

03081
14
dej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES
UNIDAD ACADÉMICA DE LOS CICLOS PROFESIONALES
Y DE POSGRADO

EFFECTOS ESTRUCTURALES DE SOLUTOS
EN AGUA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN INVESTIGACION BIOMEDICA
BASICA
PRESENTA
JORGE HERNANDEZ COBOS

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Efectos estructurales de solutos en agua

Jorge Hernández Cobos

Quiero expresar mi agradecimiento a las personas e instituciones que me apoyaron en la realización de esta tesis.

En primer lugar al Dr. Iván Ortega Blake por haber dirigido esta tesis y por el apoyo que siempre me ha brindado.

Asimismo, a la Dra. Marietta Tuena, al Dr. Miguel Costas, al Dr. Georges Dreyfus, al Dr. Heliodoro Celis, al Dr. Juan Pablo Pardo y al Dr. Alberto Darszon, quienes amablemente accedieron a revisar esta tesis y la enriquecieron con sus comentarios.

Quiero agradecer también al Dr. Armando Gómez-Poyou y al Dr. Heliodoro Celis, integrantes de mi comité tutorial, por el interés y el impulso que recibí de parte de ellos. Asimismo, al Dr. Miguel Costas su constante interés y participación en la discusión tanto de los métodos como de los resultados de este trabajo, así como el apoyo que siempre estuvo dispuesto a darme.

A muchas otras personas tengo muchas cosas que agradecerles. A Claudia su cariño, su compañía y su paciencia, a los compañeros del Laboratorio -Humberto, Mabel, Ma. Luisa, Santiago, Mireya- la ayuda y la solidaridad que siempre recibí de ellos.

Quiero agradecer también a las autoridades del Instituto de Física de la UNAM, en particular al Dr. Octavio Novaro, y del Lab. de Cuernavaca, las facilidades y el apoyo que recibí para la realización de este trabajo.

RESUMEN

Muchos de los procesos biológicos ocurren en un ambiente acuoso, sin embargo todavía existen muchas controversias acerca del papel del agua en estos procesos. Esto se debe a que la interacción del agua con las biomoléculas es muy compleja y debe tomarse en cuenta además el efecto de éstas moléculas sobre el agua. Uno de los problemas fundamentales en esta discusión es entender el estado físico del agua alrededor de las biomoléculas.

Esta tesis está dedicada a avanzar en el entendimiento de este problema. Para ello se ha utilizado la metodología de las simulaciones moleculares a partir de primeros principios. Primeramente se muestreó la superficie de interacción de las moléculas a partir de cálculos mecánico cuánticos. Después se ajustaron estos valores con una forma analítica que incluye polarizabilidad y términos no aditivos que permiten ajustar la no aditividad de muchos cuerpos. Finalmente se utilizó esta función en una simulación de Monte Carlo.

Se estudió el comportamiento de soluciones acuosas de urea a diferentes concentraciones para investigar la hipótesis de que la urea destruye la estructura del agua, la dimerización de la urea y el efecto de la concentración de urea. Para ello se realizaron cálculos *ab initio* de Hartree-Fock con una base mínima. Se realizaron cuatro simulaciones de Monte Carlo para concentraciones de 0.05%, 5%, 15% y 25%. Se calcularon las energías de solvatación obteniéndose un buen acuerdo con los valores experimentales. Se calcularon también las funciones de correlación radial interatómicas. Se reprodujo, por primera vez, la función de correlación radial centrada en el nitrógeno, y se concluyó que la urea efectivamente destruye la estructura del agua.

Se estudió también la hidratación del metanol como un modelo para estudiar la hidratación hidrofóbica. Los cálculos *ab initio* se realizaron con una base de calidad 2ζ + polarización y se incluyó la correlación electrónica mediante el método perturbativo de Moller-Plesset a segundo orden (MP2). Las entalpías de hidratación obtenidas no reproducen los valores experimentales, sin embargo los resultados estructurales muestran un buen acuerdo con las funciones de correlación radial experimentales. Este trabajo muestra que el agua alrededor del metanol no tiene más estructura como era de suponerse sino tal vez menos, al ensancharse un poco el primer pico de las funciones O-O del agua y una estructura un poco más abierta al desplazarse el segundo pico hacia distancias mayores. Se muestra también que el agua forma una caja alrededor del soluto sin embargo esta caja no muestra una estructura ordenada.

Se concluye entonces que la metodología de las simulaciones moleculares a partir de primeros principios es capaz de reproducir adecuadamente resultados experimentales sobre la estructura de las soluciones acuosas, al mismo tiempo que proporciona una gran cantidad de información que de otro modo no es posible obtener. Las simulaciones realizadas muestran que la estructura del agua se ve afectada sólo de manera local.

Los resultados obtenidos en las simulaciones de urea concuerdan con la idea de que el agua es esencial en la formación de estructuras por las biomoléculas. Sin embargo, si el agua no está más estructurada alrededor de los grupos apolares, como predicen las simulaciones con metanol, esto va en contra de la explicación tradicional del efecto hidrofóbico y respalda los nuevos modelos que son capaces de explicar la disminución de entropía en los procesos de transferencia sin proponer la existencia de arreglos ordenados de las moléculas de agua.

ABSTRACT

Many biological processes occur in liquid media, however there still exists controversy about the role of water in these processes. This is because the interaction of water with the biomolecules is complex and, furthermore the reciprocal effect of these molecules on water must be also taken into account. In fact, one of the fundamental quests is to understand the physical state of water around the biomolecules.

This thesis intends to advance in the understanding of this problem. Numerical simulations based on *ab initio* potentials were carried out. The interaction potential surface of molecules was sampled using quantum mechanical calculations. These interaction energies were fitted using an analytical form that includes polarizability and non additive terms that allows for the reproduction of the many body non additivity in the interaction energy. Finally this function was used in Monte Carlo simulations.

We investigate the hypothesis that urea acts as a structure breaker of water by simulating aqueous urea solutions at different concentrations. We also studied the dimerization of urea and the effect of urea concentration. Monte Carlo simulations at concentrations of 0.05%, 5%, 15% y 25% were performed, using *ab initio* potentials calculated at Hartree-Fock level with a minimal basis set. The solvation enthalpies were calculated and good agreement was obtained with the experimental values. The nitrogen centered correlation function were reproduced for the first time, and it can be seen that urea indeed breaks the structure of water.

Methanol aqueous solutions were used as a model for studying the hydrophobic hydration. The *ab initio* calculations were carried out with a $2\zeta +$ polarization basis set and the electronic correlation was included using the Moller-Plesset approximation up to the second order (MP2). The theoretical hydration enthalpies failed to reproduce the experimental values, however the structural results show good agreement with the experimental pair correlation functions. This work predicts that there is not the expected structure enhancement of water around methanol, on the contrary perhaps even less structure. The first peak of the water O-O correlation function is broadened and the second peak is shifted towards larger distances, showing a more open structure. There is also formation of a loose cage around methanol.

It can be concluded that the molecular simulations based on *ab initio* based potentials are capable of reproducing the experimental results abouts the structure of the aqueous solutions providing at the same time a great amount of information that is not attainable by other methods. The simulations performed shows that the water structure is affected locally.

The results obtained in the urea simulations are in agreement with the notion that the water structure is essential for the formation of structures by the biomolecules. However, if water is not more structured around apolar groups, as the methanol simulations predicts, these opposes the traditional view of the hydrophobic effect and supports the new models that can explain the decrease of entropy in the transfer experiments without postulating the existence of ordered arrays of water.

Contenido

Introducción	1
1 El Agua en los Procesos Biológicos	3
1.1 Introducción	3
1.2 Efecto Hidrofóbico	4
1.3 El Agua y su Estructura	5
1.3.1 Un modelo idealizado de la molécula de agua.	6
1.3.2 Funciones de correlación radial.	7
1.3.3 Efecto de la temperatura.	12
1.4 Efectos de solutos sobre el agua	12
1.5 Las Simulaciones Numéricas.	14
2 Metodología.	17
2.1 Las Simulaciones Moleculares	17
2.1.1 Modelo Utilizado	18
2.1.2 Potenciales de Interacción	18
2.1.3 Métodos de Simulación	20
2.1.4 Ventajas de las Simulaciones Moleculares	22
2.2 Cálculos <i>ab initio</i>	23
2.2.1 Modelos Teóricos	23
2.2.2 Cálculos Moleculares	24
2.2.3 Consideraciones Prácticas	30
2.3 Potenciales de Interacción	32
2.3.1 No Aditividad	33
2.3.2 Potencial Utilizado.	35
2.3.3 Ajuste de Parámetros	37
2.4 Propiedades Macroscópicas	38
2.4.1 Mecánica Estadística	38
2.4.2 El método de Monte Carlo	40
2.4.3 El método de Monte Carlo en la Mecánica Estadística	41
2.4.4 Cálculo de Propiedades	43
3 Soluciones Acuosas de Urea	48
3.1 Introducción	48
3.2 Métodos.	50

CONTENIDO

iv

3.2.1	Las superficies <i>ab initio</i>	51
3.2.2	El modelo analítico	51
3.2.3	La simulación numérica	55
3.2.4	El modelo del sistema	55
3.3	Resultados	56
3.3.1	Resultados energéticos	56
3.3.2	Estructura	62
3.4	Conclusiones	74
4	Soluciones de Metanol	79
4.1	Introducción	79
4.1.1	Métodos.	81
4.2	Resultados.	88
4.2.1	Energías.	88
4.2.2	Estructura.	91
4.3	Conclusiones.	100
5	Cambios en la estructura del agua	105
5.1	El modelo utilizado	106
5.2	Alcance de los efectos estructurales.	107
5.3	El efecto caotrópico de la urea.	110
5.4	Soluciones de metanol y el efecto hidrofóbico.	111
5.5	Conclusiones	117
6	Trabajo Futuro	121
	Apéndice	124

Introducción

Muchos de los procesos biológicos suceden en un medio ambiente acuoso así como una gran cantidad de procesos químicos. Así mientras se considera que una solución acuosa es un medio ambiente perfectamente normal para un proceso químico, es sorprendente que frecuentemente se considere al agua como un solvente inerte. El agua se liga consigo misma mediante una red de puentes de hidrógeno lo que la provee de una considerable fuerza de cohesión. Este hecho lleva a que el agua responde a la presencia de los solutos, ya sea ligándose fuertemente con ellos en el caso de aquellos que se disuelven bien, o reordenándose localmente ante aquellos que no son fácilmente solubles en el agua. Por ello el papel que el agua juega en los procesos biológicos está lejos del de ser un medio inerte, por el contrario se le atribuye un papel activo en muchos fenómenos bioquímicos.

No obstante que se reconozca este hecho y a pesar de los muchos esfuerzos que se han dedicado a su estudio, todavía existen muchas controversias acerca del papel del agua en los procesos bioquímicos. Esto se debe a que la interacción del agua con las biomoléculas es compleja y debe tomarse en cuenta además el efecto que éstas tienen sobre el agua misma. De hecho uno de los problemas fundamentales en esta discusión es entender el estado físico del agua alrededor de las biomoléculas.

Esta tesis está dedicada a avanzar en este problema. Se ha tomado como un hecho que las propiedades del agua cambian cerca de las biomoléculas y frecuentemente se ha asociado a estos cambios en las propiedades, cambios en la estructura del agua. El trabajo realizado pretende estudiar los cambios que el agua sufre en presencia de algunos solutos y por lo tanto, avanzar en el entendimiento de la relación entre el agua y las biomoléculas.

La metodología usada ha sido la de las simulaciones moleculares a partir de primeros principios. La definición rigurosa de una metodología de simulación permite estudiar sistemáticamente diferentes soluciones y por tanto realizar comparaciones entre diversos sistemas. En esta tesis se presentan los resultados de estudiar el efecto de solutos que se supone son "destructores" y de solutos "creadores" de estructura. Está dividida en seis capítulos. En el primero se presenta un panorama general del agua en los procesos biológicos, en particular en el caso del efecto hidrofóbico y del conocimiento que se tiene acerca de la estructura del agua y de los fenómenos asociados a sus cambios estructurales. En el segundo capítulo se presenta la metodología de las simulaciones moleculares a partir de primeros principios. En este capítulo se presentan diversas consideraciones prácticas que muestran la aplicación concreta de la metodología. En el tercer capítulo se reportan los resultados de aplicar la metodología descrita a diferentes soluciones acuosas de urea. En este capítulo se mostrará que las simulaciones son capaces de reproducir datos experimentales acerca de las soluciones acuosas. En este caso se han reproducido adecuadamente las energías de hidratación de la

urea y las funciones de correlación radial centrada en los nitrógenos de la urea contra todos los demás átomos de la solución. La simulación proporciona además una gran cantidad de información que no es posible obtener mediante el experimento. Se estudia el efecto de la urea sobre la estructura del agua.

En el cuarto capítulo se presentan los resultados de realizar una simulación de una solución acuosa de metanol. Las propiedades termodinámicas de las soluciones de metanol en agua muestran que están dominadas por el grupo apolar. Por ello se utiliza el metanol como modelo para estudiar la hidratación hidrofóbica. En este caso se reproducen adecuadamente los datos experimentales acerca de la estructura de la solución y se estudia también el efecto del soluto sobre la estructura del agua. En el quinto capítulo se realiza una discusión general de los resultados y se presentan las conclusiones de este trabajo. Por último en el capítulo seis se presentan las perspectivas de aplicación de la metodología a otros sistemas que permitan seguir estudiando tanto el efecto hidrofóbico en diferentes sistemas y su dependencia de otros factores así como en general el papel del agua en los procesos bioquímicos.

Se incluye un apéndice que consta de un artículo publicado del autor de esta tesis. En él se presentan los resultados sobre las simulaciones de las soluciones de urea en agua.

Capítulo 1

El Agua en los Procesos Biológicos

1.1 Introducción

El papel del agua en los sistemas biológicos es muy importante y sofisticado. El hecho de que la evolución se haya llevado a cabo en un ambiente donde el agua es uno de los componentes predominantes hace que su presencia sea esencial en muchos procesos intra y extracelulares. Como agente bioquímico el agua juega un papel central en muchos procesos de biosíntesis catalizados enzimáticamente. Su habilidad para disolver y transportar un gran número de metabolitos, nutrientes y productos de deshecho, moléculas almacenadoras de energía, hormonas, iones, etc. forma la base del intercambio de energía e información a través de la célula y a través del sistema circulatorio de organismos más complejos.

Sin embargo, a pesar del acuerdo general que existe sobre su importancia y de los muchos esfuerzos que se han dedicado para su estudio, todavía estamos lejos de lograr un entendimiento detallado de los mecanismos que involucran al agua en los procesos biológicos. Si bien el estudio del agua como agente bioquímico cuenta con un nivel de comprensión elevado no sucede lo mismo con la biofísica del agua. En especial se ha tratado de entender el papel que el agua juega en procesos tales como la formación de estructuras (por ejemplo, plegamiento de proteínas y bicapas lipídicas), la asociación enzima sustrato, la catálisis enzimática, la distribución y el transporte de iones y moléculas dentro de las células y a través de las membranas y muchos otros fenómenos en los que el agua participa y de los cuales no se tiene una descripción satisfactoria que permita comprender su papel específico.

En todos estos casos un elemento fundamental a tomar en cuenta es la solubilidad de los diferentes compuestos en el agua. La célula no existiría si no existieran moléculas que se disuelven mal en el agua. Si bien el agua es en muchos casos un buen solvente de las moléculas biológicas en otros casos la solubilidad es baja y justamente estas diferencias de solubilidad dan lugar a fenómenos de primera importancia en la biología. Muchas de las estructuras biológicas dependen de un balance muy delicado de las características de buen solvente y de mal solvente del agua. La estabilidad marginal resultante de estas dos cualidades contrarias puede verse como que fue precisamente seleccionada para los requerimientos de la función biológica. Ahora bien, esta interacción es bastante compleja pues debe tomarse en cuenta también el efecto que los solutos tienen sobre el agua. De hecho uno de los problemas fundamentales en esta discusión es el estado físico del agua cerca de las biomoléculas y en el

interior de las células.

1.2 Efecto Hidrofóbico

Uno de los procesos de mayor importancia en los que el agua participa activamente es el llamado efecto hidrofóbico. Este efecto consiste en la segregación espontánea de las moléculas o grupos no polares del contacto con el agua. Cuando se tienen moléculas que tienen grupos solubles y grupos no solubles en agua, llamadas anfifílicas, adoptan orientaciones únicas con respecto al medio acuoso y forman estructuras organizadas. Este efecto dual es la base de muchos fenómenos cruciales para la materia viva, tales como el plegamiento de las proteínas, la formación de membranas, la micelización, etc. Desde la propuesta original de Kauzmann [1] ha habido una enorme cantidad de trabajos sobre el tema (veanse por ejemplo [2, 3, 4]), a pesar de ello aún existen grandes controversias en el campo sobre el significado [5], el signo [6, 7, 8, 9], y la magnitud de las contribuciones hidrofóbicas [10]. En este apartado se hará una breve presentación de sus características más importantes y del papel que el agua desempeña en este fenómeno

No obstante las controversias existentes, no existe desacuerdo acerca de la tendencia de los hidrocarburos saturados para salir del agua y entrar en otros solventes. Las disputas surgen sobre si las moléculas de soluto tienden a salir del agua y entrar en un solvente menos polar principalmente porque son repelidas por el agua, o porque son atraídas por el solvente menos polar. Esta cuestión se puede analizar usando algún estándar absoluto de referencia tal como la fase de vapor en la que las moléculas de soluto no son atraídas ni repelidas. Por ello, buena parte del esfuerzo para entender el efecto hidrofóbico se basa en experimentos de transferencia de hidrocarburos. En estos experimentos se miden los cambios en las propiedades termodinámicas al transferir una molécula de hidrocarburo al agua, desde un ambiente no polar o desde la fase gaseosa.

Los hidrocarburos son poco solubles en agua porque su introducción en un ambiente acuoso siempre esta asociada con un cambio positivo grande en la energía libre, este cambio proviene de un decremento en la entropía y un cambio en la entalpía cercano a cero a temperatura ambiente.

El decremento en la entropía se ha interpretado como consecuencia de la estructuración de las moléculas de agua en la vecindad de la superficie de los solutos o grupos no polares; siendo esta estructuración la causa de la baja solubilidad de estas moléculas en el agua. Sin embargo, debido a que las propiedades del agua líquida, y las del agua de solvatación en particular, no estan completamente entendidas, existe controversia acerca del origen de este decremento.

Otra característica importante de este proceso de transferencia es el incremento de la capacidad calorífica del sistema, lo que indica una disminución en los grados de libertad, presumiblemente del solvente ya que los grupos apolares no interactúan apreciablemente con el agua. Sin embargo, también en este punto existe controversia pues algunos autores [11] afirman que los efectos entrópicos asociados a la introducción de un soluto no polar en agua pueden provenir no sólo de las restricciones a la movilidad del agua, sino también de restricciones a la movilidad de los solutos cuando se encuentran en un ambiente acuoso.

Al proceso de hidratación de una molécula no polar se le conoce como *hidratación*

hidrofóbica y se ha tratado de explicar con base en las diferencias entre la gran energía de interacción entre las moléculas de agua y la pequeña interacción entre el agua y los solutos no polares. El agua forma puentes de hidrógeno distribuidos isotrópicamente en el agua pura. Entonces, se considera que el efecto principal de introducir un grupo no polar en agua es inducir la reorientación de las moléculas de agua en la interfase de tal modo de maximizar el número de puentes de hidrógeno que pueden formarse con las agua vecinas. Esta restricción lleva a una 'red' de puentes de hidrógeno de moléculas de agua sobre la superficie apolar. Frank y Evans [12] sugirieron que los cambios observados en la entropía y en la capacidad calorífica podrían implicar la formación alrededor de los solutos de una especie de clatrato o de estructura de *iceberg*, en los que las moléculas de agua estarían más ordenadas que en el líquido puro.

Ahora bien, la *interacción hidrofóbica* ocurre cuando dos grupos apolares se agregan en el agua. Este efecto se pensó originalmente que provenía de las atracciones entre grupos parecidos, es decir "el agua con el agua y el aceite con el aceite", lo que implicaba que la atracción entre los grupos apolares jugaba un papel importante en este proceso o bien, como lo indica el nombre *hidrofóbico* por la expulsión de los solutos no polares por el agua.

La interpretación tradicional de la asociación hidrofóbica propone que en realidad, la atracción entre los grupos no polares juega un papel menor en la interacción hidrofóbica. Esta asociación proviene de las grandes fuerzas atractivas entre las moléculas de agua y las restricciones a las que se ve sujeta al introducir los grupos no polares. Cuando se asocian dos grupos apolares en agua este proceso se acompaña de un incremento favorable en la entropía. El cambio en energía libre es proporcional al área superficial de los grupos involucrados, siendo el componente mayor del decremento en la energía libre el cambio en entropía que sobrepasa por mucho cualquier interacción atractiva soluto-soluto. La asociación hidrofóbica puede ser descrita entonces de la siguiente manera. Un dímero de solutos no polares expondrá al agua una superficie más reducida, con menos aguas restringidas tanto en la "red" cercana como mas allá, comparada a la de los monómeros separados. Esta interpretación ha sido cuestionada por diversos autores [13, 14, 15] de modo que en la actualidad no se cuenta con un modelo aceptado de manera general. En el capítulo 5 se discutirán algunos de los problemas en torno a las interpretaciones del efecto hidrofóbico.

1.3 El Agua y su Estructura

Puesto que se está interesado en estudiar cómo cambia la estructura del agua al agregar varios tipos de solutos, es importante que se establezca primeramente una estructura de referencia contra la cual se van a comparar los resultados obtenidos, es decir, la estructura del agua líquida pura.

En general la estructura del agua puede representarse, a temperaturas fisiológicas, como una red conectada continuamente, donde cada oxígeno está en el centro de alrededor de cuatro puentes de hidrógeno. Existe un equilibrio dependiente de la temperatura entre una estructura más abierta y regular con ligaduras tetraédricas por un lado y otra más compacta, menos ordenada con los puentes de hidrógeno deformados tanto en ángulo como en longitud y ocasionalmente rotos. Vista de otra manera, puede decirse que el agua consiste de una serie de poliedros de varios tamaños que se ligan por puentes de hidrógeno a la red circundante

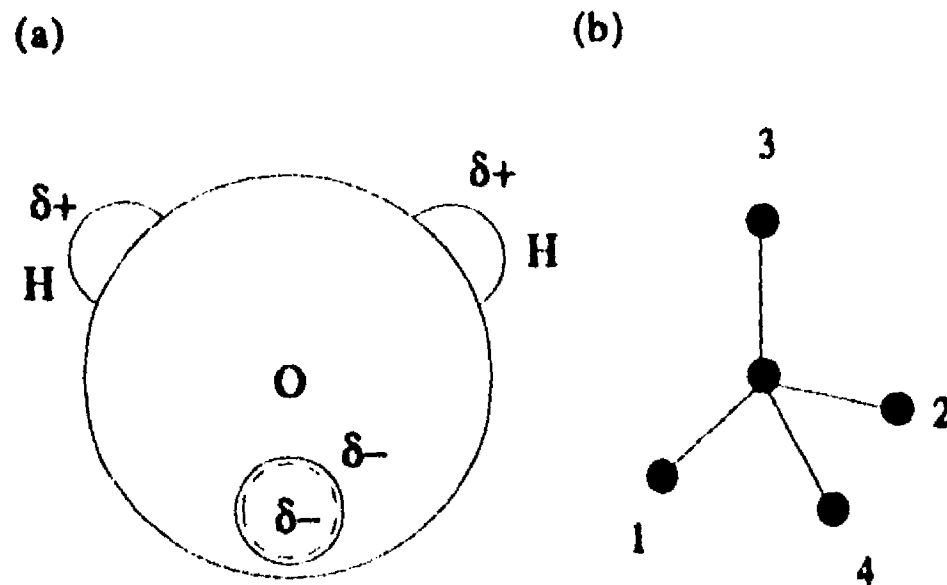


Figura 1.1: (a) Un modelo simple para representar a la molécula de agua. δ es la carga parcial del átomo. (b) Representación de la estructura tetraédrica del agua, cada círculo negro representa una molécula de agua.

con diferentes grados de facilidad. La estructura completa es muy cambiante [16].

1.3.1 Un modelo idealizado de la molécula de agua.

Si se trata de representar a la molécula de agua de una manera sencilla se llega a un modelo como el mostrado en la figura 1.1a. En este modelo se asignan cargas parciales a los dos hidrógenos y a los dos pares de electrones libres del oxígeno y se considera que están dispuestos aproximadamente en una geometría tetraédrica. Cada molécula es capaz de formar cuatro puentes de hidrógeno con las moléculas vecinas en cada uno de los cuales un protón se aproxima directamente a un par de electrones libres del oxígeno de la molécula vecina (Figura 1.1b). En estas cuatro interacciones cada molécula actúa como donador de protones en dos de ellas, y como aceptor de protones en las otras dos.

Con este modelo de la molécula de agua como bloque tetraédrico básico, se puede construir una estructura no cristalina que tenga la densidad adecuada y que sea consistente con una geometría tetraédrica aproximada. Una idealización de este modelo en dos dimensiones se muestra en la figura 1.2, en donde el aspecto no cristalino de la red modelo se ve al comparar con la red cristalina.

Este modelo conceptual de primer orden sirve como un punto de partida para considerar la naturaleza molecular del agua líquida. Representa una aproximación a la estructura instantánea que es consistente con las características geométricas del modelo para la interacción agua-agua. Esta estructura por supuesto cambia a otra que si bien es geoméricamente diferente es estadísticamente equivalente en un tiempo de 10^{-11} a 10^{-12} segundos. Entonces, en vez de una estructura *empacada aleatoriamente* como la de los líquidos simples donde

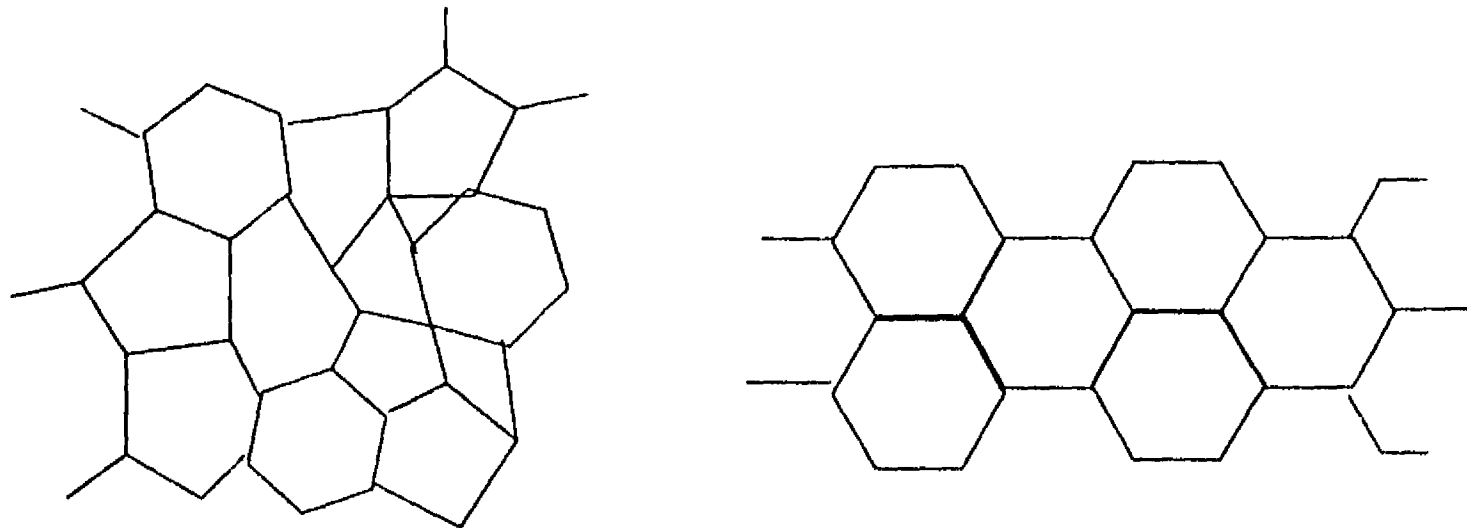


Figura 1.2: "Líquido" y "cristal" idealizados en dos dimensiones

las interacciones moleculares son esféricamente simétricas, se tiene un estructura de una *red aleatoria* en donde las interacciones moleculares son altamente dependientes de los ángulos. Las distorsiones a la geometría tetraédrica necesarias para construir tal red aleatoria son pequeñas (alrededor de $\sim \pm 10^\circ$).

Si bien este modelo conceptual permite tener una imagen de la estructura del agua, desafortunadamente no es adecuado para el propósito de estudiar cambios estructurales en el agua. El modelo contiene la estructura esencial pero es necesario tener información cuantitativa que permita realizar comparaciones ante los cambios sutiles que se presentan cerca de las biomoléculas en solución.

1.3.2 Funciones de correlación radial.

Las técnicas de difracción, tales como la de los rayos X y la difracción de neutrones, ofrecen una definición muy precisa de la estructura: lo que se mide es un promedio de la disposición instantánea local de los átomos.

La manera más común de representar la estructura de un líquido es a través de las funciones de distribución (o de correlación) radial $g(r)$. Estas funciones describen estadísticamente la probabilidad de encontrar un átomo a una distancia r de cualquier otro átomo. Una función de correlación radial típica se muestra en la figura 1.3, junto con su relación con un modelo de un líquido bidimensional. Como puede verse en términos generales el primer pico da información acerca de la distribución de los primeros vecinos (orden de corto alcance). El segundo pico da información acerca de los arreglos posicionales existentes (a menudo llamado 'orden de mediano alcance'). Las posiciones de los picos pueden relacionarse con distancias y ángulos promedio entre las moléculas, mientras que las áreas bajo los picos dan información acerca del número de vecinos a una distancia en particular. Si el primer pico es relativamente agudo, su área dará el "número de coordinación" de primeros vecinos.

Para un sistema más complejo como el agua misma o como las soluciones acuosas que se estudiarán en este trabajo, la situación es mucho más compleja que para este líquido idealizado. Para un sistema líquido de dos componentes AB, se puede describir el líquido en términos de tres funciones de distribución radial *parciales*, $g_{AA}(r)$, $g_{AB}(r)$ y $g_{BB}(r)$,

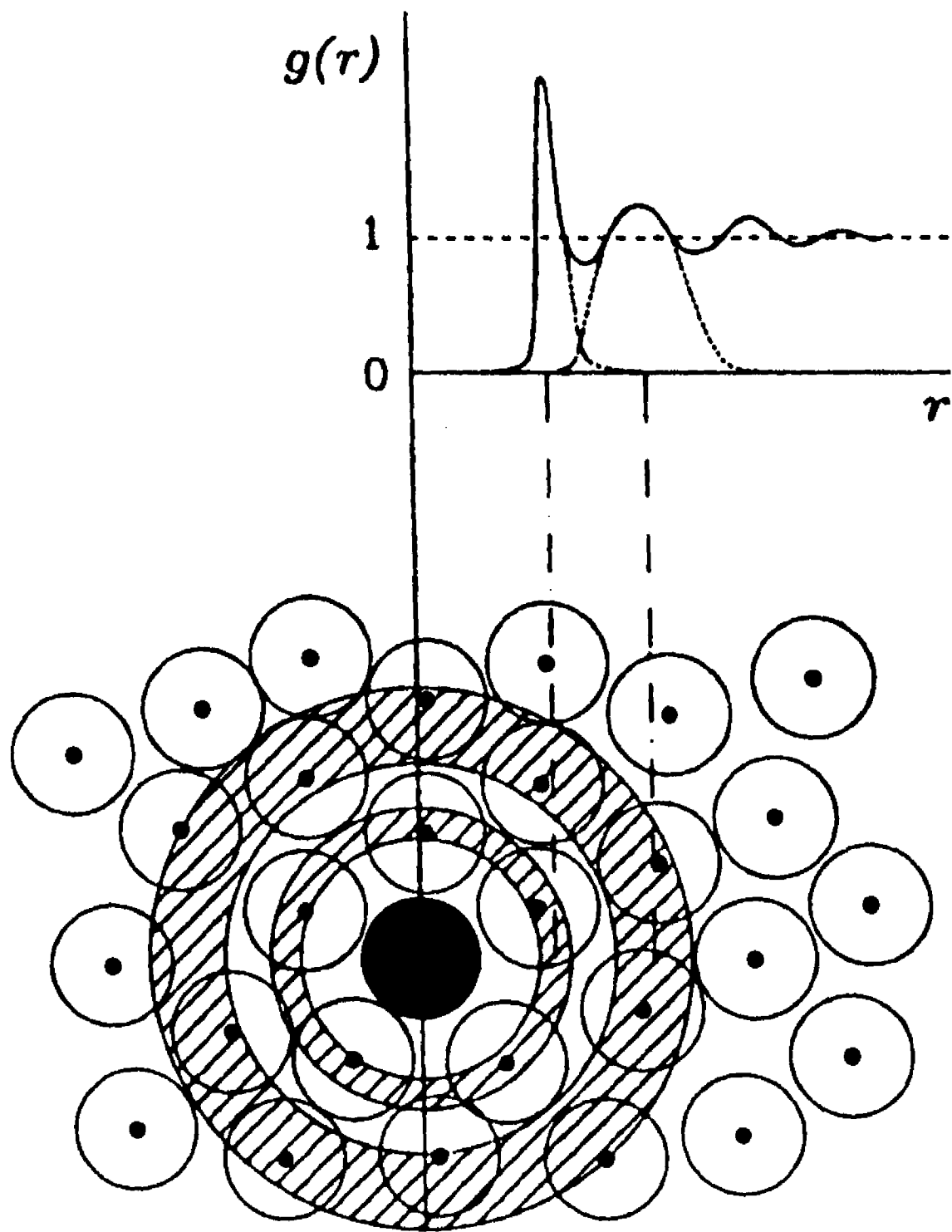


Figura 1.3: Representación de un líquido bidimensional y su función de distribución radial mostrando la relación entre la estructura del líquido y su descripción mediante esta función.

donde $g_{AA}(r)$ describe la probabilidad de encontrar un átomo de tipo A a una distancia r de otro átomo de tipo A, y así para las demás. Sin embargo la caracterización de líquidos complejos, y por supuesto de mezclas, presenta grandes dificultades experimentales ya que se deben distinguir estas correlaciones parciales de la función de intensidad de dispersión. Esta asignación ha requerido de un modelaje para la interpretación de los resultados experimentales. Recientemente se están midiendo estas funciones de correlación parciales y por lo tanto obteniendo mayor información acerca de la estructura de los líquidos reales [17, 18].

Para el agua se han obtenido las tres funciones de correlación radial parciales, es decir las correlaciones oxígeno-oxígeno, oxígeno-hidrógeno e hidrógeno-hidrógeno, por medio de experimentos de difracción de neutrones. Estas funciones se presentan en la figura 1.4. En la figura 1.5a se presenta un esquema de una geometría local consistente con la figura 1.4a. Se presentan esquemas similares (figuras 1.5b y 1.5c) para interpretar las funciones de correlación radial oxígeno-hidrógeno e hidrógeno-hidrógeno de las figuras 1.4b y 1.4c que a continuación se discutirán con cierto detalle.

Si examinamos primero la función de distribución radial oxígeno-oxígeno $g_{OO}(r)$ de la figura 1.4a, el primer pico, a una distancia aproximada de 2.85 Å, da la distancia de los primeros vecinos oxígeno-oxígeno, y el área bajo la curva hasta los 3.5 Å es igual a 5, indicando que existen en promedio 5 moléculas hasta esa distancia. Este número es mayor que las cuatro esperadas si cada molécula de agua acepta dos puentes de hidrógeno y dona dos, como en el modelo de red aleatoria tetraédrica simple. Claramente este número de coordinación depende críticamente del límite superior en la distancia que se tome para realizar la integración bajo el pico y muy bien puede ser que algunas moléculas no ligadas por puente de hidrógeno se acerquen de tal modo que caigan dentro de la distancia de 3.5 Å tomada aquí.

Si se examina ahora el segundo pico, centrado alrededor de los 4.5 Å y más ancho que el anterior, puede verse que corresponde a un ángulo O-O-O de aproximadamente 110° (vease figura 1.5a). Esto es cercano al ángulo de la distribución tetraédrica, lo que implica que la geometría local de la molécula de agua es en promedio tetraédrica, si bien la anchura del pico de los segundos vecinos muestra que existe una dispersión considerable en este promedio.

Examinando la $g_{OH}(r)$ para oxígeno-hidrógeno de la figura 1.4b, puede verse un pico muy importante alrededor de 1 Å. Este pico corresponde a la distancia intramolecular OH y el hecho de que este pico realmente se encuentre a la distancia O-H conocida y de que el área bajo el pico indique dos átomos de hidrógeno, es una señal de que el experimento está dando resultados correctos. Entonces, se tiene de hecho una calibración interna en la estructura molecular, si el experimento reporta esta estructura correctamente, se puede tener confianza en que los datos son correctos.

El segundo pico de la función $g_{OH}(r)$ centrado alrededor de 1.85 Å da la primera distancia intermolecular OH, es decir la distancia a los primeros vecinos ligados por puentes de hidrógeno (vease la figura 1.5b). El tercer pico centrado alrededor de los 3.25 Å se refiere a las distancias oxígeno-hidrógeno de los hidrógenos no ligados por puentes de hidrógeno de las moléculas vecinas. De nuevo como se indica en la figura 1.5b, existen varios pares de distancias de este tipo que pueden no ser equivalentes, lo cual podría explicar la asimetría del tercer pico.

Finalmente, en la figura 1.4c se presenta la función de correlación radial hidrógeno-

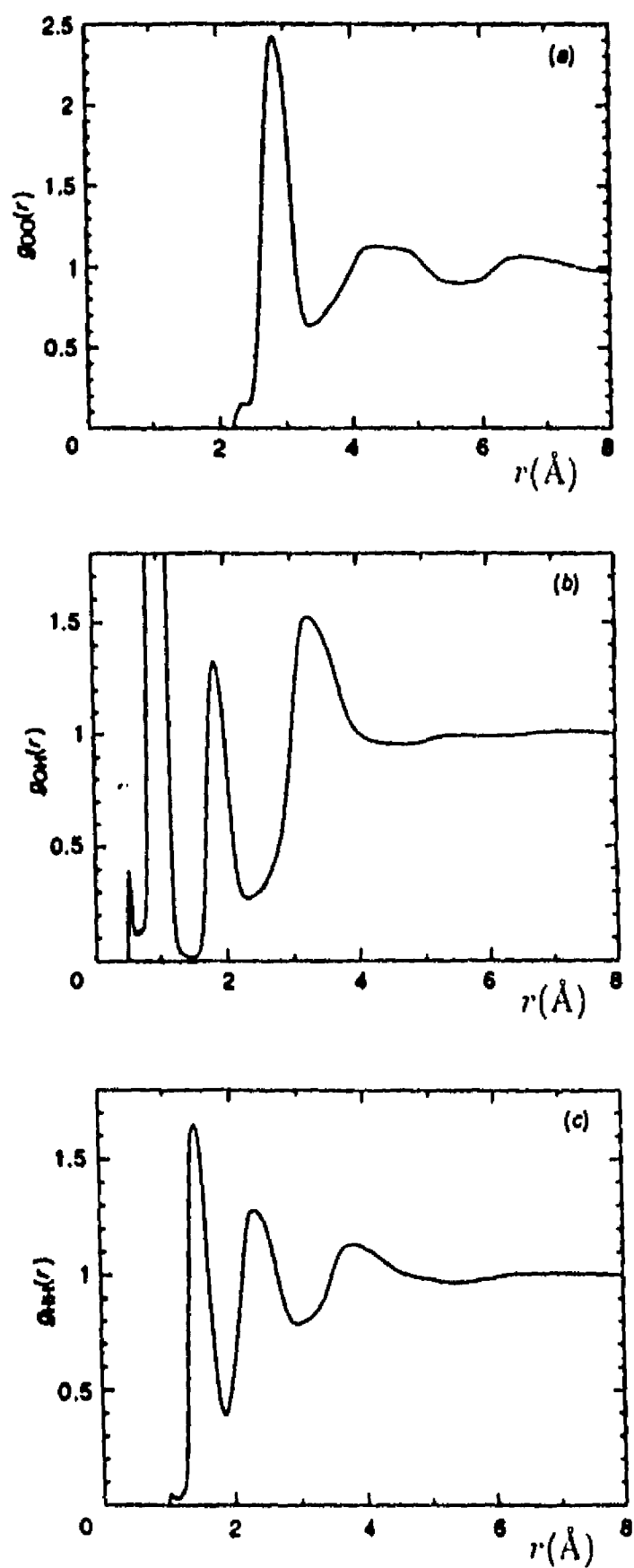


Figura 1.4: Funciones de distribución radial parciales para el agua a temperatura ambiente; (a) oxígeno-oxígeno, (b) oxígeno-hidrógeno y (c) hidrógeno-hidrógeno. Resultados de experimentos de difracción de neutrones de Finney y Soper Ref. 17.

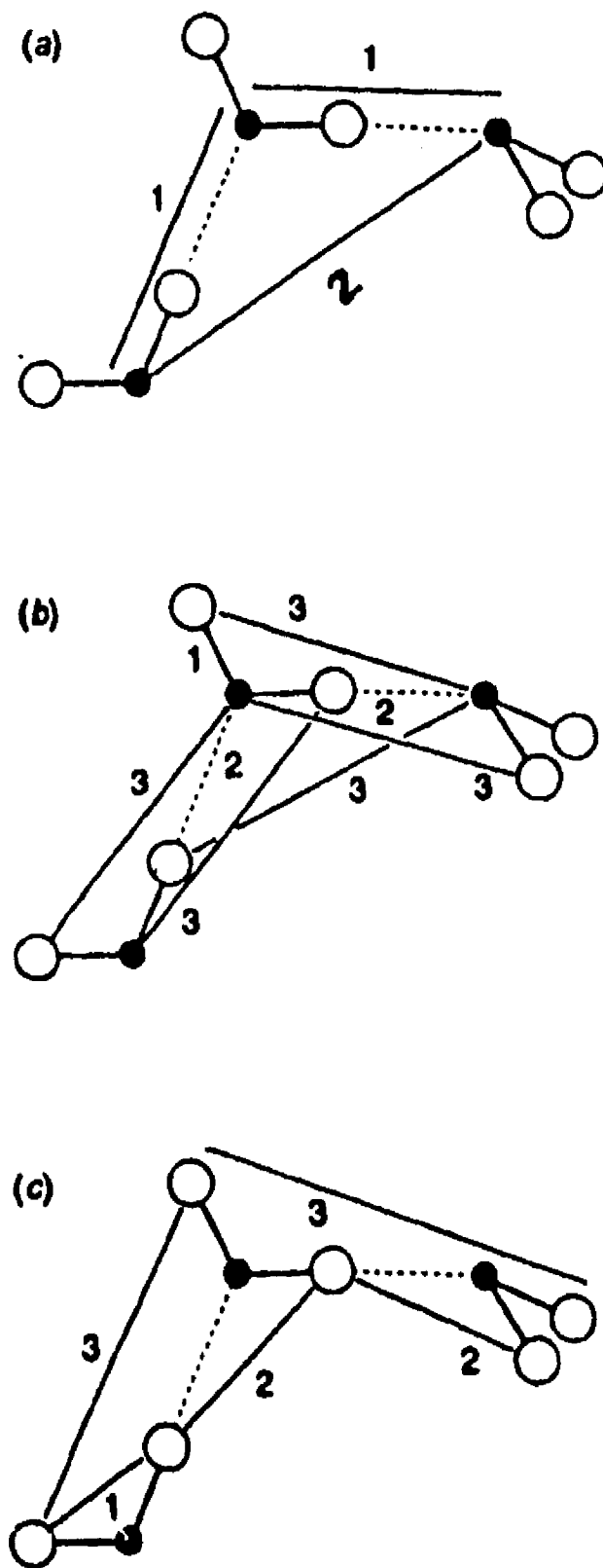


Figura 1.5: Trímeros de agua que presentan configuraciones consistentes con los picos de las funciones de correlación radial anteriores. Los números indican los diferentes picos en las funciones (a) oxígeno-oxígeno, (b) oxígeno-hidrógeno y (c) hidrógeno-hidrógeno. Los círculos negros representan a los oxígenos y los vacíos a los hidrógenos.

hidrógeno $g_{HH}(r)$. Como en la $g_{OH}(r)$ el primer pico corresponde a la distancia intramolecular H-H de 1.55 Å, y nuevamente confirma la geometría intramolecular de la molécula de agua. El segundo pico alrededor de los 2.4 Å se refiere a la distancia H-H más corta entre los vecinos ligados por puentes de hidrógeno, mientras que el tercer pico -ancho y asimétrico- alrededor de los 3.7 - 3.8 Å se refiere a las otras distancias H-H entre las moléculas vecinas de agua. Algunas de estas distancias se indican en la figura 1.5c.

Entonces, estas funciones de correlación parciales proporcionan información acerca de la geometría local de las moléculas de agua en el líquido. La $g_{OO}(r)$ de la figura 1.4a es lo que se podría llamar la función de correlación entre las moléculas, puesto que indica las distancias oxígeno-oxígeno y fue obtenida primeramente por medio de rayos X [19]. Las funciones $g_{OH}(r)$ y $g_{HH}(r)$ son particularmente interesantes puesto que dan información orientacional sobre la estructura del agua. Esta característica será de particular importancia en los estudios de soluciones, tal como los que se realizaron en este trabajo.

1.3.3 Efecto de la temperatura.

Antes de terminar esta parte es importante comentar como se modifican estas funciones de correlación, y por lo tanto la estructura del agua, con la temperatura. Recordando las ideas acerca del aumento o disminución del 'orden' estructural, se espera que este 'orden' aumente al disminuir la temperatura y decrezca al elevarse la temperatura. Podría esperarse también que estos cambios en el 'orden' se reflejen en cambios en la anchura de los diferentes picos de las funciones de correlación radial. Por ejemplo, se esperaría que al reducir la temperatura se reduzca la dispersión de las distancias y ángulos en la figura 1.5, y que esta reducción se reporte como un adelgazamiento de los picos relevantes en las funciones de correlación radial apropiadas. Esta suposición está respaldada por los resultados de un conjunto de simulaciones numéricas de agua a diferentes temperaturas. Si bien los experimentos de difracción de neutrones como función de la temperatura aun se encuentran en sus primeras etapas, en general respaldan este adelgazamiento al disminuir la temperatura y el ensanchamiento al aumentarla [18]. Estos experimentos muestran también que puede haber pequeños incrementos o decrementos respectivamente en las posiciones de los picos.

1.4 Efectos de solutos sobre el agua

La mayoría de las funciones de una célula viva requieren la participación del agua y se toma generalmente como un hecho que el agua intracelular es química y físicamente equivalente al "agua bulto". Esta suposición simplificadora se ha aplicado con aparente éxito en la descripción de una gran variedad de actividades celulares, desde el transporte de solutos y la regulación del metabolismo hasta el ensamblaje y desensamblaje de los componentes celulares.

Se considera que más del 90% del agua intracelular tiene las mismas propiedades que el agua bulto en las soluciones acuosas y que el resto está hidratando las superficies, ya sean de iones libres, metabolitos, macromoléculas o componentes estructurales de la célula. Una suposición generalmente aceptada es que esta agua, dentro de 3 a 6 Å de las superficies, tiene propiedades distintas del agua bulto. Algunas consecuencias importantes de esto son:

1. El agua bulto se toma como una sola fase a través de los diferentes compartimentos y sin importar los solutos presentes, tanto dentro como fuera de la célula. Las consecuencias de esto es que las concentraciones son tomadas como una medida confiable de las actividades químicas puesto que los coeficientes de actividad son tomados iguales, además los estudios *in vitro* pueden extrapolarse al ambiente intracelular sin consideraciones importantes al menos en cuanto al solvente.

2. En ausencia de asociaciones entre el agua y los solutos, esta descripción requiere que las concentraciones diferentes de solutos a través de la membrana, y a través de diferentes compartimentos de la célula, sean mantenidos por procesos membranales que transportan selectivamente los solutos relevantes entre dos fases acuosas ordinarias usando la energía del ATP o equivalente.

3. Se considera el agua de la célula como solvente, sustrato y producto de varias enzimas y, al agua de hidratación, como un agente importante en la estructura y estabilización de proteínas.

Sin embargo, en el campo de la bioquímica existen trabajos que se contraponen a esta visión del estado del agua dentro de las células. En estos trabajos se argumenta que el agua en la vecindad de las macromoléculas biológicas y las superficies membranales tiene propiedades físicas distintas a las del agua del bulto [20]. Se atribuye a esta agua una movilidad restringida, un calor específico mayor, un coeficiente de expansión térmica también mayor y valores distintos de otras propiedades tales como propiedades dieléctricas, compresibilidad y viscosidad [21], todo esto debido tanto a la fuerte interacción con los componentes estructurales en la superficie (cabezas con grupos polares cargados de los lípidos membranales o la parte hidrofílica de las proteínas) y al rompimiento de las redes tridimensionales cooperativas de puentes de hidrógeno del agua [22].

En la actualidad no parece haber dudas acerca de que el agua es afectada cerca de las superficies moleculares. Las discrepancias surgen cuando se trata de estimar la extensión de este fenómeno y su importancia en la determinación de los mecanismos moleculares que intervienen en las reacciones bioquímicas. Por una parte se sugiere que este fenómeno se propaga a distancias de por lo menos 100 Å de las superficies en contacto con el agua y en algunos casos [23] se afirma que toda el agua intracelular se distribuye en diferentes poblaciones dependiendo de la naturaleza de la superficie y de los solutos con los que el agua está en contacto.

Sin embargo, existe también una gran cantidad de trabajo experimental [24, 26, 25] cuyos resultados llevan a la conclusión de que el agua con propiedades distintas es una fracción muy pequeña del total, por lo que se considera que sólo el agua dentro de dos o tres capas moleculares ($\sim 10\text{Å}$) sería afectada por las superficies y los solutos. Diversos estudios teóricos han llegado a la misma conclusión en simulaciones tanto de bicapas de fosfolípidos [27], como de superficies [28, 29] y de diversos solutos [30, 31, 32].

Ahora bien, es importante destacar que frecuentemente se relacionan los cambios en las propiedades del agua con cambios en su estructura. Si bien en muchos casos esta suposición está basada en modelos termodinámicos que son capaces de racionalizar los datos observados, en otros esta relación se establece de manera más bien vaga sin una definición clara de lo que se implica al referirse a cambios estructurales del agua.

Muchos procesos bioquímicos importantes ocurren en la vecindad de las biomoléculas y el agua ciertamente juega un papel importante en estos procesos. Por ello y para lograr

entender estos procesos es importante poder cuantificar el efecto de los solutos en el agua y en particular los efectos sobre su estructura.

1.5 Las Simulaciones Numéricas.

Para estudiar el comportamiento del agua en los sistemas biológicos se han aplicado una gran variedad de técnicas experimentales [33], siendo las técnicas espectroscópicas las que han aportado mayor información acerca de la estructura del agua.

Sin embargo a pesar de que existe una gran cantidad de información experimental, o tal vez a consecuencia de ello, aun existen serias controversias acerca del efecto, que sobre la estructura del agua, tienen los solutos. Ello se debe principalmente a que los experimentos dan información promedio sobre los sistemas y normalmente es necesario utilizar un modelo a fin de interpretar los resultados y relacionarlos con las propiedades microscópicas de los sistemas. Es justamente en la aplicación de estos modelos donde surgen las controversias pues diferentes modelos son capaces de racionalizar los datos macroscópicos, por lo que es difícil establecer la validez de éstos.

Por esto se han utilizado desde hace tiempo las simulaciones numéricas como una herramienta más para estudiar los procesos fisicoquímicos. Ya que en los últimos años ha habido un enorme progreso en las simulaciones por computadora, es posible ahora realizar simulaciones en las que se parte de un análisis microscópico y se llega a obtener propiedades macroscópicas de un sistema. Esta característica permite obtener una gran cantidad de información microscópica, que normalmente no es accesible experimentalmente, e información macroscópica que permite comparar con resultados experimentales y por tanto estimar la validez de los resultados teóricos.

Claro está que para realizar una simulación numérica también es necesario desarrollar modelos de los sistemas estudiados y realizar aproximaciones que permitan la obtención de resultados acerca de sistemas reales. Por ello es importante que la metodología de simulación utilizada sea rigurosa en cuanto al planteamiento de los modelos y a las aproximaciones realizadas, de tal manera que sea siempre posible refinar los cálculos para aumentar la confiabilidad de la simulación y la validez de los resultados.

Las simulaciones moleculares a partir de primeros principios son capaces de ofrecer este esquema. Por ello se decidió aplicar este método para profundizar en el estudio de los efectos estructurales de los solutos sobre el agua, con la finalidad de lograr un mejor entendimiento de los fenómenos que tienen lugar en las cercanías de las biomoléculas.

Bibliografía

- [1] . Kauzmann, *Adv. Prot. Chem.*, 14,1 (1959).
- [2] Tanford, C., "The Hydrophobic effect: Formation of Micelles and Biological Membranes. John Wiley & Sons, Nueva York (1980).
- [3] *Water: A Comprehensive Treatise*, F. Franks (Ed.)
- [4] "The Hydrophobic Effect", A. Ben Nahim.

- [5] Hildebrand, J.H., Proc. Natl. Acad. Sci., 76, 1-194 (1978).
- [6] Dill, K.A., Science 250, 297 (1990).
- [7] Murphy, K.P., Privalov, P.L., Gill, S.J., Science 247, 559 (1990).
- [8] Privalov, P.L., Gill, S.J., Murphy, K.P., Science 250, 297 (1990).
- [9] B. Kronberg, M. Costas, R. Silveston, J. Disp. Sci. and Tech., 15(3), 333 (1994).
- [10] Sharp, K.A., Nicholls, A., Fine R.F., Honig B., Science 252, 106 (1991).
- [11] Rose, G.D., Wolfenden, R., Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct., 22, 381 (1993).
- [12] Frank, H.S., Evans, M.W., J. Chem. Phys., 13, 507 (1945).
- [13] Privalov, P.L. y Gill, S.J., Adv. Protein. Chem., 19, 191 (1988).
- [14] Costas, M., Kronberg, B. y Silveston R., J. Chem. Soc. Faraday Trans., 90(11), 1513 (1994).
- [15] Muller, N., Acc. Chem. Res. 23, 23 (1990).
- [16] R.H. Pain, "Molecular hydration and biological function", *Biophysics of Water*, F. Franks (Ed.), John Wiley & Sons Ltd. (1982).
- [17] Finney, J.L., Soper, A.K., Chem. Soc. Rev., 1 (1994).
- [18] A.K. Soper y J. Turner, Int. J. Mod. Phys., **B7**, 3049 (1993).
- [19] A.H. Narten y H.A. Levy, *Science*, **165**, 447 (1969).
- [20] L.M. Gierasch, K.F. Thompson, J.E. Lacy y A.L. Rockwell, "Exploring peptide interactions with interfacial water using reversed micelles", "Reverse Micelles", P.L. Luisi y B.E. Straub (Eds.), Plenum Press, New York, 1984, pp. 265-277.
- [21] Drost-Hansen W., en "Biophysycs of Water", F. Franks, Wiley & Sons, New York, 1982, pp. 163-169.
- [22] Drost-Hansen W., en "Water and ions in biological systems", A. Pullman, V. Vasilescu, L. Ducjer, Plenum Press, New York, 1985, pp. 523-534.
- [23] Wiggings, P.A., Microbiological Reviews, 54(4), 432 (1990).
- [24] Finney, J.L., Soper, A.K. y Turner J., Physica, B156/7, 151 (1989).
- [25] Turner J., Soper, A.K. y Finney, J.L., Mol. Phys., 70, 679 (1990).
- [26] J.L. Finney y A.K. Soper, Phys. Rev. Lett. **71**, 4348 (1993).

- [27] A.C. Belch y M. Berkowitz, "Molecular Dynamics simulations of TIP52 water restricted by a spherical hydrophobic boundary", *Chem. Phys. Lett.*, Vol 113, 3, 18 January 1985, 278-282
- [28] Song, H.L., Rossky, P.J., *J. Chem. Phys.*, 100(4), 3334 (1994).
- [29] H. Saint-Martin e I. Ortega-Blake. "The microscope structure and Dynamics of Water at a Surface", in *Biomolecules in Organic Solvents*, A. Gómez-Poyou (Editor), CRC Press, Boca Ratón, Florida, 1991.
- [30] M. Bernal-Uruchurtu y I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* (En prensa).
- [31] S. Okazaki, K. Nakanishi y H. Touhara, *J. Chem. Phys.*, **78** (1), 454 (1983).
- [32] H. Tanaka, K. Nakanishi y H. Touhara, *J. Chem. Phys.* **82**, 5184 (1985).
- [33] Tigyí, J., en "Water and Ions in Biological Systems", A. Pullman, V. Vasilescu, L. Packer (Eds.), Plenum Pres, Nueva York (1985).

Capítulo 2

Metodología.

Uno de los objetivos más importantes de la biología moderna es entender las funciones biológicas en términos de la estructura, interacciones y procesos a nivel molecular o aún atómico. Si bien las técnicas experimentales, tales como cristalografía de rayos X y espectroscopía de NMR, se usan para obtener información tanto de la estructura como de la movilidad de las biomoléculas, existe una gran cantidad de información que no es posible todavía obtener mediante la experimentación. En particular la estructura de moléculas muy flexibles y la dinámica de las moléculas es muy difícil de obtener. Asimismo la información energética no se puede medir a nivel atómico. Debido a estas limitaciones en las técnicas experimentales, la caracterización de los sistemas biomoleculares a nivel atómico es incompleta. Por supuesto que la interacción de las biomoléculas con el solvente y el efecto sobre él también adolece de las mismas limitaciones.

Un método alternativo para el estudio de los sistemas moleculares es el de las simulaciones numéricas en computadora. Este es un campo que se ha desarrollado grandemente en los últimos años y que sin duda ha contribuido a aumentar nuestro conocimiento acerca de los mecanismos moleculares de los procesos biológicos. El progreso logrado tanto en la rapidez de las computadoras como el avance en algoritmos y metodologías de simulación han permitido el refinamiento de las simulaciones tanto en sistemas muy complejos como en la descripción microscópica muy detallada y precisa en sistemas más sencillos.

2.1 Las Simulaciones Moleculares

Realizar una simulación molecular implica la obtención de información macroscópica de un sistema a partir de información microscópica acerca de él. Antes de realizar una simulación debe establecerse un modelo. En este modelo debe decidirse el nivel de detalle requerido para estudiar el proceso en que se está interesado, es decir deben escogerse los grados de libertad que serán tratados explícitamente. Por ejemplo pueden modelarse las moléculas como un sólo objeto, por la asociación de grupos funcionales, como un arreglo atómico o incluso llegar al detalle de la distribución electrónica en los átomos. Asimismo, el solvente puede tratarse explícitamente o implícitamente o modelarse como un continuo.

Una vez establecido el modelo, es necesario contar con la información acerca de como interactúan los grados de libertad que se han incluido. En general las metodologías en las que

se propone la descripción de un sistema complejo a partir de sus propiedades moleculares, están basadas en el desarrollo de potenciales analíticos que reproduzcan las interacciones entre las moléculas. Esto se hace con el fin de obtener de manera rápida la energía de interacción entre dos moléculas en cualquier configuración. Lograr esto mismo por métodos cuánticos es mucho más costoso desde el punto de vista computacional.

Una vez que se tiene la información acerca de los potenciales de interacción, debe decidirse el tipo de simulación que se realizará. Los métodos tradicionales son el de Monte Carlo y el de Dinámica Molecular. Otra vez el principal elemento para tomar la decisión es el tipo de proceso en el que se está interesado y las propiedades que se desea medir. Con el método de Monte Carlo se obtienen propiedades no dinámicas en equilibrio, es decir, cantidades que no dependen del tiempo. Si se quieren conocer propiedades dinámicas entonces deberá utilizarse el método de Dinámica Molecular. En el caso de la dinámica molecular y dependiendo de los grados de libertad escogidos puede hablarse de Dinámica Molecular Clásica [1, 2], Dinámica Molecular Cuántica [3] o de Dinámica Estocástica [4].

2.1.1 Modelo Utilizado

Se ha mostrado en diferentes trabajos (vease por ejemplo [5, 6]) que una descripción adecuada de los procesos moleculares requiere tratar los átomos explícitamente. Además, en este trabajo se está interesado en los efectos que los solutos tienen sobre la estructura del agua, por ello el nivel de detalle en la simulaciones debe ser capaz de reproducir la información estructural que permita, por una parte validar los resultados de la simulación con los resultados experimentales, y por otra, dar información detallada acerca de la estructura del solvente y de los cambios que ocurran en la presencia de los solutos. Puesto que la información estructural experimental más importante está constituida por las funciones de correlación radial (vease sección 1.3) entre los átomos del sistema, la elección obvia en este caso es que las simulaciones deben incluir el detalle atómico. Por otra parte, se ha demostrado también que las principales características estructurales del agua pueden reproducirse con un modelo de molécula rígida [9] lo que simplifica enormemente las simulaciones. Por lo anterior las simulaciones en este trabajo fueron realizadas utilizando un modelo de molécula rígida, pero considerando explícitamente los átomos que la componen.

2.1.2 Potenciales de Interacción

Una vez establecido el modelo anterior se debe pasar a la especificación de los potenciales de interacción. El desarrollo de potenciales "exactos" entre moléculas implica dificultades tales que por ahora no es posible esperar el desarrollo de estas funciones para moléculas más allá de las más simples. Por ello, una aproximación que ha mostrado dar buenos resultados es la de considerar las interacciones moleculares como una suma de interacciones atómicas. En estos potenciales átomo-átomo se proponen formas funcionales con parámetros libres que luego deben ser ajustados.

