ (kg/m ³) ¹¹⁰	882.00	0.5	880.60	10.0	879.30	9.0	870.40	7.0	872.30	8.0
ϵ ¹¹¹	50.00	5.0	50.50	10.0	47.60	9.0	45.60	8.0	46.70	9.0
γ (mN/m) ¹¹²	29.03	2.5	31.03	7.0	29.40	9.0	33.75	3.0	37.75	0.0
$D(10^{-5}\text{cm}^2/\text{s})$ ¹¹³	1.23	5.0	1.24	10.0	1.27	9.0	1.26	9.0	1.22	10.0
ΔH_{exc} ¹¹⁴	-0.82	5.0	-0.84	9.0	-0.65	6.0	-1.21	0.0	-1.03	5.0
ΔV_{exc} ¹¹⁵	-1.03	5.0	-1.14	8.0	-1.08	9.0	-0.80	6.0	-0.69	3.0
η (mPas)		5.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Score				9.0		8.5		5.5		5.8
Solubilidad del 1-butanol en agua (color verde)										
Solubilidad de 1-butanol (g/L) ¹⁰⁹	63.00	10.0	55.00	9.0	36.00	6.0	Soluble	0.0	40.00	6.3
Score				9.0		6.0		0.00		6.3

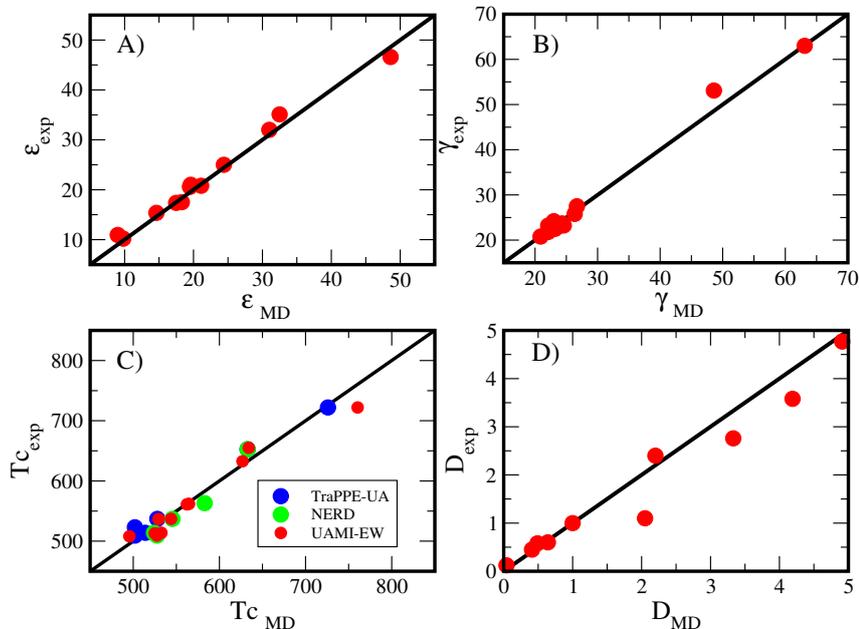


Figura 4.10: Correlación entre los resultados de simulación y los datos experimentales para alcoholes y cetonas estudiados en este trabajo. A) Constante dieléctrica B) Tensión superficial. C) Temperatura crítica. D) Coeficiente de auto-difusión.

4.2. MODELO DE ÁTOMO UNIDO A TRAVÉS DE INTERACCIONES CON AGUA EXPLÍCITA:

Tabla 4.11: Parte 2. Evaluación de metanol en fase líquida y en solución equimolar de agua. OPLS16 y MEOH-4P no tienen parámetros para el 1-butanol por lo que no se evaluó la solubilidad en agua de esta molécula.

Modelo			OPLS16		MEOH-4P	
Propiedad	Exp	Tol.	Sim	S	Sim	S
Metanol como componente puro (color negro)						
Propiedades del líquido a 298.15K						
ρ (kg/m ³) ⁹⁴	786.00	0.5	785.00	10.0	786.00	10.0
ϵ ⁹⁴	32.70	5.0	26.40	6.0	31.40	9.0
γ (mN/m) ⁹⁴	22.51	2.5	24.60	6.0	23.30	9.0
$D(10^{-5}\text{cm}^2/\text{s})$ ⁹⁴	2.44	5.0	2.72	8.0	2.00	6.0
Δ_{vap} (kJ/mol) ⁹⁴	37.43	2.5	39.65	8.0	39.73	8.0
κ (1/Gpa) ⁹⁴	1.25	5.0	1.24	10.0	1.23	10.0
α (10 ⁻³ 1/K) ⁹⁴	1.20	5.0	1.28	9.0	1.27	9.0
η (mPas) ⁹⁴	0.54	5.0	0.46	7.0	0.50	8.0
Propiedades críticas						
T_c (K) ⁹⁴	513.00	2.5	521.50	9.0	521.90	9.0
ρ_c (kg/m ³) ⁹⁴	272.00	2.5	272.00	10.0	255.00	8.0
Propiedades del gas						
P_v (bars)(350K) ⁹⁴	1.61	5.0	1.09	4.0	0.71	0.0
P_v (bars)(450K) ⁹⁴	25.55	5.0	19.58	5.0	11.63	0.0
Densidades a altas presiones						
ρ (kg/m ³)(298 K,500 bars) ⁹⁴	826.00	0.5	823.00	9.0	825.10	10.0
ρ (kg/m ³)(298 K,2000 bars) ⁹⁴	897.00	0.5	894.00	9.0	901.30	9.0
Score				7.9		7.5
Metanol en solución acuosa (color rojo)						
ρ (kg/m ³) ¹¹⁰	882.00	0.5	861.60	5.0	870.80	7.0
ϵ ¹¹¹	50.00	5.0	44.60	8.0	46.05	8.0
γ (mN/m) ¹¹²	31.03	2.5	28.30	6.0	28.25	6.0
$D(10^{-5}\text{cm}^2/\text{s})$ ¹¹³	1.23	5.0	1.63	3.0	1.41	7.0
ΔH_{exc} ¹¹⁴	-0.82	5.0	0.37	0.0	0.52	0.0
ΔV_{exc} ¹¹⁵	-1.03	5.0	-0.45	0.0	-0.67	3.0
η (mPas)	-	5.0	-	-	-	-
Score				3.7		5.2

los átomos de oxígeno e hidrógeno fueron transferidos desde el metanol a estas moléculas. Los parámetros de Lennard-Jones para los CH_2 y CH_3 son los de TraPPE-UA, excepto en el CH_3 del metanol y en los CH_2 unidos a un oxígeno. Estos últimos fueron escalados linealmente para reproducir la densidad y la tensión superficial. Por lo tanto, los nuevos parámetros de interacción son para los átomos de los grupos carbonilo e hidroxilo, para los CH_2 unidos a un oxígeno y para los sitios CH del 2-propanol y 2-butanol. Para reproducir la constante dieléctrica experimental del glicerol las interacciones [1-4] de pares de átomos separados por más de tres enlaces se tomaron en cuenta reducidas por un factor de 0.5. Las barreras rotacionales del glicerol y del 1,3-propanediol también fueron modificadas para incrementar el momento dipolar de la molécula. Los valores numéricos de los parámetros óptimos están en las Tablas 4.5, 4.6 y 4.7

La Figura 4.11 se muestran los resultados con UAMI-EW para la tensión superficial, constante dieléctrica, viscosidad y coeficiente de auto-difusión de 1-propanol, 1-butanol y butanona en agua en función de la composición. Para las mezclas de metanol/agua, acetona/agua y metanol/acetona también se presentan los resultados de viscosidad. Los resultados de estas propiedades están en buen acuerdo con el dato experimental, excepto para la viscosidad, en donde se observa que esta propiedad es subestimada. Algunos alcoholes ramificados como el 2-propanol, el 1,3-propanediol y el glicerol también fueron estudiados en componente puro, observándose que la densidad del líquido, la tensión superficial y la constante dieléctrica eran correctamente descritas.

Finalmente, se evaluó si la energía libre de hidratación de alcoholes y cetonas estaba

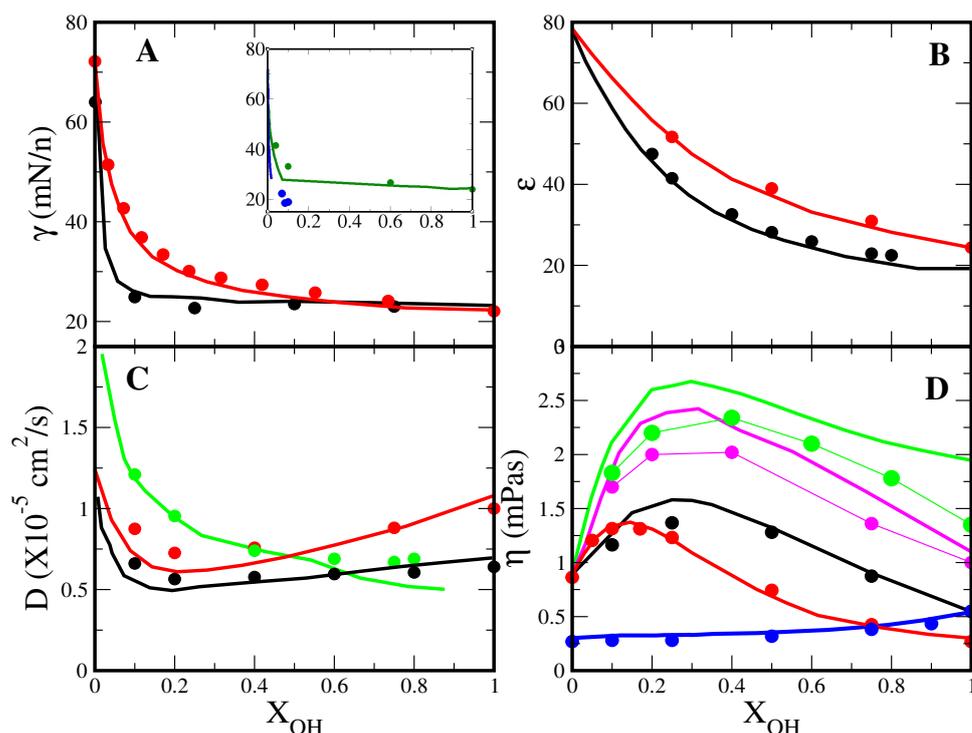


Figura 4.11: Resultados de mezclas binarias de alcoholes y cetonas con agua. Las líneas corresponden a los datos experimentales y los puntos a datos de simulación. A) Tensión superficial del etanol (rojo) y 1-propanol (negro). El recuadro es para 1-butanol (azul) y butanona (verde). B) Constante dieléctrica para etanol (rojo) y 1-propanol (negro). C) Coeficiente de auto-difusión de etanol (rojo) y 1-propanol (negro) en agua. Los símbolos y línea verde corresponden al agua en 1-propanol. D) Viscosidad del metanol (negro), acetona (rojo), etanol (magenta) y 1-propanol (verde) en agua. Los resultados para la mezcla metanol/acetona están presentados en azul

en buen acuerdo con el dato experimental al usar los nuevos parámetros de interacción UAMI-EW. Los valores numéricos están presentados en la Tabla 4.12. En esa misma tabla están los valores reportados por Garrido et al.¹¹⁶ (superíndice *a*) para la acetona, el metanol y propanol con los campos de fuerza TraPPE-UA, GROMOS y OPLS-AA y usando una versión modificada del modelo de agua SPC.¹¹⁷ Las diferencias en los cálculos podrían estar asociadas con el modelo del agua. Los errores relativos respecto al dato experimental están entre paréntesis.

