

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

SIMULACIÓN MOLECULAR DEL TAUTOMERISMO DE LA
2-HIDROXIPIRIDINA.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO
PRESENTA
FRANZ MICHEL MARTINEZ RIOS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Jurado asignado:

Presidente

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

Vocal

Dra. Maria Eugenia Costas Basín.

Secretario

Dr. Milton Thadeu García Medeiros de Oliveira.

1er. Suplente

Dr. J. Jesus Hernandez Trujillo.

2º. Suplente

Dr. Rodolfo Acevedo Chávez

Trabajo desarrollado en la Facultad de Química, Edificio B, Departamento de Fisicoquímica, 1er. Piso, Cubículo B-106.

Dr. Milton Thadeu Garcia Medeiros de Oliveira.
Asesor del tema

Franz Michel Martínez Ríos
Sustentante

*Dedicado a
mi familia.*

Agradecimientos.

Nunca encontrare las palabras suficientes y necesarias para expresar mi gratitud a todas estas personas, particularmente por que los sentimientos de agradecimiento son demasiado complejos para ser descritos con un pequeño conjunto de palabras: las palabras no son lo suficientemente exactas. Algo similar ocurre en la ciencia, curiosamente. Sin embargo, ¡hay que hablar!

Por ello, antes que a nadie, a mi familia, que me ha dado un apoyo inmenso en todo lo que me he propuesto: a mi padre Mario y a mi madre Alfa por quererme, trabajar tanto y confiar en mi; a mi hermano Mario, ya que si él no se hubiera metido en estas cosas, no me hubiera arrastrado **xD** y a mi pequeña hermana Dana, por llegar en el mejor momento... y por estar tan chiquita ^_^
A mis tias Chavi, Linda y Luz, mis tios Juan, Alex y Julio, A mis primas Xoch, Dewi y Norma, por todo el apoyo desde mi llegada en la Cd. de México; A mi primo Alex... **o_O** podría llenar el equivalente a todas las hojas de esta tesis con las estupideces que hacíamos y aún así no sacaría ni la mitad.

Al Dr. Milton Medeiros, por toda la confianza depositada y la ayuda que me ha dado todo este tiempo que llevo trabajando con él; ala Dra. Ma. Eugenia Costas que siempre me auxilia en todas las dudas que tengo; al M. en C. Jose Manuel Mendez, por sus consejos y comentarios (incluyendo bromas).

A mis compañeros de la facultad de química, por los ya más de cinco años que pasamos juntos, en especial a mi colega Angel Sanchez, que aunque nunca pudimos capturar un extraterrestre o al chupacabras, me ha apoyado en los buenos y en las malos momentos **lol**.

A todos ellos, *Gracias*.

Franz Michel Martínez Ríos, 2006

Índice general

I. Introducción	1
1. Breve preámbulo del tema.	2
2. Objetivos e hipótesis	7
II. Antecedentes	9
3. Mecánica estadística	10
3.1. Espacio fase y colectivos	10
3.2. El colectivo canónico	12
4. Simulación Molecular: Métodos de Monte Carlo	14
4.1. Cadenas de Markov	14
4.2. El esquema de Metropolis Monte Carlo	16
4.2.1. Resumen.	17
4.3. El método de Monte Carlo reactivo	17
5. Campo de fuerza OPLS	20
6. Teoría de funcionales de la densidad.	23
6.1. Fundamentos	23
6.2. Funcional B3LYP	25
7. Estudios previos del tautomerismo $2HP \rightleftharpoons 2PN$	26
III. Metodología	28
8. Esbozo del trabajo	29
9. Simulación molecular de disolventes	31
9.1. Algoritmo de la simulación de disolventes	31
9.2. Campos de fuerza para los disolventes	32
9.2.1. Tetracloruro de carbono	32
9.2.2. Dimetilsulfóxido	33
9.2.3. Metanol	33
9.2.4. Agua	35
9.3. Configuración inicial	36

9.4. Cálculos de la energía potencial	37
9.4.1. Condiciones de frontera periódica	37
9.4.2. Truncamiento esférico	39
9.5. Movimientos y cálculos de energía	40
9.5.1. Traslación	40
9.5.2. Rotación	41
9.5.3. Cálculos de energía	42
9.6. Aceptación de movimientos	43
9.6.1. Relación de aceptación de movimientos	43
9.7. Energía configuracional promedio	44
9.8. Estabilización	45
10. Estudios en fase gas	46
11. Simulación del tautomerismo en disolución	47
11.1. Algoritmo de la simulación con reacción	47
11.2. Modelos de los tautómeros	48
11.3. Cálculos de energía con la reacción.	49
11.3.1. Cambios de identidad del soluto.	50
11.3.2. Evaluación de K_t	51
IV. Resultados y discusión	52
12. Disolventes	53
13. Estudio con DFT	57
13.1. Geometría, cargas y energética	57
13.1.1. Geometría	57
13.1.2. Análisis de población de Mulliken	61
13.1.3. Energética y constante de equilibrio en fase gas	62
13.2. Funciones de partición moleculares	63
13.3. Campo de fuerza del soluto	64
14. Estudio en disolución	66
14.1. El caso del DMSO, H ₂ O y Metanol	66
14.2. El caso del CCl ₄	67
14.2.1. Las limitantes del cálculo	68
14.3. Más allá de las simulaciones	69
V. Conclusiones	73
15. Conclusiones del trabajo.	74
15.1. Los disolventes y el soluto	74
15.2. La reacción química	74

Índice general

VI. Apéndices	76
16. Análisis estadístico por bloques.	77
VII. Referencias	78
Bibliografía	79

Índice de cuadros

9.1. Datos de los disolventes en fase líquida a 298.15 K	32
9.2. Parámetros del modelo de CCl ₄ sin cargas	34
9.3. Parámetros del modelo de CCl ₄ con cargas	34
9.4. Parámetros del modelo de DMSO	34
9.5. Parámetros del modelo de metanol	34
9.6. Parámetros del modelo H ₂ O TIP4P	34
9.7. Aristas de los cubos a 298.15 K.	36
12.1. Energía configuracional promedio de los disolventes	53
13.1. Geometría de los tautómeros. Distancias de enlace.	58
13.2. Geometría de los tautómeros. Ángulos.	58
13.3. Geometría de los tautómeros. Ángulos diedros.	59
13.4. Cargas de Mulliken de los tautómeros	61
13.5. Energías de los tautómeros.	62
13.6. Funciones de partición moleculares de los tautómeros.	63
13.7. Parámetros para el modelo de los tautómeros.	64
14.1. Constantes de equilibrio experimentales	66
14.2. Constantes de equilibrio evaluadas en CCl ₄	67

Índice de figuras

1.1. Dos de los tautomerismos prototrópicos más comunes.	5
1.2. Tautomerismo 2-hidroxipiridina \rightleftharpoons 2-piridona.	5
5.1. Comparación de la energía potencial generada por un campo de fuerza y la teórica reportada del Ar [1].	21
9.1. Configuración inicial de la simulación del CCl ₄	35
9.2. Representación 2D de las condiciones de frontera periódica	38
9.3. Representación 2D del truncamiento esférico de potencial.	38
9.4. Angulos de Euler.	42
11.1. Imagen estereográfica de una disolución de piridina en CCl ₄	47
12.1. Imágenes estereográficas de (a)CCl ₄ , (b)DMSO, (c)Metanol, (d)H ₂ O.	55
13.1. Definición de los sitios en los tautómeros.	57
13.2. Comparativa de geometrías en estado sólido y gaseoso; (a)2HP y (b)2PN.	60
14.1. Posible camino del tautomerismo involucrando cargas.	70
14.2. Posible camino del tautomerismo sin involucrar cargas.	70
14.3. Una posible forma que puede tener el perfil de energía del tautomerismo.	71
14.4. Problemas del cambio de identidad del soluto.	72

Parte I.

Introducción

1. Breve preámbulo del tema.

El estudio de la reacción química es la base fundamental que define la química como ciencia. Hace quizá unos 30 años atrás, se pensaba que el enfoque experimental era la única manera de obtener datos sobre una reacción química (y aún en esta época); en muchos casos, realizar un experimento dentro de un laboratorio representa muchos retos, algunos tan complicados que pueden ser imposibles de realizar. Sin embargo, durante los últimos 50 años, aproximadamente, nuevas maneras de poder estudiar química han ido en auge, basándose enteramente en el uso de computadoras. Estos nuevos métodos engloban a la química computacional.

Con el avance en la capacidad de cálculo de las computadoras, cada vez es más común ver diferentes tipos de estudios químico computacionales. En un principio, este tipo de estudios solo podían llevarse a cabo con moléculas sencillas, pero conforme el volumen de información que una computadora podía manipular con el tiempo fue creciendo, la complejidad de los estudios también fue en aumento, a tal grado que ahora la variedad en los trabajos incluyen enormes macromoléculas y reacciones químicas complejas, que arrojan una gran cantidad de información complementaria a aquella obtenida del laboratorio.

Antes que nada, hay que definir qué es una *reacción química*. Una reacción química implica un cambio en la estructura de una o varias moléculas con una consecuente formación y destrucción de enlaces. Ejemplos hay muchos y muy comunes, como la combustión, en la que un combustible, como puede ser un hidrocarburo formado por una gran cantidad de enlaces carbono–hidrógeno, es reducido a cenizas al absorber energía en presencia de oxígeno con la consecuente destrucción de estos enlaces carbono–hidrógeno; el resultado es la aparición de nuevas moléculas (agua, bióxido de carbono y probablemente monóxido de carbono) debido a la formación de enlaces carbono–oxígeno e hidrógeno–oxígeno.

Lo primero que se puede notar es que estudiar una reacción química involucra necesariamente tener una noción de lo que es un *enlace* así como de la energética que lleva a la destrucción y formación de estos.

1. Breve preámbulo del tema.

Una manera de abordar esto es suponer que *la materia esta constituida por una entidad, el átomo, el cual puede unirse mediante un **enlace químico** a otros átomos, dando lugar a una molécula.*

Una molécula ya no es una entidad que conserve las mismas propiedades que un átomo. En principio, esta manera de abordar la situación suena trivial, pero si uno se pone a pensar, en el mundo en que vivimos las cosas no suceden así; un ejemplo infantil seria cuando juntamos dos piedras (mis átomos) con pegamento (el cual seria mi enlace), mediante este proceso no se genera un ente diferente (como una molécula), simplemente obtengo una piedra mas grande, que de alguna manera tiene las mismas propiedades que aquellas que la constituyen. Son este tipo de detalles los que nos hacen enfrentar con un gran problema ¿Cómo describir correctamente el enlace químico si no es un concepto tan trivial como en el mundo macroscópico?

En 1905, una nueva forma de ver el mundo empezó a tomar forma cuando Einstein, con su explicación del efecto fotoeléctrico, comprobó las suposiciones de Planck, las cuales concebían un mundo microscópico donde las propiedades de la materia solo pueden permitirse ciertos estados, lo cual es contrastante con la concepción del mundo macroscópico. La física cuántica empezaba a tomar forma y con ello la explicación del comportamiento de las moléculas y átomos. De ahí, el estudio del enlace químico se formaliza.

Sin embargo la física cuántica tiene un pequeño problema. Cuando se pudo encontrar una manera de caracterizar las propiedades de un átomo, mediante la función de onda, la cual contiene toda la información que se requiere para describir al átomo en cuestión, se vio que solo podía encontrarse una descripción analítica exacta para átomos con un núcleo y un electrón. Se requieren entonces hacer aproximaciones a la física cuántica de forma que puedan abordarse átomos y moléculas complejos. A través de los años varias propuestas han sido satisfactorias y es posible tener aproximaciones casi exactas de las propiedades de átomos mas complejos que los hidrogenoides y también de moléculas. En este punto es donde entran en juego las computadoras. Realizar cálculos de física cuántica para átomos complejos implica realizar tantas operaciones numéricas que una sola persona no sería capaz de realizar todo ese trabajo en una cantidad de tiempo aceptable.

Así como se ha planteado, puede decirse que hoy en día, es posible usar una computadora para que con las bases de la física cuántica, se pueda obtener información de átomos, moléculas y enlaces. Este es el fundamento de la química computacional, pues como se señaló al principio, con un

1. Breve preámbulo del tema.

entendimiento del enlace químico, se puede estudiar una reacción química.

Ahora, supongamos que queremos estudiar una reacción química, si las molécula que intervienen no son muy complejas y los cambios que ocurren tampoco lo son. Entonces puede usarse la química computacional para estudiar la reacción sin necesidad de utilizar una supercomputadora. De hecho, conforme ha pasado el tiempo, el refinamiento de varias técnicas para realizar cálculos también ha ido avanzando, por lo que se pueden obtener resultados con gran exactitud en una maquina modesta.

El estudio computacional de una reacción química sirve entre otras cosas para:

- Obtener datos de la reacción en medios que son muy complicados de reproducir como pueden ser las altas presiones, altas temperaturas.
- Obtener información sobre la energética de la reacción, muy útil para estudiar estados de transición y la cinética de una reacción.
- Tener un punto de partida para el modelado de una reacción similar mucho mas complicada.
- Probar si cierta teoría logra reproducir datos experimentales.

Generalmente, los puntos citados anteriormente, son los puntos de mayor interés, porque inmediatamente proveen de resultados a los cuales estamos acostumbrados: resultados macroscópicos.

Una de las formas de estudiar un problema físico o químico desde un punto de vista computacional es la simulación. *La simulación computacional* es el modelado de un sistema mediante la resolución de las ecuaciones que contienen la información de sus propiedades.

Un ejemplo de un sistema físico sencillo que puede ser modelado por simulación computacional es el movimiento de varios cuerpos, balines por ejemplo, siendo las ecuaciones de la física Newtoniana las principales ecuaciones que rigen el movimiento. Haciendo un poco mas compleja la situación, si en vez de balines visualizáramos moléculas, extendemos el principio de la simulación computacional a un nivel mas útil para el químico. Sin embargo no es lo mismo resolver las ecuaciones de movimiento de Newton para 30 balines, que las ecuaciones de la mecánica cuántica para 10^{23} moléculas, una cantidad común de materia. Aquí entran en juego varias suposiciones que hacen el cálculo y la realización de la simulación un éxito, dependiendo del grado de exactitud que se busque en los resultados. Cuando hablamos de un caso a este nivel, hablamos de una simulación molecular.

1. Breve preámbulo del tema.

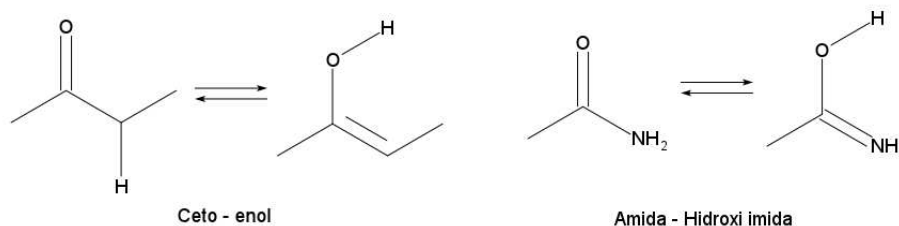


Figura 1.1.: Dos de los tautomerismos prototrópicos más comunes.

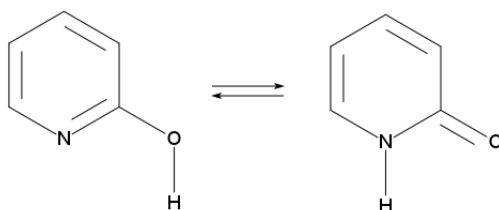


Figura 1.2.: Tautomerismo 2-hidroxipiridina \rightleftharpoons 2-piridona.

En sus principios, después de la segunda guerra mundial, la simulación molecular fue usada para estudiar las propiedades físicas de los líquidos, un campo de la física que en aquellos tiempos estaba muy rezagado. Los resultados que se obtuvieron usando esta técnica fueron tan buenos, que este método fue ganando peso dentro del ámbito científico. No pasó mucho tiempo para que la simulación molecular se sofisticara lo suficiente como para ser empleada en el estudio de diversos tipos de fluidos y mezclas, en la obtención de datos fisicoquímicos de interés y también en la evaluación de diferentes propiedades involucradas en una reacción química.

Una reacción química comúnmente estudiada es el tautomerismo prototrópico (fig. 1.1). Burdamente, parece la simple transformación de una molécula a otra debida a la migración de un hidrógeno a otro sitio de la molécula. La aparente simplicidad de esta reacción ha llamado la atención de varios grupos de investigación, los cuales terminan encontrando que esta simplicidad tiene como trasfondo una serie de mecanismos muchas veces complicados que muestran la formación y destrucción de los enlaces en varios pasos, los cuales comúnmente cambian dependiendo de las condiciones a las que esté la molécula.

Es de interés señalar que este tipo de reacción es muy frecuente en los sistemas biológicos, en

1. Breve preámbulo del tema.

concreto el tautomerismo lactama–lactima, presente en las bases del DNA y RNA. En particular existe un sistema prototipo para el tautomerismo lactama lactima: El tautomerismo prototípico 2–hidroxipiridina \rightleftharpoons 2–piridona (fig. 1.2).

Como sistema prototipo, de aquí en adelante abreviado como 2HP \rightleftharpoons 2PN, este tautomerismo cumple con muchas características que lo hacen una reacción muy interesante para ser estudiada dentro de los fines de este trabajo, pues:

- Tanto la 2–hidroxipiridina como la 2–piridona son moléculas sencillas para ser modeladas mediante simulación molecular.
- Existe mucha información experimental y teórica de este tautomerismo. Pocos métodos involucran simulaciones moleculares.
- El sistema sirve como base para estudiar tautomerismos en moléculas similares mas complicadas, ya que como se mencionó antes, este sistema es típico en la naturaleza.

El interés principal recae en construir un modelo que permita describir analíticamente la manera en como la 2–hidroxipiridina y la 2–piridona interactúan con un medio, de manera que pueda realizarse una simulación molecular y a partir de ésta obtener datos termodinámicos que puedan ser comparados con datos experimentales, de manera que pueda describirse la efectividad del campo de fuerza propuesto y del raciocinio para construirlo.

En otras palabras, los problemas a los que este trabajo hace frente son:

- ¿Cómo construir el campo de fuerza para una molécula partiendo de cero?
- ¿Cómo realizar una reacción química utilizando simulación molecular? ¿Qué alcance tiene?
- ¿La simulación molecular permite obtener la constante de equilibrio de una reacción? ¿Con cuanto éxito lo logra?

2. Objetivos e hipótesis

El objetivo principal de este trabajo, es utilizar las herramientas de la química computacional para poder evaluar la constante de equilibrio de la reacción 2-hidroxipiridina \rightleftharpoons 2-piridona en diferentes medios utilizando simulaciones moleculares.

Los medios en los que se llevará a cabo la reacción son tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido, metanol y agua. Se necesita además realizar un estudio en fase gas, por lo que éste también está incluido dentro de los medios en los que se evalúa la constante de equilibrio.

Varias metas están presentes para cumplir el objetivo:

Simulación de disolventes. Como se quieren obtener datos de la reacción en solución, se busca una gama de disolventes que puedan arrojar información comparable con la existente en estudios experimentales y teóricos que se hayan hecho previamente. En principio varias simulaciones que involucran a los disolventes ya han sido realizadas satisfactoriamente por varios grupos de investigación, por lo que el fin principal de este punto es llegar a *reproducir* las simulaciones de tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido, metanol y agua.

Estudio teórico de los tautómeros. Un paso muy importante, pues de este estudio se obtienen datos imprescindibles para formar el campo de fuerza que modela las interacciones entre cada uno de los tautómeros con los disolventes. Igualmente, existen muchos estudios reportados de la 2-hidroxipiridina y la 2-piridona utilizando diferentes tipos de cálculos teóricos. Se reproducirá uno de estos cálculos para cada molécula, en particular el cálculo mediante teoría de funcionales de la densidad (DFT).

Simulación de la reacción. Finalmente, se puede hacer el cálculo, utilizando el método de Monte Carlo reactivo en el colectivo canónico. Este representa el paso final del trabajo, que pretende encontrar valores para la constante de equilibrio de la reacción y comparar con datos experimentales. *Este enfoque no ha sido reportado hasta ahora*, por lo que se pretende ver también el alcance que pueda tener.

2. Objetivos e hipótesis

La parte fundamental del trabajo, la simulación del tautomerismo, se basa en la siguiente hipótesis: Sea K_t la constante de equilibrio de la reacción en la dirección de la figura 1.2; en una simulación molecular, K_t depende de la relación del número de configuraciones creadas donde se encuentre presente la 2-piridona entre el número de configuraciones con 2-hidroxi-piridina, esto es:

$$K_t = \frac{n_{2PN}}{n_{2HP}} \quad (2.1)$$

La hipótesis se detalla en la sección 11.3.2.

