

## Tesis de Posgrado

# Isomerización de carbocianinas simétricas en solventes polares

Rusjan, Pablo

Tesis presentada para obtener el grado de de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Rusjan, Pablo. (). Isomerización de carbocianinas simétricas en solventes polares. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3458\\_Rusjan.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3458_Rusjan.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Rusjan, Pablo. "Isomerización de carbocianinas simétricas en solventes polares". Tesis de . Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. .

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3458\\_Rusjan.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3458_Rusjan.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

# Isomerización de carbocianinas simétricas en solventes polares

Autor:

**Pablo Rusjan**

Director:

**Daniel Laria**

Lugar de Trabajo:

Unidad de Actividad Química.

Comisión Nacional de Energía Atómica.

Tesis presentada para optar por el título de

Doctor de la Universidad de Buenos Aires.

10045

# 1 Resumen

Este trabajo de tesis describe aspectos de equilibrio y dinámicos relativos a la reacción de retro-isomeración de un catión carbocianina (3,3'-Dietiloxacarbocianina, DOCI) en distintos entornos: acetonitrilo, alcoholes alifáticos de diferente longitud de cadena y mezclas metanol (MeOH) - acetonitrilo (ACN). El amplio espectro de longitudes características relevantes en el problema, que van desde uniones intramoleculares del orden de 1-2 Å hasta distancias del orden del tamaño molecular, aproximadamente de 20 Å ; juntamente con una significativa redistribución de la densidad electrónica que genera estados intermedios de elevada polaridad, hacen de este proceso un problema particularmente interesante, cuya descripción microscópica es compleja.

El método de estudio es la dinámica molecular. Las simulaciones presentan un modelo, propio de esta tesis, cuyas principales características son: (i) un alto grado de detalle en la descripción del soluto, incorporando explícitamente todos los grados de libertad, (ii) la capacidad de cambios en la distribución electrónica conformes al valor de la coordenada de reacción, (iii) un solvente modelado como una colección de cargas parciales mantenidas a distancia fijas; (iv) para los solventes de mayor tamaño un modelo simplificado que reproduce las propiedades más relevantes que influyen el proceso reactivo tales como polaridad, características de empaquetamiento, autodifusión.

El estudio del proceso reactivo fue abordado, como es usual en estos casos, mediante el cálculo de la constante de velocidad  $k_{iso}$ . Su estimación es la resultante de dos contribuciones: la primera proveniente de la aplicación de la teoría del estado de transición; la segunda está relacionada con los efectos dinámicos involucrados en el proceso. Complementariamente, el estudio del equilibrio nos

permitió obtener información referente a las estructuras de solvatación propias de los distintos estadios de la reacción (de productos y de transición). Por otro lado se realizaron simulaciones de no equilibrio desde las que se obtuvo información de la relajación simultánea de los grados de libertad y observables del soluto y del solvente.

Las conclusiones del trabajo son: (i) la presencia de solvente polar siempre disminuye la energía libre de activación respecto de la intrínseca en vacío, (ii) la magnitud de esta reducción resulta de una competencia entre las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente, (iii) la energía libre de activación de los alcoholes obtenida de los experimentos de simulación, reproduce la tendencia, anómala según el modelo de Kramer, observada en trabajos experimentales para la constante de velocidad, (iv) en las experiencias con mezclas ACN/MeOH se observó solvatación preferencial del solvente aprótico.

Finalmente resulta importante establecer, a partir de los resultados aquí obtenidos, la importancia de la ponderación de los procesos microscópicos que acompañan el desarrollo de la reacción para lograr una interpretación del fenómeno global; estos aspectos son generalmente soslayados o reinterpretados en términos de propiedades macroscópicas al encarar el estudio de reacciones de este tipo.

Palabras claves: solvatación, dinámica de relajación, dinámica molecular, mezclas binarias, isomerización.

This work deals with equilibrium and dynamical aspects of the back-isomerization reaction of a carbocyanine cation (3,3'-Diethyloxacarbocyanine, DOCI) taking place in different solvents: acetonitrile, *n*-primary alcohols and mixtures of methanol (MeOH) and acetonitrile (ACN).

The global description of the system is very complex due to the broad spectrum of relevant lengthscales in the problem, ranging from intramolecular bonds (with lengths in the order of 1 or 2 Å), to distances in the order of solute size ( $\approx 20$  Å). In addition, an important redistribution of the electronic density that produces intermediate states of high polarity takes place as well.

The methodology of study resorted on Molecular Dynamics techniques. The main characteristics of the model are: (*i*) a detailed model of the solute in which all degrees of freedom are explicitly included; (*ii*) the electronic distribution is allowed to change along the reaction coordinate; (*iii*) the solvents were considered as collection of partial charges kept at fix distances; (*iv*) for the largest solvent molecules, a simplified model was considered reproducing the most important properties that influence the reactive process, such as polarity, packing effects and self diffusion.

Our approach to the study of the reaction included the computation of the rate constants. These rate constants are the result of two contributions: the first is the transition state theory estimate and, secondly corrections due to dynamical effects. Moreover, the equilibrium study provided information about solvation structures in the transition and product states.

We have also performed non-equilibrium relaxations in which we monitored the simultaneous relaxation of the solute and the solvent degrees of freedom.

The mainly conclusions of this work are: (*i*) the presence of a solvent always produces a decrease of the free energy activation barrier with respect to

the intrinsic barrier in vacuo. *(ii)* the value of this reduction is the result of a competition between the solute-solvent and solvent-solvent interactions, *(iii)* the computed activation free energies reproduces the observed trend of experimental rate constants, *(iv)* in the ACN/MeOH mixtures, we observed preferential solvation of the aprotic solvent.

**Keywords:** solvation, relaxation dynamics, molecular dynamics, binary mixtures, isomerization.

# Índice General

<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Introducción</b>	<b>7</b>
2.1	Cianinas. Generalidades. Sus propiedades y aplicaciones industriales y tecnológicas.	7
2.2	Carbocianinas simétricas e isomerizaciones. . . . .	10
2.3	Fotoisomerización. Retroisomerización. Objetivo de la tesis . . . .	11
2.4	Antecedentes	14
<b>3</b>	<b>Método Computacional</b>	<b>18</b>
3.1	El soluto - Modelo MM3	19
3.2	Cambios en la distribución electrónica	22
3.3	Solvente	25
3.3.1	Hamiltoniano de interacción soluto-solvente.	30
3.3.2	Otros detalles de las simulaciones. . . . .	32
<b>4</b>	<b>Isomerización de Carbocianinas simétricas en medios alcohólicos.</b>	
	<b>Simulaciones de Equilibrio.</b>	<b>34</b>
4.1	Energía libre de activación. . . . .	34
4.2	Estudios en vacío	37
4.2.1	Energía libre de activación . . . . .	37
4.3	Estudios en medios alcohólicos . .	38
4.3.1	Energía libre de activación	38
4.3.2	Estructuras de solvatación	41
4.3.3	Energía de solvatación y conclusiones . . . .	47
4.3.4	Constantes de velocidad	50

<b>5</b>	<b>Isomerización de carbocianinas simétricas en medios alcohólicos.</b>	
	<b>Experimentos de no equilibrio. Correcciones dinámicas a TET.</b>	<b>51</b>
5.1	Introducción . . . . .	51
5.2	Técnica de muestreo	53
5.3	Coefficiente de transmisión en el vacío . . . . .	54
5.4	Coefficiente de transmisión en medios solventes.	55
5.4.1	Análisis de los decaimientos	57
5.4.2	Análisis de las oscilaciones en el coeficiente de transmisión	59
5.5	Comportamiento de los observables durante los decaimientos . . .	63
<b>6</b>	<b>Isomerización de carbocianinas simétricas en solventes apróticos:</b>	
	<b>acetonitrilo</b>	<b>67</b>
6.1	Energía libre de activación. . . . .	68
6.2	Estructuras de solvatación	68
6.3	Energía de solvatación y energía libre .	72
6.4	Experimentos de no equilibrio	77
<b>7</b>	<b>Isomerización de Carbocianinas simétricas en mezclas binarias</b>	
	<b>metanol-acetonitrilo</b>	<b>81</b>
7.1	Energía libre de activación. . . . .	81
7.2	Estructuras de solvatación	83
7.3	Energía de solvatación	89
<b>8</b>	<b>Conclusiones y Discusión final</b>	<b>90</b>



## 2 Introducción

### 2.1 Cianinas. Generalidades. Sus propiedades y aplicaciones industriales y tecnológicas.

Por más de ciento cincuenta años los colorantes polimetínicos de cianina han venido siendo utilizados en el campo de la fotografía. Originalmente, el interés por las cianinas surgió debido a su capacidad para sensibilizar emulsiones de haluros de plata a la acción de la luz en la región del espectro donde éstos no son normalmente reactivos. [1] Actualmente su uso se ha extendido y son utilizados en la fabricación de materiales semiconductores inorgánicos de amplio “band gap”, [2] en discos ópticos como medio de grabación, [3] en materiales láser, [4] en sistemas de recolección de luz en fotosíntesis, [5] como agente antitumoral, [6] y como sonda en sistemas biológicos. [7]

Dependiendo de la carga de la unidad cromófora, los colorantes polimetínicos (figura 1) pueden ser clasificados en:

- 1-Unidades cromóforas catiónicas: Cianinas y Hemicianinas
- 2-Unidades cromóforas aniónicas: Oxonoles
- 3-Unidades cromóforas neutras: Merocianinas
- 4-Cianinas derivadas de las escuarainas zwitteriónicas.

La cianina más genérica consiste en dos centros de nitrógeno, uno de los cuales está cargado positivamente, unido al otro a través de una cadena de número impar de átomos de carbono. Generalmente esta cadena en su forma estable presenta una conformación *trans* en todos los enlaces. Muchas veces, como es el caso que se analizará en esta tesis, un proceso de fotoisomerización puede convertir a uno de estos enlaces *trans* en uno *cis*.

A continuación se enumeran las características más relevantes de la “físico-

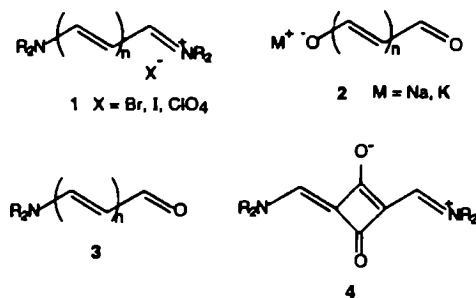


Figura 1: Clasificación de los colorantes polimetínicos: (1) Cianinas y Hemicianinas (2) Oxonoles (3) Merocianinas (4) Cianinas basadas en escuarainas zwitteriónicas.

química” de estas especies junto con algunas aplicaciones tecnológicas particularmente interesantes:

**Autoagregación** Es común encontrar autoagregación entre moléculas de colorantes en solución y en interfaces sólido-líquido debido a fuertes fuerzas atractivas de Van der Waals entre moléculas. Estas asociaciones modifican los espectros de absorción respecto de los monómeros. La tendencia de las moléculas de colorantes a formar agregados depende tanto de la estructura del colorante como del entorno en el que se encuentra: micelas, microemulsiones, el pH, la fuerza iónica, la concentración, la polaridad del solvente, el electrolito y la temperatura. [8]

**Propiedades ópticas no lineales** Muchas moléculas orgánicas entre las que se encuentran las hemicianinas, merocianinas y azacianinas muestran propiedades ópticas altamente no lineales propias de su amplio rango transparente, su alto coeficiente óptico no lineal, alta hiperpolarizabilidad molecular, y extremadamente corto tiempo de respuesta. Estas propiedades las hacen útiles en procesamiento óptico de señales tales como amplificación, conversión de frecuencia (por ejemplo generación de segundos armónicos (SHG)), modulación, tecnología de los láseres, telecomunicaciones, almacenamiento de datos e interruptores ópticos. Lo que

hace particularmente interesante a las hemicianinas en aplicaciones ópticas no lineales es que presentan la posibilidad de formar películas en la interfaz aire-agua. Cabe destacar que las fotomercianinas son usadas en la fabricación de medios de memorias ópticas. [9]

**Fotoisomerización y Fotodimerización** Las cianinas experimentan reacciones de fotoisomerización y cicloadición por irradiación. Algunas variedades experimentan ambos comportamientos: dimerización en estado sólido o formación de monocapas y fotoisomerización en solventes o micelas. [10]

La isomerización fotoquímica *cis – trans* es uno de los fenómenos más importantes en procesos fotoquímicos y fotobiológicos. Estudios de distintas cianinas demuestran que se produce la isomerización desde la forma *trans* a la *cis* en presencia de luz y que dicha reacción es muy sensible a cambios en la temperatura y el solvente. Este tópico constituye el punto principal a considerar en este trabajo de tesis.

**Terapias Fotodinámicas** Algunas merocianina y cetocianinas han sido estudiadas como potenciales fotosensibilizadores en terapias fotodinámicas y como sensibilizadores de radiación para tratamiento de tumores sólidos. Estos estudios han focalizado su atención en el análisis de los mecanismos de transporte hacia el tumor y la retención en los mismos. [11]

**Cianinas en sistemas organizados** Varios tipos de cianinas, en particular las oxocarbocianinas, han sido usadas como sondas fluorescentes para el estudio de potenciales de membrana en varios tipos de células. La polaridad de sistemas bioorganizados es determinada a través del solvatocromismo, o sea la influencia del solvente sobre el comportamiento espectral del compuesto empleado como

sonda. [12]

**Sensores iónicos Fluorescentes** Actualmente se están diseñando moléculas con propiedades fotofísicas tales que funcionan como receptores ópticos con capacidad para fotointerupción. Dichas especies consisten en una parte cromófora unida a una ionófora (capturadora de iones). Las moléculas forman complejos selectivos con iones metálicos que cambian las propiedades espectrales del cromóforo y presentan uniones catiónicas fotocontrolables. Estos colorantes pueden ser usados tanto como sensores iónicos con potenciales aplicaciones en la detección de trazas de metal en sistemas biológicos, como para el procesamiento de datos moleculares. Por ejemplo, un grupo estirenil unido a un éter coronado resulta en un compuesto fotocromico capaz de afectar el proceso de transferencia de carga intramolecular durante la complejación con cationes metálicos, dependiendo del tamaño y la densidad de carga en la ionófora. [13]

## 2.2 Carbocianinas simétricas e isomerizaciones.

En la figura 2 presentamos a la familia de las carbocianinas simétricas a las que nos referiremos en el resto de la sección y en particular al catión 3,3'-Dietiloxacarbocianina (DOCI) objeto de estudio de esta tesis. Todas estas cianinas son cationes, es decir presentan carga positiva. Se puede observar que están compuestas por una *cadena alifática central* que une dos nitrógenos flanqueados por dos *grupos aromáticos laterales*.

En general el estado fundamental de las carbocianinas simétricas es el correspondiente al mostrado en la figura 2 donde los enlaces entre los átomos de carbono de la cadena central están todos en estados *trans*. Las carbocianinas presentan la posibilidad de isomerizar por rotación de uno de los grupos laterales

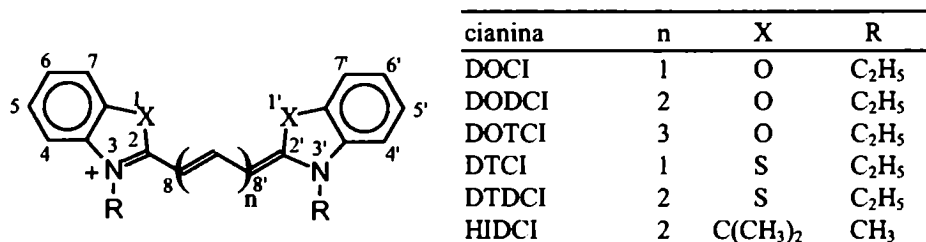


Figura 2: Estructura molecular de la forma normal (todos los enlaces *trans*) de las carbocianinas simétricas.

alrededor de uno de los enlaces de la cadena carbonada; quedando ese enlace en una configuración *cis*. Definiendo como coordenada de reacción al ángulo diedro que tiene como eje este enlace, el estado de transición es aquél en el cual el ángulo es recto; consecuentemente los grupos aromáticos laterales se encuentran perpendiculares entre sí. La energía requerida para este proceso es, dependiendo la cianina, entre 9 y 15 kcal/mol, por lo tanto la constante de velocidad es del orden del mili o microsegundo.

Algunos estudios [14] muestran que el exceso de carga positiva (carga  $+e$ ), en los estados *trans* y *cis* se encuentra deslocalizada entre los dos nitrógenos confiriéndole a la cianina un momento dipolar bajo; en tanto que en el estado de transición, la carga se localiza a uno de los lados del enlace de rotación confiriéndole a la cianina un marcado momento dipolar del orden de los 10 D. respecto del centro de cargas.

### 2.3 Fotoisomerización. Retroisomerización. Objetivo de la tesis

En 1972 Dempster *et al.* [15] estudiaron las propiedades de la carbocianina Ioduro de 3,3'-Dietiloxadicarbocianina (DODCI) bajo iluminación motivados por la aplicación de la misma en el "mode-locking" de los láseres de rodamina. En

su estudio, ellos observaron la formación de un fotoisómero inestable de DODCI. Posteriormente en 1976 Rullière [16] propuso un esquema cinético para la fotoisomerización de la cianina DODCI en etanol que sirvió para explicar la mayor parte de resultados experimentales de Dempster *et al.*

El mecanismo de reacción propuesto por Rullière se muestra en la figura 3 esquematizado por un diagrama de las energías del estado fundamental y del primer estado excitado en función del ángulo diedro de isomerización. Dicho mecanismo postula que el proceso de fotoisomerización involucra las siguientes etapas: una excitación lleva al sistema desde la conformación termodinámicamente estable (N) al primer estado excitado singulete ( $^1N$ ). Allí la barrera de activación para la isomerización ( $E_{NT}$ ) es baja, por lo que la cianina puede cambiar su conformación a un estado intermedio (T) en el que los grupos aromáticos laterales se encuentran perpendiculares. A partir de este estado puede desexcitarse hacia dos isómeros en el estado fundamental: la forma normal (N) o la fotoisomerizada (P). Finalmente desde el estado (P) el proceso continúa por la retro-isomerización térmica inversa hacia (N), que esta caracterizada por un constante de velocidad  $k_{PN}$ .

La contribución de cada uno de esos procesos a la constante de velocidad de reacción depende de la estructura de la molécula, el solvente, y la temperatura, entre otros factores. Los tiempos característicos de la fotoisomerización  $k_{NT}$  y  $k_{TN}$  son del del orden del pico y nanosegundo, mientras que los de la retroisomerización  $k_{PN}$  son del orden de los micro o milisegundo.

Experimentalmente la energía de activación de retroisomerización puede obtenerse a partir de la constante de velocidad de despoblación  $k_{PN}$  del fotoisómero, y la energía de activación de la isomerización (en el estado excitado singulete) por medio de mediciones de la variación del rendimiento cuántico de la fluorescencia

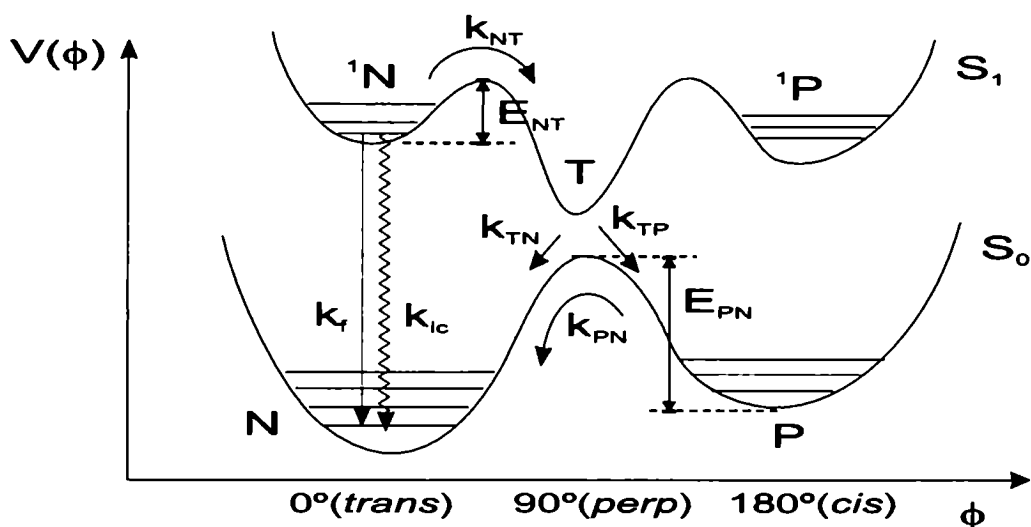


Figura 3: Esquema de a superficie de energía potencial del estado fundamental ( $S_0$ ) y excitado ( $S_1$ ) en función del ángulo diedro de isomerización ( $\phi$ ).  $N$ : estado fundamental de la forma normal,  $^1N$ : primer estado excitado singulete de la forma normal,  $T$ : estado con los grupos aromáticos laterales perpendiculares,  $P$ : estado fundamental del fotoisómero. Las constante de velocidad de fluorescencia  $k_f$ , conversión interna  $k_{ic}$ , isomerización sobre el estado excitado  $k_{NT}$  y retroisomerización  $k_{PN}$  aparecen indicadas para los distintos procesos.

en función de la temperatura. Las energías del primer estado excitado respecto del fundamental pueden ser obtenidas a partir de los espectros de absorción y fluorescencia de la cianina en el estado normal y de su fotoisómero.

El objetivo del presente trabajo es describir aspectos de equilibrio y dinámicos relacionadas con el proceso de retro-isomerización de una carbocianina DOCI que toma lugar en diferentes solventes polares mediante experiencias de dinámica molecular. Más específicamente, se considerarán como solventes: acetonitrilo, fluidos modelos de alcoholes alifáticos de diferente longitud de cadena y mezclas binarias de metanol y acetonitrilo.

Resulta de especial interés entender el papel jugado por el solvente y su efecto sobre la cinética del proceso reactivo. El trabajo trata de establecer, entonces, cuáles son las características de la reacción en función de la polaridad

del medio circundante, las características de empaquetamiento del solvente y sus propiedades dinámicas.

El estudio del proceso reactivo será abordado, como es usual en estos casos, por medio del cálculo de la constante de velocidad  $k_{PN}$ . Para la estimación de la misma se considerará la contribución proveniente de la teoría del estado de transición calculada a través de la energía libre de activación  $E_{PN} \gg k_B T$  y una corrección dinámica calculada a través de simulaciones de no equilibrio, mediante el cómputo del coeficiente de transmisión  $\kappa$ . Además el estudio de la solvatación de equilibrio permitirá obtener estructuras de solvatación características de los estados de productos y de transición.

La organización de esta tesis doctoral es la siguiente: en la siguiente sección se exponen los antecedentes de este trabajo, en el próximo capítulo se describe la metodología utilizada. Los resultado y análisis de resultados de las simulaciones de equilibrio y no equilibrio utilizando como solventes lo alcoholes se describen en las secciones 4 y 5. Los resultados análogos para el acetonitrilo en la sección 6. Los resultados de equilibrios para mezclas en la sección 7. Las conclusiones más relevantes se resumen en la última sección.

## 2.4 Antecedentes

Las reacciones de isomerización son las responsables de los decaimientos no radiativos observados para muchas moléculas de colorantes en solución sujetas a excitación láser. La constante de velocidad de este proceso es determinada en gran parte por las propiedades del solvente. Se han diseñado muchos modelos teóricos para predecir esta influencia. Una teoría simple al respecto es el trabajo clásico de Kramers de 1940 (“Brownian motion in the field of force and the diffusion model of chemical reaction”). [17] Para bajas barreras de activación ha



sido mostrado que esta teoría describe, en muchos casos, adecuadamente comportamientos experimentales observados. [18]

Sin embargo, importantes desviaciones al modelo de Kramer son observadas para reacciones con barreras de activación altas. Numerosos trabajos han estudiado este tema midiendo la velocidad de isomerización para series homólogas de solventes  $n$ -alcanos,  $n$ -alcoholes, y nitrilos alifáticos. [18–20] En principio en  $n$ -alcoholes la viscosidad sería la variable macroscópica a considerar para caracterizar la influencia del medio sobre la velocidad de reacción, mientras que en medios polares apróticos las constantes dieléctricas jugarían asimismo un rol preponderante.

Modificaciones subsiguientes al modelo de Kramer han considerado: La diferencia entre la viscosidad global y la microscópica, fricción no markoviana, y la contribución de más de una coordenada a la isomerización. [21–23]

Un trabajo experimental que concita particular interés en este contexto es el de Aramendia *et al.* [24] El mismo presenta un estudio de los procesos de fotoisomerización y retroisomerización sobre el estado fundamental de 5 carbocianinas simétricas en solventes de la familia de los  $n$ -alcoholes primarios. Una observación interesante de este trabajo es que la constante de velocidad de retro-isomerización  $k_{PN}$  de la cianina DOCI y DTICI en decanol es más alta que en octanol. Este resultado está en contraposición a lo predicho por los modelos que relacionan la constante de velocidad de isomerización con la viscosidad del medio. Por otra parte estos resultados no se pueden explicar con simples argumentos de campos reactivos o solvatación dipolar estática.

Los datos suministrados, por los autores de este trabajo, de la constante de retro isomerización en función de la temperatura, medidos por “flash fotolisis”, se presentan en la figura 4. En esta figura se puede ver que la velocidad en función

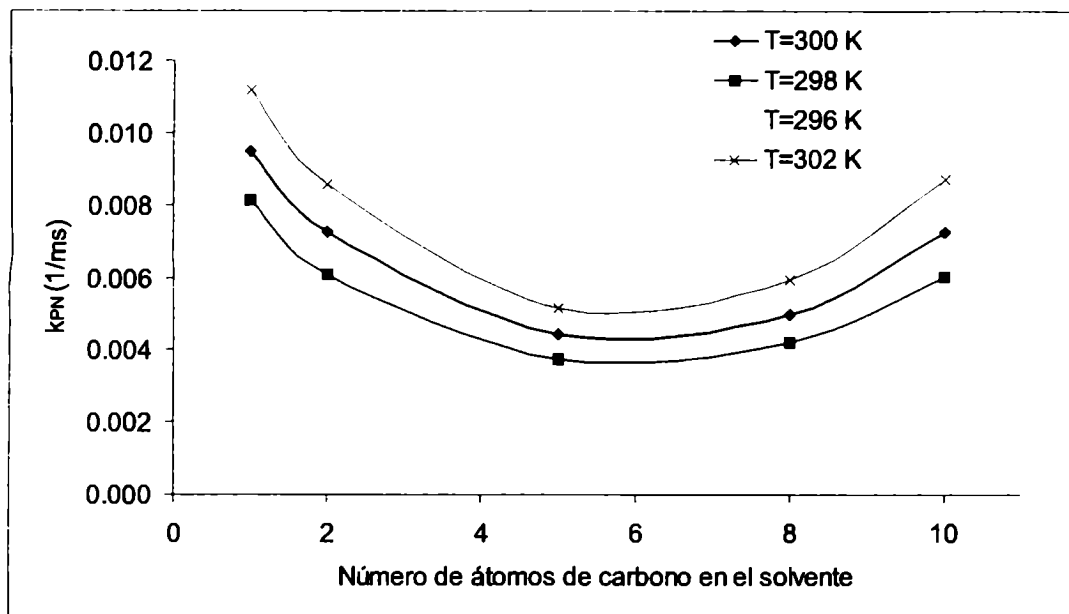


Figura 4: Constantes de isomerización para diferentes temperaturas ( $T$ ). Este gráfico fue construido a través de interpolar exponenciales a las  $k_{PN}(T)$  medidas experimentalmente e interpolarlos para las temperaturas mostradas.

del largo de cadena del alcohol muestra un comportamiento no monótono con un un mínimo alrededor del pentanol.

