



DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UN CAMPO DE FUERZAS PARA SISTEMAS QUE SE
AUTOENSAMBLAN CON PUENTES DE HIDRÓGENO.**

Tesis que presenta:

Alexander Pérez de la Luz

Para obtener el grado de:

Doctorado en Ciencias (Química)

Bajo la Dirección del
Dr. José R. Alejandro Ramírez

México, Distrito Federal

Junio de 2018

*Dedicado a
mi familia*

Índice general

Agradecimientos	9
Objetivos	10
Resumen	11
1. Introducción	13
1.1. Fuerzas intermoleculares	13
1.1.1. Fuerzas de van der Waals	14
1.1.2. Fuerzas de Dispersión	15
1.1.3. Fuerzas Polares	16
1.2. Puentes de Hidrógeno	16
1.2.1. Definición de Puente de Hidrógeno	17
1.2.2. Criterio geométricos	19
1.2.3. Criterio Energético	22
1.2.4. Propiedades de sustancias por puentes de hidrógeno	23
2. Antecedentes	25
2.1. Generalidades sobre Amidas	25
2.2. Constante Dieléctrica	27
2.3. Método Sistemático para Desarrollar Potenciales	29
2.3.1. Método de Salas	30
2.3.2. Extensión del método de Salas	31
2.4. Otros trabajos	35
3. Campos de Fuerza y cargas atómicas	40
3.1. Campo de Fuerza	40
3.2. Términos adicionales	42
3.2.1. Intramolecular	42
3.2.2. Intermoleculares	43
3.3. Campos de Fuerza Polarizables	43
3.4. Campos de Fuerza Populares	45
3.4.1. Parametrización de Campos de Fuerza	46
3.4.2. Parámetros de Lennard-Jones	47
3.4.3. Cargas Atómicas	47

3.5. Parametrización vía átomos en moléculas	50
4. Dinámica Molecular	51
4.1. Detalles técnicos	53
4.2. Dinámica Molecular en Varios Ensamblés	58
4.3. Derivación de Propiedades	61
4.3.1. Constante Dieléctrica	61
4.3.2. Tensión Superficial	61
4.3.3. Densidad de líquido	62
4.3.4. Calor de Vaporización	63
4.3.5. Coeficiente de Autodifusión	63
4.3.6. Viscosidad	64
4.3.7. Compresibilidad Isotérmica	64
4.3.8. Coeficiente de Expansión Térmica	64
4.3.9. Función de distribución de pares	65
5. Metodología	67
5.1. Estructura Electrónica	67
5.2. Dinámica Molecular	68
5.2.1. Dinámica en el colectivo NPT	68
5.2.2. Dinámica en el colectivo NVT	70
6. Resultados y Discusión	72
6.1. Formamida	72
6.2. Diez líquidos orgánicos	74
6.2.1. Constante Dieléctrica, Tensión Superficial, Densidad.	75
6.2.2. Calor de Vaporización, Coeficiente de Autodifusión, Viscosidad.	78
6.2.3. Compresibilidad isotérmica y coeficiente de expansión volumétrica	81
6.3. Autoensamblaje molecular por puentes de hidrógeno.	83
6.4. Simulaciones de Mezclas Binarias	86
6.4.1. Densidad de líquido (amida/agua)	86
6.4.2. Constante dieléctrica (amida/agua) y (amida/amida)	88
6.4.3. Propiedades de exceso	89
6.5. Efecto de la temperatura.	91
Conclusiones	97
Bibliografía	97

Índice de figuras

1.1.	Fenómenos donde es importante la interacción del puente de Hidrógeno. A) Estados de agregación, por ejemplo: la del agua. B) Conformación molecular de sistemas biológicos. C) Miscibilidad entre líquidos. D) Auto-ensamblado molecular.	17
1.2.	Puentes de hidrógeno intramoleculares en la molécula de 2-nitrofenol.	19
1.3.	Definición de los parámetros geométricos para el puente de hidrógeno intermolecular.	19
1.4.	A) Definición de la aproximación del átomo de hidrógeno que interactúa con un anillo aromático. B) Se definen los parámetros geométricos, dependiendo de la posición del grupo donador.	20
1.5.	Definición del puente de hidrógeno bifurcado. A) Los parámetros geométricos que describen al puente de hidrógeno bifurcado. B) Definición del puente de hidrógeno donador bifurcado. C) Definición del puente de hidrógeno aceptor bifurcado.	21
2.1.	Geometría molecular del grupo funcional amida.	26
2.2.	En el inciso a) se muestra la comparación de los valores experimentales y calculados para la constante dieléctrica, reportados por Caleman[47] y en el inciso b) Se muestra los valores de la constante dieléctrica en un rango de 0 a 50.	28
2.3.	En el inciso a) se muestra la geometría del modelo TIP4P, y en el inciso b) se muestra los datos para la constante dieléctrica de los modelos TIP4P/2005[56], TIP4Q[57] y TIP4P/ ϵ [58] con respecto a los valores experimentales.	29
2.4.	Snapshots para las simulaciones de formamida pura, usando diferentes criterios de obtención de cargas incluyendo el efecto solvente. A) Mulliken, B) NBO, C) CHELPG y D) Merz-Kollman.	31
2.5.	Descripción de la inmiscibilidad para el sistema binario formamida/hexa-2-ona, usando el campo de fuerza OPLA/AA para formamida, hexanona y el potencial OPLS/AAopt para la formamida, donde, este describe correctamente el valor de la constante dieléctrica experimental.	32
2.6.	Estructura de algunas amidas.	34
2.7.	Resultados de las 3 propiedades objetivo para la n-metilformamida en función de la temperatura, comparados con los datos experimentales. A) constante dieléctrica. B) tensión superficial. C) densidad de líquido.	35

2.8.	Resultados de la constante dieléctrica de soluciones de acetamida en agua a distintas concentraciones. Las simulaciones se realizaron a 298.15, 358.15 K y un bar de presión. La línea negra representa a los valores experimentales, la roja representa a los resultados utilizando el modelo de acetamida-UA y la línea azul a los resultados del campo de fuerza OPLS/AA.	36
2.9.	Perfiles de densidad para la mezcla acetona/agua a una concentración molar de 0.25 de acetona en agua, utilizando los campos de fuerza CGenFF, TraPPE-UA y OPLS/AA. Las líneas azules representan a la acetona y las rojas representan al agua.	37
2.10.	La correlación entre, la constante dieléctrica calculada y la experimental para el campo de fuerza TraPPE UA a 1 bar. Los símbolos son los siguientes: cuadrados para alcoholes, círculos para tioles, diamantes para éteres, triángulos para sulfuros, más para aldehídos, equis para cetonas y estrellas para ésteres. La temperatura a la que se realizaron las simulaciones, es la correspondiente a la cual se reporto el valor experimental.	38
3.1.	<i>Potencial de Lennard-Jones.</i>	41
3.2.	<i>El puente de hidrógeno esta conformado por el aceptor (A), higrógeno (H), donador (D) y el ángulo que lo conforman (θ). Los átomos de color rojo son oxígeno, gris son carbono, azul son Nitrógeno y blancos son higrógenos.</i>	44
4.1.	<i>Condiciones de frontera periódicas: sí una partícula de la celda central de simulación sale, otra entrará por el lado opuesto manteniendo el número partículas constante.</i>	54
4.2.	<i>La partícula i interacciona con las partículas dentro del radio R_c independientemente de si están en la celda central o en celdas vecinas. Las partículas imagen son las imagenes más próximas a i.</i>	56
4.3.	<i>Lista de vecinos cercanos a la partícula i. R_c es el radio de corte para la interacción con las partículas restantes y R_l es el radio de la lista de vecinos cercanos.</i>	57
4.4.	<i>Función de distribución radial</i>	66
5.1.	<i>Celda cúbica para una simulación en el coletivo (NPT).</i>	69
5.2.	<i>Celda alargada para una simulación en el coletivo (NVT).</i>	71
6.1.	Estructura de los 10 líquidos orgánicos estudiados.	74
6.2.	Resultados de los datos de simulación de varios campos de fuerza, comparados con datos experimentales para 10 líquidos orgánicos. A) Constante Dieléctrica.[45, 169] B) Tensión Superficial[44, 45, 170, 171]. C) Densidad de líquido[44, 172, 173, 174].	75
6.3.	Resultados de los datos de simulación de varios campos de fuerza, comparados con datos experimentales para 10 líquidos orgánicos. A) Calor de Vaporización[44, 45, 182]. B) Coeficiente de Auto-difusión[183]-[191]. C) Viscosidad[192]-[197].	79

6.4.	Resultados de los datos de simulación de varios campos de fuerza, comparados con datos experimentales. A) Compresibilidad Isotérmica[47]. B) Coeficiente de Expansión Volumétrica[44].	82
6.5.	Funciones de distribución de pares $g(r)$ para las moléculas de acetamida, formamida y n-metilformamida en fase líquida, entre un átomo de oxígeno del grupo carbonilo, con un átomo de hidrógeno enlazados al átomo de nitrógeno ($C=O \cdots H-N$). 83	
6.6.	Cadenas de amidas a 1 bar: A) Acetamida a 364.15 K. B) Formamida a 298.15 K y C). N-metilformamida a 298.15 K. Los siguientes colores se usan para distinguir cada átomo: blanco para hidrógeno, rojo para oxígeno, azul para nitrógeno y gris para carbono. El potencial electrostático es una guía para seguir la red de enlaces de hidrógeno.	85
6.7.	Densidad de líquido en solución acuosa en función de la concentración de amida a una temperatura de 298.15 K y 1 bar de presión. A) acetamida. B) formamida. C) n-ethylformamida. Los datos experimentales fueron tomados de las las referencias[204, 205]	87
6.8.	Mezclas binarias de Constante Dieléctrica a distintas concentraciones, a 1 bar de presión. A) acetamida/agua a 298.15 K. B) formamida/agua a 298.15 K. C) n-metilformamida/agua a 293.15 K. D) formamida/n-metilformamida a 303.15 K. Los datos experimentales son tomados de las referencias[170],[206]-[208]	88
6.9.	Resultados de mezclas binarias para diferentes campos de fuerza. A) La entalpía de la mezcla FM/NMF a 308 K y 1 bar de presión. Los datos experimentales se tomaron de A. M. Zaichikov[211]. B) El volumen de exceso para la mezcla agua/NMF a 318 K y un bar de presión. Los datos experimentales se tomaron de J. Zielkiewicz[212].	90
6.10.	Evaluación de las propiedades objetivo usando los campos de fuerza OPLS/AA, GAFF, CGenFF, incluyendo al nuevo modelo NEWFFP a distintas temperaturas y 1 bar de presión para la acetamida. A) Constante dieléctrica. B) Tensión superficial. C) Densidad del líquido.	92
6.11.	Evaluación de las propiedades objetivo usando los campos de fuerza OPLS/AA, GAFF, CGenFF, incluyendo al nuevo modelo NEWFFP a distintas temperaturas y 1 bar de presión para la formamida. A) Constante dieléctrica. B) Tensión superficial. C) Densidad del líquido.	93
6.12.	Evaluación de las propiedades objetivo a distintas temperaturas y 1 bar de presión para la n-metilformamida. A) Constante dieléctrica. B) Tensión superficial. C) Densidad del líquido.	95

Índice de tablas

1.1.	clasificación los puentes de hidrógeno en: muy fuertes, fuertes o débiles.	22
1.2.	Propiedades termodinámicas y métodos espectroscópicos que pueden usarse para la detección y estudio de los puentes de hidrógeno propuestos por Pimentel y McClellan[15].	23
2.1.	Constante dieléctrica, tensión superficial y densidad experimentales de amidas líquidas, entre paréntesis se indica la temperatura en fase líquida[44, 45].	27
2.2.	Comparación de datos de simulación usando varios campos de fuerza para la formamida, con respecto a valores experimentales de varias propiedades termodinámicas a 298.15 K y 1 bar de presión.	33
3.1.	Cargas atómicas de semi-metales en cristales sólidos, determinadas experimentalmente[129].	48
6.1.	Comparación de datos de simulación de varios campos de fuerza para la formamida, con respecto a valores experimentales de varias propiedades termodinámicas a 298.15 K y 1 bar de presión.	73
6.2.	Error relativo promedio se define como: $\sum_{n=1}^{10} X_{exp} - X_{MD} * 100/X_{exp}$, entre los valores calculados por simulación y los experimentales de los 10 líquidos orgánicos. Los valores con colores verde y rojo son para los resultados que mejor y peor correlacionan con los valores experimentales.	77

Agradecimientos

Dios, gracias por todo lo que me has dado.

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

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

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

A CONACyT por el apoyo económico para realizar este posgrado.

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

Objetivos

Encontrar una metodología basada en cálculos de estructura electrónica y dinámica molecular que permita obtener parámetros de interacción para ser usados en la simulación de líquidos polares, que estos tengan un amplio rango de valores constante dieléctrica en fase líquida.

Proponer un campo de fuerza basados en 3 propiedades objetivo: la constante dieléctrica, tensión superficial y la densidad líquido en componente puro, además evaluar propiedades que no se incluyen en proceso de parametrización.

Analizar la transferibilidad del campo de fuerzas para reproducir propiedades fisicoquímicas a condiciones distintas a las que fueron parametrizadas, como: la temperatura, la composición en mezclas con agua u otro solvente orgánico.

Encontrar una relación de la constante dieléctrica de líquidos que tienen altos valores experimentales, con la formación de cadenas moleculares que se autoensamblan por medio de puentes de hidrógeno.

Resumen

Se sabe empíricamente que el agua y el aceite no se mezclan, puesto que se muestra una separación de dos fases líquidas de distinta densidad. La miscibilidad de una sustancia en otra, depende de la afinidad química que exista entre ambas sustancias. La miscibilidad no debe confundirse con la solubilidad: que es la máxima cantidad de soluto que se disuelve en una cantidad dada de solvente[1]. Nos han enseñado que si dos sustancias cumplen ciertos criterios empíricos estas son miscibles: la misma polaridad, viscosidad, densidad, etc. Entender los factores moleculares que expliquen este tipo de fenómeno, es de gran relevancia para entender y resolver problemas que se presenten en cualquier ramo de la ciencia y tecnología.

En esta tesis se estudiaron los factores moleculares (dispersión, electrostática y puentes de hidrógeno) que influyen en la miscibilidad entre líquidos y sus efectos en solución. El estudio se llevo a cabo por medio de dinámica molecular. Los campos de fuerza se pueden separar en contribuciones de van der Waals y de Coulomb por medio de potenciales. En este trabajo se propuso una metodología que usa calculos de estructura electrónica y dinámica molecular, para relacionar parámetros del potencial de interacción con propiedades termodinámicas macroscópicas. Las contribuciones electrostáticas las podemos relacionar con una propiedad que se mide experimentalmente, como es la constante dieléctrica del líquido, para las contribuciones de van der Waals, las podemos relacionar a propiedades como la densidad del líquido y la tensión superficial aplicando el método de Salas et al.[2].

La metodología propuesta fue aplicada a 10 líquidos polares, se estudiaron solventes que tienen valores de constante dieléctrica de 13 como la piridina, hasta líquidos que tienen valores de 180 como es la n-metilformamida. El grupo funcional al que se le puso una especial atención, fue al de las amidas. Algunas amidas poseen valores experimentales altos de constante dieléctrica como: la acetamida, la formamida, y la n-metilformamida, además, que el grupo amida se encuentra en la proteínas mediante el enlace peptídico. Los resultados que se muestran en esta tesis, comprueban que es posible ajustar potenciales a propiedades objetivo en componente puro, además de predecir propiedades como el calor de vaporización que originalmente los campos de fuerza como: OPLS/AA, GAFF, CGenFF usan como propiedad objetivo en su proceso de parametrización. Ajustar los potenciales a la constante dieléctrica experimental, nos permitió entender que la estructura del líquido influye en esta propiedad, puesto que los puentes de hidrógeno favorecen las intracciones ($C=O \cdots H-N$). También nos permitió comprender que una buena descripción de la parte electrostática permite la miscibilidad en los sistemas de amida/agua y amida/amida.

Capítulo 1

Introducción

Los líquidos y sólidos difieren de los gases fundamentalmente en que, en los dos primeros sus moléculas se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares. En una solución, las fuerzas entre las moléculas del disolvente compiten con las del soluto o entre dos líquidos. La solubilidad se favorece cuando las atracciones entre las moléculas de los dos componentes son similares[3]. Si las atracciones son lo suficientemente diferentes, las moléculas de cada especie se mantienen juntas, con exclusión de las moléculas de la otra especie y se observa que las moléculas de un componente no se mezclan con las del otro. Un ejemplo de inmiscibilidad cotidiano es el del aceite con el agua, los cuales no se mezclan porque las fuerzas intermoleculares entre las moléculas del agua, son más fuertes que las existentes entre las moléculas de agua y aceite.

1.1. Fuerzas intermoleculares

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

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

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

Las fuerzas intermoleculares, fuerzas de atracción entre moléculas a veces también reciben el nombre de enlaces intermoleculares, aunque son considerablemente más débiles que los enlaces iónicos, covalentes y metálicos[5]. Estas fuerzas son las que determinan las propiedades físicas de las sustancias como el estado de agregación, el punto de fusión y de ebullición, la solubilidad, la tensión superficial, la densidad, etcétera.

La energía de vaporización de un líquido, es una propiedad termodinámica que indica una medida adecuada de la intensidad de las fuerzas intermoleculares, ya que es la energía requerida para sacar las moléculas del líquido y llevarlas a la fase gas[6]. En las siguientes secciones se introducirán brevemente a los distintos tipos de fuerzas intermoleculares. Antes de introducirnos a las fuerzas intermoleculares, definamos el momento dipolar molecular, ($\vec{\mu}$).

Momento dipolar molecular

En cada molécula hay fuerzas electrostáticas entre sus átomos. Una sola molécula debido a su estructura, puede tener varios dipolos a la vez, estos pueden ser fuertes o débiles, de los cuales algunos se cancelan y otros se refuerzan mutuamente. La suma resultante de todos los dipolos es lo que se conoce como el momento dipolar molecular, ($\vec{\mu}$). El momento dipolar es una cantidad vectorial, es por ello que el momento dipolar es la suma vectorial de todos los momentos dipolares de la molécula. Las moléculas que tienen momentos dipolares permanentes se dice que son polares, mientras que las moléculas en las que todos los dipolos se anulan (momento dipolar cero) son no polares. El momento dipolar clásico se define como:

$$\vec{\mu} = \sum_i^{n_i} q_i \vec{r}_i \quad (1.1)$$

donde n es el número de átomos i que componen a la molécula, q es la carga atómica parcial del átomo i y \vec{r} es la posición de cada átomo i , que constituyen a la molécula. La intensidad de las fuerzas de atracción entre moléculas polares (dipolo-dipolo) esta determinada por el momento dipolar de cada una de ellas, actuando de manera proporcional, es decir, mientras más polar sea la molécula, mayor será la intensidad de las fuerzas de atracción intermoleculares de tipo dipolo-dipolo presentes en las sustancias, por lo tanto, tienen un gran influencia en propiedades como: la densidad del líquido, la energía de cohesión, los parámetros de solubilidad, etcétera [7].

1.1.1. Fuerzas de van der Waals

En ocasiones se usa como un sinónimo para la totalidad de las fuerzas intermoleculares. Estas fuerzas adhesivas entre las moléculas se llaman de van der Waals, en honor a Johannes van der Waals, quién fue el primero en describirlas en 1873[1]. Son las responsables de la no idealidad de los gases, ejercen mayor influencia en la fases condensadas como los líquidos y sólidos. Las fuerzas de van der Waals incluyen atracciones entre átomos, moléculas, superficies, etcétera.

En fisicoquímica, las fuerzas de van der Waals o interacciones de van der Waals, son las fuerzas atractivas o repulsivas entre moléculas, son distintas a las fuerzas intramoleculares, aquellas que mantienen unidos a los átomos de una molécula, como el enlace covalente[7]. Las fuerzas de van der Waals incluyen los siguientes tipos de interacciones:

- La fuerza dipolo-dipolo o fuerzas de Keesom, son del tipo atractivas entre moléculas polares, es decir, entre moléculas que poseen momento dipolar permanente y su origen es electrostático. Se dice que a mayor momento dipolar, es mayor esta fuerza.
- La fuerza entre un dipolo permanente y un dipolo inducido (fuerzas de Debye), ocurre cuando una molécula polar o ión se aproxima a una molécula no polar.
- La fuerza entre dos dipolos inducidos instantáneamente (fuerzas de dispersión de London), ocurre cuando dos moléculas no polares interactúan y crean dipolos instantáneos.

1.1.2. Fuerzas de Dispersión

Las fuerzas de dispersión de London, son un tipo de fuerza intermolecular denominadas así por el físico alemán Fritz London, quien las investigó en 1930 [1]. Surgen entre moléculas no polares, en las que pueden aparecer dipolos instantáneos. Son más intensas cuanto más grande es la molécula, ya que los dipolos se pueden producir con más facilidad[8].

Los líquidos no polares como los hidrocarburos alifáticos, tienen atracciones intermoleculares débiles, pero no tienen momento dipolar permanente. Sus interacciones pueden ser descritas por la mecánica cuántica, y son una función del movimiento aleatorio de la nube electrónica que rodea cada molécula. De un instante a otro, los cambios aleatorios en la distribución de la nube electrónica causan fluctuaciones polares que aparecen en la superficie molecular. Aunque no se forma una configuración polar permanente, numerosos dipolos temporales se crean constantemente y desaparecen[8].

Cuando dos moléculas están en proximidad, tienden a inducir polaridades una en la otra. Esto permite que los electrones de una molécula sean atraídos temporalmente a los núcleos de la otra y viceversa, lo que resulta en un juego de atracciones entre las moléculas. Estas atracciones inducidas se denominan fuerzas de dispersión de London, o fuerzas dipolo inducido[8].

El grado de polaridad que estos dipolos temporales confieren a una molécula, está relacionado con el área de su superficie: cuanto mayor es la molécula, mayor es el número de dipolos temporales y mayores atracciones intermoleculares. Las moléculas con cadenas lineales tienen más área de superficie, por lo tanto mayores fuerzas de dispersión que las moléculas de cadena ramificada con el mismo peso molecular[8]. Las fuerzas intermoleculares entre las moléculas de hidrocarburos alifáticos, son totalmente debidas a las fuerzas de dispersión y por lo tanto dependen del tamaño de la molécula[8].

1.1.3. Fuerzas Polares

Las fuerzas de dispersión están presentes en algún grado en todas las moléculas, pero las moléculas pueden ser más polares que otras. Algunos elementos atómicos atraen a los electrones con más fuerza que otros, por medio de su electronegatividad, cuando los electrones son compartidos desigualmente entre los átomos individuales, se crean dipolos permanentes. Si la molécula es simétrica, estos dipolos pueden cancelarse. Si la densidad de electrónica está desequilibrada de forma permanente, con algunos átomos que albergan una parte mayor de la distribución de carga, la propia molécula será polar. La polaridad de una molécula está relacionada con su composición atómica, geometría y su tamaño, por ejemplo, el agua y el alcohol son fuertemente polares, el tolueno es sólo ligeramente polar y los hidrocarburos alifáticos tales como el hexano, se considera no polar[9].

Las moléculas polares tienden a organizarse por medio de fuerzas de atracción intermolecular dipolo-dipolo, llamadas interacciones Keesom. Son atracciones simétricas que dependen de las mismas características en cada molécula. Debido a que las interacciones Keesom están relacionados con arreglos moleculares, que son dependientes de la temperatura, las altas temperaturas causan un mayor movimiento molecular y por lo tanto una disminución en las interacciones Keesom[9].

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

1.2. Puentes de Hidrógeno

El enlace o puente de hidrógeno es la más importante de todas las interacciones intermoleculares direccionales, debido a que, esta interacción es la responsable del estado de agregación de la materia (ver Figura 1.1-A) a ciertas condiciones de temperatura, presión y composición química. Los puentes de hidrógeno son los responsables de la función de una gran cantidad de sistemas químicos, que van desde sistemas inorgánicos hasta biológicos (ver Figura 1.1-C). Las ramas de la ciencia involucradas son muy diversas y uno puede incluir mineralogía, ciencia de los materiales, química orgánica e inorgánica, química supramolecular, bioquímica, medicina y farmacia[12]. Por lo que es de suma importancia la comprensión de su naturaleza tanto experimental, como de manera teórica.

El enlace o puente de hidrógeno fue reconocido como primera vez por Latimer y Rodebush en 1920[1]. Los autores se basaron en el formalismo de Lewis, donde describen lo siguiente: *Un par de electrones libres en una molécula de agua, podría ejercer una fuerza suficiente sobre un hidrógeno sostenido por un par de electrones de otra molécula de agua para unir a las dos moléculas*[13]. Tal explicación equivale a decir: el núcleo de hidrógeno es mantenido entre dos octetos que constituyen una interacción débil. La estructura y muchas propiedades termodinámicas para el agua, el disolvente biológico universal, están determinadas por este tipo de interacción[14].

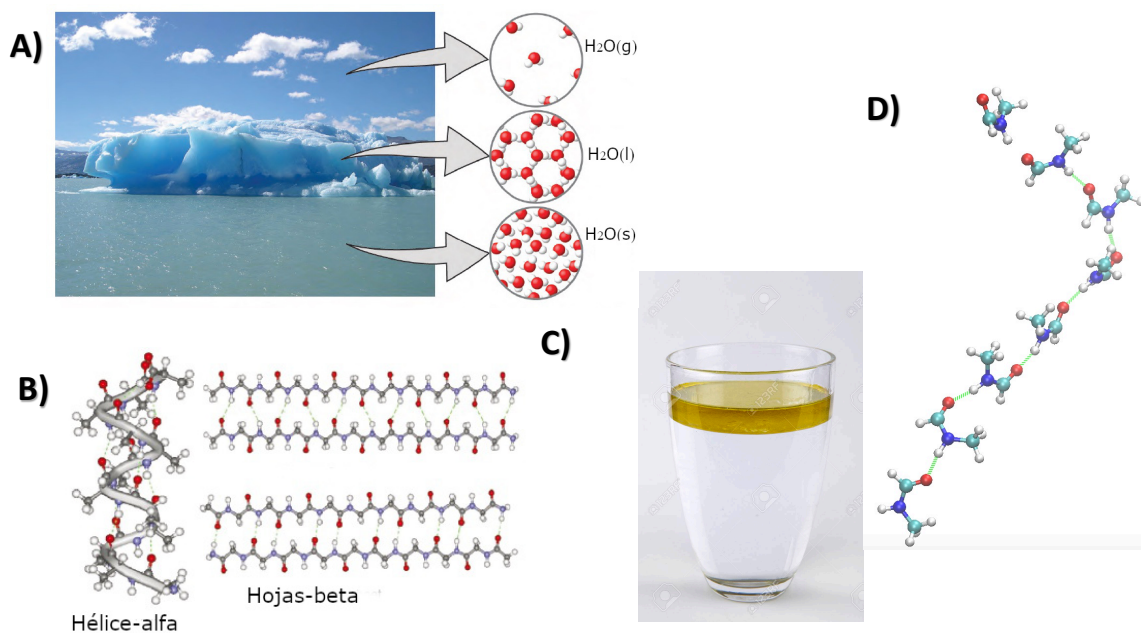


Figura 1.1: Fenómenos donde es importante la interacción del puente de Hidrógeno. A) Estados de agregación, por ejemplo: la del agua. B) Conformación molecular de sistemas biológicos. C) Miscibilidad entre líquidos. D) Auto-ensamblado molecular.

1.2.1. Definición de Puente de Hidrógeno

Después de que Latimer y Rodebush describieran el puente de hidrógeno mediante el formalismo de Lewis. En 1960 Pimentel y McClellan[15] proponen que un enlace o puente de hidrógeno existe cuando:

- Se tenga evidencia experimental de puentes de hidrógeno mediante alguna propiedad química.
- Se tenga evidencia de que un átomo de hidrógeno este unido estéricamente a otro átomo electronegativo.

Es importante recalcar que la definición de Pimentel y McClellan, no hace suposiciones sobre la naturaleza de los átomos que son aceptores y donadores en el puente de hidrógeno. Por otra parte, la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) tienen la siguiente definición: El puente de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno que pertenece a una molécula o fragmento D-H, en el que D, es un átomo más electronegativo que el hidrógeno y un átomo electronegativo o grupo de átomos A-X de la misma especie u otra[16].

El puente de hidrógeno es un tipo de enlace muy particular, aunque en algunos aspectos resulta similar a las interacciones de tipo dipolo-dipolo, ya que tienen características similares. Esta interacción se establece específicamente entre dos átomos muy electronegativos, generalmente O, F o N y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a uno de los dos átomos electronegativos. En un puente de hidrógeno tenemos que distinguir entre el átomo que dona el hidrógeno DONADOR (aquel al que está unido covalentemente al hidrógeno) y el átomo ACEPTOR que puede ser un O, F o N, el cual va a interactuar con el hidrógeno del donador, como se muestra en la Figuras 1.1-D y 1.3 para las moléculas de n-metilformamida y formamida, respectivamente.

Este tipo de polaridad es tan fuerte en comparación con otras interacciones de van der Waals, el puente de hidrógeno juega un papel especial en el comportamiento de la solubilidad o miscibilidad (ver Figura 1.1-C), punto de ebullición, etcétera. [17], [18]. Así como en comportamiento de los sistemas biológicos como las proteínas[19]. En 1953 la estructura de ADN propuesta por Watson y Crick, esta formada por puentes de hidrógeno, estos están presentes entre los pares de bases[20].

Puentes de Hidrógeno Intra e Intermoleculares

Otro tipo de puente de hidrógeno es el intramolecular, este tipo de interacción ocurre entre átomos de la misma molécula (ver Figura 1.2). Esta interacción primero fue llamada *quelación* (este término es usado en la interacción de metales), porque el cierre de un anillo se lleva a cabo por medio del puente de hidrógeno. Un ejemplo de la importancia de los puentes de hidrógeno intramoleculares, lo podemos ver desde el punto de vista genético, puesto que gracias a este tipo de interacciones se da la estabilidad en la molécula del ácido desoxirribonucleico, el cual es responsable de la transferencia de información genética. Los puentes de hidrógeno se presentan entre los monómeros de los disacáridos y oligosacáridos en los nucleótidos, las interacciones del tipo (N-H \cdots O=C) son los responsables de las estructuras helicoidales y de hojas de las proteínas[21]. Los puentes de hidrógeno intramoleculares son los responsables de que las proteínas generen sus estructuras secundarias o terciarias[15].

Para el puente de hidrógeno intermolecular involucra la asociación de dos o más moléculas de la misma especie o entre distintas especies. Aunque este tipo de interacciones no están limitadas a generar ciertas estructuras cíclicas como: dímeros, trimeros, etcétera. Los alcoholes, amidas, aminas, polipéptidos o proteínas, pueden generar otro tipo de estructuras como: anillos, cadenas y redes tridimensionales en fase líquida. Las mismas estructuras se pueden tener en sólido, además de estructuras de tipo espiral[15].

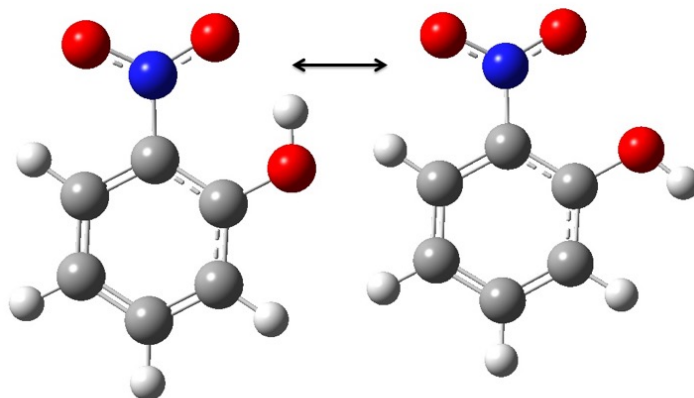


Figura 1.2: Puentes de hidrógeno intramoleculares en la molécula de 2-nitrofenol.

1.2.2. Criterio geométricos

Parte de la dificultad de estudiar las interacciones de puente de hidrógeno intermolecular, radica en la aplicación de criterios adecuados para su identificación. Los conceptos modernos del puente de hidrógeno conducen a implicaciones tanto geométricas, como energéticas. A continuación se describirá el carácter geométrico que involucra la formación de un puente de hidrógeno, tomando como ejemplo la interacción entre dos moléculas (formamida y n-metilformamida), como se muestra en la Figura 1.3.

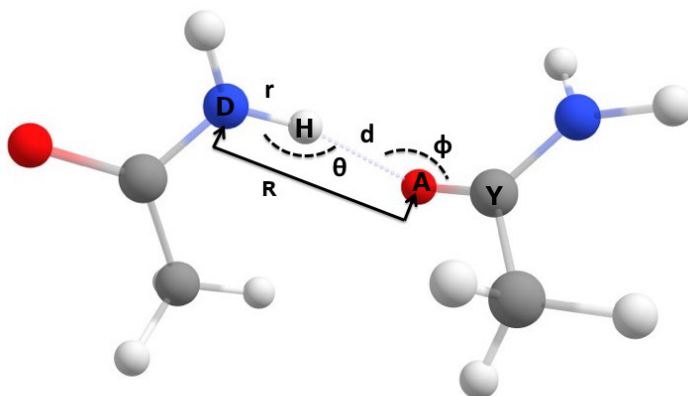


Figura 1.3: Definición de los parámetros geométricos para el puente de hidrógeno intermolecular.

Como hemos mencionado, el puente de hidrógeno esta constituido por un donador (D–H) y un aceptor (A–Y), como se muestra en la Figura 1.3. La interacción del puente de hidrógeno se puede describir en términos de los siguientes parámetros geométricos: \mathbf{d} es la distancia entre el átomo de hidrógeno y el aceptor (A–Y), \mathbf{R} es la distancia entre los átomos electronegativos del donador (D–H) y el aceptor (A–Y), θ es el ángulo que forman los átomos (D–H \cdots A) y \mathbf{r} es la distancia de enlace entre los átomos D–H. Los parámetros \mathbf{R} y θ pueden ser obtenidos de manera experimental por medio de la técnica espectroscópica de rayos-X[22], mientras \mathbf{r} y \mathbf{d} son estimados de manera experimental ó teóricamente[23]. Anteriormente, sólo se enfocaban en la distancia \mathbf{R} para estimar el puente de hidrógeno, hoy en día, es común utilizar más de un parámetro geométrico para estimar el puente de hidrógeno[15, 19]. Si el puente de hidrógeno se extiende hacia el lado del aceptor (H \cdots A–Y), un ángulo ϕ se forma, la interacción (H \cdots A–Y) también puede ser definida, como se muestra en la Figura 1.3.

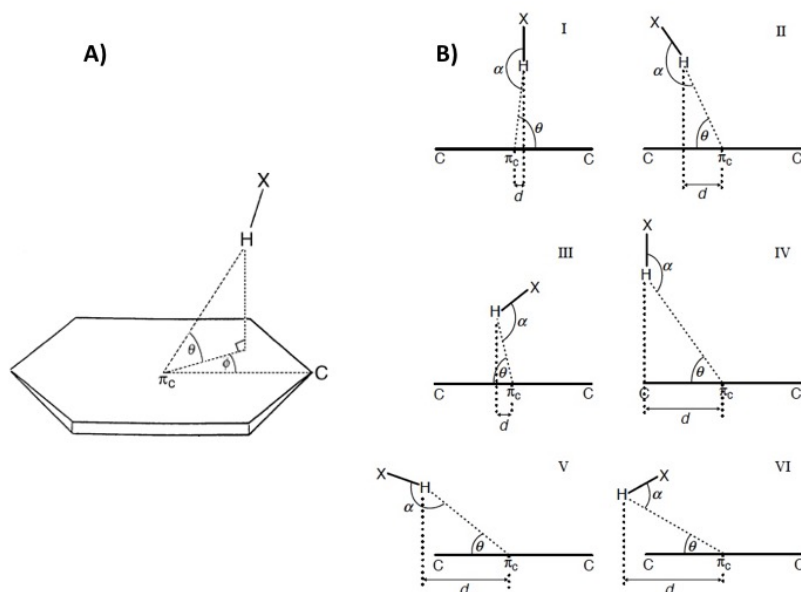


Figura 1.4: A) Definición de la aproximación del átomo de hidrógeno que interactúa con un anillo aromático. B) Se definen los parámetros geométricos, dependiendo de la posición del grupo donador.