Parte II.

Antecedentes

3. Mecánica estadística

Una simulación molecular, permite obtener información referente a un sistema de muchas partículas, pero en muchos casos esto no puede ser hecho de manera directa.

Generalmente, un experimento mide una propiedad promedio tomado entre las diferentes partículas que conforman el sistema. Una simulación, por otro lado, arroja resultados que son propios de una sola configuración o instante del sistema, mas no del promedio. La conexión entre los resultados que puede tener un experimento y una simulación nos la da la mecánica estadística.

La siguiente presentación ha sido extraída de [2, 1, 3] y la fundamentación matemática de [4].

3.1. Espacio fase y colectivos

Para describir a un sistema macroscópico utilizamos propiedades que podemos medir en el laboratorio: Volumen (V), presión (p), temperatura (T), etc. De ahí deriva el uso de las ecuaciones fundamentales, pues otras propiedades pueden ser expresadas conociendo la ecuación fundamental y por ende, estas propiedades son función de aquellas que podemos medir. Así, estas pocas variables son capaces de describir el estado del sistema.

Cuando se observan sistemas microscópicos, compuestos por partículas, las propiedades que describen el estado del sistema son la posición (\mathbf{r}) y el momento (\mathbf{p}) de cada una de las partículas.

Es primordial entonces saber cómo relacionar las propiedades del sistema macroscópico (p, N, V, T) y del microscópico (\mathbf{p}, \mathbf{r}).

Por definición, **el espacio fase** es un espacio $6N$ dimensional, consistente en un sistema de N partículas puntuales, que provee toda la información del estado mecánico del sistema: las 3 componentes del momento y de la posición de cada partícula.

Así, toda propiedad instantánea A_{inst} del sistema debe ser función de algún punto del espacio fase (Γ).

$$A_{inst} = A(\Gamma)$$

3. Mecánica estadística

Si el sistema evoluciona con el tiempo, el espacio fase cambia. Por lo tanto A_{inst} también cambia.

El postulado en el que se basa la mecánica estadística es que *una propiedad macroscópica observable A_{obs} es el promedio de A_{inst} a través de un enorme periodo de tiempo en el cual el sistema evoluciona.*

$$A_{obs} = \langle A(\Gamma(t)) \rangle_{tiempo} = \lim_{t_{obs} \rightarrow \infty} \frac{1}{t_{obs}} \int_0^{t_{obs}} A(\Gamma(t)) dt$$

Debido a la gran complejidad que tiene resolver una integral como la anterior cuando el numero de partículas que se tiene es grande, Gibbs sugirió que en vez de manejar un promedio del tiempo, se manejara un *promedio del colectivo*.

Un colectivo es una colección de puntos del espacio fase distribuidos de acuerdo a una densidad de probabilidad $\rho(\Gamma)$.

La densidad de probabilidad es una función que depende de los parámetros macroscópicos representativos del sistema, esto es N, V, p, T, etc.

Luego

$$A_{obs} = \langle A(\Gamma) \rangle_{colectivo} = \sum_{\Gamma} A(\Gamma) \rho(\Gamma)$$

Entonces, el tratamiento del problema implica recorrer una gran cantidad de puntos del espacio fase representativos del colectivo, para que así, al realizar el cálculo, se tenga una A_{obs} consistente con un sistema real.

Para abordar el tratamiento de una forma mas conveniente, se introduce el concepto de función de partición. La función de partición Q conecta la termodinámica clásica con el sistema microscópico; se define un potencial Ψ relacionado con ella de acuerdo al colectivo (c) en el que se esta trabajando.

Así:

$$\Psi_c = - \ln Q_c$$

Luego definimos una función de “peso”, $w_{colectivo}(\Gamma)$, como una $\rho(\Gamma)$ no normalizada, en donde la normalización se alcanza con la función de partición:

$$\rho(\Gamma) = Q_c^{-1} w_c(\Gamma)$$

3. Mecánica estadística

tal que

$$Q_c = \sum_{\Gamma} w_c(\Gamma)$$

dadas estas condiciones, se tiene entonces que:

$$\langle A \rangle_c = \frac{\sum_{\Gamma} A(\Gamma) w_c(\Gamma)}{\sum_{\Gamma} w_c(\Gamma)} \quad (3.1)$$

y consecuentemente se conoce A_{obs} .

3.2. El colectivo canónico

El colectivo canónico, también conocido como NVT por que esas son las variables macroscópicas que le caracterizan, presenta las siguientes ecuaciones:

$$w_{NVT} = \exp\left(\frac{-\mathcal{H}(\Gamma)}{kT}\right) \quad (3.2)$$

Donde k es la constante de Boltzmann, T la temperatura y \mathcal{H} el hamiltoniano del sistema.

$$Q_{NVT} = \sum_{\Gamma} \exp\left(\frac{-\mathcal{H}(\Gamma)}{kT}\right) \quad (3.3)$$

la función de partición en una aproximación clásica viene dada por:

$$Q_{NVT} = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \exp\left(\frac{-\mathcal{H}(\mathbf{p}, \mathbf{r})}{kT}\right) d\mathbf{p} d\mathbf{r}$$

Luego, Q_{NVT} puede ser dividida:

$$Q_{NVT} = Q_{NVT}^{id} Q_{NVT}^{ex} = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \exp\left(\frac{-\mathcal{K}(\mathbf{p})}{kT}\right) d\mathbf{p} \int \exp\left(\frac{-\mathcal{V}(\mathbf{r})}{kT}\right) d\mathbf{r} \quad (3.4)$$

ya que

$$\mathcal{H} = \mathcal{K} + \mathcal{V}$$

por definición del Hamiltoniano.

3. Mecánica estadística

La parte que comprende a la energía cinética por lo general suele ser posible evaluarla, y solo queda la parte restante de Q_{NVT} :

$$Q_{NVT}^{ex} = V^{-N} \int \exp\left(\frac{-\mathcal{V}(\mathbf{r})}{kT}\right) d\mathbf{r}$$

la integral es conocida como *integral de configuración*, Z :

$$Z = \int \exp\left(\frac{-\mathcal{V}(\mathbf{r})}{kT}\right) d\mathbf{r} \quad (3.5)$$

Estos resultados son de suma utilidad para las simulaciones moleculares, por que en una simulación en el colectivo canónico, estas ecuaciones son el punto de partida.

Nótese que en el colectivo canónico, combinando las ecuaciones 3.1 y 3.2, en la aproximación clásica:

$$\langle A \rangle_{NVT} = \frac{\int A(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \exp(-\beta\mathcal{H}(\mathbf{p}, \mathbf{r})) d\mathbf{r}d\mathbf{p}}{\int \exp(-\beta\mathcal{H}(\mathbf{p}, \mathbf{r})) d\mathbf{r}d\mathbf{p}} \quad (3.6)$$

Donde introducimos β , relacionada con la temperatura por:

$$\beta = \frac{1}{kT}$$

4. Simulación Molecular: Métodos de Monte Carlo

4.1. Cadenas de Markov

Quizá un intento de obtener valores promedio de un colectivo pueda ser resolver la ecuación 3.6 numéricamente.

Como ya se ha mostrado (ecuaciones 3.3 y 3.4), el hamiltoniano contenido en la función de partición, puede separarse en una contribución de energía cinética y otra de energía potencial. La dependencia de la energía cinética, \mathcal{K} , es cuadrática en los momentos y se puede efectuar su integración; el problema radica en evaluar la parte de la energía potencial. En general no es posible [1, 3]. Se tiene un problema, el cual consiste en evaluar una relación de la forma:

$$\frac{\int A(\mathbf{r}) \exp(-\beta\mathcal{V}(\mathbf{r}))d\mathbf{r}}{\int \exp(-\beta\mathcal{V}(\mathbf{r}))d\mathbf{r}}$$

Para lidiar con esto, sea $N(\mathbf{r})$ una densidad de probabilidad, definida por:

$$N(\mathbf{r}) = \frac{\exp(-\beta\mathcal{V}(\mathbf{r}))}{Z} \tag{4.1}$$

Con Z la integral de configuración, definida en la ecuación 3.5.

Entonces, suponemos que somos capaces de generar diferentes configuraciones de acuerdo a esta densidad de probabilidad $N(\mathbf{r})$. Inmediatamente se tiene que:

$$\langle A \rangle = \langle A \rangle_{generadas}$$

En otras palabras, generaríamos una trayectoria en el espacio fase dentro del colectivo, haciendo el muestreo mas efectivo que si recorriésemos todo el espacio fase.

El problema entonces se reescribe y ahora consiste en generar puntos en el espacio fase tal que se

apeguen a la densidad de probabilidad 4.1.

Para esto, hay que tener en cuenta lo siguiente[4]:

- Supongamos que tenemos un sistema que se “mueve” aleatoriamente cambiando de estado, pero que se encuentra restringido a sólo ocupar los estados dados por una densidad de probabilidad. Si podemos predecir cual será el siguiente estado, entonces hablamos de un *proceso estocástico*.
- Si un proceso estocástico cambia un estado x a un estado y , en un solo paso que solo depende de los estados x y y , hablamos de un *proceso de Markov*.
- Además, si el proceso de Markov sólo tiene una cantidad de estados finitos en los cuales moverse, se le llama *cadena de Markov*.

Observamos que una cadena de Markov tiene los elementos necesarios para resolver el problema ya que contiene su descripción que se basa en generar puntos en el espacio fase (finito) independientes, de manera aleatoria y restringidos por una densidad de probabilidad.

Luego, definimos una matriz estocástica o de transición como una matriz $T \in M_{n \times n}$ tal que:

- Cada elemento de la matriz del renglón m y la columna n son no negativos.
- La suma de los elementos de cada renglón o columna (si se maneja la matriz transpuesta es equivalente) es uno.

Teorema de matrices de transición[4]. Sea una matriz $T \in M_{n \times n}$ tal que T^n tiene todos sus elementos positivos $\forall n$, las siguientes afirmaciones son verdaderas:

1. El valor propio de T es 1.
2. Existe $\lim_{n \rightarrow \infty} T^n$
3. $L = \lim_{n \rightarrow \infty} T^n$ es una matriz de transición.
4. $LT = TL = L$
5. Para todo vector de probabilidad \mathbf{x} , $\lim_{n \rightarrow \infty} (T^n \mathbf{x}) = \mathbf{v}$.

4. Simulación Molecular: Métodos de Monte Carlo

La última de las afirmaciones es *la de mayor interés*. La idea es proponer una matriz de transición de manera que nuestro vector de probabilidad final \mathbf{v} es la densidad de probabilidad dada por la ecuación 4.1. No importa por cual vector de probabilidad \mathbf{x} se empiece, pues después de un gran número de pasos \mathbf{x} empezará a parecerse a \mathbf{v} .

4.2. El esquema de Metropolis Monte Carlo

Supongamos un sistema de Markov que pasa del estado x al y , dos puntos del espacio fase. Sea T una matriz de transición y N una densidad de probabilidad, entonces:

$$N_x T_{x \rightarrow y} = N_y T_{y \rightarrow x} \quad (4.2)$$

Esto es, la probabilidad de que el sistema pase del estado x al y es la misma que si pasase del estado y al x , lo que implica *reversibilidad microscópica*.

Metropolis y colaboradores en 1953 [5] propusieron que la matriz T se construyera de manera que:

$$T_{x \rightarrow y} = \alpha_{x \rightarrow y} \times \mathbf{acc}_{x \rightarrow y} \quad (4.3)$$

Donde α es una matriz de transición que nos da la probabilidad de realizar o no el cambio de x a y ; \mathbf{acc} es una matriz que determina la probabilidad de aceptar o rechazar el movimiento de x a y .

Luego de combinar la ecuación 4.2 y 4.3 se tiene que:

$$N_x \mathbf{acc}_{x \rightarrow y} = N_y \mathbf{acc}_{y \rightarrow x}$$

e inmediatamente

$$\frac{\mathbf{acc}_{x \rightarrow y}}{\mathbf{acc}_{y \rightarrow x}} = \frac{N_y}{N_x}$$

y de la definición en la ecuación 4.1

$$\frac{N_y}{N_x} = \frac{\exp(-\beta \mathcal{V}_y)}{\exp(-\beta \mathcal{V}_x)} = \exp(-\beta \Delta \mathcal{V}) \quad (4.4)$$

Nuevamente, se deben proponer formas para las matrices \mathbf{acc} . Metropolis y colaboradores pro-

pusieron finalmente que:

$$\mathbf{acc}_{x \rightarrow y} = \begin{cases} \frac{N_y}{N_x} & \text{si } N_y < N_x; \\ 1 & \text{si } N_y \geq N_x. \end{cases} \quad (4.5)$$

4.2.1. Resumen.

Para calcular una propiedad promedio A en el colectivo canónico, se debe recorrer una trayectoria en el espacio fase que corresponde al colectivo canónico (NVT) y promediar A a lo largo de esa trayectoria. Para que la trayectoria sea la adecuada, de acuerdo al esquema de Metropolis, se deben generar puntos en el espacio fase tales que la probabilidad de que el sistema evolucione de un punto a otro este dada por $\exp(-\beta\delta\mathcal{V})$ de acuerdo a las ecuaciones 4.4 y 4.5.

4.3. El método de Monte Carlo reactivo

En 1994 Johnson y colaboradores propusieron una técnica de simulación, que llamaron método de Monte Carlo reactivo [6]. Derivaron las expresiones de las probabilidades de transición para que una especie tuviera una asociación (puentes de hidrógeno, dimerizaciones, etc.) o un cambio de identidad (reacción química).

De sus resultados, tenemos que:

Sea $P_{r \rightarrow s}$ la probabilidad de ir de un estado r a uno s (asociación o cambio de identidad), si existe *equilibrio químico* entonces

$$P_{r \rightarrow s} = \frac{N_s}{N_r} = \exp(-\beta\delta\mathcal{V}_{r \rightarrow s}) \prod_{i=1}^C q_i^{\nu_i} \prod_{i=1}^C \frac{N_i!}{(N_i + \nu_i)!} \quad (4.6)$$

Donde ν_i es el coeficiente estequiométrico del proceso en cuestión, N es el número de moléculas, C el número de componentes, q_i , es la llamada función de partición molecular y $\delta\mathcal{V}_{r \rightarrow s} = \mathcal{V}_s - \mathcal{V}_r$, la diferencia de energía potencial entre los estados r y s.

Se detalla un poco más lo que la función de partición molecular implica. Se ha podido ver que la función de partición puede ser separada si el Hamiltoniano se expresa como una suma de términos (ecuación 3.4). Entonces, si el Hamiltoniano puede expresarse como una suma de las contribuciones

4. Simulación Molecular: Métodos de Monte Carlo

a la energía de sus grados de libertad

$$\mathcal{H} \approx \sum_j \mathcal{H}_j$$

de la ecuación 3.3, es evidente que ésta puede separarse en términos que involucren a cada contribución de los grados de libertad; en particular:

$$Q_i = \exp\left(\frac{-\sum_j \mathcal{H}_j}{kT}\right) = \prod_j \exp\left(\frac{-\mathcal{H}_j}{kT}\right) = \prod_j q_j$$

Y se define la función de partición molecular q_i como:

$$q_i = q_t q_r q_v q_e q_n$$

donde se indica que el hamiltoniano se expresa como una suma de la energía de traslación, de rotación, de vibración, electrónica y nuclear.

Así, para moléculas poliatómicas no lineales, las expresiones de cada q_j son:

La contribución del movimiento de traslación viene dada por

$$q_t = \left(\frac{2\pi mkT}{h^2}\right)^{3/2} V \quad (4.7)$$

La contribución para el movimiento de rotación viene dada por

$$q_r = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma_r} \left(\frac{T^{3/2}}{(\Theta_{r,x}\Theta_{r,y}\Theta_{r,z})^{1/2}} \right) \quad (4.8)$$

Donde σ_r es el número de simetría, y Θ_r está definido como:

$$\Theta_{r,i} = \frac{h^2}{8\pi^2 I_i k}$$

Con I_i el momento de inercia referente al eje i .

4. Simulación Molecular: Métodos de Monte Carlo

La contribución de las vibraciones viene dada por

$$q_v = \prod_K \frac{1}{1 - \exp(-\Theta_{v,K}/T)} \quad (4.9)$$

Donde Θ_v está definido, para cada modo de vibración K , como:

$$\Theta_{v,K} = \frac{h\nu_K}{k}$$

La contribución electrónica viene dada por

$$q_e = \omega_{e1} \exp\left(\frac{D_e}{kT}\right) \quad (4.10)$$

Siendo $-D_e$ la energía del estado electrónico basal y ω_{e1} la degeneración del primer nivel electrónico.

La contribución nuclear viene dada por

$$q_n = 1 \quad (4.11)$$

Esta contribución generalmente suele fijarse en uno, ya que las diferencias de energía entre un núcleo en estado basal y en estado excitado ($\Delta\epsilon_{12}$) son enormes. Luego, en la función de partición, la cual formalmente es

$$q_n = \omega_{n1} + \omega_{n2} \exp(-\beta\Delta\epsilon_{12}) + \dots$$

en general, la degeneración del primer nivel nuclear (ω_{n1}) es 1. Así, a partir los términos de orden superior pueden despreciarse, ya que $\exp(-\beta\Delta\epsilon_{ij}) \ll 1$.

5. Campo de fuerza OPLS

Como se ha visto, es prioritario calcular la energía potencial de un sistema en el método de Monte Carlo, por lo que se proponen campos de fuerza que puedan modelar de manera adecuada las interacciones entre los entes del sistema.

Estrictamente, un campo de fuerza es un conjunto de funciones que mediante el ajuste de parámetros intenta reproducir una curva de energía potencial; sin embargo, muchas veces los ajustes son tan precisos que los cálculos realizados con campos de fuerzas suelen ser bastante buenos.

Un ejemplo puede verse en la figura 5 en donde se muestra la energía potencial en función de la distancia de separación de dos moléculas de Argón, calculada a partir de un campo de fuerza de Lennard Jones (LJ) y comparada con la tendencia teórica esperada [1]. Puede verse que el campo de fuerza es una buena aproximación.

Uno de estos campos de fuerza es el OPLS (Optimized Potencial for Liquid simulation). Es un campo de fuerza que Jorgensen y colaboradores desarrollaron durante muchos años, con más de un centenar de datos y parámetros de distintas moléculas [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Este campo de fuerza se caracteriza por presentar una suma de varias contribuciones a la energía potencial; particularmente, cuando no existen torsiones debidas a ángulos diedros, el campo de fuerza OPLS esta formado por dos contribuciones:

$$U_{ij} = u_{ij}^{LJ} + u_{ij}^{Coul}$$

Donde

$$u_{ij}^{LJ} = \sum_{a \in i} \sum_{b \in j} 4\epsilon_{ab} \left[\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right]$$

es la contribución con el potencial de Lennard Jones y

$$u_{ij}^{Coul} = \sum_{a \in i} \sum_{b \in j} \frac{q_a q_b e^2}{r_{ab}}$$

5. Campo de fuerza OPLS

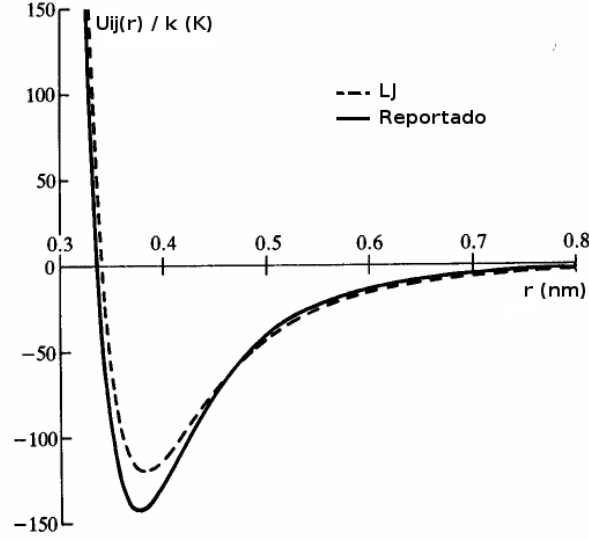


Figura 5.1.: Comparación de la energía potencial generada por un campo de fuerza y la teórica reportada del Ar [1].

es la contribución de energía potencial coulombica.

De esta manera, se puede modelar la forma en que interaccionan pares de moléculas, tomando en cuenta la contribución de las interacciones débiles por medio del potencial de Lennard Jones y las interacciones mas fuertes con una contribución electrostática.

