



T. 06.
GON

Simulación computacional de propiedades químicas mediante técnicas QM-MM

Tesista: Mariano Camilo González Lebrero

Director: Darío Ariel Estrin

**Tesis presentada para optar por el título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires**

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Universidad de Buenos Aires

Marzo de 2006

A lo improbable, refugio único de la sorpresa.

A la sorpresa, sal de la vida.

A la vida, que me ha dado tanto...

A María Augusta, quien al apoyarse en mí, me sostiene.

Resumen

Este trabajo consiste fundamentalmente en la implementación de técnicas de simulación computacional y su utilización para aportar a la comprensión de propiedades químicas de diferentes sustancias en solución acuosa.

El esquema de simulación implementado (y utilizado) se adscribe dentro de los llamados métodos híbridos (QM-MM), en los cuales una porción del sistema es tratado con rigurosidad cuántica mientras que el resto se lo representa mediante un campo de fuerzas clásico. Utilizando esta aproximación, es posible simular sistema extendidos en los cuales el detalle electrónico se acota a una porción reducida del mismo. En particular, se desarrolló un esquema para incluir condiciones periódicas de contorno en la simulación.

Las metodologías desarrolladas fueron aplicadas a los siguientes problemas:

En primer lugar se estudió la ruptura de simetría del ión nitrato en solución acuosa, confirmando datos experimentales que revelaron este hecho y obteniendo una descripción microscópica de la relación entre solvatación y asimetría. En segundo lugar se estudió el espectro vibracional del anión peroxinitrito en solución acuosa, resultando en una reinterpretación del espectro experimental originalmente mal asignado y una comprensión acabada del efecto solvente en el mismo. Por último se estudio el efecto del solvente en el perfil de energía libre de la reacción del peroxinitrito con dióxido de carbono en fase acuosa, encontrando que en estas condiciones existe una barrera de energía libre (ausente en vacío), corroborando resultados experimentales. Se logró, además, obtener una explicación microscópica de dicho fenómeno.

Abstract

The main goals of this thesis have been to implement computer simulation schemes and to employ them to shed light on several chemical properties of solutes in aqueous solution. We have implemented a hybrid quantum-classical (QM-MM) scheme, in which a region of the system is treated using quantum mechanical techniques, while the remainder of the system is treated by means of classical force fields. QM-MM techniques make possible to deal with extended systems by restricting the electronic structure description to a reduced region, in which a chemical process takes place. Specifically, we have included in our QM-MM scheme an algorithm to include periodic boundary conditions in order to treat bulk solvation problems.

The developed methodologies have been applied to the following problems:

In the first place, we have investigated the symmetry breaking of the nitrate anion in aqueous solution, obtaining a microscopic description of the subtle interplay between solvation and symmetry. In the second place, we have studied the vibrational spectrum of the peroxyxynitrite anion in aqueous solution. We have been able to reassign the experimental Raman spectrum and to provide insight about solvent effects on the spectroscopic and structural properties of the solvated anion. Finally, we have investigated solvent effects on the free energy profile of the reaction between peroxyxynitrite and carbon dioxide in water. The process, which proceeds barrierless in vacuum, exhibits a small but significant barrier in aqueous solution, induced by changes in the solvation patterns.

MOTIVACIÓN	9
CAPÍTULO 1- MÉTODOS	13
Modelos basados en la mecánica cuántica	13
Teorema Variacional	15
Método de Hartree-Fock	15
Límites y capacidades	20
Métodos post Hartree-Fock	20
Método de las perturbaciones de Møller Plesset	20
El método Coupled-Cluster (CC)	22
Teoría de los funcionales de la densidad (DFT)	24
Esquema de cálculo DFT	28
Métodos clásicos	30
Modelos de agua	31
Un enfoque mixto: Métodos híbridos, QM/MM.	35
Detalle técnico importante: Condiciones periódicas de borde	36
Simulación Bulk y radios de corte	38
Esquema de radio de corte QM-MM	39
Métodos de muestreo de la superficie de energía potencial	41
Dinámica Molecular.	44
Termostatos	46
Cómo obtener información a partir de una simulación de Dinámica Molecular	47
Muestreo sesgado (Umbrella Sampling)	47
Método de Jarzynski	50
La función de distribución radial	52
Espectro vibracional a partir de una simulación de dinámica molecular	53
CAPÍTULO 2- SOLVATACIÓN Y ESTRUCTURA: RUPTURA DE SIMETRÍA DEL IÓN NITRATO EN SOLUCIÓN ACUOSA	57
Introducción	57
Detalles metodológicos	58
Validación del esquema QM-MM	59
Espectro vibracional del ión nitrato aislado.	62
Simulaciones de dinámica molecular.	63

Espectros vibracionales _____	69
Conclusiones. _____	76

CAPÍTULO 3- SOLVATACIÓN Y PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS:

ESPECTRO VIBRACIONAL DEL PEROXINITRITO EN SOLUCIÓN ACUOSA _____	79
Introducción _____	79
Peroxinitrito en vacío. _____	81
Simulación del peroxinitrito en solución acuosa. _____	84
Validación del método. _____	84
Simulaciones de dinámica molecular híbrida QM-MM _____	85
El espectro vibracional _____	86
La estructura. _____	89
Conclusiones _____	92

CAPÍTULO 4 - EFECTO DEL SOLVENTE EN LA REACCIÓN DEL PEROXINITRITO

CON DIÓXIDO DE CARBONO _____	95
Introducción _____	95
Validación _____	97
Método _____	98
Perfil de energía libre _____	99
Obtención del perfil de energía libre mediante la técnica de Muestreo Sesgado _____	100
Perfiles de energía libre utilizando el método de Jarzynski _____	102
Análisis de los resultados _____	102
La barrera _____	104
Análisis estructural _____	104
Conclusiones _____	107

CONCLUSIONES GENERALES _____ 108

Acerca de costos _____	108
Logros _____	109
Límite y capacidades _____	110
Agradecimientos _____	113

Motivación

El principal objetivo de esta tesis es desarrollar, implementar y utilizar métodos de simulación capaces de responder a diversos interrogantes de interés químico.

Precisemos en primer lugar cual es el significado del término simulación. Una definición posible es:

“Simular es experimentar con un modelo”¹. En otras palabras, realizar una simulación consiste en hacer un experimento con una representación del sistema a estudiar. A la cual se le da el nombre de **modelo**.

Un ejemplo podría ser la simulación de accidentes de tránsito empleando modelos de seres humanos, denominados Crash Test Dummies (CTD). El objetivo de dichas simulaciones es estudiar el comportamiento del cuerpo humano sometido a las fuertes tensiones producidas durante los accidentes, así como evaluar la capacidad de los sistemas de seguridad para disminuir el daño. En este caso, utilizar muñecos como modelos de seres humanos resulta fácilmente defendible (nadie espera se realicen experimentos de accidentes con seres humanos). Sin embargo realizar simulaciones puede resultar útil por un gran número de razones, por ejemplo, comprobar una teoría/modelo, obtener información complementaria de experimentos, reducción de costos, etc.

Existe otro tipo de simulación, la simulación numérica, que se ha desarrollado vertiginosamente desde el advenimiento de las computadoras a tal punto que simulación numérica es, hoy día, sinónimo de simulación computacional. En ellas el sistema en estudio se representa matemáticamente. Un ejemplo sería la representación del sistema planetario, en el cual los planetas sean descritos como masas puntuales gobernadas por las leyes de Newton.

Un científico simula un proceso con el fin de obtener un conocimiento nuevo. Sin embargo no es posible realizar una simulación sin contar con cierta información del sistema a estudiar, dado que en la mayoría de los casos es

¹ Wikipedia. <http://es.wikipedia.org>.

preciso haber formulado previamente una hipótesis de trabajo para poder responder a las preguntas de interés.

Es necesario, además, tener muy en claro qué propiedad del sistema se desea simular; y utilizar un modelo apto para tal fin, partiendo de preconceptos sobre que parámetros del mismo resultan relevantes. Por ejemplo, el color de pelo de un CTD resulta poco relevante (al menos en principio) a la hora de simular un accidente automovilístico.

Hay que tener en cuenta también que un modelo representa al sistema original en un limitado número de propiedades. Si un CTD fuera un modelo de ser humano para todas sus propiedades, dejaría de ser un modelo y pasaría a llamarse Juan Carlos Dummie con documento de identidad y todo.

Resulta, entonces, de vital importancia conocer y/o explorar los límites y capacidades que un determinado modelo tiene para representar una propiedad de un sistema. Por ello, esta Tesis hace hincapié no sólo en el desarrollo de modelos y técnicas de implementación, sino también en una extensa y exhaustiva validación de los mismos.

La simulación numérica en química nació antes que la primera computadora, sin embargo la complejidad y cantidad de cálculos necesarios impidió que dichas metodologías pudieran aplicarse a sistemas más complejos que el átomo de helio. A partir del desarrollo de la computación se comenzaron a utilizar técnicas de simulación numérica (computacional) de sistemas cada vez más complejos con precisión creciente. En la actualidad el empleo de cálculos de optimización de geometrías, de energías de reacción en vacío, de espectros IR y Raman y otras propiedades se ha convertido en una herramienta de rutina en el ámbito de la química.

A pesar del enorme avance en la capacidad y calidad de las simulaciones antes mencionado, queda aún mucho camino por recorrer. La mayor parte de las técnicas utilizadas en la investigación en química representan a las moléculas a 0 K (-273 °C) y en estado gaseoso. En estas condiciones se encuentran disponibles (a un costo computacional bajo) técnicas refinadas que producen

resultados confiables. Sin embargo, la conexión entre los resultados obtenidos en estas condiciones con interrogantes químicos es limitada, ya que habitualmente los sistemas de interés se encuentran lejos de 0 K y en solución, donde la cantidad de moléculas intervinientes hacen que el tratamiento de los mismos se encuentre en la frontera de lo posible mediante simulación.

En esta Tesis se exploran nuevas posibilidades de simulación numérica de sistemas en solución, abriendo camino para que, en un futuro no muy lejano, se conviertan en técnicas de rutina accesibles a la comunidad científica en general.

Capítulo 1- Métodos

El área de simulación computacional en química ha recibido en las últimas décadas un impulso tal que se ha convertido en una herramienta irremplazable para acceder a descripciones microscópicas detalladas de diversos fenómenos químicos. Este extraordinario progreso se debe al aumento del poder de cómputo disponible así como al desarrollo de metodologías cada vez más sofisticadas.

El modelado de fenómenos que no involucran formación o ruptura de enlaces químicos pueden realizarse utilizando campos de fuerza clásicos. Por otro lado, la descripción de procesos reactivos en los cuales la distribución electrónica cambia notablemente requiere un tratamiento que involucre modelos basados en la mecánica cuántica.

Modelos basados en la mecánica cuántica

La mecánica que rige el comportamiento de partículas pequeñas (como los electrones) es la llamada mecánica cuántica, desarrollada a principios del siglo pasado a partir de contribuciones de Bohr, Einstein, Dirac, Planck, Heisenberg y Schrödinger entre otros.¹

Esta teoría propone que todo sistema tiene asociada una función de onda, que debe satisfacer la siguiente ecuación, denominada de Schrödinger dependiente del tiempo:

$$-\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \Psi(r,t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi(r,t) + V(r,t) \Psi(r,t) \quad (1.1)$$

Donde ψ es la función de onda, que depende de las coordenadas de todas las partículas (electrones y núcleos) y $V(r,t)$ es el potencial al cual están sometidas dichas partículas. Se propone, además que esta función de onda contiene toda la información del sistema.

En los casos en que el potencial no dependa del tiempo, se puede separar la parte temporal de la espacial, en cuyo caso la ecuación de Schrödinger se puede expresar como:

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2\Psi(r)+V(r)\Psi(r)=E\Psi(r) \quad (1.2)$$

Esta ecuación se conoce como ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

Si se define el operador Hamiltoniano como: $H = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V$, la ecuación (1.2)

queda $H\Psi(r) = E\Psi(r)$, que es la forma más comúnmente utilizada.

Entonces, pues, el problema es simplemente resolver esta ecuación para un sistema dado. Lamentablemente sólo puede resolverse exactamente para átomos con un solo electrón. El Hamiltoniano de un sistema molecular compuesto por N núcleos y M electrones puede escribirse de la siguiente forma:

$$H = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (1.3)$$

Donde los subíndices i y j denotan electrones y los subíndices A y B denotan núcleos. Los dos primeros términos representan la energía cinética de los electrones y los núcleos respectivamente, los términos restantes representan las distintas interacciones Coulómbicas, la de los núcleos con los electrones, la de los electrones entre si y la de los núcleos entre si.

Una aproximación que resulta sumamente útil para reducir la complejidad del cálculo es la llamada aproximación de Born-Oppenheimer.¹ Esta aproximación consiste en suponer que el movimiento de los electrones (mucho más livianos) está desacoplado del movimiento de los núcleos. Por ende, se puede decir que los electrones se acomodan instantáneamente a una disposición dada de los núcleos, entonces es lícito escribir una función de onda electrónica para cada

geometría nuclear siendo el último término del Hamiltoniano antes escrito una constante.

Si bien ya se ha simplificado mucho el problema al realizar las suposiciones de potencial independiente del tiempo y las dinámicas nucleares y electrónicas desacopladas, aún no es posible resolverlo exactamente (para más de un electrón) y deben hacerse aproximaciones adicionales.

La mayoría de las aproximaciones y metodologías utilizadas en química se basan en el siguiente teorema.

Teorema Variacional

El valor medio de la energía asociada a una función de onda aproximada Φ se puede calcular como:

$$W = \frac{\int \Phi^* \hat{H} \Phi d\tau}{\int \Phi^* \Phi} = \frac{\langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle}{\langle \Phi | \Phi \rangle} \quad (1.4)$$

El teorema variacional enuncia que si la función de onda aproximada cumple las condiciones de contorno del problema se cumple la siguiente desigualdad:

$$W = \frac{\langle \phi | \hat{H} | \phi \rangle}{\langle \phi | \phi \rangle} \geq E_0 \quad (1.5)$$

Donde E_0 es la energía correspondiente al estado fundamental.

Esta desigualdad resulta extremadamente útil ya que proporciona un criterio para evaluar la calidad de una función de onda aproximada, cuanto menor sea la energía asociada, mejor será la función de onda.

Método de Hartree-Fock

Este método fue propuesto en los comienzos de la Química Cuántica, mucho antes del advenimiento de las primeras computadoras personales, sin embargo,

sigue teniendo vigencia ya que, además de prevalecer como una de las técnicas utilizadas, es la base para un gran número de cálculos más refinados.

Una aproximación necesaria para este método es la llamada aproximación orbital, que consiste en escribir la función de onda polielectrónica (total) como un producto de funciones de onda de un electrón.

$$\phi = \chi_1(r_1)\chi_2(r_2)\cdots\chi_N(r_N)(1.6)$$

Donde las χ son espín-orbitales unielectrónicos y r representa las coordenadas espaciales para cada electrón.

En realidad este producto no posee una propiedad fundamental para cualquier función de onda electrónica, que debe ser antisimétrica respecto de la permutación de un par de electrones. Este requerimiento, llamado principio de antisimetría (o de exclusión) de Pauli, se satisface fácilmente escribiendo el producto como determinante de Slater, definido como sigue:

$$\phi(x_1, x_2, \dots, x_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(r_1) & \chi_j(r_1) & \cdots & \chi_k(r_1) \\ \chi_i(r_2) & \chi_j(r_2) & \cdots & \chi_k(r_2) \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \chi_i(r_N) & \chi_j(r_N) & \cdots & \chi_k(r_N) \end{vmatrix} (1.7)$$

Así, permutar dos electrones es equivalente a permutar dos columnas, lo que según las propiedades de los determinantes, le cambia el signo, satisfaciendo así el principio de Pauli.

El Hamiltoniano electrónico se define como:

$$\hat{H}_{el} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} (1.8)$$

Empleando la función de onda aproximada y suponiendo que está normalizada, resulta que:

$$E = \int \Phi^* \hat{H}_{el} \Phi \equiv \langle \Phi | \hat{H}_{el} | \Phi \rangle = \sum_{i=1}^N H_{ii}^{core} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad (1.9)$$

Donde i y j son subíndices que denotan coordenadas electrónicas y A coordenadas nucleares y J_{ij} , K_{ij} y H^{core} se definen como:

$$J_{ij} \equiv \langle \chi_i(r_1) \chi_j(r_2) | r_{12}^{-1} | \chi_i(r_1) \chi_j(r_2) \rangle \quad (1.10)$$

$$K_{ij} \equiv \langle \chi_i(r_1) \chi_j(r_2) | r_{12}^{-1} | \chi_j(r_1) \chi_i(r_2) \rangle \quad (1.11)$$

$$H_{ii}^{core} \equiv -\frac{1}{2} \langle \chi_i(r_1) | \nabla_1^2 | \chi_i(r_1) \rangle - \langle \chi_i(r_1) | \sum_A \frac{Z_A}{r_{1A}} | \chi_i(r_1) \rangle \quad (1.12)$$

H^{core} representa la porción de la energía denominada de un electrón, correspondiente a la energía cinética de los electrones y a su interacción con los núcleos. J_{ij} es la llamada integral Coulómbica que representa la repulsión electrostática entre electrones y K_{ij} llamada integral de intercambio es consecuencia del principio de antisimetría de Pauli y no encuentra analogía en la física clásica.

Ahora, utilizando el teorema variacional, encontrando los espín-orbitales ortonormales que minimicen la energía se llega a las ecuaciones de Hartree-Fock:

$$\hat{F}(r_1) | \chi_i(r_1) \rangle = \sum_{j=1}^N \varepsilon_{ij} | \chi_j(r_1) \rangle \quad (1.13)$$

Donde los ε_{ij} son los multiplicadores indeterminados de Lagrange asociados a los N espín orbitales χ_i , denominados orbitales moleculares de Hartree-Fock, y \hat{F} es el operador de Fock que se define de la siguiente manera:

$$\hat{F}(r_1) = \hat{H}_{ii}^{core}(r_1) + \sum_{j=1}^N [\hat{J}_j(r_1) - \hat{K}_j(r_1)] \quad (1.14)$$

Donde los operadores \hat{H}_{ii}^{core} , \hat{J}_j y \hat{K}_j se definen según su acción en un orbital determinado,

$$\hat{H}_{ii}^{core}(r_1)\chi_i(r_1) \equiv -\frac{1}{2}\nabla_1^2\chi_i(r_1) - \sum_A \frac{Z_A}{r_{1A}}\chi_i(r_1) \quad (1.15)$$

$$\hat{J}_j(r_1)\chi_i(r_1) \equiv \left[\int dr_2 \chi_j^*(r_2) r_{12}^{-1} \chi_j(r_2) \right] \chi_i(r_1) \quad (1.16)$$

$$\hat{K}_j(r_1)\chi_i(r_1) \equiv \left[\int dr_2 \chi_j^*(r_2) r_{12}^{-1} \chi_i(r_2) \right] \chi_j(r_1) \quad (1.17)$$

El primero opera sobre las coordenadas de un solo electrón, en cambio el segundo y tercero, llamados de Coulomb e intercambio respectivamente, involucran coordenadas de dos electrones. El operador de Coulomb da la repulsión electrostática efectiva (o promediada) del electrón i producida por el electrón j .

Es posible diagonalizar la matriz de los multiplicadores de Lagrange mediante una transformación unitaria que no altera el operador de Fock ni el valor del determinante de Slater que representa la función de onda total. Luego de aplicada dicha transformación la ecuación de Hartree-Fock queda:

$$\hat{F}(r_1) |\chi_i(r_1)\rangle = \varepsilon_i |\chi_i(r_1)\rangle \quad (1.18)$$

Donde las autofunciones $\chi_i(r_1)$ son los espín-orbitales canónicos, cuyas energías están dadas por los autovalores ε_i .

Este es un sistema de ecuaciones autoconsistentes, pues el operador de Fock depende de los espín-orbitales y estos, a su vez, dependen del operador de Fock.

Ahora solo queda darle forma a los espín-orbitales para poder resolver esta ecuación de manera iterativa. Habitualmente esto se realiza expresando los orbitales como una combinación lineal de L funciones $\Phi_k (k=1\dots L)$, denominadas funciones de base.

$$|\chi_i\rangle = \sum_{k=1}^L C_{ki} |\Phi_k\rangle \quad (1.19)$$

de esta forma el problema se reduce a obtener la matriz de coeficientes que minimicen la energía. Reescribiendo la ecuación de Hartree-Fock en esta base finita se obtienen las llamadas ecuaciones de Roothan

$$\sum_{k=1}^L C_{ki} (\langle \Phi_v | \hat{F} | \Phi_k \rangle - \varepsilon_i \langle \Phi_v | \Phi_k \rangle) = 0 \quad (1.20)$$

Si defino la matriz \mathbf{F} cuyos elementos están dados por $F_{kv} \equiv \langle \Phi_v | \hat{F} | \Phi_k \rangle$ y la matriz \mathbf{S} con elementos según $S_{kv} \equiv \langle \Phi_v | \Phi_k \rangle$, puedo reescribir las ecuaciones de Roothan como:

$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon$, donde \mathbf{C} es la matriz de los coeficientes y ε es la matriz diagonal de las energías orbitales. Conociendo la matriz \mathbf{F} , puedo calcular la matriz de coeficientes y la energía a través de la ecuación secular

$$\det(\mathbf{F} - \varepsilon\mathbf{S}) = 0 \quad (1.21)$$

el problema de esta operatoria es que \mathbf{F} depende, a su vez, de los coeficientes por lo que el problema se resuelve iterativamente, esto es, se propone una matriz de coeficientes, se calcula \mathbf{F} , se obtienen unos nuevos coeficientes que me dan una nueva \mathbf{F} , y se repite el procedimiento hasta que la matriz de coeficientes que se obtiene es esencialmente igual a la del paso precedente.

Límites y capacidades

Este método de estructura electrónica posee dos limitaciones principales. La primera tiene que ver con la capacidad de la base de representar a los orbitales, cuantas más y mejores funciones base, mejor es la función de onda obtenida (y su energía asociada).

La segunda limitación tiene que ver con lo que se llama correlación electrónica. Al evaluar la repulsión interelectrónica a partir de un potencial de campo medio se ignora la correlación de sus posiciones instantáneas, así la probabilidad de encontrar a un electrón en un lugar dado del espacio no depende de la posición instantánea de los demás electrones, haciendo que la posibilidad de encontrar a dos electrones con distinto espín en el mismo lugar al mismo tiempo no sea nula.

Por ese motivo, aunque usara una base completa (necesariamente infinita) la energía obtenida por este método sería superior a la energía exacta. Se define la energía de correlación como la diferencia entre la energía exacta, en general desconocida, y la energía límite (con una base completa) de Hartree-Fock.

$$E_{corr} = | E_{exacta} - E_{limHF} | \quad (1.22)$$

Métodos post Hartree-Fock

Método de las perturbaciones de Møller Plesset

Este método se basa en la teoría perturbativa, que proporciona una manera de encontrar la energía y la función de onda asociada a un Hamiltoniano \hat{H} , conociendo la solución para un Hamiltoniano similar \hat{H}^0 . La base de esta teoría consiste en suponer que si los Hamiltonianos no son muy diferentes, la energía y función de onda tampoco serán muy diferentes. Si escribimos la perturbación como:

$$\hat{H}' \equiv \hat{H} - \hat{H}^0 \quad (1.23)$$

y definimos el factor $\lambda = 1$, podemos escribir:

$$\hat{H} \equiv \hat{H}^0 + \lambda \hat{H}' \quad (1.24)$$

$$\hat{H} \Psi_n = (\hat{H}^0 + \lambda \hat{H}') \Psi_n = E_n \Psi_n \quad (1.25)$$

donde el subíndice n refiere a el nivel energético. En este contexto es posible considerar a la función de onda y la energía como funciones del parámetro λ , tal que $\Psi_n|_{\lambda=0} = \Psi_n^0$ y $E_n|_{\lambda=0} = E_n^0$. En ese caso se pueden expandir como series de Taylor:

$$\Psi_n = \Psi_n|_{\lambda=0} + \frac{\partial \Psi_n}{\partial \lambda}|_{\lambda=0} \lambda + \frac{\partial^2 \Psi_n}{\partial \lambda^2}|_{\lambda=0} \frac{\lambda^2}{2!} + \dots \quad (1.26)$$

$$E_n = E_n|_{\lambda=0} + \frac{\partial E_n}{\partial \lambda}|_{\lambda=0} \lambda + \frac{\partial^2 E_n}{\partial \lambda^2}|_{\lambda=0} \frac{\lambda^2}{2!} + \dots \quad (1.27)$$

Acotando al segundo orden y definiendo la condición de normalización $\langle \Psi_n^0 | \Psi_n \rangle = 1$, queda

$$E_n \approx E_n^0 + \langle \Psi_n^0 | \hat{H}' | \Psi_n^0 \rangle + \sum_{m \neq n} \frac{|\langle \Psi_m^0 | \hat{H}' | \Psi_n^0 \rangle|^2}{E_n^0 - E_m^0} \quad (1.28)$$

Esta aproximación conduce al método más utilizado para incluir la correlación electrónica en un cálculo, llamado MP2.

El problema se reduce a encontrar los coeficientes de esta expansión. Si la perturbación es pequeña, entonces alcanzará con los primeros términos de dicha expansión.

Møller y Plesset propusieron la aplicación de esta teoría a sistemas de átomos y moléculas, utilizando la solución de Hartree-Fock como punto de partida y la

perturbación como la diferencia entre el hamiltoniano electrónico de Hartree-Fock (la suma de operadores de Fock) y el verdadero.

$$\hat{H}' \equiv \hat{H} - \hat{H}^0 = \sum_l \sum_{m>l} \frac{1}{r_{lm}} - \sum_{m=1}^N \sum_{j=1}^N [\hat{J}_j(r_m) - \hat{K}_j(r_m)] \quad (1.29)$$

Este esquema permite encontrar una corrección a la energía (y a la función de onda) a un costo computacional razonable, aunque mucho mayor que HF, ya que debe evaluarse la energía para funciones de onda asociadas a estados excitados.

Evaluemos entonces los términos de la ecuación (1.28), el primer término corresponde a la energía del sistema sin perturbar, $E^{(0)}$, el segundo corresponde a la corrección de orden 1, $E^{(1)}$ y el tercero a la de orden 2, $E^{(2)}$. Es fácil demostrar que $E^{(0)} + E^{(1)} = E_{HF}$, así la energía incluyendo la perturbación de orden 2 sería $E_{MP2} = E_{HF} + E^{(2)}$, donde $E^{(2)}$ se calcula según

$$E^{(2)} = \sum_{m \neq n} \frac{|\langle \Psi_m^0 | \hat{H}' | \Psi_n^0 \rangle|^2}{E_n^0 - E_m^0} = \sum_{b=a+1} \sum_{a=N+1} \sum_{i=j+1}^N \sum_{j=1}^{N-1} \frac{|\langle ab | r_{i2}^{-1} | ij \rangle - \langle ab | r_{i2}^{-1} | ji \rangle|^2}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (1.30)$$

donde son distintos de cero sólo los términos en los cuales Ψ_n^0 y Ψ_m^0 difieren en exactamente dos espín-orbitales.

El método Coupled-Cluster (CC)

Este método fue propuesto en 1958 por Coester y Kümmel para el tratamiento de núcleos.¹ En las décadas del 60 y 70 se desarrollaron metodologías basadas en estas ideas para cálculos de estructura electrónica.¹

La ecuación fundamental de esta teoría es:

$$\Psi = e^{\hat{T}} \Phi_0 \quad (1.31)$$

donde Ψ es la función de onda exacta (no relativista) del estado fundamental, Φ_0 , la función de onda de HF para dicho estado y el operador $e^{\hat{T}}$ se define como:

$$e^{\hat{T}} \equiv 1 + \hat{T} + \frac{\hat{T}^2}{2!} + \frac{\hat{T}^3}{3!} \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\hat{T}^k}{k!} \quad (1.32)$$

y el operador cluster \hat{T} (no confundir con el operador energía cinética) se define como:

$$\hat{T} \equiv \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_n \quad (1.33)$$

donde n es el número de electrones totales y los operadores $\hat{T}_1, \hat{T}_2, \dots$ se definen cómo:

$$\hat{T}_1 \Phi_0 \equiv \sum_{a=n+1}^{\infty} \sum_{i=1}^n t_i^a \Phi_i^a \quad (1.34)$$

$$\hat{T}_2 \Phi_0 \equiv \sum_{b=a+1}^{\infty} \sum_{a=n+1}^{\infty} \sum_{j=i+1}^n \sum_{i=1}^{n-1} t_{ij}^{ab} \Phi_{ij}^{ab} \quad (1.35)$$

Donde la función de onda Φ_i^a es el determinante de Slater excitado, en el cual el espín-orbital χ_i ocupado fue reemplazado por el orbital desocupado χ_a , y t_i^a es un coeficiente cuyo valor depende de i y a y se determina en función de que se satisfaga la ecuación (1.31). Entonces el operador \hat{T}_1 convierte el determinante de Slater del estado fundamental en una combinación de determinantes de todas las excitaciones simples posibles. Los operadores $\hat{T}_2, \hat{T}_3, \dots$ tienen definiciones análogas pero con excitaciones dobles, triples, etc.