Otro trabajo a tener en cuenta es el de Rodriguez *et al.* [14] En el mismo se realizaron cálculos semiempíricos (AM1) de las superficies de energía potencial del estado fundamental y primer estado excitado (figura 5), como así también del momento dipolar (figura 6), para una serie de carbocianinas simétricas (entre las que se incluía la DOCI) como función del valor del ángulo diedro de isomerización ( $\phi$ ). En el caso de las energías potenciales para DOCI se puede observar que están cualitativamente en acuerdo con el modelo de Rullière para las dos posibles rotaciones indicadas en la figura. La posibilidad de la coexistencia de dos tipos de isómeros, proveniente cada uno de la rotación por un enlace distinto, no puede ser desechada. Además ambos isómeros tendrían energías de activación similares. El momento dipolar calculado sobre el centro de cargas [25] muestra que DOCI

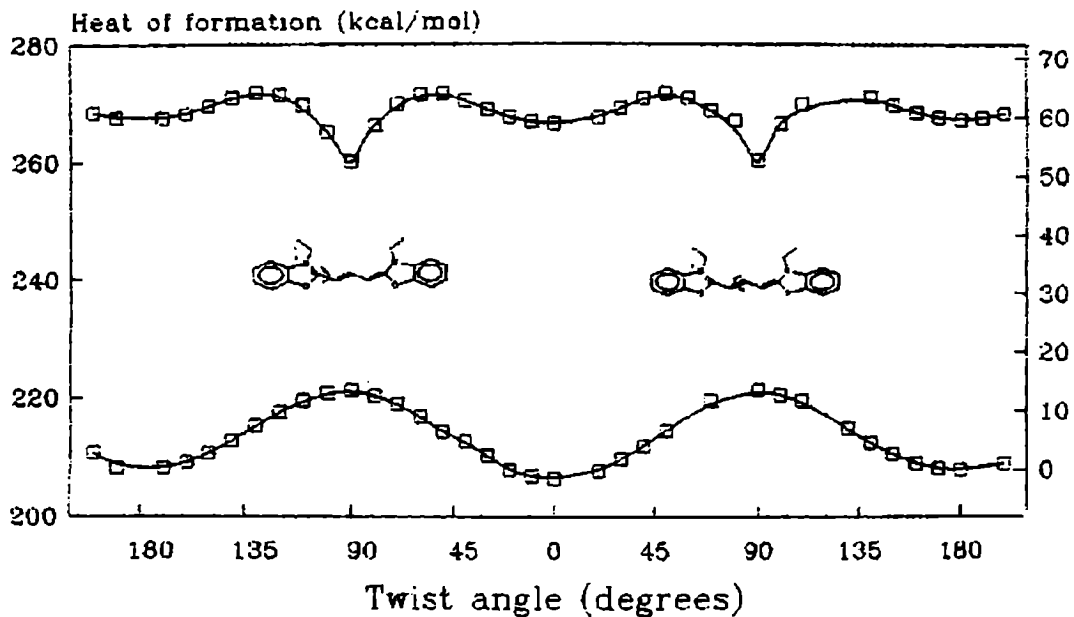


Figura 5: Energía potencial para la isomerización de la carbocianina DOCI sobre los dos enlaces posibles en el estado fundamental y el primer excitado. [14]

tiene un elevado momento dipolar cuando el ángulo de rotación es recto, es decir en las cercanías del el estado de transición. Diferente es el caso el estado de transición en el primer estado excitado; el mismo se produce aproximadamente a 50 grados donde el momento dipolar es menor a 2 D.

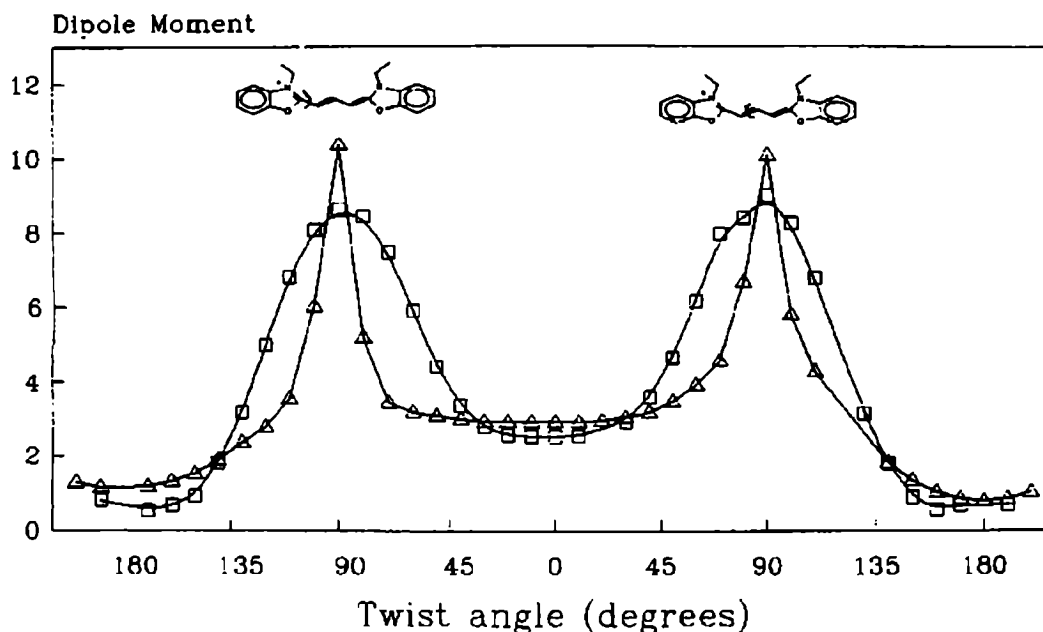


Figura 6: Momento dipolar para las conformaciones intermedias de la isomerización de la carbocianina DOCI sobre los dos enlaces posibles en el estado fundamental (□) y el primer excitado (△). [14]

### 3 Método Computacional

Las simulaciones fueron realizadas en sistemas compuestos por una molécula de carbocianina DOCI (soluto) disuelta en diferentes solventes puros y mezclas. Los sistemas puros considerados fueron:

- 1 DOCI - 247 moléculas de metanol (MeOH)
- 1 DOCI - 250 moléculas de etanol (EtOH)
- 1 DOCI - 252 moléculas de un fluido modelo que reproduce algunas características del n-pentanol (FMP)
- 1 DOCI - 254 moléculas de un fluido modelo que reproduce algunas características del n-decanol (FMD)
- 1 DOCI - 250 moléculas de acetonitrilo (ACN)



considerada se articula a través del enlace C(15)-C(17). Las interacciones intramoleculares fueron tomadas del modelo de mecánica molecular MM3 desarrollado por Alinger. [26–32] Según este modelo, la energía intramolecular de la molécula se expresa como suma de tres contribuciones:

- i) Estiramientos de enlaces entre átomos vecinos
- ii) Vibraciones angulares entre cada par de enlaces consecutivos
- iii) Torsiones de ángulos diedros entre los planos generados por tres enlaces consecutivos

Así, la interacción del soluto se puede expresar como:

$$U_{sol} = \sum_i V_i^{str} + \sum_j V_j^{bend} + \sum_k V_k^{tor} \quad (1)$$

donde las sumas sobre  $i$ ,  $j$ ,  $k$  se realizan sobre todos los enlaces entre átomos vecinos, ángulos entre pares de enlaces consecutivos y ángulos diedros entre planos definidos por ternas de enlaces consecutivos, respectivamente.

Tomando las denominaciones de la figura 8, para cada par de sitios  $a$  y  $a - 1$  vecinos definimos la distancia que los separan como  $|\mathbf{d}_a| = |\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_{a-1}|$ ; la expresión de  $V^{str}(|\mathbf{d}_a|)$  viene dado por la siguiente contribución anarmónica:

$$V_a^{str}(|\mathbf{d}_a|) = 71.94 k_{s,a} (|\mathbf{d}_a| - l_{a0})^2 \left[ 1 - 2.55(|\mathbf{d}_a| - l_{a0}) + (7/12)2.55(|\mathbf{d}_a| - l_{a0})^2 \right] \quad (2)$$

siendo  $k_{s,a}$  y  $l_{a0}$  constantes de fuerza y longitud que caracterizan al enlace. Así mismo, para cada ángulo  $\theta_a$  definido por el par de enlaces consecutivos como  $\cos \theta_a = \frac{\mathbf{d}_a \cdot \mathbf{d}_{a-1}}{|\mathbf{d}_a| |\mathbf{d}_{a-1}|}$ ,  $V_a^{bend}(\theta_a)$  tiene la forma de un polinomio de grado 6 en  $(\theta_a -$

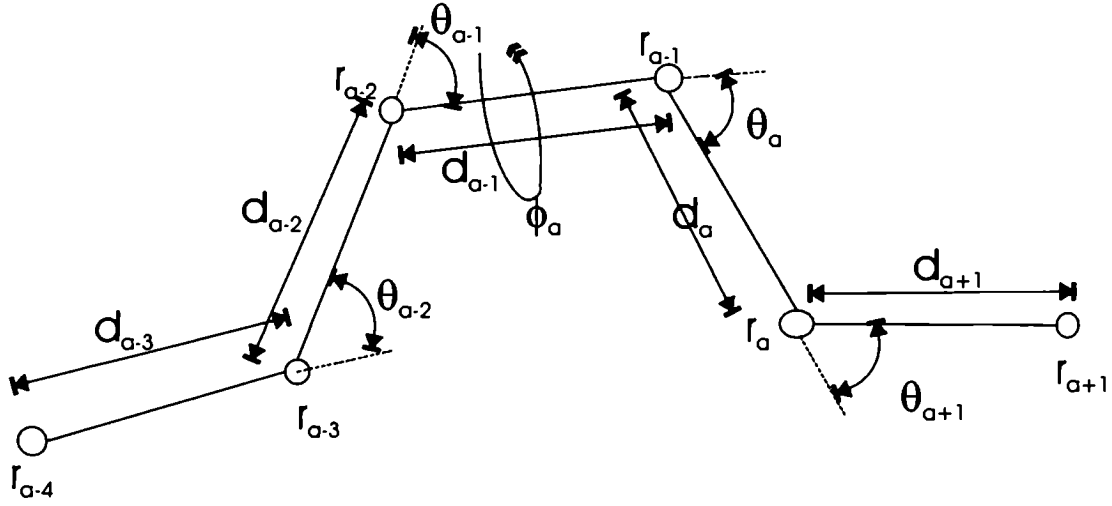


Figura 8: Variables utilizadas en esta tesis. Ángulo de flexión  $\theta_a$  es el ángulo entre los vectores  $d_a$  y  $d_{a-1}$ . Ángulo de torsión  $\phi_a$  es el ángulo entre el plano definido por  $d_a$  y  $d_{a-1}$  y el definido por  $d_{a-1}$  y  $d_{a-2}$ .

$\theta_{a0}$ ):

$$V_a^{bend}(\theta_a) = 0.021914k_{\theta,a}(\theta_a - \theta_{a0})^2 [1 - 0.014(\theta_a - \theta_{a0}) + 5.6 \cdot 10^{-5}(\theta_a - \theta_{a0})^2 - 7.0 \cdot 10^{-7}(\theta_a - \theta_{a0})^3 + 9.0 \cdot 10^{-10}(\theta_a - \theta_{a0})^4] \quad (3)$$

donde  $k_{\theta,a}$  y  $\theta_{a0}$  son las constantes energéticas y la amplitud de equilibrio que caracterizan a cada ángulo. Finalmente, cada trío de enlaces consecutivos, determinan dos planos cuya intersección contiene al enlace central. Estos planos forman un ángulo que se define igual a 0 cuando los enlaces presentan una conformación *cis* e igual a  $\pi$  cuando presentan una conformación *trans*. El valor instantáneo de  $\phi$  puede ser calculado a partir de la ecuación:

$$\cos \phi_a = \frac{(\mathbf{d}_a \times \mathbf{d}_{a-1}) \cdot (\mathbf{d}_{a-1} \times \mathbf{d}_{a-2})}{|\mathbf{d}_a \times \mathbf{d}_{a-1}| |\mathbf{d}_{a-1} \times \mathbf{d}_{a-2}|} \quad (4)$$

Para cada uno de estos ángulos diedros se define el potencial de torsión  $V_a^{tor}(\phi_a)$  que tiene la forma:

$$V_a^{tor}(\phi_a) = (V_{1,a}/2)(1 + \cos(\phi_a)) + (V_{2,a}/2)(1 - \cos(2\phi_a)) + (V_{3,a}/2)(1 + \cos(3\phi_a)) \quad (5)$$

donde  $V_{1,a}$ ,  $V_{2,a}$ ,  $V_{3,a}$  son constantes energéticas que caracterizan a la torsión. Interacciones de tipo Van der Waals o coulombicas intrasoluto no fueron consideradas en este trabajo.

En la literatura existe una amplia información sobre los parámetros energéticos y espaciales que caracterizan a los diferentes potenciales. Para su elección es necesario determinar no sólo el tipo de átomo que se considera sino las características electrónicas del enlace en el que participa. Así por ejemplo, un doble enlace C = C viene parametrizado de manera diferente en una cadena hidrogenada que en un anillo aromático.

Especial cuidado fue puesto en la parametrización del potencial que regula la rotación sobre la cadena central. En este caso, las constantes de torsión fueron ajustadas para reproducir la curva de energía potencial vs.  $\phi$ , hallada con el método semiempírico AM1 (figura 5). [14] En la Tabla 4 se presenta un detalle de las características asignadas a cada sitio de acuerdo con el modelo MM3. El lector interesado en conocer los parámetros energéticos para cada sitio, puede recurrir a la referencias [26-33].

### 3.2 Cambios en la distribución electrónica

Como dijimos en la sección 2.4, la isomerización conlleva un cambio importante en la distribución electrónica del soluto. En este caso, dichos cambios fueron tomados en cuenta mediante la consideración de cargas parciales que varían con



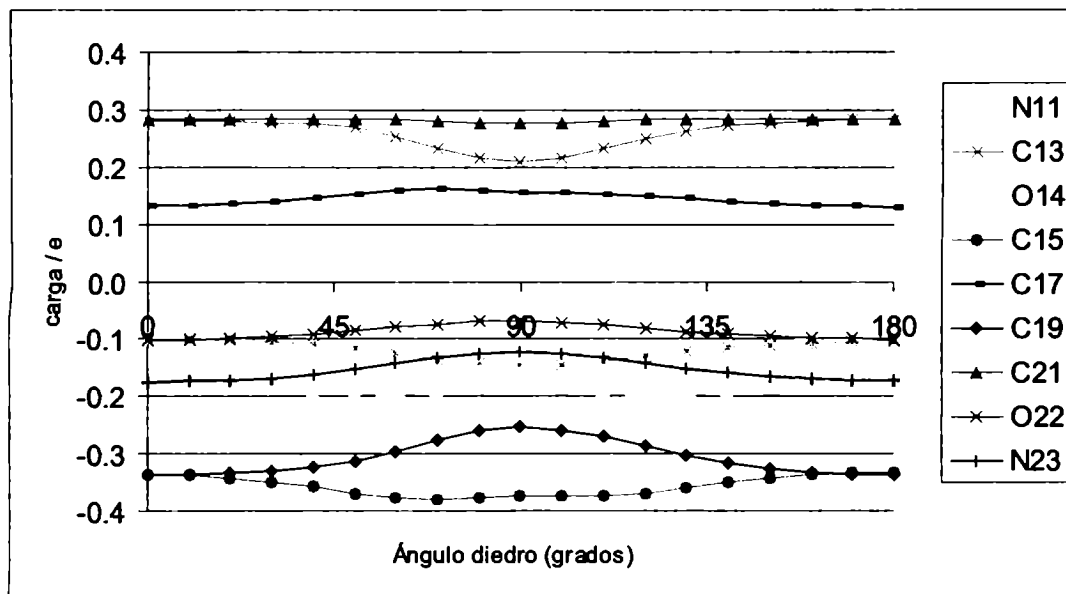


Figura 9: Cargas en función del ángulo diedro de isomerización sobre los átomos con variaciones más significativas calculados por AM1 a través de las poblaciones de Mulliken (Numeración de los átomos según la figura 7).

el valor del ángulo diedro de isomerización  $\phi$ . La dependencia de la  $i$ -ésima carga con el valor del ángulo fue representada como

$$q_{i(\phi)} = \sum_{i=0}^8 a_i \cos^i(\phi) \quad (6)$$

donde  $q_i$  es la carga sobre el  $i$ -ésimo sitio,  $\phi$  es el ángulo diedro determinado por los sitios C(13)-C(15)-C(17)-C(19) y los coeficientes  $a_i$  fueron obtenidos para reproducir los valores de las cargas parciales calculados a partir de las poblaciones de Mulliken en la referencia [14].

En la figura 9 (Numeración de sitios según figura 7) se muestran los valores de las cargas parciales que presentan mayor variación en función del ángulo de isomerización. Nótese que los cambios más importantes toman lugar en los carbonos centrales C(15) y C(19). Es de destacar que,

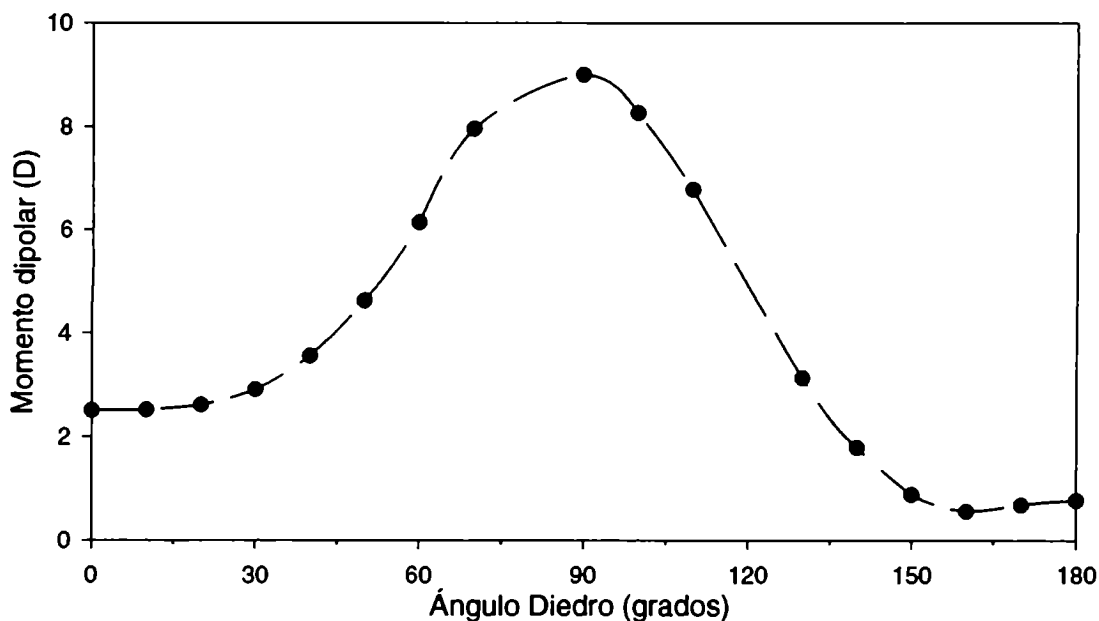


Figura 10: Momento dipolar de DOCI sobre el centro de cargas, como función del ángulo diedro de isomerización.

- 1) ningún sitio cambia el signo de su carga a lo largo de la isomerización,
- 2) los carbonos que conforman la cadena presentan alternancia en su carga: positiva en los sitios C(21), C(17) y C(13) y negativa en los sitios C(19) y C(15),

La variación del momento dipolar calculado sobre el centro de cargas [25] a lo largo de la rotación se presenta en la figura 10. El mismo se obtiene considerando la geometría plana de menor energía para el estado de reactivos y, a partir de esta configuración, variando únicamente el ángulo diedro de isomerización. El estado de transición presenta un carácter dipolar más marcado (del orden de 8 a 10 D) comparado con los estados de reactivos y productos. En esta etapa del trabajo hemos despreciado los efectos debidos a la polarizabilidad del soluto.

### 3.3 Solvente

Las moléculas de los solventes fueron modeladas como una colección de sitios de interacción mantenidos a distancias fijas. La energía potencial del solvente  $U_s$ , se puede descomponer en la suma de contribuciones de a pares:

$$U_s = \sum_{i < j}^{N_{\text{solventes}}} u(i, j) \quad (7)$$

La energía potencial  $u(i, j)$  entre dos moléculas de solventes,  $i$  y  $j$ , tiene dos contribuciones: la primera es un término de tipo Lennard-Jones entre los sitios que lo componen, mientras que la segunda involucra interacciones coulómicas entre las cargas parciales:

$$u(i, j) = \sum_{\alpha\gamma} u_{\alpha\gamma}^{lj}(|\mathbf{r}_i^\alpha - \mathbf{r}_j^\gamma|) + \sum_{\alpha\gamma} u_{\alpha\gamma}^{cul}(|\mathbf{r}_i^\alpha - \mathbf{r}_j^\gamma|) \quad (8)$$

$$u_{\alpha\gamma}^{lj}(r) = 4\epsilon_{\alpha\gamma} \left[ \left( \frac{\sigma_{\alpha\gamma}}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{\alpha\gamma}}{r} \right)^6 \right] \quad (9)$$

$$u_{\alpha\gamma}^{cul}(r) = \frac{q_\alpha q_\gamma e^2}{r} \quad (10)$$

donde  $\mathbf{r}_i^\alpha$  y  $q_\alpha$  denotan la coordenada y la carga del sitio  $\alpha$  de la  $i$ -ésima molécula;  $\epsilon_{ij}$  y  $\sigma_{ij}$  representan los parámetros energéticos y geométricos del potencial de Lennard Jones, y son calculados a través de las reglas de combinación convencionales:

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2} \quad (11)$$

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (12)$$

	masa (amu)	$\sigma$ (Å)	$\epsilon$ (kcal/mol)	$q$ (e)
O	16.0	3.07	0.17	-0.7
H	1.0	0.0	0.0	0.435
CH <sub>3</sub> (etano)	15.0	3.775	0.207	0.265
CH <sub>2</sub> (n-butano)	14.0	3.905	0.118	0.265
CH <sub>3</sub> (n-butano)	15.0	3.905	0.175	0.0
C <sub>4</sub> H <sub>11</sub>	57.0	5.283	0.272	0.0
C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	127.0	6.751	0.332	0.0
C (ACN)	12.0	3.4	0.099	0.129
CH <sub>3</sub> (ACN)	15.0	3.6	0.380	0.269
N (ACN)	14.0	3.3	0.099	-0.398

Tabla 1: Parámetros OPLS utilizados

	Distancia enlace (Å)		Ángulo entre enlaces (grados)
O-H	0.945	COH	108.5
C-O	1.430	CCO	108.0
C-C (alc)	1.530	CCC	112.0
C-C (ACN)	1.460	NCC	180.0
C-N	1.17		

Tabla 2: Distancias y ángulos de los enlaces

Los modelos utilizados en este trabajo consideran a la molécula de ACN y MeOH como tres sitios de interacción: N, C, CH<sub>3</sub> (ACN) y H, O, CH<sub>3</sub> (MeOH). El EtOH fue modelado agregando un segundo grupo CH<sub>2</sub> intermedio. (Ver figura 11 a, b y c).

Los parámetros  $q_i$ ,  $\sigma_i$  y  $\epsilon_i$ , como así también las distancias y ángulos entre los sitios para el MeOH y EtOH fueron tomados desde el modelo OPLS; [34] los parámetros para el ACN fueron tomados de la referencia [35]. Un detalle de todos los parámetros se presenta en las tablas 1 y 2.

Poco es lo que se sabe acerca de las correlaciones espaciales inter e intramoleculares en alcoholes alifáticos de longitud de cadena comparable o mayor que el *n*-pentanol en estado líquido. A medida que el número de grupos CH<sub>2</sub> aumenta, la cadena hidrocarbonada presenta una gran variedad de conformaciones

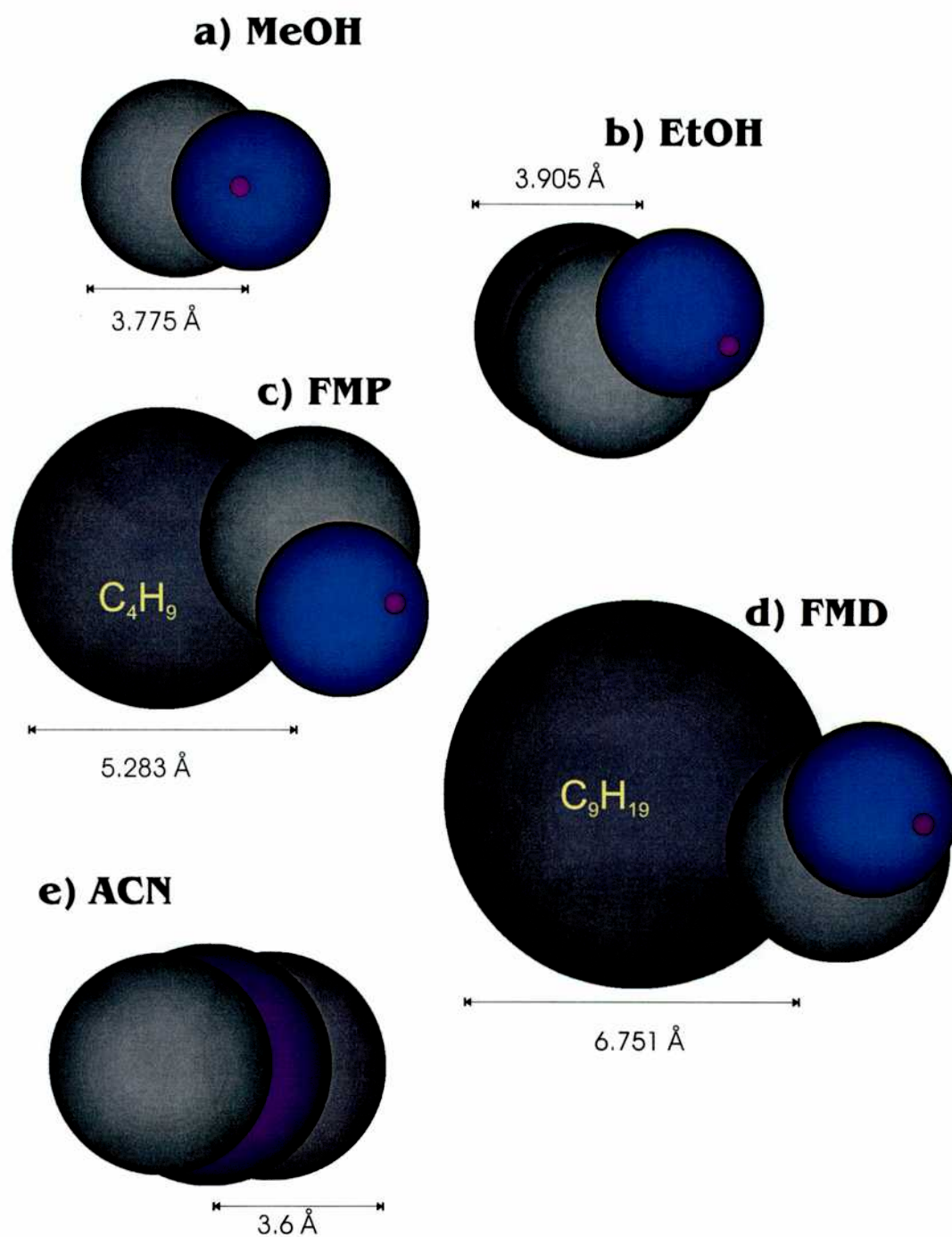


Figura 11: Representación gráfica de las geometrías moleculares de los solventes. En la práctica los sitios pequeños representando a los hidrógenos sólo fueron caracterizados por cargas culómbicas, y no fueron sujetos a potenciales de Lennard-Jones.

debido a la posibilidad de isomerización en cada enlace. En principio, existiría la posibilidad de incorporar estos equilibrios conformacionales explícitamente en los experimentos de simulación considerando la posibilidad de flexibilidad en las moléculas de solvente. Debido al alto costo de tiempo computacional que ello involucraría, en una primera aproximación, hemos considerado modelos altamente simplificados para modelar *n*-pentanol y *n*-decanol que denominaremos de ahora en más fluido modelo Pen (FMP) y fluido modelo Dec (FMD), respectivamente. Ambas moléculas fueron consideradas como una colección de 4 sitios de interacción similar al utilizado en el EtOH (Ver figuras 11 d y e, y 12). Sin embargo en estos casos, la cadena alifática - con excepción del grupo CH<sub>2</sub> vecino al oxhidrilo fue englobada en un único sitio de interacción  $C_{n-1}H_{2(n-1)+1}$ . Los parámetros de Lennard Jones y la distancia al grupo CH<sub>2</sub> fueron ajustados para incorporar un mínimo de realismo a este modelo altamente simplificado, de manera tal de poder reproducir el coeficiente de autodifusión y el volumen de Van der Walls reportado en la referencia [36]. A este sitio se le asignó carga parcial nula. Los parámetros del potencial para los alcoholes de mayor longitud de cadena se presentan en la Tabla 1. En la tabla 3 se presentan los valores del coeficiente de autodifusión *D* de alcoholes hallados experimentalmente. [37] Estos coeficientes pueden ser calculados con simulación computacional a partir del desplazamiento cuadrático medio

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{6t} \langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(0)|^2 \rangle$$

Se realizaron simulaciones con diferentes valores de  $\epsilon$  para reproducir los valores de autodifusión tabulados. Finalmente fueron elegidos  $1.9 \cdot \epsilon_{CH_3}$  para el caso del FMD y  $1.55 \cdot \epsilon_{CH_3}$  para el caso del FMP (Ver tabla 1).