De esta manera, la ecuación del campo de fuerza OPLS es:

$$U_{ij} = \sum_{a \in i} \sum_{b \in j} 4\epsilon_{ab} \left[\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] + \frac{q_a q_b e^2}{r_{ab}} \quad (5.1)$$

En este trabajo se hace uso de este campo de fuerza en reiteradas ocasiones, porque es uno de los matemáticamente menos complejos y que ofrece buenos resultados. Por lo tanto el campo de fuerza que se planea construir para los tautómeros es de este tipo.

Afortunadamente, aunque no se tengan todos los parámetros para todas las moléculas, se pueden utilizar las reglas de combinación de Lorentz-Berthelot:

Sean σ_{aa} , σ_{bb} , ϵ_{aa} y ϵ_{bb} conocidos, se puede entonces evaluar el valor de σ_{ab} y ϵ_{ab} de acuerdo a

$$\sigma_{ab} = \frac{\sigma_{aa} + \sigma_{bb}}{2} \quad (5.2)$$

5. Campo de fuerza OPLS

$$\epsilon_{ab} = \sqrt{\epsilon_{aa} \times \epsilon_{bb}} \quad (5.3)$$

En general, estas reglas suelen ser las más usadas; particularmente el campo de fuerza OPLS las ha usado para obtener nuevos parametros dentro de su base de datos, por eso estas reglas son las que se usarán al construir el campo de fuerza de los solutos.

6. Teoría de funcionales de la densidad.

Cuando se trabajan sistemas con una gran cantidad de átomos, utilizar un método de cálculo basado en la búsqueda de la función de onda para resolver la ecuación de onda y así obtener toda la información del sistema puede llegar a ser poco práctico, pues el tiempo que se necesita para llevar a cabo un cálculo por lo general crece dramáticamente al aumentar de tamaño una molécula. Un método alternativo es la teoría de los funcionales de la densidad, la cual intenta calcular las propiedades electrónicas a través de la densidad de probabilidad electrónica $\rho(x, y, z)$, la cual solo tiene tres variables.

6.1. Fundamentos

Se señala brevemente la teoría de los funcionales de la densidad.

Para abreviar, sea el vector $\mathbf{r} = (x, y, z)$.

Teorema de Hohenberg Kohn[13]. Para un sistema, la energía del estado fundamental, E_0 y todas las demás propiedades electrónicas están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(\mathbf{r})$. E_0 es un funcional de $\rho_0(\mathbf{r})$: $E_0 = E[\rho_0(\mathbf{r})]$

Teorema variacional de Hohenberg Kohn. Sea $\rho_{pr}(\mathbf{r})$ una función de densidad de probabilidad de prueba, tal que

$$\int_{\mathbf{r}} \rho_{pr}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n, \quad \rho_{pr}(\mathbf{r}) \geq 0, \quad \forall \mathbf{r}$$

Se tiene que

$$E[\rho_{pr}(\mathbf{r})] > E_0 = E[\rho_0(\mathbf{r})]$$

Esto es, $\rho_0(r)$ es la única que minimiza la energía, a un valor E_0 .

Los teoremas anteriores nos hablan de la existencia de una $\rho_0(\mathbf{r})$ capaz de darnos la información de las propiedades de un sistema sin necesidad de calcular la función de onda. El problema es que no nos dice como debe de ser $\rho_0(\mathbf{r})$, ni como calcular E_0 .

6. Teoría de funcionales de la densidad.

Kohn y Sham [14] propusieron reescribir el teorema de Hohenberg Kohn, considerando para una molécula un sistema de referencia ficticio (subíndice s) de n electrones no interactuantes que experimentan la misma función de energía potencial de manera que la densidad de probabilidad electrónica $\rho_s(r)$ sea igual a la densidad de probabilidad electrónica $\rho_0(r)$ de la molécula en cuestión (de ahora en adelante se omite el subíndice 0 por simplicidad).

Entonces sean

$$\Delta T[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho]$$

y

$$\Delta V_{ee}[\rho] = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$$

Los funcionales de diferencia de energía cinética y de energía electrostática del estado fundamental contra el sistema de referencia.

Se define entonces el funcional de correlación e intercambio como

$$E_{ci} = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho]$$

Y así se puede expresar la energía del sistema, de acuerdo a la función de energía potencial ν como:

$$E_\nu = \int \rho(\mathbf{r})\nu(\mathbf{r})d\mathbf{r} + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{ci}$$

Donde los primeros tres términos son sencillos de evaluar a partir de ρ .

Luego, como se supuso que $\rho_s = \rho_0$, se puede demostrar que

$$\rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2$$

La densidad de probabilidad electrónica del sistema de referencia es la suma del cuadrado de los orbitales de Kohn–Sham.

Los orbitales se obtienen de la ecuación de valores propios:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + \nu_{ci}(1) \right) \theta_i^{KS} = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}$$

6. Teoría de funcionales de la densidad.

y se introduce el potencial de correlación e intercambio, que se obtiene de:

$$\nu_{ci} = \frac{dE_{ci}[\rho(\mathbf{r})]}{d\rho(\mathbf{r})}$$

Y al parecer todo queda resuelto a excepción de que no se sabe cual debe de ser $E_{ci}[\rho]$, por lo que se deben considerar aproximaciones y proponer los funcionales.

Se han propuesto varios funcionales aproximados $E_{ci}[\rho]$ para cálculos moleculares; sin embargo, la falta de una manera sistemática de poder obtener una $E_{ci}[\rho]$ más exacta es el principal defecto del método DFT.

6.2. Funcional B3LYP

En particular, el funcional con el que se va a trabajar es el funcional B3LYP.

El funcional B3LYP es un funcional definido por:

$$E_{ci}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_i)E_i^{LSDA} + a_0E_i^{HF} + a_iE_i^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP}$$

Donde $a_0 = 0.20$, $a_i = 0.72$ y $a_c = 0.81$. Estos parámetros fueron elegidos de tal manera que se obtuviera un buen ajuste en las energías de atomización molecular experimentales.

B3LYP es una forma de abreviar que el funcional es una mezcla de los funcionales de Becke (E_i^{B88}) y los funcionales de Lee–Yang–Parr (E_c^{LYP}) con tres parámetros (a_0 , a_i y a_c)

Es una propuesta de funcional en donde el funcional de correlación e intercambio, esta dividido en funcionales de correlación (E_c) y funcionales de intercambio (E_i) que involucran las siguientes aproximaciones:

- Densidad de espín local en los funcionales de intercambio (LSDA) y de correlación (VWN).
- Gradiente corregido en los funcionales de intercambio (B88) y de correlación (LYP).
- La definición Hartree-Fock de funcional de intercambio (HF).

Por esto es por lo que se le llama funcional híbrido.

7. Estudios previos del tautomerismo 2HP \rightleftharpoons 2PN

El tautomerismo lactima–lactama juega un papel muy importante en diversas áreas de la química y bioquímica, por citar algunos ejemplos, en:

- La racionalización de estructuras, propiedades y reactividad de heterociclos orgánicos [15, 16, 17, 18] y de los ácidos nucleicos [19].
- Conceptos y pruebas de aromaticidad [20, 21, 22].
- Mediciones de estabilidad intrínseca contra efectos de solvente [23, 24].
- Mecanismos de catálisis enzimática e interacción de receptores [25].
- Mutaciones en la replicación del DNA [18, 26, 27, 28].

Todo esto a tal grado, que el tautomerismo 2–hidroxipiridina \rightleftharpoons 2–piridona, el prototipo de la reacción mas básico, ha sido estudiado desde principios de 1900 [29].

Muchos estudios desde entonces se han centrado en la reacción en solución y en estado sólido [30, 31, 32], los cuales han demostrado que el dominio de una u otra especie es debido a [15, 16, 17, 23, 24, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38]:

- Efectos del disolvente.
- Presencia de iones.
- Autoasociación de los tautómeros.

En contraste, experimentos utilizando espectroscopias IR, UV y de microondas han encontrado que la proporción de las especies es casi la misma en fase vapor [23, 39, 40].

7. Estudios previos del tautomerismo $2HP \rightleftharpoons 2PN$

Es por ello que numerosos estudios teóricos han intentado reproducir la energía del tautomerismo 2-hidroxipiridina \rightleftharpoons 2-piridona tanto en fase vapor como en fase condensada; en el caso del tautomerismo en solución, los métodos teóricos han llegado a reproducir el desplazamiento del equilibrio solo de manera cualitativa, ya que los resultados cuantitativos del sistema utilizando modelos de disolvente continuos no son lo suficientemente exactos reportando resultados que varían enormemente [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. En otros casos, donde se incluyen *explícitamente moléculas de disolvente* se llegan a reproducir resultados experimentales con una mejor exactitud [49, 50].

En todas las citas anteriormente mencionadas, se hace uso del cálculo de la energía libre de Gibbs para hallar la constante de equilibrio; el enfoque que se usará en las simulaciones es el de contar configuraciones con uno u otro tautómero, hallando la constante de equilibrio de usando *concentraciones*, entonces se comparará el resultado que arroje la constante de equilibrio con ésta metodología, con aquellas reportadas en la literatura.

También, la simulación molecular permite tener un sistema en el que la reacción se lleva a cabo en un medio donde las moléculas de disolvente se encuentran presentes más allá de una microesfera de solvatación por lo que es posible observar varias de las configuraciones del disolvente en los muestreos del espacio fase pudiéndose comparar con esferas de solvatación propuestas en las citas anteriores.

Parte III.

Metodología

8. Esbozo del trabajo

Antes de entrar en mayores detalles, describimos de manera general el proceso seguido.

1. Se seleccionaron cuatro disolventes: tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido, metanol y agua. A partir de una configuración con 216 moléculas en un colectivo canónico, a temperatura ambiente, mediante el método de Monte Carlo se efectúan las simulaciones de cada disolvente por separado. Se utiliza truncamiento esférico y condiciones periódicas de frontera en el desarrollo de la simulación. Se obtiene la energía configuracional promedio para comparar con trabajos previos y determinar el éxito de la simulación.
2. A las moléculas 2-hidroxipiridina y 2-piridona se les efectúa un cálculo DFT para optimizar su geometría, obtener datos de temperaturas vibracionales y energías electrónicas, así como también calcular la diferencia de energía libre de tautomerismo (ΔG), a partir de la energía libre de cada molécula en fase gas.
3. Se introduce al azar una sola molécula de las involucradas en el tautomerismo, dentro del sistema de 216 moléculas de disolvente. Con el método de *Monte Carlo reactivo en el colectivo canónico*, se efectúan las simulaciones de cada disolvente efectuado. Sin cambiar las características de las simulaciones de los disolventes se añaden las contribuciones energéticas de la nueva molécula. Se obtienen constantes de equilibrio. Se realizan nuevas simulaciones a diferentes temperaturas

También se enumeran las características técnicas del trabajo:

- Todas las simulaciones se llevaron acabo en dos computadoras. Una con microprocesador pentium III 1.6 Ghz y 128 MB RAM y otra con un microprocesador pentium M 1.5 Ghz y 512 MB RAM. Ambas bajo un entorno Linux basado en Debian.
- Las simulaciones de cada disolvente y de la reacción fueron construidas utilizando el lenguaje

8. *Esbozo del trabajo*

de programación FORTRAN-90, utilizando el compilador desarrollado por Intel en su versión Linux 9.0 Build 20051201.

- Los cálculos utilizando DFT se realizaron en Gaussian98 en su versión Linux [51].

Todo el trabajo fue llevado acabo completamente en el Departamento de Fisicoquímica de la Facultad de Química, UNAM.

9. Simulación molecular de disolventes

9.1. Algoritmo de la simulación de disolventes

El algoritmo de cálculo utilizando el método de Monte Carlo en un colectivo canónico para los disolventes es:

- Generación de una celda cúbica simple de 216 moléculas.
- cálculo de la energía potencial inicial.
- Movimientos aleatorios de rotación y traslación eligiendo una molécula al azar.
- cálculo de diferencias de energía potencial debido a los movimientos
- Aceptación de movimientos.
- Obtención de propiedades promedio.

Este esquema se “traduce” como el código fuente de algún lenguaje de programación y de esta manera se realizan los cálculos. Particularmente se utiliza FORTRAN90.

Las siguientes secciones clarifican la teoría detrás de la composición del algoritmo computacional, pero debe de tenerse siempre en mente que cuando aparece una ecuación o un cálculo es requerido, quiere decir que necesita ser programado para que la computadora lo realice.

Teniendo el código fuente, se compila y el programa se deja corriendo en los tiempos que se especifican.

Para ello cabe aclarar los siguientes términos:

Configuración Cuando se habla de una configuración se habla de una “instantánea” de todo el conjunto de moléculas que se estudian. En una configuración se conoce la posición y orientación de todas las moléculas.

Movimiento Un movimiento implica el paso de una configuración a otra. El concepto es hasta cierto punto intuitivo, pero muchas veces se refiere a un movimiento sin que ello implique necesariamente que una molécula cambie de posición. El cambio de identidad de una molécula, particularmente, es un movimiento.

Ciclo Cuando se habla de un ciclo, significa que todas y cada una de las moléculas ha realizado la cantidad máxima de movimientos que pueda realizar, sin repetirse. En este caso, para el disolvente, 216 moléculas que rotan y se desplazan más un movimiento de cambio de identidad del soluto.

9.2. Campos de fuerza para los disolventes

Como ya se ha mencionado, se utilizan cuatro disolventes, pues la diferencia entre sus propiedades en fase líquida (Tabla 9.1) permitirá tener mas elementos para analizar los resultados que se vayan obteniendo de las simulaciones. Se citan sus densidades (ρ), sus parámetros de Dimroth-Reichardt (E_t) el cual indica el poder ionizante de cada disolvente y sus momentos dipolares (μ) respectivamente.

Se utilizan campos de fuerza OPLS (ecuación 5.1) y los parámetros σ , ϵ así como las cargas para cada disolvente utilizado se detallan a continuación.

9.2.1. Tetracloruro de carbono

Existen dos modelos que funcionan adecuadamente para obtener algunas propiedades físicas del tetracloruro de carbono en fase líquida:

El primero es un modelo muy simple propuesto por McDonald y colaboradores [54], de cinco sitios

Disolvente	ρ (g mL ⁻¹)	E_t [52]	μ_{exp} [53] (D)
CCl ₄	1.586	32.5	0.00
DMSO	1.092	45.0	3.96 ± 0.04
MeOH	0.785	55.5	1.70 ± 0.02
H ₂ O	0.996	63.1	1.8546 ± 0.0040

Cuadro 9.1.: Datos de los disolventes en fase líquida a 298.15 K

9. Simulación molecular de disolventes

con parámetros puramente de Lennard Jones (cuadro 9.2); como puede verse no se utilizan cargas electrostáticas.

El otro modelo, corresponde al campo de fuerza OPLS, también, de cinco sitios que asigna cargas electrostáticas a cada sitio (cuadro 9.3).

Se utilizan ambos con fines de comparación, porque se piensa que la presencia de cargas en los sitios puede ser un factor de peso al evaluar la reacción química, ya que el tetracloruro de carbono, a pesar de no tener un momento dipolar neto, es muy polarizable, por la diferencia de carga en sus enlaces C-Cl. Curiosamente, ambos modelos parecen funcionar de manera similar al momento de arrojar resultados del líquido puro [54].

9.2.2. Dimetilsulfóxido

Es el disolvente con mayor momento dipolar de todos los usados; el dimetilsulfóxido es muy utilizado para disolver compuestos heterocíclicos orgánicos. Su importancia radica en que a diferencia del metanol o el agua, éste no es un disolvente prótico, por lo que no forma puentes de hidrógeno entre sus moléculas, pero sí con los tautómeros.

En este caso, se recurre al modelo OPLS determinado para el dimetilsulfóxido [55], en el cual el O, S y cada uno de los CH₃ son tratados como sitios (cuadro 9.4). Para el DMSO, utilizando los parámetros OPLS, se obtienen resultados de coeficiente de difusión líquido y momento dipolar muy buenos [56].

9.2.3. Metanol

Un disolvente de uso muy difundido, no es tan polar como el agua pero tiene la posibilidad de formar enlaces hidrógeno. Su peculiaridad es debido a su estructura, la cual es similar al agua, con un CH₃ en lugar de uno de los H.

En esta situación, el metanol se convierte en el disolvente cuya molécula es la más pequeña capaz de formar enlaces hidrógeno teniendo a la vez un extremo hidrófobo.

Aunque varios modelos propuestos, se utiliza uno de los dos modelos con campo de fuerza OPLS propuestos por Jorgensen [57].

Para esta molécula (cuadro 9.5), el modelo considera como sitios al H, O y a todo el CH₃, por lo

9. Simulación molecular de disolventes

σ_{C-C} 4.600 Å	σ_{Cl-Cl} 3.500 Å	ϵ_{C-C} 51.20 K	ϵ_{Cl-Cl} 102.40 K	r_{C-Cl} 1.760 Å	$\angle_{Cl-C-Cl}$ 109.47 ⁰
---------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------	-----------------------	---

Cuadro 9.2.: Parametros del modelo de CCl₄ sin cargas

σ_{C-C} 3.800 Å	σ_{Cl-Cl} 3.470 Å	ϵ_{C-C} 25.144 K	ϵ_{Cl-Cl} 133.767 K
q_C 0.248	q_{Cl} -0.062	r_{C-Cl} 1.760 Å	$\angle_{Cl-C-Cl}$ 109.47 ⁰

Cuadro 9.3.: Parámetros del modelo de CCl₄ con cargas

σ_{SS} 3.560 Å	σ_{OO} 2.930 Å	$\sigma_{CH_3-CH_3}$ 3.815 Å	ϵ_{S-S} 198.792 K	ϵ_{O-O} 140.916 K	$\epsilon_{CH_3-CH_3}$ 80.523 K
q_S 0.139	q_O -0.459	q_{CH_3} 0.160	r_{S-O} 1.4850 Å	r_{S-CH_3} 1.8000 Å	\angle_{S-O-CH_3} 107.11 ⁰
$\angle_{CH_3-S-CH_3}$: 96.60 ⁰			$\angle_{torsión_{CH_3-CH_3-S-O}}$: 110.10 ⁰		

Cuadro 9.4.: Parámetros del modelo de DMSO

σ_{HH} 0.000 Å	σ_{OO} 3.070 Å	$\sigma_{CH_3CH_3}$ 3.775 Å	ϵ_{HH} 0.000 K	ϵ_{OO} 85.556 K	$\epsilon_{CH_3CH_3}$ 104.177 K
q_H 0.435	q_O -0.700	q_{CH_3} 0.265	r_{H-O} 0.9561 Å	r_{O-CH_3} 1.4270 Å	\angle_{O-H-CH_3} 108.87 ⁰

Cuadro 9.5.: Parámetros del modelo de metanol

σ_{HH} 0.000 Å	σ_{OO} 3.15365 Å	σ_{MM} 0.000 Å	ϵ_{HH} 0.000 K	ϵ_{OO} 77.9467 K	ϵ_{MM} 0.000 K
q_H 0.520	q_O 0.000	q_M -1.040	r_{H-O} 0.9572 Å	r_{O-M} 0.1500 Å	\angle_{H-O-H} 104.52 ⁰

Cuadro 9.6.: Parámetros del modelo H₂O TIP4P

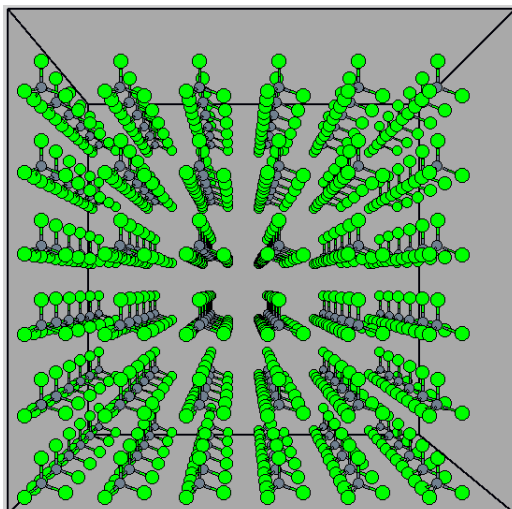


Figura 9.1.: Configuración inicial de la simulación del CCl_4

que se mantiene un modelo bastante sencillo capaz de generar de manera satisfactoria la curva de coexistencia líquido-vapor del metanol [58].

9.2.4. Agua

Para el agua existen una gran cantidad de modelos, algunos cuyo campo de fuerza es de la forma de la ecuación de los modelos OPLS y que solo varían en el número de sitios y el valor de sus parámetros; modelos más sofisticados utilizan potenciales más complicados que aquel del OPLS, que involucran polarizabilidad, por citar un ejemplo.