Tabla 4.12: Energía libre de hidratación, ΔG_{hyd} , en kJ/mol para algunos alcoholes y cetonas estudiados en este trabajo. Las simulaciones se llevaron a cabo a 298.15 K y a 1 bar de presión. Entre paréntesis se indica el error relativo respecto al dato experimental $(X_{exp} - X_{MD}) * 100 / X_{exp}$. Los datos con el superíndice *a* son los reportados por Garrido et al.¹¹⁶

Molécula	TraPPE-UA	GROMOS	OPLS-AA	CHARMM	UAMI-EW	Exp
acetona	-7.13 (55.7) ^a	-16.34 (-1.5) ^a	-13.34 (17.1) ^a	.		-16.10 ¹¹⁶
acetona	-5.41 (66.4)	-23.75 (-47.52)	-10.27 (36.21)	-20.54 (-27.6)	-13.85 (14.0)	-16.10 ¹¹⁶
butanona	-4.2 (72.4)	-20.56 (-34.99)	-8.84 (41.95)	-18.03 (-18.4)	-12.34 (19.0)	-15.23 ¹¹⁸
metanol	-18.98 (11.1) ^a	-22.73 (-6.5) ^a	-19.06 (10.7) ^a		-23.10 (-8.2)	-21.34 ¹¹⁶
etanol					-22.58 (-7.9)	-20.92 ¹¹⁹
propanol	-24.41 (18.5) ^a	-22.03 (-6.9) ^a	-18.05 (12.4) ^a		-21.54 (-4.6)	-20.6 ¹¹⁶
propanol	-18.09 (12.18)	-24.96 (-21.16)	-18.04 (12.4)	-18.45 (10.43)	-21.54 (-4.6)	-20.6 ¹¹⁶
1-butanol	-17.37 (12.05)	-23.68 (-19.90)	-17.06 (13.62)	-17.27 (12.55)	-20.16 (-2.1)	-19.75 ¹²⁰

4.2. MODELO DE ÁTOMO UNIDO A TRAVÉS DE INTERACCIONES CON AGUA EXPLÍCITA:

En el caso de las cetonas, la energía libre de hidratación correlaciona con los resultados de solubilidad. La acetona y la butanona de TraPPE-UA y OPLS no se disuelven totalmente en agua, y sus energías libres de hidratación son más positivas que el dato experimental. Las cetonas de CHARMM y GROMOS se mezclan totalmente en agua, y sus ΔG_{hyd} son más negativas que el dato experimental.

Los errores relativos en la ΔG_{hyd} son menores en los alcoholes que en las cetonas. Los resultados del ΔG_{hyd} de 1-propanol y 1-butanol son muy parecidos con los modelos TraPPE-UA, OPLS-AA y CHARMM; sin embargo, se observan diferentes situaciones físicas: dos soluciones homogéneas con OPLS-AA (Etiqueta 1), dos equilibrios líquido-líquido con CHARMM (Etiqueta 2) y una solución con clusters y un equilibrio líquido-líquido para TraPPE-UA (Etiqueta 5). GROMOS reproduce la formación de dos equilibrios líquido-líquido para 1-propanol y 1-butanol (Etiqueta 2) pero sus energías libres de hidratación son más negativas que el dato experimental. Los errores relativos menores son lo del campo de fuerza UAMI-EW. El procedimiento seguido en este trabajo para alcoholes y cetonas, que incluye como propiedad objetivo la solubilidad de C_n y C_{n+1} y la constante dieléctrica para asignar las cargas a los átomos, también reproduce adecuadamente la energía libre de hidratación.

Es importante hacer notar que el modelo UAMI-EW describe con cuatro cargas a los alcoholes, es decir, usa cargas en los átomos H y O del grupo funcional y en los dos carbonos más cercanos al grupo funcional. Solo el metanol es descrito con tres cargas. Por otro lado, las cetonas tienen cinco cargas: las de los átomos del grupo funcional y las de los carbonos adyacentes al grupo carbonilo. El modelo de acetona tiene cuatro cargas. En el resto de la cadena hidrocarbonada las cargas son cero. Actualmente estamos trabajando en disminuir el número de cargas en este modelo.

Muchos campos de fuerza predicen correctamente las propiedades del componente puro; sin embargo, fallan al describir las propiedades de soluciones acuosas en función de la composición y la solubilidad. Los nuevos parámetros de interacción, UAMI-EW, fueron obtenidos para reproducir el coeficiente de difusión del metanol, líquidos homogéneos para la mezcla 1-propanol+agua y acetona+agua y equilibrios líquido-líquido para las mezclas 1-butanol+agua y butanona+agua. El excelente acuerdo con datos experimentales de componente puro y mezclas binarias en propiedades termodinámicas, de transporte y energía libre de hidratación resalta la importancia de ir más allá del componente puro durante el proceso de reparametrización. Las interacciones soluto-soluto en agua explícita son importantes para mejorar los campos de fuerza

4.2.4. Extensión del modelo UAMI-EW

Actualmente se está analizando si es posible reducir el número de cargas en el modelo UAMI-EW de manera tal que los alcoholes sean descritos con tres cargas y las cetonas únicamente con cuatro. Además se están transfiriendo los parámetros a nuevas moléculas que tienen en sus estructuras los grupos funcionales alcohol y cetona.

Estas cargas serán transferidas desde el metanol, que es el alcohol más pequeño, a los alcoholes más grandes. En las cetonas, las cuatro cargas serán tomadas de la acetona. Las cargas de la cadena hidrocarbonada seguirán siendo cero. Por ahora, los sistemas que se han estudiado han mostrado tener buenos resultados para la constante dieléctrica

y para la densidad. En la Figura 4.12 se muestran de lado izquierdo sombreados en color morado los átomos que tienen cargas en el modelo original, de lado derecho están sombreados los átomos que tendrán cargas en el nuevo modelo.

Por ahora, para probar si la idea funciona se tomaron las cargas del metanol y de la acetona UAMI-EW y se transfirieron a las moléculas con cadenas hidrocarbonadas más grandes. Las correlaciones de los resultados obtenidos con simulación y el dato experimental están presentadas en la Figura 4.12 en los incisos A, B y C. Los resultados muestran un buen acuerdo con el dato experimental para la densidad del líquido, la constante dieléctrica y la tensión superficial.

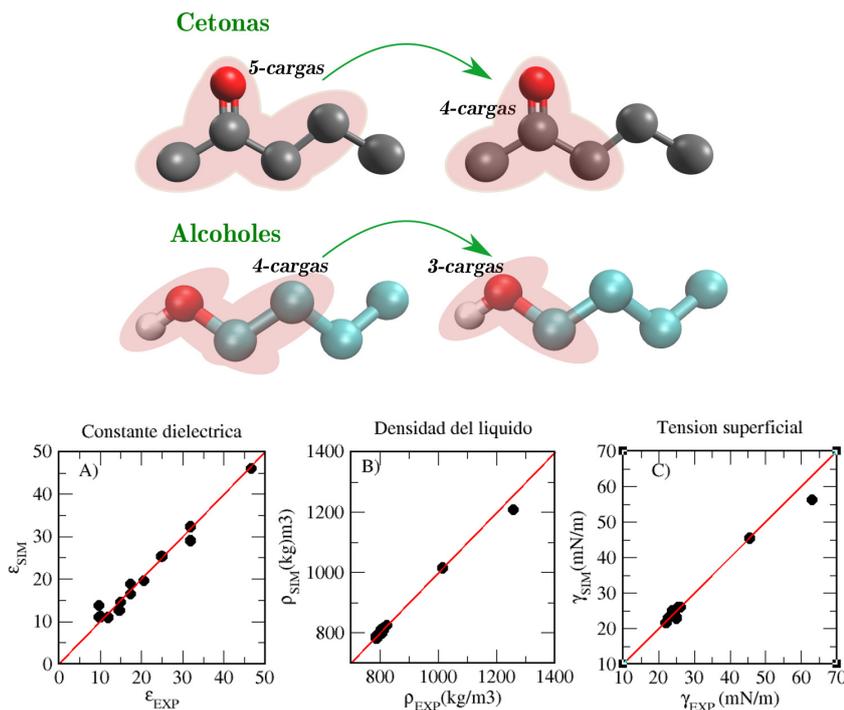


Figura 4.12: Correlación entre los resultados de simulación y los datos experimentales para alcoholes (con tres cargas) y cetonas (con cuatro cargas). A) Constante dieléctrica B) Densidad del líquido C) Tensión superficial

Estos resultados preliminares nos confirman que puede ser posible disminuir el número de cargas en este modelo y con ello realizarlos de manera más rápida debido a la reducción de su costo computacional. Por otro lado, son considerados preliminares debido a que se está trabajando con el Dr. José Luis Gázquez y el Dr. Javier Carmona en el desarrollo de un nuevo análisis de población para la obtención de cargas. Este nuevo análisis de población reproducirá el momento dipolar de la densidad electrónica y asignará una carga eléctrica de cero a los hidrógenos (lo que permitirá usar las cargas en modelos de átomo unido) y en los carbonos de la cadena hidrocarbonada.

4.3. Nuevo método para obtener distribuciones de carga para simulaciones moleculares de líquidos

En el proceso de reparametrización muchas veces es necesario recalular nuevos conjuntos de cargas. En primer paso del método 3SSPP, se calculan distribuciones de cargas con análisis de población como Mulliken o Hirshfeld para después escalarlas lineal y uniformemente hasta reproducir la constante dieléctrica. En la extensión del método, el 4SSPP, es preciso encontrar un nuevo conjunto de cargas que reproduzca la solubilidad en agua de la molécula de interés. Este nuevo conjunto de cargas es propuesto de manera empírica manteniendo el momento dipolar que reproduce la constante dieléctrica y aumentando o disminuyendo la carga sobre los átomos más electronegativos y que son los responsables de la formación de puentes de hidrógeno. Empíricamente se encontró que la constante dieléctrica depende linealmente del momento dipolar y que al usar diferentes distribuciones de carga que mantuvieran constante el momento dipolar molecular se obtenían, esencialmente, las mismas propiedades.

Para evitar usar cargas empíricas, se trabajó en colaboración con el Dr. José Luis Gázquez y el Dr. Javier Carmona del departamento de Química de la UAM-Iztapalapa para desarrollar un nuevo método que determina la densidad electrónica que minimiza la energía para un momento dipolar dado y luego genera un conjunto de cargas asociado a la misma densidad electrónica que reproduce el mismo momento dipolar.¹²¹ Las cargas son calculadas con Hirshfeld usando la densidad electrónica generada y posteriormente corregidas para reproducir el momento dipolar de la densidad electrónica. Las cargas finales generadas a través de esta metodología son etiquetadas con el acrónimo de ADCH (del inglés, *Atomic Dipole Corrected Hirshfeld*). Con esta metodología es posible variar el momento dipolar y la distribución de cargas hasta reproducir la constante dieléctrica. El método fue aplicado a seis moléculas de diferente polaridad, con todas fue posible encontrar un conjunto de cargas que reprodujera la constante dieléctrica. Se calcularon otras propiedades y fueron comparadas con los resultados obtenidos con el 3SSPP.

La metodología fue aplicada a las siguientes moléculas de diferente polaridad y cuyas constantes dieléctricas se presentan entre paréntesis: formamida (110.4), N-metilformamida (181.6), N,N-dimetilformamida (37.2), acetona (21.6), acetamida (67.5) y N,N-dimetilacetamida (37.8). Los cálculos se realizaron con el software de Mon2k 4.2.5,⁸³ con el funcional híbrido de intercambio y correlación PBE0⁵¹. Primero realizamos una optimización geométrica de todas las especies y después, conservando fija esa geometría, realizamos el cálculo del dipolo restringido y el cálculo de las cargas usando ADCH. Los campos de fuerza utilizados como punto de partida y las características de la simulación son los mismos que los de Pérez de la Luz et al,¹⁴ en donde a través de escalamientos lineales de las cargas de Hirshfeld reproducen la constante dieléctrica de las seis moléculas.

Para las seis moléculas estudiadas se logró obtener el momento dipolar óptimo y sus cargas ADCH asociadas, este momento dipolar óptimo es el que reproduce la constante dieléctrica experimental del líquido. Dado que la constante dieléctrica cambia linealmente en función del momento dipolar molecular se hicieron regresiones lineales para obtener estos conjuntos de carga óptimos. En la Figura 4.13 se muestran dos ejemplos de esta dependencia lineal entre el momento dipolar y la constante dieléctrica. La diferencia entre

los momentos dipolares de la densidad electrónica, μ_{CD-DFT} , y el del valor promedio obtenido en la dinámica molecular, μ_{DM} , es debida a las fluctuaciones de la geometría (principalmente de los grupos metilos) observadas en las simulaciones.