La ecuación (1.31) es exacta (aunque su demostración se omite), sin embargo, no se puede resolver sin hacer ulteriores aproximaciones, debido al enorme costo

computacional de evaluar la acción de los operadores de orden alto (eso sin contar que son infinitos). La mayor contribución a \hat{T} la hace el operador \hat{T}_2 , entonces la primera aproximación que se puede hacer es $\hat{T} \approx \hat{T}_2$, lo que da origen al método CCD (coupled cluster doubles method), la aproximación $\hat{T} \approx \hat{T}_2 + \hat{T}_1$ da origen al método CCSD (coupled cluster singles and doubles) y $\hat{T} \approx \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3$ a CCSDT. Este último método resulta muy costoso computacionalmente por lo que se han desarrollado aproximaciones que toman solo las contribuciones de algunos determinantes triplemente excitados, este método, que se llama CCSD(T) es muy utilizado como método de referencia.

Teoría de los funcionales de la densidad (DFT)

Desde un punto de partida diferente, la teoría de los funcionales de la densidad permite obtener la estructura electrónica (y cualquier propiedad) para un sistema de electrones y núcleos. La idea original, postulada por Thomas y Fermi, data de la misma época del nacimiento del método HF, sin embargo debido a su inexactitud a la hora de tratar átomos y moléculas, permaneció relegada hasta la década del 60. En ese momento Hohenberg y Kohn propusieron dos teoremas que posibilitaron un tratamiento riguroso de la estructura electrónica como funcional de la densidad.²

El primer teorema establece que la función de onda (y por lo tanto la energía y cualquier otro observable) se hallan unívocamente determinados por (son función de) la densidad electrónica $\rho(x,y,z)$. Esta densidad que da cuenta de la probabilidad de encontrar a un electrón en un lugar dado del espacio se relaciona con la función de onda según:

$$\rho(\vec{r}_1) = \int \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_n) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_n) dr_2 dr_3 \dots dr_n = \rho(\vec{r}) \quad (1.36)$$

Así, la densidad electrónica de una función de onda de tipo determinante de Slater está dada por:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_{\text{ocup.}}} |\chi_i(\vec{r})|^2 \quad (1.37)$$

La energía puede considerarse, entonces, cómo un funcional de la densidad, $E_0 = E_0[\rho_0]$. Las diferentes contribuciones de la energía se pueden separar de la siguiente manera:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ne}[\rho] \quad (1.38)$$

Donde T refiere a la energía cinética, V_{ee} a la energía potencial de la interacción entre electrones y V_{ne} a la interacción entre núcleos y electrones.

Hohenberg y Kohn aportaron otro aspecto importante en la teoría de los funcionales de la densidad, un teorema variacional similar al descrito para el caso de Hartree-Fock. En éste se postula que para cualquier ρ' tal que $\int \rho'(r) dr = N$ y $\rho'(r) \geq 0$ en todo el espacio, entonces $E[\rho'] \geq E_0$. La igualdad se verifica si ρ' es la densidad del estado fundamental, lo que equivale a decir que ρ_0 minimiza el funcional de la energía $E[\rho]$ al igual que la función de onda del estado fundamental vuelve mínima la energía.

La teoría examinada hasta aquí vincula la energía y la densidad electrónica, sin embargo no prevé la manera de calcular una u otra. En el año 1965 Kohn y Sham introdujeron una aproximación para la forma funcional de la energía cinética a través de la cual se hizo posible evaluar la densidad y obtener la energía total.³ Este método, denominado de Kohn-Sham, es el que permitió utilizar a DFT como un instrumento de cálculo de estructura electrónica eficiente. La enorme importancia que adquirió la teoría del funcional de la densidad en química se vio reflejada en el otorgamiento del premio Nobel al profesor Kohn en 1998.⁴

La aproximación de Kohn y Sham considera un sistema de referencia ficticio compuesto por electrones que no interactúan entre sí, y cuya densidad ρ_s es igual a la del sistema real, ρ_0 . Por lo tanto, el potencial externo $v_s(\mathbf{r})$ debe ser tal

que reproduzca en el sistema de N electrones independientes una densidad igual a la que corresponde a los N electrones interactuantes sometidos al potencial real, $v(r)$. Análogamente a las secciones anteriores, se escribe el Hamiltoniano de este sistema y se expande la función de onda como un determinante de Slater, ya que ésta es la función de onda exacta del sistema de electrones no interactuantes, por lo tanto, la densidad electrónica se puede evaluar según:

$$\rho_s = \sum_i^N |\chi_i^{KS}|^2 \quad (1.39)$$

Por analogía con HF se llama a las funciones χ_i^{KS} orbitales de Kohn-Sham.

Si se denota ΔT a la diferencia entre la energía cinética verdadera y la del sistema de referencia, ΔV_{ee} a la parte no clásica de la interacción entre electrones, y se reúnen después ambas contribuciones en un nuevo funcional $E_{xc}[\rho]$ tal que:

$$\Delta T[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (1.40)$$

$$\Delta V_{ee}[\rho] = V_{ee} - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (1.41)$$

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (1.42)$$

La forma funcional de la energía puede escribirse como:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ne}[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (1.43)$$

De esta forma, las contribuciones a la energía del estado fundamental son conocidas, salvo por la contribución de $E_{xc}[\rho]$, que es relativamente pequeña. Este término se conoce como energía de intercambio y correlación (aunque

incluye otros términos). En la teoría de DFT, si se conociese la expresión exacta de este término, el problema de resolver la estructura electrónica de una molécula estaría resuelto. Sin embargo, la dependencia de éste con la densidad es desconocida y la calidad del cálculo dependerá de cómo resulte la aproximación tendiente a obtener este término.

En las últimas décadas se han postulado distintas expresiones aproximadas para estimar $E_{xc}[\rho]$. Una de las más importantes es la conocida como LDA⁵ (Local Density Approximation). Esta aproximación se basa en suponer que la energía de intercambio y correlación de todo el sistema se puede aproximar como la integral $E_{xc}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr$ donde $\varepsilon_{xc}(\rho)$ depende del valor local de la densidad. Para un gas de electrones de densidad uniforme el valor $\varepsilon_{xc}(\rho)$ es conocido. La aproximación principal en LDA es suponer que la energía local de intercambio y correlación es igual a la de un gas uniforme de electrones de la misma densidad. Si bien es una aproximación que en principio parece muy cruda, da resultados razonables para superficies de energía potencial.

Una mejora apreciable de los resultados se obtiene si se considera que la contribución local a la energía de intercambio y correlación depende, además del valor de la densidad, de su gradiente. Los funcionales que incorporaron esta relación se denominan funcionales corregidos por gradiente, GGA (del inglés Generalized Gradient Approximation). Las contribuciones al intercambio y la correlación se pueden modelar separadamente, tal que $E_{xc} = E_c + E_x$. Así se pueden combinar diferentes funcionales de intercambio con otros de correlación. Algunos funcionales de intercambio utilizados son el propuesto por Becke⁶ (B), el propuesto por Perdew, Burke y Ernzerhof⁷ (PBE), junto con los funcionales de intercambio de Lee, Yang, y Parr⁸ (LYP), y de Perdew⁹ (P86).

El tratamiento de Hartree-Fock involucra el intercambio exacto, lo que motivó su incorporación al método de DFT para originar los llamados funcionales híbridos. En estos se combinan el intercambio de Hartree-Fock con el intercambio y la correlación de diversos funcionales GGA. Uno de los que ha

dado mejores resultados es el denominado B3LYP,¹⁰ donde el 3 denota que el funcional tiene tres parámetros y se define como sigue:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_o - a_x)E_{xc}^{LSDA} + a_o E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (1.44)$$

Donde E_x^{exact} refiere al intercambio de HF, $a_o = 0.2$, $a_x = 0.72$ y $a_c = 0.81$ fueron elegidos para optimizar los resultados de las energías de atomización de un conjunto de moléculas. E_{xc}^{LSDA} es el funcional de intercambio y correlación para LSDA (Local Spin Density Approximation), versión LDA para sistemas de capa abierta, E_x^{B88} es el funcional de intercambio para el funcional GGA de Becke 1988 y E_c^{VWN} y E_c^{LYP} son los funcionales de correlación propuestos por Vosko, Wilk y Nusair y Lee, Yang y Parr respectivamente. Este método relativamente poco costoso computacionalmente (sólo algo más que GGA) mejora notablemente la calidad de ciertas predicciones.

Esquema de cálculo DFT

En esta Tesis se utiliza DFT para el cálculo de estructura electrónica en el esquema híbrido cuántico clásico. Por ello se describirán brevemente los detalles técnicos referidos a los cálculos DFT particulares de esta Tesis.

DFT con bases Gaussianas

La utilización de bases Gaussianas para expandir la función de onda (que no se limita a los métodos DFT) se basa en que las integrales involucradas en el cálculo tienen solución analítica, lo que simplifica considerablemente el mismo.

Las funciones utilizadas tienen la siguiente forma:

$$g_u = N(x - x_A)^i (y - y_A)^j (z - z_A)^k e^{-\alpha r_A^2} \quad (1.45)$$

Donde N es un factor de normalización, i , j y k son potencias enteras mayores que cero y x_A , y_A , y z_A son las coordenadas del núcleo en el cual se centra la

función. El parámetro α es el exponente orbital, que se elige de modo de optimizar la forma de la función para lograr representar la función de onda con el menor número de funciones base. Si i, j y k son todos iguales a cero es una función tipo s , si alguna es 1 es tipo p , y si la suma de las tres da 2, es de tipo d . Esta nomenclatura se da por analogía con los orbitales hidrogenoides. La práctica habitual consiste en utilizar, como funciones base, grupos de Gaussianas centradas en un mismo átomo con iguales i, j y k pero diferentes α , a estos grupos se los llama contracciones.

$$f_u = \sum_j \gamma_{ju} g_u \quad (1.46)$$

Donde un orbital se expande según:

$$\Phi_i = \sum_u C_{ui} f_u \quad (1.47)$$

La densidad se escribe.

$$\rho(r) = 2 \sum_{\lambda=1}^{N/2} \sum_{ij} C_{i\lambda} C_{j\lambda} \Phi_i(r) \Phi_j(r) = \sum_{ij} P_{ij} \Phi_i(r) \Phi_j(r) \quad (1.48)$$

Donde P se denomina matriz densidad, cuyos elementos están dados por:

$$P_{ij} = 2 \sum_{\lambda=1}^{N/2} C_{i\lambda} C_{j\lambda} \quad (1.49)$$

Bases auxiliares

Una técnica muy útil para reducir el costo computacional de un cálculo DFT consiste en emplear una densidad auxiliar, descrita como una combinación lineal de funciones Gaussianas.

$$\rho \approx \tilde{\rho} = \sum_k a_k g_k(r) \quad (1.50)$$

Donde las g_k son un conjunto de bases Gaussianas auxiliares. Esta densidad auxiliar se utiliza en el cálculo de la interacción coulombiana interelectrónica.

$$\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \approx \iint \frac{\rho(r_1)\tilde{\rho}(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 - \frac{1}{2} \iint \frac{\tilde{\rho}(r_1)\tilde{\rho}(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (1.51)$$

La ganancia computacional está en que mientras que la densidad se escribe como un producto de sumatorias de Gaussianas ($|\Psi|^2$, donde $\Psi = \sum_M a_M \Phi_M(r)$) la densidad auxiliar es una simple combinación lineal, así la cantidad de términos que tiene la integral Coulómbica pasa de M^4 a M^2N , donde M es el número de funciones base y N el número de funciones auxiliares, reduciendo significativamente el costo computacional.

Métodos clásicos

Describir con detalle electrónico un sistema químico es, muchas veces, imposible y/o innecesario. Existen un número muy grande de fenómenos que pueden simularse con modelos más crudos, en particular en procesos en los cuales la estructura electrónica no cambia considerablemente, por ejemplo en procesos en los cuales no se forman ni rompen enlaces covalentes. En estos modelos las moléculas (o átomos) pueden ser representadas por masas puntuales, generalmente provistas de carga, que interactúan a través de campo de fuerza clásico. Los componentes más utilizados para construir el campo de fuerza son:

Potenciales Coulómbicos (de interacciones entre cargas, dipolos y, eventualmente, multipolos), para describir la interacción entre sitios cargados y de Lennard-Jones para describir las interacciones dispersivas y repulsivas de corto alcance, y potenciales armónicos para describir los términos intramoleculares (distancia y ángulos de enlace). En esta tesis se emplean

fundamentalmente modelos clásicos para describir el solvente en soluciones acuosas.

Modelos de agua

La gran mayoría de las reacciones químicas de interés ocurren en solución acuosa, por eso, no es de extrañar el esfuerzo que químicos y físicos han hecho para desarrollar modelos que permitan simular esta vital sustancia.

Dentro de los ingredientes utilizados para modelar al agua se encuentran, cargas puntuales fijas, cargas fluctuantes, dipolos puntuales, potenciales tipo Lennard-Jones, potenciales armónicos de enlace entre otros. La utilización de dichos ingredientes, así como la parametrización de los mismos, dependen en buena medida de qué propiedad interesa reproducir y con qué nivel de precisión en relación al costo computacional asociado.

Una síntesis de diferentes modelos y propiedades predichas por los mismos para el agua líquida se pueden ver en la Tabla (1.1).

Tabla (1.1): Algunas propiedades elegidas del agua según varios modelos contrastados con valores experimentales.

Modelo	Momento dipolar	Constante dieléctrica	Autodifusión $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$	Energía configuracional promedio, kJ mol^{-1}	Máximo en la densidad, $^{\circ}\text{C}$	Coefficiente de expansión, $10^{-4} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$
SSD	2.35 ¹¹	72 ¹¹	2.13 ¹¹	-40.2 ¹¹	-13 ¹¹	-
SPC	2.27 ¹²	65 ¹³	3.85 ¹⁴	-41.0 ¹³	-	7.3 ²¹
SPC/E	2.35 ¹⁵	71 ¹⁵	2.49 ¹⁴	-41.5 ¹⁵	-38 ¹⁶	-
PPC	2.52 ¹⁵	77 ¹⁵	2.6 ¹⁵	-43.2 ¹⁵	+4 ¹⁷	-
TIP3P	2.35 ¹⁸	82 ¹⁵	5.19 ¹⁴	-41.1 ¹⁸	-13 ¹⁸	9.2 ¹⁸
TIP4P	2.18 ¹⁸	53 ¹⁵	3.29 ¹⁴	-41.8 ¹⁸	-25 ¹⁸	4.4 ¹⁸
TIP4P-FQ	2.64 ¹⁹	79 ¹⁹	1.93 ¹⁹	-41.4 ²⁰	+7 ¹⁹	-
SWFLEX-AI	2.69 ²⁰	116 ²⁰	3.66 ²⁰	-41.7 ²⁰	-	-
COS/G3 **	2.57 ²¹	88 ²¹	2.6 ²¹	-41.1 ²¹	-	7.0 ²¹
TIP5P	2.29 ¹⁸	81.5 ¹⁸	2.62 ¹⁴	-41.3 ¹⁸	+4 ¹⁸	6.3 ¹⁸
POL5/TZ	2.712 ²²	98 ²²	1.81 ²²	-41.5 ²²	+25 ²²	-
Six-site	1.89 ²³	33 ²³	-	-	+14 ²³	2.4 ²³
Expt.	2.65, 3.0	78.4	2.30	-41.5 ¹⁸	+3.984	2.53

Estos modelos fueron desarrollados para reproducir propiedades del agua pura en estado líquido, lo que no garantiza que funcionen correctamente representando la interacción del agua con solutos, por ende se debe tener cuidado a la hora de utilizarlos para tal fin.

A pesar de la variedad aparente, los modelos de agua son muy similares entre sí en su esencia, por lo que describiremos en detalle solo el TIP4P y el TIP4P-FQ ya que fueron estos los utilizados en esta Tesis. La elección de los mencionados modelos de agua se debe a su utilización ampliamente difundida y a que reproducen correctamente geometrías y energías de enlace de dímeros y trímeros de agua con solutos.

Modelo TIP4P

En este modelo se representa a la molécula de agua como un cuerpo rígido (sin grados de libertad internos) con cuatro centros, uno centrado en cada átomo y uno extra en el eje C_{2v} situado en la bisectriz del ángulo H-O-H (ver figura(1.1)) Las moléculas de agua TIP4P interactúan entre sí mediante interacciones Coulómbicas entre cargas situadas en los hidrógenos y el sitio M y mediante un potencial de tipo Lennard-Jones centrado en el átomo de oxígeno.

$$V_{TIP4P} = V_{coul.} + V_{LJ} \quad (1.52)$$

$$V_{coul.} = \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_{j \neq i}^N \sum_{\alpha}^3 \sum_{\beta}^3 \frac{q_{i\alpha} q_{j\beta}}{|\vec{R}_{i\alpha} - \vec{R}_{j\beta}|} \quad (1.53)$$

$$V_{LJ} = \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_{j \neq i}^N 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{R_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{R_{ij}} \right)^6 \right] \quad (1.54)$$

Donde i y j denotan moléculas de agua y α y β los sitios donde se sitúan las cargas (los hidrógenos y el sitio M), q y \vec{R} denotan la carga y el vector posición del sitio respectivamente, R_{ij} es la distancia entre oxígenos y ϵ y σ son los parámetros de Lennard-Jones. Este modelo tiene un momento dipolar de 2,18 D que es similar al del agua en fase líquida (2,5 D) (en fase gaseosa el momento dipolar del agua es de 1,85 D) y la energía de unión del dímero es también similar, aunque algo sobreestimada (6,3 kcal/mol vs. 5,4 kcal/mol).

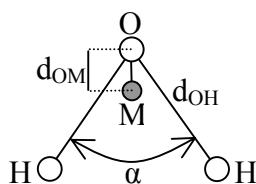


Figura (1.1): Esquema de distribución de sitios para los modelos de agua TIP4P y TIP4P-FQ

Modelo TIP4P-FQ

El agua tiene una polarizabilidad relativamente baja ($1,44 \text{ \AA}^3$). Sin embargo puede tener importancia en situaciones en las que las moléculas de agua estén en un campo eléctrico local muy diferente del que siente en agua bulk, por ejemplo en la interacción con iones.

Para incluir los efectos de la polarización en un modelo de agua, se debe tener en cuenta que el momento dipolar de cada molécula depende del campo eléctrico y este, a su vez, depende de los momentos dipolares. Hasta aquí sería un problema autoconsistente que puede aumentar el costo computacional considerablemente.

En el modelo TIP4P-FQ se obvia esta dificultad haciendo una dinámica ficticia de las cargas de la siguiente manera:

Se define la energía de polarización como:

$$V_{pol,i} = \sum_{\alpha=1}^3 \chi_{\alpha} q_{i\alpha} + \frac{1}{2} \sum_{\alpha}^3 \sum_{\beta}^3 q_{i\alpha} q_{i\beta} J_{\alpha\beta} \quad (1.55)$$

Donde α representa los sitios con carga y χ_{α} y $J_{\alpha\beta}$ son parámetros que dependen del tipo de sitio. Además se utiliza la condición de neutralidad para todas las moléculas de agua $\sum_{\alpha=1}^3 q_{\alpha} = 0$. Entonces el potencial total para la interacción de moléculas TIP4P-FQ queda expresado como:

$$V_{TIP4P-FQ}(R, q) = V_{LJ}(R) + V_{Coul.}(R, q) + V_{pol}(q) \quad (1.56)$$

Donde se explicitó la dependencia con las coordenadas espaciales (R) y las cargas (q). Ahora se puede calcular la fuerza que actúa sobre las cargas como

$$f_{q_i} = \frac{\partial V_{TIP4P-FQ}}{\partial q_i},$$

y si defino una masa ficticia para el movimiento de las mismas,²

puedo realizar una dinámica de las cargas junto con la dinámica de los núcleos. La idea original de esta técnica se basa en el método de Car y Parrinello²⁴ que consiste en hacer una dinámica similar pero de los parámetros variacionales asociados con la densidad electrónica en el contexto de la metodología DFT.

Esta aproximación parece contradecir el principio de Born-Openheimer, según

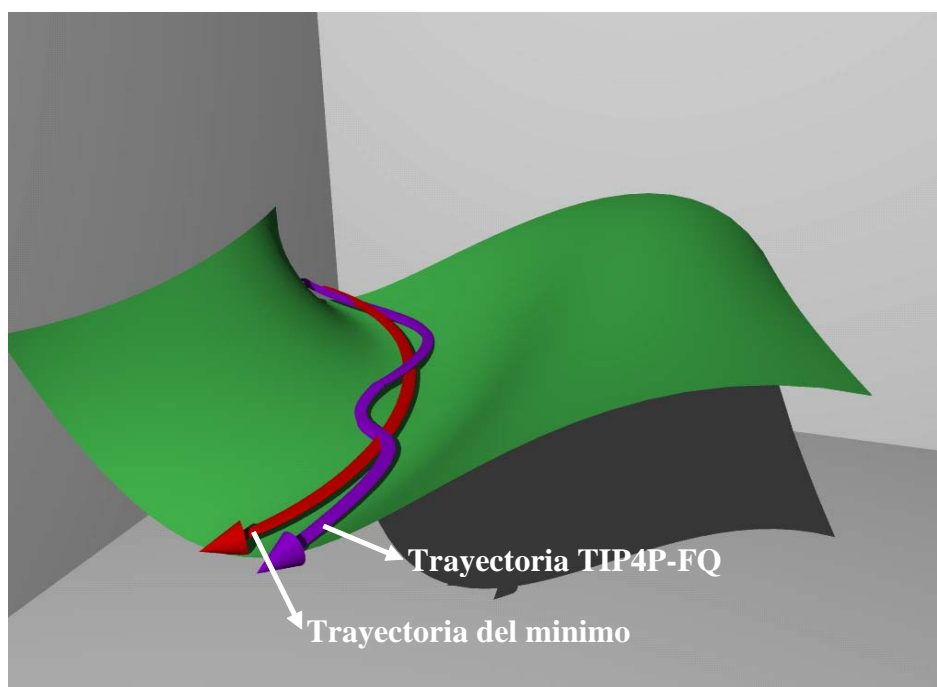


Figura (1.2): Esquema representativo de una superficie de energía potencial electrónica recorrida según el esquema de cargas fluctuantes y el de mínima energía.

el cual los electrones (en este caso representados por las cargas) se acomodan instantáneamente al movimiento de los núcleos, lo que implica que las

² El movimiento de estas cargas no es en el espacio cartesiano, sino en el espacio configuracional asociado.

mencionadas cargas están siempre en el mínimo de energía potencial. Sin embargo con una elección adecuada de parámetros y manteniendo la energía cinética de las cargas (temperatura) suficientemente baja, se logra que la trayectoria sea muy cercana a la del mínimo de energía potencial (ver figura (1.2)).

Un enfoque mixto: Métodos híbridos, QM/MM

La base de esta metodología consiste en combinar cálculos de estructura electrónica con la mecánica molecular clásica a través de un Hamiltoniano híbrido (H_{qm-mm}). Esta combinación de métodos permite el estudio de sistemas reactivos (que no se pueden tratar con Hamiltonianos clásicos) con un elevado número de átomos (imposible de tratar con metodologías puramente cuánticas). Este método propone que es posible escribir la energía como suma de contribuciones

$$E[\{\mathbf{R}_i\}, \{\tau_\alpha\}] = E_{QM} + E_{QM-MM} + E_{MM} \quad (1.57)$$

Donde E_{QM} denota la energía del subsistema cuántico, E_{MM} la del subsistema clásico y E_{QM-MM} es la energía introducida por la interacción de ambos subsistemas. \mathbf{R}_i y τ_α son las coordenadas de los núcleos clásicos y cuánticos respectivamente.

La energía correspondiente al subsistema cuántico puede calcularse con cualquier método de estructura electrónica. En particular, en este trabajo de tesis se utilizó DFT por su excelente relación costo-calidad.

De la misma manera cualquier campo de fuerzas clásico puede aplicarse al subsistema correspondiente.

Para un sistema con N_c átomos en el subsistema MM con coordenadas y cargas parciales $\{R_l, q_l, l = 1, \dots, N_c\}$ y N_q átomos en el subsistema QM con coordenadas y cargas nucleares $\{\tau_a, z_a, a = 1, \dots, N_q\}$, la energía de interacción QM-MM puede calcularse de la siguiente forma:

$$E_{QM-MM} = \sum_{l=1}^{N_c} q_l \int \frac{\rho(r)}{|r - R_l|} dr + \sum_{l=1}^{N_c} \sum_{\alpha=1}^{N_q} \left[v_{LJ}(|R_l - \tau_\alpha|) + \frac{q_l z_\alpha}{|R_l - \tau_\alpha|} \right] \quad (1.58)$$

Donde el primer término representa la interacción de una carga puntual de sistema clásico con la densidad electrónica del sistema cuántico y el segundo término representa la interacción entre los núcleos clásicos con los cuánticos mediante un potencial de Lennard-Jones e interacción Coulómbica entre cargas.

Detalle técnico importante: Condiciones periódicas de borde

En las simulaciones en fase condensada, con el fin de representar un sistema infinito se utilizan las llamadas condiciones periódicas de borde, esto es, simplemente, la replicación en todas direcciones de una caja (ver figura (1.3)), el objetivo de este esquema es lograr que cualquier partícula dentro de esta caja tenga el mismo entorno que el que tendría en el seno de un sistema macroscópico.

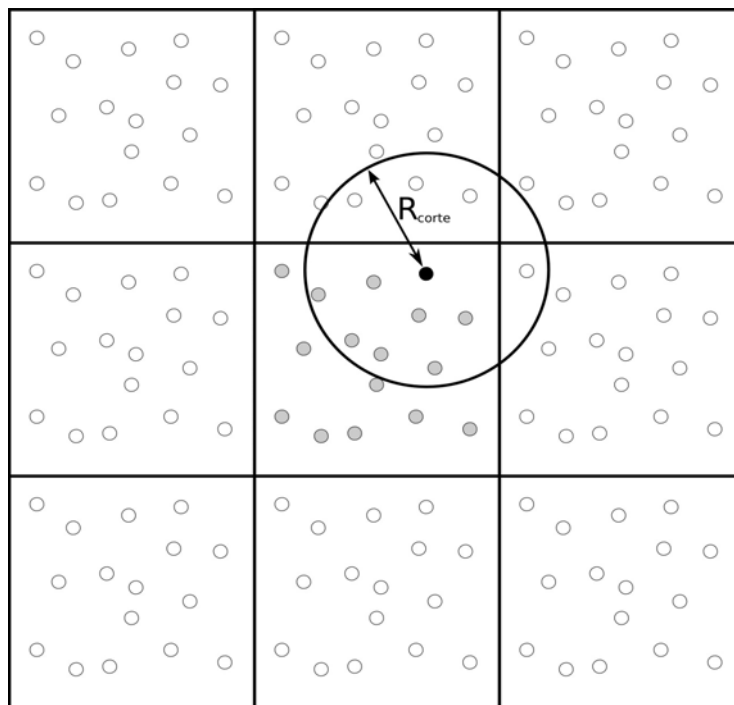


Figura (1.3): Representación esquemática de un sistema con condiciones periódicas de borde y radio de corte, donde la celda central se repite en todas las direcciones y una partícula dada interactúa sólo con aquellas dentro del radio de corte.