Uno de los métodos más comunes implica el uso de datos experimentales para derivar los valores de los parámetros de los potenciales propuestos. A este tipo de potenciales se les conoce como semiempíricos y son utilizados extensamente en el campo de las simulaciones moleculares y dan origen a lo que se ha llamado *campos de fuerza* moleculares. Este tipo de

ajuste es posible hacerlo cuando hay suficientes datos experimentales sobre un sistema y la calidad de dichos datos es consistente. Si bien en algunos sistemas existen gran cantidad de datos experimentales, este no es el caso general. Por otra parte, aun cuando se cuente con suficientes datos no es fácil obtener un potencial intermolecular confiable a partir de datos experimentales pues en general el tipo de aproximaciones que se tienen que hacer son muy gruesas, lo que lleva a potenciales promedio, en particular la no aditividad de las interacciones moleculares se incluye como una interacción *efectiva* por pares. Otro inconveniente de los potenciales semiempíricos es que no se tiene garantía de transferabilidad de circunstancias, es decir, los potenciales derivados para un compuesto en ciertas condiciones ambientales no se pueden utilizar para ese mismo compuesto en condiciones diferentes. En muchos casos es necesario utilizar las llamadas "reglas de combinación" para especificar las interacciones cruzadas entre diferentes tipos de átomos. Puesto que no existe certeza de que las reglas de combinación darán una representación adecuada de las interacciones intermoleculares se han desarrollado diferentes reglas y en cada caso debe decidirse cual se usará.

Una metodología que pretende ser de aplicación general no puede depender de este tipo de potenciales. Sin embargo, los potenciales así determinados son ampliamente utilizados en simulaciones moleculares y no puede minimizarse su importancia, sobre todo para sistemas de muchos átomos, donde prácticamente son la única opción que provee de detalle atómico. En la actualidad se realizan continuamente esfuerzos por mejorar estos campos de fuerza y por resolver los problemas que presentan.

El otro esquema utilizado está basado en la Mecánica Cuántica y permite, a partir de información muy sencilla, obtener la estructura de las moléculas, las energías de enlace, los momentos dipolares, cuadrupolares, etc.

Se utiliza este modelo para obtener información de la forma en que interactúan las moléculas del sistema que interesa estudiar. Para ello se parte de que la energía potencial intramolecular de un sistema $U_N(x_1, x_2, \dots, x_N)$ puede expresarse como una suma de potenciales de muchos cuerpos

$$U_N = \sum_{i < j} V_2(x_i, x_j) + \sum_{i < j < k} V_3(x_i, x_j, x_k) + \dots \quad (2.1)$$

Así se calculan primero las interacciones entre pares de moléculas a diferentes distancias entre ellas y con diferentes orientaciones. Con ello se obtiene un muestreo de la superficie de potencial de interacción de dos cuerpos. Diferentes estudios [7, 8], han demostrado que en general no basta conocer la interacción de dos cuerpos para lograr una buena descripción del sistema. Es necesario calcular la energía de interacción de tres o más cuerpos. Es decir, en general la suposición de que la energía de muchos cuerpos es igual a la suma de interacciones por pares resulta insuficiente y es necesario calcular la energía no aditiva que resulta al hacer el cálculo con varias moléculas. Esto último mejora notablemente los cálculos.

Con estos cálculos lo que se obtiene es un muestreo del potencial de interacción entre las moléculas. Para una simulación necesitamos conocer este potencial en cualquier punto de la superficie (es decir, a cualquier distancia y en cualquier orientación). Esto no es posible lograrlo con el mismo tipo de cálculos pues estos son muy costosos desde el punto de vista de cómputo. Por ello se construyen formas funcionales de potenciales de interacción átomo-átomo que reproduzcan los potenciales moleculares. Las formas funcionales que se eligen

deben ser lo suficientemente simples y fáciles de evaluar, de modo que puedan ser usadas en simulaciones por computadora.

Se plantean de esta manera formas funcionales con parámetros libres que luego son ajustados de modo que reproduzcan de la mejor manera posible las interacciones moleculares. Los primeros esfuerzos intentaban solamente reproducir la interacción por pares [9]. Sin embargo, más recientemente se han introducido potenciales que ajustan también la no-aditividad en las interacciones [10, 11], y la deformación de la geometría de las moléculas [12].

Con este esquema se obtienen los potenciales analíticos ajustados que dan información de la forma en que interactúan las diferentes moléculas que componen el sistema y que es construido a partir de información relativamente sencilla acerca de las estructuras electrónicas de los átomos que forman las sustancias en estudio.

La metodología aquí propuesta deriva los potenciales a partir de cálculos *ab initio*¹ (vease sección 2.2) de las interacciones moleculares. Para la reproducción de las energías de interacción se utilizó el potencial MCHO [37] que ha dado buenos resultados en otros sistemas [36, 37, 38, 39]. Este modelo es un potencial átomo-átomo que incluye términos que permiten reproducir la no aditividad en las interacciones moleculares, más adelante se presentarán los detalles del modelo.

2.1.3 Métodos de Simulación

Los potenciales de interacción entre las moléculas constituyen la entrada necesaria para obtener una descripción estadística de un gran número de moléculas interactuando a una presión y temperatura dadas.

La Mecánica Estadística ofrece las técnicas necesarias para obtener propiedades termodinámicas macroscópicas a partir de un modelo molecular propuesto. En este caso este modelo es proporcionado por los potenciales de interacción.

Una vez que se cuenta con el modelo molecular la teoría nos ofrece las ecuaciones necesarias para obtener la información macroscópica deseada. Sin embargo, las ecuaciones que deben resolverse para ello son de una complejidad tan grande que no es posible una solución analítica al problema. Esto hace necesario que se recurra a los métodos de simulación para obtener a partir de ellos los valores de las propiedades estadísticas de interés. Los métodos tradicionales de simulación son el de Monte Carlo y el de Dinámica Molecular.

En el método de Monte Carlo se colocan las moléculas del sistema en una caja que se extiende en el espacio a través de la suposición de condiciones de frontera periódicas. La caja debe ser tan grande como sea necesario para que, al llenarla con moléculas a la densidad deseada, se tenga un número suficiente para reproducir los fenómenos en los cuales se está interesado. El tamaño del sistema es importante porque la calidad de los promedios estadísticos estará directamente en función del número de moléculas utilizadas para la simulación. Luego se fija la temperatura y se considera un gran número de configuraciones (estados), cada una relacionada con la siguiente en el sentido de Markov².

¹Un cálculo *ab initio* es aquel que se realiza a partir de primeros principios, independiente de cualquier experimento excepto la determinación de algunas constantes físicas.

²Una cadena de estados de Markov es la que cumple las siguientes condiciones: a) Cada estado pertenece a un conjunto finito de estados, y b) Cada estado solo depende del estado anterior.

En el algoritmo de Metrópolis de "muestreo por importancia" [13], se determina una configuración inicial del sistema, asignando posiciones a cada una de las moléculas, de acuerdo a una distribución de probabilidad en un ensamble canónico. Se calcula con los potenciales de interacción la energía de esta configuración inicial. Se utiliza después una sucesión de números al azar para escoger una molécula y cambiarla de posición y orientación en forma aleatoria dentro de ciertos intervalos predeterminados. Usamos nuevamente los potenciales de interacción para calcular la energía del sistema en la nueva configuración y el cambio en la energía ΔH producido. Si $\Delta H < 0$ la nueva configuración es aceptada, si $\Delta H > 0$ la configuración es aceptada con probabilidad $\exp(-\Delta H/kT)$ y rechazada con probabilidad $1 - \exp(-\Delta H/kT)$ donde T es la temperatura del sistema y k la constante de Boltzman.

Este proceso se repite formando una sucesión $\{X\}$ de estados del sistema que constituyen un tramo de una cadena de Markov. Esta sucesión de estados proporciona la información necesaria para obtener parámetros macroscópicos del sistema mediante la hipótesis ergódica³. Estas propiedades son obtenidas como promedios de características observables del sistema molecular.

El método de Dinámica Molecular fue desarrollado por primera vez por Alder y Wainwright [14, 15]. La técnica consiste en obtener una solución numérica de la evolución en el tiempo de un número finito de átomos o moléculas, aisladas de los alrededores. El ensamble correspondiente es el microcanónico de energía y volumen constantes. Entonces, la solución calculada corresponde a la trayectoria de un punto representativo en el espacio fase restringido a moverse en una superficie de energía constante. El método para obtener los valores esperados de las variables termodinámicas es el planteado originalmente por Boltzman donde, si $F(\hat{p}, \hat{q})$ es una propiedad definida en el espacio fase, el promedio sobre el ensamble de $\langle F \rangle$, es el promedio en el tiempo

$$\langle F \rangle = \lim_{c \rightarrow \infty} \frac{1}{c} \int_0^c F(p(t), q(t)) dt \quad (2.2)$$

En este modelo se llena también una caja a la densidad deseada que se extiende a través del espacio mediante la suposición de condiciones de frontera periódicas. Con esta configuración inicial se calculan las fuerzas que actúan sobre cada partícula y se resuelve la ecuación de movimiento de Newton para cada una de ellas, obteniéndose así la nueva posición y velocidad de la partícula en la siguiente configuración. Este procedimiento se repite un número suficientemente grande de veces tal que permita realizar los promedios sobre el tiempo, que darán los valores de las propiedades macroscópicas.

Puesto que estamos interesados en efectos estructurales se consideró adecuado el método de Monte Carlo para la realización de las simulaciones. Para ello se utilizó el programa MONTECUERNA [40], así como la biblioteca de programas de análisis del mismo paquete. Este programa fue desarrollado para implementar el algoritmo de Metropolis [41] utilizando los potenciales MCHO [37].

³La hipótesis ergódica, presentada primeramente por Boltzmann, establece que el promedio temporal de una cantidad macroscópica, en condiciones de equilibrio, es igual a un promedio sobre un ensamble.

2.1.4 Ventajas de las Simulaciones Moleculares

Hasta aquí se ha presentado la metodología de las simulaciones moleculares *ab initio*, la información requerida para implementarla es mínima y depende de conocer parámetros atómicos y de geometría de las moléculas que se quieren estudiar. Estos datos son conocidos en una gran variedad de sistemas por lo que la metodología es de muy amplia aplicación. Además presenta las siguientes ventajas :

a) *Transferabilidad.*

La simulación global *ab-initio* sólo depende de un cierto número de parámetros fundamentales del sistema (tipo de átomos y geometría), sin introducir ningún tipo de parámetros empíricos. Esto implica que la metodología es totalmente transferible, es decir, no depende del sistema y la misma puede aplicarse a otros. Esto contrasta notablemente contra estudios experimentales que por su misma naturaleza dependen fuertemente tanto del compuesto estudiado como de las condiciones del mismo. Esto obviamente tiene repercusión directa en la viabilidad de desarrollar un estudio a fondo, pues una vez que se cuenta con la infraestructura y la experiencia necesaria para desarrollar la metodología, el esfuerzo de aplicarla a nuevos sistemas es mínimo.

b) *Variedad de Condiciones.*

Otra ventaja importante de la metodología propuesta es su capacidad de hacer predicciones dentro de un intervalo amplio de condiciones. Puesto que se parte de primeros principios y luego se van introduciendo las condiciones externas es posible variar estas en un intervalo considerable. Incluso pueden realizarse simulaciones en condiciones que ya sea por su dificultad o costo resultan inalcanzables en un estudio experimental.

c) *Información Proporcionada.*

Las simulaciones que se proponen investigan a fondo las interacciones de los diferentes componentes de un sistema y a partir de allí se "construyen" las diferentes condiciones de un proceso. Esto implica que se tiene información detallada de todos los aspectos del mismo. Por ello es posible obtener en una sola simulación una gran cantidad de información, tanto información macroscópica que puede compararse con el experimento, como información microscópica inalcanzable por medios experimentales.

d) *Costo.*

Lograr un estudio experimental que proporcionara la cantidad de datos en diferentes condiciones que proporciona una simulación global sería de un costo mucho mayor. Además el contar con datos previos de simulación puede ser una guía importante para la experimentación. En muchos casos en que esta en duda la viabilidad misma de un proyecto, las simulaciones proporcionan parámetros que pueden ayudar en la toma de decisiones.

En las secciones siguientes se presentan las bases teóricas de los métodos utilizados en las simulaciones realizadas.

2.2 Cálculos *ab initio*

Después de la formulación de la ecuación de Schrödinger se fue haciendo claro que la solución de esta ecuación llevaría, en principio, a la predicción cuantitativa directa de la mayoría, si no de todos, los fenómenos químicos, usando solamente los valores de un pequeño número de constantes físicas (constante de Planck, la velocidad de la luz y las masas y las cargas de los electrones y núcleos). Este procedimiento es lo que se denomina un cálculo *ab-initio*, que es independiente de cualquier experimento excepto de la determinación de estas constantes.

Si bien en la práctica la solución de la ecuación de Schrödinger se hace de manera aproximada, este tipo de cálculos ha cobrado gran importancia en diversos campos de la investigación. Algunas de sus ventajas son:

- No están restringidos, en principio, por consideraciones prácticas. Cualquier especie química puede ser estudiada. Los cálculos en cationes, aniones y otros intermediarios reactivos, que pueden ser difíciles de investigar experimentalmente, son posibles de estudiar por medio de este tipo de cálculos.
- Permiten obtener información detallada de estructuras de reacción transitorias, estados excitados, así como en arreglos moleculares hipotéticos, por ejemplo, moléculas deformadas.
- Son relativamente fáciles de realizar, requieren de un tiempo y esfuerzo humano pequeño, en relación a la gran cantidad de información que puede obtenerse.
- Se están haciendo cada vez menos costosos, mientras que el trabajo experimental es siempre más caro.

Así, los cálculos teóricos permiten al investigador el estudio rápido de un gran número de moléculas. En muchos casos la información teórica disponible bastará para contestar preguntas de interés práctico, puede no haber necesidad de realizar estudios experimentales o bien los datos teóricos pueden ser una guía importante en el experimento.

2.2.1 Modelos Teóricos

La solución de la ecuación de Schrödinger es un problema matemático formidable, si no imposible, para cualquier sistema excepto los más simples.

Por ello, es necesario introducir modelos teóricos que nos permitan lograr una solución aproximada. Existen dos formas diferentes para lograr este propósito. En la primera, se examina cada problema al más alto nivel que la teoría permite para un sistema de ese tamaño. Claramente, los sistemas muy pequeños como el átomo de helio o la molécula de hidrógeno, pueden tratarse a niveles de precisión mucho mayores que aquellos sistemas que contienen cien o más electrones. En la segunda forma se define primeramente un cierto nivel de la teoría que después se aplica uniformemente a sistemas moleculares de cualquier tamaño hasta un máximo determinado por la capacidad de cómputo disponible. Si tal teoría es única para cualquier configuración de núcleos y cualquier número de electrones se llama un modelo, dentro del cual se pueden explorar las estructuras, energías y otras

propiedades físicas. El modelo puede probarse mediante una comparación sistemática de sus resultados con los resultados experimentales conocidos. Si las comparaciones son favorables, el modelo adquiere un cierto valor predictivo para situaciones en las cuales no existen datos experimentales.

Un modelo teórico debe tener un conjunto de características importantes, debe

a) Ser único y bien definido. El procedimiento para obtener una energía y una función de onda como una solución aproximada de la ecuación de Schrödinger debe estar completamente especificado en términos de las posiciones nucleares y el número y espines de los electrones en la molécula.

b) Ser continuo. Todas las superficies de potencial deben ser continuas respecto a los desplazamientos nucleares. No deben usarse procedimientos especiales para moléculas simétricas que puedan llevar a discontinuidades para aquellas estructuras donde algún núcleo este ligeramente desplazado a una posición no simétrica.

c) Ser no sesgado. No debe recurrirse a la intuición química al definir los detalles del cálculo. Una teoría sólo puede utilizarse para el análisis de conceptos químicos si no se han incluido suposiciones sobre estos conceptos en la formulación de la teoría.

d) Tener consistencia de talla. Los errores relativos en un cálculo deben incrementarse más o menos en proporción al tamaño de las moléculas. Esto es particularmente importante si se usará el modelo para comparar propiedades de moléculas de diferentes tamaños. Esto no es siempre posible, sin embargo, se pueden construir modelos que tengan "consistencia de talla para sistemas infinitamente separados", esto es que al aplicar el modelo a moléculas infinitamente separadas proporcione valores para las propiedades que son igual a la suma de esos valores para las moléculas aisladas.

e) Tener un criterio de validez definido. Puesto que se trata de soluciones aproximadas es importante que se tenga un criterio para definir la validez de la solución obtenida. Por ello es deseable que el modelo que se construya sea variacional puesto que el teorema variacional garantiza que el valor obtenido para la energía es una cota máxima para el valor que resultaría de la solución exacta de la ecuación de Schrödinger.

2.2.2 Cálculos Moleculares

Ecuación de Schrödinger

De acuerdo con la Mecánica Cuántica, la energía y otras propiedades de un estado estacionario de una molécula pueden obtenerse de la solución de la ecuación de Schrödinger

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2.3)$$

en que \hat{H} es el hamiltoniano, un operador diferencial que representa la energía, E es el valor numérico de la energía del estado, o sea, la energía en relación con un estado en que las partículas constituyentes (núcleos y electrones) estén infinitamente separadas y en reposo, ψ es la función de onda, que depende de las coordenadas espaciales de todas las partículas así como de las coordenadas de espín. El cuadrado de la función de onda, $|\psi|^2$, se interpreta como una medida de la distribución de probabilidad de las partículas en la molécula, por tanto la función ψ debe estar *normalizada*, es decir, si se integra sobre todo el espacio la probabilidad debe ser igual a uno.

El hamiltoniano es la suma de las energías cinética y potencial

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (2.4)$$

El operador de energía cinética \hat{T} es una suma de operadores diferenciales

$$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_i \frac{1}{m_i} \left(\frac{\partial}{\partial x_i^2} + \frac{\partial}{\partial y_i^2} + \frac{\partial}{\partial z_i^2} \right) \quad (2.5)$$

en que se suma sobre todas las partículas i (núcleos y electrones) y m_i es la masa de la partícula i , \hbar es la constante de Planck. El operador de energía potencial es la interacción de Coulomb

$$\hat{V} = \sum_{i < j} \frac{e_i e_j}{r_{ij}} \quad (2.6)$$

donde se suma sobre los distintos pares de partículas (i, j) , con cargas eléctricas e_i, e_j , separadas una distancia r_{ij} .

En las funciones de onda se impone otra restricción: las únicas soluciones aceptables de la ecuación (2.3) son las que tienen la simetría apropiada bajo el intercambio de partículas idénticas. Para bosones la función de onda no cambia, o sea es simétrica, para fermiones, el intercambio produce un factor de -1 , o sea es antisimétrica. Los electrones son fermiones y por tanto su función de onda debe seguir el principio de antisimetría.

Aproximación de Born-Oppenheimer

El primer paso importante para simplificar el problema molecular es separar los movimientos de los electrones y de los núcleos. Esto es posible porque la masa del núcleo es mucho más grande que la del electrón y por ello los núcleos se mueven mucho más lentamente. Entonces, los electrones en una molécula ajustan rápidamente su distribución a las posiciones de los núcleos. Esto hace que sea una aproximación razonable el suponer que la distribución electrónica depende solamente de la posición instantánea de los núcleos y no de sus velocidades. Es decir, se resuelve el problema del movimiento de los electrones en el campo de los núcleos fijos, con lo que se obtiene una energía electrónica efectiva $E^{\text{eff}}(R)$ que depende de las distancias entre los núcleos. Esta energía $E^{\text{eff}}(R)$ puede usarse entonces como una energía potencial para estudiar el movimiento de los núcleos. Esta separación del problema es conocida como la aproximación de Born-Oppenheimer.

Teoría de Orbitales Moleculares

La teoría de orbitales moleculares es un acercamiento a la mecánica cuántica molecular que utiliza funciones de un electrón llamadas "orbitales" para aproximar la función de onda completa.

Un orbital molecular $\psi(x, y, z)$, es una función de las coordenadas cartesianas x, y, z de un electrón. Su cuadrado ψ^2 (o módulo cuadrado $|\psi|^2$, si ψ es compleja), se interpreta como la probabilidad de que el electrón este en la posición x, y, z en el espacio. Para describir completamente la distribución de un electrón se incluye también la dependencia

de la coordenada de espín ξ , mediante dos funciones α y β . Esta coordenada toma uno de dos valores posibles ($\pm \frac{1}{2}$), y mide la componente de momento angular de espín a lo largo del eje z en unidades de $h/2\pi$. La función de onda completa para un electrón es el producto de un orbital molecular y una función de espín,

$$\psi(x, y, z)\alpha(\xi) \quad \psi(x, y, z)\beta(\xi) \quad (2.7)$$

y es llamado orbital de espín $\chi(x, y, z, \xi)$.

Para asegurar la antisimetría, los orbitales de espín deben ser ordenadas en una función de onda determinante

$$\psi_{determin} = \begin{vmatrix} \chi_1(1)\chi_1(2)\dots\chi_1(n) \\ \chi_2(1)\chi_2(2)\dots\chi_2(n) \\ \dots \\ \chi_n(1)\chi_n(2)\dots\chi_n(n) \end{vmatrix} \quad (2.8)$$

Esta función de onda se llama una función producto antisimetrizada.

Bases

En las aplicaciones prácticas de la teoría de orbitales moleculares es conveniente que los orbitales moleculares individuales sean expresados como combinaciones lineales de un conjunto finito de N funciones conocidas de un electrón, llamadas funciones base o simplemente base. Si las funciones base son $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N$ entonces un orbital ψ_i puede escribirse como

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (2.9)$$

donde $c_{\mu i}$ son los coeficientes de la expansión de orbitales moleculares. Estos coeficientes proveen de alguna flexibilidad en la descripción del orbital, pero claramente, no permiten completa libertad a menos que ϕ_{μ} defina un conjunto completo. Sin embargo, el problema de calcular los orbitales se reduce, de hallar la descripción completa de la función tridimensional $\psi_i(x, y, z)$ a encontrar un conjunto finito de coeficientes lineales para cada orbital.

Si se usan como funciones base los orbitales atómicos para los átomos que constituyen la molécula se le llama combinación lineal de orbitales atómicos (*LCAO* por sus siglas en inglés). Sin embargo, el tratamiento es más general y cualquier conjunto de funciones definidas apropiadamente puede ser usado como base.

Con el fin de hacer cálculos numéricos de orbitales moleculares, es necesario tener una forma analítica conveniente para los orbitales atómicos de cada tipo de átomo. Esto se puede lograr definiendo un conjunto particular de funciones que dependan sólo de la carga de cada núcleo y que mantengan las simetrías asociadas a las propiedades angulares de los orbitales atómicos.

Se han difundido dos tipos de funciones base atómicas, relacionadas con soluciones de sistemas atómicos monoeléctricos. El primero es el de orbitales atómicos de tipo Slater (*STO*), que tienen partes radiales exponenciales y se catalogan como los orbitales atómicos del hidrógeno, $1s, 2s, 2p_x, \dots$ y tienen la forma

$$\phi_{1s} = \left(\frac{\zeta_1^3}{\pi} \right)^{1/2} \exp(-\zeta_1 r) \quad (2.10)$$

$$\phi_{2s} = \left(\frac{\zeta_2^5}{96\pi} \right)^{1/2} r \exp\left(-\frac{\zeta_2 r}{2}\right) \quad (2.11)$$

donde ζ_1 y ζ_2 son constantes que determinan el tamaño de los orbitales. Los STO dan representaciones razonables de orbitales atómicos, pero su integración numérica es costosa, lo cual ha limitado su uso en cálculos prácticos.

El segundo tipo de base consiste en funciones atómicas de tipo gaussiano (GTO), que utilizan potencias de x , y , z multiplicadas por $\exp(-\alpha r^2)$, donde α es una constante que determina el tamaño o extensión radial de la función. Con combinaciones de funciones gaussianas pueden obtenerse las simetrías de los orbitales atómicos. Aunque no son tan satisfactorias como los STO, los GTO permiten integración analítica, lo cual los hace preferibles en cálculos prácticos. Una forma de mejorar los resultados es emplear combinaciones lineales de GTO's para aproximar STO's:

$$\phi_\mu = \sum_s d_{\mu s} g_s \quad (2.12)$$

Aquí $d_{\mu s}$ son los coeficientes del desarrollo de gaussianas g_s . Bases de este tipo se llaman gaussianas contraídas y las funciones g_s se denominan gaussianas primitivas.

Ecuaciones de Hartree-Fock

El hamiltoniano total no relativista de un sistema con $2N$ electrones puede escribirse como:

$$\hat{H} = \sum_{\mu=1}^{2N} h_\mu + \sum_{\mu < \nu} \frac{1}{r_{\mu\nu}} \quad (2.13)$$

donde h_μ es un operador monoeléctrico que describe la interacción del μ -ésimo electrón con el núcleo. El valor esperado de este operador representa la energía de partícula independiente del μ -ésimo electrón. El segundo término proviene de la interacción entre los electrones. La energía para este sistema puede escribirse como:

$$E = 2 \sum_{i=1}^N \epsilon_i^{(0)} + \sum_{i,j} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.14)$$

donde $\epsilon_i^{(0)}$ es la energía de partícula independiente del electrón i , J_{ij} representa la repulsión electrostática entre un par de electrones y K_{ij} son las *integrales de intercambio* que provienen de intercambiar dos electrones y por lo tanto no tienen una interpretación clásica.

Se trata entonces de encontrar las condiciones que los orbitales ϕ_i deben cumplir para que el valor de la energía sea el mínimo. Es decir, en el lenguaje del método variacional, se desea encontrar aquellos orbitales que llevan a un valor mínimo de la energía sujetos a las restricciones de que estos orbitales son ortonormales. Al aplicar el principio variacional se llega a las siguientes ecuaciones:

$$\hat{F}\phi_i = \epsilon_i\phi_i \quad (2.15)$$

donde \hat{F} es el operador monoeléctrico

$$\hat{F} = \hat{h}_\mu + \sum_j (2\hat{J}_j - K_j) \quad (2.16)$$

y

$$\hat{J}_i(\mu)\phi_j(\mu) = \left\langle \phi_i(\nu) \left| \frac{1}{r_{\mu\nu}} \right| \phi_i(\nu) \right\rangle \phi_j(\mu) \quad (2.17)$$

$$\hat{K}_i(\mu)\phi_j(\mu) = \left\langle \phi_i(\nu) \left| \frac{1}{r_{\mu\nu}} \right| \phi_j(\nu) \right\rangle \phi_i(\mu) \quad (2.18)$$

las ϵ_i son las energías asociadas con los orbitales de Hartree-Fock. Puesto que los operadores \hat{J}_j y \hat{K}_j dependen de los orbitales finales es necesario resolver las ecuaciones de Hartree-Fock de manera iterativa, lo que da lugar al método de autoconsistencia de Hartree-Fock SCF (*Self Consistent Field*).

Ecuaciones de Roothan-Hall

Las ecuaciones de Hartree-Fock son ecuaciones integrodiferenciales que son difíciles de resolver si no es de manera numérica. Por ello Roothan y Hall de manera independiente mostraron un método para obtener soluciones a las ecuaciones de Hartree-Fock que evita las integraciones numéricas. Este método parte de que los orbitales se representan en términos de una base como se indicó anteriormente. En este caso al aplicar el método variacional resulta que los parámetros de la expansión en la base son los parámetros variacionales en vez de los orbitales mismos. Ello lleva a las ecuaciones numéricas:

$$\sum_{\nu=1}^N (F_{\mu\nu} - \epsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu i} = 0 \quad \mu = 1, 2, \dots, N \quad (2.19)$$

con las condiciones de normalización

$$\sum_{\mu=1}^N \sum_{\nu=1}^N c_{\mu i}^* S_{\mu\nu} c_{\nu i} = 1. \quad (2.20)$$

Aquí, ϵ_i es la *energía de un electrón* del orbital molecular ψ_i , $S_{\mu\nu}$ son los elementos de una matriz de $N \times N$ llamada la matriz de *traslape*,

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_\mu^*(1) \phi_\nu(1) dx_1 dy_1 dz_1 \quad (2.21)$$

y $F_{\mu\nu}$ son los elementos de otra matriz de $N \times N$ llamada la matriz de *Fock*,

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} + \sum_{\lambda=1}^N \sum_{\sigma=1}^N P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\nu\sigma) \right]. \quad (2.22)$$

En esta ecuación $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ es una matriz que representa la energía de un sólo electrón en el campo de los núcleos. $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ son las integrales de repulsión bielectrónicas y $P_{\lambda\sigma}$ son los elementos de la matriz de *densidad*.

Resolviendo estas ecuaciones también de manera iterativa se obtiene la energía electrónica que al ser sumada a la energía de repulsión nuclear da el valor de la energía total.

Esta energía y la función de onda correspondiente es lo mejor que se puede obtener dentro de la aproximación de Hartree-Fock, esto es, la mejor energía dadas las restricciones impuestas, o sea,

- a) El uso de una base limitada en la expansión de orbitales, y
- b) el uso de una sola asignación de los electrones a los orbitales.

Los modelos de Hartree-Fock han sido empleados en muchos de los estudios realizados hasta la fecha. Para especificar el modelo se necesita sólo definir una base, $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$, para cualquier configuración nuclear. Esto se logra teniendo un conjunto estandar de funciones base para cada átomo, centradas en la posición nuclear, que dependen sólo del número atómico correspondiente.

Correlación Electrónica

El principal problema con la teoría de Hartree-Fock es el tratamiento inadecuado de la *correlación entre los movimientos de los electrones*. Por convención la diferencia entre las energías de Hartree-Fock y las energías exactas (no relativistas) es la *energía de correlación*.

$$E(\text{exacta}) = E(\text{Hartree-Fock}) + E(\text{correlación}) \quad (2.23)$$

Uno de los métodos utilizados para tomar en cuenta la correlación electrónica es el de *interacción de configuraciones*. En este método se construyen otros determinantes al reemplazar en el determinante de Hartree-Fock uno o más de los orbitales ocupados con un orbital virtual (no ocupado). Luego se forma la función de onda como una combinación lineal del determinante de Hartree-Fock y los determinantes sustituidos. Si se usan todos los determinantes posibles, entonces se trata del método de CI *completo* (Full CI), si se toma en cuenta sólo algunas sustituciones entonces se trata del método de CI *limitado*.

El método de CI completo tiene muchas de las características deseables para un modelo teórico (vease la sección 2.2.1), está bien definido, es consistente de talla, y variacional. Sin embargo, es también caro e impráctico, excepto para los sistemas muy pequeños. Por ello es mucho más factible realizar cálculos de CI limitados, ya sea a sustituciones simples, dobles, triples y hasta cuádruples. Sin embargo un problema importante con el método de CI limitado es que no es consistente de talla. Si bien se han desarrollado otros métodos para tratar de corregir la consistencia de talla (QCI), aun así estos resultan demasiado caros para intentarse en moléculas medianas.

Otra aproximación para tratar la correlación electrónica es la teoría de perturbaciones de Moller-Plesset. Cuantitativamente, la teoría de Moller-Plesset agrega excitaciones mayores a la teoría de Hartree-Fock mediante una corrección no iterativa, tomada de las técnicas del área de la física matemática conocida como la teoría de perturbaciones de muchos cuerpos (MBPT, por sus siglas en inglés).

La teoría de perturbaciones se basa en dividir el Hamiltoniano en dos partes:

$$H = H_0 + \lambda V \quad (2.24)$$

de tal modo que H_0 es soluble exactamente. V es una *perturbación* aplicada a H_0 , una corrección considerada pequeña en comparación a él.

La suposición de que V es una perturbación pequeña a H_0 sugiere que la función de onda perturbada y la energía pueden expresarse en términos de una serie de potencias en V . La manera normal de hacer esto es en términos del parámetro λ :

$$\psi = \psi^{(0)} + \lambda\psi^{(1)} + \lambda^2\psi^{(2)} + \lambda^3\psi^{(3)} + \dots \quad (2.25)$$

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots \quad (2.26)$$

Puede mostrarse que $E^{(0)} + E^{(1)}$ es la energía de Hartree-Fock, por lo que la primera corrección está dada por $E^{(2)}$. Al cálculo de esta primera corrección se le denomina MP2. Se pueden seguir incluyendo correcciones de orden superior (MP3, MP4, etc.) aunque claramente el costo computacional aumenta al aumentar el orden de la corrección. Puesto que el cálculo realizado de esta manera no sigue el teorema variacional, las energías obtenidas por estos cálculos no son cotas máximas de la energía exacta, por lo que su criterio de validez no está totalmente definido. Sin embargo, en la práctica se observa que si se usan bases suficientemente grandes (vease sección 2.2.3) las energías obtenidas por este método son buenas aproximaciones de las energías exactas.

2.2.3 Consideraciones Prácticas

Al realizar un cálculo *ab initio* se busca por supuesto la mayor precisión posible, sin embargo el tamaño del cálculo necesariamente lleva a tomar una serie de decisiones que permitan la realización del mismo con los recursos computacionales con que se cuenta y que además den resultados confiables. En esta sección se presentarán una serie de consideraciones que deben hacerse al realizar un cálculo *ab initio*.

Cuando se emplea el método variacional con una combinación lineal de funciones base, cuanto mayor sea el número de funciones base y mejor su aproximación a las funciones exactas, tanto mejor será la aproximación a la energía correcta ya que aumenta el número de parámetros variacionales. Si el cálculo se realiza en la aproximación del campo autoconsistente de Hartree-Fock, la energía más baja que puede obtenerse al ir aumentando la base es conocida como el límite de Hartree-Fock. Para lograr una energía más baja debe realizarse el cálculo de la correlación electrónica.

Por lo anterior es claro que para aumentar la precisión del cálculo debe aumentarse el tamaño de la base; sin embargo, al hacer esto el costo computacional aumenta considerablemente, por ello se han desarrollado una serie de conjuntos de funciones base que reduzcan el costo computacional y a la vez proporcionen resultados con un criterio definido de confiabilidad.

Existe otra opción para reducir el número de funciones, particularmente cuando se tiene átomos pesados, que es la de reemplazar los electrones de las capas internas por un potencial *efectivo* o pseudopotencial. De esta manera los electrones de estas capas no son considerados

explícitamente, esta aproximación, el uso de pseudopotenciales, reduce significativamente el esfuerzo requerido para la evaluación de las integrales bielectrónicas. Hay que hacer notar que los pseudopotenciales deben usarse con bases especialmente adaptadas para ellos.

Las bases más pequeñas son las llamadas bases de valencia, que consideran funciones sólo para los electrones en las capas de valencia. Luego están las bases mínimas, que usan una sola función por orbital atómico ocupado del sistema en su estado base. Cuando se usa más de una función para cada orbital atómico, nos referiremos a ella como una base extendida. Cuando la base utilice dos funciones por cada orbital atómico se la llamará *doble ζ* (2ζ o DZ), *triple ζ* (3ζ o TZ) cuando se usen tres funciones por orbital atómico, y así sucesivamente. Además para aumentar la flexibilidad de la base, es común la inclusión de funciones de polarización; estas corresponden a orbitales atómicos con un momento angular más allá del requerido para la descripción del estado base de un átomo. Ya que las capas internas prácticamente no intervienen en los enlaces químicos, algunas bases usan sólo una función para representar los orbitales en esas capas y varios para las capas de valencia. Estas bases se denominan bases *divididas de valencia* (*split valence*).

El tamaño de la base que se escogerá depende entonces del tamaño de las moléculas involucradas, de la precisión requerida y por supuesto de los recursos computacionales con los que se cuenta. Además, si se intenta calcular una superficie de potencial entre moléculas debe tomarse en cuenta que normalmente será necesario la realización de un número considerable de cálculos, por lo que debe reducirse lo más posible el costo unitario, en la medida que la calidad de los resultados sea aceptable.

Por lo anterior, si el sistema es más o menos grande (más de 10 átomos) la opción más común es la utilización de una base mínima. Puesto que las bases mínimas no tienen orbitales virtuales no puede incluirse ninguna estimación de la energía de correlación, por lo que el cálculo será a nivel SCF de Hartree-Fock. Para las energías totales de un átomo o de una molécula esta es en general una buena aproximación, puesto que incluye más del 99% de la energía. Sin embargo, para el cálculo de energías de interacción entre moléculas, que se obtienen como una diferencia entre las energías totales:

$$\Delta E = E(AB) - E(A) - E(B) \quad (2.27)$$

donde $E(AB)$ es la energía total del complejo AB y $E(A)$ y $E(B)$ son las energías totales de las moléculas A y B respectivamente, esta aproximación puede ser insuficiente ya que se obtiene un número pequeño como diferencia de dos números grandes, y la magnitud de ese número puede ser del orden del error del cálculo SCF.

Lo anterior no significa que no se puedan obtener energías de interacción confiables a partir de una base mínima. Sin embargo, debe tenerse cuidado con estos cálculos. Al aumentarse el tamaño de la base los valores de energía van convergiendo hacia el límite de Hartree-Fock. Cuando se realiza un cálculo con base mínima es importante comparar las energías con cálculos con bases más grandes y verificar que los valores obtenidos muestren una convergencia razonable hacia el límite de Hartree-Fock.

Esta revisión de la convergencia de una base debe ser un procedimiento normal en un cálculo *ab initio*, sin embargo con bases extendidas es mucho más factible estar en la región de convergencia. En particular, se considera comúnmente (vease la referencia [42]) que una base 2ζ más polarización (DZP), que incluye funciones p para los hidrógenos y funciones de

d en los átomos pesados, estará seguramente en la zona de convergencia de las energías. Por ello este tipo de base es muy utilizada, ya que no es tan grande por lo que se pueden realizar cálculos de sistemas medianos con ella, y además de estar en la zona de convergencia de HF permite la inclusión de energía de correlación.

En cuanto a la energía de correlación como se indicó anteriormente los cálculos de interacción de configuraciones todavía resultan demasiado pesados para sistemas medianos o cuando se requiere de un gran número de puntos (> 100). Por ello es más común la utilización de la aproximación de Moller-Plesset. De estas, el costo computacional de la primera corrección (MP2) no es tan alto, de modo que ya se empieza a utilizar como el método estandar para moléculas medianas (~ 10 átomos).

Por último hay un elemento extra que debe tomarse en cuenta para el cálculo de energías de interacción entre moléculas. Puesto que el complejo AB tiene más funciones base que las moléculas aisladas, la función de onda tiene más flexibilidad, lo que puede llevar a una sobreestimación de la energía de interacción. El método estandar para corregir este error de superposición de bases (BSSE, por sus siglas en inglés) es el propuesto por Boys y Bernardi [43] y llamado corrección de *counterpoise*. El método consiste en calcular la energía de cada uno de los monómeros utilizando la base completa del agregado AB. Esto da mayor flexibilidad a las bases de los monómeros y baja su energía. Esta corrección como puede verse implica que para cada punto de la superficie de interacción deben realizarse varios cálculos, todos en la base del agregado más grande, lo que eleva el costo computacional considerablemente.

2.3 Potenciales de Interacción

Los potenciales teóricos han sido usados desde hace mucho tiempo para realizar simulaciones moleculares. En un principio estos potenciales han tenido formas que corresponden a sistemas ideales (esferas duras) que proporcionaban resultados acordes a las teorías sobre esos sistemas ideales mostrando ya potencial predictivo (vease [33, 34]).

En un siguiente paso se utilizaron potenciales más realistas que empezaban a mostrar la posibilidad de simular sistemas reales a partir de datos fundamentales (vease por ejemplo [35]). Con este enfoque, y gracias a la posibilidad de contar ahora con computadoras suficientemente rápidas, se ha llegado a los potenciales *ab-initio* que tienen formas funcionales más o menos complicadas pero que permiten una buena reproducción de las interacciones reales entre las moléculas.

Uno de los primeros trabajos en este campo es el de Clementi *et al.* [9] que en los años setenta obtuvo un potencial de interacción para dos moléculas de agua, ajustando la energía calculada de muchos dímeros de agua en diferentes posiciones y orientaciones. Los cálculos de la energía se hicieron en la aproximación Hartree-Fock. El potencial fue usado en una simulación de Monte-Carlo del agua líquida y los primeros resultados si bien no eran muy refinados se acercaban indudablemente a los del agua. Después hubo varios intentos por mejorar dicho potencial logrando mejores cálculos *ab-initio* (es decir, introduciendo correlación electrónica). En uno de estos trabajos, Matsuoka, Clementi y Yoshimine [19] hicieron cálculos de la interacción de agua para 66 geometrías diferentes de dímeros, utilizando la técnica de interacción de configuraciones. El modelo seleccionado

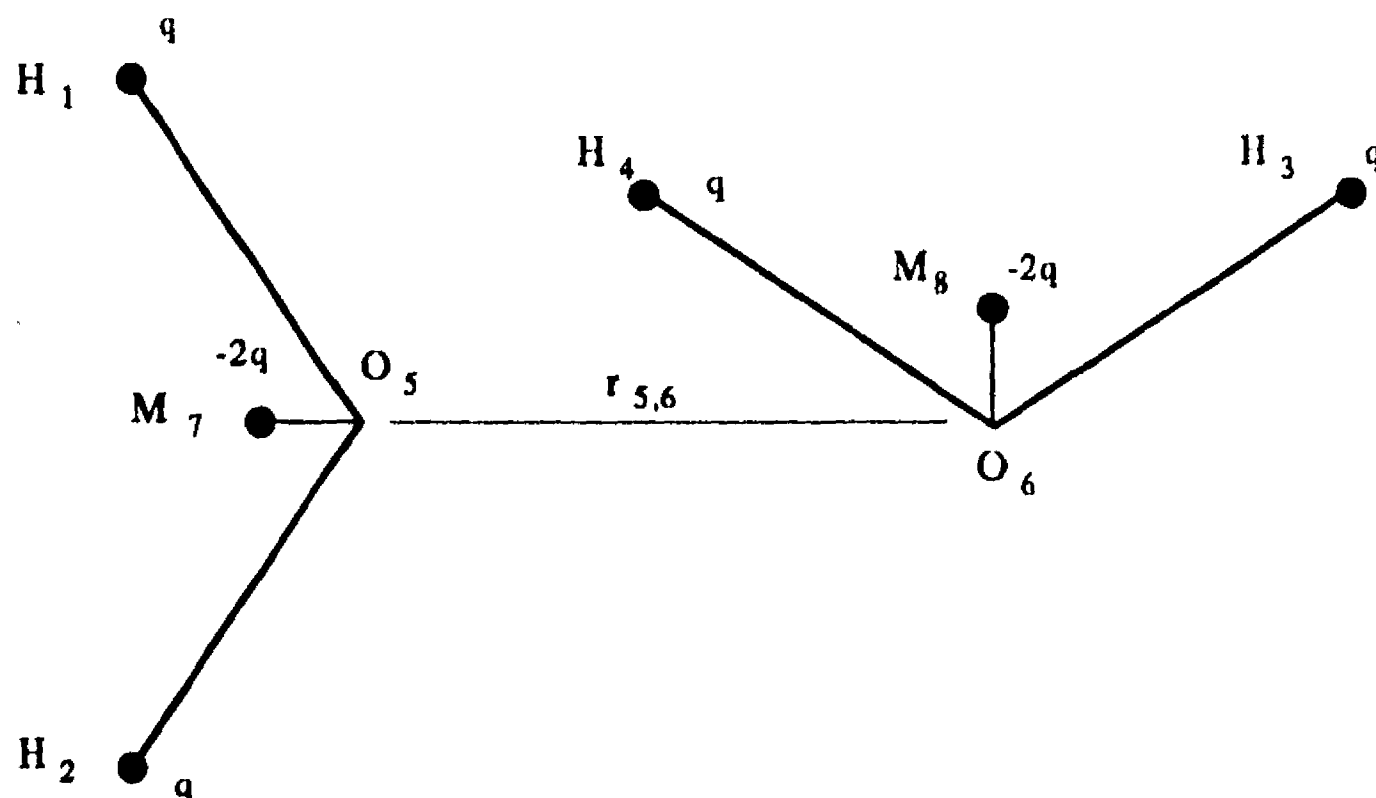


Figura 2.1: Modelo del agua del potencial MCY. En las posiciones 7 y 8 se colocan las cargas efectivas de los oxígenos.

para ajustar un potencial analítico a esta superficie fue un modelo de agua rígida con cuatro centros. Uno corresponde a la posición del núcleo del oxígeno, otros dos a los dos núcleos de hidrógeno y en el cuarto se coloca la carga negativa que balancea las de los hidrógenos en el eje que bisecta el átomo de oxígeno en el plano de la molécula (véase figura 3.1).

En este modelo se utilizó la geometría experimental del agua líquida ($R_{OH} = 0.9572\text{\AA}$, $\angle HOH = 104.52$ [20, 21]) y los parámetros se ajustaron por diferenciación directa con el método de mínimos cuadrados. Este potencial se utilizó para hacer simulaciones de sistemas con agua en los cuales se obtuvieron por primera vez resultados comparables con los experimentales. A decir de sus autores este potencial probó que claramente los potenciales *ab-initio* pueden ser utilizados competitivamente en relación a los potenciales empíricos.

2.3.1 No Aditividad

Las primeras simulaciones se hicieron utilizando potenciales ajustados a la energía de interacción de dos moléculas. Se demostró que estos potenciales daban buenos resultados, sin embargo, para aumentar la precisión de las predicciones se refinaron los modelos para incluir la no aditividad en la interacción molecular, una característica dominante de la fuerza entre moléculas. Al incluir este refinamiento en el cálculo los resultados mejoraron notablemente acercándose más a los datos experimentales.

La no aditividad de las energías de interacción es uno de los aspectos importantes a considerar en los cálculos moleculares. La energía de un sistema molecular puede expresarse como una suma de potenciales de muchos cuerpos en la forma

$$U_N = \sum_{i < j=1}^N V_2(x_i, x_j) + \sum_{i < j < k=1}^N V_3(x_i, x_j, x_k) + \sum_{i < j < k < l=1}^N V_4(x_i, x_j, x_k, x_l) + \dots \quad (2.28)$$

Donde la energía de interacción de un par de moléculas se obtiene de la diferencia

$$V_2(x_i, x_j) = U_{tot}(x_1, x_2) - V_1(x_1) - V_1(x_2) \quad (2.29)$$

en que U_{tot} es la energía potencial total del sistema, y $V_1(x_1)$ y $V_1(x_2)$ son las energías individuales de cada molécula. La no aditividad representa uno de los problemas más graves de los cálculos *ab-initio* de interacciones moleculares: si la energía de estabilización de un grupo de moléculas se calcula como una diferencia, en general pequeña, entre números grandes, el cálculo de efectos no aditivos de tres cuerpos se hace entonces como una diferencia de segundo orden entre números grandes:

$$V_3(x_1, x_2, x_3) = U_{tot}(x_1, x_2, x_3) - V_1(x_1) - V_1(x_2) - V_1(x_3) - V_2(x_1, x_2) - V_2(x_1, x_3) - V_2(x_2, x_3) \quad (2.30)$$

de forma que el error en el cálculo podría ser mayor que el efecto mismo y no podría predecirse ni siquiera su signo. La confiabilidad de los valores depende fuertemente de la calidad de la base que se emplea en el cálculo.

Este problema de precisión fue tratado desde los primeros intentos por obtener la no aditividad de tres cuerpos [26] y Clementi *et al.* [27] en un cálculo a nivel HF-SCF de 28 geometrías de trímeros de agua, muestran que si bien es conveniente usar bases extensas, se pueden obtener resultados razonables con bases mínimas bien balanceadas.

Recientemente Gil-Adalid y Ortega-Blake han realizado un estudio sobre la convergencia de la serie (2.28) en el caso específico del agua líquida [28]. Muestran en él que la convergencia de la serie es más lenta para la fase líquida que para las otras fases, por lo que una buena descripción de la interacción molecular en el agua líquida requiere la inclusión de los efectos de 3 y 4 cuerpos.

Dado que la principal contribución a la no aditividad proviene de términos de inducción electrostática, los primeros intentos por diseñar un potencial analítico que incluyera efectos no aditivos se basan en considerar una polarizabilidad sobre el momento dipolar de las moléculas de agua. En esta aproximación primero se ajusta un potencial de dos cuerpos y luego se agrega un término que contenga únicamente los efectos no aditivos. De esta forma Clementi *et al.* [26, 27, 29] utilizan un término de inducción en un grupo de N moléculas de agua, de forma

$$E_{ind}^{(2)} = \sum_{k=1}^N E_{ind,k}^{(2)} \quad (2.31)$$

con

$$E_{ind,k}^{(2)} = -\frac{1}{2} \sum_{iK} [\alpha_i^T (\zeta_i \cdot \zeta_j) + \delta_i (\zeta_i \cdot c_i)^2] \quad (2.32)$$

donde α_i^T y δ denotan la polarizabilidad transversal y la anisotropía, respectivamente, del enlace i en la molécula K , ζ_i es el vector de campo eléctrico en el punto medio del enlace i

$$\zeta_i = \sum_j \frac{q_j}{R_{ij}^3} \mathbf{R}_{ij} \quad (2.33)$$

en que se suma sobre todos los átomos con cargas puntuales q_j , de todas las moléculas distintas de K ; \mathbf{R}_{ij} es el radio vector del átomo j al punto medio del enlace i , y e_i en la ecuación (2.32) es el vector unitario en la dirección del enlace i .

2.3.2 Potencial Utilizado.

En años recientes se ha realizado un esfuerzo por refinar los potenciales analíticos, de forma que reproduzcan adecuadamente las energías de interacción de dos cuerpos, así como que incluyan los efectos no aditivos de muchos cuerpos, esto ha permitido una mayor concordancia con los datos experimentales.

Uno de los problemas fundamentales en este tipo de simulaciones es el tiempo y el costo involucrados. En general el costo de un estudio teórico es mucho menor que el de un estudio experimental, sin embargo todavía puede ser muy alto para una aplicación práctica generalizada. Por ello, es importante que el potencial utilizado sea lo más económico posible con el fin de poder tener amplia utilización.

En un intento por satisfacer los requerimientos mencionados Saint-Martin *et al.* [37] desarrollaron un potencial analítico que pueda usarse en simulaciones con computadora y que tiene las siguientes características :

1. Incluye reacomodo de cargas aún para la interacción de dos cuerpos, lo que le permite ajustarse mejor a superficies *ab-initio* ya que incluye la polarización molecular.
2. Incluye efectos no aditivos de muchos cuerpos.
3. La forma funcional empleada considera interacciones interatómicas y es suficientemente sencilla como para usarse en simulaciones con muchas moléculas o moléculas de tamaño intermedio.
4. El aumento en el tiempo de proceso respecto de un potencial de dos cuerpos no es mayor de un orden de magnitud, no requiere de una cantidad de memoria significativamente mayor.

El modelo que se utiliza representa a cada átomo con un centro I en la posición de su núcleo, fijo en una geometría dada y una carga móvil sujeta por un potencial de oscilador armónico centrado en I , y sometida a la interacción electrostática de todas las otras cargas del sistema. Al aplicarlo a una molécula, los centros I se colocan en los núcleos de la geometría utilizada en el cálculo *ab-initio*. La forma del potencial es :

$$\epsilon_{ij}^{(n)} = A^{(n)} \exp(-a^{(n)} R_{ij}) + B^{(n)} \exp(-b^{(n)} R_{ij}) + C^{(n)} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + D^{(n)} r_{ij}^{-E^{(n)}} + k_i r_{iI}^2 + k_j r_{jJ}^2 \quad (2.34)$$

donde R_{ij} es la distancia entre los centros I y J , A , a , B , b , C , D y E son constantes de ajuste, q_i y q_j son las cargas asociadas a esos centros, r_{ij} es la distancia entre las cargas y k_i , k_j son las constantes del potencial armónico y r_{iI} la distancia de la carga i al centro I .

En las interacciones intramoleculares las constantes A , a , B y b son cero y en las interacciones intermoleculares la constante C es siempre igual a 1. El número (n) de la interacción define diferentes conjuntos de parámetros para las interacciones entre diferentes tipos de átomos.

Hay que hacer notar que en este potencial las distancias internucleares R_{ij} son fijas para una geometría dada, las distancias r_{ij} entre cargas móviles dependen de las interacciones entre ellas y por tanto habrá que calcular las posiciones de equilibrio de las cargas. Para ello se calcula la fuerza ejercida sobre cada carga de acuerdo a:

$$\mathbf{f}_i = \sum_{j \neq i} \left[C^{(n)} \frac{q_i q_j}{r_{ij}^3} + \frac{E^{(n)} D^{(n)}}{r_{ij}^{E^{(n)}+2}} \right] \mathbf{r}_{ij} - k_i \mathbf{r}_{Li} \quad (2.35)$$

donde se suma sobre todas las otras cargas. Las posiciones de equilibrio se encuentran resolviendo las ecuaciones:

$$\mathbf{f}_i = 0 \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (2.36)$$

donde N es el número de átomos del sistema.

No Aditividad

El modelo propuesto, al contener interacciones intramoleculares, permite que una molécula aislada tenga cierta energía, que corresponde a la energía de una molécula en la expresión de la interacción por pares:

$$V_2(x_i, x_j) = U_{tot}(x_1, x_2) - V_1(x_1) - V_1(x_2) \quad (2.37)$$

Ahora bien, cuando se tiene una tercera molécula, es claro que las posiciones de equilibrio de las cargas de las tres moléculas se verán afectadas. Esto hace que cambien las energías intramoleculares de cada una de ellas. Por el mismo hecho (es decir, diferentes posiciones de las cargas) la energía del par $U_{tot}(x_1, x_2)$ será diferente y por tanto la interacción $V_2(x_1, x_2)$ tomará también un nuevo valor. Entonces la energía del sistema de tres moléculas construida como:

$$V_3(x_1, x_2, x_3) = V_2(x_1, x_2)_3 + V_2(x_1, x_3)_2 + V_2(x_2, x_3)_1 \quad (2.38)$$

donde el subíndice quiere decir que es en presencia de la tercer molécula, tendrá un valor diferente a la suma

$$V_2(x_1, x_2) + V_2(x_1, x_3) + V_2(x_2, x_3) \quad (2.39)$$

tomando cada sistema de dos moléculas aislado. De esta forma el modelo incluye la no aditividad de las interacciones moleculares sin perder la característica de ser calculado como la suma de interacción por pares.

Se debe hacer notar que si bien el modelo utiliza un mecanismo de inducción electrostática clásico, el hecho de contener términos de interacción con caracter exponencial entre las cargas permite la posibilidad de incluir términos de no aditividad de otro tipo que el de inducción, por ejemplo el debido al intercambio.

2.3.3 Ajuste de Parámetros

La forma del potencial es altamente no lineal en los parámetros. Además de la no linealidad en las exponenciales y en el término $r_{ij}^{E(n)}$, hay una dependencia no explícita que debe tomarse en cuenta. El valor de la energía ε_{ij} depende de las posiciones relativas de las cargas r_{ij} y estas posiciones provienen de resolver el sistema de ecuaciones $f_i = 0, i = 1, \dots, N$. En estas ecuaciones para la fuerza intervienen los parámetros C, D y E , por tanto las distancias r_{ij} dependen de los parámetros del potencial. Así, además de la dependencia explícita de la energía de estos parámetros, al depender también de las distancias r_{ij} y estas a su vez de los parámetros existe una dependencia no explícita que influye en la no linealidad de la dependencia.

Ahora bien, en general los métodos de ajuste se basan en el criterio de mínimos cuadrados, es decir, en minimizar la suma de los errores al cuadrado.

$$e^2 = \sum_{i=1}^N [y_i - y_i^c(\alpha)]^2 \quad \alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n) \quad (2.40)$$

donde y_i son los valores a los que se quiere ajustar y $y_i^c(\alpha)$ son los valores que produce la forma funcional y que dependen de los parámetros α . La forma más directa y confiable de minimizar esta suma es por derivación directa respecto de cada uno de los parámetros α_i y la solución simultánea del sistema de ecuaciones

$$\frac{\delta e^2}{\delta \alpha_i} = 0 \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.41)$$

donde n es el número de parámetros.

Sin embargo, éste método sólo es práctico cuando se tiene una dependencia simple de los parámetros α , de manera que el sistema de la ec. (2.41) pueda resolverse fácilmente. De hecho, la derivación directa se usa comúnmente con parámetros lineales.

En el caso del potencial propuesto la dependencia es altamente no lineal por lo que no es posible usar un método que requiera de derivación directa. En estos casos se requiere utilizar métodos iterativos, para los cuales es necesario contar además con estimaciones iniciales de los valores de los parámetros [44]. Este tipo de métodos en general siguen la misma mecánica que es calcular el error cuadrático con los valores iniciales, variar los valores de los parámetros y volver a calcular el error, si no es satisfactorio se inicia el proceso de nuevo.

La diferencia entre los métodos es en la forma de calcular los nuevos parámetros. En este caso se utilizó un método multivariacional obtenido de la biblioteca de programas Harwell [45], en el cual la búsqueda está orientada por el gradiente (evaluado en forma numérica).

Ahora bien, las cargas asociadas a cada centro se consideran también parámetros de ajuste. Este hecho nos lleva a introducir restricciones extras en la función de error con el fin de que la molécula siga siendo eléctricamente neutra y de que reproduzca el momento dipolar de la molécula aislada. Así se llega a una gran función de error que incluye las constricciones impuestas:

$$gfe = \sum_{i=1}^{ndim} [y_i - y_i^c(\alpha)]^2 + W_t \sum_{i=1}^{ntrim} [y_i - y_i^c(\alpha)]^2 + W_d [(\mu_x - \mu_x^c)^2 + (\mu_y - \mu_y^c)^2 + (\mu_z - \mu_z^c)^2] + W_q \left[\sum_{i=1}^{nat} q_i \right]^2 \quad (2.42)$$

donde $ndim$ es el número de dímeros y $ntrim$ el número de trímeros en el ajuste, W_t es el peso asignado a los trímeros y W_d y W_q son los pesos asignados a los momentos dipolares y a las cargas netas de las moléculas. Los pesos son agregados con el fin de asegurarse que estos términos contribuyan significativamente a la función de error.

2.4 Propiedades Macroscópicas

Los potenciales analíticos presentados en la sección anterior utilizan una descripción a nivel microscópico del sistema de la cual es posible obtener información macroscópica. La liga entre estos dos puntos de vista es provista por la mecánica estadística. En esta sección se describen brevemente sus fundamentos teóricos.

2.4.1 Mecánica Estadística

La mecánica estadística está basada en tres supuestos fundamentales: la materia está compuesta de partículas discretas; la suposición de que el movimiento de estas partículas, así como el de sistemas compuestos por grandes colecciones de ellas, está gobernado por las leyes de la mecánica (clásica o cuántica); y la idea de que las propiedades termodinámicas macroscópicas son promedios estadísticos de cantidades mecánicas, tomados sobre clases de microestados definidas apropiadamente a partir del modelo adoptado, esto es, sobre un espacio muestral definido. En gran parte el carácter general de las leyes de la mecánica estadística no depende de la mecánica que describe el movimiento de las partículas, si bien la argumentación es diferente en cada caso.

Entonces la mecánica estadística proporciona las herramientas para que una vez postulado un modelo molecular del sistema podamos relacionar las propiedades termodinámicas macroscópicas a las propiedades microscópicas del modelo mecánico.

El gran número de partículas existentes en un sistema, y la imposibilidad de determinar una condición inicial de todas esas partículas hacen necesario recurrir a la asignación de probabilidades y al cálculo de promedios. La misma presencia de un número extremadamente grande de partículas introduce nuevas regularidades de comportamiento en la escala macroscópica, esto aunado al hecho de que no interesa describir los estados microscópicos del sistema (microestados) sino sólo el estado macroscópico (macroestado) justifica el uso de este método.

La anterior afirmación lleva a la introducción de los ensambles; que son colecciones arbitrariamente grandes de réplicas macroscópicamente idénticas del sistema, todas realizando el mismo proceso y sobre las cuales se llevan a cabo los promedios. Una característica fundamental para este acercamiento es que el sistema estará muchas veces en cada uno de los estados posibles. Por ello una cantidad importante es la probabilidad ρ de que el sistema esté en un estado si se observa en un instante dado.

Con esta probabilidad se pueden calcular las propiedades macroscópicas como promedios sobre los estados.

$$\langle A \rangle = \frac{\int A \rho d\Gamma}{\int \rho d\Gamma} \quad (2.43)$$

donde $d\Gamma$ representa un elemento del espacio fase. La cantidad $\int \rho d\Gamma$ es llamada la función de partición y describe la distribución (la partición) de las réplicas de un ensamble en el espacio de microestados accesibles al sistema. Esta función adopta varias formas funcionales, dependiendo de las condiciones del sistema.

Un ensamble que es de interés particular es aquel representativo de un sistema de volumen especificado V y un número N de partículas en contacto con un baño térmico a temperatura T . Este es el llamado ensamble canónico.

Para un ensamble canónico la función de probabilidad en el espacio muestreado es una función de la energía E_i de cada sistema y su forma es

$$\pi = A e^{\beta E_i} \quad (2.44)$$

El problema de la Mecánica Estadística se reduce a calcular la función de partición para un sistema sobre la base del modelo mecánico supuesto.

En este marco de referencia, la función de partición para un ensamble canónico está dada por:

$$Z_N = \frac{1}{N! h^J} \int \dots \int \exp(-\beta H_N) dp dx \quad (2.45)$$

$$Z_N = \frac{1}{N! h^J} Z_{N,trans} Q_N \quad (2.46)$$

donde H representa al Hamiltoniano, N es el número de moléculas, p los momentos y x las coordenadas generalizadas. $Z_{N,trans}$ se obtiene trivialmente al integrar sobre las Nf componentes de momento y Q_N es la función de partición configuracional

$$Q_N = \int \dots \int \exp(-\beta U_N(x_1, x_2, \dots, x_N)) dx_1 dx_2 \dots dx_N \quad (2.47)$$

donde U_N es la energía potencial.