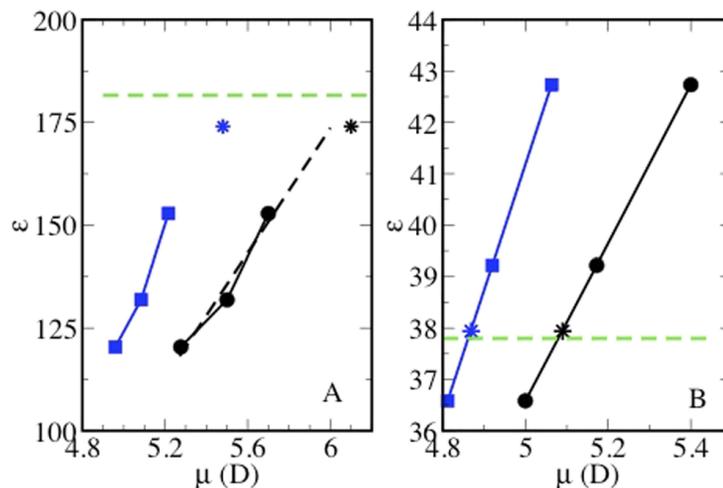


Figura 4.13: Constante dieléctrica en función del momento dipolar a 298.15 K y 1 bar. Los círculos negros y los cuadrados azules representan μ_{CD-DFT} y μ_{DM} , respectivamente. Los asteriscos corresponden al momento dipolar que reproduce la constante dieléctrica experimental. Las líneas discontinuas negras corresponden a la regresión lineal. Las líneas horizontales punteadas corresponden al valor experimental de la ϵ . *Izquierda*: N-metilformamida. *Derecha*: N,N-dimetilacetamida

En la Tabla 4.13 están los momentos dipolares óptimos, el reportado por Pérez de la Luz y el de la densidad electrónica a través del procedimiento del dipolo restringido (CD-DFT), así como sus correspondientes constantes dieléctricas del líquido. Ambos modelos reproducen, en buen acuerdo con el dato experimental, esta propiedad; sin embargo, a través de CD-DFT en combinación con ADCH uno puede evitar modificar linealmente las cargas del análisis de población de Hirshfeld.

Tabla 4.13: Momento dipolar (D) y constante dieléctrica obtenidos por Pérez de la Luz et al¹⁴ usando escalamientos lineales de las cargas de Hirshfeld y los calculados en este trabajo usando la densidad electrónica a través del dipolo restringido en combinación con el análisis de cargas ADCH

Molécula	Momento dipolar		Constante dieléctrica		
	Pérez de la Luz et al	CD-DFT	Pérez de la Luz et al	CD-DFT	Exp.
Acetamida	5.48	5.62	66.5	66.7	67.5
N,N-dimetilformamida	5.14	5.23	35.4	36.6	37.2
Acetona	3.32	3.51	20.0	21.5	21.6
Formamida	5.01	5.02	112.5	110.7	110.4
N-metilformamida	5.28	6.10	174.7	174.1	181.6
N,N-dimethylacetamide	5.20	5.09	40.2	37.7	37.8

Finalmente, una vez obtenidas las cargas finales, se hicieron modificaciones lineales a los parámetros de Lennard-Jones siguiendo el 3SSPP para reproducir la densidad del líquido y la tensión superficial, mismo procedimiento que fue seguido por Pérez de la Luz et al.¹⁴ Con los parámetros de interacción finales se calcularon la entalpía de vaporización, el coeficiente de autodifusión, la viscosidad, la compresibilidad isotérmica y el coeficiente

de expansión volumétrica. En la Tabla 4.14 se presentan los errores relativos promedio de todas las propiedades calculadas en este trabajo así como los obtenidos por Pérez de la Luz et al.¹⁴ Los errores de las tres propiedades objetivo (constante dieléctrica, densidad y tensión superficial) son prácticamente los mismos. Los coeficientes de auto difusión y los coeficientes de expansión volumétrica mostraron una pequeña mejoría; sin embargo, las viscosidades y las compresibilidades isotérmicas tienen errores relativos mayores.

Tabla 4.14: Promedio del error relativo, $|(X_{exp} - X_{cal})/X_{exp} * 100|$, entre el valor experimental y el calculado con simulaciones moleculares para varias propiedades.

Propiedad	Perez de la Luz et al	CD-DFT + ADCH
Constante dieléctrica	4.30	2.68
Tensión superficial	2.18	1.68
Densidad	0.24	0.44
Entalpía de vaporización	7.08	9.81
Coefficiente de auto difusión	25.11	24.14
Viscosidad	16.58	22.68
Compresibilidad isotérmica	14.17	22.00
Coefficiente de expansión volumétrica	32.42	27.11

Con el análisis de población de ADCH propuesto en este trabajo se obtienen conjuntos de carga que reproducen el momento dipolar impuesto para la densidad electrónica, esto permite eliminar la modificación lineal y empírica de las cargas de Hirshfeld para reproducir la constante dieléctrica en el proceso de reparametrización de un campo de fuerza. Sin embargo, es importante hacer notar que este nuevo análisis de población conserva algunas de las deficiencias del análisis de población de Hirshfeld,^{50,86} esto es: la magnitud de las cargas atómicas es pequeña y al usarlas en simulaciones de dinámica molecular se puede encontrar una incorrecta descripción de la solubilidad en agua, las cargas finales dependen de la manera en que la promolécula (con la densidad atómica del estado fundamental aislado) es construida y únicamente se puede realizar el cálculo para moléculas eléctricamente neutras.

Tomando en cuenta estas deficiencias, el Dr. Javier Carmona y el Dr. Jose Luis Gázquez proponen un nuevo análisis de población llamado ADC-Iter (del inglés, "*Atomic dipole corrected iterative*"), basado en los análisis de población ADCH, Hirshfeld y Hirshfeld Iterativo:

Se proponen unas cargas iniciales $\{q_A\}$
A cada q_A se le asocia la siguiente densidad:

$$\rho_A^i(r) = (1 - \alpha)\rho_A^0(r) + \alpha\rho_A^{i-1}(r) \quad (4.2)$$

En donde $\rho_A^0(r)$ es la densidad atómica aislada del estado fundamental del átomo A y ρ_A^{i-1} es la densidad atómica del átomo A en la iteración $i - 1$. α es un parámetro que puede tomar valores entre 0 y 1. La densidad total de referencia en la iteración i es:

$$\rho^i(r) = \sum_A \rho_A^i(r) \quad (4.3)$$

La función de peso para el átomo A en la iteración i es:

$$w_A^i = \frac{\rho_A^{i-1}}{\rho^{i-1}(r)} \quad (4.4)$$

Así, la carga del átomo A en la iteración i es:

$$q_A^i = - \int \rho^i(r) w_A^i(r) dr + Z_A + q_A^D \quad (4.5)$$

en donde Z_A es la carga nuclear y q_A^D es la corrección al dipolo atómico para que el momento dipolar de la molécula sea igual al momento dipolar de la densidad electrónica.

El conjunto de cargas q_A^i es usado como q_A^{i-1} en un proceso iterativo. Las iteraciones terminan cuando $q_A^i = q_A^0$

El conjunto de cargas ADC-Iter depende del parámetro α de la ecuación 4.2 que puede tomar valores entre 0 y 1, cuando $\alpha = 0$ las cargas obtenidas corresponderían a las de ADCH y cuando $\alpha = 1$ a Hirshfeld iterativo corregido para reproducir el momento dipolar de la densidad electrónica. En la Figura 4.14 se muestran las cargas atómicas del acetonitrilo dependientes del parámetro α . En la medida que α aumenta la magnitud de las cargas también. Usar cargas muy grandes en los campos de fuerza podría causar que los sistemas líquidos estudiados se solidifiquen,¹¹ por lo que en el análisis de población ADC-Iter se decidió fijar $\alpha = 0.5$.

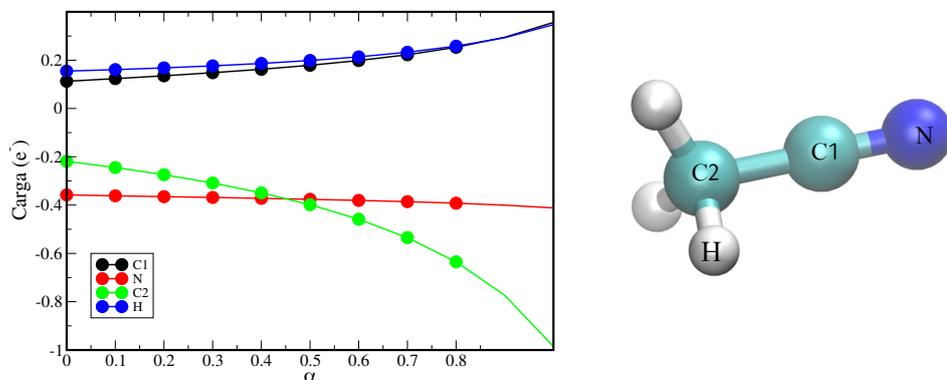


Figura 4.14: Cargas atómicas ADC-Iter dependientes de α para la molécula de acetonitrilo. Los cálculos fueron hechos con el funcional híbrido de intercambio y correlación PBE0, la base 6-311++g** y un momento dipolar de 4.52D

La distribución de cargas ADC-Iter fue evaluada en las 31 moléculas que están listadas en la Tabla 4.15. Como punto de partida se utilizaron los campos de fuerza OPLS/AA-1.14*CM1A-LBCC (mOPLS/AA) que son directamente descargados del servidor LIGPARGEN. mOPLS/AA usa los parámetros de Lennard-Jones de OPLS/AA y un conjunto de cargas que es ajustado para mejorar el cálculo de la energía libre de hidratación.

Para todas las moléculas estudiadas se calculó el momento dipolar óptimo y sus correspondientes cargas que reproducen la constante dieléctrica experimental del líquido. Este momento dipolar se encontró a través de regresiones lineales como las mostradas en

4.3. NUEVO MÉTODO PARA OBTENER DISTRIBUCIONES DE CARGA PARA SIMULACION

Tabla 4.15: Moléculas estudiadas usando la distribución de carga ADC-Iter

Name	Acronym	Formula	CAS
Formamida	FM	CH_3NO	75-12-7
Acetamida	ACE	C_2H_5NO	60-35-5
N,N-dimetilanilina	DMAN	$C_8H_{11}N$	121-69-7
N,N-dimetilformamida	DMF	C_3H_7NO	68-12-2
N,N-dimetilacetamida	DMA	C_4H_9NO	127-19-5
Acetonitrilo	CH3NH	CH_3CN	75-05-8
2-propanona	PPN	C_3H_6O	67-64-1
Metil acetato	META	$C_3H_6O_2$	79-20-9
Nitrometano	CNO2	CH_3NO_2	75-52-5
Metanol	MTL	CH_4O	67-56-1
Metil formato	METF	$C_2H_4O_2$	107-31-3
Clorometano	CH3CL	CH_3Cl	74-87-3
1-nitroetano	C2NO2	$C_2H_5NO_2$	79-24-3
Piridina	PYR	C_5H_5N	110-86-1
Fluorobenceno	FBZN	C_6H_5F	462-06-6
1,4-dioxano	DIOX	$C_4H_8O_2$	123-91-1
Tetrahidrofurano	THF	C_4H_8O	109-99-9
1-metil-2-pirrolidona	NMP	C_5H_9NO	872-50-4
N-metilformamida	NMF	C_2H_5NO	123-39-7
Ácido acético	ACETA	$C_2H_4O_2$	64-19-7
Acetaldehído	ACOH	C_2H_4O	75-07-0
Ácido fórmico	FORMA	CH_2O_2	64-18-6
Metil benzoato	MBZ	$C_8H_8O_2$	93-58-3
Anisol	ANI	C_7H_8O	100-66-3
Tioanisol	TANI	C_7H_8S	100-68-5
Tiofenol	TPH	C_6H_6S	108-98-5
Dimetil sulfóxido	DMSO	C_2H_6OS	67-68-5
Dimetil eter	DME	C_2H_6O	115-10-6
Metanetiol	CH3SH	CH_3SH	74-93-1
Dimetil sulfuro	DMSF	C_2H_6S	75-18-3
Acetofenona	ACEPH	C_8H_8O	98-86-2
Propanal	PCOH	C_3H_6O	123-38-6

la Figura 4.13 para las cargas de ADCH.