Desiraju describe que hay sistemas que necesitan una mayor descripción para la formación del puente de hidrógeno, por lo que, el número de parámetros dependerá particularmente de la naturaleza del sistema[12, 19, 24]. En 1997, Malone et al.[25] describen un conjunto de parámetros geométricos para el puente de hidrógeno en sistemas cuando el aceptor sea el grupo fenilo (Ph), como se muestra en la Figura 1.4-A. Para generar los parámetros de un puente de hidrógeno (Ph \cdots D–H) Malone et al., describieron esta interacción por medio de cálculos de estructura electrónica y los resultados obtenidos fueron comparados con valores experimentales. Malone et al. encontraron 6 tipos de interacciones para formar el puente de hidrógeno (ver Figura.1.4-B), esto sucede cuando se utilizan distintos grupos donadores con diferente hibridación, tales como:

sp^3 (O–H, N–H), $N-H^+$, sp (C–H), sp^2 (C–H, S–H). Los autores concluyen que se debe tener cuidado en la evaluación de los parámetros geométricos para el análisis del puente de hidrógeno, ya que estos pueden cambiar dependiendo del sistema que se pretenda estudiar.

En algunos casos, las interacciones de puente de hidrógeno son de amplio rango en distancias, ya que un grupo donador (D–H) puede estar enlazado a la vez con más de un grupo aceptor (A–Y); por consiguiente, sí hay dos grupos aceptores A_1 y A_2 que forman puentes de hidrógeno llamado bifurcado (tres centros) y este sistema tiende a la planaridad[19, 26], además, pueden existir puentes de hidrógeno trifurcado (cuatro centros). Un sistema de dos centros tiende a la linealidad, es decir, el ángulo θ es cercano a los 180 grados. Los puentes de hidrógeno bifurcados están caracterizados por las distancias r , d_1 y d_2 y los ángulos θ_1 , θ_2 y θ_3 , como se muestra en la Figura 1.5. En el puente de hidrógeno bifurcado, pueden clasificarse de dos maneras: En el puente de hidrógeno donador bifurcado y el puente de hidrógeno aceptor bifurcado, como se muestra en la figura 1.5-B y C.

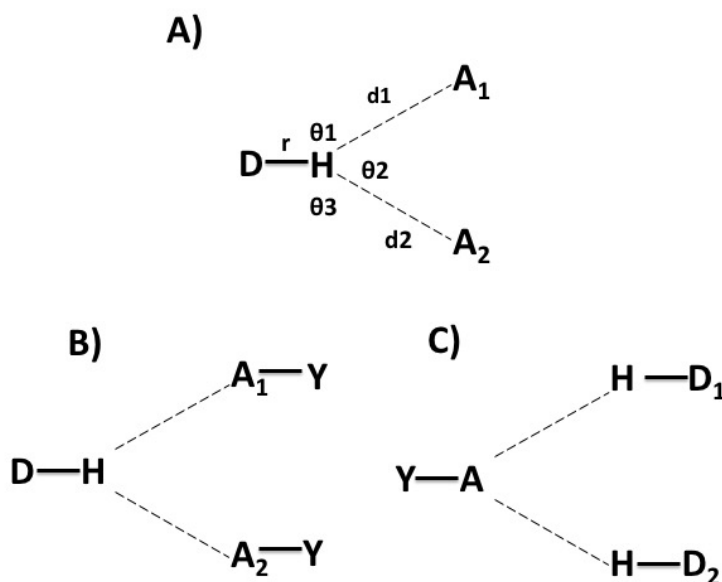


Figura 1.5: Definición del puente de hidrógeno bifurcado. A) Los parámetros geométricos que describen al puente de hidrógeno bifurcado. B) Definición del puente de hidrógeno donador bifurcado. C) Definición del puente de hidrógeno aceptor bifurcado.

Finalmente es muy importante tener en cuenta cuando uno se refiere al puente de hidrógeno, se refiere a la interacción entre los átomos que lo forman. Los enlaces D–H dominan energéticamente por encima de los puentes de hidrógeno ($D-H \cdots A-Y$) por una diferencia abrumadora[19]. No obstante, D–H y $H \cdots A$ no son independientes una de la otra, ya que los puentes de hidrógeno

no son interacciones entre pares de átomos, más bien, entre dos grupos de átomos que forman a cada especie. La distancia de D–H no es constante y está afectada por H···A, de modo que la distancia de H···A depende considerablemente de la naturaleza de los átomos que constituyan al D–H, A–Y; del mismo modo, el enlace A–Y experimenta el efecto de la influencia del grupo donador. Esto mismo le sucede a los puentes de hidrógeno bifurcado y trifurcado[24], por lo que es importante saber el efecto energético del puente de hidrógeno, esto se describirá brevemente en la siguiente sección.

1.2.3. Criterio Energético

Es difícil nombrar a una interacción de puente de hidrógeno como débil o fuerte, sólo por su carácter geométrico, por lo que se puede añadir el criterio energético. Se puede encontrar que un puente de hidrógeno fuerte energéticamente, es débil en términos geométricos[24]. Se han propuesto varias clasificaciones para separar el puente de hidrógeno por medio de propiedades que incluyen: el criterio geométrico y el energético.

La clasificación más usada actualmente, es la propuesta por Desiraju y Steiner[27] en 1999, en ella describen un conjunto de propiedades de los puentes de hidrógeno que permiten separarlos en interacciones: muy fuertes, fuertes y débiles (ver Tabla 1.1). Antes de la clasificación propuesta por Desiraju y Steiner, hubo otras clasificaciones, por ejemplo la propuesta por Jeffrey y Saenger. Los autores propusieron separar los puentes de hidrógeno en interacciones fuertes y débiles[28], posteriormente, Jeffrey en 1997 propuso separarlas en interacciones fuertes, moderadas y débiles[29].

Tabla 1.1: clasificación los puentes de hidrógeno en: muy fuertes, fuertes o débiles.

	Muy Fuertes	Fuertes	Débiles
Energía (kcal/mol)	15 - 20	4 - 15	< 4
Ejemplos	[F···H···F] ⁻ [N···H···N] ⁺ P–OH···O=P	O–H···O=C N–H···O=C O–H···O–H	C–H···O O–H···C ₆ H ₆ (π) Os–H···O
Desplazamiento Relativo IR	> 25 %	5 - 25 %	< 5 %
Longitudes de Enlace	H···A ≈ D–H	H···A > D–H	H···A >>D–H
Alargamiento(D–H)(Å)	0.5 - 0.2	0.01 - 0.05	≤ 0.01
R(D···A)(Å)	2.2 - 2.5	2.5 - 3.2	3.0 - 4.0
d(H···A)(Å)	1.2 - 1.5	1.5 - 2.2	2.0 - 3.0
θ(D–H···A)(grados)	175 - 180	130 - 180	90 - 180
Efecto en el cristal electrostática	Fuerte Significativa	Distintivo Dominante	Variable Moderada

La Tabla 1.1 proporciona la suficiente información para describir los puentes de hidrógeno y separarlos por medio de tres categorías: muy fuerte, fuerte y débil. Desiraju y Steiner se refieren a la categoría media como **fuerte**, ya que los puentes de hidrógeno que aparecen en esta clasificación, aparecen en sistemas supramoleculares. Por lo que, estas interacciones son capaces de controlar al sistema y a la estructura supramolecular de manera efectiva[30]. La información que proporciona la Tabla 1.1 es factible utilizarla en sistemas que se encuentren en estado sólido, no obstante, en fase líquida los puentes de hidrógeno son más difíciles de analizar. Para solucionar este problema, actualmente se hace uso de propiedades físicas y técnicas espectroscópicas para estudiar los puentes de hidrógeno[15]. En la siguiente sección se mencionan algunas propiedades físicas que utilizamos para estudiar los puentes de hidrógeno para componente puro, como en solución.

1.2.4. Propiedades de sustancias por puentes de hidrógeno

La formación de puentes de hidrógeno en componente puro o en solución, modifican muchas propiedades físicas y químicas[15]. Las propiedades fisicoquímicas pueden cambiar lo suficiente como para requerir un tratamiento especial, puesto que la Tabla 1.1 no predice el efecto de los puentes de hidrógeno en propiedades como: la densidad de líquido, la constante dieléctrica, etcétera. Los cambios fisicoquímicos que provocan los puentes de hidrógeno no pueden ser visibles, ya que estos pueden alterar el comportamiento del sistema, así como la estructura electrónica de los grupos funcionales.

Tabla 1.2: Propiedades termodinámicas y métodos espectroscópicos que pueden usarse para la detección y estudio de los puentes de hidrógeno propuestos por Pimentel y McClellan[15].

Propiedades	
Absorción Acústica	Constante Dieléctrica
Absorción	Densidad de Líquido
Absorción de Luz	Espectro Infrarrojo
Absorción Dieléctrica	Espectro Ultravioleta
Banda Espectral	Espectro Raman
Crioscopía	Fluorescencia
Calorimetría	Momento Dipolar
Calor de Solución	Presión de Vapor
Calor específico	Presión de líquido
Calor de Vaporización	Punto de Ebullición
Capacidad Calorífica.	Punto de Fusión
Conductividad Eléctrica	Resonancia Magnética Nuclear

Pimentel y McClellan[15] explican que los cambios de propiedades físicas y químicas a causa del puente de hidrógeno, pueden ser medidas experimentalmente. Las propiedades importantes o más comúnmente observadas y usadas son: los cambios de frecuencia de las bandas IR y Raman, puntos de fusión y ebullición, diferencias de solubilidad como resultado de las interacciones

del puente de hidrógeno entre solvente y soluto, desviaciones de las leyes de gases y soluciones ideales, propiedades dieléctricas y conductividades eléctricas, cambios de resonancia magnética de protones, la densidad de líquido y vapor, el volumen molar, la viscosidad, los espectros electrónicos, etcétera. En la Tabla 2.1, Pimentel y McClellan reportan propiedades fisicoquímicas y algunas técnicas espectroscópicas para el estudio y detección de puentes de hidrógeno.

Las propiedades fisicoquímicas marcadas en rojo de la Tabla 2.1, son propiedades fisicoquímicas que se utilizan en esta tesis para estudiar los puentes de hidrógeno en la fase líquida. El momento dipolar ($\vec{\mu}$), constante dieléctrica (ϵ) y la densidad de líquido (ρ) permiten estudiar este tipo de interacciones en fase líquida. La constante dieléctrica será utilizada para estudiar la estructura de diez líquidos polares y encontrar su relación con esta.

El valor de la constante dieléctrica de algunas amidas es alto, la formamida ($\epsilon = 109$) y la n-metilformamida ($\epsilon = 182$) es un claro ejemplo. El autoensamblaje por puente de hidrógeno puede ser el responsable de los altos valores de constante dieléctrica de algunas amidas, debido que ciertos puente de hidrógeno se deben favorecer. El autoensamblaje molecular, es un proceso espontáneo mediante el cual las moléculas pueden materializarse en estructuras cíclicas, cadenas, agregados o redes moleculares[31]. El autoensamblaje puede llevarse a cabo mediante algún tipo de interacción, como la electrostática, propiedades de la superficie y otros agentes mediadores[31]. Por lo regular este tipo de fenómenos se observan en sistemas supramoleculares, pudiendo abarcar desde sistemas biológicos donde intervienen un número elevado de moléculas que se organizan espontáneamente formando estructuras más grandes como monocapas, bicapas, micelas, complejos enzimáticos y lipoproteínas[32, 33]. En la siguiente sección se mostrarán los antecedentes.

Capítulo 2

Antecedentes

En el capítulo anterior se habló del puente de hidrógeno y de su importancia en los sistemas fisicoquímicos. La comprensión de este fenómeno molecular puede ayudar a entender mejor propiedades macroscópicas como la constante dieléctrica (ϵ)^a[34], que tiene valores altos para muchos líquidos orgánicos, en particular para las amidas. Conforme se tenga un mayor entendimiento de los factores moleculares que influyen en el valor de la constante dieléctrica, se podrá tener una mayor comprensión sobre las fuerzas intermoleculares que intervienen en este tipo de sistemas. A continuación se describen generalidades sobre las amidas y algunos solventes orgánicos que se estudiaron en este trabajo.

2.1. Generalidades sobre Amidas

Las amidas son derivados de los ácidos carboxílicos que se pueden obtener mediante una hidrólisis ácida o básica^b[36]. Muchos avances en la química se deben a la utilización de derivados de los ácidos carboxílicos, como son las amidas. Por ejemplo, los grupos moleculares de las proteínas están enlazados mediante el enlace peptídico, que están presentes en este tipo de moléculas[36]. Otro ejemplo son los antibióticos del tipo de la penicilina y la cefalosporina, que son amidas con propiedades antimicrobianas[36].

La estructura molecular de las amidas se muestra en la Figura 2.1. Tienen un grupo amino y un grupo carboxilo, que pueden ser sustituidos por diferentes grupos funcionales representados por R, R' y R''. Un ejemplo es la formamida (FM), que es la amida más pequeña y es la única amida primaria que a temperatura ambiente es un líquido. Esta amida tiene una constante dieléctrica de 110. En la formamida los sustituyentes R, R' y R'' son átomos de hidrógeno[37]. Otra amida primaria es la acetamida (ACM): R es CH₃ y los otros dos sustituyentes son H. Es un sólido a 298.15 K. A 364.15 K es líquida y su constante dieléctrica es 67. Cuando R, R''

^aLa constante dieléctrica (ϵ) o permitividad relativa (ϵ_r): Es una medida de como un campo eléctrico afecta y es afectado por un medio, dividida por la constante dieléctrica del vacío o aire.

^bEs una reacción química entre una molécula de agua y una molécula de otra especie y estas a su vez forman una nueva especie química.

son grupos CH_3 y R' es H, la molécula se llama n-metilacetamida (NMA); tiene un valor de constante dieléctrica de 180 a 303.15. Finalmente, cuando R'' es CH_3 y R , R' son H, la molécula se llama n-metilformamida (NMF), y tiene un valor de constante dieléctrica de 182 a 298.15 K. La n-metilformamida y n-metilacetamida son amidas secundarias y tienen constantes dieléctricas mayores a la formamida y la acetamida. Entonces nos podríamos preguntar ¿Por qué estos líquidos tienen una constante dieléctrica tan grande, si al sustituir los hidrógenos por un CH_3 , la molécula pareciera perder la capacidad de enlazarse mediante puentes de hidrógeno? La respuesta posiblemente se encuentre en la estructura del líquido. La formamida ha sido estudiada por varias técnicas espectroscópicas, tales como: resonancia magnética nuclear (RMN)[38], difracción de rayos x[39], Raman[40], difracción de electrones[41], con la finalidad de proponer una posible estructura del líquido y del gas. La estructura mayormente aceptada para la formamida en fase líquida es la propuesta por Nielsen et al.[40] con la ayuda de espectroscopía Raman, el autor propone que el líquido contiene cadenas de monómeros unidos por puentes de hidrógeno. Una hipótesis de nuestro trabajo, es que el autoensamblado molecular por medio de puentes de hidrógeno, se relaciona con el alto valor de la constante dieléctrica^c.

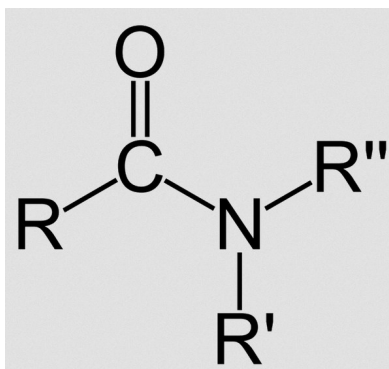


Figura 2.1: Geometría molecular del grupo funcional amida.

Las amidas líquidas y sólidas han sido objeto de estudios tanto experimentales[42] como teóricos[43] debido a que se pueden usar como moléculas modelo en el estudio de formación de enlaces peptídicos que se encuentran en sistemas biológicos, químicos y fármacos[43]. Por lo tanto, una comprensión detallada de propiedades de las amidas, es de considerable importancia en varios campos de la química. Las amidas primarias con grupos aromáticos, sulfónicos o alquilo son generalmente sólidas a temperatura ambiente[37]. Las amidas secundarias, terciarias y la formamida que es una amida primaria, suelen ser en general líquidas a temperatura ambiente y tienen constantes dieléctricas relativamente altas. En la Tabla 2.1 se muestran valores de constante dieléctrica de algunas amidas y otros solventes, así como valores de tensión superficial y densidad a distintas temperaturas.

^cEl autoensamblado o autoensamblaje molecular, es el proceso de asociación espontánea de moléculas por medio de puentes de hidrógeno para conformar estructuras de gran tamaño, llamadas supramoléculas[35].

Tabla 2.1: Constante dieléctrica, tensión superficial y densidad experimentales de amidas líquidas, entre paréntesis se indica la temperatura en fase líquida[44, 45].

Amidas	ϵ	$\gamma(mN/m)$	$\sigma(kg/m^3)$
piridina	13.3(293.15)	36.6(298.15)	978.2(298.15)
acetona	21.0(298.15)	23.0(298.15)	784.3(298.15)
nitrometano	36.6(298.15)	36.6(298.15)	1129.0(298.15)
n,n-dimetilformamida	37.8(298.15)	34.4(298.15)	943.3(298.15)
nitrobenceno	38.4(298.15)	35.5(363.15)	940.5(298.15)
n,n-dimetilacetamida	37.8(298.15)	33.1(298.15)	937.0(298.15)
carbonato de propileno	64.9(298.15)	41.0(298.15)	1199.9(298.15)
acetamida	67.5(364.15)	38.3(364.15)	993.1(364.15)
formamida	110.4(298.15)	57.0(298.15)	1128.1(298.15)
n-metilformamida	181.6(298.15)	38.5(298.15)	999.0(298.15)

La comprensión de los factores moleculares que influyen en el valor la constante dieléctrica, podría ayudarnos al entendimiento de un fenómeno tan cotidiano como es la miscibilidad entre líquidos o la solubilidad. Es el caso de la formamida, es miscible en agua, mientras que en hidrocarburos no lo es[36]. En este trabajo también se estudiarán otros solventes como el carbonato de propileno (PC), utilizado en el desarrollo de baterías de litio[46], y solventes como piridina (PYR), acetona (ACE), nitrometano (NM), nitrobenceno (NB). Por lo cual, es importante tener un estudio teórico por medio de dinámica molecular.

2.2. Constante Dieléctrica

En 2012, Caleman y et al.[47] hicieron una valoración de los campos de fuerza OPLS/AA (Optimized Potentials for Liquid Simulations with All Atoms)[43, 48, 49], GAFF (General AMBER force field)[50, 51, 52] y CGenFF (CHARMM General Force Field)[53] usando dinámica molecular, con el proposito de obtener propiedades termodinámicas de 146 líquidos orgánicos en fase líquida y en el equilibrio líquido-vapor a temperaturas y presiones cercanas al ambiente. Encontraron que los campos de fuerza mencionados no reproducen la tensión superficial (γ)^d y la constante dieléctrica (ϵ) de la mayor parte de los sistemas. Los valores calculados para ambas propiedades son sistemáticamente menores a los valores experimentales, como se muestra en al Figura 2.2, mientras que otras propiedades, como la densidad de líquido, comparan razonablemente bien con los datos experimentales.

Entonces, ¿Por qué estos modelos fallan en reproducir la tensión superficial y la constante dieléctrica? En el caso de la tensión superficial habrá que considerar que los parámetros de interacción fueron obtenidos para simular fluidos en fase líquida, y que las fases en co-existencia en realidad tienen un gradiente de momento dipolar, por lo que, podría esperarse que esta

^dEs la cantidad de energía que se requiere para aumentar la superficie de un líquido, por unidad de área.[1]

propiedad no sea descrita correctamente. En los campos de fuerza mencionados, las moléculas en fase gas o líquida tienen aproximadamente el mismo momento dipolar. Una diferencia entre los campos de fuerza está en las reglas de combinación: GAFF y CGenFF usan las reglas de combinación de Lorentz-Berthelot, mientras que OPLS/AA usa la regla geométrica para las interacciones de corto alcance entre átomos de distinta especie.

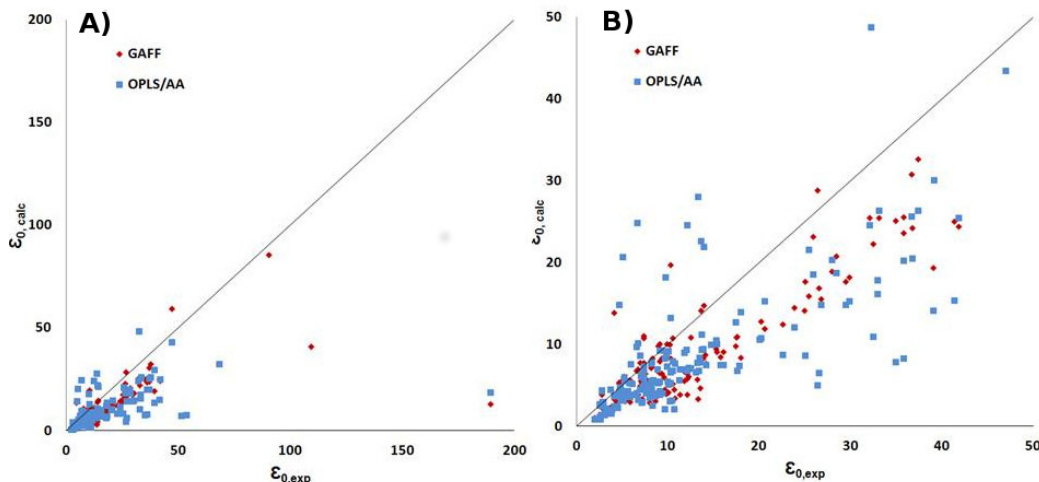


Figura 2.2: En el inciso a) se muestra la comparación de los valores experimentales y calculados para la constante dieléctrica, reportados por Coleman[47] y en el inciso b) Se muestra los valores de la constante dieléctrica en un rango de 0 a 50.

En 2013, Zubillaga et al.[54] repitieron los cálculos de tensión superficial para un conjunto de líquidos orgánicos reportados por Coleman et al. Se percataron que Coleman no tomó en cuenta las interacciones de largo alcance. Los nuevos resultados obtenidos por Zubillaga se correlacionan mejor con los datos experimentales, sin embargo, la constante dieléctrica sigue siendo menor a la experimental. Para el caso de la formamida, el valor obtenido usando el campo de fuerza OPLS/AA en simulación fue de 50, mientras que el valor experimental es de 110. Es sabido que, en dinámica molecular, el cálculo de la constante dieléctrica depende de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema[55] y que en un fluido homogéneo, es en promedio cero (ver Capítulo IV). El momento dipolar molecular clásico se define en términos de la geometría y de las cargas parciales en una molécula.

La principal hipótesis en este trabajo es que, si la constante dieléctrica calculada es distinta a la experimental, ésto se debe a una deficiencia en las cargas, en la geometría o a ambas. Por ejemplo, existen modelos de agua que no reproducen el valor de la constante dieléctrica experimental. En 2005, fue publicado uno de los mejores modelos que existen en este momento, es el TIP4P/2005^e (Transferible Intermolecular Potential with 4 Points [56]), que predice una constante dieléctrica

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

de 60, comparada con el valor experimental de 78. En 2011 y 2014, Alejandro y et. al.[57, 58] desarrollaron para el agua, los modelos TIP4Q^f y TIP4P/ ϵ .^g Mostraron que es posible reproducir la constante dieléctrica experimental, como se muestra en la Figura 2.3-b, además, de otras propiedades termodinámicas y de transporte.

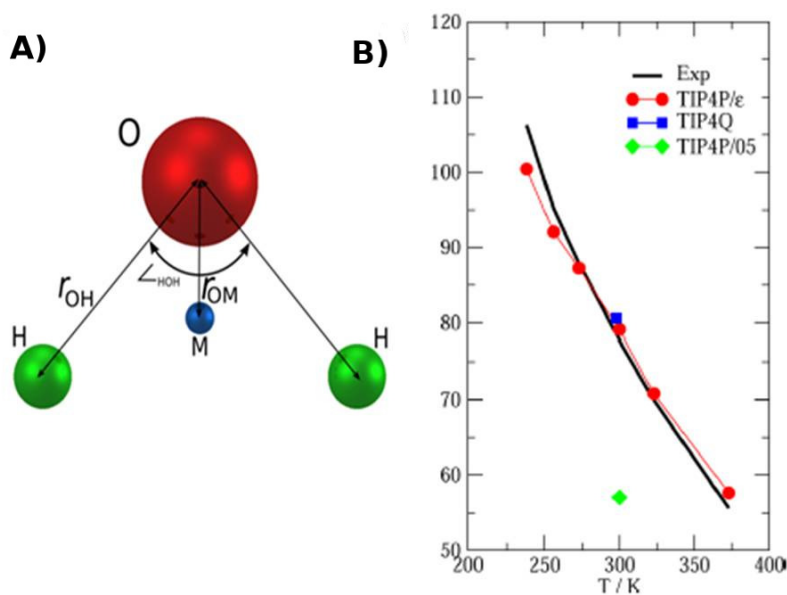


Figura 2.3: En el inciso a) se muestra la geometría del modelo TIP4P, y en el inciso b) se muestra los datos para la constante dieléctrica de los modelos TIP4P/2005[56], TIP4Q[57] y TIP4P/ ϵ [58] con respecto a los valores experimentales.

2.3. Método Sistemático para Desarrollar Potenciales

Tener un método sistemático que permita el desarrollo de campos de fuerza ajustados a propiedades como la constante dieléctrica, sería excelente. Lo cual permitiría tener una mejor descripción de la parte electrostática, dado que, los campos de fuerza no polarizables actuales no reproducen este tipo de propiedades. En 2012, Fennell et al.[59] propusieron un método para obtener parámetros de interacción de líquidos polares^h, los sistemas estudiados fueron clorometano, diclorometano y un modelo de agua, SPC (Simple Point-Charge)[60]. Sin embargo, su metodología no reproduce la constante dieléctrica en función de la temperatura, así como la temperatura de máximo en densidad para el modelo de agua. Por otra parte, en 2015 Salas et al. propusieron un método sistemático, el cual se usa en el presente trabajo y se describe a continuación.

^fPropiedades Objetivo: La constante dieléctrica (ϵ), la máxima densidad del agua líquida.

^gPropiedades Objetivo: La constante dieléctrica (ϵ) y la temperatura de máxima densidad.

^hPropiedades Objetivo: La constante dieléctrica (ϵ), el calor de vaporización (ΔH_{vap}) y la densidad (ρ)

2.3.1. Método de Salas

Como se comentó anteriormente, en 2015 Salas et al.[2] propusieron un procedimiento sistemático que permite relacionar parámetros del potencial de interacción (q (e^-), ϵ_{LJ} y σ_{LJ}) con propiedades termodinámicas tales como: la constante dieléctrica (ϵ), tensión superficial (γ) y la densidad de líquido (ρ). La relevancia de usar esta metodología, radica en que los parámetros de interacción son prácticamente independientes uno del otro. Algunos de los sistemas que estudiaron fueron: metanol, piridina y diclorometano. El procedimiento se describe a continuación:

- El punto de partida fueron los parámetros de interacción originales de distintos campos de fuerza (OPLS/AA, GAFF,CHARMM), en el que, los líquidos orgánicos predigan un valor de constante dieléctrica menor al experimental, como fue el caso de metanol, piridina y diclorometano. Los autores usaron las cargas originales y las escalaron por un factor lineal, el mismo para todos los átomos, hasta reproducir el valor experimental de la constante dieléctrica mediante dinámica molecular. En este paso, los parámetros de Lennard-Jones no se modifican. La densidad de líquido y la tensión superficial, prácticamente no cambian debido a las cargas. Entonces se puede continuar con el siguiente paso.
- El segundo paso del método consiste en escalar linealmente los parámetros originales relacionados con la energía, (ϵ_{LJ}). Usando un mismo factor de escala lineal para todos los átomos, hasta reproducir el valor experimental de la tensión superficial en el equilibrio líquido-vapor, mediante dinámica molecular. Permaneciendo fijas las cargas (q e^-) que reproducen el valor de la constante dieléctrica experimental y los parámetros relacionados al diámetro de los átomos (σ_{LJ}) originales. La constante dieléctrica y la densidad prácticamente no cambian debido a los parámetros relacionados a la energía. Entonces se puede finalizar con el siguiente paso.
- Finalmente, el tercer paso consiste en escalar linealmente los parámetros relacionados con el diámetro de los átomos, (σ_{LJ}). Usando un mismo factor de escala lineal para todos los átomos hasta reproducir el valor experimental de la densidad de líquido mediante dinámica molecular. Permaneciendo fijas las cargas (q e^-) que reproducen el valor de la constante dieléctrica experimental y los parámetros relacionados a la energía (ϵ_{LJ}) que reproducen el valor de la tensión superficial experimental. La constante dieléctrica y la tensión superficial prácticamente no cambian debido a los parámetros relacionados con el diámetro de los átomos. Con lo cual, se concluye con el procedimiento de parametrización.

Una ventaja del método, es que su implementación requiere de pocas simulaciones. Con el método de Salas, se recuperan aquellas propiedades que los campos de fuerza originalmente describían correctamente, un ejemplo es la presión de vapor de la piridina, para el campo de fuerza OPLS/AA. En la siguiente sección se muestra la aplicación de esta metodología a sistemas altamente polares como la formamida.

2.3.2. Extensión del método de Salas

Recordemos que Caleman[47] mostró que el valor de la constante dieléctrica calculada con dinámica molecular era menor al valor experimental para la formamida. Entonces usamos el método de Salas[2] para ajustar los parámetros de interacción de la formamida, pero, nos percatamos que aún escalando las cargas, el valor de la constante dieléctrica seguía siendo menor al valor experimental. El en sistema para formamida, el coeficiente de autodifusión desminuye conforme aumenta el factor lineal aplicado a las cargas, por lo que, generan una estructura ordenada y como consecuencia, el valor de la constante dieléctrica es mucho menor al experimental. Debido al poco éxito con el escalamiento de las cargas originales, nos dimos a la búsqueda de nuevas cargas atómicas.

En 2015, propusimos nuevos parámetros de interacción para la molécula de formamida[61], mismos que se describen en la tesis de maestría. Partimos de nuevas cargas atómicas y usamos los parámetros originales de Lennard-Jones del campo de fuerza OPLS/AA. Se usaron varios esquemas de análisis de población que se encuentran en la literatura, como son: CHELPG[62], Mulliken[63], NBO[64],[65] y Merz-Kollman[66],[67], al igual que el modelo de solvatación continuo SMD[68] propuesto por el grupo Truhlar, para describir el campo eléctrico del líquido en la formamida, de manera implícita. Después de realizar las simulaciones con las cargas obtenidas con los distintos esquemas mencionados anteriormente, las cargas de Mulliken son las que describen a un líquido (ver Figura.2.4-A), mientras que, las cargas de los demás criterios no tienen la descripción de un líquido, más bien, tienen la descripción de una estructura ordenada (ver Figura.2.4-B,C,D).

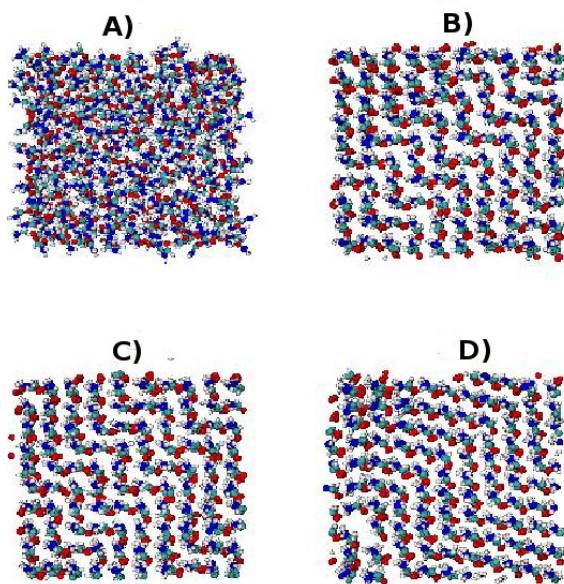


Figura 2.4: Snapshots para las simulaciones de formamida pura, usando diferentes criterios de obtención de cargas incluyendo el efecto solvente. A) Mulliken, B) NBO, C) CHELPG y D) Merz-Kollman.

Usando como punto de partida las cargas de Mulliken y los parámetros de Lennard-Jones originales del campo de fuerza OPLS/AA, se implemento el método de Salas para ajustar los parámetros de interacción. Al finalizar el proceso de parametrización, se evaluaron las propiedades objetivo del nuevo potencial, al que llamaremos OPLS/AAopt (ver Tabla 2.2), estas describen bien con respecto a los valores experimentales. Al igual, se evaluaron las propiedades objetivo con el campo de fuerza OPLS/AA, los valores obtenidos con simulación se muestran en la Tabla 2.2. Con el nuevo potencial OPLS/AAopt, la propiedad que evaluamos además de las propiedades objetivo fue el coeficiente de autodifusión, esta propiedad es subestimada respecto al valor experimental (ver Tabla 2.2).

Finalmente, realizamos un estudio sobre la importancia de la constante dieléctrica en la miscibilidad. Se sabe que la formamida experimentalmente es inmisible en solventes como la hexa-2-ona (ver Figura 2.5) a una temperatura de 298.15 K y un bar de presión[69]. El valor de la constante dieléctrica experimental es 15 para la hexan-2-ona[45] y 109 para la formamida.

Para la descripción de la inmiscibilidad en la mezcla formamida/hexan-2-ona, se utilizaron los campos de fuerza OPLS/AA para formamida, que describe un valor de 50 en la constante dieléctrica y 12 para la hexan-2-ona. También, se hará uso del campo de fuerza OPLS/AAopt, que describe una constante dieléctrica de 110. Al utilizar el campo de fuerza OPLS/AA para formamida y hexan-2-ona en un sistema binario, estos falla en predecir la inmiscibilidad (ver Figura 2.5), puesto que, se observó que el sistema se mezcla, aún, cuando esto no debería pasar. Por otra parte, al utilizar el campo de fuerza OPLS/AAopt para formamida y OPLS/AA para hexan-2-ona, el resultado fue que la mezcla se separa en dos fases líquidas de distinta densidad. Esto concuerda con la parte experimental, como se muestra en la Figura.2.5. Los resultados expuestos en 2015 tienen relevancia, ya que, los potenciales se les puede ajustar la constante dieléctrica como propiedad objetivo, además que, predigan de manera correcta algún fenómeno fisicoquímico que se estudie en mezcla.



Figura 2.5: Descripción de la inmiscibilidad para el sistema binario formamida/hexa-2-ona, usando el campo de fuerza OPLA/AA para formamida, hexanona y el potencial OPLS/AAopt para la formamida, donde, este describe corectamente el valor de la constante dieléctrica experimental.

Posteriormente al trabajo publicado en 2015, nos dimos a la tarea de validar los campos de fuerza: OPLS/AAopt, OPLS/AA, GAFF y CGenFF para la formamida, puesto que, sería excelente tener potenciales que describan la mayor cantidad de propiedades termodinámicas en componente puro, incluyendo a la constante dieléctrica. La validación consiste en predecir un conjunto de propiedades como: constante dieléctrica (ϵ), tensión superficial (γ), densidad de líquido en bulto (ρ), calor de vaporización ($\Delta H_{Vap.}$), coeficiente de autodifusión (D), viscosidad cortante (η) y el coeficiente de compresibilidad térmica (κ_T). Los resultados obtenidos por simulación molecular se muestran en la Tabla 2.2 y son comparados con los valores experimentales. Tanto los valores de simulación, como los experimentales a una temperatura de 298.15 K y 1 bar de presión.

Tabla 2.2: Comparación de datos de simulación usando varios campos de fuerza para la formamida, con respecto a valores experimentales de varias propiedades termodinámicas a 298.15 K y 1 bar de presión.