Las dificultades en las teorías mecánico estadísticas se originan el intentar evaluar la función de partición configuracional (2.47). Este es un problema resuelto sólo para sistemas sencillos. Además, otro obstáculo fundamental aparece cuando se trata de determinar la función de energía potencial intermolecular total $U_N(x_1, x_2, \dots, x_N)$. Si se ignoran las condiciones a la frontera con el recipiente y si no hay campos externos presentes, U_N puede ser expresado como una suma de potenciales de muchos cuerpos de la forma

$$U_N = \sum_{i < j = 1}^N V_2(x_i, x_j) + \sum_{i < j < k = 1}^N V_3(x_i, x_j, x_k) + \sum_{i < j < k < l = 1}^N V_4(x_i, x_j, x_k, x_l) + \dots \quad (2.48)$$

Los términos del potencial de N cuerpos se definen por aplicaciones sucesivas de la ec. (2.48) a grupos de 1, 2, ..., N moléculas de forma que

$$U_2(x_i, x_j) = V_2(x_i, x_j) \quad (2.49)$$

$$U_3(x_i, x_j, x_k) = V_2(x_i, x_j) + V_2(x_i, x_k) + V_2(x_j, x_k) + V_3(x_i, x_j, x_k) \quad (2.50)$$

Casi todas las aplicaciones en mecánica estadística usan sólo el primer término en el desarrollo (2.48), en esta aproximación la fuerza total que actúa sobre cualquier partícula es la suma de fuerzas entre esa partícula y las otras $N - 1$. Esta es la suposición de aditividad por pares. En el caso de los líquidos moleculares, diversos trabajos [7, 8] muestran que es necesario incluir al menos las interacciones de tres cuerpos.

2.4.2 El método de Monte Carlo

Una vez que se cuenta con un potencial es posible realizar los promedios que nos lleven a las propiedades macroscópicas. El método de Monte Carlo provee de una alternativa a la integración de la función de partición para el cálculo de estos promedios.

El método de Monte Carlo fue desarrollado por von Neumann, Ulam y Metropolis al final de la Segunda Guerra Mundial para estudiar la difusión de neutrones en un material fisionable. El nombre Monte Carlo fue escogido por el uso extensivo que se hace de los números aleatorios en el cálculo. Una de las aplicaciones más comunes del método es en la integración numérica.

Si se quiere calcular la integral

$$F = \int_{x_1}^{x_2} dx f(x) \quad (2.51)$$

se reescribe de tal forma que

$$F = \int_{x_1}^{x_2} dx \left(\frac{f(x)}{\rho(x)} \right) \rho(x) \quad (2.52)$$

donde $\rho(x)$ es una función arbitraria de densidad de probabilidad. Si se realiza un número de intentos τ , en que cada uno de ellos consiste en escoger un número aleatorio ζ_τ de la distribución $\rho(x)$ en el intervalo (x_1, x_2) . Entonces,

$$\bar{F} = \left\langle \frac{f(\zeta_\tau)}{\rho(\zeta_\tau)} \right\rangle_{\text{intentos}} \quad (2.53)$$

en donde los paréntesis triangulares representan un promedio sobre todos los intentos

$$\bar{F} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n F_i \quad (2.54)$$

es un buen estimador de F . Este estimador será tanto mejor cuanto mayor sea n el número de intentos.

El método de Monte Carlo resulta ventajoso en casos multidimensionales ya que el algoritmo para calcular integrales es el mismo siempre, independientemente de la dimensión, además la precisión del cálculo no está ligada a las características del integrando como ocurre con otros métodos. En cuanto a su uso, suele emplearse en casos que no requieren un error menor del 5%, precisión que resulta aceptable en Mecánica Estadística. Para una discusión más detallada de este método veanse las referencias [31], [32] y [46].

2.4.3 El método de Monte Carlo en la Mecánica Estadística

Existen dos maneras de simular fenómenos de interés en la Mecánica Estadística. La primera consiste en resolver las ecuaciones de movimiento de Newton para cada partícula del sistema, basándose en el cálculo de la fuerza entre partículas que resulta de considerar los potenciales de interacción. A esta técnica se le llama Dinámica Molecular [14, 15].

En el segundo enfoque, en lugar de acumular información determinística de todas las partículas del sistema, se utilizan conceptos de probabilidad y es lo que constituye el método de Monte Carlo en Mecánica Estadística.

Si se considera un sistema clásico en equilibrio y se supone que se encuentra en un estado Γ de energía $H(\Gamma)$, el problema de la Mecánica Estadística consiste en calcular promedios termodinámicos de cualquier función de estado $A(\Gamma)$. Estos promedios están dados para un ensamble canónico por

$$\langle A \rangle = \frac{\int_{\Omega} A(\Gamma) e^{\beta H(\Gamma)} d\Gamma}{\int_{\Omega} e^{\beta H(\Gamma)} d\Gamma} \quad (2.55)$$

en donde $\beta = 1/kT$, T es la temperatura absoluta y k la constante de Boltzmann. Las integrales se toman sobre todo el espacio fase Ω y $d\Gamma$ denota un elemento de dicho espacio.

La utilización del método de Monte Carlo en Mecánica Estadística consiste en calcular numéricamente las integrales (2.55). Como se vió en la sección anterior esta es una de las principales aplicaciones del método.

Considérese un sistema compuesto de N partículas, el espacio fase tendrá $6N$ dimensiones, es decir, cada estado del sistema, en cualquier instante t , está representado en el espacio Ω por $6N$ variables. Si cada integral

$$\int f(\Gamma) d\Gamma \quad (2.56)$$

se aproxima de la manera usual por

$$\sum_k f(\Gamma_k) \Delta\Gamma_k \quad (2.57)$$

y se quieren considerar n niveles de cada una de las $6N$ variables de estado, el número de términos en la sumatoria será

$$M = n^{6N} \quad (2.58)$$

Obviamente el número M de puntos necesarios para lograr una buena precisión es enorme.

La reducción del número de puntos necesarios para lograr resultados aceptables en la integración de (2.55) digamos a m , con $m \ll M$, se logra utilizando un algoritmo de muestreo del espacio fase introducido por Metropolis *et al.* en 1953 [13]. En este algoritmo el espacio fase se considera finito. Así las integrales que aparecen en (2.55), están representadas por sumatorias sobre estados discretos del espacio fase. El enfoque de Metropolis y colaboradores se basa en la idea de muestrear aquella región de Ω en donde se concentran los estados "importantes" del sistema, pues un muestreo simple al azar sobre un conjunto del espacio fase Ω no es de utilidad práctica en los problemas de Mecánica

Estadística. En efecto, el integrando $e^{\beta H(\Gamma)}$ tiene variaciones de varios ordenes de magnitud para el intervalo de temperaturas de interés.

Considerese el ensamble canónico. En este caso la integral deseada es

$$\langle A \rangle_{NVT} = \int d\Gamma \rho_{NVT}(\Gamma) A(\Gamma) \quad (2.59)$$

es decir, el integrando es $f = \rho_{NVT} A$. Muestreando configuraciones al azar, de una distribución de probabilidad ρ puede estimarse la integral como

$$\langle A \rangle_{NVT} = \langle A \rho_{NVT} / \rho \rangle_{\text{intentos}} \quad (2.60)$$

Para la mayoría de las funciones $A(\Gamma)$, el integrando será significativo donde ρ_{NVT} es significativo. En estos casos si se escoge $\rho = \rho_{NVT}$ deberá dar un buen estimador de la integral. Es decir

$$\langle A \rangle_{NVT} = \langle A \rangle_{\text{intentos}} \quad (2.61)$$

Sin embargo, el problema no ha sido resuelto, sólo refraseado. La dificultad es encontrar un método para generar una secuencia de estados aleatorios de tal modo que al final de la simulación cada estado haya ocurrido con una probabilidad apropiada.

La solución es formar una cadena de Markov de estados del líquido, construida de tal modo que tiene una distribución límite ρ_{NVT} .

El procedimiento de muestreo en la práctica es el siguiente:

Se define primeramente un estado del sistema dando el conjunto de posiciones de las partículas que lo componen. El estado inicial se determina de algún modo, por ejemplo asignando posiciones de acuerdo con alguna distribución de probabilidad. Se utiliza después una sucesión de números aleatorios para escoger una partícula. A esta partícula se le cambia la posición de manera aleatoria y se calcula el cambio de energía, dado por

$$\Delta H = H(e_i) - H(e_j) \quad (2.62)$$

donde e_i y e_j son los estados del sistema antes y después de mover la partícula.

Si $\Delta H \leq 0$ la nueva configuración es aceptada; si $\Delta H > 0$ la configuración es aceptada con probabilidad $e^{(-\beta \Delta H)}$ y rechazada con probabilidad $1 - e^{(-\beta \Delta H)}$. Esto se puede lograr generando un número aleatorio $u \in [0, 1]$ con el cual se compara $e^{(-\beta \Delta H)}$;

Si $u < e^{(-\beta \Delta H)}$ la configuración se acepta.

Si $u \geq e^{(-\beta \Delta H)}$ la configuración se rechaza.

Este proceso se repite para formar la sucesión e_k de estados del sistema, constituyéndose así, una trayectoria de la cadena de Markov.

Volviendo ahora al problema de calcular promedios de la forma (2.55), usamos la expresión

$$\bar{A} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n A(e_i) = \langle A \rangle + \varepsilon(n) \quad (2.63)$$

donde $\varepsilon(n)$ es el error asociado. La hipótesis ergódica dice que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n A(e_i) = \langle A \rangle \quad (2.64)$$

por lo que \bar{A} puede usarse como un estimador de $\langle A \rangle$ si n es suficientemente grande.

2.4.4 Cálculo de Propiedades

Las simulaciones moleculares que se presentan fueron realizadas en el ensamble canónico o NVT en donde se mantienen constantes el número de partículas, el volumen y la temperatura del sistema. En esta sección se presentan los métodos para el cálculo de las propiedades utilizadas en esta tesis.

Energías de Interacción

La energía total del sistema está dada por la suma de las energías cinética y potencial. Sin embargo, la energía cinética, debido al principio de equipartición de la energía, contribuirá de manera constante, por lo que no se evaluará.

La energía potencial se calcula como un promedio sobre las energías de los diferentes estados, tal como lo indica la ecuación (2.63). En el caso de mezclas, la energía total del sistema puede descomponerse como una suma de energías de interacción

$$E_{tot} = E_{SS} + E_{SX} + E_{XX} \quad (2.65)$$

donde SS indica la energía solvente-solvente, SX la energía solvente-soluto y XX la energía soluto-soluto. Puesto que se ha usado un modelo de molécula rígida, en esta expresión se han omitido términos que provienen de energía vibracional de las moléculas. Estas energías de interacción se calculan de la misma manera, promediando sus valores sobre los estados del sistema.

Energías de Solvatación

La energía de solvatación de un soluto que fue incorporado a la solución desde la fase de gas ideal está dada por

$$\Delta E_{solv} = E_{SS} + E_{SX} + E_{XX} - E_{SS}^* \quad (2.66)$$

donde E_{SS}^* es la energía solvente-solvente para el solvente puro. Esta ecuación puede reescribirse como

$$\Delta E_{solv} = \Delta E_{SS} + E_{XX} + E_{SX} \quad (2.67)$$

donde la energía de solvatación se expresa como la suma de la energía de reorganización del solvente ($\Delta E_{SS} = E_{SS} - E_{SS}^*$), la energía soluto-soluto y la energía soluto-solvente. Para soluciones infinitamente diluidas $E_{XX} = 0$ y en el caso de soluciones concentradas el valor de ΔE_{solv} deberá dividirse entre el número de moléculas de soluto.

El cálculo de energías de solvatación no siempre da resultados adecuados debido a que son valores normalmente pequeños calculados como diferencias entre números grandes. Esto

lleva a que se tenga una gran incertidumbre y que los errores en el cálculo esten cerca de los errores intrínsecos de la simulación. Este problema permanece como un problema abierto por lo que en esta tesis se trató de idear métodos de cálculo que mejoraran la aproximación.

El procedimiento estandar para el cálculo de la energía de solvatación por medio de simulaciones moleculares consiste en realizar una simulación para la mezcla y después restar la energía para el solvente puro que se obtiene de una simulación con los mismos potenciales.

Ahora bien, este procedimiento supone que la única diferencia entre la simulación para el solvente puro y la de la mezcla es justamente, la presencia del soluto, es decir que todas las demás condiciones permanecen constantes. En ese caso entonces, la energía de reorganización del solvente será causada sólo por el soluto. Sin embargo, Saint-Martin *et al.* [47] han mostrado que la energía potencial obtenida en una simulación de agua pura depende fuertemente de otras condiciones, en particular de la densidad del agua en la caja. Por ello se consideró importante asegurarse que el agua lejos del soluto en una simulación de una solución infinitamente diluida recuperara la energía potencial del agua en la simulación del líquido puro.

Para ello se calculó el valor de la energía agua-agua como función de la distancia al soluto. En los dos casos estudiados se comprobó que el agua lejos del soluto, no alcanzaba el valor para el agua pura. Es decir, el agua 'bulto' lejos del soluto no es igual al agua bulto en el agua pura. Existen varias razones por las que esto puede suceder:

i) El tamaño de la celda computacional utilizada no es lo suficientemente grande para recuperar el agua bulto, es decir, las moléculas de agua lejanas al soluto aun estan siendo afectadas por su presencia.

ii) Los potenciales utilizados no son capaces de reproducir adecuadamente el efecto del soluto.

iii) Las condiciones de la celda computacional lejos del soluto no reproducen las condiciones de la simulación para el líquido puro.

Las posibles causas i) y ii) se descartaron porque, como se verá más adelante, la energía agua-agua llega muy rápidamente a un valor promedio estable alrededor del cual oscila. Si el problema fuera el tamaño de la celda computacional o la respuesta del potencial a la presencia del soluto, debiera existir una tendencia al alejarse del soluto que convergiera eventualmente a los valores del agua pura. Puesto que ese no es el caso, se consideró que el problema proviene de que las condiciones lejos del soluto no son las mismas que las de la simulación del agua pura.

En particular se considera que la densidad no es *exactamente* la misma en las dos simulaciones. Si bien la caja se ajusta para reproducir la densidad experimental de la mezcla, puede verse [47] que variaciones pequeñas en el número de moléculas siguen reproduciendo la densidad experimental y sin embargo causan diferencias en las energías potenciales.

Por lo anterior, se consideró que tal vez no era apropiado restar la energía del agua obtenida de una simulación de agua pura a la de la mezcla ya que no puede asegurarse que las simulaciones se realizaron *exactamente* en las mismas condiciones. En vez de ello se tomó el valor promedio estacionario al que llegaba la energía agua-agua lejos del soluto en una simulación infinitamente diluida, lo que mejoró notablemente los cálculos de la energía de solvatación en relación a los datos experimentales. En los capítulos 3 y 4 se mostrarán los resultados al aplicar este procedimiento.

Por último, para el cálculo de las incertidumbres en las energías de solvatación se utilizó

la técnica de dividir la simulación por bloques y considerar el promedio de cada bloque como una medida de la energía. El valor promedio de esas medidas será la energía de solvatación calculada y la desviación estandar alrededor del promedio nos dará la incertidumbre.

Bibliografía

- [1] Adler, B.J., Wainwright, T.E., *J. Chem. Phys.*, **27**, 1207 (1957).
- [2] Adler, B.J., Wainwright, T.E., *J. Chem. Phys.*, **31**, 459 (1959).
- [3] Car R., Parrinello M., *Phys. Rev. Lett.* **55**, 2471 (1985).
- [4] Chandrasekhar, S., *Rev. Mod. Phys.*, **15**, 1 (1943).
- [5] Van Gunsteren, W.F., Luque, F.J., Timms, D., y Torda, A.E., *Ann. Rev. Biophys. and Biomol. Struct.*, **23**, 847 (1994).
- [6] Finney, J.L., En "Biophysics of Water", Franks y Mathias (eds.), John Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra (1982).
- [7] E. Clementi, G.C. Lie, L. Hannon, D.C. Rapoport y M. Wojcik, "global Ab Initio Simulations: Study of A Liquid As An Example", *Structure and Dynamics of Nucleic Acids, Proteins, and Membranes*, Plenum Publishing Corp, 1986.
- [8] I. Ortega-Blake, J. Hernández y O. Novaro, "The role of nanadditive effects in the second hydrations shell of Mg^{2+} and Ca^{2+} . A molecular orbital study of the three-body potential energy surface", *J. Chem. Phys.*, **81**(4), 1894-1900 (1984).
- [9] H. Popkie, H. Kistenmaker y E. Clementi, *J. Chem Phys.*, **59**, 1325 (1973).
- [10] M. Wojcik y E. Clementi, "Molecular dynamics simulation of liquid water with three-body forces included", *J. Chem. Phys.*, **84**(10), 5970-5971 (1986).
- [11] M. Wojcik y E. Clementi, "Collective dynamics in three body water and sound dispersion", *J. Chem. Phys.*, **85**(10), 6085-6092 (1986).
- [12] G.C. Lie y E. Clementi, "Molecular-dynamics simulation of liquid water with *ab-initio* water-water potential", *Phys. Rev.*, **A33**(4), 2679-2693 (1986).
- [13] N. Metrópolis, A.W. Rosenbluth, M.M. Rosenbluth, A.H. Teller y E. Teller, "Equation of State Calculations by Fast Computing Machines", *J. Chem. Phys.*, **21**, 1087-1092 (1953).
- [14] B.J. Alder y T.E. Wainwright, *J. Chem. Phys.*, **27**, 1208 (1957).
- [15] B.J. Alder y T.E. Wainwright, *J. Chem. Phys.*, **31**, 459 (1959).
- [16] L. Hannon, E. Kestmont, G.C. Lie, M. Marchal, D.C. Rapoport, S. Chin y E. Clementi, IBM-Tech. Rep., "Chaire Francqui" Lecture Series: Part 7 (Feb 1986).

- [17] E. Clementi y S. Chin, G. Corongiu, J.H. Dietrich, M. Dupuis, D. Folsom, G.C. Lie, V. Sonnad, "Supercomputing and Super Computers: for Science and Engineering in General and for Chemistry and Biosciences in Particular", Biological and Artificial Intelligence Systems, E. Clementi y S.Chin (Eds.) ESCOM Sciences Pub. (1988).
- [18] W.J. Hehre, L. Readom, P.v.R. Schleyer y J.A. Pople, " *Ab Initio* Molecular Orbital Theory", John Wiley & Sons, 1986 USA.
- [19] O. Matsuoka, E. Clementi y M. Yoshimine, *J. Phys. Chem.*, **64**, 2314 (1976).
- [20] W.S. Benedict, N. Gailar y E.K. Plyler, *J. Chem. Phys.*, **24**, 1139 (1956).
- [21] Handbook of Chemistry y Physics, 63^a ed., CRC Press (1983).
- [22] E. Clementi, F. Cavallone, y R. Scordamaglia, "Analytical Potentials form *ab initio* Computations for the Interaction between Biomolecules. 1. Water with Amino Acids", *J. American Chem. Soc.*, **99**, 5531 (1977).
- [23] R. Scordamaglia, F. Cavallone, y E. Clementi, "Analytical Potentials form *ab initio* Computations for the Interaction between Biomolecules. 2. Water with the Four Bases of DNA", *J. American Chem. Soc.*, **99**, 5545 (1977).
- [24] H. Tanaka, H. Touhara, K. Nakanishi, y N. Watanabe, "Computer experiment on aqueous solution. IV. Molecular dynamics calculation on the hydration of urea in an infinitely dilute aqueous solution with a new urea-water pair potential", *J. Chem. Phys.*, **80**(10), 5170 (1984).
- [25] Y. Orita y A. Pullman, *Theor. Chim. Acta*, **45**, 257 (1977).
- [26] E. Clementi, H. Kistenmacher, W. Kolos y S. Romano, *Theor. Chim. Acta*, **55**, 257 (1980).
- [27] E. Clementi, W. Kolos, G.C. Lie, y G. Ranghino, *Intl. J. Quantum Chem.*, **17**, 337 (1980).
- [28] L. Gil-Adalid e I. Ortega-Blake, "4-Body Non Additivity in Liquid Water", *Enviado a publicación*.
- [29] E. Clementi y G. Corongiu, *Intl. J. Quantum Chem. QB Symp.*, **10**, 31 (1983).
- [30] Halton, J., "A retrospective and prospective survey of the Monte Carlo method", *SIAM Rev.*, **12**, 1-63 (1970).
- [31] D.B. Hernández y L.J. Alvarez, "El método de Monte Carlo", Informe monográfico del Depto. de Matemáticas, UAMI (1983).
- [32] K. Binder y D. Stauffer, "A Simple Introduction to Monte Carlo Simulation and Some Specialized Topics", *Applications of the Monte Carlo Method in Statistical Physics*, K. Binder (Ed.) 1987.

- [33] W.W. Wood y F.R. Parker, *J. Chem. Phys.* **27**, 720 (1957).
- [34] W.W. Wood y J.D. Jacobson, *J. Chem. Phys.* **27**, 1207 (1957).
- [35] J.A. Barker y R.O. Watts, *Chem. Phys. Let.* **3**, 144 (1969).
- [36] M. Bernal-Uruchurtu e I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* (En prensa).
- [37] H. Saint-Martin, C. Medina-Llanos, e I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* **93**, 6448 (1990).
- [38] H. Saint-Martin. Tesis Doctoral. UNAM. 1992.
- [39] H. Saint-Martin e I. Ortega-Blake. "The microscope structure and Dynamics of Water at a Surface", in *Biomolecules in Organic Solvents*, A. Gómez-Poyou (Editor), CRC Press, Boca Ratón, Florida, 1991.
- [40] J. Hernández-Cobos, H. Saint-Martin e I. Ortega-Blake, MONTECUERNA. Algoritmo de Monte Carlo que utiliza el potencial MCHO.
- [41] N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller y E. Teller, *J. Chem. Phys.* **21**, 1087 (1953).
- [42] Bartlett, R.J., Stanton, J.F., *Rev. in Comp. Chem.*, Vol. 4, K.B. Lipkowitz y D.B. Boyd eds., VCH Pub, Nueva York (1993).
- [43] Boys, S.F., y Bernardi, F., *Mol. Phys.* **19**, 553 (1970).
- [44] Daniel, C. y Wood, F.S., "Fitting Equations to Data. Computer analysis of Multifactor Data", John Wiley & Sons, 2a. ed., USA (1980).
- [45] VA05AD. Harwell Soubroutine Library (1974).
- [46] M.P. Allen y D.J. Tildesley, "Computer Simulation of Liquids", Oxford Science Pub., Clarendon Press, Oxford, 1987.
- [47] H. Saint Martín P. Comunicación personal.

Capítulo 3

Soluciones Acuosas de Urea

3.1 Introducción

Las soluciones acuosas de urea se han estudiado extensamente debido al efecto de este compuesto sobre diferentes propiedades fisicoquímicas de las soluciones acuosas tales como viscosidad, punto de fusión, etc. Esto da a este soluto un papel particular en muchos procesos, por ejemplo aumenta la solubilidad de los hidrocarburos [1], induce la desnaturalización de las proteínas [2] e inhibe la agregación micelar [3]. Puesto que el efecto hidrófobo, descrito en el primer capítulo de esta tesis, es importante en estos fenómenos, se ha propuesto que la estructura del agua, y las modificaciones a ésta, juegan un papel crucial en el establecimiento del equilibrio termodinámico en estos sistemas. La introducción de la urea claramente desplaza este equilibrio, al aumentar la solubilidad de los hidrocarburos, sin embargo no ha habido acuerdo sobre el mecanismo mediante el cual actúa la urea.

Por lo anterior ha habido por largo tiempo el deseo de entender a nivel molecular las propiedades termodinámicas de las soluciones acuosas de urea. La idea de que la capacidad desnaturalizante de la urea se debe, al menos en parte, al debilitamiento de las interacciones hidrofóbicas, ganó ímpetu a partir del trabajo de Wetlaufer *et al.* [1]. Midiendo las solubilidades de un grupo de hidrocarburos en agua y en soluciones acuosas de urea, encontraron que, con la excepción del metano y el etano, la urea incrementa las solubilidades, y que la transferencia de los hidrocarburos desde el agua a una solución acuosa de urea estaba caracterizada por cambios positivos tanto en entalpía como en entropía. Al discutir el mecanismo por medio del cual actúa la urea estos autores descartaron la posibilidad de que los solutos fueran solvatados sólo por la urea debido a la dependencia casi lineal de la solubilidad con la concentración de urea. Por ello propusieron dos mecanismos plausibles. El primero es un mecanismo indirecto donde la urea altera las propiedades del agua como solvente de tal modo que facilita la solución de los hidrocarburos. El segundo es un modelo directo donde tanto el agua como la urea solvatan a las moléculas de hidrocarburo. Estos mismos mecanismos también han sido propuestos para explicar la desnaturalización de las proteínas en soluciones acuosas de urea.

Los datos experimentales no han sido capaces de discriminar entre estos dos mecanismos, por lo que sigue sin entenderse completamente el comportamiento de estas soluciones. Por ello se ha dedicado una cantidad muy importante de trabajo tanto teórico como experimental

a estudiar las soluciones de urea y tratar de explicar sus propiedades termodinámicas. Dentro de los modelos propuestos para ello, ha existido por largo tiempo controversia, principalmente entre dos mecanismos moleculares indirectos, que se concentran en las propiedades de las soluciones de urea más que en interacciones directas entre la urea y el agua con el soluto.

El primer modelo, invocado por Frank y Franks [4], introduce el concepto de que la urea es un agente caotrópico, que produce una pérdida de la estructura del agua y por lo tanto cambia de manera importante sus propiedades. En este modelo se supone que el agua pura está compuesta de un dominio estructurado, parecido al hielo, y de otro dominio más denso y sin estructura. Las moléculas de urea entonces tienden a desplazar el equilibrio entre estos dos dominios en favor del dominio menos estructurado.

El otro modelo, presentado por Schellman [5], Kresheck y Scheraga [6] y por Stokes [7], supone que las interacciones urea-urea juegan un papel importante en los fenómenos de solvatación en las soluciones acuosas de urea mediante la formación de dímeros y oligómeros de urea.

La controversia entre estos dos modelos ha durado mucho tiempo puesto que cada una de ellas ha sido capaz de racionalizar los datos termodinámicos. Además, aún las observaciones directas parecen llevar a conclusiones contradictorias. Por ejemplo, medidas de fluorometría de Miyigashi [8] y Grieser [9] muestran que existe un incremento en la microviscosidad al agregar urea a micelas de dodecil sulfato de sodio, esto se puede explicar en términos de rompimiento de la estructura del agua [9]. Por otra parte, Kaatze *et al.* [10] encontraron por relajación dieléctrica en soluciones acuosas de urea que existe un número muy pequeño de moléculas de agua con tiempos de relajación diferentes a los del agua pura. La persistencia de esta controversia por más de dos décadas ha impulsado recientemente la realización de trabajos teóricos a nivel molecular que deben resolverla dada su capacidad para explorar el nivel molecular.

Existen varios estudios de Monte Carlo y de dinámica molecular de soluciones acuosas de urea [11]-[16]. Los primeros trabajos no encontraron evidencias de rompimiento de la estructura del agua y la existencia de asociación de las moléculas de urea [13]. Otros trabajos sin embargo, se contrapusieron ya que predicen la no asociación de las moléculas de urea [14, 15]. Un trabajo reciente [16] tampoco encontró evidencia de rompimiento de la estructura del agua aunque no fué posible investigar la asociación de la urea pues sólo se usó una molécula de urea. Las críticas a los trabajos teóricos y la base de las discrepancias proviene, obviamente, de las limitaciones del tratamiento, es decir, de los potenciales intermoleculares usados, el tamaño de las corridas, etc., sin embargo existía un problema en particular que debía atacarse, las simulaciones no habían sido capaces de reproducir completamente la información disponible de experimentos de difracción de rayos X para las soluciones de urea en agua.

El interés en este fenómeno debido tanto a la importancia del entendimiento a nivel molecular como a sus implicaciones en muchos procesos fisicoquímicos, así como la controversia existente nos llevaron a estudiar este problema con los siguientes puntos en mente:

(a) Un nuevo potencial de interacción molecular. El avance en las computadoras así como en los métodos de la mecánica cuántica ha hecho posible la obtención de potenciales de interacción confiables a partir de primeros principios para moléculas pequeñas. Sin embargo, deben tenerse en cuenta varios puntos importantes como verificar la validez del muestreo de la superficie de potencial, la convergencia con respecto al tamaño de la base y la inclusión

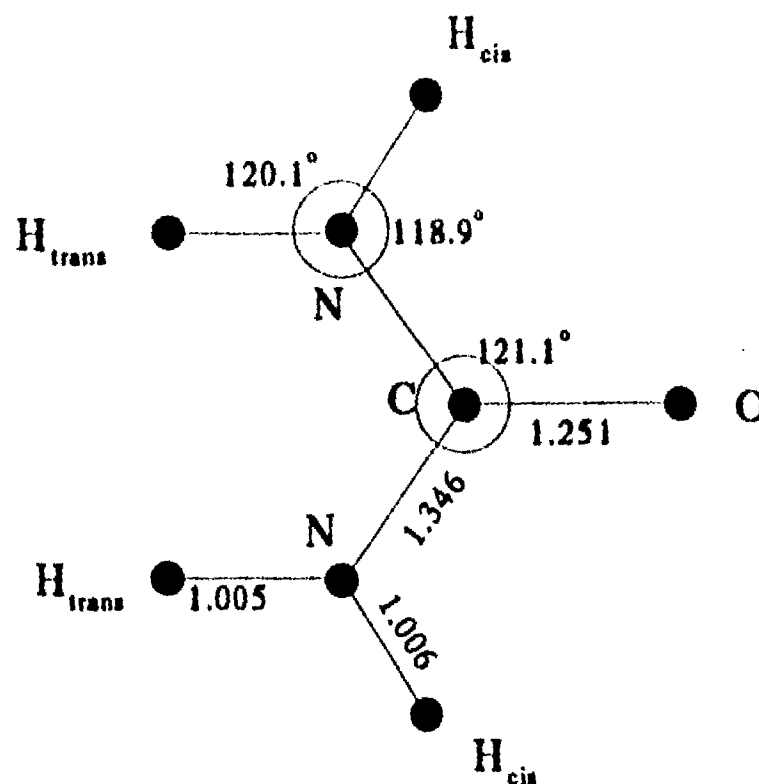


Figura 3.1: Geometría de la molécula de urea. Las distancias están dadas en Å.

de efectos no aditivos.

(b) El tamaño de las corridas de simulación. Se ha sugerido que es posible que las simulaciones numéricas converjan muy lentamente llevando a un equilibrio aparente [20]. Recientemente [21] este punto se ha revisado y efectivamente se ha encontrado que se requiere un número grande de simulaciones para alcanzar el equilibrio.

(c) La concentración de urea. El efecto desnaturalizante de la urea ocurre a altas concentraciones y por lo tanto es posible que existan mecanismos moleculares muy diferentes a bajas concentraciones de los que ocurren a altas concentraciones. El realizar estudios a diferentes concentraciones nos permitirá observar si existe una tendencia en los resultados observados lo que dará mayor confianza en ellos.

(d) Validación con el experimento. Las simulaciones numéricas son una herramienta poderosa para estudiar mecanismos moleculares, sin embargo todavía es necesario realizar muchas aproximaciones, es por ello importante validar las simulaciones comparando los resultados con los datos experimentales.

3.2 Métodos.

Las simulaciones numéricas consistieron de estudios de Monte Carlo en los que se utilizó la forma analítica de los potenciales no aditivos presentados en el capítulo 2, la cual fue ajustada a superficies de potencial calculadas a partir de primeros principios. La construcción de estos potenciales se realizó con las siguientes consideraciones.

3.2.1 Las superficies *ab initio*

Los potenciales de interacción fueron construidos a partir de cálculos *ab initio*. Un estudio comparativo de soluciones de urea a diferentes concentraciones requiere de un potencial con transferibilidad completa, es decir, que no este ajustado a una condición experimental específica. Para el potencial agua-agua se utilizó el potencial MCHO [22], que ha dado muy buenas predicciones para propiedades de agua pura. Para todas las otras interacciones el potencial usado se describirá a continuación. Las superficies calculadas fueron construidas utilizando la geometría experimental de la urea [17] presentada en la figura 3.1 así como la geometría experimental del agua. La base utilizada para los cálculos produce un momento dipolar de 5.14 D para la urea que se compara bien con el valor experimental de 5.31 D [18].

Se debe tener cuidado de asegurarse que la superficie es confiable, aunque por supuesto el hecho de construir una superficie de potencial, es decir, calcular muchos puntos, fuerza a escoger una base que resulte computacionalmente económica. En este trabajo se calcularon las interacciones urea-urea, urea-agua, urea-agua-agua y urea-urea-agua con los pseudopotenciales de Barthelat *et al.* [23] con una base mínima que ha dado resultados confiables para los cálculos de interacciones intermoleculares [24]. Para calibrar la base utilizada se calculó la energía de la configuración de mínima energía del dímero de urea que resultó de la base mínima, con una base más grande, una 2ζ más polarización. Se encontró que con la base mínima la energía era de -15.12 kcal/mol mientras que con la base más grande la energía fue de -17.84 kcal/mol, mostrando una convergencia razonable con respecto al tamaño de la base. Los estudios previos con potenciales *ab initio* no parecen converger en este aspecto [13]. Un potencial recientemente obtenido también de cálculos *ab initio* da -7.7 kcal/mol para el mínimo de la interacción urea-agua comparado con -7.35 kcal/mol con nuestro potencial. Es importante tener especial cuidado con el potencial, puesto que una de las cuestiones que se abordarán en el presente estudio es la posible existencia de la dimerización, o por el contrario la solvatación completa de la urea. Este punto, obviamente, depende de manera crítica de la atracción relativa entre las especies. Por tanto se ha buscado la confiabilidad de los cálculos y también de manera importante, el muestreo de la superficie de potencial. Para obtener un buen muestreo de la superficie se siguió un proceso iterativo. Con una superficie inicial se produjo un potencial analítico que fue usado en corridas de Monte Carlo. De esas corridas se extrajeron conformeros moleculares con energías atractivas grandes y se comparó esas interacciones con los cálculos correspondientes de campo autoconsistente (SCF por sus siglas en inglés). Si las discrepancias eran mayores que el 10%, los nuevos puntos *ab initio* se agregaban a la superficie y se repetía el procedimiento completo. De hecho este proceso iterativo requirió solamente de dos pasos. De esta manera se construyó una superficie de 165 dímeros urea-urea, 387 dímeros urea-agua, 30 trímeros urea-urea-agua y 38 trímeros urea-agua-agua. No se consideró la no aditividad urea-urea-urea porque se pensó que no ocurrirían arreglos tan cercanos de urea que excluyeran al agua.

3.2.2 El modelo analítico

Si se ha construido una superficie *ab initio* con un costo considerable debe también tenerse cuidado de que el potencial analítico reproduzca adecuadamente la superficie de potencial. En este trabajo hemos usado el modelo MCHO [22] presentado en el capítulo 2. Puesto

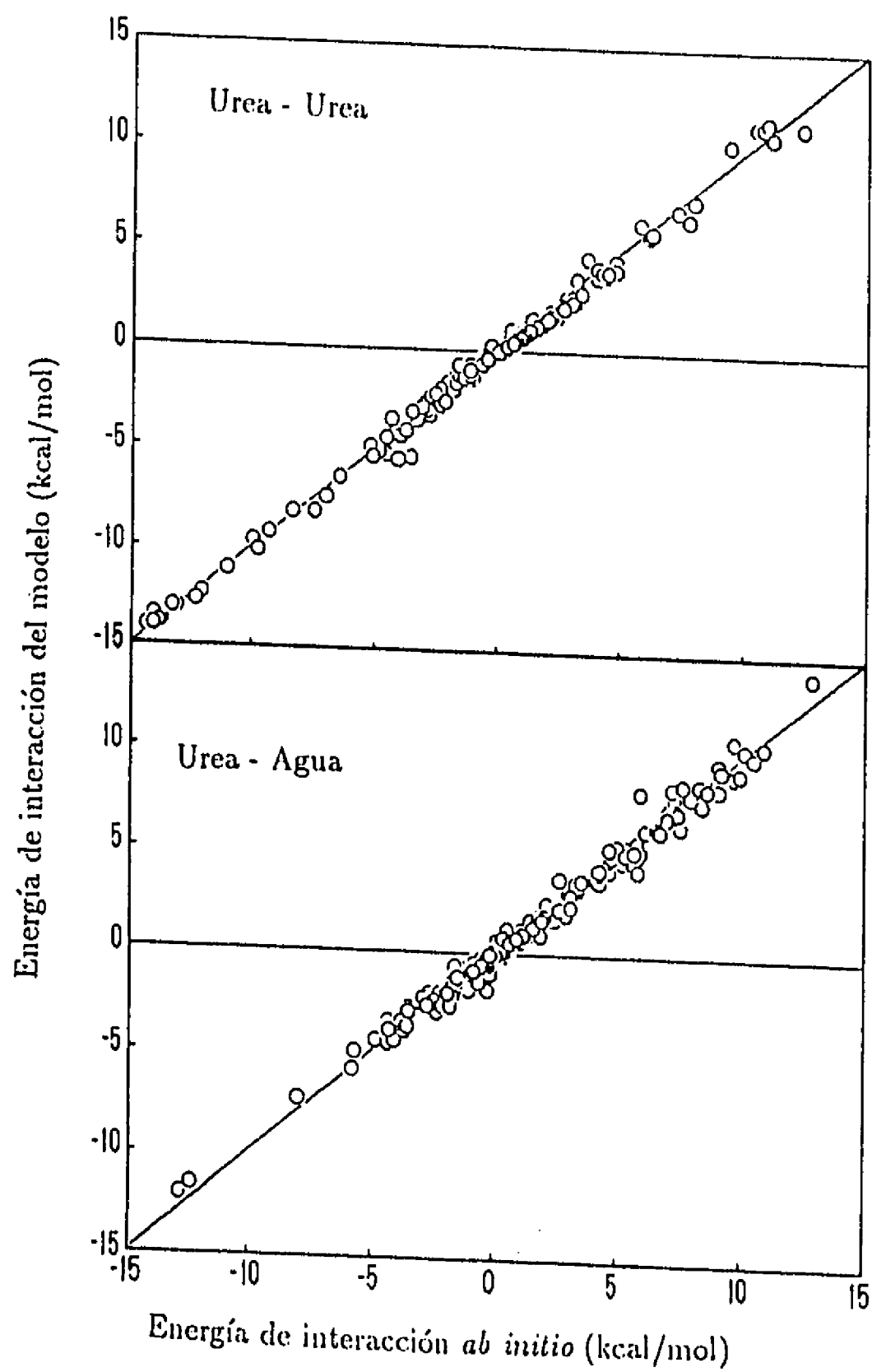


Figura 3.2: Comparación entre los valores de la superficie *ab initio* para las interacciones de los dímeros urea-urea y urea-agua y los del modelo.

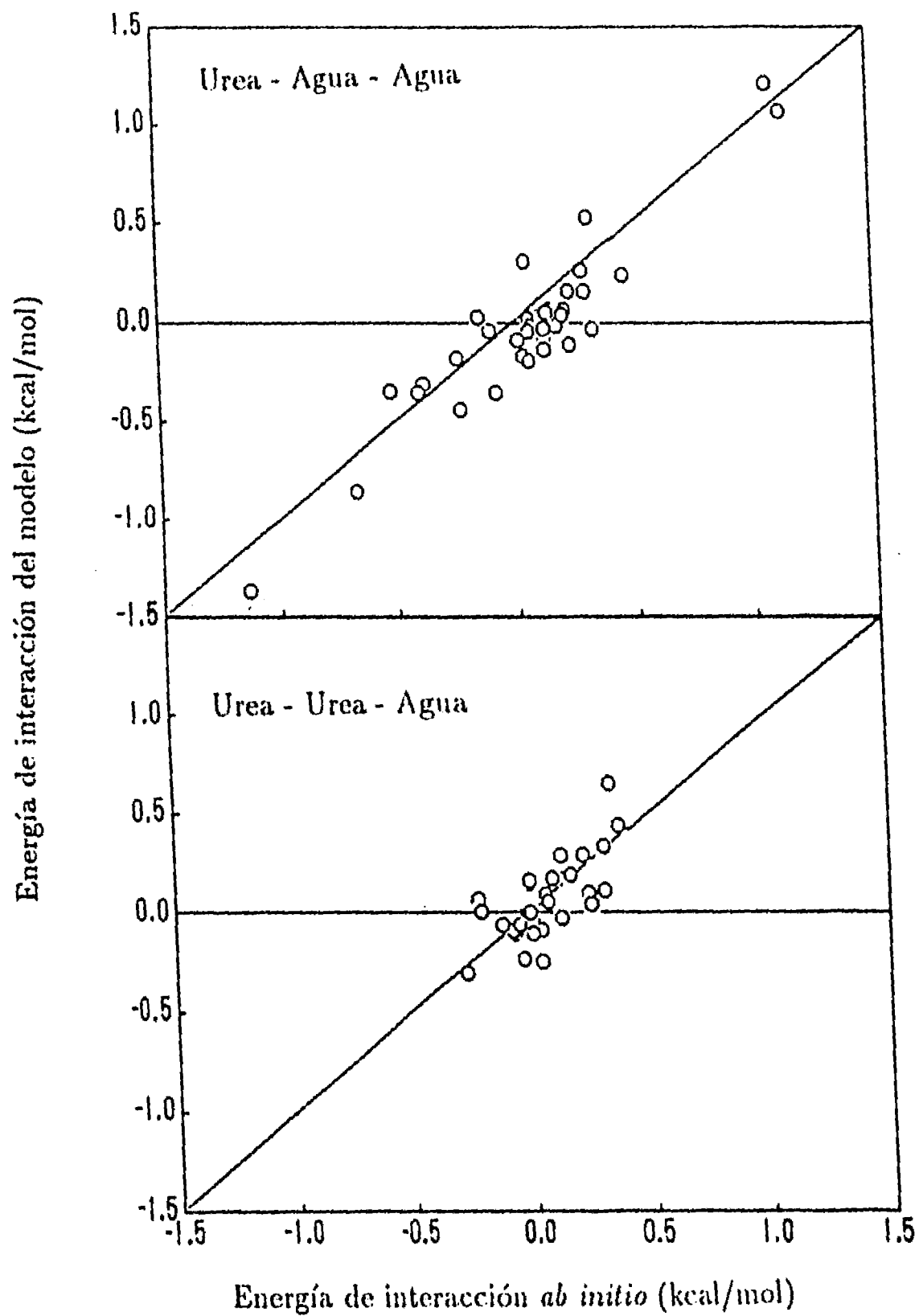


Figura 3.3: Comparación entre los valores de la superficie *ab initio* para las interacciones de los trímeros urea-agua-agua y urea-urea-agua y los del modelo.

Tabla 3.1: Conjunto de parámetros para los potenciales de interacción utilizados. La expresión analítica se describió anteriormente (Ec. 2.34). Los parámetros de la interacción agua-agua se dan en la Ref. 22. Para las interacciones intramoleculares sólo se reportan los parámetros C, D y E. Los valores están dados para distancias en unidades atómicas y dan energías en kcal/mol.

Atomo	q	k			
Ou	$-.62717E+00$	$.13119E+03$			
Cu	$.66187E+00$	$.11256E+03$			
Nu	$-.10054E+01$	$.20907E+03$			
H _{ctd}	$.57620E+00$	$.10896E+03$			
H _{trans}	$.42383E+00$	$.12828E+03$			
Ow	$-.14261E+01$	$.59012E+02$			
Hw	$.71308E+00$	$.45505E+03$			
Inter.	A	a	B	b	
Ou - Ou	$.19258E+04$	$.52173E+01$	$-.36976E+01$	$.33021E+01$	
Ou - Cu	$.16980E+05$	$.32782E+01$	$-.24178E+00$	$.82965E+00$	
Cu - Cu	$.33682E+06$	$.63050E+01$	$-.14658E+05$	$.47296E+01$	
Ou - Nu	$.33520E+05$	$.18088E+01$	$-.21568E+05$	$.56606E+01$	
Cu - Nu	$-.32237E+04$	$.31274E+01$	$-.76113E+02$	$.53063E+00$	
Nu - Nu	$.62407E+02$	$.42921E+00$	$-.13521E+04$	$.43281E+01$	
Ou - Hu	$-.35370E+03$	$.12041E+01$	$-.23473E+00$	$.10770E+01$	
Cu - Hu	$-.16136E+04$	$.71630E+00$	$.18242E+04$	$.75789E+00$	
Nu - Hu	$.84097E+03$	$.52432E+01$	$.12301E+04$	$.80381E+01$	
Hu - Hu	$.66305E+02$	$.28594E+01$	$-.28059E+04$	$.37346E+01$	
Ou - Ow	$.42552E+05$	$.19021E+01$	$-.89303E+03$	$.20952E+01$	
Cu - Ow	$.84073E+04$	$.18612E+01$	$-.15373E+06$	$.38722E+01$	
Nu - Ow	$.10410E+06$	$.19915E+01$	$-.74202E+02$	$.80107E+00$	
Hu - Ow	$.32723E+04$	$.16848E+01$	$-.18584E+04$	$.14930E+01$	
Ou - Hw	$.10636E+05$	$.20600E+01$	$-.59011E+04$	$.76160E+01$	
Cu - Hw	$-.10208E+06$	$.71474E+01$	$.89042E+00$	$.10568E+01$	
Nu - Hw	$.15598E+05$	$.19452E+01$	$-.20593E+04$	$.14782E+01$	
Hu - Hw	$-.81864E+04$	$.39854E+01$	$.10962E+07$	$.43495E+01$	
Ow - Ow	$.34714E+00$	$.35757E+01$	$-.17487E+10$	$.39779E+01$	
Ow - Hw	$.69195E+03$	$.14891E+01$	$-.34475E+02$	$.70076E+00$	
Hw - Hw	$.15287E+02$	$.63356E+00$	$.11838E+23$	$.15202E+02$	
Inter.	D _{inter}	E _{inter}	C _{intra}	D _{intra}	E _{intra}
Ou - Ou	$.59820E+08$	$.10220E+02$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Ou - Cu	$.24540E+06$	$.12392E+02$	$.45298E+00$	$.37063E+02$	$.25464E+00$
Cu - Cu	$.39977E+06$	$.85579E+01$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Ou - Nu	$.29868E+04$	$.13708E+02$	$.84182E-01$	$.34824E+04$	$.14232E+02$
Cu - Nu	$.43623E+03$	$.92779E+01$	$.21329E-01$	$.82626E+03$	$.24447E+00$
Nu - Nu	$.53641E+05$	$.55083E+01$	$.10819E+01$	$.52342E+04$	$.12989E+02$
Ou - Hu	$.26872E+05$	$.63103E+01$	$.13983E-02$	$-.28959E+01$	$.80019E-01$
Cu - Hu	$.21061E+04$	$.15565E+02$	$.53604E+00$	$.33275E+04$	$.16571E+02$
Nu - Hu	$.10051E+04$	$.12673E+02$	$.39269E+00$	$.41894E+02$	$.31187E+02$
Hu - Hu	$.46114E+04$	$.14410E+02$	$.97444E-02$	$.29856E+05$	$.14568E+02$
Ou - Ow	$.98111E+07$	$.18301E+02$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Cu - Ow	$.13984E+05$	$.13344E+02$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Nu - Ow	$-.82973E+04$	$.80872E+01$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Hu - Ow	$.49174E+04$	$.53105E+01$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Ou - Hw	$-.31359E+04$	$.47187E+01$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Cu - Hw	$.92541E+04$	$.52544E+01$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Nu - Hw	$.24634E+03$	$.16006E+02$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Hu - Hw	$-.12976E+01$	$.18996E+01$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Ow - Ow	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$
Ow - Hw	$.71185E+04$	$.64301E+01$	$.46762E+00$	$.99545E+02$	$.24182E+01$
Hw - Hw	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$	$.00000E+00$

FALLA DE ORIGEN

que los términos de muchos cuerpos siempre se consideran en el modelo, es necesario ajustar simultáneamente todas las superficies, es decir, las interacciones de dos cuerpos y los términos no aditivos de tres cuerpos. En las figuras 3.2 y 3.3 se presentan las comparaciones entre las energías de interacción SCF y los valores del modelo para todas las superficies. El conjunto de parámetros de los potenciales se presenta en la tabla 3.1. Es importante hacer notar que el ajuste de las superficies de dos cuerpos produjo una desviación estandar total σ de 0.38 kcal/mol, lo que se compara favorablemente con ajustes previos a superficies *ab initio*, $\sigma = 0.48$ kcal/mol para el potencial urea-agua [12] y $\sigma = 0.41$ kcal/mol para el potencial urea-urea [13]. El ajuste de las superficies de tres cuerpos, como puede verse en las figuras, es menos preciso, dado el tamaño relativo de las correcciones con respecto a la energía de interacción de dos cuerpos. Los valores correspondientes son $\sigma = 0.14$ kcal/mol para el potencial urea-urea-agua y $\sigma = 0.18$ kcal/mol para el potencial urea-agua-agua.

3.2.3 La simulación numérica

Además de la dependencia del potencial, los resultados de una simulación dependen fuertemente del tamaño de las corridas usadas para obtener el equilibrio, el tamaño de las corridas utilizadas para construir los promedios estadísticos, el número de moléculas en la simulación y las condiciones de frontera utilizadas para constreñir el sistema. Normalmente se busca la estabilización de la energía total del sistema como un indicador de que el sistema ha alcanzado el equilibrio y se supone que esto ocurre en unos cuantos millones de configuraciones. Sin embargo, en un trabajo reciente que revisa el efecto de las condiciones ennumeradas anteriormente sobre las predicciones de las propiedades de agua líquida [21] se encuentra que la energía tiende a estabilizarse después de uno o dos millones de configuraciones y después empieza a deslizarse lentamente hacia un valor convergente después de los diez millones de configuraciones. La necesidad de un número grande de configuraciones se incrementa con la complejidad del sistema estudiado [25]. Por esto en este trabajo se buscarán indicadores adicionales de que la simulación ha llegado al equilibrio.

3.2.4 El modelo del sistema

Las soluciones acuosas de urea son un sistema muy importante que parece comportarse de manera muy diferente dependiendo de la concentración, siendo un desnaturizante sólo a altas concentraciones. Para estudiar el efecto de la concentración en las propiedades microscópicas realizamos un estudio comparativo a diferentes concentraciones. Los valores utilizados son: 0.5% peso/peso, 5% peso/peso, 15% peso/peso y 25% peso/peso. Estos dan un intervalo que va desde una solución diluida hasta una medianamente concentrada. Las proporciones moleculares urea/agua correspondientes son: 1/341, 5/333, 14/311 y 22/292, ya que se conserva el mismo tamaño de la celda computacional cúbica, con una longitud del medio lado de 20.55 u.a. Estas condiciones reproducen las densidades experimentales en g/cm^3 , es decir, 1.00, 1.01, 1.03 y 1.05. Se utilizaron condiciones a la frontera toroidales y la energía potencial se calculó con la convención de imagen mínima. La concentración de 0.5% será referida en adelante como baja concentración (BC) puesto que al tener una sola urea debería corresponder a dilución infinita si bien no lo es dada la proporción urea/agua.

FALLA DE ORIGEN

3.3 Resultados

Para verificar la convergencia de las simulaciones consideramos las funciones de distribución radial (fdr) centradas en cada uno de los átomos de nitrógeno de la urea. La simetría de la molécula debiera producir un traslape entre estas funciones. En la Fig. 3.4 pueden observarse estas funciones para las diferentes concentraciones de urea. Fueron construidas centradas en el nitrógeno y pesando las diferentes funciones de correlación nitrógeno-X; donde X corresponde a C, O, N y H, con los factores de dispersión usados en la construcción de la función experimental [26], es decir, $C=0.66$, $O=0.58$, $N=0.29$ y $H=0.67$. Puede observarse que se tiene un buen traslape entre estas funciones, sin embargo esto se logró sólo después de 20 millones de configuraciones, lo que destaca la necesidad de corridas muy largas para poder llegar al equilibrio. La estadística se realizó con seis millones de configuraciones posteriores a haber alcanzado el equilibrio. Con estas condiciones se obtuvieron los siguientes resultados.

3.3.1 Resultados energéticos

Se encontró que el traslape de las funciones de correlación radial para el nitrógeno es una prueba más rigurosa de la aproximación al equilibrio que la estabilización de la energía o que el desplazamiento de una molécula desde el centro de la caja a un costado, lo que ocurre en aproximadamente un millón de configuraciones, un orden de magnitud menor que lo requerido para la simetrización. Por ello se tiene confianza en que los resultados obtenidos para la energía corresponden a promedios estadísticos apropiados. Uno de los puntos importantes al validar las simulaciones es reproducir los valores experimentales de energías de hidratación, un punto que no ha sido tratado en simulaciones previas. En la tabla 3.2 se comparan los resultados teóricos con los experimentales, también se presentan algunos valores de energía que no es posible extraer de observaciones experimentales. Debe aclararse que el modelo utilizado incluye un término de energía intramolecular para cada una de las moléculas interactuantes. En la tabla 3.2 los términos de energía intramolecular para la urea han sido asociados a las interacciones urea-urea, lo que explica la existencia de un valor urea-urea para la simulación con una sola molécula de urea. La energía intramolecular total no tiene ningún significado dentro del modelo, sin embargo el cambio de energía es equivalente a la respuesta física a los cambios en los alrededores de la molécula.

En la tabla 3.2 puede verse que el término de energía agua-agua muestra un decremento en la asociación, con respecto al del agua bulto (-10.36 con este modelo), y que ese decrecimiento aumenta con la concentración de urea, sugiriendo un rompimiento en la red de agua-agua debido a la presencia de la urea. Simulaciones previas [12, 13, 16] predicen que la energía agua-agua casi no cambia, es más, para concentraciones grandes de urea se predice que la energía agua-agua será más estable por 0.31 kcal/mol [13]. La razón de esta aparente discrepancia es que en estos trabajos la energía de interacción urea-agua se incluye en el término agua-agua. Si se hace lo mismo, es decir, se suman la tercer y cuarta columnas de la tabla 3.2, multiplicadas por la razón del No. de ureas/No. de aguas, a la segunda columna, se observa el mismo comportamiento. Sin embargo la partición completa de los términos de energía permite observar de mejor manera el comportamiento microscópico. De hecho, la interacción agua-agua disminuye considerablemente y este efecto es compensado por la energía urea-agua. Este último término muestra también una reducción al incrementarse la

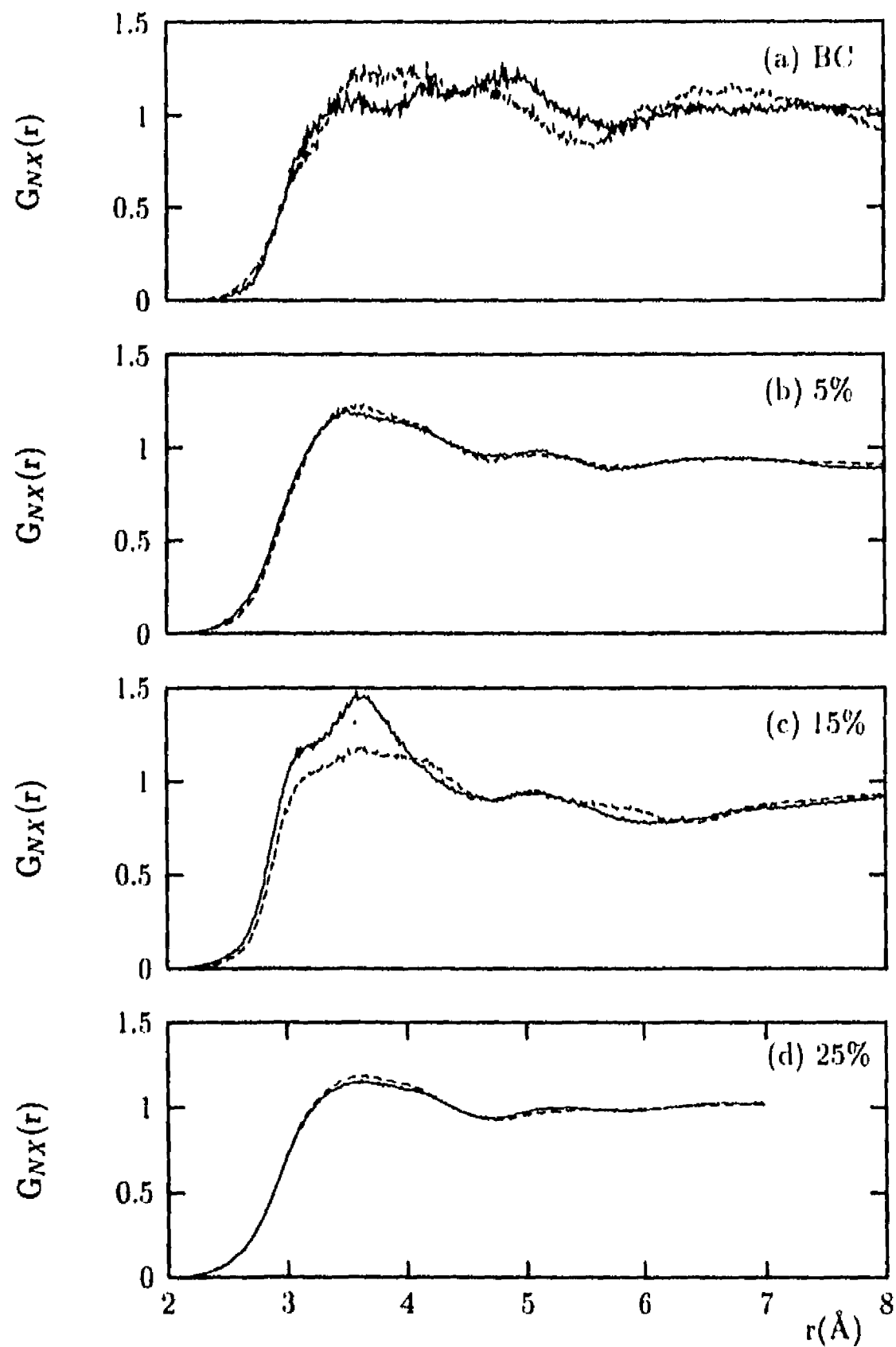


Figura 3.4: Comparación entre las funciones de distribución radial centradas en cada nitrógeno de la molécula de urea para las diferentes concentraciones de urea. La línea sólida corresponde a un nitrógeno y la quebrada al otro.

Tabla 3.2: Análisis de energías de solvatación para la urea. Las energías están en kcal/mol.

Concentración	$E_{\text{agua-agua}}$ por agua	$E_{\text{urea-agua}}$ por agua	$E_{\text{urea-urea}}$ por urea	ΔH_{solv}	ΔH_{solv}^* expt
1%	-10.18	-31.26	1.88	-16.77 ± 11.0	-17.34
5%	-10.08	-30.95	0.62	-20.84 ± 8.8	-17.41
15%	-9.85	-26.89	-1.74	-20.51 ± 2.8	-17.51
25%	-9.52	-23.58	-3.68	-18.06 ± 1.7	-17.60

^a Los valores experimentales fueron calculados con $\Delta H_{\text{solv}}(m) = \Delta H_f^0 + \Delta H_{\text{sol}}^0(m, H_2O) - \Delta H_f^0(g)$ donde: $\Delta H_f^0 = -79.73 \pm 0.05$ kcal/mol [27]; $\Delta H_f^0(g) = \Delta H_f^0 + \Delta H_{\text{sub}}^0$ y $\Delta H_{\text{sub}}^0 = -58.74 \pm 0.5$ kcal/mol [27]; $\Delta H_{\text{sol}}^0(m, H_2O)$ fueron calculados con la ecuación ajustada por Egan y Luff [28] a sus valores experimentales,

$$\Delta H_{\text{sol}}^0(m, H_2O) =$$

$$3.656388 - 0.0839082m + 0.00554228m^2 - 0.00024071m^3 + 0.00000449022m^4.$$

^b Las barras de error en la quinta columna fueron calculadas dividiendo la simulación en bloques de dos millones de pasos con el procedimiento descrito en la sección 2.4.4.

Tabla 3.3: Distribución de energías de pares de urea en una configuración instantánea a diferentes concentraciones. Esto es, el número de pares de urea que tienen una energía de interacción entre los intervalos presentados. Las energías están en kcal/mol.

Concentration	-15 to -10	-10 to -5	-5 to 0	0 to 5
1%	0	0	0	0
5%	0	1	7	2
15%	1	3	46	41
25%	2	11	128	90

concentración de urea, indicando que la interacción urea-urea compite con la solvatación de la urea. Esto se muestra también en la cuarta columna directamente. El incremento en la estabilidad del término urea-urea con la concentración sugiere la polimerización de la urea o un incremento en la dimerización. Sin embargo los valores pequeños de la interacción urea-urea, unas cuantas kcal/mol, hace que existan dudas acerca de la polimerización. Para aclarar este punto se revisaron todas las interacciones urea-urea que ocurren en una configuración de las corridas de Monte Carlo. Podemos ver en la tabla 3.3 que existen en realidad pocos pares de moléculas de urea fuertemente ligada, $\sim 20\%$, que por tanto muestran dimerización. Aun más, si se realiza un análisis detallado de las moléculas que forman los pares, en particular a la concentración de 25%, puede verse que puede haber alguna forma de trimerización, una molécula de un par que interactúa con energía de ~ -10 kcal/mol interactúa con una tercera molécula con ~ -5 kcal/mol. Por lo contrario, no se encontró evidencia de la formación de tetrámeros aún considerando interacciones más débiles. Las moléculas de urea unidas entre sí interactúan repulsivamente con otras moléculas de urea, lo que explica el valor pequeño de la interacción total urea-urea.