Una vez determinadas las cargas óptimas, se calculó la densidad, la tensión superficial, el coeficiente de expansión térmica, la compresibilidad isotérmica y la entalpía de vaporización. Los resultados de simulación fueron comparados con los datos experimentales usando la ecuación 4.1 en donde se asignan calificaciones en una escala del 0 al 10. La Tabla 4.16 muestra las calificaciones promedio obtenidas con el modelo mOPLS/AA y el ADC-Iter para todas las propiedades estudiadas de las 32 moléculas, así como la tolerancia usada para calcularlas.

Se observa que, excepto en la constante dieléctrica, el error promedio de las demás propiedades con las nuevas distribuciones de carga son similares a las del campo de fuerza original.

Tabla 4.16: Calificaciones promedio de las propiedades calculadas para todas las moléculas usando la distribución de carga ADC-Iter y las de mOPLS/AA.

Propiedad	mOPLS/AA	ADC-ITER	%tol
Constante dieléctrica	3.8	9.6	5
Densidad	5.3	5.5	0.5
Tensión superficial	2.3	2.3	5
Entalpía de vaporización	4.6	5.1	5
Coefficiente de expansión térmica	7.1	6.8	5
Compresibilidad isotérmica	3.4	3.3	5
Calificación promedio	4.6	5.9	

4.4. Efecto de las conformaciones del 1,2-dimetoxietano en propiedades de fase líquida y en solución acuosa

Los esteroisómeros tienen una idéntica constitución, pero difieren en la disposición de los átomos en el espacio. Este arreglo espacial puede cambiar debido a rotaciones alrededor de enlaces. Un conformero es un esteroisómero caracterizado por tener una conformación correspondiente a un mínimo de energía potencial.

La molécula de 1,2-dimetoxietano (DME) (Figura 4.15) es ampliamente estudiada en todas las fases y en diferentes solventes para delucidar el comportamiento conformacional de la cadena polietilenglicol que es derivado del petróleo y con amplio uso en la industria de la manufactura y la medicina.

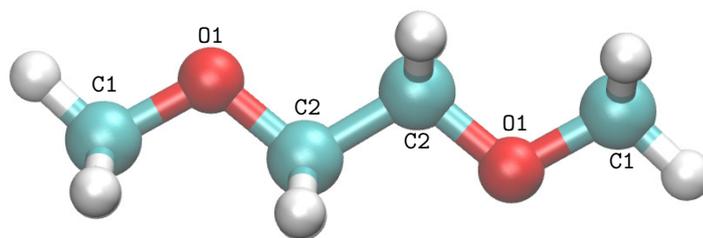


Figura 4.15: Geometría molecular del 1,2-dimetoxietano. Los átomos rojos representan al oxígeno, los azules al carbono y el blanco al hidrógeno

Experimentalmente se ha encontrado que el DME existe como una mezcla de varios conformeros en la fase líquida. Todos los conformeros pueden estar presentes pero solo algunos tienen la concentración suficiente como para ser detectados mediante experimentos. A través de espectroscopía Raman se ha encontrado que la población de conformeros a 300K es la siguiente: 42 % *tgt*, 33 % *tgg*⁻, 12 % *ttt*, 9 % *tgg* y 4 % *ttg*.¹²²

En simulaciones de dinámica molecular, la distribución de conformeros es muy sensible a los parámetros del campo de fuerza. En general, estos parámetros son obtenidos a través de ajustes para reproducir la energía y geometrías de cálculos de estructura electrónica de moléculas en fase gas.

La principal hipótesis de este trabajo es que las propiedades calculadas para un sistema en particular pueden depender del conformero que se favorezca con los parámetros del potencial de interacción.

4.4. EFECTO DE LAS CONFORMACIONES DEL 1,2-DIMETOXIETANO EN PROPIEDADES D

Para la realización de este trabajo usamos un modelo de DME que fue parametrizado para reproducir los datos experimentales de constante dieléctrica, densidad del líquido, tensión superficial y solubilidad en agua.¹⁶ Se trata de un modelo *all-atom* con hidrógenos equivalentes cuyos parámetros intermoleculares están presentados en el Tabla 4.17. Para referirnos a este modelo, usaremos el acrónimo DME_{mezcla}

Tabla 4.17: Parámetros intermoleculares del 1,2-dimetoxietano. Los nombres de los átomos corresponden a los de la Figura 4.15. En este modelo los hidrógenos son equivalentes.

Átomo	Carga (e-)	σ_{LJ} (nm)	ε_{LJ} (kJ/mol)
C1	-0.042	0.34927	0.25820
O1	0.364	0.28940	0.54770
C2	0.031	0.34927	0.25820
H1	0.075	0.24948	0.11736

En el campo de fuerza de DME_{mezcla} , los ángulos diedros son modelados usando la forma funcional de Ryckaert-Bellemans:

$$V_{RB}(\phi_{ijkl}) = \sum_{n=0}^5 C_n (\cos(\psi))^n \quad (4.6)$$

en donde $\psi = \phi - 180$. Los diedros COCC y CCOC, usan el siguiente conjunto de constantes: $C_1=1.715$, $C_2=2.845$, $C_3=1.046$, $C_4=-5.607$ y $C_5=C_6=0.000$. Por otro lado, las constantes del diedro OCCO son: $C_1=-1.151$, $C_2=1.151$ y $C_3=C_4=C_5=C_6=0.000$. Todas las constantes del potencial de Ryckaert-Bellemans están expresadas en kJ/mol.

La Figura 4.16 muestra la distribución de los diedros COCC (Diedro 1), OCCO (Diedro 2) y CCOC (Diedro 3) del modelo DME_{mezcla} . A lo largo de la simulación los Diedros 1 y 3 de la mayoría de las moléculas permanecen en 180 grados y una pequeña cantidad se mantiene en -60 y 60 grados. El Diedro 2 tiende a estar en 180, -60 y 60 grados.

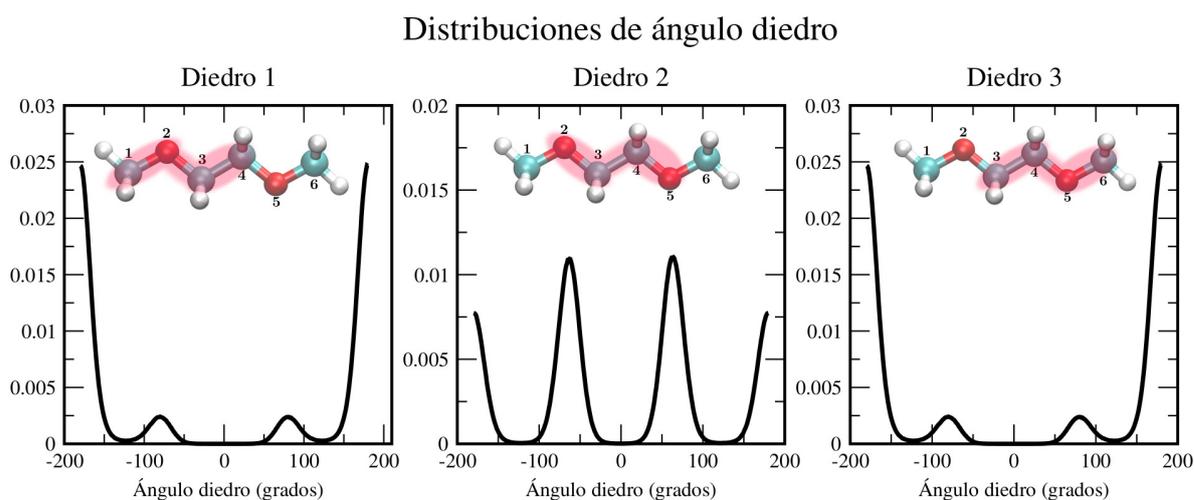


Figura 4.16: Distribución de los tres principales ángulos diedros del DME_{mezcla} . Los átomos sombreados en la figura indican el diedro al que se hace referencia.

Para conocer el porcentaje de cada conformero del modelo DME_{mezcla} se calcularon los ángulos diedros de interés en cada una de las moléculas de cada configuración guardada

de la simulación. Se hizo una clasificación de acuerdo a la siguiente convención: *gauche*⁺ (*g*⁺) de 0-120 grados, *trans* (*t*) de 120-240 grados y *gauche*⁻ (*g*⁻) de 240-360 grados. La molécula de 1,2-dimetoxietano tiene diez únicos conformeros (*k*), sin embargo; cada uno de ellos puede tener diferentes conformeros equivalentes (*M_k*).

En la literatura están reportados los porcentajes de conformeros de 1,2-dimetoxietano con diversos campos de fuerza. En el 2005, Anderson y Wilson calcularon la población de conformeros con los modelos OPLS-AA, además proponen dos modelos: el DMEFF, en donde los parámetros de interacción torsionales son mejorados con métodos *ab initio* y el "Engineered", en donde las barreras rotacionales son ajustadas empíricamente logrando reproducir, con excelente acuerdo con los datos experimentales, la población de conformeros.¹²³ En 1995, Smith et al. reportaron un nuevo modelo de 1,2-dimetoxietano parametrizado para reproducir las geometrías conformacionales.¹²⁴ En 2017, Gujt et al. evaluaron el DME usando el campo de fuerza TraPPE-UA en componente puro y en solución acuosa usando los modelos de agua SPC-E y TIP4P-Ew, ellos también reportan la población de conformeros en función de la composición.¹²⁵ La población de conformeros reportada en estos trabajos está presentada en la Tabla 4.18.

El porcentaje de conformeros obtenidos con el modelo DME_{mezcla} está presentado en la Tabla 4.18. El conformero que predomina es el *tg*[±]*t* con un 48.34 %, seguido del *ttt* con un 18.98 % y del *tg*[±]*g*[±] y del *tg*[±]*g*[∓] con alrededor de un 11 % cada uno. Es importante enfatizar que la parte intramolecular de DME_{mezcla} está basada en OPLS-AA por lo que eso podría ser una posible explicación a los porcentajes similares que estos dos modelos tienen.

Tabla 4.18: Porcentaje de población de conformeros de 1,2-dimetoxietano en componente puro usando diferentes campos de fuerza. ^aDatos de la Referencia.¹²³ ^bDatos de la Referencia,¹²⁴ los conformeros menos poblados son reportados como un 4 % en total. ^cDatos de la Referencia.¹²⁵ ^dDatos experimentales de la Referencia¹²⁶

<i>k</i>	Conformación	<i>M_k</i>	DME _{mezcla}	OPLS-AA ^a	DMEFF ^a	Engineered ^a	Smith et al. ^b	TraPPE-UA ^c	Exp. ^d
1	ttt	1	19.0	13.5	15.4	13.6	18.0	10.0	12.0
2	ttg [±]	4	6.7	5.2	5.1	2.9	9.0	-	4.0
3	tg [±] t	2	48.3	50.3	51.0	46.6	45.0	56.0	42.0
4	tg [±] g [±]	4	11.5	13.0	7.8	4.3	8.0	8.0	9.0
5	tg [±] g [∓]	4	11.8	14.6	18.4	30.8	17.0	20.0	33.0
6	g [±] tg [±]	2	0.3	0.3	0.2	0.2	4.0	-	0.0
7	g [±] tg [∓]	2	0.3	0.2	0.2	0.2		-	0.0
8	g [±] g [±] g [±]	2	0.8	1.4	0.4	0.4		-	0.0
9	g [±] g [±] g [∓]	4	1.2	1.4	1.2	1.0		-	0.0
10	g [±] g [∓] g [±]	2	0.1	0.1	0.3	0.0		-	0.0

Con el fin de tener, a lo largo de la simulación, únicamente algún conformero en particular, se optó por utilizar osciladores armónicos para modelar los Diedros 1, 2 y 3:

$$V(\phi_{ijkl}) = \frac{1}{2}k_{\phi}(\phi_{ijkl} - \phi_0)^2 \quad (4.7)$$

en donde $k_{\phi}=500$ kJ/mol/rad² y $\phi_0=180$ para obtener el diedro en la conformación *trans*, $\phi_0=60$ para obtener *gauche* y $\phi_0=-60$ para *gauche*⁻. De este modo es posible controlar que solo un conformero esté presente. Los conformeros de interés de este estudio fueron: *ttg*, *tgg*, *tgg*⁻ y *tgt* (las estructuras moleculares pueden ser vistas en la Figura 4.17). No se realizó ningún otro cambio en el campo de fuerza, por lo que los cuatro conformeros

y el modelo DME_{mezcla} tienen los mismos parámetros inter e intramoleculares (excepto en los tres diedros mencionados).