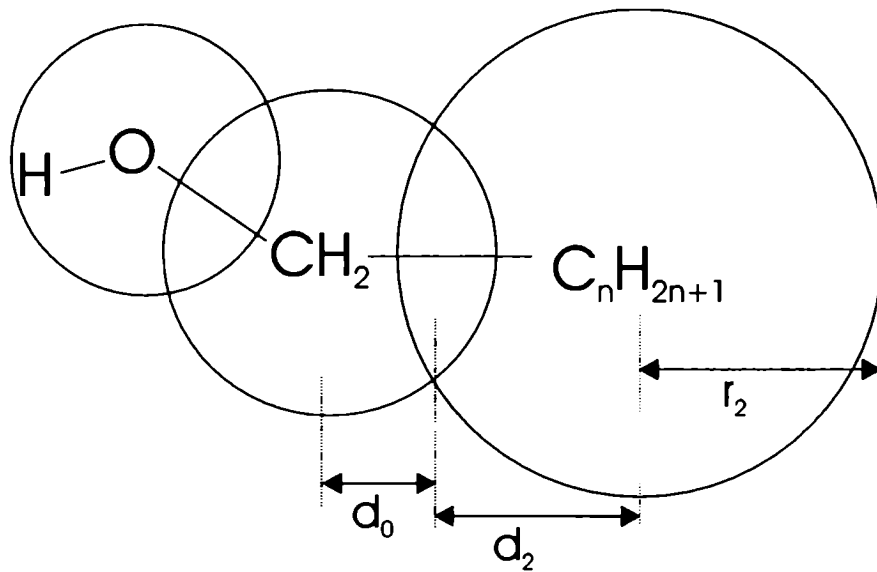


Figura 12: Esquema de las geometrías moleculares de los fluidos modelos Pen (FMP) y Dec (FMD). La distancia  $d_0$  se fijo en el valor correspondiente al etanol.  $d_2$  y  $r_2$  fueron variadas para reproducir el volumen de Van der Walls calculado por Bondi. [36]

Alcohol	Viscosidad( $\eta$ ) cp	Autodifusión ( $D$ ) $10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$
metanol	0.5573	2.32
etanol	1.056	1.01
1-propanol	1.887	0.552
1-butanol	2.479	0.416
1-pentanol	3.619	0.296
1-hexanol	4.551	0.218
1-heptanol	5.897	0.172
1-octanol	7.45	0.142
1-decanol	11.54	0.089*

Tabla 3: Coeficiente de autodifusión medido experimentalmente [37] para la familia de los alcoholes. \*El coeficiente del decanol fue extrapolado desde los demás a través de la ecuación:  $D = 1.041\eta^{-1.0047}$ . El coeficiente de correlación de esta extrapolación fue:  $R^2 = 0.997$ .

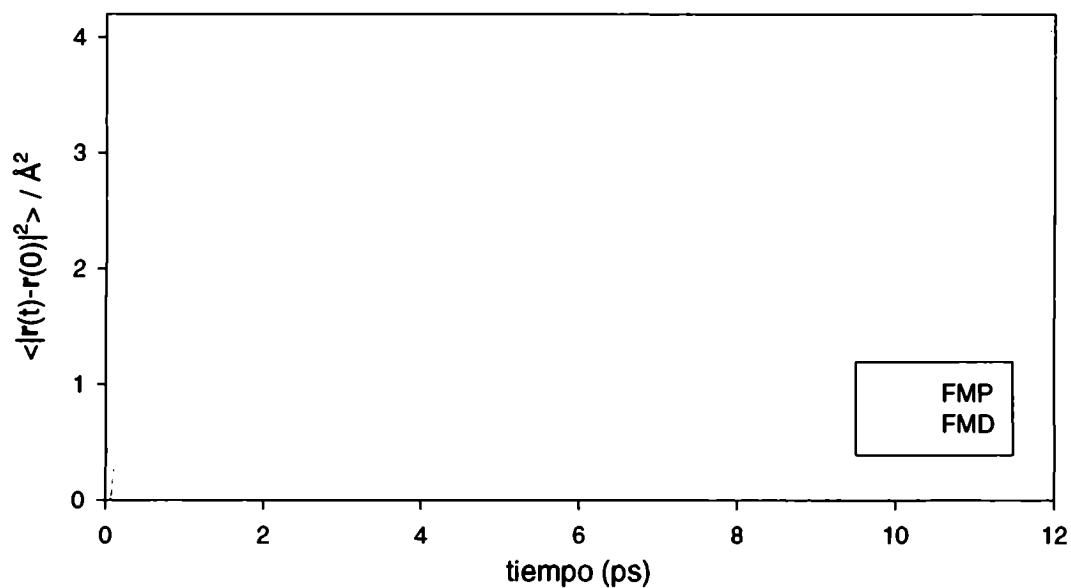


Figura 13: Desplazamiento cuadrático medio hallado para el FMP y FMD.

En la figura 13 se muestra el desplazamiento cuadrático medio para los valores de  $\epsilon$  seleccionados. Los coeficientes de autodifusión correspondientes son:

- $D_{FMD} = 0.095 \cdot 10^{-5} \text{ cm/s}^2$
- $D_{FMP} = 0.292 \cdot 10^{-5} \text{ cm/s}^2$

### 3.3.1 Hamiltoniano de interacción soluto-solvente.

La interacción soluto-solvente fue parametrizada a partir del modelo OPLS. Nuevamente el potencial total se consideró como suma de interacciones coulombicas y Lennard Jones (ecuaciones 8, 9 y 10). El detalle de todos los parámetros puede encontrarse en la Tabla 4

N°	MM3	Masa (amu)	$\sigma_{OPLS}$ (Å)	$\epsilon_{OPLS}$ (kcal/mol)	Nro $_{OPLS}$	OPLS
1	CA	12.000	3.55	0.070	6	JK
2	CA	12.000	3.750	0.110	6	CH(Bence)



N°	MM3	Masa (amu)	$\sigma_{OPLS}$ (Å)	$\epsilon_{OPLS}$ (kcal/mol)	NroOPLS	OPLS
3	CP	12.000	3.750	0.110	6	CH(Bence)
4	CA	12.000	3.750	0.110	6	CH(Bence)
5	CA	12.000	3.750	0.110	6	CH(Bence)
6	CP	12.000	3.750	0.105	6	CB
7	H	1.008	0.00	0.00	1	
8	H	1.008	0.00	0.00	1	
9	H	1.008	0.00	0.00	1	
10	H	1.008	0.00	0.00	1	
11	NA	14.003	3.250	0.170	7	N*
12	C4	12.000	3.905	0.118	6	CH2(sp3)
13	CA	12.000	3.55	0.070	6	JK
14	O2	15.995	3.00	0.170	8	OS
15	CY	12.000	3.80	0.115	6	CH(sp2)
16	H	1.008	0.00	0.00	1	
17	CY	12.000	3.80	0.115	6	CH(sp2)
18	H	1.008	0.00	0.00	1	
19	CY	12.000	3.80	0.115	6	CH(sp2)
20	H	1.008	0.00	0.00	1	
21	CA	12.000	3.55	0.070	6	JK
22	O2	15.995	3.00	0.170	8	OS
23	NA	14.003	3.250	0.170	7	N*
24	C4	12.000	3.905	0.118	6	CH2(sp3)
25	CA	12.000	3.55	0.070	6	JK
26	CA	12.000	3.750	0.111	6	CH(Bence)
27	CP	12.000	3.750	0.111	6	CH(Bence)
28	CA	12.000	3.750	0.105	6	CB
29	CP	12.000	3.750	0.111	6	CH(Bence)
30	CA	12.000	3.750	0.111	6	CH(Bence)
31	H	1.008	0.00	0.00	1	
32	H	1.008	0.00	0.00	1	
33	H	1.008	0.00	0.00	1	
34	H	1.008	0.00	0.00	1	
35	H	1.008	0.00	0.00	1	
36	H	1.008	0.00	0.00	1	
37	C4	12.000	3.905	0.175	6	C2
38	H	1.008	0.00	0.00	1	
39	H	1.008	0.00	0.00	1	
40	H	1.008	0.00	0.00	1	
41	H	1.008	0.00	0.00	1	
42	H	1.008	0.00	0.00	1	

N°	MM3	Masa (amu)	$\sigma_{OPLS}$ (Å)	$\epsilon_{OPLS}$ (kcal/mol)	NroOPLS	OPLS
43	C4	12.000	3.905	0.175	6	C2
44	H	1.008	0.00	0.00	1	
45	H	1.008	0.00	0.00	1	
46	H	1.008	0.00	0.00	1	

Tabla 4: Parametrización de los sitios del soluto en el modelo OPLS

### 3.3.2 Otros detalles de las simulaciones.

Las simulaciones se realizaron en el ensamble microcanónico. Las velocidades iniciales fueron asignadas aleatoriamente según una distribución de Boltzman para que la temperatura se mantuviera cercana a 298 K durante todo el largo de los experimentos. La integración de las ecuaciones de movimiento se efectuó mediante el algoritmo de Verlet [38] de velocidades. La existencia de diferentes escalas temporales provenientes de diferentes tipos de interacciones (vibraciones intra-soluto del orden de los femtosegundos en un extremo e interacciones Lennard Jones inter-solventes del orden de la décima parte de un picrosegundo, por el otro) requirió el uso de un algoritmo de integración temporal eficiente para el muestreo apropiado de todas las fluctuaciones relevantes en el sistema. Así, se implementó el algoritmo conocido como RESPA [39–41] que involucra la utilización de dos tiempos de integración diferentes según el tipo de interacción considerado. El paso de integración menor para considerar todas las interacción de tipo pseudo-armónico intramoleculares fue tomado como  $10^{-16}$  s, mientras que el mayor (usado para las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente) fue tomado como  $10^{-15}$  s. Típicamente, las simulaciones constaron de un período inicial de equilibración de 50 ps seguido por otro de 250 ps durante el cual se tomó la estadística de los sistemas. El tratamiento de los vínculos intramoleculares en los solventes rígidos fue implementado mediante el algoritmo SHAKE. [42] Para que el lector tenga una

idea de la magnitud de las fluctuaciones espaciales incorporadas en el sistema, las longitudes de las cajas de simulación fueron las siguientes:

Alcohol	Número de moléculas	Longitud (Å)
MeOH	247	25.8
EtOH	250	29.2
FMP	252	35.8
FMD	254	43.2

Los códigos de los programas utilizados fueron exclusivamente desarrollados por el autor de esta tesis para la misma en FORTRAN 77 y se encuentran en el diskette adjunto.

## 4 Isomerización de Carbocianinas simétricas en medios alcohólicos. Simulaciones de Equilibrio.

### 4.1 Energía libre de activación.

El estudio del proceso reactivo fue abordado, como es usual en estos casos, por medio del cálculo de la constante de velocidad de isomerización  $k_{iso}$ . Esta constante en primera aproximación se escribe según la clásica expresión de Arrhenius en la siguiente manera: [43]

$$k_{iso}^{TET} = k_0 e^{-\beta \Delta F} \quad (13)$$

donde  $\Delta F$  es la diferencia de energía libre entre el estado de mínima energía (de reactivos o productos) y el de transición, y  $k_0^{-1}$  es un tiempo característico del orden del ps.

El cómputo de la energía libre de activación requiere la elección previa de una coordenada de reacción  $\xi$ , es decir un parámetro que describa unívocamente la secuencia de estados

reactivos  $\rightarrow$  estado de transición  $\rightarrow$  productos

Tal elección no es en general directa ya que en muchos casos, implica la definición una coordenada generalizada en la cual pueden estar involucrados un número importante de grados de libertad  $\{\mathbf{R}^N\}$  no solo del soluto sino también del solvente. En este caso optamos por la elección natural de  $\xi$ , es decir el ángulo diedro de isomerización determinado por los sitios C(13)-C(15)-C(17)-C(19), de tal manera que estados de reactivos están caracterizado por un valor de  $\xi \approx 0$ , de transi-

ción por  $\xi = \xi^\dagger \approx \pi/2$  y de productos por  $\xi \approx \pi$ . Esta es la elección tentativa más sencilla.  $\xi$  depende sólo de cuatro sitios del soluto y es independiente de los grados de libertad del solvente <sup>1</sup>.

Una vez efectuada la elección de la coordenada de reacción el paso siguiente consiste en generar un perfil de energía libre  $W(\xi)$  asociada con el mismo:

$$\beta\Delta W(\xi_0) = -\ln \mathcal{P}(\xi_0) = -\ln \langle \delta(\xi - \xi_0) \rangle \quad (14)$$

$$\langle \delta(\xi - \xi_0) \rangle = \frac{\int e^{-\beta H_0} \delta[\xi(\{\mathbf{R}^N\}) - \xi_0] d\mathbf{R}^N}{Q} \quad (15)$$

donde  $Q$  es la función de partición del sistema y  $\beta$  representa la inversa del producto de la temperatura por la constante de Boltzmann. Cuando la altura de la barrera de isomerización excede largamente la magnitud de las fluctuaciones térmicas espontáneas, el sistema visita raramente las regiones del estado de las fases correspondientes al estado de transición. Desde el punto de vista de un experimento de simulación, esto se refleja en el hecho de que los histogramas de probabilidad  $\mathcal{P}(\xi_0)$  obtenidos en corridas de duración convencionales (del orden de 0,5-1 ns) presentan poca o ninguna estadística para  $\xi_0 \approx \xi^\dagger$ . Para superar este inconveniente, es posible recurrir a técnicas que *fuerzan* al sistema a visitar estas regiones del espacio. En el presente trabajo los perfiles de energía libre para la reacción de isomerización fueron obtenidos mediante un procedimiento de muestreo sesgado conocido como “Umbrella Sampling”. [44]

Básicamente el método consiste en recoger estadística en una serie de experimentos de dinámica molecular regidos por un Hamiltoniano modificado. Los

---

<sup>1</sup>Una elección alternativa pudo haber sido el ángulo diedro entre los planos determinados por los grupos aromáticos.

$\xi_i^0$	$k_i$ (kcal/mol)
0	0
20	740232.0
40	57573.0
65	20562.0
90	10000 y 16449
115	20562.0
140	57573.0
160	740232.0
180	0

Tabla 5: Valores de las constantes en la ecuación 16 para las diferentes ventanas de muestreo sesgado

promedios estadísticos obtenidos son posteriormente corregidos para eliminar este sesgo impuesto. El Hamiltoniano modificado es diseñado de tal manera que los estados visitados por el sistema se correspondan con valores de la coordenada de reacción cercanos a un valor prefijado  $\xi_i^0$ .

En principio, la elección del sesgo es arbitraria; en nuestro caso, el Hamiltoniano modificado consistió en una contribución adicional del tipo:

$$V_i^{ses} = \frac{k_i}{2}(\cos(\xi) - \cos(\xi_i^0))^2 - \frac{V_1}{2}(1 + \cos(\xi)) - \frac{V_2}{2}(1 - \cos(2\xi)) - \frac{V_3}{2}(1 + \cos(3\xi)) \quad (16)$$

donde los parámetros  $V_1$ ,  $V_2$  y  $V_3$  son los mismos que se utilizaron para el potencial del ángulo diedro C(13)-C(15)-C(17)-C(19) en la ecuación 5 y las constantes armónicas  $k_i$  fueron ajustadas para obtener un solapamiento considerable entre las distribuciones de probabilidades correspondientes a series vecinas. Mediante esta elección se reemplazó el potencial original sobre el diedro por uno armónico alrededor del valor  $\xi_i^0$ . Las diferentes constantes  $k_i$  se muestran en la tabla 5.

Cada Hamiltoniano modificado da origen a un histograma de probabilidad de la coordenada de reacción,

$$\mathcal{P}_0(\xi) = \frac{\langle e^{\beta V_i^{ses}} \delta[\xi(\{\mathbf{R}^N\}) - \xi_0] \rangle_{H_0 + V_i^{ses}}}{\langle e^{\beta V_i^{ses}} \rangle_{H_0 + V_i^{ses}}} \quad (17)$$

donde  $\langle \dots \rangle_{H_0 + V_i^{ses}}$  representa un promedio obtenido con la distribución correspondiente al hamiltoniano  $H_0 + V_i^{ses}$ .

La diferencia de energía libre  $\Delta F = F(\xi_2) - F(\xi_1)$  entre dos estados  $\xi_2$  y  $\xi_1$  en la misma  $i$ -ésima ventana resulta:

$$e^{-\beta \Delta F} = e^{\beta[V_i^{ses}(\xi_2) - V_i^{ses}(\xi_1)]} \frac{\langle \delta(\xi - \xi_2) \rangle_{H_0 + V_i^{ses}}}{\langle \delta(\xi - \xi_1) \rangle_{H_0 + V_i^{ses}}} \quad (18)$$

## 4.2 Estudios en vacío

### 4.2.1 Energía libre de activación

El perfil de energía libre obtenido para la isomerización de DOCI en vacío, termalizada a 298K se muestra en la figura 14. En la misma figura se muestra también la energía potencial del ángulo diedro sobre el cual se produce la isomerización hallada mediante AM1. [14]

La magnitud de la barrera de energía libre de activación medida a partir de estado de reactivos es de 16 kcal/mol  $\approx 27k_B T$ , mientras que medida a partir del estado de productos (que es la que caracteriza la retroisomerización) es algo menor 13.4 kcal/mol (  $22.6 k_B T$ ). Por otro lado, la barrera de energía libre de retroisomerización es solo 0.23 kcal/mol (  $0.4k_B T$ ) superior a la de energía potencial del diedro. Por consiguiente, la contribución entrópica resulta mucho menor (del orden de un 2%) que la contribución energética.

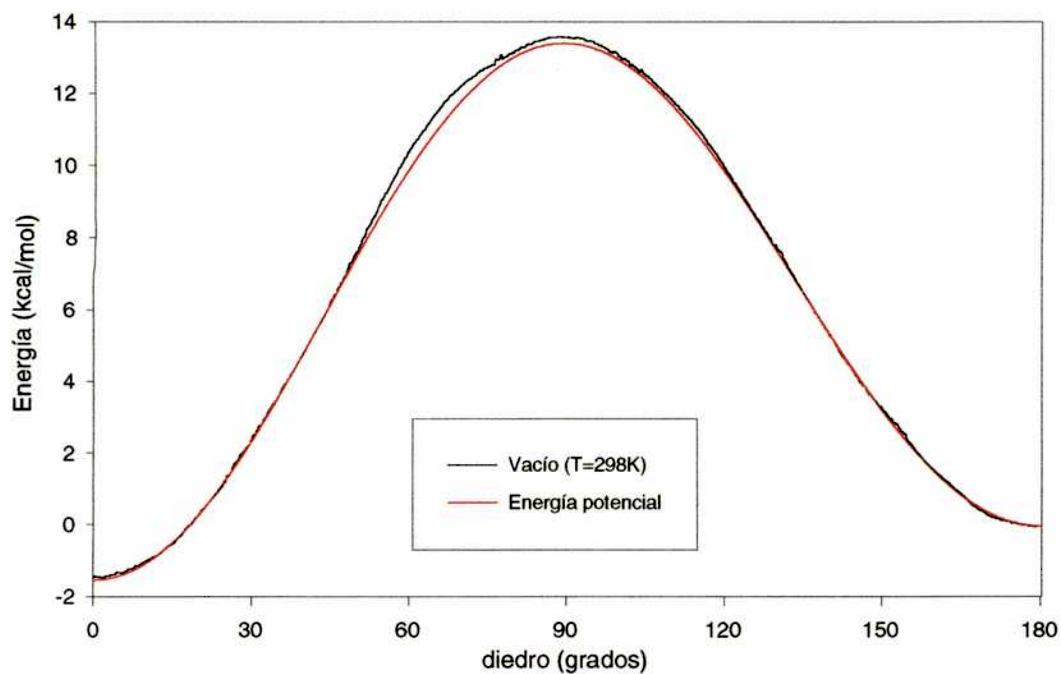


Figura 14: Perfil de energía libre en función del ángulo diedro de isomerización en vacío a 298 K comparado con la energía potencial.

### 4.3 Estudios en medios alcohólicos

#### 4.3.1 Energía libre de activación

Los perfiles de energía libre para la isomerización de DOCI en alcoholes alifáticos de diferente longitud de cadena se muestran en la Fig. 15, donde además se incluye el perfil correspondiente a un soluto aislado, termalizado vibracionalmente a  $T = 298 \text{ K}$  (ver sección anterior).

Los valores de energía libre de activación obtenidos son:



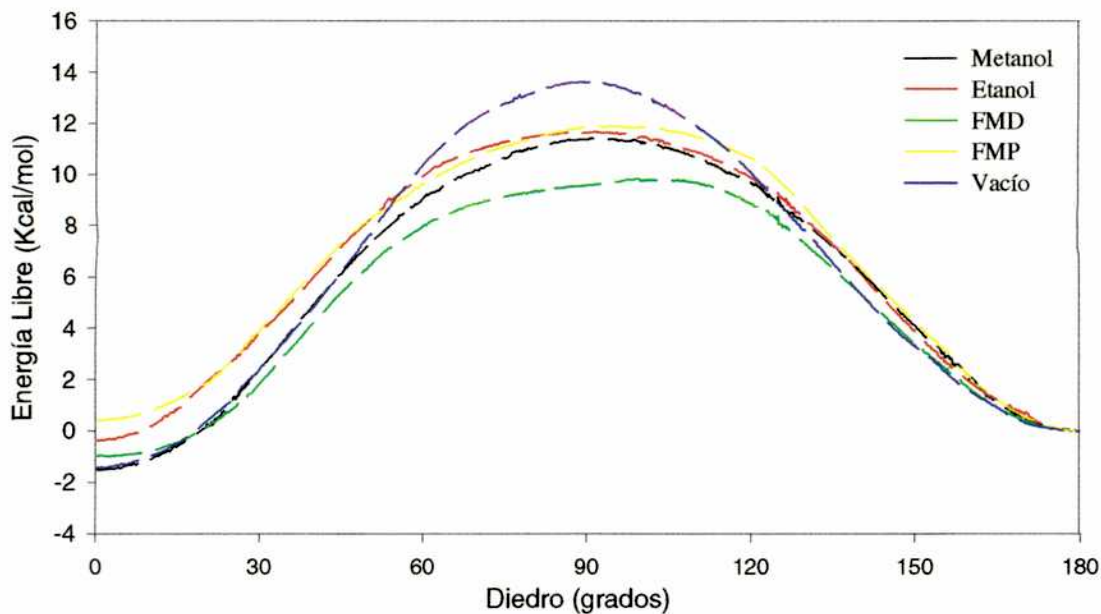


Figura 15: Perfiles de energía libre en función del ángulo diedro de isomerización en distintos solventes a 298 K. Con fines comparativos se muestra también la energía libre de activación en vacío.

Solvente	Energía libre ( $k_B T$ )	Energía libre (kcal/mol)
Diedro	22.6	13.38
Vacío	23.0	13.62
MeOH	19.3	11.43
EtOH	19.7	11.67
FMP	20.1	11.90
FMD	16.6	9.83

Destacamos aquí que:

- Todos los líquidos investigados presentan una barrera de activación menor que la correspondiente al vacío: esto significa que la presencia de un medio polar facilita la retroisomerización. Una interpretación directa de estos resultados podría ser la siguiente: el estado de transición, al presentar un

carácter polar más marcado que el de reactivos/productos (ver figura 6), es solvatado más favorablemente en medios polares y eso conduce a un descenso en el trabajo reversible necesario para llevar al sistema a configuraciones caracterizadas por  $\phi \approx \pi/2$ .

- Los máximos de energía libre son para  $\phi = 95, 91, 95, \text{ y } 99$  grados para el MeOH, EtOH, FMP y FMD respectivamente. Este desplazamiento podría estar relacionado a una eventual dependencia de la coordenada de reacción con alguna otra variable adicional (probablemente relacionada al solvente). Es decir  $\xi(\phi, f(\{\mathbf{R}^N\}))$  donde  $\{\mathbf{R}^N\}$  representa las posiciones de los solventes y  $f$  es una función desconocida.
- Más interesante aún, hemos encontrado un comportamiento no monótono del valor de energía libre de activación con el largo de la cadena del alcohol. Nuestros experimentos de simulación muestran que la energía libre de activación aumenta partiendo desde el MeOH hasta FMP para luego disminuir notablemente en el caso de FMD. Este resultado está en acuerdo con la tendencia hallada experimentalmente. [24]

En principio, este resultado es incompatible con algunos argumentos usuales que invocan una menor densidad efectiva del carácter dipolar del solvente (en este caso dicha densidad efectiva sería equivalente a la densidad de grupos OH) a medida que nos movemos hacia fluidos con mayores longitudes de cadena. Esto explicaría el aumento inicial de la barrera de activación pero no su descenso al considerar FMD. Podría esgrimirse como contra-argumento que nuestra descripción molecular de  $n$ -DeOH es poco realista; sin embargo es cierto que independientemente del grado de detalle molecular incorporado, se trata de un sistema en donde la densidad efectiva de grupos polares es menor y que, en estos casos encontramos una

barrera de energía libre de activación  $\approx 1.6$  kcal/mol más baja que en MeOH. Los resultados obtenidos ponen en evidencia que una descripción basada solamente en conceptos simples de carga y polaridad resulta incompleta y que será necesario incorporar otros argumentos para explicarlos.

### 4.3.2 Estructuras de solvatación

Para indagar en los aspectos anteriormente mencionados, hemos analizado las estructuras de solvatación para los estados de reactivos ( $\phi = 0$ ), transición ( $\phi = \pi/2$ ) y productos ( $\phi = \pi$ ). El estudio de correlaciones espaciales en sistemas de geometría molecular tan compleja como el que nos ocupa, dista de ser directo; en particular, porque existe una amplia variedad de longitudes características relevantes en el sistema, todas ellas de magnitud comparable. Quizás el análisis más directo sea considerar las funciones de correlación espacial de a pares entre el soluto y solvente definidas a partir de:

$$g_{\alpha\beta}(r) = \frac{1}{4\pi r^2 \rho_\beta} \sum_{\beta} \langle \delta(|\mathbf{r}_{\alpha\beta}| - r) \rangle \quad (19)$$

donde  $\mathbf{r}_{\alpha\beta}$  representa la distancia entre un sitio de tipo  $\alpha$  en el soluto y un sitio  $\beta$  en el solvente y  $\rho_\beta$  denota la densidad de sitios  $\beta$ . En el caso de correlaciones espaciales entre solutos y solventes razonablemente esféricos, las funciones  $g_{\alpha\beta}(r)$  aportan una descripción clara de la estructura de solvatación.

Como primera posibilidad para describir el arreglo del solvente se intentó analizar las diferentes funciones  $g_{\alpha\beta}(r)$  definidas en la ecuación 19. Desgraciadamente, la información aportada por dichas correlaciones fue de muy difícil interpretación. Se optó entonces por considerar una descripción que, aunque mucho más simplificada, permitiese ser interpretada en términos de algún argumento

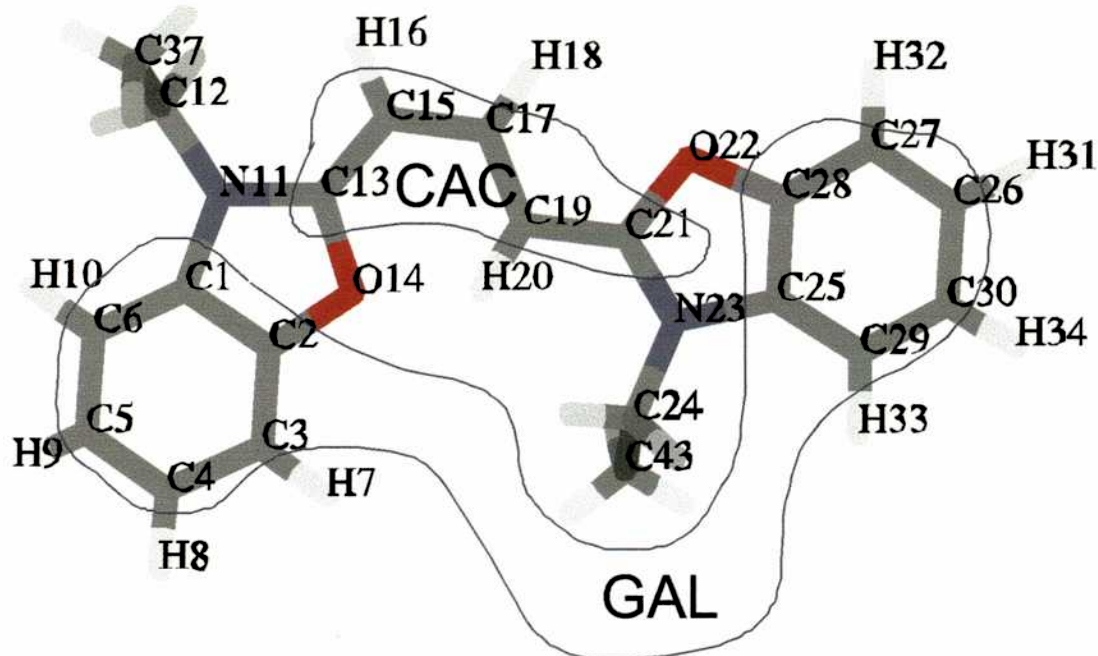


Figura 16: Definición de los dominios espaciales que se utilizarán en las funciones de correlación: cadena alifática central (CAC) y grupos aromáticos laterales (GAL).

con sustento físico claro. Fue así que decidimos establecer dos grandes dominios espaciales: por un lado los dos grupos laterales (C1-6, C25-C30) y por otro, la cadena central hidrocarbonada (C21, C19, C17, C15, C13) (figura 16). En segundo lugar, nos concentramos exclusivamente en correlaciones espaciales entre los sitios C en el soluto y los de solvente. Por último, se decidió analizar  $\bar{g}_{C\alpha}^i$  donde la  $i$  representa uno de los dominios espaciales ( $i$  =cadena alifática central (CAC) o grupos laterales (GAL)) y donde  $\alpha$  representa un sitio específico en el solvente. La barra horizontal representa un promedio sobre todos los carbonos del soluto en cada dominio espacial. El análisis de estas funciones nos permite obtener información de las correlaciones espaciales promediadas en cada zona.

En las figuras 17 y 18 se muestran los resultados para  $\bar{g}_{C\alpha}^i$  ( $\alpha = O_{MeOH}, O_{EtOH}, O_{FMD}, O_{FMP}$  e  $i = GAL$ ) para solutos en los estados de productos y de transición.