Las últimas dos columnas de la tabla 3.2 permiten la muy importante comparación entre los resultados teóricos y experimentales. Simulaciones anteriores no presentan esta comparación explícitamente pero puede hacerse a partir de sus resultados. Los resultados de Tanaka *et al.* llevan a una energía de solvatación de -19.9 kcal/mol para 1 urea y 215 aguas [12], y de -16.1 kcal/mol para 17 ureas y 199 aguas [13]. Estos resultados son similares a los obtenidos en este trabajo y presentados en la tabla 3.2. Los resultados de Åstrand *et al.* [16] llevan a una energía de solvatación de -23.5 kcal/mol para una urea y 210 aguas. Sin embargo debe tenerse cuidado al comparar los resultados anteriores con los valores experimentales presentados en la tabla 3.2 por las siguientes razones:

(a) Las energías de hidratación son extremadamente sensibles al valor de la energía de agua utilizado para el agua bulto, ya que una variación de un décimo de kcal/mol en la energía por agua del agua bulto produce variaciones de ~ 20 kcal/mol para las entalpías de

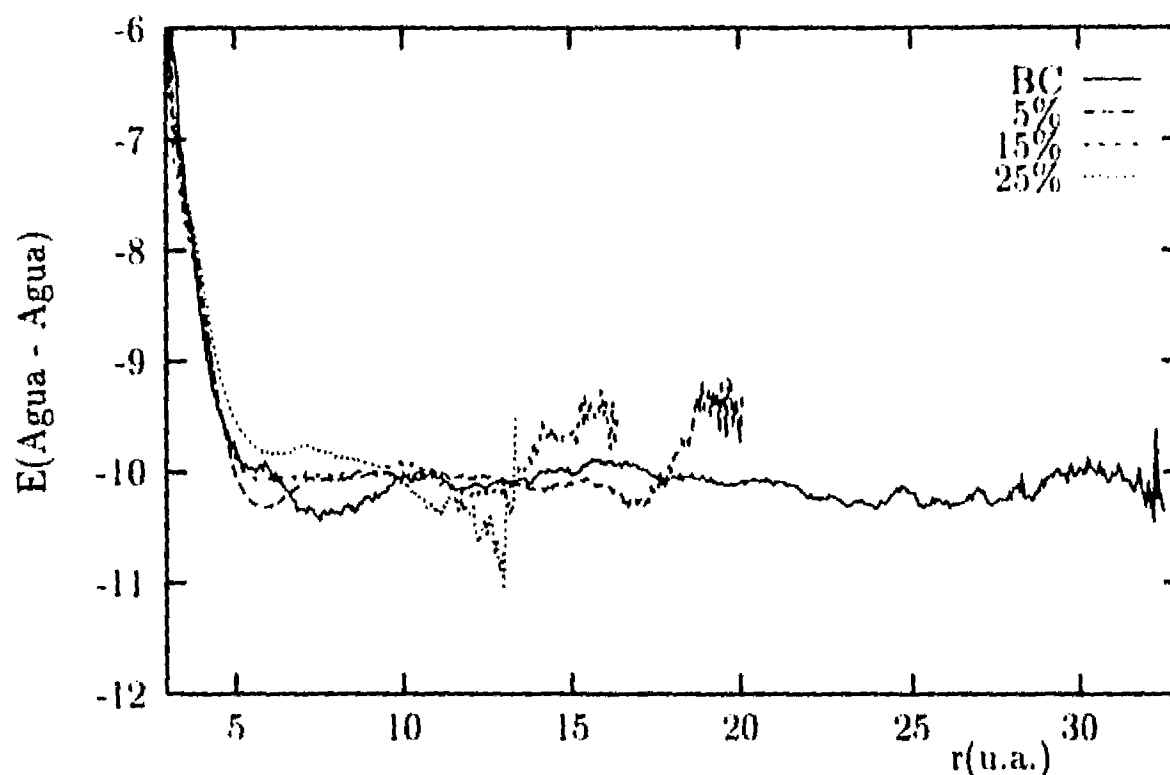


Figura 3.5: Energía agua-agua promedio por agua como función de la distancia entre el agua y la urea más próxima.

hidratación cuando se usan cientos de moléculas de agua, y un décimo de kcal/mol es muy cercano al error intrínseco de estas simulaciones.

(b) La energía del agua bulto es muy sensible a pequeñas variaciones en la densidad [21] y la sustitución de agua por urea puede terminar efectivamente en densidades distintas del agua bulto. Esto es particularmente crítico puesto que las diferentes simulaciones no consideran las mismas sustituciones. Por ejemplo, en este trabajo una molécula de urea sustituyó tres de agua, mientras que en el trabajo de Åsstrand *et al.* [16] se sustituyeron seis moléculas de agua por una de urea.

(c) Las condiciones a la frontera también afectan las energías del agua bulto [21], y se han utilizado diferentes condiciones. Aún más si se resta la energía del agua bulto de una simulación de agua pura se está suponiendo que existe agua bulto en los alrededores del soluto y este punto no se ha verificado. Para investigar si esta es una suposición razonable se calculó la energía agua-agua como función de la distancia a las moléculas de urea.

La energía agua-agua como función de la distancia a las moléculas de urea para las diferentes concentraciones de urea se ha graficado en la figura 3.5, estos resultados son el promedio de 6 millones de configuraciones. Puede verse que la energía del agua se aproxima muy rápidamente a un cierto valor, a diferencia de otros solutos tales como los cationes divalentes donde la energía del agua es afectada a distancias muy grandes [29]. El hecho de que el agua "bulto" en las soluciones de urea este presente a distancias muy cortas está de acuerdo con reportes anteriores de que el efecto de la urea sobre la red de agua es pequeño. Pueden verse varias características en la figura dignas de comentarse. Para la concentración

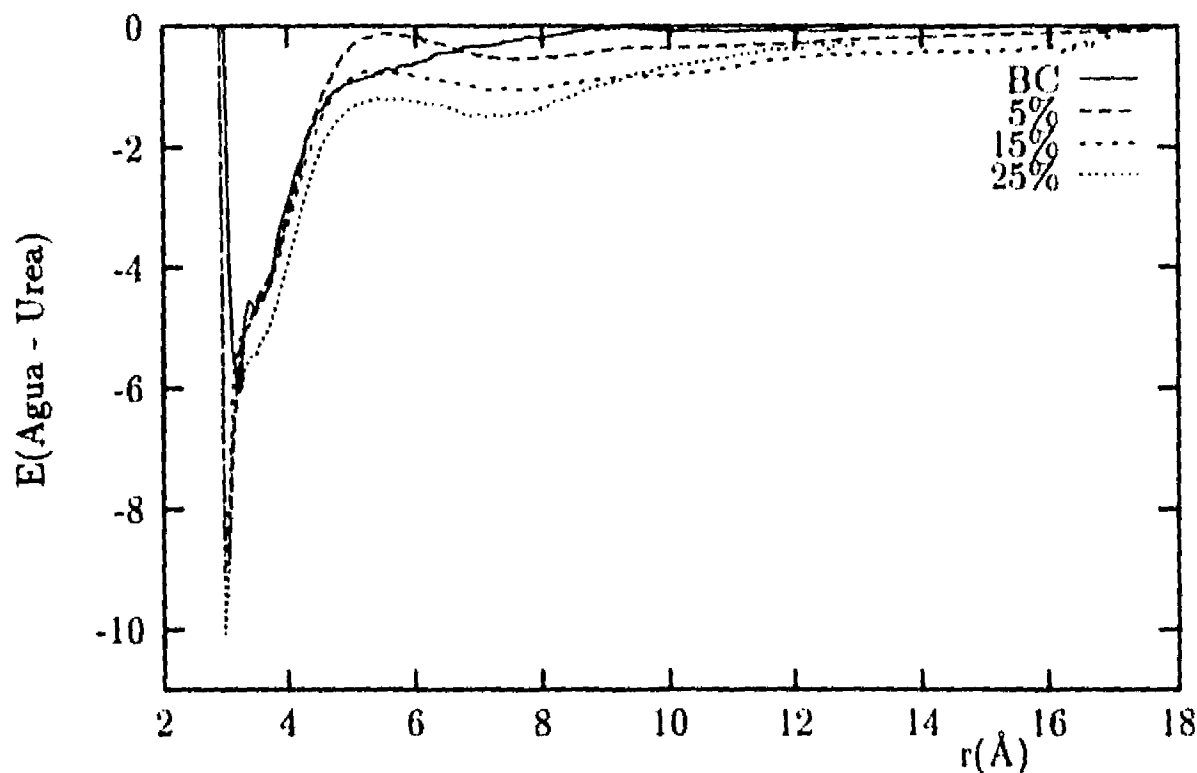


Figura 3.6: Energía agua-urea promedio por agua como función de la distancia entre el agua y la urea más próxima.

baja parece haber un valor más o menos estable a distancias de alrededor de ~ 24 u.a., si uno descarta las esquinas de la celda computacional donde se rompen las condiciones esféricas y la estadística es muy reducida. Resultados recientes [30] han mostrado que es posible mejorar la estabilidad de este valor al aumentar considerablemente el número de configuraciones. Alrededor de 20 millones de configuraciones parecen ser necesarias para lograr un valor muy estable en el valor de la energía agua-agua a distancias lejanas del soluto.

En este caso el promedio de este valor es de $\sim -10.22 (\pm 0.04)$ kcal/mol, muy alejado de la energía del agua para una simulación de agua pura que es de -10.36 kcal/mol. (Este valor es diferente del reportado en la referencia [22] porque no se ha restado el valor $3RT$ igual a 1.788 kcal/mol y también porque la energía potencial promedio cambió de 9.9 kcal/mol en la referencia 22 a 10.36 kcal/mol como consecuencia de haber incrementado el tamaño de la simulación considerablemente, hasta 20 millones de configuraciones [21]). Esto indica que no existe la *misma* agua bulto en la caja y que la discrepancia no se debe al diferente número de aguas consideradas sino a otras condiciones, es decir, la densidad resultante para el agua "bulto". Esta observación hace dudar sobre la validez de restar el valor para el agua pura para obtener las energías de hidratación. En los resultados presentados en la tabla 3.2 el valor a largas distancias de -10.22 kcal/mol fue utilizado en vez del de la simulación de agua pura. Otra observación de la figura 3.5 es que con excepción de la concentración baja, todas las demás muestran un patrón consistente, elevación de la energía agua-agua hasta un máximo local y luego pequeñas fluctuaciones. El tamaño de los máximos locales disminuye al aumentar la concentración de urea. Por tanto puede verse que existe en realidad

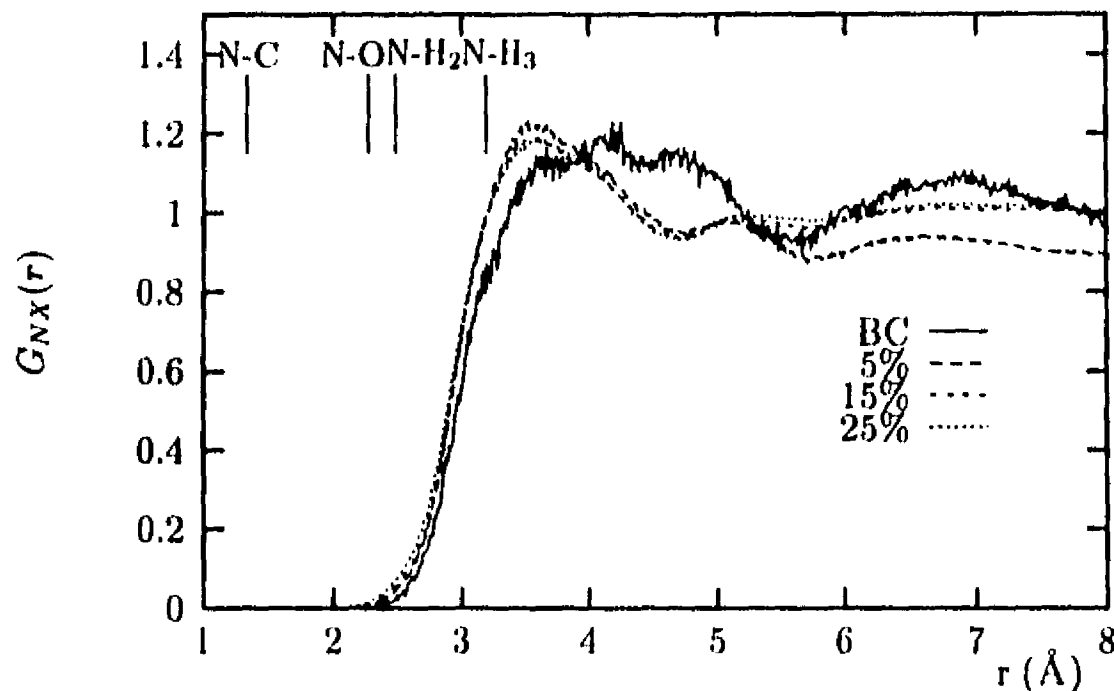


Figura 3.7: Función de distribución radial centrada en el nitrógeno para diferentes concentraciones de urea. Los factores de dispersión para los átomos se presentan en el texto. Las líneas superiores representan las posiciones donde aparecerían las contribuciones intramoleculares. H_2 se refiere a H_{cis} y H_3 a H_{trans} .

un efecto de la urea en la red de agua pero que es muy sutil y local. Por supuesto a grandes concentraciones esta vecindad se vuelve relevante y debe esperarse un efecto general.

En la figura 3.6 se ha graficado la energía urea-agua como función de la distancia del agua a la urea. Nuevamente puede notarse que la concentración baja es distinta de las demás. Todas las otras concentraciones muestran un mínimo local en la región donde antes se tenía el máximo local en la energía agua-agua, esto pone de manifiesto el proceso competitivo entre ambas interacciones. También puede verse que para concentraciones grandes la energía urea-agua es cada vez más atractiva, indicando que la red de agua interactúa más con la urea. Debe recordarse que la energía agua-agua es más pequeña para esta concentración (vease la tabla 3.2) y que las interacciones urea-agua y urea-urea son necesarias para producir una energía de hidratación similar.

3.3.2 Estructura

La primera función de estructura que discutiremos en este caso es la función centrada en el nitrógeno y pesada con los factores de dispersión y las concentraciones atómicas. En la figura 3.7 se presenta esta función para las diferentes concentraciones de urea. La importancia de esta función reside en el hecho de que existe una contraparte experimental, lo que permite la validación del modelo. En la figura puede observarse que el pico a los 3.75 Å que aparece en el trabajo de Finney *et al.* [19] aparece también aquí excepto para la concentración baja. También es evidente la existencia de un pico adicional a aproximadamente 5.0 Å. Este último pico también puede verse en la curva experimental, pero es un pico muy ancho y sólo

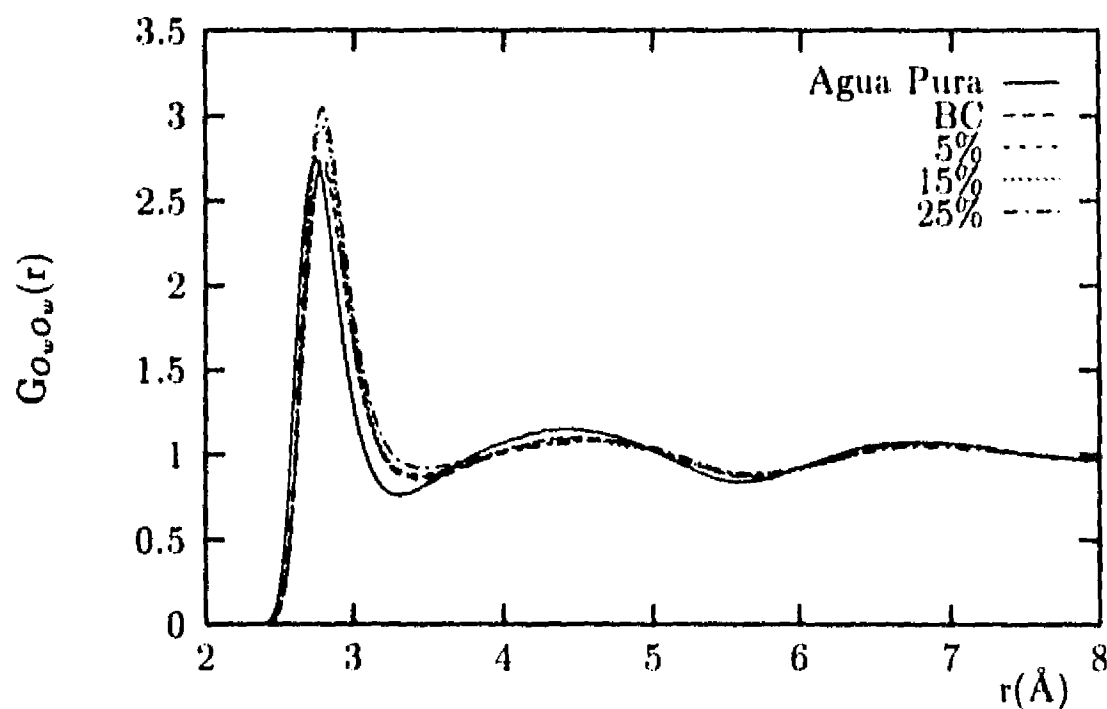


Figura 3.8: Función de distribución radial oxígeno-oxígeno para el agua a diferentes concentraciones de urea y para el agua pura con el mismo modelo.

aparece a concentraciones grandes. En la figura también se marcaron las distancias a las que aparecerían los picos de las contribuciones provenientes de las correlaciones intramoleculares de la urea que muestran el traslape que aparece en la función experimental, por lo con este trabajo se contribuye a clarificar la asignación realizada de los resultados experimentales. También resulta claro que la concentración que tiene una sola urea no tiene una estructura marcada, resultado que concuerda con el trabajo de Åstrand *et al.* [16]. Un análisis detallado de la contribución de los diferentes átomos a esta función de correlación se presentará más adelante.

Si se quiere determinar el efecto de la urea sobre la red de agua es obvio que debemos estudiar las funciones de correlación radial agua-agua en presencia de la urea. En la figura 3.8 se presentan estos resultados. Puede verse que la $G_{O_w O_w}$ muestra, en todas las concentraciones de urea una cierta reducción en la estructura con respecto a la $G_{O_w O_w}$ del agua pura, lo que está indicado por el ensanchamiento de los dos primeros picos, así como por el desplazamiento del primer pico a distancias un poco más grandes. En simulaciones anteriores se ha obtenido una diferencia minúscula con respecto al agua pura [12, 13] o la modificación observada esta restringida a las aguas que están muy cerca de la molécula de urea [16], este punto se discutirá más adelante. Ciertamente en los resultados que se presentan en este trabajo existe una diferencia más marcada, que sin embargo aún es pequeña. Desde luego es muy difícil concluir acerca de la importancia que las pequeñas modificaciones en la estructura del agua ocasionadas por la urea tendrán sobre la modificación de las propiedades de la solución. Contrariamente a lo observado en $G_{O_w O_w}$, la $G_{O_w H_w}$, que no se muestra, presenta prácticamente el mismo comportamiento que el agua pura. $G_{H_w H_w}$, que tampoco

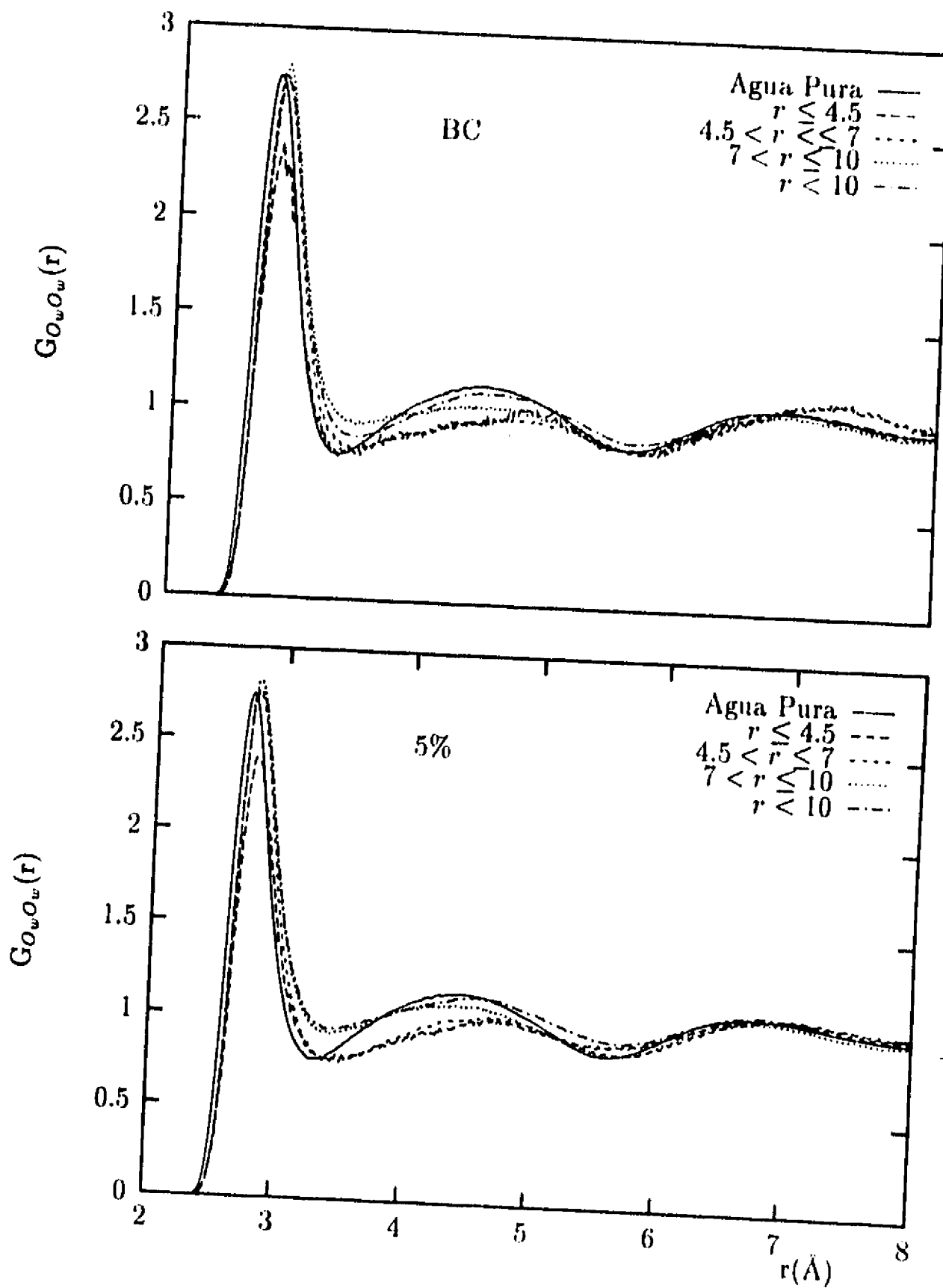


Figura 3.9: Función de distribución radial oxígeno-oxígeno para el agua a 0.5% y 5% de concentración de urea en diferentes zonas de la vecindad con respecto a la urea más cercana. 1: $0 < r < 4.5$ u.a., 2: $4.5 < r < 7.0$ u.a., 3: $7.0 < r < 10.0$ u.a. y 4: $r > 10.0$ u.a.

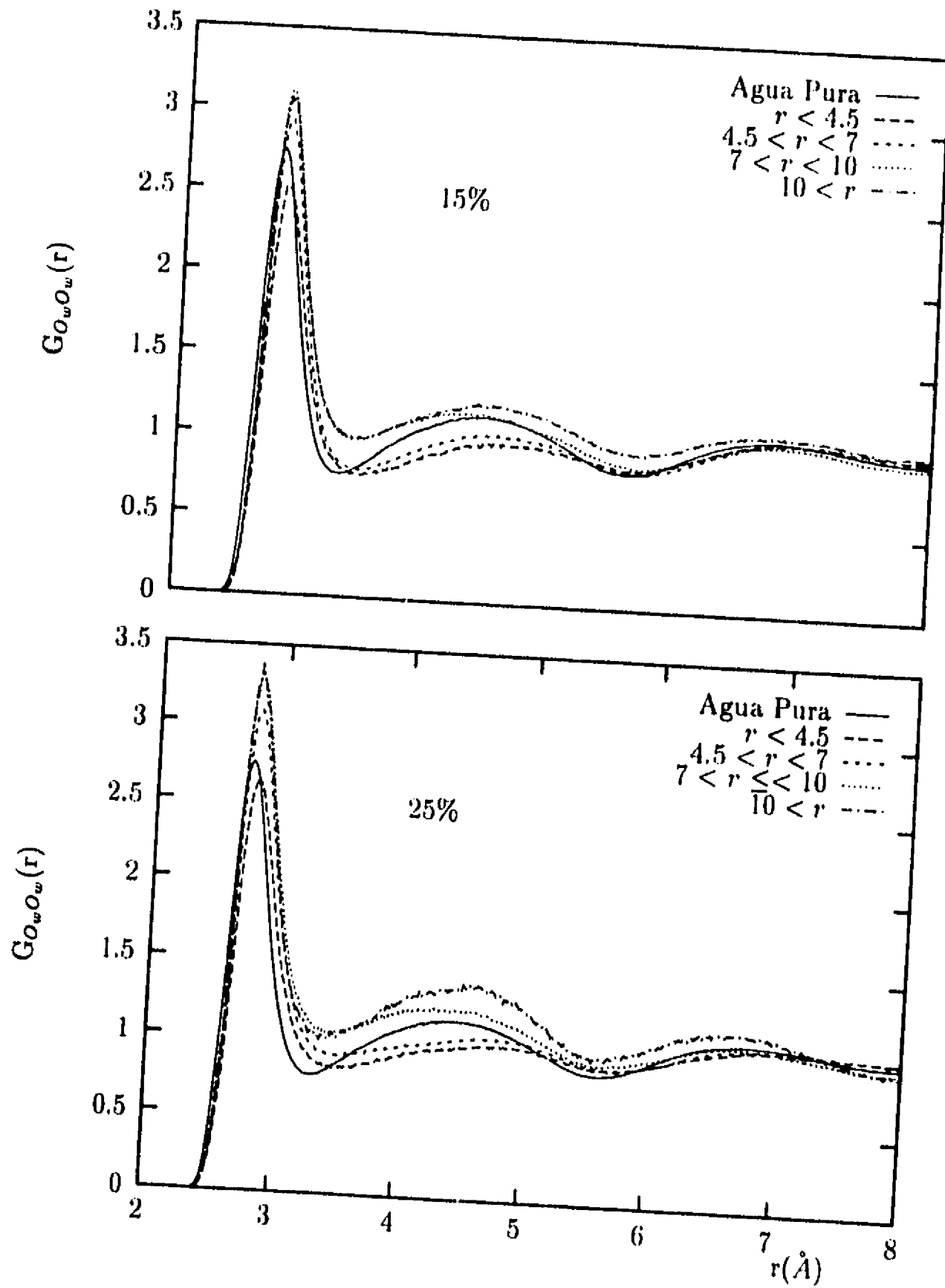


Figura 3.10: Función de distribución radial oxígeno-oxígeno para el agua a 15% y 25% de concentración de urea en diferentes zonas de la vecindad con respecto a la urea más cercana. 1: $0 < r < 4.5$ u.a., 2: $4.5 < r < 7.0$ u.a., 3: $7.0 < r < 10.0$ u.a. y 4: $r > 10.0$ u.a.

se muestra, presenta más estructura en la solución de urea que en agua pura, indicado por un adelgazamiento de los picos y un corrimiento del segundo pico a distancias más cortas, el mismo comportamiento fue reportado por Tanaka *et al.* [13]. Este resultado podría sugerir que está cambiando la orientación promedio de las moléculas. Esto es difícil de comprobar y sería necesario encontrar un manera de poder validar estas observaciones de manera experimental. Si comparamos esta última función con la fdr centrada en el hidrógeno reportada por Finney *et al.* [31], suponiendo que casi toda la G_{HH} proviene de $G_{H_wH_w}$. La fdr experimental tiene un comportamiento diferente al de $G_{H_wH_w}$. Sin embargo, si G_{HH} se construye apropiadamente, es decir agregando todas las contribuciones HH existentes se obtiene un muy buen acuerdo con el experimento, como se mostrará más adelante.

Puede tenerse un mejor entendimiento de los efectos estructurales de la urea en el agua si se consideran diferentes zonas del agua alrededor de la urea. En las figuras 3.9 y 3.10 se presentan estos resultados. Puede verse en la figura 3.9 que, para la baja concentración de urea, a distancias cercanas a ella, existe una pérdida sustancial de la estructura del agua y que a distancias grandes la estructura casi se recupera si bien no completamente. Åstrand *et al.* [16] hicieron un análisis similar y obtuvieron un resultado muy parecido excepto que a distancias grandes la recuperación de la G_{OO} del agua pura fue total. Existe una diferencia en su tratamiento puesto que para calcular la fdr de la región del "bulto" ellos incluyeron sólo agua en esa región, mientras que aquí se incluyeron todas las aguas correlacionadas con las aguas en esta región. Esta diferencia probablemente explique la discrepancia. Al ir a la concentración de 5% se observa una diferencia mayor, como era de esperarse, y una recuperación menor. Al 15% el comportamiento es más sorprendente, muestra que a distancias grandes se tiene una estructura marcada pero distinta a la del agua pura. Este comportamiento se refuerza a la concentración de 25%. Debe hacerse notar aquí el siguiente punto. Debe tenerse cuidado con los patrones de comportamiento observados porque todas las funciones han sido normalizadas a las propiedades del bulto y no a las densidades locales de las zonas consideradas, por lo tanto puede no existir una normalización apropiada y la altura absoluta de los picos puede llevar a conclusiones erróneas, sin embargo la estructura observada, en cuanto a la anchura y posición de los picos, es confiable. El comportamiento a concentraciones grandes indica que el agua "bulto" que queda fuera de las vecindades de la urea esta correlacionada fuertemente, sin embargo el agua dentro de las vecindades está poco correlacionada, lo que resulta sorprendente.

Otra fdr importante a considerar es la que está centrada en los hidrógenos puesto que existen dos contrapartes experimentales, la G_{HH} y la G_{HX} , donde X corresponde a todos los átomos excepto los hidrógenos. En la figura 3.11 presentamos la G_{HH} para la concentración de 25%, así como la correspondiente a la del agua pura y la curva experimental para una concentración 10 molal, que es mayor que las consideradas aquí pero se espera que el patrón observado sea similar. Puede verse que existe un buen acuerdo en general así como un pequeño desplazamiento en el primer pico (2.43 Å) hacia distancias más grandes comparado con el del agua pura (2.4 Å). Un análisis espectral de esta fdr, es decir, de las diferentes funciones que conforman la curva experimental, se presenta en la figura 3.12. Aquí puede verse que el desplazamiento experimental de G_{HH} se debe, no a una modificación de la $G_{H_wH_w}$ sino a la contribución de $G_{H_uH_u}$. Esta contribución se vuelve más importante al incrementarse la concentración de urea, lo que explica el desplazamiento mayor mostrado por el experimento a concentraciones más grandes. Un resultado notable es el comportamiento de

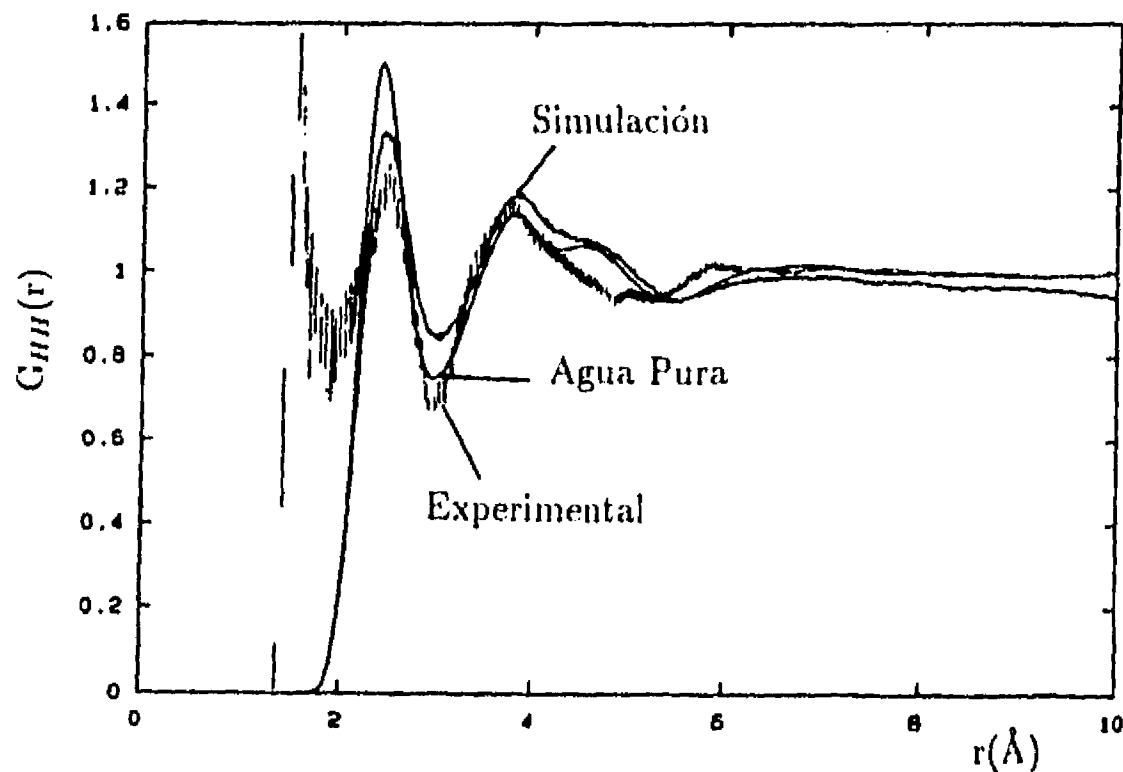


Figura 3.11: Función de distribución radial centrada en los hidrógenos para todos los hidrógenos; G_{HH} , para el agua pura, solución acuosa de urea al 25% y la curva experimental de Finney *et al.* (Ref. [19]) a una concentración 10 molal.

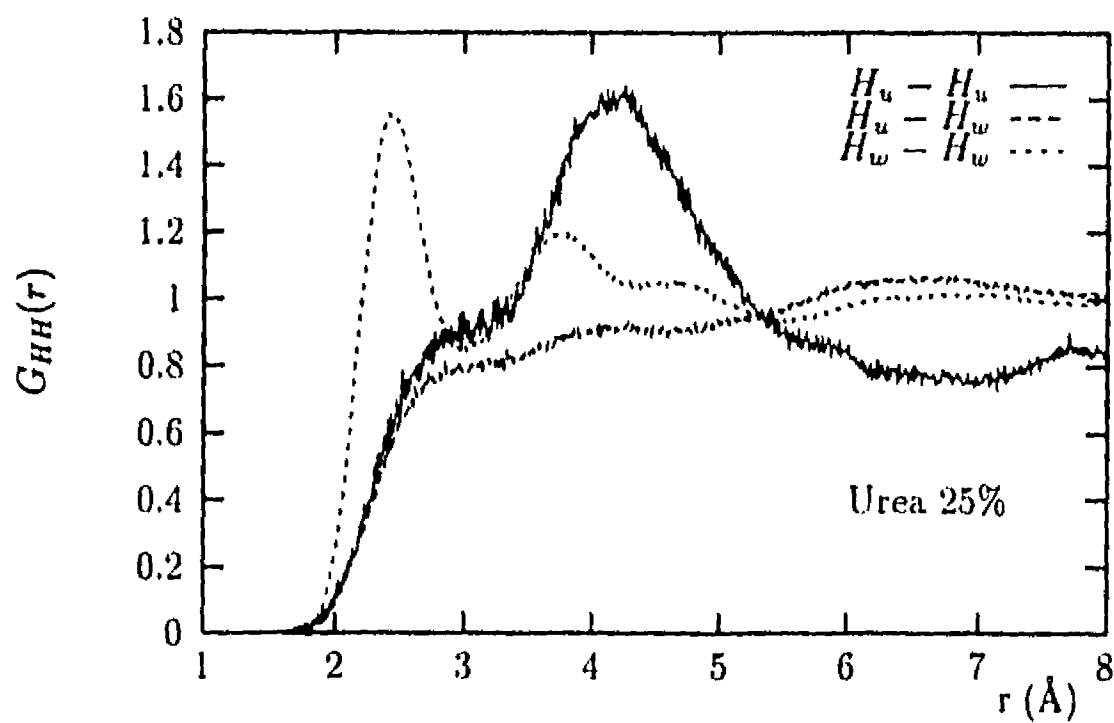


Figura 3.12: Contribuciones a la fdr G_{HH} a 25% de concentración de urea.

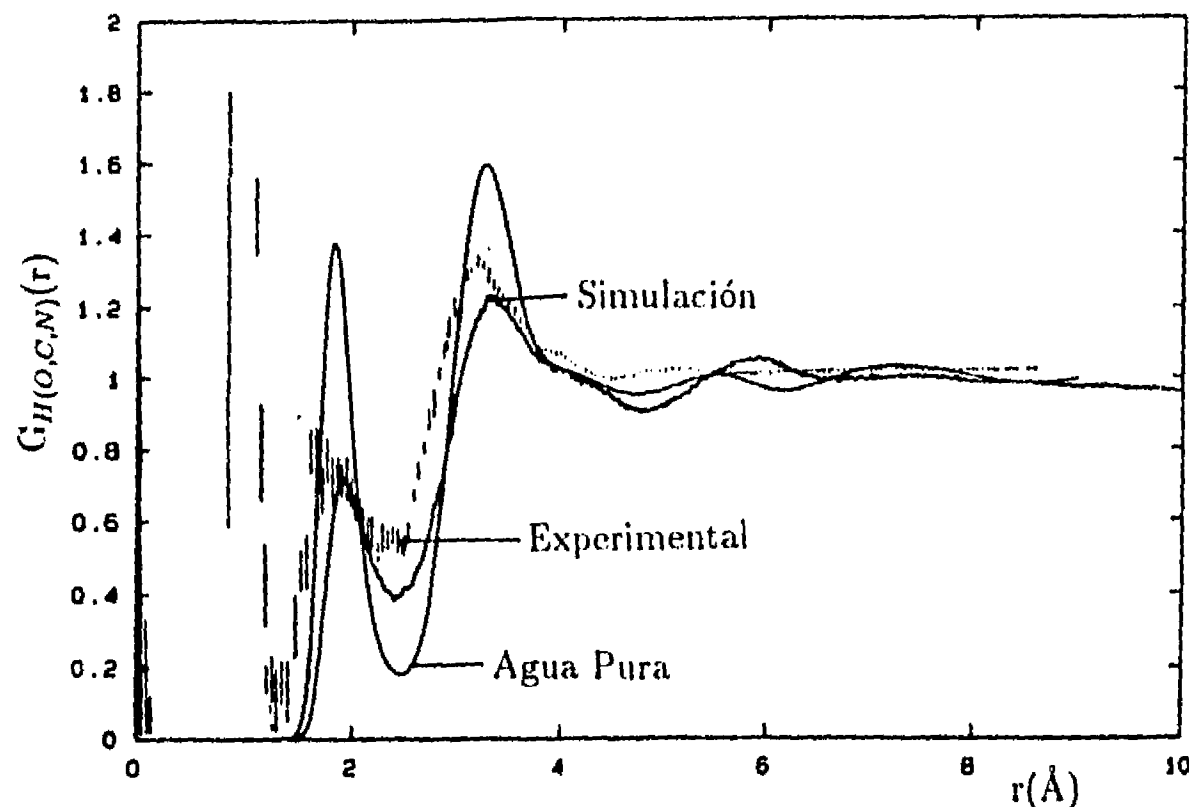


Figura 3.13: Función de distribución radial centrada en el hidrógeno con todos los átomos excepto los hidrógenos, G_{HX} para el agua pura, una solución de urea al 25% y la curva experimental de Finney *et al.* (Ref. 19) a una concentración 10 molal.

$G_{H_uH_w}$ que prácticamente no muestra estructura. Puede hacerse un análisis más detallado de esta observación considerando las fdr para los hidrógenos *cis* y los hidrógenos *trans* a diferentes concentraciones de urea. Para los hidrógenos *cis* parece haber una muy pobre correlación con el agua aun a bajas concentraciones y esta correlación se pierde cuando se incrementa la concentración de urea. El mismo efecto pero mucho más marcado se observa para los hidrógenos *trans*, terminando por no correlacionarse del todo con los hidrógenos del agua. Este resultado también fue reportado por Tanaka *et al.* [13] para altas concentraciones de urea.

En la figura 3.13 se presenta la G_{HX} a 25% de concentración comparada con la curva experimental correspondiente a una concentración de 10 molal y la de agua pura. Nuevamente se tiene un buen acuerdo con el experimento. De la misma manera del análisis del espectro de esta curva puede obtenerse información más detallada en las figuras 3.14 y 3.15. Se observa que el ensanchamiento del primer pico proviene de la contribución de $G_{H_uO_u}$, más que de una modificación de $G_{H_wO_w}$. El otro punto importante es que la $G_{H_uO_u}$, además del primer pico, no tiene ninguna estructura, el mismo resultado que para $G_{H_uH_w}$, Fig. 3.12. Esta falta de correlación llevó a examinar $G_{O_uO_w}$, presentada en la figura 3.16 para diferentes concentraciones de urea. Esta función muestra la existencia de una considerable correlación, similar a la de agua-agua, si bien con los picos menos marcados y a distancias más grandes. El primer pico se sitúa en 3 Å y el segundo a 5.3 Å. Por tanto, de este análisis se desprende que la urea no parece reproducir la red de agua, más bien produce una estructura de hidratación más abierta que esta. Por tanto podemos decir que a altas concentraciones la

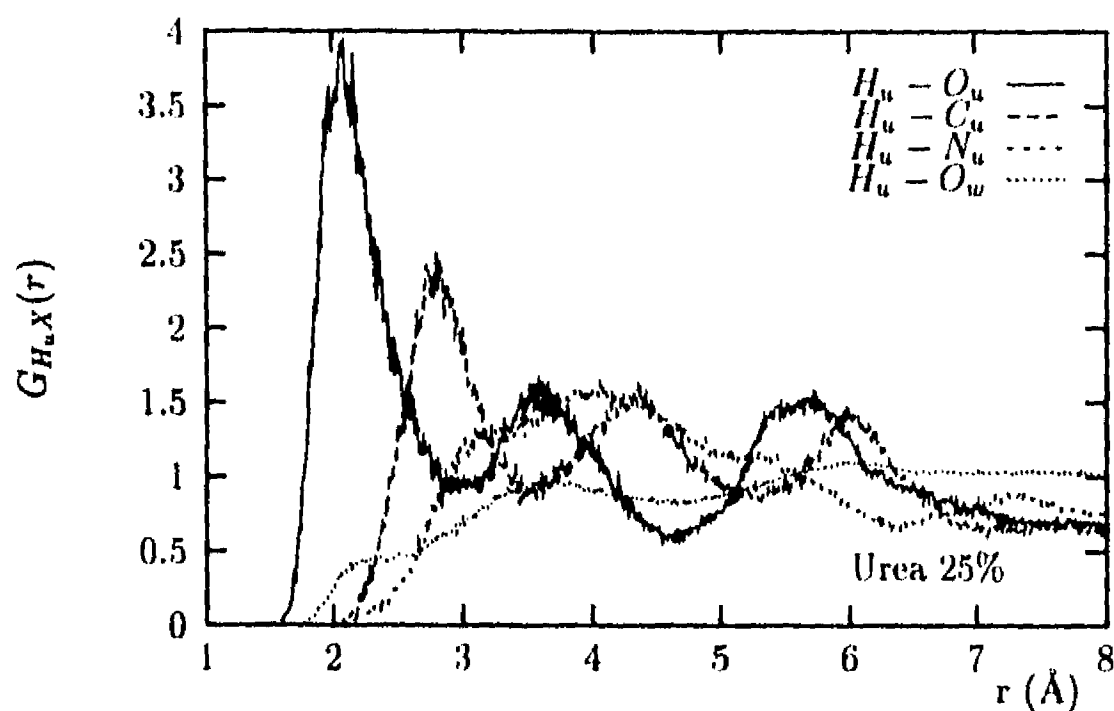


Figura 3.14: Contribuciones a la función G_{HX} a 25% de concentración de urea que provienen de los hidrógenos de la urea.

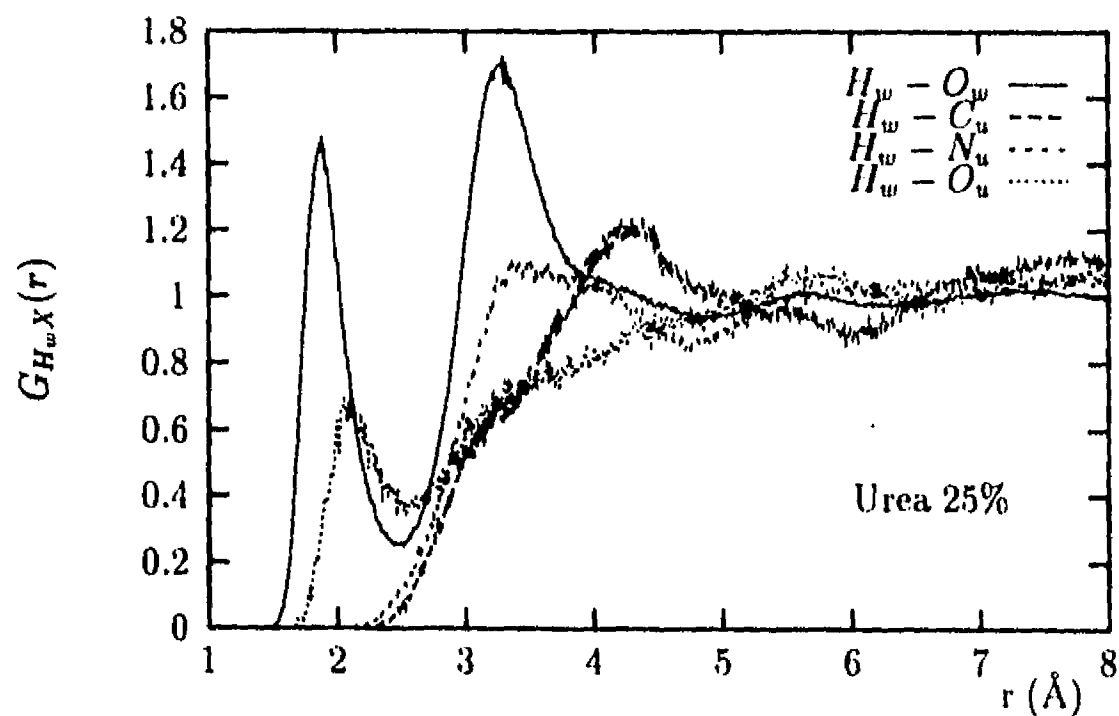


Figura 3.15: Contribuciones a la función G_{HX} a 25% de concentración de urea que provienen de los hidrógenos del agua.

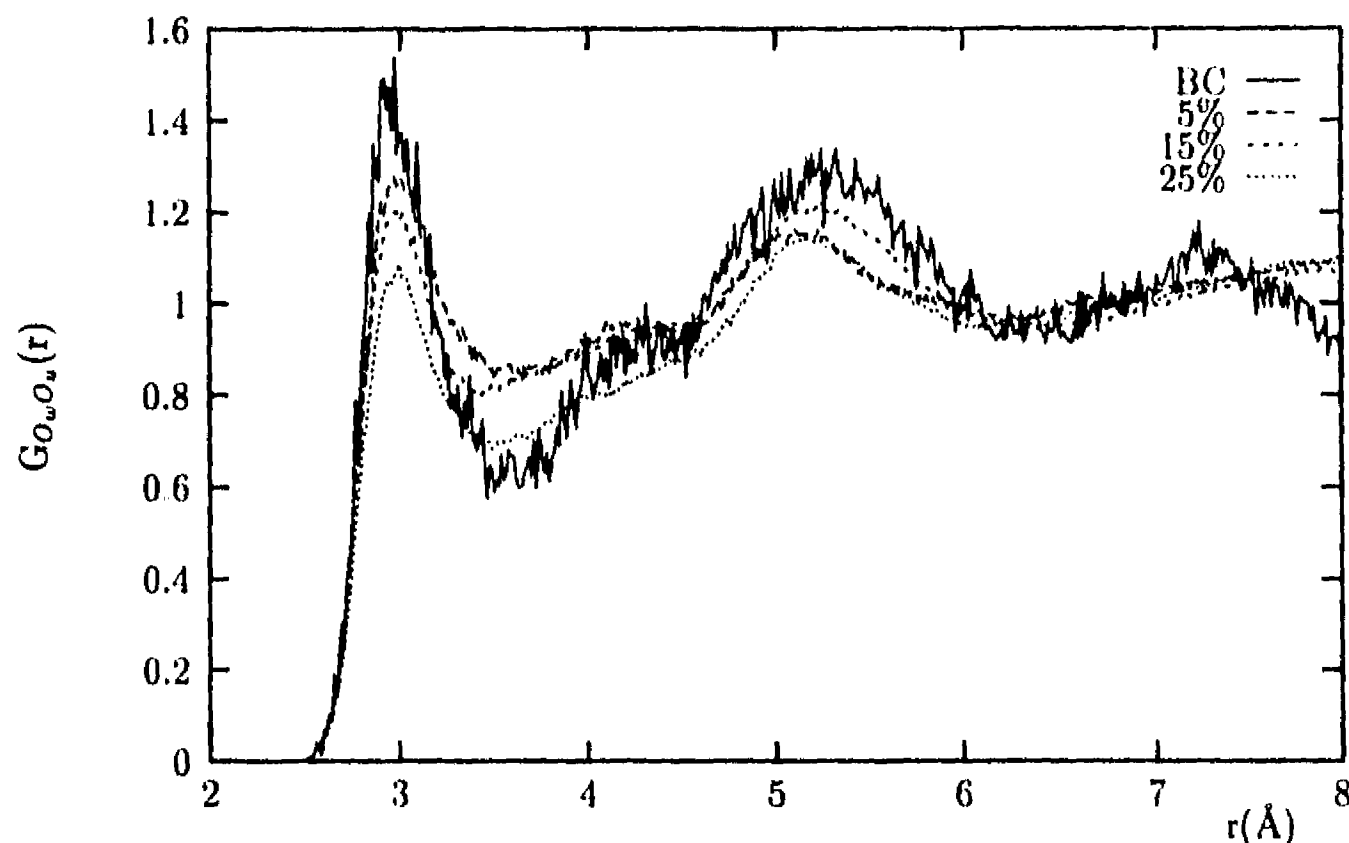


Figura 3.16: Función de distribución radial entre los oxígenos del agua y los oxígenos de la urea para diferentes concentraciones de urea.

urea se correlaciona pobremente con el agua y posiblemente está más correlacionada consigo misma. Este fenómeno puede ser estudiado de mejor manera a partir de las fdr centradas en el nitrógeno.

La distribución espectral de las funciones centradas en el nitrógeno se presenta en las figuras 3.17 y 3.18 para las cuatro concentraciones de urea. A baja concentración, hay de nuevo poca correlación con los oxígenos e hidrógenos del agua, como debía esperarse de la discusión anterior. A una concentración del 5% pueden verse las contribuciones que provienen de la correlación urea-urea. Lo primero que debe notarse es el pico en la función $N - O_u$, que es muy marcado e indica claramente la dimerización de la urea. Las fdr's $N-C$ y $N-N$ respaldan también este punto de vista. Cuando la concentración aumenta, al 15%, este patrón es más marcado, el pico $N-N$ se desplaza hacia distancias más cortas y el pico $N-H_{cis}$ aumenta de altura. Esto indica que la correlación entre las moléculas de urea es más fuerte mientras que su correlación con las moléculas de agua no se ve afectada, tal como se observó en el análisis de los pares de urea en la tabla 3.3. No parece, que al aumentar la concentración, se esten formando polímeros grandes de urea (excepto, tal vez, por algunos trímeros), sino incrementando la correlación entre los dímeros mismos. Esto, la aparición de una red de urea a altas concentraciones, es en realidad un hallazgo importante que se ve más claro en la figura 3.19 donde se presenta una instantánea estereoscópica de la concentración de 25% en la cual no aparecen polímeros mayores que dímeros, no sólo cíclicos, sino también cabeza-cola.

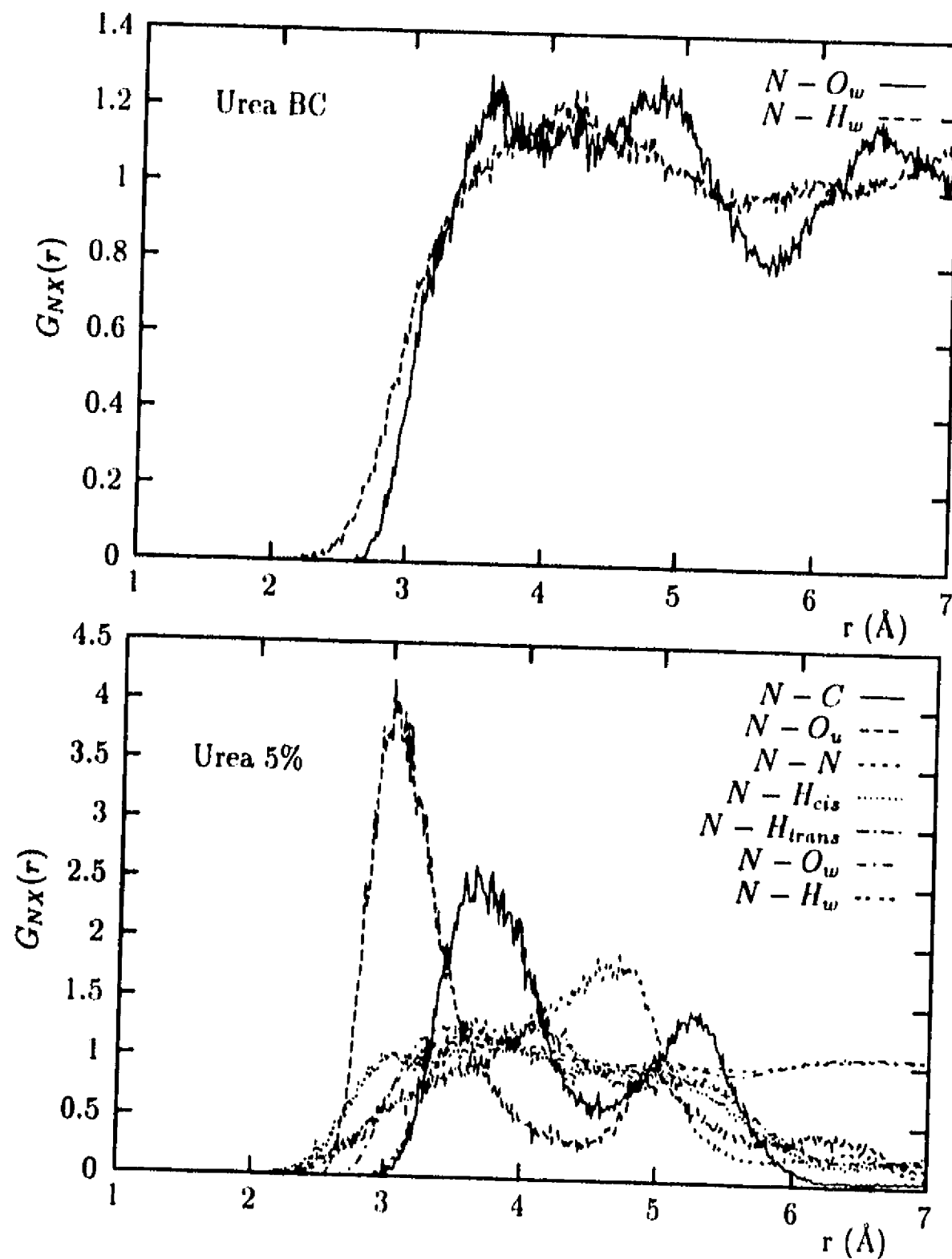


Figura 3.17: Contribuciones a la función de distribución radial centrada en el nitrógeno para las concentraciones baja y de 5%. En este caso las funciones de distribución radial parciales no están pesadas con los factores de dispersión.

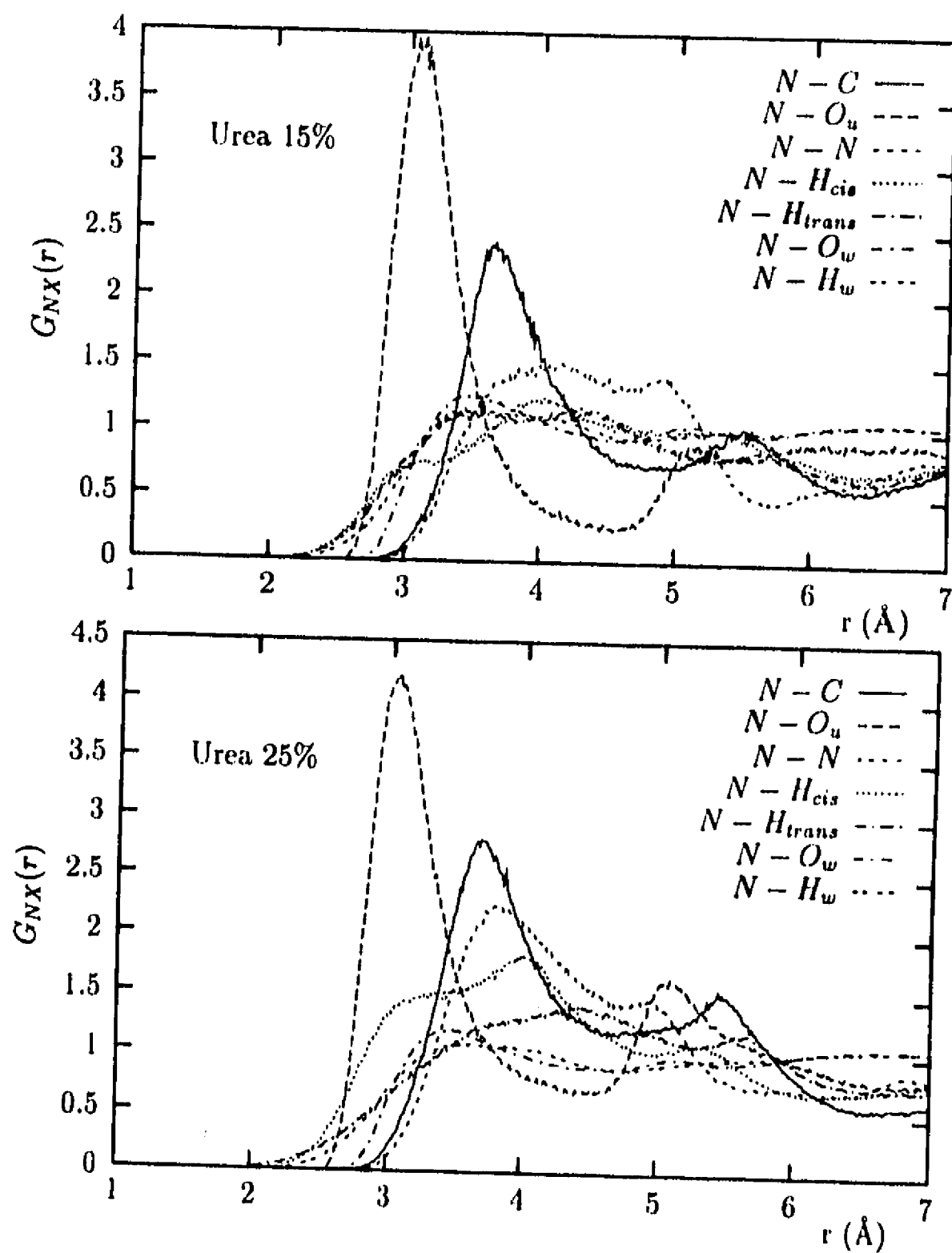


Figura 3.18: Contribuciones a la función de distribución radial centrada en el nitrógeno para las concentraciones de 15% y de 25%. En este caso las funciones de distribución radial parciales no están pesadas con los factores de dispersión.