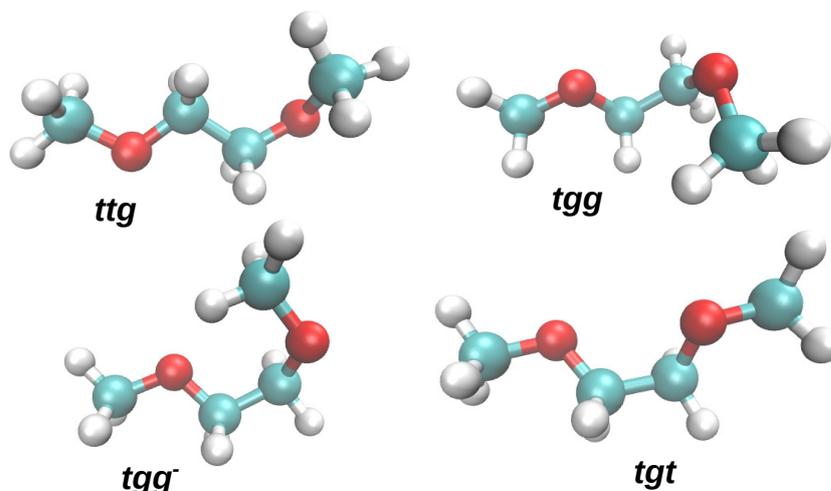


Figura 4.17: Estructuras moleculares de los conformeros ttg , tgg , tgg^- y tgt del 1,2-dimetoxietano

Se calcularon diversas propiedades usando los modelos ttg , tgg , tgg^- y tgt . Los resultados fueron comparados con los obtenidos con el modelo DME_{mezcla} . Las propiedades fueron agrupadas en cuatro categorías: eléctricas, termodinámicas, de transporte y de solución acuosa (Ver Tabla 4.19))

Tabla 4.19: Propiedades calculadas usando los modelos DME_{mezcla} , ttg , tgg , tgg^- y tgt

Eléctricas	Constante dieléctrica (ϵ)
	Momento dipolar (μ)
Termodinámicas	Densidad del líquido (ρ)
	Tensión superficial (γ)
	Temperatura crítica (T_c)
	Densidad crítica (ρ_C)
	Coefficiente de expansión térmica (α)
	Compresibilidad isotérmica (κ)
	Entalpía de vaporización (ΔH_{vap})
Transporte	Coefficiente de autodifusión (D)
	Viscosidad (η)
Solución acuosa	Solubilidad (S)
	Energía libre de hidratación (ΔG_{hid})

A continuación se discuten los resultados obtenidos en cada una de las categorías de propiedades.

4.4.1. Propiedades eléctricas

En el grupo de propiedades eléctricas se encuentran el momento dipolar y la constante dieléctrica. Ambas propiedades dependen especialmente de las cargas de los átomos y de sus posiciones, por lo que se espera una gran diferencia en las propiedades calculadas

dado que los confórmeros presentes cambian aunque las cargas sean iguales en los cinco modelos.

En el Tabla 4.20 están la constantes dieléctricas y el momento dipolar obtenido con cada modelo estudiado. Los modelos ttg , tgg^- y tgt tienen constantes dieléctricas y momentos dipolares similares al DME_{mezcla} . El mayor momento dipolar se obtiene con el modelo tgg , mismo que correlaciona con una constante dieléctrica muy alta (128.20).

Tabla 4.20: Momento dipolar y constante dieléctrica calculados con los modelos DME_{mezcla} , ttg , tgg , tgg^- y tgt

Modelo	μ (D)	ϵ
DME_{mezcla}	2.12	7.33
ttg	2.62	13.35
tgg^-	2.33	5.41
tgg	3.51	128.20
tgt	2.46	8.71

Se calcularon los errores relativos de los modelos ttg , tgg , tgg^- y tgt respecto al modelo base DME_{mezcla} (Figura 4.18). Los mayores errores se obtienen para el modelo tgg y los menores para el modelo tgt (que es el confórmero que predomina en DME_{mezcla})

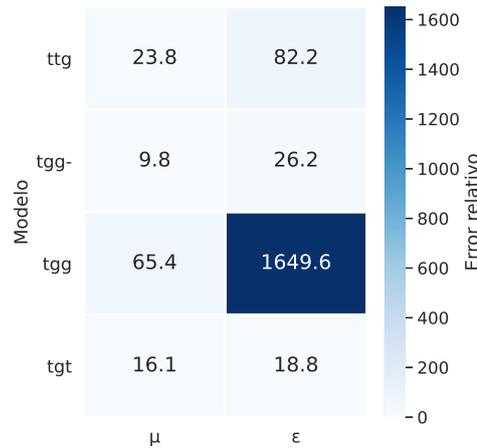


Figura 4.18: Errores relativos de momento dipolar y constante dieléctrica respecto a DME_{mezcla}

4.4.2. Propiedades termodinámicas

En la categoría de propiedades termodinámicas están: la densidad del líquido, el coeficiente de expansión térmica, la compresibilidad isotérmica, la temperatura crítica, la densidad crítica y la entalpía de vaporización. Estas propiedades dependen principalmente de los parámetros de Lennard-Jones del campo de fuerza, por lo que se espera una menor dispersión en los resultados usando los cinco modelos. Los resultados están presentados en el Tabla 4.21

En la Figura 4.19 se presentan los errores relativos respecto a DME_{mezcla} . Los errores para la densidad del líquido van desde 1.5% hasta 2.2%. La densidad y la temperatura críticas también cambian poco respecto al modelo DME_{mezcla} usando algún confórmero

Tabla 4.21: Resultados de propiedades termodinámicas calculadas con los modelos DME_{mezcla}, *ttg*, *tgg*, *tgg*⁻ y *tgt*

Modelo	ρ (kg/m ³)	γ (mN/m)	α (10 ⁻³ 1/K)	κ (1/Gpa)	T _C (K)	ρ_C (kg/m ³)	ΔH_{vap} (kJ/mol)
DME _{mezcla}	860.86	24.85	1.552	0.949	495.11	301.052	34.57
<i>ttg</i>	848.30	22.69	1.555	0.859	498.90	291.65	29.09
<i>tgg</i> ⁻	846.52	20.67	1.582	0.809	486.63	299.61	30.55
<i>tgg</i>	874.39	27.10	1.324	1.090	539.07	286.12	38.55
<i>tgt</i>	879.69	27.68	1.329	1.160	542.37	285.34	39.47

en particular. La tensión superficial tiene errores relativos que van de 8.7% a 16.8%. Los error relativo promedio de la entalpía de vaporización es de 13.3%. La compresibilidad isotérmica del confórmero *tgt* mostró el mayor error de las propiedades estudiadas (22.3%).

Figura 4.19: Errores relativos respecto a DME_{mezcla} de las propiedades termodinámicas

4.4.3. Propiedades de transporte

Las propiedades de transporte que se evaluaron fueron el coeficiente de autodifusión y la viscosidad. El Tabla 4.22 muestra los resultados de estas propiedades. Del mismo modo, en la Figura 4.20 se muestran los errores relativos respecto a DME_{mezcla}. Los confórmeros *ttg* y *tgg*⁻ tienen errores significativamente menores que los confórmeros *tgg* y *tgt*. Estos últimos confórmeros tienen un coeficiente de autodifusión menores que el de DME_{mezcla}, lo que indica que las moléculas se mueven lentamente, por eso sus viscosidades fueron mayores que las del modelo DME_{mezcla}.

4.4.4. Propiedades de solución acuosa

Finalmente, en la categoría de solución acuosa se estudió el porcentaje de confórmeros de DME_{mezcla} en solución acuosa y la solubilidad y la energía libre de hidratación de todos los modelos.

Tabla 4.22: Resultados de propiedades de transporte calculadas con los modelos DME_{mezcla} , ttg , tgg , tgg^- y tgt

Modelo	$D(10^{-5}cm^2/s)$	η (mPa s)
DME_{mezcla}	1.797	0.595
ttg	1.870	0.545
tgg^-	1.693	0.587
tgg	1.233	0.794
tgt	1.003	1.038

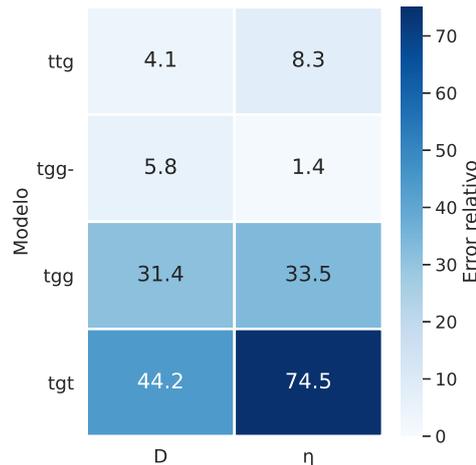


Figura 4.20: Errores relativos respecto a DME_{mezcla} de las propiedades de transporte

El porcentaje de conformeros de DME cambia cuando está en presencia de agua, este fenómeno ha sido observado tanto experimentalmente¹²² como a través de simulaciones moleculares.^{125,127,128} En la Figura 4.21 están las poblaciones de los conformeros más abundantes en mezclas con agua calculados para $DME_{mezcla} + TIP4P/\epsilon$ y los reportados para TraPPE-UA en TIP4P-Ew.¹²⁵ Ambos modelos sobreestiman la concentración de tgt comparado con los datos experimentales y subestiman la presencia de tgg^- . La cantidad de tgg incrementa ligeramente tanto experimentalmente como con DME_{mezcla} , mientras que permanece casi constante con TraPPE-UA. La población de ttt disminuye a bajas concentraciones de DME y TraPPE-UA reproduce correctamente esa tendencia. DME_{mezcla} sobrestima el porcentaje de ttt

En general, se dice que los porcentajes de tgt y tgg aumentan a medida que se incrementa la concentración de agua en la solución. Mientras que la presencia de ttt y tgg^- disminuye.

Experimentalmente el 1,2-dimetoxietano es totalmente soluble en agua a todas las composiciones y el modelo DME_{mezcla} fue parametrizado para reproducir este fenómeno. La Figura 4.22 muestra los perfiles de densidad de mezclas equimolares de DME + agua. En la parte superior de la figura se encuentran los modelos que resultaron ser totalmente miscibles: DME_{mezcla} (fue construido para ser soluble), tgg y tgt , este último es el conformero predominante en nuestro modelo base. La solubilidad de los conformeros ttg y tgg^- es menor a la de DME_{mezcla} , sus perfiles de densidad muestran la formación de dos fases: una rica en DME y otra rica en agua.