El problema es ahora cómo calcular las interacciones, ya que, si el sistema es infinito, las interacciones también lo son. Para lidiar con esta suma infinita de términos se utilizan dos estrategias diferentes. La primera llamada de radio de corte (cut off, en inglés) consiste en computar sólo las interacciones entre dos partículas que estén a una distancia menor que el radio de corte. Esta acotación del número de interacciones a calcular se aplica siempre a interacciones del tipo LJ, que decaen mucho más rápido ($1/r^6$) de lo que crece el número de interacciones (r^2). Para interacciones Coulómbicas el problema es más complejo ya que este tipo de interacciones decrece como la inversa de la distancia, sin embargo el número de interacciones crece como la superficie de una esfera o sea con la distancia al cuadrado. Por eso, es posible que las interacciones de una carga en particular con cargas lejanas sea más importante (por su mayor número) que con las cargas más cercanas. Sin embargo, si lo que queremos simular es un líquido neutro (aunque sea un líquido tan ordenado como el agua), a una distancia suficientemente grande las posiciones de las cargas no están ordenadas y su contribución se cancela. Por ejemplo en el caso del agua, la función de distribución radial O-O tiene estructura definida hasta una distancia de alrededor de 8 Å, luego de la cual las moléculas de agua están orientadas al azar. En este caso es lícito decir que las interacciones Coulómbicas a distancias mayores que 8 Å no presentan un aporte importante a la energía ya que en mayor parte se cancelan.²⁶

La otra técnica para evaluar estas interacciones consiste en resolver la suma infinita, aprovechando su periodicidad (recuérdese que el sistema es periódico ya que se generó mediante la repetición de una caja). Este método recibe el nombre de sumas de Ewald, quien lo desarrolló ya en 1921 para el estudio teórico de cristales iónicos y da el resultado exacto para este sistema periódico.

La discusión sobre cuál metodología es la más apropiada para simular líquidos no está resuelta. Por un lado las sumas de Ewald dan el resultado exacto, pero para el sistema periódico, y lo que se quiere simular no tiene esta característica. Por eso hay quienes insisten en que este tratamiento es inadecuado ya que resalta la periodicidad del sistema modelo. Por otro lado utilizando radios de

corte la energía no se conserva, ya que en el radio de corte existe una discontinuidad en la función energía potencial.

Una parte fundamental de esta Tesis consistió en implementar en el código híbrido desarrollado en el grupo, la capacidad de simular sistemas “Bulk” utilizando condiciones periódicas de contorno y un esquema original de radios de corte.

Simulación Bulk y radios de corte

Se utilizaron diferentes metodologías de radio de corte según el tipo de interacción. Para las interacciones de LJ, se utilizó un radio de corte simple de 12 Å aproximadamente.

Para las interacciones Coulómbicas entre moléculas de agua se utilizó un esquema con dos radios de corte y una función de suavizado para lograr que la energía se conserve, según:

$$\begin{aligned} V(r_{ij}) &= q_i q_j (1/r_{ij} + D) & r_{ij} < r_0 \\ V(r_{ij}) &= q_i q_j (-Ar_{ij}^2 - Br_{ij} + C) & r_0 < r_{ij} < r_1 \quad (1.59) \\ V(r_{ij}) &= 0 & r_{ij} > r_1 \end{aligned}$$

Donde q_i denota la carga en el átomo i , r_{ij} la distancia entre el átomo i y el j , los parámetros r_0 y r_1 son los dos radios de corte (típicamente 10 y 12 Å) y los parámetros A , B , C , y D se calculan de modo tal de hacer la interacción continua y derivable en r_0 y r_1 .

Este esquema tiene la ventaja de que la interacción cae a cero de una manera continua, de modo que la energía se conserva, sin embargo hay que utilizarlo con mucho cuidado, porque la función que describe la interacción entre los radios de corte, no es Coulombiana y puede producir estructuras incorrectas en estas zonas.

Otra característica del esquema utilizado es que para decidir si los átomos de una molécula de agua interactúan con los de otra se toma sólo la distancia O-O, y se decide por toda la molécula. Esto hace que la decisión de contar o no una

interacción se haga de a porciones neutras del sistema, lo que reduce la estructura inadecuada cerca de los radios de corte.

Incluir radios de corte para la interacción entre la densidad electrónica y las cargas de subsistema clásico no es una tarea fácil. Una primera aproximación puede ser considerar al subsistema cuántico con un solo radio de corte para todo el subsistema centrado en el centro de masa (o bien el centro geométrico). Esta aproximación es válida cuando este sistema es pequeño (con un tamaño mucho menor que el radio de corte), sin embargo cuando tiene un tamaño comparable con dicho radio esta descripción da resultados poco realistas. Esto pone una dificultad importante a la hora de simular reacciones químicas en donde, por ejemplo, un enlace se rompe, separando el sistema. Para evitar este efecto es que se diseñó e implementó en este trabajo de tesis un esquema de radios de corte para porciones de la densidad electrónica que se describe a continuación.

Esquema de radio de corte QM-MM

La densidad electrónica del subsistema cuántico está dada por:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_{ocup.}} |\Psi_i|^2 \quad (1.60)$$

Donde cada orbital de Kohn y Sham, ψ_i se define como

$$\Psi_i = \sum_k c_i^k f_k(\vec{r}) \quad (1.61)$$

Con $f_k(r)$ las contracciones de Gaussianas que forman la base

$$f_k(\vec{r}) = \sum_{j=1}^n a_k^j g_j(\vec{r}) \quad (1.62)$$

Donde cada $g_j(r)$ es una función Gaussiana. Entonces la densidad electrónica se escribe como:

$$\rho = \sum_{i=1}^{N_{ocup}} \left| \sum_{k,j} c_i^k a_k^j g_j(\vec{r}) \right|^2 \quad (1.63)$$

Pero el producto de dos Gaussianas de exponentes α y β , centradas en los puntos A y B, es, a su vez, una Gaussiana de exponente p centrada en el punto R_p de acuerdo con:

$$g(\alpha, \vec{r} - \vec{R}_A) \cdot g(\beta, \vec{r} - \vec{R}_B) = K_{AB} g(p, \vec{r} - \vec{R}_p) \quad (1.64)$$

Donde la constante K_{AB} es:

$$K_{AB} = \left(\frac{2\alpha\beta}{(\alpha + \beta)\pi} \right)^{3/4} \exp \left[-\frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta) |\vec{R}_A - \vec{R}_B|^2} \right] \quad (1.65)$$

El exponente de nueva Gaussiana está dado por

$$p = \alpha + \beta \quad (1.66)$$

Y el centro de la misma está dado por:

$$\vec{R}_p = \frac{\alpha \vec{R}_A + \beta \vec{R}_B}{\alpha + \beta} \quad (1.67)$$

Podemos escribir la interacción entre la densidad electrónica y una carga puntual en \vec{R}_i como:

$$\sum_{l=1}^{N_{\text{carg}}} q_l \int \frac{\rho(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{R}_l|} dr = \sum_j \sum_{l=1}^{N_{\text{carg}}} q_l \int \frac{K_j g_j(p_j, \vec{r} - \vec{R}_{pj})}{|\vec{r} - \vec{R}_l|} dr \quad (1.68)$$

El esquema finaliza tomando para interactuar con cada una de de estas nuevas Gaussianas sólo las aguas que están a una distancia menor que el radio de corte con respecto a su centro ($|\vec{R}_i - \vec{R}_p| < R_{\text{corte}}$). A su vez, para lidiar con la interacción de las cargas con los núcleos de la porción cuántica utiliza el mismo radio de corte. Se mostrará en el capítulo 4 cómo la implementación de este esquema permite obtener perfiles de energía libre de reacciones químicas en solución de forma adecuada.

Métodos de muestreo de la superficie de energía potencial

Hasta ahora hemos visto como calcular la energía potencial de un sistema sabiendo la posición de las partículas involucradas. El empleo esta capacidad para obtener información relevante requiere de técnicas posteriores basadas en la termodinámica estadística.

Los sistemas sencillos (hasta decenas de átomos) poseen un limitado número de mínimos de energía potencial. Una práctica habitual en estos sistemas consiste en la búsqueda de dichos mínimos así como de las barreras entre ellos y su posterior caracterización.

Sin embargo la mayor parte de las reacciones químicas de interés ocurren en fase condensada, en donde la cantidad de moléculas intervinientes generan una superficie de energía potencial demasiado compleja para ser tratada de esta manera. La gran cantidad de mínimos de energía similar, hacen que a temperatura ambiente la dispersión de configuraciones sea extremadamente alta, por esto cualquier propiedad de estos sistemas depende de un gran número de estructuras. A este conjunto de estructuras se le da el nombre de ensamble, y dependiendo de las variables que se mantengan constantes se habla de ensamble canónico (número de partículas, volumen y temperatura constantes), microcanónico (número de partículas, volumen y energía

constantes), entre otros. Por ello se desarrollaron metodologías basadas en la termodinámica estadística que permiten obtener información de estos sistemas complejos. Las técnicas de muestreo más utilizadas son “Dinámica Molecular” (MD) y “Monte Carlo” (MC), ambas tienen como objetivo principal obtener un conjunto de configuraciones (ensamble) que sea representativo del sistema en estudio, ya que, si ello se logra, cualquier propiedad del sistema puede obtenerse.

El promedio temporal de cualquier propiedad esta dado por:

$$\langle A \rangle_t = \lim_{t \rightarrow \infty} \int A(\vec{R}(t), \vec{P}(t)) dt \quad (1.69)$$

Donde \vec{R} y \vec{P} denotan las coordenadas espaciales y de los momentos respectivamente. Una hipótesis fundamental es la llamada hipótesis ergódica, que postula que el promedio temporal puede remplazarse por el promedio sobre las configuraciones según:

$$\langle A \rangle_f = \int d\vec{R} d\vec{P} A(\vec{R}, \vec{P}) \rho(\vec{R}, \vec{P}) \quad (1.70)$$

Con $\rho(\vec{R}, \vec{P})$ la probabilidad de una configuración \vec{R} dada.

Para el ensamble canónico se tiene que

$$\rho(\vec{R}, \vec{P}) = \frac{e^{(-E(\vec{R}, \vec{P})/kT)}}{Q} \quad (1.71)$$

Donde Q es la llamada función de partición definida como

$$Q = cte \int d\vec{R} d\vec{P} \exp\{-E(\vec{R}, \vec{P})/kT\} \quad (1.72)$$

En general se puede separar las contribuciones a la energía total en cinética (K) y potencial (V)

$$E(\vec{R}, \vec{P}) = K(\vec{P}) + V(\vec{R}) \quad (1.73)$$

El término de energía cinética no depende del sistema (si el de energía potencial), se puede escribir entonces la función de partición y la probabilidad de encontrar al sistema en una configuración dada como

$$Q = \left(\frac{2\pi kT}{h^2}\right)^{3N/2} \int d\vec{R} \exp(-V(\vec{R})/kT) \quad (1.74)$$

$$\rho(\vec{R}) = \exp(-V(\vec{R})/kT)/Q \quad (1.75)$$

Los principales métodos utilizados para obtener propiedades macroscópicas a partir de estas ecuaciones son brevemente comentados a continuación.

Monte Carlo

El objetivo final de este método es lograr un conjunto de configuraciones (ensamble) que sea representativo del sistema a estudiar. Es decir que el promedio de cualquier propiedad realizado en este ensamble sea igual al verdadero. La forma con la que se genera este ensamble se basa en un camino al azar por el espacio de las configuraciones, donde un movimiento es aceptado o rechazado según el cambio de energía y un número generado al azar, si la energía en el paso siguiente es menor que en el precedente, entonces el movimiento es aceptado, si es mayor se calcula el factor de Boltzmann ($e^{(-\Delta V(\vec{R})/K_B T)}$), si este factor es mayor que el número al azar, entonces la movida se rechaza y se vuelve a la posición anterior para generar una nueva configuración, si resulta menor, entonces la movida es aceptada y se utiliza como partida para generar una nueva configuración.

De esta manera se reproduce la distribución de un ensamble dado por la ecuación (1.75). La gran ventaja de este método es que no es necesario calcular las fuerzas que sienten las partículas del sistema, sólo la energía total.

Dinámica Molecular

El método de Dinámica Molecular es más sencillo conceptualmente y, como es el utilizado en esta Tesis será explicado con mayor detalle. Consiste en integrar las ecuaciones del movimiento de Newton para el sistema en estudio con el fin de poder evaluar cualquier propiedad según la ecuación (1.69). La desventaja que tiene con respecto a MC es que necesita calcular las fuerzas sobre cada partícula además de la energía.

La ecuación del movimiento de Newton tiene la forma

$$m_i \frac{\partial^2 \vec{R}_i}{\partial t^2} = \vec{f}_i = -\nabla_i V \quad (1.76)$$

Donde m_i y \vec{R}_i representan la masa y el vector posición de la partícula i -ésima, \vec{f}_i , la fuerza aplicada a dicha partícula, y $\nabla_i V$ es el gradiente del potencial.

Realizar un experimento de dinámica molecular significa integrar numéricamente la ecuación del movimiento de Newton para cada partícula, lo que requiere una discretización del tiempo. El algoritmo utilizado con mayor frecuencia (y en esta tesis) es el desarrollado por Verlet,²⁵ el cual se describe a continuación.

Para realizar esta integración es conveniente escribir la posición (ya sea de una partícula o de todo el sistema) como una serie de Taylor:

$$\vec{r}(t + dt) = \vec{r}(t) + dt\vec{v}(t) + \frac{1}{2}(dt)^2\vec{a}(t) + \frac{1}{6}(dt)^3\vec{b}(t) + \dots \quad (1.77)$$

Donde \vec{v} es la derivada primera de la posición respecto al tiempo (o sea, la velocidad), \vec{a} es la derivada segunda (la aceleración), etc. En el algoritmo de Verlet se obtiene la posición en el tiempo $(t + dt)$ a partir de la posición en el

tiempo $(t - dt)$ y la aceleración en el tiempo t . Para hacerlo, primero escribamos la posición a los tiempos $(t + dt)$ y $(t - dt)$:

$$\vec{r}(t + dt) = \vec{r}(t) + dt\vec{v}(t) + \frac{1}{2}(dt)^2\vec{a}(t) + \dots \quad (1.78)$$

$$\vec{r}(t - dt) = \vec{r}(t) - dt\vec{v}(t) + \frac{1}{2}(dt)^2\vec{a}(t) - \dots \quad (1.79)$$

Sumando estas dos ecuaciones y conservando sólo los primeros términos obtengo:

$$\vec{r}(t + dt) = 2\vec{r}(t) - \vec{r}(t - dt) + (dt)^2\vec{a}(t) \quad (1.80)$$

Este algoritmo para calcular las posiciones en el tiempo $(t + dt)$ conociendo las mismas en el tiempo $(t - dt)$ y la aceleración en t no es único pero si es el más utilizado. Sus mayores ventajas son que conserva bien la energía y que es reversible.

De este algoritmo surge un parámetro clave en todas las dinámicas moleculares y es el valor del dt (que no es un diferencial) llamado paso-tiempo (del inglés "time step"). Este valor es crítico a la hora de realizar una simulación, por un lado cuanto más grande sea su valor, mayor será el recorrido por el espacio de las configuraciones con el mismo costo computacional (se recorre más camino porque los pasos son más grandes). Por otro lado debe ser lo suficientemente chico como para garantizar que la aceleración (o sea la fuerza) que opera sobre una partícula sea constante en ese intervalo de tiempo. Así se da como tantas otras veces una relación de compromiso entre costo y calidad. El valor de este paso-tiempo depende del sistema, en particular de cuan empinada es la superficie de energía potencial y cuan livianas son las partículas intervinientes, por ejemplo cuando se tienen hidrógenos unidos covalentemente este intervalo no puede superar los 0,1 fs que es 10 veces mas chico que el tiempo característico de vibración, cuando los átomos del sistema son mas pesados se puede usar 0,2 fs. Esto, que parece un cambio menor no lo es a la hora de

realizar simulaciones ya que se duplica la capacidad de cómputo (se puede simular el doble de tiempo con el mismo costo computacional).

Termostatos

Tradicionalmente las simulaciones de dinámica molecular se realizan en el ensamble microcanónico, a NVE constante (número de partículas, volumen y energía constante). Sin embargo puede ser deseable hacer dinámicas en el ensamble canónico, a NVT constante. Para lo cual es necesario contar con mecanismos de control de la temperatura. Por otro lado, el uso de radios de corte genera discontinuidades en la función de energía potencial, lo que lleva a una mala conservación de la energía que tiene que ser compensada mediante un termostato.

La temperatura de un sistema esta relacionada con la energía cinética media según:

$$\frac{3}{2} Nk_B T = \langle K \rangle_{NVT} = \frac{1}{2} \sum m_i v_i^2 \quad (1.81)$$

Una manera obvia de controlar la temperatura es reescalando las velocidades mediante un factor de corrección dado por:

$$\lambda = \sqrt{\frac{T_{nueva}}{T(t)}} \quad (1.82)$$

Esta es una forma simple y poco costosa, sin embargo resulta algo artificial ya que no permite fluctuaciones de la temperatura del sistema.

Una forma alternativa es acoplar al sistema a un baño termostático. El baño actúa como reservorio de energía cinética, agregando o quitando según haga falta. En este termostato las velocidades son reescaladas en cada paso por un

factor que es proporcional a la diferencia de temperatura entre el baño y el sistema según:

$$\lambda = \sqrt{1 + \frac{dt}{\tau} \left(\frac{T_{\text{Baño}}}{T(t)} - 1 \right)} \quad (1.83)$$

Donde dt es el paso-tiempo y τ es la constante de acoplamiento entre el baño y el sistema. Cuanto menor es este valor mayor el acoplamiento (si τ y dt son iguales es equivalente al termostato más simple).

Este termostato desarrollado por Berendsen²⁶ y colaboradores es el más utilizado en dinámica molecular, por su simplicidad y porque a diferencia del termostato más simple, no lleva al sistema a la temperatura del baño en cada paso sino que le permite fluctuar alrededor del valor de equilibrio.

Cómo obtener información a partir de una simulación de Dinámica Molecular

De una simulación de dinámica molecular se puede obtener una enorme cantidad de información, estructural, energética, dinámica, etc. La evaluación directa de la ecuación (1.69) para obtener una propiedad cualquiera es, la mayor parte de las veces, imposible. Esto se debe a que la probabilidad que se visiten estados con elevada energía es mucho menos probable (ver (1.75)) lo que se traduce en un muestreo desbalanceado. Por ello es que se desarrollaron técnicas particulares, dependiendo de qué propiedad se desea calcular, para obviar esta dificultad. Algunas de estas técnicas se detallan a continuación.

Muestreo sesgado (Umbrella Sampling)

El perfil de energía libre a lo largo de una coordenada de reacción es una de las metas de la simulación en química. Este perfil contiene valiosa información acerca de la cinética, energética y mecanística de una reacción. Este perfil puede ser calculado (al menos en teoría) mediante la siguiente ecuación.

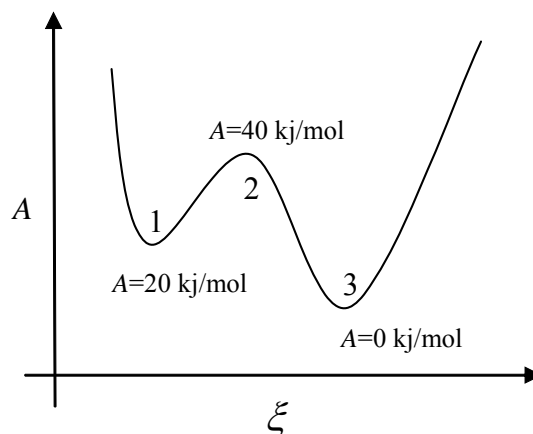


Figura (1.4): Representación esquemática de la energía en función de la coordenada de reacción.

$$A(\xi) = -K_B T \ln g(\xi) + \text{cons.} \quad (1.84)$$

Donde $A(\xi)$ es la energía libre, ξ la coordenada de reacción y $g(\xi)$ es la función de distribución.³ Parece sencillo entonces calcular el perfil de energía libre, sólo hay que hacer una simulación de dinámica molecular suficientemente larga como para que se visiten (de manera estadísticamente relevante) todos los valores de interés y operar según (1.84). El problema con este razonamiento es que las distintas zonas de ξ son visitadas de manera muy desbalanceada. Por ejemplo si tenemos el perfil de la figura (1.4), según la ecuación (1.84) la zona 1 sería visitada 10.000 veces menos que la zona 3 y la zona 2 sería visitada 10^8 veces menos. No resulta útil, entonces, tratar de obtener un perfil como el de la figura mediante el muestreo directo y la posterior aplicación de la ecuación (1.84), ya que para obtener una población estadísticamente relevante en las zonas de alta energía libre, se requiere una cantidad enorme de configuraciones correspondientes a las zonas de menor energía.

Para evitar este inconveniente se modifica la superficie de energía potencial de una manera conocida según:

³ No es otra cosa que el histograma de distribución según la coordenada de reacción dividida por el volumen.

$$V'(\xi) = V(\xi) + V_w(\xi) \quad (1.85)$$

Donde $V(\xi)$ es la función energía potencial del sistema en estudio y $V_w(\xi)$ es la función de energía potencial adicional. Con una elección $V_w(\xi)$ correcta, es posible hacer que el sistema visite apreciablemente porciones de la coordenada de reacción originalmente vedados. Para obtener cualquier propiedad Q del sistema original a partir de éste se opera según:

$$\langle Q \rangle = \langle Q \rangle_w / \langle w(\xi) \rangle_w \quad (1.86)$$

Donde el subíndice W denota al sistema modificado y $w(\xi)$ se define cómo:

$$w(\xi) = e^{V_w(\xi)/kT} \quad (1.87)$$

La forma funcional usualmente utilizada para $V_w(\xi)$ es:

$$V_w(\xi) = \frac{1}{2} K_{Umbre.} (\xi - \xi_0)^2 \quad (1.88)$$

La utilización de una función cuadrática es la responsable del nombre en inglés que recibe esta técnica, *Umbrella Sampling*.²⁶

Para el caso de la energía libre se tiene que, según la ecuación (1.84), se obtiene de la probabilidad de que el sistema se encuentre en cada valor particular de la coordenada de reacción, esta probabilidad puede ser evaluada según (1.86), (1.87) y (1.88) como:

$$P(\xi) = P_w(\xi) / e^{\frac{1}{2} K_{Umbre.} (\xi - \xi_0)^2} \quad (1.89)$$

Dividiendo por el volumen y aplicando (1.84) queda:

$$A(\xi) = -K_B T \ln(P_w(\xi)/Vol.(\xi)) - \frac{1}{2} K_{Umbre.} (\xi - \xi_0)^2 + cons. \quad (1.90)$$

Donde se puede obtener el perfil de energía libre del sistema original en base a la probabilidad obtenida en mi sistema modificado.

Si bien el problema parece resuelto existe una complicación adicional, y es que normalmente no existen valores de $K_{Umbre.}$ y ξ_0 que logren que el sistema visite todos los valores de interés de una coordenada de reacción. Esta dificultad se obvia haciendo muchas simulaciones con diferentes parámetros de Umbrella (particularmente ξ_0 aunque también $K_{Umbre.}$) para muestrear diferentes porciones de la coordenada de reacción. Luego se realiza el “empalme” de dichas porciones haciendo coincidir las partes en común de las mismas (que deben tener) mediante la adición de cantidades de energía libre (reacuértese que la constante de la ecuación (1.90) tiene un valor arbitrario).

Método de Jarzynski

Recientemente se ha desarrollado una técnica alternativa para el cómputo del perfil de energía libre en simulaciones de dinámica molecular. Este método se basa en la ecuación de Jarzynski que se presenta a continuación.

El segundo principio de la termodinámica implica que si se tiene un sistema macroscópico en dos estados, A y B, se cumple la siguiente desigualdad:

$$\Delta A = A_B - A_A \leq W_{A \rightarrow B} \quad (1.91)$$

Donde A es la energía libre y $W_{A \rightarrow B}$ es el trabajo realizado para ir de A a B.

Esta desigualdad es válida para sistemas macroscópicos, donde la estadística es grande. En sistemas microscópicos puede existir una aparente violación del segundo principio con trabajos menores que la diferencia de energía libre entre

dos estados, sin embargo la desigualdad se sigue aplicando al promedio, es decir:

$$\Delta A = A_B - A_A \leq \langle W_{A \rightarrow B} \rangle \quad (1.92)$$

Según esta desigualdad, un proceso de no-equilibrio provee sólo un límite superior a la energía libre, sin embargo Jarzynski demostró que se cumple una igualdad que supera esta dificultad, esta es:²⁷

$$e^{-\frac{\Delta A}{KT}} = \langle e^{-\frac{W_{A \rightarrow B}}{KT}} \rangle \quad (1.93)$$

Dicha igualdad fue testeada con simulaciones computacionales así como con experimentos.²⁸

Esta ecuación, al menos en teoría, permite obtener información de estados de equilibrio mediante simulaciones de no equilibrio, lo que no es poca cosa.

Lamentablemente el uso directo de la ecuación (1.93) resulta poco práctico, en primer lugar el promedio de la exponencial del trabajo que aparece en la ecuación de Jarzynski es dominado por las trayectorias correspondientes a valores de trabajo pequeños y por ende poco probables. Una predicción confiable de la energía libre requiere un correcto muestreo de estas trayectorias poco probables. Esta dificultad puede ser subsanada utilizando la siguiente aproximación. Rescribiendo la ecuación (1.93) queda

$$\Delta A = A(t) - A(0) = -KT \log \langle e^{W_{0 \rightarrow t} / KT} \rangle \quad (1.94)$$

Donde el segundo término se puede aproximar por:

$$\begin{aligned}
 KT \log \langle e^{W_0 \rightarrow / KT} \rangle = & -\frac{\langle W \rangle}{KT} + \frac{1}{2(KT)^2} (\langle W^2 \rangle - \langle W \rangle^2) - \\
 & \frac{1}{3!(KT)^3} (\langle W^3 \rangle - 3\langle W \rangle \langle W^2 \rangle + 2\langle W \rangle^3) + \dots
 \end{aligned}
 \tag{1.95}$$

Si la distribución del trabajo es Gaussiana los términos de orden tres y superiores son idénticos a cero. Dependiendo del número de términos despreciados se tienen aproximaciones diferentes. De hecho, la expansión de segundo orden es equivalente a la fórmula para cuasi equilibrio,²⁹ anterior a la ecuación de Jarzynski.

La gran ventaja de utilizar este método es que todas las trayectorias aportan estadística al cómputo de la energía libre, y en casos reales el error aleatorio por un muestreo finito es muy superior al error sistemático introducido por el truncado de la expansión.

Otra complicación de estas técnicas es que si bien la ecuación (1.93) sirve (en teoría) para trabajos realizados a cualquier velocidad (con cualquier “grado de irreversibilidad”) en la práctica los procesos deben ser lo suficientemente lentos como para que las fluctuaciones en el trabajo de los mismos sean comparables a la temperatura de trabajo multiplicada por la constante de Boltzmann.

En la práctica el sistema es forzado a ir del valor inicial al final de la coordenada de reacción mediante un potencial cuadrático (similar al de muestreo sesgado) con una constante suficientemente grande como para asegurar que el sistema se encuentra siempre muy cerca del valor de equilibrio de este potencial. El valor de equilibrio de dicho potencial se mueve continuamente del estado inicial al final y se guarda la fuerza en la dirección de la coordenada de reacción para luego de integrarla obtener el trabajo.

La función de distribución radial

Una herramienta muy útil (y utilizada) para obtener información estructural de sistemas atómicos y moleculares (especialmente líquidos) es la llamada función de distribución radial, $g(r)$. Esta función no es otra cosa que la probabilidad de encontrar una partícula a una distancia r de otra, y se define como sigue:

$$g(r) = P(r, r + dr) / V(r, r + dr) \quad (1.96)$$

Donde $P(r, r + dr)$ es la probabilidad de encontrar una partícula (o la cantidad de ellas) encerradas en el volumen $V(r, r + dr)$, ver figura (1.5)

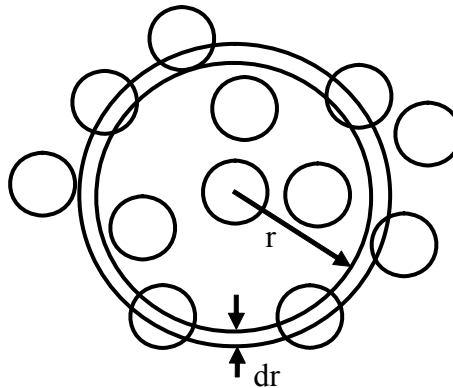


Figura (1.5). Esquema que ilustra el cálculo de la función de distribución radial.

Esta función muy utilizada esconde valiosa información acerca del sistema. En un gas ideal esta función es constante, la probabilidad de encontrar una partícula en un lugar del espacio es constante. En un sólido consta de una serie infinita de crestas y valles debido a la periodicidad del mismo. En un líquido esta función resulta intermedia, por lo general tiene una serie de máximos y mínimos cada vez menos pronunciados hasta que se vuelve constante.