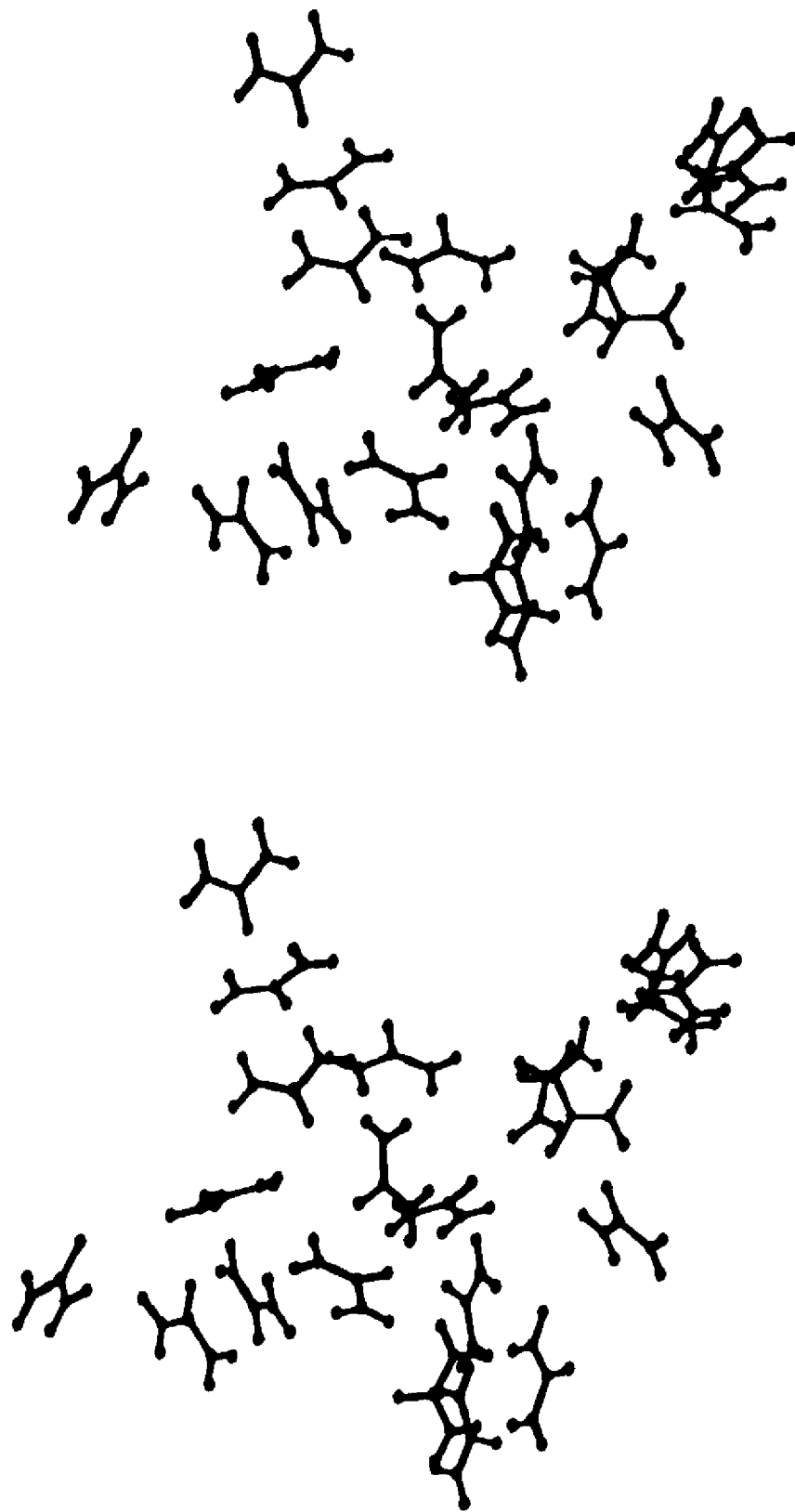


Figura 3.19: Vista estereoscópica de una configuración de la simulación de la solución de urea al 25 % en agua.

3.4 Conclusiones

Se ha presentado un estudio refinado de Monte Carlo de soluciones acuosas de urea. Se tomaron varios pasos para obtener una visión más confiable. Se utilizó un potencial analítico que incluye efectos no aditivos en la interacción molecular, lo cual ha probado ser crucial. Se ajustó a una superficie *ab initio* que muestra convergencia respecto al tamaño de la base. Se verificó también que la simulación había llegado al equilibrio y además se consideró un número suficientemente grande de moléculas. El estudio a diferentes concentraciones permitió observar las tendencias producidas al incrementar la concentración de urea.

El cuidado que se tuvo fue fructífero ya que ha sido posible validar el modelo con comparaciones experimentales. Se reprodujeron las energías de hidratación, y también por primera vez el pico a 3.75 Å de la función de correlación radial centrada en el nitrógeno, así como un segundo pico poco pronunciado a aproximadamente 5 Å para concentraciones grandes de urea. También se reprodujeron las funciones de correlación radial centradas en el hidrógeno, por tanto esta simulación está en completo acuerdo con las evidencias experimentales disponibles. Es claro que existen todavía algunos problemas con el modelo. Si bien se reprodujeron las entalpías de hidratación las predicciones están sujetas a muchas variaciones. Esto indica la necesidad de mayores refinamientos del modelo. Para el potencial de interacción una mejor calidad de la base utilizada y la inclusión de energía de correlación, por medio de un esquema MP2 o MP4 y la inclusión de flexibilidad intramolecular. También es necesario mejorar el tratamiento de las condiciones de frontera que permitan que las predicciones hechas dependan menos de ellas.

No obstante los problemas mencionados se confía en los resultados obtenidos y se considera que el análisis realizado incrementa el entendimiento del comportamiento microscópico de las soluciones acuosas de urea.

Es muy claro ahora que las soluciones de urea a bajas concentraciones son muy distintas en sus propiedades moleculares que aquellas a altas concentraciones. Es obvio que con una sola molécula no es posible determinar si a esa concentración habrá dimerización de la urea, sin embargo la tendencia observada permite proponer que aún a bajas concentraciones el comportamiento mostrado de dimerización en este trabajo, se observará. Es claro que a concentraciones grandes, alrededor de 5% o más, existirá dimerización. La única discrepancia teórica con esta observación proviene de simulaciones hechas con potenciales poco refinados [14, 15], lo que enfatiza la necesidad de potenciales refinados y el riesgo de sobreextender el uso de los potenciales empíricos. Por el contrario no es clara la existencia de trímeros o de polímeros más grandes.

Puesto que la existencia de la dimerización es uno de los puntos de mayor controversia, se realizó un análisis adicional de la polimerización de urea. Se aplicó el siguiente algoritmo a la concentración de 25% para un millón de configuraciones. Para cada molécula de urea se buscaron moléculas de urea "ligadas" a ella. Para ello se buscaron moléculas cuya distancia N-O_{urea} fuera menor que un cierto valor R . También se revisó si bajo el mismo criterio, alguna de las moléculas en el dímero estaba "ligada" a una tercera molécula y por tanto constituían un trímero y así para polímeros más grandes. Por supuesto que este es un criterio muy poco riguroso y totalmente dependiente del valor usado de R para definir las moléculas "ligadas". Si se usa $R = 3\text{Å}$, el pico de la función de distribución radial N-O_{urea}, se obtiene 97% de monómeros y 3% dímeros. Si se considera $R = 3.44\text{Å}$, el valor del pico para la función

de correlación radial $N-O_w$, es decir, considerando que las ureas "ligadas" son aquellas que están más cerca entre sí mismas que a una molécula de agua, se obtiene 5%, 42% y 29% de monómeros, dímeros y trímeros respectivamente. Obviamente, esta es una manera muy imprecisa de determinar la existencia de agregados, sin embargo este criterio también sugiere la existencia de dímeros y posiblemente trímeros.

Las funciones de correlación radial agua-agua no son afectadas de manera importante por la solvatación de la urea, sin embargo estos cambios pequeños parecen tener efectos grandes cuando se estudia la microestructura con mayor detalle. La suposición de que la urea reproduce el comportamiento del agua, y por tanto no afecta la estructura del agua parece ser cierta sólo en soluciones muy diluidas. A concentraciones grandes ciertamente hay un rompimiento de la estructura del agua en la vecindad cercana de la molécula de urea y, ciertamente, una correlación muy pobre entre la urea y el agua. Lo que es muy sorprendente es la mayor correlación que aparece a distancias grandes de agua-agua para las soluciones concentradas, siguiendo la red de urea, siendo esta red de urea una de los resultados importantes de este trabajo. Esto puede también explicar el hecho de que la urea parece aumentar la estructura en la $G_{H_wH_w}$.

El análisis energético realizado está de acuerdo con los hallazgos estructurales discutidos arriba. Es más puede verse del análisis de la energía urea-urea que la interacción total entre moléculas de urea es cercana a cero a bajas concentraciones y se vuelve más atractiva al incrementar la concentración pero sin alcanzar un valor grande. Sin embargo, este valor pequeño de interacción atractiva no proviene de la ausencia de interacciones urea-urea sino de un balance entre más de la mitad de los pares urea-urea que interactúan de manera atractiva y el resto de manera repulsiva (vea la tabla 3.3). Es interesante hacer notar que la fracción de pares de urea que interactúan repulsivamente decrece cuando se va de 15% al 25% de concentración, sugiriendo de nuevo la formación de una red de urea. Se considera que esta tendencia, es decir, que la interacción urea-urea se vuelva más atractiva continuará al incrementar la concentración y por tanto la red de urea evolucionará, permitiendo de esta manera una solubilidad infinita de la urea en agua hasta la formación del cristal.

Los resultados obtenidos en esta simulación concuerdan en algunos aspectos con trabajos más recientes sobre este sistema y discrepan en otros. Por ejemplo, Boek and Briels [32] presentan una simulación de dinámica molecular realizada con los potenciales de GROMOS [33]. Ellos encuentran que no existe una modificación apreciable de la G_{OO} total del agua, de acuerdo con este trabajo pero, como se ha enfatizado anteriormente es necesario un análisis más detallado, por regiones, de esta función. Ellos reportan también que la interacción soluto-soluto es casi constante y cercana a cero. En este trabajo se encontraron valores pequeños pero con una clara tendencia que favorece la formación de una red de urea. Se considera que esta diferencia proviene de los diferentes potenciales usados y que se debe tener mucho cuidado para obtener un potencial adecuado. Apuntan también que la estructura que aparece en la G_{NX} de Finney *et al.* [19] es artificial, consecuencia de la aplicación de la transformada de Fourier, y por tanto que no debe aparecer estructura en las simulaciones numéricas. Aquí se han presentado resultados diferentes, reproduciendo la estructura de la función de distribución radial experimental cuando existe la posibilidad de agregación de la urea. Dada la concentración relativa de la urea y el agua, la función de distribución radial experimental es prácticamente la correlación entre las moléculas de urea y las de agua. La correlación urea-urea no tiene suficiente peso para hacer una

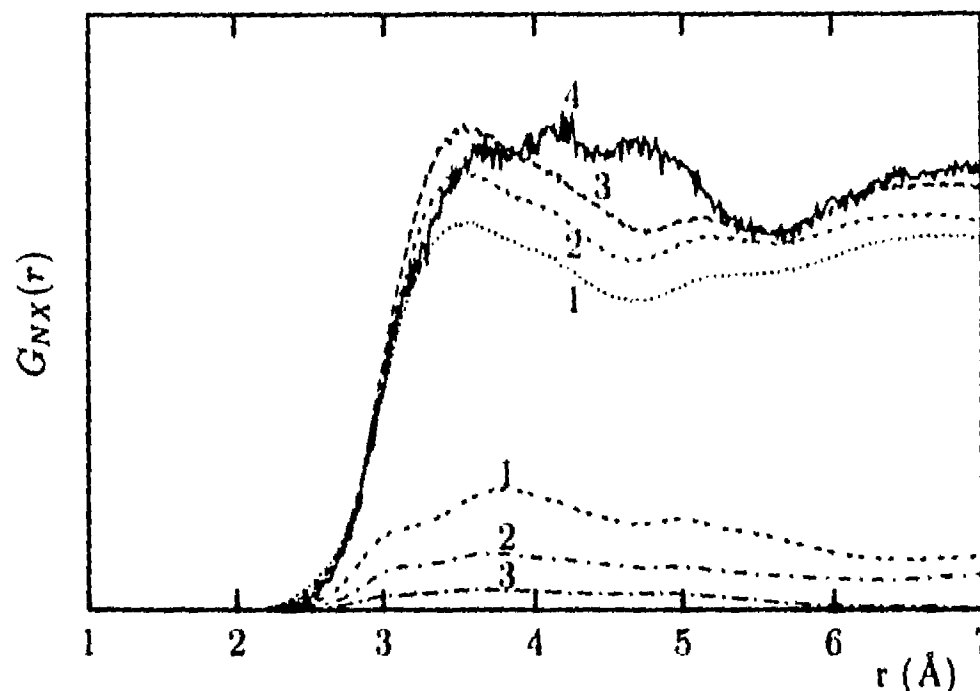


Figura 3.20: Función de distribución radial centrada en el nitrógeno (unidades arbitrarias), N-X con X = átomos del agua (curvas inferiores) y X = átomos de urea (curvas superiores) para concentraciones de urea de (1) 25%; (2) 15%; (3) 5% y (4) 0.5%.

contribución significativa, esto puede verse claramente en la figura 3.20. Por tanto, la estructura observada experimentalmente corresponde a la modificación de la correlación urea-agua, modificación inducida por la correlación urea-urea. En otro trabajo Åstrand *et al.* [34] realizan una simulación de dinámica molecular sobre una solución 2 molar de urea, realizada con potenciales *ab initio* y encuentran que el pozo de potencial entre las moléculas de urea es más profundo, de -21.9 kcal/mol, lo que lleva a que en la simulación se encuentren además de dímeros, agregados mayores de moléculas de urea.

La capacidad de las simulaciones numéricas para explorar el detalle de la estructura molecular, en este caso la distribución espectral de las funciones de distribución radial centradas en el nitrógeno y en el hidrógeno, ayudan en la interpretación de las observaciones experimentales y condujeron a la propuesta de la formación de una red de urea al ir aumentando la concentración, un efecto importante que seguramente está detrás del peculiar comportamiento de las soluciones acuosas de urea, obviamente esto explica la solubilidad infinita de la urea en el agua.

La concordancia de los resultados teóricos con los experimentales encontrada en este trabajo, muestra que la metodología utilizada para la simulación es capaz de ofrecer resultados importantes para sistemas reales de interés biológico. Ciertamente quedan problemas metodológicos por resolver, sin embargo la información obtenida es muy confiable y permite un mejor entendimiento del detalle molecular en estos procesos.

Bibliografía

- [1] Wetlaufer, D.B., Malik, S.K., Stoller L. y Coffin R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 509 (1964).
- [2] J.F. Brandts y L.J. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4826 (1967).
- [3] M.J. Shick, *J. Phys. Chem.* **68**, 3585 (1964).
- [4] H.S. Frank y F. Franks, *J. Chem. Phys.* **48**, 4746 (1968).
- [5] A. Schelmann, *C.R. Lab. Carlsberg, Ser. Chim.* **29**, 223 (1955).
- [6] G.C. Krescheck y H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **69**, 704 (1965).
- [7] R.M. Stokes, *Aust. J. Chem.* **20**, 2087 (1967).
- [8] S. Miyigashi, T. Akasawa, y M. Nishida, *J. Colloid. Interface sci.* **115**, 199 (1987).
- [9] F. Grieser, M. Lay y P.J. Thistlethwaite, *J. Phys. Chem.* **90**, 5464 (1986).
- [10] U. Kaatze, H. Gerke y R. Pattel, *J. Phys. Chem.* **90**, 5464 (1986).
- [11] R.A. Kuharski y P.J. Rossky, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 5780 (1984).
- [12] H. Tanaka, H. Touhara, K. Nakanishi y N. Watanabe, *J. Chem. Phys.* **80**, 5170 (1984).
- [13] H. Tanaka, K. Nakanishi y H. Touhara, *J. Chem. Phys.* **82**, 5184 (1985).
- [14] P. Cristinziano, F. Lely, P. Amodeo y V. Barone, *Phys. Lett* **140**, 401 (1984).
- [15] P. Cristinziano, F. Lely, P. Amodeo y V. Barone, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **85**, 621 (1989).
- [16] P.O. Åstrand, A. Wallsqvist, G. Karlström y P. Linse, *J. Chem. Phys.* **95**, 8419 (1991).
- [17] A. Caron, *Acta Crystallogr. Sect. B* **25**, 404 (1969).
- [18] *Handbook of Chemistry and Physics*, David R. Lide, Ed., 73rd edition CRC press, Boca Raton Florida (1992).
- [19] J.L. Finney y J. Turner, *Electrochim. Acta* **9**, 1183 (1988).
- [20] H. Saint-Martin e I. Ortega-Blake, en *Biomolecules in Organic Solvents*, A. Gómez-Poyou (ed.), Chemical Rubber, Boca Ratón, FL, (1992).
- [21] H. Saint-Martin. Comunicación personal.
- [22] H. Saint-Martin, C. Medina-Llanos, e I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* **93**, 6448 (1990).
- [23] J. C. Barthelat, Ph. Durand, and, A. Serafini., *Mol. Phys.* **33**, 159 (1971).
- [24] A. Lés and I. Ortega-Blake, *Acta Phys. Pol.*, **A72**, 599 (1987).

- [25] R. Sonnenschen y K. Heizinger, *Chem. Phys. Lett.* **102**, 550 (1983).
- [26] J.L. Finney. Comunicación personal.
- [27] J.D. Cox y G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds* (Academic, London, 1970).
- [28] E.P. Egan y B.B. Luff, *J. Chem. Eng. Data* **11**, 192 (1966).
- [29] M. Bernal-Uruchurtu and I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* (en prensa).
- [30] M.L. San Román Z. Comunicación personal.
- [31] J.L. Finney, A.K. Soper y J. Turner, *Physica B* **156**, 151 (1989).
- [32] E.S. Boek y W.J. Briels, *J. Chem. Phys.* **89**, 1422 (1993).
- [33] W.F. van Gunsteren y H.J.C. Berendsen, *Biomos*, Groningen (1986).
- [34] P.-O. Åstrand, A. Wallqvist y G. Karlström, *J. Phys. Chem.* **98**, 8224 (1994).

Capítulo 4

Soluciones de Metanol

4.1 Introducción

Las soluciones acuosas de metanol han sido consideradas de interés no sólo por su amplio uso industrial, sino también como un modelo de un compuesto orgánico en solución y por lo tanto de interés biológico [1, 6, 23, 24, 25, 26, 29]. En particular el carácter anfílico de esta molécula permite avanzar en el estudio del efecto hidrofóbico a nivel molecular con un modelo sencillo. Esto es, vislumbrar las bases moleculares del fenómeno, por ejemplo los efectos estructurales que los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos tienen sobre la solución, o la importancia relativa que tienen las interacciones de estos grupos con el agua y su predominancia en el efecto hidrofóbico. Se acepta de manera general que el efecto hidrofóbico tiene una contribución importante en las propiedades termodinámicas de las soluciones de metanol en agua, aunque el grupo hidrofílico es importante para que el metanol sea soluble en agua puede considerarse como un hidrocarburo soluble, al menos en las soluciones diluidas [16].

La determinación del papel que juegan los diferentes fenómenos energéticos y estructurales que se invocan para la explicación de la hidrofobicidad es un problema sutil y difícil de resolver por la información directa que proviene de los experimentos. Esto ha estimulado el uso de simulaciones por computadora para tratar de separar los papeles de los diferentes grupos funcionales en las interacciones directas así como sus efectos en la estructura del solvente.

Ya que generalmente se han tratado de explicar las propiedades termodinámicas de estas soluciones mediante la hipótesis de que estos solutos *incrementan* la estructura del agua, se consideró importante estudiar una solución de este tipo para investigar los efectos estructurales de los solutos sobre el agua.

Podría pensarse que para estudiar los efectos estructurales asociados a los solutos hidrofóbicos hubiera sido más adecuado el utilizar una molécula completamente no polar, sin embargo esto tiene dos inconvenientes importantes. El primero es que existe información estructural muy detallada para las soluciones metanol-agua y este no es el caso para solutos completamente no polares. Esto hace que la validación del modelo contra los datos experimentales sea mucho más completa para el metanol, y por tanto, que la confiabilidad en las predicciones del modelos sea mucho mayor. El segundo inconveniente proviene de que

Tabla 4.1: Funciones termodinámicas estandar de metanol en agua a 25°C

Propiedad	Unidades	Valor
ΔG_h°	kJ/mol	-21.40
ΔH_h°	kJ/mol	-44.52
ΔS_h°	J/K mol	-77.5
ΔG_v°	kJ/mol	4.48
ΔH_v°	kJ/mol	37.9
ΔS_v°	J/K mol	112.5
$C_{p,2}^\circ$	J/K mol	158
$C_{p,2}^*$	J/K mol	81.2
$C_{V,2}^\circ$	J/K mol	154
$C_{p,g}^\circ$	J/K mol	43.9
V_2°	cm ³ /mol	38.2
V_2^*	cm ³ /mol	40.74

° Significa que es un valor estandar referido a dilución infinita.

* Significa que son propiedades molares.

₂ Se refiere al segundo componente, es decir el metanol.

_h Valor de hidratación, es decir $\Delta Y_h^\circ = Y_2^\circ - Y_2^\circ$ (fase gaseosa)

_v Significa que es un valor a volumen constante.

la simulación misma del soluto no polar presenta dificultades, esencialmente debido a que por su muy baja solubilidad ($x_1 = \text{fracción mol} = 2.806 \times 10^{-5}$ a 298.15°C para el metano por ejemplo), es necesario utilizar una celda computacional muy grande si se quiere tener el número de aguas necesarias para obtener una concentración, y por tanto una simulación realista ($\sim 50,000$ moléculas de agua por molécula de soluto). Esto obviamente incrementa demasiado el costo computacional de una simulación, por lo que en los trabajos sobre solutos apolares [17, 18, 19] se ha optado por realizar las simulaciones de concentraciones efectivas mucho mayores, lo que pone en duda la validez de los resultados.

Como consecuencia del interés que las mezclas de metanol con agua han despertado existe un conjunto de resultados reportados referentes a sus propiedades estructurales y energéticas (ver tabla 4.1), a pesar de lo cual el origen de las propiedades termodinámicas aun no se entiende por completo. Diferentes simulaciones han comparado sus resultados esencialmente con los datos termodinámicos experimentales para la hidratación de metanol, en particular calores y volúmenes de solución. En cuanto a los resultados estructurales no se tenía hasta recientemente información estructural experimental con la cual validar los diferentes modelos propuestos. Por ello los experimentos recientes de difracción de neutrones de Soper y Finney [1] son importantes puesto que proveen información estructural para el agua alrededor de una molécula de metanol disuelta. Usando la sustitución isotópica de hidrógeno Soper y Finney obtuvieron la correlación de los hidrógenos del grupo metilo con

los hidrógenos del agua y de manera independiente las funciones de correlación agua-agua. Con esta información aplicaron una técnica de reconstrucción por armónicos esféricos [20] y obtuvieron la función de correlación del carbono del metanol con el oxígeno del agua. Esta información hace ahora posible el validar los modelos, dando cierta confianza en los mecanismos moleculares propuestos para la hidratación del metanol y por supuesto de su extensión a aspectos más generales de la hidratación hidrofóbica.

El modelo polarizable que se aplicó para la simulación de soluciones acuosas de urea dió un buen acuerdo con los datos experimentales [2]. En particular, con él se obtuvo, por primera vez, acuerdo con las observaciones estructurales experimentales, dado el hecho de que el modelo incluye no sólo polarización sino también correcciones no aditivas. Es ahora claro que es necesario ir más allá de la aproximación de aditividad por pares en estudios refinados de hidratación [3].

La aparición de la nueva información experimental y el hecho de que no se había aplicado un modelo polarizable ni un potencial de muchos cuerpos al estudio de las soluciones de metanol, nos llevó a considerar importante el estudiar este sistema con un modelo refinado. De esta manera habremos de avanzar en nuestro entendimiento de las bases microscópicas del efecto hidrofóbico.

4.1.1 Métodos.

Las simulaciones numéricas realizadas consistieron de estudios de Monte Carlo usando potenciales no aditivos ajustados a superficies de potencial calculadas *ab initio*. Todos los potenciales incluyen polarización y contribuciones no aditivas. El potencial agua-agua utilizado fue el MCHO [4]. Este potencial ha dado resultados muy buenos para las propiedades del agua líquida. Todos los demás potenciales se construyeron de la siguiente manera.

Las superficies *ab initio*.

Para la construcción de las superficies de potencial de interacción se utilizaron las geometrías experimentales del metanol (vease figura 4.1) y del agua. Para el metanol se utilizó la conformación escalonada reportada por Bolis *et al.* [5]. Esta conformación es la más estable en la fase gaseosa y Jorgensen y Madura [6], a partir de simulaciones de metanol líquido y de soluciones de metanol en agua donde se permite la rotación del grupo OH del metanol, encontraron que es también la conformación más probable en la fase líquida y en solución acuosa.

Se intentó realizar una simulación del sistema con la mejor aproximación posible a una descripción realista. Por ello y puesto que la forma funcional utilizada para ajustar las superficies *ab initio* es capaz de reproducir las energías de interacción entre las moléculas con gran precisión, es muy importante la precisión de los cálculos de la energía de interacción. Se calcularon las superficies de energía de la mejor calidad posible, por supuesto que la necesidad de un número grande de puntos en la superficie fuerza a un compromiso entre la calidad de los cálculos y el costo computacional de ellos.

Para la realización de esta simulación se contó con más recursos computacionales que para la simulación de urea, por lo que fue posible incrementar el nivel de refinamiento de los cálculos *ab initio*. Se utilizó una base de calidad 2 ζ más polarización optimizada para el

Tabla 4.2: Energía de enlace (kcal/mol) de tres geometrías ligadas por puentes de hidrógeno calculadas con diferentes métodos. Las distancias de equilibrio (Å) se dan en paréntesis. *A* se refiere al agua y *M* al metanol. Las siglas representan la base utilizada para el cálculo *ab initio*, excepto en *FHMK*, *TIPS* y *OPLS* que son los modelos propuestos.

Modelo	<i>A</i> → <i>M</i>	<i>M</i> → <i>M</i>	<i>M</i> → <i>A</i>	Ref.
<i>FHMK</i>	-7.03	-6.62	-5.68	[26]
<i>TIPS</i> (<i>Emp.</i>)	-6.27 (2.76)	-5.88 (2.79)	-5.64	[6]
<i>OPLS</i> (<i>Emp.</i>)		-6.80 (2.73)		[32]
<i>STO</i> - 3 <i>G</i> [†]	-4.11		-5.87	[23]
6 - 31 <i>G</i> * [†]			-6.08	[5]
6 - 31 <i>G</i> * [†]	-5.73 (2.96)	-5.66 (2.95)	-5.55 (2.97)	[9]
6 - 31 <i>G</i> (<i>p, d</i>) [†]		-7.29		[10]
<i>CEP</i> - 31 <i>G</i> **/ <i>HF</i> ^{a,†}		-4.14 (3.02)		[11]
<i>CEP</i> - 31 <i>G</i> **/ <i>MP2</i> ^{a,†}		-4.62		[11]
<i>DZP</i> / <i>MP2</i> ^{a,†}	-5.04 (2.94)	-4.96 (2.87)	-4.85 (2.98)	^b
<i>DZP</i> / <i>MP4</i> ^{a,†}	-4.83	-4.81	-4.70	^b
<i>TZP</i> + <i>DZ</i> / <i>MP2</i> ^{a,†}		-5.09 (2.96)		[10]
<i>TZP</i> / <i>MP2</i> ^{a,†}	-4.94	-4.87	-4.35	^b
Potencial <i>MCHO</i>	-4.92	-4.98	-4.86	^b
<i>Experimental</i>		-4.84 ± 0.9		[12]

^a Corregidas por error de superposición de bases.

^b Este trabajo.

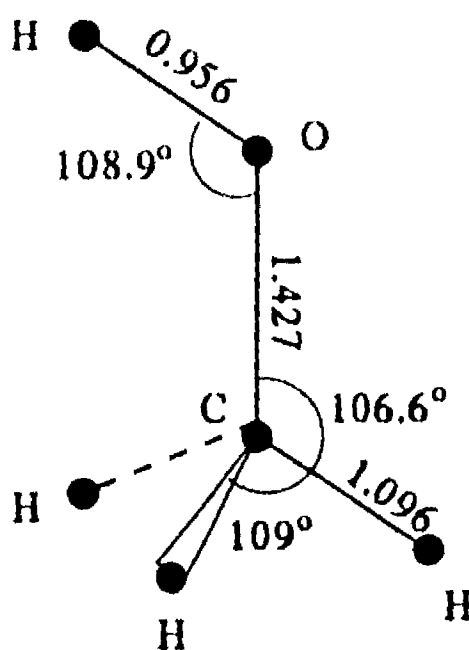


Figura 4.1: Geometría de la configuración escalonada del metanol. Las distancias están en Å.

uso de los pseudopotenciales de Barthelat *et al.* [7]. Se ha probado que se obtienen buenos resultados con esta base para las energías de interacción [8] con un costo razonable desde el punto de vista computacional. Se realizaron cálculos de campo autoconsistente (SCF por sus siglas en inglés) más la corrección de Moller-Plesset de segundo orden (MP2) para obtener la energía de interacción. Se utilizó además el método de *counterpoise* para corregir el error de superposición de bases en la energía. Antes de proceder al cálculo de la superficie se estimó la convergencia de los valores de energía con respecto al tamaño de la base y al nivel de aproximación para la inclusión de la energía de correlación. Para ello se consideraron tres conformaciones del sistema metanol-agua que tenían interacciones atractivas fuertes, es decir el dímero agua-metanol (A→M), donde el agua actúa como donador de protones, el dímero metanol-metanol (M→M) y el dímero metanol-agua (M→A) donde el metanol actúa como donador de protones. En la tabla 4.2 se presenta la comparación de las energías de interacción calculadas con modelos de calidad creciente tanto con respecto al tamaño de la base como al nivel de inclusión de la energía de correlación. Puede verse que los cálculos con la base 2 ζ más polarización da resultados que están muy cercanos a los de cálculos más grandes. Para el sistema metanol-metanol existen también valores experimentales contra los cuales comparar y en realidad se tiene un muy buen acuerdo con los valores de energía. Para los otros dos casos no existen valores experimentales contra los cuales comparar pero puede verse el mismo patrón que para el sistema metanol-metanol. Esto es, que los cálculos más grandes, incluida la base 2 ζ más polarización, predicen las energías menos atractivas. Esta similitud sugiere que la calidad de estas dos últimas superficies de energía es similar a la de metanol-metanol.

Es interesante notar que la relación entre los valores de las energías de interacción en las configuraciones de equilibrio de los sistemas, que es: A→M > M→M > M→A, se mantiene en casi todos los cálculos. Esta relación también aparece en los cálculos presentes, pero las diferencias relativas son más pequeñas que las de los otros métodos, excepto las de los cálculos de Tse *et al.* con las cuales son comparables [9]. Por supuesto que la energía de

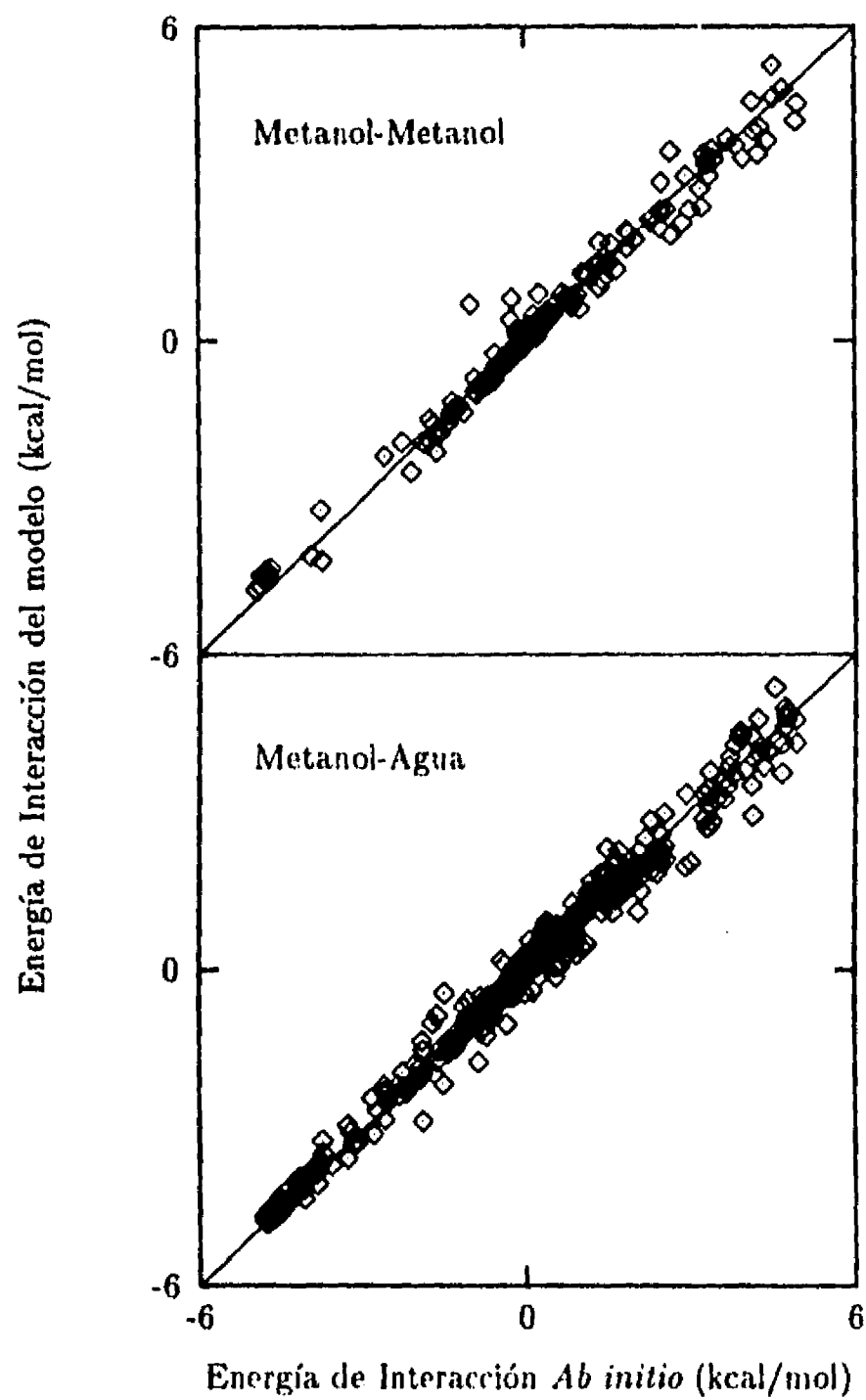


Figura 4.2: Comparación entre las energías de interacción calculadas con el potencial y los valores *ab initio* para dímeros.

usados, y a su vez en las simulaciones teniendo consecuencias directas en las estructuras predichas para la solución.

Un nivel adecuado de los cálculos *ab initio* asegura que se tendrá una buena calidad en los cálculos de las energías de interacción. Sin embargo, para poder tener una superficie de potencial confiable debe asegurarse además que se han muestreado las regiones de las superficies de potencial que son relevantes para el estado líquido. Para ello se siguió un procedimiento iterativo para generar puntos en las superficies. En un primer paso se calculó un conjunto inicial de puntos en las superficies con las moléculas situadas a diferentes distancias y orientaciones entre ellas. Entonces se ajustó la forma funcional del potencial a estas geometrías y valores de energía, obteniéndose de esta manera un potencial de interacción inicial. Se utilizó entonces este potencial en una simulación y se extrajeron un cierto número de dímeros y trímeros de la caja de simulación. Se compararon las energías de interacción producidas por el potencial para estos agregados con las energías correspondientes calculadas *ab initio*, si la desviación estandar de los valores calculados era mayor que la obtenida en el ajuste, se agregaban estos puntos a las superficies y se ajustaba de nuevo la forma funcional. Este procedimiento se repitió hasta que la desviación estandar de los puntos de prueba fue menor o igual a la del paso previo de ajuste.

De esta manera se generaron 582 dímeros metanol-agua, 395 dímeros metanol-metanol, 40 trímeros metanol-agua-agua, 35 trímeros metanol-metanol-agua y 45 trímeros metanol-metanol-metanol. Las desviaciones estandar obtenidas para cada una de las superficies fueron: 0.21, 0.26, 0.21, 0.20 y 0.27 respectivamente. Una descripción de la calidad del ajuste a todos los puntos de la superficie se presenta en las figuras 4.2 y 4.3 y los parámetros del potencial se presentan en la tabla 4.3.

Las simulaciones numéricas.

Con los potenciales arriba descritos se realizaron simulaciones de Monte Carlo para dos concentraciones de metanol en agua. El programa utilizado fue el MONTECUERNA [13], así como la biblioteca de programas de análisis del mismo paquete. En el primer caso la celda computacional consistió de 1 metanol y 341 moléculas de agua y en el segundo de 31 moléculas de metanol y 279 de agua. Esto corresponde a las concentraciones peso/peso de 0.05 % (0.003 mol) y 19.75 % (0.1 mol) respectivamente. Las dimensiones de las celdas fueron ajustadas para tener la densidad experimental para estas concentraciones, es decir, 0.995 y 0.971 [14]. Las simulaciones se realizaron utilizando una caja cúbica con condiciones a la frontera periódicas y se aplicó un radio de corte esférico igual a la mitad del tamaño de la caja.

Un punto que es importante mencionar en estas simulaciones es su lenta convergencia. Se requiere de un mínimo de 20×10^6 configuraciones para llegar a la convergencia. Se ha encontrado [15] que si bien la energía del sistema tiende a converger rápidamente, después de dos o tres millones de configuraciones, corridas más largas muestran un lento descenso de la energía que sólo converge después de aproximadamente 20 millones de configuraciones. Otro criterio de convergencia utilizado es la simetría esperada en las funciones de correlación radial del sistema. Esto significa que dos átomos equivalentes en una molécula deben tener funciones de correlación radial similares. Como se estableció anteriormente [2], este criterio es más demandante que el de la estabilización de la energía.

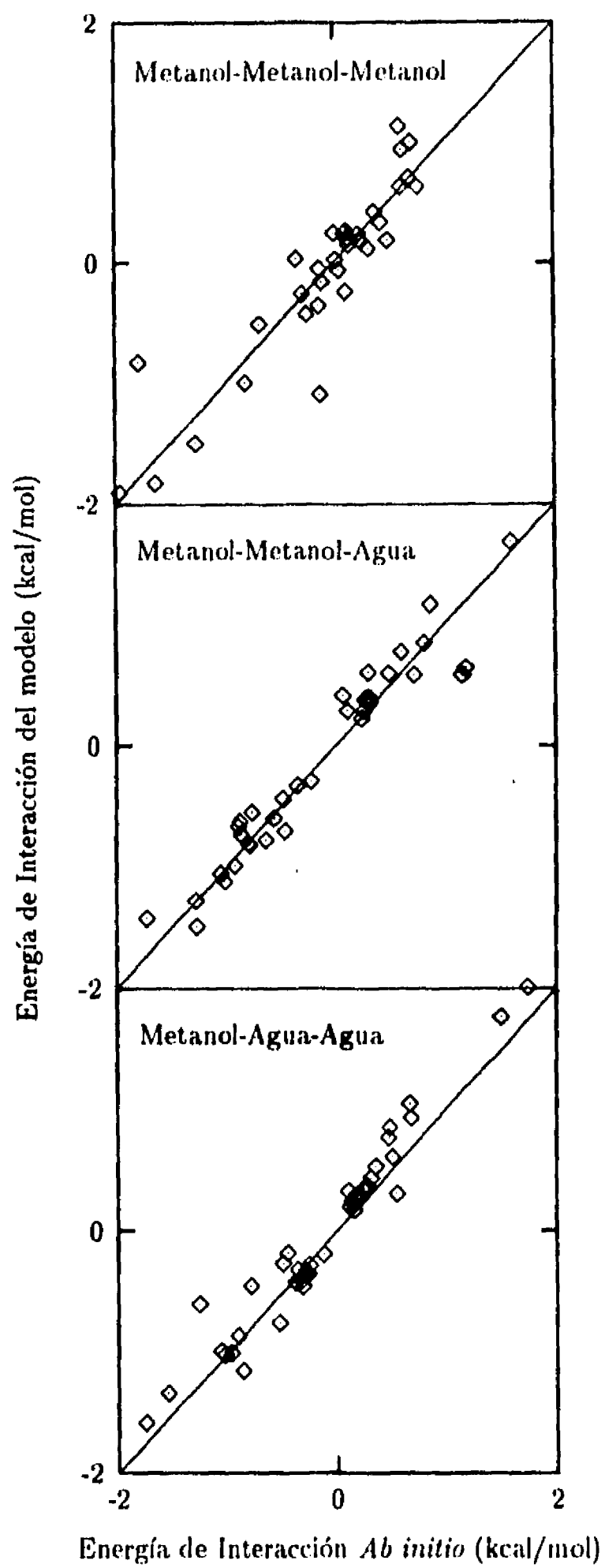


Figura 4.3: Comparación entre las energías de interacción calculadas con el potencial y los valores *ab initio* para trímeros.

Tabla 4.3: Conjunto de parámetros para los potenciales de interacción utilizados. La expresión analítica se describió anteriormente (Ec. 2.34). Los parámetros de la interacción agua-agua se dan en la Ref. 4. Para las interacciones intramoleculares sólo se reportan los parámetros C, D y E. Los valores están dados para distancias en unidades atómicas y dan energías en kcal/mol.

Atomo	q	k			
C_m	5523544 E + 00	6508061 E + 02			
O_m	-1335338 E + 01	6497315 E + 02			
H_m^{Me}	1060694 E - 01	8001647 E + 02			
H_m^{OH}	7535088 E + 00	3424677 E + 03			
Inter.	A	a	B	b	
$C_m - C_m$	2356570 E + 05	.1605241 E + 01	-1294422 E + 04	9208259 E + 00	
$C_m - O_m$.5338241 E + 04	.1528955 E + 01	-1027091 E + 04	.2342401 E + 01	
$O_m - O_m$	9421278 E + 04	.1466601 E + 01	-1182830 E + 04	.1023644 E + 01	
$C_m - H_m^{Me}$.1373496 E + 03	.6252405 E + 00	-7680885 E + 03	.1275238 E + 01	
$O_m - H_m^{Me}$	3200958 E + 04	.1461457 E + 01	-6444662 E + 03	.1121253 E + 01	
$H_m^{Me} - H_m^{Me}$	9327432 E + 03	.1472058 E + 01	-6015209 E + 02	.8187037 E + 00	
$C_m - H_m^{OH}$.9027429 E + 04	.2148610 E + 01	-6614571 E + 02	.4320018 E + 00	
$O_m - H_m^{OH}$	-5579084 E + 03	.2568170 E + 01	.2714985 E + 04	.2005262 E + 01	
$H_m^{Me} - H_m^{OH}$.4013998 E + 03	.4535058 E + 00	-3826229 E + 03	.4525377 E + 00	
$H_m^{OH} - H_m^{OH}$	-1011293 E + 04	.1473310 E + 01	.9550079 E + 02	.1571891 E + 01	
$C_m - O_w$.3183595 E + 05	.1778143 E + 01	-5160988 E + 05	.3197531 E + 01	
$O_m - O_w$.2435286 E + 05	.2416170 E + 01	.4379866 E + 06	.2435861 E + 01	
$H_m^{Me} - O_w$.1533165 E + 04	.3082641 E + 01	-2666825 E + 02	.7384553 E + 00	
$H_m^{OH} - O_w$.8054822 E + 03	.1318760 E + 01	-2040360 E + 03	.9280637 E + 00	
$C_m - H_w$.7704040 E + 05	.2450844 E + 01	-2837369 E + 04	.1345560 E + 01	
$O_m - H_w$.4049162 E + 04	.2345211 E + 01	-1246610 E + 02	.5218062 E + 00	
$H_m^{Me} - H_w$.7026232 E + 03	.2953642 E + 01	.2510601 E + 04	.2297657 E + 01	
$H_m^{OH} - H_w$	-2426306 E + 05	.2397690 E + 01	.1242949 E + 06	.2959454 E + 01	
Inter.	D_{inter}	E_{inter}	C_{intra}	D_{intra}	E_{intra}
$C_m - C_m$.8665462 E + 03	.8767862 E + 01	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$C_m - O_m$.1012209 E + 04	.7914775 E + 01	.5858731 E + 00	.2426352 E + 03	.5889075 E + 01
$O_m - O_m$.7925471 E + 03	.3329555 E + 01	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$C_m - H_m^{Me}$.1349238 E + 04	.5279887 E + 01	.5085310 E + 00	.3683726 E + 03	.7713725 E + 00
$O_m - H_m^{Me}$.8820011 E + 03	.1071895 E + 02	.6494196 E + 00	.1061297 E + 02	.7219188 E + 00
$H_m^{Me} - H_m^{Me}$.9710995 E + 03	.1078279 E + 02	.5321871 E + 00	.1050163 E + 03	.4744589 E + 01
$C_m - H_m^{OH}$.6905364 E + 03	.1138197 E + 02	.2091371 E + 00	.9002355 E + 02	.2943338 E + 01
$O_m - H_m^{OH}$.2167368 E + 04	.3114434 E + 01	.3212812 E + 00	.3592533 E + 02	.6363446 E + 01
$H_m^{Me} - H_m^{OH}$.9355140 E + 03	.9109657 E + 01	.4774568 E + 00	.1373338 E + 03	.5716937 E + 00
$H_m^{OH} - H_m^{OH}$.1406928 E + 04	.4276570 E + 01	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$C_m - O_w$.1685129 E + 07	.1364307 E + 02	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$O_m - O_w$.1519442 E + 06	.1021565 E + 02	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$H_m^{Me} - O_w$.5512739 E + 04	.5433191 E + 01	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$H_m^{OH} - O_w$.1702867 E + 04	.4679762 E + 01	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$C_m - H_w$.1097198 E + 07	.1499165 E + 02	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$O_m - H_w$.2135286 E + 04	.4506027 E + 01	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$H_m^{Me} - H_w$.7082614 E + 03	.1094803 E + 02	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00
$H_m^{OH} - H_w$.1778299 E + 04	.1136711 E + 02	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00	.0000000 E + 00

FALLA DE ORIGEN

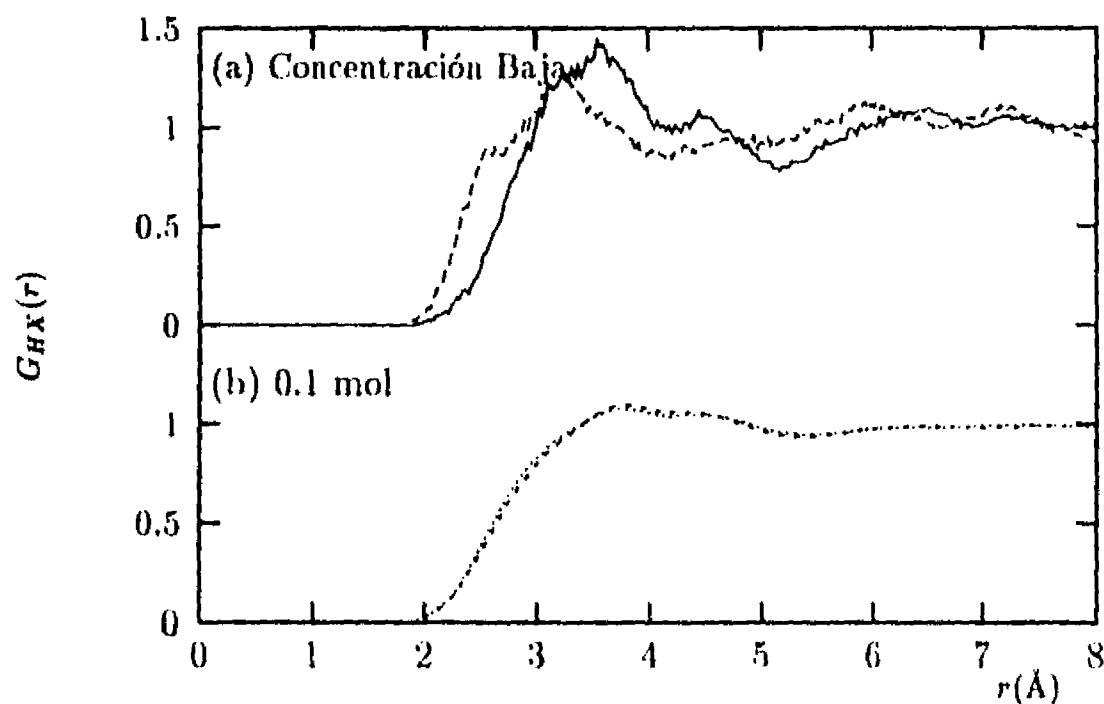


Figura 4.4: Funciones de distribución radial entre los hidrógenos del metanol geométrica-mente equivalentes en la conformación escalonada del metanol y todos los otros átomos en la solución.

En la figura 4.4 se presentan los resultados para la correlación entre los dos hidrógenos simétricos del grupo metilo en la conformación escalonada del metanol contra todos los demás átomos en la solución. Puede verse que aun después de 20×10^6 configuraciones el sistema de baja concentración no muestra una buena convergencia en contraste con el sistema de concentración 0.1 molar. Esta diferencia es, obviamente, una consecuencia de la mejor estadística que permite realizar el sistema de alta concentración y enfatiza un problema con las simulaciones de baja concentración. Como se verá más adelante, en este caso también la energía presenta grandes fluctuaciones. Sin embargo este comportamiento también puede estar relacionado con el ΔC_p grande característico de estas mezclas, aun a bajas concentraciones [16], sugiriendo que es necesario un número muy grande de configuraciones para obtener buenos promedios.

4.2 Resultados.

4.2.1 Energías.

Obtener las energías de solvatación en una mezcla mediante simulaciones numéricas es una tarea difícil. La principal dificultad proviene del hecho de que los valores de las energías de solvatación, calculados como restas de los valores de energías totales de los sistemas son, en muchos casos, del mismo orden de magnitud que el valor de los errores intrínsecos de las simulaciones. En un intento por resolver este problema en un trabajo previo [2], se presentó una alternativa; calcular las energías de solvatación utilizando la energía para el

Tabla 4.4: Energías promedio (kcal/mol) para las diferentes interacciones que aparecen en la simulación, m denota el metanol y w el agua.

Conc.	E_{m-m}	E_{m-w}	E_{w-w}	ΔE_{solv}	ΔE_{solv}^a Exp.
0.003 mol	1.82	-9.38	-10.35	-6.7 ± 16	-10.8
0.1 mol	0.96	-10.03	-9.39	-0.5 ± 0.7	-

^a Ref. 17

agua pura que provenía de las aguas que estaban lejos del soluto en la misma simulación, en vez de utilizar la energía proveniente de una simulación del líquido puro (agua). La razón para esto es que el agua "bulto" presente en la simulación de la mezcla puede no tener la misma densidad que el agua bulto en la simulación del líquido puro, lo que llevaría a obtener energías de solvatación erróneas.

Si aplicamos el algoritmo anterior en este caso, el valor obtenido para el sistema de baja concentración es aceptable, comparado con el valor experimental de -10.8 kcal/mol [21] (vea la tabla 4.4), sin embargo, las fluctuaciones en la energía del sistema aunadas a la poca estadística que proporcionan las simulaciones con una sola molécula de soluto, dan por resultado una incertidumbre en el valor muy grande, como se indica en la tabla 4.4. Simulaciones anteriores [6, 22] reportan un buen acuerdo con el experimento e incertidumbres pequeñas. Debe notarse sin embargo que estas simulaciones suponen aditividad por pares en los potenciales y no incluyen polarización. Se ha mostrado [15] que los potenciales polarizables requieren un muestreo más grande y este factor es el que puede estar detrás de esta diferencia. Por supuesto también existe la posibilidad de que las fluctuaciones pequeñas sean el resultado de un muestreo muy pequeño. Para el caso del sistema de concentración 0.1 molar las fluctuaciones no son tan grandes, sin embargo en este caso la energía de solvatación es muy pequeña comparada con la experimental (tabla 4.4). La razón para esta discrepancia no es del todo clara en este punto, sin embargo más adelante se dará una explicación posible para este valor bajo.

En la tabla 4.4 se presentan también las energías potenciales promedio correspondientes a diferentes interacciones moleculares que aparecen en la simulación. Para la energía agua-agua puede verse que a baja concentración el valor obtenido es muy cercano al del líquido puro (-10.36 kcal/mol) de este modelo [4] (vease también [2]). Este resultado contrasta con los obtenidos por Okazaki *et al.* [23, 24] y está de acuerdo con los de Jorgensen y Madura [6]. Esto sugiere que el valor exotérmico de ΔH observado experimentalmente proviene de la hidratación del soluto y no de una estabilización inducida en la red de agua como sugirieron Okazaki *et al.* [23].

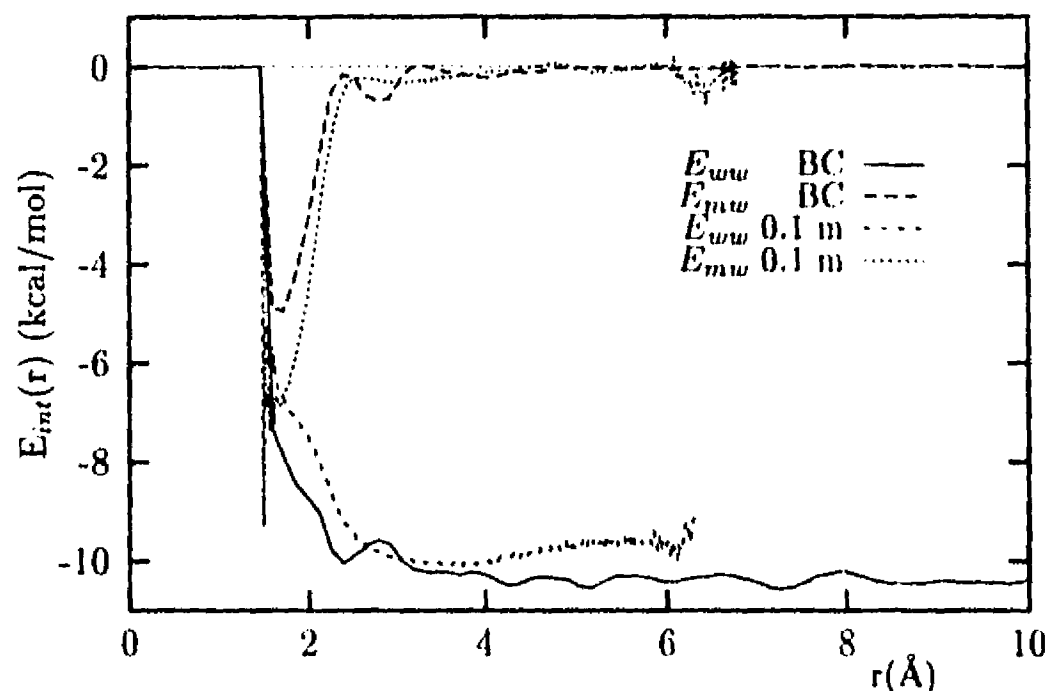


Figura 4.5: Energías de interacción promedio como función de la distancia al soluto, ww se refiere a la interacción agua-agua y mw a la interacción metanol-agua.

A la concentración de 0.1 molar el promedio de energía agua-agua es menos atractivo que el del líquido puro. Los resultados encontrados en la literatura para simulaciones que incluyen varias moléculas de metanol están en controversia en este punto. Okazaki *et al.* [24] y Tanaka *et al.* [25] no presentan la energía agua-agua sino la energía potencial del agua, la que también incluye parte de la interacción metanol-agua. En ambos trabajos para soluciones más o menos concentradas de metanol, la energía potencial del agua es más atractiva que en líquido puro, sin embargo debe recordarse que en este caso también la hidratación del metanol está incluida. Por su parte Ferrario *et al.* [26] quien también presenta la energía potencial del agua, encuentra que ésta es menos atractiva que en el líquido puro, lo que está de acuerdo con el presente trabajo.

Es interesante notar en este punto que la energía total metanol-metanol es positiva para ambas concentraciones, entonces la energía soluto-soluto no contribuye a la exotermicidad del proceso sino más bien se opone a ella. Debe notarse sin embargo, que el cambio en la energía intramolecular del metanol, producido por la interacción del metanol con todo el sistema, fue asignado solamente a la interacción metanol-metanol, lo que modifica el valor de esta interacción. La energía intramolecular total no tiene ningún significado físico dentro del modelo MCHO [4], sin embargo los cambios en esta energía corresponden a la respuesta de la molécula a su medio ambiente. Si quitamos la contribución de la energía intramolecular, la interacción soluto-soluto se vuelve atractiva, y puede ser responsable de la formación de agregados, esto se discutirá en detalle más adelante.

La energía promedio agua-agua, como función de la distancia a la molécula más cercana de metanol para las dos concentraciones se presenta en la figura 4.5 y corresponde al promedio de 6 millones de configuraciones. Puede verse que para el sistema de baja concentración el valor de la energía se aproxima rápidamente a un cierto nivel, el valor alcanzado es muy

similar al de la energía para el líquido puro, de nuevo indicando que la red de agua no está energéticamente afectada.

Por otra parte, el sistema 0.1 molar no muestra convergencia a un valor estable y la energía agua-agua nunca alcanza el valor correspondiente al del agua bulto, aun para distancias en que esto ya había ocurrido para el sistema de baja concentración. Por tanto parece ser que a esta concentración el metanol está totalmente integrado a la red de agua y que las interacciones metanol-agua hacen una contribución importante para obtener los valores energéticos del sistema.

Las energías agua-metanol también se muestran en la figura 4.5. El resultado más notable es el corto alcance de esta interacción. Esto contrasta con los resultados para soluciones acuosas de otros solutos polares tales como urea [2] o iones metálicos [3] donde las interacciones que aparecen tienen intervalos de más largo alcance. Esta característica es una indicación del dominio de los grupos apolares en las propiedades termodinámicas de estas soluciones. Por tanto, como se dijo antes, el grupo OH juega un papel importante en la solvatación del metanol, sin embargo la interacción total del metanol con el agua se asemeja a la de un soluto apolar [27, 28].

Regresemos ahora a discutir las posibles razones que conducen a un valor bajo de la energía de solvatación del sistema 0.1 molar. Recordemos que la energía agua-agua nunca alcanza los valores del bulto para esta mezcla. La figura 4.5 muestra que no existen aguas a distancias mayores de 6 Å del soluto a esta concentración y además que las moléculas a distancias de 4 Å o más prácticamente no tienen interacción con el soluto. Sin embargo la energía agua-agua para aguas a estas distancias no se aproxima a los valores del bulto como sucede en el sistema de baja concentración. La diferencia entre estos dos sistemas es, obviamente, que en el límite de baja concentración la molécula de agua interactúa con muchas otras moléculas que están a distancias mayores del soluto. Este no es el caso para el sistema 0.1 molar donde todas las aguas están a una distancia no mayor de los 6 Å del soluto, y consecuentemente las aguas del "bulto" están cerca de una molécula de metanol. El hecho de que los resultados del modelo no concuerden con los valores experimentales para las energías de hidratación puede suscitar dudas acerca de la validez de estos resultados e induce a considerarlos como un artificio del modelo. Sin embargo, como se verá más adelante, los resultados estructurales concuerdan muy bien con el experimento, por lo que es posible que el problema que está produciendo el valor erróneo de la energía de solvatación, sea el valor de la energía de interacción que el potencial predice para estas conformaciones moleculares. Debe recordarse que la diferencia entre los valores experimental y teórico para la energía de solvatación es de aproximadamente 10 kcal/mol, esta diferencia puede provenir de una variación muy pequeña en la energía potencial por molécula (menos de 0.05 kcal/mol). Las consecuencias de esto se reflejan en los valores energéticos de la simulación pero no en los resultados estructurales, debido a que la estructura del líquido depende más de los valores relativos del potencial entre las diferentes especies moleculares que de los valores absolutos de la energía potencial.

4.2.2 Estructura.

Como se mencionó previamente existe información estructural experimental reciente para las soluciones de metanol. Por tanto es posible ahora comparar los resultados del modelo

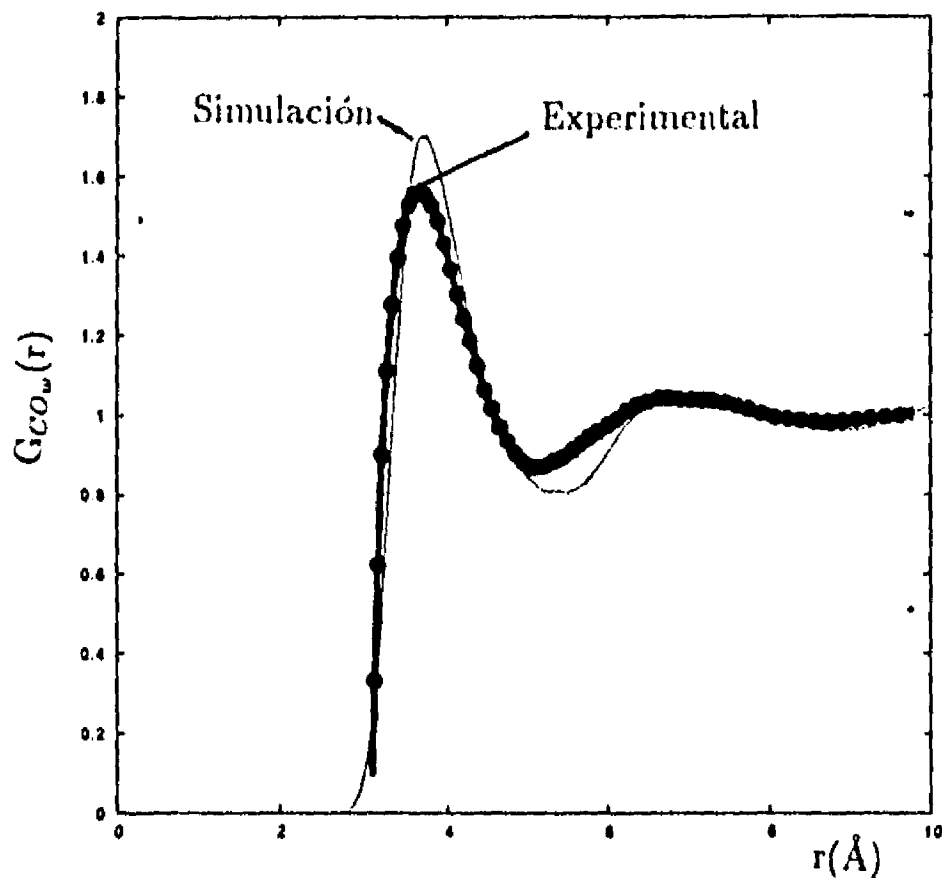


Figura 4.6: Función de distribución radial carbono del metanol oxígeno del agua para la solución acuosa de metanol 0.1 molar. También se muestra el resultado experimental correspondiente tomado de la Ref. 1.

con los correspondientes resultados experimentales. En la discusión siguiente se seguirá la convención de Soper y Finney [1] para los átomos presentes en la solución, esto es, se distinguirá entre los hidrógenos que pertenecen a los grupos hidroxilo y metilo. Los primeros se etiquetarán como H_m^{OH} y los segundos como H_m^{Me} , el subíndice m indica metanol y el subíndice w indica agua.

i) Estructura metanol-agua.