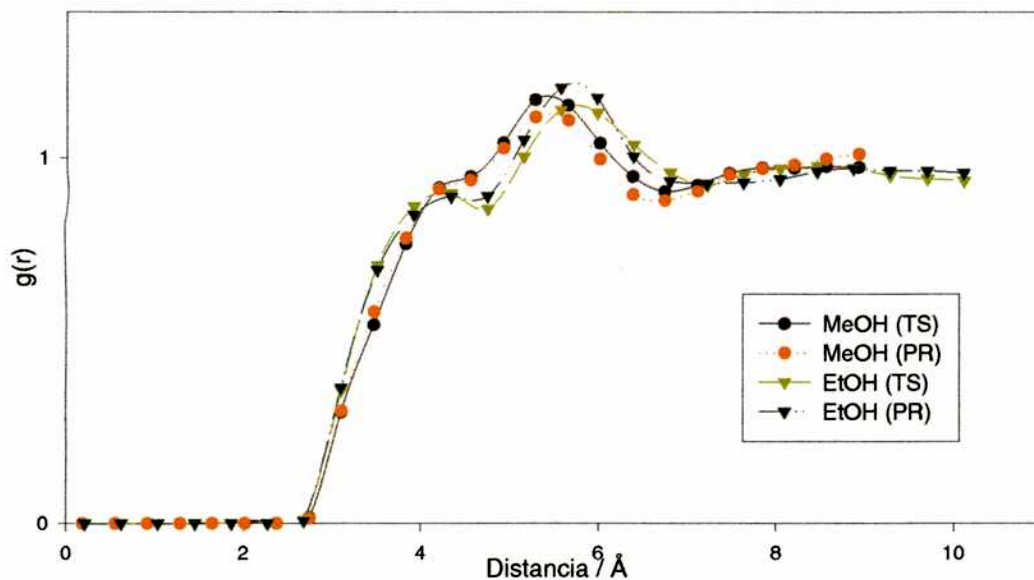


Figura 17: Correlaciones espaciales entre los sitios carbono en los grupos aromáticos de DOCI y los sitios oxígeno del MeOH y el EtOH para los estados de productos (PR:  $\phi = \pi$ ) y de transición (TS:  $\phi = \pi/2$ ).

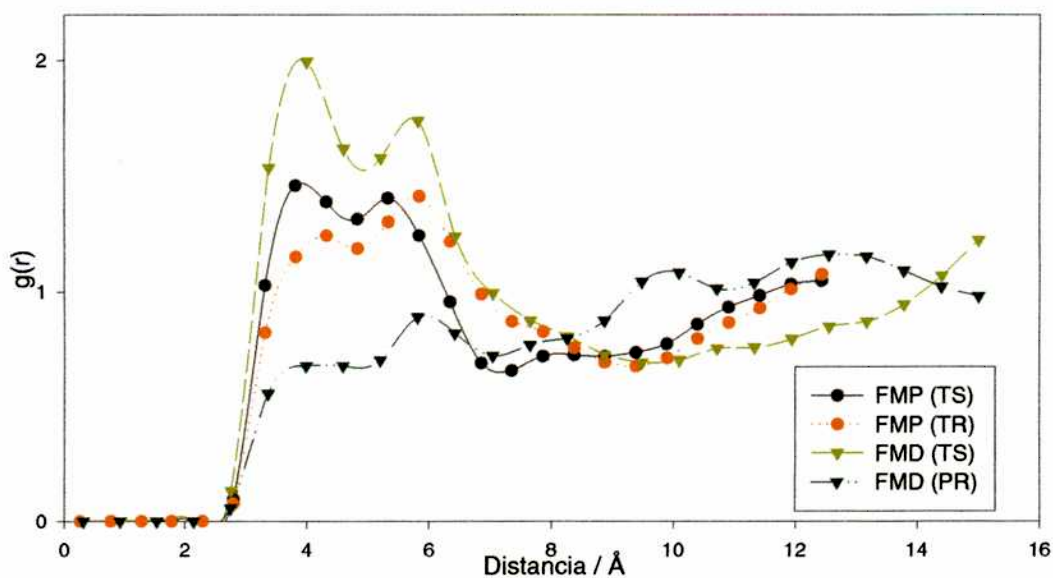


Figura 18: Correlaciones espaciales entre los sitios carbono en los grupos aromáticos de DOCI y los sitios oxígeno del FMP y FMD para los estados de productos (PR:  $\phi = \pi$ ) y de transición (TS:  $\phi = \pi/2$ ).

Se puede apreciar lo siguiente:

- Las funciones de correlación espacial O-C<sup>GAL</sup> para todos los solventes muestran dos picos principales localizados aproximadamente en  $r=4$  y  $6 \text{ \AA}$ .
- Más importante resulta remarcar las diferencias entre las correlaciones espaciales entre los estados de reactivos/productos y de transición a medida que consideramos solventes de estructura más compleja. Mientras que para MeOH y EtOH (figura 17) no existen prácticamente diferencias, sí las hay en caso de solventes con moléculas de mayor tamaño (figura 18). La explicación de estas diferencias debe encontrarse en el hecho de que en los alcoholes de menor peso molecular, las dimensiones de las moléculas resultan más pequeñas que las longitudes características sobre las cuales el proceso de isomerización toma lugar. Cuando estas distancias características (que son del orden de  $15 \text{ \AA}$ ) resultan comparables a los tamaños moleculares del solvente, la estructura de solvatación de corto alcance necesariamente debe presentar importantes modificaciones dependiendo de que el soluto se encuentre en configuraciones correspondientes a reactivos, productos o estado de transición. Además, en estos casos, son las fuerzas de corto alcance - con características mayormente repulsivas - y no las interacciones electrostáticas las que serían responsables de estos cambios. Es sorprendente no obstante que las correlaciones soluto-solvente en sitios laterales que en un primer momento, uno consideraría expuestos de manera similar al solvente, sean tan dependientes del valor específico del diedro central. Las estructuras de solvatación resultantes serían consecuencia de diferentes grados en la eficiencia del entorno en disponerse espacialmente alrededor de un soluto con cambios en su estructura molecular con longitudes características comparables



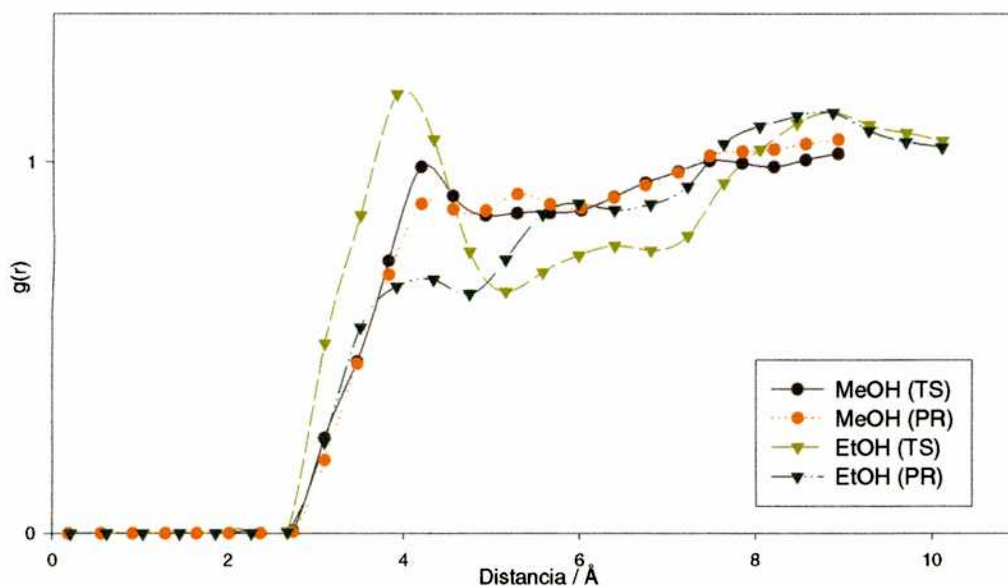


Figura 19: Correlaciones espaciales entre los sitios carbono en la cadena alifática de DOCI y los sitios oxígeno del MeOH y EtOH para los estados de productos (PR:  $\phi = \pi$ ) y de transición (TS:  $\phi = \pi/2$ ).

al tamaño molecular.

En las figuras 19 y 20 se muestran los resultados para  $i=CAC$ . Los comentarios que surgen de su análisis son los siguientes:

- Las funciones de correlación presentan un único pico principal situado a  $\approx 4$ .
- La diferencia entre el estado de transición y producto son bastante más evidentes que en el caso anterior en el que consideramos los grupos aromáticos laterales.
- Los picos se encuentran a 3.9, 4 y 4.1 Å para el FMD, FMP, y MeOH respectivamente.
- A partir de  $\bar{g}_{C\alpha}^i(r)$  se puede obtener la cantidad media de moléculas de acuerdo con:

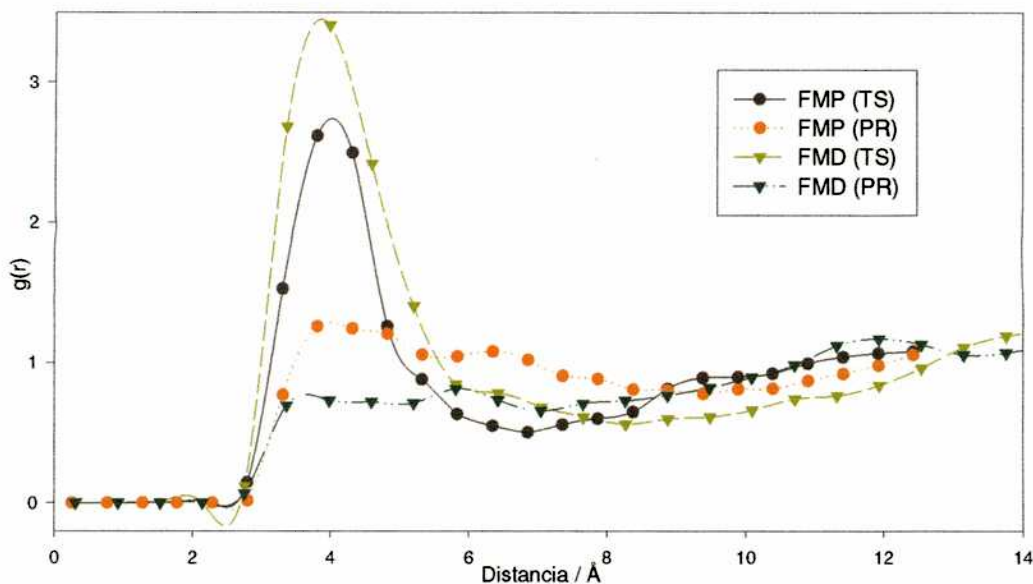


Figura 20: Correlaciones espaciales entre los sitios carbono en la cadena alifática de DOCI y los sitios oxígeno del FMP y FMD para los estados de productos (PR:  $\phi = \pi$ ) y de transición (TS:  $\phi = \pi/2$ ).

Solvente	$r_{max}$ (Å)	$\langle N_{O(\phi=\pi/2)}^{CAC} \rangle$	$\langle N_{O(\phi=\pi)}^{CAC} \rangle$	$\langle N_{O(\phi=\pi/2)}^{CAC} \rangle - \langle N_{O(\phi=\pi)}^{CAC} \rangle$
MeOH	6.2	10.5	10.4	0.1
EtOH	7.2	10.6	10.5	0.1
FMP	6.1	6.2	5.0	1.2
FMD	7.4	6.5	3.5	3.0

Tabla 6: Cantidad media de sitios oxígeno del solvente en las proximidades de la cadena alifática central en los estados de transición y productos.

$$\langle N_{\alpha}^i \rangle(r_{max}) = 4\pi r^2 \rho_{\alpha} \int_0^{r_{max}} \bar{g}_{C_{\alpha}}^i(r) dr \quad (20)$$

Los resultados (en la tabla 6) para MeOH y EtOH muestran que  $\langle N_{O(\phi=\pi/2)}^{CAC} \rangle - \langle N_{O(\phi=\pi)}^{CAC} \rangle$  son prácticamente nulos. La cuestión difiere sensiblemente en FMP y FMD donde esta diferencia vale 1.2 y 3. Esto no debe ser interpretado como un aumento neto del número de primeros vecinos sino que refleja una reorientación global de la molécula. La verificación de esta afirmación



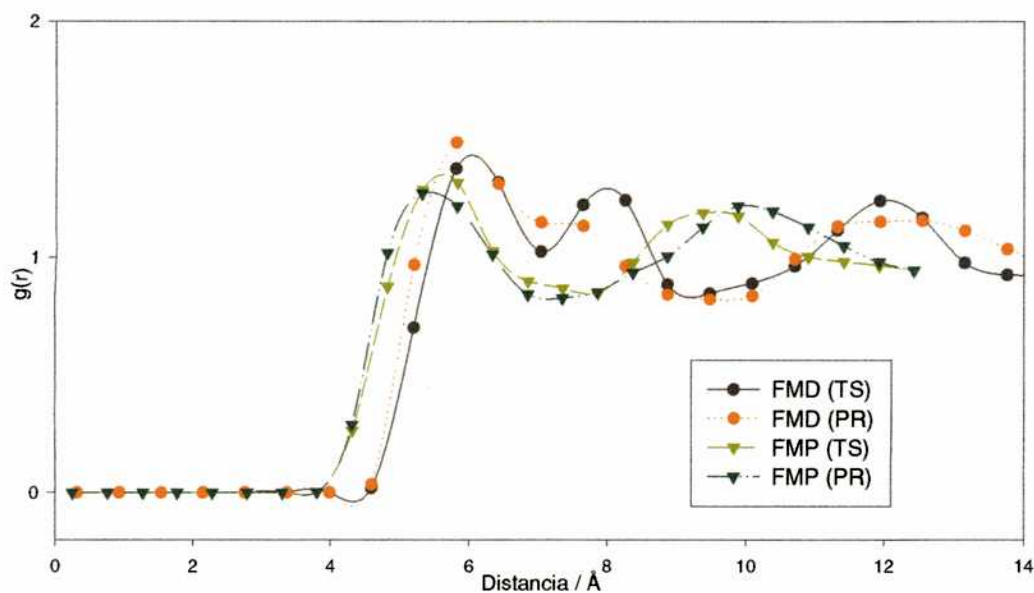


Figura 21: Correlaciones espaciales entre los sitios carbono en la cadena alifática de DOCl y los grupos  $C_4H_9$  y  $C_9H_{19}$  del FMP y FMD respectivamente para los estados de productos (PR:  $\phi = \pi$ ) y de transición (TS:  $\phi = \pi/2$ ).

se muestra en la figura 21 donde se han considerado correlaciones para los sitios  $C_4H_9$  y  $C_9H_{19}$  de cada solvente. Nótese que la cantidad media de moléculas en los primeros picos varía en menos de 0.5; es decir los grupos polares de los solventes grandes cercanos al soluto, que en el estado de producto (no muy polar) prefieren formar pequeños agregados (tetrámeros especialmente), en el estado de transición (altamente polar) se reorientan para solvatar más efectivamente al soluto.

### 4.3.3 Energía de solvatación y conclusiones

La diferencia de energía libre entre el estado de transición y productos:  $\Delta F = F_{(\phi=\pi/2)} - F_{(\phi=\pi)}$ , puede ser convenientemente separada en contribuciones con distinto origen que facilitan su interpretación. En particular,

$$\Delta F = \Delta U^{st} + \Delta U^{sv} + \Delta U^{st-sv} - T\Delta S^{tot} \quad (21)$$

	$U^{st-sv}$ (TS)	$U^{st-sv}$ (PR)	$\Delta U^{st-sv}$	$\Delta F - (\Delta U^{st} + \Delta U^{st-sv})$
MeOH LJ	-40.2	-39.7	-0.5	
MeOH C	-43.8	-37.0	-6.8	
MeOH total	-84.0	-76.7	-7.3	5.3
EtOH LJ	-43.5	-42.4	-1.1	
EtOH C	-38.5	-34.3	-4.2	
EtOH Total	-81.9	-76.7	-5.3	3.6
FMP LJ	-40.4	-40.2	-0.2	
FMP C	-41.2	-36.2	-5.0	
FMP Total	-81.6	-76.4	-5.2	3.7
FMD LJ	-38.3	-31.1	-7.2	
FMD C	-32.6	-25.5	-7.1	
FMD Total	-70.9	-56.6	-14.3	10.7

Tabla 7: Energía de interacción soluto solvente en kcal/mol. LJ: Contribución Lennard Jones, C: Contribución Culómbica, Total suma de LJ y C.

donde  $U$  es la energía potencial,  $S$  es la entropía,  $T$  la temperatura, y los supraíndices indican el origen de las contribuciones, intrasoluto (st), intersolventes (sv), y soluto-solvente (st-sv). Los términos  $\Delta U^{sv}$  y  $\Delta U^{st-sv}$  a su vez tienen una contribución culómbica y una Lennard Jones. El cambio en la energía del soluto está principalmente dominado por la variación de la energía en el ángulo diedro de isomerización, es decir  $\Delta U^{st} \approx 13.4$  kcal/mol. En la tabla 7 se muestran los valores medios de las contribuciones a la energía soluto solvente y las diferencias entre transición y productos. En principio uno tendería a pensar que la variación  $\Delta U^{sv}$ , relacionada a los cambios en la estructura solvente-solvente debido a la isomerización del soluto, no debería ser significativa.

La energía total soluto resulta negativa para todos los solventes, lo que demuestra que el estado de transición es más favorablemente solvatado que productos. Salvo el caso particular del FMD, la energía de origen culómbica domina la diferencia energética; entendemos que son argumentos principalmente de interacción eléctrica los que bastarían para explicar el comportamiento de la energía

libre de activación . La variación en el caso del decanol es más negativa que para el resto de los alcoholes explicando por qué la barrera de energía libre es menor. Por otro lado el FMD es el único fluido donde la contribución LJ es apreciable. Esto se debe a que la moléculas tiene longitud mayor y que la isomerización produce grandes modificaciones en la estructura de corto alcance del fluido.

Resulta importante remarcar que la contribución energética soluto-solvente no alcanza para poder explicar las diferencias de energía libre encontradas ya que las magnitudes de las mismas son mucho mayores que las diferencias totales en la energía libre. Si en una primera aproximación descartamos la contribución entrópica, nuestra interpretación de este hecho nos lleva a pensar que la isomerización conlleva además un cambio no despreciable en la interacción solvente-solvente. Este razonamiento se sustenta en el tamaño del soluto y la modificación sensible que sufre su geometría, afectando un número importante de partículas. Una estimación grosera de esa contribución energética vendría dada por  $\Delta U^{sv} \approx \Delta F - \Delta U^{sv-st} - \Delta U^{st}$ . Los valores aparecen tabulados en la última columna de la Tabla 7 y resultan todos ellos menores o del orden de 10 kcal/mol. Esta cantidad, comparada con la energía total del solvente – que escala con el tamaño de la muestra y que en nuestro caso es del orden de unas  $2-3 \cdot 10^3$  kcal/mol – resulta de muy difícil evaluación. Una manera equivalente de pensar en el orden de magnitud de esta diferencia energética es que resulta comparable a una energía típica de una unión hidrógeno. [45, 46] Con todo, la solvatación más eficiente del estado de transición polar, llevaría en todos los casos a una desestabilización energética del solvente, lo cual coincide cualitativamente con lo conocido en la solvatación iónica de solutos mucho más sencillos. [47]

La imagen física que emerge de estos resultados es que, si descartamos efectos entrópicos, la barrera de energía libre de isomerización resulta de una competencia

entre las interacciones solutos-solvente y las solvente-solvente. Mientras que las primeras tienden a favorecer energéticamente el estado de transición, las segundas hacen lo mismo con el de productos. Un delicado equilibrio entre ambas explica con solo argumentos de solvatación estática la tendencia observada experimental. [24]

#### 4.3.4 Constantes de velocidad

Utilizando la teoría del estado de transición (TET) la constante de velocidad puede ser estimada a partir de la energía libre de activación: [49]

$$k^{TET} = (2\pi\beta)^{-1/2} \langle D^{-1/2} \rangle_c^{-1} e^{-\beta\Delta F} \quad (22)$$

donde  $\langle D^{-1/2} \rangle_c = \langle \left( \sum_{i=1}^n \frac{1}{m} \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \right)^{-1/2} \rangle_c$  juega el rol de la raíz cuadrada de la masa efectiva de la coordenada de reacción y  $\langle \dots \rangle_c$  es un valor medio obtenido sobre un ensamble vinculado y será explicado en la sección 5.1.

Previamente a establecer una comparación entre nuestros resultados y los hallados experimentalmente es importante tener en cuenta que existen discrepancias entre el valor de  $\Delta U^{st}$  y los datos obtenidos extrapolando resultados de solución (ref. [14]). Por tal motivo creemos que la única comparación que tiene sentido en este contexto es la referente a lograr predecir las tendencias cualitativas observadas.

En la tabla 8 se pueden observar los cocientes entre las constantes de velocidad para EtOH, FMP, y FMD y para MeOH obtenidas experimentalmente y por las predicciones de TET. Las estimaciones por medio de TET reproducen correctamente las tendencias experimentales aunque los resultados para el FMD exageran fuertemente las mismas.

$i$	$k_i^{exp}/k_{MeOH}^{exp}$	$e^{-\beta(\Delta F^i - \Delta F^{MeOH})}$
EtOH	0.75	0.67
FMP	0.46	0.45
FMD	0.74	14.88

Tabla 8: Comparación de las constantes de velocidades respecto del MeOH: En la primera columna el cociente experimental a 298 K, en la segunda considerando sólo la energía de activación de equilibrio.

## 5 Isomerización de carbocianinas simétricas en medios alcohólicos. Experimentos de no equilibrio. Correcciones dinámicas a TET.

### 5.1 Introducción

El cómputo de la velocidad de reacción  $k^{TET}$  basado en las hipótesis involucradas en la teoría del estado de transición (TET) supone que, una vez alcanzado el estado de transición, el sistema evoluciona indefectiblemente hacia productos. En una aproximación mejor, uno debería incorporar la posibilidad de que, aún alcanzado el estado de transición, el sistema vuelva atrás en su camino y finalice en estados de productos. Estas correcciones dinámicas a las predicciones de la TET debidas a múltiples recruzamientos de la barrera de energía libre pueden ser incorporadas mediante el cómputo del coeficiente de transmisión  $\kappa(t)$ . Esta corrección puede ser calculada en experimentos de simulación a partir de la siguiente expresión: [48]

$$\kappa(t) = \frac{k(t)}{k^{TET}} \quad (23)$$

donde

$$k(t) = \frac{\langle \dot{\xi}(0) \delta(\xi(0) - \xi^\ddagger) \theta(\xi(t) - \xi^\ddagger) \rangle}{\langle \theta(\xi(0) - \xi^\ddagger) \rangle} \quad (24)$$

donde  $\theta(t)$  es la función de Heaviside. Si existe una nítida separación de escalas de tiempo entre aquélla que caracteriza al proceso reactivo ( $\tau_{react}$ ) y a cualquiera de las otras que caracterizan a los diferentes procesos microscópicos del sistema ( $\tau_{mol}$ ),  $k(t)$ , luego de un transiente, alcanza un plateau a partir del cual puede estimarse el valor de la constante de velocidad:

$$k = k(t) \quad ; \quad \tau_{mol} < t < \tau_{react} \quad (25)$$

Nótese que la estimación dada por la TET puede ser calculada a partir del valor de  $k(t)$  a  $t \rightarrow 0$  ya que:

$$k^{TET} = \lim_{t \rightarrow 0^+} k(t) = \frac{\langle \dot{\xi} \theta(\xi) \delta(\xi - \xi^\ddagger) \rangle}{\langle \theta(\xi - \xi^\ddagger) \rangle} \quad (26)$$

Dicho en otras palabras  $\kappa(t=0) = 1$

En este trabajo, el coeficiente de transmisión fue calculado utilizando un “ensemble” termodinámico vinculado. El método se basa en generar configuraciones iniciales en las cuales la coordenada de reacción es mantenida en el estado de transición por un vínculo holónimo. El muestreo resulta sesgado y para corregir dicho sesgo, se introduce un factor de escala  $D$ , obteniéndose: [49]

$$\kappa(t) = \frac{\langle D^{-1/2} \dot{\xi} \theta(\xi(t) - \xi^\ddagger) \rangle_c}{\langle D^{-1/2} \dot{\xi} \theta(\xi) \rangle_c} \quad (27)$$

donde  $\langle \dots \rangle_c$  indica un promedio tomados sobre trayectorias iniciadas en estados de transición generados a lo largo de una trayectoria vinculada. Como dijimos

anteriormente el factor  $D$  viene dado por [50]

$$D = \sum_{i=1}^n \frac{1}{m} \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (28)$$

Además de la ecuación 26 (cf. ecuación 22) resulta,

$$k(t=0) = k^{TET} = \frac{e^{-\beta \Delta F}}{(2\pi\beta)^{1/2} \langle D^{-1/2} \rangle_{\xi=\xi^\ddagger}} \quad (29)$$

## 5.2 Técnica de muestreo

La presencia de un término del tipo  $\delta(\xi(0) - \xi^\ddagger)$  en la expresión 24, indica que el cálculo de la velocidad de reacción requiere de la generación de trayectorias que a  $t = 0$  se encuentran en el estado de transición, caracterizado por  $\xi = \xi^\ddagger$ , o equivalentemente,  $\phi = \pi/2$ . Estos estados iniciales fueron generados en un experimento de dinámica molecular vinculada en la cual,  $\xi$  fue mantenido en el valor  $\xi^\ddagger$  mediante un vínculo holónomo. Configuraciones iniciales fueron escogidas a lo largo de esta corrida, separadas por intervalos de 0.1 ps para garantizar independencia estadística entre las mismas.

Una vez obtenido este “ensemble” de configuraciones iniciales, se realizaron experimentos de relajación de no-equilibrio. En estos experimentos, fue liberado el vínculo sobre la coordenada de reacción y se le asignó velocidades a todas las partículas de acuerdo con la estadística de Maxwell-Boltzman correspondiente a  $T=298$  K. A partir de estas condiciones generales, se registró la relajación de todos los observables relevantes del sistema por espacio de 4 ps. Para hacer más eficiente el muestreo, se realizaron dos decaimientos a partir de cada configuración inicial; cada par se caracteriza por la misma configuración inicial y velocidades de signo opuesto, de tal manera que tomando cada par de trayectorias se puede

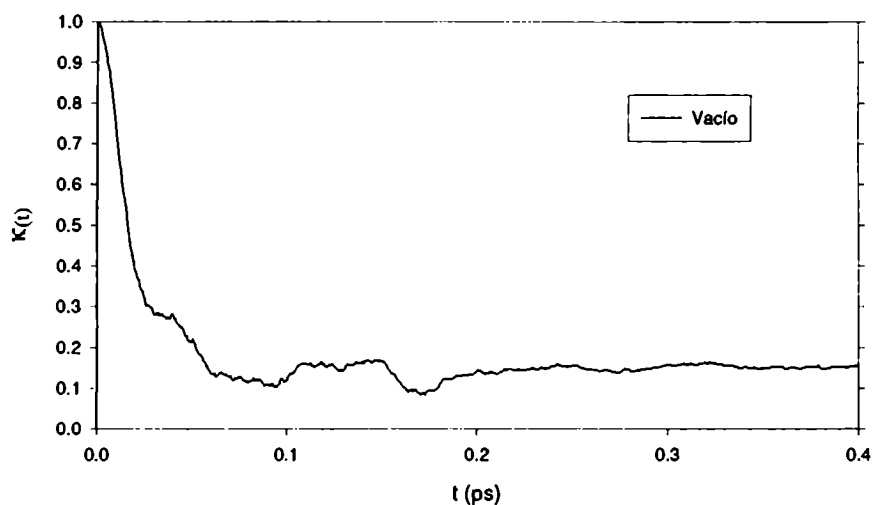


Figura 22: Función  $\kappa(t)$  para la isomerización de DOCI en ausencia de solvente. El coeficiente de transmisión es el valor plateau de la misma.

generar una completa que haya pasado al menos una vez por el estado de transición. Esta trayectoria completa no necesariamente es una trayectoria “reactiva” que vaya desde reactivos a productos ya que pudieron haber habido cierto número de recruzamientos del estado de transición que la hayan transformado en una trayectoria “frustrada”.<sup>2</sup>

### 5.3 Coeficiente de transmisión en el vacío

El coeficiente de transmisión en ausencia del solvente se muestra en la figura 22.

El valor del coeficiente es de  $0.15 \pm 0.01$ . Este valor manifiesta un comportamiento difusivo del sistema aún en ausencia de solvente. Esto se debe a un alto acoplamiento entre  $\xi$  y el resto de los grados de libertad del soluto que actuarían

<sup>2</sup>Si dejamos pasar suficiente tiempo es probable que el sistema haga recruzamientos una y otra vez cada vez que isomeriza por ende los análisis a continuación consideran un intervalo de tiempo suficientemente largo como para que una isomerización se concrete pero corto como para analizar una isomerización y no el equilibrio entre las dos conformaciones.



como “baño” aún en ausencia de medio. El sistema realiza un camino aleatorio sobre el estado de transición que le hace perder memoria sobre su velocidad inicial. Además se puede observar que el tiempo de decaimiento para las relajaciones involucrando únicamente al soluto es del orden de 0.3 ps. Reiteramos que a intervalos de tiempo superiores  $\kappa(t)$  necesariamente debe anularse ya que las trayectorias comenzarán a presentar recruzamientos espontáneos múltiples. Sin embargo estas escalas temporales son tan largas que no nos interesan.

El valor 0.15 muestra que las predicciones para la velocidad de isomerización que propone la teoría del estado de transición debe ser corregida en casi orden de magnitud.