Se utiliza el modelo TIP4P [59, 60] pues su sencillez con respecto a modelos más complicados y la buena concordancia que tiene con los resultados obtenidos de momento dipolar, constante dieléctrica, coeficiente de difusión y coeficiente de expansión [59, 60, 61].

El agua TIP4P, a diferencia de los modelos usados para los otros disolventes, contiene, además de un sitio por átomo, un sitio “extra” en *un punto imaginario M*, a una distancia específica del oxígeno sobre la línea que biseca el ángulo HOH (ver cuadro 9.6).

9.3. Configuración inicial

Hay dos enfoques, empezar con una configuración generada totalmente al azar o empezar con una configuración conocida[1]. La primera resulta mas ventajosa en el sentido de que la aleatoriedad del sistema permite llegar a un estado de equilibrio un poco más rápido que usando el otro método, aunque esto puede no suceder si existen traslapes sustanciosos entre las moléculas que eleven sobremanera la energía potencial del sistema. Empezar de una configuración conocida permite observar mejor el desarrollo del sistema, pues se acomodan las moléculas en un arreglo cristalino conocido que puede ajustarse a la densidad del líquido.

Se opta por seguir el segundo enfoque. Es bastante sencillo colocar 216 puntos localizados en un cubo, ajustando su volumen de acuerdo a la densidad de cada disolvente, en una red de $6 \times 6 \times 6$ puntos a lo largo de las aristas del cubo. En cada punto se coloca una molécula.

Esto está clarificado en la imagen estereográfica de la configuración inicial de una de las simulaciones con CCl_4 presentada en la figura 9.3. En ésta puede verse perfectamente la colocación de las moléculas.

Si se observa con cuidado la figura 9.3 puede verse que existe espacio entre las últimas hileras de moléculas y las fronteras derecha y superior del cubo (también en el fondo, pero no se puede ver a menos que se rote el cubo). Esto es debido al uso de condiciones de frontera periódica (Ver sección 9.4.1), donde se deja un espacio para que se una un cubo adyacente y así el patrón en el que están colocadas las moléculas sea repetitivo. El resultado sin embargo es similar si se centra el cumulo de moléculas dentro del cubo.

El cálculo siempre es más sencillo si se consideran cubos unitarios (lado = 1, por lo tanto volumen = 1). Es por ello que utilizando el valor de la longitud de la arista del cubo construido para cada disolvente, se normalice el cubo y de esta manera se puedan expresar las unidades de longitud con

Disolvente	1 <i>lado</i> (Å)
CCl_4	32.656
DMSO	29.480
MeOH	24.450
H_2O	18.644

Cuadro 9.7.: Aristas de los cubos a 298.15 K.

respecto al cubo unitario.

Esta práctica es de uso común en una simulación molecular, pues evita el uso de números grandes así como también el cargar con unidades derivadas, como los nanómetros.

Los datos correspondientes a las aristas de cada cubo se muestran en el cuadro 9.7.

Otra ventaja del uso de un cubo, implica que la manipulación de los movimientos en las moléculas puedan ser tratadas como si éstas se encontraran en un espacio \mathbb{R}^3 .

9.4. Cálculos de la energía potencial

Debido a que en el método de Monte Carlo en el colectivo canónico se necesita conocer el valor de la energía potencial en cada configuración para poder muestrear de la mejor manera posible el espacio fase, se especifica la manera en cómo se hicieron los cálculos y las simplificaciones que se tomaron en cuenta para el cómputo, ya que en general este es el proceso que consume más recursos y de manera paradójica es el que necesita hacerse más seguido.

En principio la energía potencial de todo el sistema \mathcal{V} puede ser calculada sumando la contribución a la energía de cada par de moléculas i y j de las n que conforman el sistema, sin repetir

$$\mathcal{V} = \sum_i \sum_{j>i} U_{ij}$$

Note que U_{ij} se calcula de acuerdo al modelo que se haya escogido para el disolvente.

Cuando se dice que la suma entre pares no se repite, quiere decir que como $U_{ij} = U_{ji}$, se debe cuidar de no contar dos veces en el cálculo esta cantidad.

9.4.1. Condiciones de frontera periódica

Realizar una simulación con “solo 216 moléculas” no puede por sí sola aportar las propiedades físicas que un sistema “real” tiene, pues 216 moléculas no representan una cantidad de materia que normalmente se manipula, la cual está en el orden de 10^{23} moléculas. Por ello es necesario usar condiciones de frontera periódica.

Casi todas las simulaciones la incluyen, pues es una forma de representar un sistema mucho más grande. Se logra copiando imágenes, a lo largo de las tres dimensiones, del cubo unitario que contiene

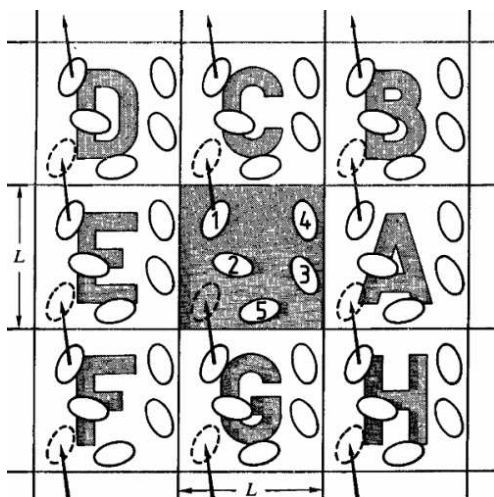


Figura 9.2.: Representación 2D de las condiciones de frontera periódica.

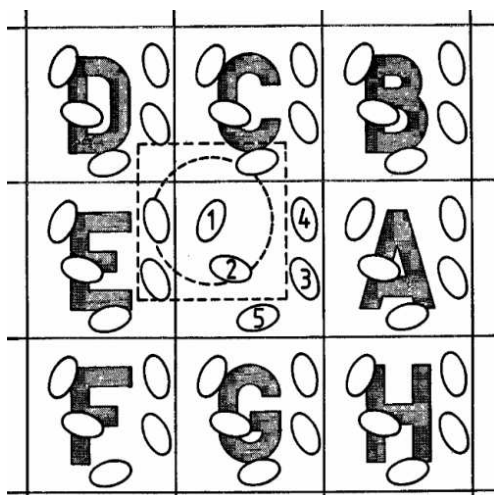


Figura 9.3.: Representación 2D del truncamiento esférico de potencial.

al sistema y tomando en cuenta éstas para el cálculo de la energía potencial.

La figura 9.4 esquematiza en dos dimensiones como se utilizan las condiciones de frontera periódica.

Sea el cubo del centro el cubo unitario el que se generó inicialmente, repetimos un patrón (A–H) alrededor de él. Luego, cuando un movimiento dentro del cubo original hace que una molécula (1) rebase la frontera del cubo, no la hacemos “rebotar” en la frontera por que eso significaría la existencia de paredes en nuestro sistema. En lugar de ello, la “hacemos aparecer” del lado opuesto de donde salió, entrando desde G, en un movimiento símil de G con respecto al cubo de referencia.

Esto hace que el sistema, que originalmente sólo es el cubo del centro, de la impresión de formar parte de un sistema enorme.

9.4.2. Truncamiento esférico

De la figura 5 puede notarse que la energía entre un par de moléculas cuando se encuentran separadas por una gran distancia suele ser muy pequeña ya que la energía potencial es asintótica al 0.

Entonces se define una distancia r_c centrada en una molécula i tal que al querer realizar un cálculo de energía potencial, con respecto a esta molécula i :

$$U_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{si } r_{ij} > r_c; \\ U_{ij} & \text{si } r_{ij} \leq r_c. \end{cases} \quad (9.1)$$

Para todas las simulaciones en este trabajo se utiliza un valor de $r_c = 0,40l$ donde l es el lado del cubo que contiene al conjunto de moléculas. Como se usan cubos unitarios ($l = 1$), sencillamente $r_c = 0,40$.

Elegir este valor de r_c no ha sido al azar, pues es el valor aproximado que manejan varias simulaciones en las que se ven involucrados los disolventes que se usarán[58, 56, 60].

Aunque simulaciones más sofisticadas hacen correcciones evitando que el valor de U_{ij} sea cero pasada r_c , los efectos del truncamiento, a diferencia de los métodos de dinámica molecular, no son tan acentuados utilizando el método de Monte Carlo[1]. No obstante ésta sigue siendo una simplificación **de mucho peso** para el tratamiento del trabajo, que pretende ser mejorada en el

futuro.

El truncamiento esférico nos permite entonces muestrear la parte más importante de la energía potencial, por lo que los alrededores más allá de r_c , puede tener una distribución de moléculas cualquiera; al realizar el cálculo sobre i sólo importa lo que está dentro de los límites de la esfera definida por r_c .

Por ende, suponer que los alrededores es el mismo sistema replicado varias veces no resulta raro y de ahí el aprovechamiento de las condiciones de frontera periódica, pues resulta ser la manera más fácil de aparentar que el cubo original tiene alrededores.

En la figura 9.4.1 se puede ver una representación en 2D del concepto. Se puede ver que el círculo es aquel definido por r_c y entonces solo son efectuados los cálculos de energía de las moléculas dentro del círculo, respecto a la molécula de 1.

Otra motivación muy poderosa para usar condiciones de frontera periódica, es que el reproducir en estos casos los cubos CDE, nos permite evaluar energía con moléculas que, de no usarse condiciones de frontera periódica, no estarían ahí, lo que provoca que el sistema aparente no tener límites.

9.5. Movimientos y cálculos de energía

En los disolventes pueden apreciarse claramente 2 tipos de movimientos: *traslación y rotación*. Aunque hay moléculas como el DMSO que podrían contener movimientos de rotación internos, éstos no se tomarán en cuenta gracias a la elección de un modelo rígido, ya que así se evita el tener que lidiar con cálculos de energía producto de rotaciones internas, que consecuentemente consumen más tiempo de cómputo.

9.5.1. Traslación

Se genera al azar un desplazamiento que pueda tener la molécula a lo largo de los ejes x, y, z. Este desplazamiento está restringido a tener un máximo valor δr , el cual, conforme la simulación se desarrolle, irá cambiando para adecuarse a una *relación de aceptación* que asegurará la convergencia de la cadena de Markov. En otras palabras, hay que ajustar el sistema para que no todos los movimientos sean aceptados, ya que lo contrario generaría desplazamientos muy pequeños en el

9. Simulación molecular de disolventes

espacio fase y en consecuencia un muestreo ineficiente de éste.

Sean (x, y, z) las coordenadas iniciales de una de las partículas; ésta se mueve al generar un número al azar ($rand$) en el intervalo $[0,1]$, tal que:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \delta r \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} (2(rand) - 1)$$

Donde (x', y', z') es la nueva posición de la partícula.

El factor $(2(rand) - 1)$ se utiliza para generar un desplazamiento tanto positivo como negativo.

9.5.2. Rotación

El proceso que permite generar una rotación en una molécula corresponde a una transformación lineal de las coordenadas de una molécula. Al igual que para el caso de la traslación, se fija una relación de aceptación del movimiento de rotación, la cual irá adaptando un ángulo máximo de rotación, δa , a la cual gira la molécula.

Continuando con la notación anterior, una rotación está dada por:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = A \times \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

Donde A es la *matriz de rotación*; note que $A \in M_{3 \times 3}$

Los nueve componentes de la matriz de rotación están definidos a partir de tres cantidades independientes que contienen la información suficiente para describir la orientación de una molécula, *los ángulos de Euler*: $\phi\theta\psi$ (ver fig.: 9.4).

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} \cos \phi \cos \psi - \sin \phi \cos \theta \sin \psi & \sin \phi \cos \psi + \cos \phi \cos \theta \sin \psi & \sin \theta \sin \psi \\ -\cos \phi \sin \psi - \sin \phi \cos \theta \cos \psi & -\sin \phi \sin \psi + \cos \phi \cos \theta \cos \psi & \sin \theta \cos \psi \\ \sin \phi \sin \theta & -\cos \phi \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix}$$

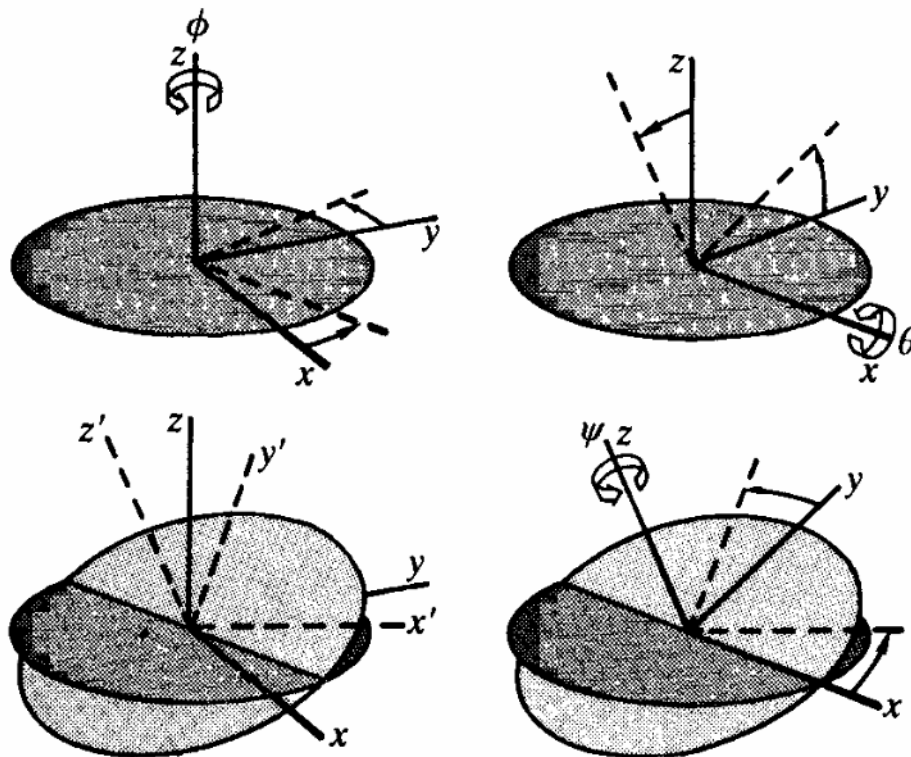


Figura 9.4.: Angulos de Euler.

Cada vez que se intenta girar una molécula, se generan tres números al azar ($rand_i$) en el intervalo $[0,1]$ y estos números se transforman a ángulos:

$$\begin{pmatrix} \phi \\ \theta \\ \psi \end{pmatrix} = \delta a \begin{pmatrix} 2(rand_1) - 1 \\ 2(rand_2) - 1 \\ 2(rand_3) - 1 \end{pmatrix}$$

generando una matriz de rotación A al evaluar los ángulos de Euler generados al azar. Como en el caso de la traslación, el factor $(2(rand_i) - 1)$ se ocupa de generar giros tanto positivos como negativos.

9.5.3. Cálculos de energía

De acuerdo al método de Metropolis, hay que aceptar un movimiento con una probabilidad de $\exp(-\beta\delta\mathcal{V})$ por lo que hay que calcular la diferencia de energía potencial generada en el sistema

debida al movimiento.

Normalmente se podría calcular la energía total del sistema antes y después del movimiento y obtener la diferencia, pero esto implica invertir tiempo en muchos cálculos, cuando es fácil demostrar que *siendo i la i -ésima molécula de N en movimiento, de un estado m a un estado n :*

$$\delta\mathcal{V} = \sum_{j \neq i}^N U_{ij,n} - \sum_{j \neq i}^N U_{ij,m}$$

De esta manera no es necesario calcular toda la energía del sistema, en vez de eso, se calcula la energía “sobre” una sola molécula, aquella en movimiento.

9.6. Aceptación de movimientos

No todos los movimientos son aceptados, ya que un movimiento es aceptado con cierta probabilidad. Para hacer esto:

- Si un movimiento disminuye la energía potencial del sistema ($\delta\mathcal{V} < 0$), es aceptado inmediatamente.
- En caso de que el movimiento aumente la energía del sistema ($\delta\mathcal{V} > 0$) se evalúa si un número de 0–1 generado al azar es menor que $\exp(-\beta\delta\mathcal{V})$. En caso de ser menor, el movimiento se acepta.

9.6.1. Relación de aceptación de movimientos

En el sistema, dos variables, el máximo desplazamiento y la máxima cantidad de grados de giro, controlan la traslación y rotación que puede tener una molécula, ajustándose para que el cociente entre movimientos aceptados y movimientos rechazados sea cercano al indicado por la relación de aceptación de movimientos.

Si una molécula tiene mucha libertad de movimiento, es más fácil que llegue continuamente a configuraciones que no sean favorables (como traslapes con otras moléculas) y por ende muchos movimientos serían rechazados. Así después de un tiempo finito, el espacio fase explorado sería muy pequeño. Por otro lado, si una molécula se mueve muy poco, aunque gran cantidad de movimientos

9. Simulación molecular de disolventes

serían aceptados, se tardaría una enorme cantidad de tiempo en explorar el espacio fase. Esto afecta el desarrollo total de la simulación pues se tiene que explorar el espacio fase eficientemente. Por ello, la relación de aceptación de movimientos actúa ajustando la manera en cómo se explora el espacio fase.

Por ejemplo, si en determinado momento muchos movimientos son aceptados — lo que corresponde a desplazamientos pequeños o una situación espacial poco densa — y se supera la relación de aceptación de movimientos establecida, el máximo desplazamiento (y giro) se eleva, provocando que cada molécula se mueva una mayor distancia. Luego si en otro momento muchos movimientos son rechazados — desplazamientos muy grandes o una mayor densidad local — y la relación de aceptación de movimientos es menor que el valor fijado, el máximo desplazamiento (y giro) decrecen para aumentar la incidencia de movimientos satisfactorios.

Un valor de 0.5 para la relación de aceptación de movimientos es la que se usará en este trabajo, aunque no es necesariamente un valor de 0.5 el que mejor resultados arroja en una simulación. *De hecho aún no es muy claro cuál valor sea óptimo, pero este valor es de uso extendido en muchas simulaciones*[1].

9.7. Energía configuracional promedio

Esta propiedad representa el parámetro que se evaluará para poder tomar en cuenta si la simulación se ha realizado satisfactoriamente. El valor de éste se obtiene promediando la energía potencial del sistema en cada estado sobre todos los estados del espacio fase que se hayan muestreado.

$$E_i = \langle \mathcal{V} \rangle_{estados}$$

Existen una relación de gran utilidad [61], válida en sistemas donde la presión de vapor es baja a la temperatura de la simulación:

$$-E_i(l) \approx \Delta H_{vap} - P[V(g) - V(l)]$$

Donde (l) y (g) indican estados líquido y gaseoso respectivamente.

9. Simulación molecular de disolventes

Esta relación es muy práctica por que nos dice una manera de obtener la energía configuracional promedio a partir de datos experimentales: se encuentra la entalpía de vaporización, ΔH_{vap} , del líquido mediante métodos calorimétricos y entonces E_i es inmediata.

De esta manera tenemos un resultado reproducible experimentalmente que podemos comparar con el resultado obtenido de una simulación molecular.

9.8. Estabilización

Como se parte desde una configuración inicial en la que todas las moléculas están distribuidas uniformemente en todo el cubo, se necesita realizar un número de ciclos suficientes para que la configuración sea totalmente aleatoria. Este proceso es llamado estabilización.

Generalmente, son necesarios de uno a dos millones de ciclos. Pasado este tiempo, se empieza a muestrear y a tomar los promedios necesarios para generar los resultados que queremos.

Para este trabajo se utilizaron un millón de ciclos para la estabilización de cada uno de los sistemas y un millón adicional de ciclos fueron generados para poder muestrear y tomar promedios.

10. Estudios en fase gas

Se realizaron cálculos de optimización de geometría de cada molécula de soluto utilizando el conjunto base¹ 6-31++G** y el funcional B3LYP en el programa Gaussian98[51] para Linux.

La decisión de escoger la base 6-31++G** y el funcional B3LYP en principio se basa en el hecho de que la base contiene funciones difusas (++) y de polarización (**) que en trabajos previos han probado generar buenos resultados en sistemas con anillos de piridina y con el propio sistema 2HP \rightleftharpoons 2PN, al igual que el funcional B3LYP [62], el cual suele ser muy usado para cálculos con moléculas orgánicas.

La idea es realizar los cálculos en cada tautómero para obtener:

Geometría Con la geometría optimizada, es posible construir las moléculas para el modelado en el campo de fuerza OPLS y asignar sitios.

Análisis de población de Mulliken Estos datos corresponderían a una estimación de la carga electrostática situada en cada sitio de la molécula. El campo de fuerza OPLS usa estas cargas y por concordancia éstas se usarán en el modelado del soluto.

Funciones de partición Para poder especificar la expresión de probabilidad que se usa en la reacción con el método de Monte Carlo reactivo.