La función de distribución radial (fdr) que puede considerarse como la representativa de la estructura de la solución es aquella entre los "centros" moleculares; o sea, la correlación entre el carbono del metanol y el oxígeno del agua. En la figura 4.6 se presentan tanto la fdr experimental como el resultado teórico. Puede observarse un buen acuerdo para el primer pico y por tanto para el correspondiente radio de la primera capa de hidratación. Esta capa por supuesto tiene contribuciones de ambas regiones del metanol (hidrofóbica e hidrofílica). Una gran ventaja de las simulaciones es que pueden separarse las contribuciones de ambas regiones y estudiar el papel que juegan en la hidratación del metanol.

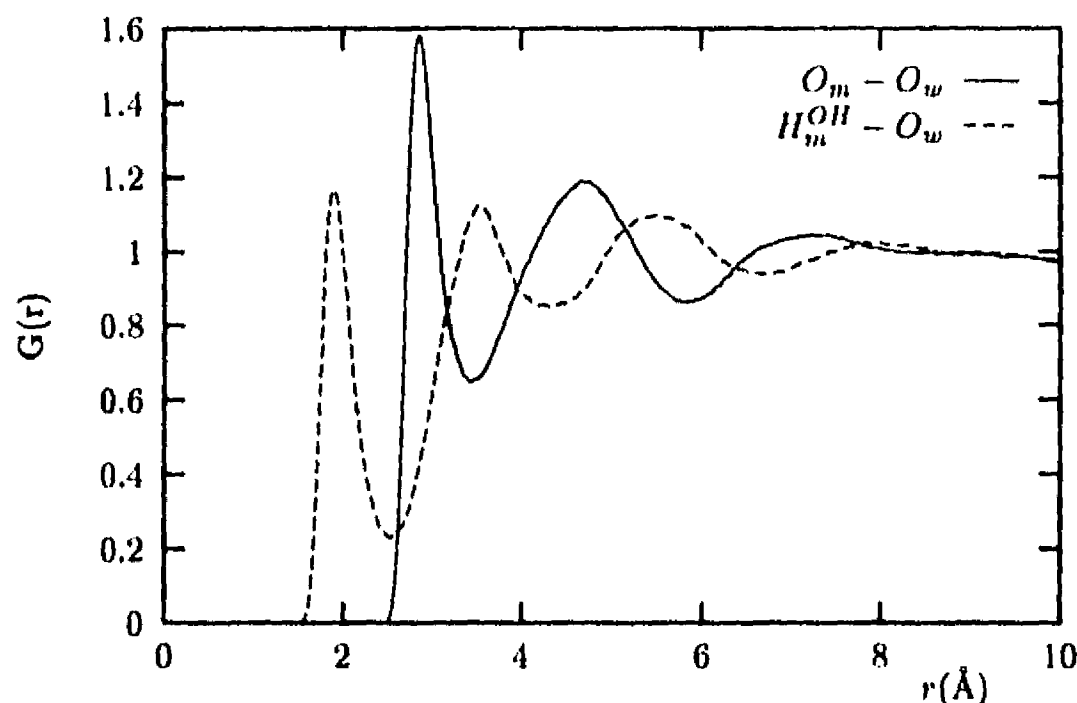


Figura 4.7: Funciones de correlación entre los átomos del grupo OH del metanol y los oxígenos del agua. O_m corresponde al oxígeno y H_m^{OH} al hidrógeno del grupo OH del metanol.

El primer punto a mencionar es la posición del pico a 3.7 Å. Las distancias $C - O_w$ presentes en las dos configuraciones de mínima energía de los agregados metanol-agua, es decir, cuando el agua está ligada por puente de hidrógeno al metanol ya sea como donador o aceptor de protones, son de 3.9 Å y de 3.63 Å respectivamente. Por tanto parece que la posición del primer pico refleja el promedio de la posición de las aguas ligadas por puente de hidrógeno al grupo hidroxilo del metanol. En la figura 4.7 se presentan las funciones de distribución radial entre el oxígeno del metanol y el oxígeno del agua ($G_{O_m O_w}$) y entre el hidrógeno del hidroxilo del metanol y el oxígeno del agua ($G_{H_m^{OH} O_w}$). En ellas se muestra claramente la existencia de las aguas ligadas por puentes de hidrógeno al OH del metanol y son consistentes con otras simulaciones [6, 29] en donde se han obtenido resultados similares. Al estimar el número de aguas ligadas a este grupo del metanol, integrando el primer pico de ambas funciones, se obtiene 2.6 y 0.8 respectivamente. Una integración similar para el primer pico de G_{CO_w} da 15.8 aguas en la primera capa, lo que incluye las aguas anteriores. Por tanto podemos decir, *grosso modo*, que existen un promedio de 3.4 aguas ligadas por puentes de hidrógeno al OH del metanol y aproximadamente 12.4 aguas alrededor del grupo metilo. Aunque estos números pueden variar en estudios más refinados, es claro que presentan un bosquejo confiable de la distribución de las aguas alrededor del metanol. El número de aguas obtenido alrededor del grupo metilo es un poco mayor que el obtenido por Soper y Finney [1], una consecuencia de que la posición del mínimo de la función G_{CO_w} que resulta de la simulación esta corrida con respecto al valor experimental.

Por supuesto es interesante estudiar la estructura de las aguas alrededor del grupo metilo. Hace mucho tiempo se propuso la formación de una caja alrededor de los grupos apolares en soluciones acuosas [30]. Estas ideas tienen ahora apoyo experimental [1] y los resultados del presente estudio la confirman. En la figura 4.8 se presentan las funciones de correlación

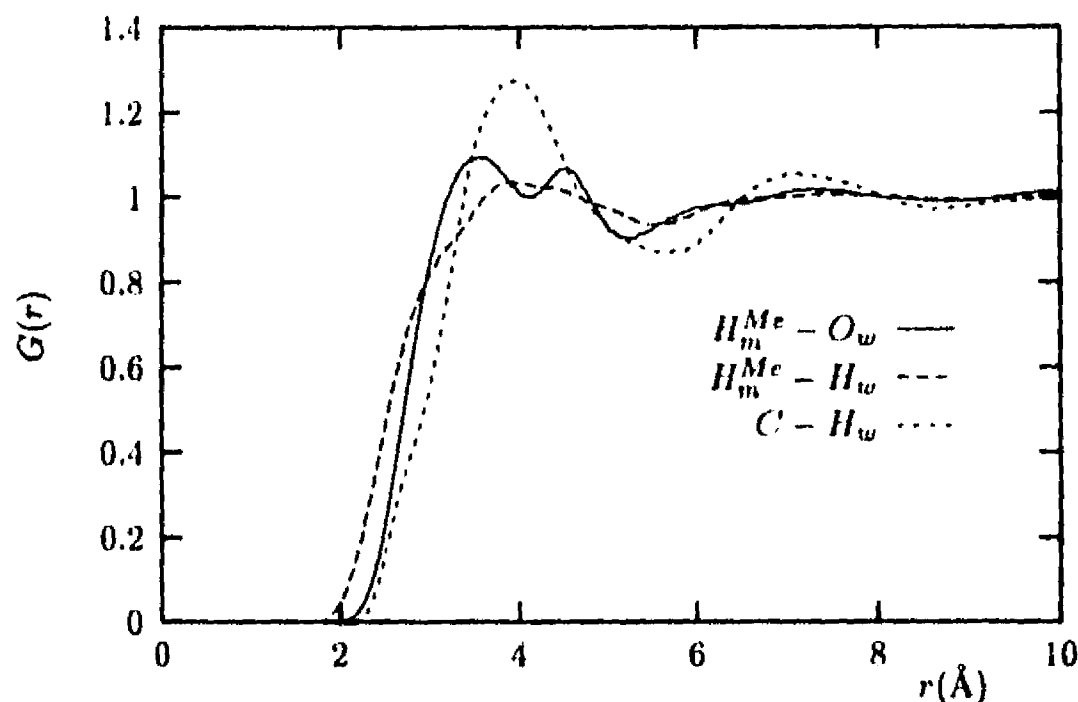


Figura 4.8: Funciones de correlación entre el carbono C y los hidrógenos H_m^{Me} del grupo metilo del metanol con el oxígeno O_w y el hidrógeno H_w del agua.

entre los átomos del grupo metilo y los átomos del agua. La fdr $H_m^{Me} - O_w$ presenta dos picos pequeños pero claramente distinguibles a distancias de 3.7 \AA y de 4.5 \AA . Estas distancias corresponden de manera gruesa a las distancias entre los hidrógenos del grupo metilo y el oxígeno del agua de los dímeros metanol-agua ligados por puentes de hidrógeno. Por tanto, contrariamente a lo que podría esperarse a primera vista, la $G_{H_m^{Me} - O_w}$ parece reflejar la hidratación del grupo OH del metanol más que la hidratación del grupo metilo. Esto es confirmado por la fdr directa $H_m^{Me} - H_w$ que muestra que no existe una clara correlación entre estos dos tipos de átomos. El mismo resultado se obtuvo para un análisis similar para el régimen de baja concentración (no mostrado), y en este caso las funciones obtenidas son similares a las presentadas por Jorgensen y Madura [6].

La G_{CH_w} en la misma figura muestra que los hidrógenos cerca del carbono están a distancias similares a las de los oxígenos (un poco mayores tal vez), indicando por tanto que la caja de agua que rodea a toda la molécula no tiene mucha estructura, excepto por la del grupo OH discutida previamente.

ii) Estructura agua-agua en presencia del metanol.

Una de las preguntas más importantes acerca de estas soluciones es, hasta que punto es modificada la estructura del agua. Por esta razón otra de las fdr experimentales que es importante estudiar es la función de correlación II-II. Esta función ha sido determinada experimentalmente por Soper y Finney [1] y se presenta en la figura 4.9 junto con el correspondiente resultado teórico de este trabajo. Aquí se tiene la oportunidad de validar la simulación y de contribuir a la interpretación de los resultados experimentales, tratando de entender las bases moleculares del efecto hidrofóbico. La comparación entre los resultados

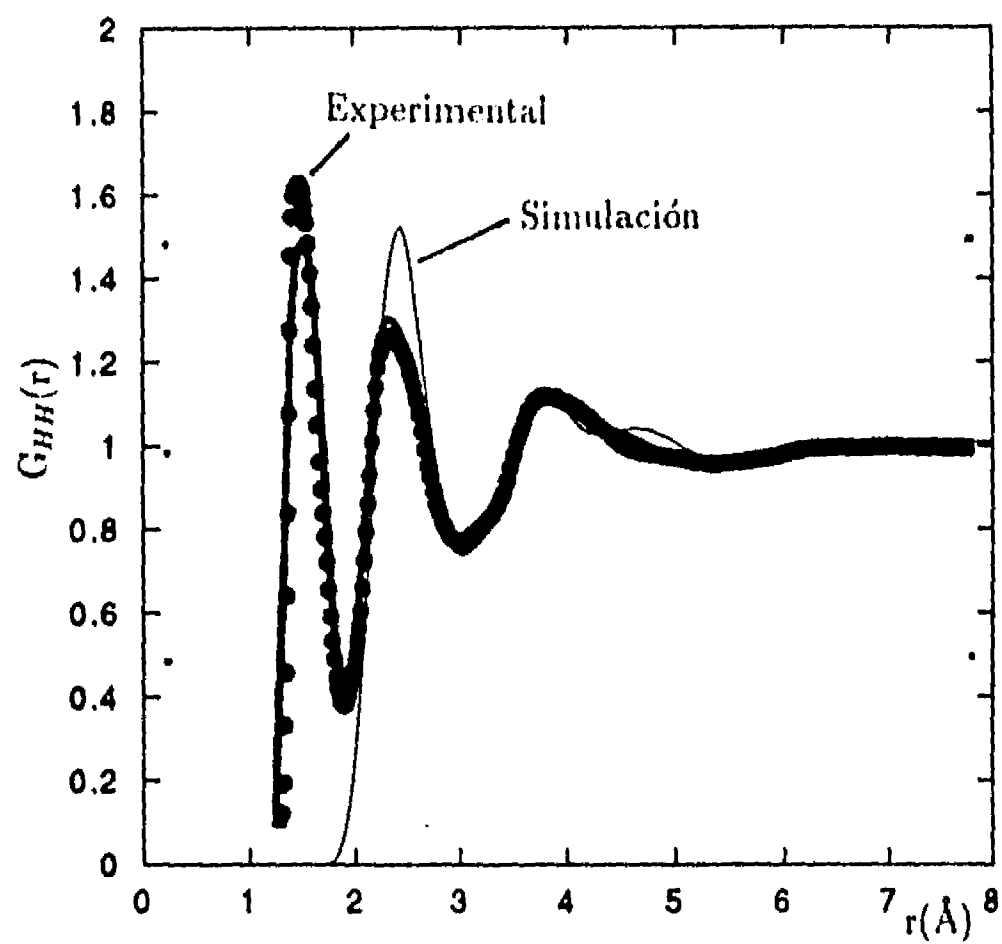


Figura 4.9: Función de distribución radial H-H para la mezcla metanol-agua 0.1 molar. La curva experimental fue tomada de la Ref. 1.

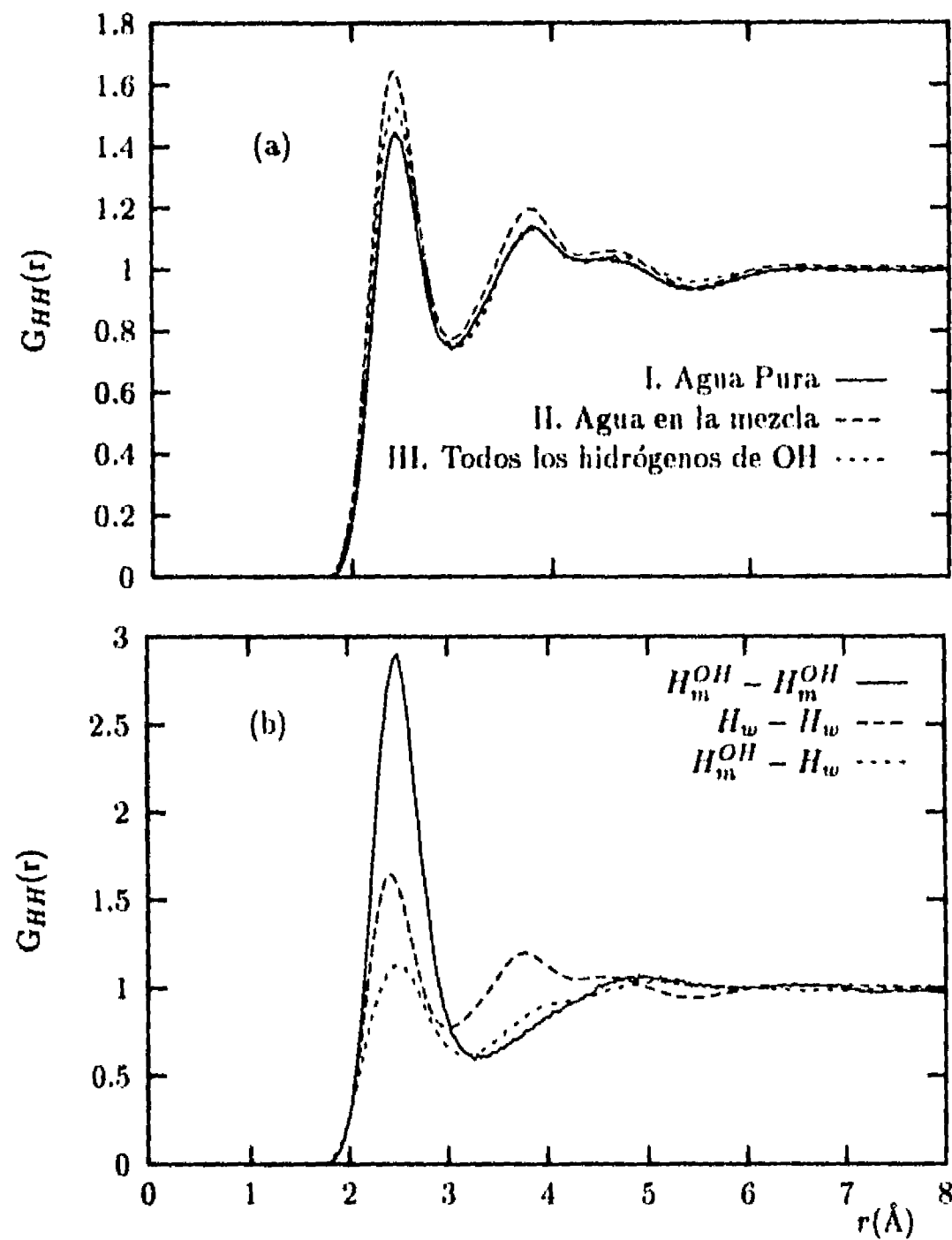


Figura 4.10: Funciones de correlación radial hidrógeno-hidrógeno. (a) I. Agua pura, II. Hidrógenos del agua en la mezcla, y III. Todos los hidrógenos de los grupos hidroxilo tanto del agua como del metanol. (b) Contribuciones a la función de correlación hidrógeno-hidrógeno para todos los hidrógenos de los grupos hidroxilo (III). m indica el metanol y w el agua.

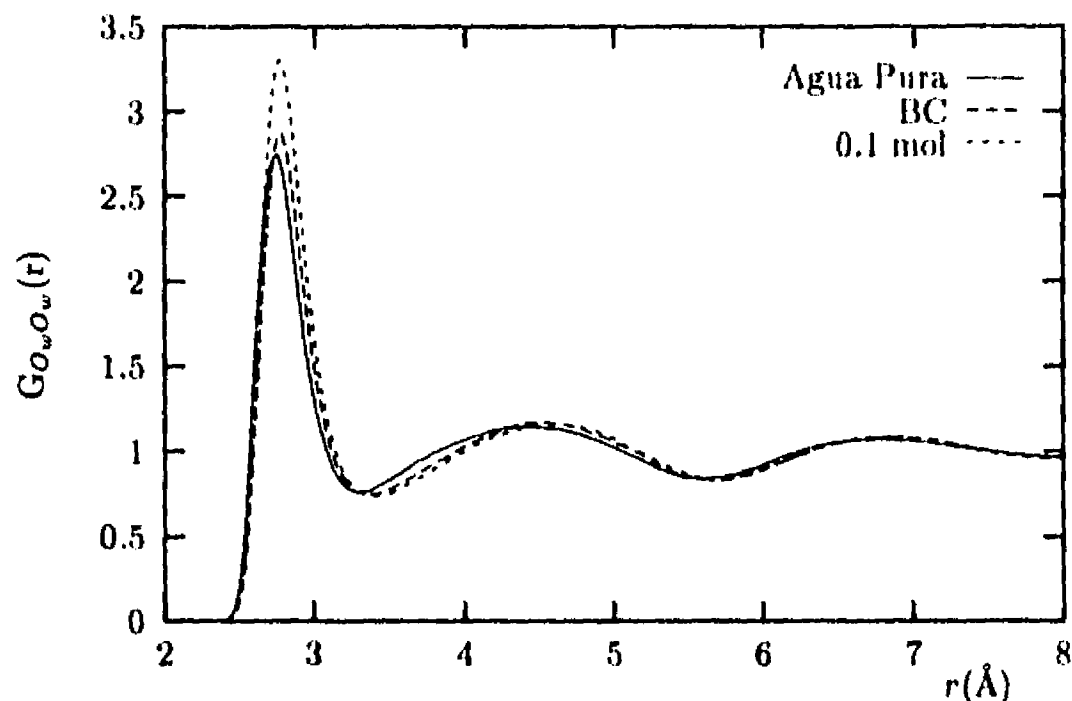


Figura 4.11: Correlación oxígeno-oxígeno del agua para el agua pura y para las dos mezclas de metanol agua al 0.003 y 0.1 molar.

teóricos y experimentales muestra un buen acuerdo. Las distancias a las que los picos ocurren coinciden en ambas curvas. Por supuesto que el primer pico experimental, correspondiente a la correlación intramolecular, no se presenta en la curva teórica. La curva experimental está dominada por la correlación $H_w - H_w$ y por tanto es muy similar a la de agua pura. Sin embargo, la simulación numérica da una perspectiva diferente de este resultado. En la figura 4.10a se presenta la función de correlación $H_w - H_w$ para el agua pura (I) y para la mezcla agua-metanol (II), también se presenta la correlación $H - H$ para todos los átomos de hidrógeno, excepto los del grupo metilo del metanol (III). De manera similar al experimento, la G_{HH} (III) no presenta una desviación importante de la del agua pura $G_{H_w H_w}$ (I). Sin embargo, la $G_{H_w H_w}$ para el agua en la mezcla (II) presenta una desviación mayor con su fdr equivalente para el agua pura (I). De este modo se tiene aquí un resultado interesante, la G_{HH} total es muy similar a la del agua pura, lo que concuerda con el experimento, sin embargo la correlación $H_w - H_w$ en la mezcla es en realidad afectada y la inclusión de los hidrógenos del grupo OH del metanol enmascara este efecto, de modo que sólo se observa un cambio total pequeño. Esto puede ser visto más claramente en la figura 4.10b donde se han separado las diferentes contribuciones a la correlación H-H total. Si bien la correlación $H_m^{OH} - H_m^{OH}$ muestra el pico más alto de estas correlaciones, la correlación correspondiente entre H_m^{OH} y H_w es pequeña, sin embargo este último término contribuye mucho más que el primero puesto que existen mucho más correlaciones cruzadas agua-metanol que del metanol consigo mismo.

Otra forma de determinar el efecto del metanol en la estructura del agua es examinando la función $G_{O_w O_w}$ para el agua en presencia y en ausencia del soluto. En la figura 4.11 se muestra la $G_{O_w O_w}$ para el agua pura y para las mezclas. De nuevo las funciones son muy similares, las únicas diferencias apreciables son un primer pico más alto y un corrimiento

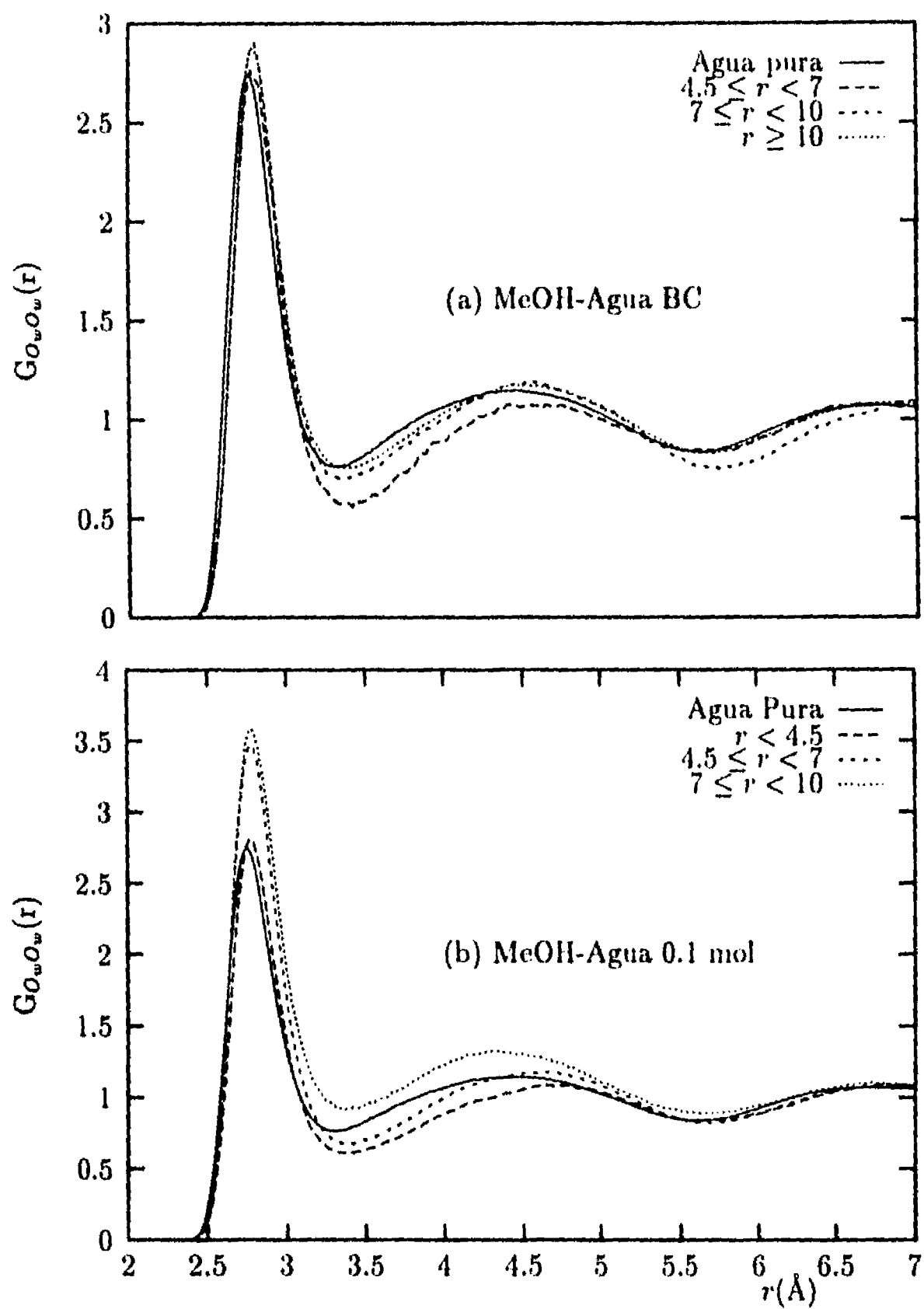


Figura 4.12: Funciones de correlación radial oxígeno-oxígeno para diferentes regiones. (a) Para la mezcla metanol-agua 0.003 molar. I. Región limitada por las distancias al soluto 4.5 y 7.0 u.a. II. Región entre 7.0 y 10.0 u.a. y finalmente III. Región para distancias mayores de 10.0 u.a. (b) Para la mezcla 0.1 molar de metanol-agua. I. Región limitada por una distancia al soluto menor de 4.5 u.a. II. Región entre 4.5 y 7.0 u.a. y III. Región entre 7.0 y 10.0 u.a.

del segundo pico hacia distancias mayores. Se ha argumentado [24] que la mayor altura del primer pico es una evidencia de la promoción de estructura del agua debido a la introducción del soluto. Sin embargo, la altura de los picos no es una medida confiable de cambios en la estructura ya que las densidades atómicas no son las mismas en las simulaciones de los líquidos puros y de las mezclas. Esto lleva a densidades locales relativas diferentes y por tanto a diferente altura de los picos. En trabajos previos [2, 3] se realizó un análisis adicional de los efectos del soluto en la estructura del agua, obteniendo las funciones de correlación radial para el agua en diferentes regiones a diferentes distancias del soluto, para de esta manera determinar si existe un efecto local del soluto. En este caso se consideraron, para ambas concentraciones, la $G_{O_w O_w}$ para regiones a cuatro distancias del soluto, estas son: $r < 4.5$, $4.5 < r < 7.0$, $7.0 < r < 10.0$ y $r > 10.0$ unidades atómicas. Las diferencias en la alturas relativas de las funciones correspondientes a cada región no tienen significado ya que no se normaliza para cada una de las regiones y en algunos casos la estadística es muy pobre, debido al pequeño número de aguas en ellas. Por esta razón la región de $r < 4.5$ u.a. no se consideró para el sistema de baja concentración, así como la región de $r > 10.0$ u.a. para el sistema de concentración 0.1 molar. De las curvas disponibles podemos observar que existe una clara tendencia al pasar de una región a otra. La figura 4.12a, para el sistema de baja concentración, no muestra diferencias en el primer pico de las curvas en las diferentes regiones, es decir, los primeros vecinos agua-agua son similares en todos los casos. Sin embargo, para el segundo pico existe un corrimiento del máximo hacia distancias mayores a medida que la región está más cercana al soluto. Esto se ve más claramente en la figura 4.12b para la concentración 0.1 molar. Puede verse ahora una pérdida de estructura en la red de agua indicada por el pequeño ensanchamiento del primer pico. También existe el corrimiento del segundo pico de los valores del bulto hacia distancias mayores al acercarse el agua al soluto. Es difícil asignar mucho significado a este detalle debido a la estadística pobre, sin embargo esto sugiere que el agua lejos del soluto retiene en gran medida la estructura del líquido puro, mientras que el agua cerca del soluto, y posiblemente atrapada por él, parece mostrar un densidad local menor.

iii) Estructura metanol-metanol.

Los resultados reportados en la literatura [6, 24, 25, 29, 31] para la estructura metanol-metanol en soluciones acuosas pueden agruparse en dos líneas principales. En un caso están las predicciones de la formación de puentes de hidrógeno entre las moléculas de metanol en la solución acuosa y en el segundo están aquellos que casi no encuentran asociación por puentes de hidrógeno entre estas moléculas. En el último grupo, Okazaki *et al.* [24] y Pálinkás *et al.* [31] reportan resultados similares y encuentran que casi no existe asociación entre los grupos OH del metanol. Esto parece muy sorprendente puesto que, obviamente, el metanol puro es un líquido ligado por puentes de hidrógeno y el $\Delta H_{vap} = -8.94$ kcal/mol [14] at $25^\circ C$ no es tan lejano al del agua pura (-10.51 kcal/mol [14]). Entonces la probabilidad de encontrar puentes de hidrógeno entre las moléculas de metanol en la mezcla no debe ser tan baja como para que las funciones de correlación casi no presenten este tipo de asociación. Claramente las discrepancias en los resultados son una consecuencia directa de los potenciales utilizados y, como se enfatizó anteriormente, en particular de la estabilidad relativa de los agregados agua-agua, agua-metanol y metanol-metanol.

En este trabajo se encuentra la presencia de puentes de hidrógeno entre las moléculas de metanol, lo que concuerda con Jorgensen y Madura [6], que si bien no presentan las funciones de correlación metanol-metanol, en su análisis de los puentes de hidrógeno muestran la existencia de este tipo de asociación. Más aún en una simulación de Monte Carlo de una solución acuosa de metanol utilizando los potenciales OPLS de Jorgensen, Freitas [29] presenta las funciones de correlación metanol-metanol que claramente muestran la existencia de puentes de hidrógeno.

En la figura 4.13 se presentan las funciones de correlación radial metanol-metanol. El primer punto que debe notarse es el pico alrededor de 2.8 Å en la correlación $O_m O_m$. Este pico corresponde a las moléculas ligadas por puentes de hidrógeno y tiene una forma similar al de la correlación entre los oxígenos del agua. Las funciones de correlación $G_{O_m H_m^{OH}}$ y $G_{H_m^{OH} H_m^{OH}}$ también muestran los picos característicos de las moléculas ligadas por puentes de hidrógeno. Un punto que debe notarse es que estas fdr son muy similares a las obtenidas en simulaciones de metanol líquido [32, 33, 34], aunque obviamente la altura de los picos es menor, consecuencia de la competencia entre las interacciones cruzadas presentes con energías muy similares.

Se ha sugerido, por ejemplo, Okazaki *et al.* [24], que existen interacciones hidrofóbicas en estas soluciones. Si este fuera el caso la autoasociación de las moléculas de metanol, via los grupos hidrofóbicos, debería verse claramente en la función de correlación $G_{H_m^C H_m^C}$ presentada en la figura 4.13. En esta función puede observarse un pico muy ancho y obtuso alrededor de los 4 Å, este pico podría ser considerado como una evidencia de algunas asociaciones metilo-metilo. Sin embargo, el valor grande de la distancia a la que este pico ocurre sugeriría que sería una asociación separada por el solvente, esto es, la asociación entre los grupos metilo mediada por moléculas de agua. Esta posibilidad ha sido sugerida por el mismo Okazaki *et al.* [24] para el caso del metanol y por varios otros autores para el caso de solutos no polares [35, 36, 37]. Finalmente, al examinar la función de correlación radial $G_{H_m^C H_m^{OH}}$ que se presenta en la figura 4.13 también puede observarse un pico muy ancho. Este pico sugiere la posibilidad de un tercer tipo de asociación entre las moléculas de metanol, en ella el grupo OH de un metanol se asocia al grupo metilo de otra molécula de metanol. La distancia a la que este pico ocurre de nuevo sugiere que se trataría de una interacción mediada por el agua.

4.3 Conclusiones.

Se ha presentado una simulación de mezclas de metanol-agua con un potencial refinado que incluye efectos no aditivos y polarizabilidad en el potencial intermolecular, que ha dado buenos resultados para otros sistemas [2, 3]. Se calcularon las superficies de potencial *ab initio* para la interacción metanol-metanol y metanol-agua que muestran convergencia con respecto al tamaño de la base y al nivel de inclusión de la energía de correlación. Estas superficies son de una calidad mayor que las usadas en trabajos previos [6, 23, 24, 29, 31]. Se tuvo cuidado también de asegurar la convergencia en el muestreo de las superficies, mediante un proceso iterativo en el cual las energías predichas por el potencial fueron probadas con los cálculos *ab initio* correspondientes. Finalmente se verificó que las simulaciones habían alcanzado el equilibrio y se calculó la estadística con un número grande de configuraciones

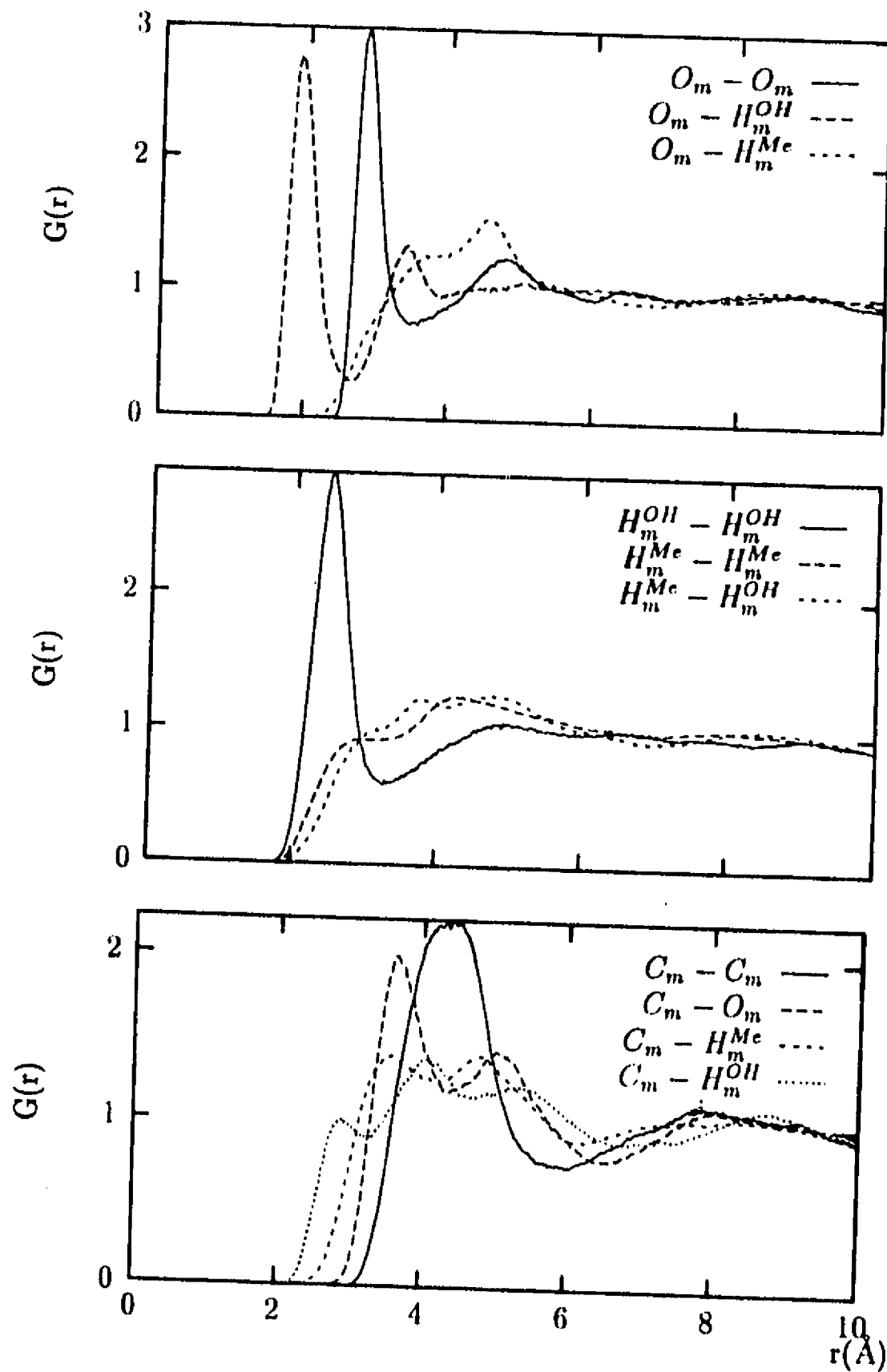


Figura 4.13: Funciones de correlación radial entre diferentes átomos del metanol para la mezcla 0.1 molar. H^{Me} y H^{OH} se refieren a los hidrógenos del grupo metilo e hidroxilo respectivamente.

para tratar de tener resultados confiables.

Las simulaciones proporcionaron un valor aceptable para la entalpía de hidratación para el sistema diluido, sin embargo las fluctuaciones de la energía dan por resultado una incertidumbre demasiado grande. Para el sistema de alta concentración el valor obtenido para la entalpía es muy bajo.

Por otra parte, la simulación concuerda muy bien con los resultados estructurales de Soper y Finney [1], lo cual valida el modelo. En particular se reprodujeron las funciones de correlación radial G_{CO_w} y G_{HH} . Puesto que estas funciones no estaban disponibles, las simulaciones anteriores no habían comparado sus resultados estructurales con ellas. Sin embargo, puede verse un buen acuerdo de la fdr G_{CO_w} del trabajo de Okazaki *et al.* [24] con la experimental, si bien falla en cierta medida al reproducir las funciones de correlación metanol-metanol. Otros trabajos [6, 26, 29] obtienen funciones que presentan un buen comportamiento general aunque la altura y anchura de los picos no parecen concordar del todo con el resultado experimental. Puesto que la función G_{HH} tal como la reportan Soper y Finney [1] requiere una partición particular de las funciones de correlación radial, y puesto que estas funciones son de reciente publicación no es posible hacer comparaciones con esta función excepto en este trabajo.

Una vez que el modelo fue validado al reproducir los resultados experimentales, puede hacerse un análisis detallado de la estructura molecular, contribuyendo de esta manera a una mejor interpretación del experimento. Se encontró que el pico experimental observado en la función G_{CO_w} tiene contribuciones de las aguas ligadas por puentes de hidrógeno al metanol así como de las que forman una caja alrededor del grupo metilo. La estimación hecha del número de aguas que forman esta caja es un poco más grande que la estimada por Soper y Finney [1].

Se estudió también el efecto del metanol en la estructura del agua. En este aspecto se tiene una interpretación diferente del pequeño cambio observado experimentalmente para la G_{HH} en la solución respecto de la función correspondiente para el agua pura. Esta función obviamente está dominada por las contribuciones del agua, de modo que la conclusión directa es que la estructura del agua en la mezcla no muestra un gran alejamiento de la del agua pura. Sin embargo, separando las diferentes contribuciones, puede verse que en realidad sí existe alejamiento cuando se consideran solamente las contribuciones del agua a esta función de correlación y que estos cambios son compensados al incluir el resto de las contribuciones HH , en particular la correlación $H_m^{OH} - H_w$.

Con respecto a la función $G_{O_wO_w}$ se tiene una diferencia importante con respecto a los trabajos anteriores. No se encontró un aumento en la estructura sino un efecto diferente que consiste en el alejamiento del segundo pico del función de correlación oxígeno-oxígeno del agua y un pequeño ensanchamiento del primer pico. Estos efectos no han sido reportados anteriormente, sin embargo el acuerdo obtenido con los datos experimentales estructurales dan confianza en la validez de ellos.

El comportamiento molecular del metanol en la solución acuosa muestra claramente la autoasociación por medio de puentes de hidrógeno reteniendo en buena medida la estructura del líquido puro. Dicha estructura está obviamente afectada por la hidratación, fuerte en el grupo hidroxilo y débil en el grupo metilo, donde se forma una caja con no mucha estructura. La presencia de la red de metanol no es tan clara como en el caso de la urea [2] que parece coexistir con la del agua, sin embargo todavía es perceptible. No se encontró evidencia clara

de la existencia de interacciones hidrofóbicas entre los grupos metilo y si existe tendría que ser mediada por el solvente.

Con este modelo refinado se ha presentado una descripción molecular de la hidratación del metanol que reproduce los resultados experimentales para la estructura de la mezcla. Por supuesto que para mejorar la calidad de la descripción sería necesario un mayor refinamiento del modelo. En particular los resultados sobre las energías necesitan revisarse y también sería necesaria la inclusión de flexibilidad molecular, en particular la rotación del grupo OH. Si bien se considera que al agregar este grado de libertad no se modificarían sustancialmente las conclusiones de este trabajo, ciertamente las contribuciones a la hidratación que provienen de la formación de puentes de hidrógeno con este grupo se modificarían en cierta medida. En particular es posible que se observe una estructura aún mas flexible de la caja de hidratación al remover la rigidez que proviene de la posición estable de las aguas ligadas por puentes de hidrógeno en el modelo de molécula rígida utilizada aquí.

Bibliografía

- [1] J.L. Finney y A.K. Soper, *Phys. Rev. Lett.* **71**, 4348 (1993).
- [2] J. Hernández-Cobos e I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* **99** (11), 9122 (1993).
- [3] M. Bernal-Uruchurtu e I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* (en prensa).
- [4] H. Saint-Martin, C. Medina-Llanos, e I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* **93**, 6448 (1990).
- [5] G. Bolis, G. Corongiu y E. Clementi, *Chem. Phys. Lett.*, **86**, 299 (1982).
- [6] W. L. Jorgensen y J. D. Madura, *J. Am. Chem. Soc.*, **105** (6), 1407 (1983).
- [7] J. C. Barthelat, Ph. Durand y A. Serafini., *Mol. Phys.* **33**, 159 (1971).
- [8] A. Lés y I. Ortega-Blake, *Acta Phys. Pol.*, **A72**, 599 (1987).
- [9] Tse. Y.C., Newton M.D., y Allen L.C., *Chem. Phys. Lett.*, **75**, 350 (1980).
- [10] P. Ugliengo, A. Bleiber, E. Garrane, J. Saver, A.M. Ferrario, *Chem. Phys. Lett.* **191** (6), 537 (1992).
- [11] E.H.S. Anwander, M.M. Probst y B.M. Rode, *Chemical Physics* **166**, 341 (1992).
- [12] L.A. Curtiss y M. Blander, *Chem. Rev.* **88**, 827 (1988).
- [13] J. Hernández-Cobos, H. Saint-Martin e I. Ortega-Blake, MONTECUERNA. Algoritmo de Monte Carlo que utiliza el potencial MCHO. Disponible por petición al correo electrónico MONTECUERNA@ce.ifisicam.unam.mx.
- [14] *Handbook of Chemistry y Physics*, David R. Lide, Ed., 73rd edition CRC press, Boca Raton Florida (1992).
- [15] H. Saint-Martin e I. Ortega-Blake. Comunicación personal.

- [16] F. Franks y J. E. Desnoyers. In *Water Science Reviews* (ed. F. Franks), vol. 1, Cambridge Univ. Press, Cambridge 1985, pp. 171-232.
- [17] Geiger, A., Rahman, A., y Stillinger, F.H., *J. Chem. Phys.*, **70**, 263 (1979).
- [18] Pangali, C.S., Rao, M. y Berne, B.J., En "Computer Modelling of Matter" (ed. P. Lykos). American Chemical Society, Washington, D.C. (1978).
- [19] Ravishanker, G., Mezei, M., y Beveridge, D.L., *Faraday Symp. Royal Soc. Chem.*, **17**, 79 (1982).
- [20] Soper, A.K., Andreani, C. y Nardone, M., *Phys. Rev. E*, **47**, 2598 (1993).
- [21] Alexander, D.M., Hill, D.J.T., *Aust. J. Chem.* **22**, 347 (1969).
- [22] P. I. Nagy, W. J. Dunn III, y J. B. Nicholas, *J. Chem. Phys.* **91** (6), 3707 (1989).
- [23] S. Okazaki, K. Nakanishi y H. Touhara, *J. Chem. Phys.*, **78** (1), 454 (1983).
- [24] S. Okazaki, H. Touhara y K. Nakanishi, *J. Chem. Phys.* **81** (2), 890 (1984).
- [25] H. Tanaka y K. E. Gubbins, *J. Chem. Phys.* **97** (4), 2626 (1992).
- [26] M. Ferrario, M. Haughney, I.R. McDonald, y M.L. Klein, *J. Chem. Phys.* **93** (7), 5156 (1990).
- [27] L.R. Pratt, *Rev. Phys. Chem.* **36**, 433 (1985).
- [28] J.N. Murrel, S.C. Farantos, P. Huxley y A.J.C. Varandas, *Molecular Potential Energy Functions*, John Wiley y Sons, London, 1984.
- [29] L.C.G. Freitas, *J. Mol. Structure (Theochem)*, **282**, 151 (1993).
- [30] W. Kauzmann, *Adv. Prot. Chem.* **14**, 1 (1959).
- [31] G. Pálinkás, E. Hawlicka, y K. Heinzinger, *Chemical Physics* **158**, 65 (1991).
- [32] W.L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.* **90**, 1276 (1986).
- [33] G. Pálinkás, E. Hawlicka, y K. Heinzinger, *J. Phys. Chem.* **91**, 4334 (1987).
- [34] M. Haughney, M. Ferrario, y I.R. McDonald, *J. Phys. Chem.* **91**, 4934 (1987).
- [35] L. Pratt y D. Chandler, *J. Chem. Phys.* **67**, 3683 (1977).
- [36] C. Pangali, M. Rao, y B.J. Berne, *J. Chem. Phys.* **71** (7), 2975 (1979).
- [37] A. Geiger, A. Rahman, y F.H. Stillinger, *J. Chem. Phys.* **70** (1), 263 (1979).

Capítulo 5

Cambios en la estructura del agua

Una gran cantidad de trabajo sobre los procesos biológicos se ha enfocado ha tratar de entender la relevancia de las interacciones del solvente con las biomoléculas. Además de las interacciones específicas, a través de puentes de hidrógeno, entre los grupos polares o los cargados de las biomoléculas y las moléculas del agua, existen otras interacciones en el proceso de hidratación. En particular se ha puesto mucha atención en el efecto hidrofóbico como el responsable de una gran cantidad de fenómenos estructurales en las biomoléculas. Dada la importancia de este fenómeno en muchos procesos en solución se han propuesto múltiples modelos para explicar sus bases moleculares, entre estos el cambio en la estructura del agua ha sido uno de los más utilizados.

Basados en los cambios estructurales del agua se han desarrollados modelos en los cuales se invocan efectos de "crear estructura" o de "destruir estructura" en la solvatación de diversos solutos. Hasta recientemente estos conceptos eran difíciles de cuantificar. Para empezar se necesita tener una estructura de referencia, es decir, un conocimiento de la estructura del agua líquida normal, y el conocimiento de esta estructura es aún imperfecto. Además, estos conceptos generalmente provienen de medidas indirectas, en el sentido de que requieren de un modelo para poder interpretar las observaciones experimentales en términos estructurales. Las conclusiones por tanto dependen implícitamente del modelo interpretativo usado.

Al hablar de soluciones acuosas en general se acepta que se puede pensar *grosso modo* en dos tipos de agua, el agua cerca de los solutos, que puede recibir diferentes nombres, tales como agua de hidratación o agua ligada, y que parece tener propiedades diferentes de las del agua líquida normal. Y el agua lejos de los solutos con propiedades esencialmente iguales a las del agua pura y referida normalmente como agua bulto.

Ahora bien es importante aclarar qué es lo que se entiende cuando se habla de cambios en la estructura del agua. Esta estructura solo puede medirse estrictamente por medio de observaciones directas que provienen de estudios de difracción. El término "estructura" es usado frecuentemente de manera más o menos vaga para denotar efectos interpretados a través de argumentos termodinámicos o de alguna medida de alguna cantidad dinámica obtenida por espectroscopía o por algún otro medio. Este procedimiento es útil en el sentido de que permite racionalizar una gran cantidad de datos interrelacionados, sin embargo es importante reconocer que las interpretaciones estructurales están basadas en suposiciones que después es necesario probar, lo que no siempre se logra hacer. Ciertamente es necesario

combinar y correlacionar observaciones dinámicas y estructurales pero en algunos casos las inferencias acerca de la estructura de un líquido a partir de datos dinámicos y el estudio de la estructura por otros medios ha llevado a discrepancias que aún deben resolverse.

Por tanto es posible que la llamada agua *ligada* sea solo una manera conveniente de visualizar ciertos cambios en las propiedades físicas del agua cerca de una interfase, pero que esto no necesariamente implique cambios estructurales significativos de los arreglos moleculares [1]. Si existen esos cambios, estos deben reflejarse en las funciones de correlación radial, obtenidas tanto por medios experimentales como en trabajos teóricos.

Existe una definición alternativa que es la de agua vecinal (*vicinal water*) (veanse por ejemplo [2, 3, 4]) que establece que la modificación de la estructura y las propiedades del agua cerca de superficies es de largo alcance, siendo cuando menos de 100 Å y pudiendo alcanzar los 500 Å [2] o toda el agua del interior de la célula [3]. Se afirma entonces que el agua en el gel protoplásmico es diferente del agua en una solución acuosa simple.

El modelo de agua ligada y agua libre no ha podido explicar muchas de las propiedades aparentemente anómalas de la química de soluciones de iones pequeños y de moléculas en soluciones de macromoléculas, en geles y dentro de las células. Por ejemplo, se ha encontrado que las propiedades del agua como solvente dentro del citoplasma de ovocitos de rana son diferentes de las del agua normal [5], que el agua dentro de quistes de *Artemia* muestra un coeficiente de autodifusión bajo [6] así como una densidad menor que el agua normal a la misma temperatura [7]. Timasheff *et al.* [8] mostraron que ciertos solutos son excluidos del solvente adyacente a la superficie de las proteínas.

Estos resultados no han podido ser explicados en términos de agua ligada y agua libre debido a que se requeriría que zonas apreciables de agua en las soluciones tuvieran diferentes propiedades como solvente, diferentes densidades y movilidades diferentes. Estos autores afirman que a menos que estas zonas se extiendan una distancia significativa de las superficies, los cambios en sus propiedades no serían detectados experimentalmente.

Si bien, existen trabajos experimentales [9, 10, 11] que concluyen que es muy improbable que modificaciones en la estructura del agua de tales dimensiones existan, estos problemas muestran que el entendimiento que se tiene de este fenómeno es todavía muy incompleto, lo que lleva a que no se puedan explicar muchos de los resultados expuestos y que por lo tanto todavía no sea posible descartar de manera contundente ningún modelo.

Por otra parte las simulaciones numéricas han mostrado ser una herramienta poderosa para el estudio de los mecanismos moleculares que ocurren en los procesos fisicoquímicos. Se ha mostrado ya la capacidad de análisis que provee la información detallada producto de las simulaciones numéricas. Por ello se ha intentado avanzar en el entendimiento de los efectos estructurales de los solutos en agua utilizando esta metodología.

5.1 El modelo utilizado

Las simulaciones han sido realizadas con gran cuidado y siguiendo una metodología rigurosa que permite obtener resultados con un alto grado de confiabilidad. Lo anterior lo confirma el hecho de que la comparación con los resultados estructurales experimentales muestra un buen acuerdo. Si bien en un caso los resultados acerca de las energías de solvatación no son satisfactorios, se considera que esto refleja en realidad un problema principalmente

metodológico para el cálculo de estas propiedades, más que una falla del modelo en sí. Esto no descarta por supuesto, que mayores refinamientos en el modelo darán seguramente resultados más apegados a los valores experimentales. Una ventaja de la metodología presentada es que es muy claro como deben hacerse los refinamientos en el modelo. El límite en cuanto a la precisión está más en función del costo computacional que en el modelo mismo.

Un primer paso para la refinación del modelo sería el realizar los cálculos *ab initio* utilizando bases más grandes y la inclusión de la correlación electrónica a un nivel mayor. En particular la inclusión de más funciones de polarización y la aproximación MP4 garantizarían un grado de confiabilidad muy alto en las energías de interacción. Obviamente esto implica un costo computacional igualmente alto, por lo que el tamaño de los sistemas a estudiar no podría ser grande bajo este esquema.

Otra forma clara de refinar el modelo sería la inclusión de flexibilidad molecular de las especies consideradas. En particular, la rotación del grupo OH del metanol y de los grupos NH₂ de la urea. Los cálculos sobre estructura serían directamente afectados por estos grados de libertad, considerándose que un acuerdo definitivo con el experimento sólo es posible con su inclusión.

Por último, este trabajo ha mostrado que la calidad de la estadística debe mejorarse para obtener promedios que permitan un cálculo más confiable de las propiedades macroscópicas. Las simulaciones con una sola molécula de soluto presentan muchos problemas por lo reducido de la estadística. Debe aumentarse el número de solutos, por lo que si se quiere mantener la concentración, esto implica que el tamaño de la celda computacional debe ser mayor. Además debe aumentarse el número de configuraciones sobre las cuales se promedia. Al parecer entre veinte y treinta millones de configuraciones son necesarias para equilibrar el sistema. Después sería necesario calcular los promedios con un número de configuraciones que debe estar entre los diez y los quince millones. Por supuesto, en el caso de muchos solutos y dependiendo de la propiedad, es posible que sean suficientes menos configuraciones para obtener buenos resultados.

5.2 Alcance de los efectos estructurales.

Las simulaciones presentadas confirman que el agua es capaz de recuperar muy rápidamente su estructura, por lo que la extensión de la zona que se ve afectada no va más allá de dos o tres diámetros moleculares ($\sim 10 \text{ \AA}$). De hecho en los trabajos presentados aquí dicha modificación no rebasa los 6 \AA , lo que correspondería aproximadamente a dos diámetros moleculares. Este resultado confirma lo hallado por experimentos de difracción de neutrones recientes [9, 10, 11] y por estudios teóricos previos (vease por ejemplo [12, 13, 14]).

En ninguno de los trabajos teóricos revisados se ha encontrado evidencia de un cambio importante en la estructura del agua y mucho menos de tan largo alcance como se ha propuesto por algunos autores [3, 2]. Si bien en algunos trabajos [15] se argumentó que se había encontrado un aumento en la estructura del agua, basados en el aumento en la altura de los picos de las funciones de correlación radial, ahora es claro que se debe ser extremadamente cuidadoso al interpretar este cambio como una mayor estructura del agua debido a que la densidad numérica promedio de los átomos de agua en una mezcla es menor que en el líquido puro. La función de correlación radial está definida como la razón entre

la densidad local y la densidad promedio: si la densidad promedio baja pero localmente el número de vecinos del agua permanece igual, debe esperarse que los picos en la función de correlación radial sean más altos. De hecho se ha encontrado [16] que aún cuando la altura de los picos es mayor en las mezclas, al integrar los primeros picos para encontrar el número de vecinos, este resulta ser menor en las mezclas que para el agua pura.

Debido a esto se considera entonces que un cambio en la estructura del agua debe reflejarse en el adelgazamiento o ensanchamiento de los picos y en el corrimiento en la posición de los mismos (vease por ejemplo [17, 18]). Aún más en el caso específico del agua, puesto que el primer pico representa la distancia de los puentes de hidrógeno, es el segundo pico el que representa de mejor manera la *estructura* del agua. La anchura de este pico refleja el grado en que se encuentra la estructura tetraédrica del agua. Idealmente un soluto que se describe como *creador de estructura* debería producir un adelgazamiento de este pico y un incremento en la profundidad del mínimo entre el primero y el segundo picos [17]. Si se *rompe* la estructura del agua el efecto inverso debería notarse.

El agua entonces parece tener una gran capacidad para recuperar su estructura en distancias muy cortas aún cuando las distorsiones a las que se vea sometida sean muy drásticas. En un trabajo reciente sobre solvatación de iones Bernal-Uruchurtu y Ortega-Blake [19] han encontrado que, si bien las moléculas de agua de la primera capa de hidratación de Mg^{2+} y de Ca^{2+} muestran un grado considerable de ordenamiento, al calcular las funciones de correlación radial oxígeno-oxígeno del agua a diferentes distancias de los iones, no se encuentran diferencias significativas con la función correspondiente para el agua bulto a partir de distancias que corresponden aproximadamente a la tercera capa de hidratación.

El porque es así parece provenir de la extraordinaria flexibilidad que tiene el agua de formar puentes de hidrógeno con las moléculas vecinas en un intervalo muy amplio de orientaciones, formando una red en tres dimensiones en la cual hay una gran libertad orientacional para encontrar un estado de baja entalpía. La presencia de un soluto reduce localmente esta libertad orientacional, principalmente para las moléculas de la primera capa de hidratación. Sin embargo, esta reducción no es muy grande debido a la posibilidad de formar puentes de hidrógeno deformados y bifurcados. Esto parece explicar porque los efectos del soluto no se propagan: los puentes de hidrógeno deformados y bifurcados introducen una reserva de flexibilidad estructural, con un costo entálpico bajo, que amortigua rápidamente cualquier propagación a largo alcance de efectos orientacionales que serían entrópicamente desfavorables [20]. El hecho de que el costo entálpico sea bajo proviene de que el potencial de interacción entre dos moléculas de agua parece tener un mínimo muy ancho al variar el ángulo entre la molécula donadora de protones y la aceptora (vease la figura 5.1). Si recordamos que para generar la *red aleatoria* del agua líquida se necesitan deformaciones de alrededor de $\pm 10^\circ$ (vease sección 1.2), puede verse que esta red puede deformarse aún más sin gran costo entálpico. Estas deformaciones son tales que la estructura promedio de la red aleatoria no se ve afectada fuertemente.

Este trabajo, a diferencia de simulaciones anteriores, muestra que sí hay cambios en la estructura del agua, si bien de manera más o menos local y sutil. En la figura 5.2 pueden verse las funciones de correlación radial oxígeno-oxígeno para el agua pura y para las mezclas concentradas de urea y metanol. Puede verse que en ambas soluciones la estructura del agua ha cambiado. En ambos casos el primer pico se ha ensanchado un poco y tanto el mínimo entre el primer y segundo picos como el segundo pico mismo muestran diferencias

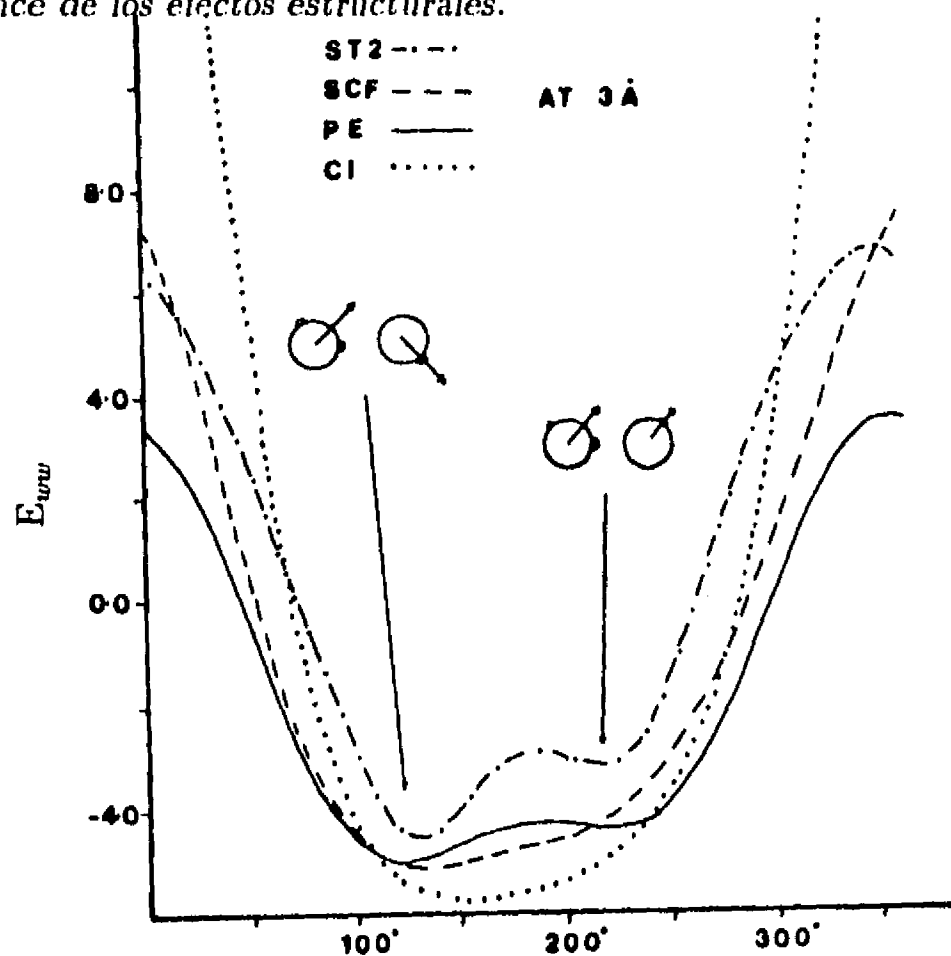


Figura 5.1: Potencial de interacción del dímero de agua como función del ángulo entre las dos moléculas.