#### 5.4 Coeficiente de transmisión en medios solventes.

La dependencia temporal de  $\kappa(t)$  para todos los solventes alcohólicos considerados se muestra en la figura 23. Los tiempos característicos de decaimientos hacia el coeficiente de transmisión  $\kappa$  son del orden de los 4 ps; es de notar que entre un 5% y un 10 % de las trayectoria no logran alcanzar un estado definido aún luego de ese intervalo temporal. El valor plateau de cada uno de ellos resulta ser:

Solvente	$\kappa$
Metanol	$0.023 \pm 0.018$
Etanol	$0.063 \pm 0.013$
Pentanol	$0.018 \pm 0.025$
Decanol	$0.033 \pm 0.022$

Es importante destacar que:

- Los valores son todos muy cercanos a cero. Lo que significa que los términos

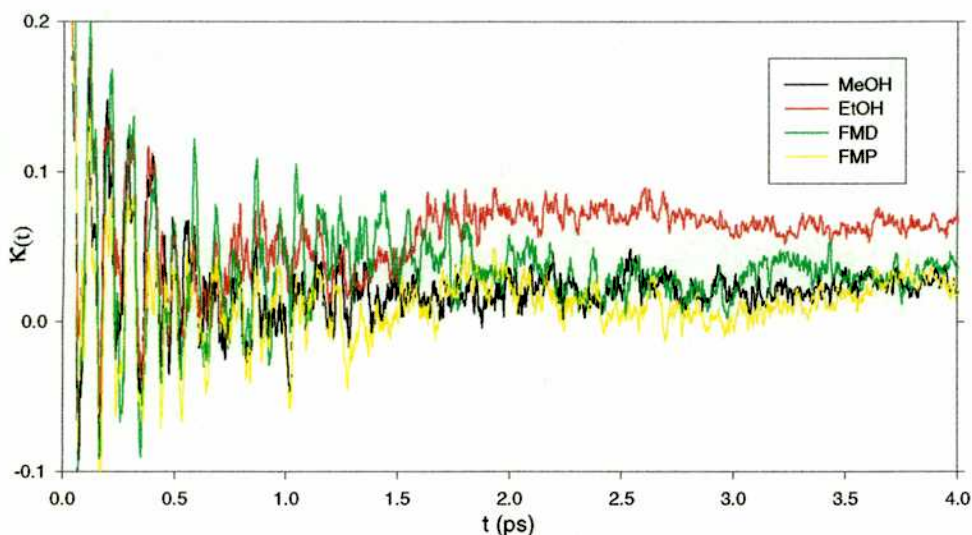


Figura 23: Función  $\kappa(t)$  para la isomerización de DOCI en presencia de diferentes solventes. El coeficiente de transmisión es el valor plateau de la misma.

del numerador de la ecuación 27 están fuertemente descorrelacionados:

$$\langle \dot{\xi} \theta (\xi(t) - \xi^\ddagger) \rangle \approx \langle \dot{\xi} \rangle \langle \theta (\xi(t) - \xi^\ddagger) \rangle = 0 \quad (30)$$

- En todos los casos es más bajo que en vacío. Esto significa que la presencia de solvente hace que el pasaje sobre la barrera sea más difusivo aún.
- $\kappa$  en etanol es mayor que en los demás.
- El transitorio muestra oscilaciones cuyas frecuencias son independientes del solvente.

Las magnitudes de los coeficientes de transmisión hallados, *i.e.* muy bajos y con errores cercanos al 100 %, ponen en evidencia que nos encontramos en el límite de alto acoplamiento. Bajo estas circunstancias, es bien sabido que las correcciones dinámicas reflejadas a través del valor límite de  $k(t)$  tiene un valor predictivo bastante pobre. No obstante, en la tabla 9 volvemos a presentar

$i$	$k_i^{exp}/k_{MeOH}^{exp}$	$e^{-\beta(\Delta F^{\ddagger}-\Delta F^{MeOH})}$	$k_i^{sim}/k_{MeOH}^{sim}$
EtOH	0.75	0.67	1.83
FMP	0.46	0.45	0.351
FMD	0.74	14.88	21.3

Tabla 9: Comparación de las constantes de velocidades respecto del MeOH: En la primera columna el cociente experimental a 298 K, en la segunda considerando sólo la energía de activación de equilibrio y en la tercera incluyendo el coeficiente de transmisión.

las estimaciones de  $k$  incluyendo las correcciones provenientes del coeficiente de transmisión.

#### 5.4.1 Análisis de los decaimientos

Para analizar los decaimientos puede ser conveniente agruparlos en cuatro categorías:

- a:  $\dot{\xi} > 0$  y  $\xi(t \gg 0) > \pi/2$
- b:  $\dot{\xi} > 0$  y  $\xi(t \gg 0) < \pi/2$
- c:  $\dot{\xi} < 0$  y  $\xi(t \gg 0) < \pi/2$
- d:  $\dot{\xi} < 0$  y  $\xi(t \gg 0) > \pi/2$

En el esquema de la figura 24 se ilustran estas posibilidades. Trayectorias completas pueden ser generadas a partir de un par de trayectorias que parten de una misma configuración inicial con velocidades en sentido opuesto.

Si se trata de un par (a,c) o (b,d), la trayectoria parte desde reactivos y termina en productos o viceversa. Estas trayectorias concretan una isomerización o retroisomerización.

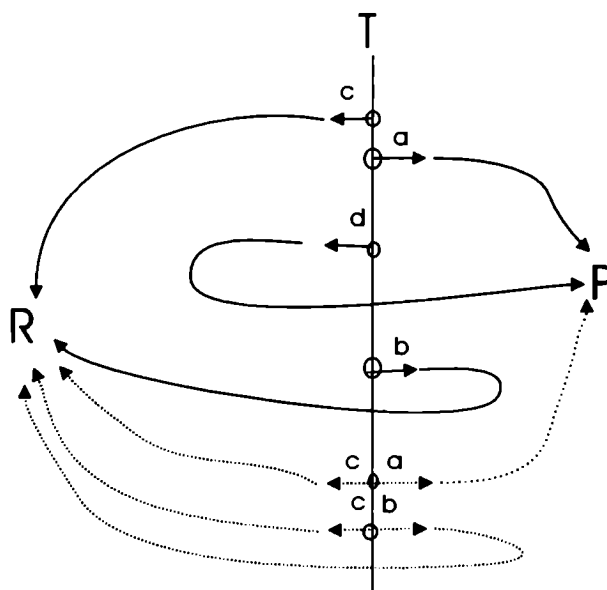


Figura 24: Esquema de la clasificación de las trayectorias según el sentido de la velocidad inicial, y el destino final. T: es el estado de transición, P es productos, R es reactivos. En líneas punteadas se muestra como se pueden unir dos trayectorias partiendo de la misma configuración inicial con velocidades en sentido opuesto para armar una completa que puede concretar o no la isomerización.

Las combinaciones (c,b) y (d,a) son isomerizaciones frustradas, o sea, se trata de trayectorias que parten desde reactivos (productos), llegan al estado de transición y luego vuelven a su punto de partida.

Las cantidad de trayectorias (a),(b),(c),(d) encontradas se muestra en las cuatro primeras columnas de la tabla 10

	MeOH ( $\xi = 90$ )	EtOH	FMP	FMD	MeOH ( $\xi = 95$ )
a	199	334	397	100	517
d	189	308	395	102	511
b	553	334	422	512	383
c	563	360	424	510	389

Tabla 10: Cantidad de trayectorias de los tipos a,b,c,d según se definen en el texto para cada solvente. Se realizaron dos experiencias con MeOH. Unas partiendo con el diedro del soluto desde 90 grados, y otras desde 95. En el resto de los alcoholes todas fueron iniciadas en 90 grados.

La disparidad entre las proporciones de cada categoría de trayectorias son importantes en el caso del MeOH y del FMD

Esto estaría relacionado a la posición del máximo de energía libre (ver Figura 15), y por consiguiente a la posición real del estado de transición ya que los máximos de energía libre se encuentran a 95, 91, 95, y 99 grados para el MeOH, EtOH, FMP y FMD respectivamente. El máximo del FMP es mucho más “chato” que el de los demás solventes. Por consiguiente al dejar relajar las simulaciones desde configuraciones iniciales en 90 grados estaríamos favoreciendo las trayectorias en el estado de reactivos.

Sin embargo Ruiz-Montero *et al.* [51] han demostrado que para tiempos suficientemente largos el coeficiente de transmisión es independiente del conocimiento preciso del estado de transición mientras las configuraciones iniciales estén en la región de la barrera.

Para corroborar este hecho, se realizó el cálculo del coeficiente de transmisión para el MeOH escogiendo configuraciones iniciales a lo largo de una trayectorias caracterizada por  $\phi = 95$ . El valor del coeficiente de transmisión obtenido fue:  $0.021 \pm 0.015$ , en perfecto acuerdo con el obtenido en simulaciones de no equilibrio originadas con  $\phi = 90$ . Los pares de trayectorias que concretaron la isomerización o quedaron de cada lado de la barrera cambiaron considerablemente, eliminando la asimetría anterior, los resultados figuran en la quinta columna de la tabla 10.

#### **5.4.2 Análisis de las oscilaciones en el coeficiente de transmisión**

Con respecto a las oscilaciones en el transitorio del coeficiente de transmisión en la figura 23 es interesante observar que éstas tienen la misma frecuencia independientemente del solvente, lo cual lleva a pensar que son el reflejo de alguna dinámica intramolecular intrínseca a la molécula. En la figura 25 se muestra un

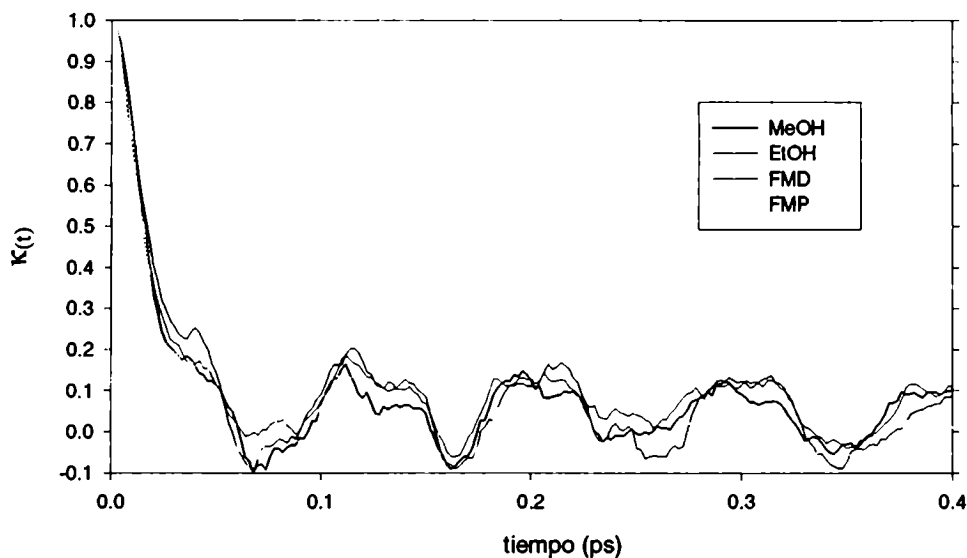


Figura 25: Detalle de las oscilaciones en el transitorio inicial de  $\kappa(t)$  mostrada en la figura 23.

detalle de los primeros 0.4 ps del transitorio. Es de notar que similares oscilaciones aunque atenuadas existen en ausencia de solvente (ver figura 22).

Para interpretar este comportamiento intentamos describir la dinámica mediante una coordenada de reacción diferente.

**Otra posibilidad para la coordenada de reacción** En este caso consideramos el coseno del ángulo diedro impropio  $\phi_a(t)$  entre los grupos aromáticos laterales, definido por,

$$\xi'(t) = \cos \phi_a(t) = \frac{(\mathbf{d}_{3,13} \times \mathbf{d}_{13,8}) \cdot (\mathbf{d}_{27,29} \times \mathbf{d}_{29,21})}{|\mathbf{d}_{3,13} \times \mathbf{d}_{13,8}| |\mathbf{d}_{27,29} \times \mathbf{d}_{29,21}|} \quad (31)$$

donde  $\mathbf{d}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$ . La desventaja de esta coordenada de reacción es que su dinámica vinculada muestra distorsiones artificiales importantes de la estructura

molecular del soluto.

Para estudiar la relajación se consideró la siguiente expresión aproximada para el coeficiente de transmisión:

$$k'(t) = \frac{\langle \dot{\xi}(0) \delta(\xi(0) - \xi^\ddagger) \theta(\xi'(t) - \xi^\ddagger) \rangle}{\langle \theta(\xi(0) - \xi^\ddagger) \rangle} \quad (32)$$

Donde  $\xi(t)$  es la coordenada de reacción habitual. Nótese que  $k'(t)$  no es un coeficiente de transmisión ya que el estado de transición en 32 es dado por  $\xi(t=0)$  y la velocidad inicial por  $\dot{\xi}(t=0)$ . Sin embargo el valor del coeficiente de transmisión resulta idéntico al hallado en la sección 5.4 ya que para tiempos largos se cumple,  $\theta(\xi'(t) - \xi^\ddagger) = \theta(\xi(t) - \xi^\ddagger)$

$\kappa'(t)$  para EtOH se muestra en la figura 26. Aunque el transitorio inicial es diferente el valor del coeficiente de transmisión (zona del plateau) es el mismo. Este clara diferencia en el transitorio confirmaría que el origen de las oscilaciones que presenta  $\kappa(t)$  se deben a un efecto intrínseco de la coordenada de reacción elegida y no está relacionada a la reacción global de isomerización. Cabe destacar que similares gráficos pueden ser contruidos para los otros solventes.

Igualmente nos preocupó interpretar el origen físico de estas oscilaciones. Con este propósito realizamos las transformadas rápidas de Fourier de  $\kappa(t)$  y  $\langle \dot{\xi}(t) \rangle$  (figura 27) entre 0.05 ps y 0.4 ps para todos los solventes (como así también  $\langle \dot{\xi}(t) \rangle$  para el vacío), presentan un pico de amplitud en  $1.17188 \cdot 10^{13}$  Hz ( $391 \text{ cm}^{-1}$ ). Aparentemente esta oscilación estaría relacionada a alguna forma de disipar energía en los grados de libertad vibracionales localizados en los sitios cercanos al diedro  $\xi$ . Según informan J-H Lii y Allinger [27] en el modelo MM3 las frecuencias correspondientes a los modos de vibraciones angulares entre carbonos se ubican dentro del rango  $300$  y  $500 \text{ cm}^{-1}$ . El promedio entre varios compuestos

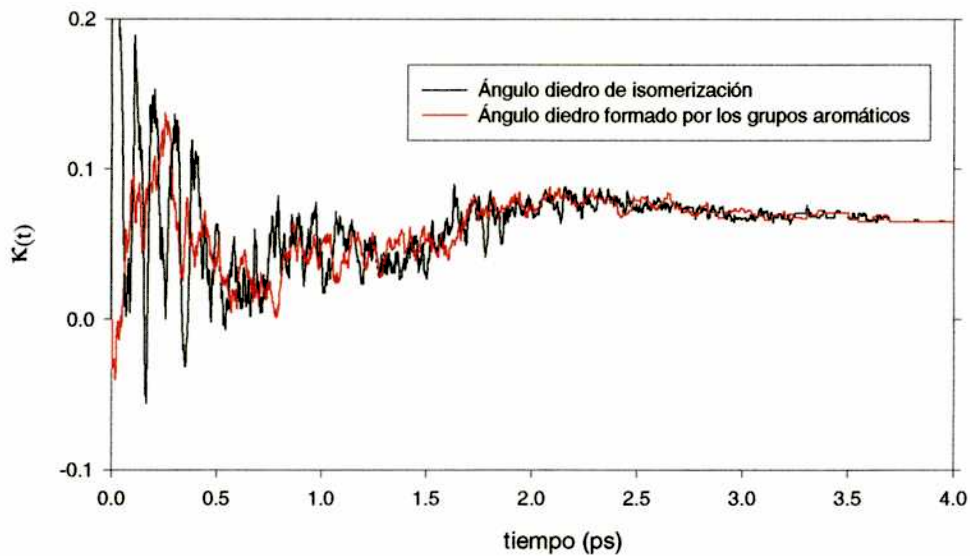


Figura 26:  $\kappa'(t)$  definido en el texto comparado con  $\kappa(t)$  para el caso de la isomerización en EtOH.

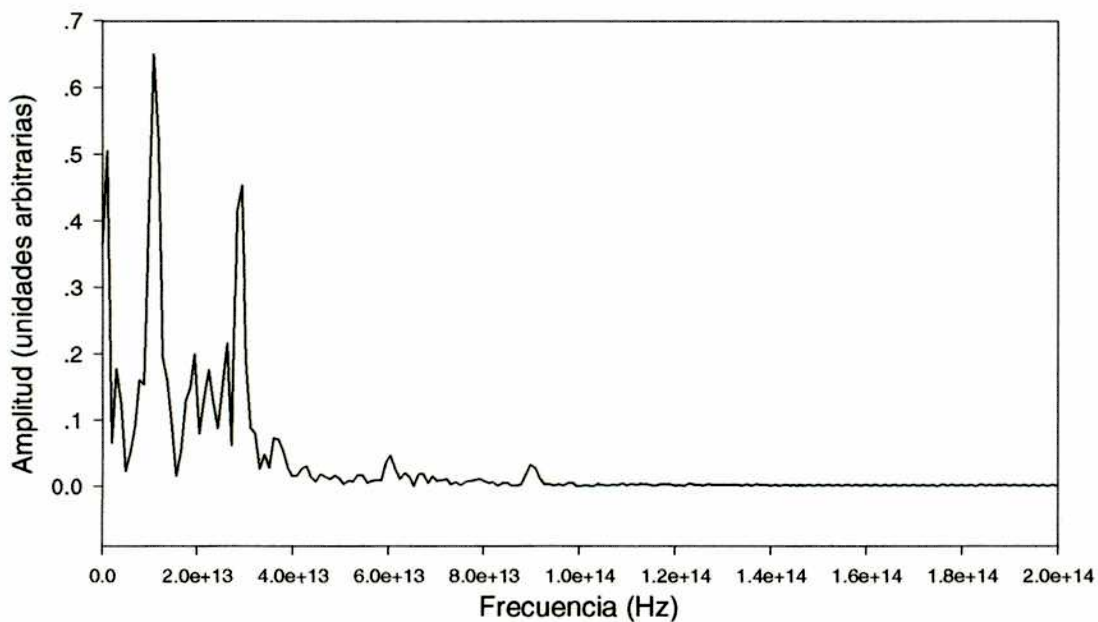


Figura 27: Transformada rápida de Fourier de  $\langle \dot{\xi}(t) \rangle$  del etanol entre 0.05 ps y 0.4 ps.



estudiados fue  $386\text{ cm}^{-1}$ , magnitud que indicaría que éstos son los modos mayormente responsables de la relajación dinámica de la energía <sup>3</sup>. Tendemos a creer que interacciones de corte alcance llevan a un “enjaulamiento” del soluto en medios condensados que refuerzan las oscilaciones más tenues observadas en vacío.

## 5.5 Comportamiento de los observables durante los decaimientos

En general, en la mayoría de trabajos, la dinámica de solvatación es un reflejo de la dinámica del solvente exclusivamente. Por ejemplo considerando el caso de un cambio abrupto en la distribución de carga de un soluto. En contraste, en este sistema, la relajación involucra tanto la dinámica del soluto como la del solvente. Dichas dinámicas están acopladas de manera no trivial debido principalmente al cambio de cargas asociado a la evolución de la isomerización.

Para estos estudios se consideraron los decaimientos del tipo (a) y (c) descritos en la sección 5.4.1. En la figura 28 se muestran las variaciones relativas de las contribuciones a la energía que presentan mayores cambios. Específicamente, se consideró el caso del EtOH como solvente; los resultados son similares en el resto de los solventes. Los decaimientos de la contribución coulombica a la interacción soluto solvente, y la energía proveniente de las torsiones varían en 20 %, y la contribución Lennard Jones a la energía de interacción soluto solvente presenta un cambio menor al 5%. La temperatura del soluto se eleva sólo en un 5 %. Como se mencionó anteriormente no es posible observar las variaciones en la energía del solvente.

---

<sup>3</sup>Descartamos los otros modos ya que los de estiramiento C-C tienen frecuencias mayores a  $700\text{ cm}^{-1}$  y los torsionales alrededor de los enlaces C-C tienen una frecuencia de alrededor de  $280\text{ cm}^{-1}$ .

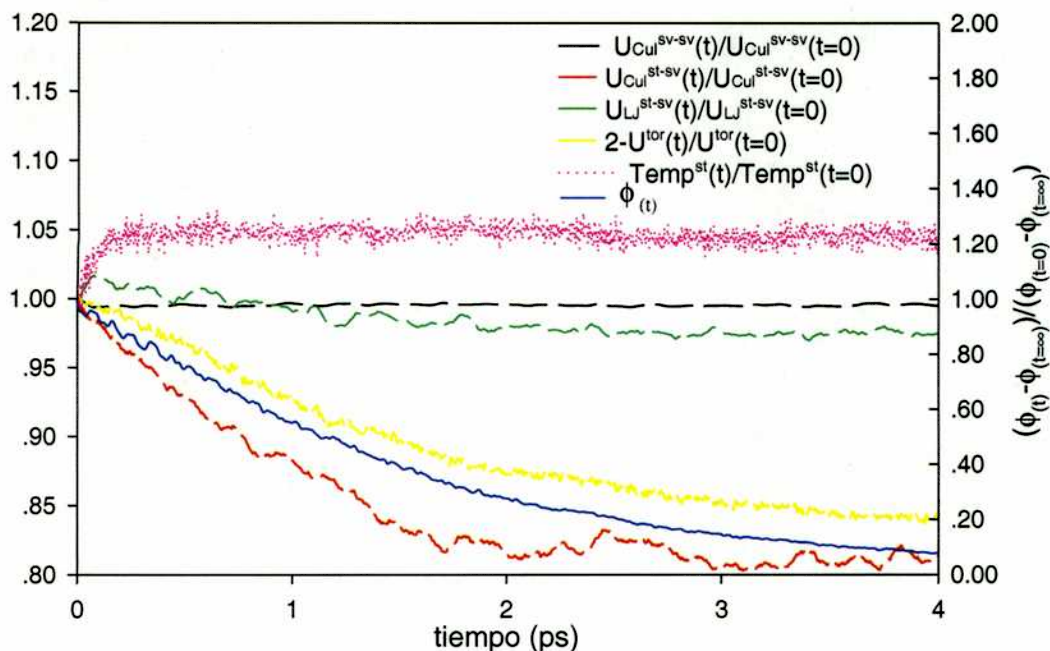


Figura 28: En esta figura se hallan representados: el decaimiento del ángulo de isomerización  $\phi$  normalizado (medido sobre el eje de la derecha) y las variaciones relativas de las contribuciones a la energía ( $U$ ) que presentan mayores cambios durante el decaimiento de DOCI desde el estado de transición hacia el de productos en presencia de EtOH (medido sobre el eje de la izquierda).

Al dejar relajar el sistema desde el estado de transición, la energía del ángulo diedro de isomerización principalmente se libera como energía cinética. Al mismo tiempo el aporte de la energía de las torsiones se hace más negativa debido casi exclusivamente al cambio en la energía del diedro que describe la isomerización.

La variación más marcada se observa en la contribución culómbica de interacción soluto solvente que acompaña al ángulo de isomerización. En este modelo es este ángulo el que determina los cambios en la distribución de carga de toda la cianina (sección 3.2). Por lo tanto el solvente reacciona ante esta variación.

En la figura 29 se observan los decaimiento de la interacción culómbica soluto solvente normalizados a su valor en el equilibrio. El ajuste con la función exponencial:  $y_0 + A_1 e^{-t/t_1}$  nos permite obtener una estimación de los tiempos

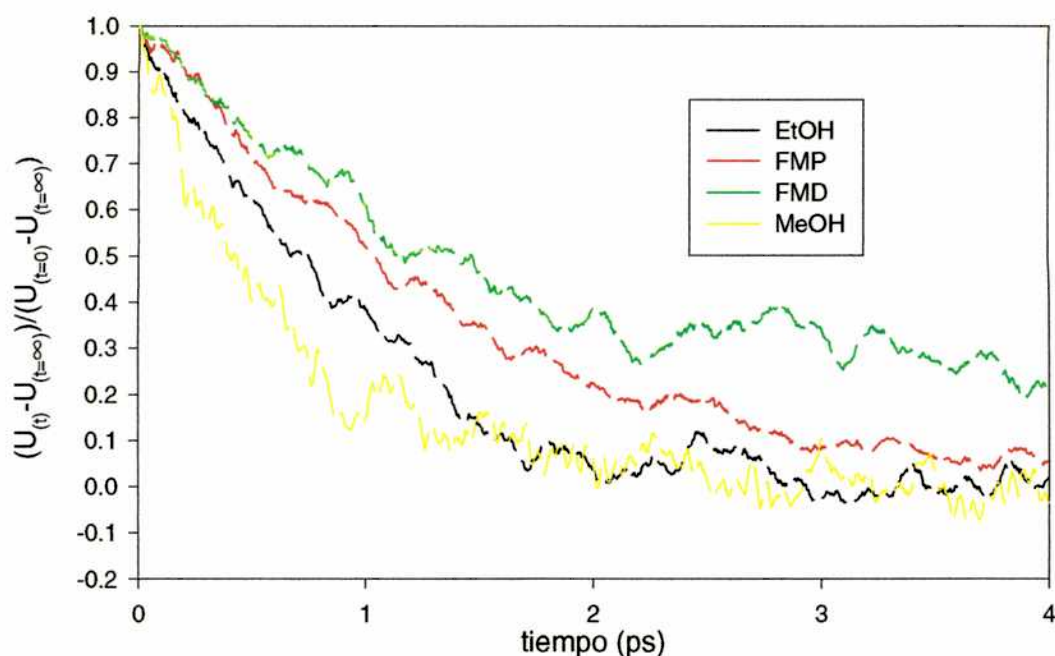


Figura 29: Variación normalizada con los valores de equilibrio de la energía soluto-solvente culómbica durante el decaimiento.

característicos en cada solvente. En la siguiente tabla se puede observar que el tiempo medio de decaimiento ( $t_1$ ) aumenta con el tamaño del solvente.

Solvente	$t_1$ (ps)	$A_1$	$\chi^2$	$y_0$
MeOH	0.63944	0.96193	0.00148	0
EtOH	0.8363	1.06267	0.00166	0
FMP	1.33239	1.04964	4.42194E-4	0
FMD	1.37387	0.82117	0.00142	0.19337

Otra magnitud interesante en los decaimientos es el ángulo diedro entre los grupos aromáticos  $\phi_a(t)$  (figura 30). Estudiando el decaimiento de estos podemos tener una idea de la manera en que las partes más distantes a los átomos que forman el ángulo de isomerización acompañan el movimiento y se desplazan en el solvente. Al igual que en la energía culómbica soluto solvente se puede observar

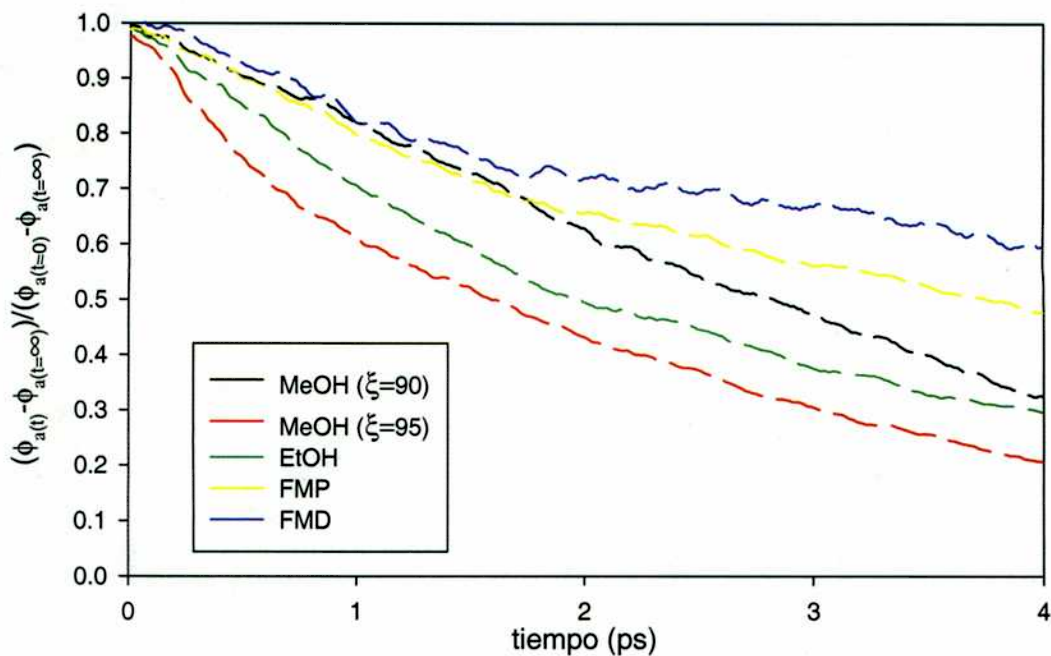


Figura 30:  $\phi_a(t)$ , el ángulo diedro formado entre los planos determinados por los grupos aromáticos laterales de DOCI, para los decaimientos desde el estado de transición hacia el de productos en distintos medios solventes.

como decaen más lentamente cuando el tamaño del solvente aumenta. Finalmente al comparar el decaimiento de  $\phi_a(t)$  con el ángulo de isomerización  $\phi(t)$  (medido sobre el eje de la derecha en la figura 28 para el caso del EtOH ) se puede observar un retraso temporal de  $\phi_a(t)$  respecto de  $\phi(t)$ .

solvente	$\eta$	D	$\mu$	$\epsilon$	$T_b$
	cP	$10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$	D		K
Metanol	0.55	2.4 [37]	1.7	32.7	341
acetonitrilo	0.348	4.4 [57]	3.92	38.0	354

$\eta$ : Viscosidad, D: Autodifusion,  $\mu$ : Momento dipolar,  $\epsilon$ : Cte dieléctrica,  $T_b$ : Temperatura de ebullición.