Los sistemas que son totalmente solubles tienen una energía libre de hidratación más

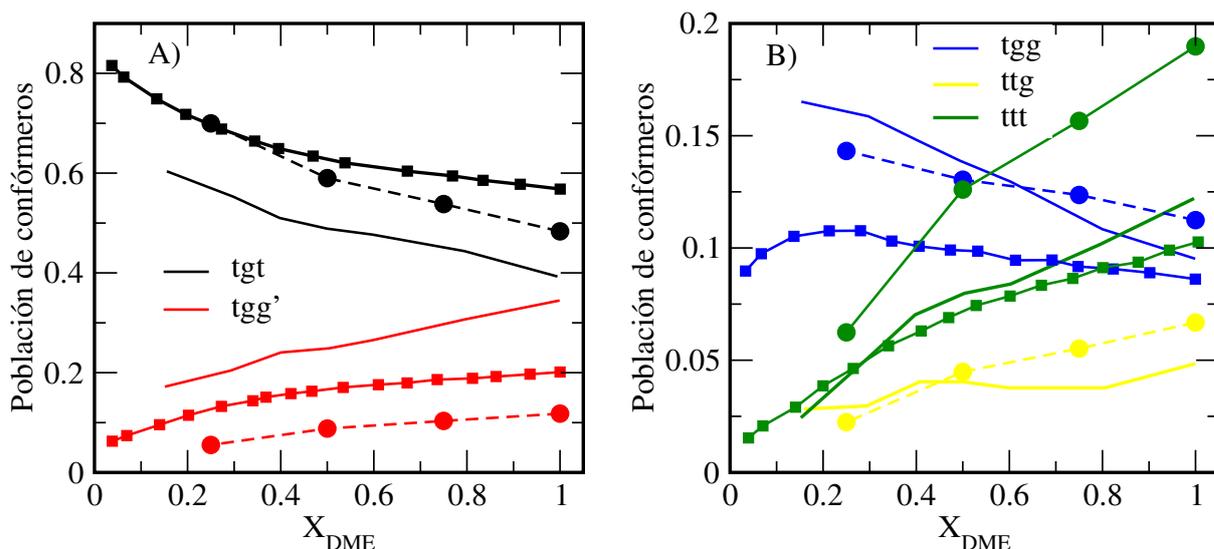


Figura 4.21: Población de conformeros dependiente de la composición en solución acuosa. El color negro es para *tgt*, el rojo para *tgg'*, azul para *tgg*, amarillo para *ttg* y, verde para *ttt*. Las líneas continuas representan los valores experimentales,¹²⁶ los círculos con líneas punteadas son los resultados de $DME_{mezcla} + TIP4P/\epsilon$ y los cuadrados con líneas continuas son los datos reportados por Gujt et al.¹²⁵ usando TraPPE-UA + TIP4P-Ew.

negativa que los inmícibles. Además sus valores están más cerca del dato experimental que es de 21.25 kJ/mol. Las energías libres de hidratación de *ttg* y *tgg'* son de -9.50 kJ/mol y -9.44 kJ/mol, respectivamente.

De este estudio conformacional del 1,2-dimetoxietano se calculó la concentración de conformeros de DME_{mezcla} del componente puro y verificamos que esta puede cambiar al simular mezclas acuosas. Se comprobó que las propiedades obtenidas a través de simulaciones dependen de los conformeros que se favorezcan con el campo de fuerza. Las propiedades eléctricas mostraron un gran cambio al usar un conformero en particular, esto se debe a que dependen especialmente de las posiciones de los átomos. El conformero *tgt* se difunde con mayor dificultad, esto hace que su viscosidad se alta respecto a DME_{mezcla} . Los conformeros *tgt* y *tgg* interactúan favorablemente con el agua formando un líquido homogéneo mientras que los sistemas con *ttg* y *tgg'* forman un sistema inhomogéneo. Las propiedades termodinámicas fueron las que mostraron un menor cambio debido a que dependen principalmente de los parámetros de Lennard-Jones.

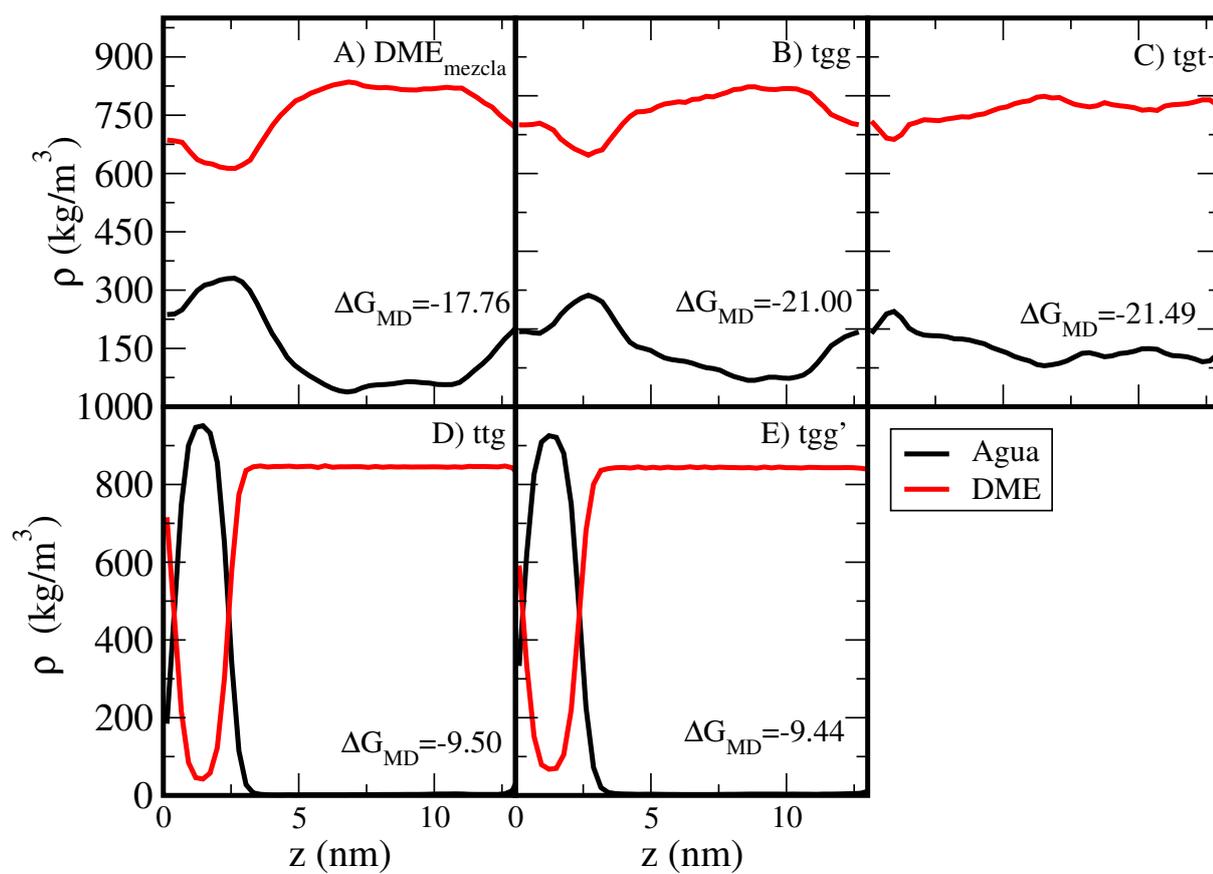


Figura 4.22: Perfiles de densidad de mezclas equimolares de DME + agua. Se indica la energía libre de hidratación en kJ/mol calculada con dinámica molecular usando cada modelo.

Conclusiones

Muchos de los campos de fuerza actuales fueron parametrizados para reproducir la densidad y la entalpía de vaporización de moléculas pequeñas para después transferir parámetros a moléculas más complejas. Los principales errores al modelar mezclas están relacionados con la errónea descripción de las interacciones soluto-solvente, misma que resulta en una incorrecta solubilidad de la mezcla.

La reparametrización a través del 3SSPP puede llevarnos a excelentes parámetros de interacción para el componente puro, pero ese procedimiento no es suficiente si estamos interesados en mezclas, como ocurre en la mayoría de las aplicaciones tecnológicas, biológicas, etc.

El método 4SSPP demuestra que las cargas atómicas tienen un efecto importante en la solubilidad y que esta propiedad se puede reproducir aumentando o disminuyendo la carga sobre los átomos más electronegativos. El método propone el uso de cargas empíricas y los parámetros finales no se pueden transferir a moléculas más grandes.

Con la evidencia presente en este trabajo de tesis, se muestra que es posible desarrollar potenciales de interacción transferibles para fluidos polares usando agua como solvente explícito. Esto se logra al introducir, como propiedades objetivo, el coeficiente de autodifusión y el cambio abrupto en la solubilidad al agregar carbonos a la cadena hidrocarbonada de los grupos funcionales en el proceso de parametrización.

El balance entre las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb se puede encontrar con agua explícita siguiendo las interacciones de puente de hidrógeno para obtener el coeficiente de auto-difusión y la solubilidad de C_n y C_{n+1} . Los parámetros del campo de fuerza obtenidos de esta manera se pueden usar con solventes de menor polaridad, además, el método desarrolla parámetros transferibles.

Se desarrollaron trabajos de reparametrización siguiendo una metodología en donde las nuevas cargas son obtenidas a través métodos de estructura electrónica y no de forma empírica. Las nuevas cargas se determinan de manera única a partir de un valor de momento dipolar molecular dado, este momento dipolar es el que reproduce la constante dieléctrica experimental del líquido. Esta metodología, que combina métodos de estructura electrónica y de dinámica molecular, podría ser extendida para otros grupos funcionales como los ácidos orgánicos, ésteres, éteres, etc.

Los nuevos potenciales de interacción reproducen, en buen acuerdo con datos experimentales, propiedades termodinámicas y de transporte de mezclas binarias en función de

la composición.

Finalmente, se muestra cómo el confórmero favorecido en una simulación por dinámica molecular puede afectar las propiedades del líquido estudiado. Las propiedades que más cambian son las eléctricas, las de transporte y la solubilidad en agua. Las termodinámicas son las que mostraron un menor cambio al usar un confórmero u otro.

5.1. Perspectivas

- Generar potenciales de interacción para otros grupos funcionales de la química orgánica.
- Calcular cargas, a través de cálculos de estructura electrónica, para modelos de átomo unido y usarlas en las simulaciones de dinámica molecular para desarrollar campos de fuerza.
- Encontrar el número mínimo de cargas que es necesario utilizar en cada grupo funcional, de tal modo que se reduzca el costo computacional sin perder la correcta descripción física del sistema.

Bibliografía

- [1] Alder, B. J.; Wainwright, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. *The Journal of Chemical Physics* **1957**, *27*, 1208–1209.
- [2] McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. Dynamics of folded proteins. *Nature* **1977**, *267*, 585–590.
- [3] Hollingsworth, S. A.; Dror, R. O. Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron* **2018**, *99*, 1129–1143.
- [4] Caleman, C.; Maaren, P. J. V.; Hong, M.; Hub, J. S.; Costa, L. T.; Spoel, D. V. D. Force field benchmark of organic liquids: Density, enthalpy of vaporization, heat capacities, surface tension, isothermal compressibility, volumetric expansion coefficient, and dielectric constant. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2012**, *8*, 61–74.
- [5] Zubillaga, R. A.; Labastida, A.; Cruz, B.; Martínez, J. C.; Sánchez, E.; Alejandro, J. Surface tension of organic liquids using the OPLS/AA force field. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2013**, *9*, 1611–1615.
- [6] Fischer, N. M.; Maaren, P. J. V.; Ditz, J. C.; Yildirim, A.; Spoel, D. V. D. Properties of Organic Liquids when Simulated with Long-Range Lennard-Jones Interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2015**, *11*, 2938–2944.
- [7] Núñez-Rojas, E.; Aguilar-Pineda, J. A.; Luz, A. P. D. L.; González, E. N. D. J.; Alejandro, J. Force Field Benchmark of the TraPPE-UA for Polar Liquids: Density, Heat of Vaporization, Dielectric Constant, Surface Tension, Volumetric Expansion Coefficient, and Isothermal Compressibility. *Journal of Physical Chemistry B* **2018**, *122*, 1669–1678.
- [8] de Jesús-González, N. E.; de la Luz, A. P.; López-Lemus, J.; Alejandro, J. Effect of the Dielectric Constant on the Solubility of Acetone in Water. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2018**, *63*, 1170–1179, doi: 10.1021/acs.jced.7b00573.
- [9] Kashfolgheta, S.; Oliveira, M. P.; Rieder, S. R.; Horta, B. A.; Acree, W. E.; Hünenberger, P. H. Evaluating Classical Force Fields against Experimental Cross-Solvation Free Energies. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2020**, *16*, 7556–7580.