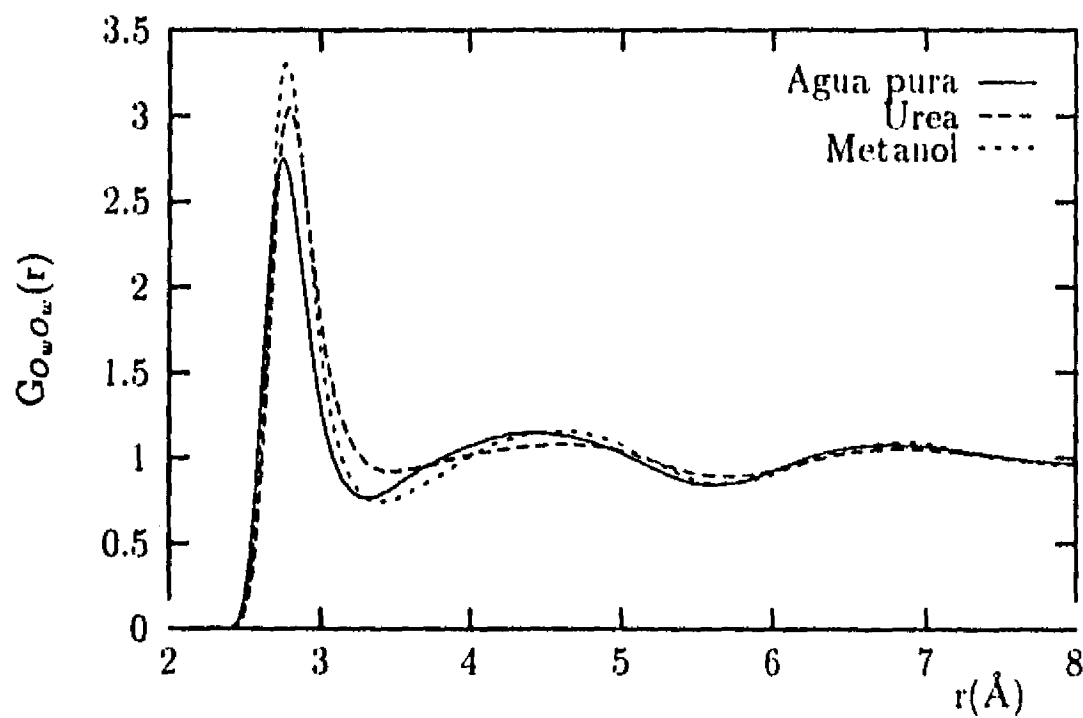


Figura 5.2: Funciones de correlación radial oxígeno-oxígeno del agua para el agua pura y las soluciones concentradas de urea y metanol.

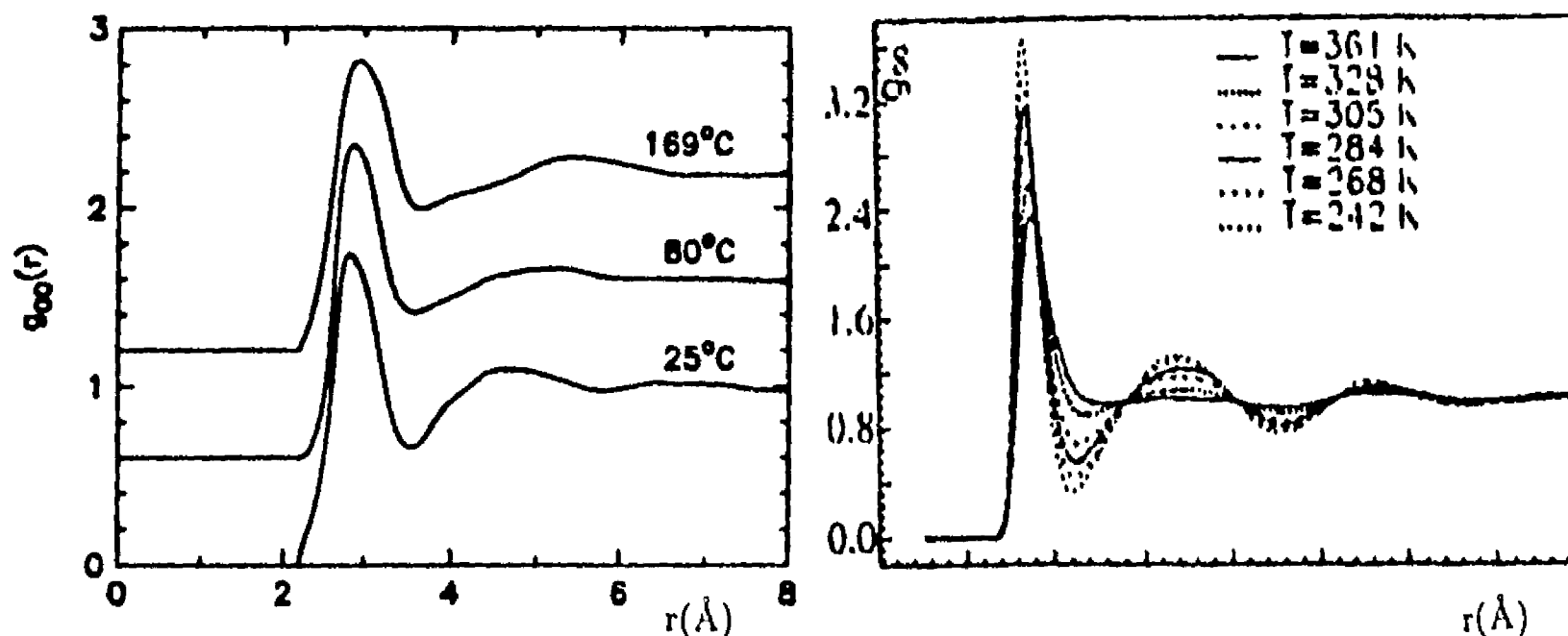


Figura 5.3: Funciones de correlación radial oxígeno-oxígeno del agua para el agua pura a diferentes temperaturas. La figura de la izquierda corresponde a un trabajo experimental de Soper y Turner [16] y la de la derecha a una simulación de Corongiu y Clementi [21].

con respecto al agua pura. Es difícil estimar *a priori* el impacto de estos cambios en las propiedades de las soluciones, sin embargo presentan características interesantes que pueden ser útiles en el entendimiento de los fenómenos que ocurren alrededor de las biomoléculas.

5.3 El efecto caotrópico de la urea.

En la figura 5.2 puede verse que la urea está ensanchando un poco el primer pico, disminuyendo la profundidad del mínimo entre el primero y segundo picos y recorriendo un poco el segundo pico de esta función hacia distancias mayores. El segundo pico aumenta muy ligeramente su anchura, pero de manera casi imperceptible. Con esta información parecería haber una disminución en la estructura del agua, si bien no muy grande. Una pregunta interesante es si estas pequeñas diferencias en la estructura bastarían para explicar los cambios en las propiedades de solvatación de las soluciones acuosas de urea. Por supuesto que no es posible dar una respuesta directa a esta cuestión. Sin embargo para tratar de tener un parámetro de comparación en la figura 5.3 se presenta como varía la función de correlación radial oxígeno-oxígeno del agua ($g_{oo}(r)$) del agua con la temperatura. Estos resultados son tanto experimentales como teóricos. Los resultados teóricos corresponden a un trabajo de G. Corongiu y E. Clementi [21] y los experimentales a Soper y Turner [16]. En ellos puede verse que al aumentar la temperatura se tiene un efecto similar en cuanto a la anchura del primer pico y la disminución en la profundidad del mínimo entre el primer y segundo

picos. El segundo pico no parece cambiar mucho de anchura (excepto a temperaturas muy altas) aunque también se recorre hacia distancias mayores. Es interesante notar que en estas funciones el segundo pico se hace un poco más plano. En este caso la altura de los picos sí es significativa pues al seguir siendo agua pura no se presentan los problemas de normalización referidos anteriormente. Si bien en la mezcla urea-agua la altura de los picos no puede interpretarse directamente, es notable que el segundo pico también se aplane (recuérdese que el problema de normalización tiende a aumentar la altura de los picos), en concordancia con los experimentos y simulaciones de agua a temperaturas elevadas.

La discusión anterior nos lleva a la conclusión de que al agregar urea al agua se está logrando un efecto sobre la estructura parecido al que se tiene al elevar la temperatura. Este es un hecho ampliamente conocido en el campo de la desnaturalización de proteínas. En la figura 5.4 se presentan las curvas de desnaturalización del ARN-asa T1 al agregar urea y al elevarse la temperatura. En ellas puede verse la similitud que en este caso presentan ambos fenómenos. El mismo fenómeno se encuentra al medir la actividad de enzimas en el interior de micelas invertidas, es decir que la adición de urea tiene un efecto parecido al de aumentar la temperatura [22]. Hasta donde sabemos este es el primer trabajo teórico que muestra esta equivalencia a partir del cálculo de las funciones de correlación radial. No se trata por supuesto de afirmar que se tiene *exactamente* el mismo efecto al agregar urea que al elevar la temperatura sino que el efecto mostrado sobre la estructura del agua muestra semejanzas notables. Que los efectos no son idénticos puede verse por ejemplo en el hecho de que la desnaturalización por temperatura del caso mostrado (ARN-asa T1), con frecuencia no es completamente reversible al disminuir la temperatura, mientras que la desnaturalización por urea siempre lo es [23]. Otro ejemplo puede verse en la curva de solubilidad del butano como función de la concentración de urea medida por Wetlaufer *et al.* [24] y mostrada en la figura 5.5 que no muestra un mínimo como sucede al aumentar la temperatura (aunque es notable el hecho de que la curva correspondiente al cloruro de guanidina sí tenga ese mínimo).

Puede decirse entonces que el trabajo presentado aquí muestra características de los dos modelos propuestos para explicar las propiedades de las soluciones acuosas de urea, es decir presenta asociación urea-urea pero también un cierto cambio en la estructura del agua. Por lo tanto los resultados respaldan la suposición que se hace normalmente de que la urea funciona como un agente caotrópico, que rompe la estructura del agua. Sin embargo, tanto la magnitud como la extensión del efecto son pequeñas por lo que es difícil por una parte, medirlas experimentalmente y por otra, relacionarlas directamente con los cambios en las propiedades macroscópicas. El uso de la temperatura como un proceso análogo permite tener un punto de comparación para estimar la importancia de estos pequeños cambios estructurales.

5.4 Soluciones de metanol y el efecto hidrofóbico.

Como se indicó anteriormente (vease sección 4.1) es un hecho aceptado que las propiedades termodinámicas de las soluciones de metanol en agua están dominadas por la hidratación hidrofóbica. Ciertamente no puede hablarse de "interacción hidrofóbica" puesto que la asociación entre las moléculas de metanol está dada por la formación de puentes de hidrógeno. Sin embargo, a pesar de que la solubilidad del metanol proviene también de la formación

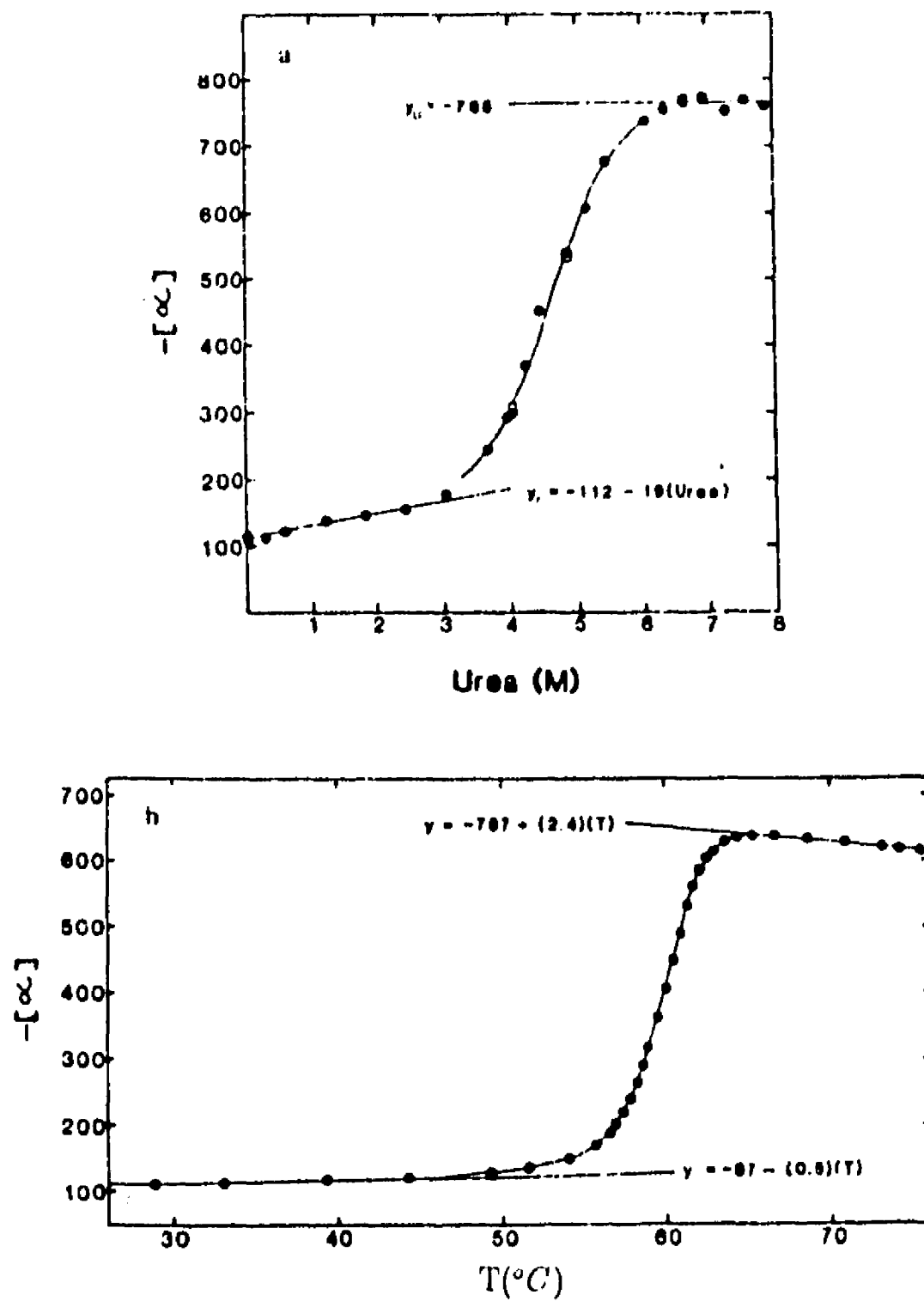


Figura 5.4: Curvas de desnaturalización para la ARN-asa T1 como función de la concentración de urea y de la temperatura. α representa cualquier parámetro que permita medir la desnaturalización.

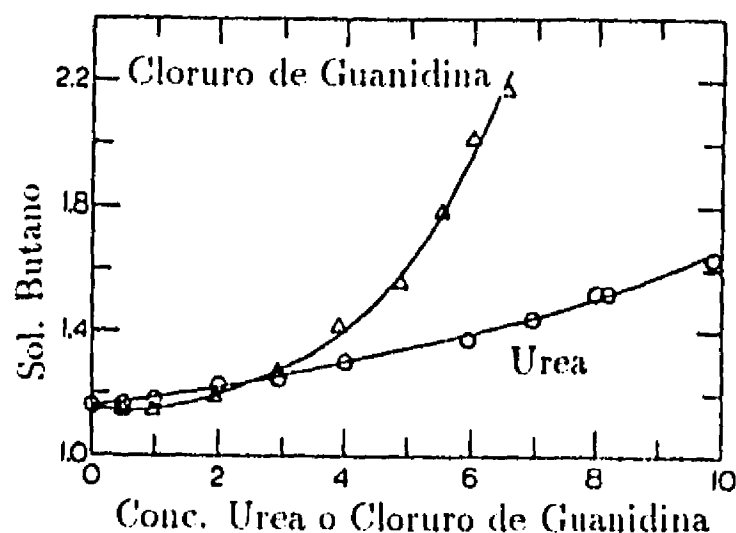


Figura 5.5: Solubilidad del butano como función de la concentración de urea y de cloruro de guanidina.

de puentes de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del metanol y el agua, es claro que el grupo metilo domina en cuanto a la respuesta del agua a la presencia del soluto. Por ello la discusión siguiente sobre la hidratación del metanol está estrechamente relacionada con la hidratación hidrofóbica.

El primer punto a resaltar es que al igual que en los casos de hidratación de moléculas polares como la urea o hidratación de iones, la estructura del agua se recupera muy rápidamente y solo las primeras capas se ven afectadas. En este caso el efecto general es aún menor que en la urea como se ve en la figura 5.2. Localmente sí existe un efecto tal como se mostró en la sección 4.2.2, sin embargo, este efecto no es en la dirección que normalmente se ha supuesto, es decir el metanol no *incrementa* la estructura sino que hay un cambio hacia una estructura un poco *diferente*, tal como lo muestran las funciones de correlación radial y una desestabilización energética. Puede verse una cierta pérdida de estructura al ensancharse ligeramente el primer pico y un corrimiento del segundo pico a distancias mayores.

La desestabilización energética ya había sido encontrada antes por algunos autores [25, 26] sin embargo, en este trabajo se reporta por primera vez el corrimiento del segundo pico. La correspondencia de los resultados teóricos con los experimentales dan validez a este resultado de la simulación. Por supuesto que los resultados experimentales están dominados por la estructura promedio del agua, que es muy parecida a la del agua bulto. Debe recordarse que el corrimiento del que se está hablando sólo sucede en las primeras capas de hidratación y que rápidamente se recupera la estructura del agua bulto.

Sin embargo desde el punto de vista experimental se tienen ya varias evidencias de que es poco probable que la propuesta de las formaciones de clatratos en forma de *icebergs* alrededor de los grupos no polares sea cierta. En mediciones directas de hidratación de alcoholes y de Tetrametilamonio Finney y Soper [10, 11, 18] llegan a la conclusión de que el agua que rodea los grupos alkiles efectivamente tiende a formar estructuras en forma de clatratos, pero de ninguna manera ordenados. Aunque de los datos es difícil asegurarlo, de existir cambios estarían en la dirección de un desorden mayor para las aguas que rodean a estos grupos.

En una revisión sobre la estructura y la dinámica del agua alrededor de las biomoléculas, Saenger [27] afirma que los estudios cristalográficos sobre proteínas y ácidos nucleicos muestran claramente que cuando existen grupos en la superficie de las biomoléculas con los cuales formar puentes de hidrógeno, el agua tiende a formar patrones estables; particularmente pentágonos y pueden observarse los agregados estables propuestos para la estructura local del agua alrededor de los solutos. Por el contrario, en ausencia de esta matriz de grupos hidrofílicos, los experimentos de difracción no muestran ningún patrón definido de hidratación. Si bien esto no prueba que no existan, es un indicio más de que los clatratos alrededor de los grupos no polares en todo caso no serían tan ordenados como se pensó.

Ciertamente, si el agua alrededor de los grupos no polares de una molécula no está más ordenada que el agua del bulto, tendremos dificultades al tratar de explicar los fenómenos asociados con el efecto hidrofóbico. Esencialmente debemos buscar cual es el origen de la disminución en la entropía al transferir grupos no polares al agua.

La baja solubilidad de los grupos apolares en agua significa que la transferencia de una molécula de este tipo a una solución diluida de agua está acompañada de un incremento grande en la energía libre; esto es $\Delta G_{tr} > 0$. El valor de ΔG_{tr} está relacionado con X_s , la fracción mol del soluto en la solución por

$$\Delta G_{tr} = -RT \ln X_s, \quad (5.1)$$

Medidas de ΔG_{tr} a diferentes temperaturas así como estudios calorimétricos han mostrado que, cerca de la temperatura ambiente, ΔH_{tr} es negativo, luego al aumentar la temperatura se hace cero y luego positivo. Entonces, la relación

$$\Delta G_{tr} = \Delta H_{tr} - T \Delta S_{tr} \quad (5.2)$$

muestra que a 25°C la transferencia de un soluto a la solución involucra un decremento grande en la entropía, es decir $\Delta S_{tr} < 0$.

La mecánica estadística nos dice que un incremento en la entropía de un conjunto de moléculas indica una transición a un estado de mayor desorden. Por tanto un ΔS_{tr} negativo sugiere que cuando un soluto apolar se disuelve en agua causa una especie de reorganización de las moléculas de agua vecinas que finalizan en un estado más ordenado. Esto ha llevado a la proposición de diferentes modelos en los que se pretende visualizar esta transformación. La mayoría de ellos implican la formación, cerca del soluto, de agregados de agua de corta vida, con estructuras más o menos diferentes. Pueden ser llamados "icebergs", "flickering clusters" o clatratos (vease por ejemplo [28, 29]). Cualquiera de ellos es consistente con la idea de que los solutos apolares son "creadores de estructura".

Existen varios argumentos que han llevado a esta suposición. Los principales son:

a) Se considera plausible el que la formación de agregados poliméricos conlleve el incremento o el reforzamiento de los puentes de hidrógeno. Esto explicaría el hecho de que se observen cambios pequeños o aún negativos en la ΔH_{tr} cuando la intuición sugiere valores grandes y positivos.

b) Se ha encontrado que si se dividen ΔH_{tr} , ΔS_{tr} y $\Delta C_{p,tr}$ entre el área de la molécula apolar, los valores para diferentes hidrocarburos se colapsan a una sola curva. Esto lleva a la conclusión de que son las aguas en contacto con el soluto las que están siendo afectadas.

c) Es razonable suponer que si existe una estructura extra alrededor de los grupos apolares, esta deba "derretirse" lentamente al aumentar la temperatura. Esto explicaría el que el calor específico parcial molar del soluto, $\Delta C_{p,2}$, tenga el valor grande y positivo que muestran los experimentos de transferencia de solutos no polares al agua.

Sin embargo esta visión tiene problemas para explicar la dependencia del efecto hidrofóbico con la temperatura. En particular la dependencia con la temperatura de la ΔH_{tr} no puede explicarse satisfactoriamente, así como la existencia de una temperatura T_s a la que $\Delta S_{tr} = 0$ mientras que la ΔG_{tr} sigue siendo grande y positiva.

Lo anterior ha llevado a proponer modelos alternativos que pretenden explicar la naturaleza del efecto hidrofóbico en todo el intervalo de temperaturas. En estos modelos esencialmente se parte de suponer que a T_s no existe hidratación hidrofóbica, es decir que el efecto hidrofóbico deja de existir al hacerse cero la entropía de transferencia. Entonces se tiene que a T_s , $\Delta G_{tr} = \Delta H_{tr}$ y esta ΔH_{tr} no contiene contribuciones hidrofóbicas. Esto implica que a otras temperaturas la ΔH_{tr} tiene dos contribuciones, una parte no hidrofóbica ΔH_{tr}^{no-hid} , y una parte hidrofóbica ΔH_{tr}^{hid} , siendo la entropía totalmente hidrofóbica $\Delta S_{tr} = \Delta S_{tr}^{hid}$. Estas suposiciones, aunadas al hecho experimental de que la $\Delta G_{tr}(T_s)$ es prácticamente igual a la $\Delta G_{tr}(25^\circ C)$ implica entonces que las contribuciones hidrofóbicas ΔH_{tr}^{hid} y $T\Delta S_{tr}^{hid}$ prácticamente se cancelan y la causa de la baja solubilidad es la $\Delta H_{tr}(T_s)$, que es muy parecida a la ΔH_{tr} a solutos polares no acuosos. Entonces la ΔG_{tr}^{hid} en realidad es pequeña y negativa, es decir la hidratación hidrofóbica favorece la solubilidad de los solutos no polares en agua.

Esto ha llevado a considerar [30] que existen dos contribuciones opuestas a la energía libre cuando un grupo no polar se introduce al agua. La primera es la estructuración de las aguas alrededor del soluto hidrofóbico. Esta estructuración está asociada con cambios negativos tanto de entropía como de entalpía, lo que resulta en un cambio en energía libre pequeño pero negativo. La segunda contribución proviene de la energía que se requiere para formar un cavidad en el agua para acomodar el grupo no polar. Entonces la causa del efecto hidrofóbico se atribuye al rompimiento de las fuerzas cohesivas grandes presentes en el agua. Debe notarse que en este modelo aun se sigue asociando el cambio en entropía con mayor orden en el agua.

Existen otros modelos propuestos más recientemente [31, 32] en los cuales no es necesario suponer un modelo geométrico específico para el "reordenamiento" de las aguas alrededor del soluto. En ellos se imponen condiciones sobre los puentes de hidrógeno de las aguas vecinas a los solutos no polares lo que lleva a una estimación de la entropía y de la entalpía producto de la reorganización de las aguas alrededor del soluto.

En uno de ellos propuesto por Muller [31], se supone que los puentes de hidrógeno de la capa de hidratación tiene una entalpía mayor que los del agua bulk, pero que la fracción de puentes de hidrógeno rotos en esta capa también es mayor. Con ello se proponen ecuaciones para calcular la entalpía y la entropía de transferencia que contienen como parámetros libres la ΔH y la ΔS de rompimiento de los puentes de hidrógeno de la capa de hidratación. Estimando el valor de estos parámetros a partir de datos experimentales para el $\Delta C_{p,2}^o$ y de la ΔH_{tr}^o es posible reproducir algunos comportamientos experimentales. La estimación de estos parámetros es muy incierta por lo que el autor los reporta como resultados provisionales.

En el segundo de estos modelos propuesto por Costas *et al.* [32], se propone dividir el proceso de transferencia en cinco pasos: (1) remover una molécula de soluto del líquido puro,

rompiendo los contactos soluto-soluto, (2) cerrar la cavidad creada allí, (3) crear una cavidad en el agua, rompiendo los puentes de hidrógeno para acomodar la molécula de soluto, (4) re-formación de los puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua alrededor del soluto y creación de los contactos soluto-agua y (5) rearrreglo o relajación de las moléculas de agua alrededor del soluto. En este modelo se supone que las contribuciones entrópicas, solo provienen de esta relajación y que por ello la contribución hidrofóbica está dominada por este paso. Se plantea entonces un modelo en el que se constriñe a las moléculas de la capa de hidratación a estar en sólo dos posibles estados energéticos. Pueden entonces calcularse las funciones de transferencia del estado no relajado de las moléculas al estado relajado, siendo la entropía de transferencia calculada así, igual a la entropía de transferencia del soluto no polar del líquido puro al agua. En estas ecuaciones aparecen también tres parámetros que es necesario estimar a partir de datos experimentales. Una vez estimados, las predicciones del modelo muestran un buen acuerdo con los valores experimentales para diferentes funciones termodinámicas para diversos solutos.

Ciertamente las suposiciones que se hacen sobre la capa de hidratación aún deben probarse, sin embargo estos modelos muestran que es posible explicar la disminución de entropía sin necesidad de suponer que existe una estructura más ordenada en el agua cerca de los solutos, lo que respalda los resultados obtenidos en esta tesis.

Ahora bien, como se dijo anteriormente, existen propuestas recientes [10] de que en realidad el orden del agua cerca de los solutos no polares puede ser un poco distinto del agua bulto, sin embargo que estas aguas no están más ordenadas sino tal vez menos.

Se ha propuesto también [33] que la disminución en la entropía puede provenir no solo de restricciones en la movilidad del agua, sino también de restricciones en la movilidad de los solutos cuando son introducidos a un ambiente acuoso. Los solutos incrementan entre tres y cinco veces sus tiempos de relajación de red de spines ^{13}C cuando son transferidos de un solvente no hidroxílico al agua, de modo que el agua parece imponer restricciones no usuales al movimiento de los solutos disueltos. Esto explicaría el porque solutos tan diferentes entre sí (incluyendo al agua misma) muestran casi la misma entropía de disolución, a pesar de las grandes diferencias en sus afinidades por el solvente y de las restricciones que se esperaría impusieran al agua (vease la tabla 5.1).

Es claro que esta propuesta contradice la conclusión largamente aceptada de que la movilidad de los solutos no polares casi no sufre restricciones al entrar en un medio acuoso. Esta conclusión proviene principalmente de experimentos de NMR donde es posible ver que los solutos casi no cambian sus tiempos de correlación al entrar en un medio acuoso (vease por ejemplo [34]). Vemos entonces que una vez más la información experimental a este respecto es contradictoria y no permite una conclusión contundente acerca del fenómeno estudiado.

Los resultados obtenidos aquí muestran claramente que no existe una estructura más ordenada alrededor del metanol, lo que indica que el grupo apolar no esta induciendo más estructura en el agua circundante. Entonces la disminución de entropía que corresponda al agua, debe provenir de restricciones impuestas a ella pero que no se reflejan en una mayor estabilidad en los arreglos geométricos, es decir en la función de correlación radial.

Tabla 5.1: Propiedades de transferencia de fase vapor a agua (25°C).

	K_{hid} vapor \rightarrow agua	ΔG kcal/mol	ΔH kcal/mol	$T\Delta S$ kcal/mol
H ₂	1.7×10^{-2}	+2.4	-1.3	-3.7
He	8.5×10^{-3}	+2.7	-0.8	-3.5
O ₂	2.9×10^{-2}	+2.1	-3.0	-5.1
Cl ₂	2.0	-0.4	-5.0	-4.6
H ₂ O	5.1×10^4	-6.4	-11.9	-5.4
CH ₄	3.8×10^{-2}	+1.9	-3.2	-5.1
CH ₃ -CH ₃	4.6×10^{-2}	+1.8	-4.4	-6.2
CH ₃ -OH	5.3×10^3	-5.1	-11.2	-6.1
CH ₃ -CH ₂ -OH	4.7×10^3	-5.0	-12.9	-7.9

Datos tomados de las refs. [33,35].

5.5 Conclusiones

El trabajo presentado muestra que es posible realizar simulaciones que reproduzcan los resultados macroscópicos conocidos para mezclas de líquidos, a la vez que proporcionan una gran cantidad de información útil tanto para la interpretación de los mismos resultados experimentales como para entender mejor los mecanismos moleculares de los procesos macroscópicos importantes para la bioquímica. Un elemento fundamental para ello es la refinación de la simulación. Es decir, deben calcularse los potenciales de la mejor manera posible, asegurando que los valores de las energías de interacción estén dentro de un intervalo de confiabilidad adecuado. Para ello se ha mostrado que un elemento esencial a tomar en cuenta es la inclusión de efectos no aditivos en las interacciones moleculares. Esto por supuesto implica que debe hacerse un compromiso entre la precisión de los cálculos y el costo computacional de ellos. Además debe asegurarse la convergencia en cuanto al muestreo de la superficie de potencial y de las corridas de simulación para el cálculo de las propiedades macroscópicas.

Las simulaciones realizadas han permitido avanzar en el entendimiento de los mecanismos moleculares que tienen lugar al introducir solutos al agua. La interacción agua-soluto es de gran importancia para una gran cantidad de procesos en biológicos. Por tanto los resultados obtenidos contribuyen al entendimiento de los fenómenos asociados al papel del agua en estos procesos.

La simulación sobre el sistema metanol-agua muestra una concordancia muy buena respecto a los datos estructurales reportados recientemente. Por ello se considera que las predicciones del modelo deben ser confiables. En cuanto a la estructura del agua el resultado es distinto del esperado. Por una parte y puesto que se considera que el metanol es un hidrocarburo soluble [36], se esperaría encontrar un aumento en la estructura del agua, de acuerdo al concepto tradicional de la hidratación hidrofóbica y por otra, de acuerdo a

los experimentos de difracción de neutrones de Finney y Soper, la estructura del agua en la solución debería ser esencialmente igual a la del agua bulto y quizá un poco menos ordenada.

En este trabajo se ha encontrado que el agua alrededor del metanol no tiene más estructura, sino una estructura un poco diferente y en todo caso menos ordenada que la del agua bulto. Es decir se concuerda con los resultados de difracción de neutrones [10] en cuanto que el cambio observado va en el sentido de menos orden pero no en cuanto a su magnitud. El cambio observado es pequeño pero significativo, y resulta claro además que este cambio no puede observarse en el experimento ya que las contribuciones de los hidrógenos del metanol lo ocultan.

En cuanto a la urea, se ha encontrado que también se afecta la estructura del agua. En este caso el cambio observado confirma la suposición de que la urea destruye la estructura del agua, es decir se encuentra una estructura menos ordenada. De nuevo el efecto es pequeño y es difícil relacionarlo directamente con los cambios en las propiedades de las soluciones acuosas de urea.

Ahora bien, si como se indicó no existe una mayor estructura en el agua al introducir un grupo apolar, entonces el mecanismo de acción de la urea debe reevaluarse en estos nuevos términos. La urea aumenta la solubilidad de los hidrocarburos al aumentar la movilidad del agua y por tanto removiendo restricciones sobre el agua misma y sobre los solutos. En este sentido actúa de manera similar al aumento de temperatura, donde las moléculas aumentan su movilidad por el aumento de la energía cinética.

En suma puede decirse que de acuerdo a los resultados obtenidos se ha encontrado que los únicos compuestos creadores de mayor estructura en el agua son los grupos hidrofílicos al imponer una estructura más estable. Esta estructura puede ser diferente a la del agua como en el caso de los iones o bien parecerse mucho a la del agua bulto como en el caso de los grupos OH. Los grupos apolares pueden inducir una estructura un poco diferente pero no necesariamente más ordenada. En ambos casos sin embargo, debe recordarse que estos cambios solo abarcan las primeras capas de hidratación y que el agua recupera muy rápidamente su estructura promedio.

Esto significa que el cambio en entropía observado en los experimentos de transferencia de hidrocarburos al agua no proviene de inducir una estructura más ordenada en el agua. Ciertamente es muy probable que se impongan algunas restricciones orientacionales en las aguas vecinas, sin embargo estas restricciones no se ven reflejadas en la estructura promedio en el sentido de mayor orden. Por ello es necesario considerar que tal vez parte del cambio entrópico observado provenga de restricciones impuestas a los solutos como ha sido sugerido [33]. De igual manera este resultado respalda los modelos que permiten explicar el cambio entrópico sin necesidad de recurrir a la proposición de arreglos ordenados en las moléculas vecinas a los solutos apolares. Será necesario validar las suposiciones hechas en estos modelos sobre las restricciones a las que se ven sometidas estas moléculas, sin embargo parece claro que es en esa dirección en donde habrá de encontrarse la explicación del fenómeno hidrofóbico.

Bibliografía

- [1] J. Dore. Intervención en la discusión "Efectos de superficies macroscópicas en las interacciones que involucran agua", en *Biophysics of Water*, F. Franks y S.F. Mathias

- (editores), John Wiley and Sons, Chichester (1982).
- [2] Drost-Hansen W., "The occurrence and extent of Vicinal Water", "Biophysycs of Water", F. Franks, Wiley & Sons, New York, 1982, pp. 163-169.
- [3] Wiggings, P.A., Microbiological Reviews, 54(4), 432 (1990).
- [4] Clegg, S.S. En "Ions and Water in Biological Systems", A. Pullman, V. Vasilescu y L. Packer (eds.), Plenum Press, Nueva York (1985).
- [5] Horowitz, S.B., y Pearson, T.W., Mol. Cell. Biol., 1, 769 (1979).
- [6] Trantham, E.C., Rorschach, H.E., Clegg, J.S., Hazelwood, C.F., Nicklow, R.M. y Wakabayashi N., Biophys. J., 45, 927 (1984).
- [7] Clegg, J.S., Cell Biophys., 6, 153 (1984).
- [8] Timasheff, S.N., Arakawa, T., Inoue, H., Kekko, K., Gorbunoff, M.J., Lee, J.C., Na, G.C., Pittz, E.P. y Prakash, en "Biophysics of Water", F. Franks y S. Mathias (eds.), John Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra (1982).
- [9] Finney, J.L., Soper, A.K. y Turner J., Physica, B156/7, 151 (1989).
- [10] J.L. Finney and A.K. Soper, Phys. Rev. Lett. **71**, 4348 (1993).
- [11] Turner J., Soper, A.K. y Finney, J.L., Mol. Phys., 70, 679 (1990).
- [12] A.C. Belch y M. Berkowitz, "Molecular Dynamics simulations of TIPS2 water restricted by a spherical hydrophobic boundary", Chem. Phys. Lett., Vol 113, 3, 18 January 1985, 278-282
- [13] H. Saint-Martin e I. Ortega-Blake. "The microscope structure and Dynamics of Water at a Surface", in *Biomolecules in Organic Solvents*, A. Gómez-Poyou (Editor), CRC Press, Boca Ratón, Florida, 1991.
- [14] Song, H.L., Rossky, P.J., J. Chem. Phys., 100(4), 3334 (1994).
- [15] S. Okazaki, H. Touhara, and, K. Nakanishi, J. Chem. Phys. **81** (2), 890 (1984).
- [16] Soper, A.K., Turner, J., Int. J. of Moder Phis. B, 7, 3049 (1993).
- [17] Franks, F. y Desnoyers, J.E., en "Water Science Reviews", F. Franks (ed.), Cambridge Univ. Press, Cambridge (1985).
- [18] J.L. Finney y A.K. Soper, Chem. Soc. Rev., 1-10 (1994).
- [19] M. Bernal-Uruchurtu and I. Ortega-Blake, J. Chem. Phys. (en prensa).
- [20] B. Robson, "Some views of solvation effects in the light of a Monte Carlo simulation", *Biophysics of Water*, F. Franks (Ed.), John Wiley & Sons Ltd. (1982).

- [21] Corongiu, G. y Clementi E., *J. Chem. Phys.* **97**(3), 2030 (1992).
- [22] G. Garza-Ramos, D. A. Fernández-Velasco, M. Tuena de Gómez-Poyou y A. Gómez-Poyou, En "Biomolecules in Organic Solvents", A. Gómez-Poyou y A. Darszon (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1992).
- [23] Pace, C.N., *CRC Critical Reviews in Biochemistry*, **1** (1975).
- [24] Wetlaufer, D.B., Malik, S.K., Stoller L. y Coffin R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 509 (1964).
- [25] W. L. Jorgensen y J. D. Madura, *J. Am. Chem. Soc.*, **105** (6), 1407 (1983).
- [26] G. Pálinkás, E. Hawlicka, y K. Heinzinger, *Chemical Physics* **158**, 65 (1991).
- [27] Saenger, W., *Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **16**, 93 (1987).
- [28] W. Kauzmann, *Adv. Prot. Chem.* **14**, 1 (1959).
- [29] Tanford, C., "The Hydrophobic effect: Formation of Micelles and Biological Membranes. John Wiley & Sons, Nueva York (1980).
- [30] Privalov, P.L. y Gill, S.J., *Adv. Protein. Chem.*, **19**, 191 (1988).
- [31] Muller, N., *Acc. Chem. Res.* **23**, 23 (1990).
- [32] Costas, M., Kronberg, B. y Silveston R., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **90**(11), 1513 (1994).
- [33] Rose, G.D. y Wolfenden, R., *Annu. rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **22**, 381 (1993).
- [34] Huque, E.M., *Journal of Chemical Education*, **6**, 581 (1989).
- [35] Frank, H.S. y Evans, M.W., *J. Chem. Phys.*, **13**, 507 (1945).
- [36] H. Tanaka and K. E. Gubbins, *J. Chem. Phys.* **97** (4), 2626 (1992).

Capítulo 6

Trabajo Futuro

La metodología presentada en esta tesis para el estudio de sistemas de interés biológico, ha probado ser una herramienta útil para obtener información detallada de los mecanismos moleculares subyacentes en los procesos fisicoquímicos. En los trabajos realizados hasta ahora se ha tenido especial cuidado de tener una contraparte experimental contra la cual validar los resultados con el fin de otorgar al modelo una confiabilidad definida. Si bien en cuanto a los resultados energéticos todavía se tiene una incertidumbre demasiado grande en torno a los valores obtenidos, es claro que en cuanto a los resultados estructurales los resultados son los suficientemente precisos para dar un cierto valor predictivo al modelo. Por ello se considera que ahora se abren muchas posibilidades de trabajo utilizando este modelo.

Primeramente, en cuanto al modelo mismo, es indudable que debe seguirse refinando la metodología, sobre todo en cuanto al cálculo de las energías de solvatación. La forma de cálculo propuesta no produce buenos resultados de manera consistente, por lo que es importante buscar un método que al ser aplicado de manera uniforme produzca resultados con un criterio definido de validez para diferentes sistemas. Debe recordarse que este punto presenta dificultades importantes ya que se trata en realidad de pequeñas variaciones en las energías potenciales de las moléculas, que al agregarse producen una gran variabilidad en las energías totales y por tanto en las energías de solvatación. Por ello se considera que un punto importante aquí será el cálculo de una nueva superficie de interacción para el agua pura, de modo de acercarse más a los valores experimentales. En la actualidad el potencial de agua tiene una pequeña desviación con respecto a los datos experimentales para la energía potencial de las moléculas de agua en el líquido puro. Se considera que es posible que si se genera un potencial agua-agua ajustado a una superficie de potencial uniforme, esto pueda contribuir a un mejor valor en los resultados de las energías de solvatación. Por supuesto que también será importante poder calcular las superficies soluto-agua con el mayor refinamiento posible, los recursos de cómputo con los que se cuenta actualmente permiten avanzar en este punto.

Otro refinamiento al modelo sería la inclusión de vibraciones intramoleculares. Si bien los modelos de molécula rígida han dado excelentes resultados para la estructura de las soluciones, es indudable que el acuerdo total con el experimento sólo será posible con la inclusión de este grado de libertad. Por supuesto que esto complica mucho más los cálculos por lo que esta línea de trabajo deberá atacarse en paralelo a la aplicación del modelo actual

a otros sistemas de interés biológico.

Por último, en cuanto a metodología, es claro que las funciones de correlación radial en las mezclas están normalizadas de manera diferente que en los líquidos puros, lo que dificulta de alguna manera la comparación entre estas dos funciones. Puesto que en las simulaciones se cuenta con toda la información acerca de los sistemas, debe ser posible eliminar esta fuente de incertidumbre y poder generar funciones que sean directamente comparables. Una línea de trabajo en el aspecto metodológico que piensa atacarse es precisamente esta, generar funciones de correlación corregidas por el volumen excluido.

En cuanto a las aplicaciones de la metodología, consideramos que una vez probado el valor predictivo del modelo puede aplicarse a sistemas donde la información experimental no es tan completa como en los casos tratados en esta tesis. Por ello el siguiente paso sería su aplicación a una molécula completamente no polar en solución acuosa. En particular se piensa que el paso lógico será su aplicación al metano. La finalidad del estudio de una solución acuosa de metano sería seguir investigando las hipótesis que se hacen en torno al efecto hidrofóbico.

En cuanto a la suposición de que las moléculas no polares aumentan la estructura del agua, en esta tesis se ha concluido que al menos para el metanol este no es el caso, como podría esperarse de los datos termodinámicos. Es necesario trabajar más este punto. Por una parte sería importante corroborar esto en una simulación con metano, para descartar que pudiera ser el efecto del grupo hidroxilo el que produce este resultado. Ahora bien, también en esta parte se considera que es importante buscar algunos otros indicadores de estructura, que si bien no tienen contraparte experimental, permitan la comparación entre un sistema y otro. En este caso se encuentran otro tipo de correlaciones como las correlaciones entre dipolos, o las correlaciones entre enlaces en las moléculas. También se considera que es posible que las funciones de correlación radial sean demasiado promediadas como para permitir ver los cambios estructurales. En este sentido existen ya algunos trabajos que utilizan funciones de correlación radial y angular para investigar la estructura de los líquidos.

Si se confirma que los solutos apolares no son promotores de estructura entonces será muy interesante investigar el origen de la disminución de entropía en los experimentos de transferencia. En este sentido se considera que el modelo puede utilizarse para estudiar las restricciones a las que se ven sujetas tanto las moléculas del solvente como las del soluto. Estas restricciones pueden ser tanto orientacionales como traslaciones o bien de otro tipo como las propuestas recientemente sobre las energías de interacción de las moléculas de la capa de hidratación. En este respecto se considera que debe tenerse especial cuidado con los efectos no aditivos en la capa de hidratación. Por ello tal vez sería necesario realizar un trabajo previo, muy cuidadoso, sobre no aditividad en agregados de metano y agua a partir de primeros principios, con el fin de asegurarse que la superficie de potencial que se genere para las interacciones metano-agua reproduce adecuadamente los valores obtenidos con bases mucho más grandes.

Existen otras suposiciones que se hacen en los modelos que se construyen para explicar el efecto hidrofóbico que también podrían probarse. Ejemplo de ello serían las energías de cavitación en el agua y en el soluto. Las energías de contactos agua-soluto y agua-agua alrededor de una cavidad, las fracciones de puentes de hidrógeno rotos en el bulto y en la capa de hidratación así como sus energías.

Una vez establecidos los mecanismos moleculares presentes en soluciones acuosas de

solutos apolares, será interesante estudiar su dependencia de otras variables. En particular con el tamaño y la forma del soluto, con la temperatura y de manera muy importante con la presencia de otros solutos. En este último punto se convergirá con la simulación de un sistema ternario agua-urea-soluto hidrofóbico. Claro que para ello será necesario refinar el potencial urea-agua con el fin de tener el mismo nivel de cálculo que los potenciales agua-soluto apolar.

En cuanto a la dependencia de los efectos observados con respecto al tamaño de las moléculas, en estos trabajos estamos interesados principalmente en los fenómenos fisicoquímicos en los que intervienen moléculas biológicas, por lo que un interés obvio será poder incrementar el tamaño de las moléculas estudiadas de manera importante. Por ello una línea de trabajo que deberá abordarse, si bien tal vez a un plazo mayor, será la de investigar la transferabilidad de los potenciales generados. Esto permitiría realizar estudios, con un alto grado de confiabilidad, en moléculas mucho más grandes, lo que proveería de una alternativa a los actuales campos de fuerzas. Este es un objetivo mucho más ambicioso que nos permitiría realizar estudios sobre sistemas modelo mucho más realistas de las interacciones entre las moléculas biológicas y del papel jugado por el agua.

Apéndice

A refined Monte Carlo study of aqueous urea solutions

J. Hernández-Cobos and I. Ortega-Blake

Instituto de Física, Laboratorio de Cuernavaca, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 139-B, Cuernavaca 62190, Morelos, México

M. Bonilla-Marín and M. Moreno-Bello

Facultad de Ciencias, Departamento de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70-452, México 04510

(Received 22 December 1992; accepted 11 August 1993)

In a Monte Carlo study several concentrations of urea in water were studied with a potential that includes polarization and nonadditive effects in the intermolecular interaction. Very long runs, 20×10^6 steps, were used to assure that equilibrium was attained. The results obtained reproduce experimental data, in particular the nitrogen and hydrogen centered radial distribution functions, validating the model and also allowing for the assignment of the structure of this function. We can also address the phenomena of the dimerization of urea and the urea water correlation. Energetic and structural analysis show that there is a urea network which has a particular effect on water structure.

I. INTRODUCTION

The effect of urea on different physicochemical properties of aqueous solutions such as viscosity, freezing point, etc., gives this solute a particular role in many processes, for instance as a denaturant of proteins. Because of this, there has been for a long time a desire in understanding at the molecular level these intriguing and important effects, which has conducted to a long standing controversy between two molecular mechanism proposed. One by Frank and Franks,¹ which assumes urea to be a chaotropic agent which produces a loss of water structure upon solvation, thereby changing a substantial amount of the water properties. The other, advanced by Schellman,² Kresheck and Scheraga,³ and Stokes⁴ proposes that urea has a direct effect on the solutes, almost no effect on water structure, and, on the contrary a strong association between urea molecules.

The controversy between both models has lasted for a long time, each one being able to rationalize thermodynamic data. Furthermore even direct observations seem to yield contradictory conclusions. For instance, fluorometry (Miyagashi⁵ and Grieser⁶) shows that there is an increased microviscosity upon addition of urea to micelles, and it is explained in terms of water structure breaking. On the other hand Kaatze *et al.*⁷ found by dielectric relaxation that there is an unusual small number of water molecules with relaxation times different from those of pure water in aqueous urea solutions. The persistence of controversy for more than two decades has recently encouraged theoretical work at the molecular level that should, because of its ability to look at the molecular level, resolve it.

There are several Monte Carlo and molecular dynamic studies on aqueous solutions of urea.⁸⁻¹³ Early work found that there was no evidence of water structure breaking and that there was indeed urea association.¹⁰ This was however contested by other works that predicted no association of urea in aqueous solutions.^{11,12} A recent work¹³ found again no evidence of structure breaking, but it was not able to look into urea association because a single molecule was

considered. Criticism to the theoretical work, and the basis for the discrepancies, obviously comes from the limitations of the approach, i.e., the intermolecular potential used, the length of runs etc., but one which is very important has to be addressed; the simulations have not been able to reproduce completely the information available for the aqueous urea x-ray diffraction experiments.¹⁴

The interest of the phenomena both, because of the molecular understanding and its implications in many physicochemical processes, as well as the controversy around the problem, has encouraged us to revisit the problem with the following points in mind:

(a) A revised potential for the interaction. The advancement of computers and quantum chemistry methods has made quite possible to obtain reliable potentials from first principles for small molecules. However several points have to be considered, for instance, checking the validity of the surface sampling, the convergence with respect to basis set extension, and the inclusion of nonadditive effects.

(b) The length of the simulation runs. It has been suggested that numerical simulations could be converging very slowly, leading to apparent equilibrium.¹⁵ Recently¹⁶ this point was revisited and indeed found that a substantial amount of configurations were needed to attain equilibrium.

(c) The concentration of urea. The denaturant effect of urea occurs at high concentrations, and hence it is possible that quite different molecular mechanism could be involved at low and high concentrations. The performance of studies at different concentrations will also permit us to assess a trend in the behavior observed, conducting to greater confidence in the results.

(d) Experimental validation. Numerical simulation is a very powerful technique for studying molecular mechanisms, but there are still many approximations made. It is then important to validate the simulations by comparison with experimental data.

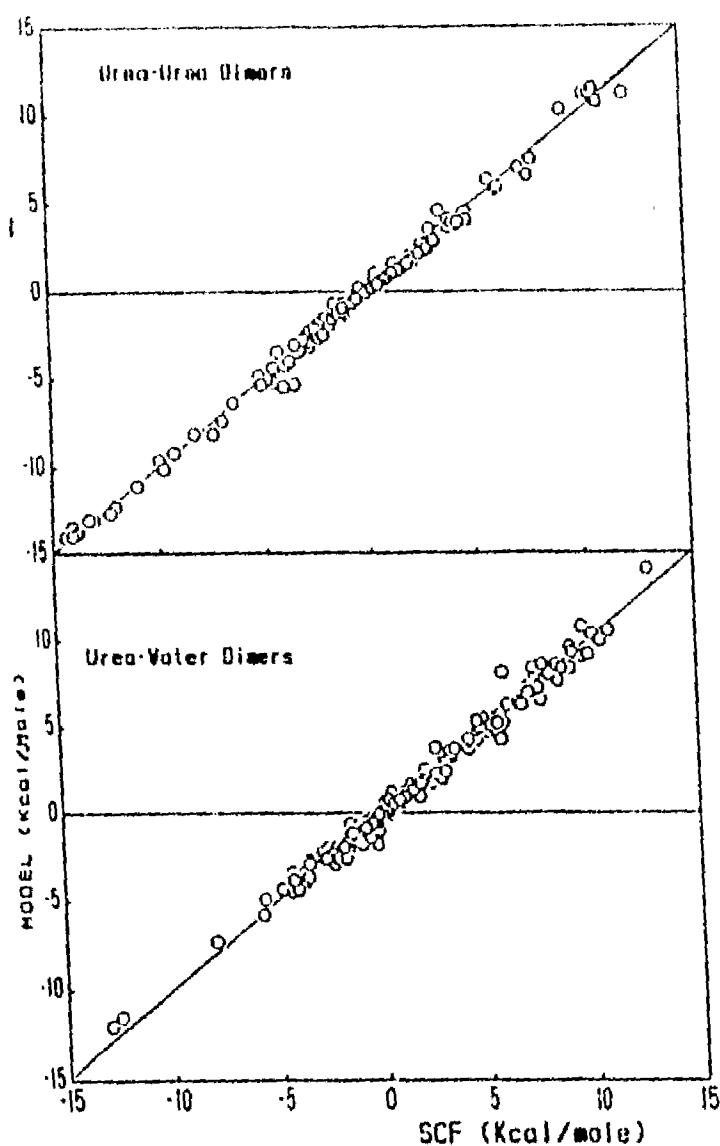


FIG. 1. Comparison between the values of the *ab initio* surface for the urea-urea interactions and those of the model. The fitting parameters are $\sigma=0.37$, $\rho=0.994$, $m=0.998$, and $x_0=-0.001$. Comparison between the values of the *ab initio* surface for the urea-water interactions and those of the model. The fitting parameters are $\sigma=0.41$, $\rho=0.993$, $m=0.980$, and $x_0=-0.05$.

METHODS

The numerical simulations consisted of Monte Carlo studies which used nonadditive potentials fitted to *ab initio* surfaces, and were performed with the following considerations.

The *ab initio* surfaces

The potentials were constructed from *ab initio* calculations. A comparative study of urea aqueous solution at different concentrations requires a potential with complete transferability, i.e., one not fitted to any particular experimental condition. For the water-water interaction we used a potential which includes polarization and nonadditive terms; and which has shown to yield very good predictions of the liquid water properties.¹⁷ For all other interactions the potentials used are reported here. They were constructed using the experimental urea geometry.²⁶ The basis set used yields a dipole moment 5.14 D.

One has to be careful in assuring that the surface is

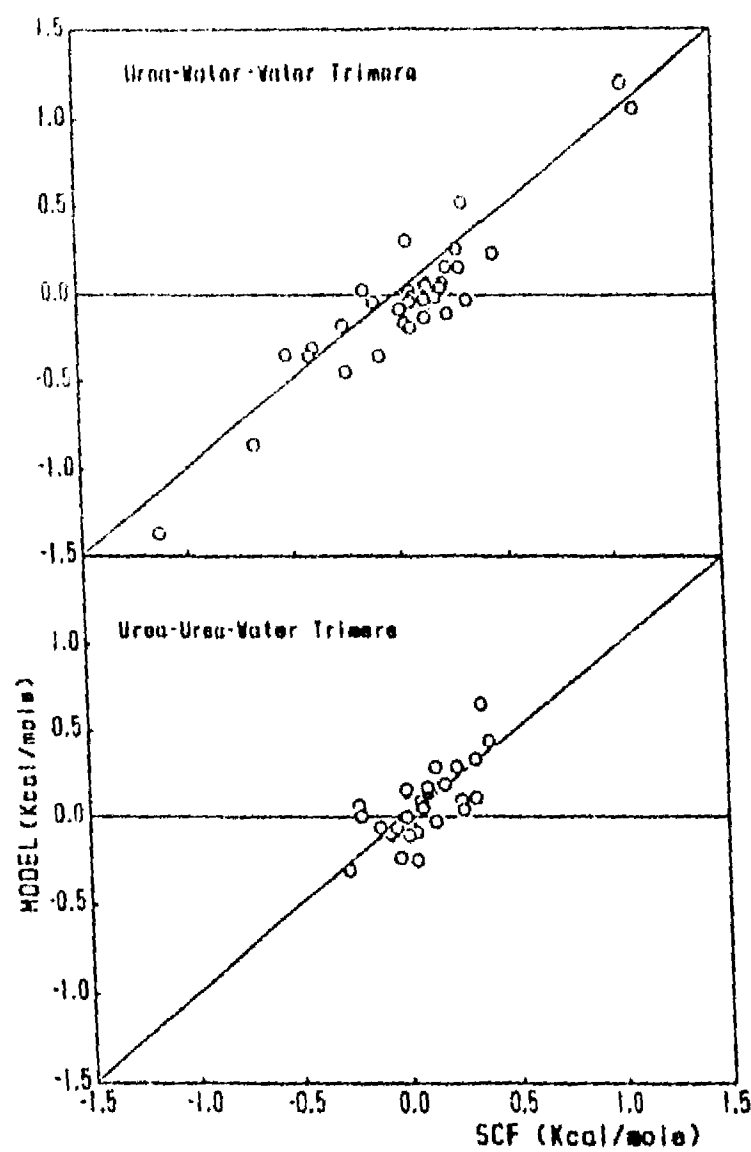


FIG. 2. Comparison between the values of the *ab initio* surface for the nonadditivity of urea-urea-water interactions and those of the model. The fitting parameters are $\sigma=0.14$, $\rho=0.50$, $m=0.864$, and $x_0=0.01$. Comparison between the values of the *ab initio* surface for the nonadditivity of urea-water-water interactions and those of the model. The fitting parameters are $\sigma=0.18$, $\rho=0.857$, $m=0.965$, and $x_0=-0.08$.

reliable. Of course the fact that one will have to construct a surface potential, i.e., to compute many points, forces the choice of the basis set to an economical one. Here we computed the urea-urea, urea-water, urea-water-water, and urea-urea-water interactions with the *ab initio* pseudopotentials of Barthelat *et al.*¹⁸ and a minimal basis set that has proved to yield reliable results for the intermolecular calculations.¹⁹ In order to calibrate the basis set we computed the minimum energy conformation for the urea dimer obtained with the minimal basis set with a larger basis set; 2 ζ plus polarization. We found that for the minimal basis set the energy was -15.12 kcal/mol, whereas for the larger basis set -17.84 kcal/mol, showing a reasonable convergence with respect to basis set extension. Previous studies with *ab initio* potentials does not seem to converge in this respect.¹⁰ A more recent potential obtained also from *ab initio* calculations yields -7.7 kcal/mol for the minimum urea-water interaction, which compares to the value of -7.35 kcal/mol for the minimum with our potential. It is important to take particular care of

TABLE I. Set of parameters for the interaction potentials used. The analytical expression is described in Ref. 17, as well as the water-water interaction parameters. Values are given for distances in a.u. and yield energies in kcal/mol.