Energías libres Y así calcular la constante de equilibrio en fase gas.

Las moléculas fueron construidas utilizando las distancias y ángulos de enlace promedio entre cada uno de los átomos que constituyen a ambos tautómeros. Estas geometrías fueron utilizadas como punto de partida para empezar el cálculo de optimización de geometría .

Particularmente, la 2-hidroxipiridina presenta un grado de rotación interno, entre los enlaces formados por los átomos C–O–H; en el campo de fuerza no se van a tomar en cuenta estas rotaciones internas y se usará una geometría rígida, tal cual sea el resultado de la optimización.

¹también se le llama base 6-31++G(d,p)

11. Simulación del tautomerismo en disolución

11.1. Algoritmo de la simulación con reacción

Se utilizan las mismas características de la simulación de cada disolvente para la simulación del tautomerismo, tamaño de caja (tabla 9.7), densidad (tabla 9.1), temperatura (298.15 K), número de moléculas de disolvente (216), truncamiento esférico (ec. 9.1), condiciones periódicas de frontera, etcétera. La única diferencia estriba en que se introduce la molécula de soluto.

Cuando se incluye a la molécula de soluto de esta manera a la solución, el sistema es “perturbado” y entonces se tiene que inducir de nuevo al sistema a una estabilización.

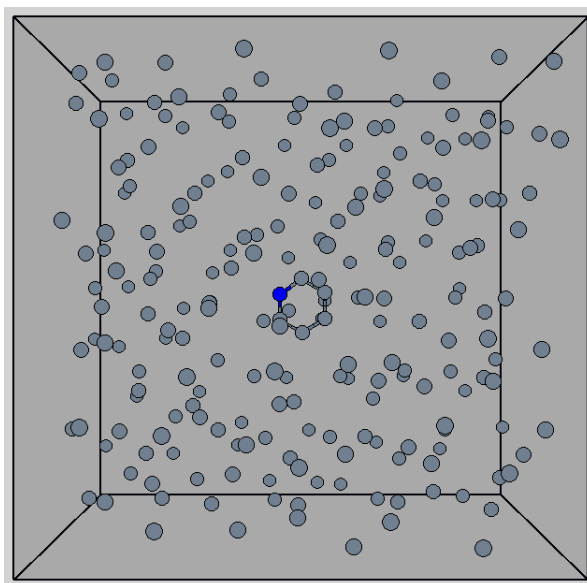


Figura 11.1.: Imagen estereográfica de una disolución de piridina en CCl_4

En la figura 11.1 se muestra un ejemplo, donde se ha incluido una molécula de piridina en un solvente de tetracloruro de carbono (ni los H ni los Cl se muestran).

Como se ha introducido la piridina dentro de una configuración que ya estaba estabilizada, en las cercanías al anillo de seis miembros existen varias moléculas del disolvente que podrían traslaparse

11. Simulación del tautomerismo en disolución

con el soluto. Eso implica que el sistema tiene que reordenarse y estabilizarse con el soluto incluido. Para poder muestrear, hay que dejar que el sistema se estabilice; en este caso se deja que el sistema recorra medio millón de ciclos.

Luego, de manera similar a las simulaciones de disolventes y presentando las variaciones en letra cursiva, el algoritmo de la simulación con el método de Monte Carlo en el colectivo canónico es:

- *Configuración inicial con las 216 moléculas de disolvente dispuestas en el interior del cubo tal como la ha dejado la simulación del disolvente.*
- *Introducción del soluto en el centro del cubo.*
- Cálculo de la energía potencial inicial.
- Movimientos aleatorios de rotación y traslación eligiendo *una molécula de disolvente* al azar.
- Cálculo de diferencias de energía potencial debido a los movimientos
- Aceptación de movimientos.
- *Terminado el movimiento de las moléculas de disolvente, se intenta cambiar la identidad del soluto.*
- *Cálculo de la diferencia de energía potencial del sistema con uno u otro soluto.*
- *Aceptación del cambio de identidad.*
- Obtención de propiedades promedio.

11.2. Modelos de los tautómeros

Necesariamente, debe tenerse una manera de cuantificar las interacciones existentes entre el disolvente y cada uno de los tautómeros, pues a diferencia de lo que sucedía en el estudio en fase gaseosa, existirán interacciones entre este soluto y cada una de las moléculas de disolvente. Aunque en la literatura se han realizado muchos estudios experimentales y teóricos del tautomerismo, no

11. Simulación del tautomerismo en disolución

existen modelos específicos para estas moléculas, por lo que se recurre a modelar cada especie. En concordancia con los modelos de los disolventes se propone un modelo OPLS del tipo:

$$U_{ij} = \sum_{a \in i} \sum_{b \in j} 4\epsilon_{ab} \left[\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] + \frac{q_a q_b e^2}{r_{ab}}$$

Entonces, para poder construir el modelo adecuado, es necesario tener:

- Datos sobre la geometría de la especie.
- Cargas electrostáticas y parámetros de interacciones débiles de zonas localizadas en la molécula.

Una de las ventajas de realizar el estudio en fase gas es que muchos de los parámetros para construir el potencial se obtienen de ahí directamente. Estos son: la geometría y los parámetros electrostáticos en forma de cargas de Mulliken. Luego del listado de parámetros para construir campos de fuerza OPLS publicados por Jorgensen y colaboradores [7, 8, 9, 10, 11, 12], pueden obtenerse los parámetros de Lennard–Jones necesarios.

Con esto, es posible coleccionar datos suficientes para tener un modelo de 12 sitios tanto para la 2–hidroxipiridina como para la 2–piridona. Nótese que ambos tautómeros están formados por 12 átomos (C_5H_5NO) por lo que puede especificarse un sitio por átomo (Ver figura 13.1).

Por el momento aquí no se presentan los datos; la construcción del modelo se indica en la parte de resultados en la sección 13.3.

11.3. Cálculos de energía con la reacción.

Los cálculos de la energía potencial del sistema ahora toma en cuenta la molécula de soluto que se encuentre presente.

En el caso de la energía total del sistema, a la energía que se calcula con las moléculas del disolvente se le suma la contribución de la molécula de soluto:

$$\mathcal{V} = \sum_i \sum_{j>i} U_{ij} + \sum_i U_{ix}$$

11. Simulación del tautomerismo en disolución

donde x es la molécula de soluto, sea 2-hidroxipiridina o 2-piridona.

Si existe un movimiento de una molécula de disolvente, el cálculo de energía es:

$$\delta\mathcal{V} = \left(\sum_{j \neq i}^N U_{ij,n} + U_{ix,n} \right) - \left(\sum_{j \neq i}^N U_{ij,m} + U_{ix,m} \right)$$

siendo i la molécula en movimiento.

El soluto es colocado en el centro del cubo unitario y el único movimiento que tiene es el de cambio de identidad. No tiene movimiento de traslación ni de rotación, por que *todos estos movimientos son relativos*. El cálculo da el mismo resultado, por ejemplo, al mover el soluto 2 Å a la izquierda manteniendo al disolvente inmóvil, que mover a todas las moléculas de disolvente 2 Å a la derecha manteniendo al soluto inmóvil.

11.3.1. Cambios de identidad del soluto.

La reacción química se produce, al cambiar la identidad de la 2-hidroxipiridina a 2-piridona y viceversa. De acuerdo al modelo de Monte Carlo reactivo en el colectivo canónico que se ha usado, la probabilidad de aceptar un cambio de identidad viene dado por:

$$P_{2HP \rightarrow 2PN} = \exp \left(-\beta\delta\mathcal{V} + \ln \frac{q_{2PN}}{q_{2HP}} \right) \quad (11.1)$$

$$P_{2PN \rightarrow 2HP} = \exp \left(-\beta\delta\mathcal{V} + \ln \frac{q_{2HP}}{q_{2PN}} \right) \quad (11.2)$$

estas ecuaciones han sido derivadas de acuerdo a la ecuación 4.6.

Al realizar el cálculo, al momento de intentar un cambio de identidad del soluto, se cuantifica el cambio de energía potencial del sistema y:

- Si $\delta\mathcal{V}$ es menor a cero, lo que supone una disminución en la energía del sistema, entonces el movimiento es aceptado inmediatamente.
- En caso contrario, se evalúa si un numero de 0-1 generado al azar es menor que la correspondiente probabilidad del soluto de cambiar de una identidad x a una y , $P_{x \rightarrow y}$. En caso de serlo, el movimiento se acepta.

11.3.2. Evaluación de K_t

De manera natural, después de que se ha incluido al soluto, el sistema tiende a llegar a un “equilibrio” en el que cada tautómero se reparte en la mayoría de las configuraciones creadas. Se puede pensar que la manera en como se reparten las configuraciones con 2-hidroxi piridina y 2-piridona en el espacio fase es similar a la razón dada por la constante de equilibrio. Aquí es de donde se desprende la hipótesis presentada en la ecuación 2.1. Si ésta es correcta:

Sea n_{2HP} el número de configuraciones donde se encuentra presente la 2-hidroxi piridina, n_{2PN} el número de configuraciones con 2-piridona presente y n_T el numero de configuraciones totales generadas. Entonces:

$$\langle 2HP \rangle_{colectivo} = \frac{n_{2HP}}{n_T}$$

$$\langle 2PN \rangle_{colectivo} = \frac{n_{2PN}}{n_T}$$

E implica que:

$$K_t = \frac{\langle 2HP \rangle_{colectivo}}{\langle 2PN \rangle_{colectivo}} = \frac{n_{2PN}}{n_{2HP}}$$

Así, existe una manera de evaluar K_t dentro de la simulación; en caso de poder muestrear completamente el espacio fase, se puede obtener un valor de K_t exacto.

Finalmente después de que se ha superado la barrera del medio millón de ciclos de estabilización, se realiza un muestreo de un millón de ciclos para obtener resultados de K_t .

Parte IV.

Resultados y discusión

12. Disolventes

La tabla 12.1 agrupa los resultados de la energía configuracional promedio de las simulaciones de cada uno de los disolventes.

Se puede cuestionar, si hacer uso sólo de la energía para evaluar el éxito de una simulación tiene suficiente peso. Como se ha visto, esta energía calculada está relacionada con una cantidad que puede ser obtenida a través de experimentación por lo que no puede haber duda acerca de los resultados.

El tetracloruro de carbono OPLS es el sistema que mejor ha estimado la energía configuracional. Por otro lado, el modelo del metanol que simplifica un grupo metilo en la forma de una esfera de Lennard Jones, tiene una mejor estimación de la energía, que el DMSO en donde se simplifican dos metilos de la misma manera. El modelo TIP4P del agua es uno de los mas desarrollados a través de los años y por ende, a pesar de haber simplificaciones en el cálculo, logra una buena estimación. Finalmente, el caso del CCl_4 sin cargas es el que tiene el mayor error de todos, ya que la falta del potencial coulombico es un factor de consideración.

La razón principal por la que la energía se desvía de su valor experimental tiene su fundamento en la dramática simplificación de los cálculos de energía potencial, con la suposición hecha en el truncamiento esférico propuesto en la ecuación 9.1.

En general, tienen que hacerse correcciones para que la simplificación del potencial esférico sea menos costosa. En el caso del CCl_4 sin cargas, la corrección puede hacerse mediante la adición de

Disolvente	$-E_{obtenida}$	$-E_{exp}$	error absoluto (%)
CCl_4	7.399 ± 0.017	7.79 ± 0.02	5.53
CCl_4 (OPLS)	7.890 ± 0.022	7.79 ± 0.02	1.28
DMSO	11.646 ± 0.024	12.07 ± 0.10	3.51
Metanol	8.774 ± 0.064	8.59 ± 0.02	2.14
Agua	10.280 ± 0.042	10.07 ± 0.03	2.09

Cuadro 12.1.: Energía configuracional promedio de los disolventes

12. Disolventes

un término de corrección de energía a grandes distancias, el cual es una integral que depende de la forma del potencial con el que calculamos la energía, de la forma [1]: $C_o \int_{r_c}^{\infty} r^2 U_{ij}(r) dr$.

Nótese (fig. 5) que cuando se hace un truncamiento esférico, en cierta r_c , queda una pequeña parte de la energía potencial que se desprecia. Esta parte “faltante” es la que corrige el cálculo.

El problema viene cuando se incluyen términos electrostáticos a la forma de calcular la energía potencial entre dos moléculas:

1. En un modelo puramente de Lennard Jones, las atracciones y repulsiones que se modelan dependen de $\frac{1}{r^6}$ y $\frac{1}{r^{12}}$; sin embargo, las interacciones del potencial coulombico dependen de $\frac{1}{r}$. Cuando $r \rightarrow \infty$ la energía tiende a cero, pero dada la forma del potencial coulombico, éste no tiende a cero tan rápidamente como en el caso de las interacciones de Lennard–Jones. Entonces r_c trunca una parte importante de la contribución coulombica.
2. La corrección propuesta por la integral anterior es inviable, porque se evaluaría una integral del tipo $C_x \int_{r_c}^{\infty} r dr$ lo cual daría un valor de corrección de energía infinita.

En el primer caso, podría pensarse que aumentando r_c podrían agregarse un mayor numero de elementos en el cálculo y el truncamiento no sería tan importante. Sin embargo, si se usan condiciones de frontera periódica en un cubo unitario, r_c no puede rebasar el valor de 0.5, ya que de lo contrario, se empezarían a contar interacciones con moléculas que son imagen de otra que ya se ha contado, sobrestimando el valor de la energía.

Sólo si la contribución electrostática logra ser mínima antes de llegar a r_c , de tal suerte que el truncamiento no sea excesivo, este problema se vuelve poco importante. Pero en la mayoría de los casos, esto no pasa.

Por ello se enfatiza el segundo caso, por lo que existen varios planteamientos para resolver el problema de la corrección potencial electrostático. Entre éstos, existen el método de sumas de Ewald, el método de campo reactivo, métodos de multipolos rápidos, etc. Su implementación dentro de la simulación incluye una gran cantidad de esfuerzo computacional. No obstante, en este caso, esta implementación no es tan necesaria pues los errores obtenidos aun puede considerarse dentro del permisible de un experimento.

Además, la elección de un campo de fuerza es tal que reproduzca las propiedades que se necesitan

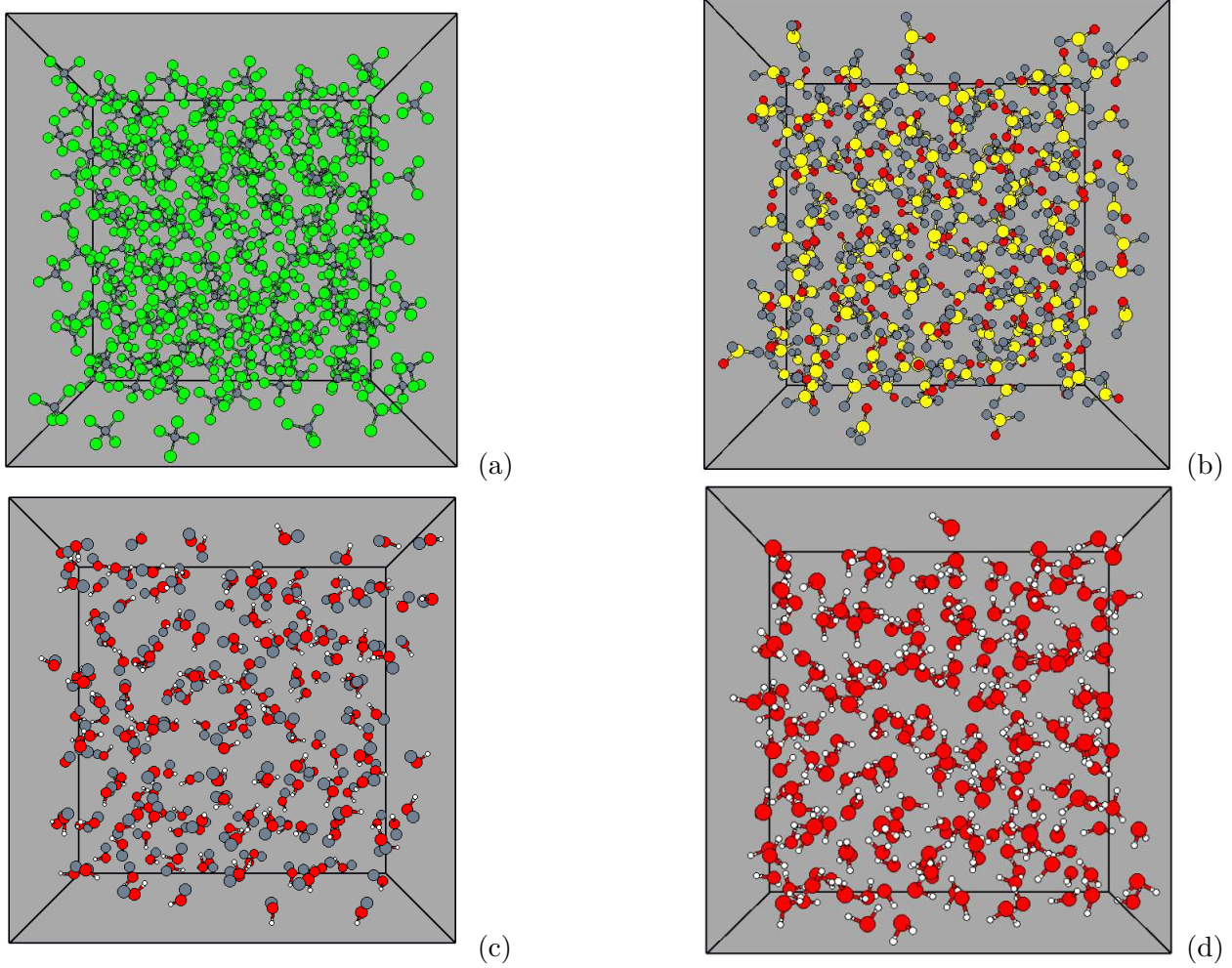


Figura 12.1.: Imágenes estereográficas de (a) CCl_4 , (b) DMSO , (c) Metanol , (d) H_2O .

de la mejor manera posible. Como se está buscando estimar una constante de equilibrio evaluando las configuraciones que permiten la existencia de uno u otro tautómero, es lógico pensar que campos de fuerza que reproduzcan una energía lo mas cercana posible a la real sean los más adecuados. De acuerdo a las ecuaciones 11.1 y 11.2, el que uno u otro tautómero se encuentren presentes en una configuración dada depende *exponencialmente del cambio* en la energía potencial del sistema al pasar de una configuración a otra.

Esto implica que aunque no se pueda calcular con una gran exactitud la energía potencial del sistema en una determinada configuración, al evaluarse una diferencia, los errores tienden a anularse:

$$\Delta\mathcal{V} = \mathcal{V}_f + \delta e - (\mathcal{V}_o + \delta e) \approx \mathcal{V}_f - \mathcal{V}_o$$

12. Disolventes

Luego, los campos de fuerza que se han utilizado han probado calcular energías potenciales con errores absolutos de hasta 0.01 % cuando se han utilizado correcciones al truncamiento esférico, por lo que el uso de estos campos de fuerza, es justificado y por lo tanto, implica que el modelado de los disolventes es suficiente para continuar con el estudio.

Finalmente se muestran las imágenes estereográficas de los sistemas cúbicos de los cuatro disolventes (12.1).

Se debe tomar en cuenta que:

- Como las imágenes son en perspectiva, las esquinas del cubo dan la impresión de que tienen mucho espacio sin ocupar, lo cual no es correcto.
- Están presentes las 216 moléculas de cada disolvente por cubo.
- Cada imagen representa una de las millones de configuraciones que se generaron.

Es interesante ver que en el caso de los sistemas con metanol y agua, los enlaces hidrógeno les proveen un arreglo un poco más ordenado, lo cual es de esperarse, pues estos sistemas tienden a orientarse de manera organizada debido a estas interacciones de puentes de hidrógeno.

13. Estudio con DFT

13.1. Geometría, cargas y energética

13.1.1. Geometría

Se logró la convergencia en un mínimo de energía potencial para el par de tautómeros, optimizando la geometría bajo condiciones de cálculo B3LYP/6-31++G**.



Figura 13.1.: Definición de los sitios en los tautómeros.

En las tablas 13.1, 13.2 y 13.3 se presentan los datos de geometría para ambos sistemas: distancias de enlace, ángulos y ángulos diedros; la numeración de los sitios es como se muestra en la figura 13.1. Hay que enfatizar que de acuerdo a los ángulos diedros, ambas moléculas son totalmente planas, lo cual está completamente de acuerdo con los datos experimentales en sólidos [30]. Los datos obtenidos por el estudio DFT se comparan con resultados experimentales obtenidos en sólidos por que los resultados que el método DFT arroja son para las moléculas en fase gas; sin embargo, los datos exactos de la geometría de cada tautómero sólo son conocidos en estado sólido [62].