Tabla 11: Propiedades del Metanol y Acetonitrilo en condiciones ambientes.

## 6 Isomerización de carbocianinas simétricas en solventes apróticos: acetonitrilo

Numerosos trabajos [18–20,52] tratan el tema de la comparación de la cinética de reacciones que toman lugar en *n*-alcoholes y *n*-nitrilos, analizando los resultados en función de modelos tales como el de Kramer y sus generalizaciones.

En esta tesis abordamos este tema restringiéndonos a la comparación de las moléculas más simples de estas familias, el metanol y el acetonitrilo (ACN). Se trata de fluidos polares de tamaño molecular y constantes dieléctricas similares que presentan sin embargo diferencias cualitativas en sus respectivas estructuras microscópicas; más específicamente, mientras el primero tiene capacidad de formar uniones del tipo puente de hidrógeno, el segundo no. En la tabla 11 se muestran los valores de algunas propiedades de estos compuestos a temperatura ambiente.

En esta sección del trabajo nos propusimos estudiar cómo se ve modificada la cinética de retroisomerización de la carbocianina cuando el solvente es acetonitrilo tratando de establecer similitudes y diferencias sobre lo ya calculado en alcoholes.

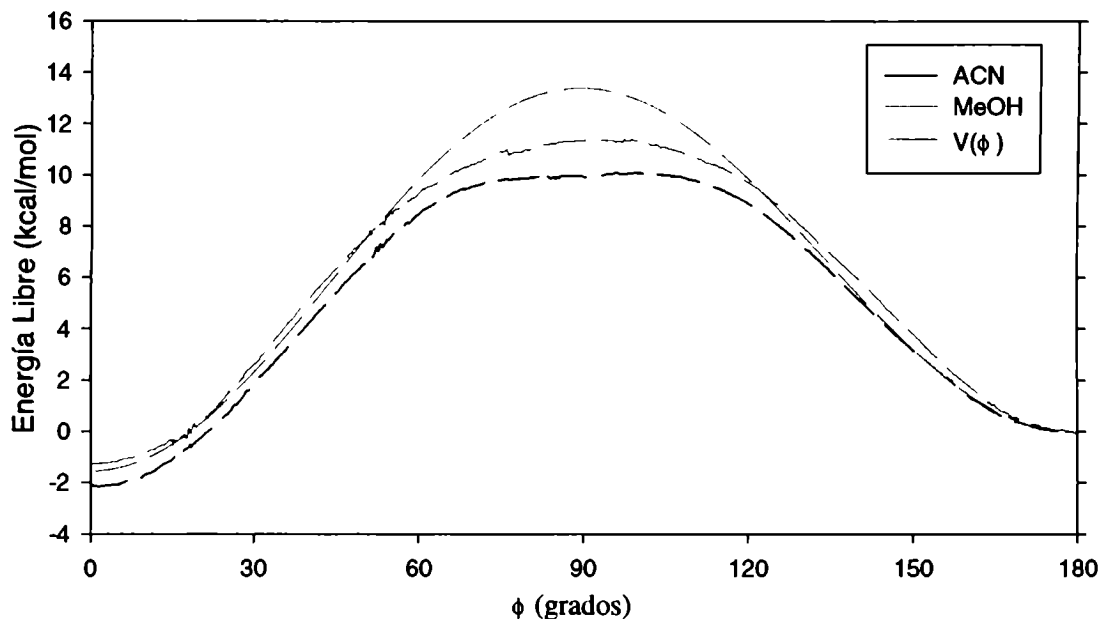


Figura 31: Perfiles de energía libre para la isomerización de DOCI en ACN y MeOH comparados con la barrera de energía potencial en vacío

## 6.1 Energía libre de activación.

El perfil de energía libre obtenido para la isomerización de DOCI en ACN se muestra en la figura 31. La energía libre de activación es de 9.7 kcal/mol ( $16.4 k_B T$ ); esto representa reducciones de 1.7 kcal/mol respecto del MeOH y 3.7 kcal/mol respecto de la barrera intrínseca en vacío. En primera instancia uno podría atribuir este comportamiento a una mayor estabilización del estado de transición polar de la cianina en acetonitrilo, un fluido con el doble de momento dipolar que MeOH. Sin embargo a continuación mostraremos que esta argumentación, aunque físicamente razonable, resulta insuficiente y será necesario considerar otros aspectos.

## 6.2 Estructuras de solvatación

Las estructuras de solvatación fueron estudiadas nuevamente mediante las funciones  $\bar{g}_{C\alpha}^i$  definidas en la sección 4.3.2, donde  $\alpha$  indica un sitio del solvente

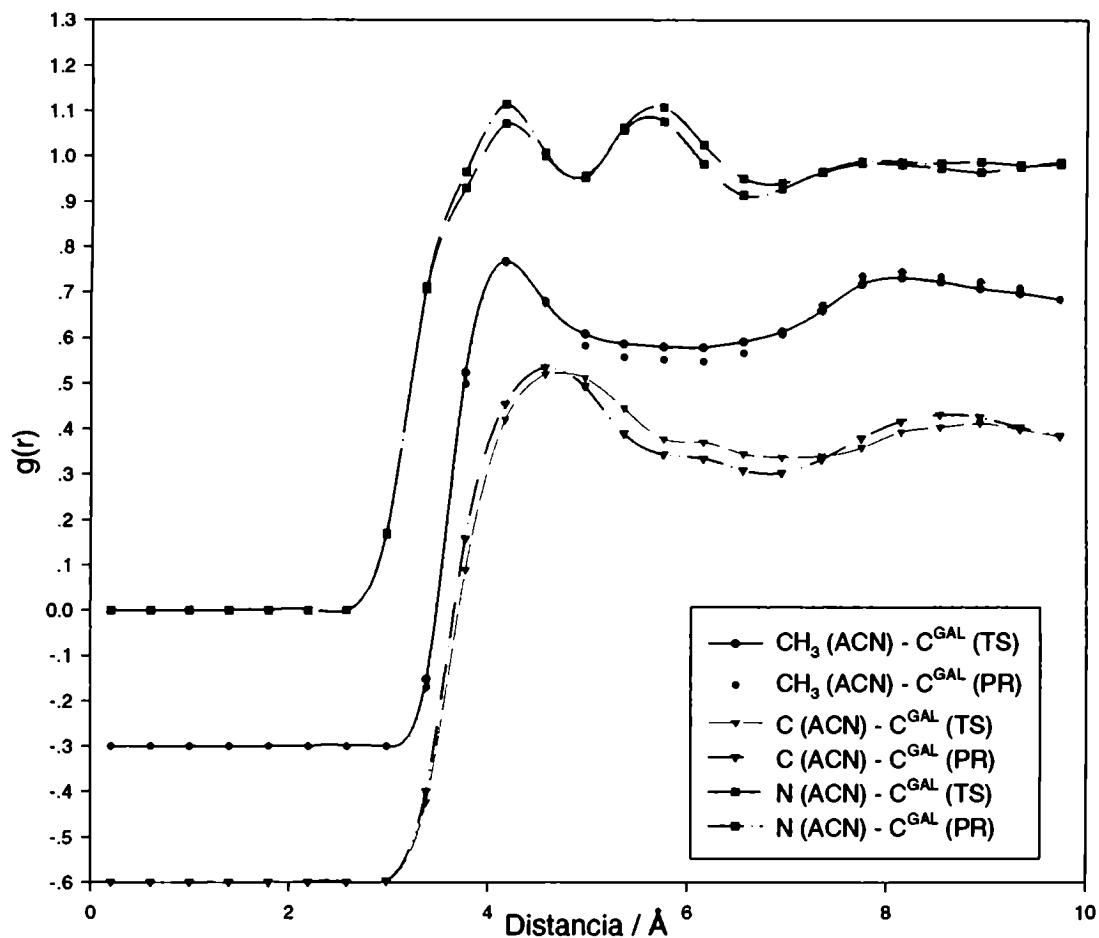


Figura 32: Funciones de correlación soluto solvente entre los grupos aromáticos (GAL) y los sitios de interacción del acetonitrilo comparando el estado de transición y el de productos. Para claridad las curvas han sido desplazadas verticalmente.

( $O_{MeOH}$ ,  $N_{ACN}$ ,  $C_{ACN}$ , etc) e  $i$  una región del soluto (GAL o CAC).

En la figura 32 se comparan  $\bar{g}_{CN_{ACN}}^{GAL}$ ,  $\bar{g}_{CC_{ACN}}^{GAL}$ , y  $\bar{g}_{CCH_3_{ACN}}^{GAL}$  en el estado de transición y en el de productos. Dado que no se observan variaciones significativas en estas funciones, ni en sus respectivas integrales (ver tabla 12) entre los dos estados, uno podría descartar un efecto neto importante de la solvatación de los grupos laterales a la energía libre de activación. La figura 32 contiene además información que puede formar una idea de cómo se ordenan las moléculas de



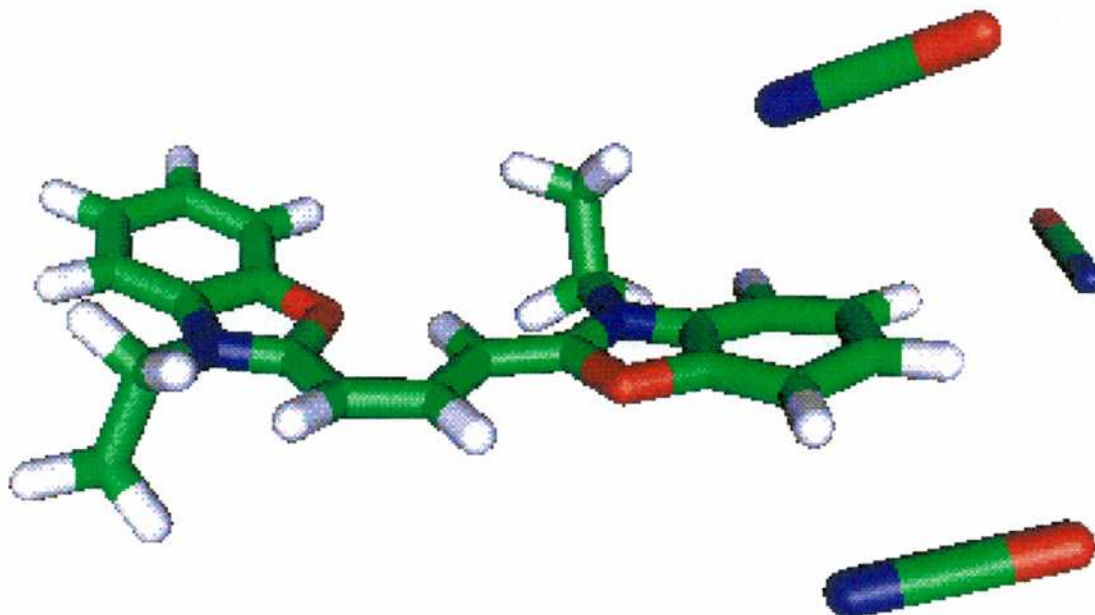


Figura 33: Representación gráfica de la disposición promedio de algunas moléculas de ACN en las cercanías de los grupos aromáticos.

$i$	$r_{max}$ (Å)	$\langle N_{i(\phi=\pi/2)}^{GAL} \rangle$	$\langle N_{i(\phi=\pi)}^{GAL} \rangle$	$\langle N_{i(\phi=\pi/2)}^{GAL} \rangle - \langle N_{i(\phi=\pi)}^{GAL} \rangle$
$N_{ACN}$	5.0	4.8	5.0	-0.2
$N_{ACN}$	6.6	13.0	12.9	0.1
$C_{ACN}$	6.6	12.3	12.1	0.2

Tabla 12: Cantidad media de sitios nitrógeno y carbono del acetonitrilo en las proximidades de los grupos aromáticos laterales en los estados de transición y productos. Calculados según la ecuación 20.

solvente en las vecindades de los grupos aromáticos. Existen dos picos en la correlación  $C^{GAL}-N_{ACN}$ , el más cercano a DOCI (4 Å) incluye aproximadamente 5 Nitrógenos, mientras que el otro ( $\approx 6$  Å) contiene 7 (Tabla 12). La correlación  $C^{GAL}-CH_3ACN$  presenta un pico en  $r = 4$  Å, mientras que la  $C^{GAL}-C_{ACN}$  presenta el pico en  $\approx 4.3$ . más alejado de DOCI. Esta información permite concluir que los grupos aromáticos laterales presentan una primera capa de solvatación conteniendo 5 molécula de ACN con sus dipolos paralelos a los planos que contienen los grupos aromáticos (figura 33)



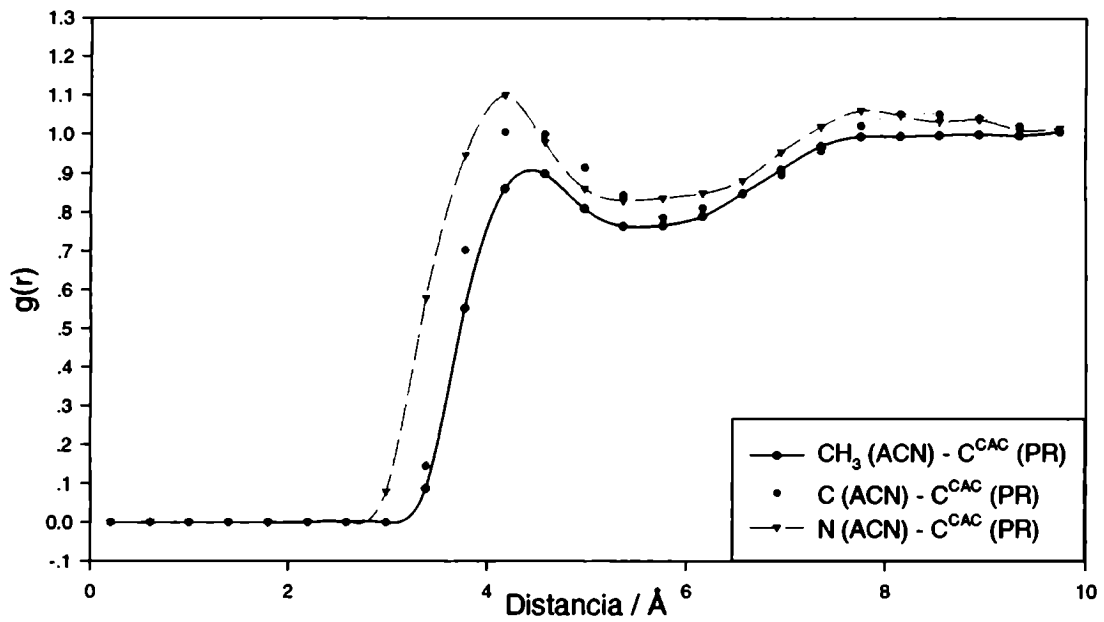


Figura 34: Correlaciones espaciales entre los sitios carbono en la cadena alifática de DOCI y los sitios del ACN en el estado de productos.

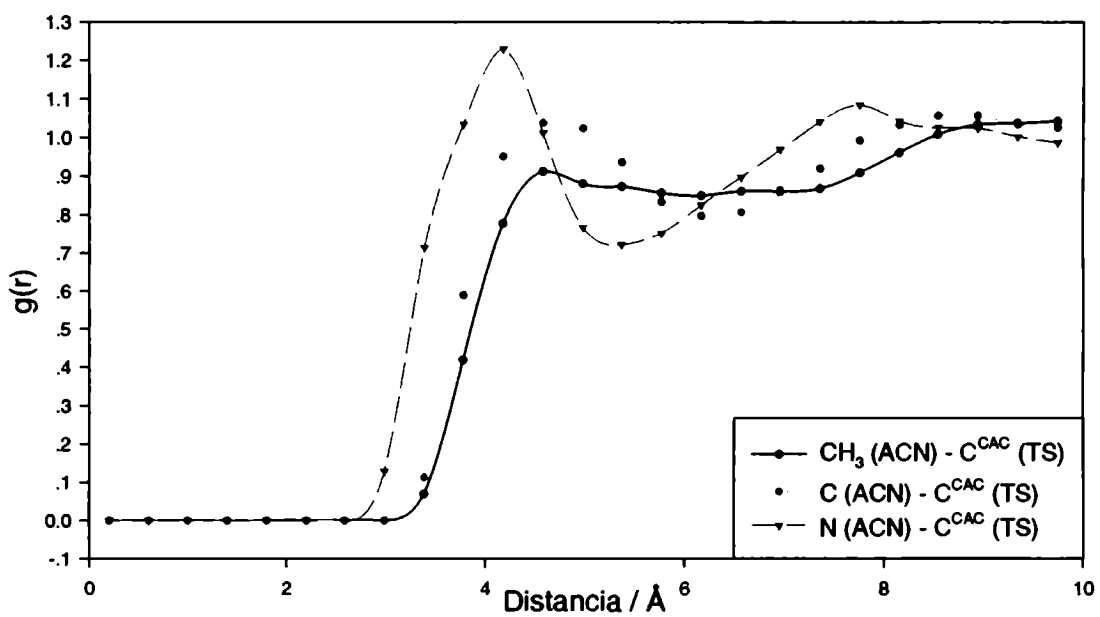


Figura 35: Correlaciones espaciales entre los sitios carbono en la cadena alifática de DOCI y los sitios del ACN en el estado de transición.

$i$	$\tau_{max}$ (Å)	$\langle N_{i(\phi=\pi/2)}^{CAC} \rangle$	$\langle N_{i(\phi=\pi)}^{CAC} \rangle$	$\langle N_{i(\phi=\pi/2)}^{CAC} \rangle - \langle N_{i(\phi=\pi)}^{CAC} \rangle$
$N_{ACN}$	5.8	7.3	7.4	-0.1
$C_{ACN}$	5.8	7.1	6.9	0.2

Tabla 13: Cantidad media de sitios nitrógeno y carbono en las proximidades de las cadena alifática central de DOCI en los estados de transición y productos.

En contraposición, las correlaciones espaciales entre ACN y los sitios de la cadena alifática central (CAC) de DOCI muestran importantes cambios entre el estado de productos (figura 34) y el de transición (figura 35). Si bien la cantidad de moléculas de solvente involucradas en las cercanías de la cadena no varía (tabla 13), aparece una importante redistribución de las orientaciones de las moléculas en la vecindad de la cadena. En el estado de productos (figura 34) la posición de los primeros picos de las correlaciones  $\bar{g}_{CN_{ACN}}^{CAC}$ ,  $\bar{g}_{CC_{ACN}}^{CAC}$  y  $\bar{g}_{CCH_3_{ACN}}^{CAC}$  prácticamente coinciden en 4 Å. En el estado de transición el pico de  $\bar{g}_{CN_{ACN}}^{CAC}$  se localiza y aumenta de tamaño, mientras que los de  $\bar{g}_{CC_{ACN}}^{CAC}$  y  $\bar{g}_{CCH_3_{ACN}}^{CAC}$  se deslocalizan y se corren hacia distancias mayores. Una interpretación posible de estos resultados sugeriría que en el estado de transición la cadena es solvatada preferencialmente por el sitio nitrógeno del ACN.

### 6.3 Energía de solvatación y energía libre

En la tabla 14 se muestran las diferencias de energías de interacción soluto solvente entre los estado de transición y productos. El estado de transición aparece nuevamente como el más estabilizado energéticamente.

Sin embargo, y similarmente a lo visto en el caso de los  $n$ -alcoholes, esta diferencia no es suficiente para explicar la menor energía libre de activación del acetonitrilo respecto del MeOH ya que  $\Delta U^{st} + \Delta U_{ACN}^{st-sv} = 6.6$  kcal/mol  $>$   $\Delta U^{st} + \Delta U_{MeOH}^{st-sv} = 6.1$  kcal/mol y  $\Delta F_{ACN} = 9.7$  kcal/mol  $<$   $\Delta F_{MeOH} = 11.4$  kcal/mol.

	$U^{st-sv}$ (TS)	$U^{st-sv}$ (PR)	$\Delta U^{st-sv}$
ACN LJ	-47.8	-46.8	-1.0
ACN C	-44.8	-39.0	-5.8
ACN Total	-92.6	-85.8	-6.8
MeOH LJ	-40.2	-39.7	-0.5
MeOH C	-43.8	-37.0	-6.8
MeOH total	-84.0	-76.7	-7.3

Tabla 14: Energía de interacción soluto solvente en kcal/mol. LJ: Contribución Lennard Jones, C: Contribución Culómbica, Total suma de LJ y C.

Por lo tanto, debemos concluir que son nuevamente las contribuciones solvente-solvente y el cambio entrópico total, las que deben ser tomadas en cuenta para explicar la tendencia de la energía libre encontrada. Los resultados generales del ACN y *n*-alcoholes parecen sugerir entonces que desde el punto de vista puramente energético, el solvente se desestabiliza en el estado de transición respecto del de productos y que esta desestabilización es más marcada en el MeOH que en el ACN. En este sentido, como se mencionó anteriormente (sección 4.3.3), es muy difícil determinar con precisión, diferencias en la energía solvente-solvente de unas pocas kcal/mol a partir de substrair magnitudes dos o tres ordenes de magnitud mayores. Los casos particulares de ACN y MeOH son presentados en la tabla 15. Nos parece importante mencionar que para ambos fluidos, la energía solvente-solvente es más negativa para el estado de productos que para el de transición (ver renglones 3 y 6 de la columna 3 de la tabla 15), y que la diferencia entre productos y reactivos es mayor en el MeOH que en el ACN, con lo que recuperamos la tendencia correcta desde un punto de vista cualitativo.

En este mismo contexto, una cuestión adicional que nos interesó estudiar fue investigar si para los solvente más pequeños (MeOH, EtOH, ACN) es posible separar los efectos de solvatación de los grupos aromáticos de los correspondientes

	$U^{sv}$ (TS)	$U^{sv}$ (PR)	$\Delta U^{sv}$
ACN LJ	-1020.3	-1020.2	-0.1
ACN C	-1030.5	-1032.5	2.0
ACN Total	-2050.8	-2052.7	1.9
MeOH LJ	-333.9	-332.8	-1.0
MeOH C	-1980.7	-1984.5	3.8
MeOH total	-2314.5	-2317.3	2.8

Tabla 15: Energía de interacción solvente solvente en kcal/mol. LJ: Contribución Lennard Jones, C: Contribución Culómbica, Total suma de LJ y C.

a la cadena, que es en donde se producen los grandes cambios de polarización durante la isomerización. Para estudiar esto, resultó conveniente dividir al soluto en tres sectores según se muestra en la figura 36, GA1: los sitios C1-C6 y H1-H4; GA2: los sitios C25-C34 y H32-H34 y GC: los sitios C13-C15-C17-C19-C21, H16, H18, H20 los Oxígenos y los Nitrógenos. Los grupos GA1 y GA2 tienen cargas similares en todos los sitios químicamente equivalentes a todo lo largo del proceso reactivo. En cambio, en el estado de transición, el grupo GC se polariza, quedando más negativos/positivos los átomos adyacentes a los grupos GA1/GA2 para el caso particular en que la isomerización toma lugar a partir de una rotación sobre el enlace C15-C17.

Las interacciones soluto solvente discriminada en las regiones consideradas se muestran en la tabla 16. Se puede observar que para el estado de productos (primero dos renglones) las contribuciones de GA1 (columna 1) y GA2 (columna 3) son similares. Por el contrario para el estado de transición, mientras que la contribución Lennard Jones (renglón 3) continua siendo similar, la culómbica (renglón 4) de GA1 es mucho más negativa que la de GA2. Una manera de conciliar esta diferencia es considerar que la misma proviene de interacciones que involucran moléculas que se encuentran solvatando en forma diferente las adyacencias de los dos extremos de la zona GC, lindantes con los grupos laterales.

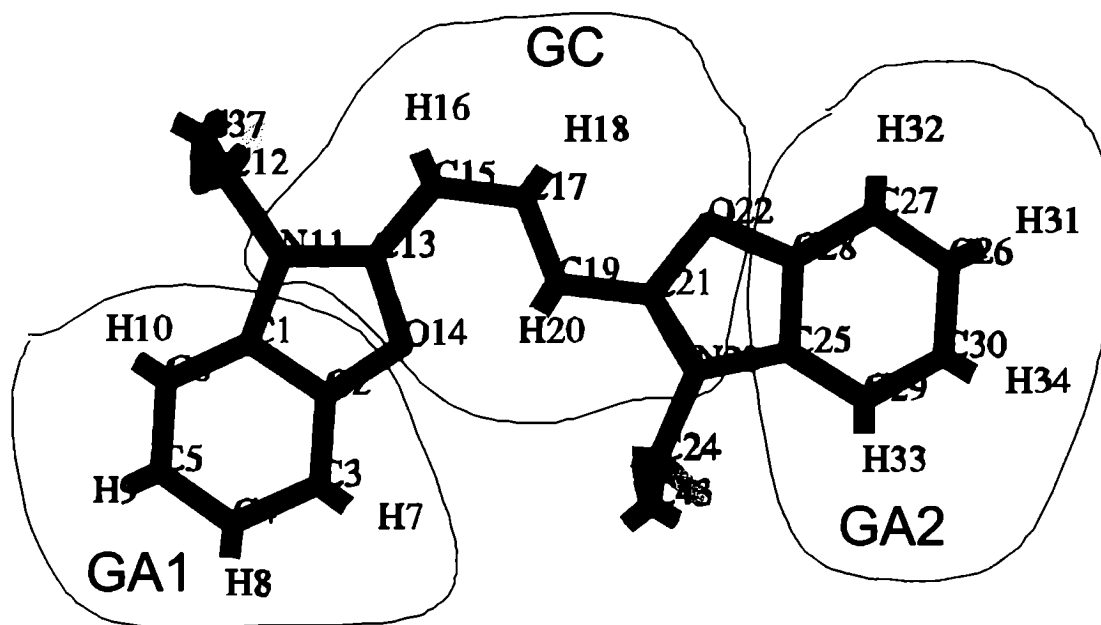


Figura 36: Partición en zonas de la carbocianinas para el estudio de la interacción soluto-solvente. GC: grupo central, GA1 y GA2: grupos aromáticos.

Estas diferencias pasarían desapercibidas al estudiar las estructuras de solvatación, debido a que las correlaciones  $\bar{g}_{C\alpha_{ACN}}^{GAL}$  son en realidad promedios sobre todo los C presentes en las zonas GA1 y GA2. Uno podría pensar en principio, que funciones de correlación basadas en los sitios N11, N23, O14 y O22 podrían aportar más conocimiento del sistema; sin embargo el análisis de dichas funciones – debido a la complejidad geométrica de DOCI – no parecen tener una interpretación directa. La imagen física resultante sugiere que desde el punto de vista del soluto los grupos GA1 y GA2 juegan un rol secundario en el problema, y que la polarización de la cadena central y sus interacciones con los diferentes medios son los que en realidad determinan los comportamientos observados.

	GA1	GC	GA2	GA1-GA2	GA1+GA2+GC
$U_{LJ}(\phi = \pi)$	-11.1	-15.5	-11.6	0.57	
$U_C(\phi = \pi)$	-9.5	-1.0	-9.5	0.0	
$U_{LJ}(\phi = \pi/2)$	-11.7	-15.6	-11.4	-0.3	
$U_C(\phi = \pi/2)$	-5.4	-6.2	-12.6	7.1	
$U_{LJ}(\phi = \pi) - U_{LJ}(\phi = \pi/2)$	-0.6	-0.1	0.3	-0.3	-0.4
$U_C(\phi = \pi) - U_C(\phi = \pi/2)$	4.0	-5.2	-3.1	0.9	-4.3
$U_T(\phi = \pi) - U_T(\phi = \pi/2)$	3.4	-5.3	-2.8	0.6	-4.7

Tabla 16: Energía de interacción soluto solvente en kcal/mol discriminada por origen en cada una de las zonas en que fue particionada DOCI en la figura 36. LJ: Contribución Lennard Jones, C: Contribución Culómbica, T: suma de LJ y C.