- [10] Fennell, C. J.; Li, L.; Dill, K. A. Simple Liquid Models with Corrected Dielectric Constants. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 6936.
- [11] Luz, A. P. D. L.; Méndez-Maldonado, G. A.; Núñez-Rojas, E.; Bresme, F.; Alejandro, J. A New Force Field of Formamide and the Effect of the Dielectric Constant on Miscibility. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2015**, *11*, 2792–2800.
- [12] Salas, F. J.; Me, Nu.; Aguilar-Pineda, G. E.; Domínguez, H.; Alejandro, J. Systematic Procedure To Parametrize Force Fields for Molecular Fluids. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 683.
- [13] Aguilar-Pineda, J.; Méndez-Maldonado, G.; Núñez-Rojas, E.; Alejandro, J. Parametrisation of a force field of acetamide for simulations of the liquid phase. *Molecular Physics* **2015**, *113*, 2716–2724.
- [14] de la Luz, A. P.; Aguilar-Pineda, J. A.; Méndez-Bermúdez, J. G.; Alejandro, J. Force Field Parametrization from the Hirshfeld Molecular Electronic Density. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2018**, *14*, 5949–5958, PMID: 30278120.
- [15] Núñez-Rojas, E.; García-Melgarejo, V.; de la Luz, A. P.; Alejandro, J. Systematic parameterization procedure to develop force fields for molecular fluids using explicit water. *Fluid Phase Equilibria* **2019**, *490*, 1–12.
- [16] García-Melgarejo, V.; Alejandro, J.; Núñez-Rojas, E. Parametrization with Explicit Water of Solvents Used in Lithium-Ion Batteries: Cyclic Carbonates and Linear Ethers. *The Journal of Physical Chemistry B* **2020**, *124*, 4741–4750, PMID: 32425045.
- [17] Ryckaert, J.-P.; Bellemans, A. Molecular dynamics of liquid alkanes. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1978**, *66*, 95–106.
- [18] Hess, B.; Bekker, H.; Berendsen, H. J. C.; Fraaije, J. G. E. M. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 1463.
- [19] Levine, I. *Physical Chemistry*; McGraw-Hill Education, 2009.
- [20] Brooks, B. R. et al. CHARMM General Force Field: A Force Field for Drug-Like Molecules Compatible with the CHARMM All-Atom Additive Biological Force Fields. *Journal of Computational Chemistry* **2010**, *31*, 671–690.
- [21] Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row elements. *The Journal of Chemical Physics* **1988**, *89*, 2193–2218.
- [22] D., M. A.; Bernard, B.; L., B. C.; Lennart, N.; Benoit, R.; Youngdo, W.; Martin, K. CHARMM: The Energy Function and Its Parameterization. 2002; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0470845015.cfa007>.

- [23] Jo, S.; Kim, T.; Iyer, V. G.; Im, W. CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of Computational Chemistry* **2008**, *29*, 1859–1865.
- [24] Huang, J.; Jr, A. D. M. CHARMM36 all-atom additive protein force field: Validation based on comparison to NMR data. *Journal of Computational Chemistry* **2013**, *34*, 2135–2145.
- [25] Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. Potential energy functions for atomic-level simulations of water and organic and biomolecular systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2005**, *102*, 6665–6670.
- [26] Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 5179–5197, doi: 10.1021/ja00124a002.
- [27] Roothaan, C. C. J. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Reviews of Modern Physics* **1951**, *23*, 69–89.
- [28] Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 11225–11236.
- [29] Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Swenson, C. J. Optimized intermolecular potential functions for liquid hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 6638–6646, doi: 10.1021/ja00334a030.
- [30] Dodda, L. S.; Vilseck, J. Z.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. 1.14*CM1A-LBCC: Localized Bond-Charge Corrected CM1A Charges for Condensed-Phase Simulations. *The Journal of Physical Chemistry B* **2017**, *121*, 3864–3870, PMID: 28224794.
- [31] Dodda, L. S.; de Vaca, I.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. LigParGen web server: an automatic OPLS-AA parameter generator for organic ligands. *Nucleic Acids Research* **2017**, *45*, W331–W336.
- [32] Oostenbrink, C.; Villa, A.; Mark, A. E.; Gunsteren, W. F. V. A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: The GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1656–1676.
- [33] Malde, A. K.; Zuo, L.; Breeze, M.; Stroet, M.; Poger, D.; Nair, P. C.; Oostenbrink, C.; Mark, A. E. An Automated Force Field Topology Builder (ATB) and Repository: Version 1.0. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2011**, *7*, 4026–4037, doi: 10.1021/ct200196m.
- [34] for Phase Equilibria, T. P. The Siepmann Group Simulating Complex Chemical Systems. <http://chem-siepmann.oit.umn.edu/siepmann/trappe/index.html>.

- [35] Vega, C.; Abascal, J. L. Simulating water with rigid non-polarizable models: a general perspective. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2011**, *13*, 19663–19688.
- [36] Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics* **1983**, *79*, 926–935.
- [37] Mahoney, M. W.; Jorgensen, W. L. A five-site model for liquid water and the reproduction of the density anomaly by rigid, nonpolarizable potential functions. *The Journal of Chemical Physics* **2000**, *112*, 8910–8922.
- [38] Jorgensen, W. L.; Madura, J. D. Temperature and size dependence for Monte Carlo simulations of TIP4P water. *Molecular Physics* **1985**, *56*, 1381–1392, doi: 10.1080/00268978500103111.
- [39] Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, T. P. The missing term in effective pair potentials. *The Journal of Physical Chemistry* **1987**, *91*, 6269–6271.
- [40] Abascal, J. L. F.; Vega, C. A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005. *The Journal of Chemical Physics* **2005**, *123*, 234505.
- [41] Wang, J. M.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; a Kollman, P.; a Case, D. Development and testing of a general amber force field. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157–1174.
- [42] Fuentes-Azcatl, R.; Alejandre, J. Non-Polarizable Force Field of Water Based on the Dielectric Constant: TIP4P/ ϵ . *The Journal of Physical Chemistry B* **2014**, *118*, 1263–1272.
- [43] Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *Journal of Computational Chemistry* **1990**, *11*, 361–373.
- [44] Mulliken, R. S. Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I. *The Journal of Chemical Physics* **1955**, *23*, 1833–1840.
- [45] Foster, J. P.; Weinhold, F. Natural hybrid orbitals. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211.
- [46] Reed, A. E.; Weinhold, F. Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066.
- [47] Singh, U. C.; Kollman, P. A. An approach to computing electrostatic charges for molecules. *J. Comput. Chem.* **1984**, *5*, 129.
- [48] Besler, B. H.; Merz, K. M.; Kollman, P. A. Atomic charges derived from semiempirical methods. *Journal of Computational Chemistry* **1990**, *11*, 431–439.
- [49] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 6378–6396, PMID: 19366259.

- [50] Hirshfeld, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoret. Chim. Acta.* **1977**, *44*, 129.
- [51] Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations. *Journal of Chemical Physics* **1996**, *105*, 9982–9985.
- [52] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics* **2008**, *72*, 650–654.
- [53] McLean, A. D.; Chandler, G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. *The Journal of Chemical Physics* **2008**, *72*, 5639–5648.
- [54] Das, B.; Roy, M.; Hazra, D. Densities and viscosities of the binary aqueous mixtures of tetrahydrofuran and 1,2-dimethoxyethane at 298, 308 and 318 K. *Indian Journal of Chemical Technology (IJCT)* **1994**, *01*, 93–97.
- [55] Cunningham, G. P.; Vidulich, G. A.; Kay, R. L. Several Properties Of Acetonitrile-Water, Acetonitrile-Methanol, and Ethylene Carbonate-Water Systems. *Journal of Chemical and Engineering Data* **1967**, *12*, 336–337.
- [56] Barthel, J.; Neueder, R.; Roch, H. Density, Relative Permittivity, and Viscosity of Propylene Carbonate + Dimethoxyethane Mixtures from 25 °C to 125 °C. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2000**, *45*, 1007–1011.
- [57] Naejus, R.; Lemordant, D.; Coudert, R.; Willmann, P. Excess thermodynamic properties of binary mixtures containing linear or cyclic carbonates as solvents at the temperatures 298.15 K and 315.15 K. *Journal of Chemical Thermodynamics* **1997**, *29*, 1503–1515.
- [58] Seward, R. P.; Vieira, E. C. The Dielectric Constants of Ethylene Carbonate in Water, Methanol, Benzene and Propylene Carbonate. *Journal of Physical Chemistry* **1958**, *62*, 127–128.
- [59] Gunsteren, W. F. V.; Berendsen, H. J. Algorithms for macromolecular dynamics and constraintdynamics. *Molecular Physics* **1977**, *34*, 1311–1327.
- [60] Rapaport, D. *The art of molecular dynamics simulation*; 2004; Vol. 1; p 1829–1841.
- [61] Frenkel, D.; Smit, B. *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, 1st ed.; Academic Press, Inc., 1996.
- [62] Verlet, L. Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. *Phys. Rev.* **1967**, *159*, 98–103.
- [63] Andersen, H. C. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, *72*, 2384–2393.

- [64] Nosé, S. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *The Journal of Chemical Physics* **1984**, *81*, 511–519.
- [65] Hoover, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical Review A* **1985**, *31*, 1695–1697.
- [66] Martyna, G. J.; Klein, M. L.; Tuckerman, M. Nosé–Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics. *The Journal of Chemical Physics* **1992**, *97*, 2635–2643.
- [67] Tuckerman, M. E.; Alejandre, J.; López-Rendón, R.; Jochim, A. L.; Martyna, G. J. A Liouville-operator derived measure-preserving integrator for molecular dynamics simulations in the isothermal–isobaric ensemble. *Journal of Physics A: Mathematical and General* **2006**, *39*, 5629.
- [68] Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindahl, E. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX* **2015**, *1-2*, 19–25.
- [69] Hess, B.; Kutzner, C.; Spoel, D. V. D.; Lindahl, E. GROMACS 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4*, 435–447.
- [70] Spoel, D. V. D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; Berendsen, H. J. C. GROMACS: Fast, flexible, and free. *Journal of Computational Chemistry* **2005**, *26*, 1701–1718.
- [71] Páll, S.; Abraham, M. J.; Kutzner, C.; Hess, B.; Lindahl, E. Tackling Exascale Software Challenges in Molecular Dynamics Simulations with GROMACS. 2015; pp 3–27.
- [72] Pronk, S.; Páll, S.; Schulz, R.; Larsson, P.; Bjelkmar, P.; Apostolov, R.; Shirts, M. R.; Smith, J. C.; Kasson, P. M.; van der Spoel, D.; Hess, B.; Lindahl, E. GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit. *Bioinformatics (Oxford, England)* **2013**, *29*, 845–854.
- [73] Jamali, S. H.; Wolff, L.; Becker, T. M.; Bardow, A.; Vlugt, T. J.; Moulton, O. A. Finite-Size Effects of Binary Mutual Diffusion Coefficients from Molecular Dynamics. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2018**, *14*, 2667–2677.
- [74] Neumann, M. Dipole moment fluctuation formulas in computer simulations of polar systems. *Molecular Physics* **1983**, *50*, 841–858.
- [75] López-Lemus, J.; Alejandre, J. Thermodynamic and transport properties of simple fluids using lattice sums: bulk phases and liquid-vapour interface. *Molecular Physics* **2002**, *100*, 2983–2992.
- [76] Orea, P.; López-Lemus, J.; Alejandre, J. Oscillatory surface tension due to finite-size effects. *The Journal of Chemical Physics* **2005**, *123*, 114702.