A pesar de esto, en la figura 13.2 se comparan la distancia de los enlaces obtenidos mediante la optimización de la geometría y los resultados arrojados por rayos X [30]. **Los resultados entre**

13. Estudio con DFT

2-hidroxi piridina		2-piridona	
D ₁₋₂	1.3299 Å	D ₁₋₂	1.4107 Å
D ₁₋₄	1.3562 Å	D ₁₋₄	1.2320 Å
D ₁₋₅	1.4036 Å	D ₁₋₅	1.4518 Å
D ₂₋₁₀	1.3437 Å	D ₂₋₁₀	1.3657 Å
D ₃₋₁₀	1.0874 Å	D ₃₋₁₀	1.0844 Å
D ₄₋₁₂	0.9707 Å	D ₂₋₁₂	1.0133 Å
D ₅₋₆	1.3890 Å	D ₅₋₆	1.3681 Å
D ₅₋₇	1.0839 Å	D ₅₋₇	1.0839 Å
D ₆₋₈	1.0862 Å	D ₆₋₈	1.0869 Å
D ₆₋₉	1.4018 Å	D ₆₋₉	1.4281 Å
D ₉₋₁₀	1.3919 Å	D ₉₋₁₀	1.3656 Å
D ₉₋₁₁	1.0845 Å	D ₉₋₁₁	1.0827 Å

Cuadro 13.1.: Geometría de los tautómeros. Distancias de enlace.

2-hidroxi piridina		2-piridona	
∠ ₂₋₁₋₄	117.3977°	∠ ₂₋₁₋₄	119.8416°
∠ ₂₋₁₋₅	124.0880°	∠ ₂₋₁₋₅	113.2767°
∠ ₄₋₁₋₅	118.5143°	∠ ₄₋₁₋₅	126.8817°
∠ ₁₋₂₋₁₀	117.6377°	∠ ₁₋₂₋₁₀	125.3977°
∠ ₁₋₄₋₁₂	106.7784°	∠ ₁₋₂₋₁₂	114.330°
∠ ₁₋₅₋₆	117.3573°	∠ ₁₀₋₂₋₁₂	120.2723°
∠ ₁₋₅₋₇	120.0977°	∠ ₁₋₅₋₆	121.5094°
∠ ₆₋₅₋₇	122.5449°	∠ ₁₋₅₋₇	116.3330°
∠ ₅₋₆₋₈	119.9131°	∠ ₆₋₅₋₇	122.1575°
∠ ₅₋₆₋₉	119.5975°	∠ ₅₋₆₋₈	119.4813°
∠ ₈₋₆₋₉	120.4894°	∠ ₅₋₆₋₉	121.466°
∠ ₆₋₉₋₁₀	117.9392°	∠ ₈₋₆₋₉	119.0527°
∠ ₆₋₉₋₁₁	121.5271°	∠ ₆₋₉₋₁₀	118.0279°
∠ ₁₀₋₉₋₁₁	120.5338°	∠ ₆₋₉₋₁₁	121.6245°
∠ ₂₋₁₀₋₃	115.7564°	∠ ₁₀₋₉₋₁₁	120.3476°
∠ ₂₋₁₀₋₉	123.3802°	∠ ₂₋₁₀₋₃	116.1795°
∠ ₃₋₁₀₋₉	120.8633°	∠ ₂₋₁₀₋₉	120.3222°
		∠ ₃₋₁₀₋₉	123.4982°

Cuadro 13.2.: Geometría de los tautómeros. Ángulos.

13. Estudio con DFT

2-hidroxipiridina		2-piridona	
$\sphericalangle_{4-1-2-10}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{4-1-2-10}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{5-1-2-10}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{4-1-2-12}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{2-1-4-12}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{5-1-2-10}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{5-1-4-12}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{5-1-2-12}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{2-1-5-6}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{2-1-5-6}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{2-1-5-7}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{2-1-5-7}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{4-1-5-6}$	-180.0000 ^o	$\sphericalangle_{4-1-5-6}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{4-1-5-7}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{4-1-5-7}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{1-2-10-3}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{1-2-10-3}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{1-2-10-9}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{1-2-10-9}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{1-5-6-8}$	-180.0000 ^o	$\sphericalangle_{12-2-10-3}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{1-5-6-9}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{12-2-10-9}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{7-5-6-8}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{1-5-6-8}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{7-5-6-9}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{1-5-6-9}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{5-6-9-10}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{7-5-6-8}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{5-6-9-11}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{7-5-6-9}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{8-6-9-10}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{5-6-9-10}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{8-6-9-11}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{5-6-9-11}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{6-9-10-2}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{8-6-9-10}$	180.0000 ^o
$\sphericalangle_{6-9-10-3}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{8-6-9-11}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{11-9-10-2}$	180.0000 ^o	$\sphericalangle_{6-9-10-2}$	0.0000 ^o
$\sphericalangle_{11-9-10-3}$	0.0000 ^o	$\sphericalangle_{6-9-10-3}$	180.0000 ^o
		$\sphericalangle_{11-9-10-2}$	180.0000 ^o
		$\sphericalangle_{11-9-10-3}$	0.0000 ^o

Cuadro 13.3.: Geometría de los tautómeros. Ángulos diedros.

paréntesis son los datos experimentales en sólidos y el porcentaje entre corchetes es la diferencia en valor absoluto entre el estado gaseoso y sólido de cada tautómero.

Hay que recordar que la estructura de cada tautómero en estado sólido es de dímeros fuertemente enlazados que distorsionan su geometría al momento de ser puestos en un medio diferente (como puede ser un disolvente), con un cambio en promedio de ± 0.02 Å en la distancia de los enlaces [31, 32].

Es de considerarse el hecho de que los enlaces N–C–O cambian de tamaño correctamente de acuerdo al tautomerismo. Pues al pasar de 2-hidroxipiridina a 2-piridona, el enlace N–C se estira mientras que el enlace C–O se acorta, como habría de esperar al formarse un enlace doble C–O en la 2-piridona, desplazando densidad de carga electrónica del enlace N–C.

Otra consideración de interés es que, a pesar de “deformar” su estructura dependiendo del medio

13. Estudio con DFT

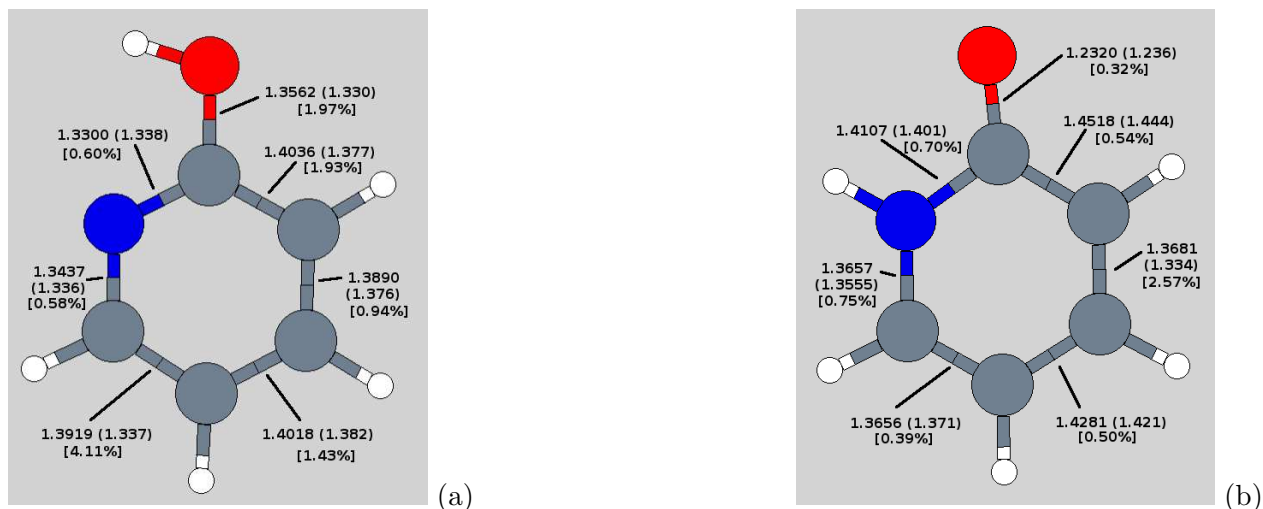


Figura 13.2.: Comparativa de geometrías en estado sólido y gaseoso; (a)2HP y (b)2PN.

en donde se encuentre, tanto la 2-hidroxipiridina como la 2-piridona conservan su estructura plana debido a la aromaticidad del anillo de piridina común en ambos tautómeros, la cual impide que el anillo tenga torsiones que lo *desvíen considerablemente* de su geometría plana.

13.1.2. Análisis de población de Mulliken

Para cada átomo, las cargas de Mulliken obtenidas por DFT están listadas en la tabla 13.4. Para ubicar el átomo correspondiente al sitio designado, como en el caso de la geometría, la figura 13.1 marca la numeración de los sitios.

sitio	Cargas de Mulliken (e^-)	
	2-hidroxipiridina	2-piridona
1	-0.134025	0.096022
2	-0.282541	-0.325743
3	0.153130	0.148139
4	-0.451601	-0.543136
5	0.481384	0.204619
6	-0.457506	-0.143616
7	0.165539	0.161835
8	0.127149	0.133333
9	0.093398	-0.157494
10	-0.203531	-0.041602
11	0.130678	0.129092
12	0.377926	0.338552

Cuadro 13.4.: Cargas de Mulliken de los tautómeros

En principio hay que notar que la suma de todas las cargas nos da cero. Esto implica que existe electroneutralidad en la molécula, lo cual es obvio.

No hay una respuesta única y bien estructurada a la pregunta de *qué carga tiene un átomo en particular dentro de una molécula*. En este caso, el análisis de población de Mulliken intenta asignar “cargas” a cada átomo de la molécula; de manera general, entre los defectos del análisis de población de Mulliken se encuentran que [63]:

- El método para asignar las cargas en general da resultados pobres para representar la carga coulombica.
- Las cargas resultantes dependen fuertemente de la base utilizada para el cálculo (en este caso 6-31++G**). Por lo que el uso de diferentes bases llega a arrojar resultados muy diferentes.

Sin embargo se utiliza como primer aproximación a las cargas atómicas, ya que aunque existan métodos más sofisticados y de acuerdo a algunos grupos, ya no se debería utilizar el análisis de población de Mulliken[64], éste aun sigue siendo un método ampliamente usado dada la sencillez

que tiene para ser implementado en un cálculo[65]; además OPLS usa éstas cargas y se asignan a los tautómeros por concordancia.

13.1.3. Energética y constante de equilibrio en fase gas

La tabla 13.5 muestra los resultados obtenidos para la energía electrónica y energía libre de cada molécula. Se toma en cuenta la corrección de la energía vibracional de punto cero en cada uno de los datos dados, porque estudios previos de este tautomerismo han demostrado que es una cantidad muy importante al estudiarse en fase gas[66].

Tautómero	E (Hartree partícula ⁻¹)	G (Hartree partícula ⁻¹)
2-hidroxipiridina	-323.450409	-323.479222
2-piridona	-323.450969	-323.479914
$\Delta E = -0.35141 \text{ kcal mol}^{-1}$		$\Delta G = -0.43424 \text{ kcal mol}^{-1}$

Cuadro 13.5.: Energías de los tautómeros.

Puede verse que en este cálculo DFT, la diferencia energética entre los dos tautómeros es de tan solo 0.35141 Kcal mol⁻¹, favoreciendo a la estructura de la 2-piridona.

En muchos casos se han querido obtener resultados sobre la energía relativa de los tautómeros y se ha observado que esta es fuertemente dependiente del método y bases utilizadas; los resultados reportados varían de -0.373 a +3.466 Kcal mol⁻¹ [62], donde el signo menos indica que la especie favorecida es la 2-piridona y el signo positivo indica a la 2-hidroxipiridina favorecida. Note que la diferencia calculada esta dentro del intervalo de resultados energéticos reportados.

Sin embargo, químicamente, el cálculo de energías libres es mucho más valioso, por que éstas nos permiten observar la estabilidad de los tautómeros en una reacción química. Como puede verse en la tabla 13.5, la diferencia en energía libre es de -0.43424 kcal mol⁻¹; favoreciendo, nuevamente, a la 2-piridona.

Se puede ir más allá, ya que con esta cantidad, podemos obtener fácilmente la constante de equilibrio de la reacción de acuerdo a:

$$\Delta G = -RT \ln K_t$$

Que da un resultado de

$$K_t = 2,081$$

Claramente, se ve que en este cálculo la 2-piridona es la especie mayormente favorecida, encontrándose presente en fase gas casi al doble de concentración que la 2-hidroxi piridina.

Experimentalmente, de acuerdo a estudios de espectroscopía IR en matriz aislada de Ar, se ha encontrado que la constante de equilibrio es de 0.40 ± 0.10 [67] y por espectroscopía fotoelectrónica se ha hallado un valor de 0.48 [68].

Experimentalmente se encuentra que en el equilibrio en fase gas, existe una mayor cantidad de 2-hidroxi piridina presente que de 2-piridona, en contraste con nuestro estudio DFT.

Sin embargo, se ha hecho hincapié en que los métodos de DFT generalmente sobrestiman el valor de las energías de tautomerización, de esta reacción en específico, por aproximadamente $1.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$ [45, 69, 70] a favor de la 2-piridona. Una corrección de esta magnitud al cálculo realizado, nos llevaría a una constante de equilibrio de 0.38, lo cual ya está dentro de los valores experimentales obtenidos. Como los datos caen dentro del error se consideran, de alguna manera, correctos. El cálculo de las energías de tautomerización en fase gas por lo general se obtienen más cercanos al experimental con otros métodos de cálculo como MP2 y usando bases como la 6-311++G(d,p), que es mayor a la usada en este trabajo (6-31++G(d,p)).

13.2. Funciones de partición moleculares

De acuerdo al método de Monte Carlo reactivo en el colectivo canónico (sección 4.3), se necesitan de una serie de datos para poder calcular q_i . El estudio DFT arroja los resultados requeridos y están agrupados en la tabla 13.6. En general el programa Gaussian98[51] brinda estos resultados para el estado basal sin tener que evaluar nada.

	q_i
2-hidroxi piridina	1.96424×10^{-30}
2-piridona	1.91190×10^{-30}

Cuadro 13.6.: Funciones de partición moleculares de los tautómeros.

Entonces, las ecuaciones 11.1 y 11.2, para el cambio de identidad del soluto ya pueden escribirse

explícitamente como:

$$P_{2HP \rightarrow 2PN} = \exp(-\beta\delta V - 0,027) \quad (13.1)$$

para un cambio de 2-hidroxi piridina a 2-piridona. Y para el caso inverso:

$$P_{2PN \rightarrow 2HP} = \exp(-\beta\delta V + 0,027) \quad (13.2)$$

13.3. Campo de fuerza del soluto

Realizados los estudios DFT de la 2-hidroxi piridina y la 2-piridona, se cuenta con información suficiente para poder formar el campo de fuerza de cada molécula. La numeración de los sitios es como se dá de acuerdo a la figura 13.1 y la geometría es como se presenta en las tablas 13.1, 13.2 y 13.3.

Los valores para los parámetros de Lennard Jones σ_i y ϵ_i se obtuvieron de los trabajos publicados por Jorgensen y colaboradores. Se debe prestar atención, porque los parámetros se listan de manera que los valores corresponden al sitio i ; para obtener el respectivo parámetro de Lennard-Jones σ_{ij} o ϵ_{ij} se recurre a las reglas de combinación de Lorentz-Berthelot (ecuaciones 5.2 y 5.3).

Note que al escoger un valor de la tabla 13.7, $\sigma_i = \sigma_{ii}$ y $\epsilon_i = \epsilon_{ii}$.

Del campo de fuerza construido para ambos tautómeros hay que notar que:

Sitios	2-hidroxi piridina			2-piridona		
	σ_i (Å)	ϵ_i (K)	q (e ⁻)	σ_i (Å)	ϵ_i (K)	q (e ⁻)
1	3.550	35.229	-0.236613	3.750	52.843	0.133054
2	3.250	85.556	-0.288184	3.250	85.556	-0.330291
3	2.420	15.098	0.153996	2.420	15.098	0.150320
4	3.070	85.556	-0.440936	2.960	105.687	-0.536848
5	3.550	35.229	0.573444	3.550	38.249	0.172496
6	3.550	35.229	-0.488921	3.550	38.249	-0.137143
7	2.420	15.098	0.166426	2.420	15.098	0.163551
8	2.420	15.098	0.126865	2.420	15.098	0.131331
9	3.550	35.229	0.140078	3.550	38.249	-0.185539
10	3.550	35.229	-0.214881	3.550	38.249	-0.022848
11	2.420	15.098	0.132166	2.420	15.098	0.125698
12	0.000	0.000	0.376560	0.000	0.000	0.336220

Cuadro 13.7.: Parámetros para el modelo de los tautómeros.

13. Estudio con DFT

- Se considera al átomo de H que participa en el tautomerismo (sitio 12) como una partícula puntual que solo interactúa electrostáticamente.
- Los cambios en σ_i solamente suceden en los sitios 1 y 4. Esto en parte tiene que ver con la compresión debida al cambio de enlace simple C–O a enlace doble C=O. Esto no es así el caso N–C.
- Los cambios en ϵ_i solo se dan en los sitios que forman el esqueleto carbonado del anillo y en el oxígeno, porque este parámetro contabiliza las interacciones débiles, por lo que se reajusta ϵ_i debido al cambio en la densidad electrónica debido al tautomerismo.
- Los parámetros del átomo de N no cambian, y podría parecer raro a primera vista, pero los campos de fuerza para aminas, amidas, imidas y piridinas, manejan los mismos valores en OPLS, por lo que aquí se hace seguimiento de ello por concordancia.

14. Estudio en disolución

La tabla 14.1 da una relación de las constantes de equilibrio experimentales del tautomerismo 2-hidroxi piridina \rightleftharpoons 2-piridona a 298 K, en los disolventes que se han elegido para las simulaciones [71].

Disolvente	$\log Kt$	% mol _{2PN}	% mol _{2PN}
CCl ₄	0.950	90.9	10.1
DMSO	1.121	93.0	7.0
Metanol	1.570	97.4	2.6
Agua	1.960	98.9	1.1

Cuadro 14.1.: Constantes de equilibrio experimentales

14.1. El caso del DMSO, H₂O y Metanol

Después del millón de configuraciones generadas para tener un disolvente que reprodujera la energía configuracional más cercana a la experimental, se procedió a introducir el soluto, que en todas las simulaciones era aleatorio.

Lo que sucedía entonces es que si la simulación comenzaba eligiendo como soluto a la 2-hidroxi piridina:

- Teniendo como disolvente al agua el soluto inmediatamente cambiaba a la forma de 2-piridona en el primer ciclo, para nunca regresar a una configuración que contuviera 2-hidroxi piridina en los ciclos de estabilización y muestreo.
- Si el DMSO o el metanol eran disolventes, había lugar reacción solo durante los primeros 500 ciclos de la estabilización, favoreciendo siempre a la 2-piridona.

Por otro lado, si el soluto era 2-piridona:

- Si el disolvente era agua o metanol, nunca ocurría un cambio a 2-hidroxi piridina.
- Si el disolvente era DMSO, se daba la reacción solo en los primeros 100 ciclos de estabilización.

14. Estudio en disolución

Finalmente, en ninguno de los casos, al llegar a la fase de muestreo hubo un cambio de identidad en el soluto.

Cuando se intentaron temperaturas mayores a 298 K, se repetía la misma situación en el caso del agua y del metanol. Sin embargo el DMSO presentaba reacciones durante una mayor cantidad de ciclos, para luego dejar de hacerlo.

Revisando el curso de las simulaciones se obtuvieron datos acerca de las diferencias energéticas (δV) calculadas.

Los datos del metanol y del agua revelaron que las probabilidades de pasar a una configuración cuyo soluto sea la 2-hidroxipiridina, $P_{2PN \rightarrow 2HP}$, eran del orden de 10^{-7} y 10^{-11} . De las ecuaciones 13.1 y 13.2 se puede aproximar δV esta entre 8 y 15 Kcal mol⁻¹.

Aunque estos números *sólo representan* la diferencia de energía potencial entre dos configuraciones, nos da una idea de la fuerza con la que los disolventes favorecen a la 2-piridona.