Espectro vibracional a partir de una simulación de dinámica molecular

Las espectroscopias vibracionales son herramientas experimentales valiosísimas que brindan, en muchos casos, información microscópica sobre un sistema dado. Estas herramientas no siempre son concluyentes y requieren a menudo de cálculos teóricos para ser interpretadas. Por otro lado, la obtención del espectro vibracional por métodos convencionales de estructura electrónica en vacío muchas veces no representa adecuadamente el sistema en estudio, ya que simplemente realizan la diagonalización de la matriz Hessiana de derivadas

segundas de la energía y permite obtener sólo frecuencias de vibración dentro del contexto de la aproximación armónica.

Por ello resulta relevante obtener el espectro vibracional a partir de una simulación de dinámica molecular híbrida QM-MM, ya que con este esquema se tiene en cuenta efectos de solvente (explícito) y de anarmonicidad.

En una simulación de dinámica las moléculas vibran (en el esquema híbrido sólo interesa las vibraciones del subsistema cuántico), por ende todas las propiedades que dependen de la posición de sus átomos vibran a su vez (y con las mismas frecuencias). Así, monitoreando cualquiera de estas propiedades (o, incluso, sus derivadas) y calculando luego sus frecuencias características se obtiene el espectro vibracional. En particular, si utilizo el momento dipolar como propiedad del sistema, al calcular las frecuencias características obtengo también la intensidad de absorción infrarroja de las mismas. Por otro lado, si utilizo la polarizabilidad como función oscilante obtengo la intensidad Raman, lamentablemente el costo asociado a calcular esta propiedad en un cálculo híbrido es demasiado grande.

Una práctica común es obtener el espectro vibracional a partir de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades, definida como sigue:

$$F(\tau) = \frac{1}{MN} \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \vec{v}_i(t_j) \cdot \vec{v}_i(t_j + \tau) \quad (1.97)$$

Esto se hace ya que la función de autocorrelación posee las mismas frecuencias características que la función que le dio origen pero permite juntar información de varios centros, reduciendo el ruido.

Las velocidades señaladas en la ecuación (1.97) normalmente se escriben en el espacio Cartesiano, sin embargo nada impide describirlas en otro sistema de coordenadas.

En particular puede resultar útil poder asignar una frecuencia dada a un modo normal para, por ejemplo, interpretar un espectro experimental en estos

términos. Para lograr este objetivo se puede, simplemente, describir la dinámica en el sistema de coordenadas de los modos normales obtenidos de un cálculo en vacío. Si los modos normales en solución fueran exactamente iguales a los obtenidos en vacío (y mediante la aproximación armónica) por cada velocidad escrita en este nuevo sistema de coordenadas se obtendría un único pico a la frecuencia correspondiente a este modo. En general las frecuencias obtenidas para cada una de estas velocidades contienen componentes minoritarios (muy minoritarios) de algunas de las otras.

Este procedimiento se ilustrará en los capítulos 2 y 3.

Capítulo 2- Solvatación y estructura: Ruptura de simetría del ión nitrato en solución acuosa

Introducción

La simetría molecular juega un rol fundamental en la evaluación de las propiedades espectroscópicas de las moléculas. La mayoría de las especies pequeñas presentan una alta simetría en vacío. En solución, sin embargo, esto podría cambiar debido a interacciones con el solvente que en determinadas circunstancias pueden favorecer estructuras asimétricas. En este contexto, experimentos recientes de espectroscopia Raman resonante muestran una ruptura de la simetría (D_{3h} en vacío) del ión nitrato en agua y otros solventes.^{30,31} En estos trabajos se encontró que en solución acuosa se produce un ensanchamiento de la banda correspondiente a los dos modos de estiramiento asimétrico N-O, (ν_3) consistente con dos bandas separadas por aproximadamente 60 cm^{-1} . Estos modos son degenerados para la simetría D_{3h} , por lo que se infiere que no es esta la simetría de ión nitrato en solución acuosa. Por otro lado, técnicas de simulación computacional han demostrado ser útiles para analizar la ruptura de simetría inducida por solvente de otras especies, como por ejemplo el ión triyoduro en solución acuosa,³² dando una visión microscópica acerca de la relación entre la estructura del ión y la solvatación difícilmente obtenible mediante técnicas experimentales.

Para este objetivo el esquema híbrido QM-MM resulta particularmente apropiado. Esto se debe a que la mencionada metodología incluye una adecuada caracterización de las interacciones específicas soluto-solvente y a la descripción cuántica de la estructura electrónica del soluto.

Una primera aproximación a la investigación de este problema fue realizada por Schaefer,³³ Howell,³⁴ y Kelley,³¹ quienes realizaron cálculos de geometrías de equilibrio y energías de unión del nitrato solvatado por un pequeño número de moléculas de agua, encontrando una importante disminución de la simetría del ión. Sin embargo, estos pequeños agregados a 0K son un medio

marcadamente asimétrico que no necesariamente representa la situación experimental en agua “bulk” y temperatura ambiente.

En este trabajo de tesis se realizaron estudios de dinámica molecular de ión nitrato en solución acuosa con el fin de complementar la información experimental con detalle microscópico.

Algunos de los interrogantes que se pretende elucidar en este trabajo son: ¿Cuán asimétricas son las configuraciones del nitrato? ¿Qué tipo de asimetría se observa? y ¿Cuál es la escala de tiempo asociada a estas estructuras asimétricas?

Detalles metodológicos

En primer lugar se realizaron optimizaciones de geometría del ión nitrato con una y dos moléculas de agua, utilizando un esquema híbrido y otro totalmente cuántico, con el fin de validar el método QM-MM.

Se realizaron simulaciones de dinámica molecular de agregados de nitrato con 124 y 256 moléculas de agua utilizando el esquema híbrido QM-MM, en las cuales el nitrato compone el subsistema cuántico (DFT-LDA con una base Gaussiana Doble ξ más funciones de polarización³⁵) y las moléculas de agua componen el subsistema clásico. Los parámetros de Lennard-Jones utilizados fueron: ϵ 0,2 y 0,155 Kcal/mol (N y O) y σ 3,9 y 3,154 Å (N y O). Con el fin de establecer la importancia del efecto de polarización del solvente se utilizaron dos campos de fuerza para describir el subsistema clásico, el TIP4P y el TIP4P-FQ. Las simulaciones fueron de 16 ps cada una con un paso tiempo 0,1 fs para aquellas que utilizan el campo de fuerzas TIP4P-FQ y 0,2 fs para las que utilizan el TIP4P. Las simulaciones se hicieron a energía constante y una temperatura de alrededor de 200 K, este valor de temperatura se logró mediante una extensa termalización. Se usó ese valor para la temperatura porque corresponde a un comportamiento líquido de estos agregados, una temperatura mayor produciría una evaporación de moléculas de agua. Dicha termalización constó de dos pasos. En primer lugar se realizaron simulaciones con un campo de fuerzas

totalmente clásico (incluido el nitrato⁴) de 100 ps y luego se realizó una equilibración adicional de 1 ps con el esquema híbrido. En el caso de las simulaciones que utilizan el campo TIP4P-FQ la temperatura de las cargas de mantiene constante en un valor de 5 K mediante un termostato de Nosé para mantener la dinámica de las cargas desacoplada de la de los núcleos.

También se realizó una simulación QM-MM adicional empleando condiciones periódicas de borde en un sistema compuesto por el ión nitrato y 498 moléculas de agua (representada por el modelo TIP4P). Esta simulación se realizó a temperatura constante (300 K) fijada con un termostato de Berendsen.

Validación del esquema QM-MM

Como se ha mencionado previamente, los parámetros utilizados fueron desarrollados para reproducir propiedades diferentes de las que son objeto de estudio de este trabajo por lo que deben ser validados. Para esto se realizaron cálculos de optimización de geometría y energía de enlace para complejos compuestos por el ión nitrato y una o dos moléculas de agua. Esto se hizo empleando el esquema híbrido tomándose y se comparó con los valores obtenidos mediante cálculos totalmente cuánticos.

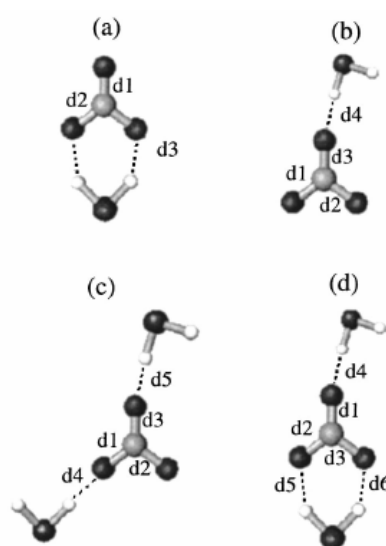


Figura (2.1): Representación esquemática de las estructuras de los complejos del nitrato con una y dos moléculas de agua.

⁴ Al nitrato se lo describió para este fin con enlaces rígidos y cargas obtenidas de las poblaciones de Mulliken de un cálculo DFT-BLYP.

Las optimizaciones a nivel QM se realizaron utilizando el funcional LDA y los funcionales GGA, BP86^{6,9} y BLYP^{6,8}, mientras que para la optimización realizada a nivel QM-MM se utilizó el funcional LDA y los modelos de agua TIP4P y TIP4P-FQ. En todos los casos se utilizó una base Gaussiana Doble ξ más funciones de polarización.³⁵

Esta elección se tomó teniendo en cuenta que el funcional LDA da una correcta descripción de la geometría del ión y es mucho más eficiente computacionalmente.

Para los complejos con una molécula de agua se encontraron dos estructuras correspondientes a mínimos de la energía potencial, para todos los niveles de teoría. Estas estructuras se esquematizan en la Figura (2.1) (a) y (b).

La primer estructura pertenece al grupo de simetría C_{2v} donde la molécula de agua está unida al nitrato mediante dos puentes de hidrógeno, la otra estructura pertenece al grupo puntual de simetría C_s en la cual sólo hay un puente de hidrógeno entre el agua y el nitrato.

Los valores obtenidos para algunos parámetros estructurales se muestran en la Tabla (2.2), dichos valores están en concordancia con cálculos previos.^{31,33,34}

En cuanto a la energética de dichas estructuras se puede mencionar que la más estable según los cálculos DFT y DFT-TIP4P es la forma C_{2v} , esto es consistente con cálculos *ab initio* realizados anteriormente,^{31,33,34} en cambio utilizando DFT-TIP4P-FQ resulta levemente más estable la forma C_s . Estos resultados se muestran en la Tabla (2.1). Ambas estructuras son planas y en todos los casos las distancias N-O correspondientes a los oxígenos involucrados en puentes de hidrógeno resultaron algo más largas comparadas con aquellas cuyos átomos no se hallan involucrados en dichos puentes.

Se realizaron optimizaciones adicionales con el esquema híbrido utilizando para representar al nitrato el funcional GGA BP86^{6,7}, esto se hizo con el objeto de corroborar la calidad de los resultados obtenidos a nivel LDA. Estos cálculos dieron como resultado para las energías de unión del dímero C_s -11,9 y -15,4 kcal/mol para cálculos realizados a nivel BP86-TIP4P y BP86-TIP4P-FQ respectivamente, y para el dímero C_{2v} -15,1 y -13,7 kcal/mol para los mismos

esquemas. Estos resultados son muy similares a los obtenidos mediante el funcional LDA (que se muestran en la Tabla (2.1)). Justificando la elección del funcional menos costoso LDA para realizar las simulaciones de dinámica.

Por otro lado los agregados con dos moléculas de agua presentan a su vez dos mínimos principales en su superficie de energía potencial, esto es consistente con cálculos Hartree-Fock previos.³¹ Estas estructuras se muestran también en la Figura (2.1) y sus energías de unión en la Tabla (2.1). Para todos los métodos utilizados la estructura que resultó de menor energía fue la tricordinada (d en la figura) en la que todos los oxígenos del nitrato están involucrados en puentes de hidrógeno. La segunda estructura tiene sólo dos de los oxígenos del nitrato involucrados en puentes de hidrógeno con moléculas de agua. Como era esperable, las energías de unión de estos agregados son sobreestimadas cuando se hace un cálculo totalmente cuántico utilizando el funcional LDA. Esto se debe a la conocida sobreestimación de la energía de unión hidrógeno que proporciona este método.³⁶ Cabe destacar que esta sobreestimación no afecta los cálculos híbridos ya que sólo el nitrato es tratado cuánticamente y no hay puentes de hidrógeno dentro de este subsistema.

Utilizando los resultados mostrados hasta el momento se puede concluir que los modelos híbridos reproducen razonablemente bien las energías y estructuras de estos agregados. Los resultados obtenidos mediante ambos esquemas híbridos (LDA-TIP4P y LDA-TIP4P-FQ) en energía y estructura son siempre similares a los obtenidos con cálculos GGA totalmente cuánticos.

Tabla (2.1): Energías de cohesión de los agregados de nitrato con una y dos moléculas de agua, en kcal/mol

	LDA	BP86	BLYP	LDA-TIP4P	LDA-TIP4P-FQ
C_s	19,7	13,9	13,9	12,0	15,0
C_{2v}	23,7	16,1	15,9	15,0	13,5
Bicoordinada	38,3	27,7	27,8	22,5	20,9
Tricoordinada	41,8	29,6	29,6	25,2	23,4

Tabla (2.2): Parámetros estructurales seleccionados (Å) de los agregados del nitrato con una molécula de agua a distintos niveles de teoría.

	LDA	BP86	BLYP	LDA-TIP4P	LDA-TIP4P-FQ
d1 C_{2v}	1,256	1,275	1,286	1,260	1,259
d2 C_{2v}	1,275	1,292	1,301	1,273	1,274
d3 C_{2v}	1,863	2,027	2,076	2,105	2,115
d1 C_s	1,258	1,277	1,286	1,263	1,260
d2 C_s	1,258	1,277	1,287	1,276	1,280
d3 C_s	1,286	1,302	1,313	1,276	1,280
d4 C_s	1,627	1,760	1,787	1,901	1,826

Espectro vibracional del ión nitrato aislado.

El ión nitrato aislado, de simetría D_{3h} , tiene cuatro frecuencias de vibración, correspondientes a sendos modos normales: un estiramiento simétrico de todos los enlaces N-O, de simetría A'_1 que llamaremos ν_1 , otra correspondiente a la torsión fuera del plano, de simetría A''_2 (ν_2). Una tercera correspondiente a los dos modos de estiramiento simétrico, de simetría E' (ν_3), y finalmente el modo de flexión en el plano, también de simetría E' (ν_4).

Los resultados de LDA para dichas frecuencias utilizando la aproximación armónica son: 1061, 808, 1443, y 680 cm^{-1} . Los resultados utilizando BP86 son algo menores: 997, 777, 1346 y 654 cm^{-1} .

Cuando se calcula el espectro vibracional armónico de los agregados obtenemos que, para ambas estructuras de los dímeros, la frecuencia ν_3 rompe su degeneración dando dos picos separados por 50 cm^{-1} (1466 y 1412 cm^{-1} para el dímero C_{2v} calculado a nivel LDA-TIP4P-FQ). En el caso de los trímeros, la estructura bicoordinada presenta una ruptura de degeneración de 51 cm^{-1} , mientras que para la tricoordinada esta ruptura es de sólo 9 cm^{-1} ,

probablemente debido a su solvatación mas uniforme. Estos desplazamientos son coherentes con cálculos previos HF reportados por Waterland et al.³¹ Estos autores observaron una separación de los modos ν_3 menor de la observada experimentalmente, lo que indica que las distorsiones generadas en agua bulk son mayores a las que provoca la interacción con 2 moléculas de agua.

Simulaciones de dinámica molecular

En primer lugar se realizó una simulación de dinámica molecular del ión nitrato embebido en un agregado de 124 moléculas de agua usando el potencial TIP4P para modelar el solvente. En la Figura (2.2) se grafica la evolución temporal de las distancias N-O durante la simulación. Como las vibraciones tienden a cubrir las diferencias en las posiciones de equilibrio de cada enlace, se grafica la distancia promediada durante un intervalo de 50 fs, de esta manera podemos independizarnos de las vibraciones rápidas. Se calculó también un parámetro utilizado en trabajos anteriores,³¹ la desviación instantánea del promedio de las distancias, llamado rms, que se calcula de la siguiente manera:

$$rms = \frac{1}{3}(|d_1 - d_0| + |d_2 - d_0| + |d_3 - d_0|) \quad (2.1).$$

Donde d_1 , d_2 y d_3 son las tres distancias N-O y d_0 es el promedio instantáneo de estas mismas distancias. Un gráfico de este parámetro versus el tiempo se muestra en la figura (2.2). Se puede ver en este gráfico que el nitrato es esencialmente asimétrico durante toda la simulación.

El valor medio del rms de las distancias N-O en la simulación fue de 0,0181 Å.

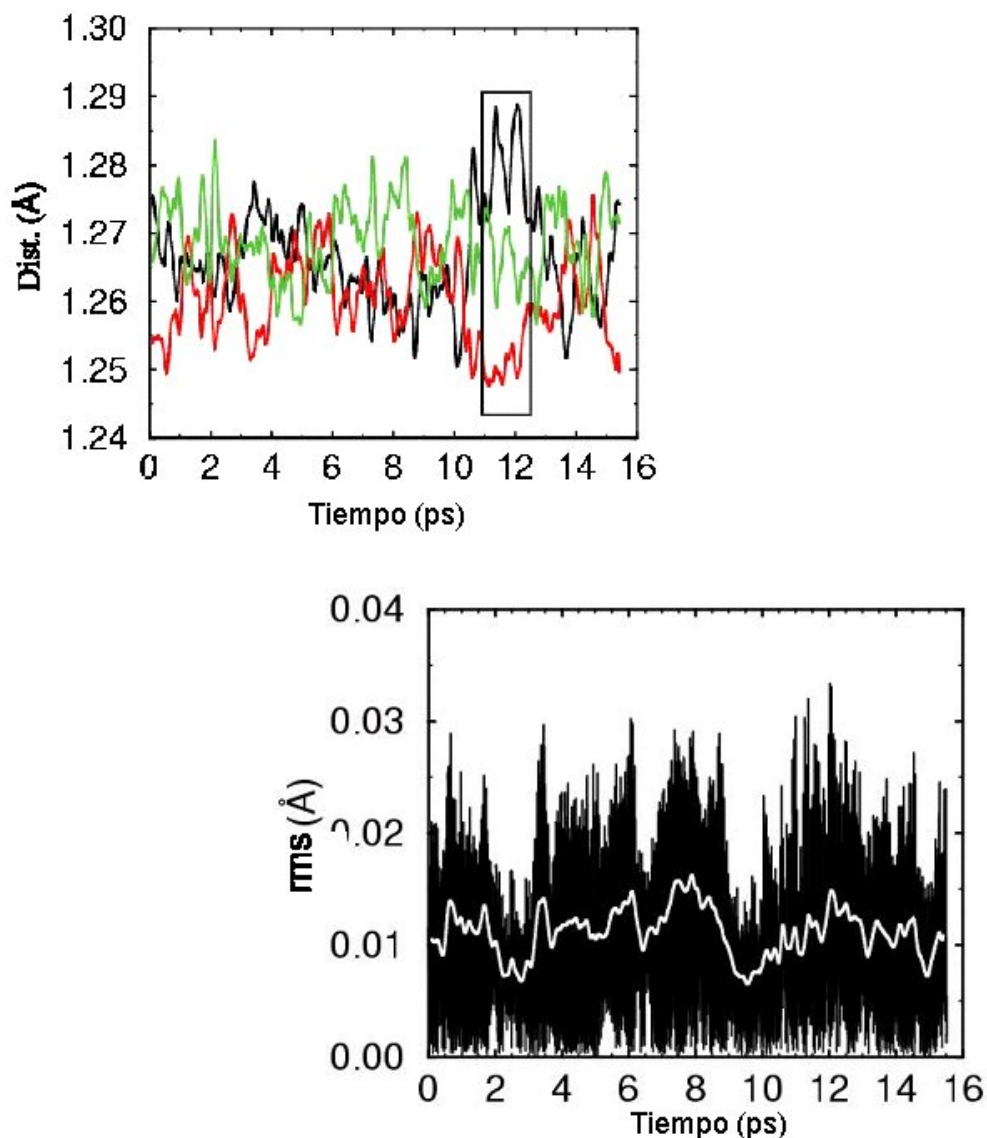


Figura (2.2) Panel superior: Distancias N-O en toda la simulación promediadas 50fs. Panel inferior: rms para toda la simulación promediada 50 fs y sin promediar.

Este valor es consistente con el estimado por Waterland et al (0,01 aproximadamente) en base a la separación del modo ν_3 observada en solución comparada con la separación que presenta el nitrato en sólidos cuya estructura cristalográfica se ha resuelto.³⁰ Resulta interesante notar que para el nitrato solvatado por una o dos moléculas de agua el rms resulta significativamente menor, 0,0058 y 0,0056 Å para las estructuras C_{2v} y C_s respectivamente, y 0,0058 y 0,0013 Å para las formas bicoordinada y tricoordinada respectivamente. Esto es consistente con el menor grado de separación de los picos correspondientes a la frecuencia armónica ν_3 observada en estos pequeños clusters e implica que es

necesario tomar en consideración un mayor número de moléculas de agua para evaluar el efecto del solvente en la estructura del nitrato solvatado.

La evolución temporal de las tres distancias N-O promediadas correspondiente a una porción de la simulación se muestra en la Figura (2.3). Se han señalado dos diferentes zonas (I y II) correspondientes a estructuras asimétricas típicas. En la zona I se observa una estructura en la cual una distancia N-O es considerablemente más larga que las otras dos. En cambio en la zona II la asimetría es menos pronunciada y el orden de los tres enlaces se revierte. El tiempo de vida característico de estas estructuras es del orden del picosegundo. En el panel inferior de la misma figura se muestra la evolución temporal de las poblaciones de Mulliken para la misma ventana temporal.

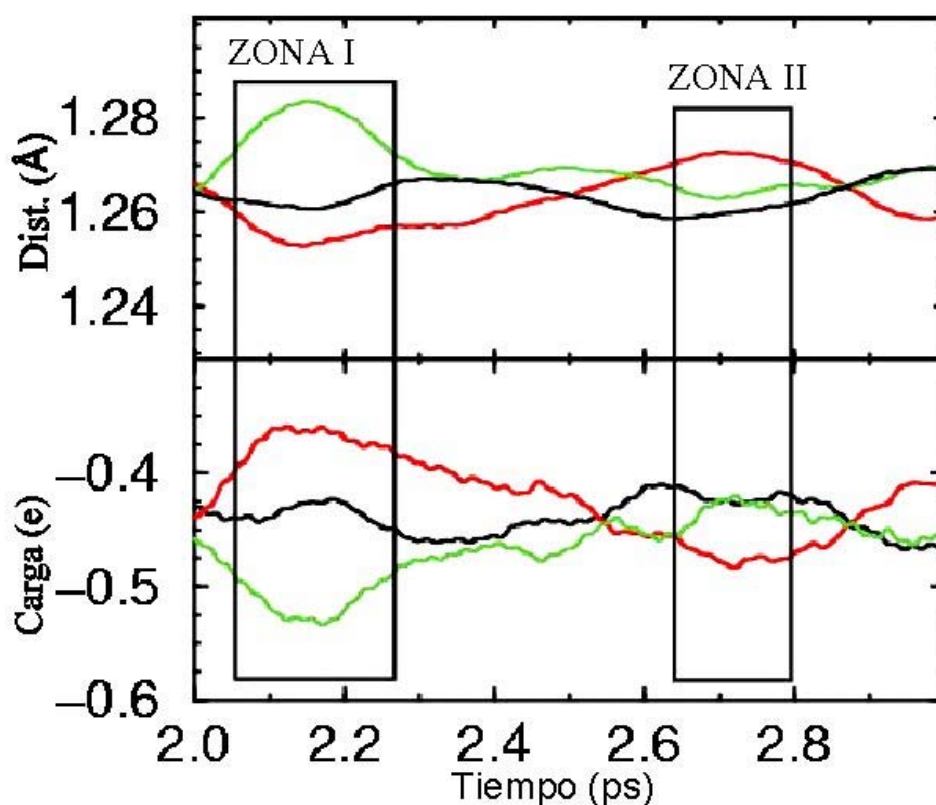


Figura (2.3): Distancias N-O y poblaciones de Mulliken para los oxígenos en la misma ventana temporal.

Resulta interesante notar la excelente correlación entre la distancia N-O y la carga sobre el O correspondiente, cuanto más negativo es el oxígeno, más largo resulta el enlace. Esto es consistente con la imagen del modelo simple de enlaces de valencia, donde enlaces simples y dobles están asociados con oxígenos negativos y neutros respectivamente (figura (2.4)).

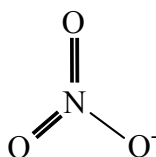


Figura (2.4): Esquema del nitrato según el modelo de enlaces de valencia.

El papel que juega la solvatación en estas estructuras y distribuciones de cargas se puede apreciar viendo la función de distribución radial entre los oxígenos del nitrato y los hidrógenos del solvente, $g_{OH}(r)$.

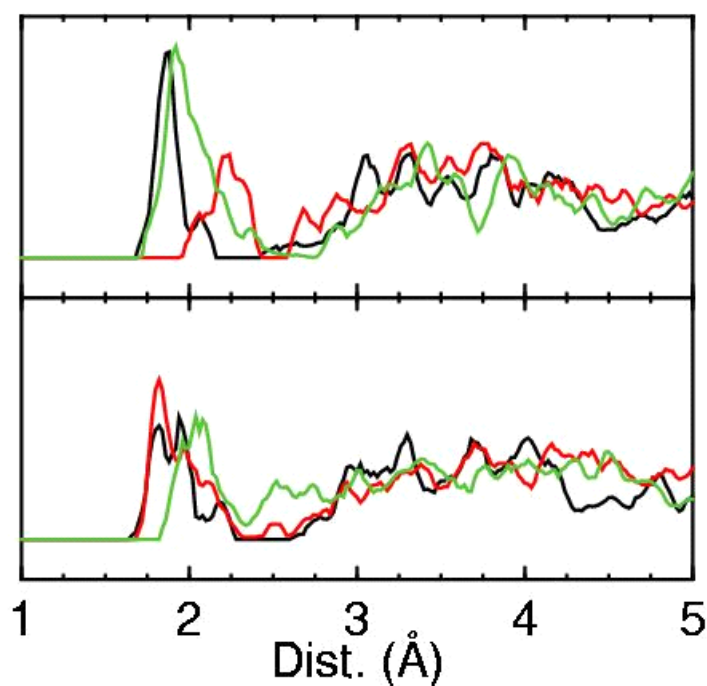


Figura (2.5): Funciones de distribuciones radiales O (nitrato)-H(agua) para las zonas marcadas en la figura (2.3) empleando el mismo código de colores, la zona I en el panel superior y la Zona II en el inferior.

Esta función se muestra para las zonas I y II en la figura (2.5). Se puede apreciar la existencia de puentes de hidrógeno por la presencia de picos bien definidos a 1,8-2,0 Å. Se puede ver también que en la zona I el oxígeno más negativo y con el enlace más largo presenta un pico más pronunciado, mostrando la correlación esperada entre solvatación y asimetría.

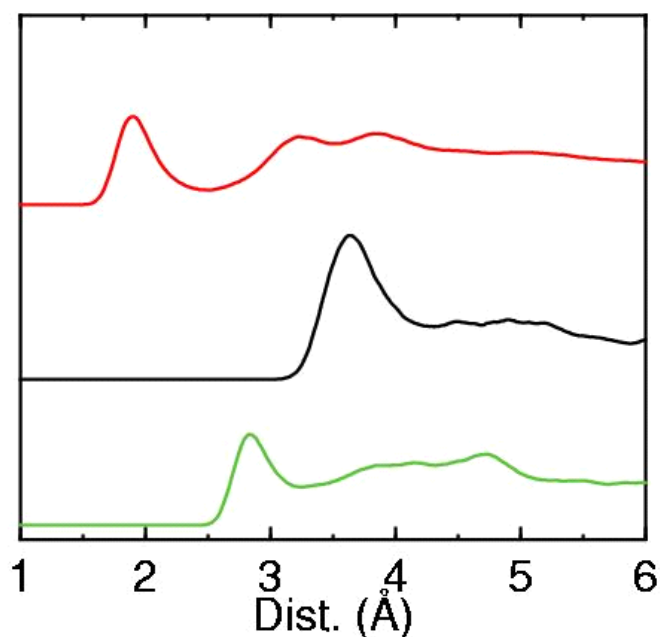


Figura (2.6): Funciones de distribución radial de los átomos del nitrato contra los del agua, O-O línea verde, N-O línea negra, O-H línea roja.