	Experimental	OPLS/AAopt	OPLS/AA	GAFF	CgenFF
ϵ	110.4[45]	108.0	51.0	40.4	64.2
γ [mN/m]	57.0[44]	57.0	62.9	68.8	74.2
ρ [kg/m^3]	1128.1[45]	1128.0	1121.8	1218.1	1202.2
$\Delta H_{Vap.}$ [kJ/mol]	60.15[45]	77.7	59.4	61.2	65.0
D [cm^2/s] 10^{-5}	0.521[70]	0.179	0.529	0.331	0.339
η [$mPas$]	3.23[71]	4.8	2.26	3.10	2.86
κ [$1/GPa$]	0.40[47]	0.39	0.36	0.30	0.29

En la Tabla 2.2 los valores en color verde son los que mejor correlacionan con los datos experimentales, mientras que, los valores en color rojo son los que peor correlacionan con los datos experimentales. El campo de fuerza OPLS/AAopt describe el mayor número de propiedades, con 4 (constante dieléctrica (ϵ), tensión superficial (γ), densidad de líquido en bulto (ρ) y el coeficiente de compresibilidad térmica (κ_T)). Se observa que las 4 propiedades que describe bien el modelo, presentan errores menores al 2% respecto a los valores experimentales. Sin embargo, el calor de vaporización ($\Delta H_{Vap.}$) tiene un 30% de error, el coeficiente de autodifusión (D), con 60% y la viscosidad (η) el 48%.

El campo de fuerza de GAFF describe bien 2 propiedades (el calor de vaporización ($\Delta H_{Vap.}$ y viscosidad (η)), con errores menores al 4%, respecto al valor experimental, pero, el potencial describe 2 propiedades con el mayor error, la constante dieléctrica (ϵ) con 63% y la densidad de líquido (ρ) con el 8%. El campo de fuerza OPLS/AA describe bien el coeficiente de autodifusión, con un error menor al 2%, respecto al valor experimental. Finalmente, el campo de fuerza CGenFF sólo describe 2 propiedades que tienen el mayor error, la tensión superficial (γ) que tiene un error del 30% y el coeficiente de compresibilidad térmica (κ) con el 28%, respecto a los valores experimentales.

Otras amidas

Debido al éxito de la metodología para mejorar el campo de fuerza OPLS/AA para la molécula de formamida[61], ésta se utilizó para generar nuevos parámetros de interacción para un conjunto de amidas, (ver Figura 2.6). Utilizando el método de Salas[2] y las cargas de Mulliken, los parámetros del campo de fuerza OPLS/AA se ajustaron para la n,n-dimetilformamida (DMF), la n,n-dimetilacetamida (DMA) a 298.15 K. La acetamida (ACM) a 364.15 K, y la n-metilformamida (NMF) a 450.15 K, todas a un bar de presión.

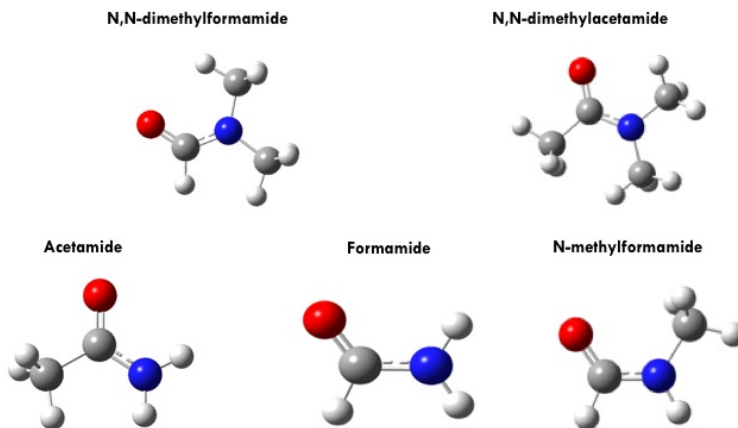


Figura 2.6: Estructura de algunas amidas.

Ya obteniendo los parámetros de interacción para la n-metilformamida que describen las tres propiedades objetivo a 450.15 K, estas propiedades se evaluaron a distintas temperaturas, como se muestra en la Figura 2.7. Para la constante dieléctrica, se calcula a temperaturas menores de 450.15 K (ver Figura 2.7-A). Al calcular la constante dieléctrica a la temperatura de 298.15 K, el valor no convergió, aún, cuando se utilizó un tiempo largo de simulación. Suponemos que el cálculo no convergió, debido a que el coeficiente de autodifusión tiene un error relativo del 90 % respecto al valor experimental, ya que esta propiedad describe la facilidad con la que difunden moléculas en el mismo líquido. Esta propiedad tampoco correlaciona bien para la formamida (ver Tabla 6.1), por lo que, la metodología no es capaz de predecir esta propiedad. Para la tensión superficial y densidad de líquido, los datos de simulación concuerdan con los valores experimentales a altas temperaturas, como se muestran en la Figura 2.7-B y Figura 2.7-C.

Utilizar las cargas de Mulliken en la metodología no es general, puesto que, ajustar los parámetros interacción para la n-metilformamida a altas temperaturas, no garantiza obtener el valor de la constante dieléctrica a bajas temperaturas, además que, no predice de manera correcta propiedades como: el calor de vaporización y el coeficiente de autodifusión. Por esta razón, la metodología se modificó. Las cargas que se utilizaron posteriormente fueron las obtenidas con el criterio de Hirshfeld[72]. El efecto de utilizar las cargas de Hirshfeld se discutirá en la sección de resultados.

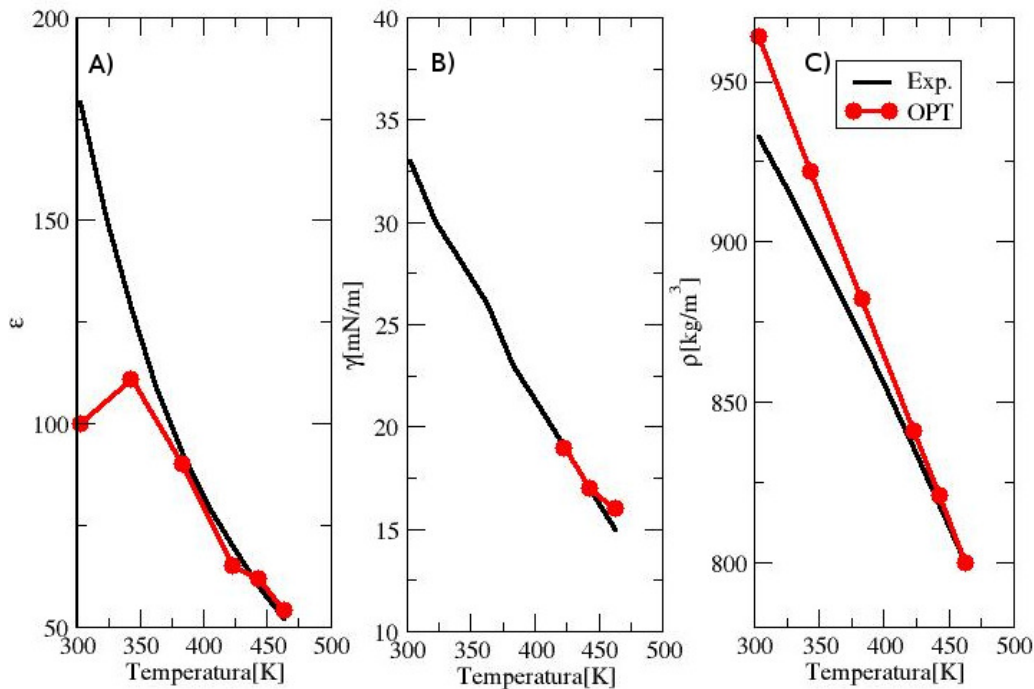


Figura 2.7: Resultados de las 3 propiedades objetivo para la n-metilformamida en función de la temperatura, comparados con los datos experimentales. A) constante dieléctrica. B) tensión superficial. C) densidad de líquido.

2.4. Otros trabajos

La relevancia de ajustar los campos de fuerza para que reproduzcan la constante dieléctrica radica en tener una mejor descripción de la parte electrostática. Esto tendría efecto en predecir fenómenos como la miscibilidad en sistemas multicomponentes. En la sección anterior, vimos un ejemplo de un sistema que es inmisible (formamida/hexan-2-ona). Ahora nos podemos preguntar, ¿Qué pasa si el sistema a estudiar es miscible?

En 2015, Aguilar-Pineda et al.[73] mostraron que partiendo de los parámetros del campo de fuerza OPLS/AAopt para formamida[61], se obtuvieron parámetros de interacción para la molécula de acetamida. Usaron el modelo United Atom (UA)[74, 75] para describir al grupo metilo (CH_3), a este modelo lo llamaremos acetamida-UA.

Los autores usaron el método de Salas[2] para ajustar el átomo unido del grupo metilo CH_3 y al átomo de oxígeno, dejando los parámetros de los átomos restantes fijos. Recordemos que la acetamida es una amida primaria, por lo que este compuesto es sólido a temperatura ambiente. Por lo cual, los parámetros de interacción fueron ajustados a una temperatura de 358.15 K, ya que a esta temperatura la acetamida se encuentra en fase líquida. Además, se estudiaron soluciones de acetamida en agua a distintas concentraciones a una temperatura de 298.15 K

y un bar de presión. En este trabajo usaron los modelos de OPLS/AA, acetamida-UA para la molécula de acetamida y para simular el agua se utilizó el modelo el TIP4P/ ϵ [58]. Los resultados se muestran en la Figura 2.8.

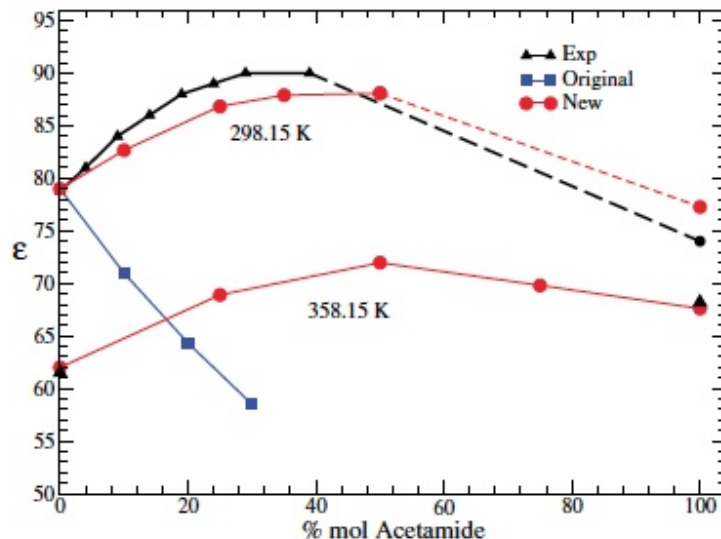


Figura 2.8: Resultados de la constante dieléctrica de soluciones de acetamida en agua a distintas concentraciones. Las simulaciones se realizaron a 298.15, 358.15 K y un bar de presión. La línea negra representa a los valores experimentales, la roja representa a los resultados utilizando el modelo de acetamida-UA y la línea azul a los resultados del campo de fuerza OPLS/AA.

La acetamida es miscible en agua, ya que tiene una solubilidad experimental de 2000 g/L en este solvente[76]. Aguilar-Pineda et al. realizaron simulaciones para el sistema binario acetamida/agua a distintas concentraciones. Las propiedades que estudiaron fueron la constante dieléctrica (ver Figura .2.8) y la densidad de líquido a una temperatura de 298.15 K y un bar de presión. La relevancia del trabajo fue que el potencial acetamida-UA es capaz de reproducir los valores experimentales de la constante dieléctrica en solución acuosa, mientras que, el campo de fuerza OPLS/AA[77] para la acetamida en solución acuosa, no es capaz de describir los valores experimentales. Finalmente realizaron un estudio de estructura en el sistema binario mencionado anteriormente, para llevar a cabo esto, utilizaron el modelo de Sevick[78]. El cual consiste en aislar cluster de moléculas de una configuración dada, mediante un criterio de distancia entre los átomos a estudiar, la interacción que los autores estudiaron fue el puente de hidrógeno entre el oxígeno de la acetamida y el hidrógeno del agua. Encontraron que hay formación de cadenas entre moléculas de acetamida y agua en el sistema que describe correctamente los valores experimentales. Proponen que este fenómeno podría explicar el aumento de la constante dieléctrica conforme aumenta la concentración de acetamida en agua.

Hay campos de fuerza que no necesariamente usan a la densidad de líquido (ρ) y el calor de vaporización ($\Delta H_{Vap.}$) para ser ajustados, sino que, se parametrizan para que describan correc-

tamente la curva de coexistencia líquido-vapor. De esta manera, se obtienen propiedades como la densidad crítica (ρ_c), la temperatura crítica (T_c) y la presión de vapor ($P_{vap.}$). Es el caso del campo de fuerza TraPPE (Transferable Potentials for Phase Equilibria)[79], este modelo utiliza el método de Monte Carlo (MC) para simular la evolución del sistema mediante un proceso estocástico[80]. El campo de fuerza TraPPE utiliza el ensamble de Gibbs[81] para describir tanto la fase líquida como la del vapor en simulación. Entonces, es suficiente que los campos de fuerza describan correctamente la curva coexistencia líquido-vapor de una propiedad termodinámica como la densidad, para que también prediga correctamente la constante dieléctrica y esta a su vez describa adecuadamente la miscibilidad.

En el trabajo del 2018 de Jesús-González et al.[82], desarrollado en el grupo del Dr. Alejandro, se analizó el efecto de la constante dieléctrica en el sistema binario acetona/agua, un sistema que es completamente miscible experimentalmente a cualquier concentración[36]. Para simular a la acetona, se utilizaron los campos de fuerzas CGenFF y OPLS/AA, junto con dos modelos de TraPPE-UA: los llamaremos TraPPE-UA04[83] y TraPPE-UA05[84]. Para simular al agua se utilizó el modelo TIP4P/ ϵ [58].

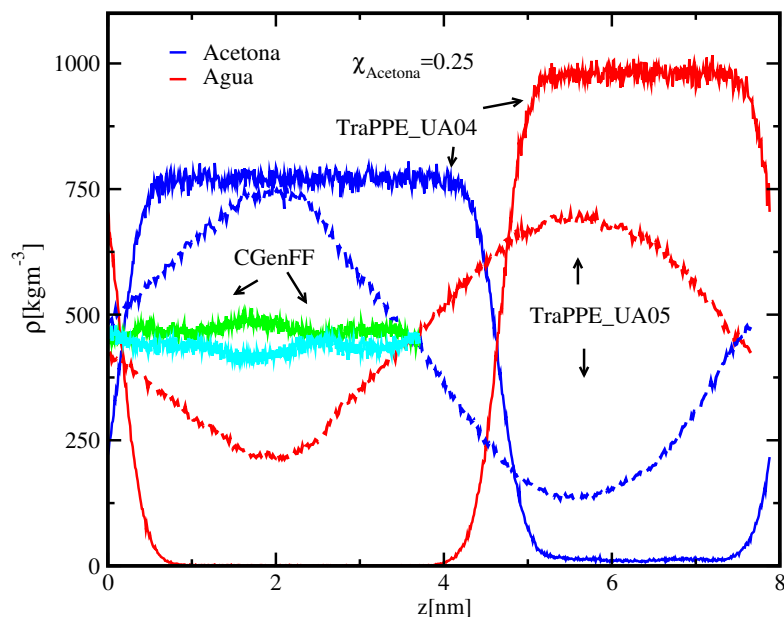


Figura 2.9: Perfiles de densidad para la mezcla acetona/agua a una concentración molar de 0.25 de acetona en agua, utilizando los campos de fuerza CGenFF, TraPPE-UA y OPLS/AA. Las líneas azules representan a la acetona y las rojas representan al agua.

Jesús-González et al. muestran que, el campo de fuerza CgenFF reproduce el valor de la constante dieléctrica experimental de la acetona, y además ofrece una buena descripción de la miscibilidad con agua a varios concentraciones (ver Figura 2.9). Los modelos TraPPE-UA dan excelentes resultados para el componente puro a distintas temperaturas, pero no describen la correcta miscibilidad del sistema acetona/agua. Los resultados obtenidos muestran que, para parametrizar

un campo de fuerza, no es suficiente predecir la curva de coexistencia líquido-vapor, sino que, además es necesario reproducir la constante dieléctrica. Una vez obtenidos los potenciales de líquidos polares que describan correctamente el valor de la constante dieléctrica experimental, estos deben ser probados en disoluciones con solventes que tengan un valor alto de constante dieléctrica, para reproducir la miscibilidad experimental.

Con los resultados obtenidos en el trabajo de Jesús-González, en el grupo del Dr. Alejandro, nos dimos a la tarea de realizar una evaluación con dinámica molecular del campo de fuerza Trappe, en su versión de átomo unido (TraPPE-UA)[79]. Para determinar si el campo de fuerza, es capaz de predecir de manera correcta propiedades termodinámicas que no se incluyeron en el procedimiento de parametrización[85], se evaluaron cuarenta y un líquidos polares, que incluyen los siguientes grupos funcionales: alcoholes, tioles, éteres, sulfuros, aldehídos, cetonas y ésteres. Las propiedades calculadas en el trabajo son: la densidad del líquido (ρ), el calor de vaporización ($\Delta H_{Vap.}$), la constante dieléctrica (ϵ), la tensión superficial (γ), el coeficiente de expansión volumétrica (α) y la compresibilidad isotérmica (κ).

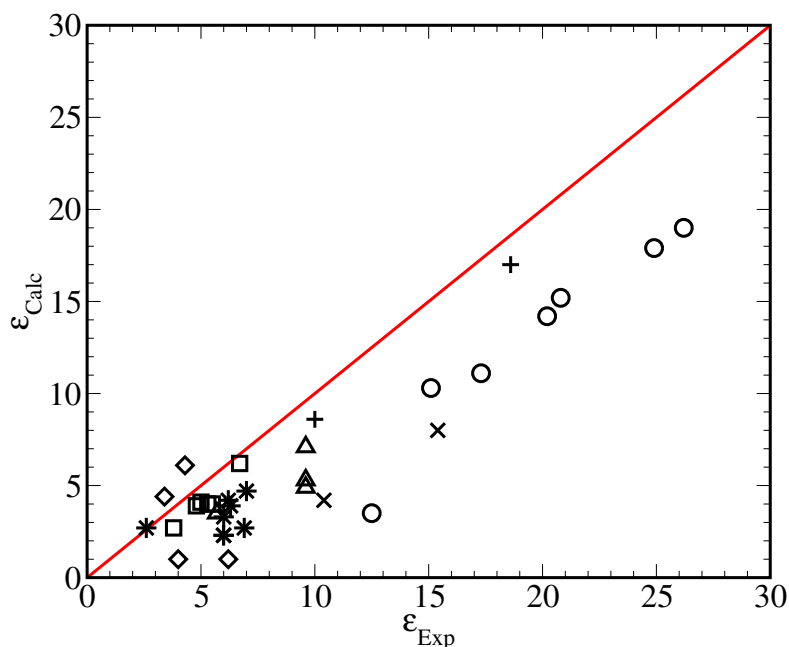


Figura 2.10: La correlación entre, la constante dieléctrica calculada y la experimental para el campo de fuerza TraPPE UA a 1 bar. Los símbolos son los siguientes: cuadrados para alcoholes, círculos para tioles, diamantes para éteres, triángulos para sulfuros, más para aldehídos, equis para cetonas y estrellas para ésteres. La temperatura a la que se realizaron las simulaciones, es la correspondiente a la cual se reporto el valor experimental.

Encontramos un excelente acuerdo para la densidad de líquido, con un error promedio del 1.2% respecto a los valores experimentales. Propiedades como el calor de vaporización y la tensión superficial, que no son propiedades objetivo en el procedimiento de parametrización de TraP-

PE-UA, también se reproducen correctamente con errores promedios menores al 6%. Las constantes dieléctricas calculadas son sistemáticamente menores a los valores experimentales para la mayoría de los líquidos polares simulados (ver Figura. 2.10), esta propiedad tiene un error promedio del 37%.

La misma tendencia fue observada por Caleman et al.[47] para la mayoría de los líquidos polares estudiados, aunque, estos autores utilizan campos de fuerza ajustados a la densidad y el calor de vaporización. La razón de este comportamiento en ambos casos podría estar relacionada con el uso de cargas obtenidas de cálculos de estructura electrónica de moléculas aisladas, puesto que, el campo eléctrico alrededor de una molécula no se tiene en cuenta. Esta es una nueva percepción física que indica que se necesitan mejores distribuciones de carga para simular líquidos polares. La evaluación del coeficiente de expansión volumétrica y de la compresibilidad isotérmica requieren más datos experimentales. Por lo tanto, el campo de fuerza TraPPE-UA se debe usar con cuidado, porque no puede reproducir la miscibilidad experimental de un líquido en otro cuando existe una gran diferencia en los valores de las constantes dieléctricas[61].

En el siguiente capítulo se describirán las distintas formas funcionales de los campos de fuerza más utilizados, así como una breve historia de su desarrollo.

Capítulo 3

Campos de Fuerza y cargas atómicas

En este capítulo definiremos que es un Campo de Fuerza, la forma funcional, cuales son los términos que lo componen, como sus parámetros fueron optimizados y cuales son los más populares.

3.1. Campo de Fuerza

Un campo de fuerza es la expresión matemática que describe la dependencia de la energía de un sistema con las coordenadas de las partículas. Está consiste en una forma analítica de la energía potencial interatómica $U = (r_1, r_2 \dots r_N)$ y del conjunto de parámetros que describen al sistema, el potencial es utilizado para calcular las fuerzas y resolver las ecuaciones de movimiento clásicas en simulaciones de dinámica molecular.[86]

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

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

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

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

$$V = \sum_{\text{enlace}} \frac{1}{2} k_r (r_{ij} - r_0)^2 + \sum_{\text{angulo}} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 + \sum_{n=0}^5 C_n (\text{Cos}(\psi_{ijkl}))^n \quad (3.3)$$

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

El primer sumando de la ecuación 3.3 es para las distancias de enlace con r_0 y k_r , las distancias de enlace de equilibrio y constante del resorte, r_{ij} es la distancia entre átomos i y j en la moléculas. El segundo sumando es para los ángulos de enlace con θ_0 y k_θ el ángulo de enlace de equilibrio y la constante del resorte, θ_{ijk} es el ángulo que forman los átomos i , j y k . El tercero es para los ángulos de torsión con la constante C_n que define la amplitud y ψ_{ijkl} en ángulo diedro entre los átomos i , j , k y l que están enlazados consecutivamente, esta forma funcional es llamada comunmente, el potencial de Ryckaert-Bellemans[87]. el sumando puede cambiar su forma matemática dependiendo del campo de fuerza. Los sumandos de la ecuación 3.4 corresponde a las interacciones intermoleculares con σ_{ij} y ϵ_{ij} , que son los parámetros del potencial de Lenar-Jones como se muestra en la figura 3.1 que están relacionados con el diámetro de los átomos y la atracción entre ellos, respectivamente.

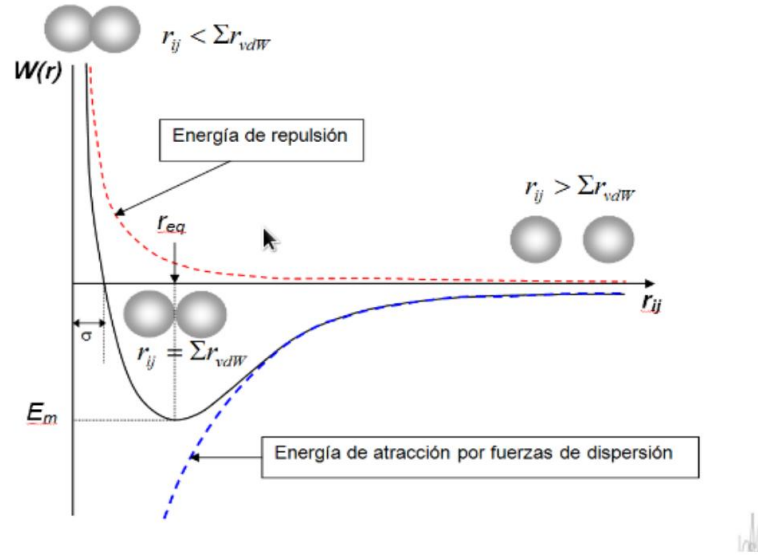


Figura 3.1: *Potencial de Lennard-Jones.*

La interacción electrostática está descrita a partir de la ley de Coulomb que involucra a las cargas q_i de los átomos en la molécula, En la ecuación 3.4 las interacciones intermoleculares de una molécula se escalan por un factor f_{ij} que por lo regular es igual a 1 y para las interacciones intramoleculares 1-4 se toma el factor menor a 1, esto depende de el campo de fuerza, por ejemplo: OPLS[77, 88] usa un factor de 0.5 para Coulomb y Lennard-Jones, mientras GAFF[51, 52] usa un factor de 0.833 para Coulomb, mientras que para Lennard-Jones es de 0.5. Jorgensen y Tirado-Rives mencionan que estas formas funcionales del potencial proporcionan la suficiente información molecular y que esta forma ha adoptado un equilibrio entre la velocidad y la precisión de las simulaciones[89]. Por otra parte, varios Campos de Fuerza adicionan términos a las ecuaciones 3.3 y 3.4 para tener una mejor descripción del sistema, esto lo veremos a continuación.

3.2. Términos adicionales

A continuación veremos algunos terminos que se adicionan al Campo de fuerza, tanto intra, como intermoleculares.

3.2.1. Intramolecular

De la ecuación 3.4 no se describio el término $V_{imp.}$, puesto que este no siempre se usa. El diedro impropio se adiciona al campo de fuerza cuando se tiene que describir a átomos que tienen hibridación sp^2 como son los grupos carbonilo o aromático, ya que, el diedro propio no es suficiente para mantener la planaridad de estos grupos. Las formas funcionales que pueden describir este término en Gromacs son:

$$V_{imp.} = \sum_{imp.} \frac{1}{2} k_{\omega} [1 + \text{Cos}(2\omega_{ijkl} - \pi)] \quad (3.5)$$

$$V_{imp.} = \sum_{imp.} \frac{1}{2} k_{\omega} [\omega_{ijkl} - \omega_0] \quad (3.6)$$

donde k_{ω} , ω_0 es la constante del potencial, el ángulo de equilibrio y ω_{ijkl} es el ángulo que forman los átomos i , j , k y l que no están enlazados consecutivamente. Para finalizar, se pueden adicionar términos para una mejor descripción de la parte intramolecular, por ejemplo: Se puede adicionar el potencial de Urey-Bradley[90] para ajustar al espectro vibracional. Este potencial es representado por un potencial armónico en el ángulo θ_{ijk} y un término de corrección entre las distancias de los átomos i y k , este puede ser descrito con dos términos, este se muestra en la ecuación 3.7. Este potencial es usado por el campo de fuerza CHARMM[91].

$$V = \sum_{angulo} \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 + \sum_{enlace} \frac{1}{2} k_{U-B} (r_{ik} - r_0)^2 \quad (3.7)$$

3.2.2. Intermoleculares

Como vimos anteriormente, hay potenciales que se adicionan para mejorar la descripción de la parte intramolecular, pero que pasa en la parte intermolecular. Primero veremos la adición de un potencial para las descripción del puente de hidrógeno. Usualmente este fenómeno debería ser descrito de forma natural por el potencial de Coulomb y Lennard-Jones, pero al no tener óptimos parámetros, no son suficientes para su descripción[91, 92]. CHARMM[91] adiciona un potencial que tiene la forma funcional:

$$V_{HB} = \left(\frac{A}{r_{AD}^{12}} - \frac{B}{r_{AD}^{10}} \right) (\text{Cos}^2\theta_{AHD}) \quad (3.8)$$

donde, r_{AD} es la distancia entre el donador y el aceptor, θ_{AHD} es el ángulo entre el aceptor, hidrógeno y el donador. Esto se muestra en la Fig.3.2. Y MM3[93] adiciona el siguiente potencial para el puente de hidrógeno:

$$V_{HB} = \varepsilon_{HB} \left(ke^{-12\left(\frac{R_{AH}}{r}\right)} - \text{Cos}\theta_{HDA} \left(\frac{R_{DH}}{R_{DH}^0} \right) 2.5 \left(\frac{r}{R_{AH}} \right)^6 \right) / \varepsilon \quad (3.9)$$

donde ε_{HB} es la energía del puente de hidrógeno, r es la distancia de equilibrio del puente de hidrógeno, R_{AH} es la distancia entre el aceptor y el H , R_{DH} es la longitud del enlace, R_{DH}^0 es la longitud del enlace inicial y ε es la constante dieléctrica. Actualmente estos términos no se usan, puesto que al potencial se le pide que describa de forma natural esta interacción. Por ejemplo, las distancias y ángulos en un cristal, la entalpía de vaporización, etc. A continuación se hará una breve descripción de los efectos polarización implementados en los campos de fuerza.

3.3. Campos de Fuerza Polarizables

Finalmente la adición más importante al potencial de interacción son: los efectos de polarización. Warshel y colaboradores[94] argumenta que los campos eléctricos locales que emergen en fases condensadas inducirán la aparición de dipolos. Esta es una interacción aditiva no por pares, por lo que el uso de cargas efectivas para describir la polarización promedio es solo una solución parcial a este problema. Por ejemplo, las cargas parciales utilizadas en dinámica molecular para describir una molécula en estado gaseoso no serán suficientes para describir una propiedad electrostática en fase líquida, es el caso de la constante dieléctrica. Es el mismo caso para las proteínas, estas deberían tener una distribución distinta para cada una, debido a su distinto

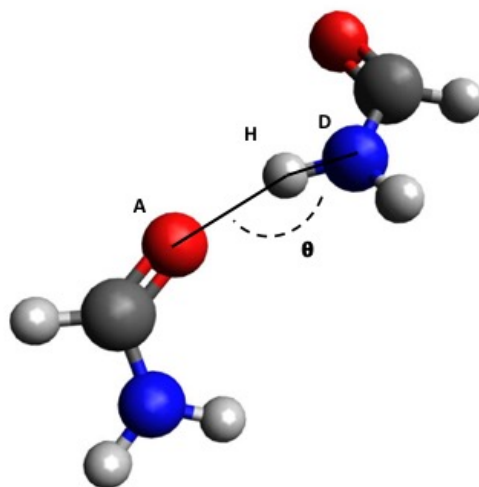


Figura 3.2: El puente de hidrógeno está conformado por el aceptor (*A*), hidrógeno (*H*), donador (*D*) y el ángulo que lo conforman (θ). Los átomos de color rojo son oxígeno, gris son carbono, azul son Nitrógeno y blancos son hidrógenos.

ambiente químico.[94, 95, 96, 97] Además, los campos de fuerza generalmente no son capaces de reproducir propiedades termodinámicas bajo diferentes condiciones a las que fueron ajustados, tales como: Temperatura, Presión, concentración, pH.[96]

En 2015 Baker hace una breve descripción de varios métodos de campos polarizables[97] que a continuación se mencionan:

1.- Cargas fluctuantes: Este método permite que las cargas puntuales fluctúen en los sitios atómicos en respuesta al medio ambiente. Las cargas son tratadas como variables, la idea de tratar las cargas como variables, se basa en el concepto de igualación de electronegatividades:[98]

a) La electronegatividad de un sitio atómico depende del tipo y carga del átomo y se ve perturbado por el potencial electrostático que experimenta de sus vecinos.

b) La carga se transfiere entre sitios atómicos de tal forma que las electronegatividades se igualan.

2.- Modelos de Capa: La polarización electrónica se incorpora al representar el átomo como la suma de un núcleo cargado y una capa cargada conectada por un resorte armónico cuya constante de fuerza es inversamente proporcional a la polaridad atómica. El desplazamiento relativo de ambas cargas depende del campo electrostático creado por el entorno. Este método fue probado

para iones.[99]

3.- Dipolos puntuales inducidos: En cada dipolo inducido μ_i es asociado a cada átomo polarizable:

$$\mu_i = \alpha_i(E_i^q + E_i^{ind}) \quad (3.10)$$

donde, α_i es la polarizabilidad isotrópica del átomo, E_i^q es el campo electrostático creado en el átomo i por las cargas permanentes, E_i^{ind} es el campo creado por los dipolos inducidos del resto de los átomos en el sistema. Para finalizar la autora menciona que incorporar los efectos de polarización en el potencial para describir las interacciones intermoleculares es un importante paso.[86]

3.4. Campos de Fuerza Populares

Si bien los primeros cálculos de la mecánica molecular se remontan a la década de 1940[100], el progreso significativo en el campo tuvo que esperar hasta el final de la década de 1960, cuando las primeras computadoras estuvieron disponibles. Los pioneros en el desarrollo de campos de fuerza para proteínas y moléculas orgánicas fueron: Shneior Lifson (Weizmann Institute, Israel), Harold Scheraga (Cornell University, USA) y Norman Allinger (Wayne State and University of Georgia, USA). Este último es el desarrollador del campo de fuerzas MM, hecho inicialmente para materia condensada.[101] Los primeros logros fueron: La predicción de la estructura de pequeñas moléculas, espectros vibracionales[102] y entalpías de formación[86, 92]. Después de la primera simulación de una proteína[103] (Nacimiento de CHARMM), el primer modelo de Coarse-Grained[104], han sobrevivido y continúan siendo desarrollados y utilizados hoy en día, un ejemplo es campo de fuerzas MM desarrollado por el grupo de Alleinger: MM2[105], MM3[106], MM4[107]. Estos se extienden para poder tratar con muchos tipos diferentes de moléculas orgánicas o con distintos grupos funcionales (alcoholes, éteres, sulfuros, amidas, etc).

Desde entonces, el alcance de la investigación se ha enfocado en tratar sistemas más complejos, lo que lleva al desarrollo de campos de fuerza más generales. El ejemplo son: Dreiding[108] y el Universal Force Field (UFF)[109], que contienen parámetros para todos los átomos de la tabla periódica. Hay campos de fuerza que transfieren sus parámetros de moléculas pequeñas para generar otras de gran tamaño. Los más populares son: CHARMM[110] (**C**hemistry at **H**ARvard **M**acromolecular **M**echanics), GAFF[52] (**G**eneral **A**mber **F**orce **F**ields), AMBER[50] (**A**ssisted **M**odel **B**uilding with **E**nergy **R**efinement), GROMOS[111] (**G**RONingen **M**OLEcular **S**imulation), OPLS[112] (**O**ptimized **P**otentials for **L**iquid **S**imulations), COMPASS[113] (**C**ondensed-phase **O**ptimized **M**olecular **P**otentials for **A**tomistic **S**imulation **S**tudies), NERD[114] y TraPPE[115]

(**T**ransferable **P**otentials for **P**hase **E**quilibria). Todos son bastante generales, pero los primeros 3 a menudo se emplea para biomoléculas, los últimos 4 fueron para simular materia condensada. También se debe tener en cuenta que muchos de estos campos de fuerza están siendo actualizados continuamente y hay diferentes versiones disponibles. En sus sitios web podemos encontrar algunas versiones para: CHARMM22, CHARMM36, CgenFF[116]; GROMOS96, GROMOS45A3, GROMOS53A5, GROMOS53A6[117]; AMBER91, AMBER94, AMBER96, AMBER99, AMBER16[118]. Los Campos de Fuerza que utilizan la expresión de las ecuaciones 3.3 y 3.4 son llamados de clase I, mientras que los que tienen términos cruzados son de la clase II. COMPASS, UFF, MM2, MM3 y MM4 son ejemplo de esta segunda clase.

Durante la década de 1990 aparecieron los primeros campos de fuerzas polarizables generales, Los campos de fuerza PIPF[119] (**P**olarizable **I**ntermolecular **P**otential **F**unction), DRF90[120] (**D**irect **R**eaction **F**ield) y AMOEBA[121] (**A**tomic **M**ultipole **O**ptimized **E**nergetics for **B**iomolecular **S**imulation) son buenos ejemplos de tales desarrollos. Muchos de los campos de fuerza de carga fija también han sacado su versión de campo polarizable, tales son los casos de: CHARMM[122], AMBER[123], OPLS[124], GROMOS[125]. Hay una lista más completa de campos de fuerza polarizables en referencia[96]. A continuación se verá a que propiedades objetivos fueron calibrados los campos de la fuerza mencionados anteriormente y que como obtienen sus parámetros de Lennard-Jones y cargas atómicas.