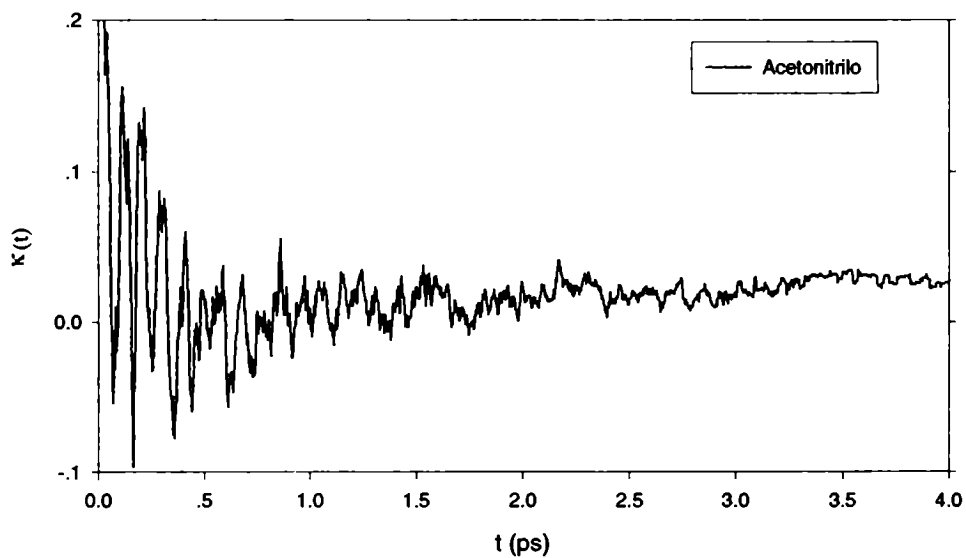


Figura 37:  $\kappa(t)$  para la isomerización de DOCI en acetonitrilo.

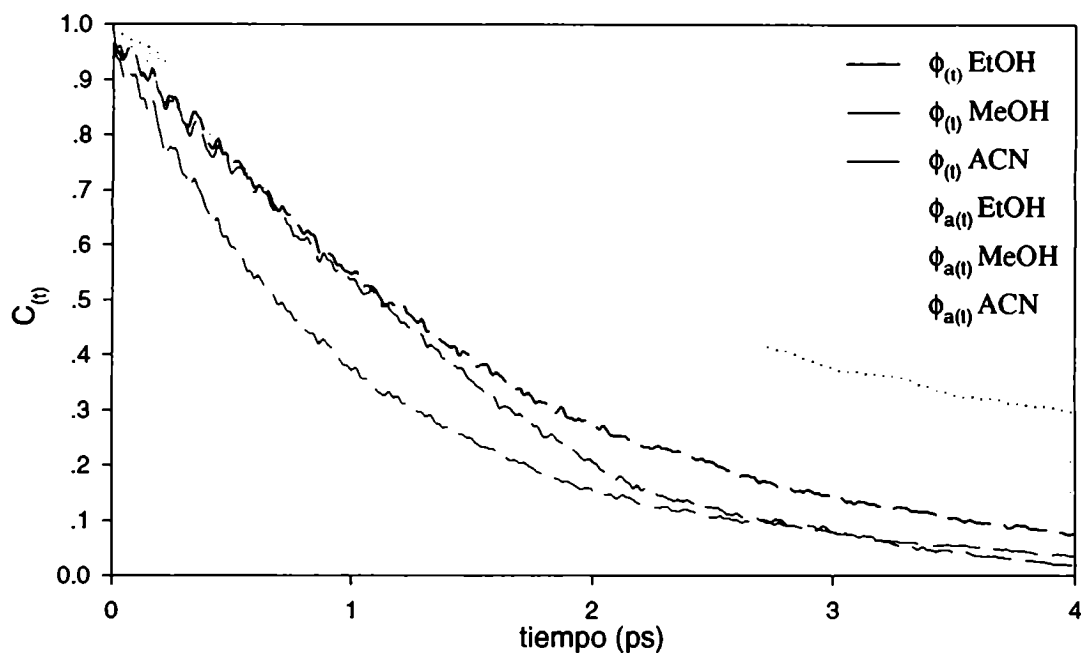


Figura 38: Función de autocorrelación temporal para  $\phi(t)$  y  $\phi_a(t)$  para los solvente más pequeños considerados en este trabajo.

## 6.4 Experimentos de no equilibrio

$\kappa(t)$  para ACN tiene un comportamiento y un valor final similar al de los alcoholes (figura 37). El valor del coeficiente de transmisión es  $0.027 \pm 0.007$ .

Según los criterios de clasificación de trayectorias en la sección 5.4.1 se obtuvieron: 441, 234, 227, 434 trayectorias de los tipos (a), (b), (c) y (d) respectivamente. Nuevamente esta disparidad podría ser atribuida al hecho de haber dejado relajar las trayectorias desde un estado caracterizado por  $\phi = \pi/2$ , en un sistema donde el perfil de energía libre presenta un máximo bastante “chato” y algo desplazado hacia productos.

La relación  $k_{ACN}/k_{MeOH} = 21.3$  considerando las correcciones provenientes del coeficiente de transmisión, es parecida a la  $\exp(\beta(\Delta F^{ACN} - \Delta F^{MeOH})) = 18.2$ , ya que los coeficiente de transmisión resultaron similares. Por el momento no hay datos experimentales de  $K_{PN}$  en ACN.

Para realizar el seguimiento de la isomerización de DOCI fue conveniente considerar las dos coordenadas de reacción descritas anteriormente basadas en ángulos diedros entre enlaces en la cadena central  $\phi(t)$  y planos de los grupos aromáticos laterales  $\phi_a(t)$  (ecuación 31). La función de relajación

$$C(t) = \frac{\langle \phi(t) - \phi(t = \infty) \rangle_{ne}}{\langle \phi(t = 0) - \phi(t = \infty) \rangle_{ne}} \quad (33)$$

se grafica para ambas coordenadas en la figura 38. Se puede observar que el decaimiento basado en el primer ángulo es algo más rápido que el basado en el segundo. Luego del transitorio inicial, los tiempos característicos de los decaimientos obtenidos a partir de un ajuste monoexponencial son: 0.7, 1.4 y 1.6 ps para  $\phi$  y 1.8 , 2.6 y 3.6 ps para  $\phi_a$  para el ACN, MeOH y EtOH respectivamente. Independientemente de la coordenada de reacción utilizada, la relajación es más rápida en acetonitrilo que en MeOH o EtOH. Podemos observar además que durante el primer picosegundo, la relajación del ACN es similar a la del EtOH y ambas más lentas que la correspondiente al MeOH. Un simple análisis basado en la magnitud de los momentos de inercia principales de las moléculas ( por un lado:  $I_{xx}^{MeOH} \approx I_{yy}^{MeOH} \approx 17 \text{ uma } \text{Å}^2$ ,  $I_{zz}^{MeOH} \approx 0.7 \text{ uma } \text{Å}^2$ ; mientras que por el otro  $I^{ACN} = 50.4$ ,  $I_{xx}^{EtOH} = 48.0$ ,  $I_{yy}^{EtOH} = 55.4$ ,  $I_{zz}^{EtOH} = 7.3 \text{ uma } \text{Å}^2$ ) permite entender las tendencias temporales encontradas.

Las relajaciones de la energía culómbica soluto-solvente en ACN, MeOH y EtOH resultan comparables entre sí (figura 39). Los tiempos característicos de estos decaimientos son  $\approx 1.6$  ps para el MeOH, y  $\approx 1.2$  ps para el EtOH y el ACN. Estos tiempo resultan más parecidos a los de la relajación de  $\phi(t)$  lo cual se explica teniendo en cuenta que las variaciones en el acoplamiento soluto-solvente se localizan principalmente en la cadena. Por otro lado, las fluctuaciones de alta



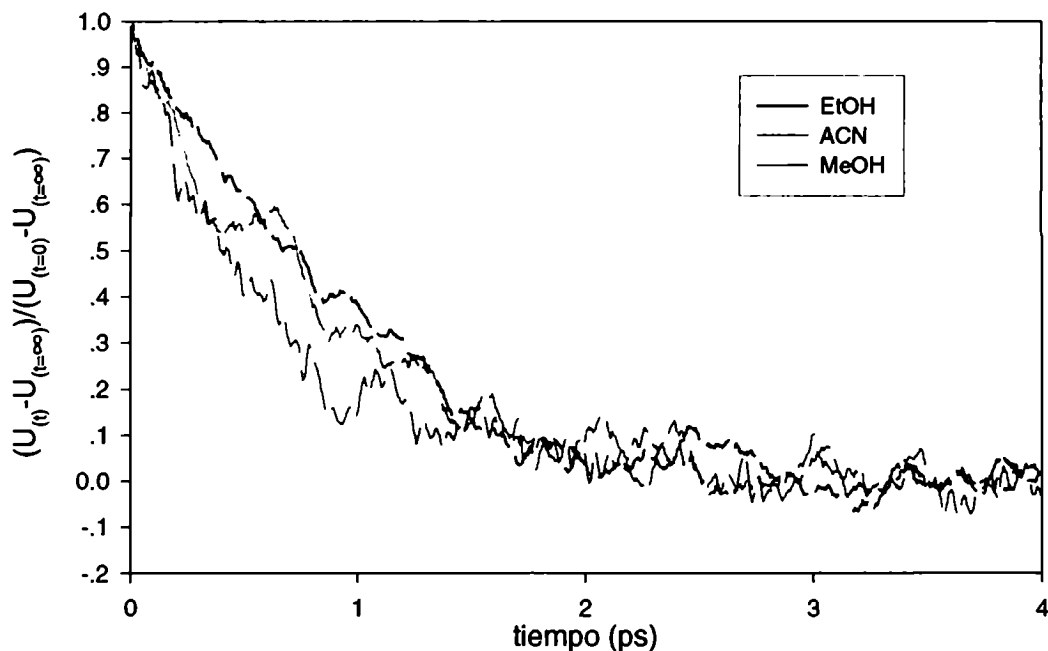


Figura 39: Variación normalizada con los valores de equilibrio de la energía soluto-solvente culómbica durante el decaimiento.

frecuencia observadas en esta figura se deben al movimiento difusivo rotacional sobre el diedro, que está a su vez acoplado a modificaciones en las cargas de la cadena, a medida que molécula relaja.

En síntesis, los experimentos de simulación muestran que la descripción dinámica basada en el ángulo diedro de la cadena central resulta más rápida que la hecha en base a los grupos aromáticos centrales. Esto se debe al menos a tres factores: (i) en primer lugar, la fuerza generalizada intramolecular ejercida sobre la coordenada  $\phi$  resulta mucho mayor que la ejercida sobre la coordenada  $\phi_a$  (ii) el acoplamiento entre ambos grupos de grados de libertad no resulta instantáneo sino que presenta un retraso debido a diferencias en la “inercia” asociadas a ambas coordenadas reactivas; (iii) Igualmente importante son los efectos de retardo impuestos por el solvente: en el caso de los grupos aromáticos laterales, su desplazamiento involucra un reordenamiento y difusión de un número mucho más

grande de moléculas del baño que en el caso de la cadena central.

Composición	Número de MeOH	Número de ACN	Longitud (Å)
$x_{\text{MeOH}} = 0.00$	0	250	28.1
$x_{\text{MeOH}} = 0.25$	62	188	27.7
$x_{\text{MeOH}} = 0.50$	125	125	27.1
$x_{\text{MeOH}} = 0.75$	188	62	26.5
$x_{\text{MeOH}} = 1.00$	247	0	25.8

Tabla 17: Longitud de la caja de simulación para cada composición de la mezcla con el propósito de reproducir la densidad experimental. [56]

## 7 Isomerización de Carbocianinas simétricas en mezclas binarias metanol-acetonitrilo

Luego de estudiar la respuesta de la retroisomerización en solventes polares puros con diferencias en sus comportamiento estructurales microscópico, surge el interrogante de cómo sería la competencia entre estos dos componentes en mezclas binarias de diferente composición.

El modelo simulacional para las mezclas binarias no requiere modificaciones profundas. Se ha explicado anteriormente que la longitud de la caja de simulación determina la densidad del solvente. Es sabido experimentalmente [56] que las densidades de las mezclas metanol-acetonitrilo presentan un comportamiento no ideal, como se muestra en la figura. 40 En la tabla 17 se presentan los tamaños de las cajas utilizados para reproducir dichas densidades.

### 7.1 Energía libre de activación.

Los perfiles de energía libre para distintas mezclas como así también para los solventes puros se muestran en la figura 41, mientras que la magnitud de la barrera en función de la composición se muestra en la figura 42. Los perfiles de energía libre muestran el máximo algo desplazado hacia productos y el valor de la

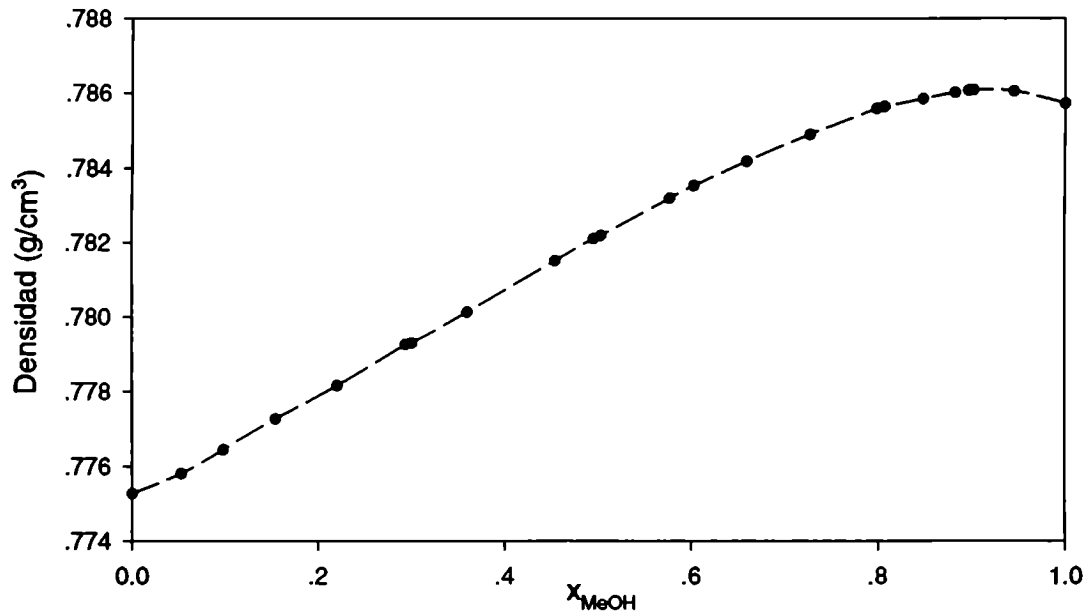


Figura 40: Densidad de la mezcla en función de la fracción molar de MeOH. [56]

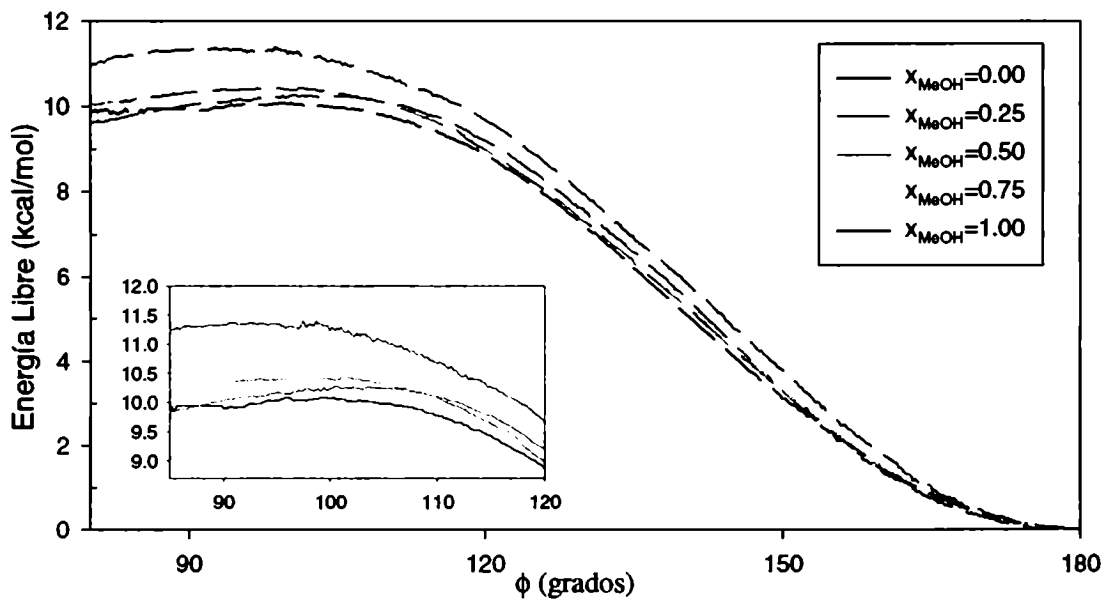


Figura 41: Perfiles de Energía libre de activación para la isomerización de DOCI en mezclas ACN-MeOH de distinta composición en comparación con la barrera de energía potencial en vacío

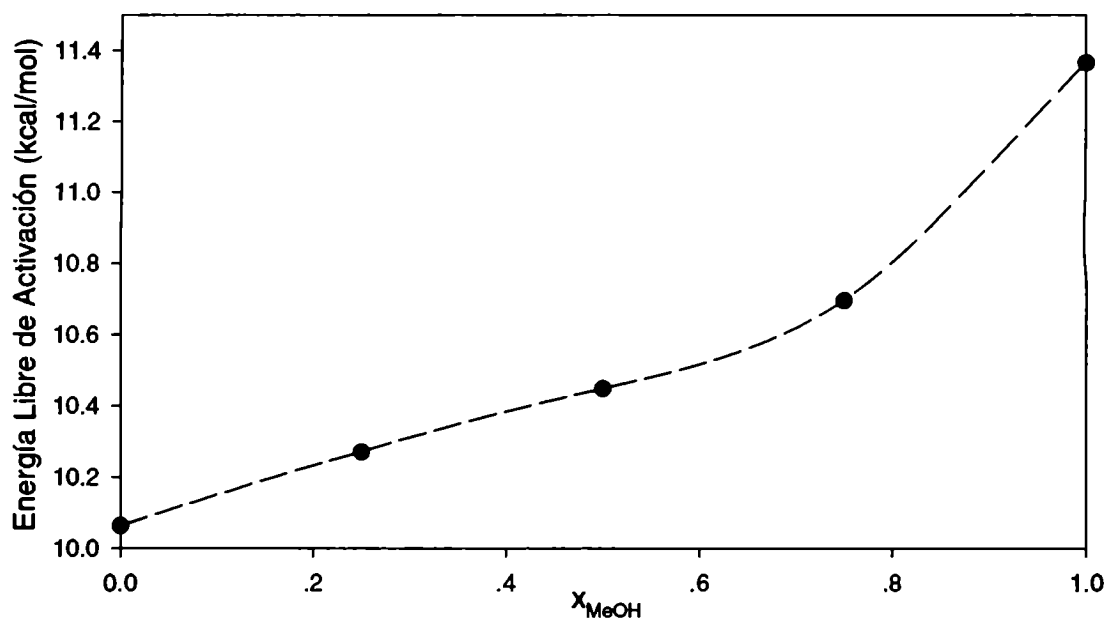


Figura 42: Energía libre de activación para la isomerización en función de la composición de la mezcla ACN-MeOH

energía libre de activación presenta un comportamiento no lineal, con pendientes mayores cuanto mayor sea  $x_{\text{MeOH}}$ .

## 7.2 Estructuras de solvatación

Salvo que sea expresado, en lo que sigue, basaremos nuestro análisis exclusivamente en soluciones equimolares. Las función de correlación radiales  $C^{\text{CAC}} - \text{N}^{\text{ACN}}$  y  $C^{\text{CAC}} - \text{O}^{\text{MeOH}}$  para solventes y mezclas  $x_{\text{MeOH}} = 0.5$  para el estado de transición se comparan en la figura 43. Para el caso de la mezcla, la curva resulta de forma similar a la de ACN puro aunque el valor del primer pico es  $\approx 30\%$  mayor. Una situación similar, pero en sentido contrario se observa en las correlaciones  $C^{\text{CAC}} - \text{O}^{\text{MeOH}}$ , donde la altura del pico para el caso de la mezcla es  $\approx 30\%$  menor que para el caso puro. En síntesis, en mezclas del tipo  $x_{\text{MeOH}} = 0.5$ , la zona central de DOCI en el estado de transición, es preferentemente solvatada

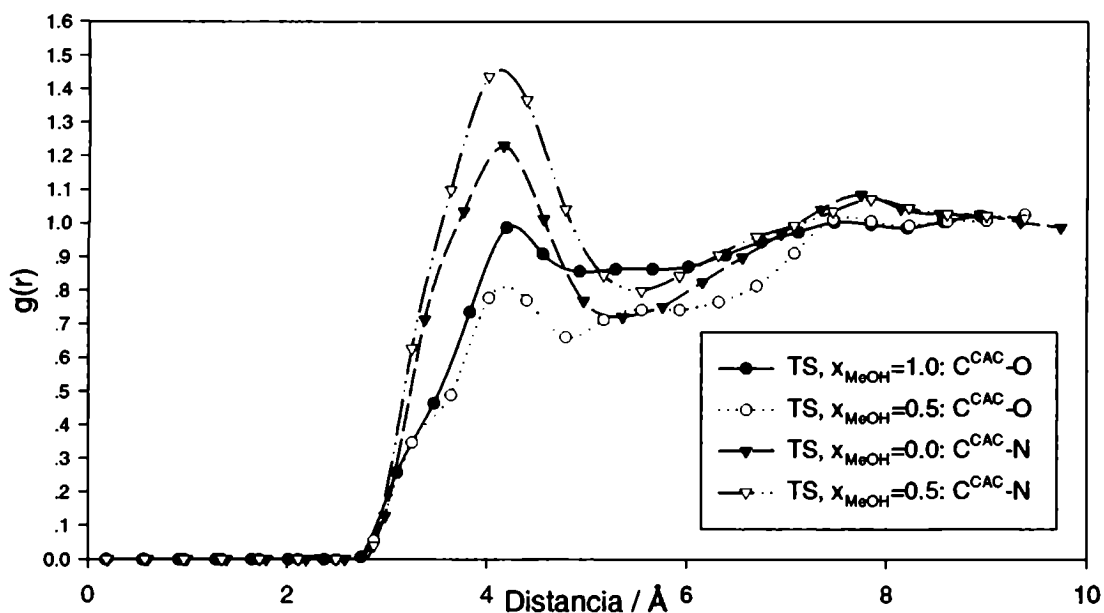


Figura 43: Correlaciones espaciales entre los carbonos en la cadena alifática y los sitios nitrógenos en el ACN y los sitios oxígenos en el MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.0$ , 0.5, y 1.0 para el estado de transición.

por ACN.

Observaciones similares, más acentuadas aún para el MeOH, pueden realizarse al estudiar el estado de productos (ver figura 44)

En la tabla 18 se muestra el número de moléculas en las vecindades de la cadena alifática <sup>4</sup>; se observa que:

<sup>4</sup>Calculadas por integrar la función de correlación hasta 5 Å.

$i$	$r_{max}$ (Å)	$\langle N_{i(\phi=\pi/2)}^{CAC} \rangle$	$\langle N_{i(\phi=\pi)}^{CAC} \rangle$	$\langle N_{i(\phi=\pi/2)}^{CAC} \rangle - \langle N_{i(\phi=\pi)}^{CAC} \rangle$
O, $x_{\text{MeOH}} = 1.0$	5	5.3	5.1	0.2
O, $x_{\text{MeOH}} = 0.5$	5	1.8	1.2	0.6
N, $x_{\text{MeOH}} = 0.5$	5	3.1	3.2	-0.1
N, $x_{\text{MeOH}} = 0.0$	5	4.9	4.7	0.2
N-O, $x_{\text{MeOH}} = 0.5$	5	1.3	2.0	-0.7

Tabla 18: Cantidad media de sitios nitrógeno y carbono hasta 5 Å en las proximidades de la cadena alifática central de DOCI en los estados de transición y productos.

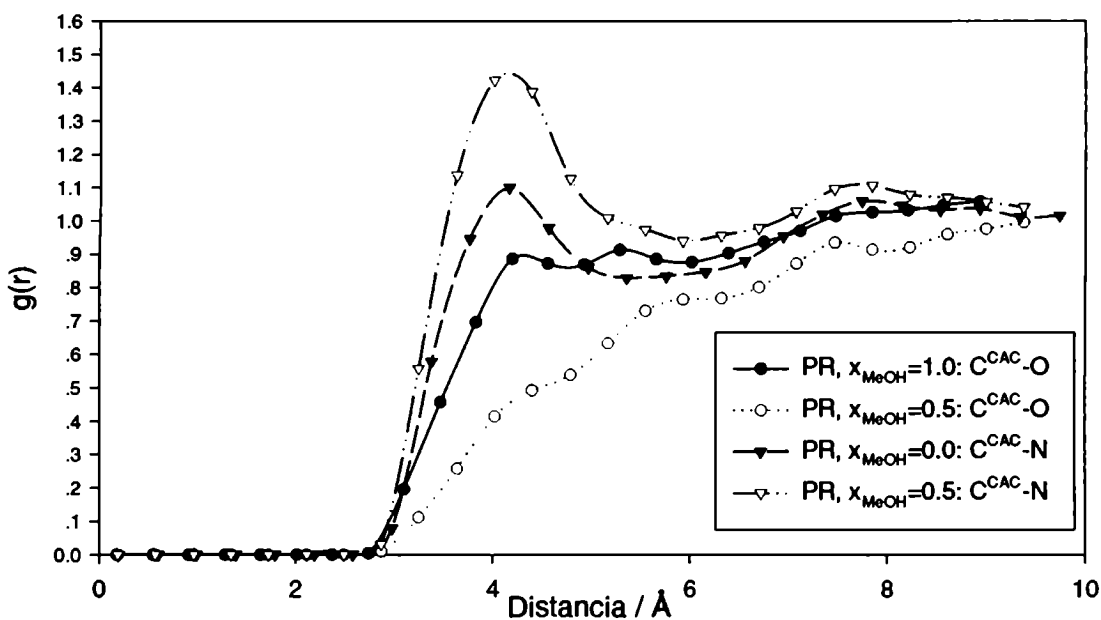


Figura 44: Correlaciones espaciales entre los carbonos en la cadena alifática y los sitios nitrógenos en el ACN y los sitios oxígenos en el MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.0, 0.5, \text{ y } 1.0$  para el estado de productos.

- Para el caso de los solventes puros, hay 0.4 moléculas más de MeOH que ACN, muy probablemente por beneficios estéricos, a causa del menor tamaño molecular y del empaquetamiento particular de cada fluido. Por otro lado, no se detectan diferencias importantes entre el estado de transición y el de productos.
- Para una mezcla equimolar, hay 1.3 moléculas más de ACN que de MeOH en el estado de transición y 2.0 en el de productos.
- En la mezcla equimolar, los campos de densidades del ACN en los estados de transición y de productos no presentan cambios relevantes mientras que el MeOH sufren cambios cualitativos. (ver figura 45)
- Las estructuras de solvatación las cercanías de los grupos aromáticos, resultan prácticamente idénticas para los estados reactivos y productos indepen-

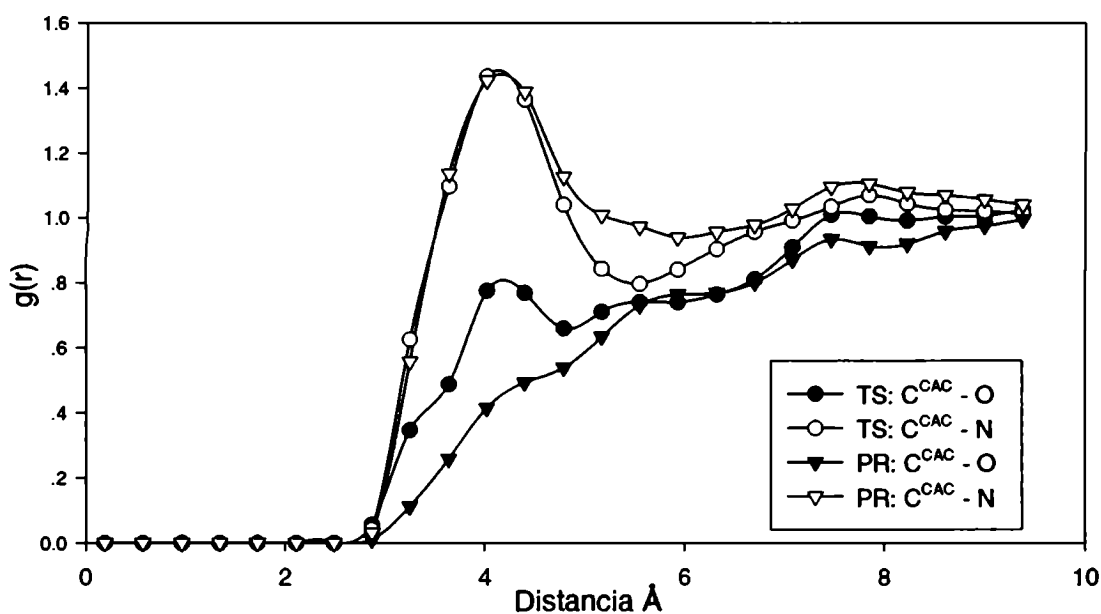


Figura 45: Correlaciones espaciales entre los carbonos en la cadena alifática y los sitios nitrógenos en el ACN y los sitios oxígenos en el MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.5$  comparando estado transición y estado de productos

dientemente de la concentración particular de la mezcla considerada. (figuras 48, 49 y 50).

De lo anteriormente descrito es posible concluir lo siguiente:

- El comportamiento no lineal de la magnitud de la energía libre de activación con la composición de las mezclas puede ser interpretado en términos del exceso de ACN (por encima de la composición estequiométrica) en las vecindades de la cadena central de DOCI.
- Volvemos a corroborar que son los campos de densidad de ambos solventes en la región central las que dominan y determinan los efectos de solvatación sobre las magnitudes de las barreras de energía libre observadas, sin aportes importantes provenientes de los grupos aromáticos laterales.