Los oxígenos menos negativos presentan a su vez picos menos pronunciados indicando una interacción con el agua menos intensa. Considerando la zona II, se puede ver que la diferencia menos marcada en los átomos de oxígeno también se refleja en el $g_{OH}(r)$. De este modo queda evidenciada la relación existente entre la solvatación, la carga y la distancia de enlace.

En la Figura (2.6) se muestra la función de distribución radial, $g(r)$, entre el nitrógeno y los oxígenos del nitrato correspondiente a toda la simulación. En este gráfico podemos ver picos bien definidos para la primera esfera de solvatación.

El número de moléculas de agua que, en promedio, se hallan solvatando a los átomos del nitrato se puede obtener de la integración del primer pico del $g(r)$. Esta integración da como resultado 7,4 para los tres oxígenos y 9,9 para el nitrógeno. Esto es consistente con el hecho que cada oxígeno está coordinado con entre 1 y 3 moléculas de agua y el nitrógeno esta solvatado usualmente por dos moléculas de agua, una a cada lado del plano del nitrato. Una configuración típica de la primer esfera de solvatación se puede ver en la Figura (2.7). No son frecuentes las estructuras en las cuales una molécula de agua está coordinada a dos átomos de oxígeno. Debido a que el nitrógeno tiene una carga

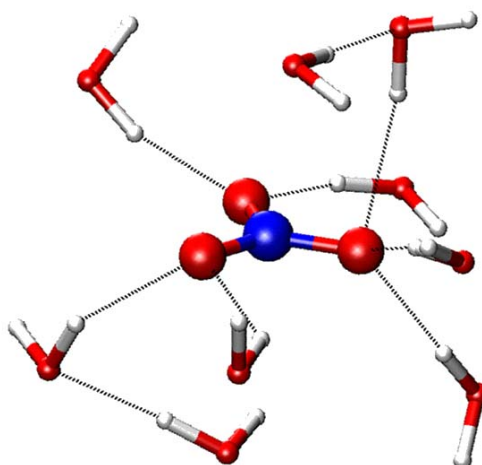


Figura (2.7): Configuración instantánea de la simulación realizada con 124 moléculas de agua y un esquema LDA-TIP4P. Sólo se muestra la primer esfera de solvatación.

levemente positiva las moléculas de agua se coordinan a él a través de los átomos de oxígeno.

El número de coordinación también puede obtenerse mediante el conteo directo de las moléculas que se encuentran a una distancia menor que el valor del primer mínimo en la función $g(r)$. La distribución de estos números de coordinación fluctúa en el rango 6-9 para los oxígenos y 8-12 para el nitrógeno, con promedios de 7,5 y 9,9 respectivamente. Esto es compatible con los valores obtenidos mediante integración y brinda una información adicional sobre la variabilidad de dicha solvatación.

Resulta interesante notar que la ruptura de simetría no se extiende a la planaridad del nitrato. Si calculamos la distancia del átomo de nitrógeno respecto del plano generado por los tres oxígenos a lo largo de la simulación,

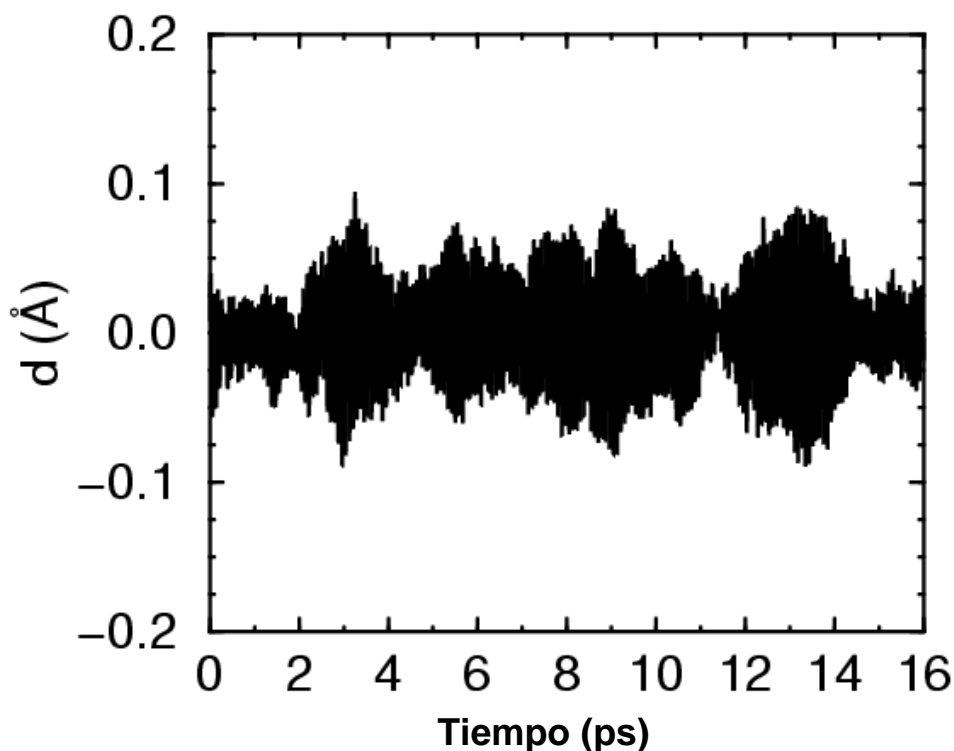


Figura (2.8): Distancia del nitrógeno al plano definido por los tres oxígenos durante toda la simulación.

vemos (Figura (2.8)) que la posición de equilibrio permanece siempre muy próxima a la planaridad. Esto es consistente con la baja intensidad del modo correspondiente a la deformación fuera del plano observada en el experimento Raman.³⁰

Espectros vibracionales

Se obtuvo la densidad de estados vibracionales (DOS) de esta simulación mediante la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades de los distintos átomos en la simulación, cómo se ha explicado en el capítulo 1. Cabe aclarar que al hacer esto no es necesario efectuar la aproximación armónica, por lo que los resultados obtenidos se encuentran exentos de errores de esta índole. El resultado se muestra en la Figura (2.9), la

línea superior corresponde al resultado obtenido para los átomos de oxígeno y la inferior para el nitrógeno. Es interesante notar que los modos de estiramiento simétrico y de flexión no se observan en la DOS obtenida de la función de autocorrelación de la velocidad del nitrógeno, ya que este átomo no cambia su posición con estos modos. Por el mismo motivo tampoco aparecen en la DOS obtenida a partir de las velocidades del nitrógeno los modos rotacionales de baja frecuencia.

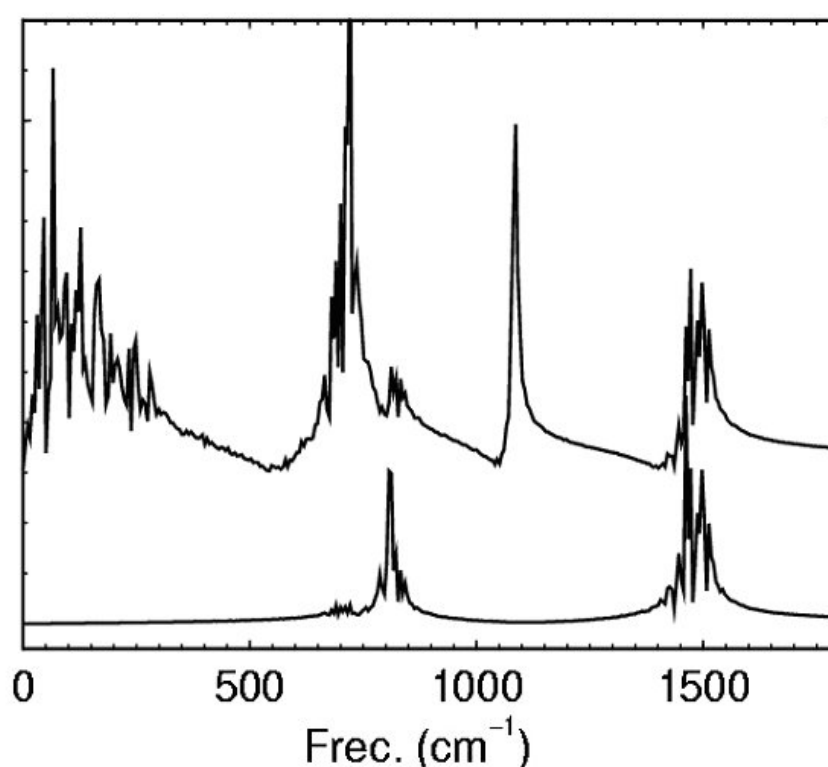


Figura (2.9): Densidad de estados vibracionales del nitrato obtenido mediante la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades del nitrógeno (trazo inferior) y de los oxígenos (trazo superior).

Los valores obtenidos para las frecuencias en esta simulación fueron de 1090 cm^{-1} para ν_1 , 810 cm^{-1} para ν_2 , 1430/1530 cm^{-1} para ν_3 y 720 cm^{-1} para ν_4 , respectivamente. Los valores experimentales para dichas frecuencias son: 1040 cm^{-1} para ν_1 , 828 cm^{-1} para ν_2 , 1340/1400 cm^{-1} para ν_3 y 723 cm^{-1} para ν_4 .³⁰ La similitud entre las frecuencias obtenidas de la simulación con las experimentales muestra la capacidad del esquema híbrido de representar correctamente esta propiedad.

El estiramiento asimétrico se divide en varios picos que, si el tiempo de simulación fuera suficientemente largo, terminaría formando una banda similar a la observada experimentalmente para agua “bulk”. La magnitud de dicho ancho de banda ronda los 75 cm^{-1} . La densidad de estados vibracionales correspondiente a una porción de la simulación señalada en la Figura (2.2) se muestra en la Figura (2.10), esta porción corresponde a una estructura única y marcadamente asimétrica con las tres distancias N-O significativamente diferentes. En este gráfico se puede ver como la banda del estiramiento asimétrico se divide en dos picos bien resueltos a 1430 y 1530 cm^{-1} , este resultado es similar al observado para nitrato en estado sólido y ambientes

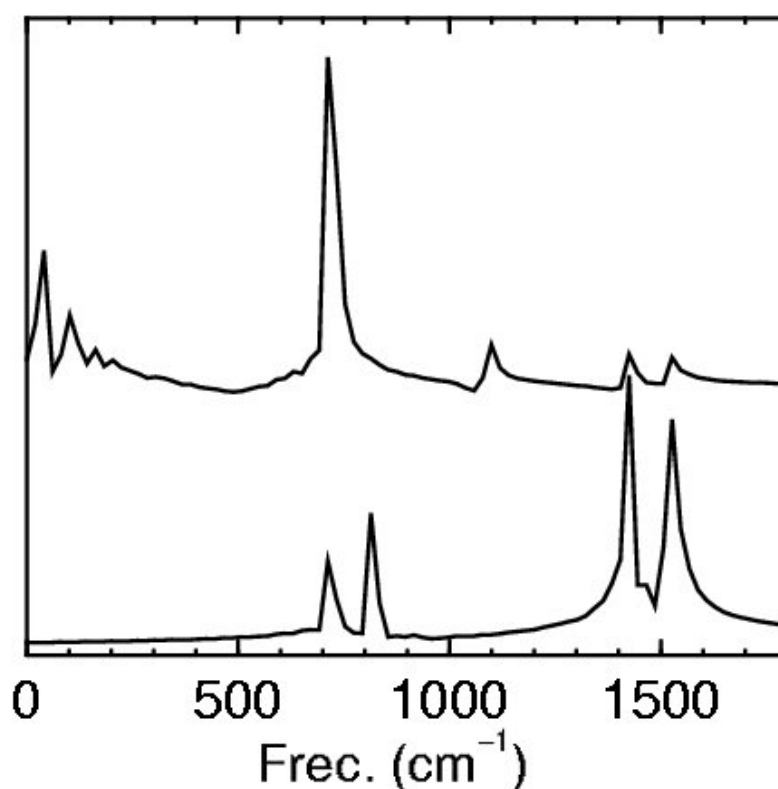


Figura (2.10): Densidad de estados vibracionales del nitrato obtenido mediante la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades del nitrógeno (trazo inferior) y de los oxígenos (trazo superior), para una porción de la simulación señalada en la figura (2.2).

asimétricos.³⁰ La separación de 100 cm^{-1} , además, se corresponde bien con el rms observado de $0,0194 \text{ \AA}$.

Con el objeto de analizar la influencia de los efectos de la polarizabilidad del solvente en los resultados obtenidos, se realizó una simulación adicional con el mismo sistema pero utilizando un campo de fuerzas TIP4P-FQ para describir al

solvente. Las distancias promediadas como función del tiempo se muestran en la Figura (2.11).

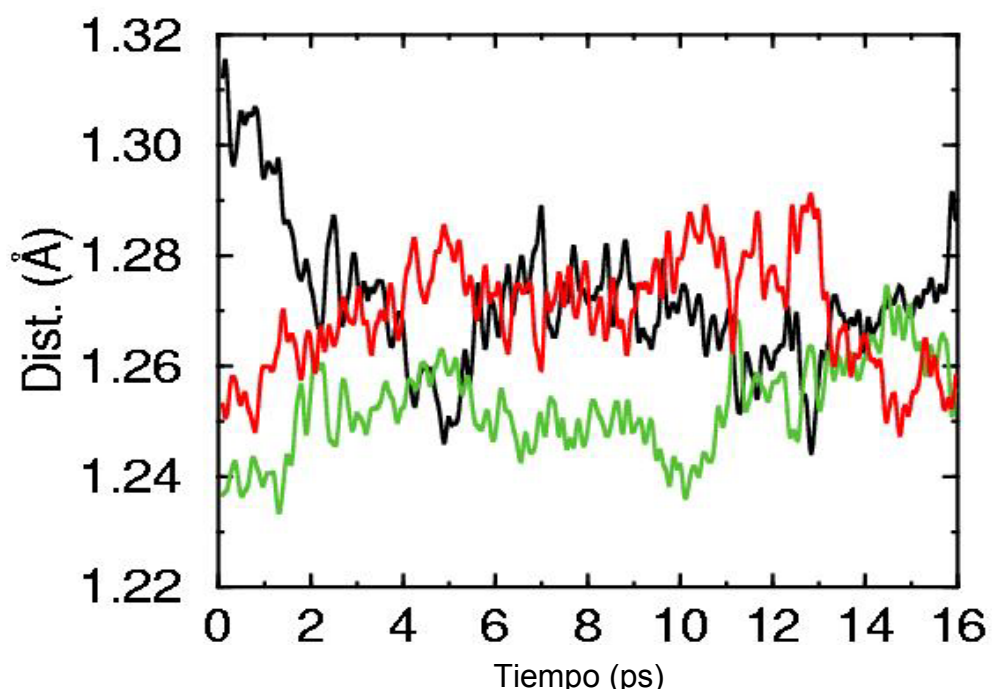


Figura (2.11). Distancias N-O durante toda la simulación TIP4P-FQ promediadas 50 fs.

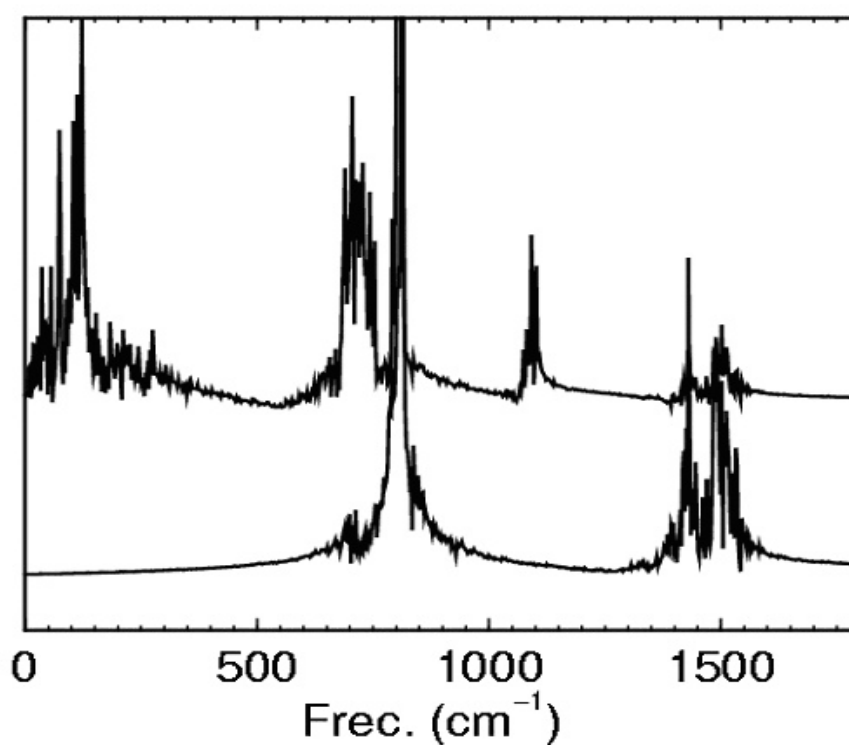


Figura (2.12): Densidad de estados vibracionales del nitrato obtenido mediante la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades del nitrógeno (trazo inferior) y de los oxígenos (trazo superior) de la simulación realizada con TIP4P-FQ

En este gráfico se puede ver que fueron visitadas varias configuraciones asimétricas durante los 16 ps de simulación. Sin embargo, los tiempos de vida característicos de estas estructuras son mucho mayores que aquellos obtenidos de la simulación con el campo TIP4P. Esta diferencia en los tiempos de vida está relacionada con las estructuras y energética de la solvatación del nitrato.

El modelo TIP4P posee un momento dipolar de 2,18 D, mientras que el modelo TIP4P-FQ tiene un momento dipolar medio (en agua bulk) de 2,62 D, pudiendo alcanzar valores mayores al interactuar con un ión como el nitrato, por ello la interacción con el soluto puede resultar algo más favorecida en el segundo caso. Cabe aclarar que este es un efecto cooperativo que necesariamente involucra un gran número de moléculas de agua, por lo que no se manifiesta en las energías de unión de los dímeros y trímeros mostrados en la Tabla (2.1).

La DOS vibracional para la simulación LDA-TIP4P-FQ se muestra en la Figura (2.12). No se aprecian diferencias significativas respecto a la simulación previa, confirmando que el modelo más simple es capaz de representar correctamente esta propiedad.

Finalmente se realizaron simulaciones en un agregado con 256 moléculas de agua y en un sistema periódico con 498 moléculas de agua y a 300 K. Esto fue hecho con el fin de determinar posibles efectos del tamaño del sistema y validar el código adaptado. Las DOS vibracionales se muestran en las Figuras (2.13) para la simulación bulk y (2.15) para la simulación con el cluster de 256 moléculas de agua. La función de distribución radial ($g(r)$) para el caso Bulk se muestra en la Figura (2.14). En todos los casos los resultados fueron equivalentes a los obtenidos para los agregados más pequeños. Esto demuestra que los resultados obtenidos mediante simulaciones de agregados reproduce adecuadamente el entorno de solvatación del nitrato en solución "bulk" y que la adaptación del código híbrido funciona correctamente.

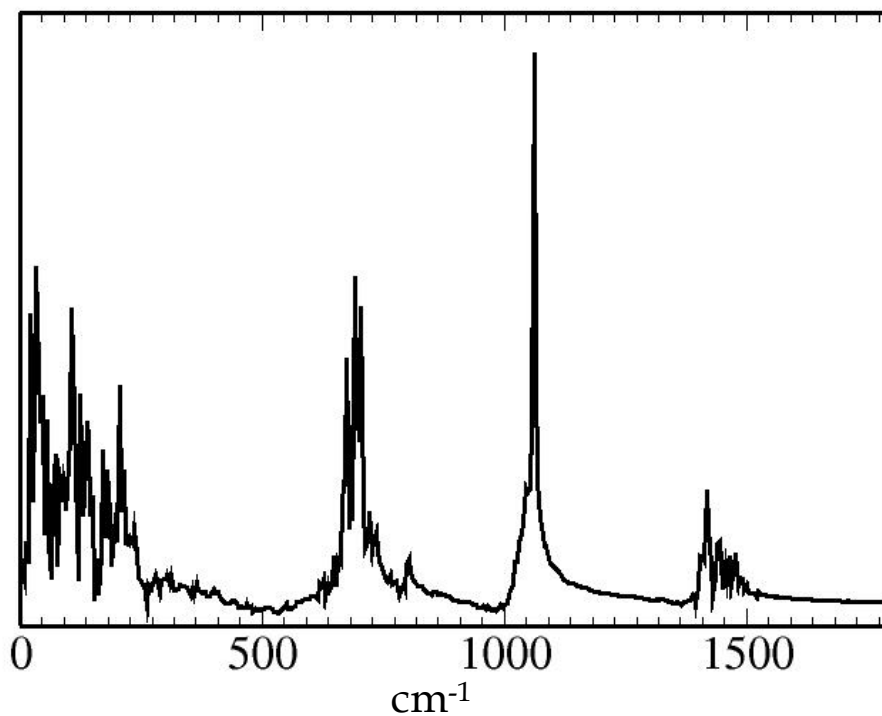


Figura (2.13): Densidad de estados vibracionales del nitrato obtenido mediante la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades todos sus átomos obtenida mediante la simulación "bulk".

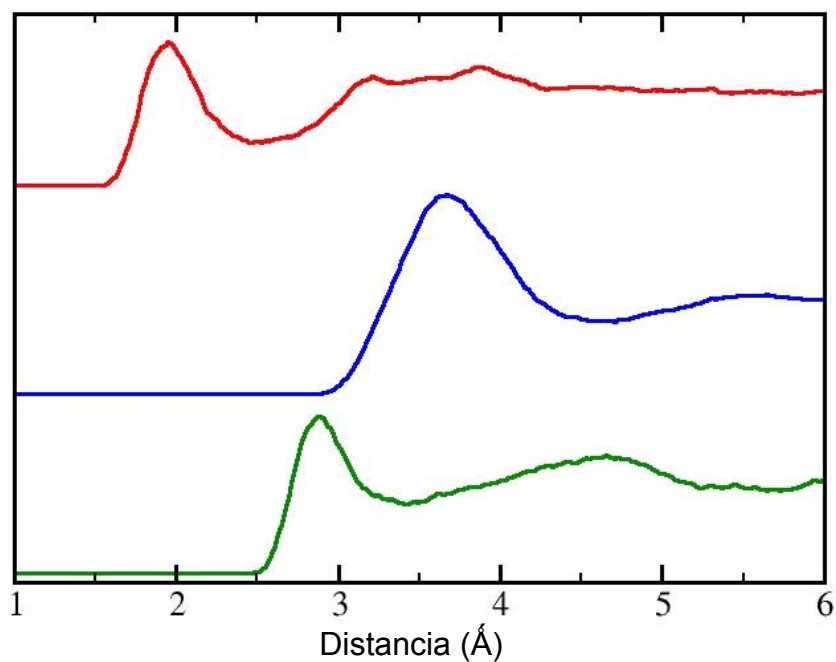


Figura (2.14): Funciones de distribución radial, O-O línea verde, N-O línea negra, O-H línea roja. Para la simulación "bulk".

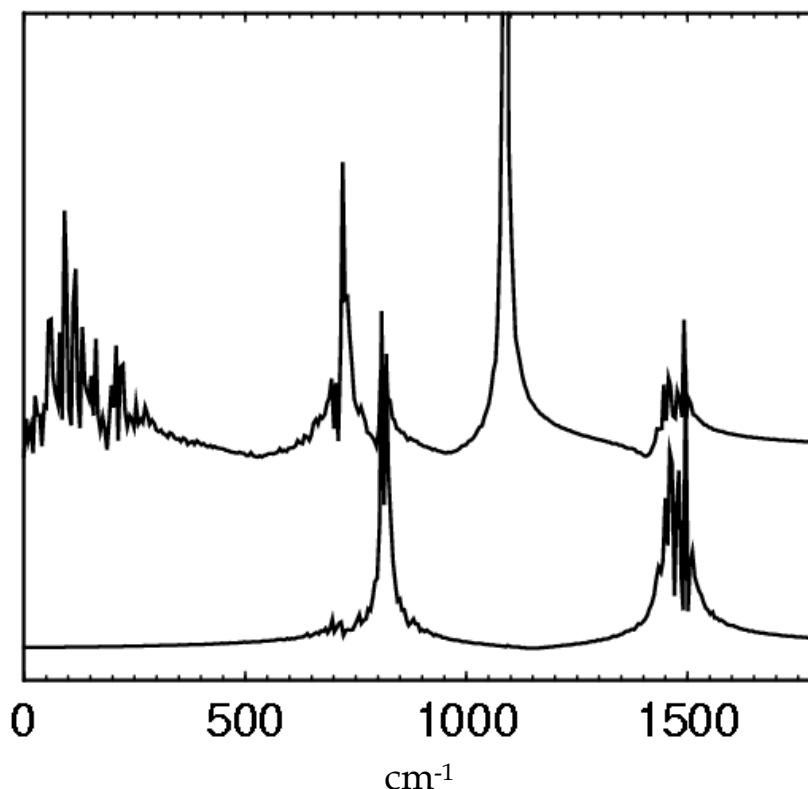


Figura (2.15): Densidad de estados vibracionales del nitrato obtenido mediante la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades del nitrógeno (trazo inferior) y de los oxígenos (trazo superior) de la simulación realizada con TIP4P y 256 moléculas de agua.

Conclusiones.

Se ha encontrado una marcada ruptura de simetría en el ión nitrato tanto en clusters como en condiciones bulk. El costo energético asociado a la ruptura de simetría parece ser compensado por una solvatación preferencial de las especies asimétricas. Los valores de rms en las distancias N-O rondan los 0,0181 y 0,0190 Å para las simulaciones realizadas usando el campo TIP4P y TIP4P-FQ respectivamente. Los tiempos de residencia de las estructuras asimétricas rondan el picosegundo para las simulaciones TIP4P, aunque este valor resultó muy dependiente del campo de fuerzas utilizado. El ancho de la banda correspondiente al estiramiento asimétrico se encuentra dentro del rango 50-100 cm^{-1} para todas las simulaciones realizadas, consistentemente con lo observado experimentalmente. Las estructuras encontradas en solución son

mayormente de simetría C_s . La ruptura de la degeneración del modo de v_3 es debida a la existencia de diferentes estructuras asimétricas visitadas durante la simulación. La banda ancha observada para la simulación completa corresponde a la superposición de las frecuencias características de cada uno de los estados visitados.

Capítulo 3- Solvatación y propiedades espectroscópicas: Espectro vibracional del peroxinitrito en solución acuosa

Introducción

Las propiedades espectroscópicas de una sustancia pueden estar fuertemente influenciadas por el solvente, lo que hace que muchas predicciones teóricas realizadas en sistemas aislados (en vacío) resulten poco realistas. Por otro lado la metodología QM-MM resulta apropiada para el cálculo teórico del mencionado espectro, ya que tiene en cuenta el efecto del solvente, de la temperatura y la superficie real de energía potencial.

El peroxinitrito (OONO^-) es una especie estable formada en ambientes biológicos por la reacción del anión radical superóxido (O_2^-) con el NO.³⁷ Es muy estable en soluciones alcalinas,³⁸ pero no en soluciones neutras o ácidas, ya que su ácido conjugado (peroxinitroso) isomeriza a ácido nítrico. La constante de velocidad de descomposición a pH neutro y 37 °C es $0,65 \text{ s}^{-1}$.³⁹ El peroxinitrito exhibe una gran toxicidad por su capacidad de formar radicales libres que oxidan grupos sulfhidrilos, fosfolípidos y ADN. Se ha reportado también que esta especie puede estar involucrada en la nitración e hidroxilación de grupos aromáticos y es capaz de inhibir varias enzimas clave.⁴⁰ Debido a su relevancia en fisiología, este ión y su ácido conjugado han sido sujeto de muchos estudios tanto experimentales^{41,42,43,44} como teóricos.^{45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55}

En la Figura (3.1) se pueden apreciar las estructuras posibles (cis y trans) para el peroxinitrito, debido al carácter π del enlace N-O3. Un análisis estructural con rayos X del peroxinitrito de tetrametil-amonio indica que cristaliza en la conformación cis.⁴¹ El espectro Raman en solución acuosa fue asignado, también al conformero cis.⁵²

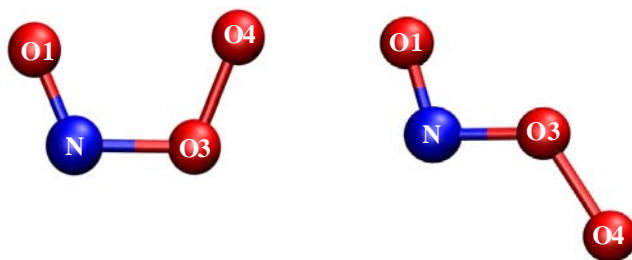


Figura (3.1): Representación esquemática de los conformeros cis y trans del peroxinitrito

En 1993 se realizaron los primeros cálculos HF en esta especie, encontrándose que el isómero más estable es el trans,⁴⁵ sin embargo métodos que incluyen la correlación electrónica (como MP2 o CCSD), en concordancia con resultados experimentales y cálculos DFT indican que el isómero más estable sería el cis.^{52,53} La diferencia en energía entre estos dos conformeros varía entre 2 y 4 kcal/mol según el método empleado para calcularla. Por otro lado, la barrera asociada a la isomerización tendría un valor de entre 21 y 27 kcal/mol.⁴⁶ La termoquímica de la descomposición del peroxinitrito aislado fue investigada por Mak et al utilizando una variedad de técnicas *ab-initio* y DFT. Estos autores encontraron fallas significativas en la predicción de la geometría de este ión obtenida con el método correlacionado QCISD.⁵⁴ Harkless et al. calcularon la energía de atomización utilizando varios métodos correlacionados, encontrando fallas importantes al utilizar MP2 y B3LYP para calcular la estructura electrónica.⁵⁵ También se modeló el efecto solvente incluyendo un pequeño número de moléculas de agua en el cálculo. ⁵⁶ En ese trabajo se encontró que de los complejos formados con una sola molécula de agua, el más estable es aquel en el que dicha molécula está coordinada al O4.