Atom	δ	a			
Ou	-0.627 17E+00	0.131 19E+03			
Cu	0.661 87E+00	0.112 56E+03			
Nu	-0.100 54E+01	0.209 07E+03			
H _{cu}	0.576 20E+00	0.108 96E+03			
H _{nu}	0.423 83E+00	0.128 28E+03			
Ow	-0.142 61E+01	0.590 12E+02			
Hw	0.713 08E+00	0.455 05E+03			

Inter.	A	n_1	B	n_2
Ou-Ou	0.192 58E+04	0.521 73E+01	-0.369 76E+01	0.330 21E+01
Ou-Cu	0.169 89E+05	0.327 82E+01	-0.241 78E+00	0.829 65E+00
Cu-Cu	0.336 82E+06	0.630 50E+01	-0.146 58E+05	0.472 96E+01
Ou-Nu	0.335 29E+05	0.180 88E+01	-0.215 68E+05	0.566 06E+01
Cu-Nu	-0.322 37E+04	0.312 74E+01	-0.761 13E+02	0.530 63E+00
Nu-Nu	0.624 07E+02	0.429 21E+00	-0.135 21E+04	0.432 84E+01
Ou-Hu	-0.353 79E+03	0.120 41E+01	-0.234 73E+00	0.107 70E+01
Cu-Hu	-0.161 36E+04	0.716 39E+00	0.182 42E+04	0.757 89E+00
Nu-Hu	0.840 97E+03	0.524 32E+01	0.123 01E+04	0.803 81E+01
Hu-Hu	0.663 95E+02	0.285 94E+01	-0.280 59E+04	0.373 46E+01
Ou-Ow	0.425 52E+05	0.190 21E+01	-0.693 03E+03	0.209 52E+01
Cu-Ow	0.640 73E+04	0.186 12E+01	-0.153 73E+06	0.387 22E+01
Nu-Ow	0.104 19E+06	0.199 15E+01	-0.742 02E+02	0.801 07E+00
Hu-Ow	0.327 23E+04	0.168 48E+01	-0.185 64E+04	0.149 30E+01
Ou-Hw	0.106 36E+05	0.206 00E+01	-0.590 11E+04	0.761 60E+01
Cu-Hw	-0.102 08E+06	0.714 74E+01	0.890 42E+00	0.105 68E+01
Nu-Hw	0.155 98E+05	0.194 52E+01	-0.205 93E+04	0.147 82E+01
Hu-Hw	-0.818 64E+04	0.398 54E+01	0.109 62E+07	0.434 95E+01
Ow-Ow	0.347 14E+09	0.357 57E+01	-0.174 87E+10	0.397 79E+01
Ow-Hw	0.691 95E+03	0.148 91E+01	-0.344 75E+02	0.700 76E+00
Hw-Hw	0.152 87E+02	0.633 56E+00	0.118 38E+23	0.152 02E+02

Inter.	k_{inter}	n_{inter}	C_{inter}	k_{intra}	n_{intra}
Ou-Ou	0.598 20E+08	0.102 29E+02	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Ou-Cu	0.245 40E+06	0.123 92E+02	0.452 98E+00	0.370 63E+02	0.254 64E+00
Cu-Cu	0.399 77E+06	0.655 79E+01	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Ou-Nu	0.298 68E+04	0.137 08E+02	0.841 82E-01	0.348 24E+04	0.142 32E+02
Cu-Nu	0.436 23E+03	0.927 79E+01	0.213 29E-01	0.826 26E+03	0.244 47E+00
Nu-Nu	0.536 41E+05	0.550 83E+01	0.108 19E+01	0.523 42E+04	0.129 89E+02
Ou-Hu	0.268 72E+05	0.631 03E+01	0.139 83E-02	-0.289 59E+01	0.800 19E-01
Cu-Hu	0.210 61E+04	0.155 65E+02	0.536 04E+00	0.332 75E+04	0.165 71E+02
Nu-Hu	0.100 51E+04	0.126 73E+02	0.392 69E+00	0.418 94E+02	0.311 87E+02
Hu-Hu	0.461 14E+04	0.144 10E+02	0.974 44E-02	0.298 56E+05	0.145 68E+02
Ou-Ow	0.981 11E+07	0.183 01E+02	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Cu-Ow	0.139 84E+05	0.133 44E+02	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Nu-Ow	-0.829 73E+04	0.808 72E+01	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Hu-Ow	0.491 74E+04	0.531 05E+01	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Ou-Hw	-0.313 59E+04	0.471 87E+01	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Cu-Hw	0.925 41E+04	0.525 44E+01	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Nu-Hw	0.246 34E+03	0.160 06E+02	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Hu-Hw	-0.129 76E+01	0.189 96E+01	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Ow-Ow	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00
Ow-Hw	0.711 85E+04	0.649 01E+01	0.467 62E+00	0.995 45E+02	0.241 82E+01
Hw-Hw	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00	0.000 00E+00

the potential since one of the questions posed by the present study is the possible existence of dimerization, or on the contrary full solvation of urea. This point is obviously critically dependent on the relative attraction between the species. Hence we have been looking into the reliability of the calculations and also, very important, the sampling of the surface. In order to do the latter we used

an iterative procedure. A potential surface produced an analytical potential that was used in Monte Carlo runs, from which we extracted molecular conformers with large attractive energies and their interactions were compared with the corresponding self-consistent field (SCF) calculations. If the discrepancies were larger than 10%, the new *ab initio* points were added to the surface, and the whole

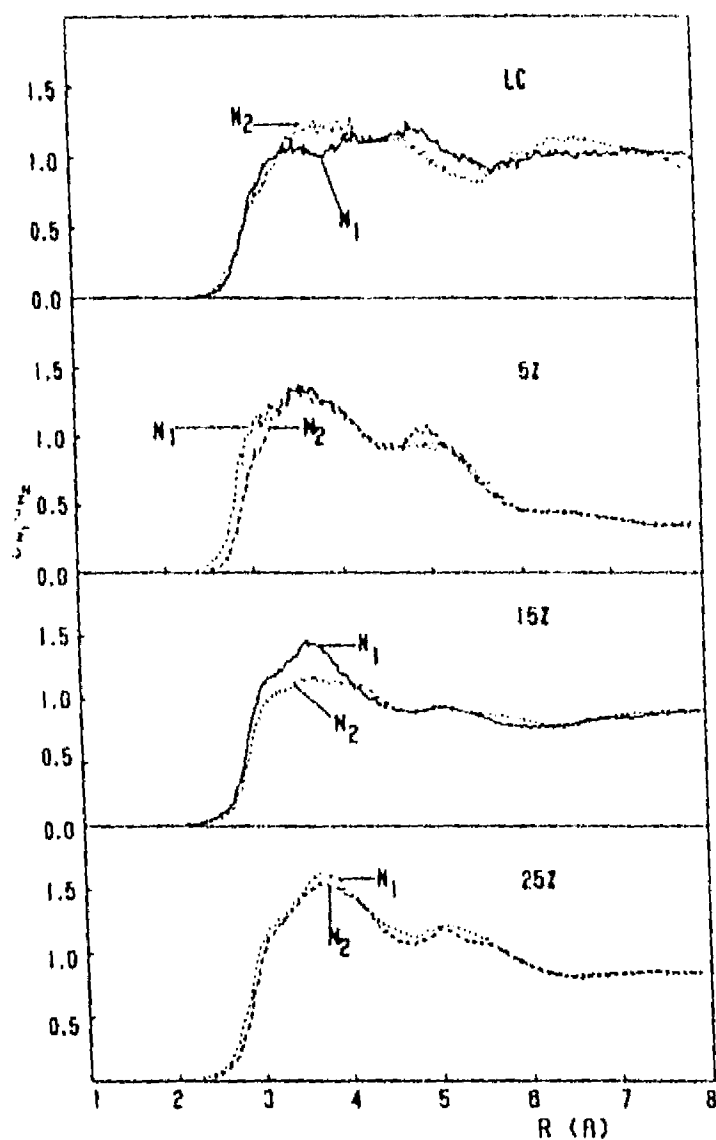


FIG. 3. Comparison between the radial distribution functions centered on each nitrogen of the urea molecule, for different urea concentrations.

procedure repeated. In fact this iterative procedure required two steps only. In this manner we constructed a surface of 165 dimers urea-urea, 387 dimers urea-water, 30 trimers urea-urea-water, and 38 trimers urea-water-water. We did not consider the nonadditivity of urea-urea-urea trimers since we do not think that these arrangements will occur in such a close contact as to exclude water.

B. The analytical model

If one takes the trouble of obtaining the *ab initio* surface at a considerable cost, then one should also be careful that the potential surface is properly reproduced by the analytical potential. Here we use an analytical model that has been used for water, yielding very fine results not only for the liquid water properties but also for the reproduction of the potential surface.¹⁷ This model includes polarization in the two body interaction as well as nonadditive terms in an intrinsic manner. Since many body terms are always considered in the model, all the surfaces, i.e., the two-body interactions and the three body nonadditive terms, were fitted simultaneously. In Figs. 1 and 2 we present the comparisons between the SCF interaction energies and the an-

alytical values for all the surfaces. The sets of parameters of the potentials used are presented in Table I. It is important to notice that the fitting to the two body surface yielded an overall σ of 0.38 kcal/mol, which compares rather well with a previous adjustment to *ab initio* surfaces, $\sigma=0.48$ kcal/mol for the urea-water potential,⁹ and $\sigma=0.41$ kcal/mol for the urea-urea potential.¹⁰ The adjustment to the three body surface, as can be seen from the figures, is obviously less precise, given the relative size of the corrections with respect to the two body interaction energy. The corresponding values are $\sigma=0.14$ kcal/mol for urea-urea-water, and $\sigma=0.18$ kcal/mol for urea-water-water.

C. The numerical simulation

Apart from the dependency on the potential, the simulation results depend strongly on the length of runs used to attain equilibrium, the length of runs used to construct the statistical averages, the number of molecules involved in the simulation, and the boundary conditions used to constrain the system. Normally one looks into a stabilization of the total energy of the system as an indication that the system has reached equilibrium, and assumes that this occurs in a few million configurations. However in a recent work revisiting the effect of the above conditions on the predicted properties of liquid water¹⁶ it is found that the energy tends to stabilize after one or two million configurations and then drift very slowly toward a convergent energy for around ten million configurations. The need for large number of configurations increases with the complexity of the system under study.²⁰ Because of this here we will be looking for additional indications that the simulation has attained equilibrium.

D. The system model

Aqueous urea solutions is a very important system but it seems to behave quite differently depending on, for instance, concentration, being a denaturant only at very large values. In order to assess the concentration effect on the microscopic properties we performed a comparative study at different concentration values. 0.5% w/w, 5% w/w, 15% w/w, and 25% w/w, which should range from diluted to fairly concentrated cases. The corresponding molecular ratios urea/water are 1/341, 5/333, 14/311, and 22/292, keeping the same size of the computational cubic cell of half-length = 20.55 a.u. With these conditions the experimental densities were reproduced, i.e., in g/cm³ 1.00, 1.01, 1.03, 1.05. The boundary conditions were toroidal and the potential energy computed with a minimum image cutoff. The 0.5% concentration will be referred from now on as low concentration since having a single urea should correspond to infinite dilution, but it is neither this because of the water urea ratio.

III. RESULTS AND DISCUSSION

In order to assess the convergence of the simulations we looked into the radial distribution function (rdf) centered in each urea nitrogen. The symmetry of the molecule

TABLE II. Energy analysis of the solvation of urea. Energies are in kcal/mol.

Concentration	$E_{\text{water-water}}$ per water	$E_{\text{urea-water}}$ per urea	$E_{\text{urea-urea}}$ per urea	$\Delta H_{\text{sub}}^{\text{u}}$	$\Delta H_{\text{sub}}^{\text{e}}$ expl
0.5%	-10.18	-31.26	1.88	-16.77 ± 11.0	-17.34
5%	-10.08	-30.95	0.62	-20.84 ± 8.8	-17.41
15%	-9.85	-26.89	-1.74	-20.51 ± 2.8	-17.51
25%	-9.52	-23.58	-3.68	-18.06 ± 1.7	-17.60

^aThe experimental values were computed from $\Delta H_{\text{sub}}^{\text{u}}(m) = \Delta H_{\text{sub}}^{\text{u}}(m, \text{H}_2\text{O}) - \Delta H_f^{\text{u}}(g)$ where $\Delta H_f^{\text{u}} = -79.73 \pm 0.05$ kcal/mol (Ref. 22); $\Delta H_f^{\text{u}}(g) = \Delta H_f^{\text{u}} + \Delta H_{\text{sub}}^{\text{u}}$, and $\Delta H_{\text{sub}}^{\text{u}} = -58.74 \pm 0.5$ kcal/mol (Ref. 22); $\Delta H_{\text{sub}}^{\text{u}}(m, \text{H}_2\text{O})$ were computed from the equation fitted by Egan and Luff (Ref 23) to their experimental data. $\Delta H_{\text{sub}}^{\text{u}}(m, \text{H}_2\text{O}) = 3.656388 - 0.0839082m + 0.00554228m^2 - 0.00024071m^3 + 0.00000449022m^4$.

^bThe error bars in the fifth column have been calculated dividing the simulation in blocks of two million steps. For the infinite dilution case we computed the hydration energy from the difference between the energy of the aqueous urea solution and the energy of the "bulk" water, as described in the text, of the same simulation block. For all other concentrations, since there is no relation between the aqueous urea simulation block and the "bulk" water block, we considered all possible combinations for performing the statistics. The results, up to 95% confidence (i.e., $\pm 2\sigma$), indicate that there is a strong need for considerable statistics, which appears as a consequence of a larger number of solute molecules only for the two larger concentrations.

should produce an overlap of these functions. In Fig. 3 we can observe these rdf's for different urea concentrations. These functions were constructed centered in the nitrogen and weighting the nitrogen-atom correlation function with the scattering factors that were used in the construction of the experimental function,²¹ i.e., C=0.66, O=0.58, N=0.29, and H=0.67. There seems to be a good overlap between these functions, but this was possible only after 20 million configurations, highlighting the need for very long runs in order to attain equilibrium. We performed the statistics on six million configurations after equilibrium was attained. With these conditions the following result were obtained.

A. Energetics

We found that the overlap of the rdf's for nitrogen is a more stringent test for equilibrium than energy stabilization or the displacement of one molecule from the center of the box to its edge, which occurs at ~ 1 million configuration, an order of magnitude less than symmetrization. Hence we are confident that the energy values obtained correspond to the proper statistical averages. One of the important points to validate the simulations is to reproduce the experimental hydration values, a point neglected by previous simulations. In Table II we compare theoretical and experimental results, as well as providing energy values not amenable of experimental observation. Here we must mention that the model used includes an intramolecular energy term for each of the interacting molecules. In Table II the intramolecular energy term for urea has been associated to the urea-urea interaction, which explains the existence of a urea-urea value for the simulation of a single urea molecule. The actual total intramolecular energy has no physical meaning within the model, but the energy change, corresponds to the physical response to changes in the molecule's surroundings.

From Table II we can see that the water-water energy term shows a decrease in binding, with respect to bulk

water, and that this decrement augments with urea concentration, suggesting a breaking of the water-water network by urea. Previous simulations^{9,10,13} predict almost no change in the water-water energy, furthermore for large urea concentrations the water-water energy is predicted to be more stable by 0.31 kcal/mol.¹⁰ The reason for this apparent discrepancy is that in the previous works the water-urea interaction energy was included in the water-water term. If we do a similar thing, that is, adding the third and fourth columns, multiplied by the ratio No. of ureas/No. of waters, to the second column, the same behavior is observed. However the full partition of the energy terms allows for better observation of the microscopic behavior. Indeed, the water-water interaction diminishes considerably and this effect is compensated by the urea-water energy. These latter term shows also a reduction as the concentration is increased, indicating that the urea-urea interaction competes with the solvation of urea. This is also shown in the fourth column directly. The increment in stability of the urea-urea term with concentration suggests polymerization of urea, or an increased dimerization. However the small values for the urea-urea interaction, a few kcal/mol, should rise some doubts about this polymerization. In order to clear this point we looked into all urea-urea interaction occurring in a snapshot of the Monte Carlo runs. We can see from Table III, that there are indeed a few urea pairs strongly bound, $\sim 20\%$, hence presenting dimerization. Furthermore if one looks to a detailed analysis of the molecules forming the pairs, in par-

TABLE III. Energy distributions of the urea pairs in snapshots at different concentrations. That is the number of urea pairs having interaction energies in the ranges presented. Energies are in kcal/mol.

Concentration	-15 to -10	-10 to -5	-5 to 0	0 to 5
0.5%	0	0	0	0
5%	0	1	7	2
15%	1	3	46	41
25%	2	11	128	90

FALLA DE ORIGEN

neular at the 25% concentration, one sees that there could be some form of trimerization, a molecule of a pair having an energy of ~ -10 kcal/mol interacting with a third molecule with ~ -5 kcal/mol. However, when looking for even weaker interactions that could suggest tetramer formation we did not observe any evidence. These bound urea molecules interact repulsively with other urea molecules, explaining the overall small urea-urea interaction.

The last two columns of Table II allow for the comparison between experimental and theoretical results, a point much desired. Previous simulations did not report this comparison explicitly but it can be made from their results. Tanaka *et al.* results conduce to an energy of solvation of -19.9 kcal/mol for 1 urea and 215 waters,⁹ and -16.1 kcal/mol for 17 ureas and 199 waters.¹⁰ These results being very similar to the ones obtained in this work, Table II. Åstrand *et al.*¹³ results conduce to a solvation energy for 1 urea and 210 waters of -23.5 kcal/mol. However one has to be careful in comparing the above results with the experimental values in Table II for the following reasons:

(a) The hydration energies are extremely sensitive to the bulk water used since a variation of a tenth of a kcal/mol in the per water energy of bulk produces a variation of ~ 20 kcal/mol for the hydration enthalpies when hundreds of water molecules are used, and a tenth of a kcal/mol is quite close to the intrinsic error of these simulations.

(b) The bulk water energy is quite sensitive to small changes in density¹⁶ and water substitution by urea can effectively end up with a different bulk density. This is particularly critical since different simulations do not consider the same substitutions. For instance, in this work a single urea molecule substituted three waters, whereas in the work of Åstrand *et al.*¹³ six waters were substituted for a urea molecule.

(c) Boundary conditions also affect the bulk water energies,¹⁶ and different boundary conditions have been used. Furthermore subtracting the bulk water energy from a pure water simulation assumes that there is bulk water in the box surrounding the solute and this point has not been checked. In order to assess if this is a sound assumption we computed the water-water energy as a function of the distance to the urea molecule.

The water-water energy as a function of the distance for the different urea concentrations is plotted in Fig. 4, these results are the average values of six million configurations. Here we see that there is quite a fast approach to a plateau water energy value, in contrast to other solutes, such as divalent cations, where the water energy is affected over very long distances.²⁴ The fact that for urea solutions "bulk" water is present at distances very close to urea is in agreement with previous reports of a small effect of urea on the water network. We can see several features in the figure which are worth commenting. For the low concentration there seems to be quite a steady value at distances of ~ 24 a.u., if one discards the corners of the cell box where the spherical conditions are broken and the statistics are very reduced. However this plateau with an average energy of $\sim -10.22 (\pm 0.04)$ kcal/mol, is quite far from the water

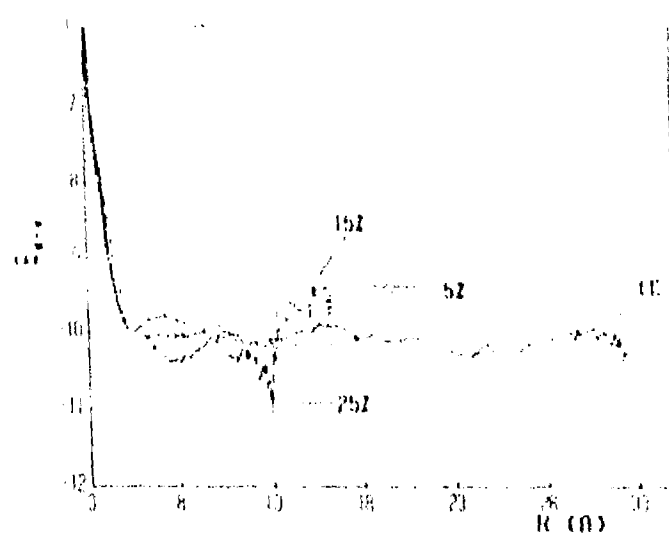


FIG. 4. The average water-water energy per water as a function of the distance between water and the closest urea molecule.

energy of a pure water simulation -10.36 kcal/mol. (This value is different from that reported in Ref. 17 because now we are not subtracting the $3RT$ equal to 1.788 kcal/mol and also because the average potential energy changed from 9.9 kcal/mol in Ref. 17 to 10.36 kcal/mol as a consequence of increasing the size of the simulation to very large runs, 20 million steps.¹⁶) This indicates that the same bulk water is not present in the box, and that the discrepancy is not due to the number of waters considered, but to other conditions being different, e.g. the resulting density of the "bulk" water. This observation raises doubts about the validity of subtracting the pure water value in order to obtain hydration energies. In the results presented in Table II the long range value of -10.22 kcal/mol was used rather than that of the pure water simulation. Another observation from Fig. 4 is that with the exception of the low concentration all the other concentrations show a consistent pattern; rise of the water-water energy up to local maxima and then small fluctuations. The height of the local maxima decreases as urea concentration increase. Hence we see here that there is indeed an effect of urea on the water network but is quite local and subtle. Of course at large concentrations this vicinity becomes relevant and we should expect a general effect.

In Fig. 5 similarly we plot the urea-water energy as a function of urea-water distance. Again we note that the 0.5% concentration is out of pattern. All other concentrations show a local minima in the region of the previous water-water local maxima, highlighting the competitive process between the two interactions. We also see that for large concentrations the urea-water energy is more attractive, indicating a water network more disposed towards urea. We should remember that the water-water energy was smaller for this concentration (Table II) and that the urea-water and the urea-urea interactions are needed for producing a similar hydration energy.

B. Structure

The first structure function to be looked at is in this case the nitrogen centered function weighted with the scat-

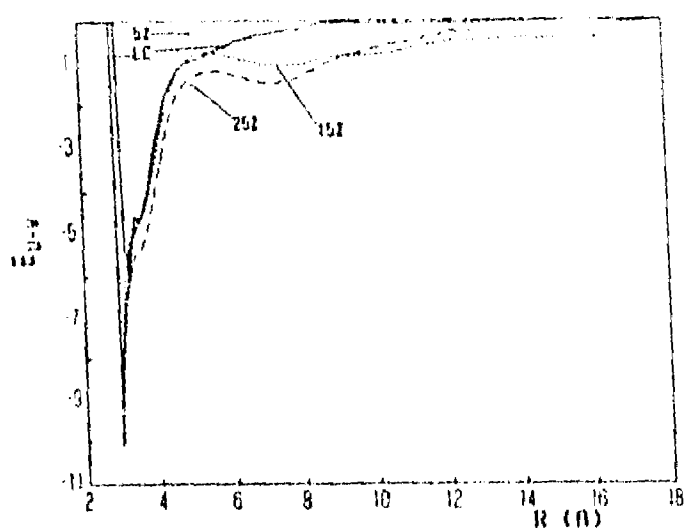


FIG. 5. The average water-urea energy per water as a function of the distance between water and the closest urea molecule.

tering factors and the atomic concentrations. This function for the different concentrations is presented in Fig. 6. The importance of this function resides in the existence of its experimental counterpart, allowing for the validation of the model. In this figure we can see that the 3.75 Å peak appearing in the work of Finney *et al.*¹⁴ appears at all urea concentrations except for low concentration. Also an additional peak at ~ 5.0 Å is evident. This peak can also be seen in the experimental curve, but has a very shallow peak and appears only at large concentrations. In this figure we also mark the dispersion contribution that will arise from the urea intramolecular correlation showing the overlap that appears in the experimental function, being a contribution of the present work to the clarification of the experimental assignment. It is also clear that the single urea concentration does not present any marked structure, in

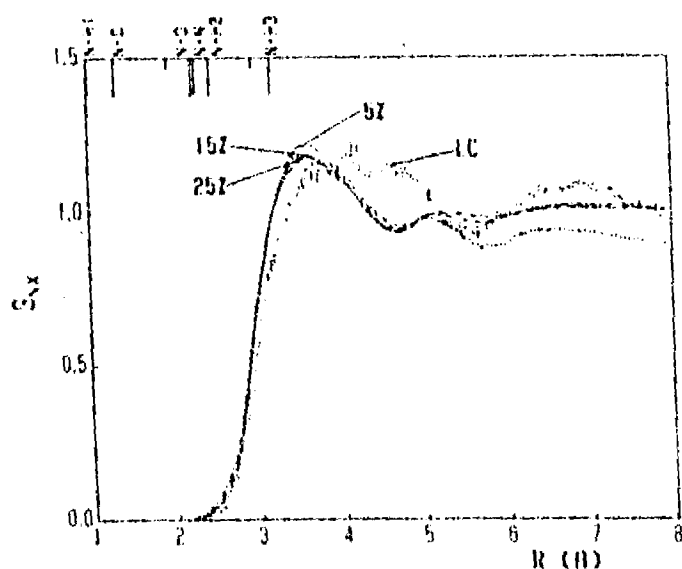


FIG. 6. Nitrogen centered radial distribution functions for the different urea concentrations. The scattering factors for the atoms are presented in the text. The upper lines represent the positions where the intermolecular contributions will arise.

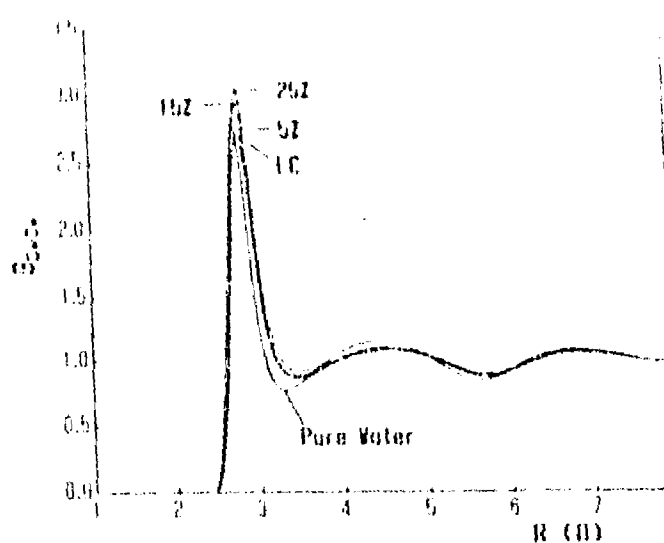


FIG. 7. Oxygen-oxygen radial distribution function for water at different urea concentrations and for the bulk water of the same model.

agreement with Åstrand *et al.*¹³ A detailed analysis of the contribution of the different atoms to this correlation function is later presented.

If one wants to determine the effect that urea should have on the water network it seems obvious to look into the water-water rdf's in the presence of urea. These results are presented in Fig. 7. We can see that the $G_{O_w O_w}$ shows for all concentrations a certain reduction in structure with respect to the pure water $G_{O_w O_w}$, indicated by the broadening of the first two peaks, as well as a shift of the first peak toward larger values. In previous simulations minute departures from pure water were obtained^{9,10} or the modifications observed were restricted to waters quite close to the urea molecule,¹³ a point that we will address later on. Certainly in the results presented in this work there is a more marked difference, but it is still rather small. Of course it is very difficult to draw any conclusions on how important such a change is for the modification of the properties of the solution. Contrary to $G_{O_w O_w}$ the $G_{O_w H_w}$, not shown, presents practically the same behavior than pure water. $G_{H_w H_w}$, not shown, presents more structure in urea solutions than in pure water, indicated by the narrowing of the peaks and a shift of the second peak towards shorter distances; the same behavior was reported by Tanaka *et al.*¹⁰ This is a surprising result and difficult to understand. Of course it is necessary to find an experimental way to validate these observations. Here one is tempted to compare with the hydrogen centered rdf of Finney *et al.*,²⁵ assuming that most of the G_{HH} will come from $G_{H_w H_w}$. The experimental rdf has a different behavior than that of $G_{H_w H_w}$. However, if G_{HH} is properly constructed, i.e., with the addition of all HH contributions, as it will be shown later on, there is very good agreement with the experiment.

One can get a better understanding of the structural effect of urea on water if one looks to different zones of water around urea. In Figs. 8 and 9 we present such results. We can see in Fig. 8, that for low concentration at distances close to urea, there is a substantial loss of water

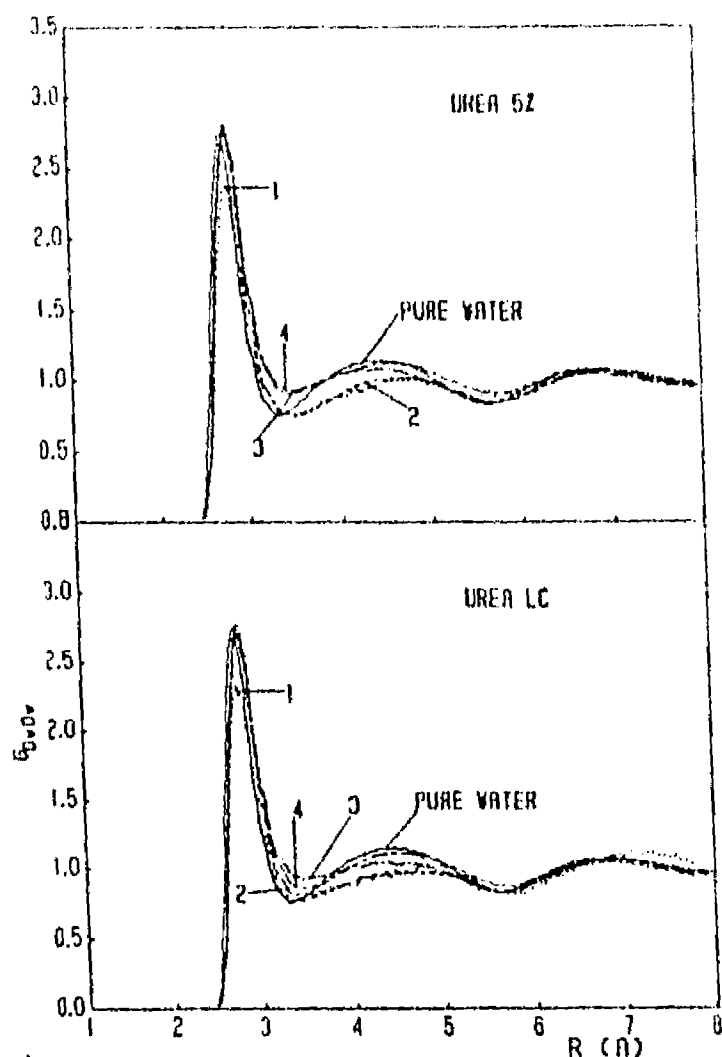


FIG. 8. Oxygen-oxygen radial distribution functions in a 0.5% concentration of urea for waters in different zones of vicinity with respect to the closest urea molecule. 1: ($0 < R < 4.5$), 2: ($4.5 < R < 7$), 3: ($7 < R < 10$), 4: ($10 < R$). Oxygen-oxygen radial distribution functions in a 5% concentration of urea for waters in different zones of vicinity with respect to the closest urea molecule. 1: ($0 < R < 4.5$), 2: ($4.5 < R < 7$), 3: ($7 < R < 10$), 4: ($10 < R$).

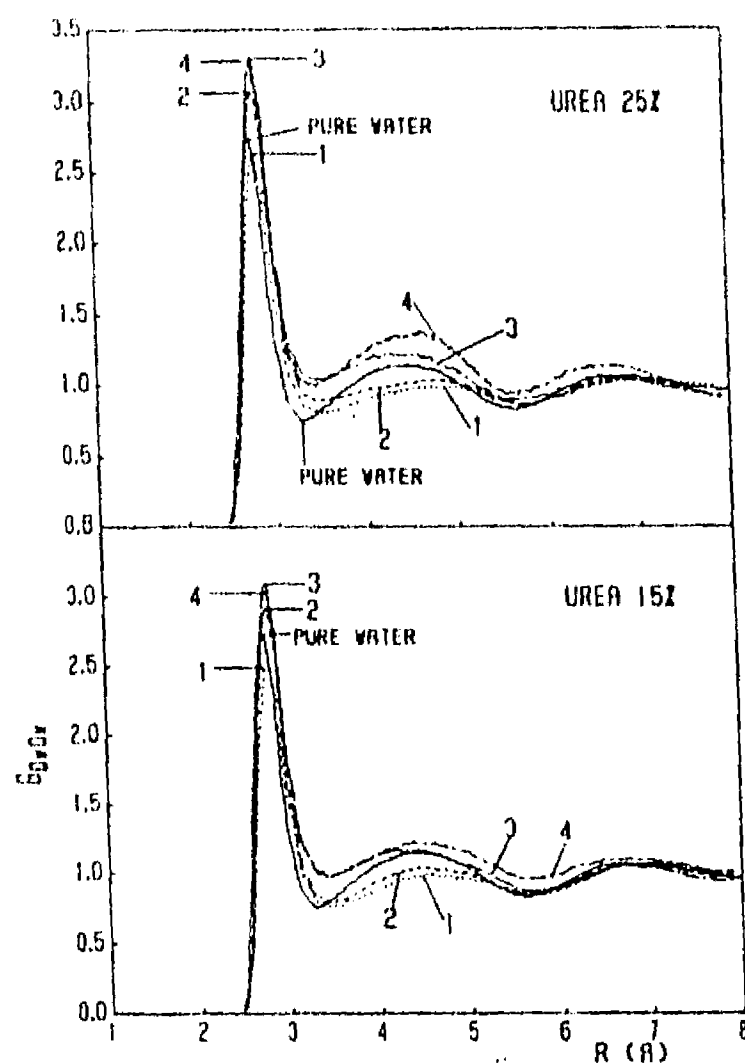


FIG. 9. Oxygen-oxygen radial distribution functions in a 15% concentration of urea for waters in different zones of vicinity with respect to the closest urea molecule. 1: ($0 < R < 4.5$), 2: ($4.5 < R < 7$), 3: ($7 < R < 10$), 4: ($10 < R$). Oxygen-oxygen radial distribution functions in a 25% concentration of urea for waters in different zones of vicinity with respect to the closest urea molecule. 1: ($0 < R < 4.5$), 2: ($4.5 < R < 7$), 3: ($7 < R < 10$), 4: ($10 < R$).

structure and that at large distances the structure is almost, but not completely, recovered. Åstrand *et al.*¹³ did a similar analysis and obtained similar results except that for the large distance the recovery to pure water G_{OO} was complete. There is a difference in their treatment since for computing the rdf of the "bulk" region they include only waters in this region, whereas we include all waters correlated to water in this region, possibly explaining the discrepancy. When one goes to a 5% concentration a more marked departure is observed as expected, and less of a recovery. At 15% the pattern is more surprising, showing that at large distances there is a marked structure but distinct from that of pure water. This behavior is enhanced at the 25% concentration. Here a point should be made, one has to be careful with the patterns of behavior because all functions are normalized to bulk properties and not to the local density of the zones, hence there is no proper normalization and the absolute size of the peaks can be misleading; however the actual structure is reliable. The behavior at large concentrations indicates that the "bulk" water left out of the urea vicinities is strongly correlated, however the

water inside the vicinities is poorly correlated (a surprising result).

Another important rdf to consider is that centered in hydrogen, since there exist two experimental counterparts,²⁵ the G_{HH} and the G_{HX} , where X correspond to all atoms except hydrogen. In Fig. 10 we present the G_{HH} for the 25% concentration, as well as that corresponding to pure water and the experimental curve for a 10 molal concentration, which is larger than the ones considered here, but we expect to observe a similar pattern. We see that there is a good agreement and a shift of the first peak (2.43 Å) toward larger values, compared to pure water (2.40 Å). An spectral analysis of this rdf, i.e., the separate rdf's conforming to the experimental curve, are presented in Fig. 11. Here we can see that the experimental shift of G_{HH} is due, not to the modification of the G_{HH_w} but to the contribution of the G_{HH_u} . This contribution increases as the urea concentration increases, explaining the larger shift shown by the experiment at large concentration. A most remarkable result is the behavior of G_{HH_w} which shows

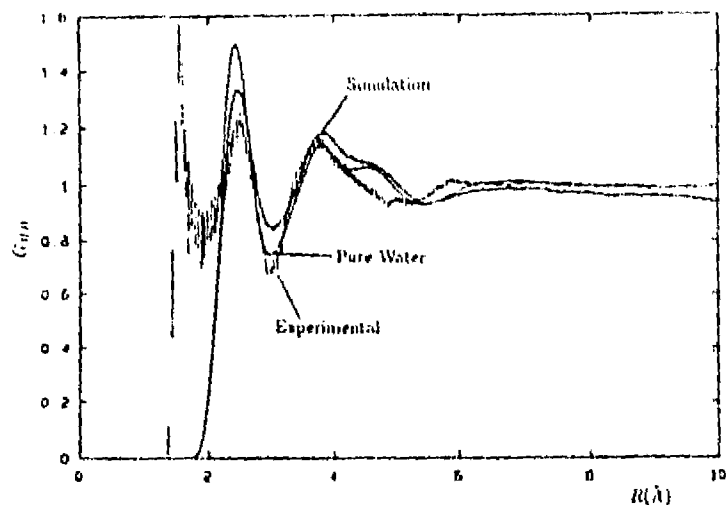


FIG. 10. Hydrogen centered radial distribution function with all hydrogens, G_{HH} , for pure water, aqueous urea solution at 25%, and the experimental curve of Finney *et al.* (Ref. 25) at 10 molal concentration.

practically no structure. One can make a more detailed analysis of this observation considering the rdf for hydrogen_{cit} and hydrogen_{trans} at different urea concentrations, not presented. For hydrogen_{cit} there seems to be a poor correlation with water even at low concentrations and this correlation gets lost as urea concentration is increased. The same effect but much more marked is observed for hydrogen_{trans}, ending up with no correlation whatsoever with water hydrogens. This result was also reported by Tanaka *et al.*¹⁰ for large urea concentrations.

In Fig. 12 we present the G_{HX} at 25% concentration compared to pure water and the corresponding experimental curve at 10 molal concentration. Here we see again a good agreement with the experiment. Again from the spec-

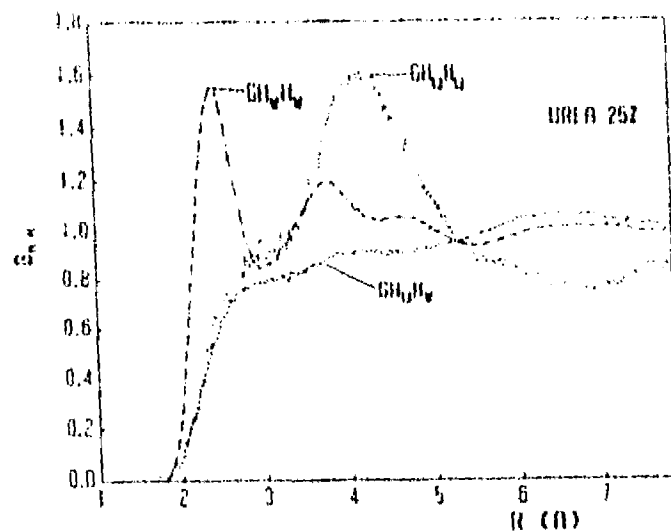


FIG. 11. Spectral contributions to the G_{HH} at 25% urea concentration.

tral analysis of this curve we get more detailed information, Figs. 13 and 14. We can see that the broadening of the first peak comes from the G_{HwOw} contribution, rather than from a modification of the G_{HwHw} . The other important point is that the G_{HwOw} , apart from the first peak, does not have any structure; the same result as that for G_{HwHw} . This lack of correlation encouraged us to look into G_{OwOw} , which is presented in Fig. 15 for different urea concentrations. It shows a substantial correlation, similar to water-water but with less marked peaks and occurring at larger distances. The first peak occurs at 3 Å and the second at 5.3 Å. Hence, from this analysis, urea does not seem to be mimicking the water network so closely, rather yielding a wider hydration structure than that of a water molecule.

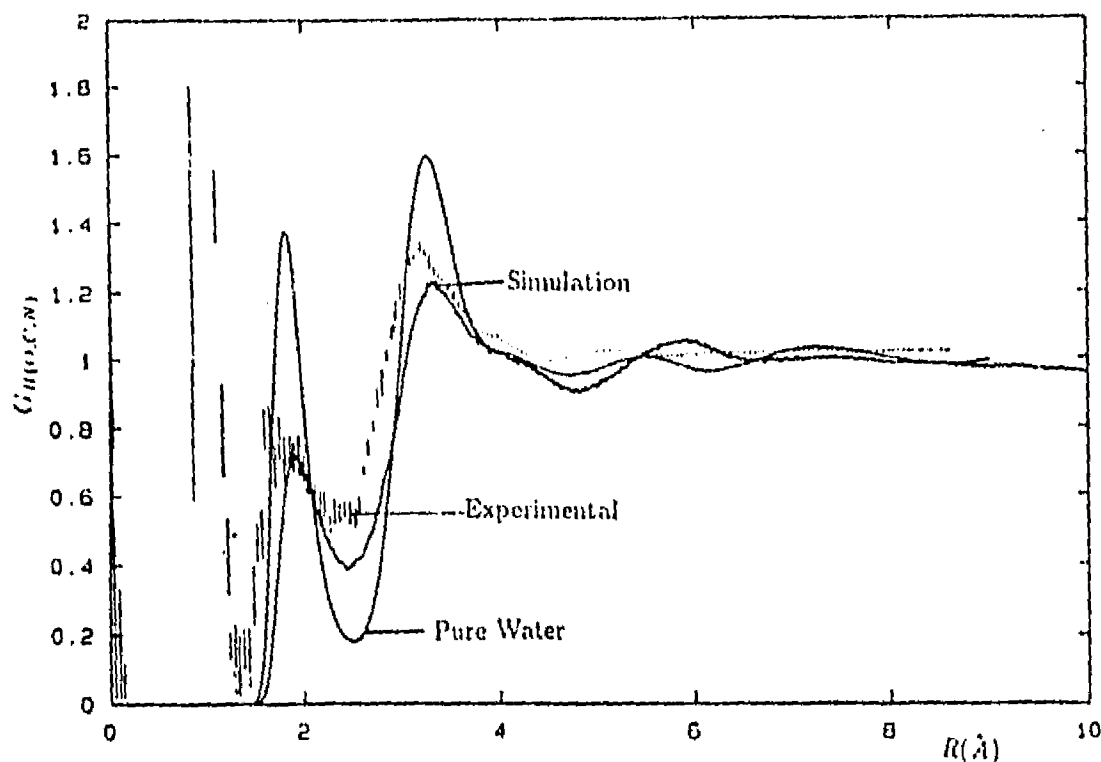


FIG. 12. Hydrogen centered radial distribution function with all atoms except hydrogen, G_{HX} , for pure water, aqueous urea solution at 25%, and the experimental curve of Finney *et al.* (Ref. 25) at 10 molal concentration.

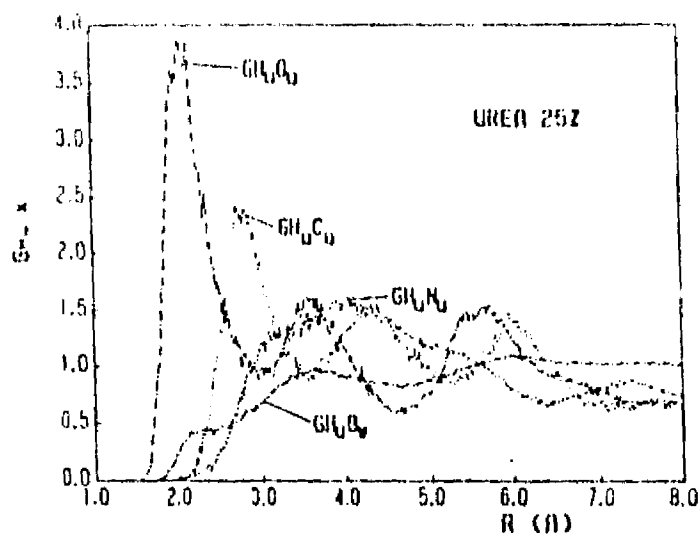


FIG. 13. Spectral contributions to the G_{OH-X} at 25% urea concentration coming from the urea hydrogens.

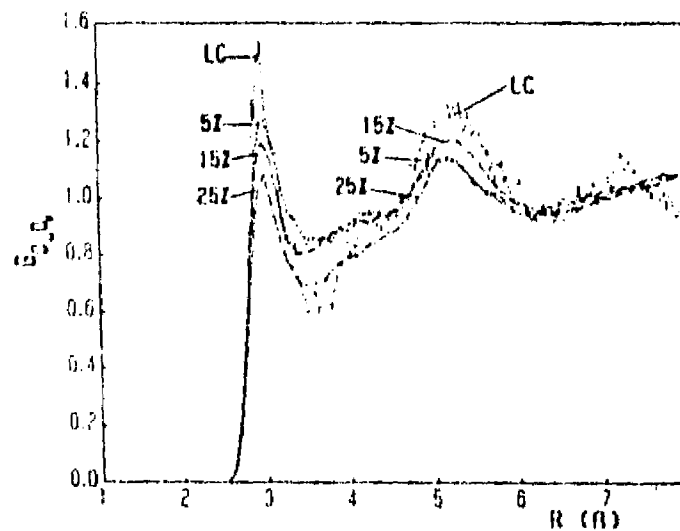


FIG. 15. Radial distribution function between urea oxygens and water oxygens for different urea concentrations.

Henceforth, we can say that at large concentrations urea is poorly correlated to water and possibly more correlated to itself. This phenomena can be studied better from the nitrogen centered rdf's.

The spectral distribution functions for the nitrogen centered rdfs are presented for the four concentrations in Figs. 16 and 17. At low concentration, there is again poor correlation with the water oxygens and hydrogens, as should be expected from the previous discussion. At 5% we can see the contributions coming from the urea-urea correlation. The first thing to be noticed is the N-O_u peak, which is very marked and indicates quite clearly the dimerization of urea. The N-C and the N-N rdfs also support this view. As the concentration increases, to 15%, this pattern is more marked, and there is an inward shift of the N-N peak and an uprising of the N-H_{cis} peak. This indicates a stronger correlation between the urea molecules, while their correlation to water is unaffected, as it was observed in the analysis of the urea pairs in Table III. It does not seem to be the case of large polymers of urea being formed (except for some trimers perhaps), but of an in-

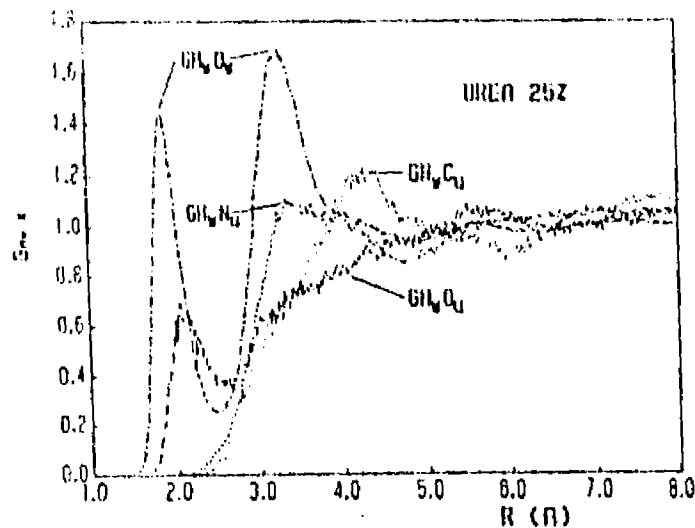


FIG. 14. Spectral contributions to the G_{OH-X} at 25% urea concentration coming from the water hydrogens.

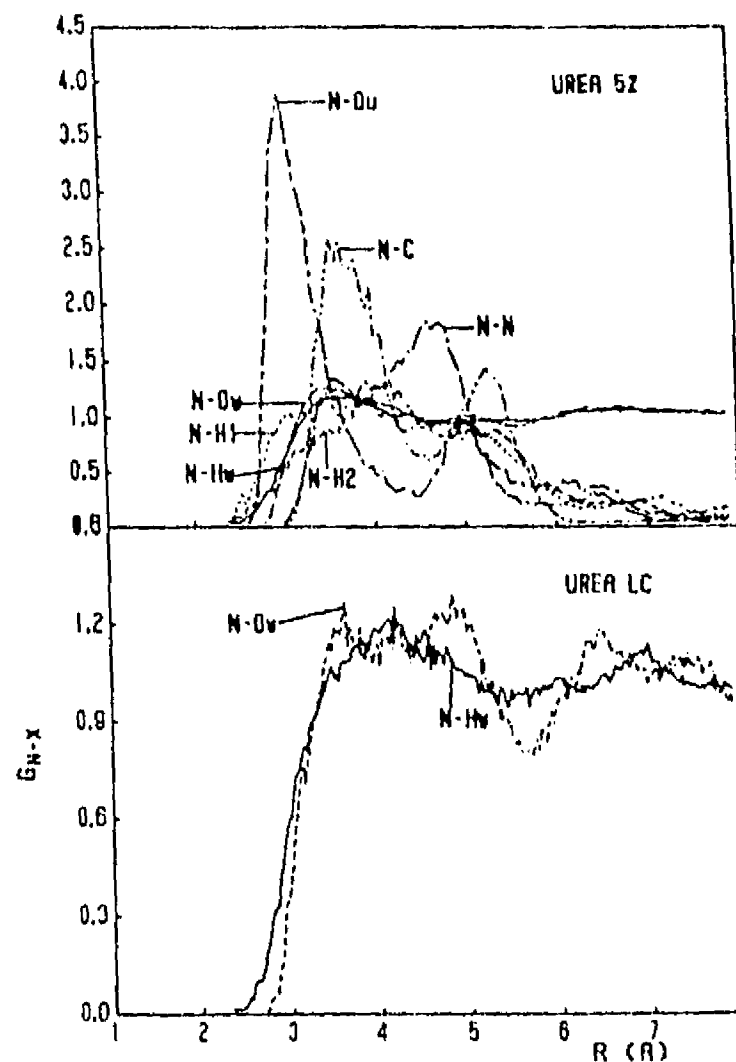


FIG. 16. Spectral contributions to the nitrogen centered radial distribution functions for low urea concentration. In this case the partial radial distribution functions are not weighted by the scattering factors. Spectral contributions to the nitrogen centered radial distribution functions for a 5% urea concentration. In this case the partial radial distribution functions are not weighted by the scattering factors. H1 corresponds to H_{cis} and H2 to H_{trans}.

FALLA DE ORIGEN

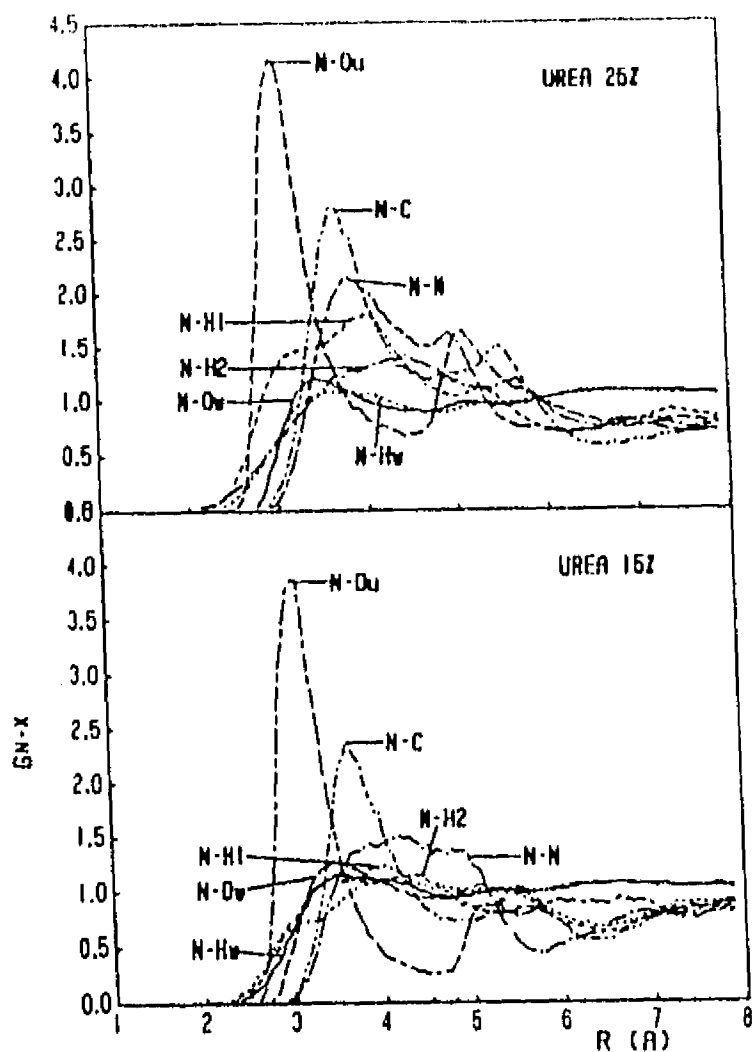


FIG. 17. Spectral contributions to the nitrogen centered radial distribution functions for a 15% urea concentration. In this case the partial radial distribution functions are not weighted by the scattering factors. H1 corresponds to H_{OH} and H2 to H_{urea} . Spectral contributions to the nitrogen centered radial distribution functions for a 25% urea concentration. In this case the partial radial distribution functions are not weighted by the scattering factors. H1 corresponds to H_{OH} and H2 to H_{urea} .

creasing correlation of the urea dimers between themselves as concentration increases. This is indeed an important finding, the appearance at large urea concentrations of a urea network. This observation is further confirmed in Fig. 18 which presents a snapshot of the 25% concentration in a stereo view and no other polymerization than dimers can

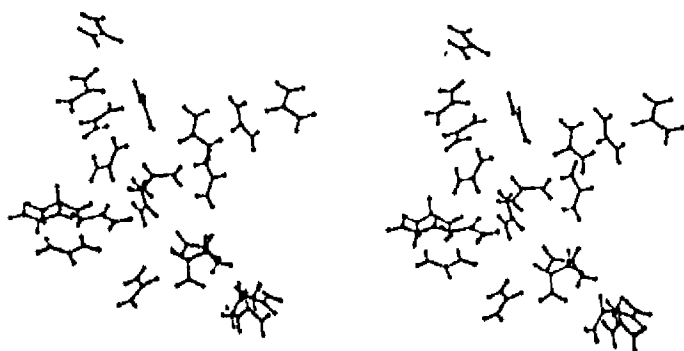


FIG. 18. Stereo view of a snapshot of the last configuration of the 25% urea concentration.

be observed, and also that not only the cyclic dimer occurs, but also a head to tail dimer.

IV. CONCLUSIONS

We have presented here a refined Monte Carlo study of aqueous urea solutions. We have taken several steps to produce a more reliable vision. An *ab initio* surface which shows convergence with respect to basis set extension, is fitted to an analytical potential which includes nonadditive effects in the intermolecular potential; a fact that has proved to be crucial.¹⁷ We also checked that the simulations had attained equilibrium and considered a large enough number of molecules as well as different concentrations to observe the trend produced by increasing urea concentration.

All this care proved to be fruitful since we were able to validate the model with experimental comparisons; it reproduces the hydration energies, and also for the first time the 3.75 Å peak occurring in the nitrogen centered rdf, as well as a shallow second peak, at ~5 Å, for large urea concentrations. The hydrogen centered rdfs were also reproduced, hence the present simulation has full agreement with the experimental evidence available. It is clear that there are still some shortcomings in the model. Even if hydration enthalpies were reproduced, the predictions are very much subject to variation. This indicates the need for further refinement of the model, for the interaction potential an increased quality of the basis set and the inclusion of correlation energy, through the MP2 or the MP4 scheme and the inclusion of intramolecular flexibility. It is also necessary to improve the treatment of boundary conditions in order to make predictions more impervious to them.

In spite of the shortcomings mentioned we feel very confident on the results obtained and we think that the analysis made is increasing our understanding of the microscopic behavior of the urea aqueous solutions.

It is quite clear now that urea solutions at low concentration are quite distinct in their micromolecular properties than those at large concentrations. It is obvious that with a single molecule is not possible to determine, if at this concentration dimerization of urea occurs, however the trend observed allows us to propose that at low concentrations the behavior showed will be observed. It is clear that at large concentrations, around 5% or more, dimerization does occur. The only theoretical discrepancy with this observation comes from simulations done with rather crude potentials,^{11,12} highlighting the need for refined potentials and the risk of overextending empirical potentials. On the contrary the existence of trimers or larger polymers is not clear.

Since the existence of dimerization is one of the most controversial points, we performed an additional analysis of urea polymerization. At the 25% concentration we computed the following algorithm for 1 million configurations. For each urea molecule we looked for any "bound" urea molecule, defined as a $N-O_{urea}$ distance less than a certain value R . We also looked at if, under the same criteria, any of the molecules in a dimer was "bound" to a third molecule, hence constructing a trimer, and so on for larger

polymers. Of course this criteria is very hand waving and totally dependent of the value of R used to define the "bound" molecules. If we use $R=3 \text{ \AA}$, the peak of the $N-O_{\text{urea}}$ rdf, we obtain 97% monomers and 3% dimers. If we considered $R=3.44 \text{ \AA}$, the peak value for the rdf $N-O_{\text{water}}$, i.e., considering that "bound" ureas are those which are closer between themselves than to water we obtain 0.05%, 0.42%, and 0.29% monomers, dimers, and trimers. Obviously this is a very loose manner of determining the existence of aggregates, but it also suggests the existence of dimers and possibly trimers.

The overall water-water rdfs are not strongly affected by the urea solvation, but these small changes seem to have strong effects when the microstructure is studied in more detail. The assumption that urea mimics water, and henceforth does not affect the water structure seems to be true only for very dilute solutions, at large concentration there is a certain disruption of water-water structure in the close neighborhood of the urea molecule, and certainly very poor correlation between urea and water. What is very surprising is the larger correlation that appears at long water-water distances for concentrated solutions, following the urea network; this network being another one of the important results of this work. This could also explain the fact that urea seems to increase the structure in the G_{H_2O} .

The energetic analysis done agrees with the structural findings discussed above. Furthermore we can see from the urea-urea energy analysis that the overall interaction between urea molecules is close to zero at low concentrations and becomes more attractive with increasing concentration, but the attractive value reached is not large. However the small value of the attractiveness does not come from the absence of the urea-urea interaction, but from the balance of more than a half of urea-urea pairs interacting attractively and the rest repulsively (see Table III). It is interesting to note that the fraction of urea pairs that have repulsive interaction decreases when going from 15% to 25%, suggesting again the formation of a urea network. We think that this trend, i.e., the urea-urea interaction becoming more attractive will continue as concentration increases, hence the urea network will evolve allowing for an infinite solubility of urea in water up to the formation of the crystal.

The ability of a numerical simulation for looking into the detailed molecular structure, in this case the spectral distribution of the nitrogen and hydrogen centered rdf, will help in the interpretation of the experimental observations as well as conducting to the proposal of a urea network arising as concentration increases.

Note added in proof. While this work was submitted for publication a relevant work appeared²⁷ and we would like to discuss it briefly. Boek and Briels presented a molecular dynamics simulation performed with GROMOS potentials. They found that there was no appreciable modification of the G_{OO} of water, in agreement with us, but as we stressed a more careful analysis is needed. They also report that the solute-solute interaction is a close constant and close to zero. Here we found small values but with a clear

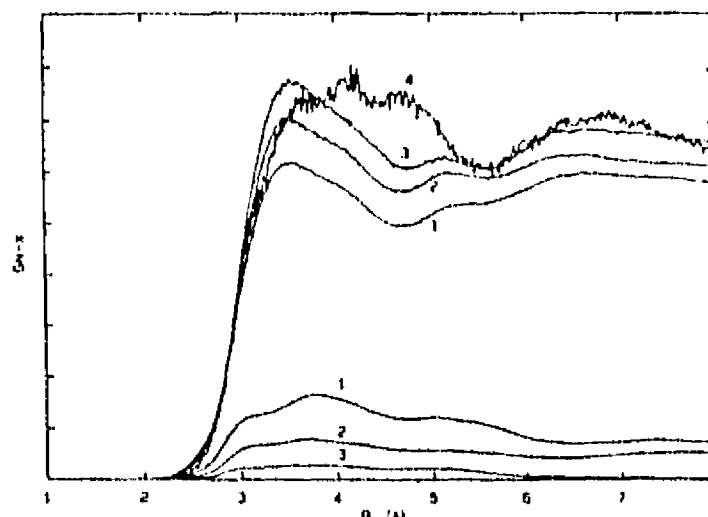


FIG. 19. Nitrogen centered radial distribution function (arbitrary units), $N-X$ with $X=\text{water atoms}$ (upper curves) and $X=\text{urea atoms}$ (lower curves) for (1) 25%; (2) 15%; (3) 5%; and (4) 0.5% concentration of urea.

trend favoring the urea network. We feel that this could come from the different potential used, and that substantial care has to be taken to expect a proper potential. They also point out that the structure in the experimental G_{N-X} of Finney *et al.*¹⁴ is an artifact, consequence of back and forth application of Fourier transform, and hence that no structure should appear in the numerical simulation. Here we present different results, reproducing the structure of the experimental rdf when there is a chance of urea aggregation. Given the relative concentration of urea and water, the experimental rdf is practically the correlation between urea and water. The urea-urea correlation does not have enough weight to make a significant contribution; this is clearly seen in Fig. 19. Hence the structure observed experimentally corresponds to the modification of the urea-water correlation, modification induced by the urea-urea correlation.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank J. Finney, M. Costas, and L. A. Torres for discussions on the experimental work on urea solutions. This work was supported by DGAPA, proy-IN101491, and by Supercómputo DGSCA-UNAM.

- ¹H. S. Frank and F. Franks, *J. Chem. Phys.* **48**, 4746 (1968).
- ²J. A. Schellman, *C. R. Lab. Carlsberg, Ser. Chim.* **29**, 223 (1955).
- ³G. C. Kresheck and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **69**, 704 (1965).
- ⁴R. M. Stokes, *Aust. J. Chem.* **20**, 2087 (1967).
- ⁵S. Miyigashi, T. Akasawa, and M. Nishida, *J. Colloid. Interface Sci.* **115**, 199 (1987).
- ⁶F. Grieser, M. Lay, and P. J. Thistlethwaite, *J. Phys. Chem.* **90**, 5464 (1986).
- ⁷U. Kaatze, H. Gerke, and R. Pattel, *J. Phys. Chem.* **90**, 5464 (1986).
- ⁸R. A. Kuharski, and P. J. Rossky, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 5780 (1984).
- ⁹H. Tanaka, H. Touhara, K. Nakanishi, and N. Watanabe, *J. Chem. Phys.* **80**, 5170 (1984).
- ¹⁰H. Tanaka, K. Nakanishi, and H. Touhara, *J. Chem. Phys.* **82**, 5184 (1985).
- ¹¹P. Cristinziano, F. Lely, P. Amodeo, and V. Barone, *Phys. Lett.* **140**, 401 (1984).

- ¹²P. Cristinziano, F. Lely, P. Amodeo, and V. Barone, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **85**, 621 (1989).
- ¹³P. O. Åstrand, A. Wallqvist, G. Karlström, and P. Linse, *J. Chem. Phys.* **95**, 8419 (1991).
- ¹⁴J. L. Finney and J. Turner, *Electrochim. Acta* **9**, 1183 (1988).
- ¹⁵H. Saint-Martin, and I. Ortega-Blake, in *Biomolecules in Organic Solvents*, edited by (Gómez-Poyou) (Chemical Rubber, Boca Raton, FL, 1992).
- ¹⁶H. Saint-Martin, and I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* (submitted).
- ¹⁷H. Saint-Martin, C. Medina-Llanos, and I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.* **93**, 6448 (1990).
- ¹⁸J. C. Barthelat, Ph. Durand, and A. Serafini, *Mol. Phys.* **33**, 159 (1971).
- ¹⁹A. Lés and I. Ortega-Blake, *Acta Phys. Pol. A* **72**, 599 (1987).
- ²⁰R. Sonnenschein and K. Heizinger, *Chem. Phys. Lett.* **102**, 550 (1983).
- ²¹J. L. Finney (private communication).
- ²²J. D. Cox and G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds* (Academic, London, 1970).
- ²³E. P. Egan and B. B. Luff, *J. Chem. Eng. Data* **11**, 192 (1966).
- ²⁴M. Bernal-Uruchurtu and I. Ortega-Blake (to be published).
- ²⁵J. L. Finney, A. K. Soper, and J. Turner, *Physica B* **156**, 151 (1989).
- ²⁶A. Caron, *Acta Crystallogr. Sect. B* **25**, 404 (1969).
- ²⁷E. S. Boek and W. J. Briels, *J. Chem. Phys.* **98**, 1422 (1993).