En el DMSO es un poco diferente por que solamente al principio de las simulaciones $P_{2PN \rightarrow 2HP}$ está en el orden de 0.001 a 1, que corresponde a valores de δV menores a 3 Kcal mol⁻¹. Después $P_{2PN \rightarrow 2HP}$ cae hasta llegar a valores cercanos a los del metanol y agua.

14.2. El caso del CCl₄

En los dos modelos de tetracloruro de carbono se puede evaluar la constante de equilibrio, siendo ambos de similar efectividad.

K_t exp. = 8.91 (298 K)		
Modelo	K_t	T (K)
CCl ₄ sin cargas	6.456 ± 0.001	298
CCl ₄ OPLS	7.063 ± 0.008	298
	5.071 ± 0.002	340

Cuadro 14.2.: Constantes de equilibrio evaluadas en CCl₄

A pesar de todas las simplificaciones usadas, se llega a observar un desplazamiento del equilibrio químico al cambiar de fase; experimentalmente se observa una mayor concentración de 2-piridona en solución de CCl₄ que en fase gas y los resultados del método de Monte Carlo reactivo concuerdan en éste aspecto.

Al elevar la temperatura en el modelo OPLS, también se consigue tener una estimación correcta del desplazamiento del equilibrio, ya que experimentalmente se aprecia el aumento de la cantidad de 2-hidroxipiridina [71].

Respecto a la energética involucrada en los cálculos, $P_{2PN \rightarrow 2HP}$ siempre se encontró entre valores del 1 y menores. Esto significa que la diferencia energética entre ambos tautómeros que se calculaba siempre era de aproximadamente unas 3 Kcal mol⁻¹ y negativas. A diferencia del DMSO, esta relación siempre se mantiene a lo largo de la simulación, pudiéndose obtener los datos de constantes de equilibrio.

14.2.1. Las limitantes del cálculo

Como se fue detallando en la metodología, se realizaron un número considerable de simplificaciones las cuales de alguna u otra manera desvían el valor del cálculo del resultado experimental.

En primer lugar, el truncamiento esférico. Ya se ha hablado de su importancia y de los errores que podría acarrear, entonces es de esperar que estos errores también se acumulen al calcular las interacciones soluto-disolvente; curiosamente, el modelo sin cargas electrostáticas subestima mucho más el valor de la constante de equilibrio que el modelo cargado. Como se vió en los resultados de los disolventes, el error que traía truncar el potencial en el modelo sin cargas también condujo a un mayor error.

La falta de una contribución electrostática es importante ya que el modelo de CCl₄ sin cargas, se encarga de ajustar los parámetros de Lennard Jones lo mejor posible para que puedan reproducir el comportamiento de la energía potencial sin necesidad de una parte coulombica. Entonces, al truncar la energía potencial se incurre en un mayor error, pues en el modelo cargado, la contribución de Lennard Jones se ve menos perjudicada y solo la contribución electrostática es la que se ve afectada; al contrario del modelo sin cargas en donde toda la expresión de energía potencial es afectada.

Sin embargo, a la hora de hacer los cálculos de las interacciones soluto-disolvente, el modelo de CCl₄ sin cargas tiene el defecto de que el campo de fuerza construido para cada tautómero separa las interacciones de Lennard Jones de las electrostáticas y entonces las contribuciones electrostáticas a la energía se vuelven 0, por que se considera que la carga electrostática de cada átomo en el disolvente es 0. Este quizá es un problema serio, pues se desprecia de alguna manera el hecho de

que las moléculas de soluto están cargadas.

Esto último no pasa en el modelo OPLS del CCl_4 .

Por último se encuentran los parámetros que tienen que ver con el campo de fuerza del soluto: la asignación de cargas en los tautómeros y la geometría.

Se pueden utilizar otros métodos para asignar las cargas que sean menos dependientes de la base con que se haga el cálculo y que además, provean de resultados con un mayor significado físico. Algunas opciones sugeridas son las cargas ajustadas del potencial electrostático o las cargas GAP (Generalized atomic polar tensor) [65, 72, 73].

Mientras que la geometría, aunque es una optimizada, corresponde al mínimo de energía en el estado gaseoso, se sabe que los heterociclos tienden a distorsionarse en el medio que se encuentren, por lo que lo podrían realizarse estudios DFT, incluyendo explícitamente moléculas de disolvente alrededor de los solutos y así llegar a geometrías optimizadas con la influencia del disolvente.

Una simplificación más en el campo de fuerza del soluto es la contribución a la energía dada por el giro en el enlace C–O–H en la 2-hidroxipiridina, el cual en ningún momento es tratado.

14.3. Más allá de las simulaciones

Experimentalmente se encuentra que en el metanol, DMSO y agua, el tautomerismo ocurre de manera similar, pero en CCl_4 ocurre de manera diferente. Curiosamente esta tendencia es reflejada en las simulaciones.

La diferencia se puede ver de una manera si se nota que, aunque el momento dipolar del DMSO es el más alto de entre las cuatro moléculas de disolvente usadas (ver tabla 9.1), la reacción en DMSO tiene una constante de equilibrio similar a la del CCl_4 y sin embargo, la gran mayoría de los estudios de este tautomerismo, atribuyen un mayor desplazamiento del equilibrio debido a la polaridad del disolvente, aún en un mayor grado que la formación de enlaces hidrógeno soluto–disolvente [71].

La diferencia en la constante de equilibrio ha intentado ser explicada por varios medios, incluyendo estudios computacionales. Se plantea que esta diferencia tiene lugar debido a *la forma en como se lleva a cabo* la reacción, es decir, la formación de especies intermedias entre productos y reactivos, es diferente.

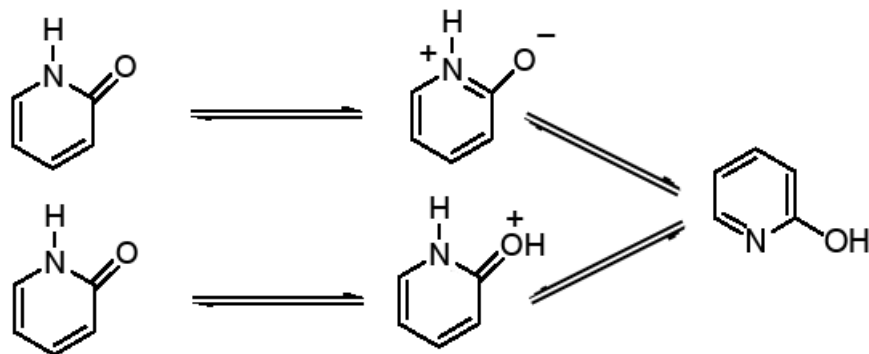


Figura 14.1.: Posible camino del tautomerismo involucrando cargas.

Se ha propuesto que el tautomerismo involucra la presencia de especies cargadas, producto de las propiedades ácido base del heterociclo. Éstas a su vez pueden ser promovidas por la capacidad de formar puentes de hidrógeno con el disolvente y son estabilizadas con ayuda de su polaridad (Ver esquema 14.1).

En otra propuesta no ocurre la formación de especies cargadas, sino que la reacción ocurre solamente en el soluto formándose enlaces al momento que otros se rompen; aquí el disolvente participa como un medio que ayuda a la asociación de las moléculas de heterociclo que al llegar a una orientación favorable, reaccionan (Ver esquema 14.2).

Ambos mecanismos son probables en los medios polares e involucran el mismo principio: tener una molécula auxiliar para el intercambio del protón: el disolvente o un mismo tautómero pueden encargarse de extraer y donar el protón.

En cambio, en el tetracloruro de carbono, la extracción del protón no podría ocurrir con ayuda del disolvente, entonces sólo tiene la opción formar y romper enlaces al mismo tiempo.

Hay que recordar que las anteriores son sólo propuestas de cómo ocurre la reacción, de hecho

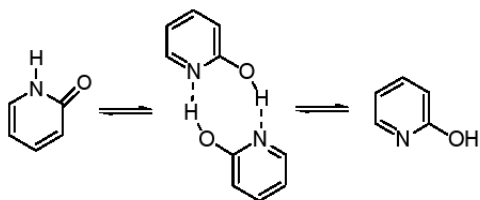


Figura 14.2.: Posible camino del tautomerismo sin involucrar cargas.

14. Estudio en disolución

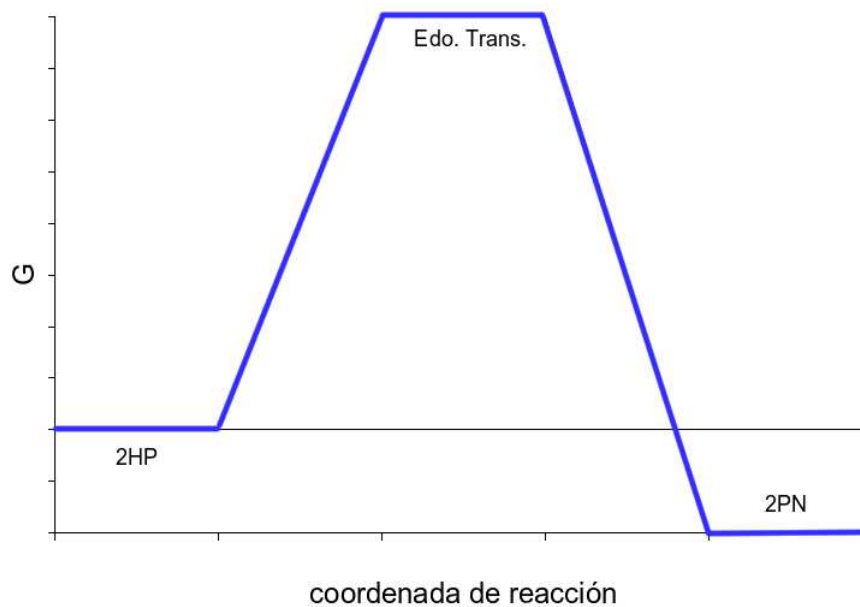


Figura 14.3.: Una posible forma que puede tener el perfil de energía del tautomerismo.

solo se ha podido demostrar la existencia del dímero en solución con moléculas de 2-piridona y 2-hidroxipiridina sustituidas.

El método de Monte Carlo, tal y como se ha propuesto, no puede tomar en cuenta estas particularidades de la reacción. En general lo que un cambio de configuración plantea, es el salto de la barrera de energía de la reacción en un solo paso. Aunque las diferencias en energía libre (evaluada de las constantes de equilibrio experimentales) para pasar de 2-hidroxipiridina a 2-piridona sean de $-2.67 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el agua, $-2.14 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el metanol, $-1.53 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el DMSO y $-1.30 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el CCl_4 , se necesita superar una barrera energética extra que generalmente suele ser mayor a la diferencia de energía entre los tautómeros.

Cualitativamente, esta barrera energética se ilustra en la figura 14.3; hay que enfatizar, que aunque no se sabe que forma tiene, es útil para visualizar.

El método de Monte Carlo reactivo, toma una configuración y de inmediato cambia la identidad del soluto para simular la reacción. Sin embargo, en los medios que pueden formar puentes de hidrógeno, cuando el periodo de estabilización finaliza (antes de que empiecen los cambios de identidad) se tiene una configuración tal que, las moléculas de disolvente quedan arregladas de manera que las interacciones están en un mínimo de energía libre. En particular, la formación de puentes

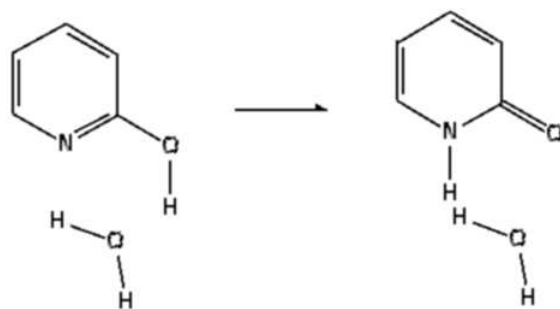


Figura 14.4.: Problemas del cambio de identidad del soluto.

de hidrógeno es extensiva y existe un puente de hidrógeno que puede formarse sólo cuando hay 2-piridona y otro diferente cuando hay 2-hidroxipiridina; ambas configuraciones son completamente opuestas y al intentar hacer un cambio de identidad solamente del soluto la siguiente configuración se encuentra en un arreglo completamente desfavorable que eleva la energía potencial sobremanera (fig. 14.4).

Es por esta razón por la que el método propuesto falla en el metanol, DMSO y agua. Pues como se menciono antes, la intervención del disolvente en la reacción es importante.

Podría evitarse el problema si se pudiera cambiar la identidad del soluto y la posición de unas cuantas moléculas de disolvente; sin embargo, éste tratamiento no es trivial, se necesitaría asegurar la convergencia de la cadena de Markov para determinado movimiento probando que existe reversibilidad microscópica del movimiento de cambio de identidad y del movimiento de cada molécula del disolvente en la simulación.

Finalmente, como se puede ver en el perfil, si la barrera es muy alta, es aún más difícil pasar de 2-piridona a 2-hidroxipiridina. Esta es la razón por la cual las simulaciones en los disolventes polares muestreaban siempre configuraciones que contenían 2-piridona y no se podía generar una configuración que pasara a 2-hidroxipiridina.

14. Estudio en disolución

La tabla 14.1 da una relación de las constantes de equilibrio experimentales del tautomerismo 2-hidroxi piridina \rightleftharpoons 2-piridona a 298 K, en los disolventes que se han elegido para las simulaciones [71].

Disolvente	$\log Kt$	% mol _{2PN}	% mol _{2PN}
CCl ₄	0.950	90.9	10.1
DMSO	1.121	93.0	7.0
Metanol	1.570	97.4	2.6
Agua	1.960	98.9	1.1

Cuadro 14.1.: Constantes de equilibrio experimentales

14.1. El caso del DMSO, H₂O y Metanol

Después del millón de configuraciones generadas para tener un disolvente que reprodujera la energía configuracional más cercana a la experimental, se procedió a introducir el soluto, que en todas las simulaciones era aleatorio.

Lo que sucedía entonces es que si la simulación comenzaba eligiendo como soluto a la 2-hidroxi piridina:

- Teniendo como disolvente al agua el soluto inmediatamente cambiaba a la forma de 2-piridona en el primer ciclo, para nunca regresar a una configuración que contuviera 2-hidroxi piridina en los ciclos de estabilización y muestreo.
- Si el DMSO o el metanol eran disolventes, había lugar reacción solo durante los primeros 500 ciclos de la estabilización, favoreciendo siempre a la 2-piridona.

Por otro lado, si el soluto era 2-piridona:

- Si el disolvente era agua o metanol, nunca ocurría un cambio a 2-hidroxi piridina.
- Si el disolvente era DMSO, se daba la reacción solo en los primeros 100 ciclos de estabilización.

14. Estudio en disolución

Finalmente, en ninguno de los casos, al llegar a la fase de muestreo hubo un cambio de identidad en el soluto.

Cuando se intentaron temperaturas mayores a 298 K, se repetía la misma situación en el caso del agua y del metanol. Sin embargo el DMSO presentaba reacciones durante una mayor cantidad de ciclos, para luego dejar de hacerlo.

Revisando el curso de las simulaciones se obtuvieron datos acerca de las diferencias energéticas (δV) calculadas.

Los datos del metanol y del agua revelaron que las probabilidades de pasar a una configuración cuyo soluto sea la 2-hidroxipiridina, $P_{2PN \rightarrow 2HP}$, eran del orden de 10^{-7} y 10^{-11} . De las ecuaciones 13.1 y 13.2 se puede aproximar δV esta entre 8 y 15 Kcal mol⁻¹.

Aunque estos números *sólo representan* la diferencia de energía potencial entre dos configuraciones, nos da una idea de la fuerza con la que los disolventes favorecen a la 2-piridona.

En el DMSO es un poco diferente por que solamente al principio de las simulaciones $P_{2PN \rightarrow 2HP}$ está en el orden de 0.001 a 1, que corresponde a valores de δV menores a 3 Kcal mol⁻¹. Después $P_{2PN \rightarrow 2HP}$ cae hasta llegar a valores cercanos a los del metanol y agua.

14.2. El caso del CCl₄

En los dos modelos de tetracloruro de carbono se puede evaluar la constante de equilibrio, siendo ambos de similar efectividad.

K_t exp. = 8.91 (298 K)		
Modelo	K_t	T (K)
CCl ₄ sin cargas	6.456 ± 0.001	298
CCl ₄ OPLS	7.063 ± 0.008	298
	5.071 ± 0.002	340

Cuadro 14.2.: Constantes de equilibrio evaluadas en CCl₄

A pesar de todas las simplificaciones usadas, se llega a observar un desplazamiento del equilibrio químico al cambiar de fase; experimentalmente se observa una mayor concentración de 2-piridona en solución de CCl₄ que en fase gas y los resultados del método de Monte Carlo reactivo concuerdan en éste aspecto.

Al elevar la temperatura en el modelo OPLS, también se consigue tener una estimación correcta del desplazamiento del equilibrio, ya que experimentalmente se aprecia el aumento de la cantidad de 2-hidroxipiridina [71].

Respecto a la energética involucrada en los cálculos, $P_{2PN \rightarrow 2HP}$ siempre se encontró entre valores del 1 y menores. Esto significa que la diferencia energética entre ambos tautómeros que se calculaba siempre era de aproximadamente unas 3 Kcal mol⁻¹ y negativas. A diferencia del DMSO, esta relación siempre se mantiene a lo largo de la simulación, pudiéndose obtener los datos de constantes de equilibrio.

14.2.1. Las limitantes del cálculo

Como se fue detallando en la metodología, se realizaron un número considerable de simplificaciones las cuales de alguna u otra manera desvían el valor del cálculo del resultado experimental.

En primer lugar, el truncamiento esférico. Ya se ha hablado de su importancia y de los errores que podría acarrear, entonces es de esperar que estos errores también se acumulen al calcular las interacciones soluto-disolvente; curiosamente, el modelo sin cargas electrostáticas subestima mucho más el valor de la constante de equilibrio que el modelo cargado. Como se vió en los resultados de los disolventes, el error que traía truncar el potencial en el modelo sin cargas también condujo a un mayor error.

La falta de una contribución electrostática es importante ya que el modelo de CCl₄ sin cargas, se encarga de ajustar los parámetros de Lennard Jones lo mejor posible para que puedan reproducir el comportamiento de la energía potencial sin necesidad de una parte coulombica. Entonces, al truncar la energía potencial se incurre en un mayor error, pues en el modelo cargado, la contribución de Lennard Jones se ve menos perjudicada y solo la contribución electrostática es la que se ve afectada; al contrario del modelo sin cargas en donde toda la expresión de energía potencial es afectada.

Sin embargo, a la hora de hacer los cálculos de las interacciones soluto-disolvente, el modelo de CCl₄ sin cargas tiene el defecto de que el campo de fuerza construido para cada tautómero separa las interacciones de Lennard Jones de las electrostáticas y entonces las contribuciones electrostáticas a la energía se vuelven 0, por que se considera que la carga electrostática de cada átomo en el disolvente es 0. Este quizá es un problema serio, pues se desprecia de alguna manera el hecho de

que las moléculas de soluto están cargadas.

Esto último no pasa en el modelo OPLS del CCl_4 .

Por último se encuentran los parámetros que tienen que ver con el campo de fuerza del soluto: la asignación de cargas en los tautómeros y la geometría.

Se pueden utilizar otros métodos para asignar las cargas que sean menos dependientes de la base con que se haga el cálculo y que además, provean de resultados con un mayor significado físico. Algunas opciones sugeridas son las cargas ajustadas del potencial electrostático o las cargas GAP (Generalized atomic polar tensor) [65, 72, 73].

Mientras que la geometría, aunque es una optimizada, corresponde al mínimo de energía en el estado gaseoso, se sabe que los heterociclos tienden a distorsionarse en el medio que se encuentren, por lo que lo podrían realizarse estudios DFT, incluyendo explícitamente moléculas de disolvente alrededor de los solutos y así llegar a geometrías optimizadas con la influencia del disolvente.

Una simplificación más en el campo de fuerza del soluto es la contribución a la energía dada por el giro en el enlace C–O–H en la 2-hidroxipiridina, el cual en ningún momento es tratado.

14.3. Más allá de las simulaciones

Experimentalmente se encuentra que en el metanol, DMSO y agua, el tautomerismo ocurre de manera similar, pero en CCl_4 ocurre de manera diferente. Curiosamente esta tendencia es reflejada en las simulaciones.

La diferencia se puede ver de una manera si se nota que, aunque el momento dipolar del DMSO es el más alto de entre las cuatro moléculas de disolvente usadas (ver tabla 9.1), la reacción en DMSO tiene una constante de equilibrio similar a la del CCl_4 y sin embargo, la gran mayoría de los estudios de este tautomerismo, atribuyen un mayor desplazamiento del equilibrio debido a la polaridad del disolvente, aún en un mayor grado que la formación de enlaces hidrógeno soluto–disolvente [71].