El espectro Raman del peroxinitrito en agua fue asignado por Tsai et al. en base a cálculos de estructura electrónica.^{52,53} En ese trabajo una banda extremadamente ancha e intensa centrada en 642 cm⁻¹ fue asignada al modo correspondiente a la torsión del ángulo dihedro OONO. Las predicciones del máximo de dicha banda mediante MP2 y CCSD dan valores inusualmente aumentados en 100-150 cm⁻¹. El efecto del solvente (basado en modelos de solvente continuo o por cálculos con un pequeño número de moléculas explícitas) así como el efecto de la anarmonicidad no logran explicar esta

divergencia.⁵³ Se propuso también una interpretación del espectro en base a la suposición de que existe una rápida interconversión entre las formas cis y trans.

57

Con el fin de resolver esta discrepancia, se han investigado las propiedades estructurales y vibracionales del peroxinitrito en solución aplicando la metodología híbrida QM-MM, que es capaz de reproducir el efecto del solvente y la anarmonicidad de una manera natural.⁵⁸

En primer lugar se realizaron cálculos en vacío con varios métodos de estructura electrónica con el objeto de comprobar la calidad de los cálculos DFT utilizados en el esquema híbrido. Luego se validaron los parámetros adicionales del método híbrido realizando cálculos de energía de unión del peroxinitrito con una y dos moléculas de agua. Finalmente se realizaron simulaciones con el esquema híbrido para distintos funcionales y modelos de agua, de las que se obtuvo el espectro vibracional.

Peroxinitrito en vacío.

Se realizaron cálculos de estructura electrónica, optimización de geometría y de modos normales para el peroxinitrito en vacío utilizando varios métodos ab-initio (MP2, CCSD, CCSD(T)), basados en DFT a nivel de funcional de la densidad local (LDA) y de gradiente generalizado (GGA) así como también el método híbrido B3LYP. En todos los casos se utilizó una base Gaussiana Doble ξ más funciones de polarización, excepto en los casos indicados con la letra g, para los cuales se utilizó la base más extensa 6-31+g(3df,2p). Los resultados se muestran en las Tablas (3.1) y (3.2).

Se puede ver en la Tabla (3.1) la gran variación en el valor de la frecuencia correspondiente al estiramiento N-O3 con el nivel de teoría empleado. Las predicciones para esta frecuencia van desde 503 cm^{-1} (calculada con DFT BP86), hasta 1303 cm^{-1} (calculada con HF). Es también llamativa la inusitada diferencia en la frecuencia predicha por los métodos correlacionados CCSD (1002 cm^{-1}) y CCSD(T) (715 cm^{-1}). Este hecho no depende del tamaño de la base empleada ya que los mismos no varían con el tamaño de la misma como se puede ver en las

tablas (3.1) y (3.2). Una posible explicación para este comportamiento es la inestabilidad singlete-triplete presente en la función de onda HF, este hecho hace que la función de onda no se represente correctamente por medio de un solo determinante de Slater dentro de esta aproximación. Por otro lado el método más sofisticado CCSD(T) así como también los métodos basados en DFT parecen capaces de tratar este anión llegando a resultados cualitativamente similares. En la Tabla (3.2) se pueden ver parámetros geométricos seleccionados para las optimizaciones de geometría según los distintos métodos. En ella se puede apreciar que, en concordancia con los resultados para el estiramiento N-O₃, existe una gran dispersión en la distancia de equilibrio N-O₃ según el nivel de teoría utilizado, pero no con el tamaño de la base empleada. Este efecto no se observa en ningún otro parámetro estructural.

La asignación propuesta por Tsai et al.^{52,53} del espectro Raman del peroxinitrito se basó en cálculos MP2 y CCSD y corrimientos isotópicos. Estos autores asignan al modo de torsión del ángulo dihedro OONO la banda curiosamente ancha e intensa a 642 cm⁻¹. Sugieren, además, que la banda correspondiente al estiramiento N-O₃ (predicha alrededor de 1000 cm⁻¹) se encuentra oculta detrás de una banda muy angosta del nitrato presente como impureza en el experimento. Sin embargo, esto no es consistente con las intensidades calculadas, que en el caso de la torsión OONO es cercana a cero (Tabla (3.1)). Una explicación más convincente es que la banda presente a 642 cm⁻¹ corresponde al estiramiento N-O₃ y no a la torsión que, debido a su escasa intensidad, no se observa. Esta interpretación no sólo explica los resultados para el peroxinitrito aislado, sino también es consistente con los resultados QM-MM en solución que serán expuestos en la próxima sección.

Tabla (3.1): Modos normales y frecuencias obtenidos utilizando distintos niveles de teoría dentro de la aproximación armónica. En algunos casos se señala la intensidad Raman entre paréntesis. Se incluyen también los resultados obtenidos con algunos métodos utilizando la base extendida 6-31+g(3df,2p), señalados como (g).

	NO1 est.	O1NO3 flex.	O3O4 est.	NO3 est	O4O3NO1 tors	NO3O4 flex
HF	1775	1006	766	1336	451	386
HF(g)	1767	1028	816	1310	470	398
MP2	1409(15)	936(14)	839(51)	1007(100)	549(0)	346(35)
MP2(g)	1436	964	867	988	569	360
CCSD	1535	900	793	1002	485	348
CCSD(T)	1460	924	814	715	488	326
LDA	1484	1011	850	667	508	306
BP86	1468	1016	832	503	478	291
PBE	1476	1026	841	522	485	297
PBE(g)	1476	1017	845	539	495	307
B3LYP	1508(74)	979(23)	841(69)	775(100)	499(0)	330(35)

Tabla (3.2). Parámetros estructurales, obtenidos de optimizaciones de geometría a distintos niveles de teoría, Se incluyen también los resultados obtenidos con algunos métodos utilizando la base extendida 6-31+g(3df,2p), señalados como (g).

	NO1	NO3	O1NO3	O3O4	O4O3N
HF	1.190	1.270	118.6	1.431	118.4
HF(g)	1.179	1.267	118.7	1.403	118.3
MP2	1.258	1.355	115.1	1.383	117.8
MP2(g)	1.233	1.339	115.2	1.352	117.6
CCSD	1.232	1.344	116.5	1.427	117.3
CCSD(T)	1.244	1.379	115.6	1.417	117.3
LDA	1.231	1.410	113.7	1.346	117.0
BP86	1.242	1.467	114.0	1.376	117.4
PBE	1.240	1.458	114.1	1.371	117.5
PBE(g)	1.226	1.438	114.6	1.360	117.5
B3LYP	1.232	1.367	116.0	1.395	118.5
X-ray	1.16	1.35	118.3	1.41	111.3

Simulación del peroxinitrito en solución acuosa.

Con los resultados en vacío es posible explicar buena parte del espectro experimental de esta molécula, sin embargo aún quedan interrogantes abiertos, cómo el ancho inusitado de la banda a 642 cm^{-1} , la existencia o no de un efecto del solvente importante, etc. Para contestar estas interrogantes se realizaron simulaciones de dinámica molecular del peroxinitrito en agua mediante la técnica híbrida QM-MM.

Validación del método.

Los parámetros de las aguas TIP4P y TIP4P-FQ están elegidos de modo de representar correctamente la estructura del agua pura con lo que no se garantiza la correcta descripción de la interacción con el soluto en estudio. Además, los parámetros de LJ utilizados para describir una parte de la interacción QM-MM son tomados de un campo de fuerzas clásico, por lo que deben validarse a su vez. Estos parámetros de Lennard-Jones son ϵ 0,2 y 0,155 Kcal/mol (N y O) y σ 3,9 y 3,154 Å (N y O).

Para asegurar que los parámetros elegidos describen suficientemente bien las interacciones entre el soluto y el agua se realizaron cálculos de optimización de geometría y de energía de unión para el peroxinitrito con una (dímero) y dos (trímero) moléculas de agua. Estos cálculos se realizaron con el esquema híbrido empleando el funcional PBE, tomando como referencia los resultados obtenidos al usar el mismo funcional para todo el sistema teniendo en cuenta el error por la superposición de bases (BSSE). Se utilizó en todos los casos una base Gaussiana Doble ξ más funciones de polarización

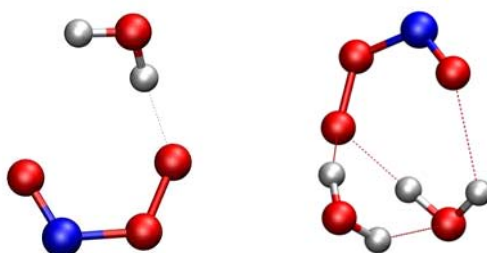


Figura (3.2): representación esquemática de complejos de peroxinitrito con una y dos moléculas de agua.

En la Figura (3.2) se muestran esquemáticamente los mínimos encontrados (básicamente los mismos para todos los métodos). Los resultados obtenidos para energía de unión se muestran en la Tabla (3.3).

Tabla (3.3): Energías de cohesión del peroxinitrito con una y dos moléculas de agua, en kcal/mol

	Dímero			Trímero		
	PBE	PBE-TIP4P	PBE-TIP4PFQ	PBE	PBE-TIP4P	PBE-TIP4PFQ
ΔE	-18.5	-15.9	-17.4	-33.6	-30.3	-26.2

Se desprende de los resultados obtenidos que los parámetros elegidos reproducen razonablemente bien la energía de unión de estos agregados.

Simulaciones de dinámica molecular híbrida QM-MM

Estas dinámicas fueron realizadas con condiciones periódicas de borde. El sistema en estudio está compuesto por una caja de 24 Å de lado con 498 moléculas de agua y un anión peroxinitrito. La porción “cuántica” del sistema (el peroxinitrito) fue tratado con tres funcionales diferentes, LDA, BP86 y PBE, con una base Gaussiana Doble ξ más funciones de polarización³⁵, mientras que la parte clásica del sistema (las moléculas de agua) fueron tratadas mediante el campo de fuerzas TIP4P (con los tres funcionales) y TIP4P-FQ (sólo con PBE). Estas dinámicas fueron de 20 ps cada una con un paso-tiempo de 0,2 fs para el modelo TIP4P y de 0,1 fs para el TIP4P-FQ. Para evaluar el efecto de la anarmonicidad independientemente del efecto del solvente, se efectuó una simulación adicional con el funcional PBE del peroxinitrito aislado. La temperatura se mantuvo constante a 300 K mediante un termostato de Berendsen

El espectro vibracional

Cómo se mencionó en el capítulo de métodos el espectro vibracional puede obtenerse mediante la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de las velocidades cartesianas de los núcleos cuánticos. Sin embargo en el espectro obtenido mediante este método resulta difícil asignar cada frecuencia, y podrían existir superposiciones de picos. Por esto es que en este caso se realizó un tratamiento diferente que permite evaluar la frecuencia correspondiente a cada modo normal, es decir, realizar la asignación de manera sencilla.

Este tratamiento consiste en tomar la trayectoria en coordenadas cartesianas y convertirla en coordenadas de modos normales utilizando la matriz de transformación obtenida de cálculos en vacío. Luego se realiza la derivada temporal de dicha trayectoria, que corresponde a las velocidades en este sistema de coordenadas. El espectro se obtiene calculando la transformada de Fourier de la función de autocorrelación de dichas velocidades.

Los espectros obtenidos mediante esta técnica se pueden ver en la Figura (3.3), (3.4), (3.5) y (3.6).

Se puede apreciar una gran predominancia de la frecuencia de cada modo normal, lo que indicaría que dichos modos no cambian cualitativamente al pasar de vacío a la solución. En concordancia con los resultados experimentales de Raman se puede ver en todos los gráficos un marcado ensanchamiento en la banda correspondiente al estiramiento N-O₃, indicando un fuerte efecto solvente para este modo en particular. Este resultado junto con los cálculos teóricos que predicen una alta barrera de energía libre para la conversión cis-trans⁵³ descartan la hipótesis según la cual el ensanchamiento se produce por la rápida interconversión cis-trans propuesta originalmente por Symons.⁵⁷

En la Tabla (3.4) se resumen los resultados obtenidos por cada método y se incluyen para una mejor comparación los resultados de la dinámica de peroxinitrito aislado con PBE y los resultados de modos normales en vacío.

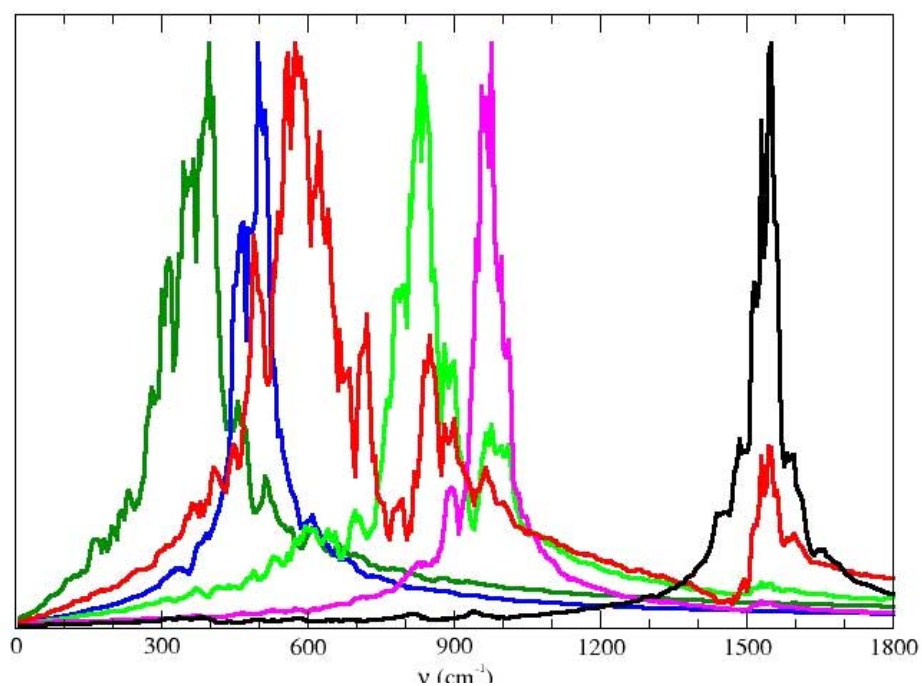


Figura (3.3): Espectro vibracional obtenido a partir de la simulación PBE-TIP4P, est. NO1 en negro, flex. O1NO3, est. O3-O4 en verde, est. NO3 en rojo, OONO tors., NO3O4 flex. en verde oscuro.

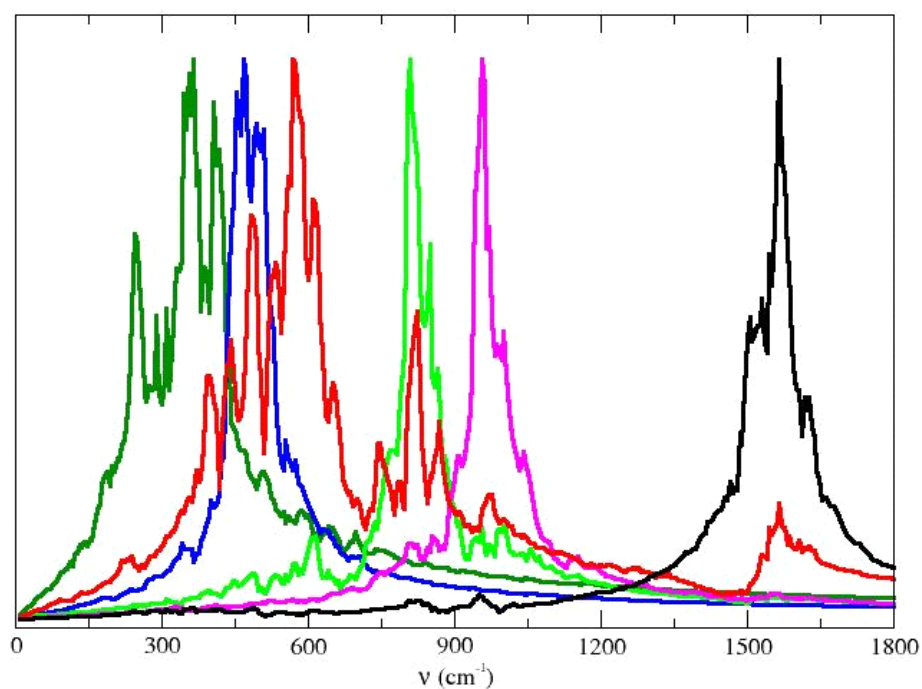


Figura (3.4): Espectro vibracional obtenido a partir de la simulación BP86-TIP4P, est. NO1 en negro, flex. O1NO3, est. O3-O4 en verde, est. NO3 en rojo, OONO tors., NO3O4 flex. en verde oscuro.

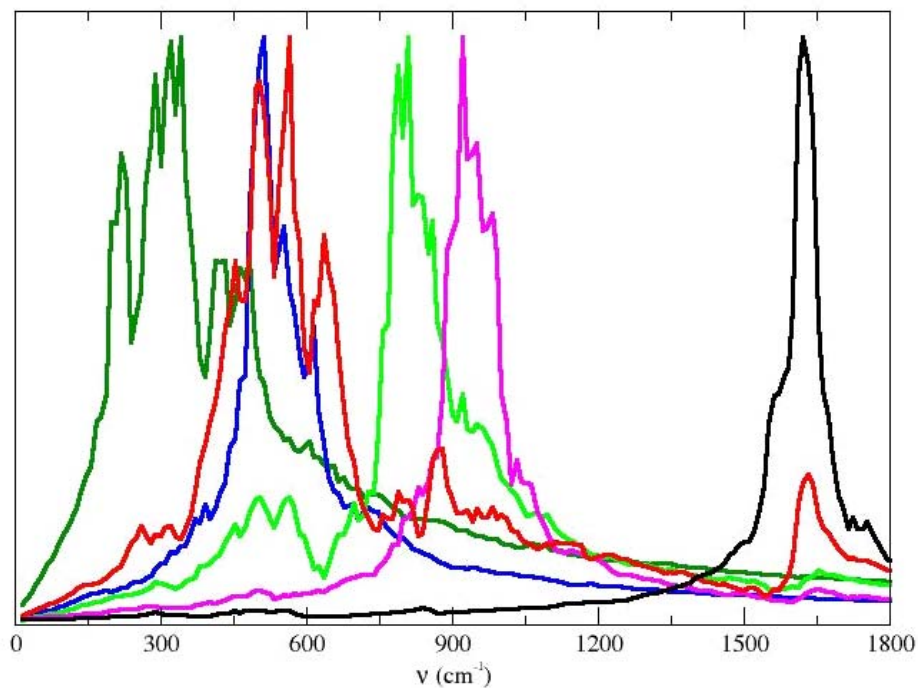


Figura (3.5): Espectro vibracional obtenido a partir de la simulación PBE-TIP4P-FQ, est. NO1 en negro, flex. O1NO3, est. O3-O4 en verde, est. NO3 en rojo, OONO tors., NO3O4 flex. en verde oscuro.

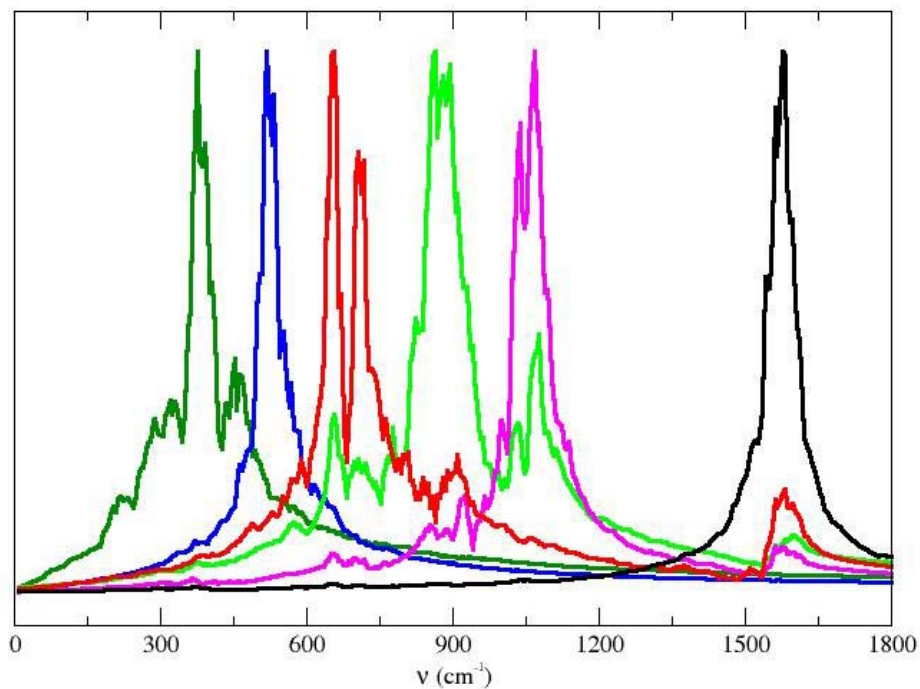


Figura (3.6): Espectro vibracional obtenido a partir de la simulación LDA-TIP4P, est. NO1 en negro, flex. O1NO3, est. O3-O4 en verde, est. NO3 en rojo, OONO tors., NO3O4 flex. en verde oscuro.

Tabla (3.4): Frecuencias de vibración (en cm^{-1}) del peroxinitrito a distintos niveles de teoría, se incluyen también los valores experimentales reinterpretados y los errores respecto a este último.

	NO1 est.	O1NO3 flex.	O3O4 est.	NO3 est.	OONO tors	NO3O4 flex	% error
LDA-TIP4P	1579	1061	875	690	527	386	7.2
BP86-TIP4P	1569	960	823	573	485	363	4.3
PBE-TIP4P	1545	973	834	595	500	374	3.7
PBE-TIP4PFQ	1621	943	803	560	519	341	5.7
PBE (aislado)	1475	983	791	462	445	272	13.4
PBE(armónico)	1476	1026	841	522	485	297	12.3
Exp.	1564	931	791	642	---	375	---

Los resultados obtenidos coinciden muy bien con los experimentales. Los errores generales son pequeños así como también los errores con respecto a la sensible banda de estiramiento N-O3. Los resultados obtenidos con el método más sofisticado TIP4-FQ no son mejores que los obtenidos con TIP4P: esto indica que el efecto del solvente puede ser bien representado en este caso por el campo de fuerzas no polarizable. El hecho de que el error total sea algo menor con el modelo TIP4P con respecto al TIP4P-FQ se debe posiblemente a una cancelación de errores entre el campo de fuerzas clásico y el funcional usado.

La estructura.

El análisis de la estructura de solvatación e interna del peroxinitrito permite explicar microscópicamente algunos de los resultados experimentales.

En la figura (3.7) se puede ver la función de distribución radial de cada uno de los átomos del peroxinitrito con los oxígenos del agua. En ella se puede ver la

solvatación preferencial que tiene el O4 induciendo una localización mayor de

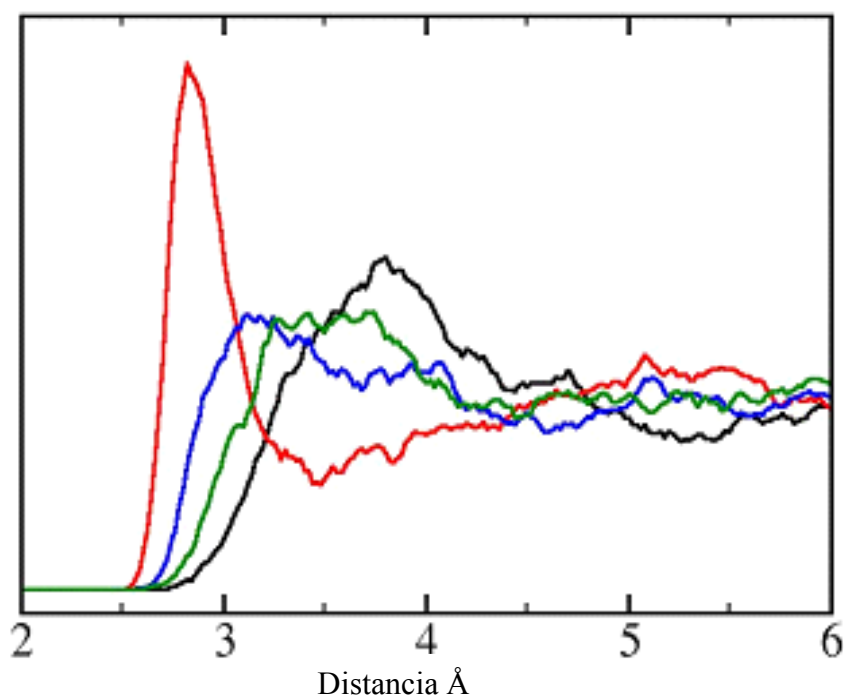


Figura (3.7): Función de distribución radial O1-O en azul, N-O en negro, O3-O en verde y O4-O en rojo.

la carga negativa en este oxígeno.

Esto se puede comprobar comparando las poblaciones de Mulliken en este oxígeno en vacío ($-0,598 e$ con PBE) y el promedio de una dinámica en solución ($-0.650 e$ y $-0.699 e$, para PBE-TIP4P y PBE-TIP4P-FQ). Los otros oxígenos son solvatados en menor medida, el O1 algo más que el O3.

Es posible obtener una estimación del efecto del solvente predicho restando los resultados de una simulación en vacío a los obtenidos en solución. Esto refleja un gran efecto de solvente (130 cm^{-1}) en la frecuencia de estiramiento N-O3. El importante corrimiento debido al solvente explicaría también el inusual ancho en esta banda, ya que para los distintos patrones de solvatación visitados durante una simulación, este modo tendría una frecuencia de vibración sensiblemente distinta.