3.4.1. Parametrización de Campos de Fuerza

Todas las propiedades en las simulaciones dependen en gran medida de la exactitud de los parámetros del potencial que se está usando, es importante saber, que actualmente estos se obtienen de cálculos de estructura electrónica (Cargas atómicas, geometría molecular, etc.), de los cuales, los más usados son los basados en la función de onda y teoría de funcionales de la densidad (DFT), también pueden ser ajustados por medio de datos experimentales. Además, estos dependen del procedimiento para desarrollarlos y el conjunto de datos de entrada (propiedades objetivo) utilizados para optimizar sus parámetros. A mediados de la década de 1980, los campos de fuerza se probaron principalmente en la reproducción de resultados experimentales o cuánticos de geometrías moleculares en fase gaseosa, frecuencias vibracionales para moléculas pequeñas, energía conformacional y enlaces de hidrógeno[89].

Posteriormente, conforme aparecieron mejores computadoras, se pudo realizar la reproducción de densidades experimentales y calores de vaporización para líquidos orgánicos puros. Estas propiedades son importantes, puesto que son representativas del tamaño molecular y las interacciones intermoleculares[89]. Los campos de fuerza que inicialmente ajustaban estas propiedades objetivo son: OPLS, GAFF, CHARMM. Después la elección de la energía libre como una propiedad objetivo aparecieron en versiones posteriores, como es el caso de OPLS[126], además de las 2 propiedades mencionadas anteriormente. Esta propiedad está enfocada en que es importante en procesos biológicos, tal es el caso del autoensamblaje de macromoléculas biológicas, el trans-

porte molecular a través de las membranas y el plegamiento de proteínas[101, 127]. Por otra parte hay campos de fuerza que usan propiedades como: densidad crítica, temperatura crítica, entalpía de vaporización para ajustar sus potenciales, es el caso de TraPPE[115] y NERD[114]. Los parámetros importantes en simulación son de Lennard-Jones y las cargas atómicas, ya que estos describen las interacciones intermoleculares, esto se verá a continuación.

3.4.2. Parámetros de Lennard-Jones

La composición química de pequeñas moléculas orgánicas es a menudo muy similar a las cadenas laterales de aminoácidos o las bases en ácidos nucleicos, por lo que, no hay una razón a priori por la cual un campo de fuerza no pueda describir tanto líquidos orgánicos como biomoléculas con un solo conjunto de parámetros[47]. Está es la filosofía que se sigue en el desarrollo de campos de fuerza (**Transferabilidad**), que consiste en estudiar pequeñas moléculas y transferir sus parámetros para construir otras de gran tamaño. Cabe destacar la importancia de tener un conjunto de parámetros que sean capaces de reproducir la mayor cantidad de propiedades termodinámicas de pequeñas moléculas orgánicas, teniendo en cuenta su ambiente químico, por ejemplo: Los efectos de polarización. Warshel[94] y colaboradores argumentan que el uso de cargas efectivas para describir la polarización promedio es sólo una solución parcial a este problema y que los campos de fuerza polarizables son capaces de describir propiedades electrostáticas, como la constante dieléctrica (ϵ).

Inicialmente los parámetros de Lennard-Jones (LJ) se optimizan por medio de simulaciones de Monte Carlo (MC), para reproducir la densidad del líquido en el bulto (ρ), además del calor de vaporización[112]. Estos a su vez son transferidos para generar moléculas de más tamaño, de lo contrario llevaría a más trabajo.

3.4.3. Cargas Atómicas

A pesar de su uso generalizado en el modelado molecular, las cargas atómicas nos son un observable física y por lo tanto no tiene una definición única que se pueda derivar de la mecánica cuántica. Las cargas atómicas se usan en los campos de fuerza para calcular la energía de interacción electrostática, utilizando la ley de Coulomb. También se usan a menudo para una comprensión cualitativa de la estructura y la reactividad de las moléculas[128]. Heinz y Suter describen dos maneras de determinar cargas atómicas, que son la experimental y teórica[129]. El método experimental basado en la difracción de rayos X (DR-X) y los métodos teóricos pueden ser divididos en *ab initio* y semiempíricos.

Por otra parte, Jensen propone dividir en 3 tipos de clases para calcular cargas de manera teórica[128]. Otros autores como Cramer[130] y Truhlar[131, 132], proponen dividir en 4 clases los métodos para calcular cargas. Estos se mencionan a continuación.

1.- Las cargas de clase I: Son aquellas que no están determinadas por la mecánica cuántica, sino por algún enfoque intuitivo o empirico[88, 133]. Estos criterios pueden basarse en datos experimentales, como dipolos, electronegatividades y difracción de rayos X. Por ejemplo: La difracción de rayos X proporciona información sobre la densidad electrónica en el material, el experimento de Bragg permite construir una imagen tridimensional de la distribución de electrones en un cristal[134, 135, 136]. Entonces se puede mapear la densidad electrónica por átomo y por consiguiente se puede calcular una carga parcial. En la tabla 3.1 se muestran valores de algunos átomos.

Tabla 3.1: Cargas atómicas de semi-metales en cristales sólidos, determinadas experimentalmente[129].

Compuesto	Carga (e)
LiF	0.95
LiI	0.67
NaCl	1.00
KBr	0.80
CaF ₂	2.00
MgO	1.60
Al ₂ O ₃	1.32
AlO(OH)	1.47
AlPO ₄	
Al	1.40
P	1.00
Cu ₆ Si ₆ O ₁₈	
Si	1.17

2.- Las cargas de Clase II: Las cargas se basan en una partición de la densidad electrónica obtenida a partir de un cálculo mecano-cuántico en poblaciones atómicas. Un ejemplo es el método de Hirshfeld[72] y es el criterio que se usó en este trabajo.

En el esquema de partición de Hirshfeld, la densidad electrónica molecular $\rho_{mol}(\vec{r})$ (cálculo cuántico) es particionada en densidades atómicas $\rho^{b.a.}(\vec{r})$ a través de la siguiente manera:

$$\rho^{b.a.}(\vec{r}) = w_i(\vec{r})\rho_{mol}(\vec{r}) \quad (3.11)$$

donde $w_i(\vec{r})$ es una función de peso:

$$w_i(\vec{r}) = \frac{\rho_i^0(\vec{r})}{\sum \rho_i^0(\vec{r})} \quad (3.12)$$

donde $\rho_i^0(\vec{r})$ es la densidad electrónica esférica de un átomo aislado en el vacío que constituyen a la molécula y $\sum \rho_i^0(\vec{r})$ es la suma de las densidades electrónicas esféricas que representa a la densidad de la molécula, también se conoce como $\rho^{pro}(\vec{r})$ (densidad de la promolécula). Hirshfeld define las cargas atómicas como:

$$q_i = Z_i - \int \rho^{b.a.}(\vec{r})d(\vec{r}) \quad (3.13)$$

donde q_i es la carga del átomo i , Z_i es la carga nuclear efectiva y $\int \rho^{b.a.}(\vec{r})d(\vec{r})$ es la densidad atómica integrada sobre todo el espacio. Los resultados aplicando esta metodología se mostrarán en la sección de resultados.

Otro método es Hirshfeld iterativo (Hirshfeld-I)[137, 138], los autores concluyen que las cargas de Hirshfeld-I = 3.09*Hirshfeld, que estas correlacionan bien con el criterio de CHELPG y no hay dependencia en la promolécula[139].

3.- Las cargas de Clase III: Se basan en una partición de un observable físico derivado de la función de onda, como la densidad de electrónica molecular.

4.- Las cargas de Clase IV: Se derivan de un mapeo semiempírico de una carga precursora de tipo II o III para reproducir observables determinados experimentalmente, como los momentos dipolares.

A continuación solo describiremos brevemente son criterios más populares que se encuentran en la literatura.

De las consideraciones anteriores, debe quedar claro que el desarrollo de un campo de fuerza no es una tarea trivial. Aunque es bueno contar con un método sistemático y computacionalmente barato, para poder generar un campo de fuerza que pueda reproducir propiedades termodinámicas objetivo, además que pueda predecir otras propiedades con gran acuerdo con datos experimentales. En este trabajo se propone pasos a seguir para poder desallorar un campo de fuerza no polarizable, como se mencionan a continuación.

1.- Forma matemática: La forma funcional o matemática es importante. Por ejemplo en este trabajo se empleo la forma funcional que se describen en las ecuaciones 3.3 y 3.4 y esta es suficiente para tener una buena descripción del sistema, como lo mencionan Jorgensen y Tirado-Rives[89], puesto que hay un balance entre el costo computacional y la precisión.

2.- Elección de parámetros: Esto es importante, puesto hay que tener parámetros de partida, para este trabajo empezamos con parámetros del campo de fuerza OPLS/AA[88] (Parámetros intramoleculares y Lennard-Jones) y las cargas son obtenidas por medio de cálculos cuánticos, incluyendo efectos polarizables. Posteriormente estos serán optimizados para reproducir los datos experimentales (Constante dieléctrica (ϵ), Tensión superficial (γ) y la densidad del líquido (ρ)) por medio del método de Salas[2].

3.- Validación: Finalmente, es importante validar el campo de fuerza calculando las propiedades no empleadas en el procedimiento de parametrización. Como puede ser: Calores de vaporización ($\Delta H_{vap.}$), Difusión, etc. Además de propiedades que dependen de la composición.

3.5. Parametrización vía átomos en moléculas

Uno de los principales problemas en el desarrollo de potenciales que incluyen todos los átomos, son las cargas parciales[140]. Además de los métodos tradicionales que se usan para obtener sus valores, también es posible usar la partición de la densidad electrónica molecular partiendo de la teoría de átomos en moléculas como lo describen Bader[141] y Hirshfeld[72].

En años recientes se publicaron trabajos enfocados en el desarrollo y mejora de potenciales no polarizables, en los que el efecto del campo eléctrico se añade de manera efectiva. Jorgensen fue uno de los pioneros en usar este ajuste. Inicialmente Jorgensen propuso reescalar las cargas parciales por un factor lineal, aunque estas fueran obtenidas de manera empírica ó por algún método de estructura electrónica (fase gas). Recientemente en el grupo de Jorgensen han publicado trabajos enfocados en el desarrollo de potenciales de interacción. Es el caso de Dodda et al.[142] en 2015 y Cole et al.[143] en 2016, usan esquemas de partición que se basa en la teoría de átomos en moléculas, Dodda usa el esquema CM5 (Charges Model vesion 5)[144] y Cole utiliza el esquema DEEC (Density Derived Electrostatic and Chemical)[145, 146]. Los autores proponen una metodología para mejorar el campo de fuerza OPLS/AA, tomando en cuenta el ambiente específico del sistema (ambiente dieléctrico). Dodda et al. utilizan los esquemas de CM1[147] y CM5 propuestos por el grupo de Truhlar, para calcular las cargas parciales para un conjunto de 22 moléculas. Las cargas calculadas por CM1 y CM5, por sí solas, no fueron suficientes para ajustar su metodología a propiedades como: densidad de líquido y calor de vaporización. Las cargas fueron ajustadas por un factor lineal promedio de 1.20, debido que para CM1 el factor fue de 1.14 y para CM5 de 1.27 para el conjunto de 22 moléculas orgánicas. Sin embargo, obtuvieron errores grandes para las moléculas, n-metilacetamida (NMA) y n,n-dimetilacetamida (DMA) en el calor de vaporización respecto al valor experimental.

Mientras, Cole et al. utilizan el esquema de partición DDEC, para calcular las cargas parciales para un conjunto de 41 moléculas orgánicas, tomando en cuenta el valor de la constante dieléctrica del agua ($\epsilon = 78$) y la del interior de una proteína ($\epsilon \approx 4$)[51], para mostrar el efecto del medio, tanto en líquidos, como en el interior de una proteína. En el trabajo de Cole se muestran los resultados de propiedades de los líquidos puros (densidad de líquido, calor de vaporización y energías libres de hidratación ($\Delta G_{Hyd.}$)), además, las energías libres de hidratación de indol (IN) y benzofurano (BzF) al mutante L99A de la lisozima T4. Las cargas obtenidas no fueron reescaladas, sin embargo, los parámetros de Lennard-Jones, fueron obtenidos de manera teórica, por medio del método de Tkatchenko[148]. Los parámetros fueron ajustados a propiedades como: densidad de líquido y calor de vaporización. Aunque en moléculas como el metanol (MeOH), usan sitios virtuales para ajustar su metodología. En las siguientes secciones evaluaremos los parámetros obtenidos por Cole, para los líquidos acetamida (ACM), acetona (ACE), dimetilacetamida (DMA) y nitrobenzeno (NB). Que en este trabajo se llamará OPLS16. En la siguiente sección analizaremos los resultados utilizando las cargas de Hirshfeld.

Capítulo 4

Dinámica Molecular

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

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

Desde un punto de vista teórico, la naturaleza intrínseca desordenada de los líquidos hace casi imposible el desarrollo de teorías o modelos que describan diferentes fenómenos físico-químicos como pueden ser los diferentes cambios de fase. Una alternativa ampliamente usada en las dos ultimas decadas para estudiar tales sistemas consiste en la realización de simulaciones numéricas donde se reproduzcan los movimientos moleculares. Si bien la Mecánica Cuántica establece sin ambigüedad cual es la evolución de un sistema mediante la ecuación de Schrodinger dependiente del tiempo, en la práctica, sin embargo, el costo computacional necesario para la resolución de esta ecuación crece muy rápidamente con el número de grados de libertad del sistema, de modo que resulta difícil su resolución para moléculas de gran tamaño. Por otro lado tenemos la mecánica clásica con la cual se puede estudiar la evolución de un sistema de cientos de partículas mediante lo que se le suelen denominar simulaciones de Dinámica Molecular DM[149],[150]. De hecho, la DM es la herramienta cotidiana para la simulación de líquidos puros obteniendo

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

- El número de partículas que pueden incluirse en la simulación es finito (típicamente entre cientos y miles de átomos) debido a limitaciones computacionales, mientras que un líquido real evidentemente contiene un número mayor. Por eso, es necesario restringir nuestro estudio a una porción del líquido, una celda, y suponer que el movimiento de las partículas de dicha celda es idéntico al de las adyacentes. Esta aproximación se denomina condiciones periódicas de frontera.
- Clásicamente, la posición de cada uno de los N átomos en un sistema queda especificado por 6 variables, tres coordenadas y tres momentos, de modo que el número de variables a propagar es $6N$. Por lo tanto, es necesario recurrir a algoritmos de propagación que conjuguen eficiencia computacional y precisión, como pueden ser los algoritmos de Verlet de Posiciones, Verlet de Velocidades o nueva generación de algoritmos reversibles explícitos y simples basados en la formulación del operador de Liouville de la mecánica hamiltoniana que son los que se generalmente son usados.
- Las simulaciones han de reproducir magnitudes macroscópicas que corresponden a los procesos que se simulan, habitualmente en condiciones de temperatura y presión constantes. Para simular un sistema a temperatura constante se han desarrollado algoritmos capaces de mantener la energía cinética media de los átomos invariante, como son el escalado de las velocidades o la utilización de los denominados termostatos de Nosé-Hoover[150],[151].

En este contexto las ecuaciones de Newton de las N partículas interactuantes del sistema se resuelven numéricamente[150], lo que permite generar las configuraciones sucesivas del sistema, es decir, las posiciones y velocidades de las partículas en instantes de tiempo sucesivos.

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

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

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

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

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

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

Las etapas principales de una dinámica molecular consisten en:

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

4.1. Detalles técnicos

Condiciones Iniciales

La dinámica molecular requiere de la configuración inicial de las partículas del sistema para luego obtener su evolución con el tiempo. Esta configuración inicial se puede asignar usando datos experimentales, configuraciones elegidas al azar o una combinación de ambos. Es frecuente asignar las posiciones de las partículas a los puntos de un arreglo uniforme, lo que resulta conveniente para evitar traslapes o que las partículas puedan quedar muy próximas entre sí, ocasionando que la energía de interacción entre ellas sea extremadamente alta, hecho que dificulta la integración de las ecuaciones de movimiento[149]. Esta estructura cristalina se rompe cuando el sistema evoluciona hasta llegar a un estado de equilibrio consistente con las condiciones impuestas. También es necesario asignar velocidades iniciales a los átomos, esto se hace seleccionando aleatoriamente para cada partícula sus componentes de velocidad a partir de una distribución de Maxwell-Boltzman a la temperatura deseada.

Condiciones Periodicas

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

sin embargo, debemos tomar en cuenta las limitaciones computacionales, ya que el tiempo de ejecución de los programas se incrementa considerablemente debido a la evaluación de las fuerzas entre las partículas, por lo que se elige tener un número N moderado. Sin embargo, un valor de N pequeño no es representativo de una fase líquida, el sistema pequeño estará dominado por efectos de superficie. La forma tradicional de evitar los efectos de superficie es imponer condiciones de frontera periódicas[152], lo que consiste en replicar el sistema en todas direcciones, generando un sistema compuesto por un número infinito de partículas. Las partículas en las celdas replicadas se moverán exactamente igual que aquellas en la celda original, lo que a su vez permite mantener el número de partículas constante dentro de la celda central de simulación, debido a que si una partícula sale, su imagen entrará por el lado opuesto, figura 4.1.

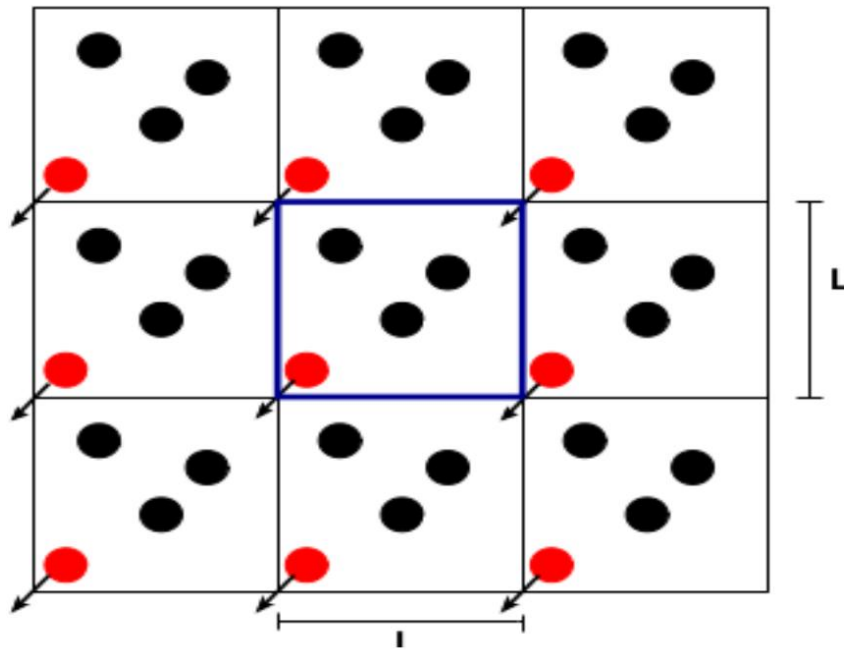


Figura 4.1: *Condiciones de frontera periódicas: si una partícula de la celda central de simulación sale, otra entrará por el lado opuesto manteniendo el número partículas constante.*

Truncamiento de Potencial

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

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

donde R_c tendrá como valor máximo la mitad de la longitud de la celda de simulación. Si el potencial de interacción es de largo alcance la pérdida de información podrá evaluarse agregando correcciones de largo alcance. En dinámica molecular, más que truncar el potencial de interacción se truncan las fuerzas, ya que son las que más tiempo computacional consumen debido a que se deben calcular $N(N - 1)/2$ términos[150]. Dado el largo alcance de la interacción electrostática es necesario usar técnicas especiales como lo son las sumas de Ewald[149].

Condición de Mínima Imagen

La implementación de las condiciones de frontera periódicas requiere la evaluación de las fuerzas que se ejercen sobre cada partícula debida a todas las demás en el sistema, lo que en principio requiere que se incluyan las interacciones con las partículas de las celdas imágenes. En la figura 4.2 se muestran las replicas de la celda central etiquetadas con letras. Se puede considerar que la partícula i se encuentra en el origen de una celda de las mismas dimensiones que la celda original y solo interactúa con las partículas que están dentro de esta celda independientemente de si son partículas de la celda original o partículas imagen, una característica fundamental es que estas partículas imagen son las imágenes más próximas de las celdas replicadas que caen dentro de R_c , a esta convención de calcular interacciones con las partículas imagen más próximas se le denomina convención de imagen mínima[150].

Lista de vecinos o lista de Verlet

El uso de distancias de corte reduce el número de interacciones a evaluar, la utilización de potenciales truncados requiere de calcular todas las distancias entre partículas del sistema y su comparación con R_c para definir si se trunca o no la interacción, lo que en sí mismo consume tiempo de cómputo. Por lo que Verlet propuso una técnica para reducir el número de distancias a evaluar en cada paso de integración, y se conoce como lista de vecinos o lista de Verlet[149],[152]. Esta técnica consiste en generar una lista de vecinos cercanos para cada partícula del sistema que se actualizará cada cierto número de pasos de integración, usando el hecho de que las partículas que pueden entrar o salir de la esfera definida por R_c , serán esencialmente las mismas unos pocos pasos de integración después. Por lo que se define una esfera adicional de radio R_l mayor que la esfera de corte y se almacena una lista con las posiciones de las partículas contenidas en su interior 4.3. El valor típico de R_l es $R_l = R_c + \Delta l$, donde Δl varía. Así durante un cierto número de pasos de integración, solo se evalúan las distancias entre cada partícula y aquellas incluidas en la lista de Verlet. Esta lista ha de actualizarse periódicamente, ya que transcurrido cierto tiempo el movimiento de las partículas es el suficiente para que salgan o entren en la esfera de radio igual al radio de lista.

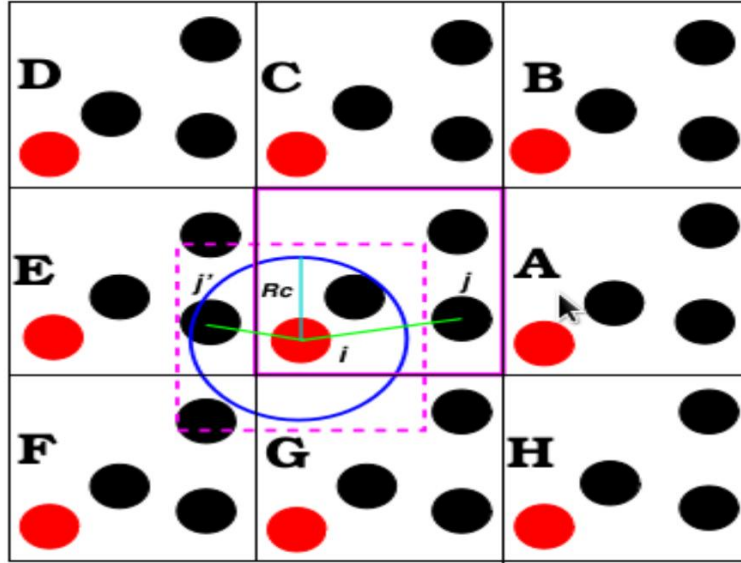


Figura 4.2: La partícula i interactúa con las partículas dentro del radio R_c independientemente de si están en la celda central o en celdas vecinas. Las partículas imagen son las imágenes más próximas a i .

Interacciones de largo alcance

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

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

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

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

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

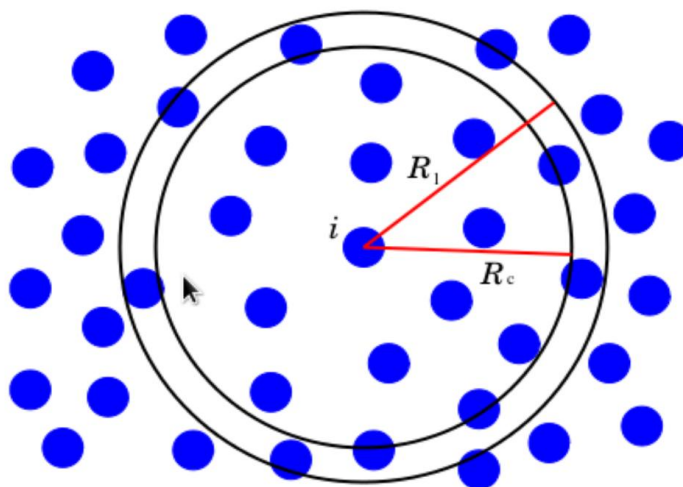


Figura 4.3: Lista de vecinos cercanos a la partícula i . R_c es el radio de corte para la interacción con las partículas restantes y R_1 es el radio de la lista de vecinos cercanos.

sistemas homogéneos.

Sumas de Ewald

Dentro de nuestras simulaciones moleculares una condición que se debe de cumplir es la electro-neutralidad, esto es que el número de átomos negativos es igual al número de átomos positivos. Las cargas en cada átomo son cargas puntuales y se resuelve su interacción usando el potencial de Coulomb este es un potencial de largo alcance al cual se le puede aplicar la técnica de las sumas de Ewald para sistemas periódicos. La técnica fue introducida en 1921[153] para sumar eficientemente las interacciones de largo alcance entre partículas dentro de una celda unitaria y todas sus imágenes periódicas infinitas.

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

Algoritmos de Integración

Una vez que se tienen preparadas las condiciones iniciales del sistema, se puede iniciar la simulación. El método de dinámica molecular consiste en resolver las ecuaciones de movimiento, $m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}$, $i = 1, 2, \dots, N$, para lo que se requiere que el potencial sea una función continua de la distancia. Para poder integrar las ecuaciones de movimiento se usan algoritmos desarrollados a partir de métodos de diferencias finitas, que se basan en desarrollos en serie de Taylor de las variable a propagar[149],[150]. Existen diferentes algoritmos para integrar las ecuaciones de movimiento, como el algoritmo de Verlet, el de velocidades de Verlet, de Leap-Frog, entre otros[150].

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

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

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

El tamaño del paso de integración de las ecuaciones de movimiento dt es importante, si es muy pequeño comparado con un tiempo característico t_0 , que es el tiempo que le toma a una partícula desplazarse una distancia comparable a su diámetro, la trayectoria cubrirá una región pequeña del espacio fase, por otro lado, si el paso de integración es muy grande se pueden introducir inestabilidades y la trayectoria va a diverger de la solución real. La meta es encontrar un balance entre simular la trayectoria correcta y cubrir lo más que se pueda el espacio fase. Recordando que en ausencia de fuerzas externas $f_{ext.}$ y de fuerzas disipativas se cumple la ley de conservación de energía, el criterio para determinar el valor adecuado de dt es llevar a cabo una simulación en el ensamble microcanónico, es decir, número de partículas (N), volumen (V) y energía (E) constantes.[150],[149],[152]

4.2. Dinámica Molecular en Varios Ensamblés

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

Dinámica molecular a NVE constante

Como hemos visto, la dinámica molecular es una técnica que nos permite estudiar la evolución temporal natural de un sistema de N partículas interactuantes en un volumen V , en dichas simulaciones, la energía total E es una constante de movimiento, si asumimos que los promedios temporales son equivalentes a los promedios de ensamble, entonces el promedio temporal de una propiedad obtenido en una dinámica molecular convencional es equivalente al promedio de tal propiedad en el ensamble microcanónico[150]. Siendo el ensamble microcanónico generado de manera natural. En este, un sistema termodinámico no intercambia energía, ni partículas con el alrededor, el volumen y el número de partículas permanecen constante. Dicho ensamble provee un punto de partida desde el cuál otros ensambles de equilibrio son derivados.

Dinámica molecular a NVT constante

En este tipo de dinámica se mantiene constante el número de partículas, el volumen y la temperatura. La forma de mantener la temperatura fija es a través de un termostato. En la literatura existen varios termostatos uno de ellos es el escalamiento de velocidades, el cual consiste en usar el teorema de equipartición de la energía, lo que permite encontrar una relación entre la temperatura del sistema $T(t)$ al tiempo t y la energía cinética de las partículas $k(t)$, a través de $T(t) = 2k(t)/dNkB$ donde d es la dimensión. Con esta relación se puede definir un factor de escala que consiste en relacionar la temperatura externa, que le imponemos al sistema, con la temperatura interna a través de $\sqrt{T_{ext}/T(t)}$. Este factor de escala se usa para mantener la energía cinética constante y con ello la temperatura instantánea del sistema permanece igual a la temperatura externa impuesta. El termostato más utilizado es el de cadenas de Nosé-Hoover, considerado actualmente como el mejor para mantener fija la temperatura[153],[154].

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

El termostato de Nosé-Hoover consiste en extender el lagrangiano del sistema, es decir, se usan grados de libertad adicionales a los de las partículas y como consecuencia se modifican las ecuaciones de movimiento de las partículas. Este método genera una distribución canónica correcta si en el sistema solo existe una variable conservada o si no hay fuerzas externas y la velocidad del centro de masa permanecen constante. Tuckerman et al. [153] propusieron usar una cadena de termostatos acopladas al termostato de Nose-Hoover, esta consideración permite satisfacer leyes de conservación para otras cantidades, lo que lleva a generar la distribución canónica del sistema, dicho termostato es conocido con el nombre de cadenas de Nosé-Hoover y es al que nos referimos en el párrafo anterior. Cabe mencionar que el termostato de Andersen se usa para el campo de fuerzas GAFF y el termostato de Nosé-Hoover se usa para OPLS/AA

Dinámica molecular a NPT constante

Algunos experimentos son realizados a presión constante en lugar de volumen constante, por lo que se han desarrollado técnicas que permitan simular este tipo de condiciones. Para mantener la presión constante en simulaciones de dinámica molecular es necesario considerar al volumen como una variable dinámica que cambie durante la simulación. Al igual que para los ensambles a temperatura constante, existen muchos y muy variados métodos los cuales han sido propuestos bajo el contexto de espacio fase extendido, nuevos algoritmos en los cuales el volumen es introducido como una variable dinámica adicional, y agrega una variable correspondiente al momento con la finalidad de mantener las condiciones isobáricas del sistema. El método utilizado consiste en usar un algoritmo similar a el método de cadenas de Nosé-Hover[153],[152], usa una cadena de barostatos y termostatos que permitan al sistema mantener la presión y temperatura fijas.

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

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

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

Los archivos de salida de gromacs son los siguientes:

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

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

4.3. Derivación de Propiedades

En este trabajo nos enfocaremos propiedades de líquido, es un estado de agregación de la materia que es altamente incompresible, por lo que, el entendimiento de propiedades termodinámicas como la constante dieléctrica, sería de gran utilidad para el entendimiento de las fuerzas intermoleculares, por medio de simulación molecular.

4.3.1. Constante Dieléctrica

La constante dieléctrica relativa (ϵ_r), en la literatura se le puede encontrar simplemente como: constante dieléctrica (ϵ), es una constante que describe: Como un campo eléctrico afecta y es afectado por un medio, comparada con la del vacío[34]. La importancia de esta propiedad radica, en un mejor entendimiento de la parte electrostática de un líquido, por medio de simulación molecular.

La derivación de la ecuación para obtenerla está fuera del alcance de este trabajo, para mayor información consultar la siguiente referencia[155]. El resultado que usamos en la dinámica molecular es por medio de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema como se muestra a continuación:

$$\epsilon = 1 + \frac{4\pi}{3k_B \langle T \rangle \langle V \rangle} (\langle \mathbf{M}_{Sys.}^2 \rangle - \langle \mathbf{M}_{Sys.} \rangle^2) \quad (4.7)$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, $\langle T \rangle$ es la temperatura promedio, $\langle V \rangle$ es el volumen promedio de la caja de simulación y $\mathbf{M}_{Sys.}$ es el momento dipolar del sistema, que se define a continuación.

$$\mathbf{M}_{Sys.} = \sum_i^N q_i \mathbf{r}_i \quad (4.8)$$

donde q_i es la carga y \mathbf{r}_i es la posición para los N átomos del sistema.

4.3.2. Tensión Superficial

La tensión superficial (γ), es una propiedad de la superficie de un líquido que permite soportar una fuerza externa, con la siguiente definición: es la cantidad de energía que requiere para extender o aumentar la superficie de un líquido por unidad de área[1]. En dinámica molecular esta propiedad se calcula de la siguiente manera.

La tensión superficial de una interfase plana la calculamos usando la definición mecánica de la presión atómica.[156, 157, 158] tenemos que la definición de la tensión superficial es:

$$\gamma = \int_0^\infty (P_N(z) - P_T(z)) dz \quad (4.9)$$

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

$$\langle x \rangle = \frac{1}{x_f - x_i} \int_{x_i}^{x_f} f(x) dx \quad (4.10)$$

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

$$P_{zz} = \sum_i m_i v_{ix} v_{ix} + \sum_i \sum_{i>j} x_{ij} F_{ij} \quad (4.11)$$

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

$$\langle P_{zz} \rangle = \frac{1}{L_z} \int P_{zz}(z) dz \quad (4.12)$$

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

$$\gamma = L_z [\langle P_{zz} \rangle - (\langle p_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad (4.13)$$

$$\gamma = \frac{1}{2} L_z [\langle P_{zz} \rangle - \frac{1}{2} (\langle p_{xx} \rangle + \langle P_{yy} \rangle)] \quad (4.14)$$

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

4.3.3. Densidad de líquido

La densidad de una sustancia homogénea es una propiedad física que la caracteriza y está definida como el cociente entre la masa y el volumen de la sustancia que se trate[1]. En dinámica molecular se calcula de la siguiente manera.

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

$$\rho_{DM} = \frac{N}{\langle V \rangle} \quad (4.15)$$

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

$$n_{moles} = \frac{N}{N_{av}} = \frac{m}{M} \quad (4.16)$$

donde n_{moles} es el número de moles, N_{av} es el número de Avogadro, m es la masa de la sustancia y M es la masa molar. Si despejamos N y sustituimos en la ecuación 4.15 y definimos la densidad de dinámica molecular por ρ_{DM} y la densidad en el sistema internacional por ρ_{SI} , tenemos:

$$\rho_{DM} = \frac{mN_{av}}{VM} = \rho_{SI} \frac{N_{av}}{M} \quad (4.17)$$

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

$$\rho_{SI} = \rho_{DM} \frac{M}{N_{av}} \left(\frac{kg}{m^3} \right) \quad (4.18)$$

4.3.4. Calor de Vaporización

El cambio de entalpía o calor de vaporización ($\Delta H_{vap.}$), es la cantidad de energía necesaria para pasar un mol de alguna sustancia que se encuentre en el equilibrio líquido-vapor, a una presión de una atmósfera, pase completamente del estado líquido al estado gaseoso[1]. En dinámica molecular se calcula de la siguiente manera.

Para determinar el $\Delta H_{vap.}$ se usa la relación siguiente:

$$\Delta H_{vap.} = H_{vap.} - H_{liq.} \quad (4.19)$$

Usando $H = E + PV$ y $E = K + U$, donde, E es la energía interna, P es la presión del sistema, V es volumen, K es la energía cinética y U es la energía potencial. Sustituyendo en la ecuación anterior. Y suponiendo que hay un equilibrio entre la fase del vapor y líquido $K_{vap.} \approx K_{liq.}$, que $(PV)_{vap.}$ se comporta como un gas ideal se puede sustituir con RT , finalmente tenemos:

$$\Delta H_{vap.} = (U_{vap.} + RT) - (U_{liq.} + (PV)_{liq.}) \quad (4.20)$$

4.3.5. Coeficiente de Autodifusión

En la física, el coeficiente de difusión (D), es un valor que representa la facilidad con que cada soluto en particular se mueve en un disolvente determinado [159]. Depende de tres factores: tamaño y forma del soluto, la viscosidad del solvente y finalmente la temperatura. Por eso se dice, que la viscosidad y el coeficiente de difusión son inversamente proporcionales. En dinámica molecular se calcula de la siguiente manera.

Para determinar el coeficiente de difusión D se usa la relación de Einstein [150] de la siguiente manera:

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle \| r_i(t) - r_i(0) \|^2 \rangle}{6t} \quad (4.21)$$

donde $\langle \| r_i(t) - r_i(0) \|^2 \rangle$ es la desviación cuadrática media de la posición de la partícula i respecto a su posición inicial $r_i(0)$, t es el tiempo de simulación y en el denominador ya se incluye la dimensionalidad del sistema.

4.3.6. Viscosidad

La viscosidad cortante, es obtenida a partir de la función de autocorrelación usando las componentes no diagonales del tensor de presiones de acuerdo con la formulación de Green-Kubo.

$$\eta = \frac{\langle V \rangle}{k_B \langle T \rangle} \int_0^\infty \langle P_{\alpha\beta}(t) \cdot P_{\alpha\beta}(0) \rangle dt \quad (4.22)$$

4.3.7. Compresibilidad Isotérmica

La compresibilidad isotérmica de un sistema mide la resistencia a la compresión uniforme y, por tanto, indica el aumento de presión requerido para causar una disminución unitaria de volumen dada.