- [77] Pranami, G.; Lamm, M. H. Estimating Error in Diffusion Coefficients Derived from Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2015**, *11*, 4586–4592.
- [78] Kirova, E. M.; Norman, G. E. Viscosity calculations at molecular dynamics simulations. 2015.
- [79] Zhao, L.; Wang, X.; Wang, L.; Sun, H. Prediction of shear viscosities using periodic perturbation method and OPLS force field. *Fluid Phase Equilibria* **2007**, *260*, 212–217, 3rd Fluid Properties Challenge.
- [80] Rowlinson, J. S.; Swinton, F. L. In *Liquids and Liquid Mixtures*, 3rd ed.; Butterworth, Ed.; 1982.
- [81] Kollman, P. Free energy calculations: Applications to chemical and biochemical phenomena. *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 2395–2417, doi: 10.1021/cr00023a004.
- [82] Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford University Press, 2017.
- [83] Geudtner, G.; Calaminici, P.; Carmona-Espíndola, J.; del Campo, J. M.; Domínguez-Soria, V. D.; Moreno, R. F.; Gamboa, G. U.; Goursot, A.; Köster, A. M.; Reveles, J. U.; Mineva, T.; Vásquez-Pérez, J. M.; Vela, A.; Zúñiga-Gutierrez, B.; Salahub, D. R. deMon2k. *WIREs Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 548–555.
- [84] Frisch, M. J. et al. Gaussian09 Revision C.01. 2016; Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [85] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, *72*, 650–654.
- [86] Bultinck, P.; Alsenoy, C. V.; Ayers, P. W.; Carbó-Dorca, R. Critical analysis and extension of the Hirshfeld atoms in molecules. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, *126*, 144111.
- [87] Becke, A. D. A multicenter numerical integration scheme for polyatomic molecules. *The Journal of Chemical Physics* **1988**, *88*, 2547–2553.
- [88] Löwdin, P. On the Non-Orthogonality Problem Connected with the Use of Atomic Wave Functions in the Theory of Molecules and Crystals. *The Journal of Chemical Physics* **1950**, *18*, 365–375.
- [89] Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1657.
- [90] Mark, P.; Nilsson, L. Structure and Dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E Water Models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105*, 9954–9960, doi: 10.1021/jp003020w.

- [91] Woof, L. A. Insights into solute-solute-solvent interactions from transport property measurements with particular reference to methanol-water mixtures and their constituents. *Pure and Applied Chemistry* **1985**, *57*, 1083–1090.
- [92] Korson, L.; Drost-Hansen, W.; Millero, F. J. Viscosity of water at various temperatures. *The Journal of Physical Chemistry* **1969**, *73*, 34–39, doi: 10.1021/j100721a006.
- [93] Gregory, A. P.; Clarke, R. N. Traceable measurements of the static permittivity of dielectric reference liquids over the temperature range 5–50 °C. *Measurement Science and Technology* **2005**, *16*, 1506–1516.
- [94] Gonzalez-Salgado, D.; Vega, C. A new intermolecular potential for simulations of methanol: The OPLS/2016 model. *Journal of Chemical Physics* **2016**, *145*.
- [95] Martínez-Jime,.; Saint-Martín, H. A Four-Site Molecular Model for Simulations of Liquid Methanol and Water-Methanol Mixtures: MeOH-4P. *J. Chem. Theory Comput.* **2018**, *14*, 2526.
- [96] Enders, S.; Kahl, H.; Winkelmann, J. Surface Tension of the Ternary System Water + Acetone + Toluene. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2007**, *52*, 1072–1079.
- [97] Guevara-Carrion, G.; Janzen, T.; Muñoz-Muñoz, Y. M.; Vrabec, J. Mutual diffusion of binary liquid mixtures containing methanol, ethanol, acetone, benzene, cyclohexane, toluene, and carbon tetrachloride. *Journal of Chemical Physics* **2016**, *144*.
- [98] D.R., L. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 2009–2010, 90th ed. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 12862, PMID: 19658382.
- [99] Yaws, C. L. Thermophysical Properties of Chemicals and Hydrocarbons. 2014; <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780815515968500018>.
- [100] Tsierkezos, N. G. Cyclic Voltammetric Studies of Ferrocene in Nonaqueous Solvents in the Temperature Range from 248.15 to 298.15 K. *Journal of Solution Chemistry* **2007**, *36*, 289–302.
- [101] Kudchadker, A. P.; Ambrose, D.; Tsonopoulos, C. Vapor-liquid critical properties of elements and compounds. 7. Oxygen compounds other than alkanols and cycloalkanol. *Journal of Chemical and Engineering Data* **2001**, *46*, 457–479.
- [102] Felsing, W. A.; Durban, S. A. The vapor pressures, densities, and some derived quantities for acetone. *Journal of the American Chemical Society* **1926**, *48*, 2885–2893.
- [103] Liu, K.; Kiran, E. Viscosity, density and excess volume of acetone + Carbon dioxide mixtures at high pressures. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **2007**, *46*, 5453–5462.

- [104] Akerlof, G. DIELECTRIC CONSTANTS OF SOME ORGANIC SOLVENT-WATER MIXTURES AT VARIOUS TEMPERATURES. *Journal of the American Chemical Society* **1932**, *54*, 4125–4139.
- [105] Harada, M.; Tanigaki, M.; Eguchi, W. Concentration dependency of self- and mutual diffusion coefficients in binary liquid mixtures- A configurational relaxation model approach. *Journal of Chemical Engineering of Japan* **1976**, *9*, 85–91.
- [106] French, H. T. Excess enthalpies of (acetone + water) at 278.15, 288.15, 298.15, 308.15, 318.15, and 323.15 K. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **1989**, *21*, 801–809.
- [107] Bøje, L.; Hvidt, A. Densities of aqueous mixtures of non-electrolytes. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **1971**, *3*, 663–673.
- [108] Howard, K. S.; McAllister, R. A. The viscosity of acetone-water solutions up to their normal boiling points. *AIChE Journal* **1958**, *4*, 362–366.
- [109] Mackay, D.; Shiu, W. Y.; Ma, K. C.; Lee, S. C. *Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals*, 2nd ed.; CRC Press, 2006.
- [110] Mikhail, S. Z.; Kimel, W. R. Densities and Viscosities of Methanol-Water Mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1961**, *6*, 533–537.
- [111] Albright, P. S.; Gosting, L. J. Dielectric Constants of the Methanol-Water System from 5 to 55°C. *Journal of the American Chemical Society* **1946**, *68*, 1061–1063.
- [112] Vazquez, G.; Alvarez, E.; Navaza, J. M. Surface Tension of Alcohol Water + Water from 20 to 50 °C. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1995**, *40*, 611–614.
- [113] Derlacki, Z. J.; Easteal, A. J.; Edge, A. V. J.; Woolf, L. A.; Roksandic, Z. Diffusion coefficients of methanol and water and the mutual diffusion coefficient in methanol-water solutions at 278 and 298 K. *The Journal of Physical Chemistry* **1985**, *89*, 5318–5322.
- [114] Lama, R. F.; Lu, B. C.-Y. Excess Thermodynamic Properties of Aqueous Alcohol Solutions. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1965**, *10*, 216–219.
- [115] Arce, A.; Blanco, A.; Soto, A.; Vidal, I. Densities, refractive indices, and excess molar volumes of the ternary systems water + methanol + 1-octanol and water + ethanol + 1-octanol and their binary mixtures at 298.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1993**, *38*, 336–340.
- [116] Garrido, N. M.; Queimada, A. J.; Jorge, M.; Economou, I. G.; Macedo, E. A. Molecular simulation of absolute hydration Gibbs energies of polar compounds. *Fluid Phase Equilibria* **2010**, *296*, 110–115.

- [117] Boulougouris, G. C.; Economou, I. G.; Theodorou, D. N. Engineering a Molecular Model for Water Phase Equilibrium over a Wide Temperature Range. *The Journal of Physical Chemistry B* **1998**, *102*, 1029–1035.
- [118] Jayaram, B.; Sprous, D.; Beveridge, D. L. Solvation Free Energy of Biomacromolecules: Parameters for a Modified Generalized Born Model Consistent with the AMBER Force Field. *The Journal of Physical Chemistry B* **1998**, *102*, 9571–9576, doi: 10.1021/jp982007x.
- [119] Gonçalves, P. F. B.; Stassen, H. Calculation of the free energy of solvation from molecular dynamics simulations. *Pure and Applied Chemistry* **2004**, *76*, 231–240.
- [120] Jorgensen, W. L.; Ulmschneider, J. P.; Tirado-Rives, J. Free Energies of Hydration from a Generalized Born Model and an All-Atom Force Field. *The Journal of Physical Chemistry B* **2004**, *108*, 16264–16270, doi: 10.1021/jp0484579.
- [121] Carmona-Espíndola, J.; Núñez-Rojas, E.; García-Melgarejo, V.; Gázquez, J. L.; Alejandre, J. Constrained dipole moment density functional theory for charge distributions in force fields for the study of molecular fluids. *The Journal of Chemical Physics* **2020**, *152*, 124116.
- [122] Goutev, N.; Ohno, K.; Matsuura, H. Raman spectroscopic study on the conformation of 1, 2-dimethoxyethane in the liquid phase and in aqueous solutions. *The Journal of Physical Chemistry A* **2000**, *104*, 9226–9232.
- [123] Anderson, P. M.; Wilson, M. R. Developing a force field for simulation of poly(ethylene oxide) based upon ab initio calculations of 1,2-dimethoxyethane. *Molecular Physics* **2005**, *103*, 89–97.
- [124] Smith, G. D.; Jaffe, R. L.; Yoon, D. Y. Conformations of 1,2-Dimethoxyethane in the Gas and Liquid Phases from Molecular Dynamics Simulations. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 530–531.
- [125] Gujt, J.; Dominguez, H.; Sokolowski, S.; Pizio, O. Isobaric-isothermal molecular dynamics computer simulations of the properties of water-1,2-dimethoxyethane model mixtures. *Condensed Matter Physics* **2017**, *20*, 1–14.
- [126] Goutev, N.; Ohno, K.; Matsuura, H. Raman spectroscopic study on the conformation of 1, 2-dimethoxyethane in the liquid phase and in aqueous solutions. *The Journal of Physical ...* **2000**, *104*, 9226–9232.
- [127] Fischer, J.; Paschek, D.; Geiger, A.; Sadowski, G. Modeling of aqueous poly (oxyethylene) solutions: 1. Atomistic simulations. *The Journal of Physical Chemistry B* **2008**, *112*, 2388–2398.
- [128] Bedrov, D.; Pekny, M.; Smith, G. D. Quantum-chemistry-based force field for 1,2-dimethoxyethane and poly(ethylene oxide) in aqueous solution. *Journal of Physical Chemistry B* **1998**, *102*, 996–1001.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00184

Matrícula: 2163803069

Desarrollo de campos de fuerza para fluidos polares usando agua explicita.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:00 horas del día 30 del mes de junio del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DR. GUSTAVO ADOLFO CHAPELA CASTAÑARES
- DRA. JACQUELINE QUINTANA HINOJOSA
- DRA. ANA LAURA BENAVIDES OBREGON
- DRA. MINERVA GONZALEZ MELCHOR
- DR. J. REYES ALEJANDRE RAMIREZ

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:

DOCTORA EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: VALERIA GARCIA MELGAREJO

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 a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



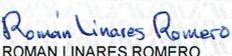
VALERIA GARCIA MELGAREJO
ALUMNA

REVISÓ



MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI



DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE



DR. GUSTAVO ADOLFO CHAPELA CASTAÑARES

VOCAL



DRA. JACQUELINE QUINTANA HINOJOSA

VOCAL



DRA. ANA LAURA BENAVIDES OBREGON

VOCAL



DRA. MINERVA GONZALEZ MELCHOR

SECRETARIO



DR. J. REYES ALEJANDRE RAMIREZ