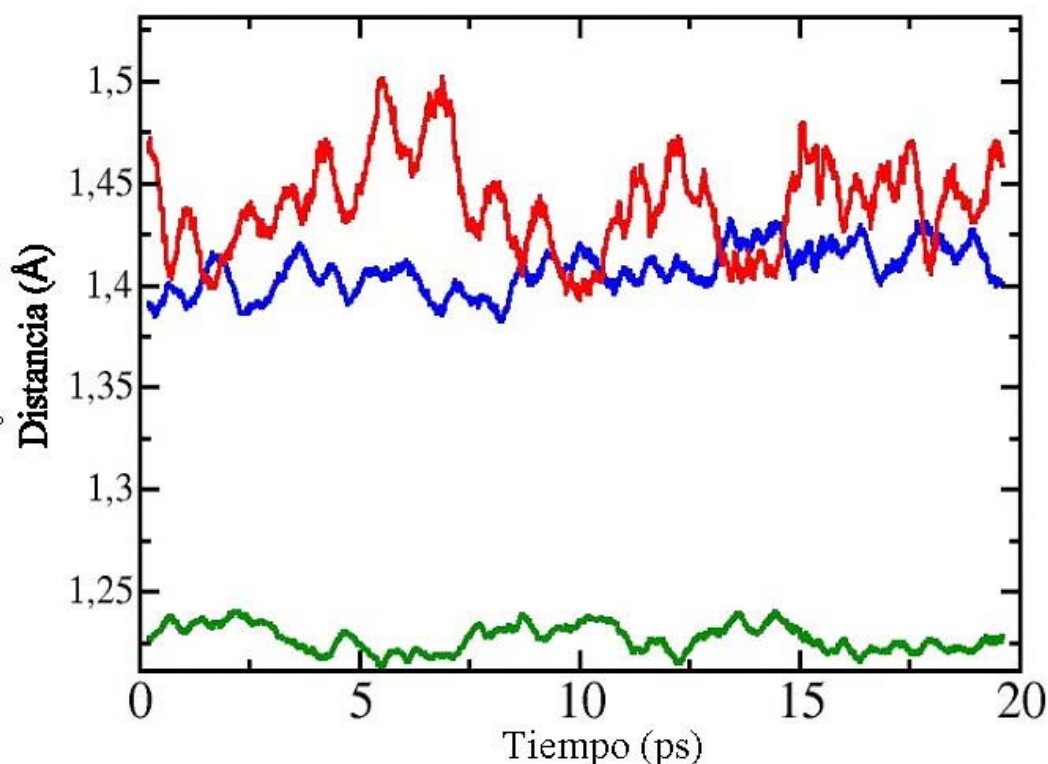
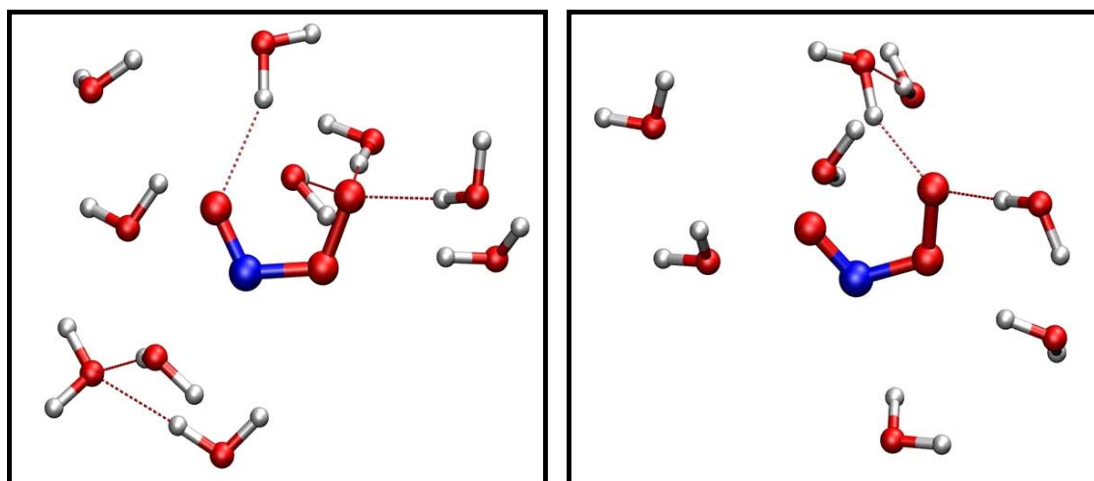


Figura (3.8) Tres distancias de enlace del peroxinitrito, O1-N en verde, N-O3 en rojo y O3-O4 en azul.

Para comprobar este razonamiento se graficaron las distancias de enlace para el peroxinitrito en función del tiempo⁵ (figura (3.8)). Resulta evidente la mayor fluctuación en el valor del enlace N-O3 comparado con las observadas en las distancias O1-N y O3-O4. El valor promedio de este enlace es 1,44 Å, mientras que en el mínimo en vacío es de 1,46 Å. En la figura (3.9) se pueden ver dos “fotos” del peroxinitrito en donde se muestra solo la primera esfera de solvatación, la de la izquierda corresponde a una ventana temporal en la cual el enlace N-O3 tiene un valor cercano a 1,40 Å, mientras que la otra el valor del enlace es cercano a 1,50 Å. En la “foto” de la izquierda se puede ver que el O4 se encuentra ligado a tres moléculas de agua, mientras que en la de la derecha solo se ven dos moléculas de agua interactuando con dicho oxígeno. Esta variación en la solvatación del ión (que tiene consecuencias estructurales importantes) parece ser la principal responsable del ancho observado en la banda de estiramiento N-O3.

⁵ Los valores de las distancias están promediados durante 1 ps para amortiguar las oscilaciones rápidas.



Figura(3.9). Estructuras instantáneas del peroxinitrito en agua donde sólo se muestra la primer esfera de solvatación. En la estructura de la izquierda la distancia N-O3 es de 1,4 Å, mientras que en la de la derecha esta distancia es de 1,5 Å.

Conclusiones

La simulación híbrida QM-MM ha demostrado ser una herramienta muy poderosa para la simulación de espectros vibracionales en solución, proporcionando, además de valores de frecuencia conteniendo el efecto del solvente y la anarmonicidad, información microscópica inalcanzable por otros métodos.

En este caso particularmente problemático, donde HF (y muchos métodos correlacionados) da resultados poco confiables debido a una inestabilidad singulete-triplete en la función de onda, nuestro esquema da resultados más que razonables. Con la ayuda de cálculos en vacío y las simulaciones QM-MM usando campos de fuerza polarizables y no-polarizables, se logró una descripción microscópica del efecto que tiene el solvente en el espectro vibracional de este importante ión. Específicamente, se logró clarificar a una discrepancia entre cálculos teóricos y resultados experimentales en torno al origen de la banda observada a 642 cm^{-1} , que se atribuyó erróneamente al modo de torsión OONO,¹⁸ y que en este trabajo se demostró que corresponde al modo de estiramiento N-O3. El solvente no sólo produce un significativo corrimiento de esta banda sino también un ensanchamiento considerable de la misma producido por los diferentes patrones de solvatación accesibles. Nuestro esquema permite una correcta asignación del espectro reconciliando

experimento y teoría y clarificando el rol del solvente en las propiedades del peroxinitrito.

Capítulo 4 - Efecto del solvente en la reacción del peroxinitrito con dióxido de carbono

Uno de los mayores objetivos de la simulación en química consiste en la obtención del perfil de energía libre de una reacción. En él se esconde valiosa información cinética y termodinámica, así como también detalles microscópicos acerca de la misma. Esta tarea resulta particularmente costosa computacionalmente, sobre todo cuando la reacción ocurre en fase líquida, ya que en estas condiciones la superficie de energía potencial presenta un gran número de grados de libertad que deben ser correctamente explorados.

Dentro del esquema QM-MM representa también un reto desde el punto de vista metodológico, ya que el tratamiento del subsistema cuántico que se expande hasta dividirse en dos porciones claramente distinguibles requiere de un tratamiento particular de las interacciones en lo que a esquemas de radio de corte se refiere.

Introducción

La relevancia fisiológica del peroxinitrito ya fue señalada en el capítulo anterior, donde se destacó su capacidad para dañar macromoléculas. Las reacciones de este ión con diversos sustratos han sido objeto de estudio en el pasado.

Dichos estudios comenzaron por el intento de elucidar el mecanismo de reacciones de orden cero (por ejemplo con dimetil sulfóxido y deoxiribosa), de reacciones de orden dos (por ejemplo con metionina o ascorbato) y algunos sustratos más como los tioles.^{59,60,61,62}

A pesar de los logros realizados para determinar el mecanismo de reacción del peroxinitrito con estos sustratos, ninguno de estos reactivos puede competir en medio fisiológico con el dióxido de carbono. Existen dos principales razones que justifican este hecho, en primer lugar la alta concentración del CO₂ en medios fisiológicos y en segundo lugar la alta velocidad con que ocurre esta reacción. Un esquema de la misma se puede ver en la Figura (4.1). En una

primera etapa el peroxinitrito se adiciona al CO_2 formando un aducto (el nitrosoperoxicarbonato). Este aducto se descompone en los radicales carbonato y NO_2 encerrados en una caja de solvente. A su vez, estos radicales pueden reacomodarse de manera tal que conforman otro aducto llamado nitrocarbonato, o bien pueden liberarse como tales. Estos radicales liberados

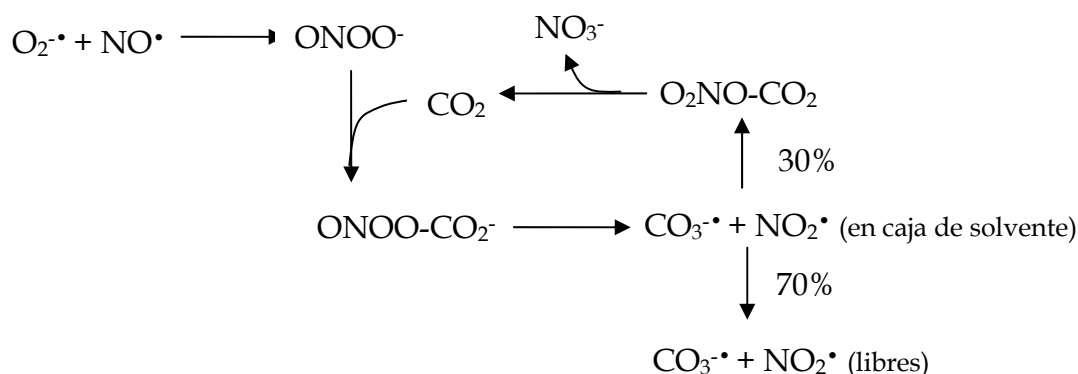


Figura (4.1): Esquema de la reacción del peroxinitrito con dióxido de carbono.

son los responsables del daño a macromoléculas.

La reacción del peroxinitrito con soluciones reguladoras de carbonato fue observada en primer lugar por Keith y Powel⁶³, pero su relevancia fisiológica no fue comprendida hasta los estudios realizados por Radi et al,⁶⁴ quienes demostraron la formación *in vivo* de OONO^- .

El mecanismo de esta reacción comenzó a ser estudiado en 1995^{65,66,67} y continúa aún siendo materia de intenso estudio.^{68,69} Actualmente se encuentra bien establecido que la reacción ocurre entre el ión peroxinitrito y el dióxido de carbono disuelto, como se muestra en la figura (4.1).

En este capítulo se describirá el estudio teórico del primer paso de la mencionada reacción, esto es, la formación del aducto nitrosoperoxicarbonato. La constante de velocidad asociada a esta reacción tiene un valor elevado pero no difusional, lo que indica que existe una barrera de energía en su coordenada de reacción, que según estimaciones rondaría las 12 Kcal/mol.⁴¹

Este paso de reacción, además de contar con la relevancia biológica antes mencionada, resulta particularmente interesante desde el punto de vista fisicoquímico, ya que la misma en vacío no presenta barrera de energía potencial, mientras que en solución si lo hace. Además se utilizará esta reacción para comparar las metodologías de obtención de perfiles de energía libre a partir de las metodologías de obtención de perfiles de energía libre de muestreo sesgado y de Jarzynski.

Validación

Gran parte de los parámetros utilizados en este trabajo fueron validados en el capítulo anterior, para validar los restantes (básicamente los parámetros de Lennard Jones de los átomos del CO₂) se realizaron cálculos de agregados con una molécula de agua en uno de los oxígenos del CO₂ en el aducto (ONOO CO₂), mediante un esquema híbrido y uno totalmente cuántico utilizando en ambos casos el funcional BP86. Para los O se utilizaron los mismos parámetros de Lennard-Jones que en el capítulo anterior y para el C los siguientes: ϵ 0,170 Kcal/mol y σ 3,65 Å. En todos los casos se utilizó una base Gaussiana Doble ξ más funciones de polarización.³⁵ La energía de disociación de estos agregados resultó de 12,7 Kcal/mol para el cálculo totalmente cuántico y 11,9 Kcal/mol para el híbrido, dando por validados los parámetros empleados.

Resulta importante también decidir que funcional se utilizará para representar el subsistema cuántico ya que la descripción de los estados de transición puede resultar sensiblemente distinta según que funcional se utilice. Para ello se realizaron cálculos en vacío de la energía en función de la coordenada de reacción (definida mas adelante) utilizando DFT con varios funcionales y el método MP2 y B3LYP como referencia. El resultado se muestra en la Figura (4.2).

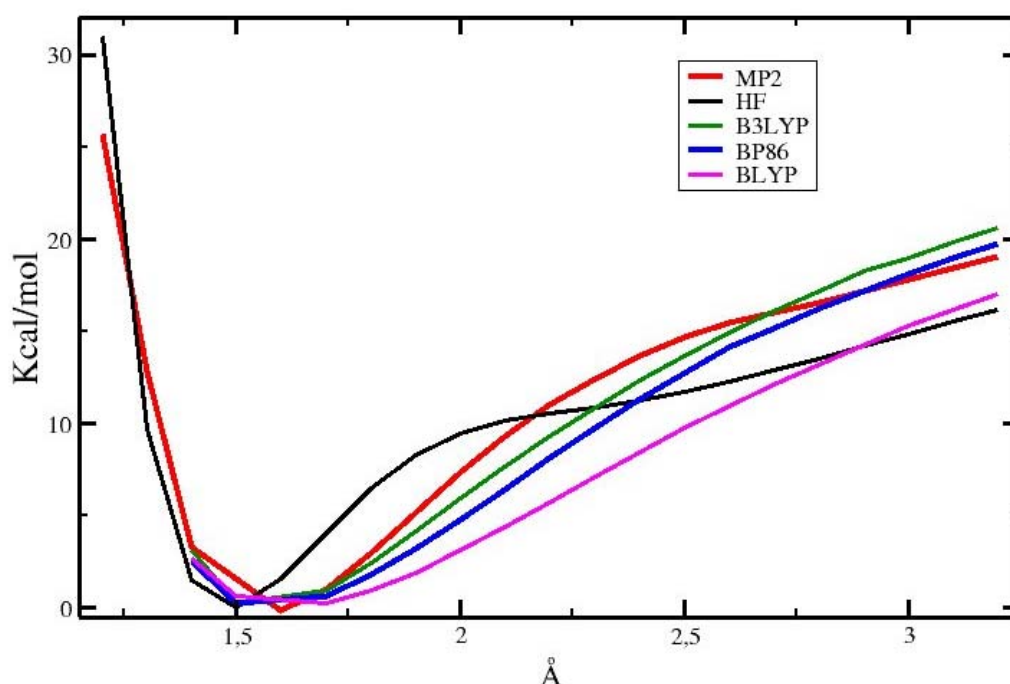


Figura (4.2): Energía como función de la distancia O*-C (coordenada de reacción) según varios métodos de estructura electrónica.

En ella se puede ver que el funcional que reproduce mejor los resultados de MP2 y B3LYP es el funcional BP86, por ende es este funcional el utilizado para las simulaciones.

Método

Se realizaron simulaciones de dinámica molecular con el esquema híbrido QM-MM, empleando para describir al agua el modelo TIP4P y para describir el soluto (peroxinitrito y dióxido de carbono) el funcional BP86 con una base Gaussiana Doble ξ más funciones de polarización. El sistema sobre el cual se realizaron las simulaciones se compone de 497 moléculas de agua, un peroxinitrito y un dióxido de carbono en una caja de 24 Å de lado (ver figura (4.3)) con condiciones periódicas de borde. Con el fin de comparar las estructuras de solvatación se realizaron simulaciones adicionales con cada uno de los reactivos por separado solvatados por sendas cajas de 497 aguas y 24 Å de lado.

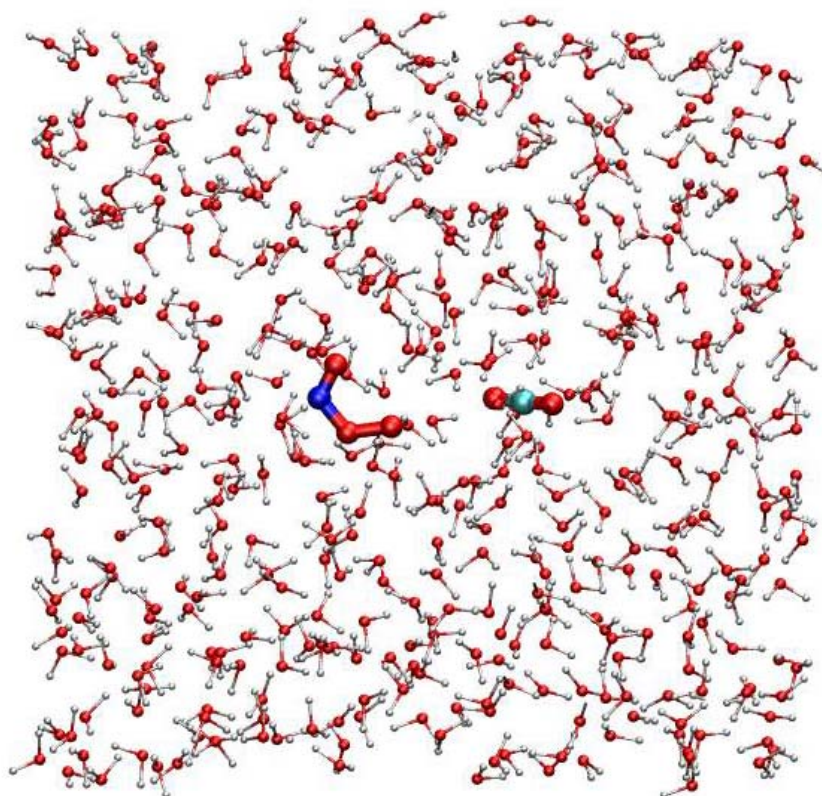


Figura (4.3): El peroxinitrito, el dióxido de carbono y las aguas en la caja de simulación

La temperatura se mantuvo constante mediante un termostato de Berendsen en un valor de 300 K. El paso-tiempo utilizado fue de 0,2 fs en todos los casos.

Perfil de energía libre

Obtener el perfil de energía libre de una reacción es una tarea extremadamente costosa computacionalmente debido al extenso muestreo que requiere, ya que deben visitarse de una manera estadísticamente relevante todos los valores de la coordenada de reacción.

Para obtener el perfil de energía libre hay que definir, en primer lugar, la coordenada de reacción. En muchos casos hacer esto resulta muy complicado o incluso imposible, sin embargo en esta reacción sólo se forma un enlace y no hay un reordenamiento significativo de átomos (en otras palabras no cambia la conectividad). Un esquema de la reacción se puede ver en la figura (4.4).

Resulta entonces trivial definir la coordenada de reacción como la distancia entre el átomo de carbono y el oxígeno marcado con un asterisco.

Para muestrear adecuadamente todos los valores deseados de la coordenada de reacción se utilizaron dos metodologías, un esquema de muestreo sesgado (Umbrella Sampling) y el método Jarzynski.

Obtención del perfil de energía libre mediante la técnica de Muestreo Sesgado

Para obtener el perfil de energía libre mediante esta técnica se realizaron dinámicas de equilibrio con 9 posiciones (y constantes) de Umbrella diferentes, de modo de cubrir los valores relevantes de la coordenada de reacción. El tiempo total simulado fue de 100 ps. Las estructuras de partida fueron termalizadas durante 100 ps con un esquema totalmente clásico, en el cual el soluto fue reemplazado por un modelo rígido optimizado en vacío con cargas parciales obtenidas de la misma optimización. Luego se realizó una termalización adicional de 2 ps con el esquema híbrido.

Las constantes de fuerza del potencial armónico empleado para realizar el muestreo se eligieron de acuerdo a la posición de equilibrio de modo que en 10 ps de simulación se visite con una regularidad estadísticamente relevante un rango de 0,5-1 Å, los histogramas correspondientes a la coordenada de reacción se muestran en la figura (4.5).

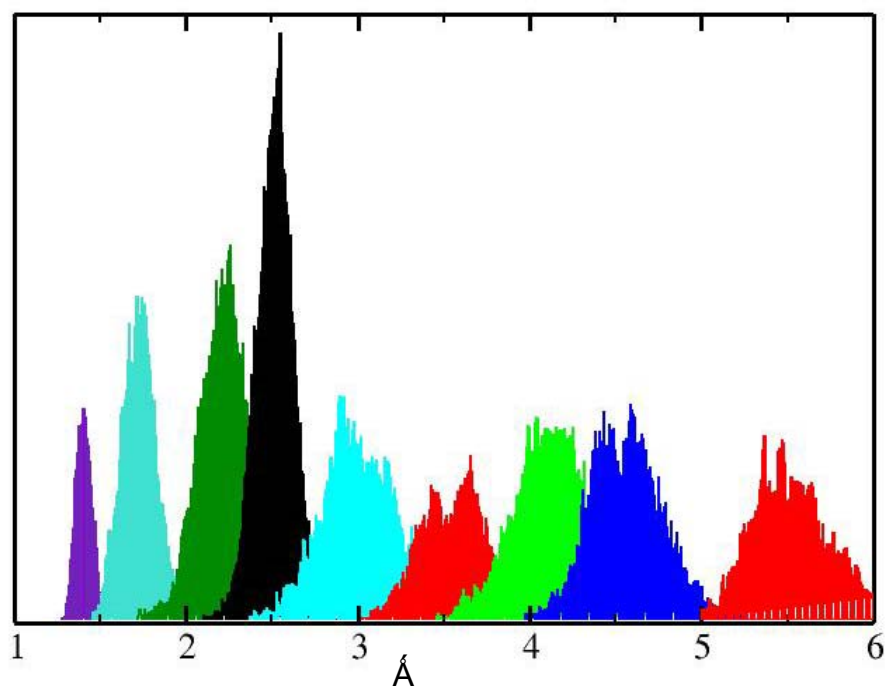


Figura (4.5) Histogramas de distribución para las dinámicas con potencial de Muestreo Sesgado.

El perfil de energía libre obtenido se muestra en la Figura (4.6).

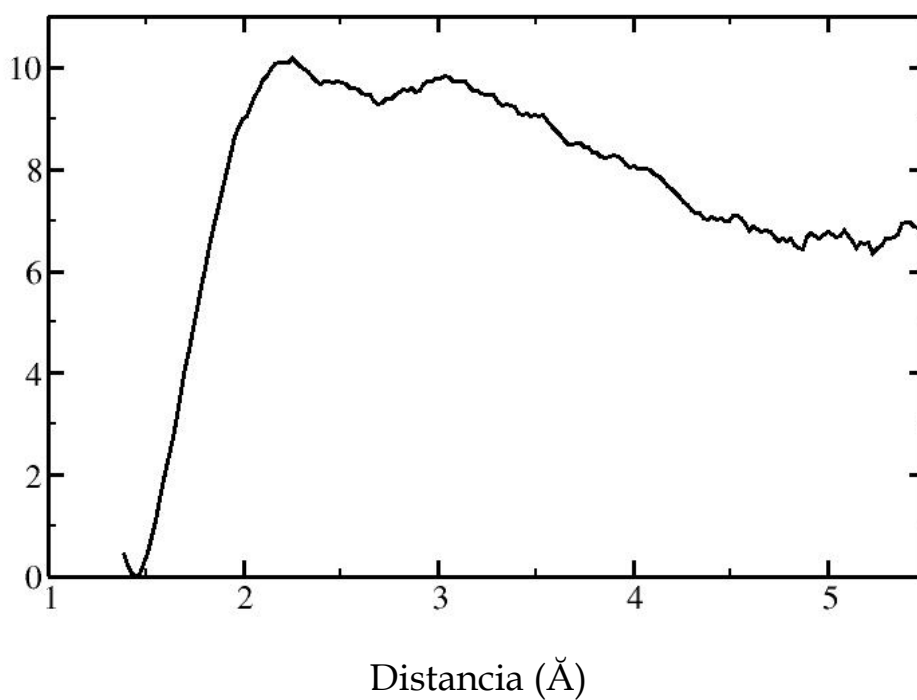


Figura (4.6): Perfil de energía libre en función de la coordenada de reacción obtenido mediante muestreo sesgado.

Perfiles de energía libre utilizando el método de Jarzynski

Para obtener el perfil de energía libre mediante esta técnica se realizaron 12 simulaciones independientes de 8 ps cada una llevando el sistema desde un valor de la coordenada de reacción de 1,4 Å a 5,4 Å, a una velocidad de 0,5 Å/ps. El total de tiempo simulado fue de 96 ps, similar al correspondiente a las simulaciones de Muestreo Sesgado. El resultado se muestra en la figura (4.7), donde se incluye el resultado de Muestreo Sesgado para comparación.

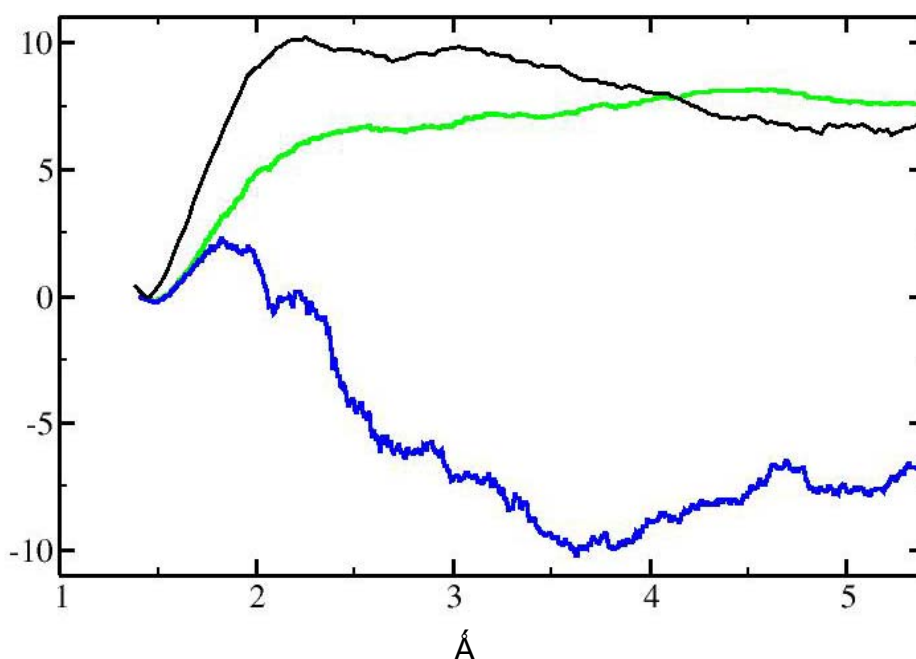


Figura (4.7): Perfil de energía libre en función de la coordenada de reacción obtenido mediante Jarzynski (línea verde), Jarzynski a orden dos (línea azul) y Muestreo Sesgado (línea negra).

La enorme diferencia entre los resultados obtenidos mediante la evaluación directa de la ecuación (1.93) (línea verde) y la aproximación de segundo orden (línea azul) es un indicativo del error cometido mediante el uso de esta técnica.

Análisis de los resultados

Resulta sencillo concluir que el perfil obtenido mediante Muestreo Sesgado es mucho más confiable (con similar tiempo total de muestreo) que el obtenido mediante el método de Jarzynski. Esto se puede deber a varios motivos: uno de

ellos puede ser que la velocidad de recorrido de la coordenada de reacción sea muy alta, lamentablemente no es posible utilizar una velocidad menor por el incremento del ya elevado costo computacional asociado.

La metodología propuesta por Jarzynski evidentemente no resulta apropiada para tratar este tipo de sistemas, donde los tiempos característicos de relajación son elevados. La clave está en que el estado final en las simulaciones del método (reactivos en este caso) no es un estado de equilibrio, pues no está correctamente termalizado. Esto genera un error sistemático que sólo puede reducirse disminuyendo la velocidad de muestreo (y el costo computacional), dando tiempo suficiente al sistema para relajarse.

Por otro lado, el resultado obtenido mediante Muestreo Sesgado resulta confiable. Usando esta técnica sólo se cometen errores aleatorios que son fácilmente detectables mediante la simple evaluación del ruido y la correcta superposición de los perfiles obtenidos para cada posición de equilibrio. Además, en cada valor de la coordenada de reacción se tiene al sistema correctamente equilibrado, debido a la extensa termalización totalmente clásica que permite al sistema relajarse correctamente.

Si bien es cierto que la técnica de Jarzynski es más simple para el operador que no debe decidir que posiciones y constantes de equilibrio usará, lo que requiere un preconcepto de la forma del perfil, esta técnica presenta ciertas complicaciones prácticas. En particular resulta poco conveniente que la información correspondiente a una dinámica necesita ser completa, de principio a fin. Esto es particularmente complicado en el esquema híbrido utilizado, ya que si una simulación no llega a buen término (por ejemplo por no convergencia de la función de onda en algún paso de la dinámica) no es posible rescatar información útil. Por otro lado la técnica de Muestreo Sesgado permite utilizar cualquier información de una dinámica siempre y cuando sea una simulación de equilibrio, se puede por ejemplo repetir una simulación a una posición de equilibrio dada si se considera que está deficientemente muestreada.

En síntesis la utilización de simulaciones clásicas para termalizar cada ventana de la coordenada de reacción en la técnica de muestreo sesgado permite obtener estadísticas de valores de equilibrio convergidas con un costo computacional moderado.