Si durante el proceso de compresión la temperatura permanece constante, tenemos que el coeficiente de compresibilidad isotérmico, (κ_T) esta definido por:

$$\kappa_T = \frac{1}{\langle V \rangle} \frac{\langle V^2 \rangle - \langle V \rangle^2}{k_B \langle T \rangle} \quad (4.23)$$

4.3.8. Coeficiente de Expansión Térmica

El coeficiente de dilatación (o más específicamente, el coeficiente de expansión térmica) es el cociente que mide el cambio relativo de longitud o volumen que se produce cuando un cuerpo sólido o un fluido dentro de un recipiente cambia de temperatura provocando una dilatación térmica. La expresión termodinámica es la siguiente:

$$\alpha_P = \frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_P \quad (4.24)$$

donde, V es el volumen de sistema y $\left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_P$, es el cambio del volumen con respecto al cambio en la temperatura, a presión constante.

4.3.9. Función de distribución de pares

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

$$\rho(r) = \rho g(r) \quad (4.25)$$

donde ρ es la densidad. Partiendo de la definición de la ecuación 4.25. podemos sustituir $\rho(r)$, de la siguiente manera:

$$\frac{dN}{dV} = \rho g(r) \quad (4.26)$$

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

$$\int dN = \rho g(r) dV = \rho g(r) 4\pi \int r^2 dr \quad (4.27)$$

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

$$g(r) = \frac{\Delta N}{\frac{4}{3}\rho\pi(r + dr)^3 - r^3} \quad (4.28)$$

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

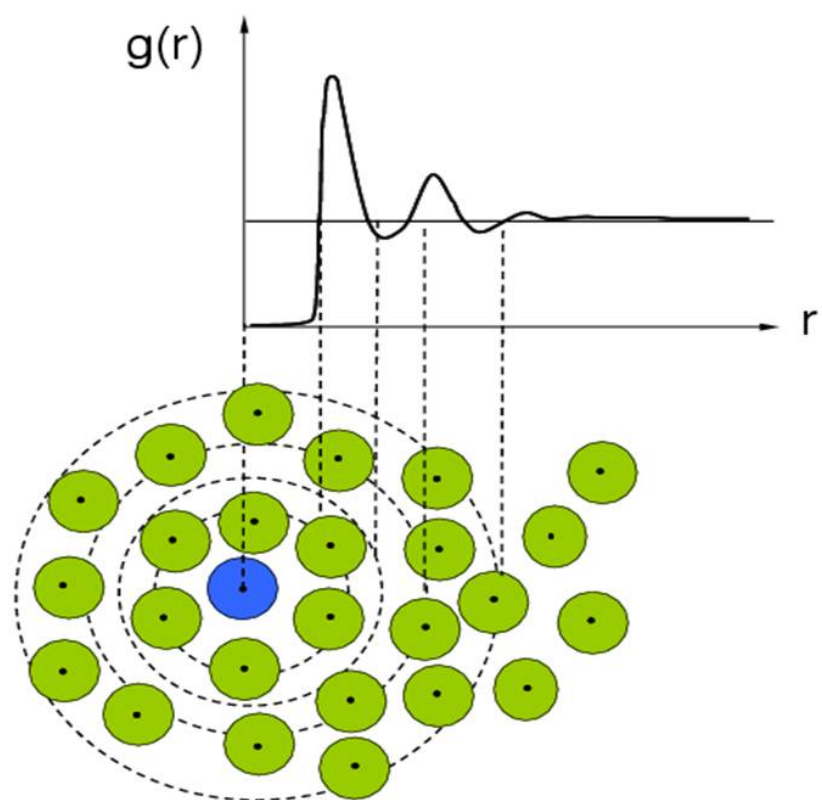


Figura 4.4: *Función de distribución radial*

Capítulo 5

Metodología

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

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

5.1. Estructura Electrónica

Para obtener parámetros usados en la dinámica molecular, se realizaran cálculos de estructura electrónica basados en la función de onda y teoría de funcionales de la densidad (DFT), basado en el estado estacionario de una molécula aislada para realizar una optimización, que depende del método y de las bases utilizadas. Uno de los parámetros a utilizar son las cargas parciales de la molécula, cuyos valores no serán modificados durante la dinámica (a menos que se utilice un campo de fuerzas polarizable), es importante asegurarse de que los cálculos de las cargas se lleven en el mínimo de energía, esto puede lograrse mediante la optimización de la geometría. Las cargas pueden obtenerse mediante un análisis de población, es decir, el ajuste de las cargas parciales en los centros de los núcleos. Una manera es por los métodos basados en el ajuste del potencial electrostático de la molécula como son CHELPG (CHarges from Electrostatic Potentials using a Grid based method)[62] y Merz-Singh-Kollman[66, 67], también por medios de los métodos basados en el análisis de la función de onda como son Mulliken[63], NBO (Natural Bond Orbital)[64, 65].

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

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

Para calcular los efectos del disolvente hay modelos continuos como el PCM (Polarizable Continuum Model)[160],[161],[162], aquí la estructura del disolvente se ignora y el disolvente se modela como un dieléctrico (un conductor) continuo de extensión infinita, que rodea la cavidad que contiene a la molécula de soluto. El dieléctrico continuo se caracteriza por su constante dieléctrica cuyo valor es el dato experimental del disolvente a la temperatura y presión de la disolución. La molécula puede tratarse clásicamente como un conjunto de cargas que interactúan con el dieléctrico o puede tratarse cuánticamente. En el tratamiento cuántico, la interacción entre una molécula de soluto y el continuo dieléctrico que le rodea se modela mediante un término que incluye un potencial de interacción en el Hamiltoniano molecular con la aproximación de núcleos fijos (Born-Oppenheimer).

En la implementación cuántica usual del modelo de solvatación continuo, se permite que cambie la función de onda electrónica y la densidad de probabilidad electrónica de la molécula de soluto al pasar de la fase gaseosa a disolución, de forma que se cumpla el criterio de campo autoconsistente entre la distribución de carga del soluto y el del solvente, a esto se le llama Shell Consistent Reaction Field (SCRF). Otro modelo continuo es el SMD [68] desarrollado por el grupo de Truhlar.

5.2. Dinámica Molecular

Una vez obtenida la distribución de carga con los métodos cuánticos para la formamida, se realizó dinámica molecular para encontrar los valores óptimos de las interacciones electrostáticas y de Lennard-Jones en simulaciones a condiciones estándar que reproduzcan los valores experimentales de la constante dieléctrica, la tensión superficial y la densidad a distintas temperaturas. Las simulaciones se realizarán con el paquete computacional Gromacs[163] y cálculos de estructura electrónica con el paquete computacional Gaussian09[164].

5.2.1. Dinámica en el colectivo NPT

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

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

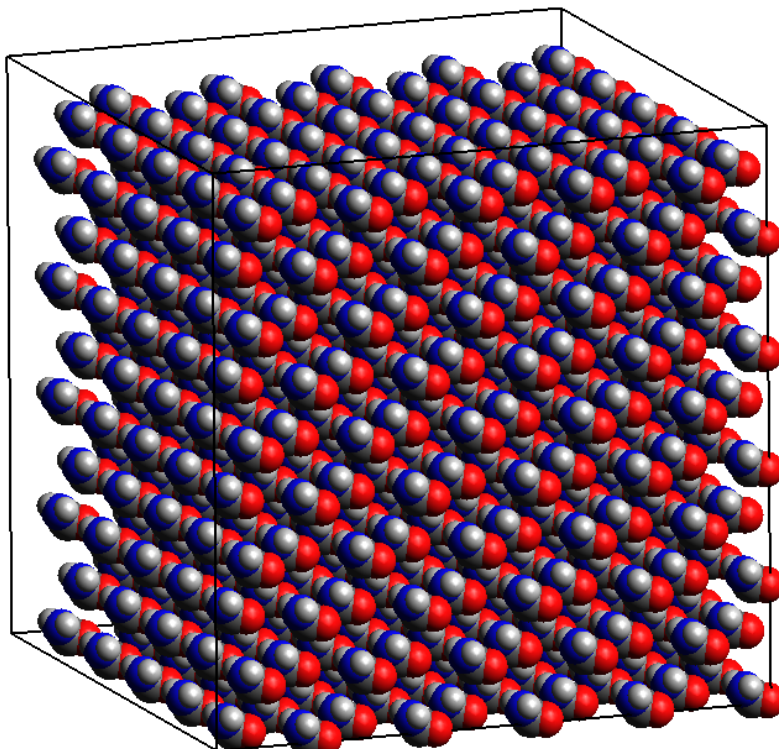


Figura 5.1: *Celda cúbica para una simulación en el colectivo (NPT).*

Las simulaciones de dinámica molecular se realizaron con el programa GROMACS[163]. Las simulaciones se realizaron para determinar las propiedades en fase líquida y equilibrio líquido-vapor. Para el líquido las simulaciones se realizaron utilizando 500 moléculas en el colectivo NPT (número constante de partículas, presión y temperatura), donde la configuración inicial es una celda cúbica, donde las moléculas están uniformemente arregladas como se muestra en la figura 5.1 para evitar traslapes entre las moléculas. La temperatura se mantiene constante utilizando el termostato de Nose-Hoover[165]. La presión es obtenida utilizando el barostato Parinello-Rahman. Las distancias de enlace se mantienen constantes con el algoritmo de Shake. El método de las sumas Ewald[166] se utiliza para evaluar la interacción electrostática.

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

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

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

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

5.2.2. Dinámica en el colectivo NVT

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

Por lo tanto, en el ensamble NVT (número constante de las partículas, volumen y temperatura). Se lleva la simulación en el fase líquido-vapor y las propiedades interfaciales se obtuvieron utilizando sistemas inhomogéneos[167] en el ensamble NVT en una celda alargada, donde las moléculas están uniformemente arregladas como se muestra en la figura 5.2 con 1000 moléculas, iniciando con un arreglo uniforme para evitar el traslape de moléculas en el sistema. Todas las simulaciones utilizan condiciones periódicas en todas las direcciones y las ecuaciones de movimientos se resuelven mediante el algoritmo de Verlet con velocidades[150] con un intervalo de tiempo de 0.002 ps (pico-segundos), salvo se indique lo contrario. La temperatura se mantiene constante utilizando el termostato de Nose-Hoover[165] y el volumen se mantiene fijo. Las distancias de enlace se mantienen constantes con el algoritmo de Shake. Estas condiciones que se utiliza en la simulación son descritas en el archivo **file.mdp** son:

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

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

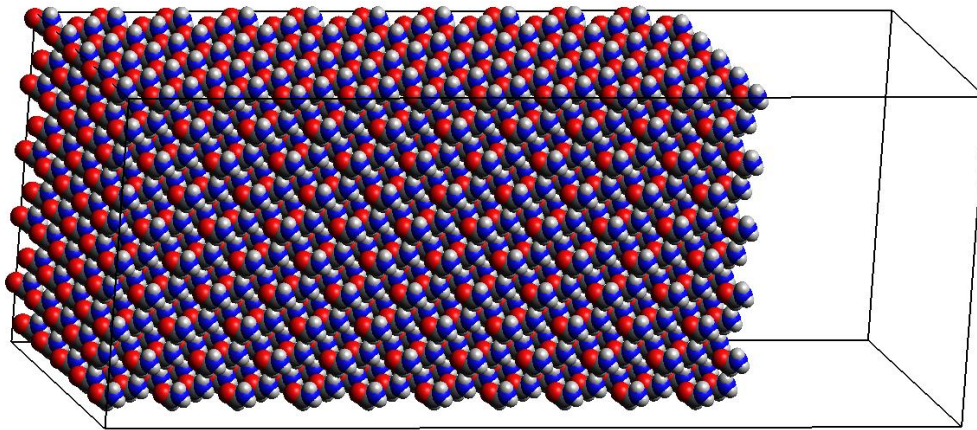


Figura 5.2: *Celda alargada para una simulación en el colectivo (NVT).*

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

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

Las simulaciones en la interfase líquido-vapor se realizaron usando un paralelepípedo con dimensiones $L_x = L_y = 54 \text{ \AA}$, $L_z = 154 \text{ \AA}$ y el truncamiento del potencial a una distancia de 2.5 nm para evitar los efectos de tamaño finito sobre las densidades de coexistencia y de la tensión superficial[54, 156, 157], para esta simulación las moléculas se inicialmente en una fase de líquido rodeada por vacío con dos interfaces simétricas.

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

Capítulo 6

Resultados y Discusión

En esta sección se muestra el desarrollo y resultados de una nueva metodología basada en cálculos de estructura electrónica y dinámica molecular, que permite obtener parámetros de interacción para ser usados en simulación de líquidos. La metodología propuesta en este trabajo describe, una nueva forma de ajustar las cargas parciales que se obtienen de un cálculo de estructura electrónica de moléculas polares y estas permitan obtener el valor de la constante dieléctrica experimental de un líquido, mediante dinámica molecular. Utilizando el nivel de teoría M062X[168]/6-311++g**, el método SMD[68] para tomar en cuenta el efecto del solvente de manera implícita, las cargas parciales son calculadas utilizando el criterio de Hirshfeld[72]. Partiendo de las cargas obtenidas y los parámetros de Lennard-Jones del campo de fuerza OPLS/AA, se aplica el método de Salas et al. para obtener los parámetros de interacción ajustados a 3 propiedades objetivo: la constante dieléctrica (ϵ), la tensión superficial (γ) y la densidad de líquido (ρ). A este nuevo modelo lo llamaremos NEWFFP. Los potenciales obtenidos se validan con la predicción de otras 5 propiedades termodinámicas: el calor de vaporización ($\Delta H_{vap.}$), el coeficiente de autodifusión (D), la viscosidad (η), el coeficiente de compresibilidad isotérmica (κ_T) y el coeficiente de expansión volumétrica (α_P). Finalmente, los potenciales son evaluados a distintas temperaturas y composición, con la finalidad de tener una mejor comprensión de los factores moleculares que influyen en la interacción de líquidos puros, sistemas binarios y la formación de puentes de hidrógeno.

6.1. Formamida

Antes de iniciar con el análisis de los resultados para los 10 líquidos orgánicos, empezamos con la valoración del potencial que se obtuvo para la formamida, partiendo de las cargas de Hirshfeld (NEWFFP). Igualmente, se valora el potencial que se obtuvo en un trabajo previo para la formamida (OPLS/AAopt) utilizando las cargas de Mulliken[61]. Recordemos que Coleman et al.[47] en 2012, realizaron una valoración de distintos campos de fuerza como: OPLS/AA[48, 49] y GAFF[52], CGenFF[53] para la predicción de un conjunto de propiedades termodinámicas de 146 líquidos orgánicos. Una de las propiedades que, sistemáticamente, da por debajo de los valores experimentales es la constante dieléctrica.

La importancia de este trabajo, es que permite incluir el efecto dieléctrico en el desarrollo de potenciales no polarizables (*es decir, manteniendo las cargas fijas durante la simulación*) para líquidos orgánicos. Buscamos que nuestros potenciales, no sólo reproduzcan propiedades termodinámicas de líquidos puros, sino que, de igual manera reproduzcan el efecto de la temperatura. Además, se busca que reproduzcan propiedades de sistemas binarios a distintas composiciones, debido a que, gran parte de los problemas fisicoquímicos que son objeto de estudio en distintas ramas de la ciencia y tecnología, no son en componente puro. Tampoco se hará uso del concepto de transferabilidad de parámetros, es decir, construyen moléculas más grandes partiendo de parámetros de moléculas pequeñas[49]. Finalmente, investigar la posible relación entre la formación de cadenas y los valores tan altos de la constante dieléctrica.

A fin de comparar nuestro nuevo modelo (NEWFFP) para la formamida, primero se validaron los campos de fuerza: OPLS/AAopt, OPLS/AA, GAFF y CGenFF en fase líquida. La validación consiste en predecir un conjunto de propiedades como: la constante dieléctrica (ϵ), la tensión superficial (γ), la densidad de líquido (ρ), el calor de vaporización ($\Delta H_{Vap.}$), el coeficiente de autodifusión (D), la viscosidad de líquido (η) y el coeficiente de compresibilidad térmica (κ_T). Los resultados obtenidos por dinámica molecular se muestran en la Tabla 6.1 y son comparados con los valores experimentales. Tanto los valores de simulación, como los experimentales, se reportan a una temperatura de 298.15 K y 1 bar de presión.

Tabla 6.1: Comparación de datos de simulación de varios campos de fuerza para la formamida, con respecto a valores experimentales de varias propiedades termodinámicas a 298.15 K y 1 bar de presión.

	Experimental	NEWFF	OPLS/AAopt	OPLS/AA	GAFF	CgenFF
ϵ	110.4[45]	112.5	108.0	51.0	40.4	64.2
γ [mN/m]	57.0[44]	57.1	57.0	62.9	68.8	74.2
ρ [kg/m ³]	1128.1[45]	1131.0	1128.0	1121.8	1218.1	1202.2
$\Delta H_{Vap.}$ [kJ/mol]	60.15[45]	60.7	77.7	59.4	61.2	65.0
D [cm ² /s]10 ⁻⁵	0.521[70]	0.681	0.179	0.529	0.331	0.339
η [mPas]	3.23[71]	1.85	4.8	2.26	3.10	2.86
κ [1/GPa]	0.40[47]	0.43	0.39	0.36	0.30	0.29

En la tabla 6.1, los valores en color verde son los que mejor se correlacionan con los datos experimentales, mientras que, los valores que se muestran en color rojo, son los que peor correlacionan con los datos experimentales. El campo de fuerza (NEWFF) describe correctamente 4 propiedades, al igual, que el campo de fuerza OPLS/AAopt. Las 4 propiedades que describe bien el modelo NEWFFP, presentan errores menores al 2% a los valores experimentales. Por otra lado, el calor de vaporización ($\Delta H_{Vap.}$) para el modelo OPLS/AAopt que publicamos en 2015, tiene un error relativo del 30%, mientras que, con el nuevo modelo se obtiene un error del 2% respecto al valor experimental. En tanto, el coeficiente de autodifusión (D) del modelo OPLS/AAopt tiene un 60% de error, con el nuevo modelo se obtiene un error del 30%. La viscosidad del líquido (η) del modelo OPLS/AAopt tienen un error del 48%, con el nuevo modelo

se obtiene un error del 40 %. Vale decir, que el modelo NEWFF mejora la descripción de propiedades termodinámicas y de transporte que el modelo OPLS/AAopt no predice correctamente.

Por otro lado, los campos de fuerza restantes reproducen una menor cantidad de valores experimentales. El campo de fuerza de GAFF, sólo describe correctamente la viscosidad, con un error menor al 2 %, sin embargo, el mismo potencial describe 2 propiedades con el mayor error, la constante dieléctrica (ϵ) con el 63 % y la densidad de líquido (ρ) con el 8 %. El campo de fuerza OPLS/AA, describe correctamente el coeficiente de autodifusión, con un error menor al 2 %. Finalmente, el campo de fuerza CGenFF, sólo describe 2 propiedades que tienen el mayor error, la tensión superficial (γ) que tiene un error del 30 % y el coeficiente de compresibilidad térmica (κ_T) el 28 %.

6.2. Diez líquidos orgánicos

El entendimiento de las interacciones moleculares en líquidos es de suma importancia, debido a que muchos estudios se llevan a cabo en este medio. Es el caso de la miscibilidad[1]. En esta sección se mostrarán los resultados para un conjunto de 10 líquidos orgánicos (ver Figura 6.1) que abarcan una amplia variedad de valores de constante dieléctrica: desde líquidos como la piridina (PYR) que tiene una constante dieléctrica de 13.3, hasta la n-metilformamida (NMF) con un valor de 181.6 a condiciones estándar.

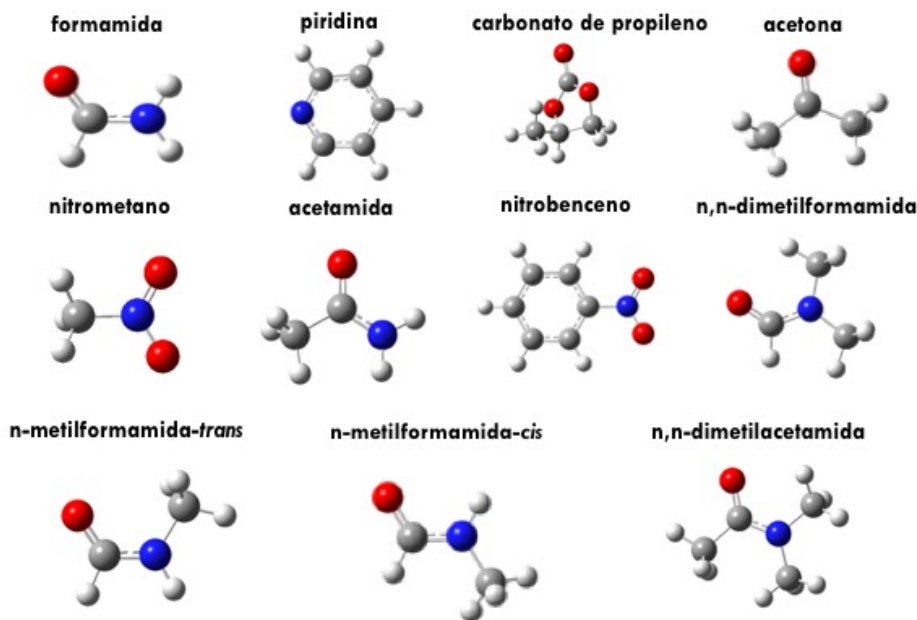


Figura 6.1: Estructura de los 10 líquidos orgánicos estudiados.

6.2.1. Constante Dieléctrica, Tensión Superficial, Densidad.

En esta sección se muestran los resultados de la metodología propuesta para desarrollar el modelo NEWFFP. La cual permite establecer 3 propiedades objetivo, además, de predecir de manera apropiada aquellas que no se incluyeron en el proceso de parametrización. También se evaluarán los campos de fuerza OPLS/AA, GAFF y CGenFF para predecir las propiedades mencionadas anteriormente para los 10 líquidos polares. Los valores de las simulaciones para todas las propiedades evaluadas se muestran en el apéndice. Empezaremos por analizar los resultados de la constante dieléctrica.

La constante dieléctrica es calculada por medio de las fluctuaciones del momento dipolar del sistema[55] (ver ecuación 4.7). La correlación entre los resultados de los 10 líquidos orgánicos usando diferentes campos de fuerza, incluyendo los obtenidos con el nuevo modelo, se muestran en la Figura 6.2-A y se comparan con los valores experimentales.

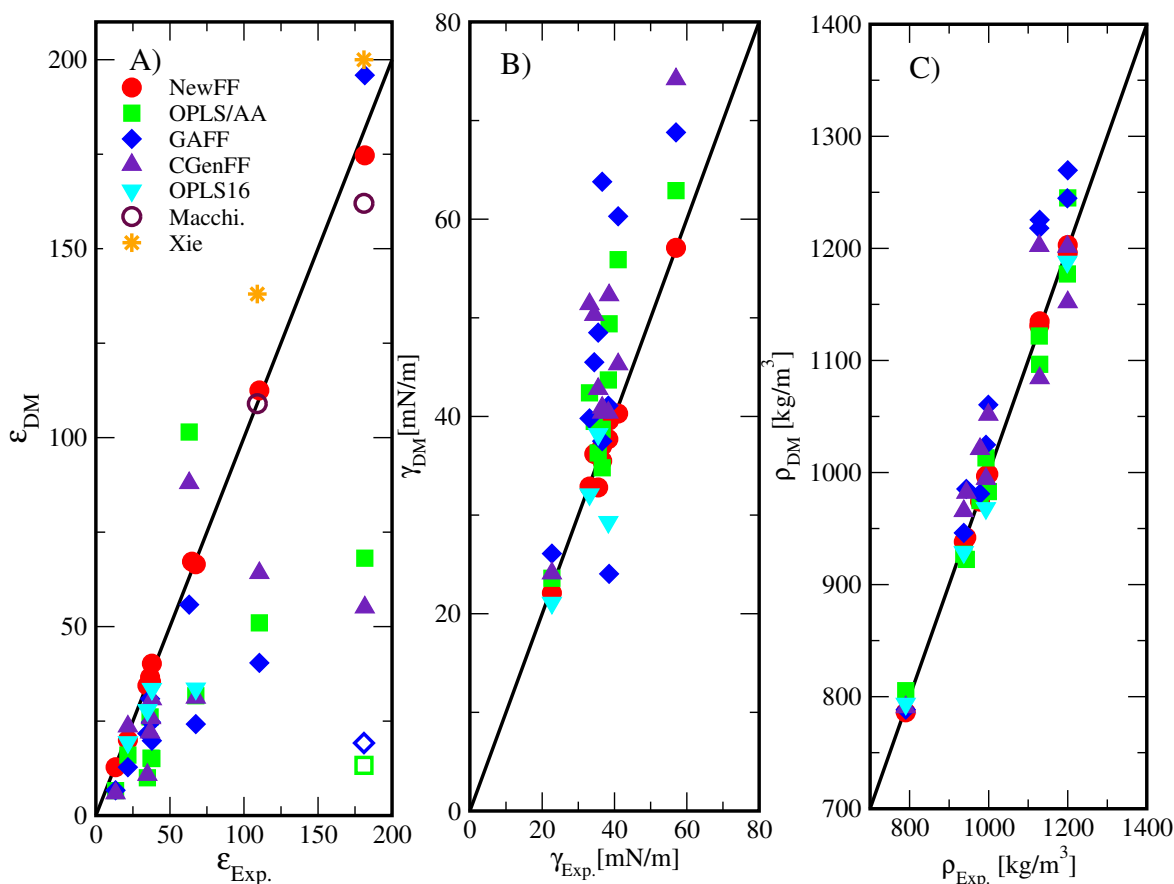


Figura 6.2: Resultados de los datos de simulación de varios campos de fuerza, comparados con datos experimentales para 10 líquidos orgánicos. A) Constante Dieléctrica.[45, 169] B) Tensión Superficial[44, 45, 170, 171]. C) Densidad de líquido[44, 172, 173, 174].

Los valores de la constante dieléctrica calculados con los nuevos parámetros están en excelente acuerdo con los datos experimentales: el error promedio máximo para los 10 líquidos polares es del 3.4% (ver Tabla 6.2). Para los restantes campos de fuerza, los valores obtenidos están, sistemáticamente por debajo de los valores experimentales. Los sistemas donde es más notoria la mala correlación entre la parte calcula y la experimental, se encuentra para los sistemas: acetamida, formamida y n-metilformamida de casi todos los campos de fuerza. En el caso de la n-metilformamida del campo de fuerza GAFF y del carbotano de propileno para los campos de fuerza OPLS/AA y CGenFF, los resultados obtenidos sobrestiman a los valores experimentales.

La n-metilformamida tiene un valor de constante dieléctrica de 182, se sabe que este líquido puede tener dos conformeros, la conformación (*cis*) y la conformación (*trans*) (ver Figura 6.1). La conformación mayoritaria que se encuentra experimentalmente con RMN[38] y difracción de electrones[175], es la (*trans*). La composición que se encuentra reportada en la literatura tanto en fase gas, como en líquida es 95 % de la conformación *trans* y el 5 % de la conformación *cis*[176].

Utilizando la información experimental, nos permitió realizar simulaciones de manera correcta para la n-metilformamida. Se utilizó la configuración *trans* para simular el 100% del líquido. Utilizando el modelo NEWFFP con los nuevos parámetros, se obtiene un valor de 175 para la constante dieléctrica, el valor calculado correlaciona correctamente con el valor experimental, que es de 182. Por otro lado, al utilizar la conformación *cis*, se obtiene un valor de 36, que esta muy por debajo del valor experimental. Esto nos lleva a considerar que las conformaciones juegan un papel muy importante en descripción correcta de la constante dielectrica experimental. Al calcular el momento dipolar para la configuración *cis*, se obtiene un valor de 5.3 Debyes, mientras que, al calcular el momento dipolar de la conformación *trans* se obtiene un valor de 5.6 Debyes. Esto nos lleva a entender que el valor de la constante dieléctrica, no se debe al momento dipolar de la molécula por si sólo, dado que, la diferencia entre ambos valores de momento dipolar no es considerable. Más bien, es debido a que se favorecen ciertas interacciones de puente hidrógeno al usar la conformación *trans* y esto se manifiesta en un valor tan alto de constante dieléctrica.

En el caso de Caleman et al. los autores hicieron uso de la conformación *cis* para simular el 100% del líquido de la n-metilformamida. Los valores reportados para la constante dieléctrica utilizando los campos de fuerza GAFF y OPLS/AA son 13 y 20, ambos valores están muy por debajo del valor experimental, que es de 182. Los resultados reportados por Caleman et al. se muestran en la Figura 6.2-A con un símbolo cuadrado y un simbolo diamante sin rellenar. No obstante, al utilizar la configuración *trans* para calcular la constante dieléctrica usando los mismos campos de fuerza, los valores mejoran. Los resultados obtenidos son: 68 para OPLS/AA y 196 para GAFF. Los valores son mejores con relación a los que calculo Caleman et al., los resultados se muestran en la Figura 6.2-A con un simbolo cuadrado y un simbolo diamante rellenos. El valor de la constante dieléctrica aumento considerablemente para el campo de fuerza GAFF, ya que, paso de 13 a 196. Al analizar el momento dipolar de ambos conformeros, se encontro el mismo efecto que en el modelo NEWFFP. El momento dipolar se incremento de 4.2

a 4.7 Debyes de la configuración *cis* a la *trans*. Estos resultados, junto a los descritos con el nuevo modelo, nos lleva a suponer que la estructura del líquido de la n-metilformamida, es la responsable del valor tan alto de la constante dieléctrica. Cabe mencionar, que hay que tener cuidado al realizar simulaciones cuando existan conformémeros en un sistema a estudiar, ya que, al utilizar una conformación equivocada, podría llevarnos a tener conclusiones erróneas, como fue el caso reportado por Caleman et al. para la n-metilformamida.

Tabla 6.2: Error relativo promedio se define como: $\sum_{n=1}^{10} |X_{exp} - X_{MD}| * 100/X_{exp}$, entre los valores calculados por simulación y los experimentales de los 10 líquidos orgánicos. Los valores con colores verde y rojo son para los resultados que mejor y peor correlacionan con los valores experimentales.

Propiedad	NEWFF	OPLS/AA	GAFF	CGenFF	*OPLS16
Constante Dieléctrica	3.4	52.6	37.6	42.8	28.8
Tensión Superficial	2.7	10.5	26.1	22.1	20.7
Densidad	0.29	1.8	4.1	3.2	2.6
Calor de Vaporización	4.5	3.4	16.3	9.9	5.7
Coefficiente de Auto-difusión	19.2	37.4	49.0	60.6	32.9
Viscosidad	21.8	16.6	52.2	35.2	14.0
Compresibilidad Isotérmica	11.6	8.7	27.5	19.2	25.5
Coefficiente de Expansión Volumétrica	15.5	6.2	8.0	4.0	13.4

* Para el caso de OPLS16, sólo se utilizaron 4 líquidos.

Estos resultados resaltan la importancia del momento dipolar de la molécula, ya que una adecuada distribución de cargas y una adecuada geometría (Confórmero), tiene efecto en el cálculo de la constante dieléctrica. Como veremos más adelante, el alto valor de la constante dieléctrica, podemos relacionarlo con la formación de cadenas, debido, a las interacciones de puentes de hidrógeno intermoleculares, entre los átomos (N-H...O=C) de líquidos como: acetamida, formamida y n-metilformamida.

Macchiagodena et. al[177] en 2016, logró obtener el valor experimental de la constante dieléctrica de la formamida y de la n-metilformamida, usando el campo de fuerza OPLS/AA. Las cargas fueron obtenidas con el esquema CM5 (Charges Model version 5)[132], propuesto por el grupo de Truhlar. Macchiagodena et al. utilizaron sitios virtuales en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, esto fue para favorecer el puente de hidrógeno intermolecular entre los átomos (N-H...O=C). Los resultados reportados por Macchiagodena et. al se muestran en la Figura 6.2-A y estos tienen gran acuerdo con los datos experimentales. Por otra parte, Xie et. al[178] en 2007, reportó resultados para la constante dieléctrica de la formamida y n-metilformamida, usando un modelo polarizable PIPF-CHARMM (Polarizable Intermolecular Potential Function CHARMM). Los resultados reportados por Xie et al. están sobrestimados en un 26 % para la formamida y un 11 % para la n-metilformamida, respecto a los valores experimentales. Los valores reportados por Xie et al. se muestran en la Figura 6.2-A.

La tensión superficial se obtiene utilizando las componentes diagonales del tensor de presiones[179, 54] (ver ecuación 4.13). La correlación entre los resultados obtenidos por simulación y los valores experimentales para los 10 líquidos orgánicos, se muestran en la Figura 6.2-B. El modelo que tiene mejor correlación con los valores experimentales es el NEWFFP, puesto que, los nuevos parámetros fueron ajustados para que reprodujeran el valor experimental de esta propiedad, el error promedio que se obtuvo en esta propiedad fue del 2.7%, (ver Tabla 6.2). Caso contrario de los restantes campos de fuerza, ya que, la tensión superficial no es una propiedad objetivo en su proceso de parametrización. Los resultados obtenidos con los demás campos de fuerza están dispersos y sistemáticamente sobrestimados. El campo de fuerza OPLS/AA describe la tensión superficial con un error promedio del 10% (ver Tabla 6.2), esto quiere decir que el campo de fuerza es bueno en precedir esta propiedad. Caso contrario del campo de fuerza GAFF, el modelo tiene el mayor error promedio, que es de 26.1% (ver Tabla 6.2).

La densidad del líquido es una propiedad objetivo que se utiliza para ajustar campos de fuerza, por lo que, se espera que tenga un buen acuerdo con los datos experimentales. La densidad de líquido se obtiene con el número de moléculas por unidad de volumen (ver ecuación 4.17). La correlación entre los resultados para los 10 líquidos orgánicos usando diferentes campos de fuerza y los datos experimentales, se muestran en la Figura 6.2-C. Nuevamente, el modelo que tiene el menor error, es el NEWFF. Los resultados con los nuevos parámetros para calcular la densidad de líquido, están en excelente acuerdo con los datos experimentales, el error promedio es del 0.3% (ver Tabla 6.2). En general los campos de fuerza describen correctamente esta propiedad. Para el caso del campo de fuerza GAFF, es el que tiene un mayor error promedio, que es del 4.1% (ver Tabla 6.2).

6.2.2. Calor de Vaporización, Coeficiente de Autodifusión, Viscosidad.

El calor de vaporización ($\Delta H_{vap.}$), se obtiene usando la diferencia entre la entalpía del vapor y la del líquido (ver ecuación 4.20). Para calcular esta propiedad, suponemos que el vapor se comporta como un gas ideal a temperaturas cercanas a 298.15 K y un bar de presión, de lo contrario, se realizan simulaciones para representar al vapor. El mismo procedimiento se utiliza para ajustar campos de fuerza, que tienen como propiedad objetivo el calor de vaporización. En el cálculo de esta propiedad, no se incluye el efecto de polarizabilidad de las moléculas,^a ya que, se asume que la contribución de esta corrección, es pequeña[48, 49] y por esta razón no se incluye. Por otra parte, Berensend et al.[180] incluyeron la polarizabilidad de la molécula de agua en el calculo del calor de vaporización para el modelo de agua SPC (Simple Point Charge)[181]. Los autor proponen incluir esta corrección en el cálculo del calor de vaporización, para mejorar los resultados obtenidos al usar campos de fuerza no polarizables.

^a Es el reacomodo o distorsión de la densidad electrónica, debido, a un campo eléctrico ó un dipolo de otra molécula.

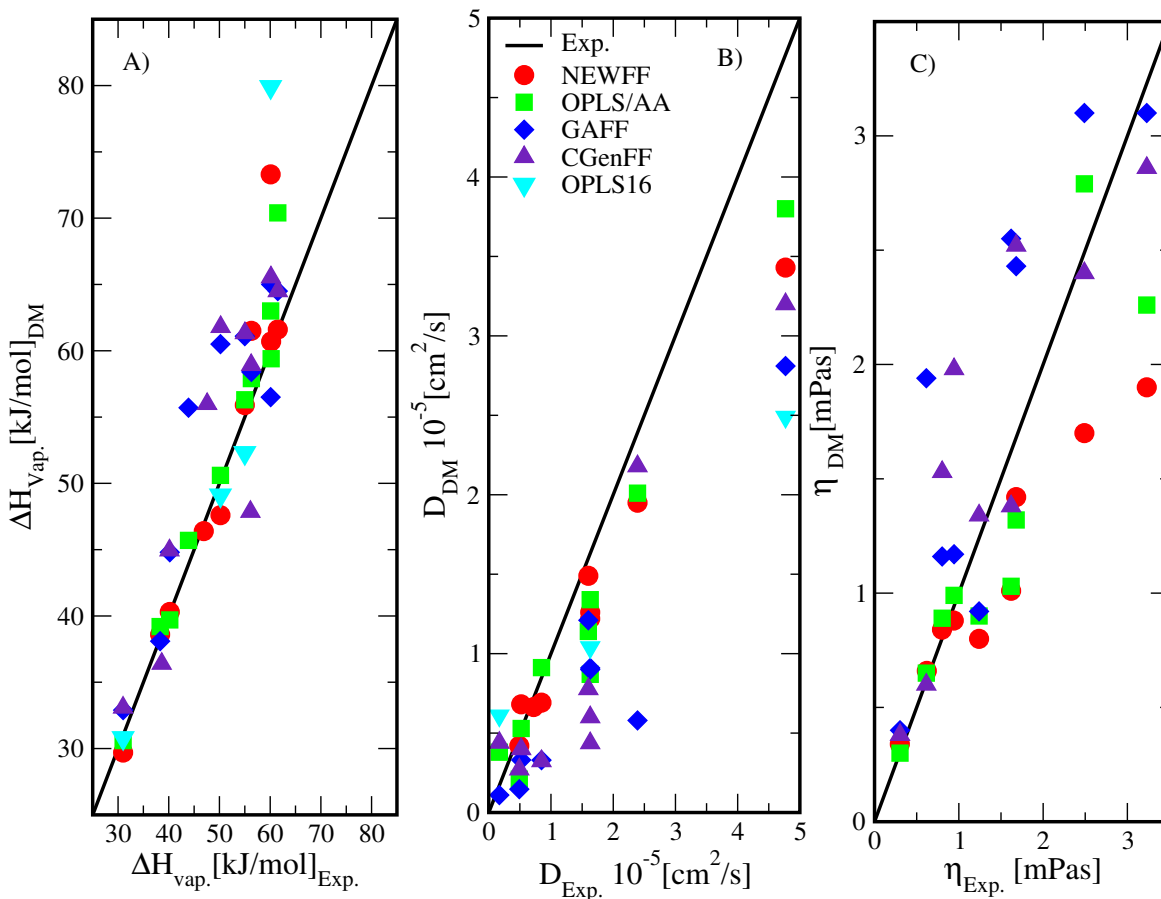


Figura 6.3: Resultados de los datos de simulación de varios campos de fuerza, comparados con datos experimentales para 10 líquidos orgánicos. A) Calor de Vaporización[44, 45, 182]. B) Coeficiente de Auto-difusión[183]-[191]. C) Viscosidad[192]-[197].

El calor de vaporización, no es una propiedad objetivo para la metodología propuesta en este trabajo: Sin embargo, para los campos de fuerza (OPLS/AA, GAFF, CGenFF) sí lo es. Por esta razón, el calor de vaporización es una buena propiedad para evaluar la calidad del nuevo modelo NEWFF, en precedir esta propiedad y comparar con los valores experimentales. La correlación entre los valores calculados por simulación con respecto a los datos experimentales se muestra en la Figura 6.3-A. Cabe señalar de forma particular, que para el caso de la acetamida no se utilizó la aproximación de gas ideal. Hay que recordar que la acetamida a temperatura ambiente se encuentra en fase sólida, mientras que, a una temperatura de 364.15 K es líquido, por lo que, se tuvieron que realizar simulaciones a esta temperatura en el ensamble NPT para todos los campos de fuerza, incluyendo al nuevo modelo. La presión para simular al vapor, se obtiene del cálculo de la tensión superficial, ya que la componente P_{ZZ} de la ecuación 4.13 representa la presión de vapor.

El campo de fuerza OPLS/AA es el que mejor describe el calor de vaporización, el error relativo promedio para los 10 líquidos es del 3.4 % (ver Tabla 6.2). El modelo de OPLS/AA incluye esta propiedad en su proceso de parametrización, por lo que no es de sorprender que prediga correctamente los valores experimentales. Caso contrario del campo de fuerza GAFF, este modelo es el que tiene la menor correlación con los valores experimentales, con un error relativo promedio de 16.3 % (ver Tabla 6.2).

Los resultados del calor de vaporización usando los nuevos parámetros están en excelente acuerdo con los datos experimentales, el error promedio de los 10 líquidos es del 4.5 %, (ver Tabla 6.2). Cabe resaltar, que el valor del calor de vaporización para la acetamida, es el que tiene mayor error relativo, con el 17 % respecto al valor experimental. En general, la calidad de los nuevos parámetros es suficientemente buena para precedir el valor del calor de vaporización experimental, con un error menor al 5 %. Si bien, en el cálculo de esta propiedad no se incluye la polarizabilidad de las moléculas, sería conveniente tomar en cuenta tal corrección como lo propone Berensend.

El coeficiente de autodifusión (D), se obtiene utilizando la ecuación de Einstein (ver ecuación 4.21). Esta propiedad tampoco se utiliza para ajustar campos de fuerza. El coeficiente de autodifusión, es otra buena propiedad para evaluar la calidad de los nuevos parámetros del modelo NEWFFP, ya que existe la suficiente información experimental para realizar una comparación con los valores calculados. La correlación entre valores calculados y los experimentales para 10 líquidos orgánicos, se muestran en la Figura 6.3-B.

En general los resultados de las simulaciones subestiman esta propiedad. Los resultados del coeficiente de autodifusión utilizando los nuevos parámetros, son los que tienen mejor correlación con los datos experimentales, aunque el error relativo promedio es elevado, 19.2 % (ver Tabla 6.2). Los restantes campos de fuerza tienen un error relativo promedio mayor al 20 %, por ejemplo OPLS/AA tienen el 37.4 % (ver Tabla 6.2), aunque el campo de fuerza que tiene el mayor error es el CGenFF, con 60.6 % (ver Tabla 6.2). Cabe resaltar que todos los modelos subestiman el coeficiente de autodifusión experimental ($D = 4.77 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$) de la acetona, incluyendo al nuevo modelo. Los resultados obtenidos nos tomá a considerar ¿Qué parámetros influyen en esta propiedad? Lennard-Jones o las cargas, y como consecuencia la obtención de mejores parámetros que reproduzcan los valores experimentales de esta propiedad, además, de seguir mateniendo las propiedades que se han reproducido hasta este momento.

Un clara importancia del coeficiente de autodifusión la encontramos en las baterías de litio. Los electrolitos de gel polimérico que se usan en las baterías, están compuestos por aproximadamente un de 80 % de solvente y el 20 % de algún polímero, esto permite mejorar la conductividad iónica del litio[198, 199]. La conductividad iónica está estrechamente relacionadas con la difusión de los componentes en el sistema. La relevancia de tener potenciales que describa este tipo de propiedades, nos permitiría tener un conocimiento detallado de las estructuras del gel, la estabilidad y movilidad iónica que se encuentran en los electrolitos líquidos.

La viscosidad (η), se obtiene utilizando la función de correlación de los componentes no diagonales del tensor de presión (ver ecuación 4.22). La viscosidad, es otra buena propiedad para evaluar la calidad de los nuevos parámetros NEWFF, ya que existe la suficiente información experimental. Esta propiedad tampoco se incluye como propiedad objetivo para ajustar ningún campo de fuerza. La correlación entre valores calculados y experimentales para 10 líquidos orgánicos, se muestran en la Figura 6.3-C. La importancia de evaluar esta propiedad, radica en que la viscosidad es inversamente proporcional a la difusión, es decir, mientras mayor viscosidad, el coeficiente de difusión disminuye. Esto tendría efecto en cuestiones tecnológicas, como es la movilidad iónica en las baterías de litio.[198, 199]

En general los resultados de simulación están dispersos, ningún campo de fuerza reproduce correctamente esta propiedad. Los resultados con el campo de fuerza OPLS/AA, son los que tienen la mejor correlación con los datos experimentales, dado que tienen un error del 16.6% (ver Tabla 6.2). Los resultados obtenidos con el modelo NEWFFP tienen un error del 21.8%, (ver la Tabla 6.2) . La formamida y el carbonato de propileno con los nuevos parámetros, son los sistemas que muestran el mayor error, que es de 32% y 43%, respecto a los valores experimentales. El modelo que tiene el mayor error es el GAFF, con 52.2% (ver Tabla 6.2).

6.2.3. Compresibilidad isotérmica y coeficiente de expansión volumétrica

La compresibilidad isotérmica (κ_T), se obtiene usando las fluctuaciones de volumen en el sistema (ver ecuación 4.23). La compresibilidad isotérmica es otra propiedad con la que se puede evaluar la calidad de los parámetros de interacción. La correlación entre valores calculados y experimentales para los 10 líquidos orgánicos, se muestran en la Figura 6.4-A. En general los resultados de simulación muestran un poco de dispersión. Los resultados con el campo de fuerza OPLS/AA, son los que tienen la mejor correlación con los datos experimentales, el error relativo promedio es del 8.7% (ver Tabla 6.2). Mientras que, usando el modelo NEWFFP con los nuevos parámetros, se obtiene un error relativo promedio del 11.6% (ver Tabla 6.2), podríamos decir, que el nuevo modelo es un buen competidor en esta propiedad. El campo de fuerza que tiene el mayor error es GAFF, con 27.5%, (ver Tabla 6.2).

El coeficiente de expansión térmica (α_P), se obtiene usando la definición termodinámica (ver ecuación 4.24). El coeficiente de expansión térmica es una de las propiedades propuestas con la que se puede evaluar la calidad de los parámetros de interacción. Para calcular esta propiedad, se realizaron simulaciones a temperaturas superiores a la temperatura de parametrización y simulaciones a temperaturas menores, a fin de obtener los datos del volumen. Para el caso de la acetamida, la temperatura de parametrización fue de 364.15 K, los intervalos fueron de 5 Kelvin, debido, a que este sistema es un sólido cerca de 364.15 K. Los datos obtenidos se ajustaron a una ecuación lineal y el valor de α_P se interpoló a la temperatura de parametrización. La correlación

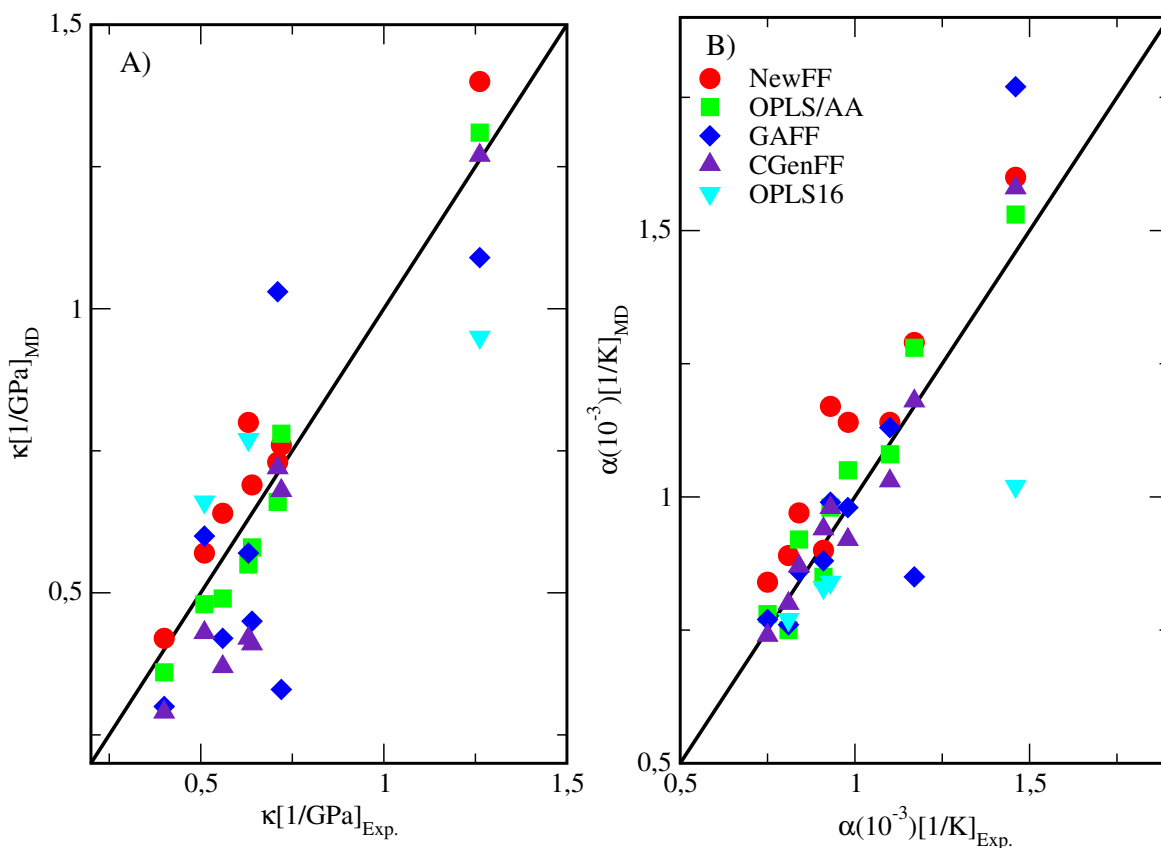


Figura 6.4: Resultados de los datos de simulación de varios campos de fuerza, comparados con datos experimentales. A) Compresibilidad Isotérmica[47]. B) Coeficiente de Expansión Volumétrica[44].

entre valores calculados con el nuevo modelo y los experimentales para los 10 líquidos orgánicos, se muestran en la Figura 6.4-B. En general los resultados de las simulaciones muestran un poco de dispersión. Los resultados con el campo de fuerza CGenFF, son los que tienen la mejor correlación a los datos experimentales, el error relativo promedio es del 4.0 % (ver Tabla 6.2). En nuestro caso, los valores que se obtienen usando el modelo NEWFFP con los nuevos parámetros son los que más difieren respecto a los experimentales, puesto que tienen un error relativo promedio del 15.5 % (ver Tabla 6.2). En la siguiente sección se hablará de los resultados de los puentes de hidrógeno.

6.3. Autoensamblaje molecular por puentes de hidrógeno.

A fin de determinar la estructura de un líquido, se emplean técnicas espectroscópicas tales como: (resonancia magnética nuclear (RMN), difracción de rayos x, Raman, difracción de neutrones y de electrones). Con base en estudios de rayos x, Desando et al.[39] propusieron estructuras cíclicas para la formamida en fase líquida. En cambio, en base a espectros Raman Nielsen et al.[40] proponen que se forman cadenas. Lo mismo sucede para la acetamida[200] y n-metilformamida[175, 201], no hay un consenso claro para saber que tipo de estructura tienen este tipo de líquidos.

Para estudiar que tipo de estructura tiene las amidas que poseen un alto valor de constante dieléctrica, nos apoyaremos en la información que nos proporciona la función de distribución por pares $g(r)$. Principalmente, estudiamos a los átomos que involucran los puentes de hidrógeno, esto es entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, y un átomo de hidrógeno enlazado a un nitrógeno ($C=O \cdots H-N$). Para el caso de la n-metilformamida, la estructura que se utilizó, fue la conformación *Trans* (ver Figura 6.1).

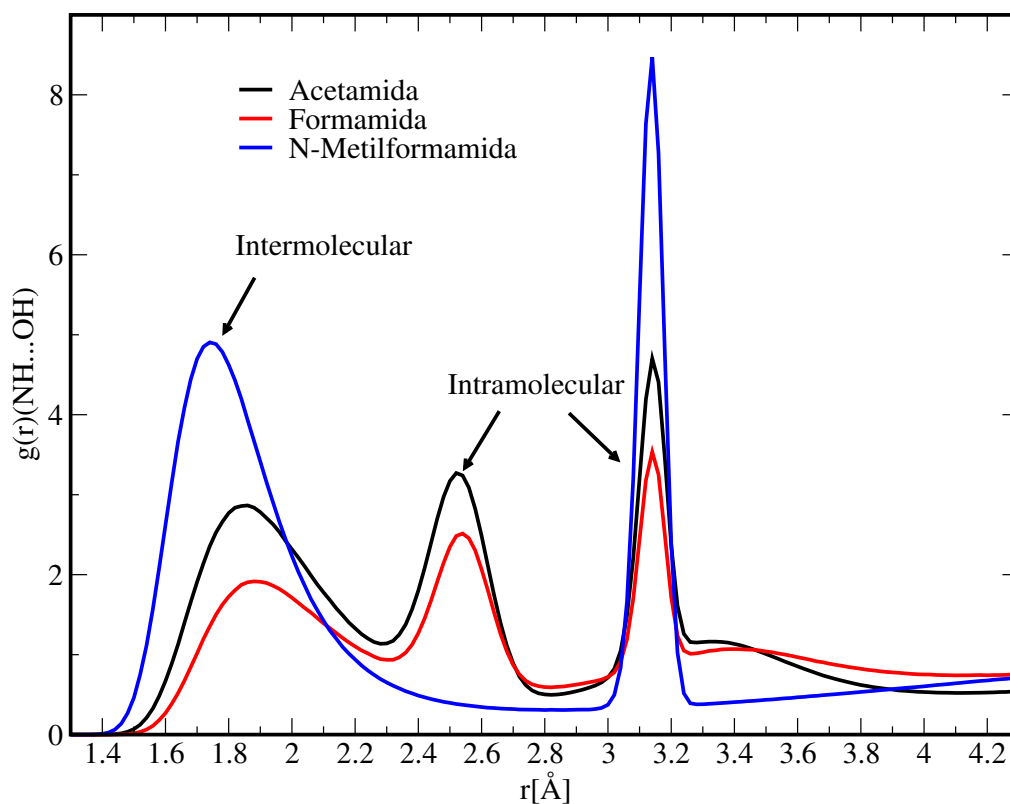


Figura 6.5: Funciones de distribución de pares $g(r)$ para las moléculas de acetamida, formamida y n-metilformamida en fase líquida, entre un átomo de oxígeno del grupo carbonilo, con un átomo de hidrógeno enlazados al átomo de nitrógeno ($C=O \cdots H-N$).

Los resultados de la $g(r)$ para acetamida, formamida y n-metilformamida, se muestran en la Figura 6.5. El primer pico muestra las distancias para las interacciones intermoleculares, mientras que el segundo y tercer pico muestran las interacciones intramoleculares. Para el caso de la n-metilformamida sólo hay una interacción ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$), por lo que esta interacción posiblemente pueda generar cadenas de gran tamaño. Para los casos de acetamida y formamida, existen dos posibles interacciones de puente de hidrógeno entre los átomos ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$). La interacción más fuerte del puente de hidrógeno ocurre en la n-metilformamida, puesto que tiene una distancia de 1.75 Å, (ver Figura 6.5). Para la acetamida es una distancia de 1.84 Å, (ver Figura 6.5), y para la formamida es una distancia de 1.88 Å, (ver Figura 6.5). La razón por la que la interacción en la acetamida sea más fuerte que en la formamida, se deba a que en la primera se favorece la formación de anillos y cadenas. Este resultado se relaciona con el valor de la constante dieléctrica que es de 67 para la acetamida, comparado con el valor de la formamida, que es de 110.

Al analizar los valores del momento dipolar de estas moléculas, encontramos que para la acetamida es 5.41 debye, 4.89 debye para formamida y 5.16 debye para la conformación *trans* de la n-metilacetamida. Estos resultados no pueden explicar por qué las constantes dieléctricas tiene valores de 67, 109 y 182 para acetamida, formamida y n-metilformamida respectivamente. Claramente, hay un efecto cooperativo o colectivo^b, debido a las interacciones de puente de hidrógeno[202], como se mencionó al analizar los valores de la constante dieléctrica.

Para analizar la formación de cadenas debido a la interacción del puente de hidrógeno, en los sistemas de acetamida, formamida y n-metilformamida. Se utiliza el método de Sevic para determinar la longitud de las cadenas[78]. El cual consiste en aislar cluster de moléculas de una configuración dada, mediante un criterio de distancia entre los átomos a estudiar. Para el caso de las amidas, la distancia que se usará es la proporcionada por la $g(r)$ para la interacción ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$), esta nos permitirá estudiar la influencia del puente de hidrógeno en la estructura de estos líquidos. El método de Sevic, no proporciona el número total de puentes de hidrógeno en todo el sistema, pero es útil para entender el efecto de las cadenas sobre la constante dieléctrica. En la Figura 6.6, se muestran los resultados obtenidos aplicando el método de Sevic a las moléculas de acetamida (ver Figura 6.6-A), formamida (ver Figura 6.6-B) y n-metilformamida (ver Figura 6.6-C).

En las imágenes se pueden observar cadenas de distintos tamaños, lo que implica, la trascendencia de la formación de cadenas en el alto valor de la constante dieléctrica. Para la n-metilformamida con los campos de fuerzas GAFF y NEWFFP se observaron cadenas, lo que explicaría el alto valor de constante dieléctrica obtenido. En cambio con los campos de fuerza OPLS/AA y CgenFF, no se observaron cadenas en ningún sistema estudiado, al contrario, se encontraron estructuras cíclicas.

^bLa cooperatividad es un fenómeno mostrado por sistemas que involucran elementos idénticos o no idénticos, que actúan de manera dependiente entre sí.

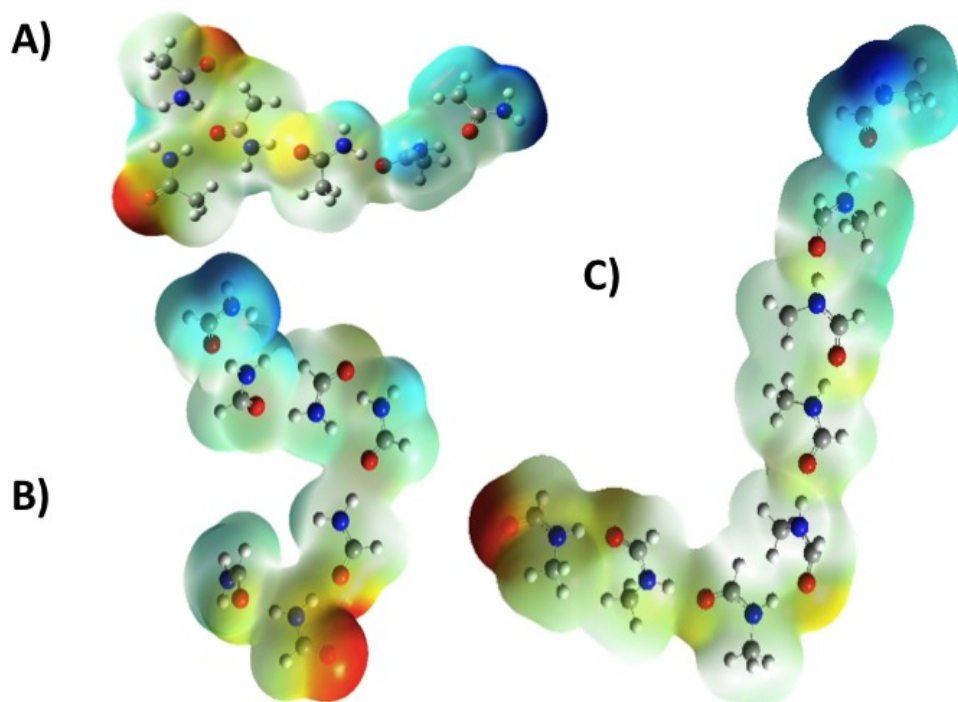


Figura 6.6: Cadenas de amidas a 1 bar: A) Acetamida a 364.15 K. B) Formamida a 298.15 K y C). N-metilformamida a 298.15 K. Los siguientes colores se usan para distinguir cada átomo: blanco para hidrógeno, rojo para oxígeno, azul para nitrógeno y gris para carbono. El potencial electrostático es una guía para seguir la red de enlaces de hidrógeno.

Los sistemas de amida, se pueden ver como una mezcla de clusters o nuevas moléculas con momentos dipolares mayores que el de una sola molécula. Al realizar este mismo análisis para los restantes líquidos orgánicos, no se encontraron cadenas, pero hay presencia de clusters cíclicos de tamaño pequeño (máximo, 4 moléculas). El siguiente paso, es tener una idea de como la población electrónica está distribuida a lo largo de las cadenas. Ya que el método de Sevick no predice en como la población electrónica (electrones), afecta en el puente de hidrógeno.

El mapeo de potencial electrostático permite visualizar la manera en la que se distribuyen los electrones en una molécula utilizando una gama de colores, por ejemplo, el color rojo indica las regiones donde hay una mayor población electrónica, mientras que, las regiones en azul indica una región con menor población electrónica. Al tomar una cadena de moléculas de una simulación de líquido con los nuevos parámetros, se puede calcular el potencial electrostático molecular. El potencial electrostático se obtuvo realizando un punto simple, utilizando el programa Gaussian 09[164] con el nivel de teoría M062X/6-311++g**. Los resultados para acetamida, formamida y n-metilacetamida, se muestran en la Figura 6.6.

Al analizar los resultados, es curioso ver que el mapeo del potencial electrostático, prediga mayor población electrónica en los átomos electronegativos que no interaccionan para crear puentes de hidrógeno. Recordemos que el átomo de oxígeno tiene una par libre de electrones y el nitrógeno un par. Esto quiere decir que en las regiones donde se genera el puente de hidrógeno ($\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$) existe una transferencia de electrones que favorece la formación de cadenas. La estructura de acetamida, (ver Figura 6.6-A), y formamida (ver Figura 6.6-B), tiene un átomo de oxígeno que comparte dos hidrógenos unidos a un nitrógeno, haciendo que el cúmulo sea más compacto. En el caso de n-metilformamida (ver Figura 6.6-C), un oxígeno de una molécula forma un puente de hidrógeno con otra molécula, esto hace más grande el momento dipolar de la cadena en comparación con los de las otras dos amidas. En la siguiente sección se mostrarán los resultados para mezclas binarias.

6.4. Simulaciones de Mezclas Binarias

Los nuevos parámetros NEWFF se obtuvieron para componentes puros. Una prueba importante es usarlos para estudiar mezclas binarias (amida/agua), para evaluar la calidad de estos en reproducir propiedades experimentales, a distintas composiciones. El modelo TIP4P/ ϵ [58] se usa debido a que reproduce la constante dieléctrica experimental y varias propiedades de líquido.

6.4.1. Densidad de líquido (amida/agua)

La densidad de líquido, es una propiedad objetivo de la metodología propuesta en este trabajo y en los demás campos de fuerza (OPLS/AA, GAFF, CGenFF). Se esperaría, que esta propiedad se reproduzca de manera adecuada los valores experimentales en mezcla. Es una buena prueba evaluar la calidad de los nuevos parámetros, ya que, muchos experimentos se realizan en mezcla.

Los resultados para la densidad del líquido de mezclas entre acetamida/agua, formamida/agua y n-metilformamida/agua se muestran en la Figura 6.7, las condiciones a la que se realizan las simulaciones es a una temperatura de 298.15 K y 1 bar de presión. La acetamida como componente puro es sólido a 298.15 K y 1 bar, pero se disuelve en agua a estas mismas condiciones, la solubilidad de éste compuesto es 2000 gr/L[203]. Los datos experimentales para la densidad del sistema acetamida/agua están reportados hasta una concentración de 25 % de acetamida y su valor es 1030 kg/m³, ya que, a concentraciones mayores la acetamida precipita. Los resultados con los nuevos parámetros NEWFF se muestran en la Figura 6.7-A, estos concuerdas con los datos experimentales, al igual, que los demás campos de fuerza. Aguilar-Pineda et al.[73] reprodujeron los datos experimentales con la parametrización de acetamida (utilizando united atom en el metilo), además de utilizar el modelo TIP4P/ ϵ [58] para el agua. Descubrieron que la acetamida en solución formaba anillos y cadenas (utilizaron el método de Sevic), debido a las interacciones de los puentes de hidrógeno, entre los átomos de oxígeno de la molécula de agua y los hidrógenos enlazados a un nitrógeno de la molécula de acetamida.

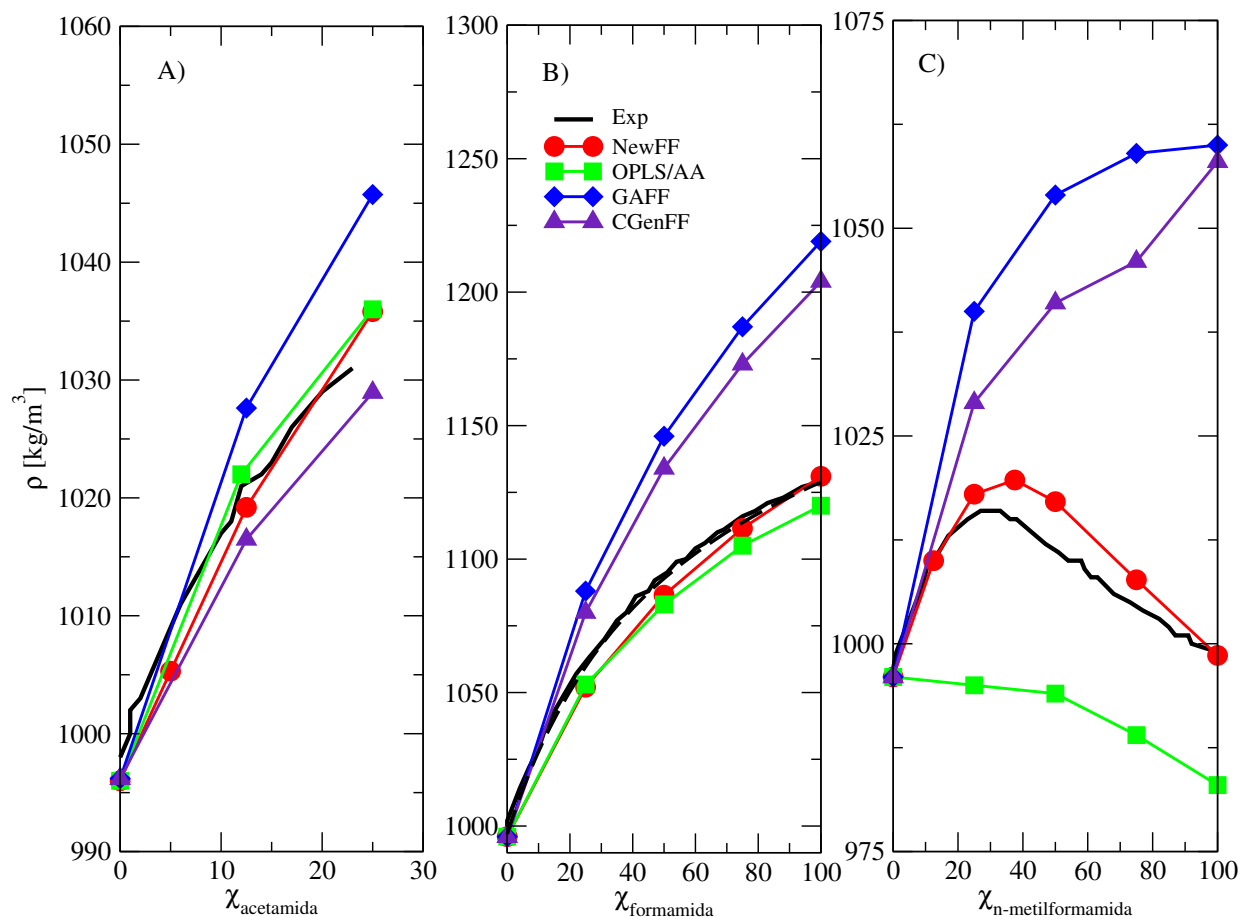


Figura 6.7: Densidad de líquido en solución acuosa en función de la concentración de amida a una temperatura de 298.15 K y 1 bar de presión. A) acetamida. B) formamida. C) n-ethylformamida. Los datos experimentales fueron tomados de las las referencias[204, 205]

La formamida tiene una densidad experimental de 1128.0 kg/m³ a condiciones ambientales, la densidad de formamida es mayor que la del agua (996 kg/m³), por lo que, el valor de esta propiedad aumenta, a medida que va aumentando la concentración de formamida (ver Figura 6.7-B). Todos los campos de fuerza predicen la tendencia de manera correcta, pero el mejor acuerdo con los datos experimentales, son los nuevos parámetros NEWFF y el campo de fuerza OPLS/AA. La densidad experimental de la n-metilformamida es de 999.0 kg/m³ a condiciones ambientales, la densidad del agua (996 kg/m³) es muy similar a la de n-metilformamida, sin embargo, experimentalmente se observa una máximo en densidad (Figura 6.7-C). El máximo se reproduce con el nuevo conjunto de parámetros para la n-metilformamida, en tanto, los demás campos de fuerza fallan en reproducir el comportamiento correcto de esta propiedad. El mal comportamiento de los campos de fuerza evaluados, podría deberse a las grandes desviaciones de la densidad del líquido para el componente puro, esto se refleja para el caso de GAFF y CGenFF que sobrestiman los valores experimentales y OPLS/AA los subestima.

6.4.2. Constante dieléctrica (amida/agua) y (amida/amida)

La constante dieléctrica es una propiedad objetivo para la metodología propuesta en este trabajo, por lo cual, se espera que esta propiedad reproduzca de manera adecuada los valores experimentales en mezcla. Es una buena prueba evaluar la calidad de los nuevos parámetros, ya que, muchos experimentos se realizan en mezcla y comprobar, sí la constante dieléctrica tiene efecto en la miscibilidad entre líquidos.