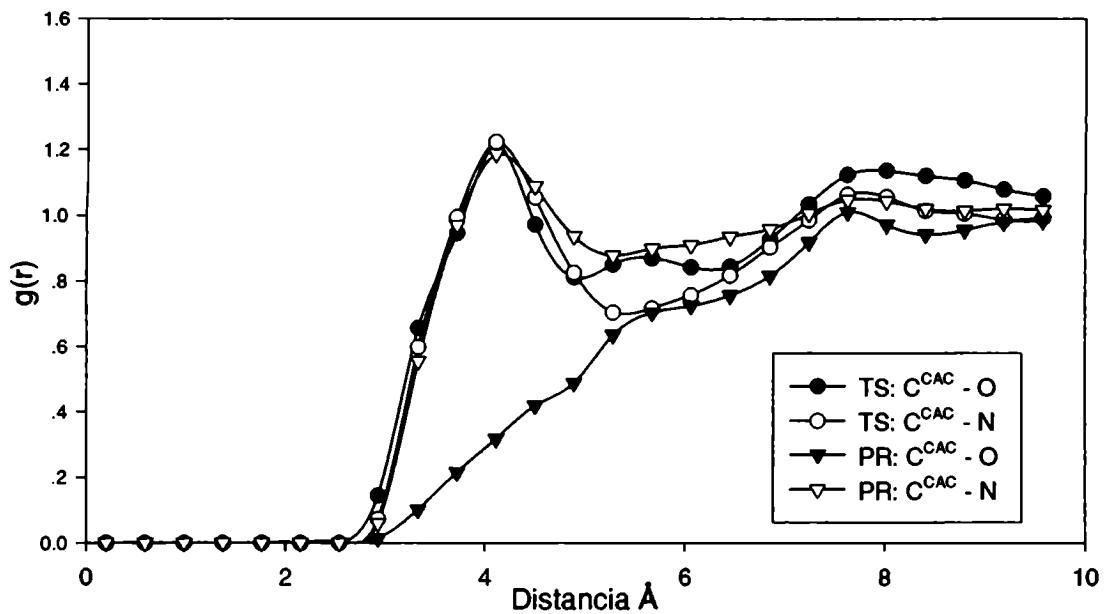


Figura 46: Correlaciones espaciales entre los carbonos de la cadena alifática y los sitios nitrógenos del ACN y los sitios oxígenos del MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.25$  comparando estado transición y estado de productos

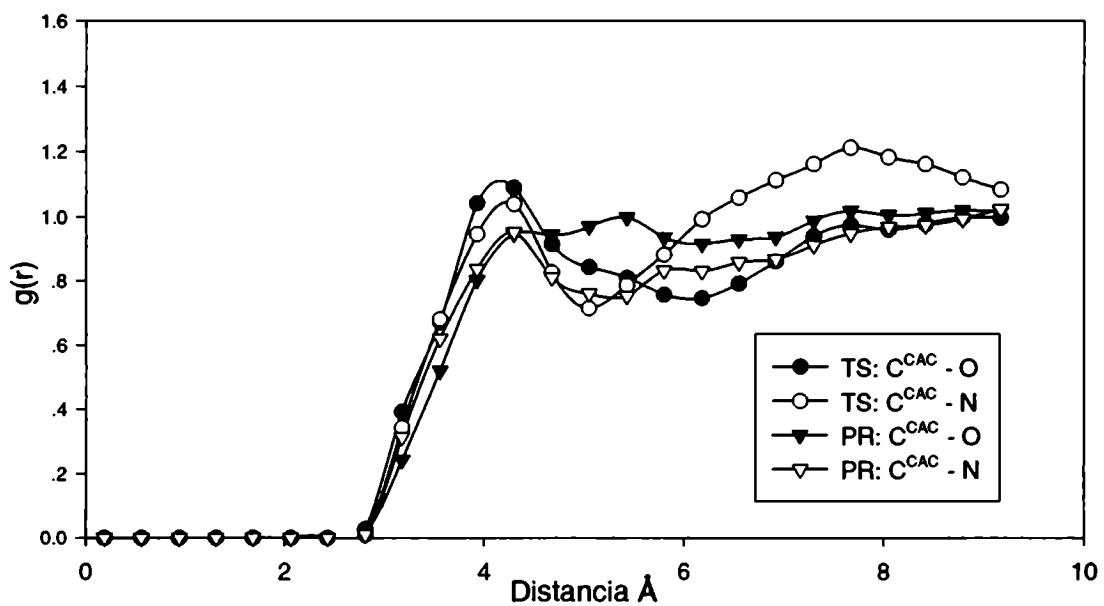


Figura 47: Correlaciones espaciales entre los carbonos en la cadena alifática y los sitios nitrógenos en el ACN y los sitios oxígenos en el MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.75$  comparando estado transición y estado de productos

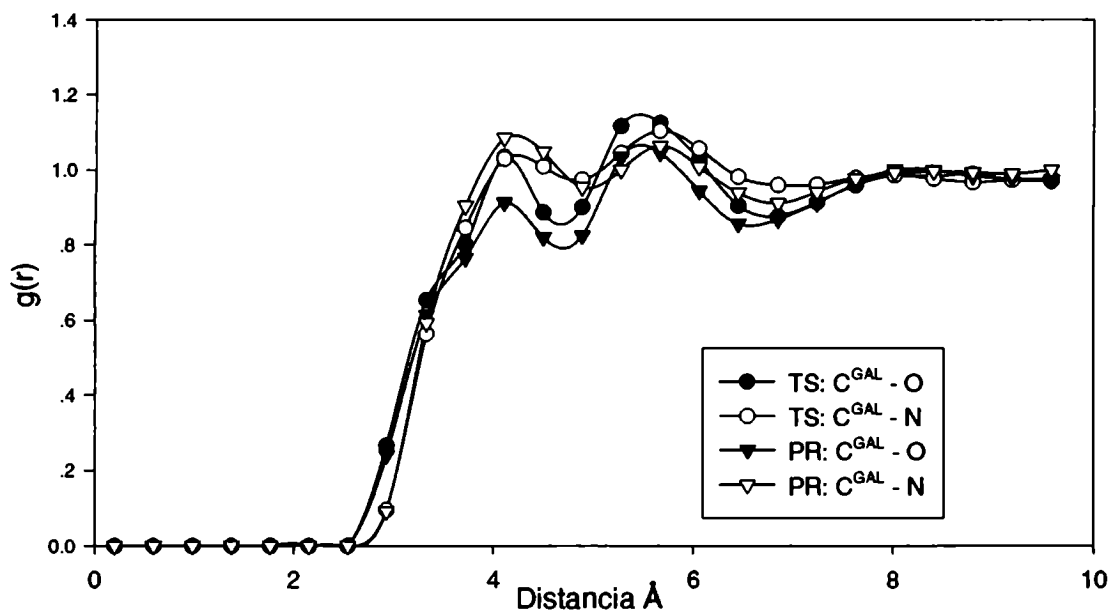


Figura 48: Correlaciones espaciales entre los carbonos de los grupos aromáticos y los sitios nitrógenos del ACN y los sitios oxígenos del MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.25$  comparando estado transición y estado de productos

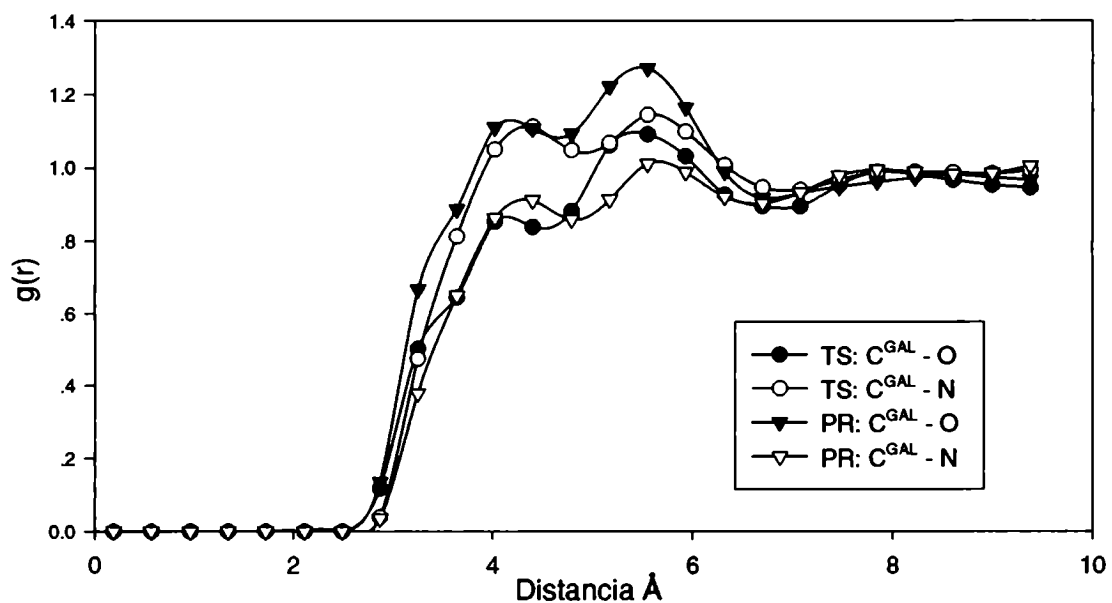


Figura 49: Correlaciones espaciales entre los carbonos de los grupos aromáticos y los sitios nitrógenos del ACN y los sitios oxígenos del MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.5$  comparando estado transición y estado de productos

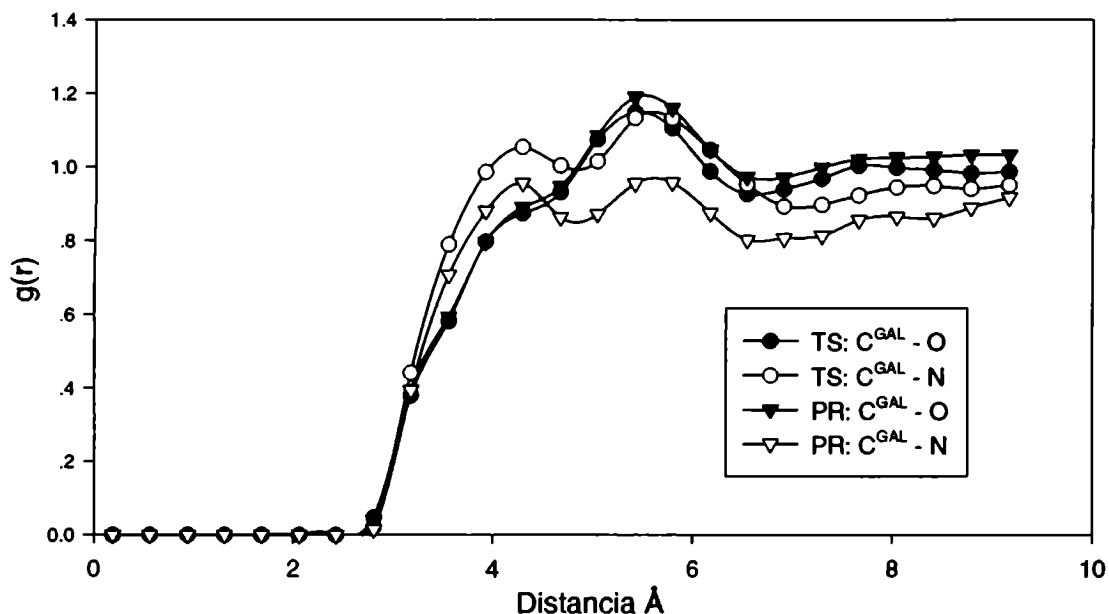


Figura 50: Correlaciones espaciales entre los carbonos de los grupos aromáticos y los sitios nitrógenos del ACN y los sitios oxígenos del MeOH para  $x_{\text{MeOH}} = 0.75$  comparando estado transición y estado de productos

### 7.3 Energía de solvatación

En la figura 51 podemos observar la energía soluto solvente para los estados de transición y productos en función de la composición. Se puede observar un comportamiento no ideal, con una desviación indicando mayor acoplamiento con ACN. La mayor desviación se produce para  $x_{\text{MeOH}} = 0.5$ . Este hecho estaría relacionado a la solvatación preferencial del acetonitrilo estudiada en la sección anterior al analizar las correlaciones soluto solvente. Nuevamente se puede observar que la pendiente para  $x_{\text{MeOH}} = 0.25$  es menor que para  $x_{\text{MeOH}} = 0.75$ .

Ambas curvas son prácticamente paralelas, por lo cual para explicar la tendencia en la energía libre debemos considerar la energía soluto solvente que debe estabilizar más el estado de productos que el de solventes, tal como se mostró en los casos de los solventes puros a partir de la simple estimación realizada ignorando los efectos entrópicos.

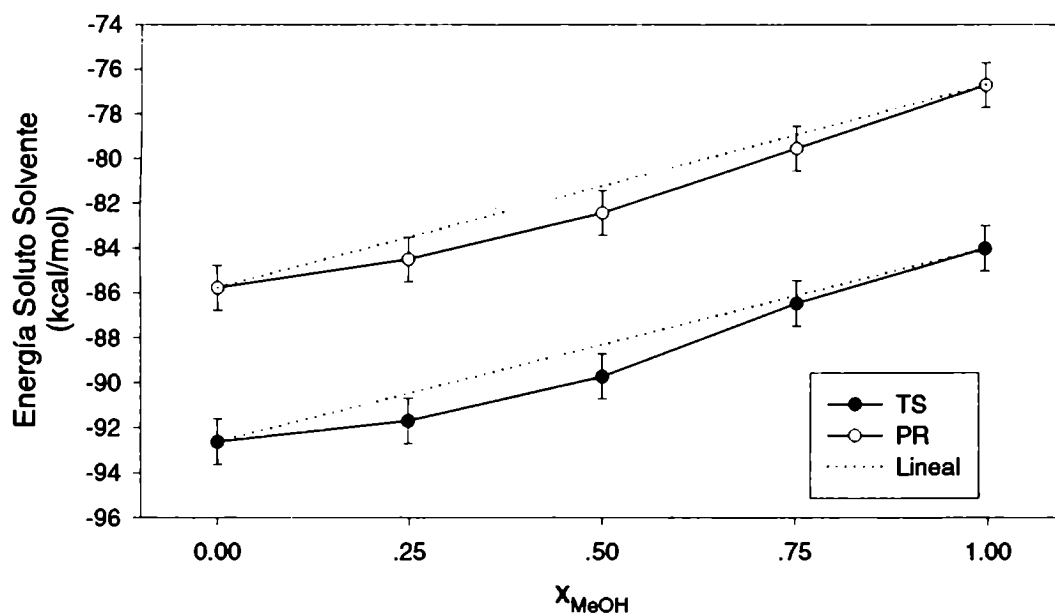


Figura 51: Energía de interacción soluto-solvente en función de la composición para los estados de transición y productos.

## 8 Conclusiones y Discusión final

En este trabajo de tesis hemos presentado una descripción microscópica del proceso de isomerización de una carbocianina simétrica en diferentes ambientes polares, utilizando técnicas de dinámica molecular. Se trata de un proceso complejo, cuyo estudio requirió una modelización bastante detallada tanto en la molécula reaccionante como los diferentes entornos. Nuestra motivación inicial fue entender por qué la velocidad de reacción de isomerización presentaba un comportamiento no monótono, al ser medida en una serie de alcoholes alifáticos de diferente longitud de cadena. Dicho comportamiento era de difícil predicción, si se tomaba en cuenta modelos clásicos de cinética química que describen las constantes de reacción, en términos de conceptos de polaridad, viscosidad u otras propiedades macroscópicas del solvente. Quizás una de las conclusiones más importantes obtenidas en este trabajo es que la sola invocación de estas teorías resulta insuficiente y que

la descripción del proceso reactivo es el resultado de una compleja interrelación entre diferentes factores que presentan, según las circunstancias, contribuciones de difícil predicción tanto desde el punto de vista cuanti como cualitativo.

En primer lugar, es necesario darse cuenta que aún en ausencia de cualquier solvente, el proceso de retroisomerización presenta interesantes aspectos dinámicos no triviales. La coordenada de reacción natural para describir la reacción – el ángulo diedro sobre el cual rota la molécula – se encuentra fuertemente acoplada a los diferentes grados de libertad internos de la molécula; éstos incluyen básicamente torsiones, flexiones angulares y vibraciones. A pesar de que la magnitud de la barrera energética para la rotación en vacío es de  $\approx 20k_B T$  a temperatura ambiente, los decaimientos iniciados en el estado de transición y dirigidos tanto hacia estados de productos como de reactivos, presentan múltiples recruzamientos del tope de la barrera. Este hecho pone en evidencia las características difusivas de la dinámica. Bajo estas condiciones, uno puede ya prever que, aún en ausencia de solvente, aparecerán fuertes desviaciones y correcciones importantes respecto de las predicciones de la teoría del estado de transición. Se trata entonces de un régimen en donde es bien sabido que las correcciones dinámicas a las predicciones de dicha teoría son de muy difícil evaluación.

El agregado de un medio circundante polar y de alta densidad incorpora aún más complicaciones en la descripción del proceso reactivo arriba mencionado. En primer lugar, por la disparidad de longitudes características relevantes en el problema. Por un lado, obsérvese, que los cambios estructurales en la molécula toman lugar sobre distancias que coinciden con sus dimensiones lineales: estamos hablando de unos 10-15 Å. Por otro lado, los cambios en la distribución estérica van acompañados por modificaciones de la estructura electrónica. En este último caso, las variaciones toman lugar primordialmente en la parte central de DOCI,

la cual está caracterizada por una segunda longitud característica, aproximadamente un factor 2 menor que la anterior. Nuevamente, uno puede adelantar que la respuesta del cualquier ambiente polar, aún el más simple considerado aquí – MeOH – será el resultado de contribuciones de distinta índole. Por un lado, habrá que tener en cuenta las fuerzas de corto alcance, repulsivas, responsables en gran medida del empaquetamiento del fluido; igualmente importante serán los efectos derivados de las interacciones coulombicas, que representan las contribuciones más importantes al acoplamiento soluto-solvente.

Con todo, algunos aspectos generales de la reacción tuvieron una interpretación directa. Como era de esperar, la presencia de un medio polar estabilizó preferentemente el estado de transición, y eso trajo aparejado una disminución del trabajo reversible necesario para llevar a la molécula hasta el punto de ensilladura. Esto se verificó en todos los solventes. La tendencia de la disminución de esta barrera con la longitud de la cadena alifática – o si se prefiere con la “densidad de momento dipolar” existente en los diferentes fluidos – resultó no-monótona, en coincidencia con lo observado experimentalmente. No se nos escapa que las estructuras microscópicas de los fluidos modelos de mayor peso molecular, FMP y FMD, son caricaturas altamente simplificadas de las condiciones existentes en los fluidos reales. Sin embargo, creemos que retienen suficientes propiedades estructurales y dinámicas de los fluidos reales, como para poder extraer información con sentido físico claro.

Una segunda conclusión importante de este estudio es el hecho de que las dimensiones de la sonda molecular son tales que producen importantes modificaciones en la estructura local del solvente en sus vecindades. Estas modificaciones varían a lo largo del camino reactivo e involucran un número importante de moléculas. Desafortunadamente, estas contribuciones, son de difícil detección en

este tipo de experimentos ya se trata de diferencias energéticas mucho menores que la contribución energética total del solvente. Estamos hablando de unas pocas kilocalorías por mol – importantes en la magnitud de la barrera energética – que se “confunden” dentro de la contribución energética total del solvente, tres órdenes de magnitud mayor.

Otra conclusión general importante en este contexto, está dada por el hecho de que las estructuras de solvatación correspondientes al estado de transición presentaron siempre mayor energía (menor estabilización) solvente-solvente que las correspondientes al estado de reactivos y/o productos. De nuevo, a pesar de la complejidad del soluto, este resultado es el comúnmente encontrado en cualquier escenario de solvatación iónica, en el cual las interacciones soluto-solvente compiten energéticamente con las solvente-solvente.

Las simulaciones con ACN muestran una energía de activación 1.7 o 2.0 kcal/mol menor que el caso de los alcoholes de tamaño comparable, ya sea MeOH o EtOH. A pesar de que el ACN es más polar que el MeOH, el acoplamiento soluto-solvente es menor que en el caso del alcohol. Creemos que las razones de la mayor estabilización del estado de transición deben ser buscadas en una menor desestabilización energética del solvente aprótico.

En los solventes pequeños surge la tentación de separar las estructuras de solvatación en tres regiones independientes, con escalas de longitud similares: por un lado, la cadena alifática y sus adyacencias inmediatas (en donde se producen los cambios en la polarización), y por otro, los dos grupos aromáticos laterales, en donde uno esperaría muy pocos cambios en el arreglo del solvente en las cercanías de ambos grupos, a lo largo del proceso reactivo. Si bien esta idea parece apropiada para el estado de reactivos/productos, en el estado de transición, hemos observado que las estructuras de solvatación son marcadamente diferentes

en uno y otro extremos de la cadena y estos cambios se perciben también en los ordenamientos de los solventes en las cercanías de los grupos aromáticos.

El estudio de mezclas de ACN/MeOH permitió verificar la solvatación preferencial de ACN sobre MeOH. Esto se verificó tanto del análisis de los diferentes campos de densidades del solvente mezcla en las cercanías de la cadena central, como en los resultados de la barrera de energía libre.

Resta por comentar las correcciones dinámicas a la TET. La presencia de solvente produce una reducción del coeficiente de transmisión, que en vacío vale  $\approx 0.2$ , a valores inferiores a 0.1. Las magnitudes de estos coeficientes resultaron tan bajas que se hizo imposible establecer una tendencia definida respecto de las características del solvente. Finalmente, nos parece importante realizar un comentario sobre los tiempos característicos que describen la relajación de la coordenada de reacción. A intervalos de temporales a 1 ps, hemos verificado que los tiempos característicos están en relación directa con la magnitud de los momentos de inercia de las moléculas del solvente. Esto de alguna manera es esperable ya que es bien sabido que la dinámica de solvatación a tiempos cortos está fundamentalmente dominada por rotaciones rápidas del solvente. Por otro lado, a tiempos mayores, las relajaciones son dominadas por mecanismos difusivos; en ese caso, la tendencia encontrada de estos tiempos característicos debería explicarse mediante el análisis correspondiente de los coeficientes de autodifusión de cada medio.



## Referencias

- [1] A. Mishra, R. K. Behera, P. K. Behera, B. K. Mishra, G. B. Behera, *Chem. Rev.* **2000**,100, 1973.
- [2] T. Araki, E. Ito, K. Oichi, R. Mitsumoto, *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 10378.
- [3] M. T. Spitler, A. Ehret, R. Kietzmann, F. Willig, *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 2552.
- [4] J. M. Lanzafame, A. A. Muentner *Chem. Phys.* **1996**, 210, 79.
- [5] M. Emmelius, G. Pawlowski, H. W. Vollman, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1989**, 28, 1445.
- [6] M. Kawakami, K. Koya, T. Ukai, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 130.
- [7] S. Das, K. G. Thomas, K. J. Thomas, P. V. Kammat, M. V. George, *J. Phys. Chem.* **1994**, 217, 197.
- [8] R. F. Khairutdinov, N. Sarpone, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 2602.
- [9] L. J. Ashwell, R. C. Hargreaves, C. E. Baldwin, L. S. Bahra, C. R. Brown, *Nature* **1992**, 357, 393.
- [10] F. H. Quina, D. J. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 877.
- [11] A. Harriman, L. C. T. Shoute, P. Neta, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 2415.
- [12] P. J. Sims, A. S. Waggoner, C. H. Wang, J. F. Hoffman, *Byochemistry* **1974**, 13, 3315.
- [13] J. Bourson, B. Valeur, *J. Phys. Chem.* **1989**, 93, 3871.
- [14] J. Rodriguez, D. Scherlis, D. Estrin, P. F. Aramendia, R. M. Negri, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 6998.
- [15] D. N. Dempster, T. Morrow, R. Rankin, G. F. Thompson, *J. Chem. Soc. Faraday II* **1972**, 68,1479.
- [16] C. Rullière, *Chem. Phys. Letters* **1976**, 43, 303.
- [17] H. A. Kramers, *Physica*, **1940**, 7, 284.
- [18] J. E. I. Korppi-Tommola, A. Hakkarainen, Terttu Hukka, J. Subbi; *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 8482.
- [19] T.O.Harju, J. E. I. Korppi-Tommola, A. H. Huizer, C. A. G. O. Varma, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 3592.

- [20] Y. Onganer, Y. Mari, D. R. Bessire, E. L. Quitevis, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 2344.
- [21] R. F. Grote, J. T. Hynes; *J. Chem. Phys.* **1982**, 77,3736.
- [22] N. Agmon, R. Kosloff; *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 1988.
- [23] J. Lee, S. B. Zhu, G. W. Robinson; *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 4273.
- [24] P. F. Aramendía, R. M. Negri, E. San Roman; *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 3165.
- [25] M. W. Wong, M. J. Frish, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 113, 4776.
- [26] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1989** 111, 8552.
- [27] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1989** 111, 8566.
- [28] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1989** 111, 8576.
- [29] C. Liang, J. Phillip Bowen, J. A. Bentley, *J. Comput. Chem* **1994** 15, 866
- [30] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977** 99, 8127.
- [31] N. L. Allinger, *Operating Instructions for MM3 Program* (1992)
- [32] U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monographs, **1982**
- [33] W. L. Jeorgensen, J. D. Madura, C. J. Swenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6638.
- [34] W. L. Jeorgensen *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 1276.
- [35] J. T. Edward, *Journal of Chemical Education* **1970**, 47, 261.
- [36] A. Bondi, *J. Chem. Phys.* **1964**, 68, 441.
- [37] M. Iwahashi, Y. Ohbu, T. Kato, Y. Suzuki, K. Yamauchi, Y. Yamaguchi, M. Muramatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3771
- [38] M. P. Allen y D. J. Tildesley, *Computer simulations of liquids*, (Clarendon Press, Oxford, 1987).
- [39] M. Tuckerman, B. J. Berne, G.J. Martyna, *J. Phys. Chem.* **1992**, 97, 1990.
- [40] M. Tuckerman, B. J. Berne, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 8362.
- [41] S. J. Stuart, R. Zhou, B. J. Berne, *J. Phys. Chem.* **1996**, 105, 1426.

- [42] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *J. Comput. Phys.* **1977** 23, 327.
- [43] D. A. McQuarrie, J. D. Simon, *Physical Chemistry, A Molecular Approach*, (Univeristary Science Books, California, 1997).
- [44] G. Torrie, J. P. Valleau; *J. Comput. Phys.* **1977** 23, 187.
- [45] M. Haugney, M. Ferrario, I. McDonald; *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 4934.
- [46] T. Ohara; *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 6492.
- [47] A. Geiger *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1981**, 85, 52.
- [48] D. Chandler; *J. Chem. Phys.* **1978** 68, 2959.
- [49] E. A. Carter, G. Ciccotti. J. T. Hynes, R. Kapral; *C. P. Letters.*, **1989**, 156, 472.
- [50] J. Depaepe, J. Ryckaert, E Paci, G. Ciccotti, *Molecular Physics* **1993**, 79, 515.
- [51] M. J. Ruiz-Montero, D. Frenkel, J. J. Brey, *Molecular Physics* **1997**, 90, 925.
- [52] N. S. Park, D. H. Waldeck, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 662.
- [53] J. E. I. Korppi-Tommola, A. Hakkarainen, T. Hukka, J. Subbi, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 8482.
- [54] T. O. Harju, J. E. I. Korppi-Tommola, A. Herber Huizer, Cyril A. G. O. Varma, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 3592.
- [55] D. M. F. Edwards, P.A. Madden y I.R. McDonald, *Mol. Phys.* **1984**, 51, 1141.
- [56] H. Pierkaski, G. Somsen, *J. of Solution Chemistry*, **1992**, 21, 557.
- [57] R. L. Hurle, L. A. Woolf, *J. Chem. Soc, Faraday Trans. 1* **1982**, 78, 2233.

## Agradecimientos

En el extracto social en que, tuve la suerte, me tocó vivir, los sucesos en la etapa entre los 25 y 30 años, coincidentes con el desarrollo de mi tesis, dirigen y condicionan fuertemente el destino. Así, al finalizar este trabajo me encuentro ante un panorama prometedor donde, varios aspectos del *éxito* son posibles alcanzar.

Probablemente dos *leit motivs* sean suficientes para caracterizar estos años: Romina, mi novia, y la simulación computacional, mi vocación.

Quiero, entonces, agradecer a las personas que me acompañaron en el tránsito por este período, comenzando por mi director de tesis, Daniel Laria, mi incondicional amigo Javier Rodriguez y mi consejero de doctorado Dario Estrin.

En esta escueta lista de personas importantes para mi tesis debo mencionar a mi hermana, Marcia, a quien redescubrí compartiendo la química y los vaivenes asociados al doctorado, y a Matías que me aguantó en mis caídas y soportó mis prácticas para las exposiciones en inglés. Agradezco también a los que me ayudaron con conceptos y datos para la tesis, y a mis amigos en general.

Y también agradezco a las personas que me ayudaron a descubrir la otra simulación computacional: José Luis Nicolini, Jorge Felicia, y Roberto Cruz.