La diferencia en la constante de equilibrio ha intentado ser explicada por varios medios, incluyendo estudios computacionales. Se plantea que esta diferencia tiene lugar debido a *la forma en como se lleva a cabo* la reacción, es decir, la formación de especies intermedias entre productos y reactivos, es diferente.

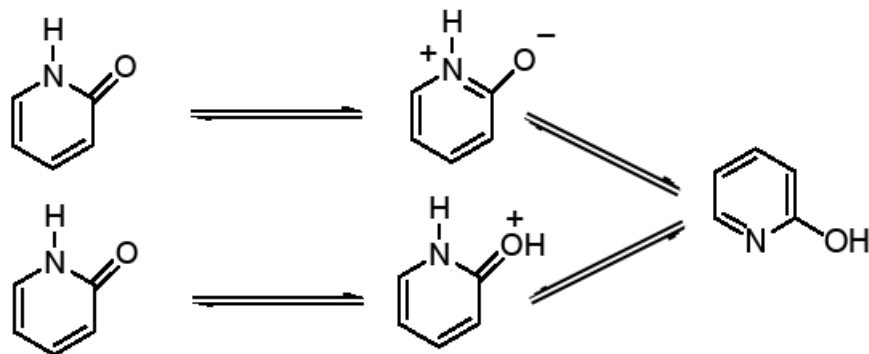


Figura 14.1.: Posible camino del tautomerismo involucrando cargas.

Se ha propuesto que el tautomerismo involucra la presencia de especies cargadas, producto de las propiedades ácido base del heterociclo. Éstas a su vez pueden ser promovidas por la capacidad de formar puentes de hidrógeno con el disolvente y son estabilizadas con ayuda de su polaridad (Ver esquema 14.1).

En otra propuesta no ocurre la formación de especies cargadas, sino que la reacción ocurre solamente en el soluto formándose enlaces al momento que otros se rompen; aquí el disolvente participa como un medio que ayuda a la asociación de las moléculas de heterociclo que al llegar a una orientación favorable, reaccionan (Ver esquema 14.2).

Ambos mecanismos son probables en los medios polares e involucran el mismo principio: tener una molécula auxiliar para el intercambio del protón: el disolvente o un mismo tautómero pueden encargarse de extraer y donar el protón.

En cambio, en el tetracloruro de carbono, la extracción del protón no podría ocurrir con ayuda del disolvente, entonces sólo tiene la opción formar y romper enlaces al mismo tiempo.

Hay que recordar que las anteriores son sólo propuestas de cómo ocurre la reacción, de hecho

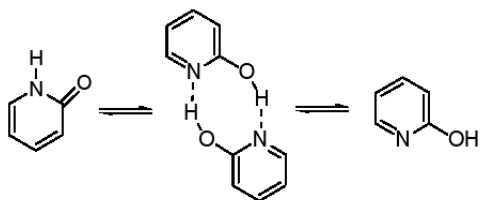


Figura 14.2.: Posible camino del tautomerismo sin involucrar cargas.

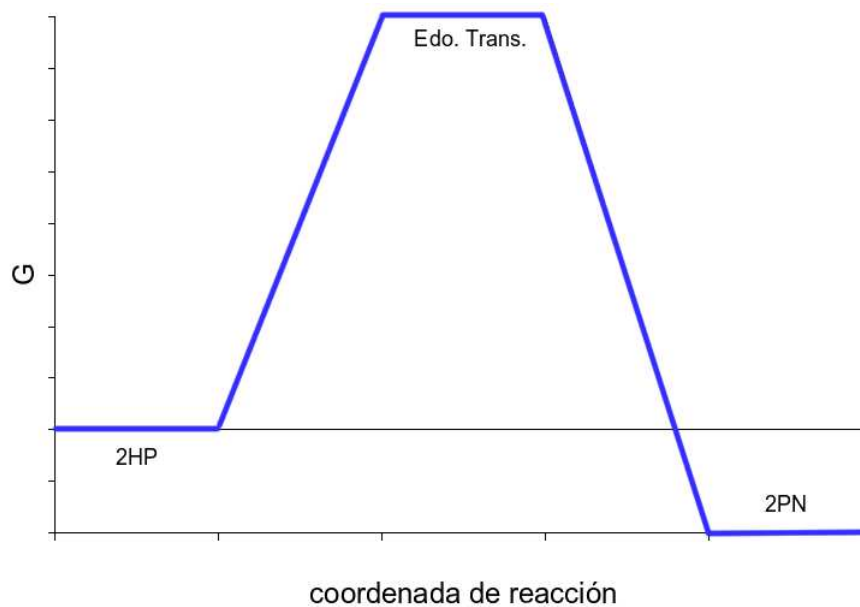


Figura 14.3.: Una posible forma que puede tener el perfil de energía del tautomerismo.

solo se ha podido demostrar la existencia del dímero en solución con moléculas de 2-piridona y 2-hidroxipiridina sustituidas.

El método de Monte Carlo, tal y como se ha propuesto, no puede tomar en cuenta estas particularidades de la reacción. En general lo que un cambio de configuración plantea, es el salto de la barrera de energía de la reacción en un solo paso. Aunque las diferencias en energía libre (evaludas de las constantes de equilibrio experimentales) para pasar de 2-hidroxipiridina a 2-piridona sean de $-2.67 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el agua, $-2.14 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el metanol, $-1.53 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el DMSO y $-1.30 \text{ Kcal mol}^{-1}$ en el CCl_4 , se necesita superar una barrera energética extra que generalmente suele ser mayor a la diferencia de energía entre los tautómeros.

Cualitativamente, esta barrera energética se ilustra en la figura 14.3; hay que enfatizar, que aunque no se sabe que forma tiene, es útil para visualizar.

El método de Monte Carlo reactivo, toma una configuración y de inmediato cambia la identidad del soluto para simular la reacción. Sin embargo, en los medios que pueden formar puentes de hidrógeno, cuando el periodo de estabilización finaliza (antes de que empiecen los cambios de identidad) se tiene una configuración tal que, las moléculas de disolvente quedan arregladas de manera que las interacciones están en un mínimo de energía libre. En particular, la formación de puentes

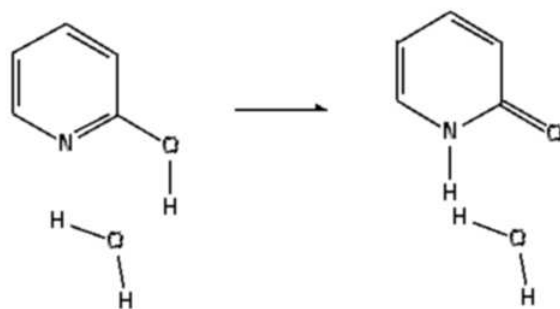


Figura 14.4.: Problemas del cambio de identidad del soluto.

de hidrógeno es extensiva y existe un puente de hidrógeno que puede formarse sólo cuando hay 2-piridona y otro diferente cuando hay 2-hidroxipiridina; ambas configuraciones son completamente opuestas y al intentar hacer un cambio de identidad solamente del soluto la siguiente configuración se encuentra en un arreglo completamente desfavorable que eleva la energía potencial sobremanera (fig. 14.4).

Es por esta razón por la que el método propuesto falla en el metanol, DMSO y agua. Pues como se menciono antes, la intervención del disolvente en la reacción es importante.

Podría evitarse el problema si se pudiera cambiar la identidad del soluto y la posición de unas cuantas moléculas de disolvente; sin embargo, éste tratamiento no es trivial, se necesitaría asegurar la convergencia de la cadena de Markov para determinado movimiento probando que existe reversibilidad microscópica del movimiento de cambio de identidad y del movimiento de cada molécula del disolvente en la simulación.

Finalmente, como se puede ver en el perfil, si la barrera es muy alta, es aún más difícil pasar de 2-piridona a 2-hidroxipiridina. Esta es la razón por la cual las simulaciones en los disolventes polares muestreaban siempre configuraciones que contenían 2-piridona y no se podía generar una configuración que pasara a 2-hidroxipiridina.

Parte V.

Conclusiones

15. Conclusiones del trabajo.

15.1. Los disolventes y el soluto

- Los métodos de simulación molecular son capaces de obtener estimaciones de propiedades fisicoquímicas de un fluido con muy buena exactitud, incluso al hacer aproximaciones en el cálculo de la energía potencial como la que se he hizo en este trabajo.
- El tautomerismo en fase gas presenta concordancia con la constante de equilibrio experimental y se ajusta al patrón seguido por otros cálculos mecánico cuánticos. Por lo que la teoría de funcionales de la densidad presenta un punto de partida aceptable para tautomerismos de este tipo.
- Una geometría para las moléculas que pueda ser utilizada en un cálculo de simulación molecular la provee totalmente un cálculo de optimización de geometría DFT.
- El cálculo mecánico cuántico también es capaz de proveer de las cargas electrostáticas que se pueden ubicar en cada átomo de la molécula y que combinado con los parámetros de Lennard Jones de la literatura, pueden formar un campo de fuerza para una molécula que estima con buena aproximación su energía potencial.

15.2. La reacción química

- Puede verse entonces que el disolvente juega un papel importante en el equilibrio químico de esta reacción, ya que la presencia explícita de moléculas de disolvente es requerida para modelar correctamente la reacción: la configuración de las moléculas es importante, pues la configuración que estabiliza un tautómero en general no equilibra al otro.
- Por lo anterior, la reacción se lleva acabo de manera diferente dependiendo si el disolvente forma o no puentes de hidrógeno.

15. Conclusiones del trabajo.

- Si el disolvente no es polar, el camino que la reacción sigue es diferente, de manera que la 2-piridona aunque es favorecida, lo esta en menor grado en comparación a disolventes que forman puentes de hidrógeno.
- Aunque, el método de Monte Carlo reactivo en el colectivo canónico no es capaz de dar seguimiento a reacciones que presentan barreras de energía muy grandes, cuando la barrera energética a superar es pequeña se pueden obtener estimaciones bastante buenas de la constante de equilibrio de una reacción. Por ello el alcance que este método en particular pueda tener es muy limitado, a menos que se utilicen técnicas de muestreo más sofisticadas como el *parallel tempering* [3], que permitan superar una barrera de potencial muy alta; sin embargo estas quedan fuera del alcance del trabajo, porque requieren de mucho tiempo computacional.

Parte VI.

Apéndices

16. Análisis estadístico por bloques.

Para poder obtener el error en las simulaciones, así como una manera de saber si el muestreo ha sido suficiente es utilizando el análisis estadístico por bloques [3].

En el caso del método de Monte Carlo se define un promedio de bloque, $\langle A \rangle_B$, como el promedio de un parámetro medible durante un cierto intervalo de ciclos.

Luego la varianza viene dada por:

$$\sigma^2 = \frac{1}{n_B} \sum_{b=1}^{n_B} (\langle A \rangle_B - \langle A \rangle)^2$$

Y así se obtienen errores estadísticos de los parámetros calculados.

En una simulación es fácil ir guardando la información necesaria cada cierto número de ciclos por lo que puede obtenerse la información estadística para cada bloque; esto no utiliza grandes recursos computacionales, por lo que es un método muy útil.

Se sabe que la varianza depende del tiempo de correlación t_c mediante:

$$\sigma^2 = (\langle A^2 \rangle - \langle A \rangle^2) \frac{t_c}{t_B}$$

Se habla de tiempos, para generalizar, pero en el método de Monte Carlo se trabajan configuraciones estáticas, por lo que debe tomarse en cuenta que cuando se dice tiempo, en particular nos estamos refiriendo a ciclos.

Entonces, definimos P como:

$$P = t_B \times \frac{\sigma^2}{\langle A^2 \rangle - \langle A \rangle^2}$$

Y de esta manera si observamos, en el límite, cuando $t_B \rightarrow \infty$ entonces $P \rightarrow t_c$

Esta es una poderosa herramienta para evaluar el curso de la simulación, ya que si se grafica P vs t_B puede observarse cuán dependiente es P de t_B según la tendencia que marque la curva obtenida.

En caso de serlo, esto implica que la simulación aún es demasiado corta.

Parte VII.

Referencias

Bibliografía

- [1] M. P. Allen and D. J. Tildesley. *Computer simulation of liquids*. Clarendon Press, Oxford, 1987.
- [2] D. A. McQuarrie. *Statistical Mechanics*. Harper Row, 1976.
- [3] D. Frenkel and B. Smit. *Understanding molecular simulation from algorithms to applications*. Academic Press, 2002.
- [4] S. H. Friedberg, A. J. Insel and L. E. Spence. *Algebra Lineal*. Publicaciones cultural S.A., 1982.
- [5] N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.N. Teller and E. Teller. *J. Chem. Phys.*, 21:1087–1092, 1953.
- [6] J. Karl Johnson, A.Z. Panagiotopoulos and K.E. Gubbins. *Mol. phys.*, 81:717–733, 1994.
- [7] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell and J. Tirado-Rives. *J. Am. Chem. Soc.*, 118:11225 – 11236, 1996.
- [8] W. L. Jorgensen and N. A. McDonald. *Teochem.*, 424:145 – 155, 1998.
- [9] W. L. Jorgensen and N. A. McDonald. *J. Phys. Chem.*, 102:8049 – 8059, 1998.
- [10] R. C. Rizzo and W. L. Jorgensen. *J. Am. Chem. Soc.*, 121:4827 – 4836, 1999.
- [11] M. L. Prize, D. Ostrovsky and W. L. Jorgensen. *J. Comp. Chem.*, 2001.
- [12] E. K. Watkins and W. L. Jorgensen. *J. Phys. Chem. A*, 105:4118 – 4125, 2001.
- [13] P. Hohenberg and W. Kohn. *Phys. Rev.*, 136, 1964.
- [14] W. Kohn and L. J. Sham. *Phys. Rev.*, 140, 1965.
- [15] A. R. Katritzky and J.M. Lagowski. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1:339–437, 1963.
- [16] A. R. Katritzky and J.M. Lagowski. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2:1–81, 1964.
- [17] J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky and P. Linda. *Adv. Heterocycl. Chem. Suppl.*, 1, 1976.
- [18] J. S. Kwiatkowski and B. Pullman. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 18:199, 1975.
- [19] W. B. Person, K. Szczepaniak, M. K. Szczepaniak, J. S. Kwiatkowski, L. Hernandez and R. Czerminski. *J. Mol. Struct.*, 194:239, 1989.
- [20] M. J. Cook, A. R. Katritzky, P. Linda, and R. D. Tack. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, page 1295, 1972.

BIBLIOGRAFÍA

- [21] M. J. Cook, A. R. Katritzky, P. Linda, and R. D. Tack. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, page 1080, 1973.
- [22] A. K. Burnham, J. Lee, T. G. Schmalz, P. Beak and W. H. Flygare. *J. Chem. Am. Soc.*, 99:1836, 1977.
- [23] P. Beak. *Acc. Chem. Res.*, 10:186, 1977.
- [24] P. Beak, J. B. Covington and J. W. White. *J. Org. Chem.*, 45:1347, 1980.
- [25] C. R. Ganellin. *Drug action at the molecular level*. University Park Press, 1977.
- [26] B. Pullman and A. Pullman. *Quantum Biochemistry*. Wiley-Interscience, 1963.
- [27] B. Pullman and A. Pullman. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 13:77, 1971.
- [28] M. D. Topal and J. R. Fresco. *Nature*, 263:285, 1976.
- [29] F. Baker and E. C. C. Baley. *J. Chem. Soc.*, 91:1122, 1907.
- [30] B. Penfold. *Acta Crystallogr.*, 6:591, 1953.
- [31] J. Almöf, A. Kvick and I. Olovsson. *Acta Crystallogr. Sect. B*, B27:1201, 1971.
- [32] G. L. Wheeler and H. L. Ammon. *Acta Crystallogr. Sect. B*, B30:680, 1974.
- [33] P. Beak, J. B. Covington and S. G. Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, 98:8284, 1977.
- [34] P. Beak, J. B. Covington and J. M. Zeigler. *J. Org. Chem.*, 43:177, 1978.
- [35] O. Bensaude, M. Chevrier and J. E. DuBois. *J. Am. Chem. Soc.*, 100:7055, 1978.
- [36] O. Bensaude, M. Chevrier and J. E. DuBois. *J. Am. Chem. Soc.*, 101:2423, 1979.
- [37] O. Bensaude, M. Chevrier and J. E. DuBois. *Tetrahedron Lett.*, page 221, 1978.
- [38] O. Bensaude, M. Chevrier, J. Guillerez and J. E. DuBois. *J. Am. Chem. Soc.*, 102:401, 1980.
- [39] P. Beak, F. S. Fry Jr., J. Lee and F. Steele. *J. Am. Chem. Soc.*, 98:171, 1976.
- [40] P. Beak and F. S. Fry Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, 95:1700, 1973.
- [41] W. M. F. Fabian. *J. Comput. Chem.*, 12:17, 1991.
- [42] M. Moreno and W. H. Miller. *Chem. Phys. Lett.*, 171:475, 1990.
- [43] O. G. Perchment, N. A. Burton, I. H. Hillier and M. A. Vincent. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, page 861, 1993.
- [44] P. Young, D. V. S. Green, I. H. Hillier and N. A. Burton. *Mol. Phys.*, 80:503, 1993.
- [45] R. J. Hall, N. A. Burton, I. H. Hillier and P. E. Young. *Chem. Phys. Lett.*, 220:129, 1994.
- [46] C. J. Cramer and D. G. Truhlar. *J. Am. Chem. Soc.*, 113:8552, 1991.
- [47] V. Barone and C. J. Adamo. *Comput. Chem.*, 15:395, 1994.

BIBLIOGRAFÍA

- [48] C. J. Adamo and F. Lelej. *Chem. Phys. Lett.*, 223:54, 1994.
- [49] M. Karelson and M. C. Zerner. *J. Am. Chem. Soc.*, 112:9405, 1990.
- [50] A. H. de Vries, P. T. van Duijnen and A. H. Juffer. *J. Quantum Chem. Symp.*, 27:451, 1993.
- [51] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle and J. A. Pople. *Gaussian 98, Revision A.7*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [52] C. Reichardt. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. Verlag Chemie, 1988.
- [53] D. R. Lide, editor. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, 84th edition, 2003.
- [54] I. R. McDonald, D. G. Bounds and M. L. Klein. *Mol. Phys.*, 45:521–542, 1982.
- [55] A. Luzar and D. Chandler. *J. Chem. Phys.*, 98:8160–8173, 1993.
- [56] M. S. Skaf. *J. Chem. Phys.*, 107:7996–8173, 1997.
- [57] W. L. Jorgensen. *J. Phys. Chem.*, 90:1276–1284, 1986.
- [58] M. E. van Leeuwen and B. Smit. *J. Phys. Chem.*, 99:1831–1833, 1995.
- [59] P. G. Kusalik and I. M. Svishchev. *Science*, 265:1219–1221, 1994.
- [60] W. L. Jorgensen and J. D. Madura. *Mol. Phys.*, 56:1381–1392, 1985.
- [61] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey and M. L. Klein. *J. Chem. Phys.*, 79:926–935, 1983.
- [62] A. Dkhissi, L. Houben, J. Smets, L. Adamowicz and G. Maes. *J. Mol. Struct.*, 484:215–227, 1999.
- [63] R. S. Mulliken and W. C. Ermler. *Diatomic Molecules*. Academic Press, 1977.
- [64] S. M. Bachrach. *Reviews in computational chemistry*, volume 5. VHC, 1994.
- [65] I. Levine. *Química cuántica*. Prentice Hall, 2001.
- [66] H. B. Schlegel, P. Gund and E. M. Fluder. *J. Am. Chem. Soc.*, 104:5347–5341, 1982.
- [67] J. Smets and G. Maes. *Chem. Phys. Lett.*, 187:532, 1991.
- [68] R. S. Brown, A. Tse and J. C. Vederas. *J. Am. Chem. Soc.*, 102:1174, 1980.
- [69] P. Mathyus, K. Fuji and K. Tanaka. *Tetrahedron*, 50:2405, 1994.

BIBLIOGRAFÍA

- [70] V. Barone and C. Adamo. *J. Phys. Chem.*, 99:15062 – 16068, 1995.
- [71] L. Forlani, G. Cristoni, B. Carla, P. E. Todesco, E. Del Vecchio, S. Selva and M. Monari. *ARKIVOK*, Volume2002(part xi):198–215, 2002.
- [72] J. Cioslowski. *J. Am. Chem. Soc.*, 111:8333, 1989.
- [73] A. E. Reed, R. B. Wienstock and F. Wienhold. *J. Chem. Phys.*, 83:735, 1985.