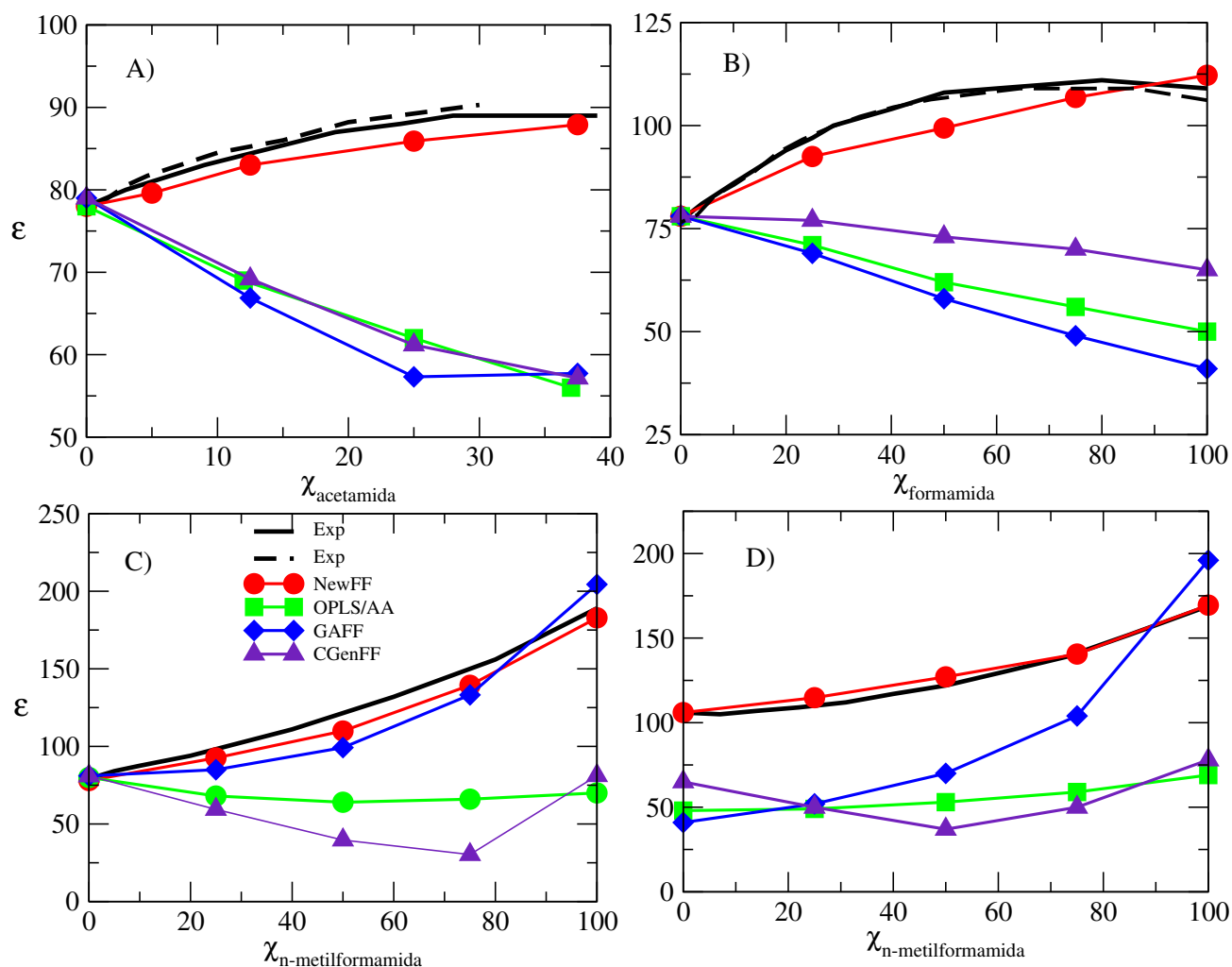


Figura 6.8: Mezclas binarias de Constante Dieléctrica a distintas concentraciones, a 1 barde presión. A) acetamida/agua a 298.15 K. B) formamida/agua a 298.15 K. C) n-metilformamida/agua a 293.15 K. D) formamida/n-metilformamida a 303.15 K. Los datos experimentales son tomados de las referencias[170],[206]-[208]

Los resultados para la constante dieléctrica en mezcla de amida/agua y amida/amida se muestran en la Figura 6.8. El valor de la constante dieléctrica para el agua líquida es de 78[45] a las condiciones de 298.15 K y 1 bar, el valor es mayor al reportado para la acetamida líquida, es

67.5, a 364.15 K y 1 bar, recordemos que la acetamida es sólido a 298.15 K, la solubilidad de éste compuesto es 2000 gr/L[203]. Para la mezcla acetamida/agua, los nuevos parámetros predicen correctamente los valores experimentales a 298.15 K y 1 bar (ver Figura 6.8-A), en tanto, los demás campos de fuerza (OPLS/AA, GAFF, CGenFF) subestiman los valores experimentales. Esto puede ser debido, a que todos los campos de fuerza no fueron parametrizados basados en la constante dieléctrica como propiedad objetivo. Aguilar-Pineda, también reproduce esta propiedad con su modelo de acetamida (united atom).

La formamida tiene un valor experimental de 109 para la constante dieléctrica, a condiciones estándar, la constante dieléctrica de la formamida es mayor que la del agua (78), por lo que, el valor de esta propiedad aumenta a medida que va aumentando la concentración de formamida (ver Figura 6.8-B). Los resultados con los nuevos parámetros, son los que mejor correlacionan a los valores experimentales, no obstante, a concentraciones bajas de formamida, hay desviaciones respecto a los valores experimentales. Esto podría ser debido a que el coeficiente de autodifusión es mayor al experimental y la viscosidad es menor al experimental (ver Tabla 6.1), por lo que, se dificulta la interacción de puente de hidrógeno y esto a su vez, tienen efecto en el valor de la constante dieléctrica. Los demás campos de fuerza no correlacionan con los valores experimentales.

La n-metilformamida tiene un valor experimental de 189 para la constante dieléctrica, a condiciones estándar, la constante dieléctrica de la n-metilformamida es mayor que la del agua (78), por lo que, el valor de esta propiedad aumenta a medida que va aumentando la concentración de n-metilformamida, en la mezcla n-metilformamida/agua (ver Figura 6.8-C). Los resultados con los nuevos parámetros, son los que mejor correlacionan a los valores experimentales, al igual que el campo de fuerza GAFF, en tanto, los demás campos de fuerza, fallan en reproducir esta propiedad. Para el caso de la mezcla formamida/n-metilformamida (ver Figura 6.8-D), los nuevos parámetros son los que mejor correlacionan a los valores experimentales. La n-metilformamida con el campo de fuerza GAFF en componente puro, se obtiene un valor cercano al experimental de la constante dieléctrica, en tanto, los valores de simulación en la mezcla no correlacionan con los valores experimentales. Esto podría ser debido a que la formamida con este modelo no reproduce el valor de la constante dieléctrica experimental. Los campos de fuerza OPLS/AA y CGenFF no reproducen los valores experimentales de la mezcla formamida/n-metilformamida. La constante dieléctrica como propiedad objetivo, es una buena alternativa para ajustar potenciales de interacción y asimismo sean capaces de reproducir el fenómeno de solubilidad. En la siguiente sección se muestran los resultados del efecto de la temperatura.

6.4.3. Propiedades de exceso

Miscibilidad es un término usado en química que se refiere a la propiedad de algunos líquidos para mezclarse en cualquier proporción, formando una disolución[1], por ejemplo, al mezclar medio litro de agua con medio litro de alcohol, deberíamos de obtener 1 litro de solución. Lo anterior no es cierto para una solución no ideal, se obtiene menos de un litro. Esta variación se

origina por el reacomodo espacial de la densidad electrónica de las moléculas de cada especie presente[209]. Para calcular este tipo de propiedades es por medio de las propiedades de exceso.

La desviación de una solución ideal se puede estudiar utilizando algunas propiedades de mezcla en exceso[210]. Se definen las propiedades termodinámicas molares de exceso de una mezcla como la diferencia entre el valor real que posee una propiedad extensiva cualquiera de la mezcla y el valor calculado que tendría una disolución ideal a la misma presión, temperatura y composición:

$$M^E = M - M^{ideal} \quad (6.1)$$

donde, M^E es la propiedad de exceso. M es la propiedad termodinámica que se desea medir y M^{ideal} es la propiedad ideal.

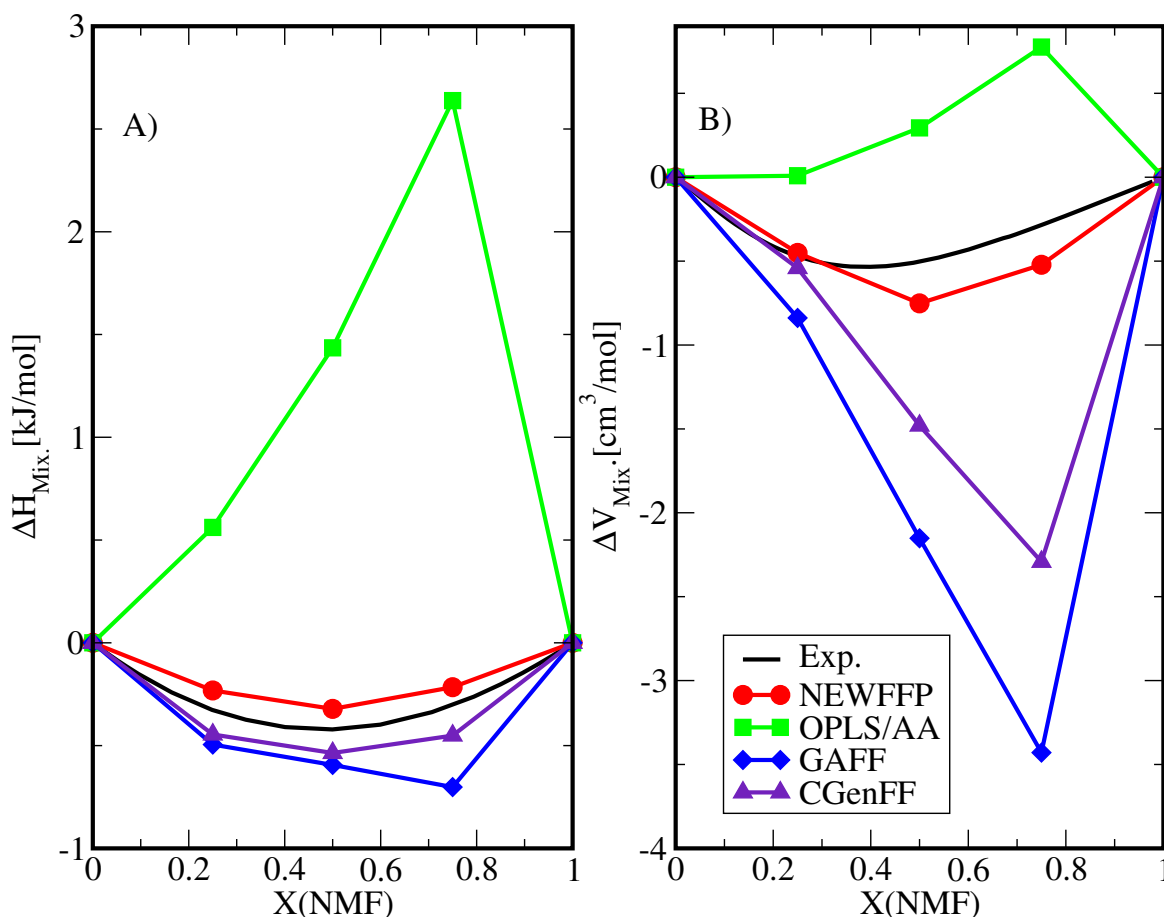


Figura 6.9: Resultados de mezclas binarias para diferentes campos de fuerza. A) La entalpía de la mezcla FM/NMF a 308 K y 1 bar de presión. Los datos experimentales se tomaron de A. M. Zaichikov[211]. B) El volumen de exceso para la mezcla agua/NMF a 318 K y un bar de presión. Los datos experimentales se tomaron de J. Zielkiewicz[212].

Para las mezclas estudiadas en este trabajo, los resultados para la entalpía de exceso del sistema FM/NMF y el volumen de exceso para agua/NMF. La entalpía de exceso de la mezcla se calculo utilizando la entalpía de la mezcla y las de los componentes puros.

$$\Delta H_{Mix} = H_{Mix} - [X(FM)H_{FM} + X(NMF)H_{NMF}] \quad (6.2)$$

donde los subíndices son para formamida y n-metilformamida, respectivamente. El volumen de exceso del sistema agua/NMF, se calculo cambiando en la ecuación anterior H por V y FM por agua. Los valores calculados para diferentes campos de fuerza y datos experimentales se muestran en la Figura 6.9.

En la Figura 6.9-A, se muestran los resultados para la entalpía de mezcla FM/NMF. La mejor correlación con los datos experimentales es para el modelo NewFFP, usando los nuevos parámetros. Los campos de fuerza GAFF y CGenFF predicen el signo negativo correcto, pero sus valores se sobreestiman, mientras que el modelo OPLS/AA predice un cambio positivo. La mejor correlación para el volumen de exceso (ver Figura 6.9-B) lo tiene el modelo NEWFFP, usando los nuevos parámetros. Para los demás campos de fuerza, se observa la misma tendencia que en la entalpía de mezclado. En la siguiente sección se muestran los resultados del efecto que tiene la temperatura a las propiedades las objetivo (constante dieléctrica, tensión superficial y densidad del líquido).

6.5. Efecto de la temperatura.

La temperatura tiene un impacto muy fuerte en el comportamiento de las propiedades fisicoquímicas de sólidos, líquidos y gases, por lo cual, hay que tomar en cuenta esta variable. No todos los estudios científicos y tecnológicos se realizan a temperatura ambiente, por ejemplo, en estudios biológicos y fisiológicos de proteínas, la temperatura a la que se realizan experimentalmente es a 36 °C (309.15 K), ya que es la temperatura corporal[213]-[215]. En las baterías de litio, se hacen estudios para encontrar buenos solvente que sean buenos transportadores de ión-litio, los estudios se realian en un rango de temperatura de 40 - 50 °C (313.15 - 323.15 K)[216, 217], por lo que es de suma importancia que los parámetros de interacción reproduzcan el comportamiento experimental de alguna propiedad termodinámica con la temperatura, de lo contrario, podríamos tener conclusiones erróneas.

Las propiedades termodinámicas que se evaluaron a otras temperaturas son las propiedades objetivo (constante dieléctrica, tensión superficial y densidad de líquido), puesto que no se encontro la suficiente información experimental de otras propiedades termodinámicas en la literatura. En esta sección analizaremos el efecto que tiene la temperatura en estas propiedades, los sistemas que se examinarán, serán las amidas que tienen un alto valor de constante dieléctrica: acetamida, formamida y n-metilformamida. Los resultados de estas tres amidas se discutirán a continuación.

Los resultados para las acetamida se muestran en la Figura 6.10. Primero analizaremos la constante dieléctrica, el modelo que reproduce correctamente el comportamiento experimental es el modelo NEWFFP con los nuevos parámetros (ver Figura 6.10-A). Los restantes campos no reproducen el comportamiento experimental, los resultados muestran que subestiman esta propiedad. Los campos de fuerza no fueron ajustados para que reprodujeran la constante dieléctrica a una temperatura en específico, mucho menos el efecto de temperatura. Sin embargo, hemos mostrado en esta tesis la importancia de reproducir los experimentales de esta propiedad (miscibilidad entre líquidos). Los campos de fuerza utilizados en esta tesis (OPLS/AA, GAFF, CgenFF) fueron parametrizados para reproducir la densidad de líquido y el calor de vaporización experimental y en caso del campo de fuerza OPLS/AA evalúa la predicción de la energía libre de hidratación experimental ΔG_{Hid} . [218].

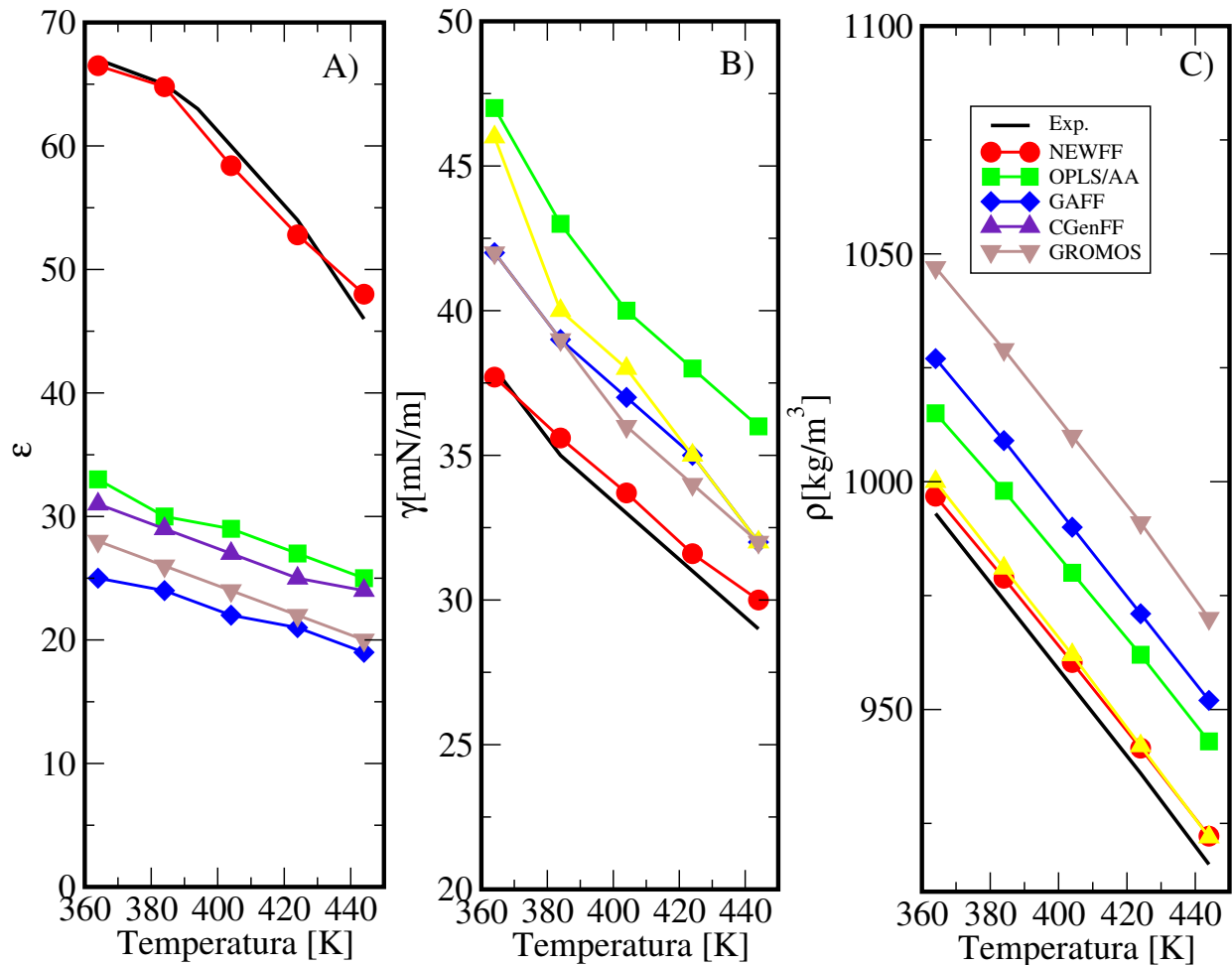


Figura 6.10: Evaluación de las propiedades objetivo usando los campos de fuerza OPLS/AA, GAFF, CGenFF, incluyendo al nuevo modelo NEWFFP a distintas temperaturas y 1 bar de presión para la acetamida. A) Constante dieléctrica. B) Tensión superficial. C) Densidad del líquido.

Los resultados para la tensión superficial se muestran en la Figura 6.10-B. El modelo que describe mejor la correlación con los datos experimentales, es el modelo NEWFFP con los nuevos parámetros (ver Figura 6.10-B). Los campos de fuerza: OPLS/AA, GAFF, CgenFF, subestiman esta propiedad, al igual que la constante dieléctrica, estos modelos no fueron ajustados a los valores de la tensión superficial experimental.

Como se mencionó anteriormente, la densidad del líquido es una propiedad objetivo de los campos de fuerza: OPLS/AA, GAFF, CGenFF. Se espera que esta propiedad se describa correctamente. Los resultados para la densidad de la acetamida, se muestran en la Figura 6.10-C. El modelo que mejor correlaciona con los datos experimentales es el NEWFFP usando los nuevos parámetros de interacción (ver Figura 6.10-C). El campo de fuerza OPLS/AA subestima esta propiedad para la acetamida (ver Figura 6.10-C), mientras que GAFF y CGenFF la sobrestiman (ver Figura 6.10-C).

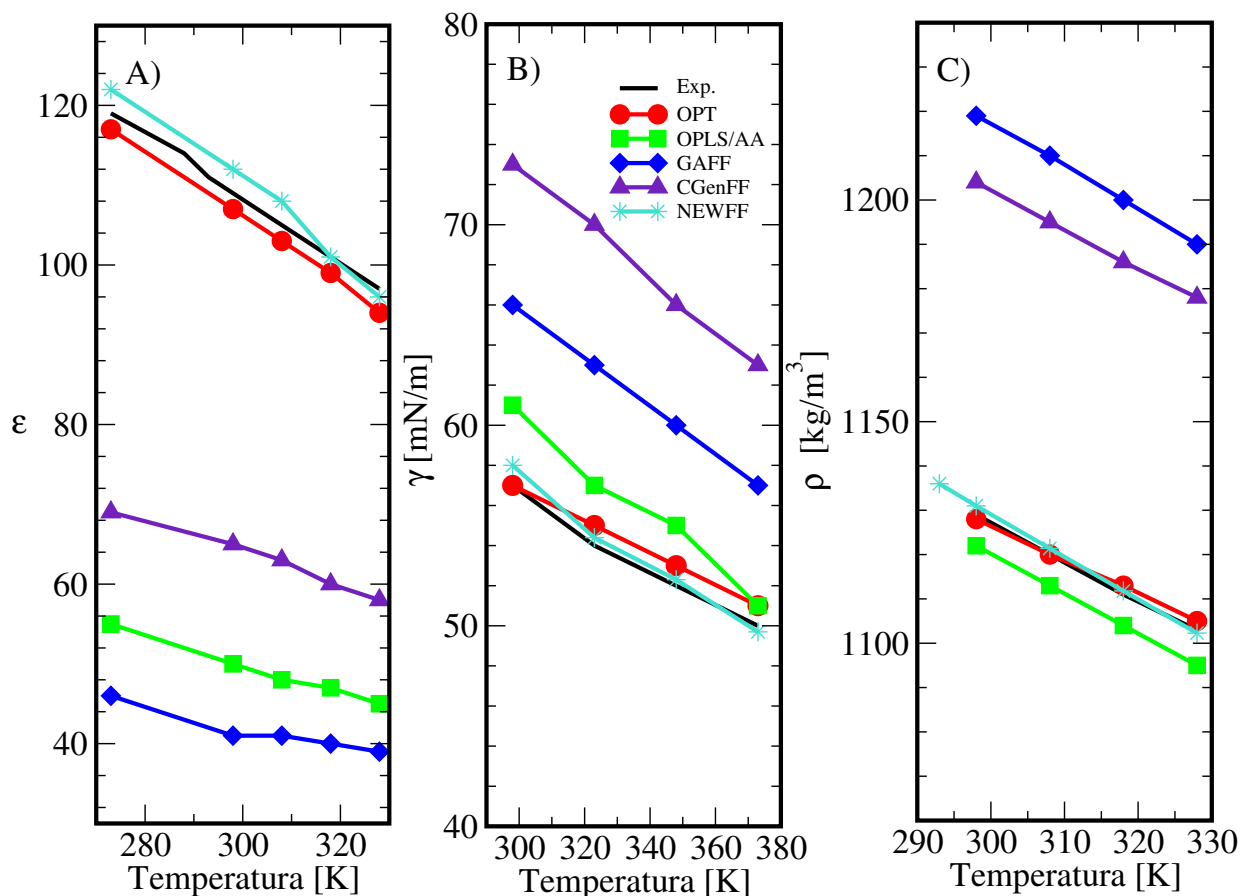


Figura 6.11: Evaluación de las propiedades objetivo usando los campos de fuerza OPLS/AA, GAFF, CGenFF, incluyendo al nuevo modelo NEWFFP a distintas temperaturas y 1 bar de presión para la formamida. A) Constante dieléctrica. B) Tensión superficial. C) Densidad del líquido.

Los resultados de la evaluación de las tres propiedades objetivo para la formamida, se muestran en la Figura 6.11. Para este sistema se evalúan distintos modelos, los campos de fuerza: OPLS/AA, GAFF, CGenFF, OPLS/AAopt y el NEWFFP. Los resultados que mejor correlacionan con los valores experimentales, son los modelos OPLS/AAopt y el NEWFFP. El modelo OPLS/AAopt predice valores un poco menores a los experimentales en el rango de temperatura que se evaluaron los valores experimental, además, los valores calculados con dinámica molecular, son paralelos a los experimentales (ver Figura 6.11-A). Mientras que el modelo NEWFF predice valores un poco mayores a los experimentales, no obstante, a temperaturas altas los valores de la constante dieléctrica son menores a los experimentales (ver Figura 6.11-A), esto puede deberse a que los valores del coeficiente de autodifusión ($D = 0.681 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$) y de la viscosidad ($\eta = 1.85 \text{ mPas}$) calculados difieren a los valores experimentales ($D = 0.521 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$)[70] y ($\eta = 3.23 \text{ mPas}$)[192]. Estas propiedades son afectadas a mayores temperaturas, el valor de la difusión aumenta, mientras que el valor de la viscosidad disminuye, como consecuencia las interacciones de puente de hidrógeno sean más débiles y el valor de la constante dieléctrica disminuya. Los restantes campos de fuerza predicen valores muy menores a los experimentales, el modelo que menor correlación hay con los datos experimentales es el GAFF (ver Figura 6.11-A). Como se ha mencionado anteriormente, los campos de fuerza no son ajustados para que reproduzcan los valores experimentales de la constante dieléctrica.

Los resultados para la tensión superficial se muestran en la Figura 6.11-B. Los modelos que describen correctamente los valores experimentales son el OPLS/AAopt y el NEWFFP. El modelo opls/AA predice valores un poco mayores a los experimentales, esto puede que deba al coeficiente de autodifusión ($D = 0.179 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$) y la viscosidad ($\eta = 4.8 \text{ mPas}$) que predice este modelo, son diferentes a los valores experimentales (ver tabla 6.1). La posible razón por la que este modelo no describe correctamente los valores experimentales de la tensión superficial sea que la difusión y la viscosidad de este modelo sean poco sensibles a la temperatura. El modelo NEWFFP con los nuevos parámetros describe correctamente los valores experimentales (ver Figura 6.11-B). Los campos restantes subestiman los valores experimentales de la tensión superficial (ver Figura 6.11-B). El campo de fuerza que sobrestima esta propiedad es el CGenFF.

Los resultados para la densidad se muestran en la Figura 6.11-C. Los modelos que describen correctamente los valores experimentales son: OPLS/AA, OPLS/AAopt y el NEWFFP. Recordemos que la densidad es una propiedad objetivo de los campos de fuerza, por lo que el modelo OPLS/AA predice valores un poco menores a los experimentales (ver Figura 6.11-C). Los modelos OPLS/AAopt y el NEWFF predicen de mejor manera los resultados experimentales, puesto que la densidad es una propiedad objetivo (ver Figura 6.11-C). Los campos de fuerza que de menor manera correlaciona con los valores experimentales, son los campos de fuerza GAFF y CgenFF (ver Figura 6.11-C).

Ahora los resultados que se analizarán son los obtenidos para las tres propiedades objetivo de la n-metilformamida, que se muestran en la Figura 6.12. Los resultados para constante dieléctrica se muestran en la Figura 6.12-A, Los resultados que mejor correlacionan son con el modelo

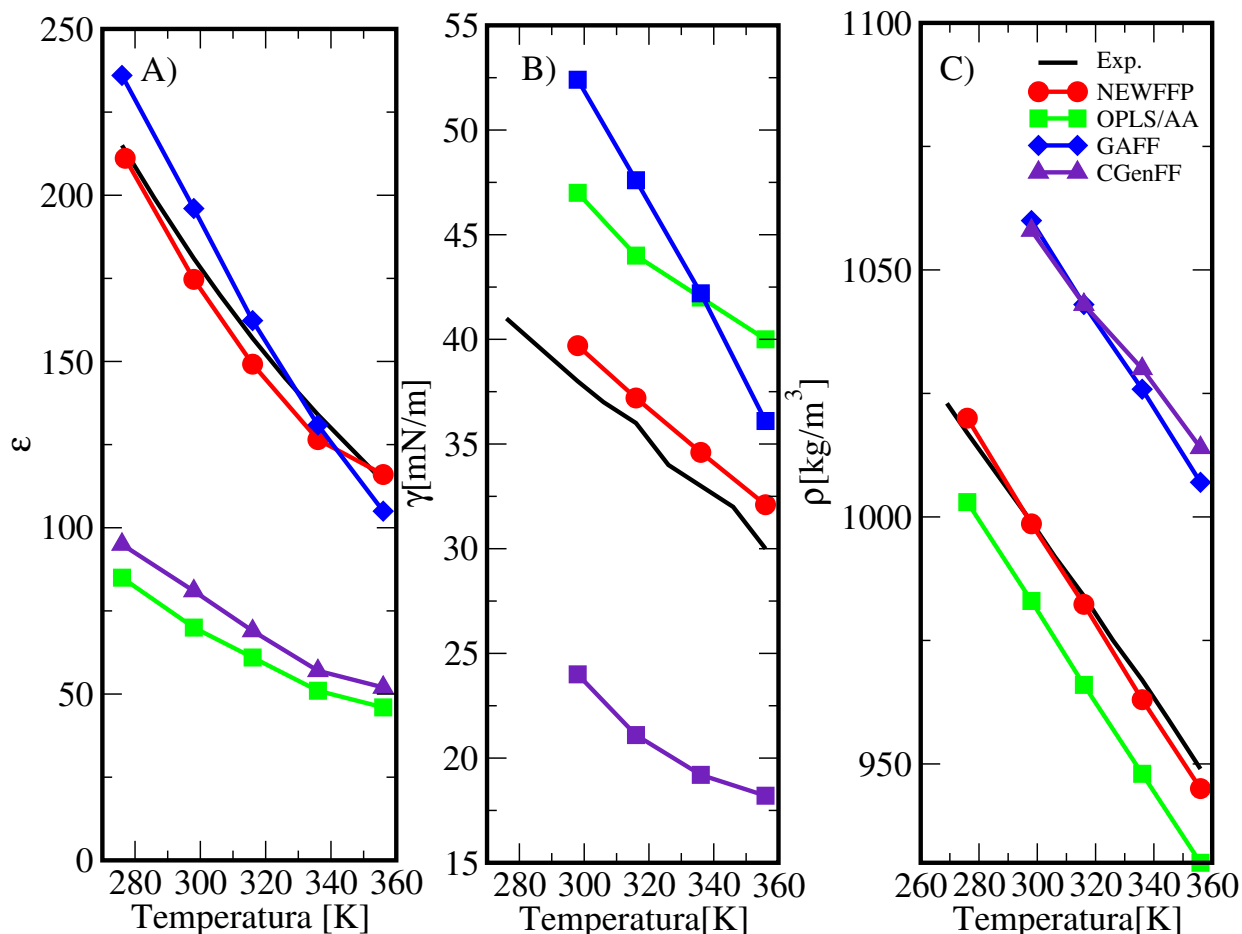


Figura 6.12: Evaluación de las propiedades objetivo a distintas temperaturas y 1 bar de presión para la n-metilformamida. A) Constante dieléctrica. B) Tensión superficial. C) Densidad del líquido.

NEWFFP usando los nuevos parámetros. Para el campo de fuerza GAFF, se encuentran valores que se relacionan muy bien, pero a altas temperaturas el modelo describe valores mayores a la experimental a temperaturas altas, mientras que, a temperaturas bajas describe valores menores al experimental (ver Figura 6.12-A). Para los campos de fuerza OPLS/AA y CGenFF, los valores que predicen estos modelos subestiman a los experimentales (ver Figura 6.12-A).

Los resultados para la tensión superficial se muestran en la Figura 6.12-B. El modelo que mejor describe los valores experimentales, es el modelo NEWFFP que usa los nuevos parámetros de interacción (ver Figura 6.12-B). El campo de fuerza OPLS/AA sobrestiman los valores experimentales, la curva que describe este modelo, tiene una pendiente muy parecida a la que describen los valores experimentales (ver Figura 6.12-B). El campo de fuerza GAFF, también sobrestiman los valores experimentales, sin embargo, el modelo describe una curva con una pendiente mayor a la experimental. Los valores que predice el campo de fuerza GAFF a temperaturas altas, son

mayores a los reportados experimentalmente (ver Figura 6.12-B). Mientras, el campo de fuerza CGenFF, predice valores muy menores a los experimentales.

Los resultados para densidad de líquido se muestran en la Figura 6.12-C. El modelo que mejor predice los valores experimentales es el modelo NEWFFP que usa los nuevos parámetros de interacción (ver Figura 6.12-C). Pero el nuevo modelo a altas temperaturas predice una densidad menor a los valores experimentales. El campo de fuerza OPLS/AA subestima los valores experimentales, como se muestra en la Figura 6.12-C. Los campos de fuerza GAFF y CGenFF, predicen valores mayores a los descritos experimentalmente, como se muestra en la Figura 6.12-C.

Conclusiones

El método de Hirshfeld es una buena alternativa para estimar las cargas atómicas, escalarlas linealmente, permitió reproducir el valor experimental de la constante dieléctrica de líquidos polares mediante dinámica molecular en componente puro.

Con las cargas escaladas de Hirshfeld y usando el método de Salas, es posible generar parámetros de interacción de líquidos polares ajustados a tres propiedades objetivo como: la constante dieléctrica, la tensión superficial y la densidad del líquido. Adicionalmente, es posible recuperar propiedades como el calor de vaporación ($\Delta H_{Vap.}$), originalmente los campos de fuerza: OPLS/AA, GAFF, CGenFF tomán en cuenta esta propiedad en su proceso de parametrización.

Los campos de fuerza que reproduzcan el valor experimental de la constante dieléctrica, serían capaces de reproducir información experimental en soluciones acuosas u otros solventes en propiedades como: la constante dieléctrica, la densidad del líquido y propiedades de exceso en solución como: la entalpía y el volumen.

Para el caso de las amidas, el momento dipolar de la molécula no es la responsable del valor de la constante dieléctrica, más bien, es un efecto colectivo del sistema, es decir, que se favorecen las interacciones de puente de hidrógeno que permiten observar estructuras que se reportan experimentalmente. Para el caso de la n-metilformamida, se muestra que hay que tener cuidado en líquidos que tengan más de un conformero, ya que al utilizar uno equivocado, nos puede llevar a conclusiones erróneas. La estructura del líquido tiene influencia en el alto valor de la constante dieléctrica y en otras propiedades. El autoensamblado molecular nos permitió entender la formación de cadenas por medio de puentes de hidrógeno lo podemos relacionar que el valor de la constante dieléctrica.

Bibliografía

- [1] Chang, R. *Química, séptima edición 2002, Mc Graw Hill*
- [2] Salas, F. J.; Méndez-Maldonado, G. A.; Nuñez-Rojas, E.; Aguilar-Pineda, G. E.; Domínguez, H.; Alejandre, J. Systematic Procedure To Parametrize Force Fields for Molecular Fluids. *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 683-693, 2015.
- [3] Irwin, J. M. *Fundamentos de Ciencia de Polímeros. Technomic Publishing Company, 1996. pag.320*
- [4] Israelachvili J. N., *Intermolecular and Surface Forces*, Third Edition: Revised Third Edition Hardcover, 2011.
- [5] Castellan, G. W. *FISICOQUIMICA* , 3ra Ed., Addison-Wesley Iberoamericana, 2000.
- [6] Barton A. F. M. *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, CRC Press, 1983.*
- [7] McNaught, A. D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology, (the "Gold Book")*. Compiled by Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
- [8] Burrell, H. The Challenge of the Solubility Parameter Concept. *J. Paint Technol.* **40**, 520-556, 1968.
- [9] Billmeyer, F.W. *Ciencia de Polímeros, 1975. Editorial Reverté*
- [10] Hildebrand, J.H. *Solubility of non-electrolites. 1976*
- [11] Hildebrand, J.H. Regular solutions. 1962. Prentice-Hall.
- [12] Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State *Angew. Chem. Int.* —bf 41, 48-76, 2002.
- [13] Latimer, W. M.; Rodebush, W. H. Polarity and Ionization from the Standpoint fo the Lewis Theory of Valence. *J Am Chem Soc*, **42**, 1419, 1920.
- [14] Gilli, G.; Gilli, P. The Nature of the Hydrogen Bond, Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory. Oxford University Press Inc., New York, 2009.
- [15] Pimentel, G. C.; McClellan A. L. The Hydrogen Bond. W.H. Freeman, 1960.

- [16] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **83**, 1619, 2011.
- [17] Hansen. *Journal of Paint Technology* **39**, 505, 1967.
- [18] Hansen, C. *Hansen Solubility Parameters: A user's handbook, Segunda Edición. 2007*
- [19] Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in structural chemistry and biology.* Oxford University Press, 1999.
- [20] Watson, J. D.; Crick, F. H. C. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature.* **171**, 737, 1953.
- [21] Navarrete-López, A. M. Análisis Teórico de Puentes de Hidrógeno Inter e Intramoleculares. Tesis de doctorado, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad-Iztapalapa, 2009.
- [22] Glusker, J. P., Lewis, M. and Rossi, M. *Crystal structure analysis for chemists and biologists.* VCH, New York, 1994.
- [23] Salas, F. J., Núñez-Rojas, E.; Alejandre, J. Stability of formic acid/pyridine and isonicotinamide/formamide cocrystals by molecular dynamics simulations *Theor. Chem. Acc.* **136**, 17, 2017.
- [24] Desiraju, G. R.; The C–H···O Hydrogen Bond: Structural Implications and Supramolecular Design. *Acc. Chem. Res.* **29**, 441-449, 1996.
- [25] Malone, J. F.; Murray, C. M.; Charlton, M. H.; Docherty, Lavery, A. J. X–H··· π (phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **93**, 3429-3436, 1997.
- [26] Kollman, P. A.; ALLEN, L. C. The theory of the Hydrogen Bond. *Chem. Rev.* **72**, 283-303, 1977.
- [27] Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology,* OUP, Chichester, 1999.
- [28] Jeffrey, G. A.; Saenger, W. *Hydrogen bonding in biological structures.* Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- [29] Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding,* OUP, New York, 1997.
- [30] Mingos, D. M. P. *Supramolecular Assembly via Hydrogen Bonds I,* Springer, New York, 2004.
- [31] Huie, J. C. Guided molecular self-assembly: a review of recent efforts. *Smart Mater. Struct.* **12**, 264, 2003.

- [32] Philp, D.; Stoddart, J. F. Self-Assembly in Natural and Unnatural Systems. *Angew chem. int. Ed Engl.* **35**, 1154-1196, 1996.
- [33] Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. Supramolecular Coordination: Self-Assembly of Finite Two- and Three-Dimensional Ensembles. *Chem. Rev.* **111**, 6810-6918, 2011.
- [34] Purcell E. M. Electricidad y magnetismo, Volumen 2, Berkeley physics course.
- [35] Nelson P. Física Biológica, Energía, Información y Vida, 2005.
- [36] Wade L. G. Jr. Química Orgánica 5ta edición, 2004, Pearson Prentice Hall.
- [37] Stellman J. M. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, 2001.
- [38] LaPlanche, L. A.; Rogers, M. T. cis and trans Configurations of the Peptide Bond in N-Monosubstituted Amides by Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 337-341, 1964.
- [39] DeSando, R. J.; Brown, G. H. An X-Ray Study of Formamide and Solutions of Potassium Iodide in Formamide. *J. Phys. Chem.* **72**, 1088-1091, 1968.
- [40] Nielsen, O. F.; Lund, P. A.; Praestgaard, E. Hydrogen bonding in liquid formamide. A low frequency Raman study. *J. Chem. Phys.* **77**, 3878, 1982.
- [41] Kitano, K.; Kuchitsu, K. Molecular Structure of Formamide as Studied by Gas Electron Diffraction. *B. Chem. Soc. JPN.* **47**, 67 - 72, 1974.
- [42] Glover S. A. Amides Structure, Properties and Reactivity. *Tetrahedron*, **54**, 7229-7271, 1998.
- [43] Jorgensen W. L.; Swenson C. J. Optimized Intermolecular Potential Functions for Amides and Peptides. Structure and Properties of Liquid Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 569-578, 1985.
- [44] Yaws C. L. thermophysical Properties of Chemicals and Hydrocarbons. 2008, William Andrew.
- [45] Lide D. R. CRC Handbook of Chemistry and Physics 90th Edition. 2010, Advisory Board.
- [46] Zhao, H.; Park, S. J.; Shi, F.; Fu, Y.; Battaglia, V.; Ross Jr, P. N.; Liu, G. Propylene Carbonate (PC)-Based Electrolytes with High Coulombic Efficiency for Lithium-Ion Batteries *J. Electrochem. Soc.* **161**, A194-A200, 2014.
- [47] Caleman, C; van Maaren, P. J.; Hong, M.; Hub, J. S.; Costa, L. T.; Spoel, D, V. Force Field Benchmark of Organic Liquids: Density, Enthalpy of Vaporization, Heat Capacities, Surface Tension, Isothermal Compressibility, Volumetric Expansion Coefficient, and Dielectric Constant. *J.Chem. Theory Comput.* **8**, 61-74, 2012.

- [48] Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. The OPLS Potential Functions for Proteins. Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 1657-1666, 1988.
- [49] 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. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 11225-11236. 1996.
- [50] Cornell W.; Cieplak P. A.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W. Kollman P. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 5179-5197. 1995.
- [51] Duan, Y.; Wu, C.; Chowdhury, S.; Lee, M. C.; Xiong, G.; Zhang, W.; Yang, R.; Cieplak, P.; Luo, R.; Lee, T.; Caldwell, J.; Wang, J.; Kollman, P. A Point-Charge Force Field for Molecular Mechanics Simulations of Proteins Based on Condensed-Phase Quantum Mechanical Calculations. *J. Comp. Chem.* **24**, 1999-2012, 2003.
- [52] Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. Development and Testing of a General Amber Force Field. *J Comput. Chem.* **25**, 1157-1174, 2004.
- [53] Vanommeslaeghe, K.; Hatcher, E.; Acharya, C.; Kundu, S.; Zhong, S.; Shim, J.; Darian, E.; Guvench, O.; Lopes, P.; Vorobyov, I.; Mackerell A. D. Jr. CHARMM General Force Field: A Force Field for Drug-Like Molecules Compatible with the CHARMM All-Atom Additive Biological Force Fields. *J Comput. Chem.* **31**, 671-690, 2010.
- [54] Zubillaga, R. A.; Labastida, A.; Cruz, B.; Martínez, J. C.; Sanchez, E.; Alejandre, J. Surface Tension of Organic Liquids Using the OPLS/AA Force Field. *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, **9**, 1611-1615.
- [55] Neumann, M. Dipole moment fluctuation formulas in computer simulations of polar systems. *Molec. Phys.* **50**, 841, 1983.
- [56] Abascal J. L.; Vega, C. A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005. *J. Chem. Phys.* 2005, **123**, 234-505.
- [57] Alejandre, J.; Chapela, G. A.; Saint-Martin, H.; Mendoza, N. A non-polarizable model of water that yields the dielectric constant and the density anomalies of the liquid: TIP4Q. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **44**, 19728-40. 2011.
- [58] Fuentes-Azcatl, R.; Alejandre, J. Non-Polarizable Force Field of Water Based on the Dielectric Constant: TIP4P/ ϵ . *J. Phys. Chem. B.* **118**, 1263-1272. 2014.
- [59] Fennell, C. J.; Libo, Li; Dill, K. A. Simple Liquid Models with Corrected Dielectric Constants. *J. Phys. Chem. B.* **116**, 6936-6944, 2012.

- [60] Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M. ; van Gunsteren, W. F.; Hermans, J. Intermolecular Forces. Reidel, Dordrecht, in B. Pullman (ed.), 331, 1981
- [61] Pérez de la Luz, A.; Méndez-Maldonado, G. A.; Núñez-Rojas, E.; Bresme, F.; Alejandre, J. A New Force Field of Formamide and the Effect of the Dielectric Constant on Miscibility. *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 2792-2800, 2015.
- [62] Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *J. Comp. Chem.* 1990, **11**, 361-373.
- [63] Mulliken, R. S. Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I. *J. Chem. Phys.* **23**, 1833, 1955.
- [64] Foster, J. P.; Weinhold, F. Natural Hybrid Orbitals *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7211-7218, 1980.
- [65] Reed, A. E.; Weinhold, F. Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer. *J. Chem. Phys.* **78**, 4066-73, 1983.
- [66] Singh, U. C.; Kollman, P. A. An approach to computing electrostatic charges for molecules. *J. Comp. Chem.* **5**, 129-45, 1984.
- [67] Besler, B. H.; Merz, K. M. Jr.; Kollman, P. A. Atomic charges derived from semiempirical methods. *J. Comp. Chem.* **11**, 431-39. 1990.
- [68] 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. *J. Phys. Chem. B.* **113**, 6378-96, 2009.
- [69] Bipp, H.; Kieczka, H. Formamides. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2000.
- [70] Das, K. P.; Ceglie, A.; Lindman, B. Microstructure of formamide microemulsions from NMR selfdiffusion measurements. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 2938-2946.
- [71] Cases, A. M.; Gómez, A. C.; Bonatti, C. M.; Sólamo, H. N. Density, Viscosity, and Refractive Index of Formamide, Three Carboxylic Acids, and Formamide + Carboxylic Acid Binary Mixtures. *J. Chem. Eng. Data*, 46, 712-715, 2001.
- [72] Hirshfeld, F. L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. —it Theoret. Claim. Acta. **44**, 129-138, 1977.
- [73] Aguilar-Pineda, J. A.; Méndez-Maldonado, G. A.; Núñez-Rojas, E.; Alejandre J. Parametrisation of a force field of acetamide for simulations of the liquid phase. *J. Mol. Phys.* **113**, 2716-2724, 2015.

- [74] Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Swenson, C. J. Optimized Intermolecular Potential Functions for Liquid Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 6638-6646, 1984.
- [75] Martin, M. G.; Siepmann, J. I. Transferable Potentials for Phase Equilibria. 1. United-Atom Description of n-Alkanes. *J. Phys. Chem. B.* **102**, 14, 2569-2577, 1998.
- [76] O'Neil, M. J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14th ed. New Jersey: Merck, 2006.
- [77] Kaminski, G; Duffy, E. M.; Matsui, T.; Jorgensen, W. L. Free Energies of Hydration and Pure Liquid Properties of Hydrocarbons from the OPLS All-Atom Model. *J. Phys. Chem.* **98**, 13077-13082, 1994.
- [78] Sevick, E. M, Monson, P. A.; Ottino, J. M. Monte Carlo calculations of cluster statistics in continuum models of composite morphology. *J. Chem. Phys.* **88**, 1198-1206, 1988.
- [79] TraPPE: Transferable Potentials for Phase Equilibria Force Field. <http://chem-siepmann.oit.umn.edu/siepmann/trappe/index.html> (accessed July 15, 2018).
- [80] Metropolis, N.; Ulam, S. The Monte Carlo Method, *J. Am. Stat. Assoc.* **44**, 335-341, 1949.
- [81] Panagiotopoulos, A. Z.; Quirke, N.; Stapleton, M.; Tildesley, D. J. Phase equilibria by simulation in the Gibbs ensemble, *Mol. Phys.* **63**, 527-545, 1988.
- [82] de Jesús González, E. N.; Pérez de la Luz, A.; Sánchez-Lemus, J.; Alejandro J. Effect of the Dielectric Constant on the Solubility of Acetone in Water. *J. Chem. Eng. Data.* **63**, 1170-1179, 2018.
- [83] Stubbs, M.; Potoff, J.; Siepmann, J. Transferable Potentials for Phase Equilibria. 6. United-atom description for ethers, glycols, ketones and aldehydes. *J. Phys. Chem. B.* **108**, 17596-17605, 2004.
- [84] Kamath, G.; Georgiev, G.; Potoff, J. Molecular Modeling of Phase Behavior and Microstructure of Acetone-Chloroform-Methanol Binary Mixtures. *J. Phys. Chem. B.* **109**, 19463-19473, 2005.
- [85] Núñez-Rojas, E.; Aguilar-Pineda, J. A.; Pérez de la Luz, A.; de Jesús González, E. N.; 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. *J. Phys. Chem. B.* **122**, 1669-1678, 2018.
- [86] González, M.A. Force fields and molecular dynamics simulations. *JDN*, **12**, 169-200, 2011.
- [87] Ryckaert, J. P.; Bellemans, A. Molecular Dynamics of Liquid Alkanes. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **66**, 95-106, 1978.

- [88] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, and J. Tirado-Rives. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 11225-11236, 1996.
- [89] Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. Potential energy functions for atomic-level simulations of water and organic and biomolecular systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 6665-6670, 2005.
- [90] Urey, H. C.; Bradley, C. A. Jr. The vibrations of pentatonic tetrahedral molecules. *Phys. Rev.* **38**,1969-1978, 1931.
- [91] Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S., Karplus, M. CHARMM: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculation. *J. Comp. Chem.* **4**,187-217, 1983.
- [92] Gavezzotti, A. Molecular Aggregation: Structure analysis and molecular simulation of crystals and liquids. Oxford University Press, 2007.
- [93] Lii, J. H.; Allinger, N. L. Directional Hydrogen Bonding in the MM3 Force Field: II *J. Comput. Chem.* **19**, 1001-1016, 1998.
- [94] Warshel, A.; Kato, M.; Pisiakov, A. V. Polarizable force fields: History, test cases and prospects. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 2034-2045, 2007.
- [95] Halgren T. A.; Damm, W. Polarizable force fields. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **11**,236-242, 2001.
- [96] Cieplak, P.; Dupradeau, F. Y.; Duan, Y.; Wang, J. Polarization effects in molecular mechanical force fields. *J. Phys. Condens. Matter*, **21**, 333102-21, 2009.
- [97] Baker, C. M. Polarizable force fields for molecular dynamics simulations of biomolecules. *WIREs Comput Mol Sci.* **5**, 241-254, 2015.
- [98] Rick, S. W.; Stuart, S. J.; Berne, B, J. Dynamical fluctuating charge force fields: Application to liquid water. *J. Chem. Phys.* **101**,6141-6156, 1994.
- [99] Mitchell, P. J.; Fincham, D. Shell model simulations by adiabatic dynamics. *J. Phys. Condens. Matter.* **5**, 1031-1038, 1993.
- [100] Schlick, T. Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide, vol 21, 2nd edn. Springer, New York, 2010.
- [101] Monticelli, L.; Salonen, E. Biomolecular Simulations: Methods and Protocols. New York, Humana Press. 2012.
- [102] Lifson S, Warshel A. Consistent force field for calculations of conformations vibrational spectra and enthalpies of cycloalkane and n-alkane molecules. *J Chem. Phys.* **49**,5116, 1968.

- [103] McCammon J. A.; Gelin B. R.; Karplus, M.; Dynamics of folded proteins. *Nature*. **267**,585-590, 1977.
- [104] Levitt, M.; Warshel, A.; Computer simulation of protein folding. *Nature*, **253**, 694-698, 1975.
- [105] Allinger, N. L.; Conformational analysis. 130. MM2. a hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8127-8134, 1977.
- [106] Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. Molecular mechanics. the MM3 force field for hydrocarbons. 1. *J. Am. Chem. Soc.* **111**,8551-8565, 1989.
- [107] Allinger, N. L.; Chen, K.; Lii, J. H. Improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *J. Comput. Chem.* **17**, 642-668, 1996.
- [108] Mayo, S. L.; Olafson, B. D.; Goddard III W. A. Dreiding: A generic force field for molecular simulations. *J. Phys. Chem.* **94**, 8897-8909, 1990.
- [109] Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M. UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 10024-10035, 1992.
- [110] Mackerell A. D. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *J. Phys. Chem.* **102**, 3586-3616, 1998.
- [111] Oostenbrink, C.; Villa, A.; Mark, A. E.; van Gunsteren, W. F. A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: the GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6. *J. Comput. Chem.*, 25:1656â1676, 2004.
- [112] Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Swenson, C. J. Optimized Intermolecular Potential Functions for Liquid Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 6638-6646, 1984.
- [113] Sun, H. COMPASS: An ab initio force field optimized for condensed-phase application â Overview with details on alkane and benzene compounds. *J. Phys. Chem.* **102**, 7338-7364, 1998.
- [114] Nath, S. K.; Escobedo, F. A.; de Pablo, J. J. On the simulation of vapor-liquid equilibria for alkanes *J. Chem. Phys.* **108**, 9905, 1998.
- [115] Martin, G. M; Siepmann, J. I. Transferable potentials for phase equilibria. 1. United-atom description of n-alkanes *J. Phys. Chem. B*, **102**, 2569-2577, 1998.
- [116] CGenFF Alex Mackerell University of Maryland, Baltimore. <http://mackerell.umaryland.edu/kenno/cgenff/>
- [117] Biomolecular Simulation. The GROMOS Software. <http://www.gromos.net>

- [118] Ambermd.org. <http://ambermd.org>
- [119] Gao, J.; Habibollazadeh, D.; Shao, L. A polarizable intermolecular potential function for simulation of liquid alcohols. *J. Phys. Chem.* **99**, 16460-16467, 1995.
- [120] Swart, M.; van Duijnen, P. T. DRF90: Polarizable force field. *Mol. Sim.* **32**, 471-484, 2006.
- [121] Ponder, J. W. et al. Current status of the AMOEBA polarizable force field. *J. Phys. Chem. B*, **114**, 2549-2564, 2010.
- [122] Patel, S.; MacKerell Jr, A. D.; Brooks III, C. L. CHARMM fluctuating charge force field for proteins: I. Parameterization and application to bulk organic liquid simulations. *J. Comput. Chem.* **25**, 1-15, 2004.
- [123] Wang, Z. X.; Zhang, W.; Wu, C.; Lei, H.; Cieplak, P.; Duan, Y. Strike a balance: Optimization of backbone torsion parameters of AMBER polarizable force field for simulations of proteins and peptides. *J. Comput. Chem.* **27**, 781-790, 2006. [
- [124] Jorgensen, W. L.; Jensen, K.P.; Alexandrova, A. N. Polarization effects for hydrogen-bonded complexes of substituted phenols with water and chloride ion. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 1987-1992, 2007.
- [125] Geerke, D. P.; van Gunsteren, W. F. On the calculation of atomic forces in classical simulation using the charge-on-spring method to explicitly treat electronic polarization. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 2128-2137, 2007.
- [126] Jorgensen, W. L.; Ravimohan, C. Monte Carlo simulation of differences in free energies of hydration. *J. Chem. Phys.* **83**, 3050-3056, 1985.
- [127] Kollman, P. A. Free Energy Calculations: Applications to Chemical and Biochemical Phenomena. *Chem. Rev.* **93**, 2395-2417, 1993.
- [128] Frank Jensen. Introduction to Computational Chemistry 2nd ed. 1999.
- [129] Heinz, H.; Suter, U. W. Atomic Charges for Classical Simulations of Polar Systems. *J. Phys. Chem. B*, **108**, 18341-18352, 2004.
- [130] Cramer, J. C. Essentials of Computational Chemistry: Theories and Methods. Wiley. 278â289, 2002.
- [131] Olson, R. M.; Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Charge Model 4 and Intramolecular Charge Polarization. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 2046-2054, 2007.
- [132] Marenich, A. V.; Jerome, S. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Charge Model 5: An Extension of Hirshfeld Population Analysis for the Accurate Description of Molecular Interactions in Gaseous and Condensed Phases. *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 527â541, 2012.

- [133] Mukherjee, G.; Patra, N.; Barua, P.; Jayaram, B. A Fast Empirical GAFF Compatible Partial Atomic Charge Assignment Scheme for Modeling Interactions of Small Molecules with Biomolecular Targets. *J. Comput. Chem.* **32**, 893, 2011.
- [134] Witte, H.; Wolfel, Electron Distributions in NaCl, LiF, CaF₂ and Al. **ReV. Mod. Phys.** **30**, 51-55, 1958.
- [135] Coppens, P. Electron density from X-Ray Diffraction. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **43**, 663, 1992.
- [136] Hill, R. Crystal Structure Refinement and Electron Density Distribution in Diaspore. *J. Phys. Chem. Miner.* **5**, 179-200. 1979.
- [137] Bultinck, P.; Van Alsenoy, C.; Ayers, P. W.; Carboñ-Dorca, R. Critical analysis and extension of the Hirshfeld atoms in molecules *J. Chem. Phys.* **126**, 144111, 2007.
- [138] Geldof, D.; Krishtal, A.; Blockhuys, F.; Van Alsenoy, C. An Extension of the Hirshfeld Method to Open Shell Systems Using Fractional Occupations *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 1328, 2011.
- [139] Bultinck, P.; Ayers, P. W.; Fias, F.; Tiels, K.; Van Alsenoy, C. Uniqueness and basis set dependence of iterative Hirshfeld charges. / *Chemical Physics Letters* 444 (2007) 205â208
- [140] Verstraelen, T.; Ayers, P. W.; van Speybroeck, V.; Waroquier, M. Hirshfeld-E Partitioning: AIM Charges with an Improved Trade-off between Robustness and Accurate Electrostatics. *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 2221-2225, 20013.
- [141] Bader, R. W. F.; Nguyen-Dang, T. T. Quantum Theory of Atoms in Molecules-Dalton Revisited. *Adv. Quantum Chem.* **14**, 63-124, 1981.
- [142] Dodda, L. S.; Vilseck, J. Z.; Cutrona, K, J.; Jorgensen, W. L. Evaluation of CM5 Charges for Nonaqueous Condensed-Phase Modeling. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, 11, 4273-4282.
- [143] Cole, D. J.; Vilseck, J. Z.; Tirado-Rives, J.; Payne, M. C.; Jorgensen, W. L. Biomolecular force field parameterization via Atoms-in-Molecules Electron Density Partitioning. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, 12, 2312-2323.
- [144] Marenich, A. V.; Jerome, S. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Charge Model 5: An Extension of Hirshfeld Population Analysis for the Accurate Description of Molecular Interactions in Gaseous and Condensed Phases. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, 8, 527-541.
- [145] Manz, T. A.; Sholl, D. S. Chemically Meaningful Atomic Charges That Reproduce the Electrostatic Potential in Periodic and Nonperiodic Materials. *J. Chem. Theory Comput.* **6**, 2455-2468, 2010.

- [146] Manz, T. A.; Sholl, D. S. Improved Atoms-in-Molecule Charge Partitioning Functional for Simultaneously Reproducing the Electrostatic Potential and Chemical States in Periodic and Nonperiodic Materials. *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 2844â2867, 2012.
- [147] Storer, J.; Giesen, D.; Cramer, C.; Truhlar, D. G. Class IV charge models: a new semiempirical approach in quantum chemistry. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1995**, 9, 87-110.
- [148] Tkatchenko, A.; Scheffler, M. Accurate Molecular Van Der Waals Interactions from Ground-State Electron Density and Free-Atom Reference Data. *Phys. Rev. Lett.* **102**, 073005, 2009.
- [149] Frenkel D. y Smit B., *Understanding Molecular Simulation: from algorithms to applications*, Academic Press, Amsterdam (1996).
- [150] Allen M.P. y Tildesley D.J., *Computer simulation of liquids*, Clarendon Press Oxford, (1987).
- [151] Hoover, W. G. *Canonical dynamics-equilibrium phase-space distributions*. *Phys. Rev. A*, 1985, 31, 1695.
- [152] Tuckerman M.E., *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulations*, Oxford University Press Inc., New York 2010.
- [153] 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 isothermalâisobaric ensemble *J. Phys. Math. Gen.*, **39**, 5629, 2006.
- [154] Méndez-Maldonado G.A.; Gonzalez-Melchor, M.; Alejandre, J.; Chapela, G. A. On the centre of mass velocity in molecular dynamics simulations. *Rev. Mex. Fis.* **58**, 55-60, 2012.
- [155] M. Neumann. Dipole moment fluctuation formulas in computer simulations of polar systems. *Molec. Phys.* **50**, 841 ,1983.
- [156] López-Lemus J., Alejandre J. Thermodynamic and transport properties of simple fluids using lattice sums: bulk phases and liquid-vapour interface *Molec. Phys.* **100**, 2983, 2002.
- [157] Orea P., López-Lemus, J., Alejandre J. Oscillatory surface tension due to finite-size effects *J. Chem. Phys.* **123**, 114702-114813, 2005.
- [158] Brown, D; Neyeret, S. A general pressure tensor calculation for molecular dynamics simulations. *Molec. Phys.* **84**, 577, 1995.
- [159] De la Lanza, G.; Martínez, C. Diccionario de hidrología y ciencias afines. University of Baja California Sur, Plaza and Valdés Editores, 2015.

- [160] Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prediction of solvent effects *Chem. Phys.* **55**, 117-29, 1981.
- [161] Miertuš, S.; Tomasi, J. Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes *Chem. Phys.* **65**, 239-45, 1982.
- [162] Pascual-Ahuir, J. L.; Silla, E.; Tuñón, I. GEPOL: An improved description of molecular surfaces. III. A new algorithm for the computation of a solvent-excluding surface *J. Comp. Chem.* **15**, 1127-38, 1994.
- [163] Hess, B.; Kutzner, C. GROMACS 4. Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation. *J. Chem. Theory. Comput.* **4**, 435-447, 2008.
- [164] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [165] Tuckerman M. E.; Martyna, G. J. Understanding Modern Molecular Dynamics: Techniques and Applications *J. Chem. Phys.* **115**, 1678-1684, 2001.
- [166] Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L. A smooth particle mesh Ewald method. *J. Chem. Phys.* **103**, 8577-8592, 1995.
- [167] Alejandre, J.; Tildesley, D. J.; Chapela, G. A. Molecular dynamics simulation of the orthobaric densities and surface tension of water *J. Chem. Phys.* **102**, 4574-4582, 1995.
- [168] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor Chem Account.* **2008**, 120, 215.
- [169] Payne, R.; Theodorou, I. E. Dielectric Properties and Relaxation in Ethylene Carbonate and Propylene Carbonate. *J. Phys. Chem.* **76**, 2892-2900, 1972.
- [170] Wohlfarth, Ch.; Wohlfarth, B. Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures, Symmetry Springer, New York, NY, 1994.

- [171] Beesley, A. H.; Evans, D. F.; Laughlin, R. G. Evidence for essential role of hydrogen bonding in promoting amphiphilic self-assembly: Measurement in 3-methylsydnome. *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 791-793.
- [172] Nayak, J. N.; Aralaguppi, M. I.; Toti, U. S.; Aminabhavi, T. M. Density, Viscosity, Refractive Index, and Speed of Sound in the Binary Mixtures of Tri-n-butylamine + Triethylamine, + Tetrahydrofuran, + Tetradecane, + Tetrachloroethylene, + Pyridine, or + Trichloroethylene at (298.15, 303.15, and 308.15) K. *J. Chem. Eng. Data.* **2003**, 48, 1483 - 1488.
- [173] Enders, S.; Kahl, H.; Winkelmann, J. Surface tension of the ternary system water + acetone + toluene. *J. Chem. Eng. Data.* **2007**, 52, 1072-1079.
- [174] Barthel, J.; Neueder, R.; Roch, H. Density, Relative Permittivity, and Viscosity of Propylene Carbonate + Dimethoxyethane Mixtures from 25 C to 125 C. *J. Chem. Eng. Data.* **2000**, 45, 1007-1011.
- [175] Kitano, M.; Kuchitsu, K. Molecular Structure of N-Methylformamide as Studied by Gas Electron Diffraction. *B. Chem. Soc. JPN.* **47**, 631-634, 1974.
- [176] Shin, S.; Kurawaki, A.; Hamada, Y.; Shinya, K.; Ohno, K.; Tohara, A.; Sato, M. Conformational behavior of N-methylformamide in the gas, matrix, and solution states as revealed by IR and NMR spectroscopic measurements and by theoretical calculations. *J. Mol. Struct.* **791**, 30-40, 2006.
- [177] Macchiagodena, M.; Mancini, G.; Pagliai, M.; Barone, V. Accurate prediction of bulk properties in hydrogen bonded liquids: amides as case studies. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 25342, 2016.
- [178] Xie, W.; Pu, J.; MacKerell, Jr. A. D.; Gao, J. Development of a Polarizable Intermolecular Potential Function (PIPF) for Liquid Amides and Alkanes. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 1878-1889, 2007.
- [179] Truckymchuk, A.; Alejandre, J. Computer simulations of liquid/vapor interface in Lennard-Jones fluids: Some questions and answers *J. Chem. Phys.* **111**, 8510-8523, 1999.
- [180] Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, T. P. The Missing Term in Effective Pair Potentials. *J. Phys. Chem.* **91**, 6269-6271, 1987.
- [181] Berendsen H.J.C.; Postma J.P.M.; van Gunsteren W.F.; Hermans J. Interaction Models for Water in Relation to Protein Hydration. In: Pullman B. (eds) Intermolecular Forces. The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry, vol 14. Springer, Dordrecht, 1981.
- [182] Verevkin, S. P.; Toktonov, A. V.; Chernyak, Y.; Schäffner, B.; Börner, A. Vapour pressure and enthalpy of vaporization of cyclic alkylene carbonates. *Fluid Phase Equilibria.* **2008**, 268, 1-6.

- [183] Norinaga, K.; Wargardalam, V. J.; Takasugi, S; Iino M.; Matsukawa, S. Measurement of Self-Diffusion Coefficient of Asphaltene in Pyridine by Pulsed Field Gradient Spin-Echo H NMR, *Energy Fuels*. **2001**, 15, 1317-1318.
- [184] Guevara-Carrion, G.; Janzen, T.; Muñoz-Muñoz Y. M.; Vrabec, Y. Mutual diffusion of binary liquids mixtures containing methanol, ethanol, acetone, benzene, cyclohexane, toluene and carbon tetrachloride. *J. Chem. Phys.* **2016**, 144, 124501.
- [185] Das, K. P.; Ceglie, A.; Lindman, B. Microstructure of formamide microemulsions from NMR self-diffusion measurements. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 2938-2946.
- [186] Della-Volpe, C.; Guarino, G.; Sartorio, R.; Vitaliano, V. Diffusion, Viscosity, and Refractivity Data on the System Dimethylformamide-Water at 20 and 40 C *J. Chem. Eng. Data.* **1986**, 31, 37-40.
- [187] Kawanishi, H.; Tsunashima, Y.; Horii F. A nest of structures in dynamics of cellulose diacetate in N,N-dimethylacetamide in quiescent solution state studied by dynamic light scattering. *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 11027.
- [188] O'Reilly, D. E. ; Peterson E. M. Self-Diffusion Coefficients and Rotational Correlation Times in Polar Liquids. II. *J. Chem. Phys.* **1971**, 55, 2155.
- [189] Elliot, A. J.; McCracken D. R. Estimation of Rate Constants for Near-diff usion-controlled Reactions in Water at High Temperatures. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1990**, 86, 1539-1547.
- [190] Holz, M.; Mao, X.; Seiferling, D. Experimental study of dynamic isotope effects in molecular liquids: Detection of translation-rotation coupling. *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 669.
- [191] Kondo, K.; Sano, M.; Hiwara, A.; Omi, T.; Fujita, M.; Kuwae, A.; Iida, M.; Mogi, K.; Yokoyama, H. Conductivity and Solvation of Li⁺ Ions of LiPF₆ in Propylene Carbonate Solutions. *J. Phys. Chem. B.* **2000**, 104, 5040 -5044.
- [192] Cases, A. M.; Gómez, A. C.; Bonatti, C. M.; Sólamo, H. N. Density, Viscosity, and Refractive Index of Formamide, Three Carboxylic Acids, and Formamide + Carboxylic Acid Binary Mixtures. *J. Chem. Eng. Data.* **2001**, 46, 712-715.
- [193] Nikam, P. S.; Jadhav, M. C.; Hasan, M. Density and Viscosity of Mixtures of Nitrobenzene with Methanol, Ethanol, Propan-1-ol, Propan-2-ol, Butan-1-ol, 2-Methylpropan-1-ol, and 2-Methylpropan-2-ol at 298.15 and 303.15 K. *J. Chem. Eng. Data.* **1995**, 40, 931-934.
- [194] Chein-Hsiun, T.; Shu-Lien, L.; I-Hung, P. Excess Volumes and Viscosities of Binary Mixtures of Aliphatic Alcohols (C1-C4) with Nitromethane. *J. Chem. Eng. Data.* **2001**, 46, 151-155.

- [195] Pal, A.; Kumar, A. Excess Molar Volumes, Viscosities, and Refractive Indices of Diethylene Glycol Dimethyl Ether with Dimethyl Carbonate, Diethyl Carbonate, and Propylene Carbonate at (298.15, 308.15, and 318.15) K. *J. Chem. Eng. Data.* **1998**, *43*, 143-147.
- [196] Nayak, J. N.; Aralaguppi, M. I.; Toti, U. S.; Aminabhavi, T. M. Density, Viscosity, Refractive Index, and Speed of Sound in the Binary Mixtures of Tri-n-butylamine + Triethylamine, + Tetrahydrofuran, + Tetradecane, + Tetrachloroethylene, + Pyridine, or + Trichloroethylene at (298.15, 303.15, and 308.15) K. *J. Chem. Eng. Data.* **2003**, *48*, 1483-1488.
- [197] Tsierkezos, N. G. Cyclic Voltammetric Studies of Ferrocene in Nonaqueous Solvents in the Temperature Range from 248.15 to 298.15 K. *J. Solution Chem.* **2007**, *36*, 289-302.
- [198] Aihara, Y.; Arai, S.; Hayamizu, K. Ionic conductivity, DSC and self diffusion coefficients of lithium, anion, polymer, and solvent of polymer gel electrolytes: the structure of the gels and the diffusion mechanism of the ions. *Electrochim. Acta.* **45**, 1321-1326, 2000.
- [199] Song, J. Y.; Wang, Y. Y.; Wan, C. C. Review of gel-type polymer electrolytes for lithium-ion batteries. *J. Power Sources.* **77**, 183-197, 1999.
- [200] Jeffrey, G. A.; Ruble, J. R. Neutron Diffraction at 23 K and ab initio Molecular-Orbital Studies of the Molecular Structure of Acetamide. *Acta Cryst.* **B36**, 2292-2299, 1980.
- [201] Albrecht, M.; Rice, C. A.; Suhm, M. A. Elementary Peptide Motifs in the Gas Phase: FTIR Aggregation Study of Formamide, Acetamide, N-Methylformamide, and N-Methylacetamide. *J. Phys. Chem. A.* **112**, 7530-7542, 2008.
- [202] Mahadevi, A. S.; Sastry, G, N. Cooperativity in Noncovalent Interactions. *Chem. Rev.* **116**, 2775-2825, 2016
- [203] O'Neil, M. J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th ed. New Jersey: Merck, 2006.
- [204] Jelinska-Kazimierzczuk, M.; Szydłowski, J. Physicochemical Properties of Solutions of Amides in H₂O and in D₂O. *J. Solution Chem.* **2001**, *30*, 623-640.
- [205] Papamatthaiakis, D.; Aroni, F.; Havredaki, V. Isentropic compressibilities of (amide + water) mixtures: A comparative study. *J. Chem. Thermodyn.* **2008**, *40*, 107-118.
- [206] Rohdewald, P.; Moldner, M. Dielectric Constants of Amide-Water Systems. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 373-377.
- [207] Sengwa, R. J.; Khatri, V.; Sankhla, S. Static Dielectric Constants and Kirkwood Correlation Factor of the Binary Mixtures of N-Methylformamide with Formamide, N,N-Dimethylformamide and N,N-Dimethylacetamide. *J. Solution Chem.* **2009**, *38*, 763-769.

- [208] Sengwa, R. J.; Khatri, V.; Sankhla, S. Static Dielectric Constant, Excess Dielectric Properties, and Kirkwood Correlation Factor of Water-Amides and Water-Amines Binary Mixtures. *Proc. Indian Natn. Sci. Acad.* **2008**, *74*, 67-71.
- [209] Capparelli, A. L. Fisicoquímica Básica. 1ra edición. La Plata: Universidad Nacional de La Plata, 2013.
- [210] Wensink, E. J. W.; Hoffmann, A. C.; van Maaren, P. J.; van der Spoel, D. Dynamic properties of water/alcohol mixtures studied by computer simulation. *J. Chem. Phys.* **119**, 7308-7317, 2003.
- [211] Zaichikov, A. M. Excess Enthalpies of Binary Mixtures of Formamide with Secondary Amides. *J. Thermal Anal.* **1998**, *54*, 279-284.
- [212] Zielkiewicz, J. Excess volumes in (N-methylformamide+methanol+water) at the temperature 313.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* **1995**, *27*, 1275-1279.
- [213] Urry, D. W., Gowda, D. C., Parker, T. M., Luan, C. , Reid, M. C., Harris, C. M., Pattanaik, A. and Harris, R. D. Hydrophobicity scale for proteins based on inverse temperature transitions. *Biopolymers*, **32**, 1243-1250, 1992.
- [214] Somero, G. N. Proteins and Temperature, *Annu. Rev. Phys.* **57**, 43-68, 1995.
- [215] Feder, M. E.; Hofmann, G. E. HEAT-SHOCK PROTEINS, MOLECULAR CHAPERONES, AND THE STRESS RESPONSE: Evolutionary and Ecological Physiology *Annu. Rev. Phys.* **61**, 243-282, 1999.
- [216] Vetter, J.; Novak, P.; Wagner, M. R.; Veit, C.; Moller, K.; Besenhard, J. O.; Winter, M.; Wohlfahrt-Mehrens, M.; Vogler, C.; Hammouche, A. Ageing mechanisms in lithium-ion batteries. *J. Power Sources*.**147**, 269-281, 2005.
- [217] Erdinc, O.; Vural, B.; Uzunoglu, M. A dynamic lithium-ion battery model considering the effects of temperature and capacity fading. International Conference on Clean Electrical Power, Capri, 383-386, 2009.
- [218] Price, M, L. P.; Ostrovsky, D.; Jorgensen, W. L. Gas-Phase and Liquid-State Properties of Esters, Nitriles, and Nitro Compounds with the OPLS-AA Force Field. *J. Comput. Chem.* **22**, 1340-1352, 2001.