En cambio la técnica de Jarzynski sólo permite realizar simulaciones clásicas de termalización en el estado inicial. Dado que los tiempos de residencia de las moléculas de agua unidas a iones es del orden del picosegundo, el muestreo es ineficiente en este caso, ya que para obtener un valor razonable es necesario utilizar una velocidad de muestreo suficientemente lenta como para que permita al agua reacomodarse, lo que produce un incremento en el costo computacional que vuelve inconveniente el uso de esta técnica.

La barrera

Resalta a la vista que el perfil obtenido mediante Umbrella Sampling es muy diferente al obtenido en vacío, en particular se puede apreciar una barrera de energía libre de aproximadamente 3,8 kcal/mol que no existe en fase gaseosa.

Esta barrera es considerablemente menor que las estimaciones realizadas en base a mediciones experimentales de velocidad de reacción total (hasta la obtención de los radicales) que le otorgan a esta barrera un valor de 12 kcal/mol, esto indicaría que si bien cualitativamente se puede explicar la aparición de la barrera el modelo no describe cuantitativamente bien este hecho. Esto puede ser producido por el empleo de DFT para el cálculo de la estructura electrónica (que típicamente subestima las barreras) o bien por el uso de un modelo no polarizable para representar el agua

Análisis estructural

La aparición de la barrera en solución se puede explicar analizando el gráfico de la función de distribución radial para productos y reactivos, Figura (4.8).

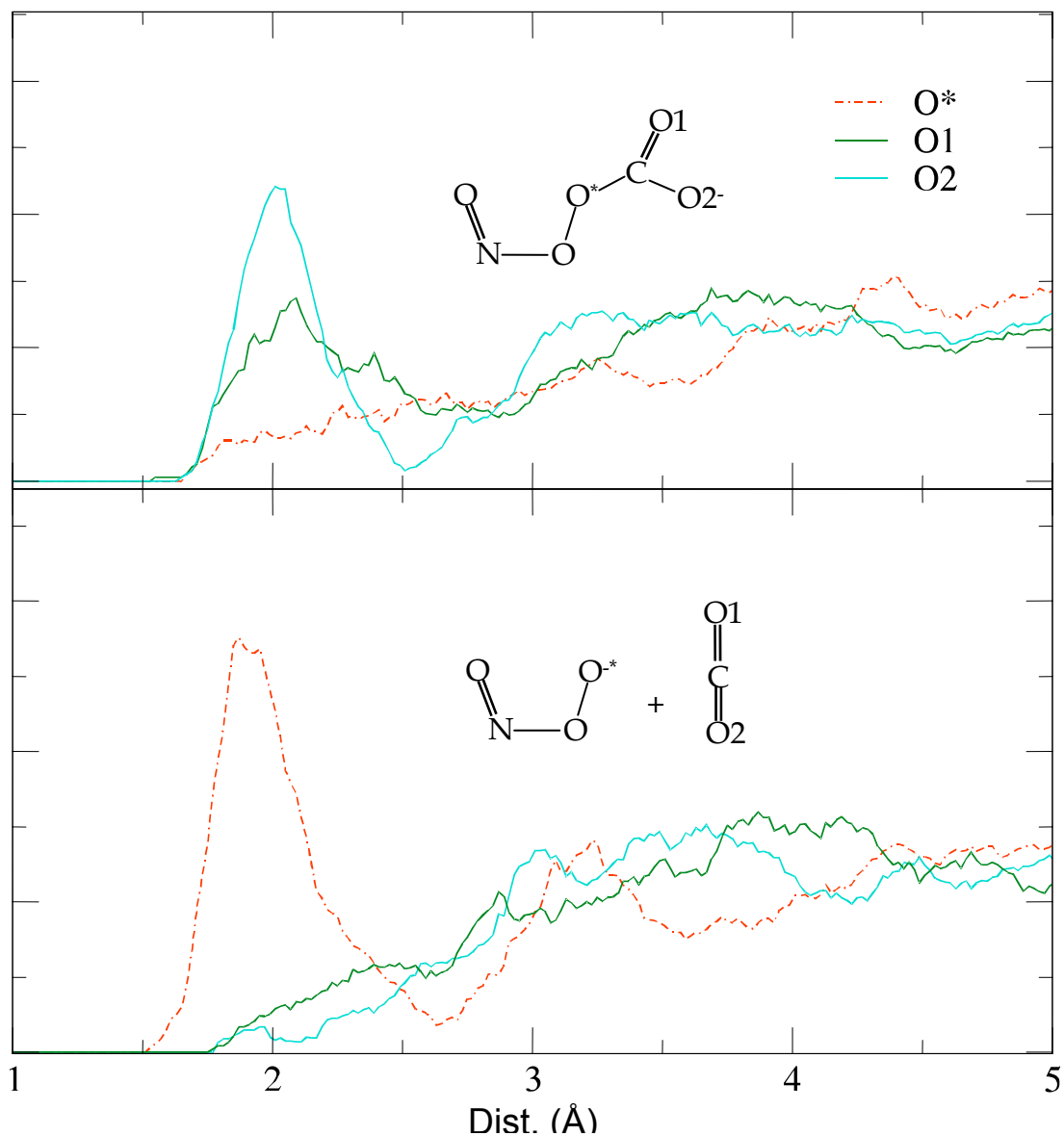


Figura (4.8): Funciones de distribución radial para átomos seleccionados del aducto y los mismos átomos en los reactivos.

En el gráfico se puede ver que el oxígeno más negativo del peroxinitrito (marcado con un asterisco en la Figura (4.4)) es el que interactúa más fuertemente con el agua, mientras que el resto de la molécula tiene características hidrofóbicas. Este oxígeno está fuertemente solvatado por tres o más moléculas de agua, mientras que en el aducto interactúa sólo débilmente con el agua. Lo opuesto ocurre con los átomos de oxígeno de la molécula de CO_2 , los que en la molécula sola son prácticamente neutros e hidrofóbicos, sin

embargo al reaccionar adquieren una carga negativa importante que les permite interactuar con el solvente de manera más intensa.

Resulta también interesante seguir la distribución de la carga negativa extra que tienen reactivos y productos ya que nos da una idea del grado de formación del enlace. Como la carga negativa se encuentra (mayormente) localizada en un oxígeno del peroxinitrito cuando el enlace no se ha formado y en los oxígenos del CO_2 en el aducto, la carga neta sobre los átomos del CO_2 resulta un buen parámetro para definir la formación o no del enlace. La población de Mulliken neta del CO_2 en función de la coordenada de reacción se muestra en la Figura (4.9).

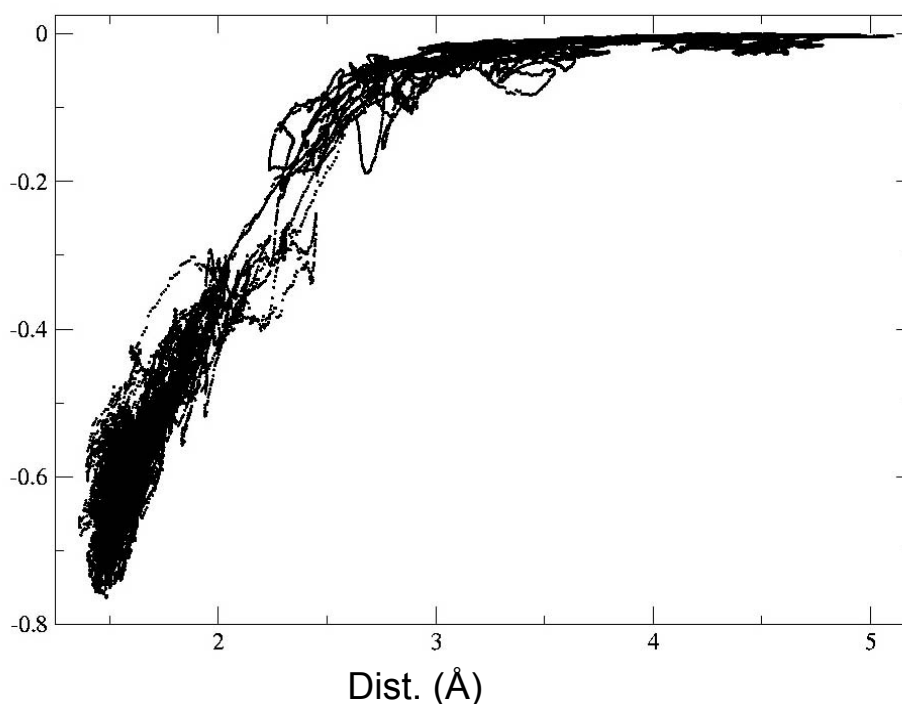


Figura (4.9): Población de Mulliken en el dióxido de carbono vs coordenada de reacción.

Se puede ver en la figura que a partir de los 2,7 Å prácticamente no existe transferencia de carga del peroxinitrito al CO_2 , podemos decir entonces que a partir de esta distancia el enlace ya no existe. Esto refuerza la hipótesis de que el solvente es el responsable de la aparición de la barrera podemos notar que el

mayor aumento de la energía libre (ver figura (4.6)) se da en el rango 4,7-3,2 Å donde el enlace no ha empezado a formarse aún.

Conclusiones

La reacción de peroxinitrito con dióxido de carbono tiene en solución una barrera de energía libre producida por el solvente. La reestructuración que implica la ruptura de varios puentes de hidrógeno y su reorganización parecen los principales responsables de este efecto. El valor obtenido para dicha barrera (3,8 Kcal./mol) difiere sustancialmente del estimado a partir de datos experimentales (12 Kcal./mol). Esta diferencia se debe, probablemente, a que el modelo no representa suficientemente bien al sistema en todos los valores de la coordenada de reacción. Una posible mejora sería utilizar un modelo de agua polarizable como el TIP4P-FQ, aunque el costo computacional se duplicaría (recuérdese que el paso-tiempo para este modelo no puede superar los 0,1 fs). De todas maneras no es el objetivo de este trabajo buscar una reproducción cuantitativa del resultado experimental, lo que no significaría aporte alguno, sino brindar una explicación cualitativa del fenómeno para lo cual la simulación realizada es suficiente.

También se puede concluir que la metodología de muestreo sesgado (Umbrella Sampling) resulta más adecuada a la problemática estudiada que la que se basa en la ecuación de Jarzynski, al menos para este problema en particular.

Conclusiones generales

Acerca de costos

El costo computacional asociado a una simulación es un factor determinante a la hora de evaluar la utilidad de una metodología, ya que a pesar del enorme avance en la capacidad de cómputo sigue siendo este el factor limitante en la realización de las mismas. En el método híbrido QM-MM el costo computacional de cada paso de simulación está determinado por el subsistema cuántico, pues la mayor parte del costo computacional está asociado al cálculo de su función de onda. Así utilizando el funcional LDA el costo computacional por paso es aproximadamente la mitad que utilizando GGA y, para los sistemas con 4 átomos (NO_3 y OONO^-), es cinco veces menor que para el sistema con 7 átomos (OONOCO_2^-) (recordar que el costo asociado a un cálculo DFT crece como $n^2 \cdot m$, con n el número de funciones base y m el número de funciones en la base auxiliar).

Analicemos pues, los costos asociados con los diferentes capítulos de esta Tesis, para facilitar la comparación referiremos los costos aproximados a días de cálculo en una computadora “estándar” de 2.0 GHz.

Los cálculos realizados en el capítulo 2 se pueden realizar en aproximadamente 15 días de trabajo de una computadora “estándar”. Este costo es relativamente bajo ya que se utilizó un funcional LDA para describir al soluto.

Para realizar los cálculos correspondientes al capítulo 3 se necesitan aproximadamente 60 días en el mismo ordenador. El costo de estas simulaciones sigue siendo relativamente bajo, teniendo en cuenta que para obtener un espectro vibracional sólo hacen falta aprox. 8 días de cómputo.

El cuarto capítulo es, por mucho, el más costoso, 250 días de computadora “estándar” son necesarios para reproducir estos resultados. Las principales razones son que el sistema es más grande (7 átomos) y el muestreo para obtener el perfil de energía libre debe ser extenso.

En definitiva podemos decir que obtener parámetros estructurales y espectros vibracionales del mínimo de energía potencial mediante este esquema QM-MM

resulta sencillo y poco demandante, mientras que el cálculo de el perfil de energía libre de una reacción resulta notablemente más costoso (aunque factible).

Logros

Cómo conclusión general, podemos decir que la metodología QM-MM reproduce satisfactoriamente el efecto del solvente en diversas propiedades de los solutos. En particular hemos demostrados cómo, utilizando esta técnica, se ha podido obtener información estructural, espectroscópica vibracional y termodinámica de diversos solutos pequeños. Por ello esta técnica ha demostrado ser una herramienta sumamente útil como complemento de experimentos, proporcionando valiosa información microscópica, inalcanzable por otra vía.

En los capítulos 2 y 3 hemos demostrado que estas metodologías reproducen correctamente el efecto del solvente en las propiedades espectroscópicas, no sólo en el valor de la frecuencia de cada modo, sino también en el ancho de cada banda, y brindando valiosa información cualitativa acerca del rol del solvente en las propiedades estudiadas.

Esta capacidad fue utilizada para reinterpretar el espectro del importante ión peroxinitrito, encontrando que la asignación propuesta originalmente, era incorrecta. También se logró estimar el grado de asimetría presente en el ión nitrato en solución acuosa de manera coherente con la información experimental, así como el rol del solvente en la explicación del fenómeno.

En el capítulo final hemos obtenido el perfil de energía libre de una reacción química en solución, mediante dos distintas técnicas de muestreo. Nuestros resultados sugieren que la técnica de Muestreo Sesgado resulta mucho más confiable con el mismo costo computacional. El perfil obtenido mediante esta técnica es cualitativamente compatible con resultados experimentales, brindando además información microscópica acerca de la reacción estudiada.

En definitiva queda claro que la simulación es una técnica poderosísima e irremplazable a la hora de obtener descripciones microscópicas detalladas, lo que justifica la importancia creciente que tienen estas técnicas en la ciencia en general. Sin embargo debe tenerse cuidado al emplearlas buscando que provean un valor agregado a la información experimental. De nada sirve una simulación que reproduzca resultados experimentales sin aportar información adicional. Así como tampoco resulta útil una simulación que no pueda contrastarse en algún grado con mediciones experimentales, en este sentido se debe pensar a la simulación (al menos en química) como una herramienta poderosa, alternativa y complementaria a las experimentales.

Límite y capacidades

La metodología híbrida tiene sus limitaciones, en particular, no se puede aplicar cuando el sistema tiene en algún momento un cambio de estado electrónico o cuando durante el proceso se modifica significativamente la estructura electrónica de alguna molécula del solvente (por ejemplo transferencia de carga y/o formación o ruptura de enlaces covalentes). Además, debido al costo computacional, sólo puede aplicarse a solutos pequeños (al menos por ahora).

Existe una técnica útil para tratar dinámicas cuánticas de sistemas complejos. Esta metodología, llamada Carr-Parrinello²⁴ por sus desarrolladores, permite con un costo razonablemente bajo (aunque mucho mayor que QM-MM) calcular la dinámica de la función de onda de un sistema complejo (cómo un soluto en solución).

Así queda en manos del operador decidir que técnica es útil según el caso. En aquellos sistemas en donde la estructura electrónica del solvente cambia notablemente (por ejemplo si forma un intermediario de reacción) es conveniente utilizar la metodología de Carr y Parrinello. En cambio, si el solvente interviene sólo como un campo de fuerzas dinámico, resulta conveniente utilizar la metodología QM-MM, ya que esta brinda una descripción más precisa del soluto y permite utilizar sistemas clásicos muy

extendidos pues el costo asociado al tamaño de este subsistema es comparativamente muy bajo.

Agradecimientos

Un número gran número de personas han contribuido a la confección de esta Tesis aportando desde su lugar. Aquí les va pues, mi reconocimiento.

En primer lugar quisiera agradecer a Darío por una infinidad de cosas, pero por sobre todo por haber hecho de mí una mejor persona y un mejor científico. Cuando sea grande quisiera se como él.

A mis padres, por bancarme económica y emocionalmente y por poner en mí la semilla de la curiosidad. A mis hermanos (Lolo, Ceci, Caro), mis cuñados (Paula, Facu y Nacho) y a Emi.

A María Augusta Steinberg, mi señora esposa, por mantenerme contento, darme una razón para hacer las cosas y, sobre todo, por mostrarme otra forma de ver el mundo.

A mis compañeros de cursada a quienes parasité concientemente, Clara, Flor Claudio, Sil, Paula y Adri.

A mis compañeros de la facu, por sus aportes de ideas y por el ambiente alegre que dispensan. Los de ayer: Vale, Dolores (¡¡gracias por programar prolijo!!) y Diego. Los de hoy: Damian B., Crocha, Laura, Alec, Marcelo, Lula, Vero, Pablo, M. Laura, Leo y Eze. Los transitorios, Pablo D. y Santi. A los Marceca's: Gustavo, Germán, Marcos (¡¡y Flor y Agus por traerme!!), Alvaro y Ernesto.

A Adrian, por haberme acercado a este mundo virtual.

A Damian S. y a Majo por sus aportes críticos y materiales.

A mis amigos, que no entienden nada de química y por eso me destraban la cabeza, cuando la tengo atorada en un problema.

A eso que se puede llamar "país" por brindarme una excelente educación gratuita, por la que aún me siento en deuda.

A la comunidad de software libre, que me ha brindado generosamente las herramientas y soporte necesarios.

Y a todo aquellos que he olvidado mas por desmemoriado que por desagradecido.

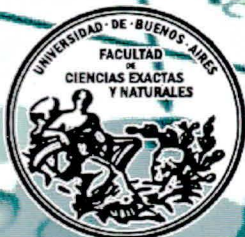
-
- ¹ Szabo, A., Ostlund, N.S. *Modern Quantum Chemistry*, First edition, Mc Graw-Hill Publishing Company, New York 1989.
 - ² Hohenberg, P., Kohn, W. *Phys. Rev.* 1964, 136, 864.
 - ³ Kohn, W., Sham, L. J. *Phys. Rev.* 1965, 140, 1133.
 - ⁴ <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/1998/index.html>
 - ⁵ Vosko, S. H.; Wilk, L. Nusair; M. *Can. J. Phys.* 1980, 58, 1200; Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. *Phys. Rev. B.* 1988, 37, 785.
 - ⁶ Becke, A. D. *Phys. Rev.* 1988, A38, 3098.
 - ⁷ Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865.
 - ⁸ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785.
 - ⁹ Perdew, J. P. *Phys. Rev B*, 1986, 33, 8822.
 - ¹⁰ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.
 - ¹¹ M-L. Tan, J. T. Fischer, A. Chandra, B. R. Brooks and T. Ichiye, *Chem. Phys. Lett.* **376** (2003) 646-652.
 - ¹² K. Kiyohara, K. E. Gubbins and A. Z., *Molecular Phys.* **94** (1998) 803-808.
 - ¹³ D. van der Spoel, P. J. van Maaren and H. J. C. Berendsen, *J. Chem. Phys.* **108** (1998) 10220-10230.
 - ¹⁴ M. W. Mahoney and W. L. Jorgensen, *J. Chem. Phys.* **114** (2001) 363-366.
 - ¹⁵ P. G. Kusalik and I. M. Svishchev, *Science* **265** (1994) 1219-1221.
 - ¹⁶ L. A. Baez and P. Clancy, *J. Chem. Phys.* **101** (1994) 9837-9840.
 - ¹⁷ I. M. Svishchev, P. G. Kusalik, J. Wang and R. J. Boyd, *J. Chem. Phys.* **105** (1996) 4742-4750.
 - ¹⁸ M. W. Mahoney and W. L. Jorgensen, *J. Chem. Phys.* **112** (2000) 8910-8922, *J. Chem. Phys.* **79** (1983) 926-935 and W. L. Jorgensen and J. D. Madura, *Mol. Phys.* **56** (1985) 1381-1392,
 - ¹⁹ S. W. Rick, *J. Chem. Phys.* **114** (2001) 2276-2283.
 - ²⁰ P. J. van Maaren and D. van der Spoel, *J. Phys. Chem. B* **105** (2001) 2618-2626.
 - ²¹ H. Yu and W. F. van Gunsteren, *J. Chem. Phys.* **121** (2004) 9549-9564.
 - ²² H. A. Stern, F. Rittner, B. J. Berne and R. A. Friesner, *J. Chem. Phys.* **115** (2001) 2237-2251.
 - ²³ H. Nada and J. P. J. M. van der Eerden, *J. Chem. Phys.* **118** (2003) 7401-7413.
 - ²⁴ R. Car and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* 55, 2471 (1985).
 - ²⁵ Verlet L. *Phys. Rev.* 1967, 159, 98.
 - ²⁶ A. R. Leach, *Molecular Modeling, principles and applications*, Addison Wesley Longman Limited, 1996.
 - ²⁷ C. Jarzinski, *Phys. Rev. Lett.* 78, 2690 (1997).
 - ²⁸ J. Liphardt, S. B. Smith, I. Tinoco, Jr., and C. Bustamante, *Science* 296, 1832 (2002).

-
- ²⁹ R. H. Wood, W. C. Mühlbauer, y P. T. Tompson, *J. Phys. Chem.* **95**, 6670 (1991).
- ³⁰ M. R. Waterland and A. Myers Kelley, *J. Chem. Phys.* **113**, 6760 (2000).
- ³¹ M. R. Waterland, D. Stockwell, and A. Myers Kelley, *J. Chem. Phys.* **114**, 6249 (2001).
- ³² R. M. Lynden-Bell, R. Kosloff, S. Ruhman, D. Danovich, and J. Vala, *J. Chem. Phys.* **109**, 9928 (1998); C. J. Margulies, D. F. Coker, and R. M. Lynden-Bell, *ibid.* **114**, 367 (2001).
- ³³ M. Shen, Y. Xie, C. A. Deakyne, and H. F. Schaefer III, *J. Chem. Phys.* **93**, 3379 (1990)
- ³⁴ J. M. Howell, A. M. Sapse, E. Singman, and G. Synder, *J. Phys. Chem.* **86**, 2345 (1982).
- ³⁵ N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, and E. Wimmer, *Can. J. Chem.* **70**, 560 (1992).
- ³⁶ D. A. Estrin, L. Paglieri, G. Corongiu, and E. Clementi, *J. Phys. Chem.* **100**, 8701 (1996).
- ³⁷ (a) Ischiropoulos, H.; Zhu, L.; Beckman, J. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *298*, 446-451. (b) Squadrito, G.L.; Pryor, W.A. *Free Radical Biol. Med.* **1998**, *25*, 392-403.
- ³⁸ Beckman, J.S.; Ischiropoulos, H.; Zhu, L.; van der Woerd, M.; Smith, C.; Chen, J.; Harrison, J.G.; Martin, J.M.; Tsai, J.H.M. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *298*, 438.
- ³⁹ Beckman, J.S.; Beckman, T.W.; Chen, J.; Marshall, P.M.; Freeman, B.A. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1990**, *87*, 1620.
- ⁴⁰ Szabo, C. In *Recent Advances in Nitric Oxide Research*, Kitebataka, A.; Sakuma, I., Eds.: Springer-Verlag: Tokio, 1999: pp 1-20.
- ⁴¹ Wörle, M.; Latal, P.; Kissner, R.; Nesper, R.; Koppenol, W.H. *Chem. Res. Toxicol.* **1999**, *12*, 305.
- ⁴² Cheng, B.M.; Lee, J.W.; Lee, Y.P. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 2814.
- ⁴³ Merenyi, G.; Lind, J.; Goldstein, S.; Czapski, G. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5685-5691.
- ⁴⁴ Liang, B.; Andrews, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9848-9854.
- ⁴⁵ Koppenol, W.H.; Klasinc, L. *Int. J. Quantum Chem. Biol. Symp.* **1993**, *20*, 1.
- ⁴⁶ Nagy, P.I. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2659-2670.
- ⁴⁷ Doclo, K.; Rothlisberger, U. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6464-6469.
- ⁴⁸ Zhao, Y.; Houk, K.N.; Olson, L.P. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5864-5871.
- ⁴⁹ Houk, K.N.; Condroski, K.R.; Pryor, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13002-13006.
- ⁵⁰ Tsai, H.; Hamilton, T.P.; Tsai, J.M.; Harrison, J.G.; Beckman, J.S. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6942-6949.
- ⁵¹ Olson, L.P.; Bartberger, M.D.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3999-4006.
- ⁵² Tsai, J.M.; Harrison, J.G.; Martin, J.C.; Hamilton, T.P.; van der Woerd, M.; Jablonsky, M.J.; Beckman, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4115-4116.
- ⁵³ Tsai, H.; Hamilton, T.P.; Tsai, J.M.; van der Woerd, M.; Harrison, J.G.; Jablonsky, M.J.; Beckman, J.S.; Koppenol, W.H. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 15087-15095.
- ⁵⁴ Mak, A.A.; Wong, M.W. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *403* 192.
- ⁵⁵ Harkless, J.A.W.; Rodriguez, J.H.; Mitas, L.; Lester, W.A. Jr *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4987.

-
- ⁵⁶ Tsai, H.H.; Hamilton, T.P.; Tsai, J.H.M.; Beckman, J.S.; Koppenol, W.H. *Struct. Chem.* **1995**, *6*, 323.
- ⁵⁷ Symons, M.C.R. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *78*, 299.
- ⁵⁸ Mariano C. González Lebrero, Laura L. Perissinotti, and Darío A. Estrin. *J. Phys. Chem. A*, *109* (42), 9598-9604, 2005.
- ⁵⁹ Beckman, J. S., Beckman, T. W., Chen, J., Marshall, P. A., and Freeman, B. A. (1990). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *87*, 1620-1624.
- ⁶⁰ Pryor, W. A., Jin, X., and Squadrito, G. L. (1994). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *91*, 11173-11177.
- ⁶¹ Squadrito, G. L., Jin, X., and Pryor, W. A. (1995). *Arch. Biochem. Biophys.* *322*, 53-59.
- ⁶² Radi, R., Beckman, J. S., Bush, K. M., and Freeman, B. A. (1991). *J. Biol. Chem.* *266*, 4244-4250.
- ⁶³ Keith, W. G., and Powell, R. E. (1969). *J. Chem. Soc. A*, 90.
- ⁶⁴ Radi, R., Cosgrove, T. P., Beckman, J. S., and Freeman, B. A. (1993). *Biochem. J.* *290*, 51-57.
- ⁶⁵ Squadrito, G. L., and Pryor, W. A. (1998). *Free Radical Biol. Med.* *25*, 392-403.
- ⁶⁶ Lymar, S. V., and Hurst, J. K. (1996). *Chem. Res. Toxicol.* *9*, 845-850.
- ⁶⁷ Lymar, S. V., and Hurst, J. K. (1998). *Inorg. Chem.* *37*, 294-301.
- ⁶⁸ Bonini, M. G., Radi, R., Ferrer-Sueta, G., Ferreira, A. M. D. C., and Augusto, O. (1999). *J. Biol. Chem.* *274*, 10802-10806.
- ⁶⁹ Coddington, J. W., Wherland, S., and Hurst, J. K. (2001). *Inorg. Chem.* *40*, 528-532.

Resumen

Este trabajo consiste fundamentalmente en la implementación de técnicas de simulación computacional y su utilización para aportar a la comprensión de propiedades químicas de diferentes sustancias en solución acuosa. El esquema de simulación implementado (y utilizado) se adscribe dentro de los llamados métodos híbridos (QM-MM), en los cuales una porción del sistema es tratado con rigurosidad cuántica mientras que el resto se lo representa mediante un campo de fuerzas clásico. Utilizando esta aproximación, es posible simular sistemas extendidos en los cuales el detalle electrónico se acota a una porción reducida del mismo. En particular, se desarrolló un esquema para incluir condiciones periódicas de contorno en la simulación. Las metodologías desarrolladas fueron aplicadas a los siguientes problemas: En primer lugar se estudió la ruptura de simetría del ión nitrato en solución acuosa, confirmando datos experimentales que revelaron este hecho y obteniendo una descripción microscópica de la relación entre solvatación y asimetría. En segundo lugar se estudió el espectro vibracional del anión peroxinitrito en solución acuosa, resultando en una reinterpretación del espectro experimental originalmente mal asignado y una comprensión acabada del efecto del solvente en el mismo. Por último se estudió el efecto del solvente en el perfil de energía libre de la reacción del peroxinitrito con dióxido de carbono en fase acuosa, encontrando que en estas condiciones existe una barrera de energía libre (ausente en vacío), corroborando resultados experimentales. Se logró, además, obtener una explicación microscópica de dicho fenómeno.



Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física- INQUIMA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires