



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTORADO EN INGENIERÍA QUÍMICA

**ESTRATEGIAS DE MUESTREO EN SIMULACIÓN
MOLECULAR CON CUERPOS RÍGIDOS:
EVALUACIÓN CRÍTICA Y APLICACIÓN AL
CÁLCULO DE ENERGÍA LIBRE DE SOLVATACIÓN**

Ana Jorgelina Silveira

DIRECTORES

Dra. Selva Pereda

Dr. Charles R. A. Abreu

BAHÍA BLANCA

2018

ARGENTINA

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Ingeniería Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el período comprendido entre abril de 2010 y marzo de 2018 en el ámbito de la Planta Piloto de Ingeniería Química, dependiente del Departamento de Ingeniería Química y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, como también en la Universidad Federal de Rio de Janeiro, Brasil. La dirección de la tesis estuvo a cargo de la Dra. Selva Pereda, Profesora Adjunta de la UNS e Investigadora Independiente del CONICET, y del Dr. Charles Rubber de Almeida Abreu, Profesor Adjunto de la UFRJ.

Ana Jorgelina Silveira

2018



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el/...../....., mereciendo la calificación de (.....).

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a la educación pública y gratuita de mi país, que me brindó una formación de excelencia en las diferentes etapas, desde el primer grado de la escuela primaria hasta el posgrado.

A la Universidad Nacional del Sur, por la excelente formación académica, y al departamento de Ingeniería Química, que en todo momento atendió mis consultas y pedidos necesarios para poder realizar la estancia en Brasil.

A la Universidad Federal de Rio de Janeiro, por haberme brindado un espacio de trabajo desde el año 2011 y la posibilidad de realizar diversos cursos que enriquecieron mi formación considerablemente. Un agradecimiento especial a los profesores Heloisa Lajas Sanches y Thiago Cardozo, que siempre se disponibilizaron para consultas y discusiones.

Al CONICET, a PETROBRAS y a la ANP (Brasil) por el financiamiento otorgado.

Al PLAPIQUI, y en especial a Nora Pascual, por su predisposición, su gran ayuda en las tareas administrativas y por haberme “socorrido” en mis momentos de desorganización.

A Esteban Brignole, por haberme introducido en el mundo de la investigación, y por haberme inspirado con su gran pasión y dedicación.

A Susana Bottini, por haberse movilizado para que pudiera realizar un curso en la Universidad Federal de Rio de Janeiro, donde tuve el primer contacto con Simulación Molecular y pude conocer al profesor Fred.

Al grupo de “Termo”, en especial a Naty y a Francisco por su ayuda fundamental en la recta final del doctorado.

Al grupo ATOMS por su compañerismo y amistad; en especial a Papa, Jéssica, Iuri, Rafael, Fernando, José, Cauê, Gabriel, Ingrid, Arthur, Isabela, Leonardo y Thiago.

A Nath Ribeiro, por su buena predisposición y trabajo incansable frente a las difíciles tareas burocráticas.

A Selva, por haberme dado la libertad para que pueda “trazar mi propio camino”, por haberme acompañado en este proceso y por su contribución fundamental en la escritura de la tesis.

A Charles, por haberse involucrado en mi trabajo, por su paciencia con mis limitaciones, algunas de las cuales pude superar gracias a su apoyo y confianza, por siempre estar disponible y abierto a cualquier tipo de discusión académica; en resumen, por su humildad y generosidad.

A Fred, por haberme permitido formar parte del grupo ATOMS, por haber confiado en nuestro trabajo, por su mirada optimista, por estar siempre para dar esa “palabra precisa” que nos motiva a seguir adelante; por su amistad.

A Paty, por su afecto y sus clases de ballet, las cuales me colman de felicidad y han sido un “combustible” fundamental para transitar este proceso.

A Jor, quien comenzó siendo mi maestra de ballet y rápidamente se transformó en una amiga. Le agradezco por haberme valorizado tanto, a pesar de mis limitaciones en la danza.

A Amanda y Kamila, con quienes construimos una amistad a partir de la convivencia, que se caracterizó por una búsqueda constante de un ambiente solidario, de confianza y compañerismo.

A Carla y Pedro, amigos entrañables que hice en la universidad y que son una fuente de cariño inagotable.

A Pachi, por su amistad y afecto incondicional, que trasciende cualquier circunstancia.

A Andrezza, Julio, Amanda y Pedro, quienes me recibieron y acogieron en mi llegada a Brasil e inmediatamente me hicieron sentir como si fuera una integrante más de la familia. Gracias por todo el cariño, por haberme permitido compartir su vida, sus reuniones con familia y amigos; gracias por haber adicionado tantas aristas a mi noción de mundo.

Finalmente, quiero agradecer a toda mi familia por el afecto y apoyo. En especial, a mis abuelos y abuelas por su amor infinito. A mis tíos Vanesa y Leandro, porque siempre están presentes. A mi tío Oscar, por inspirarme y enseñarme a pensar “diferente”. A mis primas y primos, en especial a Sebastián, que es como un hermano para mí. A mi hermano Facu, por quien tengo una gran admiración, le agradezco su compañerismo, sus señalamientos y consejos siempre constructivos. A mi papá Oscar y a mi mamá Laura, que son las personas más leales y honestas que conozco, les agradezco su inmenso esfuerzo para darnos la mejor educación posible y, más importante aún, por haberme enseñado a defender mis ideas y a involucrarme en todo lo que hago; en definitiva, a adoptar una posición activa en la vida.

Resumen

La presente investigación se centra en dos ejes principales. El primero está relacionado con metodologías de muestreo para la simulación de moléculas modeladas como cuerpos rígidos. Utilizando dichas metodologías fue posible desarrollar un segundo eje de investigación, el cual tiene como objeto de estudio a los cálculos de energía libre de solvatación y de propiedades termodinámicas relacionadas.

En el Capítulo 1 se introducen conceptos de Mecánica Estadística y Simulación Molecular (SM) que han sido fundamentales para el desarrollo de esta tesis. A esto antecede una revisión bibliográfica en la cual se destacan factores determinantes para que la Simulación Molecular constituya actualmente una herramienta de investigación en la Ingeniería Química.

En el Capítulo 2 se analizan y desarrollan métodos de Dinámica Molecular (DM) de cuerpos rígidos en los ensambles NVE y NVT, motivado principalmente por resultados insatisfactorios obtenidos con un integrador NVT implementado en softwares muy utilizados por la comunidad de SM, y que acopla termostatos independientes a los grados de libertad traslacionales y rotacionales. En particular, para el sistema de agua líquida, dicha estrategia no logra reproducir la temperatura especificada, inclusive para un paso de tiempo pequeño de 1 fs. Ante esto, es natural preguntarse si el problema podría estar vinculado con el integrador NVE, que es la base del método NVT. Una anomalía detectada fue la violación del teorema de equipartición de la energía cinética, lo cual tiene origen en la discretización de la integración numérica. Esto ya ha sido reportado en la literatura, pero sólo se mostró el efecto de esos errores sobre diversas propiedades termodinámicas y, hasta donde se sabe, no existen trabajos que hayan revisado el método NVT mencionado. Esto motivó la derivación de un integrador NVE con una formulación matemática simplificada de las ecuaciones de movimiento. En la presente investigación se demuestra que el origen de las anomalías está relacionado con la disparidad de los momentos de inercia. Además, se presenta un procedimiento simple para disminuir el efecto de los errores de discretización, que viene dado por la redistribución de las masas atómicas.

El Capítulo 3 tiene como objeto de estudio al método de Monte Carlo Híbrido (MCH) aplicado a la simulación de cuerpos rígidos. Se realizó un estudio sistemático de la eficiencia de MCH, y se desarrolló un procedimiento de optimización en línea que permite obtener parámetros óptimos o cuasi-óptimos de MCH para los sistemas en fase líquida investigados: propano, benceno y agua. La implementación de MCH, realizada en LAMMPS, fue motivada por aspectos objetables del método del ensamble expandido: usualmente se combinan pasos de DM y MC violando la condición del balance detallado de probabilidad y, además, no se realiza una equilibración luego de las transiciones entre los macroestados.

En el Capítulo 4 se realiza una validación empírica del método del ensamble expandido, para lo cual se determinó un perfil de energía libre “correcto”, que se obtuvo a partir de muestras independientes de cada macroestado empleando MCH. Asimismo, se evaluaron diferentes frecuencias de transición entre los macroestados, y en todos los casos el perfil de energía libre coincide con el resultado de referencia. De este análisis se desprende que los aspectos objetables no introducen errores sistemáticos importantes, y se concluye que el muestreo secuencial del ensamble expandido con DM y MC arroja resultados confiables.

La validación del método del ensamble expandido permitió abordar el desafío de predecir la solvatación en líquidos iónicos y calcular propiedades macroscópicas requeridas en el diseño de procesos químicos, tal como se detalla en el Capítulo 5. El CO₂ proveniente de procesos de combustión constituye una de las fuentes principales de gases de efecto invernadero de generación antropogénica y el potencial de [emim][B(CN)₄] para su captura ha sido recientemente reportado. Con fines comparativos, se analizaron los solventes [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N], tanto en la condición de dilución infinita, como en altas concentraciones. Las simulaciones confirmaron lo observado experimentalmente, en tanto se requiere de una presión considerablemente menor en [emim][B(CN)₄] para obtener una misma molalidad de CO₂. Por otra parte, se predijeron los coeficientes de actividad a dilución infinita de los solutos hexano, benceno, ciclohexano, etanol y agua en [emim][B(CN)₄], y se compararon con valores experimentales reportados recientemente en la literatura.

Finalmente, en el Capítulo 6 se exponen las conclusiones y consideraciones finales de la presente investigación, como también algunas sugerencias para trabajos futuros.

Abstract

The present investigation focuses on two main topics. The first is related to sampling strategies for the simulation of molecules modeled as rigid bodies. This trigger a second line of research, which aims to calculate solvation free energies and related thermodynamic properties.

Chapter 1 introduces concepts of Statistical Mechanics and Molecular Simulation (MS) needed for the development of this thesis. This is preceded by a literature review that highlights the major factors that drove Molecular Simulation to become a research tool in Chemical Engineering.

Chapter 2 is devoted to the analysis and development of integrators for Molecular Dynamics (MD) with rigid bodies in the NVE and NVT ensembles. This was mainly motivated by unsatisfactory results obtained with an NVT integrator that couples independent thermostats to the translational and rotational degrees of freedom, which is implemented in software packages widely used by the MS community. In the case of liquid water, such strategy fails to reproduce the specified temperature, even for a time step as small as 1 fs. Thus, it is natural to ask whether the problem could be linked to the NVE integrator, which is the basis of the NVT method. An anomalous violation of the kinetic-energy equipartition theorem was detected, originated by the time discretization employed in the numerical integration. This has already been reported in the literature, but the discussion was limited to the effect of these errors on various thermodynamic properties and, as far as is known, no one has reviewed the NVT method mentioned above. This motivated the derivation of an NVE integrator with a simplified mathematical formulation of the equations of motion. In the present investigation it is shown that the origin of the anomalies is related to a large difference in the moments of inertia of a rigid molecule. In addition, a simple procedure for reducing the effect of discretization errors is presented, which consists in redistributing the atomic masses.

In Chapter 3, the Hybrid Monte Carlo (HMC) method is applied to the simulation of rigid bodies. A systematic study on the efficiency of HMC was carried out. Then, an on-the-fly

optimization procedure was developed, which allows obtaining optimal or quasi-optimal parameters for HMC. The liquid-phase systems assessed were propane, benzene, and water. The implementation of HMC, carried out in LAMMPS, was motivated by questionable aspects of the expanded ensemble method: MD and MC steps are usually combined in a way that violates the condition of detailed balance of probabilities and, in addition, equilibration is not performed after a transition between macrostates takes place.

In Chapter 4, an empirical validation of the expanded ensemble method is shown, for which a “correct” free energy profile was determined from independent samples drawn at each macrostate using HMC. Likewise, different transition frequencies between macrostates were evaluated, and in all cases the free energy profile agrees with the reference result. From this analysis, it seems that the questionable aspects do not introduce important systematic errors and the sequential sampling of an expanded ensemble alternating MD and MC yields reliable results.

The validation of the expanded ensemble method allowed to tackle, in Chapter 5, the challenge of predicting solvation in ionic liquids and macroscopic properties required in the design of chemical processes. Carbon dioxide produced in combustion processes is one of the main sources of anthropogenic generation of greenhouse gases. On the other hand, the potential of [emim][B(CN)₄] for its capture has recently been reported. For comparison, the solvents [emim][B(CN)₄] and [emim][Tf₂N] were analyzed, both in the condition of infinite dilution and at high concentrations. The simulations confirmed what was observed experimentally, that is, a considerably lower pressure is required in [emim][B(CN)₄] to obtain the same molality of CO₂. The infinite-dilution activity coefficients of solutes hexane, benzene, cyclohexane, ethanol, and water in [emim][B(CN)₄] were also calculated, and a comparison was made with experimental values recently reported in the literature.

Finally, Chapter 6 presents the conclusions and final considerations of the present investigation, as well as some suggestions for future work.

Índice de Contenido

Resumen	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xv
Lista de Tablas	xxv
1 Marco Teórico	1
1.1 Mecánica Estadística	5
1.2 Dinámica Molecular	10
1.3 Campos de Fuerza	20
1.3.1 Cálculo de las interacciones de átomos no ligados	21
1.4 El método de Monte Carlo	25
2 Dinámica Molecular con Cuerpos Rígidos en los Ensamblés NVE y NVT	33
2.1 Introducción	33
2.2 Mecánica clásica de cuerpos rígidos	35
2.2.1 Cinemática	36
2.2.2 Relación entre la tasa de variación del cuaternión y la velocidad angular	38
2.2.3 Dinámica Hamiltoniana	40
2.2.4 Integación Numérica Simpléctica	43
2.3 Dinámica Molecular	47
2.3.1 Ensamble Microcanónico	47

2.3.2	Ensamble Canónico	48
2.4	Resultados	54
2.4.1	Ensamble NVE	55
2.4.2	Ensamble NVT	66
2.5	Conclusiones	80
Apéndice 2.A Obtención de los componentes del cuaternión a partir de la matriz de rotación		83
Apéndice 2.B Relaciones algebraicas que involucran al cuaternión unitario		84
Apéndice 2.C Reglas de derivación con vectores		87
Apéndice 2.D Diferenciación de la Energía Potencial		87
3	El Método de Monte Carlo Híbrido	91
3.1	Introducción	91
3.2	Metodología	95
3.3	Medida de la eficiencia en MCH	98
3.4	Resultados para un sistema de partículas de Lennard-Jones	102
3.5	El método de Monte Carlo Híbrido aplicado a sistemas de cuerpos rígidos .	106
3.6	Resultados para sistemas de cuerpos rígidos	106
3.6.1	Comparación con la Dinámica Molecular NVT	106
3.6.2	Estudio sistemático de la eficiencia de MCH	110
3.6.3	Medida alternativa de la eficiencia	120
3.7	Conclusiones	124
4	La Energía Libre de Solvatación	127
4.1	Introducción	127
4.2	La Teoría de la Energía Libre de Perturbación	132
4.2.1	El Método FEP: <i>Free Energy Perturbation</i>	133
4.2.2	El Método BAR: <i>Bennett Acceptance Ratio</i>	136
4.2.3	El Método MBAR: <i>Multi-state Bennett Acceptance ratio</i>	138

4.3	La Energía Libre de Solvatación	139
4.4	El Método del Ensamble Expandido	143
4.4.1	Estrategia de muestreo de λ : Muestreo Uniforme	147
4.4.2	Optimización del conjunto de λ	148
4.4.3	Obtención de ΔF	150
4.5	Resultados	151
4.5.1	Simulaciones independientes en los estados de λ	158
4.5.2	Simulaciones utilizando el método del Ensamble Expandido	163
4.6	Conclusiones	172
5	Estudio de la solvatación en líquidos iónicos y propiedades termodinámicas relacionadas	175
5.1	Introducción	175
5.2	Metodología	180
5.2.1	Constante de Henry y coeficiente de actividad a dilución infinita	181
5.2.2	Campos de Fuerza	185
5.2.3	Simulación de la energía libre de solvatación	190
5.3	Resultados	192
5.3.1	Evaluación de campos de fuerza y de estrategias de simulación	192
5.3.2	Constantes de Henry de CO ₂ en [emim][B(CN) ₄] y [emim][Tf ₂ N]	205
5.3.3	Coeficientes de actividad a dilución infinita en [emim] [B(CN) ₄]	212
5.3.4	Estudio de soluciones concentradas de CO ₂ en los líquidos iónicos [emim][B(CN) ₄] y [emim][Tf ₂ N]	213
5.4	Conclusiones	216
6	Conclusiones y Trabajo a Futuro	219
	Referencias Bibliográficas	225

Lista de Figuras

1.1	Representación simplificada del espacio de las fases (Adaptada de Reichl [41]).	14
1.2	Potencial de Lennard-Jones (U_{LJ}) y potencial resultante de aplicar el método <i>shifted-force</i> (U_{SF-LJ}) con $r_c^* = 2$ (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	22
1.3	Representación bidimensional de la región \mathcal{R} dentro de la cual una nueva configuración podría ser sorteada para un determinado δr_{max} , según el esquema representado por la Ecuación 1.64.	31
2.1	Rotación representada por los ángulos de Euler (ψ, θ, φ)	38
2.2	Fluctuaciones de la energía total en simulaciones NVE de 356 moléculas de agua en fase líquida con $r_c = 9 \text{ \AA}$ y $\Delta t = 1 \text{ fs}$, utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 (línea continua) y el algoritmo NO-SQUISH [74] (línea discontinua) con $n = 1$ y $n_{ys} = 1$. $E_0 = -2799.87 \text{ kcal/mol}$.	56
2.3	Fluctuaciones de la energía total en simulaciones NVE de 330 moléculas de propano en fase líquida, utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 con (a) $\Delta t = 4 \text{ fs}$. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -370.01 \text{ kcal/mol}$, $DE = 0.00013$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -370.11 \text{ kcal/mol}$, $DE = 0.00018$; y (b) $\Delta t = 10 \text{ fs}$. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -370.05 \text{ kcal/mol}$, $DE = 0.00011$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -369.97 \text{ kcal/mol}$, $DE = 0.00016$.	58

- 2.4 Fluctuaciones de la energía total en simulaciones NVE de 264 moléculas de benceno en fase líquida, utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 con $\Delta t = 4$ fs. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -1228.15$ kcal/mol, $DE = 0.00005784$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -1228.15$ kcal/mol, $DE = 0.00005913$; y (b) $\Delta t = 10$ fs. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -1228.08$ kcal/mol, $DE = 0.0000472$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -1228.08$ kcal/mol, $DE = 0.0000465$ 58
- 2.5 Evolución de la energía total en función del paso de tiempo en simulaciones NVE de 900 moléculas de agua en fase líquida con $r_c = 10 \text{ \AA}$, utilizando $n = 1$ y $n_{ys} = 1$ en el integrador representado por la Ecuación 2.34 para los casos en que se aplica (a) el método *shifted-force* en las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb; y (b) se suavizan los potenciales de Lennard-Jones y de Coulomb amortiguado (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 60
- 2.6 Evolución de la energía total en función del paso de tiempo en simulaciones NVE con $r_c = 10 \text{ \AA}$, utilizando $n = 1$ y $n_{ys} = 1$ en el integrador representado por la Ecuación 2.34, de (a) 900 moléculas de agua en fase líquida y (b) de un sistema ficticio obtenido a partir de la distribución uniforme de las masas del sistema (a) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 66
- 2.7 Logaritmo del cociente de probabilidades considerando la pendiente verdadera (línea continua) y la pendiente obtenida en el análisis de regresión lineal (símbolos) de la energía potencial. Simulaciones de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 1$ fs para las temperaturas especificadas $T_1 = 296.03$ K y $T_2 = 304.99$ K. 69

2.8	Logaritmo del cociente de probabilidades considerando la pendiente verdadera (línea continua) y la pendiente obtenida en el análisis de regresión lineal (símbolos) de la energía cinética. Simulaciones de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 1$ fs para las temperaturas especificadas $T_1 = 296.03$ K y $T_2 = 304.99$ K.	70
2.9	Distribuciones de probabilidad de las energía cinéticas muestreadas y las calculadas con la Ecuación 2.68. Simulación de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50, con $\Delta t = 1$ fs para $T = 304.99$ K.	70
2.10	Energía potencial promedio por molécula, temperaturas simuladas y valores de R obtenidos en simulaciones NVT aplicando los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 y el método de Kamberaj y col. [71] original. Las figuras del lado izquierdo corresponden al uso de una única cadena de termostatos de Nosé-Hoover y las del lado derecho surgen de aplicar termostatos independientes a los grados de libertad traslacionales y rotacionales (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	75
3.1	Esquema del método de Monte Carlo Híbrido.	95
3.2	Función de autocorrelación de la energía potencial obtenida en una simulación NVE de agua en fase líquida con $\Delta t = 3$ fs.	100
3.3	Esquema del algoritmo introducido por Dubbeldam y col. [147] para el cálculo del Desplazamiento Cuadrático Medio (MSD).	101
3.4	Desplazamiento Cuadrático Medio (MSD) obtenido a partir de una simulación de agua en fase líquida aplicando el método de MCH con $\Delta t = 3.5$ fs y $N_{DM} = 20$	102
3.5	Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt^* de un sistema de 500 partículas de Lennard-Jones ($r_c^* = 3.5$), con densidad $\rho^* = 0.8$ y temperatura $T^* = 2.0$, utilizando el método de MCH.	103

3.6	Coeficiente de difusión (D^*) en función del Δt^* de un sistema de 500 partículas de Lennard-Jones ($r_c^* = 3.5$), con una densidad $\rho^* = 0.8$ y temperatura $T^* = 2.0$, utilizando el método de MCH.	104
3.7	Tasa de aceptación promedio ($\langle P^{ac} \rangle$) en función de N_{DM} de un sistema de 500 partículas de Lennard-Jones ($r_c^* = 3.5$), con una densidad $\rho^* = 0.8$ y temperatura $T^* = 2.0$, utilizando el método de MCH.	105
3.8	Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 0.5$ fs (verde) y MCH (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	108
3.9	Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 1$ fs (verde) y MCH (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	108
3.10	Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 2$ fs (verde) y MCH (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	109
3.11	Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 2$ fs (verde) y SHAKE NVT (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	110
3.12	Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 264 moléculas de propano en fase líquida a $T = 200$ K, utilizando el método de MCH.	112
3.13	Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 330 moléculas de benceno en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.	113

3.14	Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 356 moléculas de agua en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.	115
3.15	Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 586 moléculas de agua líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.	117
3.16	Tiempo de correlación en función del coeficiente de difusión utilizando el método de MCH para diferentes valores de N_{DM} y Δt	119
3.17	Tiempo de correlación y $\langle P_{ac} \times msd \rangle^{-1}$ en función de Δt de 264 moléculas de propano en fase líquida a $T = 200$ K, utilizando el método de MCH.	121
3.18	Tiempo de correlación y $\langle P_{ac} \times msd \rangle^{-1}$ en función de Δt de 330 moléculas de benceno en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.	122
3.19	Tiempo de correlación y $\langle P_{ac} \times msd \rangle^{-1}$ en función de Δt de 356 moléculas de agua en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.	123
4.1	Ciclo termodinámico utilizado en el cálculo de la energía libre de solvatación en Simulación Molecular (Adaptado de Klimovich y col. [200]. Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	140
4.2	Potencial de Lennard-Jones modificado a través de un parámetro de acoplamiento lineal $U_{LJ}^{mod} = \lambda U_{LJ}$ (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	142
4.3	Potencial de <i>soft-core</i> U_{LJ}^{sc} para diferentes valores de λ (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	143
4.4	Construcción del ensamble expandido Z^{EE} a partir de los subensambles Z_λ (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	144

-
- 4.5 Funciones de distribución radial $g(r)$ para los pares $CH - O_w$ y $CH - H_w$, obtenidas en una simulación NPT de 1100 moléculas de agua TIP3P [104] y una molécula de benceno TRAPPE [108], con $r_c = 14 \text{ \AA}$. En la figura interna, la escala fue reducida con el objeto de mejorar la visualización de $g(r)$ alrededor de $g(r) = 1$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 153
- 4.6 Funciones de distribución radial $g(r)$ para los pares de átomos $CH_2 - O_w$ y $CH_2 - H_w$, obtenidas en una simulación NPT de 1100 moléculas de agua TIP3P [104] y una molécula de propano TRAPPE [107], con $r_c = 14 \text{ \AA}$. En la figura interna, la escala fue reducida con el objeto de mejorar la visualización de $g(r)$ alrededor de $g(r) = 1$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 153
- 4.7 Funciones de distribución radial $g(r)$ para los pares de átomos $CH_3 - O_w$ y $CH_3 - H_w$, obtenidas en una simulación NPT de 1100 moléculas de agua TIP3P [104] y una molécula de propano TRAPPE [107], con $r_c = 14 \text{ \AA}$. En la figura interna, la escala fue reducida con el objeto de mejorar la visualización de $g(r)$ alrededor de $g(r) = 1$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 154
- 4.8 Distribuciones de la energía potencial de *soft-core* obtenidas a partir de simulaciones de DM NVT en diferentes valores del parámetro de acoplamiento λ para el sistema propano-agua a $T = 300 \text{ K}$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 156
- 4.9 Perfiles de energía libre de solvatación obtenidos a $T = 300 \text{ K}$, para los sistemas de propano-agua y benceno-agua, calculados utilizando el método MBAR a partir de simulaciones independientes de DM NVT en los diferentes estados de λ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 157

4.10	Número de configuraciones descorrelacionadas en cada simulación de λ utilizando los métodos de MCH ($N_{DM} = 10$, $\Delta t = 4$ fs) y DM NVT (Ec. 2.55) con $\Delta t = 0.5$ fs para el sistema propano-agua (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	159
4.11	Matriz de solapamiento O obtenida a partir de simulaciones de DM NVT del sistema propano-agua.	161
4.12	Función de distribución acumulada Φ (Ec. 4.27) (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	164
4.13	Perfil de energía libre de solvatación, obtenido a $T = 300$ K, para el sistema propano-agua utilizando el método del ensamble expandido con $N^{EE} = 10$. La figura interna corresponde al perfil de energía libre utilizando el conjunto de lambda no optimizado (Fig. 4.9).	166
4.14	Distribución $P(\lambda)$ obtenida en simulaciones del ensamble expandido para diferentes frecuencias de muestreo de λ (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	167
4.15	Matriz de solapamiento O obtenida a partir de una simulación en el ensamble expandido con $N^{EE} = 10$ para el sistema propano-agua.	169
5.1	Representación atomística (a) <i>united-atoms</i> y (b) <i>all-atoms</i> del sistema [emim][B(CN) ₄] (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	187
5.2	Representaciones atomísticas de (a) [emim][Tf ₂ N] [257] y (b) del anión [Tf ₂ N] ⁻ , obtenidas en simulaciones de DM de los sistemas aislados (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	189
5.3	Representación atomística de los solutos (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	190

5.4	Evolución en el tiempo de la energía potencial total, de los términos intramoleculares (enlaces, ángulos, diedros) y de las energías intermoleculares de Lennard-Jones y de Coulomb. Los resultados fueron obtenidos en una simulación de DM de un par de iones aislado correspondiente al sistema [emim][B(CN) ₄] en una simulación de <i>quenching</i> (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	193
5.5	Nomenclatura de los átomos que conforman al catión [emim] ⁺ y a los aniones [B(CN) ₄] ⁻ y [Tf ₂ N] ⁻	194
5.6	Funciones de distribución conjunta de los ángulos de los diedros C1-N2-C5-C6 y C2-N2-C5-C6, obtenidas para los diferentes campos de fuerza del sistema [emim][B(CN) ₄] en simulaciones NPT de la fase líquida, especificando 298.15 K y 1 atm (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	196
5.7	Configuraciones del catión [emim] ⁺ para los diferentes campos de fuerza y valores del diedro C6-C5-N2-C1 (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	197
5.8	Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de [emim][B(CN) ₄] modelado con el campo de fuerza de Koller y col. [244] (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	200
5.9	Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de [emim][B(CN) ₄] modelado con el campo de fuerza de Batista y col [251] (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	201
5.10	Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de [emim][B(CN) ₄] modelado con el campo de fuerza de Liu [254] (Ver versión electrónica en el repositorio http://repositoriodigital.uns.edu.ar para figuras a color).	202

- 5.11 Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de [emim][B(CN)₄] modelado con el campo de fuerza de Weber y Kirchner [234] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 203
- 5.12 Funciones de distribución conjunta de (a) los ángulos de los diedros C1-N2-C5-C6 y C2-N2-C5-C6; y de (b) los diedros C1-S1-N1-S2 y S1-N1-S2-C2 obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de [emim][Tf₂N] modelado con el campo de fuerza de Köddermann y col. [257] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 205
- 5.13 Perfiles de energía libre ΔG_{LJ} correspondientes a la solvatación de CO₂ en [emim][B(CN)₄], obtenidos para diferentes campos de fuerza de [emim][B(CN)₄]. Se utilizó el método del ensamble expandido con $N^{EE} = 5$ en simulaciones NPT especificando 298.15 K y 1 atm (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 208
- 5.14 Funciones de distribución espacial (sdf) (a) del anión [B(CN)₄]⁻ (verde) y del catión [emim]⁺ (amarillo) en los valores de las isosuperficies de 0.138 y 0.12, respectivamente; y (b) del anión [Tf₂N]⁻ (azul) y del catión [emim]⁺ (blanco) en los valores de las isosuperficies de 0.086 y 0.063, respectivamente. En la subfigura (c) se superponen las sdf de los aniones [B(CN)₄]⁻ (verde) y [Tf₂N]⁻ (azul) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 210

- 5.15 Funciones de distribución espacial (sdf) (a) de los átomos de nitrógeno del anión $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ (verde) y de los átomos de hidrógeno H1, H2 y H3 del catión $[\text{emim}]^+$ (amarillo) en los valores de las isosuperficies de 0.343 y 0.434, respectivamente; y (b) de de los átomos de oxígeno del anión $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$ (azul) y de los átomos de hidrógeno H1, H2 y H3 del catión $[\text{emim}]^+$ (blanco) en los valores de las isosuperficies de 0.364 y 0.44, respectivamente. En la subfigura (c) se superponen las sdf anteriores (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color). 211

Lista de Tablas

2.1	Desvío promedio de la energía total (DE) en simulaciones NVE de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 con $n_{ys} = 1$ y $n_{ys} = 7$	57
2.2	Efecto del paso de tiempo en las propiedades termodinámicas y en el desvío de la energía total de 900 moléculas de agua TIP3P[104] en simulaciones de DM NVE empleando el integrador numérico representando por la Ecuación 2.34.	61
2.3	Partición de la Energía Cinética en simulaciones NVE de 330 moléculas de propano en fase líquida con $r_c = 14 \text{ \AA}$ utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34.	64
2.4	Partición de la Energía Cinética en simulaciones NVE de 900 moléculas de agua en fase líquida con $r_c = 10 \text{ \AA}$ utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34. Las incertezas de las energías cinéticas son inferiores a 0.1 kcal/mol.	64
2.5	Validación del muestreo de los integradores NVT para agua en fase líquida líquida utilizando el Método de Máxima Verosimilitud	71
2.6	Temperaturas promedio obtenidas en simulaciones NVT de agua en fase líquida aplicando los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 y el método de Kamberaj y col. [71]. La temperatura especificada corresponde a 300 K.	72

2.7	Comparación de los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 con el método de Kamberaj y col. [71], incluyendo la termostatación independiente de los grados de libertad traslacionales y rotacionales. El sistema corresponde a 903 moléculas de agua en fase líquida y la temperatura especificada es de 300 K.	73
2.8	Equemas alternativos de integración NVT aplicados a un sistema de 356 moléculas de agua en fase líquida con una temperatura especificada de 298.15 K.	79
4.1	Diferencias de energía libre (kcal/mol) entre los estados de λ calculadas con los métodos BAR y MBAR, a partir de simulaciones empleando MCH y DM NVT para el sistema propano-agua	160
4.2	Diferencias de energía libre (kcal/mol) entre los estados de λ calculadas con el método MBAR, a partir de simulaciones de DM NVT con $\Delta t = 0.5$ fs y $\Delta t = 1$ fs para el sistema propano-agua.	162
4.3	Valores optimizados de las variables λ y η	165
4.4	Diferencias de energía libre (kcal/mol) entre los estados de λ calculadas con el método MBAR, a partir de simulaciones en el ensamble expandido para diferentes N^{EE}	168
4.5	Tiempos de Correlación (ps) obtenidos en cada estado de λ^* , para los diferentes N^{EE} considerados en las simulaciones del ensamble expandido. . . .	170
4.6	Resultados de la energía libre de solvatación (kcal/mol) de propano en agua, obtenidos utilizando el método FEP a partir de simulaciones en el ensamble expandido para diferentes N^{EE}	171
5.1	Densidades de [emim][B(CN) ₄] calculadas a partir simulaciones de DM de iones flexibles, utilizando el método de Ewald. El ensamble corresponde al NPT especificando 298.15 K y 1 atm. La densidad experimental corresponde a $\rho^{\text{exp}} = 1.0363$ g/cm ³ [269].	198

5.2	Densidades de [emim][B(CN) ₄] calculadas a partir simulaciones de DM con cuerpos rígidos, utilizando el método DSF. El ensamble corresponde al NPT especificando 298.15 K y 1 atm. La densidad experimental corresponde a $\rho^{\text{exp}} = 1.0363 \text{ g/cm}^3$ [269].	199
5.3	Resultados de la energía libre de solvatación y de la constante de Henry de CO ₂ en [emim][B(CN) ₄] y [emim][Tf ₂ N] a T = 298.15 K y P = 1 atm. Los valores experimentales de la constante de Henry en [emim][B(CN) ₄] y [emim][Tf ₂ N] corresponden a $38.9 \pm 0.03 \text{ atm}$ [229] y a $39.0 \pm 0.1 \text{ atm}$ [272], respectivamente.	207
5.4	Resultados de la energía libre de solvatación a T = 298.15 K de las sustancias puras benceno, hexano, ciclohexano, etanol y agua.	213
5.5	Coefficientes de actividad a dilución infinita en [emim][B(CN) ₄] a T = 298.15 K de los solutos benceno, hexano, ciclohexano, etanol y agua.	213
5.6	Condiciones termodinámicas de las simulaciones de solvatación de CO ₂ en [emim][B(CN) ₄] y [emim][Tf ₂ N], siguiendo los datos experimentales reportados por Makino y col. [230] y por Schilderman y col. [276].	214
5.7	Presión de la fase gaseosa, estimada a partir de la energía libre de solvatación de CO ₂ en los sistemas CO ₂ -[emim][B(CN) ₄] y CO ₂ -[emim][Tf ₂ N].	216
5.8	ΔG_{LJ} en función de la presión especificada en simulaciones del ensamble expandido del sistema CO ₂ -[emim][Tf ₂ N] a 312.15 K.	216

Capítulo 1

Marco Teórico

La Simulación Molecular engloba un conjunto de técnicas computacionales que buscan reproducir el comportamiento microscópico de la materia, el cual estará determinado por el movimiento de átomos o partículas de modo de satisfacer las leyes de la Mecánica Estadística. En consecuencia, el objetivo primordial de la Simulación Molecular es la comprensión y predicción de fenómenos físicos en el nivel molecular. Una de las características notables, usualmente destacada en la literatura, es el enfoque interdisciplinario que su desarrollo ha requerido desde sus inicios; con aportes fundamentalmente de la Química, Física, Ciencias de la Computación, Ciencia de los Materiales, como también de la Ingeniería Química. A pesar de ser un área vinculada normalmente con investigaciones orientadas a aplicaciones industriales, la Ingeniería Química ha contribuido de forma considerable, introduciendo metodologías en Simulación Molecular que permiten ampliar cada vez más el espectro de posibilidades, en cuanto a la complejidad de los sistemas estudiados. En este sentido, en la literatura existen revisiones que rescatan ese papel crucial que ha tenido la Ingeniería Química [1–4], tanto en la introducción de metodologías, como en la simulación de sistemas complejos relevantes para la industria.

En relación a la comprensión de los fenómenos físicos, es incuestionable el aporte que la Simulación Molecular ha realizado desde sus orígenes. Las primeras simulaciones de la materia condensada fueron realizadas en la década de 1950 por Metropolis y colaboradores [5], y por Alder y Wainwright [6, 7]. Simulando sistemas con tan solo 32 y 96

partículas con condiciones de contorno periódicas, Alder y Wainwright hallaron evidencia de transición sólido-líquido en sistemas simples de esferas rígidas. A partir de estos estudios, Alder continuó con sus investigaciones publicando 18 trabajos durante 21 años, los cuales permitieron responder preguntas fundamentales sobre el comportamiento de fluidos [3]. El avance del poder computacional, como uno de los factores más influyentes, permite actualmente estudiar sistemas considerablemente más complejos, en aplicaciones que incluyen problemas en biología, como el plegamiento de proteínas [8], en la funcionalización de materiales [9], en la nanotecnología, aportando conocimiento fundamental sobre los mecanismos de autoorganización [10, 11].

En las últimas décadas, la Simulación Molecular se ha transformado en un instrumento para evaluar directamente propiedades físicas de interés, con la ventaja de que es posible simular condiciones difíciles de alcanzar experimentalmente; tanto desde el punto de vista técnico, como por el costo de los insumos [12]. La precisión de las “mediciones” obtenidas en ese “laboratorio virtual” dependerá de múltiples factores, siendo la calidad del campo de fuerza (modelo matemático utilizado para representar las interacciones energéticas) uno de los factores más influyentes. Además, existen limitaciones en cuanto a la disponibilidad de softwares de “uso amigable”, como también de herramientas robustas de posprocesamiento de datos, con lo cual en la industria todavía no se ha convertido en una herramienta de uso rutinario, y la Simulación Molecular se encuentra bastante restringida al ámbito académico [13–15]. Esto no sucede solamente en la Ingeniería Química, sino también en sectores que vienen invirtiendo recursos en el diseño asistido por computadoras, como en la industria farmacéutica [16], donde también se aplican diversos métodos que incluyen cálculos cuánticos, como por ejemplo técnicas *ab-initio*. En el trabajo de Chodera y col. [16] se señalan las limitaciones presentes en el diseño virtual de fármacos, y sus autores se preguntan de forma retórica: “Considerando que actualmente los puentes, edificios y aviones son diseñados completamente con computadoras, ¿por qué no somos capaces de diseñar pequeñas moléculas compuestas por unas docenas de átomos?”. Para cualquier aplicación industrial, el problema no reside en modelar una única molécula, sino en representar de forma precisa las interacciones con diversos medios. Por otro lado, los autores también

advierten sobre las aproximaciones *ad hoc*, introducidas principalmente en las simulaciones que incluyen efectos cuánticos, desconsiderando fenómenos importantes, tanto de naturaleza química como mecánico-estadísticos, que ciertamente afectan la precisión de los resultados. La Simulación Molecular permite en principio incluir dichos fenómenos y, realizando una descripción clásica de los sistemas, permite simular miles de átomos en la escala de los nanosegundos, utilizando una capacidad computacional convencional.

Con lo expuesto hasta aquí resulta conveniente definir la Simulación Molecular como una técnica que consiste en “realizar un experimento numérico utilizando modelos, que con sus limitaciones se aproxima al sistema real” [17]. En este sentido, esta tesis se centra sobre el primer aspecto resaltado, a través de contribuciones y de una evaluación crítica de determinadas metodologías que conforman ese experimento numérico. Dicha evaluación involucra discernir los errores e incertezas asociados con la aproximación obtenida. Esto es, distinguir las incertezas asociadas a un muestreo limitado, en contraposición con los errores sistemáticos de las metodologías. Estos errores son los más difíciles de identificar, y usualmente una aproximación no satisfactoria acaba siendo asociada con un muestreo insuficiente o con limitaciones del campo de fuerza. En la presente tesis se analizan estrategias de muestreo, como también determinadas metodologías para el cálculo de la energía libre de solvatación.

A partir de los cálculos de energía libre es posible obtener propiedades de interés para la Ingeniería Química, como constantes de Henry y coeficientes de actividad a dilución infinita. Asimismo, las diferencias de energía libre permiten responder cuestiones tales como si una reacción química ocurrirá o no de forma espontánea, si un soluto es hidrofóbico o hidrofílico, y están directamente relacionadas con las constantes de equilibrio. Una de las aplicaciones recientes de cálculos de energía libre fue la investigación del potencial que tienen los líquidos iónicos como solventes en la disolución y separación del material lignocelulósico en sus componentes [18]. Con el método de Simulación Molecular es posible observar directamente los cambios conformacionales en la estructura de la celulosa inducidos por el solvente, que hipotéticamente tendrían un papel importante en la termodinámica de dicho proceso [19]. Recientemente, también se han aplicado métodos de energía libre

para examinar las interacciones de partículas coloidales en cristales líquidos nemáticos [20], con el objetivo de determinar cuáles interacciones podrían ser modificadas, de modo de mejorar las propiedades de esos materiales compuestos, los cuales podrían ser utilizados en la construcción de semiconductores y sensores.

Los avances en hardware, en conjunto con los progresos de los algoritmos y softwares de Simulación Molecular, han permitido extender las escalas tanto de tiempo como de espacio accesibles en las simulaciones atomísticas. Estos progresos han dado, como resultado, lugar a ambiciosos intentos por elucidar fenómenos físicos complejos, como el mecanismo que subyace a los motores moleculares [21], las vías de formación de hidratos [22], los fenómenos interfaciales [23]; solo por nombrar algunos. Dada su alta complejidad y por ser muy demandante computacionalmente, este desafío requiere estrategias adicionales para reducir aún más el tiempo computacional. Recientemente, en el año 2013, la investigación para el desarrollo de modelos multiescala para simular sistemas químicos complejos fue reconocida con el Premio Nobel de Química. Uno de los científicos galardonados fue Martin Karplus quien, con sus colaboradores, fue el primero en realizar simulaciones de proteínas en el año 1977 [24]. En dicho trabajo simularon en el vacío 100 ps (picosegundos) de la dinámica de 500 átomos del inhibidor de la enzima pancreática, denominada Tripsina. Esa misma molécula fue simulada en el año 2010 por el grupo de David Shaw [25], ahora sí incorporando un solvente con más de 1000 átomos alcanzando la escala de los milisegundos (1 milisegundo = 10^9 ps). La capacidad computacional extraordinaria que fue necesaria para realizar dicho trabajo no es común a la mayoría de las investigaciones, y se hacen necesarias estrategias alternativas para estudiar sistemas complejos.

Una de las estrategias comúnmente utilizadas para acelerar las simulaciones es la eliminación de los grados de libertad que no sean de interés, lo que en términos generales se denomina *coarse-graining*. Existen diferentes grados de *coarse-graining*, que puede comprender desde la eliminación de las vibraciones intramoleculares, hasta la sustitución de varios átomos por una partícula ficticia. En sistemas moleculares, dicha aproximación tiene sus orígenes en 1974, con el trabajo de Ryckaert y Bellemans [26], en el cual simulaban butano líquido utilizando un sistema realista *united-atoms*, término que hace referencia a la

partícula ficticia constituida por un carbono y los átomos de hidrógeno ligados a dicho carbono. En el área de polímeros, la comunidad científica ya utiliza modelos *coarse-grained*, y ha demostrado que dichos modelos son capaces de predecir el auto ensamblaje de micelas [27] y de otras estructuras complejas, como los liposomas [28]. Los modelos *coarse-grained* requieren simulaciones preliminares para determinar el potencial efectivo a través del cual interactúan las partículas ficticias. Un aporte interesante desde la Ingeniería Química es el trabajo de Müller y col. [29], quienes introdujeron un método que permite obtener los parámetros de los modelos *coarse-grained* a partir de ecuaciones de estado, economizando así tiempo computacional.

Como fuera mencionado en el párrafo anterior, una de las formas más simples de *coarse-graining* viene dada por la eliminación de grados de libertad intramoleculares. Para moléculas modeladas como cuerpos rígidos, la dinámica de cuerpos rígidos constituye la alternativa más apropiada para realizar la Simulación Molecular, puesto que se evita el empleo de procedimientos iterativos que se aplican en la DM de sistemas con restricciones holonómicas. La dinámica de cuerpos rígidos también puede aplicarse para sistemas diseñados como grupos rígidos interconectados, que es un tipo de simplificación utilizada en la simulación de proteínas [30], motores moleculares [21] y nanopartículas [31].

1.1 Mecánica Estadística

En esta sección se revisan los conceptos de Mecánica Estadística relevantes para la presente investigación, sin exponer las deducciones matemáticas correspondientes. En los capítulos que siguen se profundiza sobre los aspectos directamente relacionados con las contribuciones de esta tesis. Esta discusión introductoria se basa en el libro “*Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*” de Mark Tuckerman [17], que logra articular conceptos de Mecánica Estadística y Simulación Molecular de una forma muy pedagógica.

La Mecánica Estadística es el área de la Física que permite conectar el comportamiento microscópico de la materia con la Termodinámica, teoría fenomenológica formulada a partir de observaciones macroscópicas. Un punto que ha sido vital para el desarrollo de la Mecánica

Estadística, fue reconocer que el comportamiento macroscópico de un sistema no depende del movimiento detallado de cada partícula, sino de promedios de propiedades microscópicas. En esta observación se fundamenta el concepto de ensamble, pilar fundamental de la Mecánica Estadística. Un ensamble se refiere a un conjunto de estados microscópicos, caracterizados por las mismas propiedades macroscópicas que definen un estado termodinámico, como podrían ser la energía, el volumen y el número de partículas. Es posible describir sistemas conectados a un baño térmico, en contacto con un reservorio de partículas, sistemas controlados mecánicamente; y otras combinaciones de estas influencias externas. Estos ejemplos corresponden a los ensambles de equilibrio. A partir de los promedios evaluados en el ensamble, se obtienen propiedades termodinámicas, dinámicas, y de equilibrio en general.

En la teoría clásica de ensamble, un estado microscópico es especificado por las coordenadas generalizadas (\mathbf{q}) y momentos conjugados (\mathbf{p}). En esta tesis se utilizan letras en negritas para denotar vectores, y para N partículas \mathbf{x} hace referencia al conjunto de variables $\{\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, \mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N\}$ que definen una configuración o estado microscópico. Dependiendo de las restricciones, un sistema posee una serie de estados microscópicos accesibles, y esto es lo que se denomina espacio de las fases. Existen funciones microscópicas de las posiciones y momentos conjugados que están asociadas a determinadas propiedades macroscópicas. El ejemplo más simple es el de la teoría cinética, que establece la relación matemática entre la temperatura del sistema con la energía cinética media. En este contexto, a partir de una muestra de un ensamble constituida por \mathcal{Z} elementos, la propiedad macroscópica A se obtiene de la siguiente manera:

$$A = \frac{1}{\mathcal{Z}} \sum_{\lambda=1}^{\mathcal{Z}} a(\mathbf{x}_\lambda) \equiv \langle a \rangle. \quad (1.1)$$

En esta ecuación, la función microscópica a se evalúa para cada configuración \mathbf{x}_λ del ensamble muestreado, y se calcula el promedio sobre todos los \mathcal{Z} elementos. Como es usual, el símbolo $\langle \cdot \rangle$ indica un promedio en el ensamble. En la ecuación anterior se utiliza una sumatoria para representar la enumeración de los diferentes estados, por lo que esta expresión no debe interpretarse de forma literal ya que en la teoría clásica el espacio es continuo.

A continuación, se presentan las expresiones de \mathcal{Z} , que representa la función de partición, para los casos relevantes de esta tesis: los ensambles microcanónico (NVE), canónico (NVT) e isobárico-isotérmico (NPT). El ensamble NVE corresponde a un sistema con N partículas contenidas en un volumen V y con una energía constante E . No solo es el caso más simple, sino que es el ensamble fundamental a partir del cual se obtienen los otros ensambles de equilibrio. Esto es así porque para su desarrollo fue necesario introducir uno de los postulados fundamentales de la Mecánica Estadística, que establece que los microestados que poseen la misma energía E son igualmente probables. De esta manera, la función de partición NVE viene dada por

$$\Omega(N, V, E) = M_N \int d\mathbf{x} \delta(\mathcal{H}(\mathbf{x}) - E), \quad (1.2)$$

donde $H(\mathbf{x})$ es el Hamiltoniano del sistema, que es igual a la energía total de la configuración microscópica \mathbf{x} , $M_N = E_0/(N!h^{3N})$ es la constante de normalización, y h corresponde a la constante de Planck. El símbolo δ corresponde al delta de Dirac, que es la función que se utiliza para incluir sólo aquellos estados microscópicos que se encuentren en una hipersuperficie de energía $H(\mathbf{x}) = E$. Esto permite advertir la estrecha relación entre este ensamble y la dinámica Hamiltoniana, que precisamente produce trayectorias en el espacio de las fases que preservan el Hamiltoniano $H(\mathbf{x})$. En la próxima sección se profundiza sobre esta relación, que ha dado lugar al método de Dinámica Molecular.

La propiedad termodinámica directamente relacionada con el número de estados microscópicos accesibles corresponde a la entropía S , que se relaciona con la función de partición Ω a través de la Ecuación de Boltzmann, dada por

$$S(N, V, E) = k_b \ln \Omega(N, V, E), \quad (1.3)$$

donde k_b es la constante de Boltzmann. A partir de esta relación es posible obtener otras propiedades termodinámicas, como la temperatura T , la presión P y el potencial químico μ ; como sigue:

$$\frac{1}{k_b T} = \left(\frac{\partial \ln \Omega}{\partial E} \right)_{N, V}, \quad \frac{P}{k_b T} = \left(\frac{\partial \ln \Omega}{\partial V} \right)_{N, E}, \quad \frac{\mu}{k_b T} = - \left(\frac{\partial \ln \Omega}{\partial N} \right)_{V, E}. \quad (1.4)$$

Retomando la Ecuación 1.1, cualquier propiedad macroscópica de equilibrio en el ensemble NVE viene dada por

$$A = \langle a \rangle = \frac{M_N}{\Omega(N, V, E)} \int d\mathbf{x} a(\mathbf{x}) \delta(\mathcal{H}(\mathbf{x}) - E) = \frac{\int d\mathbf{x} a(\mathbf{x}) \delta(\mathcal{H}(\mathbf{x}) - E)}{\int d\mathbf{x} \delta(\mathcal{H}(\mathbf{x}) - E)}. \quad (1.5)$$

El ensemble canónico (NVT), por su parte, representa un sistema con un número de partículas N , contenidas en un volumen constante V , en contacto con un baño térmico a una temperatura T . La función de partición correspondiente está dada por

$$Q(N, V, T) = C_N \int d\mathbf{x} e^{-\beta \mathcal{H}(\mathbf{x})}, \quad (1.6)$$

donde $\beta = 1/(k_b T)$ y $C_N = 1/(N! h^{3N})$. Nótese que en este caso la probabilidad de observar un microestado no es igual para todas las configuraciones, sino que depende de la relación entre el Hamiltoniano $\mathcal{H}(\mathbf{x})$ y la “energía térmica” $k_b T$, a través de la distribución de Boltzmann. En el ensemble NVT la función termodinámica directamente relacionada con $Q(N, V, T)$ es la energía libre de Helmholtz

$$F(N, V, T) = -k_b T \ln Q(N, V, T). \quad (1.7)$$

Nuevamente, las siguientes propiedades termodinámicas se obtienen a partir de las derivadas de la función de partición:

$$\begin{aligned} \mu &= -k_b T \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial N} \right)_{N, V}, & P &= k_b T \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_{N, T}, \\ S &= k_b \ln Q + k_b T \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_{N, V}, & E &= \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial \beta} \right)_{N, V}. \end{aligned} \quad (1.8)$$

Asimismo, cualquier propiedad macroscópica de equilibrio A viene dada por

$$A = \langle a \rangle = \frac{C_N}{Q(N, V, T)} \int d\mathbf{x} a(\mathbf{x}) e^{-\beta \mathcal{H}(\mathbf{x})} = \frac{\int d\mathbf{x} a(\mathbf{x}) e^{-\beta \mathcal{H}(\mathbf{x})}}{\int d\mathbf{x} e^{-\beta \mathcal{H}(\mathbf{x})}}. \quad (1.9)$$

Finalmente, se introduce la función de partición del ensamble isobárico-isotérmico (NPT), que constituye uno de los ensambles más importantes, puesto que corresponde a las condiciones en las que usualmente se realizan los experimentos de la materia condensada. Dicha función se define como sigue:

$$\Delta(N, P, T) = I_N \int_0^\infty dV \int d\mathbf{x} e^{-\beta[\mathcal{H}(\mathbf{x}) + PV]}, \quad (1.10)$$

donde $I_N = 1/(V_0 N! h^{3N})$. En este caso, la propiedad termodinámica directamente relacionada con $\Delta(N, P, T)$ corresponde a la energía libre de Gibbs, dada por

$$G(N, P, T) = -k_b T \Delta(N, P, T), \quad (1.11)$$

y otras propiedades se obtienen a partir de las siguientes relaciones matemáticas:

$$\begin{aligned} \mu &= k_b T \left(\frac{\partial \ln \Delta}{\partial N} \right)_{N,P}, & \langle V \rangle &= -k_b T \left(\frac{\partial \ln \Delta}{\partial P} \right)_{N,T}, \\ S &= k_b \ln \Delta + \frac{H(N, P, T)}{T}, & C_P &= \left(\frac{\partial \ln \Delta}{\partial T} \right)_{N,P} = k_b \beta^2 \frac{\partial^2}{\partial \beta^2} \ln \Delta. \end{aligned} \quad (1.12)$$

No obstante el rigor alcanzado de lo presentado hasta aquí, solo es posible obtener $\Omega(N, V, E)$, $Q(N, V, T)$ y $\Delta(N, P, T)$ analíticamente para pocos modelos físicos como el gas monoatómico ideal o para un sistema de osciladores armónicos independientes. Evidentemente, el interés en utilizar Mecánica Estadística para estudiar sistemas complejos ha requerido el desarrollo de métodos numéricos para obtener los estados microscópicos accesibles, que se agrupan en lo que se denomina Simulación Molecular. En este sentido, a continuación se describen los métodos de Dinámica Molecular y Monte Carlo, que han sentado las bases de los paradigmas de muestreo: mientras que el primero es un método determinístico que se basa en resolver numéricamente las ecuaciones de movimiento, el segundo corresponde a estrategias puramente estocásticas.

1.2 Dinámica Molecular

En líneas generales, la Dinámica Molecular (DM) consiste en resolver las ecuaciones de movimiento clásicas, con el objeto de muestrear los estados microscópicos de un sistema físico. No obstante su carácter intuitivo, el empleo de DM en la práctica involucra aspectos no triviales, algunos de los cuales se señalan en la presente sección. Como bien lo enuncia Tuckerman [17], las ecuaciones de movimiento fueron postuladas inicialmente para el estudio de planetas, estrellas y objetos de gran escala en general, sin embargo han resultado ser una buena aproximación para el nivel molecular, el cual es correctamente descrito utilizando los principios de la Mecánica Cuántica. La posibilidad de calcular propiedades de equilibrio a partir de una trayectoria de DM, tiene sustento teórico en la siguiente igualdad:

$$\langle a \rangle = \frac{\int d\mathbf{x} a(\mathbf{x}) \delta(\mathcal{H}(\mathbf{x}) - E)}{\int d\mathbf{x} \delta(\mathcal{H}(\mathbf{x}) - E)} = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int dt a(\mathbf{x}_t) \equiv \bar{a}. \quad (1.13)$$

La expresión anterior representa la condición de ergodicidad, que establece que para un sistema ergódico el promedio en el ensamble es equivalente al promedio temporal. Esta condición se satisface si una dada trayectoria, sin restricción en cuanto al tiempo, es capaz de explorar íntegramente el espacio de las fases del sistema. No es simple comprobar matemáticamente la ergodicidad para sistemas con muchos grados de libertad. Sin embargo, es factible verificar una condición necesaria: los promedios de las propiedades realizados en trayectorias independientes deben dar resultados equivalentes. En términos generales, la exploración parcial del espacio de las fases se observa en sistemas que presentan un perfil de energía libre con barreras energéticas difíciles de atravesar con DM tradicional [32, 33]. A modo de ejemplo se pueden citar a las macromoléculas biológicas, como las proteínas y polipéptidos en general [34]. Afortunadamente, se han desarrollado técnicas que permiten resolver estos problemas que se denominan de cuasi no-ergodicidad [35–38].

A continuación, se describe el formalismo de las ecuaciones de movimiento, y en primer lugar se presenta la Segunda Ley de Newton para una partícula i perteneciente a un sistema de N partículas:

$$m_i \ddot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{F}_i(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N, \dot{\mathbf{r}}_i). \quad (1.14)$$

En esta ecuación m_i es la masa, $\ddot{\mathbf{r}}_i$ es la aceleración causada por la fuerza total \mathbf{F}_i , que en principio puede depender de las posiciones de todas las partículas y de la velocidad $\dot{\mathbf{r}}_i$. En lo que concierne a los sistemas estudiados con Simulación Molecular, usualmente se consideran fuerzas aditivas de a pares. De esta manera, la fuerza resultante sobre una partícula es

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N, \dot{\mathbf{r}}_i) = \sum_{j \neq i} \mathbf{f}_{ij}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) + \mathbf{f}_i^{\text{ext}}(\mathbf{r}_i, \dot{\mathbf{r}}_i), \quad (1.15)$$

donde el primer término del lado derecho de la ecuación incluye a las fuerzas intrínsecas al sistema, que dependen de las distancias entre las partículas, mientras que el segundo término se refiere a las fuerzas externas. Para el cálculo de las interacciones también se utiliza la Tercera Ley de Newton que establece que

$$\mathbf{f}_{ij} = -\mathbf{f}_{ji}. \quad (1.16)$$

Lo presentado hasta aquí constituye una descripción algebraica de la dinámica de un sistema de N partículas dada por el conjunto de ecuaciones 1.14, 1.15 y 1.16, que se resuelve para las posiciones iniciales $\{\mathbf{r}_1(0), \dots, \mathbf{r}_N(0)\}$ y velocidades iniciales $\{\dot{\mathbf{r}}_1(0), \dots, \dot{\mathbf{r}}_N(0)\}$. Para sistemas “reales”, el carácter altamente no lineal de la dependencia de las fuerzas con las posiciones produce dinámicas complejas, y la obtención de una solución analítica no es factible. Inclusive si esto fuera posible, los sistemas macroscópicos contienen un número de partículas del orden del número de Avogadro ($\approx 10^{23}$), y no se dispone de recursos computacionales para realizar esa tarea.

En la sección anterior se presentaron las relaciones entre las leyes microscópicas y los observables macroscópicos. Sin embargo, la complejidad de los sistemas subyace a dichas relaciones, por lo que resulta necesario introducir estrategias para abordar esas limitaciones. Una alternativa es utilizar un modelo simplificado que tenga solución analítica y que sea lo suficientemente ingenioso para permitir examinar el fenómeno físico de interés. Otra estrategia es la de recurrir a aproximaciones numéricas que preserven la complejidad del sistema, pero que deben aplicarse para un menor número de partículas, en un rango de $10^2 - 10^9$. Cabe destacar que esta opción es posible porque para esos tamaños se logran reproducir

determinadas propiedades termodinámicas. De esta manera, la dinámica se lleva a cabo en una “caja” de simulación, generalmente cúbica, a fin de calcular las propiedades en la densidad de interés. Con el objeto de reproducir lo que ocurre en el seno del fluido y evitar los efectos de borde, se utilizan las condiciones de contorno periódicas, que consisten en replicar la caja de simulación en todas las direcciones, con lo que se obtiene una red infinita y periódica de celdas idénticas.

En la Sección 1.1 se hizo alusión al vínculo entre el ensamble NVE y la Dinámica Hamiltoniana, la cual describe el movimiento en función de los momentos de las partículas $\{\mathbf{p}_1(t), \dots, \mathbf{p}_N(t)\}$, en lugar de las velocidades. En coordenadas cartesianas, estas variables guardan la siguiente relación:

$$\mathbf{p}_i = m_i \mathbf{v}_i = m_i \dot{\mathbf{r}}_i, \quad (1.17)$$

con lo cual la Segunda Ley de Newton se expresa como sigue:

$$\mathbf{F}_i = m \mathbf{a}_i = m_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = \frac{d\mathbf{p}_i}{dt}. \quad (1.18)$$

Con el objeto de obtener las ecuaciones de movimiento en función de las posiciones generalizadas (\mathbf{q}_i) y momentos conjugados (\mathbf{p}_i) se utilizan los formalismos Lagrangiano y Hamiltoniano [39]. Esto es sumamente importante cuando las coordenadas cartesianas no son las más adecuadas para describir la dinámica, como ocurre con los cuerpos rígidos, cuya dinámica se describe detalladamente en el Capítulo 2. La mecánica Hamiltoniana impone una restricción sobre las fuerzas: estas deben ser conservativas; lo cual matemáticamente significa que deben ser derivables de una función escalar $U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$, que corresponde a la energía potencial. Esto implica que

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = -\nabla_i U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N), \quad (1.19)$$

donde $\nabla_i = \partial/\partial \mathbf{r}_i$. En este caso, las ecuaciones de movimiento satisfacen una ley fundamental, que es la conservación de la energía total, dada por la suma de las energías cinética y

potencial:

$$\mathcal{H}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N, \mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^T \mathbf{p}_i}{2m_i} + U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N). \quad (1.20)$$

De esta manera, el Hamiltoniano constituye una constante del movimiento $\mathcal{H}(\mathbf{x}) = E$ y queda entonces establecida la correspondencia con el ensamble NVE. A partir del Hamiltoniano, las ecuaciones de movimiento se generan aplicando las Ecuaciones de Hamilton, que en función de las coordenadas generalizadas \mathbf{q}_i son las siguientes:

$$\dot{\mathbf{q}}_i \equiv \frac{d\mathbf{q}_i}{dt} = \frac{\partial \mathcal{H}^N}{\partial \mathbf{p}_i} \quad (1.21a)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i \equiv \frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}^N}{\partial \mathbf{q}_i} \quad (1.21b)$$

Para el Hamiltoniano dado por la Ecuación 1.20, las ecuaciones de movimiento vienen dadas por

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (1.22a)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (1.22b)$$

Para este sistema, una de las soluciones numéricas más utilizadas en DM corresponde al algoritmo *Velocity-Verlet* [40], el cual fue deducido originalmente a partir de expansiones en series de Taylor, y viene dado por las siguientes ecuaciones:

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \Delta t \mathbf{v}_i(t) + \frac{\Delta t^2}{2m_i} \mathbf{F}_i(t) \quad (1.23a)$$

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t) = \mathbf{v}_i(t) + \frac{\Delta t}{2m_i} [\mathbf{F}_i(t) + \mathbf{F}_i(t + \Delta t)] \quad (1.23b)$$

En estas ecuaciones Δt corresponde al paso de tiempo (*time step*) en la simulación de DM. Este algoritmo presenta un orden de precisión global de $\mathcal{O}(\Delta t^2)$, es reversible en el tiempo y además satisface la propiedad de ser simpléctico, que es fundamental para la estabilidad numérica del integrador. Con el objeto de realizar una discusión un tanto más profunda sobre la propiedad simpléctica es necesario introducir la interpretación geométrica de la dinámica.

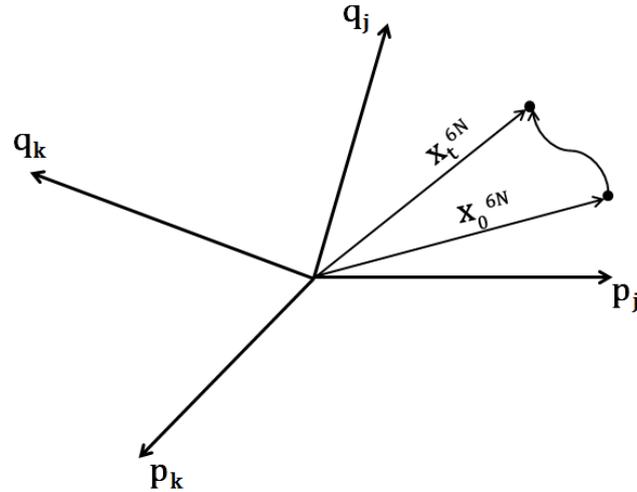


Fig. 1.1 Representación simplificada del espacio de las fases (Adaptada de Reichl [41]).

Para ello, considérese el estado microscópico \mathbf{x}_0^{6N} especificado por $\{\mathbf{q}_1(0), \dots, \mathbf{q}_N(0), \mathbf{p}_1(0), \dots, \mathbf{p}_N(0)\}$, el cual representa un punto en el espacio de las fases $6N$ dimensional, como se esquematiza en la Figura 1.1. Nótese que la evolución en el tiempo de la configuración \mathbf{x}_0^{6N} se puede interpretar como una transformación de las coordenadas $\{q_1(0), \dots, q_{3N}(0), p_1(0), \dots, p_{3N}(0)\}$ a $\mathbf{x}_t^{6N} = \{q_1(t), \dots, q_{3N}(t), p_1(t), \dots, p_{3N}(t)\}$, que se expresa matemáticamente como

$$d\mathbf{x}_t = J(\mathbf{x}_t; \mathbf{x}_0) d\mathbf{x}_0, \quad (1.24)$$

donde $J(\mathbf{x}_t; \mathbf{x}_0)$ (Jacobiano de la transformación de coordenadas) es el determinante de una matriz $6N \times 6N$, que simbólicamente se escribe como

$$J(\mathbf{x}_t, \mathbf{x}_0) = \det \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathbf{q}_t^N}{\partial \mathbf{p}_0^N} & \frac{\partial \mathbf{q}_t^N}{\partial \mathbf{q}_0^N} \\ \frac{\partial \mathbf{p}_t^N}{\partial \mathbf{p}_0^N} & \frac{\partial \mathbf{p}_t^N}{\partial \mathbf{q}_0^N} \end{pmatrix}. \quad (1.25)$$

Para sistemas Hamiltonianos se demuestra que $J(\mathbf{x}_t; \mathbf{x}_0) = 1$, lo cual implica que

$$d\mathbf{x}_0 = d\mathbf{x}_t. \quad (1.26)$$

Este resultado fundamental, conocido como el Teorema de Liouville [17], establece que el elemento de volumen del espacio de las fases se conserva en la dinámica Hamiltoniana. Cabe señalar que la forma del elemento de volumen puede modificarse, sin embargo su volumen se mantiene constante.

Como ya fuera mencionado, el espacio de las fases consiste en los estados microscópicos accesibles. La pregunta que surge es cómo están distribuidos esos estados en el espacio de las fases en cualquier punto en el tiempo. Para responder esta cuestión es necesario introducir una densidad de probabilidad $\rho(\mathbf{x}, t)$, tal que la fracción de elementos del ensamble contenido en el elemento de volumen $d\mathbf{x}$ en el tiempo t es $\rho(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x}$. Con esa definición, $\rho(\mathbf{x}_t, t)$ satisface las siguientes propiedades:

$$\rho(\mathbf{x}, t) \geq 0 \quad (1.27a)$$

$$\int d\mathbf{x} \rho(\mathbf{x}, t) = 1 \quad (1.27b)$$

Esta última condición indica que los elementos del ensamble no pueden ser creados ni destruidos. Fue Liouville quien, a partir de analogías con la hidrodinámica, logró obtener un resultado fundamental para la Mecánica Estadística. En particular, demostró que la densidad de probabilidad se comporta como un fluido incompresible en el espacio de las fases. Obtuvo así la ecuación de movimiento para la densidad de probabilidad ρ , que se conoce como Ecuación de Liouville:

$$\frac{d\rho}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} \rho(\mathbf{x}_t, t) + \dot{\mathbf{x}}_t \cdot \nabla \rho(\mathbf{x}_t, t) = 0. \quad (1.28)$$

Este resultado permite deducir que la densidad de probabilidad es estacionaria, con lo cual

$$\rho(\mathbf{x}_t, t) = \rho(\mathbf{x}_0, 0). \quad (1.29)$$

Asimismo, considerando que $d\mathbf{x}_0 = d\mathbf{x}_t$ (Ec. 1.26) se concluye que

$$\rho(\mathbf{x}_t, t) d\mathbf{x}_t = \rho(\mathbf{x}_0, 0) d\mathbf{x}_0. \quad (1.30)$$

Integrando en todo el espacio de las fases se tiene que

$$\Omega = \int d\mathbf{x}_0 \rho(\mathbf{x}_0) = \int d\mathbf{x}_t \rho(\mathbf{x}_t) = \int d\mathbf{x} \rho(\mathbf{x}). \quad (1.31)$$

Es importante destacar el resultado anterior, puesto que en esencia sustenta la afirmación de que los promedios en el ensamble se pueden realizar en cualquier punto del tiempo.

Otra propiedad que caracteriza a los sistemas Hamiltonianos es su estructura simpléctica. Este es un concepto que pertenece a la Geometría Diferencial y que requiere el estudio de variedades diferenciables (*differentiable manifolds*), lo cual está fuera de los alcances de la presente investigación. En el contexto de la Geometría Diferencial, el análisis de la Dinámica Hamiltoniana constituye una abstracción matemática que deja de lado cualquier interpretación física. De esta manera, una trayectoria en el espacio de las fases se describe matemáticamente como un flujo en una variedad infinitamente diferenciable, la cual está equipada con determinadas propiedades. Una de ellas corresponde efectivamente a la preservación del elemento de volumen. Dicho elemento de volumen se denomina forma volumen Ω (*volume form*), la cual constituye una 2-forma cerrada y no degenerada que se define como

$$\omega = dx^1 \wedge dx^2 \wedge \dots \wedge dx^N, \quad (1.32)$$

donde \wedge representa el producto externo y N es un entero par. En particular, en el caso de la Dinámica Hamiltoniana, dx representa el par (dq, dp) para cada partícula. En este contexto, es posible generalizar las ecuaciones de Hamilton 1.21a y 1.21b para N partículas utilizando la siguiente expresión:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{M} \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} = \xi(\mathbf{x}), \quad (1.33)$$

donde $\xi(\mathbf{x})$ constituye un campo vectorial Hamiltoniano, que define un flujo en la variedad simpléctica dado por

$$\xi(\mathbf{x}) = \left(\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_1}, \dots, \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_{3N}}, -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_1}, \dots, -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_{3N}} \right), \quad (1.34)$$

y \mathbf{M} es una matriz antisimétrica que se expresa como

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ -\mathbf{I} & \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad (1.35)$$

en la que $\mathbf{0}$ y \mathbf{I} son las matrices $3N \times 3N$ nulas e identidad, respectivamente. Un sistema dinámico posee una estructura simpléctica si puede ser formulado como la Ecuación 1.33 con \mathbf{M} dada por la Ecuación 1.35. Cabe destacar que mientras que la estructura simpléctica implica la preservación del elemento de volumen del espacio de las fases, la afirmación inversa no es verdadera. En la notación de las formas diferenciables, una forma volumen es invariante si se satisface la condición dada por

$$\mathcal{L}_{\xi} \omega = \text{div}_{\omega}(\xi) \omega = 0, \quad (1.36)$$

que establece que la derivada de Lie \mathcal{L} de la forma simpléctica ω respecto al flujo ξ se anula. div_{ω} es el divergente, que se define como

$$\text{div}_{\omega}(\xi) = \frac{\partial}{\partial x^j} (\xi^j(\mathbf{x})). \quad (1.37)$$

Puesto que la forma simpléctica es arbitraria, se concluye que un sistema simpléctico satisface

$$\text{div}_{\omega}(\xi) = 0, \quad (1.38)$$

que es otra forma de expresar la incompresibilidad del espacio de las fases para sistemas Hamiltonianos.

No obstante haber realizado una descripción limitada, es importante hacer mención a la propiedad simpléctica. Este formalismo ha permitido dilucidar la superioridad, en términos de estabilidad numérica, de los métodos de integración simplécticos [42, 43] y su desarrollo tuvo, en una primera instancia, un gran impacto en la dinámica de cuerpos celestes [44, 45]. Actualmente la ventaja de utilizar integradores simplécticos en DM es ampliamente reconocido. Sin embargo, la dificultad de realizar una exposición sobre un área

tan distante de la Mecánica Estadística, hace que su descripción no se encuentre presente en toda la literatura de Simulación Molecular. En el Capítulo 2 se presenta la forma rigurosa de obtener integradores simplécticos, que es a través del formalismo de los operadores de Liouville.

Hasta aquí la discusión se centró en los sistemas Hamiltonianos, descripción que se completa cuando se incorpora la visión geométrica de la dinámica. Por su parte, el estudio con DM de ensambles diferentes al NVE, usualmente requiere el empleo de un espacio de las fases extendido. Los sistemas extendidos no solo contienen los N vectores de coordenadas y momentos, sino también variables ficticias que “controlan” las fluctuaciones de determinadas propiedades con el objeto de muestrear el ensamble de interés. En esta tesis, una de las estrategias utilizadas para muestrear el ensamble NVT consiste en la integración de las ecuaciones de movimiento de cadenas de termostatos de Nosé-Hoover, dadas por el siguiente sistema:

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad i = 1, \dots, N \quad (1.39a)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \quad i = 1, \dots, N \quad (1.39b)$$

$$\dot{\eta}_j = \frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \quad j = 1, \dots, M \quad (1.39c)$$

$$\dot{p}_{\eta_j} = G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \quad j = 1, \dots, M-1 \quad (1.39d)$$

$$\dot{p}_{\eta_M} = G_M \quad (1.39e)$$

donde

$$\begin{aligned}
 G_1 &= \sum_{i=1}^N \left(\frac{\mathbf{p}_i^T \mathbf{p}_i}{m_i} \right) - 3Nk_bT \\
 G_j &= \frac{p_{\eta_{j-1}}^2}{Q_{j-1}} - k_bT & j = 2, \dots, M \\
 Q_1 &= 3Nk_bTt_d^2 \\
 Q_j &= k_bTt_d^2 & j = 2, \dots, M
 \end{aligned}$$

Las variables ficticias, que no poseen significado físico, representan al termostato, y están denotadas por η_j y su momento conjugado p_{η_j} . Nótese que el primer elemento ($j = 1$) de la cadena de M termostatos actúa sobre los momentos de las partículas, modificando las fuerzas resultantes. La dinámica no solo debe muestrear las variables físicas de forma tal que obedezcan la distribución canónica (Ec. 1.6), sino que también la distribución de los momentos p_{η_j} debe corresponder a la distribución de Maxwell-Boltzmann en la temperatura T . Con el objeto de asegurar que se generen tales distribuciones, se acoplan termostatos de forma sucesiva a cada elemento de la cadena. Estas ecuaciones garantizan que los momentos de los $M - 1$ termostatos siguen la mencionada distribución. El único parámetro que aparece en este sistema de ecuaciones es t_d , el cual está relacionado con la escala de tiempo en la que el termostato actúa. En la práctica no es conocido, y en general se considera $t_d \geq 100\Delta t$. Cabe señalar que con $M = 1$, el sistema de ecuaciones se reduce a las ecuaciones originales de Nosé-Hoover [46, 47]. A diferencia de las ecuaciones originales, que son Hamiltonianas en variables no canónicas, las cadenas de Nosé-Hoover no poseen una estructura Hamiltoniana, con lo cual no poseen la propiedad simpléctica y la matriz \mathbf{M} de la Ecuación 1.33 no viene dada por la Ecuación 1.35.

Las ecuaciones de movimiento de las cadenas de Nosé-Hoover fueron introducidas por Martyna y col. [48] de forma *ad hoc*, permitiendo realizar un muestreo correcto del ensamble NVT para sistemas simples, como la partícula libre en una dimensión y un oscilador armónico. Esto fue motivado al advertir que para estos casos el método original de Nosé-Hoover

produce resultados incorrectos. Fue recién con los trabajos de Tuckerman y col. [49, 50] que se introdujo el marco teórico para analizar correctamente las distribuciones resultantes en los sistemas no Hamiltonianos, las cuales dependen de las leyes de conservación que presente la dinámica. En particular, el método original de Nosé-Hoover conserva la energía \mathcal{H}' , dada por

$$\mathcal{H}' = \mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p}) + \frac{p_\eta^2}{2Q} + 3Nk_bT\eta, \quad (1.40)$$

con \mathcal{H} definido en la Ecuación 1.20. Asimismo, como fuera advertido por Nosé [51], la Tercera Ley de Newton, $\sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i = 0$, genera una ley de conservación adicional:

$$\mathbf{P} e^\eta = \mathbf{K}, \quad (1.41)$$

donde $\mathbf{P} = \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i$ es el momento del centro de masa del sistema y \mathbf{K} es un vector constante en d dimensiones. Esta ley de conservación “extra” produce un muestreo incorrecto del ensamble NVT con un único termostato, por lo que se hace necesario considerar una cadena de termostatos de Nosé-Hoover.

1.3 Campos de Fuerza

El término campo de fuerza hace referencia al modelo matemático de la energía potencial, a partir del cual se obtienen las fuerzas y energías. El problema de encontrar un modelo realista que reproduzca de forma adecuada el perfil de energía es complejo y ha llevado a introducir numerosas simplificaciones. En la práctica, la selección del campo de fuerza se reduce a un balance entre precisión y eficiencia computacional. Es posible llevar a cabo una descripción cuántica del sistema, lo cual es altamente costoso en términos computacionales, como también tratar a los átomos como partículas, e incluso condensar un grupo de átomos en una partícula. Con esto se logra mejorar la eficiencia computacional, pero en detrimento de la precisión. En última instancia, los grados de libertad a considerar van a depender de las propiedades que sean de interés. Existen grupos de investigación que trabajan en el desarrollo de campos de fuerza con características específicas para determinadas aplicaciones, como el

comportamiento de biomoléculas en solución, las propiedades de transporte, el equilibrio de fases, etc. Dentro de los campos de fuerza más empleados se encuentran CHARMM [52], AMBER [53], GROMOS [54], y OPLS [55], y para una revisión más actualizada se sugieren las referencias [56], [57] y [58]. A continuación se presenta un modelo del potencial que, considerando los átomos como cargas puntuales, resume las características principales de la mayoría de los campos de fuerza empleados en DM.

$$U = \sum_{\text{enlaces}} k_B(r - r_0)^2 + \sum_{\text{ángulos}} k_a(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedros } n=1}^3 k_n[1 + \cos(n\phi - \gamma_n)] + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\}. \quad (1.42)$$

En la ecuación anterior, la energía potencial U está representada por una serie de términos que considera diferentes tipos de contribuciones energéticas. Los primeros tres términos están relacionados con la energía intramolecular, que en este caso incluye las energías por estiramiento de enlaces, flexión de ángulo y torsión asociada a ángulos de diedro. Los últimos dos términos contemplan las interacciones de átomos no ligados, dadas por las energías de repulsión y dispersión, representadas con un modelo de Lennard-Jones (LJ), como también las asociadas con las interacciones electrostáticas, a través del potencial de Coulomb.

1.3.1 Cálculo de las interacciones de átomos no ligados

En simulaciones de DM, la evaluación de las fuerzas constituye la etapa de mayor esfuerzo computacional, casi sin excepciones. En comparación con las interacciones electrostáticas, el potencial de LJ es de corto alcance, lo que permite truncar las interacciones en una determinada distancia, o radio de corte r_c . Esta delimitación permite utilizar métodos que mejoran la eficiencia computacional notablemente, como por ejemplo el empleo de listas de vecinos [59]. Dado que el valor del potencial de LJ es pequeño pero no nulo en el r_c , se genera una discontinuidad que puede evitarse desplazando íntegramente al potencial en esa cantidad (*shifted-potential*). No obstante, esto no evita la discontinuidad en las fuerzas producto del truncamiento, que eventualmente genera incrementos espurios de la energía.

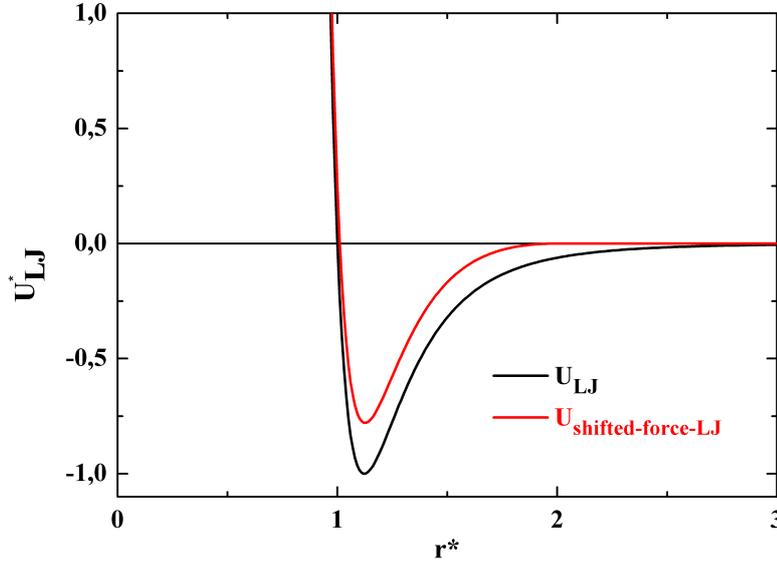


Fig. 1.2 Potencial de Lennard-Jones (U_{LJ}) y potencial resultante de aplicar el método *shifted-force* (U_{SF-LJ}) con $r_c^* = 2$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En este caso, es posible modificar el potencial de LJ de modo que la fuerza también adopte un valor nulo en el r_c de forma continua. Este método se denomina *shifted-force* [59] y el potencial correspondiente se obtiene como sigue

$$V_{SF}(r) = \begin{cases} v(r) - v_c - \left(\frac{dv(r)}{dr}\right)_{r=R_c} (r - R_c) & r \leq R_c \\ 0 & r > R_c \end{cases}, \quad (1.43)$$

con $v(r)$ dado por

$$v(r) = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}}\right)^6 \right]. \quad (1.44)$$

El término de la derivada es necesario para evitar la discontinuidad de la fuerza en r_c . En la Figura 1.2 se muestra un ejemplo de la función del potencial original de Lennard-Jones U_{LJ} , y se incluye el potencial U_{SF-LJ} que resulta de aplicar el método *shifted-force* para un sistema con $r_c^* = 2$.

Cabe aquí una discusión más detallada sobre el tratamiento de las interacciones electrostáticas, en relación con lo cual se destacan dos paradigmas. Dado su carácter de largo alcance, en los sistemas con condiciones de contorno periódicas, se considera el efecto tanto de las cargas dentro de la caja de simulación como de aquellas que se encuentran en las réplicas. Esta periodicidad llevó a considerar en una primera instancia el método de Ewald como una de las estrategias, que tuvo originalmente como objeto de cálculo las interacciones en un cristal infinito [60]. En el trabajo citado se demuestra la posibilidad de expresar la suma original de la energía de Coulomb, como la suma de dos contribuciones convergentes: una de corto alcance en el espacio real y una de largo alcance en el espacio recíproco referente a la transformada de Fourier, la cual requiere el mayor esfuerzo computacional. Frente a esto, se introdujeron métodos para optimizar dicho cálculo utilizando transformadas rápidas de Fourier [61], y en este contexto se pueden citar a los métodos PME (*particle-mesh Ewald*) y P3M (*Particle-Particle-Particle-Mesh*) [62]. Cabe destacar que el esfuerzo computacional del método tradicional de Ewald aumenta con el tamaño del sistema de forma no lineal con $N^{3/2}$, mientras que el método PPPM lo hace con $N \log(N)$.

En la presente investigación se adopta también una estrategia alternativa, que se fundamenta en la observación de Wolf y col. [63] de que en sistemas de la materia condensada, las interacciones electrostáticas efectivas son de corto alcance. Esto se explica por el apantallamiento de los átomos del fluido que atenúa, o amortigua, el potencial correspondiente. Asimismo, en dicho trabajo advirtieron que la neutralidad de la carga dentro del r_c es crucial para la estabilidad del potencial. A partir de estas observaciones, se construye un potencial empírico que se anula en el r_c y que incluye un factor de amortiguación dependiente de la distancia. Posteriormente, Zahn y col. [64] observaron que no hay correspondencia entre las expresiones de la fuerza y energía en el método de Wolf, por lo que modificaron la formulación original y lograron mejorar la conservación de la energía. Considerando ambas formulaciones, Fennell y col. [65] introdujeron expresiones para el potencial y la fuerza que se anulan de forma continua en el r_c , y que logran reproducir las propiedades dinámicas y estructurales de los sistemas que analizaron. Los métodos citados en este párrafo requieren un esfuerzo computacional que aumenta de forma aproximadamente lineal con

N cuando se utilizan listas de vecinos, con lo cual son considerablemente más eficientes que los métodos de Ewald. A continuación se presentan las ecuaciones del método que Fennell y colaboradores denominaron DSF (*Damped Shifted Force*) y que utiliza la función de error complementario para reflejar el apantallamiento efectivo. El potencial modificado de Coulomb se obtiene aplicando la Ecuación 1.43 para el potencial dado por

$$v(r) = q_i q_j \frac{\text{erfc}(\alpha r)}{r}, \quad (1.45)$$

donde $\text{erfc}(x) = 1 - \text{erf}(x)$ es la función de error complementario y α es el parámetro de amortiguación. Cabe mencionar que la Ecuación 1.45 es idéntica a la parte “real” de las sumas de Ewald. El potencial modificado es el siguiente:

$$V_{\text{DSF}}(r) = q_i q_j \left[\frac{\text{erfc}(\alpha r)}{r} - \frac{\text{erfc}(\alpha r_c)}{r_c} + \left(\frac{\text{erfc}(\alpha r_c)}{r_c^2} + \frac{2\alpha \exp(-\alpha^2 r_c^2)}{\pi^{1/2} r_c} \right) (r - r_c) \right] \quad r \leq r_c. \quad (1.46)$$

Cabe señalar que no existe una predicción teórica del valor óptimo de α , por lo que se recomienda realizar simulaciones preliminares y determinar su valor a partir de comparaciones con métodos ya establecidos. Por su parte, la fuerza se obtiene a partir del potencial, como sigue:

$$F_{\text{DSF}} = - \left(\frac{dv(r)}{dr} \right) + \left(\frac{dv(r)}{dr} \right)_{r=r_c}. \quad (1.47)$$

Derivando la Ecuación 1.46 finalmente se obtiene que

$$F_{\text{DSF}}(r) = q_i q_j \left[\left(\frac{\text{erfc}(\alpha r)}{r^2} + \frac{2\alpha \exp(-\alpha^2 r^2)}{\pi^{1/2} r} \right) - \left(\frac{\text{erfc}(\alpha r_c)}{r_c^2} + \frac{2\alpha \exp(-\alpha^2 r_c^2)}{\pi^{1/2} r_c} \right) \right]. \quad r \leq r_c \quad (1.48)$$

En el caso del agua, Hansen y col. [66] concluyeron que no es necesario considerar la amortiguación, dado que observaron convergencia del potencial con $\alpha = 0$, reproduciendo de forma satisfactoria las propiedades dinámicas y de equilibrio de dicho sistema. En consecuencia, las ecuaciones para el potencial y la fuerza, que se denotan con SF-C, se

simplifican notablemente. Las expresiones finales con las siguientes:

$$V_{\text{SF-C}}(r) = q_i q_j \left[\frac{1}{r} - \frac{1}{r_c} + \frac{1}{r_c^2} (r - r_c) \right] \quad r \leq r_c \quad (1.49)$$

$$F_{\text{SF-C}}(r) = q_i q_j \left(\frac{1}{r^2} - \frac{1}{r_c^2} \right) \quad r \leq r_c \quad (1.50)$$

1.4 El método de Monte Carlo

En la Sección 1.2 se describieron los aspectos fundamentales involucrados en las estrategias determinísticas de Simulación Molecular. En particular, se presentó el marco teórico para las simulaciones de DM en los ensambles NVE y NVT, siendo que para este último caso la discusión se limitó a una clase de método que utiliza el espacio de las fases extendido. En muchas aplicaciones, DM constituye la metodología más atractiva, puesto que permite visualizar en el tiempo los fenómenos de interés. No obstante, existen propiedades físico-químicas para las cuales la información dinámica es completamente irrelevante. Un ejemplo de estas propiedades es la energía libre, que será el objeto de estudio de los capítulo 4 y 5 de esta tesis.

El método de Monte Carlo hace referencia a un conjunto de técnicas estocásticas, cuya principal característica es el uso extensivo de números aleatorios. Su consolidación como herramienta de investigación fue posible gracias al imponente desarrollo computacional que tuvo lugar en las últimas décadas. Originalmente, MC fue utilizado para estudiar la difusión de neutrones [67] como parte del Proyecto Manhattan, y en 1953 se introduce en la literatura el algoritmo que después pasó a ser conocido como el método de Metropolis [5]. Este método ha sentado las bases de las simulaciones de MC atomísticas y moleculares, tal como se conocen hoy en día. En alusión a su relevancia, Jorgensen señala que “Metropolis y colaboradores introdujeron el método de muestreo y las condiciones de contorno periódicas, que permanecen en el corazón de las simulaciones mecánico estadísticas de Monte Carlo

para fluidos. Esta fue una de las principales contribuciones a la Química Teórica del siglo veinte” [68].

En esta sección se realiza una breve descripción del método de Monte Carlo y su aplicación para el muestreo del ensamble NVT. Retomando la Ecuación 1.6, la media en el ensamble se expresa en función de las energías cinética K y potencial U , como sigue:

$$A = \langle a \rangle = \frac{\int d\mathbf{x} a(\mathbf{x}) e^{-\beta[K(\mathbf{x})+U(\mathbf{x})]}}{Q(N, V, T)} = \frac{\int d\mathbf{x} a(\mathbf{x}) e^{-\beta[K(\mathbf{x})+U(\mathbf{x})]}}{\int d\mathbf{x} e^{-\beta[K(\mathbf{x})+U(\mathbf{x})]}}. \quad (1.51)$$

Puesto que la energía cinética es una suma de los cuadrados de los momentos de las partículas, la integración sobre dichas variables admite solución analítica. Por su parte, la energía potencial para moléculas, dada por la Ecuación 1.42, posee diferentes contribuciones con una dependencia altamente no lineal con las posiciones de las partículas. En consecuencia, la complejidad reside en computar los promedios sobre la parte configuracional de la integral, que está dada por

$$A = \langle a \rangle = \frac{\int d\mathbf{r}^N a(\mathbf{r}^N) e^{-\beta U(\mathbf{r}^N)}}{Z(N, V, T)}, \quad (1.52)$$

donde $Z(N, V, T) = \int d\mathbf{r}^N e^{-\beta U(\mathbf{r}^N)}$ es lo que en Mecánica Estadística se conoce como integral configuracional.

El método de Monte Carlo tiene como finalidad la generación de una secuencia aleatoria de M configuraciones $\{\mathbf{r}_1^N \rightarrow \mathbf{r}_2^N \rightarrow \mathbf{r}_3^N \rightarrow \dots \rightarrow \mathbf{r}_M^N\}$, a partir de las cuales es posible estimar la propiedad A como la media aritmética \tilde{A}_M :

$$A \approx \tilde{A}_M = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M a(\mathbf{r}_i^N). \quad (1.53)$$

De forma análoga al Teorema de Ergodicidad en DM (Ec. 1.13), en el método de MC es el Teorema del Límite Central el que permite comprobar que para un número infinito de configuraciones se tiene que [17]

$$\lim_{M \rightarrow \infty} \tilde{A}_M = A. \quad (1.54)$$

Esta igualdad será válida siempre y cuando las variables aleatorias sean sorteadas a partir de una misma distribución de probabilidad. Resulta evidente que en los problemas de interés en Simulación Molecular, las configuraciones no deben ser sorteadas siguiendo cualquier distribución arbitraria, puesto que podrían aparecer configuraciones con partículas superpuestas, que poseen una probabilidad casi nula en el ensamble NVT; con lo cual no se lograría una convergencia de las propiedades. En este sentido, la contribución fundamental de Metropolis y col. [5] fue la de elaborar una estrategia de Monte Carlo, en la cual el sorteo de las configuraciones se realiza de acuerdo a una distribución de probabilidad especificada. Con este procedimiento se asegura que los puntos del camino aleatorio construido en el espacio configuracional tendrán una contribución no despreciable en la Ecuación 1.52.

En el caso del ensamble NVT, la densidad de probabilidad viene dada por

$$\rho(\mathbf{r}^N) = \frac{\exp[-\beta \mathcal{U}(\mathbf{r}^N)]}{Z(N, V, T)}. \quad (1.55)$$

Metropolis y col. [5] demostraron que es posible realizar un muestreo de dicho cociente, con lo cual es importante enfatizar que el método de MC, al igual que DM, no es apropiado para calcular integrales absolutas, sino que es útil para estimar promedios. La generación de puntos en el espacio configuracional de forma aleatoria de acuerdo a una distribución de probabilidad conveniente, en este caso $\rho(\mathbf{r}^N)$, es lo que se denomina “muestreo de importancia”.

El corazón del algoritmo de Metropolis, y de los métodos de MC en general, es el empleo de las cadenas de Markov, denominación dada en Teoría Probabilística para referirse a las transiciones que ocurren entre variables estocásticas discretas en tiempos discretos, y que se caracterizan por poseer una memoria limitada con relación a los eventos previos. Esto se traduce en que la probabilidad de cada transición depende exclusivamente del paso anterior, y no de la historia previa [41]. La dinámica de las cadenas de Markov está regida exclusivamente por la matriz de transición \mathbf{P} , conformada por el conjunto de probabilidades P_{nm} , las cuales representan la probabilidad condicional de una transición hacia el estado n , siendo que el sistema se encuentra en el estado m . Para matrices de transición regulares se

comprueba una propiedad fundamental: el proceso Markoviano converge a una densidad de probabilidad límite. En este caso, la cadena de Markov es ergódica, lo cual implica que las realizaciones posibles de la variable estocástica son factibles de alcanzar a partir de cualquier otra realización de dicha variable. Matemáticamente se verifica que

$$\sum_n P_{nm} = 1 \quad (1.56)$$

$$\rho_n = \sum_m \rho_m P_{nm} \quad (1.57)$$

En la ecuación anterior ρ_n corresponde a la densidad de probabilidad límite. De esta manera, el problema de obtener una cadena de Markov para una probabilidad límite especificada ρ_n , reside en encontrar la matriz de transición \mathbf{P} que satisfaga las Ecuaciones 1.56 y 1.57. Dicha tarea es difícil de realizar para sistemas con muchos grados de libertad, puesto que el número de transiciones posibles es infinito. No obstante, existe una condición que, si bien es más restrictiva que aquella dada por la Ecuación 1.57, es más fácil de comprobar. La condición a la que se hace referencia corresponde al balance detallado de probabilidad, que viene dado por

$$P_{nm} \rho_m = P_{mn} \rho_n. \quad (1.58)$$

Esta condición garantiza la reversibilidad microscópica de la cadena de Markov y asegura un muestreo no tendencioso del espacio de las fases. Cabe mencionar que la Ecuación 1.58 es una condición suficiente (no necesaria) para satisfacer la Ecuación 1.57. Precisamente, el algoritmo de Metropolis fue desarrollado a partir de la condición de balance detallado, en el cual las probabilidades de transición se desmiembran en dos términos, como sigue:

$$P_{nm} = \alpha_{nm} \times P_{nm}^{ac}. \quad (1.59)$$

En esta ecuación α_{nm} corresponde a la probabilidad de proponer la transición $m \rightarrow n$, la cual posee una probabilidad de aceptación P_{nm}^{ac} . Sustituyendo la ecuación anterior en la

Ecuación 1.58, se tiene que

$$\rho_m \times \alpha_{mn} \times P_{mn}^{ac} = \rho_n \times \alpha_{nm} \times P_{nm}^{ac}. \quad (1.60)$$

En su formulación, Metropolis y colaboradores impusieron simetría en la matriz α , con lo cual $\alpha_{mn} = \alpha_{nm}$ para todos los elementos m y n . Así, el balance detallado de probabilidad resultante es

$$\rho_m \times P_{mn}^{ac} = \rho_n \times P_{nm}^{ac}. \quad (1.61)$$

Considerando la densidad de probabilidad del ensamble NVT, se obtiene la siguiente relación para las probabilidades de aceptación:

$$\frac{P_{mn}^{ac}}{P_{nm}^{ac}} = \frac{\rho_n^{NVT}}{\rho_m^{NVT}} = \frac{\exp[-\beta U(n)]/Z(NVT)}{\exp[-\beta U(m)]/Z(NVT)} = \exp\{-\beta[U(n) - U(m)]\}. \quad (1.62)$$

Existen diversas expresiones para la probabilidad de aceptación P^{ac} que satisfacen la relación anterior. La única restricción es que dicha probabilidad debe ser menor que 1. En particular, el criterio de aceptación adoptado en el algoritmo de Metropolis es el siguiente:

$$P_{nm}^{ac} = \begin{cases} 1 & \rho_n \geq \rho_m \\ \frac{\rho_n}{\rho_m} & \rho_n < \rho_m \end{cases} \quad (1.63)$$

En el caso de que la energía de la nueva configuración U_n sea mayor que U_m , es decir $\rho_n < \rho_m$, se sorteja un número aleatorio en el intervalo $[0, 1]$ a partir de una distribución aleatoria uniforme, y se acepta la transición si dicho número es menor que ρ_n/ρ_m . En el caso en que se rechace la transición, el estado m debe considerarse como un nuevo punto en la evolución de la cadena de Markov. El hecho de que el método de Monte Carlo dependa sólo de la energía potencial, y no de las fuerzas, permite utilizar potenciales no diferenciables, que se aplican por ejemplo para sistemas de esferas rígidas.

A continuación, se describe sintéticamente un ejemplo de aplicación del algoritmo de Metropolis y se presenta la construcción de α_{nm} . Considérese un sistema de N partículas no ligadas que se encuentra en la configuración \mathbf{r}_m^N , con un factor de Boltzmann no nulo, dado

por $\exp[-\beta\mathcal{U}(m)]$. Dicha configuración podría ser obtenida colocando las partículas en una red cristalina, de modo que no se superpongan. El próximo paso es la proposición de una configuración \mathbf{r}_n^N de forma estocástica. Una posibilidad consiste en seleccionar una partícula i al azar y adicionar un desplazamiento aleatorio en cada dirección cartesiana:

$$\begin{aligned}x_n^i &= x_m^i + (2\mathcal{R}_x - 1.0)\delta r_{max} \\y_n^i &= y_m^i + (2\mathcal{R}_y - 1.0)\delta r_{max} \\z_n^i &= z_m^i + (2\mathcal{R}_z - 1.0)\delta r_{max}\end{aligned}\tag{1.64}$$

donde \mathcal{R}_x , \mathcal{R}_y y \mathcal{R}_z son números aleatorios entre $[0, 1]$. δr_{max} es un un parámetro ajustable que controla la “audacia” de la propuesta de movimiento: desplazamientos pequeños tienen alta probabilidad de ser aceptados, pero implican una evolución lenta del sistema, mientras que desplazamientos considerables promueven cambios configuracionales más importantes, pero son rechazados con mayor frecuencia. Usualmente, el parámetro δr_{max} se va ajustando en el curso de la simulación de modo de obtener una tasa de aceptación del 50%. En la Figura 1.3, \mathcal{R} representa la región dentro de la cual la nueva posición podría ser sorteada según el esquema representado por la Ecuación 1.64. Para este caso, la probabilidad correspondiente α_{nm} viene dada por:

$$\alpha_{nm} = \alpha_{mn} = \begin{cases} \frac{1}{N} \frac{1}{\mathcal{N}_{\mathcal{R}}} & \mathbf{r}_n^N \in \mathcal{R} \\ 0 & \mathbf{r}_n^N \notin \mathcal{R} \end{cases},\tag{1.65}$$

donde el valor nulo de α_{nm} para distancias mayores que δr_{max} implica que la probabilidad de sortear una posición fuera de esa región es nula. Para distancias menores que δr_{max} , α_{nm} depende de $1/N$, que es la probabilidad de seleccionar al azar una partícula del sistema y de $1/\mathcal{N}_{\mathcal{R}}$, que corresponde a la probabilidad de sortear una determinada configuración dentro de la región \mathcal{R} . Una vez propuesto el movimiento, se calcula la energía U_n de la nueva configuración y se aplica el criterio de aceptación de Metropolis (Ec. 1.63) para aceptar o rechazar dicha propuesta.

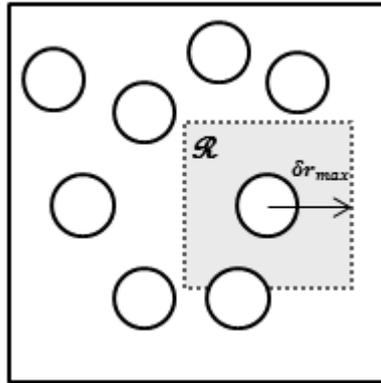


Fig. 1.3 Representación bidimensional de la región \mathcal{R} dentro de la cual una nueva configuración podría ser sorteada para un determinado δr_{max} , según el esquema representado por la Ecuación 1.64.

La posibilidad de proponer transiciones de forma estocástica permite realizar movimientos que no tengan sentido físico, expresión que se utiliza cuando los movimientos no resultan de aplicar las ecuaciones de movimiento. Así, es posible lograr cambios significativos en el espacio configuracional, en comparación con Dinámica Molecular, para la cual existe una limitación importante en relación con el paso de tiempo utilizado. Nótese que la probabilidad de aceptación depende exponencialmente de la diferencia de energía potencial entre las configuraciones, con lo cual si el movimiento propuesto genera configuraciones energéticamente desfavorables, dicha transición tendrá una baja probabilidad de ser aceptada. Con el objeto de evitar este efecto, usualmente cada paso de Monte Carlo involucra el movimiento de una única o unas pocas partículas, puesto que para un movimiento colectivo con δr_{max} considerable, la probabilidad de superposición de las partículas aumenta de forma notable. En consecuencia, las simulaciones de MC son las más convenientes para sistemas poco densos [55].

Las primeras simulaciones de MC para obtener diagramas de equilibrio de fases fueron llevadas a cabo por Hansen y Verlet en 1969 para sistemas de Lennard-Jones [69]. Desde entonces, el método de MC continúa siendo la técnica adecuada para ese tipo de cálculo [3]. De esta manera, es fundamental tener conocimiento tanto de DM, como de MC, puesto que no obstante ambos métodos realizan un muestreo de las distribuciones de equilibrio, la elección de uno u otro método dependerá principalmente de la aplicación de interés. La

DM acompaña la evolución del sistema en el tiempo, con lo cual también es adecuada para investigar procesos fuera del equilibrio y para computar propiedades de transporte (coeficientes de difusión, viscosidad, etc.). En contraposición, en MC no existe una medida del tiempo, dado su carácter estocástico, con lo cual los métodos de MC se utilizan en general para obtener propiedades termofísicas y estructurales en el equilibrio [12].

La aplicación del método de MC en sistemas moleculares requiere de estrategias más sofisticadas, en comparación con el ejemplo dado en la presente sección. Cada molécula está caracterizada por un determinado tipo de geometría de equilibrio, lo cual restringe el tipo de movimiento propuesto. Esta limitación es más severa para macromoléculas en general, para las cuales es muy complejo idear perturbaciones estructurales significativas, evitando configuraciones energéticamente desfavorables. Para este tipo de sistemas, se dice que MC tiene un carácter dinámico, puesto que los movimientos aleatorios son pequeños y deben respetar la geometría molecular [70]. En el Capítulo 3 se presenta el Método de Monte Carlo Híbrido, que como su nombre lo indica, combina determinadas características de DM y de MC, facilitando la aplicación de MC para sistemas moleculares.

Capítulo 2

Dinámica Molecular con Cuerpos

Rígidos en los Ensambls NVE y NVT

2.1 Introducción

En el capítulo introductorio se mencionó la importancia de la Simulación Molecular de cuerpos rígidos, que se fundamenta porque determinadas moléculas son efectivamente modeladas como rígidas, y además constituye una herramienta simple de *coarse-graining*, técnica a la que se recurre cuando se pretenden investigar fenómenos caracterizados por una escala de tiempo superior a aquella vinculada con las vibraciones intramoleculares. Dadas estas motivaciones, en este capítulo se desarrolla una versión simplificada de las ecuaciones de movimiento para cuerpos rígidos en los ensambles NVE y NVT, y se presentan los integradores numéricos correspondientes para llevar a cabo las simulaciones de Dinámica Molecular.

El desarrollo en el ensamble NVT fue motivado por resultados insatisfactorios obtenidos con el método introducido por Kamberaj y col. [71], el cual se encuentra implementado en los softwares LAMMPS [72] y HOOMD [73]. A diferencia del método citado, los algoritmos desarrollados en esta investigación logran reproducir la temperatura especificada. Cabe mencionar que los algoritmos analizados en este capítulo se encuentran implementados en el software EmDee, disponible en el repositorio <https://github.com/atoms-ufrij/EmDee> y

desarrollado por el grupo ATOMS de Termodinámica Aplicada y Simulación Molecular de la Universidad Federal de Rio de Janeiro (UFRJ).

En la presente investigación se considera, como es usual, la separación de los grados de libertad de traslación y rotación en el desarrollo de las ecuaciones de movimiento. Para los grados de libertad rotacionales se utiliza la representación de cuaterniones, y es importante enfatizar que para estos fines el cuaternión debe ser interpretado simplemente como un vector de cuatro elementos $\mathbf{q} = (q_1, q_2, q_3, q_4)$, cuyo empleo se justifica porque se evitan los problemas de singularidad matemática asociados a los ángulos de Euler. A partir de la relación matemática de dichos ángulos con el cuaternión, surge la única restricción impuesta sobre el cuaternión: \mathbf{q} debe ser unitario. Como se demuestra en la Sección 2.2.2, es posible tratar dicha restricción de forma implícita. Esto es, las propias ecuaciones de movimiento van a satisfacer el requerimiento del cuaternión unitario sin la necesidad de incluir ecuaciones adicionales. A partir de las ecuaciones de movimiento en su versión Hamiltoniana, se introduce un integrador simpléctico y reversible para el ensamble NVE.

El primer trabajo en el cual se introduce un integrador simpléctico y reversible para el movimiento de cuerpos rígidos, utilizando el cuaternión unitario, corresponde al de Miller y col. [74]. Dicho método ha sido utilizado tanto en simulaciones de Dinámica Molecular, como en conjunto con el método de Monte Carlo Híbrido, para estudiar una amplia variedad de sistemas que incluye agua líquida [75–78], que es el solvente más utilizado en la simulación de sistemas biológicos, hielo [79], hidratos [80, 81], difusión de gases en redes metal-orgánicas (MOF) [82], etc. Otra aplicación importante para destacar corresponde a la simulación de sistemas diseñados como un conjunto de cuerpos rígidos interconectados, que constituye una estrategia de *coarse-graining* utilizada para proteínas [30], motores moleculares [21, 83], nanopartículas [84, 31], etc.

En el trabajo de Miller y col. [74] se emplea un espacio de las fases extendido con el objeto de relacionar la velocidad angular, que es un vector de tres elementos, con la tasa de variación del cuaternión. De esta manera, se incorpora un grado de libertad adicional, que corresponde a una velocidad angular ficticia, y se demuestra que si su valor inicial es nulo, la norma del cuaternión se mantiene unitaria en el proceso de integración de las

ecuaciones de movimiento. La contribución de esta tesis para el ensamble NVE se basa en una determinada factorización de la matriz de rotación, que permite describir el movimiento rotacional sin la necesidad de adicionar un grado de libertad ficticio. En el ensamble NVT se demuestra que acoplando los grados de libertad traslacionales y rotacionales a una única cadena de termostatos de Nosé-Hoover, se logra simular el sistema en la temperatura especificada obteniendo una distribución de energía consistente con la distribución canónica. Esto representa una simplificación con respecto al método de Kamberaj y col. [71], en el cual se utilizan dos termostatos independientes, uno para los grados de libertad traslacionales y otro para los rotacionales. Como se demuestra en la Sección 2.4.2, dicho método no logra reproducir la temperatura especificada.

Es importante mencionar que existe una solución exacta para la parte rotacional de la dinámica de cuerpos rígidos. Un análisis análogo al que se realiza en este capítulo, pero que utiliza la solución exacta, fue presentado recientemente [85]. No obstante, como se demuestra en la referencia 85, la solución aproximada de Miller y col. [74] presenta un desempeño muy similar al método exacto, con lo cual las conclusiones son idénticas a las que se presentan en esta tesis.

El presente capítulo está organizado de la siguiente manera: en la Sección 2.2 se introduce una reformulación matemática de las ecuaciones de movimiento Hamiltonianas para cuerpos rígidos en función del cuaternión unitario. En la Sección 2.3 se presentan los esquemas de integración numéricos para los ensambles NVE y NVT, cuyo desempeño y precisión se evalúan en la Sección 2.4. En el Apéndice del presente capítulo se incluyen los detalles matemáticos necesarios para el desarrollo del integrador en el ensamble NVE.

2.2 Mecánica clásica de cuerpos rígidos

En la primera parte de esta sección se realiza una breve revisión sobre determinados aspectos de la cinemática de cuerpos rígidos, que son fundamentales para la derivación de la metodología que se propone en el presente capítulo. En la Sección 2.2.2 se introduce la factorización de la matriz de rotación, la cual permite obtener la relación matemática entre los

vectores de velocidad angular y tasa de variación del cuaternión. Utilizando dicha relación, en la Sección 2.2.3 se presenta la forma Hamiltoniana de las ecuaciones de movimiento. Como introducción a los esquemas de integración, en la Sección 2.2.4 se muestra cómo actúan los operadores de Liouville sobre el espacio de las fases.

2.2.1 Cinemática

En el curso de este capítulo se denomina “sistema de referencia fijo” a aquel que corresponde al sistema de referencia fijo en el laboratorio, el cual es común a todos los cuerpos rígidos (*fixed-space frame of reference*). Cabe esta aclaración puesto que también se utiliza el sistema de referencia interno al cuerpo rígido (*fixed-body frame of reference*).

Considérese un cuerpo rígido formado por n_p partículas. Cada partícula j posee una masa M_j y está localizada en la coordenada cartesiana \mathbf{R}_j . La posición del centro de masa del cuerpo es

$$\mathbf{r} = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^{n_p} M_j \mathbf{R}_j, \quad (2.1)$$

donde $m = \sum_{j=1}^{n_p} M_j$ es la masa total. En un sistema de referencia fijo cuyo origen de coordenadas coincide con la posición del centro de masa del cuerpo, la posición de cada partícula j viene dada por $\delta_j = [\delta_{j_x} \quad \delta_{j_y} \quad \delta_{j_z}]^T = \mathbf{R}_j - \mathbf{r}$. En este sistema de referencia, el tensor de inercia simétrico asociado a la rotación del cuerpo alrededor del origen es [39]

$$\mathbf{I}^* = \sum_{j=1}^N M_j \begin{bmatrix} \delta_{j_y}^2 + \delta_{j_z}^2 & -\delta_{j_x} \delta_{j_y} & -\delta_{j_x} \delta_{j_z} \\ -\delta_{j_y} \delta_{j_x} & \delta_{j_x}^2 + \delta_{j_z}^2 & -\delta_{j_y} \delta_{j_z} \\ -\delta_{j_z} \delta_{j_x} & -\delta_{j_z} \delta_{j_y} & \delta_{j_x}^2 + \delta_{j_y}^2 \end{bmatrix}. \quad (2.2)$$

Para un cuerpo rígido tridimensional, siempre es posible encontrar un sistema de referencia con tres (o dos) ejes ortogonales entre sí, para el cual el tensor de inercia es diagonal. A dichos ejes se los denomina ejes principales de inercia y la formulación de las ecuaciones de movimiento en este sistema de coordenadas se simplifica notablemente. La transformación de coordenadas desde un sistema de referencia fijo a uno fijo en el cuerpo se lleva a cabo

utilizando la matriz de rotación \mathbf{A} , la cual satisface la relación de similitud [39], dada por

$$\mathbf{I} = \mathbf{A}\mathbf{I}^*\mathbf{A}^T = \begin{bmatrix} I_1 & 0 & 0 \\ 0 & I_2 & 0 \\ 0 & 0 & I_3 \end{bmatrix}, \quad (2.3)$$

donde I_1 , I_2 , y I_3 (los momentos principales de inercia) son los autovalores de \mathbf{I}^* y las columnas de \mathbf{A}^T (los ejes principales de rotación) son los autovectores correspondientes. Existen algoritmos para el cálculo de \mathbf{A} a partir de \mathbf{I}^* que pueden encontrarse, por ejemplo, en la referencia [86]. Una vez que se tiene la matriz \mathbf{A} , la posición de cada partícula j en el sistema de coordenadas fijo en el cuerpo viene dado por $\mathbf{d}_j = \mathbf{A}\delta_j$. Esta transformación es ortogonal, con lo cual es factible revertirla simplemente haciendo $\delta_j = \mathbf{A}^T\mathbf{d}_j$ [39]. Esto es así porque para la matriz de rotación se verifica que $\mathbf{A}\mathbf{A}^T = \mathbf{1}_3$, donde $\mathbf{1}_k$ es la matriz identidad de dimensión $k \times k$. Derivando ambos lados de esta expresión con respecto al tiempo, se obtiene que $\mathbf{A}\dot{\mathbf{A}}^T = -\dot{\mathbf{A}}\mathbf{A}^T$, con lo cual el producto $\mathbf{A}\dot{\mathbf{A}}^T$ resulta en una matriz antisimétrica.

Para concluir esta subsección, se presenta la relación que existe entre el producto $\mathbf{A}\dot{\mathbf{A}}^T$ y el vector de velocidad angular en el sistema de referencia fijo en el cuerpo, representado por $\boldsymbol{\omega}$. En particular, se tiene que [87]

$$\mathbf{S}(\boldsymbol{\omega}) = \mathbf{A}\dot{\mathbf{A}}^T = -\dot{\mathbf{A}}\mathbf{A}^T, \quad (2.4)$$

donde $\mathbf{S}(\cdot)$ es el operador antisimétrico que se define como

$$\mathbf{S}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} 0 & -x_3 & x_2 \\ x_3 & 0 & -x_1 \\ -x_2 & x_1 & 0 \end{bmatrix}. \quad (2.5)$$

Nótese que el operador $\mathbf{S}(\cdot)$ puede ser utilizado para representar el producto vectorial de \mathbf{x} con \mathbf{y} como un producto matriz-vector, dado que $\mathbf{x} \times \mathbf{y} = \mathbf{S}(\mathbf{x})\mathbf{y}$.

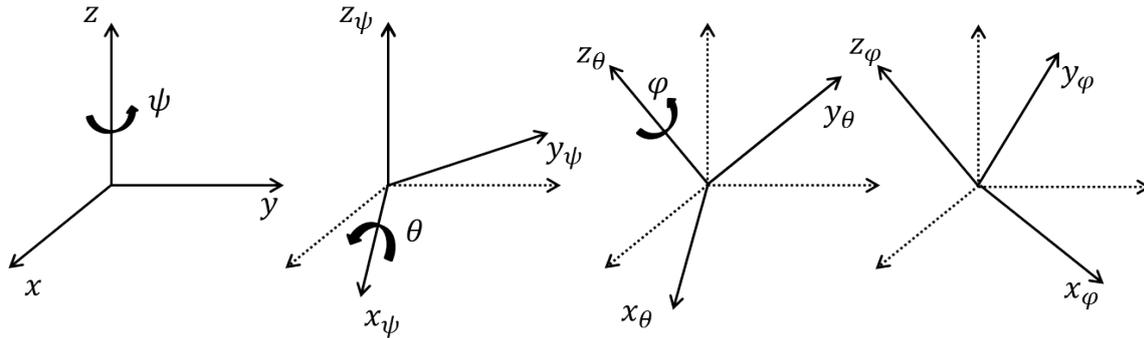


Fig. 2.1 Rotación representada por los ángulos de Euler (ψ, θ, φ)

2.2.2 Relación entre la tasa de variación del cuaternión y la velocidad angular

El teorema de rotación de Euler establece que es posible describir una rotación arbitraria utilizando tres parámetros independientes, como por ejemplo a través de los ángulos de Euler, usualmente denotados con ψ, θ y φ . En la Figura 2.1 se muestra la secuencia de una rotación completa del sistema de coordenadas xyz utilizando los ángulos de Euler. Dicha transformación se obtiene matemáticamente a través de la matriz de rotación \mathbf{A}^* :

$$\mathbf{A}^* = \begin{bmatrix} \cos \psi \cos \varphi - \sin \psi \cos \theta \sin \varphi & -\cos \psi \sin \varphi - \sin \psi \cos \theta \cos \varphi & \sin \psi \sin \theta \\ \sin \psi \cos \varphi + \cos \psi \cos \theta \sin \varphi & -\sin \psi \sin \varphi + \cos \psi \cos \theta \cos \varphi & -\cos \psi \sin \theta \\ \sin \theta \sin \varphi & \sin \theta \cos \varphi & \cos \theta \end{bmatrix}. \quad (2.6)$$

Las funciones trigonométricas en \mathbf{A}^* son las que originan los problemas de singularidad señalados en la introducción del presente capítulo. De esta manera, los parámetros de Euler surgen como la alternativa adecuada para representar la orientación de un cuerpo rígido. Dichos parámetros, que se denotan con $q_0, q_1, q_2,$ y q_3 , conforman un cuaternión $\mathbf{q} = [q_0 \ q_1 \ q_2 \ q_3]^T$. De la relación matemática entre los ángulos de Euler y el cuaternión resulta la única restricción que debe satisfacer el vector \mathbf{q} [39]:

$$\mathbf{q}^T \mathbf{q} = \|\mathbf{q}\|^2 = q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 + q_3^2 = 1. \quad (2.7)$$

La interpretación geométrica de la ecuación anterior, que representa la superficie de una hiperesfera de radio unidad en R^4 , permite deducir que los componentes del vector \mathbf{q} están restringidos a dicha superficie. En el Apéndice 2.A se describe el procedimiento para computar el cuaternión unitario a partir de la matriz de rotación asociada. Por su parte, cada elemento de la matriz de rotación \mathbf{A} es función del cuaternión unitario \mathbf{q} , de acuerdo con la siguiente expresión [88, 74]:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} q_0^2 + q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 & 2(q_1q_2 + q_0q_3) & 2(q_1q_3 - q_0q_2) \\ 2(q_1q_2 - q_0q_3) & q_0^2 - q_1^2 + q_2^2 - q_3^2 & 2(q_2q_3 + q_0q_1) \\ 2(q_1q_3 + q_0q_2) & 2(q_2q_3 - q_0q_1) & q_0^2 - q_1^2 - q_2^2 + q_3^2 \end{bmatrix}. \quad (2.8)$$

Derivando la Ecuación 2.7 con respecto al tiempo se obtiene que

$$\mathbf{q}^T \dot{\mathbf{q}} = 0, \quad (2.9)$$

donde $\dot{\mathbf{q}}$ es la tasa de variación de los parámetros de Euler. De la interpretación geométrica de la ecuación anterior se desprende que para satisfacer la restricción dada por la Ecuación 2.7, el vector $\dot{\mathbf{q}}$ debe estar contenido en un hiperplano ortogonal a \mathbf{q} .

A continuación se introducen las matrices \mathbf{B} y \mathbf{C} , fundamentales para el desarrollo del formalismo NVE, que presentan la siguiente dependencia con los parámetros de Euler:

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} -q_1 & -q_2 & -q_3 \\ q_0 & -q_3 & q_2 \\ q_3 & q_0 & -q_1 \\ -q_2 & q_1 & q_0 \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad (2.10a)$$

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} -q_1 & -q_2 & -q_3 \\ q_0 & q_3 & -q_2 \\ -q_3 & q_0 & q_1 \\ q_2 & -q_1 & q_0 \end{bmatrix}. \quad (2.10b)$$

En diferentes trabajos de la literatura [87, 89–92] se han reportado propiedades importantes de las matrices \mathbf{B} y \mathbf{C} , que se revisan en el Apéndice 2.B utilizando la notación de esta tesis. La propiedad más notable es la siguiente:

$$\mathbf{A} = \mathbf{B}^T \mathbf{C}. \quad (2.11)$$

Puesto que los elementos de las matrices \mathbf{B} y \mathbf{C} dependen linealmente de los parámetros de Euler, la Ecuación 2.11 constituye una factorización simple, y por lo tanto conveniente. Como se demuestra en el Apéndice 2.B, esa factorización es la que permite relacionar el vector de velocidad angular $\boldsymbol{\omega}$ con la tasa de variación de los parámetros de Euler $\dot{\mathbf{q}}$. En particular, se obtiene que

$$\dot{\mathbf{q}} = \frac{1}{2} \mathbf{B} \boldsymbol{\omega}. \quad (2.12)$$

En el Apéndice 2.B también se verifica que la premultiplicación de un vector de tres elementos por las matrices \mathbf{B} o \mathbf{C} lo transforma en un cuaternión contenido en un hiperplano ortogonal a \mathbf{q} , satisfaciendo así la condición impuesta por la Ecuación 2.9. Ambas transformaciones pueden ser revertidas premultiplicando el cuaternión por \mathbf{B}^T o \mathbf{C}^T , según corresponda. El hecho de que \mathbf{B} y \mathbf{C} sean matrices de dimensión 4×3 , es lo que permite establecer una relación directa entre $\dot{\mathbf{q}}$ y $\boldsymbol{\omega}$ sin la necesidad de definir una velocidad angular ficticia, como sí lo requiere el formalismo de Miller y col. [74].

2.2.3 Dinámica Hamiltoniana

En la subsección anterior se obtuvo la relación entre $\dot{\mathbf{q}}$ y $\boldsymbol{\omega}$ (Ec. 2.12), que se emplea en esta parte para desarrollar el formalismo Hamiltoniano de las ecuaciones de movimiento. Los grados de libertad traslacionales y rotacionales son denotados con las variables $\mathbf{r}(t)$ y $\mathbf{q}(t)$, respectivamente. De esta manera, la posición de cada partícula j evoluciona en el tiempo de acuerdo a: $\mathbf{r}_j(t) = \mathbf{r}(t) + [\mathbf{A}(\mathbf{q}(t))]^T \mathbf{d}_j$. En otros trabajos ya se han obtenido ecuaciones de movimiento Hamiltonianas para la rotación de cuerpos rígidos empleando la representación de los parámetros de Euler [93, 94, 74, 91, 92]. En esta tesis se combinan las características más convenientes de esas formulaciones contemplando la relación dada por la Ecuación 2.12.

En primer lugar se define el Lagrangiano $\mathcal{L} = K - U$, donde K y U corresponden a las energías cinética y potencial, respectivamente, las cuales se expresan en función de \mathbf{r} , $\dot{\mathbf{r}}$, \mathbf{q} , y $\dot{\mathbf{q}}$. La energía cinética, usualmente dada por $K = 1/2m\dot{\mathbf{r}}^T\dot{\mathbf{r}} + 1/2\boldsymbol{\omega}^T\mathbf{I}\boldsymbol{\omega}$ [39], puede escribirse en función de $\dot{\mathbf{q}}$ utilizando la Ecuación 2.12. De esta forma, se obtiene que

$$\mathcal{L} = \frac{1}{2}m\dot{\mathbf{r}}^T\dot{\mathbf{r}} + 2\dot{\mathbf{q}}^T\mathbf{BIB}^T\dot{\mathbf{q}} - U(\mathbf{r}, \mathbf{q}). \quad (2.13)$$

El desarrollo del formalismo Hamiltoniano implica introducir el momento lineal $\mathbf{p} = \partial\mathcal{L}/\partial\dot{\mathbf{r}} = m\dot{\mathbf{r}}$, conjugado a \mathbf{r} , como también el momento del cuaternión $\boldsymbol{\pi} = \partial\mathcal{L}/\partial\dot{\mathbf{q}}$, conjugado a \mathbf{q} [39]. A partir de las reglas de derivación presentadas en el Apéndice 2.C, se lleva a cabo la derivada $\partial\mathcal{L}/\partial\dot{\mathbf{q}}$ y se verifica que

$$\boldsymbol{\pi} = 4\mathbf{BIB}^T\dot{\mathbf{q}} = 2\mathbf{BI}\boldsymbol{\omega}. \quad (2.14)$$

Como fuera mencionado en la subsección anterior, la premultiplicación de un vector de tres elementos por la matriz \mathbf{B} , lo transforma en un cuaternión contenido en un hiperplano ortogonal a \mathbf{q} , con lo cual el momento conjugado $\boldsymbol{\pi}$ obtenido en la Ecuación 2.14 es ortogonal a \mathbf{q} , tal como es requerido. El Hamiltoniano $\mathcal{H} = K + U$ en función de \mathbf{r} , \mathbf{p} , \mathbf{q} , y $\boldsymbol{\pi}$ es entonces

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2m}\mathbf{p}^T\mathbf{p} + \frac{1}{8}\boldsymbol{\pi}^T\mathbf{BI}^{-1}\mathbf{B}^T\boldsymbol{\pi} + U(\mathbf{r}, \mathbf{q}). \quad (2.15)$$

Las ecuaciones de movimiento Hamiltonianas vienen dadas por $\dot{\mathbf{r}} = \partial\mathcal{H}/\partial\mathbf{p}$, $\dot{\mathbf{p}} = -\partial\mathcal{H}/\partial\mathbf{r}$, $\dot{\mathbf{q}} = \partial\mathcal{H}/\partial\boldsymbol{\pi}$, y $\dot{\boldsymbol{\pi}} = -\partial\mathcal{H}/\partial\mathbf{q}$ [39]. Dado que \mathbf{B} es función sólo de \mathbf{q} , la Ecuación 2.15 es simple de derivar con respecto a $\boldsymbol{\pi}$. No obstante, si se define

$$\boldsymbol{\Omega} = \begin{bmatrix} -\pi_1 & -\pi_2 & -\pi_3 \\ \pi_0 & -\pi_3 & \pi_2 \\ \pi_3 & \pi_0 & -\pi_1 \\ -\pi_2 & \pi_1 & \pi_0 \end{bmatrix}, \quad (2.16)$$

se verifica que $\mathbf{B}^T \boldsymbol{\pi} = -\boldsymbol{\Omega}^T \mathbf{q}$, lo cual permite obtener una versión del Hamiltoniano conveniente de derivar con respecto a \mathbf{q} . La ecuación correspondiente es la siguiente:

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2m} \mathbf{p}^T \mathbf{p} + \frac{1}{8} \mathbf{q}^T \boldsymbol{\Omega} \mathbf{I}^{-1} \boldsymbol{\Omega}^T \mathbf{q} + U(\mathbf{r}, \mathbf{q}). \quad (2.17)$$

Evaluando las derivadas según las reglas descritas en el Apéndice 2.C, y utilizando la relación $\mathbf{B}^T \boldsymbol{\pi} = -\boldsymbol{\Omega}^T \mathbf{q} = 2\mathbf{I}\boldsymbol{\omega}$, se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales, que describe la dinámica de cuerpo rígido en el ensamble NVE:

$$\dot{\mathbf{r}} = \frac{1}{m} \mathbf{p} \quad (2.18a)$$

$$\dot{\mathbf{p}} = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}} \quad (2.18b)$$

$$\dot{\mathbf{q}} = \frac{1}{2} \mathbf{B} \boldsymbol{\omega} \quad (2.18c)$$

$$\dot{\boldsymbol{\pi}} = \frac{1}{2} \boldsymbol{\Omega} \boldsymbol{\omega} - \frac{\partial U}{\partial \mathbf{q}} \quad (2.18d)$$

La relación entre $\partial U / \partial \mathbf{r}$ con las fuerzas \mathbf{F}_j que actúan sobre las partículas que conforman un cuerpo rígido viene dada por

$$\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}} = -\mathbf{F} = -\sum_{j=1}^{n_p} \mathbf{F}_j, \quad (2.19)$$

donde \mathbf{F} es la fuerza resultante sobre el cuerpo. Por su parte, en la evaluación de la derivada $\partial U / \partial \mathbf{q}$ se debe contemplar que los elementos de \mathbf{q} no son independientes, sino que deben satisfacer la Ecuación 2.7. Como se demuestra en el Apéndice 2.D, se tiene que

$$\frac{\partial U}{\partial \mathbf{q}} = -2\mathbf{C}\boldsymbol{\tau} = -2\mathbf{C} \sum_{j=1}^{n_p} \delta_j \times \mathbf{F}_j, \quad (2.20)$$

donde $\boldsymbol{\tau}$ es el torque resultante sobre el cuerpo en el sistema de referencia fijo.

Para finalizar con esta subsección, se expresan las ecuaciones de movimiento en función de los elementos de $\boldsymbol{\omega}$, puesto que simplifica el desarrollo de los integradores numéricos, como se demuestra en la próxima subsección. Dado que $2\mathbf{I}\boldsymbol{\omega} = \mathbf{B}^T \boldsymbol{\pi}$, y de acuerdo con la

Ecuación 2.89 del Apéndice 2.B, cada elemento de $\boldsymbol{\omega}$ viene dado por

$$\omega_k = \frac{\boldsymbol{\pi}^T \hat{\mathbf{B}}_k \mathbf{q}}{2I_k}, \quad (2.21)$$

donde $\hat{\mathbf{B}}_k$ es la matriz de permutación correspondiente (ver Apéndice 2.B). En este contexto, el Hamiltoniano es el siguiente

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2m} \mathbf{p}^T \mathbf{p} + U(\mathbf{r}, \mathbf{q}) + \frac{1}{2} \sum_{k=1}^3 I_k \omega_k^2. \quad (2.22)$$

Retomando el sistema de ecuaciones 2.18, se reescriben los productos $\mathbf{B}\boldsymbol{\omega}$ y $\boldsymbol{\Omega}\boldsymbol{\omega}$ utilizando la Ecuación 2.88, y se obtiene así la versión final de las ecuaciones de movimiento:

$$\dot{\mathbf{r}} = \frac{1}{m} \mathbf{p} \quad (2.23a)$$

$$\dot{\mathbf{p}} = \mathbf{F} \quad (2.23b)$$

$$\dot{\mathbf{q}} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^3 \omega_k \hat{\mathbf{B}}_k \mathbf{q} \quad (2.23c)$$

$$\dot{\boldsymbol{\pi}} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^3 \omega_k \hat{\mathbf{B}}_k \boldsymbol{\pi} + 2\mathbf{C}\boldsymbol{\tau} \quad (2.23d)$$

2.2.4 Integación Numérica Simpléctica

La solución exacta del sistema de ecuaciones 2.23 sería simpléctica en el espacio de las fases determinado por \mathbf{r} , \mathbf{p} , \mathbf{q} , y $\boldsymbol{\pi}$. En otras palabras, esa solución describiría una dinámica conservativa con respecto al Hamiltoniano \mathcal{H} , en la cual el elemento de volumen del espacio de las fases sería preservado. Sin embargo, no existe una solución analítica general. Esto se debe principalmente a que la energía potencial $U(\mathbf{r}, \mathbf{q})$ usualmente presenta una dependencia no lineal en relación a las coordenadas generalizadas. Resulta necesario entonces introducir el formalismo de los operadores de Liouville, el cual permite obtener integradores numéricos simplécticos y reversibles en el tiempo de forma rigurosa.

Para una dada trayectoria en el espacio de las fases, cualquier función $f(\mathbf{r}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \boldsymbol{\pi})$ evoluciona en el tiempo de acuerdo a

$$\dot{f} = \left(\dot{\mathbf{r}}^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} + \dot{\mathbf{p}}^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}} + \dot{\mathbf{q}}^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{q}} + \dot{\boldsymbol{\pi}}^T \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}} \right) f = i\mathcal{L}f, \quad (2.24)$$

donde $i\mathcal{L}$ es el operador de Liouville. Esta ecuación tiene una solución formal dada por $f(t) = e^{i\mathcal{L}t} f_0$, donde f_0 es la condición inicial. Puesto que f puede ser cualquier función, f puede referirse inclusive a las variables del espacio de las fases. En consecuencia, la premultiplicación por el operador exponencial $e^{i\mathcal{L}t}$, conocido como “operador clásico de evolución temporal” [17], representa precisamente la transformación de las variables del espacio de las fases, desde sus valores iniciales en t_0 , a la nueva configuración referente al tiempo t . Sin embargo, si no se conoce una solución analítica para el sistema de ecuaciones 2.23, no es posible determinar el efecto exacto del operador de Liouville.

A continuación, se demuestra que existen soluciones analíticas para algunos casos hipotéticos relacionados con el sistema de ecuaciones 2.23. En particular, se analizan tres casos que son fundamentales para la elaboración de una solución numérica completa. En lo que sigue, el subíndice 0 hace referencia al valor inicial de la variable que corresponda. En primer lugar, considérese el Hamiltoniano hipotético $\mathcal{H}_t = (1/2m)\mathbf{p}^T \mathbf{p}$, a partir del cual se obtienen las ecuaciones de movimiento dadas por $\dot{\mathbf{r}} = \mathbf{p}/m$, $\dot{\mathbf{p}} = 0$, $\dot{\mathbf{q}} = 0$, y $\dot{\boldsymbol{\pi}} = 0$. La solución exacta para este problema es

$$\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}_0 + \frac{t}{m} \mathbf{p}_0 \quad (2.25a)$$

$$\mathbf{p}(t) = \mathbf{p}_0 \quad (2.25b)$$

$$\mathbf{q}(t) = \mathbf{q}_0 \quad (2.25c)$$

$$\boldsymbol{\pi}(t) = \boldsymbol{\pi}_0 \quad (2.25d)$$

Dicha solución corresponde a un movimiento rectilíneo uniforme, para el cual el momento lineal \mathbf{p} es constante y el Hamiltoniano \mathcal{H}_t se conserva. Esta solución corresponde al efecto

exacto del propagador e^{iL_t} , con el operador de Liouville iL_t definido como

$$iL_t = \frac{\mathbf{p}^T}{m} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}. \quad (2.26)$$

El segundo caso hipotético corresponde a un impulso uniforme con Hamiltoniano $\mathcal{H}_a = U(\mathbf{r}, \mathbf{q})$. Las ecuaciones de movimiento resultantes son $\dot{\mathbf{r}} = 0$, $\dot{\mathbf{p}} = \mathbf{F}$, $\dot{\mathbf{q}} = 0$, y $\dot{\boldsymbol{\pi}} = 2\mathbf{C}\boldsymbol{\tau}$; las cuales poseen una solución analítica dada por

$$\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}_0 \quad (2.27a)$$

$$\mathbf{p}(t) = \mathbf{p}_0 + t\mathbf{F}_0 \quad (2.27b)$$

$$\mathbf{q}(t) = \mathbf{q}_0 \quad (2.27c)$$

$$\boldsymbol{\pi}(t) = \boldsymbol{\pi}_0 + 2t\mathbf{C}_0\boldsymbol{\tau}_0 \quad (2.27d)$$

Nótese que \mathbf{r} y \mathbf{q} se mantienen constantes, con lo cual también se mantienen constantes \mathbf{F} , \mathbf{C} , y $\boldsymbol{\tau}$. Esta solución claramente preserva \mathcal{H}_a , y refleja el efecto del propagador $e^{iL_a t}$ asociado al siguiente operador:

$$iL_a = \mathbf{F}^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}} + 2\boldsymbol{\tau}^T \mathbf{C}^T \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}}. \quad (2.28)$$

Finalmente, el tercer caso hipotético se refiere al Hamiltoniano $\mathcal{H}_k = (1/2)I_k\omega_k^2$. Puesto que corresponde a un único elemento del vector $\boldsymbol{\omega}$, este caso consiste en una rotación libre alrededor de uno de los ejes principales. Las ecuaciones de movimiento resultantes son $\dot{\mathbf{r}} = 0$, $\dot{\mathbf{p}} = 0$, $\dot{\mathbf{q}} = (1/2)\omega_k \hat{\mathbf{B}}_k \mathbf{q}$, y $\dot{\boldsymbol{\pi}} = (1/2)\omega_k \hat{\mathbf{B}}_k \boldsymbol{\pi}$. Dado que la solución analítica debe conservar \mathcal{H}_k , ω_k también debe mantenerse constante. Esto permite desacoplar las ecuaciones de $\dot{\mathbf{q}}$ y $\dot{\boldsymbol{\pi}}$, tal como fuera advertido por Miller y col. [74]. La solución analítica correspondiente

viene dada por:

$$\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}_0 \quad (2.29a)$$

$$\mathbf{p}(t) = \mathbf{p}_0 \quad (2.29b)$$

$$\mathbf{q}(t) = \cos\left(\frac{\omega_k t}{2}\right) \mathbf{q}_0 + \sin\left(\frac{\omega_k t}{2}\right) \hat{\mathbf{B}}_k \mathbf{q}_0 \quad (2.29c)$$

$$\boldsymbol{\pi}(t) = \cos\left(\frac{\omega_k t}{2}\right) \boldsymbol{\pi}_0 + \sin\left(\frac{\omega_k t}{2}\right) \hat{\mathbf{B}}_k \boldsymbol{\pi}_0 \quad (2.29d)$$

En estas ecuaciones, ω_k se calcula con la Ecuación 2.21 a partir de \mathbf{q}_0 y $\boldsymbol{\pi}_0$, y dicha solución representa el efecto del propagador $e^{iL_k t}$ derivado del operador

$$iL_k = \frac{1}{2} \omega_k \left(\mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_k^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{q}} + \boldsymbol{\pi}^T \hat{\mathbf{B}}_k^T \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}} \right). \quad (2.30)$$

Nótese que el operador de Liouville correspondiente al problema original (Ec. 2.23) puede escribirse como la suma de los operadores individuales presentados en esta subsección. Es decir,

$$iL_{\text{NVE}} = iL_t + iL_a + \sum_{k=1}^3 iL_k, \quad (2.31)$$

con la correspondiente acción del operador dada por

$$e^{iL_{\text{NVE}} t} = e^{(iL_t + iL_a + \sum_{k=1}^3 iL_k) t}. \quad (2.32)$$

Puesto que cada uno de los operadores iL_t, iL_a, iL_k es derivado de una parte Hamiltoniana, su acción individual es simpléctica. De esta manera, el objetivo es elaborar un integrador numérico para el problema completo utilizando los operadores individuales.

En primer lugar, es importante destacar que si dos operadores iL_A y iL_B cualesquiera no conmutan, se tiene que $e^{(iL_A + iL_B)t} \neq e^{iL_A t} e^{iL_B t}$. Como consecuencia, el orden en que se aplican los operadores individuales modifica el resultado, puesto que $e^{iL_A} e^{iL_B} f(x) \neq e^{iL_B} e^{iL_A} f(x)$, donde cada operador exponencial actúa teniendo como condición inicial el resultado del operador que lo precede (aquel que se encuentra a su derecha). No obstante, existe un

teorema que permite realizar la factorización del operador completo preservando la geometría simpléctica. Dicho teorema corresponde a la fórmula de Trotter-Suzuki [95, 96] dada por

$$e^{iL_A t + iL_B t} \approx \left(e^{iL_B \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_A \Delta t} e^{iL_B \frac{\Delta t}{2}} \right)^N + \mathcal{O}(\Delta t^2), \quad (2.33)$$

donde $\Delta t = t/N$ es el paso de tiempo y N es el número de pasos. En la próxima sección se presentan los esquemas de factorización considerados en la presente tesis, con el objeto de generar la dinámica en los ensambles NVE y NVT.

2.3 Dinámica Molecular

2.3.1 Ensemble Microcanónico

En la presente investigación se considera una factorización del operador iL_{NVE} (Ec. 2.31) similar a la introducida por Miller y col. [74], pero aquí se incluyen los operadores de traslación y e impulso uniforme. De esta manera, se tiene que

$$e^{iL_{\text{NVE}} \Delta t} = e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_r \Delta t} e^{iL_t \Delta t} e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}}, \quad (2.34)$$

donde $L_r = \sum_{k=1}^3 L_k$ corresponde al operador para una rotación completa, y los operadores iL_a , iL_k y iL_t mantienen la definición dada en la sección anterior. Nótese que la acción del operador rotacional L_r no requiere un esfuerzo computacional significativo, puesto que no involucra calcular fuerzas. Así, esta parte de la integración numérica puede ser realizada con un paso de tiempo menor a través de la siguiente factorización:

$$e^{iL_r \Delta t} = \left(e^{iL_3 \frac{\delta t}{2}} e^{iL_2 \frac{\delta t}{2}} e^{iL_1 \delta t} e^{iL_2 \frac{\delta t}{2}} e^{iL_3 \frac{\delta t}{2}} \right)^n, \quad (2.35)$$

con $\delta t = \Delta t/n$. Como una alternativa a utilizar $n > 1$ en la ecuación anterior, es posible aplicar un esquema de orden superior, como el introducido por Yoshida [97] y Suzuki [98, 99].

Aplicando dicho método al operador iL_r , se obtiene iL_{r-ys} , que viene dado por

$$e^{iL_{r-ys}\Delta t} = \prod_{j=1}^{n_{ys}} e^{iL_r w_j \Delta t}. \quad (2.36)$$

En este esquema, w_j son pesos que se utilizan para ponderar el paso de tiempo, y n_{ys} está relacionado con el orden del método. Nótese que con esta propuesta no se mejora el grado de precisión en la integración de los grados de libertad traslacionales, lo cual sería más demandante computacionalmente. No obstante, uno de los objetivos es investigar cómo el desempeño del integrador completo se ve influenciado al emplear el método de Yoshida-Suzuki en la parte rotacional. Con este propósito, en esta tesis se utiliza $n = 1$ con $n_{ys} = 1$ (orden cero), como también con $n_{ys} = 7$ (séxta orden). Para este último caso, los pesos son los siguientes:

$$\begin{aligned} w_1 &= w_7 = 0.784513610477560 \\ w_2 &= w_6 = 0.235573213359357 \\ w_3 &= w_5 = -1.17767998417887 \\ w_4 &= 1 - w_1 - w_2 - w_3 - w_5 - w_6 - w_7 \end{aligned}$$

Cabe mencionar que existen otros integradores numéricos [100–102] que presentan una precisión superior a la de los integradores simplécticos del tipo Verlet. Sin embargo, la aplicación de dichos integradores se reduce a sistemas Hamiltonianos, con lo cual no está claro si estas ventajas se extienden también para los integradores numéricos en el ensamble NVT. Esto, junto con su gran aplicación, son las razones principales por las cuales en esta tesis se utilizan integradores del tipo Verlet.

2.3.2 Ensamble Canónico

Como fuera mencionado en la introducción de este capítulo, el método de Kamberaj y col. [71] no reproduce la temperatura especificada. Esto fue verificado inicialmente realizando simulaciones con los softwares LAMMPS y HOOMD. La característica principal de dicho

método es el acoplamiento de cadenas independientes de termostatos de Nosé-Hoover a los grados de libertad rotacionales y traslacionales. De esta manera, surgió la necesidad de desarrollar una nueva metodología basada en el acoplamiento de una única cadena de termostatos de Nosé-Hoover. En la Sección 1.2 se presentaron las ecuaciones de movimiento correspondientes a dicho termostato, en las cuales el momento lineal evoluciona en el tiempo de acuerdo a

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{p}} &= \mathbf{F}^d = \mathbf{F} - \frac{p_\eta}{Q} \mathbf{p} = \sum_{j=1}^{n_p} \mathbf{F}_j - \frac{p_\eta}{Q} \sum_{j=1}^{n_p} \mathbf{p}_j \\ &= \sum_{j=1}^{n_p} \left(\mathbf{F}_j - \frac{p_\eta}{Q} \mathbf{p}_j \right).\end{aligned}\quad (2.37)$$

Nótese que el termostato actúa modificando la fuerza resultante sobre cada partícula individual. De esta manera, el efecto del termostato sobre el torque puede obtenerse como sigue

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\tau}^d &= \sum_{j=1}^{n_p} \boldsymbol{\delta}_j \times \left(\mathbf{F}_j - \frac{p_\eta}{Q} \mathbf{p}_j \right) \\ &= \sum_{j=1}^{n_p} \boldsymbol{\delta}_j \times \mathbf{F}_j - \frac{p_\eta}{Q} \sum_{j=1}^{n_p} \boldsymbol{\delta}_j \times \mathbf{p}_j \\ &= \boldsymbol{\tau} - \frac{p_\eta}{Q} \mathbf{L}.\end{aligned}\quad (2.38)$$

En esta ecuación, \mathbf{L} corresponde al momento angular del cuerpo rígido en el sistema de referencia fijo, que viene dado por $\mathbf{L} = \mathbf{A}^T \mathbf{I} \boldsymbol{\omega}$. Utilizando las Ecuaciones 2.11 y 2.14, se obtiene que

$$\mathbf{L} = \mathbf{C}^T \mathbf{B} \mathbf{I} \boldsymbol{\omega} = \frac{1}{2} \mathbf{C}^T \boldsymbol{\pi}.\quad (2.39)$$

De esta manera, sustituyendo $\boldsymbol{\tau}$ por $\boldsymbol{\tau}^d$ en la ecuación de movimiento del momento conjugado al cuaternión (Ec. 2.23d), se obtiene su versión termostatizada:

$$\dot{\boldsymbol{\pi}} = \frac{1}{2} \boldsymbol{\Omega} \boldsymbol{\omega} + 2\mathbf{C} \boldsymbol{\tau} - \frac{p_\eta}{Q} \boldsymbol{\pi}.\quad (2.40)$$

Finalmente, las ecuaciones de movimiento de una cadena de M termostatos de Nosé-Hoover, similar al sistema de ecuaciones 1.39, aplicadas a N cuerpos rígidos, son las siguientes:

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad i = 1, \dots, N \quad (2.41a)$$

$$\dot{\mathbf{p}}_i = \mathbf{F}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \quad i = 1, \dots, N \quad (2.41b)$$

$$\dot{\mathbf{q}}_i = \frac{1}{2} \mathbf{B}_i \boldsymbol{\omega}_i \quad i = 1, \dots, N \quad (2.41c)$$

$$\dot{\boldsymbol{\pi}}_i = \frac{1}{2} \boldsymbol{\Omega}_i \boldsymbol{\omega}_i + 2\mathbf{C}_i \boldsymbol{\tau}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q} \boldsymbol{\pi}_i \quad i = 1, \dots, N \quad (2.41d)$$

$$\dot{\eta}_j = \frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \quad j = 1, \dots, M \quad (2.41e)$$

$$\dot{p}_{\eta_j} = G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \quad j = 1, \dots, M-1 \quad (2.41f)$$

$$\dot{p}_{\eta_M} = G_M \quad (2.41g)$$

donde

$$G_1 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\mathbf{p}_i^T \mathbf{p}_i}{m_i} + \boldsymbol{\omega}_i^T \mathbf{I}_i \boldsymbol{\omega}_i \right) - 6Nk_b T$$

$$G_j = \frac{p_{\eta_{j-1}}^2}{Q_{j-1}} - k_b T \quad j = 2, \dots, M$$

$$Q_1 = 6Nk_b T t_d^2$$

$$Q_j = k_b T t_d^2 \quad j = 2, \dots, M$$

Este sistema de ecuaciones conserva la energía \mathcal{H}' dada por

$$\mathcal{H}' = \mathcal{H}(\mathbf{r}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \boldsymbol{\pi}) + \sum_{j=1}^M \frac{p_{\eta_j}^2}{2Q_j} + 6Nk_b T \eta_1 + k_b T \sum_{j=2}^M \eta_j, \quad (2.42)$$

con \mathcal{H} definido en la Ecuación 2.17.

Al igual que en el caso Hamiltoniano, y en el contexto del teorema de Liouville generalizado [17], es posible escribir la evolución de una función en el espacio de las fases extendido $f(\mathbf{r}, \mathbf{p}, \mathbf{q}, \boldsymbol{\pi}, \eta_1, \dots, \eta_M, p_{\eta_1}, \dots, p_{\eta_M})$ como $f(t) = e^{iLt} f_0$. Esto implica que es posible utilizar el

teorema de Trotter para proponer un esquema de integración numérica de las ecuaciones de movimiento. En primer lugar, siguiendo el procedimiento usual [17], se considera por separado la parte Hamiltoniana de la no-Hamiltoniana de las ecuaciones de movimiento. De esta forma, el operador de Liouville puede escribirse como

$$i\mathcal{L} = i\mathcal{L}_{\text{NHC}} + i\mathcal{L}_{\text{NVE}}, \quad (2.43)$$

con $i\mathcal{L}_{\text{NVE}}$ definido en la Ecuación 2.31. Por su parte, el operador $i\mathcal{L}_{\text{NHC}}$ viene dado por

$$\begin{aligned} i\mathcal{L}_{\text{NHC}} = & - \sum_{i=1}^N \frac{p_{\eta_i}}{Q_i} \mathbf{p}_i^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} - \sum_{i=1}^N \frac{p_{\eta_i}}{Q_i} \boldsymbol{\pi}_i^T \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}_i} \\ & + \sum_{j=1}^M \left[\frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \frac{\partial}{\partial \eta_j} + \left(G_j - p_{\eta_j} \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} \right) \frac{\partial}{\partial p_{\eta_j}} \right], \end{aligned} \quad (2.44)$$

con $p_{\eta_{M+1}}/Q_{M+1} = 0$.

Como lo señalan Martyna y col. [103], la parte del operador dada por

$$\left(G_j - p_{\eta_j} \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} \right) \frac{\partial}{\partial p_{\eta_j}}, \quad (2.45)$$

puede ser evaluada analíticamente utilizando la siguiente expresión:

$$p_{\eta_j}(t) = p_{\eta_j}^0 + \left(G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \right) \phi \left(\frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} t \right) t, \quad (2.46)$$

donde $\phi(x) = (1 - e^{-x})/x = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n x^n / (n+1)!$. Para $|x|$ pequeño, es suficiente considerar hasta $n = 3$ en la serie anterior, con lo cual la función $\phi(x)$ se evalúa de acuerdo

a

$$\phi(x) = \begin{cases} \frac{1-e^{-x}}{x} & \text{if } |x| > 10^{-4} \\ 1 - \frac{x}{2} \left[1 - \frac{x}{3} \left(1 - \frac{x}{4} \right) \right] & \text{if } |x| \leq 10^{-4} \end{cases} \quad (2.47)$$

Considerando esta solución analítica, el operador NHC se divide en los siguientes términos:

$$iL_{\text{NHC}}^{(0)} = - \sum_{i=1}^N \left(\frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i^T \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}_i} \right) + \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \frac{\partial}{\partial \eta_1}, \quad (2.48a)$$

$$iL_{\text{NHC}}^{(j)} = \left(G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \right) \frac{\partial}{\partial p_{\eta_j}} + \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} \frac{\partial}{\partial \eta_{j+1}}, \quad (2.48b)$$

$$iL_{\text{NHC}}^{(M)} = G_M \frac{\partial}{\partial p_{\eta_M}}, \quad (2.48c)$$

donde j varía de 1 a $M - 1$ en la Ecuación 2.48b. La factorización del operador NHC que se propone en esta investigación viene dada por

$$e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{2}} = \left[\prod_{j=M}^1 e^{iL_{\text{NHC}}^{(j)} \frac{\Delta t}{4}} \right] e^{iL_{\text{NHC}}^{(0)} \frac{\Delta t}{2}} \left[\prod_{j=1}^M e^{iL_{\text{NHC}}^{(j)} \frac{\Delta t}{4}} \right]. \quad (2.49)$$

La acción del propagador $e^{iL_{\text{NHC}}^{(0)} t}$ es la solución de las ecuaciones $\dot{\mathbf{p}}_i = -(p_{\eta_1}/Q_1)\mathbf{p}_i$ y $\dot{\boldsymbol{\pi}}_i = -(p_{\eta_1}/Q_1)\boldsymbol{\pi}_i$ para todo $i \in [1, N]$, y $\dot{\eta}_1 = (p_{\eta_1}/Q_1)$. Las otras variables se mantienen constantes en sus valores iniciales. Este sistema puede resolverse analíticamente con las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \mathbf{p}_i(t) &= \mathbf{p}_i^0 e^{-\frac{p_{\eta_1}}{Q_1} t} \\ \boldsymbol{\pi}_i(t) &= \boldsymbol{\pi}_i^0 e^{-\frac{p_{\eta_1}}{Q_1} t} \\ \eta_1(t) &= \eta_1^0 + \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} t \end{aligned}$$

Considerando la factorización del operador NVE propuesta en la subsección anterior (Ec. 2.34), el propagador completo viene dado por

$$e^{iL\Delta t} = e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_r \Delta t} e^{iL_t \Delta t} e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{2}}. \quad (2.50)$$

En esta instancia resulta conveniente examinar las ecuaciones de movimiento de \mathbf{p} y $\boldsymbol{\pi}$:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{p}}_i &= \mathbf{F}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \\ \dot{\boldsymbol{\pi}}_i &= 2\mathbf{C}_i \boldsymbol{\tau}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i\end{aligned}$$

Nótese que estas expresiones poseen la misma forma matemática que la Ecuación 2.45, de lo que se desprende que pueden ser evaluadas analíticamente con las siguientes ecuaciones:

$$\mathbf{p}_i(t) = \mathbf{p}_i^0 + \left(\mathbf{F}_i - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i \right) \phi \left(\frac{p_{\eta_1}}{Q_1} t \right) \quad (2.51)$$

$$\boldsymbol{\pi}_i(t) = \boldsymbol{\pi}_i^0 + \left(2\boldsymbol{\tau}_i^T \mathbf{C}_i^T - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i \right) \phi \left(\frac{p_{\eta_1}}{Q_1} t \right) \quad (2.52)$$

con $\phi(x)$ definido en la Ecuación 2.47. Considerando estas ecuaciones analíticas, en esta tesis se propone comparar el desempeño del integrador dado por la Ecuación 2.50 con un integrador que contemple las soluciones dadas por las Ecuaciones 2.51 y 2.52. Para ello, se define el operador modificado iL_a^* :

$$\begin{aligned}iL_a^* &= iL_a - \sum_{i=1}^N \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} - \sum_{i=1}^N \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i^T \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}_i} + \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \frac{\partial}{\partial \eta_1} = \\ & \sum_{i=1}^N \left(\mathbf{F}_i^T - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i^T \right) \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} + \sum_{i=1}^N \left(2\boldsymbol{\tau}_i^T \mathbf{C}_i^T - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i^T \right) \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}_i} + \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \frac{\partial}{\partial \eta_1}\end{aligned} \quad (2.53)$$

En el nuevo propagador, se remueve el factor $e^{\frac{\Delta t}{2} iL_{\text{NHC}}^{(0)}}$, con lo cual

$$e^{iL_{\text{NHC}}^* \frac{\Delta t}{2}} = \left[\prod_{j=M}^2 e^{iL_{\text{NHC}}^{(j)} \frac{\Delta t}{4}} \right] e^{iL_{\text{NHC}}^{(1)} \frac{\Delta t}{2}} \left[\prod_{j=2}^M e^{iL_{\text{NHC}}^{(j)} \frac{\Delta t}{4}} \right]. \quad (2.54)$$

Finalmente, el esquema completo es

$$e^{iL\Delta t} = e^{iL_{\text{NHC}}^* \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_a^* \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_r \Delta t} e^{iL_r \Delta t} e^{iL_a^* \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_{\text{NHC}}^* \frac{\Delta t}{2}}. \quad (2.55)$$

2.4 Resultados

En las próximas subsecciones se analiza el desempeño de los integradores numéricos cuando se aplican a sistemas moleculares en el estado líquido. Dada su importancia práctica, uno de los casos simulados corresponde al sistema de agua con una densidad de 996.56 kg/m^3 . El campo de fuerza considerado para dicho sistema es el modelo TIP3P [104], originalmente parametrizado utilizando un radio de corte $r_c = 13 \text{ \AA}$. Posteriormente, Jorgensen y col. [105] demostraron en simulaciones de Monte Carlo que es factible emplear $r_c = 9 \text{ \AA}$, puesto que observaron que las funciones de distribución radial [59] de los diferentes tipos de átomos convergen inclusive en distancias menores que 9 \AA .

En el análisis de las simulaciones NVE de agua también se comparan dos métodos que se aplican para minimizar los efectos del truncamiento de las interacciones intermoleculares: en el primer caso, se aplica el método *shifted-force* (SF) en las interacciones de Coulomb y de Lennard-Jones (LJ). La segunda estrategia se basa en el trabajo de Davidchack [106], en el cual ambos potenciales son suavizados al multiplicar el potencial de Lennard-Jones y el de Coulomb amortiguado por la función

$$f(z) = \begin{cases} 1 & z < 0 \\ 1 - 10z^3 + 15z^4 - 6z^5 & 0 \leq z \leq 1, \\ 0 & z > 1 \end{cases}$$

donde $z = (r^2 - r_m^2)/(r_c^2 - r_m^2)$. Para esta comparación se utiliza $r_c = 10 \text{ \AA}$ y $r_m = 9.5 \text{ \AA}$. El potencial de Coulomb amortiguado hace referencia al factor $\text{erfc}(\alpha r)$, empleando $\alpha = 0.29 \text{ \AA}^{-1}$ [106].

Los otros sistemas analizados corresponden a 330 moléculas de propano y 264 moléculas de benceno, con densidades de 615.47 kg/m^3 y 871.72 kg/m^3 , respectivamente. Para ambos casos se utilizó el campo de fuerza TRAPPE-UA [107, 108], que considera pseudoátomos neutros y un radio de corte de 14 \AA . El término pseudoátomos hace referencia a que en dicho campo de fuerza se condensa en un único “átomo” al grupo conformado por el carbono y los hidrógenos ligados a ese átomo.

2.4.1 Ensamble NVE

Estabilidad Numérica de los Esquemas de Integración

En una primera instancia, el análisis de la estabilidad numérica fue realizado utilizando la siguiente medida [17]:

$$DE = \frac{1}{N_{pasos}} \sum_{k=1}^{N_{pasos}} \left| \frac{E_{t_k} - E_0}{E_0} \right|. \quad (2.56)$$

En esta ecuación, DE es el desvío promedio de la energía total, respecto a su valor inicial E_0 , para una simulación con un número de pasos N_{pasos} . De esta manera, es posible monitorear las fluctuaciones instantáneas de energía, como también la conservación de la energía total en tiempos largos, DE .

El método introducido para el ensamble NVE constituye una reformulación matemática del algoritmo NO_SQUISH [74], denominación dada por Miller y colaboradores a su formulación de las ecuaciones de movimiento, con lo cual las trayectorias para ambos métodos deben coincidir, dentro de los errores de redondeo. En la Figura 2.2 se muestran las fluctuaciones instantáneas de energía que resultan de simulaciones NVE de 356 moléculas de agua, utilizando ambos métodos de integración con $n_{ys} = 1$ y un paso de tiempo de 1 fs. El radio de corte empleado fue de 9 Å y se aplicó el método *shifted-force* en las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb. En la Figura 2.2 se observa que efectivamente la magnitud de las fluctuaciones es similar para ambos métodos. La simulación con el algoritmo NO_SQUISH [74] fue realizada en el software LAMMPS.

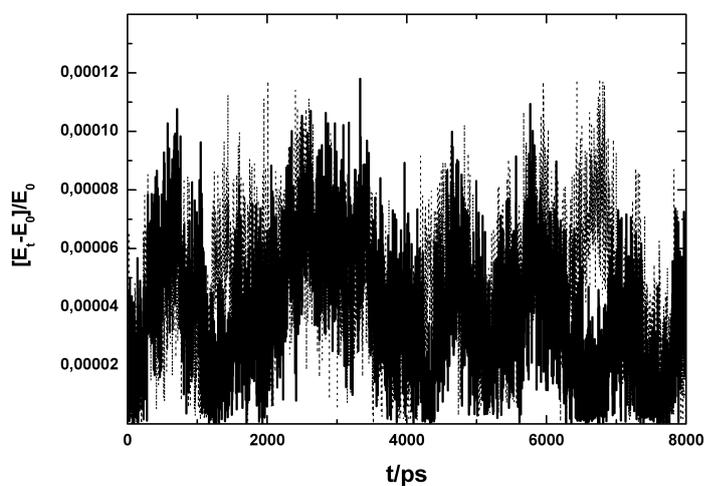


Fig. 2.2 Fluctuaciones de la energía total en simulaciones NVE de 356 moléculas de agua en fase líquida con $r_c = 9 \text{ \AA}$ y $\Delta t = 1 \text{ fs}$, utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 (línea continua) y el algoritmo NO-SQUISH [74] (línea discontinua) con $n = 1$ y $n_{ys} = 1$. $E_0 = -2799.87 \text{ kcal/mol}$.

En la Tabla 2.1 se comparan los desvíos de la energía total que resultan de utilizar $n_{ys} = 1$ y $n_{ys} = 7$ en el operador rotacional (Ec. 2.36). Para un paso de tiempo pequeño, considerar un esquema de orden superior no implica una mejora del desempeño. A medida que el paso de tiempo se incrementa, se obtienen trayectorias más precisas con $n_{ys} = 7$. No obstante, la diferencia es marginal y todas las trayectorias son estables exhibiendo un desvío pequeño en tiempos largos.

Tabla 2.1 Desvío promedio de la energía total (DE) en simulaciones NVE de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 con $n_{ys} = 1$ y $n_{ys} = 7$.

Δt	DE	
	$n_{ys} = 1$	$n_{ys} = 7$
1 fs	0.000055	0.000074
2 fs	0.00048	0.00031
3 fs	0.0012	0.0011

A continuación se presentan los resultados para propano y benceno. En las Figuras 2.3 y 2.4 se comparan las fluctuaciones instantáneas de energía para $n_{ys} = 1$ y $n_{ys} = 7$. Por su parte, los valores de DE correspondientes se encuentran en la descripción de cada figura. En primer lugar, se observa que todos los casos son muy estables en tiempo largos y la inclusión de la factorización de Yoshida-Suzuki (Ec. 2.36) no se traduce en una precisión mayor del integrador. Para el paso de tiempo de 10 fs, en algunos puntos aparecen fluctuaciones significativas, las cuales no comprometen la estabilidad y tienen su origen en la superposición de átomos. Evidentemente, si el método NVE resulta satisfactorio para un sistema complejo como el agua, era previsible que también lo fuera para propano y benceno. Sin embargo, esos resultados fueron seleccionados porque de algún modo son poco intuitivos. En particular, se observa que para el incremento del paso de tiempo considerado, los valores de DE son prácticamente iguales, con lo cual se comprueba la gran flexibilidad que estos sistema presentan en cuanto a la elección del Δt .

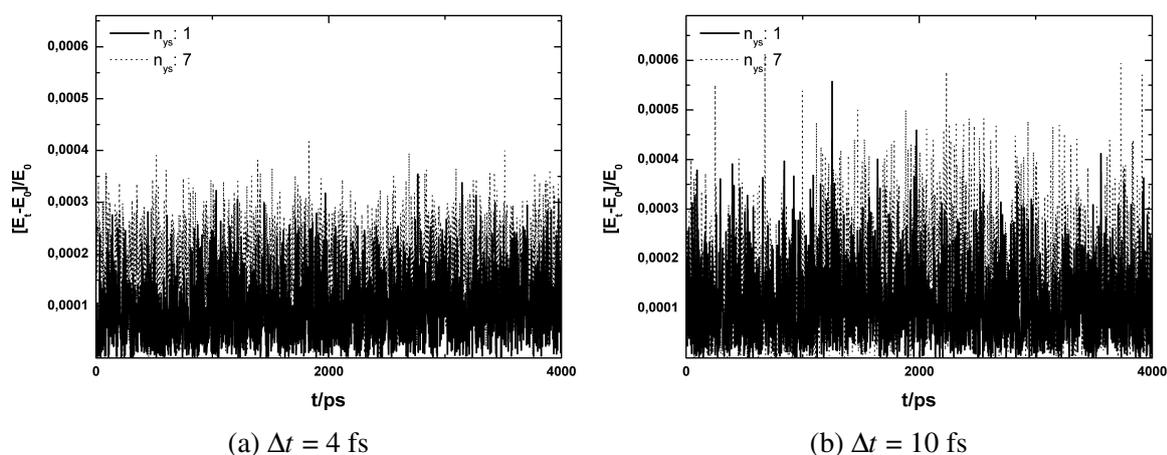


Fig. 2.3 Fluctuaciones de la energía total en simulaciones NVE de 330 moléculas de propano en fase líquida, utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 con (a) $\Delta t = 4$ fs. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -370.01$ kcal/mol, $DE = 0.00013$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -370.11$ kcal/mol, $DE = 0.00018$; y (b) $\Delta t = 10$ fs. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -370.05$ kcal/mol, $DE = 0.00011$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -369.97$ kcal/mol, $DE = 0.00016$.

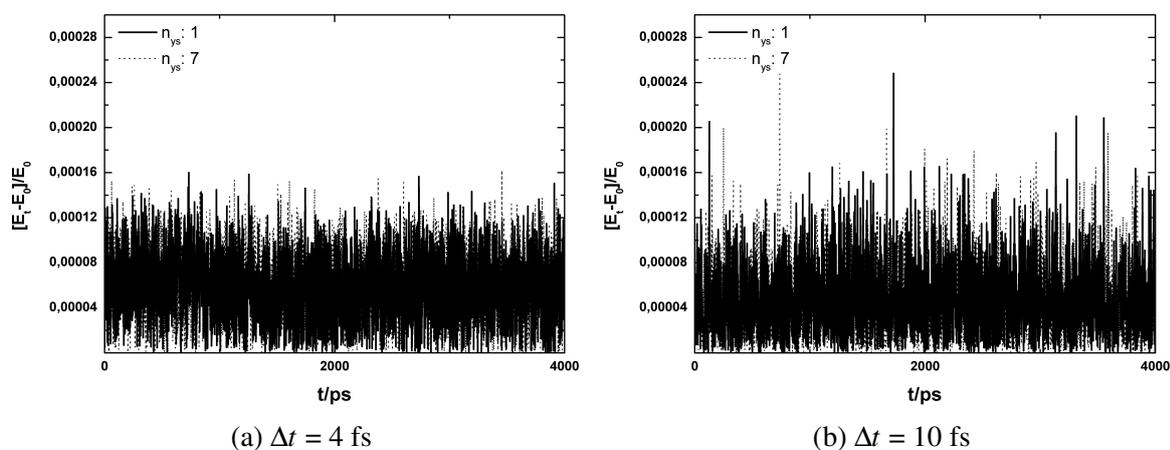


Fig. 2.4 Fluctuaciones de la energía total en simulaciones NVE de 264 moléculas de benceno en fase líquida, utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34 con $\Delta t = 4$ fs. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -1228.15$ kcal/mol, $DE = 0.00005784$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -1228.15$ kcal/mol, $DE = 0.00005913$; y (b) $\Delta t = 10$ fs. Línea continua: $n = 1$, $n_{ys} = 1$, $E_0 = -1228.08$ kcal/mol, $DE = 0.0000472$, línea discontinua: $n = 1$, $n_{ys} = 7$, $E_0 = -1228.08$ kcal/mol, $DE = 0.0000465$.

En la Figura 2.5 se compara la estabilidad numérica del integrador dado por la Ecuación 2.34, con $n = 1$ y $n_{ys} = 1$ en el operador rotacional, para dos casos: la Figura 2.5 (a) resulta de la aplicación del método *shifted-force* en los potenciales de Lennard-Jones y de Coulomb; y

el segundo caso, que se presenta en la Figura 2.5 (b), corresponde a la estrategia descrita en la Sección 2.4 que se utiliza para suavizar las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb amortiguado con $\alpha = 0.29 \text{ \AA}^{-1}$. Para esta comparación se simularon 900 moléculas de agua TIP3P en el estado líquido con $r_c = 10 \text{ \AA}$, y el análisis de estabilidad numérica se realiza gráficamente a partir de la evolución en el tiempo de la energía total. De la Figura 2.5 se desprende que el empleo únicamente del método *shifted-force* no es suficiente para evitar incrementos espurios de la energía cuando se utiliza $r_c = 10 \text{ \AA}$: en el caso (a) se observa un desvío continuo de la energía total a partir de $\Delta t = 3 \text{ fs}$, mientras que para el segundo caso el desvío sólo ocurre para un paso de tiempo de 6 fs. De esta manera, si el objetivo fuera utilizar el máximo paso de tiempo posible, el método *shifted-force* no es la estrategia adecuada cuando se emplea un integrador con una precisión de segunda orden. Como regla general, este tipo de integradores numéricos requiere el uso de potenciales de interacción cuyas derivadas primera y segunda con respecto al vector posición sean continuas [106].

En términos de la estabilidad numérica, es notable la mejora que surge de suavizar los potenciales. No obstante, como se demuestra en la proxima subsección, los efectos de los errores de discretización son relevantes inclusive para pasos de tiempo pequeños para los cuales no se tiene un desvío significativo de la energía total.

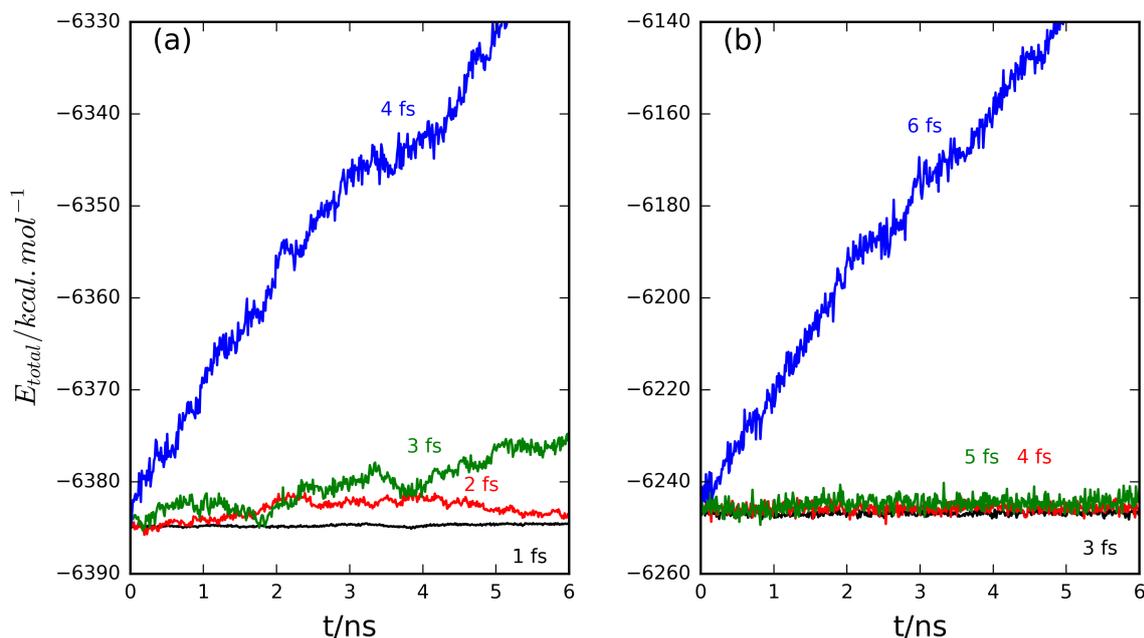


Fig. 2.5 Evolución de la energía total en función del paso de tiempo en simulaciones NVE de 900 moléculas de agua en fase líquida con $r_c = 10 \text{ \AA}$, utilizando $n = 1$ y $n_{ys} = 1$ en el integrador representado por la Ecuación 2.34 para los casos en que se aplica (a) el método *shifted-force* en las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb; y (b) se suavizan los potenciales de Lennard-Jones y de Coulomb amortiguado (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Errores de Discretización

Una vez que se determina el rango de pasos de tiempo para el cual el desvío en la energía total es despreciable, es posible evaluar el efecto de los errores de discretización sobre las propiedades de interés. En la Tabla 2.2 se muestran los resultados obtenidos en las simulaciones NVE de agua TIP3P con $r_c = 10 \text{ \AA}$ utilizando la estrategia que suaviza las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb amortiguado. Con el objeto de cuantificar el desvío de la energía total se considera una medida que no depende de la magnitud del valor inicial, como sí sucede en el cálculo de DE (Ec. 2.56). La medida alternativa corresponde a la tasa de variación de la energía (kcal/mol) en el tiempo (ns), denotada con R y que corresponde al coeficiente de la recta producto de regresión lineal entre las variables mencionadas. En la Tabla 2.2 se puede ver cómo las propiedades termodinámicas se modifican con el aumento del paso de tiempo, de lo que se desprende que el error de discretización produce un muestreo

Tabla 2.2 Efecto del paso de tiempo en las propiedades termodinámicas y en el desvío de la energía total de 900 moléculas de agua TIP3P[104] en simulaciones de DM NVE empleando el integrador numérico representando por la Ecuación 2.34.

Δt (fs)	T (K)	$\langle U \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_t \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_r \rangle$ (kcal/mol)	R (kcal/mol.ns)
1.0	299.78 ± 0.02	-7854.3 ± 0.1	1607.6 ± 0.1	803.7 ± 0.1	803.9 ± 0.1	-0.00016
2.0	299.07 ± 0.02	-7850.6 ± 0.1	1603.8 ± 0.1	803.5 ± 0.1	800.3 ± 0.1	0.0018
3.0	297.87 ± 0.02	-7844.1 ± 0.1	1597.3 ± 0.1	803.5 ± 0.1	793.8 ± 0.1	0.034
4.0	296.2 ± 0.02	-7834 ± 0.1	1588.4 ± 0.1	802.8 ± 0.1	785.6 ± 0.1	-0.00077
5.0	294.06 ± 0.02	-7821.5 ± 0.1	1576.9 ± 0.1	802.2 ± 0.1	774.7 ± 0.1	0.22

de diferentes ensambles. Asimismo, se advierte que la partición entre las energías traslacional (K_t) y rotacional (K_r) se modifica notablemente con Δt . Esto tiene una implicancia crucial en la supuesta equipartición, como se discute en la próxima subsección.

Utilizando el método de Miller y col. [74], Davidchack ya había investigado [106] el efecto de los errores de discretización en diversas propiedades obtenidas en simulaciones de DM NVE y NVT para el modelo TIP4P [104] de agua. En esta investigación se avanzó en el sentido de explicar porqué dichos errores son importantes para el caso del agua. En la próxima subsección se demuestra que esa importancia reside en la disparidad de los momentos de inercia.

Partición de la Energía Cinética

El teorema de equipartición [109] de la Mecánica Estadística establece que para un sistema en equilibrio cada grado de libertad contribuye con una energía cinética promedio igual a $k_b T/2$. De esta manera, la relación entre la energía cinética promedio $\langle K \rangle$ con la temperatura del sistema viene dada por la siguiente expresión:

$$2\langle K \rangle = N_{GDL} k_b T, \quad (2.57)$$

donde N_{GDL} corresponde al número de grados de libertad. Esta es la ecuación que normalmente se utiliza en Simulación Molecular para el cálculo de la temperatura. Existen otras formas para calcular dicha propiedad que se basan en la definición de la “temperatura

configuracional” [110]. Analizar la consistencia de la partición de energía simulada con la equipartición de la energía, constituye otra forma de evaluar la precisión de una simulación. Efectivamente, este análisis ha sido útil para detectar errores y mejorar diversas metodologías utilizadas en Simulación Molecular, desde las vinculadas con cálculos de las interacciones electrostáticas [111], hasta algoritmos de termostatos [112] y barostatos [113]. Un elemento que contribuye con la falta de consistencia corresponde al error de discretización asociado a la integración numérica de las ecuaciones de movimiento, inherente a todas las simulaciones de DM. Esto es señalado en el trabajo de Eastwood y col. [114], en el cual analizan un sistema de una proteína solvatada en agua, y observan diferencias de temperatura de hasta 6 K entre la proteína y el solvente.

En la presente investigación se analiza la partición de energía entre los grados de libertad traslacionales y rotacionales. De acuerdo al teorema de equipartición, las energías cinéticas de traslación K_t y de rotación K_r se relacionan con la temperatura como sigue:

$$2\langle K_t \rangle_{eq} = (3N - 3)k_B T \quad (2.58)$$

$$2\langle K_r \rangle_{eq} = 3Nk_B T \quad (2.59)$$

En las ecuaciones anteriores N es el número de cuerpos rígidos. En la DM NVE, la conservación del momento lineal total \mathbf{P} se traduce en la pérdida de tres grados de libertad traslacionales, resultando en un total de $3N - 3$. Por su parte, cuando se utiliza una caja cúbica con condiciones de contorno periódicas para realizar la DM, no existe simetría rotacional [115, 116], con lo cual el momento angular total no se conserva y el número de grados de libertad rotacionales es igual a $3N$.

En esta sección se comparan las energías traslacionales y rotacionales calculadas suponiendo la equipartición de energía con aquellas obtenidas en las simulaciones. Para ello se calcula la energía promedio por grado de libertad $\langle K \rangle_{GDL} = \langle K \rangle / N_{GDL}$, y luego se calculan

las energías traslacionales y rotacionales como sigue:

$$\langle K_t \rangle_{eq} = \langle K \rangle_{GDL}(3N - 3) \quad (2.60)$$

$$\langle K_r \rangle_{eq} = \langle K \rangle_{GDL}(3N) \quad (2.61)$$

En la Tabla 2.3 se puede ver que para propano existe una buena correspondencia para todos los pasos de tiempo y el valor medio de la energía cinética traslacional simulada es menor que la rotacional, en todos los casos. Sin embargo, esto no sucede para el caso del agua. En la Tabla 2.4 se presentan los resultados correspondientes a 900 moléculas de agua empleando un radio de corte de 10 Å. Se observa que para el paso de tiempo pequeño de 0.5 fs se obtiene una buena concordancia, la cual se pierde completamente a medida que se aumenta el paso de tiempo, e inclusive a partir de $\Delta t = 2$ fs las energías traslacionales son mayores que las rotacionales, en discordancia con lo que preveen las Ecuaciones 2.58 y 2.59. Con esto se comprueba la influencia que tiene el error de discretización, en concordancia con el señalamiento de Eastwood y col. [114]. Cuando las desviaciones son significativas, la mayor implicancia es que las Ecuaciones 2.58 y 2.59 no son adecuadas para calcular la temperatura. En el trabajo de Eastwood y col. [114] se enfatiza sobre la importancia de disminuir el error asociado a la integración numérica, lo cual es posible por ejemplo utilizando el método RESPA[117]. Asimismo, proponen otra forma de calcular la temperatura que se basa en un teorema de equipartición generalizado aplicado al Hamiltoniano *Shadow*. En esta investigación no se profundizó sobre este concepto, que está íntimamente relacionado con la propiedad simpléctica y para una definición introductoria se sugiere la referencia [17].

Tabla 2.3 Partición de la Energía Cinética en simulaciones NVE de 330 moléculas de propano en fase líquida con $r_c = 14 \text{ \AA}$ utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34.

$\Delta t / n_{\text{sys}}$ (fs)	T (K)	$\langle K \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_t \rangle_{eq}$ (kcal/mol)	$\langle K_r \rangle_{eq}$ (kcal/mol)	$\langle K_t \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_r \rangle$ (kcal/mol)
1 / 1	197.30 \pm 0.01	324.06 \pm 0.01	161.78	162.28	161.77 \pm 0.02	162.29 \pm 0.02
2 / 1	197.33 \pm 0.01	324.10 \pm 0.01	161.80	162.30	161.70 \pm 0.02	162.40 \pm 0.02
1 / 7	197.30 \pm 0.01	324.06 \pm 0.01	161.78	162.28	161.72 \pm 0.02	162.34 \pm 0.02
2 / 7	197.29 \pm 0.01	324.05 \pm 0.01	161.78	162.27	161.64 \pm 0.02	162.41 \pm 0.02

Tabla 2.4 Partición de la Energía Cinética en simulaciones NVE de 900 moléculas de agua en fase líquida con $r_c = 10 \text{ \AA}$ utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.34. Las incertezas de las energías cinéticas son inferiores a 0.1 kcal/mol.

Δt (fs)	T (K)	$\langle K \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_t \rangle_{eq}$ (kcal/mol)	$\langle K_r \rangle_{eq}$ (kcal/mol)	$\langle K_t \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_r \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_{r1} \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_{r2} \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_{r3} \rangle$ (kcal/mol)
Con las masas atómicas reales									
0.5	300.17 \pm 0.02	1609.6 \pm 0.1	804.4	805.2	804.5	805.1	268.4	268.4	268.3
1.0	299.78 \pm 0.02	1607.6 \pm 0.1	803.4	804.2	803.7	803.9	267.9	268.1	267.9
2.0	299.07 \pm 0.02	1603.8 \pm 0.1	801.5	802.3	803.5	800.3	267.1	267.1	266.1
3.0	297.86 \pm 0.02	1597.3 \pm 0.1	798.2	799.1	803.5	793.8	265.1	265.5	263.1
4.0	296.2 \pm 0.02	1588.4 \pm 0.1	793.8	794.6	802.8	785.6	262.8	263.7	259.1
5.0	294.06 \pm 0.02	1576.9 \pm 0.1	788.0	788.9	802.2	774.7	259.7	261.2	253.9
Con distribución de las masas atómicas									
1.0	299.94 \pm 0.02	1608.4 \pm 0.1	804.1	804.3	803.9	804.5	268.2	268.2	268.1
2.0	299.68 \pm 0.02	1607.0 \pm 0.1	803.4	803.6	803.6	803.4	268.0	268.2	267.2
3.0	299.25 \pm 0.02	1604.7 \pm 0.1	802.2	802.5	802.9	801.8	267.7	267.9	266.2
4.0	298.57 \pm 0.02	1601.1 \pm 0.1	800.4	800.7	802.2	798.9	266.9	267.7	264.3
5.0	297.75 \pm 0.02	1596.7 \pm 0.1	798.2	798.5	801.1	795.6	266.3	267.2	262.1
6.0	296.75 \pm 0.02	1591.3 \pm 0.1	795.5	795.8	799.8	791.5	265.2	266.9	259.4

En la Tabla 2.4 se advierte que la energía cinética traslacional simulada no se modifica tanto como sucede con la parte rotacional, la cual disminuye sistemáticamente con Δt . Esto indica que el movimiento rotacional, siendo el modo de movimiento más rápido, limita el paso de tiempo de forma análoga al efecto de las vibraciones intramoleculares en el caso de las moléculas flexibles. Además, no solo se tienen diferentes escalas de tiempo entre los movimientos traslacional y rotacional, sino también entre los modos internos de rotación.

Los momentos de inercia de agua TIP3P son $I_1 = 1.769 \text{ Da}\cdot\text{\AA}^2$, $I_2 = 1.155 \text{ Da}\cdot\text{\AA}^2$, y $I_3 = 0.614 \text{ Da}\cdot\text{\AA}^2$. El momento de inercia I_3 , considerablemente menor que I_1 y I_2 , tiene una energía cinética asociada $\langle K_{r3} \rangle$, que es la más afectada por los errores de discretización. Esta es una limitación intrínseca que está relacionada con la geometría de la molécula de agua.

Por último, se aplicó una estrategia que consiste en distribuir las masas de los átomos de modo de obtener partículas con una misma masa [118], y se analizó el efecto no solo en la partición de la energía cinética, sino también en la estabilidad numérica del integrador simpléctico. Con la distribución de las masas atómicas de las moléculas de agua, realizada de manera uniforme, se obtienen partículas con una masa de 6.005 Da. Con esta estrategia se logra transformar al modo rotacional en un movimiento más lento. Los momentos de inercia resultantes vienen dados por $I_1 = 8.255 \text{ Da}\cdot\text{\AA}^2$, $I_2 = 6.881 \text{ Da}\cdot\text{\AA}^2$, y $I_3 = 1.374 \text{ Da}\cdot\text{\AA}^2$. Como resultado, la estabilidad numérica mejora de forma notable, como se observa en la Figura 2.6. Asimismo, como se puede ver en la Tabla 2.4, esa mejora impacta de forma positiva en la partición de la energía cinética: para cada paso de tiempo el sistema ficticio exhibe un comportamiento más próximo a lo esperado según el teorema de equipartición. Cabe mencionar que esta estrategia es válida para obtener propiedades termodinámicas, que en principio no se ven influenciadas por las masas atómicas. Esto no es verdad, por ejemplo, para las propiedades de transporte.

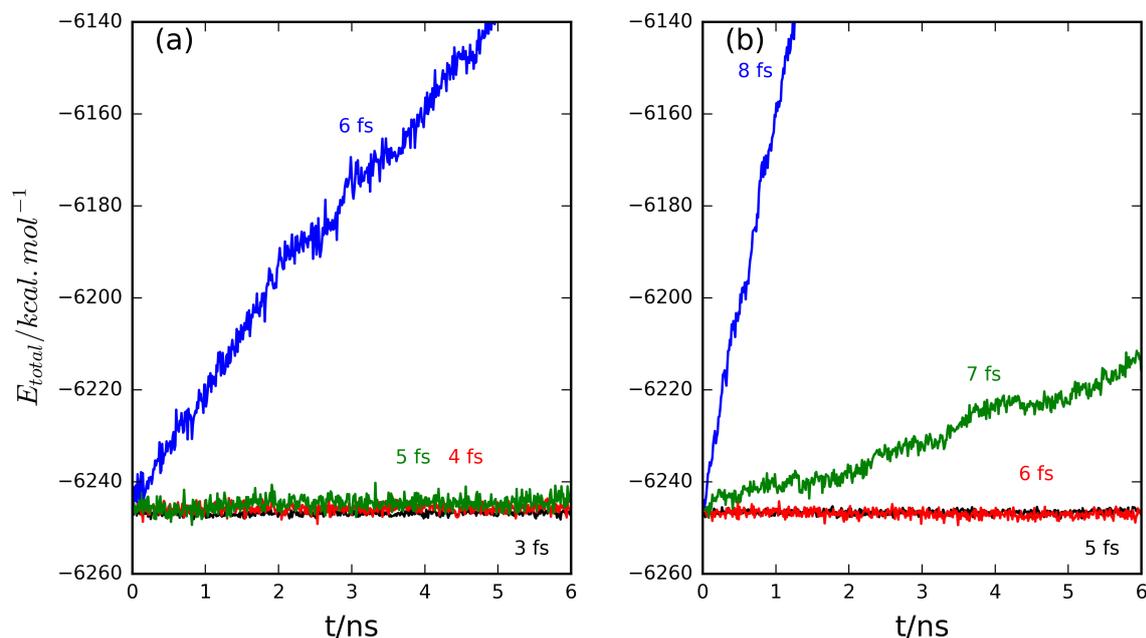


Fig. 2.6 Evolución de la energía total en función del paso de tiempo en simulaciones NVE con $r_c = 10 \text{ \AA}$, utilizando $n = 1$ y $n_{ys} = 1$ en el integrador representado por la Ecuación 2.34, de (a) 900 moléculas de agua en fase líquida y (b) de un sistema ficticio obtenido a partir de la distribución uniforme de las masas del sistema (a) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

2.4.2 Ensamble NVT

En relación a los integradores NVT, no es propósito de la presente investigación determinar una factorización óptima, sino comprobar que una única cadena de termostato es capaz de mantener la temperatura especificada, mientras promueve un muestreo “correcto” del ensamble canónico. Los resultados de esta parte fueron obtenidos utilizando el método *shifted-force* en las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb, las cuales fueron truncadas en $r_c = 9 \text{ \AA}$.

Validación del Muestreo

En esta subsección se presentan los resultados de una metodología simple que permite examinar la consistencia de la distribución de las energías muestreadas con la distribución teórica que corresponda, según la Mecánica Estadística. Este procedimiento, introducido e

implementado por Shirts [119], se basa en un análisis estadístico cuantitativo y es posible realizar regresiones lineales, no lineales, y por máxima verosimilitud. Este último procedimiento no involucra el empleo de histogramas de las energías y en esta sección se muestran los resultados que corresponden a dicho análisis. Puesto que la visualización gráfica es útil desde el punto de vista del análisis, también se presentan algunas figuras del ajuste lineal.

En el ensamble NVT, la probabilidad condicional de observar un estado con energía E para una dada temperatura inversa β está dada por

$$P(E|\beta) = Q(\beta)^{-1} \Omega(E) \exp(-\beta E), \quad (2.62)$$

donde $\Omega(E)$ es la densidad de estados, la cual no depende de β , y $Q(\beta)$ es la función de partición canónica. Esta última está relacionada con la energía libre de Helmholtz (F) a través de $F = -\beta^{-1} \ln(Q)$. Al calcular el cociente de probabilidades para diferentes temperaturas, las densidades de estado, que son desconocidas, se cancelan y se obtiene

$$\frac{P(E|\beta_2)}{P(E|\beta_1)} = \exp[(\beta_2 F_2 - \beta_1 F_1) - (\beta_2 - \beta_1)E]. \quad (2.63)$$

Aplicando el logaritmo en la Ecuación 2.63 se tiene que

$$\ln \frac{P(E|\beta_2)}{P(E|\beta_1)} = (\beta_2 F_2 - \beta_1 F_1) - (\beta_2 - \beta_1)E. \quad (2.64)$$

La Ecuación 2.64 es la base del análisis estadístico, el cual determina las desviaciones estándares que la pendiente calculada se encuentra de la especificada, $\beta_2 - \beta_1$. Aunque esto no representa un resultado nuevo, se ha sistematizado el cálculo de las desviaciones y su implementación se encuentra disponible [119]. Nótese que este análisis es independiente de las energías libres, que son desconocidas, y es válido para cualquier par de temperaturas. No obstante, en el trabajo mencionado se sugiere emplear temperaturas separadas por un valor igual a la suma de las desviaciones estándares de las distribuciones de energía, puesto que observaron que se maximiza la probabilidad de identificar errores. Asumiendo que la

varianza en la energía es constante en el rango de temperaturas consideradas, se tiene que

$$\frac{\Delta T}{T} = \frac{2k_B T}{\sigma_E}. \quad (2.65)$$

De esta forma, se lleva a cabo una simulación NVT en una determinada temperatura T con el fin de estimar la varianza σ_E y luego, usando $T = (T_1 + T_2)/2$ en conjunto con la ecuación anterior, se obtienen las temperaturas T_1 y T_2 para realizar la validación. Dado que las energías potencial (U) y cinética (K) son separables, el procedimiento puede aplicarse para cada caso utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\frac{P(U|\beta_2)}{P(U|\beta_1)} = \frac{Z(\beta_1)}{Z(\beta_2)} \exp [(-\beta_2 - \beta_1)U] \quad (2.66)$$

$$\frac{P(K|\beta_2)}{P(K|\beta_1)} = \frac{Q_k(\beta_1)}{Q_k(\beta_2)} \exp [(-\beta_2 - \beta_1)K] \quad (2.67)$$

En las expresiones anteriores $Z(\beta) = \int d\mathbf{r}^N e^{-\beta U(\mathbf{r}^N)}$ y $Q_k = \prod_{i=1}^N \int_{-\infty}^{\infty} d\mathbf{p}_i e^{-\beta \mathbf{p}_i^T \mathbf{p}_i / m_i}$.

Asimismo, es posible examinar la consistencia de la energía cinética muestreada con respecto a la distribución de Maxwell-Boltzmann, dada por

$$P(K) = \frac{\beta}{\sqrt{N_{GDL}\pi}} \exp \left[-\frac{\left(\beta K - \frac{N_{GDL}}{2} \right)^2}{N_{GDL}} \right], \quad (2.68)$$

donde N_{GDL} corresponde al número de grados de libertad. La ecuación anterior es una distribución normal con media $\langle K \rangle = (N_{GDL}/2\beta)$ y varianza $\sigma^2 = N_{GDL}/2\beta^2$, válida cuando se satisface la equipartición de la energía.

A continuación se presentan los resultados de la validación del muestreo para los esquemas de integración NVT propuestos en la Sección 2.3.2. Para ello, se simularon 356 moléculas de agua especificando las temperaturas $T_1 = 296.01$ K y $T_2 = 304.98$ K. En las Figuras 2.7 y 2.8 se muestran los resultados de la regresión lineal para las energías potencial y cinética muestreadas usando el integrador representado por la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 1$ fs. En la descripción de los gráficos se indican las temperaturas promedio obtenidas en

cada simulación. En ambos casos, se puede ver que el integrador genera una distribución consistente con el ensamble canónico. Asimismo, en la Figura 2.9 se observa una buena correspondencia entre la distribución de la energía cinética simulada a $T = 304.99$ K con la distribución de Maxwell-Boltzmann a esa temperatura. Cabe destacar que el método dado por la Ecuación 2.55 presenta un comportamiento similar, por lo cual no es necesario mostrar los gráficos correspondientes.

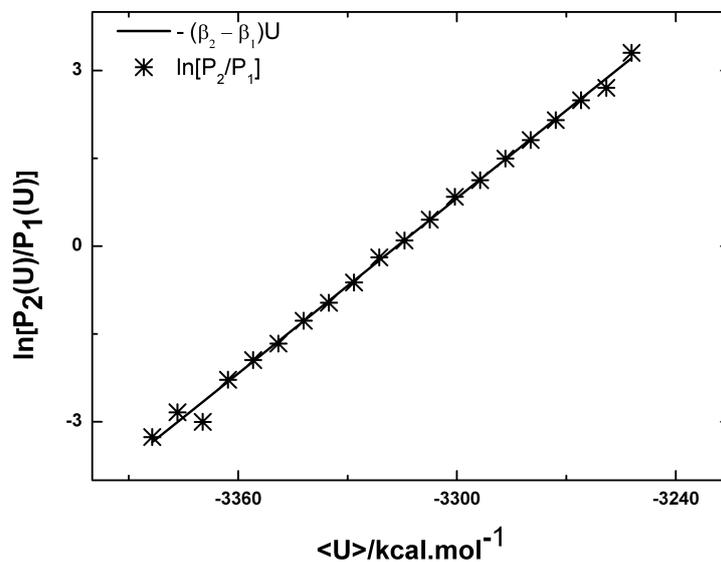


Fig. 2.7 Logaritmo del cociente de probabilidades considerando la pendiente verdadera (línea continua) y la pendiente obtenida en el análisis de regresión lineal (símbolos) de la energía potencial. Simulaciones de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 1$ fs para las temperaturas especificadas $T_1 = 296.03$ K y $T_2 = 304.99$ K.

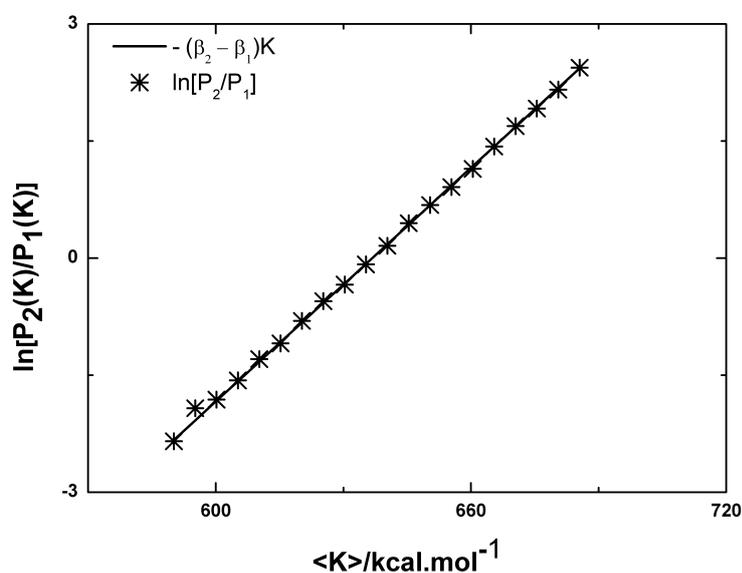


Fig. 2.8 Logaritmo del cociente de probabilidades considerando la pendiente verdadera (línea continua) y la pendiente obtenida en el análisis de regresión lineal (símbolos) de la energía cinética. Simulaciones de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 1$ fs para las temperaturas especificadas $T_1 = 296.03$ K y $T_2 = 304.99$ K.

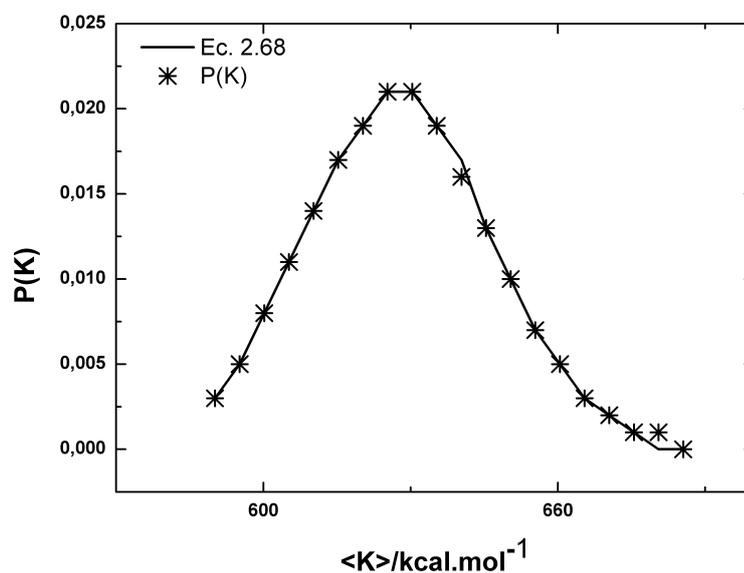


Fig. 2.9 Distribuciones de probabilidad de las energía cinéticas muestreadas y las calculadas con la Ecuación 2.68. Simulación de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50, con $\Delta t = 1$ fs para $T = 304.99$ K.

En la Tabla 2.5 se presentan los resultados del método de máxima verosimilitud aplicado a ambos esquemas de integración NVT. Se puede ver que los desvíos con respecto a la pendiente verdadera $\Delta T = 8.970$ K son menores que 1σ . Esto significa que efectivamente los valores mostrados no presentan un desvío estadísticamente significativo con respecto a la distribución correcta.

Tabla 2.5 Validación del muestreo de los integradores NVT para agua en fase líquida líquida utilizando el Método de Máxima Verosimilitud

Integrador	$\Delta T = 8.970$ K			
	potencial		cinética	
	ΔT (K)	desvío σ	ΔT (K)	desvío σ
Ecuación 2.50	9.022 ± 0.108	0.57	8.928 ± 0.051	0.63
Ecuación 2.55	8.965 ± 0.101	0.05	8.967 ± 0.052	0.14

Es evidente que estos procedimientos no son suficientes para determinar la “calidad” de una simulación, básicamente porque no proporcionan información vinculada a la ergodicidad. Sin embargo, son útiles para examinar algoritmos y códigos. De hecho, en una primera instancia, este procedimiento permitió detectar errores en la implementación en LAMMPS del método de integración NVT de Kamberaj y col. [71]. Luego de reportar dichos errores a los colaboradores de LAMMPS, fueron realizadas algunas correcciones en ese software. No obstante, como se puede ver en la próxima subsección, el método de Kamberaj y col. [71] no reproduce la temperatura especificada.

Comparación con el método de Kamberaj y col. [71]

A continuación se presentan resultados de simulaciones NVT de 903 moléculas de agua en fase líquida aplicando los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55, como también utilizando el método de Kamberaj y col. [71], el cual fue implementado en EmDee con el objeto de descartar posibles errores del software LAMMPS. En todas las simulaciones se consideró un valor constante de 0.25 fs para el menor paso de tiempo que aparece en los operadores NHC y NHC*, es decir $\Delta t/4 = 0.25$ fs en las Ecuaciones 2.49 y 2.54. Para

ello, dichos operadores se factorizaron de forma análoga a la Ecuación 2.35. En la Tabla 2.6 se puede ver que los integradores introducidos en esta investigación logran mantener la temperatura especificada (300 K) de forma sistemática. Por su parte, la temperatura simulada utilizando el método de Kamberaj y col. [71] no coincide con la especificada inclusive para un paso de tiempo pequeño.

Tabla 2.6 Temperaturas promedio obtenidas en simulaciones NVT de agua en fase líquida aplicando los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 y el método de Kamberaj y col. [71]. La temperatura especificada corresponde a 300 K.

Δt (fs)	Temperatura simulada (K)		
	Ecuación 2.50	Ecuación 2.55	Kamberaj y col. [71]
1.0	300.01 ± 0.02	300.00 ± 0.02	299.52 ± 0.02
2.0	300.01 ± 0.03	299.99 ± 0.03	298.24 ± 0.03
3.0	299.97 ± 0.04	299.98 ± 0.04	295.94 ± 0.04

En el método de Kamberaj y col. [71] se acoplan cadenas de Nosé-Hoover independientes de forma tal de termostatar separadamente los grados de libertad traslacionales y rotacionales. Con el objeto de realizar una comparación con los integradores introducidos en la Sección 2.3.2, se implementó la separación de los termostatos en la aplicación de los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55. Además de la temperatura, en la Tabla 2.7 se muestran los resultados de otras propiedades, considerando tanto una única cadena de termostatos, como el empleo de dos cadenas de Nosé-Hoover independientes. En particular, se presentan los resultados de las energías potencial (U) y cinética (K), las energías cinéticas de traslación (K_t) y rotación (K_r), y de la presión (P). Asimismo, se incluyen resultados del desvío medio de H' .

Tabla 2.7 Comparación de los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 con el método de Kamberaj y col. [71], incluyendo la termostatización independiente de los grados de libertad traslacionales y rotacionales. El sistema corresponde a 903 moléculas de agua en fase líquida y la temperatura especificada es de 300 K.

Δt (fs)	T (K)	$\langle U \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_t \rangle$ (kcal/mol)	$\langle K_r \rangle$ (kcal/mol)	P (atm)	R (kcal/mol.ns)
Ecuación 2.50							
1.0	300.01 ± 0.02	-8465.1 ± 0.5	1614.2 ± 0.1	807.4 ± 0.1	806.8 ± 0.1	62 ± 2	0.0328
2.0	300.01 ± 0.03	-8450.8 ± 0.4	1614.2 ± 0.2	809.4 ± 0.1	804.7 ± 0.1	73 ± 2	0.597
3.0	299.97 ± 0.04	-8425.7 ± 0.5	1614.0 ± 0.2	812.8 ± 0.1	801.2 ± 0.2	90 ± 2	3.44
4.0	299.93 ± 0.04	-8391.4 ± 0.6	1613.7 ± 0.2	817.1 ± 0.2	796.6 ± 0.2	119 ± 2	5.64
Ecuación 2.55							
1.0	300.00 ± 0.02	-8465.5 ± 0.5	1614.1 ± 0.1	807.1 ± 0.1	807.0 ± 0.1	65 ± 2	0.108
2.0	299.99 ± 0.03	-8450.5 ± 0.5	1614.1 ± 0.2	809.3 ± 0.1	804.7 ± 0.1	72 ± 2	1.31
3.0	299.98 ± 0.04	-8425.9 ± 0.5	1614.0 ± 0.2	812.5 ± 0.1	801.5 ± 0.2	88 ± 2	2.53
4.0	300.01 ± 0.04	-8390.4 ± 0.6	1614.2 ± 0.2	817.4 ± 0.2	796.8 ± 0.2	120 ± 2	7.31
Método de Kamberaj y col. [71]							
1.0	299.53 ± 0.02	-8470.9 ± 0.5	1611.6 ± 0.1	806.4 ± 0.1	805.2 ± 0.1	52 ± 2	0.023
2.0	298.24 ± 0.03	-8471.2 ± 0.5	1604.6 ± 0.2	805.4 ± 0.1	799.2 ± 0.1	47 ± 2	17.0
3.0	295.94 ± 0.04	-8480.9 ± 0.6	1592.3 ± 0.2	804.2 ± 0.1	788.1 ± 0.1	28 ± 2	53.2
4.0	292.72 ± 0.04	-8494.7 ± 0.7	1575.0 ± 0.2	802.4 ± 0.1	772.5 ± 0.2	-1 ± 2	60.6
Dos termostatos independientes aplicando la Ecuación 2.50							
1.0	300.00 ± 0.02	-8466.0 ± 0.5	1614.1 ± 0.1	806.6 ± 0.1	807.5 ± 0.1	60 ± 2	6.42
2.0	299.98 ± 0.03	-8452.0 ± 0.5	1614.0 ± 0.2	807.1 ± 0.1	806.9 ± 0.1	71 ± 2	80.4
3.0	300.16 ± 0.04	-8426.1 ± 0.5	1615.0 ± 0.2	808.4 ± 0.1	806.6 ± 0.1	90 ± 2	1.38 × 10 ⁴
4.0	300.75 ± 0.04	-8385.3 ± 0.6	1618.2 ± 0.2	811.6 ± 0.1	806.6 ± 0.2	125 ± 2	4.29 × 10 ⁴
Dos termostatos independientes aplicando la Ecuación 2.55							
1.0	299.98 ± 0.02	-8465.6 ± 0.5	1614.0 ± 0.1	806.6 ± 0.1	807.4 ± 0.1	56 ± 2	4.87
2.0	299.96 ± 0.03	-8452.0 ± 0.5	1613.9 ± 0.2	807.1 ± 0.1	806.8 ± 0.1	71 ± 2	85.1
3.0	300.20 ± 0.04	-8426.0 ± 0.5	1615.2 ± 0.2	808.5 ± 0.1	806.7 ± 0.1	89 ± 2	1.50 × 10 ⁴
4.0	300.75 ± 0.04	-8384.7 ± 0.6	1618.1 ± 0.2	811.6 ± 0.1	806.6 ± 0.2	123 ± 2	4.33 × 10 ⁴
Termostato único aplicando el Método de Kamberaj y col. [71]							
1.0	299.52 ± 0.02	-8470.2 ± 0.5	1611.6 ± 0.1	805.9 ± 0.1	805.6 ± 0.1	58 ± 2	0.272
2.0	298.18 ± 0.03	-8471.8 ± 0.5	1604.3 ± 0.2	804.4 ± 0.1	799.9 ± 0.1	44 ± 2	0.390
3.0	295.97 ± 0.04	-8474.6 ± 0.5	1592.4 ± 0.2	801.6 ± 0.1	790.8 ± 0.2	29 ± 2	3.00
4.0	292.65 ± 0.04	-8478.7 ± 0.6	1574.6 ± 0.2	797.6 ± 0.2	777.0 ± 0.2	10 ± 2	8.12

Al igual que lo que sucede para un único termostato, los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 presentan un desempeño similar cuando se considera la termostatización separada, obteniendo promedios estadísticamente equivalentes de las propiedades

consideradas. Nótese que cuando se acoplan dos termostatos, se obtiene un desempeño considerablemente inferior en comparación con un único termostato: se produce un aumento notable del desvío de H' para todos los pasos de tiempo, y a partir de $\Delta t = 3$ fs ya no se logra reproducir la temperatura especificada. Comparando con los resultados para un único termostato, las energías promedio solo son equivalentes estadísticamente para $\Delta t = 1$ fs.

El empleo de dos termostatos independientes presupone que se satisface la equipartición de la energía entre los grados de libertad traslacionales y rotacionales [71]. En particular, en el control de las fluctuaciones de las energías cinéticas de traslación y rotación se aplican las Ecuaciones 2.58 y 2.59. No obstante, en la Sección 2.4.1 se verificó que la solución numérica no satisface la partición representada por esas ecuaciones para pasos de tiempo mayores que 0.5 fs, y la divergencia aumenta con el Δt . Esta divergencia es la responsable del aumento del desvío de H' al utilizar dos termostatos, que también se observa para el método de Kamberaj y col. [71].

Al analizar los resultados para una única cadena de termostatos utilizando los integradores dados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55, se puede ver cómo el error de discretización afecta el valor medio de la energía potencial, y en consecuencia de la presión. Estas simulaciones reproducen la temperatura especificada T , y fueron llevadas a cabo para el mismo número de partículas N y volumen V . Puesto que la distribución canónica $Q(N, V, T)$ precisamente queda determinada por dichas variables, la pregunta que surge es: ¿Cuál distribución está siendo muestreada?. En esta tesis no se avanzó en el sentido de responder esta pregunta, que precisa de una investigación más profunda.

En la Tabla 2.7 también se advierte que la energía potencial simulada con el método de Kamberaj y col. [71] no se ve tan influenciada por el paso de tiempo, como sucede con los integradores introducidos en esta investigación. Para una mejor visualización de este efecto, en la Figura 2.10 se presentan los valores promedio de las siguientes propiedades: energía potencial por molécula, temperatura y R . Las figuras del lado izquierdo corresponden a la aplicación de una única cadena de termostato, mientras que en el lado derecho se encuentran los resultados que surgen de la termostatización independiente de los grados de libertad traslacionales y rotacionales.

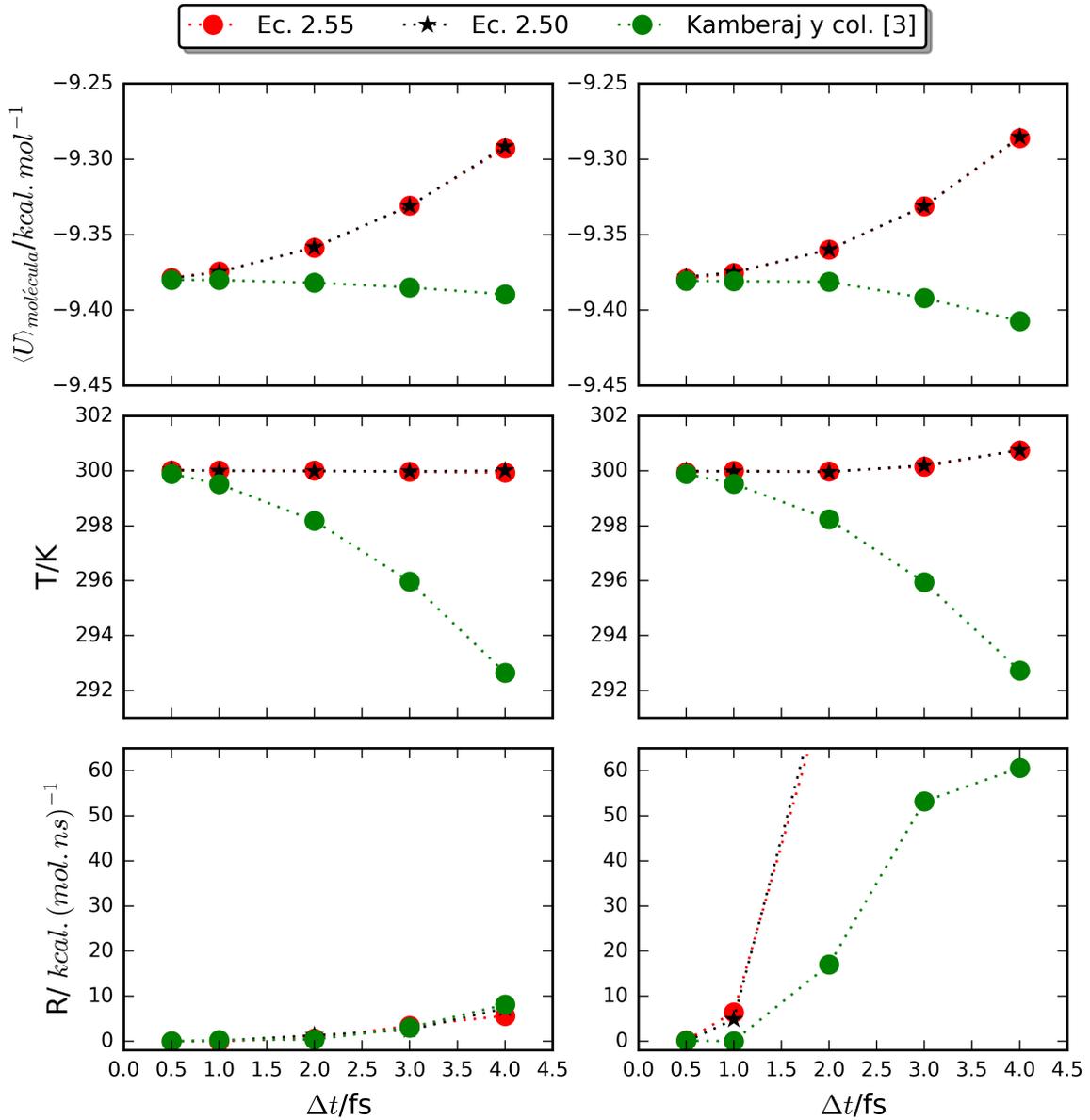


Fig. 2.10 Energía potencial promedio por molécula, temperaturas simuladas y valores de R obtenidos en simulaciones NVT aplicando los integradores representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 y el método de Kamberaj y col. [71] original. Las figuras del lado izquierdo corresponden al uso de una única cadena de termostatos de Nosé-Hoover y las del lado derecho surgen de aplicar termostatos independientes a los grados de libertad traslacionales y rotacionales (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En la figura anterior se observa que un control adecuado de la temperatura para todos los pasos de tiempo considerados tiene como contrapartida que el error de discretización

afecte notablemente la energía potencial lo cual, por supuesto, no es deseable. Por su parte, en el método de Kamberaj y col. [71] se observa que dicho error impacta principalmente sobre la energía cinética y aunque la energía potencial no se modifica de forma considerable, la temperatura simulada difiere de la especificada. A partir de estas observaciones, y del comportamiento del desvío de H' , dado por R , se concluye que para todos los métodos analizados, solo es adecuado utilizar un paso de tiempo de 1 fs.

La medida invariante en la dinámica NVT

En el Capítulo 1 se hizo mención a la propiedad simpléctica, que caracteriza a los sistemas Hamiltonianos, y tiene como implicancia la incompresibilidad del espacio de las fases. En contraposición, la dinámica no Hamiltoniana está caracterizada por una compresibilidad κ no nula del espacio de las fases que se calcula como sigue:

$$\kappa(\mathbf{x}, t) = \text{div}_{\mathbf{x}}(\dot{\mathbf{x}}) = \text{div}_{\mathbf{x}}(\xi(\mathbf{x}, t)). \quad (2.69)$$

En este caso, ya no se conserva el elemento de volumen sino que aparece una medida invariante dada por [50]

$$\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)} d\mathbf{x}_t = \sqrt{g(\mathbf{x}_0, t)} d\mathbf{x}_0, \quad (2.70)$$

donde $\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)}$ es el determinante del tensor métrico del espacio de las fases extendido, que se obtiene a partir de la compresibilidad κ con las siguientes ecuaciones:

$$\sqrt{g(\mathbf{x}_t, t)} = e^{-w(\mathbf{x}_t, t)} \quad (2.71)$$

$$\kappa = \frac{dw(\mathbf{x}_t, t)}{dt} \quad (2.72)$$

En consecuencia, existe una ley de conservación en el espacio de las fases extendido, que no corresponde a las leyes usuales de la Geometría Euclidiana. En este contexto, la ecuación generalizada de Liouville, a la que se hizo alusión en la Sección 2.2.4 es

$$\frac{\partial(f\sqrt{g})}{\partial t} + \nabla \cdot (f\sqrt{g}\dot{\mathbf{x}}) = 0. \quad (2.73)$$

Claramente la expresión anterior se reduce a la ecuación de Liouville para sistemas Hamiltonianos (Ec. 1.28) cuando $\sqrt{g(\mathbf{x}, t)} = 1$ y $\nabla_{\mathbf{x}} \cdot \dot{\mathbf{x}} = 0$.

Una vez que se conocen las leyes de conservación de la dinámica, es deseable que el integrador numérico correspondiente también las satisfaga. En este sentido, Ezra [120] ha introducido un método sistemático para obtener integradores que preserven la medida invariante para los sistemas no Hamiltonianos, con el objeto de mejorar la estabilidad numérica. Por otro lado, en el trabajo citado se señala que la preservación de dicha medida, no necesariamente produce trayectorias más ergódicas. Utilizando la notación de Ezra, se define la medida invariante como

$$\bar{\omega} = \sqrt{g} \omega, \quad (2.74)$$

que se preserva cuando se satisface la siguiente condición:

$$\text{div}_{\bar{\omega}}(\xi) = \frac{1}{\sqrt{g}} \frac{\partial}{\partial x^i} [\sqrt{g} \xi^i] = 0. \quad (2.75)$$

En el caso de las cadenas de Nosé-Hoover para cuerpos rígidos introducidas en esta investigación, la compresibilidad del espacio de las fases está dada por

$$\kappa = 6N\dot{\eta}_1 + \sum_{j=2}^M \dot{\eta}_j, \quad (2.76)$$

que produce la siguiente medida invariante:

$$\bar{\omega} = e^{6N\eta_1 + \sum_{j=2}^M \eta_j} \wedge \prod_{i=1}^N [\mathbf{r}_i \wedge \mathbf{p}_i \wedge \mathbf{q}_i \wedge \boldsymbol{\pi}_i] \wedge \prod_{j=1}^M [\eta_j \wedge p_{\eta_j}]. \quad (2.77)$$

Es posible comprobar que todos los operadores de los esquemas de integración NVT introducidos en esta investigación satisfacen la Ecuación 2.75. Sobre este punto resulta instructivo presentar los resultados de otros dos esquemas de integración NVT que no preservan la medida invariante, y además uno de ellos falla sistemáticamente en el control de

la temperatura del sistema. Nótese que la parte del operador dada por

$$\frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \frac{\partial}{\partial \eta_j} + \left(G_j - p_{\eta_j} \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} \right) \frac{\partial}{\partial p_{\eta_j}}, \quad (2.78)$$

puede ser evaluada analíticamente utilizando la Ecuación 2.46 acoplada con la siguiente solución:

$$\eta_j = \eta_j^0 + \left[G_j - \left(G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \right) \phi \left(\frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} t \right) \right] \frac{Q_{j+1}}{p_{\eta_{j+1}}} \frac{t}{Q_j}. \quad (2.79)$$

Considerando esta nueva solución analítica, el propagador NHC es factorizado como sigue:

$$\begin{aligned} e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{2}} &= \prod_{j=M}^1 \exp \left\{ \frac{\Delta t}{4} \left[\frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \frac{\partial}{\partial \eta_j} + \left(G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \right) \frac{\partial}{\partial p_{\eta_j}} \right] \right\} \\ &\times \prod_{i=1}^N \exp \left(-\frac{\Delta t}{2} \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i^T \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}} \right) \prod_{i=1}^N \exp \left(-\frac{\Delta t}{2} \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i^T \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}} \right) \\ &\times \prod_{j=1}^M \exp \left\{ \frac{\Delta t}{4} \left[\frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \frac{\partial}{\partial \eta_j} + \left(G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \right) \frac{\partial}{\partial p_{\eta_j}} \right] \right\}. \end{aligned} \quad (2.80)$$

En comparación con el integrador dado por la Ecuación 2.50, la ecuación anterior representa una reorganización de la variable η_i en relación al orden de integración, y el propagador completo viene dado por

$$e^{iL\Delta t} = e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_r \Delta t} e^{iL_r \Delta t} e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{2}}. \quad (2.81)$$

El esquema que no logra mantener la temperatura especificada incluye todas las soluciones analíticas presentadas hasta aquí, a saber: las Ecuaciones 2.46, 2.51, 2.52, y 2.79. En este caso, los operadores iL_a y iL_{NHC} se factorizan como sigue:

$$e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} = \prod_{i=1}^N \exp \left[\frac{\Delta t}{2} \left(\mathbf{F}_i^T - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \mathbf{p}_i^T \right) \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_i} \right] \prod_{i=1}^N \exp \left[\frac{\Delta t}{2} \left(2\boldsymbol{\tau}_i^T \mathbf{C}_i^T - \frac{p_{\eta_1}}{Q_1} \boldsymbol{\pi}_i^T \right) \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\pi}_i} \right] \quad (2.82)$$

$$e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{4}} = \prod_{j=M}^1 \exp \left\{ \frac{\Delta t}{4} \left[\frac{p_{\eta_j}}{Q_j} \frac{\partial}{\partial \eta_j} + \left(G_j - \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} p_{\eta_j} \right) \frac{\partial}{\partial p_{\eta_j}} \right] \right\} \quad (2.83)$$

Finalmente, el propagador completo viene dado por

$$\begin{aligned}
 e^{iL\Delta t} = & e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{4}} e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{4}} \\
 & \times e^{iL_r \Delta t} e^{iL_t \Delta t} \\
 & \times e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{4}} e^{iL_a \frac{\Delta t}{2}} e^{iL_{\text{NHC}} \frac{\Delta t}{4}}.
 \end{aligned} \tag{2.84}$$

En la Tabla 2.8 se muestran los resultados de simulaciones NVT de 356 moléculas de agua en fase líquida con una temperatura especificada de 298.15 K, utilizando los integradores representados por las Ecuaciones 2.81 y 2.84. Mientras que con el primer método el control de la temperatura es satisfactorio, en el otro caso las temperaturas son siempre menores que la especificada y las diferencias se acentúan con el paso de tiempo.

Tabla 2.8 Esquemas alternativos de integración NVT aplicados a un sistema de 356 moléculas de agua en fase líquida con una temperatura especificada de 298.15 K.

Δt (fs)	Ecuación 2.81		Ecuación 2.84	
	T (K)	R (kcal/mol.ns)	T (K)	R (kcal/mol.ns)
1	298.15 \pm 0.04	0.114	297.89 \pm 0.04	0.161
2	298.13 \pm 0.04	-0.0044	297.47 \pm 0.04	0.258
3	298.14 \pm 0.04	0.238	296.75 \pm 0.04	0.301

En una primera instancia surgió la pregunta sobre si lo observado en relación al esquema de integración representado por la Ecuación 2.84 estaría asociado con el hecho de que varios operadores no preservan la medida invariante del espacio de las fases extendido. No obstante, el integrador dado por la Ecuación 2.81, que reproduce satisfactoriamente la temperatura especificada, tampoco satisface la Ecuación 2.75, e inclusive esto sucede con los integradores NVT comúnmente aplicados en los problemas de Simulación Molecular de moléculas flexibles [48, 121]. En este punto se debe advertir una característica fundamental de las ecuaciones de movimiento: la compresibilidad del espacio de las fases κ solo es función de las variables η_j . Asimismo, la evolución en el tiempo de las variables físicas, al igual que la del momento del termostato, no dependen en absoluto de la dinámica de

las variables η_j . Estas observaciones permiten concluir que efectivamente la condición de la medida invariante puede ser flexibilizada. La variable η se incluye con el objeto de describir la dinámica en el espacio de las fases, el cual está equipado con las posiciones generalizadas y sus momentos conjugados. Con lo expuesto hasta aquí se verifica que el integrador representado por la Ecuación 2.84 no logra mantener la temperatura en su valor especificado, no por causa de la medida invariante, sino por el orden en que actúan los operadores.

2.5 Conclusiones

En el presente capítulo se desarrollaron las ecuaciones de movimiento de cuerpos rígidos en su forma Hamiltoniana utilizando la representación del cuaternión unitario en el movimiento rotacional. Se introdujo una factorización de la matriz de rotación que, hasta donde fue posible investigar, no es conocida en la literatura de Simulación Molecular. La formulación del integrador simpléctico resultante se simplifica en comparación al método de Miller y col. [74], el cual requiere la introducción de una velocidad angular ficticia. Al aplicar la factorización de Yoshida-Suzuki [97–99] en el operador de Liouville correspondiente a la parte rotacional, la estabilidad numérica del integrador completo NVE se mantiene prácticamente inalterada, lo cual permite concluir que la factorización de dicho operador, originalmente introducida por Miller y col. [74], arroja resultados con excelente precisión.

A partir de simulaciones NVE de diferentes sistemas moleculares quedó en evidencia la complejidad asociada al muestreo del sistema del agua: mientras que para las moléculas de propano y benceno el integrador presenta una estabilidad numérica satisfactoria para un paso de tiempo de 10 fs, para el caso del agua el desvío en la energía total ya es considerable a partir de 3 fs cuando se aplica el método *shifted-force* en los potenciales de Lennard-Jones y de Coulomb.

En este capítulo se demostró la importancia de cuantificar el efecto del error de discretización sobre los valores medios de las propiedades e hipótesis utilizadas para el cálculo de propiedades. En particular, se verificó que el error de discretización produce divergencias

entre la partición de la energía cinética, que predice el teorema de equipartición, con los valores simulados. Esto pone en tela de juicio la estrategia de cálculo de la temperatura en Simulación Molecular basada en dicho teorema.

En términos de la estabilidad numérica, para el sistema de agua en fase líquida es satisfactorio el desempeño del integrador NVE para pasos de tiempo de hasta 5 fs cuando se suavizan los potenciales de Lennard-Jones y de Coulomb amortiguado. No obstante, a partir de 2 fs la divergencia con lo esperado según el teorema de equipartición comienza a ser importante, con lo cual el aumento del paso de tiempo, que en principio sería admisible desde el punto de vista de la estabilidad numérica, en realidad no lo es. En este contexto, se verificó que con la estrategia de distribución uniforme de las masas atómicas, se logra mejorar la estabilidad numérica de la simulación, lo cual también tiene un efecto positivo sobre la partición de la energía cinética. Vale la pena volver a enfatizar que este procedimiento es válido para obtener propiedades que no dependen de las masas atómicas, lo cual no es verdad en el caso de las propiedades de transporte.

Lo observado en relación a la partición de la energía cinética también fue importante para la investigación en el ensamble NVT, puesto que al no satisfacer el teorema de la equipartición, la termostatación independiente de los grados de libertad traslacionales y rotacionales, tal como se realiza en el método de Kamberaj y col. [71], pierde sustento. En esta investigación se introdujeron estrategias que acoplan una única cadena de termostatos de Nosé-Hoover y que logran reproducir la temperatura especificada, a diferencia del método citado. No obstante, el hecho de reproducir la temperatura para todos los pasos de tiempo tiene como contrapartida un impacto notable sobre la energía potencial promedio, la cual aumenta sistemáticamente con el paso de tiempo. En el método de Kamberaj y col. [71], un control ineficiente de la temperatura produce valores de la energía potencial promedio más próximos a la energía obtenida con un paso de tiempo pequeño de 0.5 fs. Resulta evidente que para los pasos de tiempo mayores que 1 fs, ninguno de los métodos analizados es satisfactorio y se concluye que las simulaciones NVT utilizando termostatos de cadenas de Nosé-Hoover deben ser llevadas a cabo con un paso de tiempo pequeño, menor o igual que 1 fs.

A partir de diversas simulaciones en el sistema de agua en fase líquida, se demostró que la falla en el control de la temperatura proviene fundamentalmente del orden en que actúan los operadores de Liouville. No existe un método teórico que a priori pueda determinar un orden conveniente de los operadores, el cual debe ser diseñado de modo que cada etapa de la integración numérica sea realizada con un paso de tiempo acorde con la escala que caracteriza a la dinámica de las variables. Los integradores NVT desarrollados en esta tesis presentan un desempeño similar en tanto que las propiedades promedio para cada paso de tiempo son estadísticamente equivalentes, y la estabilidad numérica también es similar para ambos integradores. En el método de Kamberaj y col. [71] varios de los operadores no preservan la medida invariante del espacio de las fases, y la versión que contempla una única cadena de termostatos de Nosé-Hoover presenta una estabilidad numérica similar a la obtenida con los integradores desarrollados en esta investigación. Se concluye entonces que la condición de la medida invariante no se traduce en una mejora del desempeño de los integradores y efectivamente puede ser flexibilizada.

Apéndice 2.A Obtención de los componentes del cuaternión a partir de la matriz de rotación

El método que se describe en esta subsección fue introducido por Shepper [122]. La forma en que los elementos de la diagonal de la matriz \mathbf{A} (Ec. 2.8) depende de \mathbf{q} , en conjunto con la condición dada por $\|\mathbf{q}\|^2 = 1$, generan un sistema de ecuaciones lineales en los cuadrados de los componentes del cuaternión, que presenta una solución dada por

$$4q_0^2 = 1 + tr(\mathbf{A}) \quad (2.85a)$$

$$4q_k^2 = 1 + A_{k,k} - tr(\mathbf{A}) \quad (2.85b)$$

En las expresiones anteriores $k = 1, 2, 3$ y $tr(\mathbf{A})$ es la traza de la matriz \mathbf{A} . Puesto que los vectores \mathbf{q} y $-\mathbf{q}$ corresponden a una misma matriz de rotación, el componente de mayor magnitud puede hacerse positivo [122], y los otros componentes luego se obtienen a partir de los elementos que se encuentran fuera de la diagonal de \mathbf{A} , con las siguientes ecuaciones:

$$4q_0q_1 = A_{2,3} - A_{3,2} \quad (2.86a)$$

$$4q_0q_2 = A_{3,1} - A_{1,3} \quad (2.86b)$$

$$4q_0q_3 = A_{1,2} - A_{2,1} \quad (2.86c)$$

$$4q_kq_l = A_{k,l} + A_{l,k} \quad (2.86d)$$

donde $k, l = 1, 2, 3$ con $k \neq l$.

Apéndice 2.B Relaciones algebraicas que involucran al cuaternión unitario

En primer lugar, se procede a analizar la matriz \mathbf{B} definida en la Ecuación 2.10. Dicha matriz satisface la relación $\mathbf{B}^T \mathbf{q} = \mathbf{0}$, donde $\mathbf{0}$ es el vector nulo [87, 89, 90]. Esto implica que las columnas de \mathbf{B} son ortogonales a \mathbf{q} . Asimismo, estas columnas tienen norma unitaria y son ortogonales entre sí, con lo cual forman una base ortonormal en un hiperplano ortogonal a \mathbf{q} , el cual es un subespacio en \mathbb{R}^4 . De esta manera, la operación $\mathbf{y} = \mathbf{B}\mathbf{x}$ transforma el vector $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$ en un cuaternión $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^4$, cuyos componentes estarán restringidos a dicho hiperplano. Otras dos identidades que la matriz \mathbf{B} satisface son [87]

$$\begin{aligned}\mathbf{B}^T \mathbf{B} &= \|\mathbf{q}\|^2 \mathbf{1}_3 \text{ y} \\ \mathbf{B}\mathbf{B}^T &= \|\mathbf{q}\|^2 \mathbf{1}_4 - \mathbf{q}\mathbf{q}^T.\end{aligned}$$

Si $\|\mathbf{q}\|^2 = 1$, entonces la operación $\mathbf{y} = \mathbf{B}\mathbf{x}$ puede ser revertida utilizando \mathbf{B}^T . Esta afirmación no es verdadera para cualquier operación $\mathbf{x} = \mathbf{B}^T \mathbf{y}$. Además del requerimiento de norma unitaria, es necesario que $\mathbf{q}^T \mathbf{y} = 0$, es decir, \mathbf{y} y \mathbf{q} deben ser ortogonales para que la operación pueda ser revertida con \mathbf{B} . De hecho, la transformación compuesta $\mathbf{B}\mathbf{B}^T$ corresponde a una proyección en un hiperplano ortogonal a \mathbf{q} [90]. Todas las conclusiones expuestas en la presente subsección son igualmente válidas para la matriz \mathbf{C} .

Dado que las columnas de \mathbf{B} representan permutaciones de los parámetros de Euler, es posible escribir $\mathbf{B} = [\hat{\mathbf{B}}_1 \mathbf{q} \quad \hat{\mathbf{B}}_2 \mathbf{q} \quad \hat{\mathbf{B}}_3 \mathbf{q}]$, donde $\hat{\mathbf{B}}_1$, $\hat{\mathbf{B}}_2$, y $\hat{\mathbf{B}}_3$ son matrices de permutación, que vienen dadas por

$$\hat{\mathbf{B}}_1 = \begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{\mathbf{B}}_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$\text{y } \hat{\mathbf{B}}_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Estas matrices de permutación son antisimétricas, esto es: $\hat{\mathbf{B}}_k^T = -\hat{\mathbf{B}}_k$, y satisfacen las siguientes relaciones [90]:

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{B}}_1^T \hat{\mathbf{B}}_1 &= \hat{\mathbf{B}}_2^T \hat{\mathbf{B}}_2 = \hat{\mathbf{B}}_3^T \hat{\mathbf{B}}_3 = \mathbf{1}_3 \\ \hat{\mathbf{B}}_1^T \hat{\mathbf{B}}_2 &= -\hat{\mathbf{B}}_2^T \hat{\mathbf{B}}_1 = -\hat{\mathbf{B}}_3^T \\ \hat{\mathbf{B}}_2^T \hat{\mathbf{B}}_3 &= -\hat{\mathbf{B}}_3^T \hat{\mathbf{B}}_2 = -\hat{\mathbf{B}}_1^T \\ \hat{\mathbf{B}}_3^T \hat{\mathbf{B}}_1 &= -\hat{\mathbf{B}}_1^T \hat{\mathbf{B}}_3 = -\hat{\mathbf{B}}_2^T \end{aligned} \quad (2.87)$$

Del producto de \mathbf{B} con un vector arbitrario \mathbf{x} se obtiene que

$$\mathbf{B}\mathbf{x} = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{B}}_1 \mathbf{q} & \hat{\mathbf{B}}_2 \mathbf{q} & \hat{\mathbf{B}}_3 \mathbf{q} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \sum_{k=1}^3 x_k \hat{\mathbf{B}}_k \mathbf{q}. \quad (2.88)$$

Por su parte, el producto de \mathbf{B}^T con un cuaternión arbitrario \mathbf{y} da como resultado

$$\mathbf{B}^T \mathbf{y} = \begin{bmatrix} \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_1^T \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_2^T \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_3^T \end{bmatrix} \mathbf{y} = \begin{bmatrix} \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_1^T \mathbf{y} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_2^T \mathbf{y} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_3^T \mathbf{y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{y}^T \hat{\mathbf{B}}_1 \mathbf{q} \\ \mathbf{y}^T \hat{\mathbf{B}}_2 \mathbf{q} \\ \mathbf{y}^T \hat{\mathbf{B}}_3 \mathbf{q} \end{bmatrix}. \quad (2.89)$$

Se procede ahora a analizar el producto $\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{B}}$, donde $\dot{\mathbf{B}}$ es la derivada de \mathbf{B} con respecto al tiempo. Puesto que las matrices de permutación son constantes, es posible escribir $\dot{\mathbf{B}} = [\hat{\mathbf{B}}_1 \dot{\mathbf{q}} \quad \hat{\mathbf{B}}_2 \dot{\mathbf{q}} \quad \hat{\mathbf{B}}_3 \dot{\mathbf{q}}]$. Utilizando las relaciones dadas en la Ecuación 2.87 para evaluar el

producto $\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{B}}$, se obtiene que

$$\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{B}} = \begin{bmatrix} 0 & -\mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_3^T \dot{\mathbf{q}} & \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_2^T \dot{\mathbf{q}} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_3^T \dot{\mathbf{q}} & 0 & -\mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_1^T \dot{\mathbf{q}} \\ -\mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_2^T \dot{\mathbf{q}} & \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_1^T \dot{\mathbf{q}} & 0 \end{bmatrix},$$

donde los elementos de la diagonal son nulos como consecuencia de la ortogonalidad entre \mathbf{q} y $\dot{\mathbf{q}}$. De la comparación de este resultado con las Ecuaciones 2.4 y 2.5 se desprende que

$$\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{B}} = \mathbf{S}(\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{q}}). \quad (2.90)$$

Tanto la matriz \mathbf{C} , como su derivada con respecto al tiempo $\dot{\mathbf{C}}$, pueden expresarse como $[\hat{\mathbf{C}}_1 \mathbf{q} \ \hat{\mathbf{C}}_2 \mathbf{q} \ \hat{\mathbf{C}}_3 \mathbf{q}]$ y $[\hat{\mathbf{C}}_1 \dot{\mathbf{q}} \ \hat{\mathbf{C}}_2 \dot{\mathbf{q}} \ \hat{\mathbf{C}}_3 \dot{\mathbf{q}}]$, respectivamente, donde $\hat{\mathbf{C}}_1$, $\hat{\mathbf{C}}_2$, y $\hat{\mathbf{C}}_3$ vienen dadas por

$$\hat{\mathbf{C}}_1 = \begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{\mathbf{C}}_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$\text{y } \hat{\mathbf{C}}_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Existe una relación especial entre las matrices de permutación: $\hat{\mathbf{B}}_i^T \hat{\mathbf{C}}_j$ es simétrico para cualquier combinación de i y j . De esta manera, para cada elemento de $\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{C}}$ se satisface que

$$\begin{aligned} \{\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{C}}\}_{ij} &= \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{B}}_i^T \hat{\mathbf{C}}_j \dot{\mathbf{q}} = \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_j^T \hat{\mathbf{B}}_i \dot{\mathbf{q}} = \{\mathbf{C}^T \dot{\mathbf{B}}\}_{ji} = \\ &= \{\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{C}}\}_{ij}. \end{aligned}$$

Esto implica que $\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{C}} = \dot{\mathbf{B}}^T \mathbf{C}$. De esta manera, derivando la Ecuación 2.11 con respecto al tiempo, se tiene que

$$\begin{aligned} \mathbf{A} \dot{\mathbf{A}}^T &= \mathbf{B}^T \mathbf{C} (\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{C}} + \dot{\mathbf{B}}^T \mathbf{C})^T = \mathbf{B}^T \mathbf{C} (2\dot{\mathbf{B}}^T \mathbf{C})^T = \\ &= 2\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{B}}. \end{aligned}$$

En esta ecuación se utilizaron las relaciones $\mathbf{C}\mathbf{C}^T = \mathbf{1}_4 - \mathbf{q}\mathbf{q}^T$ y $\mathbf{B}^T \mathbf{q} = \mathbf{0}$. Finalmente, empleando las Ecuaciones 2.4 y 2.90, se obtiene la relación entre $\boldsymbol{\omega}$ y $\dot{\mathbf{q}}$, que viene dada por

$$\boldsymbol{\Omega} = 2\mathbf{B}^T \dot{\mathbf{q}}. \quad (2.91)$$

Apéndice 2.C Reglas de derivación con vectores

La derivación de funciones escalares con respecto a vectores se lleva a cabo utilizando las siguientes reglas:

$$\frac{\partial(\mathbf{x}^T \mathbf{a})}{\partial \mathbf{x}} = \frac{\partial(\mathbf{a}^T \mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}} = \mathbf{a}$$

y

$$\frac{\partial(\mathbf{x}^T \mathbf{A} \mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}} = 2\mathbf{A} \mathbf{x},$$

donde \mathbf{a} es un vector y \mathbf{A} es una matriz, ambas independientes de \mathbf{x} .

Apéndice 2.D Diferenciación de la Energía Potencial

La derivación de la energía potencial U con respecto a \mathbf{q} requiere especial atención visto que los parámetros de Euler no son independientes. Como lo demuestra Schay [123], cuando se deriva una función escalar f con respecto a un vector \mathbf{x} sujeto a una restricción $g(\mathbf{x}) = 0$, la derivada de f con respecto a \mathbf{x} viene dada por

$$\frac{\partial f}{\partial \mathbf{x}} = (\mathbf{1} - \mathbf{nn}^T) \left(\frac{\partial f}{\partial \mathbf{x}} \right)^*,$$

donde \mathbf{n} es un vector unitario proporcional a $(\partial g/\partial \mathbf{x})^*$ y el símbolo $*$ denota una derivación que no considera la interdependencia entre los elementos de \mathbf{x} . En el caso de los parámetros de Euler se tiene que

$$g(\mathbf{q}) = \mathbf{q}^T \mathbf{q} - 1 \rightarrow \left(\frac{\partial g}{\partial \mathbf{q}} \right)^* = 2\mathbf{q}.$$

De esta manera, el vector unitario de cuatro dimensiones proporcional a $(\partial g/\partial \mathbf{x})^*$ es precisamente \mathbf{q} , con lo cual la derivada de U considerando la restricción viene dada por

$$\frac{\partial U}{\partial \mathbf{q}} = (\mathbf{1}_4 - \mathbf{q}\mathbf{q}^T) \left(\frac{\partial U}{\partial \mathbf{q}} \right)^*. \quad (2.92)$$

En consecuencia, la derivada con restricciones representa la proyección de la derivada sin restricciones sobre el hiperplano ortogonal a \mathbf{q} . Recientemente, Nielsen y Krenk [92] utilizaron el método de multiplicadores de Lagrange para demostrar que es necesario realizar dicha proyección. La equivalencia entre estos dos métodos es discutida por Schay [123, 124]. Aplicando la regla de la cadena, se obtiene que

$$\left(\frac{\partial U}{\partial \mathbf{q}} \right)^* = \sum_{j=1}^{n_p} \left(\frac{\partial \mathbf{R}_j}{\partial \mathbf{q}} \right)^* \frac{\partial U}{\partial \mathbf{R}_j} = - \sum_{j=1}^{n_p} \left(\frac{\partial \mathbf{R}_j}{\partial \mathbf{q}} \right)^* \mathbf{F}_j,$$

donde $\mathbf{F}_j = -\partial U/\partial \mathbf{R}_j$ es por definición la fuerza aplicada sobre la partícula j . Puesto que $\mathbf{R}_j = \mathbf{r} + \mathbf{A}^T \mathbf{d}_j$, se tiene que

$$\left(\frac{\partial \mathbf{R}_j}{\partial \mathbf{q}} \right)^* = \left(\frac{\partial (\mathbf{A}^T \mathbf{d}_j)}{\partial \mathbf{q}} \right)^*.$$

Con el objeto de simplificar las expresiones, en lo que sigue las variables se escriben sin el índice j . Puesto que $\mathbf{A}^T \mathbf{d} = \mathbf{C}^T \mathbf{B}\mathbf{d}$, y de acuerdo con la Ecuación 2.88, se obtiene que

$$\mathbf{B}\mathbf{d} = \sum_{k=1}^3 d_k \hat{\mathbf{B}}_k \mathbf{q} = \left(\sum_{k=1}^3 d_k \hat{\mathbf{B}}_k \right) \mathbf{q}.$$

El producto de \mathbf{C}^T con un cuaternión arbitrario resulta en una relación equivalente a la Ecuación 2.89, con lo cual

$$\mathbf{A}^T \mathbf{d} = \begin{bmatrix} \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_1^T \mathbf{B} \mathbf{d} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_2^T \mathbf{B} \mathbf{d} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_3^T \mathbf{B} \mathbf{d} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_1^T (\sum_{k=1}^3 d_k \hat{\mathbf{B}}_k) \mathbf{q} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_2^T (\sum_{k=1}^3 d_k \hat{\mathbf{B}}_k) \mathbf{q} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_3^T (\sum_{k=1}^3 d_k \hat{\mathbf{B}}_k) \mathbf{q} \end{bmatrix}. \quad (2.93)$$

Como se demuestra en el Apéndice 2.B, $\hat{\mathbf{C}}_i^T \hat{\mathbf{B}}_j = \hat{\mathbf{B}}_j^T \hat{\mathbf{C}}_i$ para cualquier i, j . Por lo tanto, las matrices que se encuentran entre \mathbf{q}^T y \mathbf{q} en la Ecuación 2.93 son constantes y simétricas, lo cual simplifica la diferenciación. Luego de realizar dicha operación y reemplazando $(\sum_{k=1}^3 d_k \hat{\mathbf{B}}_k) \mathbf{q}$ por $\mathbf{B} \mathbf{d}$, se obtiene que

$$\left(\frac{\partial \mathbf{R}}{\partial \mathbf{q}} \right)^* = 2 \left[\hat{\mathbf{C}}_1^T \mathbf{B} \mathbf{d} \quad \hat{\mathbf{C}}_2^T \mathbf{B} \mathbf{d} \quad \hat{\mathbf{C}}_3^T \mathbf{B} \mathbf{d} \right]$$

Considerando que las operaciones involucran exclusivamente cuaterniones \mathbf{q} unitarios, es posible sustituir $\mathbf{C} \mathbf{C}^T = \mathbf{1}_4 - \mathbf{q} \mathbf{q}^T$ en la Ecuación 2.92, con lo cual resulta conveniente evaluar el producto

$$\mathbf{C}^T \left(\frac{\partial \mathbf{R}}{\partial \mathbf{q}} \right)^* = 2 \begin{bmatrix} \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_1^T \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_2^T \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_3^T \end{bmatrix} \left[\hat{\mathbf{C}}_1^T \mathbf{B} \mathbf{d} \quad \hat{\mathbf{C}}_2^T \mathbf{B} \mathbf{d} \quad \hat{\mathbf{C}}_3^T \mathbf{B} \mathbf{d} \right]$$

Las matrices de permutación $\hat{\mathbf{C}}_1$, $\hat{\mathbf{C}}_2$, y $\hat{\mathbf{C}}_3$ poseen las siguientes propiedades:

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{C}}_1^T \hat{\mathbf{C}}_1^T &= \hat{\mathbf{C}}_2^T \hat{\mathbf{C}}_2^T = \hat{\mathbf{C}}_3^T \hat{\mathbf{C}}_3^T = -\mathbf{1}_4 \\ \hat{\mathbf{C}}_1^T \hat{\mathbf{C}}_2^T &= -\hat{\mathbf{C}}_2^T \hat{\mathbf{C}}_1^T = -\hat{\mathbf{C}}_3^T \\ \hat{\mathbf{C}}_2^T \hat{\mathbf{C}}_3^T &= -\hat{\mathbf{C}}_3^T \hat{\mathbf{C}}_2^T = -\hat{\mathbf{C}}_1^T \\ \hat{\mathbf{C}}_3^T \hat{\mathbf{C}}_1^T &= -\hat{\mathbf{C}}_1^T \hat{\mathbf{C}}_3^T = -\hat{\mathbf{C}}_2^T \end{aligned} \quad (2.94)$$

Considerando además que \mathbf{Bd} y \mathbf{q} deben ser ortogonales entre sí, se llega al siguiente resultado:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}^T \left(\frac{\partial \mathbf{R}}{\partial \mathbf{q}} \right)^* &= 2 \begin{bmatrix} 0 & -\mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_3^T \mathbf{Bd} & \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_2^T \mathbf{Bd} \\ \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_3^T \mathbf{Bd} & 0 & -\mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_1^T \mathbf{Bd} \\ -\mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_2^T \mathbf{Bd} & \mathbf{q}^T \hat{\mathbf{C}}_1^T \mathbf{Bd} & 0 \end{bmatrix} \\ &= 2\mathbf{S}(\mathbf{C}^T \mathbf{Bd}) = 2\mathbf{S}(\mathbf{A}^T \mathbf{d}) = 2\mathbf{S}(\boldsymbol{\delta}), \end{aligned}$$

donde $\boldsymbol{\delta}$ es equivalente a \mathbf{d} , pero expresado en el sistema de referencia fijo en el laboratorio.

Finalmente, se obtiene que

$$\frac{\partial U}{\partial \mathbf{q}} = -2\mathbf{C} \sum_{j=1}^{n_p} \mathbf{S}(\boldsymbol{\delta}_j) \mathbf{F}_j = -2\mathbf{C} \sum_{j=1}^{n_p} \boldsymbol{\delta}_j \times \mathbf{F}_j.$$

Capítulo 3

El Método de Monte Carlo Híbrido

3.1 Introducción

La Dinámica Molecular (DM) puede caracterizarse como un método “inteligente”, puesto que las trayectorias generadas a partir de las ecuaciones de movimiento clásicas conducen el sistema hacia estados energéticamente favorables; siempre y cuando la conservación de la energía total paso a paso sea aceptable. Esta condición se traduce en una limitación del paso de tiempo, que eventualmente produce un muestreo insuficiente del espacio de las fases para un determinado tiempo computacional, dando lugar a los problemas de cuasi no-ergodicidad mencionados en la introducción de esta tesis. Por su parte, el método de Monte Carlo (MC) presenta una mayor versatilidad, dado que permite proponer movimientos de forma estocástica sin involucrar la variable tiempo. No obstante, resulta difícil de generalizar para moléculas flexibles, puesto que los tipos de movimientos convenientes para cada sistema dependerán de la geometría específica de cada molécula.

Es posible adoptar una estrategia que tome la principal ventaja de cada método mencionado en el párrafo anterior, esto es, que pueda generalizarse para moléculas sin que la elección del paso de tiempo sea tan restrictiva. En particular, dicha estrategia corresponde al método de Monte Carlo Híbrido (MCH), que es un método de MC que utiliza DM como la herramienta para generar los movimientos. Con el objeto de mejorar la ergodicidad en el muestreo, se utilizan pequeñas trayectorias de DM con un paso de tiempo mayor al nor-

malmente considerado; y con el fin de asegurar un muestreo correcto del ensamble NVT, se introduce un criterio de aceptación. El paso estocástico, inherente al método de MC, corresponde al sorteo de las velocidades de las partículas de acuerdo con la distribución de Maxwell-Boltzmann. En este capítulo se presenta el método de MCH para muestrear el ensamble NVT de moléculas rígidas, lo cual también permite establecer un marco de referencia para evaluar los métodos de integración NVT introducidos en el Capítulo 2. Cabe mencionar que como todo método de MC, MCH también puede generalizarse para otros ensambles de equilibrio [125–127].

En general, en MCH se utilizan trayectorias de DM en el ensamble NVE, para las cuales un aumento del paso de tiempo produce un incremento de las fluctuaciones en la energía total. Sin la introducción de un criterio de aceptación, ese procedimiento constituye una DM errónea para dicho ensamble. Por su parte, la presencia de dichas fluctuaciones no representa un inconveniente para el ensamble NVT, el cual precisamente se caracteriza por una energía total que fluctúa alrededor de un valor promedio. No obstante, las fluctuaciones de la energía están relacionadas con determinadas propiedades físicas del sistema, con lo cual no pueden adoptar valores arbitrarios. Por esta razón se introduce el paso de aceptación, que va a estar dado por el criterio de Metrópolis en el caso de buscar consistencia con la distribución del ensamble NVT. En este punto, se puede anticipar que el incremento del paso de tiempo no afecta la precisión del método, y sí la tasa de aceptación.

En cuanto al balance detallado de probabilidad descrito en la Sección 1.4, dicha condición será satisfecha en MCH si se emplea un integrador de DM reversible cuya medida invariante del espacio de las fases sea conocida y debidamente considerada en la formulación. Cabe destacar que dichas condiciones han limitado el uso de MCH para el estudio de sistemas con restricciones holonómicas, para los cuales usualmente se aplican procedimientos iterativos [128], como por ejemplo el método SHAKE [129], que son irreversibles si no se logra una convergencia total. Como fuera señalado en el capítulo anterior, para moléculas rígidas la alternativa más adecuada es utilizar un método simpléctico como el de Miller y col. [74]. Efectivamente, dicho método ha sido empleado en MCH para estudiar fenómenos que son complejos de analizar con Simulación Molecular, como la nucleación de agua [76],

la detección de estructuras locales en hielo [130]; y recientemente ha permitido a Palmer y colaboradores [77] mostrar evidencia de una transición líquido-líquido para un modelo de agua.

En el caso de moléculas flexibles, la principal limitación está vinculada con el sorteo de las velocidades. Considérese lo que sucede con las partículas de una molécula: al sortear las velocidades individuales, se generan movimientos aleatorios que van a modificar las distancias y ángulos de forma sustancial. De esta forma, el potencial intramolecular aumenta significativamente en detrimento notable de la tasa de aceptación. Frente a esto, una posibilidad sería disminuir el paso de tiempo hasta lograr una aceptación razonable. Sin embargo, dicha alternativa lo torna un método ineficiente: aún aceptando todas las transiciones, el sorteo de las velocidades de forma independiente genera un movimiento errático de las partículas y un muestreo cuasi no-ergódico. Resulta crucial entonces adoptar una estrategia que permita utilizar MCH de forma eficiente. Una alternativa es que existan diferentes tipos de movimiento, de modo de contemplar la diferencia entre la escala de tiempo característica de las vibraciones intramoleculares, y aquella relativa a la rotación y traslación. En consecuencia, la implementación y evaluación de MCH para moléculas rígidas es relevante como investigación preliminar para la simulación de moléculas flexibles.

Una ventaja de MCH, en comparación con DM, radica en la posibilidad de aplicar diversas estrategias que comúnmente se utilizan en simulaciones de MC con el objeto de mejorar el muestreo. Por ejemplo, se ha empleado MCH en conjunto con el método de *Wang-Landau* para calcular el equilibrio líquido-vapor de cobre [131], con *Umbrella Sampling* para estudiar la nucleación de nanopartículas de oro [132] y la cristalización de aluminio [133]. En biosimulaciones, Fenwick y colaboradores [134] utilizaron MCH junto con *Replica-Exchange* para encontrar las conformaciones de equilibrio del sitio de unión de un antígeno y, recientemente, Zhong y colaboradores [135] simularon la adsorción de una proteína combinando *Umbrella Sampling* y *Replica-Exchange*. Otro punto a destacar está relacionado con los cálculos de energía libre, en particular con los métodos conocidos como *Simulated Tempering* [136–139], los cuales usualmente combinan de forma arbitraria pasos de DM y MC violando la condición del balance detallado de probabilidad. De esta

forma, MCH aparece como un método adecuado para dicho tipo de cálculo. Este aspecto será discutido en el Capítulo 4 de esta tesis. Además, es importante enfatizar que el empleo de DM como generador de los movimientos colectivos transforma a MCH en un método de MC paralelizable, con lo cual es posible utilizar códigos eficientes de DM. En particular, para esta investigación, la implementación del método de MCH para moléculas rígidas fue realizada en el software LAMMPS [72].

El método de MCH fue introducido por Duane y col. [140] en el contexto de la Teoría de Campo Reticular, y Mehlig y col. [141] lo aplicaron por primera vez en un sistema de la materia condensada, en particular, en un fluido de Lennard-Jones. En este último trabajo, se evaluó la influencia que tienen los parámetros de MCH en su desempeño, los cuales son el número de pasos de DM por paso de MC y el paso de tiempo para realizar la DM. Los autores consideraron como parámetros óptimos a aquellos que minimizaron el tiempo de correlación de la energía potencial. Así, concluyeron que utilizando de 6 a 10 pasos de DM por paso de MC y especificando una tasa de aceptación media de 0.7, se lograba maximizar el desempeño. Otros autores han considerado dicha conclusión como base para su trabajo a pesar de estudiar sistemas diferentes [142]. Por su parte, Fenwick y col. [134] determinaron ambos parámetros en base a una tasa de aceptación especificada. Sin embargo, dado que dicha tasa se ve afectada notablemente por el tamaño del sistema, esta estrategia resulta inadecuada. Brotz y col. [143] realizaron simulaciones de sílica y determinaron los parámetros óptimos a partir del desplazamiento cuadrático medio y de la tasa de aceptación. Como es señalado por Shinoda y colaboradores [127], no existe un consenso sobre cual variable optimizar para obtener los parámetros. Con el objeto de generalizar un esquema de optimización de los parámetros de MCH, en el presente capítulo también se realiza un estudio sistemático de la eficiencia para sistemas moleculares de diferente complejidad.

Este capítulo está organizado como sigue: en la Sección 5.2 se presenta una descripción general del método de MCH, para el cual se definen ciertas medidas de la eficiencia en la Sección 3.3. Antes de presentar el estudio de MCH para cuerpos rígidos, en la Sección 3.4 se muestran resultados para un sistema simple de Lennard-Jones, lo que permitió delinear una estrategia de estudio para cuerpos rígidos. La versión de MCH para cuerpos rígidos es

descrita en la Sección 3.5 y los resultados correspondientes son presentados en la Sección 3.6, donde en primer lugar se lleva a cabo una comparación con los integradores introducidos en la Sección 2.3.2, para luego proceder con el análisis de la eficiencia.

3.2 Metodología

El método de MCH consiste básicamente en el siguiente esquema: al inicio de cada paso de MC, las velocidades individuales son sorteadas según la distribución de Maxwell-Boltzmann correspondiente a la temperatura de interés, luego se lleva a cabo un determinado número de pasos de DM y, finalmente, evaluando el cambio de la energía total del sistema, se aplica el criterio de Metropolis para aceptar o rechazar la transición propuesta. En el caso de rechazar el movimiento, se recupera la configuración inicial y se repite el procedimiento. En la Figura 3.1 se muestra un esquema simplificado del procedimiento descrito.

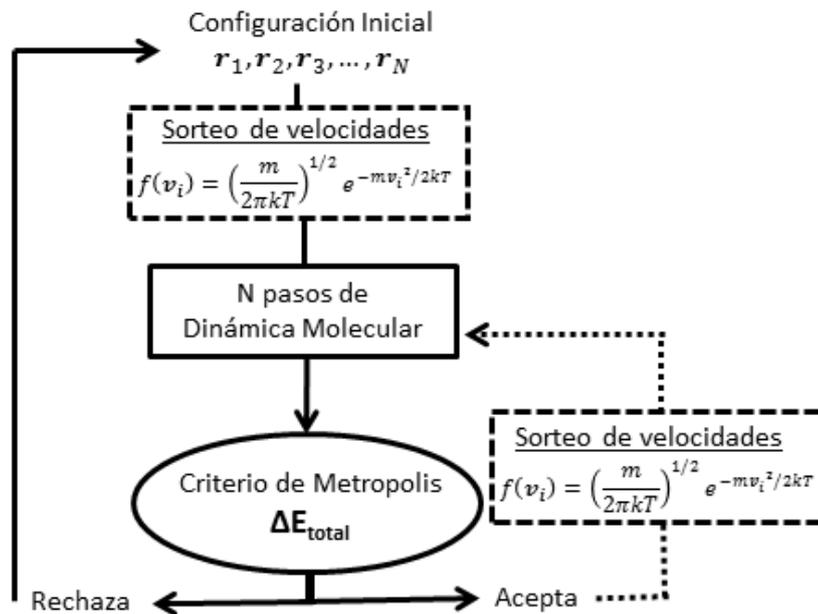


Fig. 3.1 Esquema del método de Monte Carlo Híbrido.

Nótese que la descripción del método de MCH fue realizada en términos de la energía total E del sistema físico, lo que implica que la trayectoria de DM corresponde a un integrador NVE y se procede con la discusión para este caso en particular. Considérese la transición

desde una configuración inicial, que se denota con (\mathbf{r}, \mathbf{p}) , al punto del espacio de las fases definido por $(\mathbf{r}', \mathbf{p}')$. La probabilidad de aceptación P^{ac} de dicho movimiento, dada por el criterio de Metropolis, depende de la diferencia de energía entre esas configuraciones, como sigue:

$$P^{ac}(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) = \min \left\{ 1, e^{-\beta[E(\mathbf{r}', \mathbf{p}') - E(\mathbf{r}, \mathbf{p})]} \right\} = \min \left\{ 1, e^{-\beta\Delta E} \right\} \quad (3.1)$$

A partir de la expresión anterior resulta evidente que la probabilidad de aceptación se basa en la forma correcta de la distribución canónica: $\rho(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \propto \exp[-\beta E(\mathbf{r}, \mathbf{p})]$. Asimismo, en dicha ecuación hay dos cuestiones implícitas: la primera corresponde a la existencia de una probabilidad no nula de recuperar la configuración inicial \mathbf{r} desde \mathbf{r}' , que en este caso se logra invirtiendo el vector momento \mathbf{p}' y aplicando el integrador hacia atrás. El segundo punto que está implícito es la preservación del elemento de volumen del espacio de las fases, dada por la condición definida en la Ecuación 1.26. En el caso de utilizar un integrador de DM que no preserve dicho volumen, se debe conocer la medida invariante del espacio de las fases e incluir en la Ecuación 3.1 el Jacobiano de la transformación correspondiente [144]. La condición de preservación del elemento de volumen del espacio de las fases junto con la de reversibilidad del integrador, formalmente implica que la probabilidad de proponer la transición $(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \rightarrow (\mathbf{r}', \mathbf{p}')$, la cual se denota con $\alpha(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p})$, satisface la igualdad

$$\alpha(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) = \alpha(\mathbf{r}, -\mathbf{p} | \mathbf{r}', -\mathbf{p}'). \quad (3.2)$$

De acuerdo con la demostración de Tuckerman [17], a continuación se presenta la comprobación del balance detallado de probabilidad (Ec. 1.58) para el método de MCH utilizando un integrador que satisfaga la igualdad anterior. Puesto que el interés reside exclusivamente en la distribución configuracional, se realiza la integración del balance detallado de probabilidad

en las variables de momento conjugado, y se obtiene la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \int d^N \mathbf{p} d^N \mathbf{p}' \alpha(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) P^{ac}(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) \rho(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \\ = \int d^N \mathbf{p} d^N \mathbf{p}' \alpha(\mathbf{r}, \mathbf{p} | \mathbf{r}', \mathbf{p}') P^{ac}(\mathbf{r}, \mathbf{p} | \mathbf{r}', \mathbf{p}') \rho(\mathbf{r}', \mathbf{p}'). \end{aligned} \quad (3.3)$$

En primer lugar, se sabe que

$$\begin{aligned} P^{ac}(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) \rho(\mathbf{r}, \mathbf{p}) &= \frac{1}{Q(N, V, T)} \min \left\{ 1, e^{-\beta[E(\mathbf{r}', \mathbf{p}') - E(\mathbf{r}, \mathbf{p})]} \right\} e^{-\beta E(\mathbf{r}, \mathbf{p})} \\ &= \frac{1}{Q(N, V, T)} \min \left\{ e^{-\beta E(\mathbf{r}, \mathbf{p})}, e^{-\beta E(\mathbf{r}', \mathbf{p}')} \right\}. \end{aligned} \quad (3.4)$$

De forma análoga, se tiene que

$$\begin{aligned} P^{ac}(\mathbf{r}, \mathbf{p} | \mathbf{r}', \mathbf{p}') \rho(\mathbf{r}', \mathbf{p}') &= \frac{1}{Q(N, V, T)} \min \left\{ 1, e^{-\beta[E(\mathbf{r}, \mathbf{p}) - E(\mathbf{r}', \mathbf{p}')] } \right\} e^{-\beta E(\mathbf{r}', \mathbf{p}')} \\ &= \frac{1}{Q(N, V, T)} \min \left\{ e^{-\beta E(\mathbf{r}', \mathbf{p}')} , e^{-\beta E(\mathbf{r}, \mathbf{p})} \right\}. \end{aligned} \quad (3.5)$$

De las ecuaciones anteriores se desprende que

$$P^{ac}(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) \rho(\mathbf{r}, \mathbf{p}) = P^{ac}(\mathbf{r}, \mathbf{p} | \mathbf{r}', \mathbf{p}') \rho(\mathbf{r}', \mathbf{p}'). \quad (3.6)$$

Multiplicando ambos lados de la ecuación anterior por $\alpha(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p})$ e integrando en la variable momento se tiene que

$$\begin{aligned} \int d^N \mathbf{p} d^N \mathbf{p}' \alpha(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) P^{ac}(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) \rho(\mathbf{r}, \mathbf{p}) \\ = \int d^N \mathbf{p} d^N \mathbf{p}' \alpha(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p}) P^{ac}(\mathbf{r}, \mathbf{p} | \mathbf{r}', \mathbf{p}') \rho(\mathbf{r}', \mathbf{p}'). \end{aligned} \quad (3.7)$$

Utilizando la propiedad del integrador dada por la Ecuación 3.2, se sustituye $\alpha(\mathbf{r}', \mathbf{p}' | \mathbf{r}, \mathbf{p})$ por $\alpha(\mathbf{r}, -\mathbf{p} | \mathbf{r}', -\mathbf{p}')$ y se cambian las variables de integración $(\mathbf{p}, \mathbf{p}')$ por $(-\mathbf{p}, -\mathbf{p}')$ en el

lado derecho de la ecuación anterior. Finalmente, puesto que $d(-\mathbf{p})d(-\mathbf{p}') = d\mathbf{p}d\mathbf{p}'$, se obtiene la Ecuación 3.3 y se comprueba la condición del balance detallado de probabilidad.

Es importante destacar que las configuraciones muestreadas son aquellas que se obtienen al final de cada paso de MC, esto es, luego de aplicar el criterio de aceptación. Los pasos intermedios de DM forman parte de la estrategia para proponer los movimientos. Mientras que en los métodos de MC tradicionales, las transiciones involucran unas pocas partículas, en MCH usualmente se aplica DM para todas las partículas del sistema. Esto permite utilizar softwares con estrategias eficientes de paralelización computacional. Para esta investigación se implementó el método de MCH en el software LAMMPS (*Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator*), programado en el lenguaje C++. Dicho software utiliza técnicas de descomposición espacial particionando el dominio de la simulación en subdominios de tres dimensiones, cada uno de los cuales es asignado a un procesador. LAMMPS es un software libre, de código abierto, y que presenta una gran versatilidad dado que sus usuarios contribuyen constantemente con la introducción de nuevas metodologías y funcionalidades.

En principio, la posibilidad de utilizar softwares de DM eficientes puede parecer prometedor para el estudio de sistemas complejos con un gran número de partículas. No obstante, el método de MCH presenta una gran limitación como contrapartida: la tasa de aceptación disminuye exponencialmente con el tamaño del sistema. Esto se debe a que cada grado de libertad contribuye con el error de discretización del integrador numérico [145]. Además, la eficiencia de MCH es influenciada por los diversos factores que afectan la estabilidad numérica de los integradores NVE, como el truncamiento de las interacciones intermoleculares, que eventualmente genera aumentos espurios de la energía total, como se demostró para el caso del agua en la Sección 2.4.1.

3.3 Medida de la eficiencia en MCH

Como fuera mencionado en la introducción del presente capítulo, en la literatura no hay un consenso en relación con los parámetros óptimos de MCH. En el método de MC tradicional

usualmente se realiza una optimización en línea, en base a una tasa de aceptación especificada. Esta estrategia puede generalizarse para todo tipo de sistema, puesto que un número pequeño de partículas se mueve a cada paso de MC, con lo cual dicha tasa no se ve afectada por tamaño del sistema. Sin embargo, el movimiento colectivo en MCH modifica esta perspectiva y surge la pregunta sobre la posibilidad de generalizar un proceso de optimización.

En la presente investigación se consideran como parámetros óptimos a aquellos que permiten obtener el mayor número de configuraciones descorrelacionadas en un determinado tiempo computacional. Esto es equivalente a minimizar el tiempo de correlación de la energía potencial E_p , que es el tiempo τ_c , en unidades de intervalos de muestreo, necesario para descorrelacionar dicha propiedad y que se define como

$$\tau_c \equiv \sum_{t=1}^T \left(1 - \frac{t}{T}\right) C_{E_p E_p}(t), \quad (3.8)$$

donde T corresponde al número total de pasos de simulación y $C_{E_p E_p}(t)$ es la función de correlación normalizada de las fluctuaciones de la energía potencial, que viene dada por

$$C_{E_p E_p}(t) = \frac{\langle E_p(\mathbf{x}_{t_0}) E_p(\mathbf{x}_{t_0+t}) \rangle - \langle E_p \rangle^2}{\langle E_p^2 \rangle - \langle E_p \rangle^2}. \quad (3.9)$$

En la Figura 3.2 se muestra la función de correlación de la energía potencial calculada a partir de una simulación NVE de agua en fase líquida, cuyo comportamiento es representativo de las funciones de correlación para las propiedades físicas en general. Inicialmente, en $t = t_0$ la correlación es total y la función normalizada adopta su valor máximo, $C_{E_p E_p}(t_0) = 1$. A medida que se incrementa el intervalo de muestreo, la correlación entre las configuraciones va disminuyendo y será nula para un “tiempo infinito”. No obstante, en la práctica, la función de correlación presenta oscilaciones que no desaparecen aún en tiempos largos. Esto ocurre porque precisamente los resultados de Simulación Molecular constituyen una solución numérica del problema físico que se obtiene para un tiempo finito. En consecuencia, un cálculo preciso del tiempo de correlación representa una tarea compleja desde el punto de vista numérico y resulta necesario considerar algún tipo de simplificación. En particular, para esta investigación se aplicó el método descrito en el trabajo de Chodera y col. [146]

e implementado por Shirts [119], en el cual la sumatoria en la Ecuación 3.8 se trunca en el punto en que por primera vez se anula la función de correlación, puesto que es físicamente improbable que dicha función sea negativa.

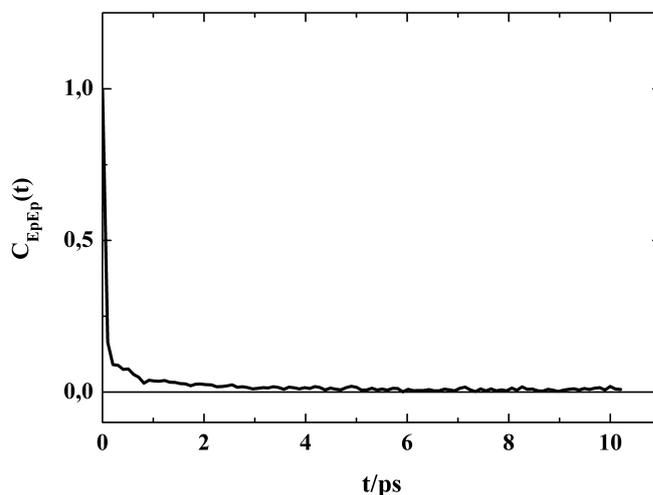


Fig. 3.2 Función de autocorrelación de la energía potencial obtenida en una simulación NVE de agua en fase líquida con $\Delta t = 3$ fs.

En principio, sería razonable suponer que el conjunto de parámetros que minimice el tiempo de correlación de la energía potencial va a coincidir con aquel conjunto que maximice el coeficiente de difusión D de las moléculas del sistema. En este capítulo se explora esa relación y el coeficiente D se calcula utilizando la Ecuación de Einstein dada por

$$D = \frac{1}{6} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N \langle |\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(0)|^2 \rangle, \quad (3.10)$$

donde el término dentro de la sumatoria corresponde al desplazamiento cuadrático medio y en lo que sigue se utiliza su sigla en inglés: MSD (*Mean Square Displacement*). Nótese que el coeficiente de difusión D es proporcional a la pendiente del MSD en el estado estacionario. Es importante mencionar que para esta discusión D no debe asociarse con la propiedad física, sino que es una medida de la magnitud de los cambios configuracionales generados con el método de MCH para determinados parámetros. Para el cálculo del MSD se implementó el algoritmo introducido por Dubbeldam y col. [147], que permite estudiar el

MSD en diferentes escalas de tiempo utilizando múltiples orígenes. Para ello, el muestreo del desplazamiento cuadrático se realiza en diferentes frecuencias y la información se procesa durante la simulación, lo cual permite economizar tiempo computacional. En la Figura 3.3 se presenta un esquema simplificado de la estructura de datos de dicho algoritmo. Cada nivel representa una escala de tiempo y posee un número de bloques, el cual es determinado por el usuario. El número de bloques establece las frecuencias de muestreo para cada nivel. En la Figura 3.4 se muestra el MSD para una simulación de agua en fase líquida, utilizando el algoritmo descripto.

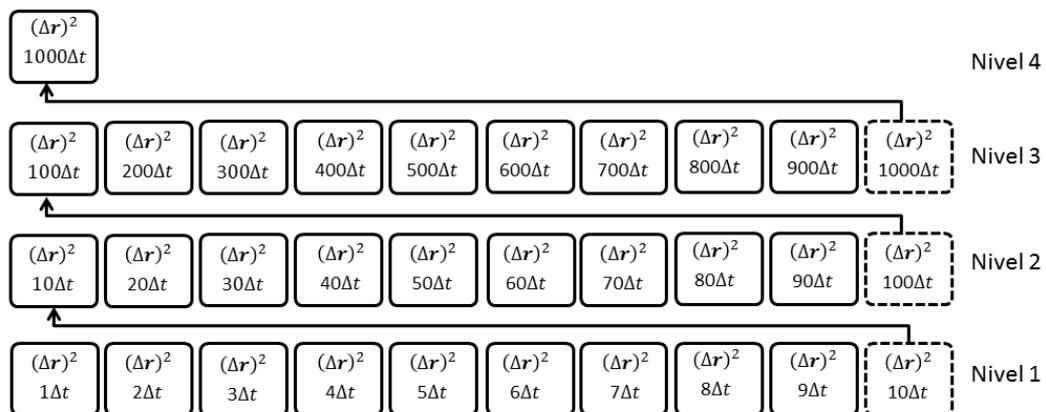


Fig. 3.3 Esquema del algoritmo introducido por Dubbeldam y col. [147] para el cálculo del Desplazamiento Cuadrático Medio (MSD).

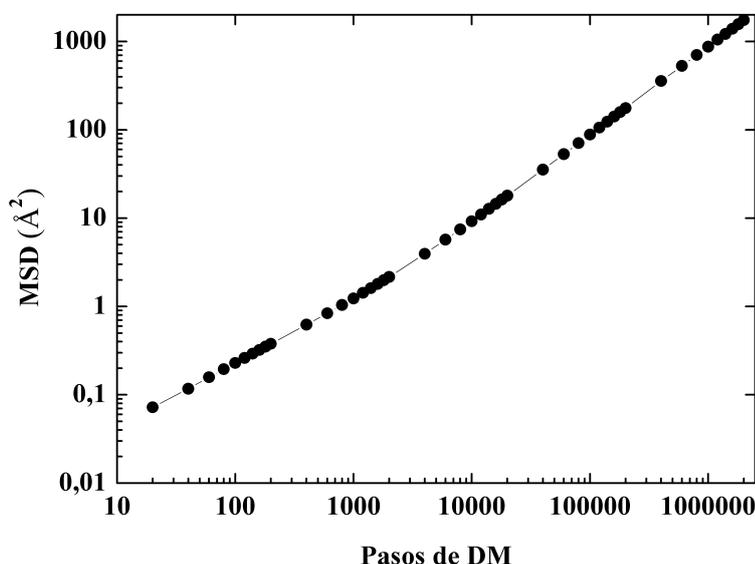


Fig. 3.4 Desplazamiento Cuadrático Medio (MSD) obtenido a partir de una simulación de agua en fase líquida aplicando el método de MCH con $\Delta t = 3.5$ fs y $N_{DM} = 20$.

3.4 Resultados para un sistema de partículas de Lennard-Jones

Las primeras simulaciones de MCH realizadas para esta tesis corresponden a un sistema de 500 partículas de Lennard-Jones. Los resultados que se presentan en esta sección permiten poner en perspectiva el problema de optimización, para luego proceder con la investigación más desafiante de moléculas modeladas como cuerpos rígidos. En particular, las simulaciones del sistema de Lennard-Jones fueron llevadas a cabo considerando una densidad $\rho^* = 0.8$, una temperatura $T^* = 2.0$ y un radio de corte $r_c^* = 3.5$. El símbolo (*) indica que las propiedades se encuentran en unidades reducidas. Para una descripción sobre el cálculo de propiedades en dichas unidades se sugiere el Apéndice B de la referencia [88].

Para cada número N_{DM} de pasos de DM por paso de MC considerado, se varía el paso de tiempo Δt^* . En las Figuras 3.5 y 3.6 se presentan los resultados del tiempo de correlación de la energía potencial y del coeficiente de difusión D^* , respectivamente. Las propiedades

fueron calculadas en base al tiempo computacional expresado en segundos. El rango de pasos de tiempo considerado comienza en un valor usualmente empleado en simulaciones de DM NVE, alcanzando un valor de 0.015, para el cual es posible obtener una tasa de aceptación razonable de 0.4.

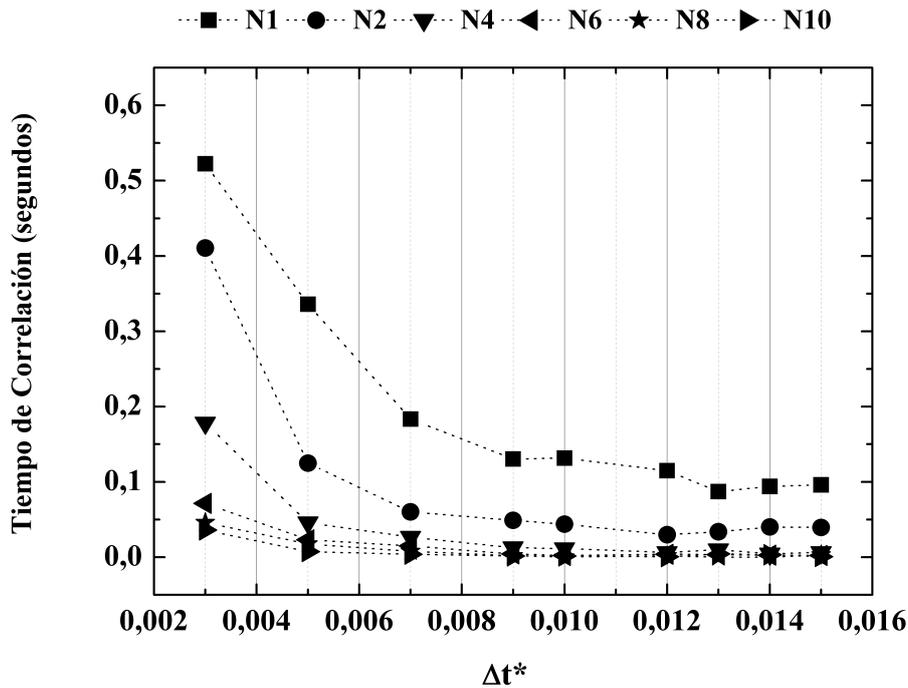


Fig. 3.5 Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt^* de un sistema de 500 partículas de Lennard-Jones ($r_c^* = 3.5$), con densidad $\rho^* = 0.8$ y temperatura $T^* = 2.0$, utilizando el método de MCH.

Analizando los tiempos de correlación en la Figura 3.5 se observa que para Δt^* pequeños los tiempos de correlación más elevados están asociados con $N_{DM} = 1$ y $N_{DM} = 2$. Esto se debe a que el sorteo de las velocidades realizado con una alta frecuencia y con un paso de tiempo pequeño genera un tipo de movimiento errático de las partículas. Por su parte, los mínimos del tiempo de correlación se obtienen para valores de Δt^* entre 0.01 y 0.015, que son pasos de tiempo considerablemente mayores a los comúnmente empleados en DM, y no se observan diferencias significativas para $N_{DM} \geq 4$. Nótese que los mínimos se encuentran próximos a un valor nulo, lo que significa que el tiempo de correlación es menor al intervalo de muestreo considerado. Para los diferentes N_{DM} se consideraron intervalos de muestreo

similares de alrededor de 50 pasos de DM. Dicho intervalo es muy elevado para este tipo de sistema, razón por la cual para $N_{DM} \geq 4$ los tiempos de correlación son prácticamente nulos. Este aspecto es considerado en el análisis de los sistemas de cuerpos rígidos.

En cuanto al coeficiente de difusión D^* , cuyos resultados se presentan en la Figura 3.6, se observan diferencias que son distinguibles para los valores de N_{DM} considerados, y para cada uno de ellos aparece un D^* máximo bien definido. Considerando todas las combinaciones de parámetros simuladas, el máximo de D^* ocurre para un $\Delta t^* = 0.012$ y $N_{DM} = 10$, en concordancia con lo observado en los tiempos de correlación.

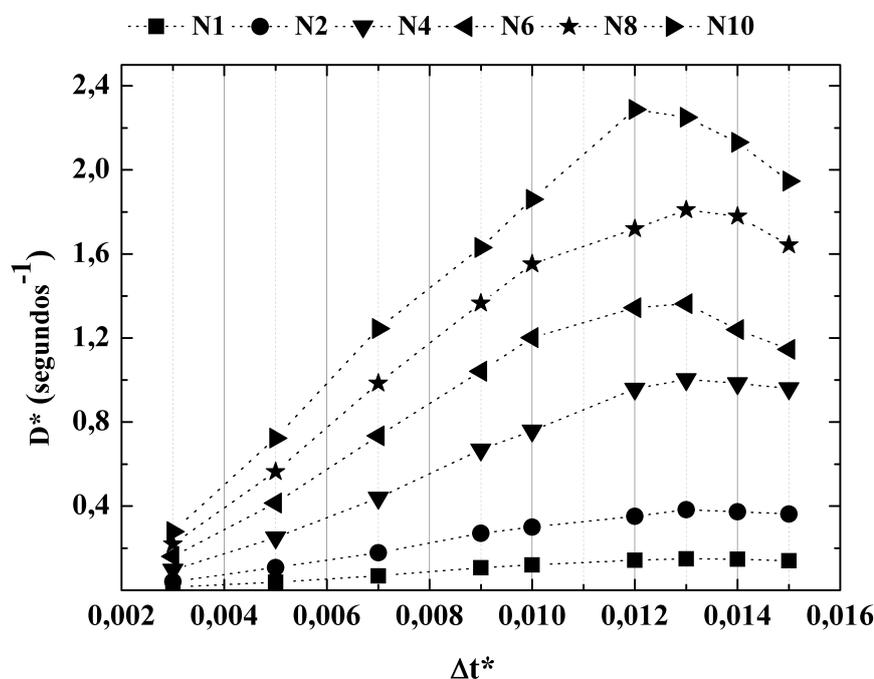


Fig. 3.6 Coeficiente de difusión (D^*) en función del Δt^* de un sistema de 500 partículas de Lennard-Jones ($r_c^* = 3.5$), con una densidad $\rho^* = 0.8$ y temperatura $T^* = 2.0$, utilizando el método de MCH.

En la Figura 3.7 se muestran resultados de la tasa de aceptación $\langle P^{ac} \rangle$ en función de N_{DM} , donde resulta evidente que dicha tasa es determinada fundamentalmente por el Δt^* . Esto es, para un determinado paso de tiempo, los valores de $\langle P^{ac} \rangle$ obtenidos son próximos entre sí para todos los N_{DM} simulados. Este punto proporciona otra justificativa por la cual no utilizar la tasa de aceptación como referencia para la optimización de los parámetros en MCH.

El máximo de D^* corresponde a una tasa de aceptación $\langle P^{ac} \rangle \approx 0.65$. En el trabajo de Mehlig y col. [141], al que se hizo mención en la introducción del presente capítulo, simularon un sistema de 256 partículas de LJ con una densidad $\rho^* = 0.83$ y una temperatura $T^* = 0.72$. Los parámetros óptimos determinados en ese trabajo corresponden a $\Delta t^* = 0.1$ y $N_{DM} = 10$, con lo cuales obtuvieron $\langle P^{ac} \rangle = 0.7$. Nótese que al aumentar el tamaño del sistema de 256 a 500 partículas, el paso de tiempo debe disminuirse en una orden de magnitud para alcanzar una tasa de aceptación similar.

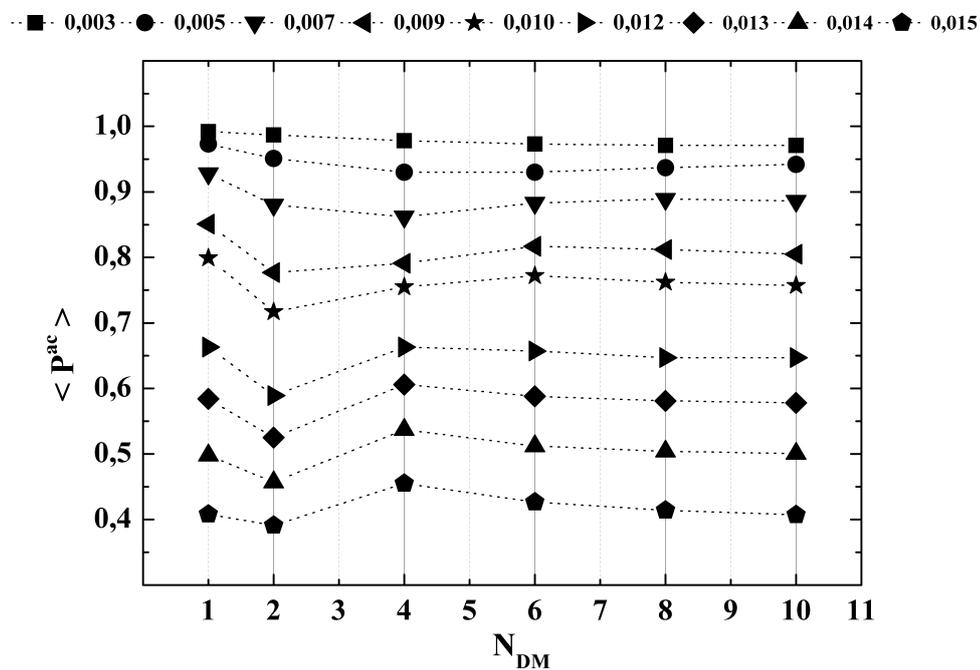


Fig. 3.7 Tasa de aceptación promedio ($\langle P^{ac} \rangle$) en función de N_{DM} de un sistema de 500 partículas de Lennard-Jones ($r_c^* = 3.5$), con una densidad $\rho^* = 0.8$ y temperatura $T^* = 2.0$, utilizando el método de MCH.

Para este sistema simple de Lennard-Jones se satisface la hipótesis planteada en la Sección 3.3, puesto que el máximo de D^* coincide con un mínimo del τ_c . Además, se verificó el impacto considerable que un aumento del número de partículas produce sobre el desempeño de MCH. Considerando estos aspectos, se procede con el análisis de MCH para sistemas de cuerpos rígidos.

3.5 El método de Monte Carlo Híbrido aplicado a sistemas de cuerpos rígidos

En esta sección se aplica el método de MCH para sistemas de moléculas modeladas como cuerpos rígidos. Para ello, la implementación computacional de MCH fue realizada en el software LAMMPS, y con el objeto de generar las trayectorias en el ensamble NVE se utiliza el formalismo de Miller y col. [74]. De esta manera, el sorteo de las velocidades debe contemplar la separación de los grados de libertad traslacionales y rotacionales. Bajo esta consideración, la velocidad del centro de masa de un cuerpo rígido se obtiene a partir de la distribución de Maxwell-Boltzmann, que viene dada por

$$f(\mathbf{p}) = \left(\frac{m}{2\pi k_b T} \right)^{(3/2)} \exp(-m \mathbf{p}^T \mathbf{p} / 2k_b T). \quad (3.11)$$

La distribución correspondiente para la velocidad angular es análoga a la anterior y es función de los momentos de inercia principales, que corresponden a los elementos de la diagonal del tensor de inercia \mathbf{I} :

$$f(\boldsymbol{\omega}) = \frac{\sqrt{I_1 I_2 I_3}}{(2\pi k_b T)^{(3/2)}} \exp(-\boldsymbol{\omega}^T \mathbf{I} \boldsymbol{\omega} / 2k_b T). \quad (3.12)$$

En esta ecuación, la velocidad angular $\boldsymbol{\omega}$ se expresa en el sistema de referencia interno al cuerpo rígido.

3.6 Resultados para sistemas de cuerpos rígidos

3.6.1 Comparación con la Dinámica Molecular NVT

En el Capítulo 2 se desarrollaron los métodos de DM representados por las Ecuaciones 2.50 y 2.55 con el objeto de muestrear el ensamble NVT de cuerpos rígidos. A pesar de lograr simular los sistemas en la temperatura especificada, se observan diferencias en los promedios de la energía potencial para diferentes valores del paso de tiempo; lo que revela la existencia

de errores sistemáticos. Puesto que MCH es un método exacto, su implementación permite establecer un marco de referencia para contrastar esos resultados. Además, se presentan resultados correspondientes al empleo del método SHAKE [129], acoplado al termostato de cadenas de Nosé-Hoover. SHAKE [129] es un método iterativo, utilizado en la literatura para realizar DM con restricciones holonómicas, en el cual se aplican multiplicadores de Lagrange para determinar las fuerzas necesarias para restringir la dinámica y satisfacer dichas restricciones. A diferencia de la DM de cuerpos rígidos, en el método SHAKE [129] se lleva a cabo la integración numérica de las ecuaciones de movimiento de todas las partículas que conforman cada cuerpo rígido. En última instancia, la DM NVT de cuerpos rígidos, MCH y SHAKE NVT deberían muestrear el mismo espacio configuracional para una determinada temperatura especificada. Con el objeto de analizar este punto, a continuación se comparan las distribuciones de la energía potencial que resultan de cada método, las cuales se aproximan mediante el uso de histogramas.

En las Figuras 3.8 a 3.10 se comparan los histogramas de la energía potencial, que corresponden a simulaciones de agua en fase líquida con $r_c = 9 \text{ \AA}$ utilizando el método *shifted-force* para las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb. En primer lugar, se verifica que para un paso de tiempo pequeño de 0.5 fs, los histogramas obtenidos con MCH y con el integrador representado por la Ecuación 2.50 son coincidentes. Esto era previsible, puesto que el error introducido en la integración numérica no es significativo para ese paso de tiempo. Para el caso de 1 fs, se observa un pequeño desplazamiento de la distribución de la energía, el cual es notable al aumentar el paso de tiempo a 2 fs. Cabe mencionar que esas observaciones son igualmente válidas para el integrador dado por la Ecuación 2.55.

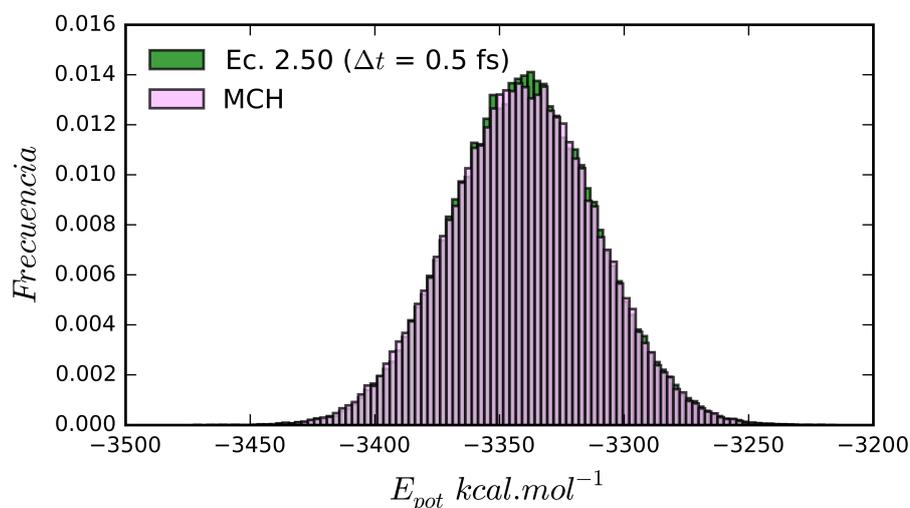


Fig. 3.8 Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 0.5 \text{ fs}$ (verde) y MCH (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

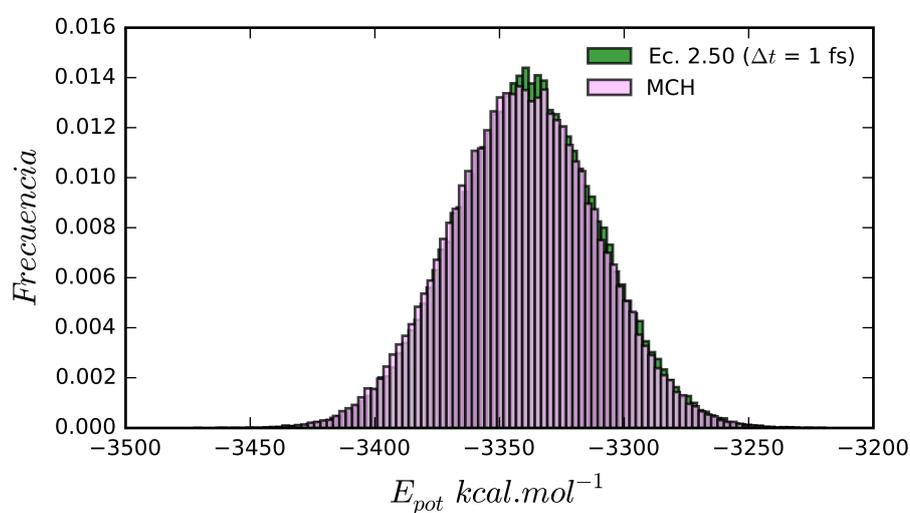


Fig. 3.9 Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 1 \text{ fs}$ (verde) y MCH (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

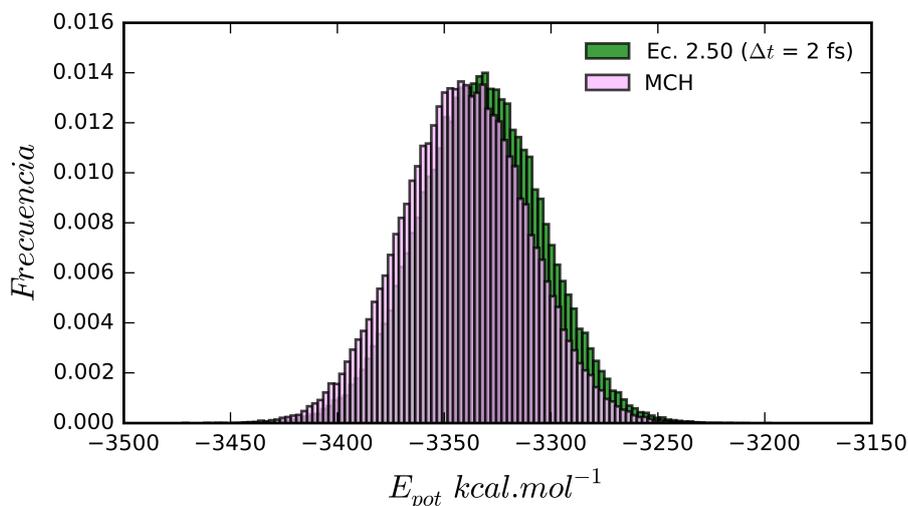


Fig. 3.10 Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 2$ fs (verde) y MCH (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En la Figura 3.11 se presentan los resultados correspondientes al método SHAKE NVT, y se puede ver que la distribución obtenida coincide con la del integrador representado por la Ecuación 2.50. Esta comparación fue realizada empleando un paso de tiempo de 2 fs, para el cual los errores de discretización ya son importantes, como se verificó en el Capítulo 2 de esta investigación. En este caso se aplicó el método *shifted-force*, con lo cual los errores sistemáticos están asociados tanto con el error de discretización en la integración de las ecuaciones de movimiento, como con los desvíos de la energía total producidos por el truncamientos de las interacciones intermoleculares.

Evidentemente, los errores de discretización no invalidan los métodos de DM. A diferencias de otros errores sistemáticos, como el originado por un campo de fuerza que no represente de forma fidedigna al sistema físico, los errores de discretización son relativamente fáciles de identificar, y dependen solamente de la variable paso de tiempo. Es factible adoptar medidas, como podría ser el empleo de esquemas de integración de múltiples pasos de tiempo [117]. En los métodos de DM no simpléticos, como los integradores NVT discutidos en el curso de esta tesis, la identificación de los errores de discretización puede ser realizada comparando con resultados de un método de MC, que es exacto en el sentido que no presenta

los errores de discretización. Si esto no fuera posible, una alternativa es realizar simulaciones preliminares con un paso de tiempo pequeño para el cual no se observen desvíos considerables de la propiedad que debería ser conservada en la dinámica.

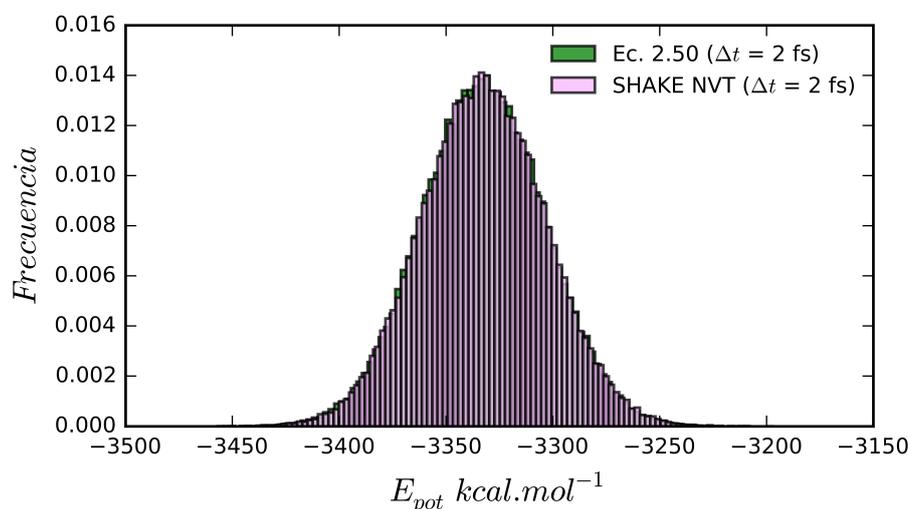


Fig. 3.11 Comparación de las distribuciones de la energía potencial obtenidas en simulaciones de 356 moléculas de agua en fase líquida utilizando la Ecuación 2.50 con $\Delta t = 2$ fs (verde) y SHAKE NVT (rosa) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

3.6.2 Estudio sistemático de la eficiencia de MCH

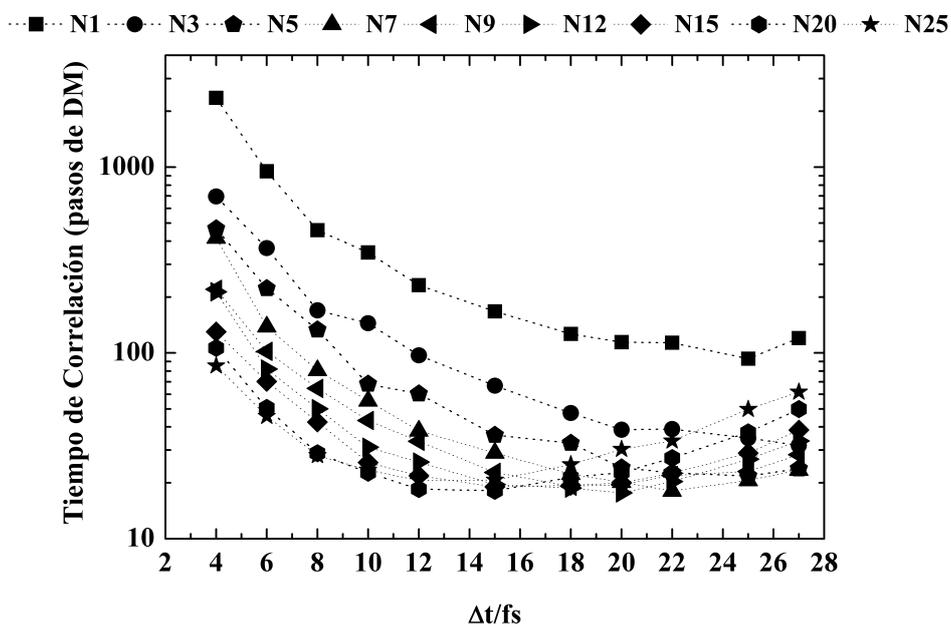
Los resultados de esta subsección fueron obtenidos en la etapa inicial del desarrollo de esta tesis, con lo cual la mayor parte de los resultados de este estudio detallado de la eficiencia fueron obtenidos sin aplicar el método *shifted-force* en las interacciones intermoleculares. Los sistemas estudiados corresponden a las moléculas rígidas en el estado líquido: propano, benceno y agua, utilizando los campos de fuerza mencionados en el Capítulo 2 (Sección 2.4.1). Para el cálculo de las interacciones electrostáticas se utilizó el método de Ewald [60]. La temperatura para propano es de 200 K, mientras que para benceno y agua es de 300 K.

En primer lugar se presentan los resultados del tiempo de correlación τ_c de la energía potencial obtenidos para diferentes combinaciones de N_{DM} y Δt . En la sección relativa al sistema de Lennard-Jones (Sec. 3.4) se utilizó el tiempo computacional en segundos como medida del tiempo de correlación. Sin embargo, ese tiempo depende de otras variables que

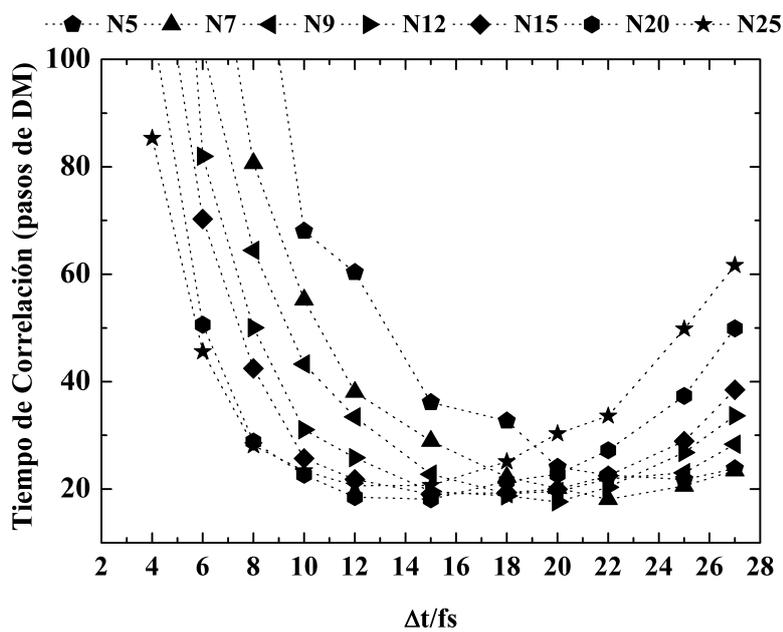
afectan la eficiencia computacional, especialmente cuando se estudian sistemas de diferente complejidad. Como ejemplo de esas variables se pueden mencionar a la metodología para la creación de la lista de vecinos. Puesto que el objetivo es investigar la eficiencia como función exclusivamente de los parámetros de MCH, en esta sección τ_c y D se expresan en unidades de pasos de DM, que también es una medida directa del esfuerzo computacional. Puesto que las simulaciones de DM NVE de propano y benceno presentan una estabilidad numérica similar, lo cual fue verificado en el Capítulo 2, para el sistema de benceno se realizó un análisis de los parámetros menos exhaustiva.

Como fuera mencionado en la introducción del presente capítulo, la elección del Δt no afecta la precisión del método de MCH. No obstante, en una simulación de DM con un Δt muy elevado, puede ocurrir una superposición significativa de partículas entre un paso y otro, precisamente por el carácter discreto de dicho método. Esa superposición incrementa las fuerzas intermoleculares de forma considerable, provocando errores numéricos graves (*overflow*), y es el factor que limitó en cada sistema el valor máximo de Δt simulado.

Las Figuras 3.16a y 3.16b corresponden a los resultados obtenidos para los sistemas de propano y benceno, respectivamente. Con el objeto de facilitar la visualización, se utiliza la escala logarítmica en las partes (a) de cada figura, dada la amplia diferencia de escala que presentan los tiempos de correlación, mientras que las partes (b) se encuentran en escala lineal y no incluyen los puntos asociados con los tiempos de correlación más elevados para así poder identificar los parámetros óptimos de MCH.

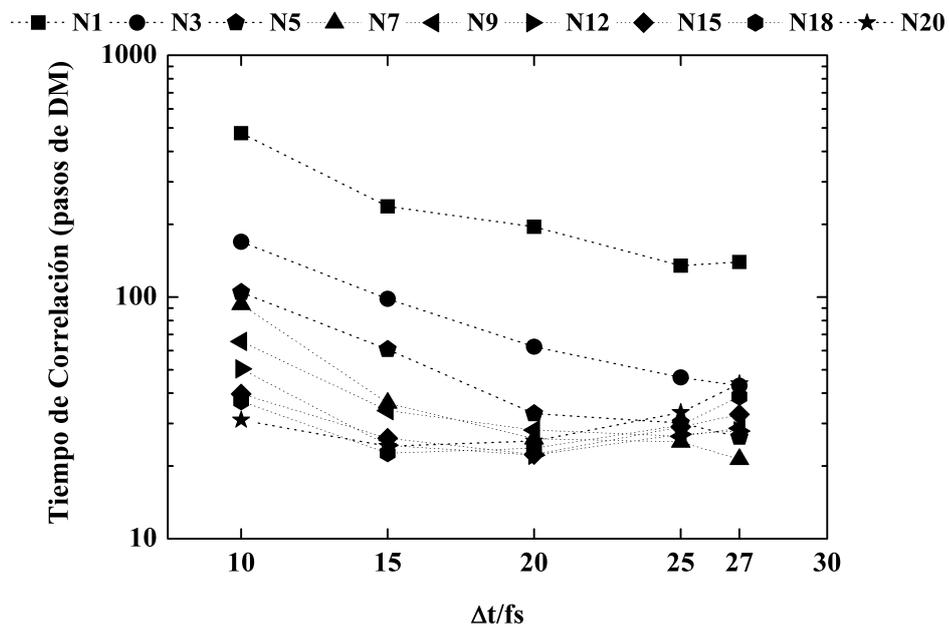


(a) Escala logarítmica

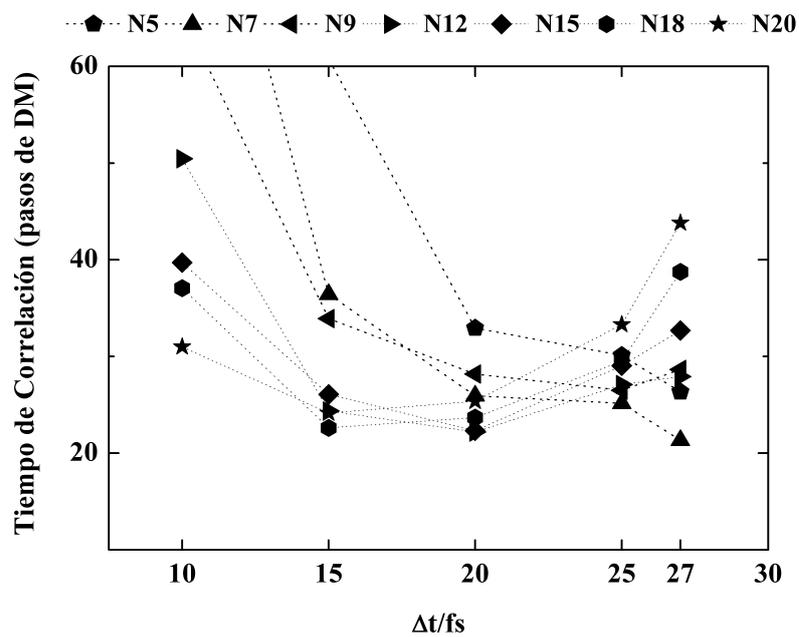


(b) Escala lineal

Fig. 3.12 Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 264 moléculas de propano en fase líquida a $T = 200$ K, utilizando el método de MCH.



(a) Escala logarítmica



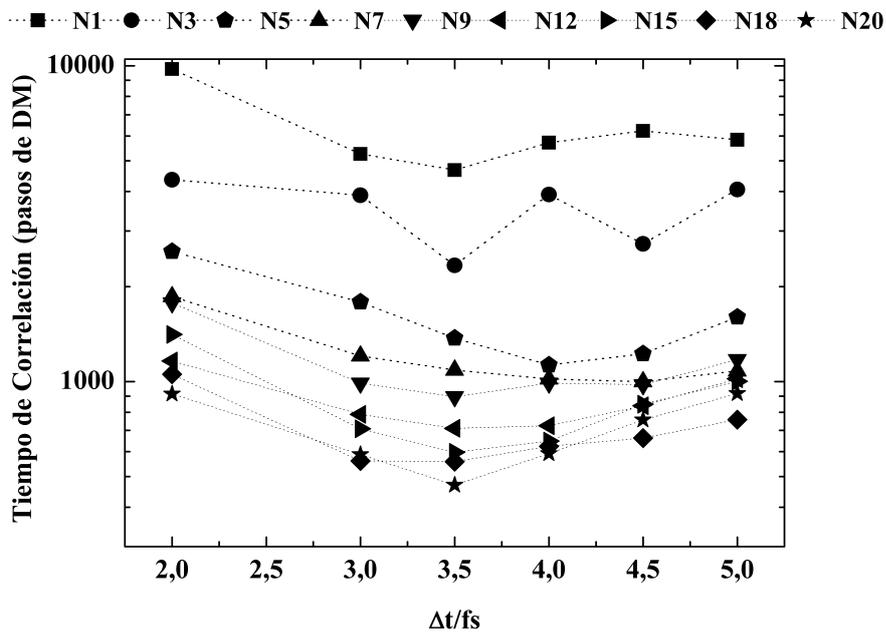
(b) Escala aumentada

Fig. 3.13 Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 330 moléculas de benceno en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.

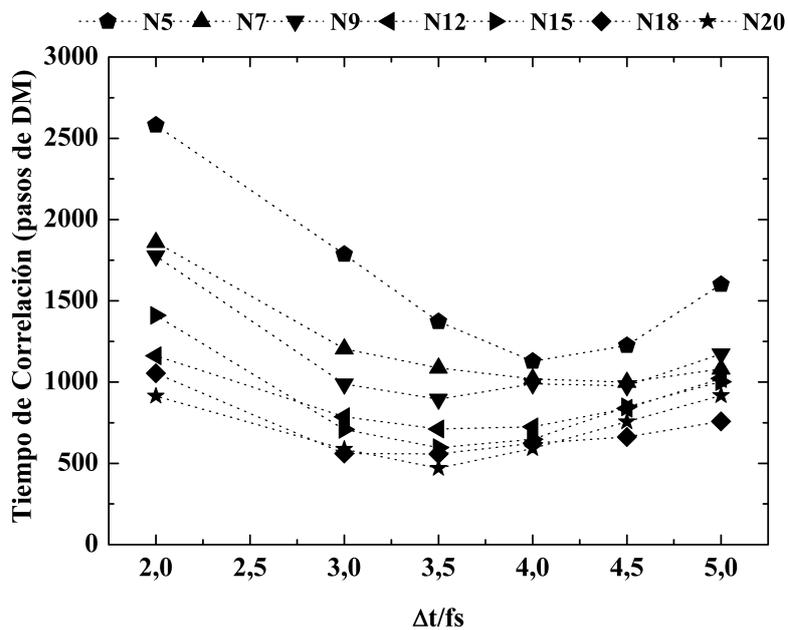
En las Figuras 3.12a y 3.13a se observa una diferencia notable en relación al sistema de Lennard-Jones (Fig. 3.5): en las curvas correspondientes a $N_{DM} \geq 9$, τ_c comienza a aumentar luego del mínimo, y en algunos casos ese incremento es más rápido para N_{DM} mayores. Cuando se utilizan N_{DM} grandes en conjunto con Δt elevados, en lugar de fluctuaciones, se tienen desvíos significativos de la energía que provocan una disminución de la tasa de aceptación, incrementando así los tiempos de correlación. Esto también ocurre para el caso del agua, como se puede ver en la Figura 3.14a.

Los sistemas de propano y benceno presentan mínimos del τ_c que pueden obtenerse con un Δt de aproximadamente 25 fs, que es un paso de tiempo considerablemente mayor a los simulados para el sistema de agua, para el cual los mínimos se encuentran alrededor de $\Delta t = 3.5$ fs. Puesto que el cálculo del τ_c es una aproximación numérica (Sec. 3.3), pequeñas diferencias en los valores de dicha propiedad no constituyen cantidades estadísticamente significativas. En todos los casos, las curvas se van aproximando para N_{DM} grandes, y no se observan diferencias considerables entre $N_{DM} = 15$ y $N_{DM} = 20$. Para el caso del propano, el mínimo del τ_c es de aproximadamente 20 pasos de DM, que puede obtenerse utilizando los siguientes parámetros: $N_{DM} = 12$ y $\Delta t = 20$ fs, con una tasa de aceptación de $\langle P^{ac} \rangle = 0.71$, $N_{DM} = 7$ y $\Delta t = 22$ fs ($\langle P^{ac} \rangle = 0.66$), $N_{DM} = 5$ y $\Delta t = 25$ fs ($\langle P^{ac} \rangle = 0.57$). De forma similar, el mínimo del τ_c para benceno es de aproximadamente 22 pasos de DM, y corresponde a los siguientes parámetros: $N_{DM} = 7$ y $\Delta t = 27$ fs ($\langle P^{ac} \rangle = 0.567$), como también $N_{DM} = 12$ y $\Delta t = 20$ fs ($\langle P^{ac} \rangle = 0.77$).

En comparación con los sistemas anteriores, el sistema de agua presenta valores de τ_c considerables y el rango de Δt simulado es muy limitado. Para una caja de simulación cúbica con una arista de longitud $L = 22 \text{ \AA}$, el mínimo del τ_c correspondiente a 470 pasos de DM se obtiene con $N_{DM} = 20$ y $\Delta t = 3.5$ fs ($\langle P^{ac} \rangle = 0.56$), y próximo a ese valor se encuentra el punto dado por $N_{DM} = 20$ y $\Delta t = 4$ fs ($\langle P^{ac} \rangle = 0.44$). Este comportamiento complejo era previsible, no solo por la presencia de las interacciones electrostáticas, sino también por la aplicación del método de Ewald. Dicho método ha sido objetado por introducir correlaciones artificiales [148], producto de la periodicidad inherente de las sumas de Ewald, que precisamente se aplican a sistemas que no son periódicos.



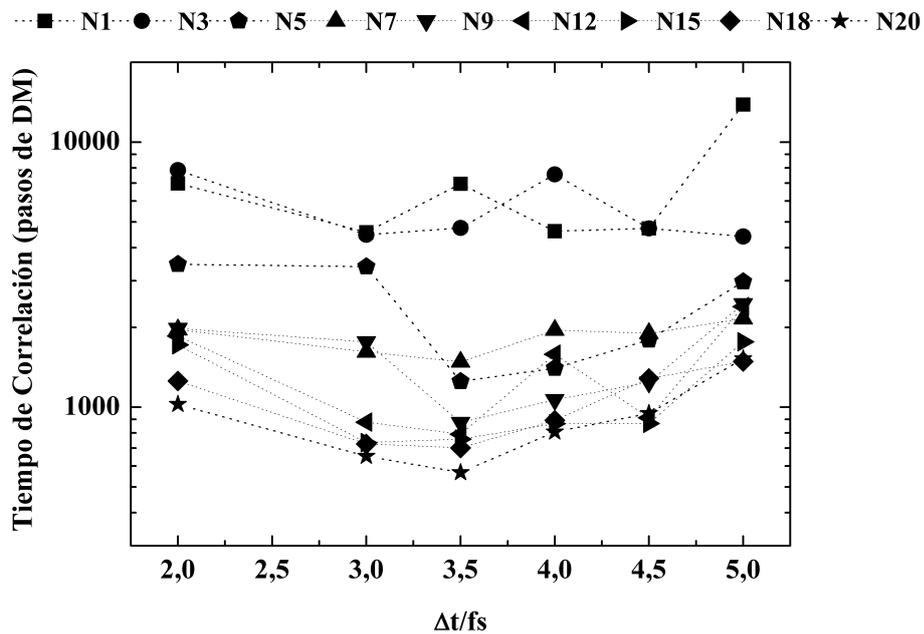
(a) Escala logarítmica



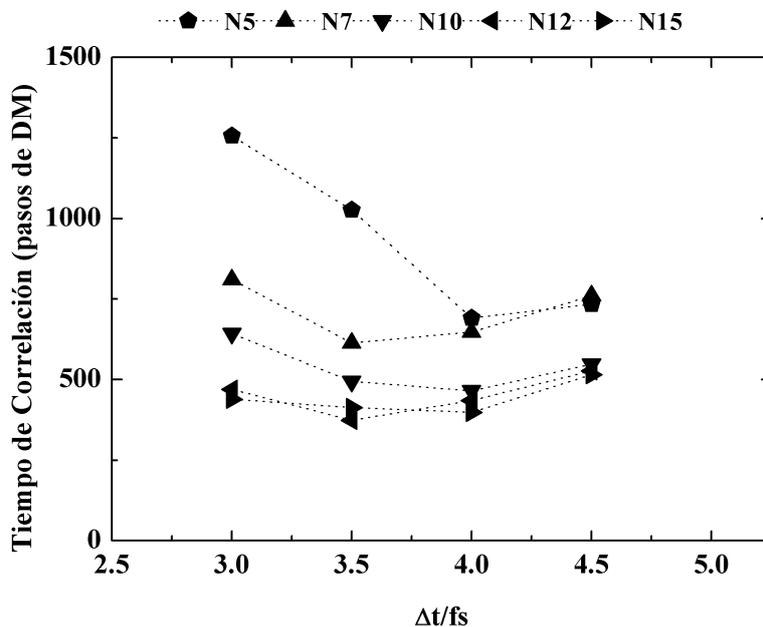
(b) Escala lineal

Fig. 3.14 Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 356 moléculas de agua en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.

Aumentando el tamaño del sistema para $L = 26 \text{ \AA}$ en las simulaciones de agua, se observa un comportamiento más complejo, como se puede ver en la Figura 3.15a. El mínimo del τ_c , que corresponde a 566 pasos de DM, puede obtenerse para el mismo conjunto de parámetros que para $L = 22 \text{ \AA}$, sin embargo la tasa de aceptación es de 0.432. Considerando la aplicación del método *shifted-force* en las interacciones intermoleculares, en la Figura 3.15b se muestran los tiempos de correlación para algunos N_{DM} . A pesar de que la restricción en cuanto al paso de tiempo es similar al caso anterior, el desempeño de MCH mejora de forma sustancial, y los valores del tiempos de correlación son del mismo orden de magnitud que los obtenidos con $L = 22 \text{ \AA}$. Es importante enfatizar que el método de las sumas de Ewald, tanto el método directo como aquellos que emplean las transformadas rápidas de Fourier, continúan siendo los más utilizados en la literatura; y lo que se pretende en el presente capítulo no es poner en tela de juicio dicho método, sino encontrar una medida de la eficiencia que permita obtener parámetros convenientes.



(a) Resolución de las interacciones electrostáticas utilizando el método de las sumas de Ewald.



(b) Resolución de las interacciones electrostáticas utilizando el método *shifted-force*

Fig. 3.15 Tiempo de correlación de la energía potencial en función de Δt de 586 moléculas de agua líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.

A continuación se procede con el análisis de la relación entre el tiempo de correlación τ_c y el coeficiente de difusión D ($\text{\AA}^2/\text{pasos de DM}$). En las Figuras 3.16a a 3.16c se muestra τ_c en función de D sin hacer distinción a los parámetros asociados con cada punto, puesto que el objetivo es identificar tendencias generales. Como fuera mencionado en la Sección 3.3, resulta intuitivo asociar una disminución del tiempo de correlación con un aumento del coeficiente de difusión, con lo cual se espera obtener una relación matemática entre dichas variables del tipo $\tau_c = aD^{-b}$. En los gráficos correspondientes a los sistemas de propano y benceno se puede ver que esto no siempre es así: a partir de un determinado valor de D , un incremento de dicho coeficiente está asociado con un aumento del τ_c . A partir de los análisis de regresión, en el caso del propano se obtuvo la relación: $\tau_c = 0.3D^{-0.73}$, con un coeficiente de correlación $R^2 = 0.84$, mientras que para benceno la curva viene dada por: $\tau_c = 0.43D^{-0.67}$ ($R^2 = 0.82$). Los resultados para agua son de cierta manera inesperados, puesto que a pesar de ser un sistema complejo, presenta el comportamiento más próximo a una relación inversa entre τ_c y D . En particular, para $L = 22 \text{\AA}$ se obtuvo la relación $\tau_c = 0.57D^{-0.86}$ ($R^2 = 0.96$), y para $L = 26 \text{\AA}$ con el método de Ewald, el resultado de la regresión es $\tau_c = 0.82D^{-0.83}$ ($R^2 = 0.88$). Con estos resultados se verifica que maximizar el coeficiente de difusión no necesariamente implica encontrar el mínimo del tiempo de correlación. No obstante, la relación que guarda con el tiempo de correlación ha permitido introducir una variable que puede ser objeto de optimización en pocos pasos de la simulación, como se demuestra en la próxima subsección.

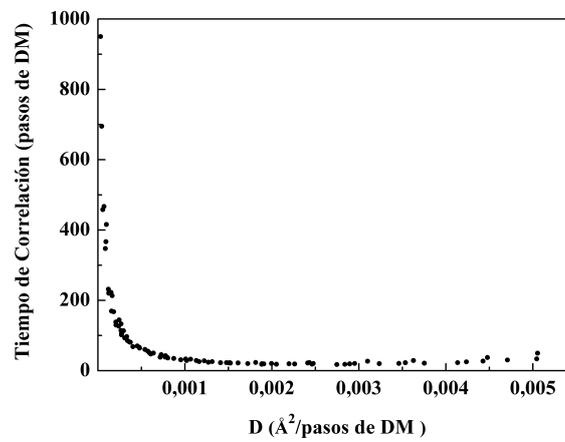
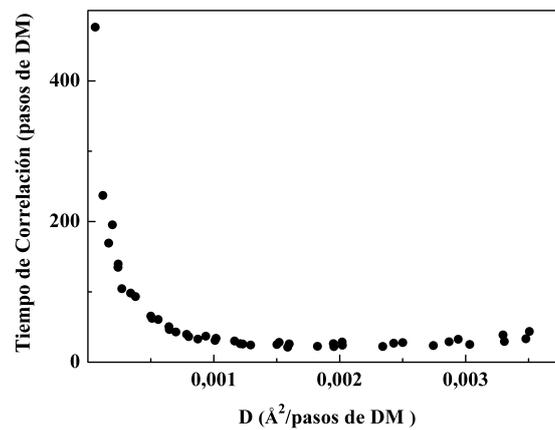
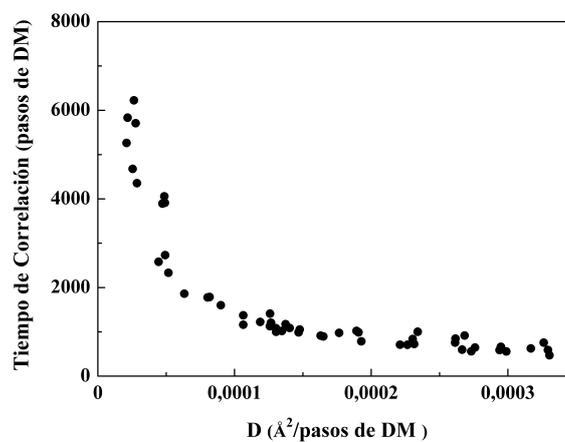
(a) 264 moléculas de propano en fase líquida a $T = 200 K$.(b) 330 moléculas de benceno en fase líquida a $T = 300 K$.(c) 356 moléculas de agua en fase líquida a $T = 300 K$.

Fig. 3.16 Tiempo de correlación en función del coeficiente de difusión utilizando el método de MCH para diferentes valores de N_{DM} y Δt .

3.6.3 Medida alternativa de la eficiencia

En esta subsección se pretende responder la cuestión colocada en la introducción sobre la posibilidad de utilizar una variable cuya optimización en línea (durante la simulación) permita obtener un rendimiento óptimo o cuasióptimo del método de MCH. Es crucial que presente una tendencia en pocos pasos de la simulación y que su cálculo sea simple. La variable que se propone en esta tesis utiliza las siguientes informaciones a cada paso de MC: el MSD por paso de MC y la probabilidad de aceptación. Así, dicha variable se define como

$$\langle P^{ac} \times MSD \rangle^{-1}, \quad (3.13)$$

donde $P^{ac} = \min[1, \exp(-\beta\Delta E)]$ y el símbolo $\langle \dots \rangle$ indica el promedio de la variable.

Para cada sistema se seleccionaron ciertos valores de N_{DM} , que resultaron ser representativos de los comportamientos observados, y en las Figuras 3.17 a 3.19 se muestran los tiempos de correlación τ_c junto con los valores de $\langle P^{ac} \times MSD \rangle^{-1}$. La variable $\langle P^{ac} \times MSD \rangle^{-1}$ puede ser utilizada en el proceso de optimización si el mínimo coincide (o es próximo) con el mínimo del τ_c . Las unidades de dichas variables son completamente diferentes, con lo cual la proximidad de los valores numéricos que se observa en las Figuras 3.17 a 3.19 es una mera coincidencia.

Analizando los sistemas de propano y benceno, se puede ver que para N_{DM} menores que 12, los mínimos de $\langle P^{ac} \times MSD \rangle^{-1}$ y τ_c o bien coinciden, o se encuentran muy próximos. El comportamiento observado a partir de $N_{DM} = 12$ era previsible por lo visto en las Figuras 3.16a y 3.16b, donde el aumento del coeficiente de difusión está asociado con un aumento de la correlación entre las configuraciones. Para el sistema de agua, los mínimos de $\langle P^{ac} \times MSD \rangle^{-1}$ y τ_c se encuentran próximos para N_{DM} grandes, a diferencia de los casos anteriores. No obstante, se observan divergencias importantes para $N_{DM} = 1$ y $N_{DM} = 7$. Nótese que en la Figura 3.16c existen algunos puntos del tiempo de correlación que claramente se encuentran fuera de la tendencia general de la curva, y en particular son aquellos asociados a N_{DM} pequeños, en concordancia con la divergencia observada.

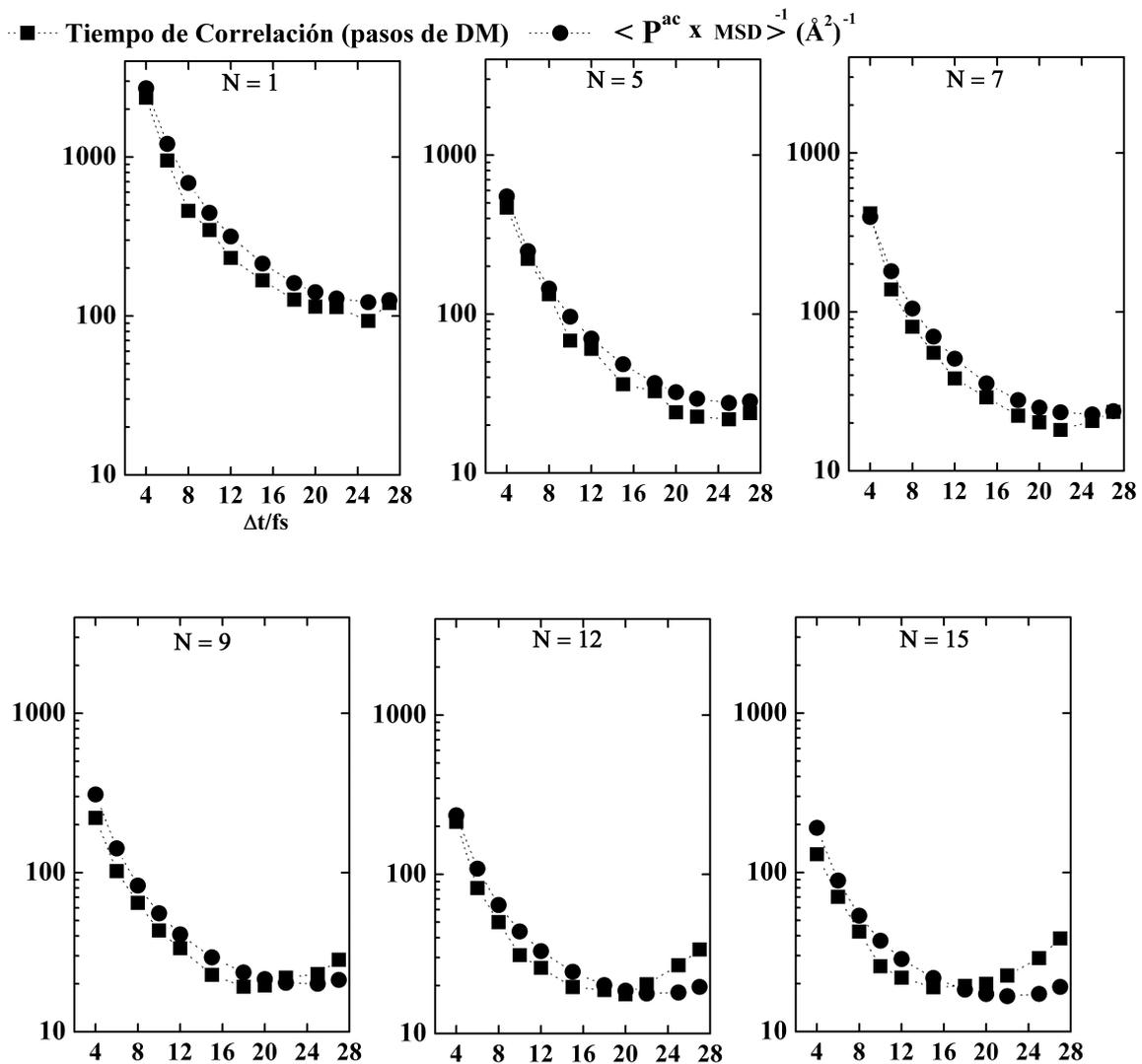


Fig. 3.17 Tiempo de correlación y $\langle P_{ac} \times msd \rangle^{-1}$ en función de Δt de 264 moléculas de propano en fase líquida a $T = 200$ K, utilizando el método de MCH.

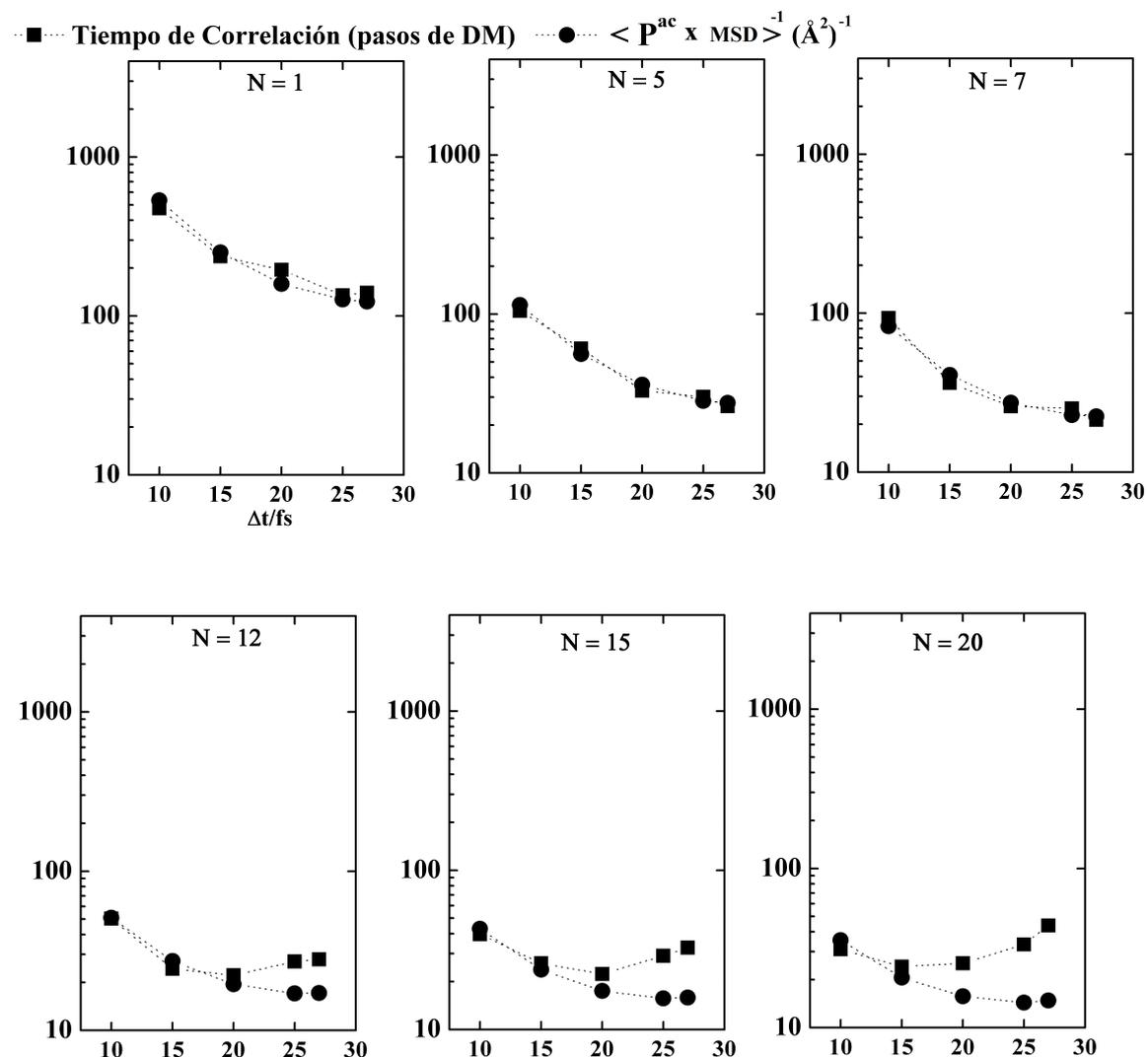


Fig. 3.18 Tiempo de correlación y $\langle P_{ac} \times msd \rangle^{-1}$ en función de Δt de 330 moléculas de benceno en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.

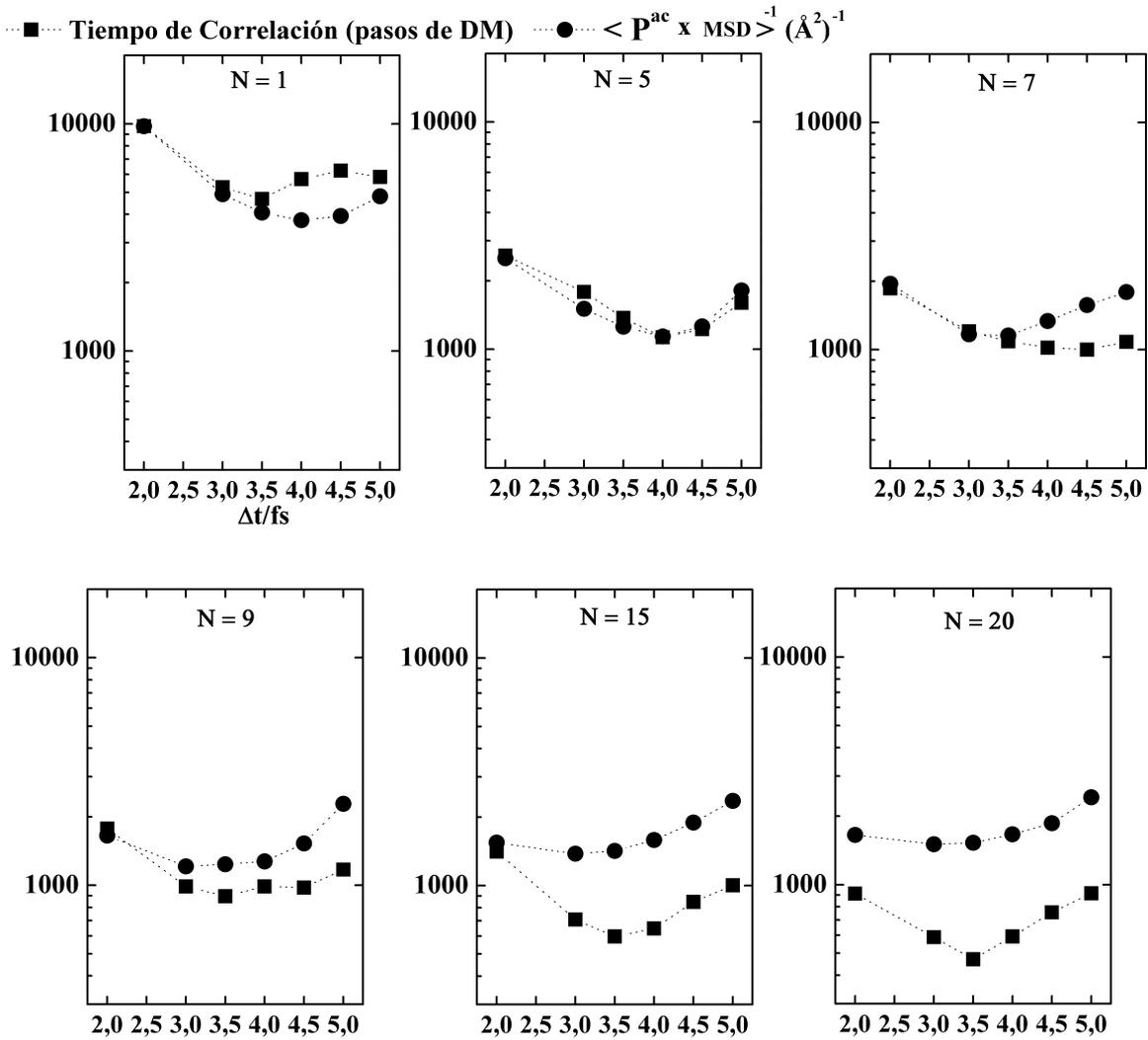


Fig. 3.19 Tiempo de correlación y $\langle P_{ac} \times msd \rangle^{-1}$ en función de Δt de 356 moléculas de agua en fase líquida a $T = 300$ K, utilizando el método de MCH.

Es importante enfatizar que el cálculo de la variable $\langle P^{ac} \times MSD \rangle^{-1}$ involucra simplemente determinar la distancia media recorrida por partícula, y multiplicar ese valor por la probabilidad de aceptación. En contraste con la simplicidad de dicha variable, tanto el tiempo de correlación como el coeficiente de difusión requieren un procesamiento posterior de los datos de la simulación, con lo cual la búsqueda de los parámetros de MCH se torna un problema complejo para el usuario. En los tres casos estudiados es posible minimizar la variable introducida en la presente subsección, y obtener así parámetros óptimos o cuasióptimos de

MCH. El procedimiento de optimización podría ser realizado utilizando un método directo como el método *simplex* [149]. No obstante, esta etapa no fue completada en la presente tesis.

3.7 Conclusiones

La investigación desarrollada en el presente capítulo estuvo dirigida principalmente a la implementación del método de MCH en el software LAMMPS y a la determinación de una estrategia de optimización de los parámetros de MCH: N_{DM} y Δt . La importancia de la implementación en LAMMPS, que fue realizada satisfactoriamente, radica tanto en la posibilidad de hacer uso de la paralelización eficiente del mencionado software, como en la disponibilidad de nuevas funcionalidades que los usuarios frecuentemente aportan a LAMMPS.

El diseño de una estrategia de optimización requirió un estudio exhaustivo de la eficiencia de MCH, y se consideraron como óptimos aquellos parámetros con los que se obtuvieron mínimos del tiempo de correlación de la energía potencial. Para los sistemas de propano y benceno, existen mínimos en torno de 20 fs, mientras que para los casos estudiados del sistema de agua, el desempeño de MCH es óptimo para pasos de tiempo próximos a 3.5 fs. Asimismo, ninguno de los sistemas analizados presenta diferencias significativas de los tiempos de correlación para N_{DM} mayor que 12, con lo cual se concluye que no se justifica un aumento del esfuerzo computacional que implicaría incrementar N_{DM} .

El estudio de los sistemas moleculares reveló la dificultad asociada al proceso de optimización, la cual se origina en la dependencia exponencial de la probabilidad de aceptación con el cambio de la energía total producto de una determinada transición. Dada esa dependencia, cualquier variable de la simulación que genere un incremento de naturaleza no física de la energía tendrá una influencia importante sobre la eficiencia. Como ejemplo se pueden citar a los errores de discretización asociados con la integración numérica de las ecuaciones de movimiento. Así, mientras que en los sistemas de propano y benceno, que solo poseen interacciones de Lennard-Jones, los errores de discretización no son tan

determinantes, en el caso del agua el efecto sobre el desempeño es notable. Esto explica la diferencia considerable de los pasos de tiempo óptimos, que se mencionaron en el párrafo anterior. Con la presencia de las interacciones electrostáticas, aparece otro factor que afecta el desempeño de MCH, y corresponde al método utilizado para calcular dichas interacciones. Así, el empleo del método *shifted-force* permite mejorar el desempeño, en comparación con el método de Ewald.

El tiempo de correlación es calculado utilizando una aproximación numérica de la integral de la función de autocorrelación de la energía potencial. Dados los errores numéricos asociados con dicha aproximación, también se investigó la relación entre el tiempo de correlación y el coeficiente de autodifusión, que constituye una propiedad más simple de calcular desde el punto de vista numérico. Para los tres sistemas estudiados aparecieron comportamientos no esperados. En particular, se observó un aumento del tiempo de correlación con el coeficiente de difusión. En esta investigación no fue posible encontrar una explicación física para ese fenómeno. A pesar de observar este comportamiento anómalo, fue posible introducir una variable que puede ser optimizada en pocos pasos y en el curso de la simulación. La tasa de aceptación promedio, la cual depende fuertemente del tipo de sistema y presenta valores similares para tiempos de correlación diferentes, no es conveniente para dicha estrategia, y en esta tesis se propuso una variable que depende de la probabilidad de aceptación y del desplazamiento cuadrático medio por paso de MC. Para los sistemas de propano y benceno considerando $N_{DM} < 10$, la variable propuesta permite obtener los parámetros óptimos. Sin embargo, para el sistema de agua no se obtuvo una buena correspondencia para $N_{DM} < 10$. La divergencia más importante se encuentra en $N_{DM} = 7$, para el cual el mínimo de la variable propuesta corresponde a un paso de tiempo de 3 fs. Si bien este no es un valor óptimo, al menos la tasa de aceptación será aceptable.

Capítulo 4

La Energía Libre de Solvatación

4.1 Introducción

En el Capítulo 1 de esta tesis se presentó la interpretación microscópica de la energía libre dada por la Mecánica Estadística, la cual establece que dicha propiedad está directamente relacionada con la función de partición del ensamble que corresponda. De esta manera, la energía libre es en esencia el factor que determina el estado que un sistema adoptará. En el ensamble canónico, la energía libre de Helmholtz F viene dada por (Ec. 1.7)

$$F(N, V, T) = -k_b T \ln Q(N, V, T).$$

Como fuera mencionado en el Capítulo 1, solo es posible obtener la función de partición para pocos sistemas físicos, para los cuales existe una solución analítica. En la Simulación Molecular, y al igual que lo que sucede experimentalmente, solo es posible obtener diferencias de energía libre, con la limitación inherente de que un “muestreo de importancia” en los estados de interés no asegura la obtención de una medida precisa de dichas diferencias. Para superar esta limitación fue necesario un desarrollo teórico que ha permitido introducir estrategias de muestreo más sofisticadas, con lo cual vale la pena realizar primero una descripción general antes de centrar la discusión en el cálculo particular de la energía libre de solvatación. Asimismo, la energía libre no solo es importante desde el punto de vista de las

propiedades físicas relacionadas, sino que es un término que hace alusión directa a técnicas avanzadas de muestreo del espacio de las fases.

En muchas aplicaciones prácticas, el interés reside precisamente en las diferencias de energía libre. Dichas diferencias están directamente relacionadas con constantes de equilibrio en procesos químicos y permiten responder cuestiones tales como si una reacción química ocurrirá o no de forma espontánea, si un soluto es hidrofóbico o hidrofílico, etc. Con la Simulación Molecular ha surgido la posibilidad de predecir esas propiedades, con lo cual el diseño virtual de fármacos se ha convertido en un área de gran aplicación para los cálculos de energía libre [150, 16]. Propiedades fundamentales como la solubilidad [151], coeficientes de partición [152] y la forma cristalina estable de un determinado componente activo [153] han sido calculadas satisfactoriamente.

Puesto que la energía libre es una función de estado, el resultado no depende del camino empleado entre los estados de interés. Más aún, puede utilizarse un camino que no tenga sentido físico. Este aspecto ha sido capitalizado en la Simulación Molecular dando lugar a diversas estrategias para las cuales se ha acuñado el término métodos “alquímicos” [154]. Otra característica notable de la Simulación Molecular reside en la posibilidad de analizar estados del sistema que no son accesibles experimentalmente, lo que la convierte en una herramienta adicional para la comprensión del proceso asociado al cambio de energía libre. Como ejemplo de interés en Ingeniería Química, se puede mencionar el trabajo reciente de Bi y col. [22], en el cual se determina el perfil de energía libre asociado al proceso de nucleación de un clatrato, visualizando simultáneamente los cambios estructurales que acompañan dicho proceso.

Existen múltiples factores que influyen la precisión de los cálculos de energía libre, y resulta crucial distinguir cuales serán los aspectos más problemáticos para eventualmente determinar estrategias que permitan mejorar la aproximación obtenida. Considerando como referencia el trabajo de Christ y col. [155], a continuación se realiza una breve descripción de los “ingredientes” presentes en el cálculo de la energía libre:

1 Modelo matemático del Hamiltoniano del sistema

En la Sección 1.3 se describió un modelo de campo de fuerza (Ec. 1.42) que reúne las funciones matemáticas principales utilizadas en la descripción clásica de la energía potencial de moléculas. Evidentemente, este factor tendrá un impacto sobre la precisión de cualquier cálculo de energía libre, en una magnitud que dependerá de la capacidad del modelo de representar al sistema físico de forma fidedigna. En el caso de moléculas pequeñas, existe un gran número de datos experimentales, con lo cual la energía libre de solvatación admite una comparación directa. En efecto, dicha propiedad se ha empleado extensivamente en la evaluación y calibración de los campos de fuerza más utilizados, los cuales originalmente fueron parametrizados con el objeto de reproducir propiedades de moléculas aisladas, como el potencial electrostático obtenido con cálculos cuánticos (AMBER, CHARMM), o de líquidos simples, como la densidad y el calor de vaporización (OPLS, GROMOS). Pues bien, los campos de fuerza mencionados tienen como objetivo primordial la descripción de (bio)moléculas en solución, cuyo comportamiento está determinado por la forma en que las moléculas o grupos constituyentes se particionen en los diferentes medios. En este sentido, Shirts y col. [156] han señalado que la solubilidad de determinados análogos de ácidos nucleicos es sistemáticamente subestimada por los campos de fuerza CHARMM, AMBER y OPLS-AA. Mobley y col. [157] han reportado resultados de la energía libre de solvatación de 504 moléculas pequeñas utilizando AMBER e identificaron errores sistemáticos para algunos tipos de componentes. En cuanto a GROMOS y OPLS, las versiones más recientes ya incluyen la energía libre de solvatación en el proceso de parametrización [158, 159]. Dicha propiedad ha sido incorporada en la parametrización sólo recientemente debido al costo computacional y a la dificultad de obtener convergencia en los resultados [160]. Ambas limitaciones continúan siendo cruciales para sistemas complejos, como en el caso de los fármacos, proteínas, líquidos iónicos, etc. En muchos casos inclusive no existen parámetros específicos del campo de fuerza ni datos experimentales, con lo cual la precisión del cálculo de la energía libre está supeditada a la transferibilidad del campo de fuerza.

2 Estrategia de muestreo empleada para generar un ensamble representativo

En los Capítulos 2 y 3 de la presente investigación quedó demostrado que este aspecto no es trivial, inclusive para los sistemas simples analizados en esta tesis. Los errores de discretización en Dinámica Molecular (DM) pueden generar inconsistencias en las distribuciones muestreadas con respecto a las distribuciones teóricas. Los métodos exactos, por su parte, pueden resultar ineficientes para sistemas moleculares con un gran número de partículas, como fuera señalado en el estudio de Monte Carlo Híbrido (MCH). Aún asegurando un muestreo correcto, las simulaciones empleando dichos métodos son consideradas de “fuerza bruta”, puesto que la investigación de fenómenos caracterizados como “eventos raros”, requiere un esfuerzo computacional extraordinario, exigiendo simulaciones del orden de los microsegundos [161, 162]. Usualmente en la literatura de energía libre se utiliza el término “eventos raros” como sinónimo de problemas de cuasi no-ergodicidad, para los cuales existen regiones “metaestables” con alta probabilidad de ocurrir separadas por regiones de transición de baja probabilidad. Las simulaciones en escalas de tiempo no estándares son posibles gracias al desarrollo de algoritmos eficientes, como los utilizados para el cálculo de las interacciones interatómicas [163], como también por el desarrollo de hardware especializado, como ha sido la introducción de GPUs [73, 164] en la Simulación Molecular.

Afortunadamente, es posible simular “eventos raros” sin el uso extraordinario de recursos computacionales, utilizando estrategias de muestreo mejoradas que en inglés se denominan *enhanced sampling* [38], las cuales se basan en un muestreo tendencioso del espacio de las fases. Existen diferentes niveles de sofisticación en el diseño de ese muestreo tendencioso. Una alternativa simple consiste en aumentar la temperatura del sistema entregando energía suficiente para atravesar las barreras energéticas [165]. De ahí que se utilice el término *tempering* en la clase de método que en la literatura se conoce como *Parallel Tempering* [166–168]. Con un nivel mayor de sofisticación, y en caso de identificar la “coordenada de reacción” asociada a las barreras de energía libre, es posible forzar la dinámica adicionando un término extra en la energía potencial, de modo de muestrear determinados valores de dicha coordenada. Uno de los métodos

más conocidos es *Umbrella Sampling* [169, 170], en el cual usualmente se utiliza un potencial armónico en función de la “distancia” de dicha coordenada con un valor especificado. En un trabajo reciente en la literatura, se utilizó *Umbrella Sampling* en la determinación del perfil de energía libre asociado a la transferencia de una molécula de surfactante desde la interfaz agua/petróleo hacia la fase acuosa, a partir del cual fue posible obtener propiedades de equilibrio de la interfaz, como el coeficiente de adsorción [23].

Existen métodos más sofisticados que no utilizan un potencial arbitrario, como el caso anterior, sino que iterativamente determinan el gradiente local de energía libre con respecto a una variable de interés, con lo cual es posible introducir en las ecuaciones de movimiento una fuerza de signo contrario a dicho gradiente, mejorando la ergodicidad en el muestreo. En esta idea se fundamenta la técnica conocida como *Metadynamics* [171], a partir de la cual surgieron estrategias similares como el método ABF (*Adaptive biasing force*) [172, 173].

En simulaciones de Monte Carlo (MC), el muestreo tendencioso puede realizarse modificando el factor que determina la aceptación de las transiciones, dando un mayor peso a aquellas transiciones que en simulaciones convencionales “raramente” ocurrirían. Aquí también se necesita una estimación inicial del perfil de energía libre e involucra un cálculo iterativo. En esta estrategia se basan los trabajos de Lyubarstev [136] y de Wang y Landau [174]. Puesto que en todos estos casos se modifica la distribución de probabilidad original, se los denomina muestreo *non-Boltzmann*.

En esta tesis se utiliza el método del ensamble expandido, término introducido por Lyubarstev [136] y que hace referencia a un ensamble estadístico construido como suma de subensambles, cada uno de los cuales se caracteriza por un determinado valor de una variable de interés, con la cual el perfil de energía libre se encuentra asociado. La principal ventaja del método del ensamble expandido, que se describe en detalle en la Sección 4.4, reside en la posibilidad de muestrear dichos subensambles en una única simulación.

3 Método para estimar las diferencias de energía libre

Una vez realizadas las simulaciones contemplando los aspectos descritos en los ítems anteriores, resta determinar cómo utilizar esa información de modo de obtener una medida precisa de las diferencias de energía libre. En términos generales, los métodos pueden dividirse en dos categorías: por un lado, el método de Integración Termodinámica [175] que, como su nombre lo indica, consiste en determinar el perfil de energía libre a partir del promedio en el ensamble del gradiente de la energía potencial con respecto a una variable de interés. Este tipo de cálculo utiliza métodos numéricos de integración y es necesario obtener dicho gradiente en el curso de la simulación. En la segunda categoría se encuentran los métodos que se basan en la teoría de la energía libre de perturbación, y hacen un uso extensivo de las distribuciones de probabilidad e histogramas. En esta tesis se utiliza este tipo de método, que se describe en detalle en la próxima sección. Es importante dejar aquí establecido que para lograr una estimación precisa es necesario que los estados de interés presenten un grado de solapamiento de sus distribuciones configuracionales, es decir, que compartan regiones del espacio de las fases.

Este capítulo está organizado como sigue: En la Sección 4.2 se presentan determinados métodos que forman parte de la teoría de la energía libre de perturbación. Luego, en la Sección 4.3 se describen las diferentes etapas requeridas para la obtención de la energía libre de solvatación en el contexto del método “alquímico”. En la Sección 4.4 se presenta el método del ensamble expandido en conjunto con ciertas estrategias de muestreo. En la parte relativa a los resultados numéricos, que corresponde a la Sección 4.5, se presenta la validación del ensamble expandido considerando la solvatación de propano en agua.

4.2 La Teoría de la Energía Libre de Perturbación

En esta sección se describen algunos métodos de la energía libre de perturbación, a los que se hizo alusión en el tercer inciso de la introducción. Las relaciones matemáticas en que se fundamentan dichos métodos son exactas, razón por la cual se utiliza el término energía libre

de perturbación, como distinción de la Teoría de Perturbación, en la cual un determinado problema matemático se aproxima como una expansión en series. En los métodos alquímicos vinculados con los cálculos de energía libre, dicho término hace referencia al cambio o perturbación en la identidad química, puesto que las simulaciones usualmente involucran una transformación de una especie química en otra, como por ejemplo una amina que se transforma en un alcohol, e inclusive es posible simular la “desaparición de átomos”, como se muestra en la Sección 4.3. A continuación, se describen tres estimadores de las diferencias de energía libre en el ensamble NVT. Su extensión para otros ensambles es directa.

4.2.1 El Método FEP: *Free Energy Perturbation*

El método FEP [176] fue el primer método de energía libre de perturbación introducido en la Simulación Molecular. Es un método simple que permite obtener diferencias de energía libre entre estados de interés simulando un único estado. Inicialmente, FEP fue utilizado para calcular la energía libre de solvatación de moléculas pequeñas disueltas en agua [177] y, actualmente, es un método considerado para aplicaciones más desafiantes, como en el estudio de la asociación proteína-ligante y en la ingeniería “in silico” de (bio)moléculas [178].

A continuación se presenta la deducción matemática del método FEP, para lo cual se consideran los estados termodinámicos \mathcal{A} y \mathcal{B} , que se caracterizan por las funciones de energía potencial $U_{\mathcal{A}}$ y $U_{\mathcal{B}}$, respectivamente. Las funciones de partición en el ensamble NVT vienen dadas por

$$Q_{\mathcal{A}}(N, V, T) = C_N \int d^N \mathbf{p} d^N \mathbf{r} \exp \left\{ -\beta \left[\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U_{\mathcal{A}}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \right] \right\}, \text{ y}$$

$$Q_{\mathcal{B}}(N, V, T) = C_N \int d^N \mathbf{p} d^N \mathbf{r} \exp \left\{ -\beta \left[\sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} + U_{\mathcal{B}}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \right] \right\}.$$

La diferencia de energía libre ΔF_{AB} es entonces

$$\Delta F_{AB} = F_B - F_A = -k_b T \ln \left(\frac{Q_B}{Q_A} \right) = -k_b T \ln \left(\frac{Z_B}{Z_A} \right), \quad (4.1)$$

donde Z_A y Z_B son las funciones de partición configuracionales de los estados \mathcal{A} y \mathcal{B} , respectivamente, que se definen como sigue:

$$Z_A = \int d^N \mathbf{r} e^{-\beta U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}$$

$$Z_B = \int d^N \mathbf{r} e^{-\beta U_B(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}$$

El cociente de las funciones de partición Q_B/Q_A se reduce al cociente Z_B/Z_A , dado que la temperatura T es la misma para ambos estados y las integrales relativas a los momentos se cancelan en la Ecuación 4.1.

Como fuera mencionado en la introducción del presente capítulo, no es posible obtener la función de partición para la mayoría de los sistemas físicos, con lo cual es necesario introducir una relación que permita expresar ΔF_{AB} en función de algún promedio en el ensamble. Para ello, dentro de la integral de Z_B se introduce la relación $e^{-\beta U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} \times e^{\beta U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} = 1$, de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} Z_B &= \int d^N \mathbf{r} e^{-\beta U_B(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} \\ &= \int d^N \mathbf{r} e^{-\beta U_B(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} e^{-\beta U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} e^{\beta U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} \\ &= \int d^N \mathbf{r} e^{-\beta U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} e^{-\beta (U_B(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) - U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N))}. \end{aligned}$$

Calculando el cociente de la expresión anterior con Z_A se obtiene la relación

$$\begin{aligned} \frac{Z_B}{Z_A} &= \frac{1}{Z_A} \int d^N \mathbf{r} e^{-\beta U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)} e^{-\beta (U_B(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) - U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N))} \\ &= \left\langle e^{-\beta (U_B(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) - U_A(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N))} \right\rangle_{\mathcal{A}}, \end{aligned}$$

donde $\langle \dots \rangle_{\mathcal{A}}$ denota el promedio en el ensamble correspondiente al estado termodinámico \mathcal{A} . Finalmente, sustituyendo la expresión anterior en la Ecuación 4.1, se obtiene la ecuación de la energía libre del método FEP, que viene dada por

$$\Delta \hat{f}_{\mathcal{A}\mathcal{B}} = -k_b T \ln \left\langle e^{-\beta(U_{\mathcal{B}} - U_{\mathcal{A}})} \right\rangle_{\mathcal{A}}. \quad (4.2)$$

En la expresión anterior, en lugar de F se utiliza \hat{f} para enfatizar que se trata de un estimador de la diferencia de energía libre, que se basa en realizar un muestreo de las configuraciones $\{\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N\}$ en el ensamble canónico \mathcal{A} , las cuales son utilizadas para computar el valor de la energía potencial $U_{\mathcal{B}}$. Si bien la Ecuación 4.2 es una relación exacta, su aplicación no es trivial, puesto que, como lo demuestra Jarzynski [179], cuando se evalúa el lado derecho de la Ecuación 4.2 simulando el estado de equilibrio \mathcal{A} , la contribución dominante del promedio de la exponencial proviene de aquellos microestados que son típicos del estado \mathcal{B} . Los microestados típicos son los que resultarían de un muestreo de importancia, pero precisamente el estado \mathcal{B} no está siendo muestreado. Cuando el solapamiento de las distribuciones es insuficiente, los estados dominantes raramente son generados, produciendo una convergencia muy lenta de $\Delta \hat{f}$. De aquí se desprende que sólo se obtendrán medidas precisas cuando el estado \mathcal{B} represente una perturbación pequeña del estado \mathcal{A} . En caso contrario, es posible simular M estados intermedios de modo de obtener una superposición considerable del espacio configuracional, con lo cual la diferencia de energía libre entre los estados de interés, $i = 0$ y $i = M + 1$, se calcula a partir de las diferencias entre los estados intermedios, como sigue:

$$\Delta \hat{f}_{\mathcal{A}\mathcal{B}} = -k_b T \sum_{i=0}^{M+1} \ln \left\langle e^{-\beta \Delta U_{i,i+1}} \right\rangle_i. \quad (4.3)$$

La simulación de estados intermedios también puede aportar conocimiento sobre estados que son inaccesibles experimentalmente [180], y en caso de no tener tal interés, la inclusión de dichos estados tendrá como objetivo exclusivo asegurar un solapamiento suficiente de las distribuciones configuracionales. En esta estrategia se basan los métodos “alquímicos” mencionados en la introducción [181]. Si bien la elección de los estados intermedios es

arbitraria, en la práctica puede tener un gran impacto sobre la eficiencia de los cálculos de energía libre [182].

En las décadas del 80' y 90', una práctica común en las investigaciones era realizar el cálculo FEP en las dos direcciones, es decir, realizar simulaciones en ambos ensambles \mathcal{A} y \mathcal{B} , y calcular la media aritmética con los valores obtenidos de $\Delta \hat{f}_{\mathcal{A}\mathcal{B}}$ y $-\Delta \hat{f}_{\mathcal{B}\mathcal{A}}$ [183–185], bajo la suposición de que los errores sistemáticos en las dos direcciones serían iguales, y de signo opuesto. En teoría, esas diferencias de energía libre deberían ser iguales. No obstante, en las simulaciones numéricas se observa asimetría y como fuera demostrado por Lu y col. [186, 187], la mencionada práctica puede dar lugar a resultados menos precisos, en comparación con el cálculo en una única dirección. En realidad, cuando se simulan dos estados existe un método que asegura convergencia en el cálculo de $\Delta \hat{f}$ sin exigir un solapamiento considerable de las distribuciones configuracionales. Dicho método, conocido como *Bennett Acceptance Ratio* [188], se describe en la próxima sección.

4.2.2 El Método BAR: *Bennett Acceptance Ratio*

El método BAR fue introducido por Bennett en 1976 [189] y es un estimador de las diferencias de energía libre que hace un uso estadísticamente óptimo de la información cuando dos estados son muestreados. Es un estimador de máxima verosimilitud asintóticamente insesgado (*asymptotically unbiased*), lo que significa que su sesgo tiende a cero cuando el tamaño de la muestra aumenta a infinito. Además es asintóticamente eficiente, lo cual implica que no existe ningún otro estimador asintóticamente insesgado que posea un error cuadrático medio menor [190].

La expresión a partir de la cual Bennett desarrolló el estimador BAR viene dada por

$$\frac{Z_{\mathcal{B}}}{Z_{\mathcal{A}}} = \frac{Z_{\mathcal{B}} \int d^N \mathbf{r} w e^{-\beta(U_{\mathcal{B}}+U_{\mathcal{A}})}}{Z_{\mathcal{A}} \int d^N \mathbf{r} w e^{-\beta(U_{\mathcal{A}}+U_{\mathcal{B}})}} = \frac{\langle w e^{-\beta U_{\mathcal{B}}} \rangle_{\mathcal{A}}}{\langle w e^{-\beta U_{\mathcal{A}}} \rangle_{\mathcal{B}}}, \quad (4.4)$$

donde $w(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ es una función de las coordenadas, en principio desconocida. Utilizando herramientas de Cálculo Variacional, Bennett encontró la función w que minimiza la varianza

de la diferencia de energía libre y obtuvo la siguiente expresión:

$$\frac{\hat{Z}_B}{\hat{Z}_A} = \frac{\langle f(\beta(U_B - U_A) + C) \rangle_A}{\langle f(\beta(U_A - U_B) - C) \rangle_B} \exp(+C). \quad (4.5)$$

En esta ecuación, $f(x) = 1/[1 + \exp(+x)]$ es la función de Fermi y C es una constante. El símbolo $\hat{}$ es utilizado para enfatizar que se trata de un estimador de Z_i . La Ecuación 4.5 es válida para cualquier valor de C . Sin embargo, si dicha constante satisface la relación

$$C = \ln \left(\frac{Z_B n_A}{Z_A n_B} \right), \quad (4.6)$$

se logra minimizar la varianza. En la ecuación anterior n_A y n_B corresponden al número de configuraciones descorrelacionadas de cada estado. Nótese que C depende del cociente de las funciones de partición, que es precisamente lo que se quiere calcular. Afortunadamente, el conjunto de Ecuaciones 4.4 y 4.6 admite una resolución iterativa, convergiendo a la solución de \hat{Z}_B/\hat{Z}_A . Es posible utilizar una estimativa inicial de C a partir del método FEP o bien $C = 0$.

Existen diversos trabajos de la literatura que comparan los métodos BAR y FEP, y demuestran que BAR permite simular un número considerablemente menor de estados intermedios, obteniendo una precisión equivalente a FEP [191, 192]. Mientras que en el método FEP, la perturbación se realiza desde el estado de referencia hacia otro estado especificado, en BAR la Ecuación 4.5 puede interpretarse como una perturbación de ambos estados a un estado intermedio. En el trabajo de Bennett [189] se demuestra que la eficiencia del estimador es proporcional al grado de superposición de las distribuciones configuracionales de los dos ensambles. Una característica notable de este método es la posibilidad de obtener una buena estimativa de la energía libre, inclusive si la superposición no es significativa. Vale la pena volver a enfatizar que siempre debe existir un grado de solapamiento. Como lo enuncian Pohorille y colaboradores en el trabajo *Good Practices in Free Energy Calculations* [188], no existe ninguna justificativa por la cual utilizar FEP en lugar de BAR cuando se tienen muestras de dos estados.

4.2.3 El Método MBAR: *Multi-state Bennett Acceptance ratio*

En los casos en que se consideren múltiples estados, y de acuerdo a lo expuesto en la subsección anterior, el procedimiento para el cálculo de la energía libre consistiría en aplicar el método BAR entre estados adyacentes y luego aplicar la Ecuación 4.3. No obstante, en este procedimiento se está desconsiderando información termodinámica del resto de los estados, los cuales pueden ser utilizados para mejorar la precisión del cálculo. En este sentido, Ferrenberg y Swendsen introdujeron la técnica de múltiples histogramas [193], que logra capturar de cada muestra la información termodinámica relevante para el cálculo de la energía libre y de otros observables. En simulaciones “alquímicas”, el análogo corresponde al método WHAM (*weighted histogram analysis method*) [194, 195], el cual permite obtener diferencias de energía libre entre estados discretos con mínima varianza.

La aplicación del método WHAM para distribuciones continuas, como es el caso de las energías en simulaciones atomísticas, introduce un sesgo en la estimación. Con el objetivo de evitar estos errores, en 2008 Shirts y Chodera introdujeron el método MBAR [196] (*Multi-state Bennett Acceptance ratio*), el cual no depende de histogramas y constituye una generalización para múltiples estados del método BAR.

Utilizando la notación del trabajo original de MBAR [196], se define el potencial reducido $u_i(\mathbf{x}) = \beta_i U_i(\mathbf{x})$ para el estado i y el factor de Boltzmann $q_i(\mathbf{x}) = \exp[-u_i(\mathbf{x})]$. Generalizando la Ecuación 4.4 para múltiples estados, se obtiene la siguiente expresión:

$$Z_i \langle w_{ij} q_j(\mathbf{x}) \rangle_i = Z_j \langle w_{ij} q_i(\mathbf{x}) \rangle_j. \quad (4.7)$$

Aplicando una sumatoria para K estados en ambos lados de la ecuación anterior, se tiene que

$$\sum_{j=1}^K \frac{Z_i}{N_i} \sum_{n=1}^{N_i} w_{ij} q_j(\mathbf{x}_{in}) = \sum_{j=1}^K \frac{Z_j}{N_j} \sum_{n=1}^{N_j} w_{ij} q_i(\mathbf{x}_{jn}), \quad (4.8)$$

con $i = 1, 2, \dots, K$, con lo cual se obtienen K ecuaciones y $K \times K$ funciones w_{ij} . Asimismo, N_i corresponde al número de configuraciones muestreadas en el estado i , y $q_j(\mathbf{x}_{in})$ corresponde

al factor de Boltzmann del estado j calculado para una configuración n muestreada en el estado i .

Utilizando herramientas de Inferencia Estadística, Shirts y Chodera [196] obtuvieron las funciones w_{ij} , de modo de obtener un estimador de ΔF , que es óptimo en el sentido que se minimiza la varianza en las diferencias de energía libre entre los K estados simultáneamente. Dicho estimador viene dado por

$$\hat{f}_i = -\ln \sum_{j=1}^K \sum_{n=1}^{N_j} \frac{\exp[-u_i(x_{jn})]}{\sum_{k=1}^K N_k \exp[\hat{f}_k - u_k(x_{jn})]}. \quad (4.9)$$

Esta es una ecuación autoconsistente y la energía libre estimada \hat{f}_i es determinada salvo una constante aditiva, con lo cual solo son relevantes las diferencias $\Delta \hat{f}_{ij} = \hat{f}_j - \hat{f}_i$. Junto con la derivación del estimador, en el trabajo de MBAR se incluye la formulación para el cálculo de la incerteza $\delta^2 \Delta \hat{f}_{ij}$, que se determina a partir de la matriz de covarianza: $\delta^2 \Delta \hat{f}_{ij} \equiv \text{cov}(-\ln \hat{z}_j / \hat{z}_i, -\ln \hat{z}_j / \hat{z}_i)$. Todo se encuentra implementado y disponible en <http://www.simtk.org/pymbar>. Cabe mencionar que el cálculo de las incertezas debe llevarse a cabo a partir de configuraciones descorrelacionadas. Es importante enfatizar que el estimador WHAM converge a MBAR cuando los intervalos del histograma tienden a cero [197] y MBAR no presenta el sesgo asociado con la discretización. En consecuencia, desde el punto de vista metodológico, no hay justificativa para emplear WHAM en lugar de MBAR.

4.3 La Energía Libre de Solvatación

La energía libre de solvatación, o potencial químico residual μ^R , es el trabajo necesario para transferir una molécula o partícula desde la fase de gas ideal hasta una solución y está directamente relacionada con las propiedades termodinámicas de solubilidad y coeficientes de partición [198, 199, 152].

La obtención de la energía libre de solvatación con Simulación Molecular implica simular la inserción de una molécula en el solvente. En sistemas de la materia condensada, no es recomendable simular dicha inserción de forma directa, utilizando por ejemplo el

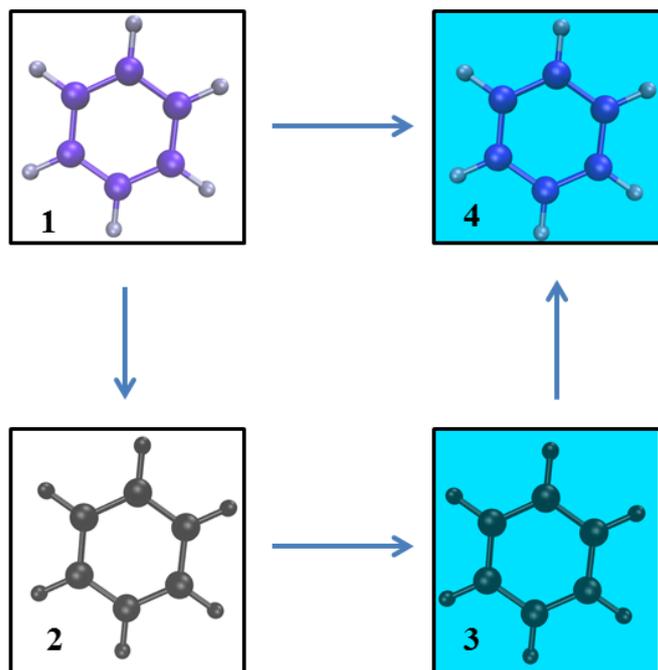


Fig. 4.1 Ciclo termodinámico utilizado en el cálculo de la energía libre de solvatación en Simulación Molecular (Adaptado de Klimovich y col. [200]. Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

método de Widom [59], puesto que un paso de MC que consista en la inserción de una molécula en un sistema denso tendría una probabilidad de aceptación pequeña, producto de la superposición de átomos. Esta limitación puede ser superada empleando los métodos “alquímicos”, en los cuales la inserción se simula de forma gradual, y usualmente hacen uso de ciclos termodinámicos, como el que se muestra en la Figura 4.1.

En el ciclo termodinámico de la Figura 4.1, la energía libre de solvatación viene dada por

$$\Delta F_{\text{solv}} = \Delta F_{14} = \Delta F_{12} + \Delta F_{23} + \Delta F_{34}, \quad (4.10)$$

donde ΔF_{12} corresponde a la energía libre requerida para transformar la molécula de soluto, que se encuentra en el vacío, en una entidad que no posee interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb, manteniendo sólo aquellas vinculadas con los enlaces químicos. De forma coloquial se dice que la entidad es una partícula “fantasma”, puesto que con la eliminación de las interacciones intermoleculares, la presencia de dicha partícula ya no puede ser advertida

en ningún medio. En consecuencia, la etapa $2 \rightarrow 3$, asociada con la transferencia de esta partícula hacia la fase acuosa, no requiere de trabajo y $\Delta F_{23} = 0$. Finalmente, el ciclo se completa con la etapa $3 \rightarrow 4$, en la cual la partícula “fantasma” comienza a aparecer en el solvente, recuperando las interacciones intermoleculares. La simulación de este proceso es la más compleja desde el punto de vista computacional y requiere de varios estados intermedios.

El proceso $3 \rightarrow 4$ debe contemplar una aparición gradual de la molécula de soluto, lo cual es posible introduciendo un parámetro de acoplamiento en las interacciones intermoleculares. En este capítulo se analiza la solvatación de una molécula neutra, con lo cual las únicas interacciones soluto-solvente corresponden al potencial de Lennard-Jones. De esta manera, se emplea un potencial de Lennard-Jones modificado a través de un parámetro de acoplamiento λ , que adopta valores de 0 a 1: $\lambda = 0$ corresponde al estado en el que el soluto no interactúa con el solvente, mientras que en $\lambda = 1$ la interacción es total. Esto podría ser realizado a través de un acoplamiento lineal simple del tipo $U_{LJ}^{mod} = \lambda U_{LJ}$. Sin embargo, se generan problemas de singularidad numérica que provienen de la parte del potencial que varía con r^{-12} . En la Figura 4.2 se muestra el potencial U_{LJ}^{mod} para diferentes valores de λ , y se puede ver el cambio abrupto del potencial desde infinito a cero cuando λ pasa de valores pequeños al valor nulo.

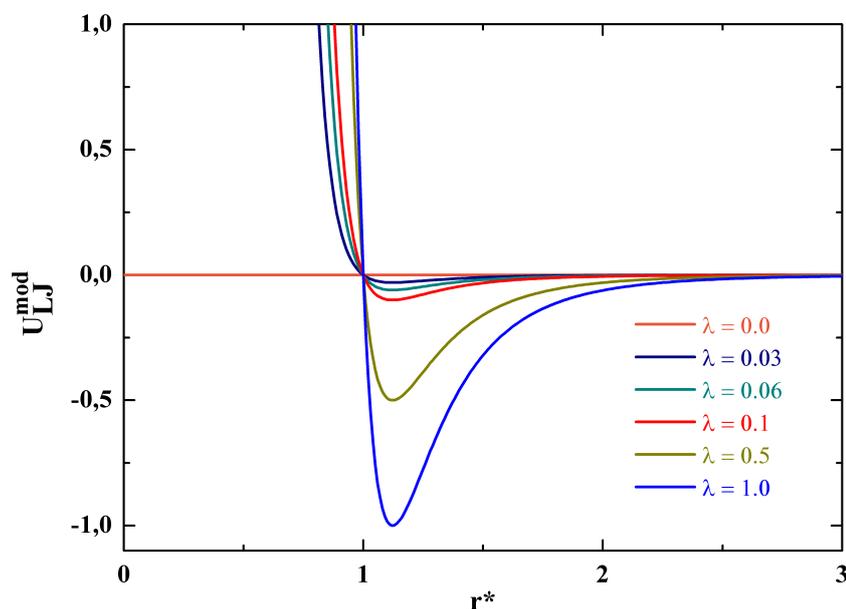


Fig. 4.2 Potencial de Lennard-Jones modificado a través de un parámetro de acoplamiento lineal $U_{LJ}^{mod} = \lambda U_{LJ}$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Con el objeto de evitar los problemas de singularidad, es posible utilizar un potencial de Lennard-Jones con un acoplamiento no lineal, como el introducido por Beutler y col. [201], el cual es conocido como potencial de *soft-core*, que viene dado por

$$U_{LJ}^{sc}(r_{ij}, \lambda) = 4\lambda\epsilon \left\{ \frac{\sigma^{12}}{[(1-\lambda)\alpha\sigma^6 + r^6]^2} - \frac{\sigma^6}{[(1-\lambda)\alpha\sigma^6 + r^6]} \right\}, \quad (4.11)$$

donde α es una constante, para la cual usualmente se adopta un valor de 0.5. Con esta estrategia se logra suavizar el comportamiento del potencial, como se puede ver en la Figura 4.3. Es fácil verificar que para los estados inicial y final de λ se satisface que

$$U_{LJ}^{sc}(r_{ij}, \lambda) = \begin{cases} 0 & \lambda = 0 \\ U_{LJ} & \lambda = 1 \end{cases}$$

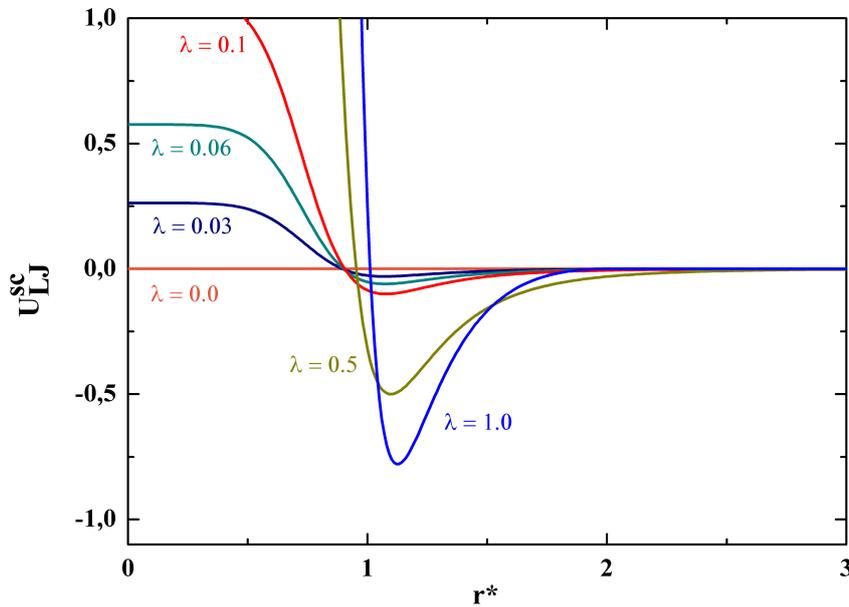


Fig. 4.3 Potencial de *soft-core* U_{LJ}^{sc} para diferentes valores de λ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Con lo expuesto hasta aquí, el procedimiento para obtener ΔF_{34} consistiría en realizar simulaciones independientes de cada estado caracterizado por un determinado valor de λ , y aplicar la Ecuación 4.9. En la próxima sección se presenta una estrategia alternativa que forma parte de las técnicas de *enhanced sampling* mencionadas en la introducción de este capítulo.

4.4 El Método del Ensamble Expandido

El método del ensemble expandido (EE), introducido por Lyubartsev y col. [136], consiste en construir un ensemble estadístico expandido, Z^{EE} , en una variable de interés λ , como suma de subensambles Z_λ :

$$Z^{EE} = \sum_{\lambda} Z_{\lambda} \exp(\eta_{\lambda}), \quad (4.12)$$

donde η_{λ} son constantes o pesos, que ponderan la contribución de cada subensamble Z_{λ} en Z^{EE} . En la Figura 4.4 se muestra la construcción de un ensemble expandido, que corresponde

a la curva de color celeste, a partir de las distribuciones de probabilidad correspondientes a cada λ .

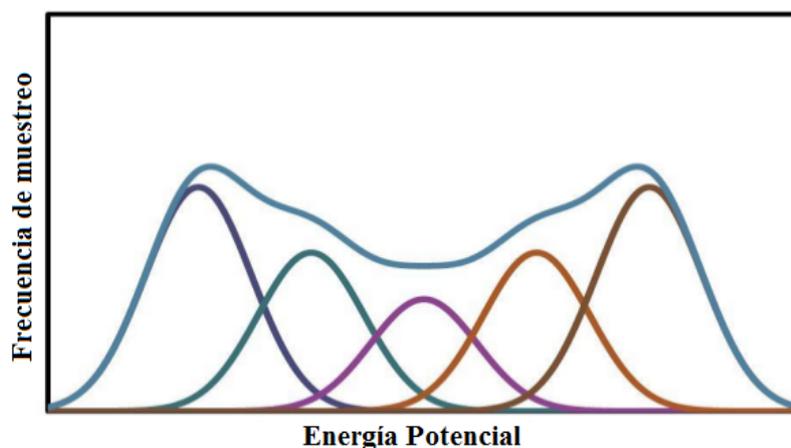


Fig. 4.4 Construcción del ensamble expandido Z^{EE} a partir de los subensambles Z_{λ} (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Considerando la función de partición configuracional del ensamble canónico

$$Z = \int d^N \mathbf{r} e^{-\beta U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)},$$

se advierte que λ podría ser la temperatura, a través de β , como también una variable de la energía potencial U . En concordancia con lo visto en la Sección 4.3, en la aplicación del método del ensamble expandido para los cálculos de la energía libre de solvatación, la variable λ en la Ecuación 4.12 es precisamente el parámetro de acoplamiento del potencial de *soft-core* (Ec. 4.11).

En el método del ensamble expandido, la estrategia de muestreo se realiza en base a la distribución Z^{EE} , con lo cual una característica notable es la posibilidad de visitar todos los subensambles en una única simulación. Para ello, el muestreo del ensamble expandido contempla transiciones tanto en la variable λ , como también en el espacio configuracional de cada subensamble. Las transiciones en λ se realizan empleando el método de MC, mientras que el muestreo del espacio configuracional de cada subensamble puede llevarse a cabo de forma convencional, utilizando MC o DM. Esta última opción es la usualmente considerada en la literatura para los sistemas moleculares, dada la disponibilidad de softwares abiertos

y versátiles de DM. Efectivamente, esta estrategia ha sido utilizada para calcular la energía libre de solvatación de diversos tipos de solutos [202, 203], como análogos de aminoácidos [204] y compuestos tóxicos [205]. Empleando un único dato experimental, también ha sido posible predecir la solubilidad de sólidos [151, 199, 206].

En los trabajos que emplean DM, el muestreo del ensamble expandido se realiza de forma secuencial, es decir, simulando un número arbitrario de pasos de DM, seguido de una transición en λ , y así sucesivamente. El trabajo que dio un sustento teórico a esta estrategia de muestreo fue introducido por Chodera y Shirts [207], donde demuestran que el muestreo del ensamble expandido es análogo a lo que en Teoría Estadística se conoce como muestreo de Gibbs [208].

En términos generales, el método de Gibbs se aplica para muestrear una distribución conjunta $\rho(x, y)$ a partir de las distribuciones condicionales, que son conocidas. Para obtener los pares (x^1, y^1) , (x^2, y^2) , (x^n, y^n) a partir de $\rho(x, y)$, es posible aplicar el siguiente esquema de forma iterativa:

$$\begin{aligned} x^{(n+1)}|y^{(n)} &\sim \rho(x|y^{(n)}) \\ y^{(n+1)}|x^{(n+1)} &\sim \rho(y|x^{(n+1)}) \end{aligned} \quad (4.13)$$

En este esquema $x \sim \rho$ denota que la variable aleatoria x es muestreada a partir de una distribución de probabilidad ρ . La decisión sobre cual variable actualizar, x o y , puede ser determinística o estocástica. En cualquier caso, se asegura que las muestras obtenidas serán consistentes con la distribución conjunta $\rho(x, y)$.

En el caso de la energía libre de solvatación, el muestreo equivalente al representado por la Ecuación 4.13 consiste en muestrear el espacio configuracional \mathbf{x} a partir de la distribución $\rho(\mathbf{x}|\lambda)$ para un determinado λ_k fijo:

$$\rho(\mathbf{x}|\lambda_k) = \frac{e^{-\beta U(\mathbf{x}, \lambda_k)}}{\int d\mathbf{x} e^{-\beta U(\mathbf{x}, \lambda_k)}}, \quad (4.14)$$

empleando DM o MC, y la transición en λ , a partir de la distribución

$$\rho(\lambda_k|\mathbf{x}) = \frac{e^{-\beta U(\mathbf{x}, \lambda_k) + \eta_k}}{\sum_{k=1}^K e^{-\beta U(\mathbf{x}, \lambda_k) + \eta_k}}, \quad (4.15)$$

empleando el método de MC, con el criterio de aceptación para una transición $i \rightarrow j$, dado por

$$P_{ji}^{ac} = \min \{1, \exp[-\beta[U(\lambda_i) - U(\lambda_j)] + (\eta_i - \eta_j)]\}. \quad (4.16)$$

Suponiendo que el sistema se encuentre en el estado definido por λ_i , el estado λ_j propuesto puede ser obtenido, por ejemplo, utilizando la estrategia de muestreo independiente [209]. Considerando la distribución $\rho(\lambda_i|\mathbf{x})$, el estado λ_j será sorteado con una probabilidad

$$\alpha(\lambda_j|\mathbf{x}, \lambda_i) = \rho(\lambda_j|\mathbf{x}), \quad (4.17)$$

y siempre será aceptado. En la práctica se sortea un número aleatorio uniforme \mathcal{R} en el intervalo $[0, 1)$, y se selecciona el menor j que satisfaga la relación $\mathcal{R} < \sum_{i=1}^j \rho(\lambda_i|\mathbf{x})$. Shirts y Chodera [207] demostraron para los sistemas que estudiaron, que esta estrategia es más eficiente, en el sentido que maximiza el número de configuraciones descorrelacionadas obtenidas, en comparación con otros métodos utilizados en la literatura, como aquel que consiste en proponer transiciones únicamente entre estados de λ adyacentes [204].

Resulta evidente que un muestreo secuencial no obedece la condición de balance detallado de probabilidad (Ec. 1.58). Manousiouthakis y col. [210] concluyeron que en simulaciones de MC con muestreo secuencial dicha condición no es estrictamente necesaria, porque demostraron que se satisface la condición más general de balance, dada por la Ecuación 1.57. No obstante, cuando se realiza un muestreo de cada subensamble con DM, se combinan las estrategias determinística y estocástica, con lo cual dicha conclusión ya no es aplicable. Otro aspecto problemático proviene del rol del termostato, puesto que una transición en λ implica una modificación del Hamiltoniano del sistema y, en la práctica, se lleva a cabo un muestreo inmediato del espacio configuracional luego de la transición sin realizar una equilibración. Dados estos aspectos objetables, en la Sección 4.5 se realiza una evaluación del método del

ensemble expandido, para el caso particular de los cálculos de la energía libre de solvatación. Para ello, se utilizan los métodos desarrollados en los capítulos anteriores, tanto el integrador de DM en el ensemble NVT dado por la Ecuación 2.55, como también el método de MCH.

4.4.1 Estrategia de muestreo de λ : Muestreo Uniforme

El criterio de aceptación para las transiciones entre los macroestados asociados a λ incluye la diferencia entre los pesos η (Ec. 4.16), los cuales en principio son constantes arbitrarias, e inclusive pueden ser iguales a cero. No obstante, la transición de λ_i hacia λ_j implica modificar el estado termodinámico para la configuración \mathbf{x} . Si esta configuración no es probable en el estado λ_j , la probabilidad de aceptar dicha transición será pequeña si los pesos son nulos, y el método del ensemble expandido se torna ineficaz. Es precisamente el empleo de los pesos η lo que permite a una simulación en el ensemble expandido visitar todos los macroestados y, al final, contar con un número “suficiente” de configuraciones en cada λ , para luego aplicar algún método de energía libre, como los descritos en la Sección 4.2. Evidentemente, el número de configuraciones que será “suficiente” nunca es conocido a priori, y como estrategia se suele proponer un muestreo uniforme de los macroestados, que permita obtener el mismo número de configuraciones en todos los estados de λ . Esto es posible especificando los pesos η , como se demuestra a continuación.

La probabilidad de muestrear el macroestado i viene dada por

$$p_i = \frac{Z_i \exp(\eta_i)}{Z^{EE}}. \quad (4.18)$$

Calculando el cociente de probabilidades de dos macroestados i y j , se tiene que

$$\frac{p_i}{p_j} = \exp [\beta(F_j - F_i) + (\eta_i - \eta_j)]. \quad (4.19)$$

Un muestreo uniforme implica que $p_i/p_j = 1$, con lo cual

$$\eta_i - \eta_j = \beta (F_i - F_j). \quad (4.20)$$

Esta ecuación establece que un muestreo uniforme es posible si la diferencia entre los pesos es igual a la diferencia de energía libre. No obstante, son precisamente estas diferencias las propiedades que se desean calcular en simulaciones del ensamble expandido, con lo cual la determinación de los pesos de acuerdo a la Ecuación 4.20 constituye un proceso iterativo a partir de simulaciones preliminares.

Una vez realizada una determinada simulación k , se construye el histograma H de los macroestados visitados, con lo cual se tiene una estimativa de las probabilidades:

$$\frac{p_i}{p_j} \approx \frac{H_i}{H_j}. \quad (4.21)$$

A partir del histograma obtenido en la simulación k y de los pesos η utilizados, se emplea la Ecuación 4.19 para obtener una estimativa de la diferencia de energía libre:

$$-k_B T \left[\ln \left(\frac{H_i}{H_j} \right)_k - (\eta_i - \eta_j)_k \right] = (\hat{f}_i - \hat{f}_j)_k.$$

Luego, se aplica la Ecuación 4.20 para determinar los pesos que serán usados en la próxima simulación $k + 1$:

$$(\eta_i - \eta_j)_{k+1} = \beta (\hat{f}_i - \hat{f}_j)_k, \quad (4.22)$$

procedimiento que se repite hasta obtener un histograma aproximadamente uniforme. Con los pesos actualizados, se realiza una simulación más larga y, al final, se utiliza el método MBAR para estimar las diferencias de energía libre.

4.4.2 Optimización del conjunto de λ

Como fuera mencionado en la Sección 4.2.1, la elección de los estados intermedios afecta la eficiencia de los métodos “alquímicos”. En el método del ensamble expandido, es posible determinar el conjunto de λ de modo de minimizar el tiempo computacional que demanda a una simulación alcanzar $\lambda = 1$ desde $\lambda = 0$, y retornar al estado inicial. A este recorrido se lo denomina *round-trip* en lo que sigue.

A continuación se presenta un método introducido por Katzgraber y col. [211], originalmente desarrollado para optimizar simulaciones de *parallel tempering*, y que luego fue aplicado por Escobedo y Martínez-Veracoechea [212] en simulaciones del ensamble expandido empleando MC. Es un método que identifica los cuellos de botella en la simulación y, a partir de esa información, determina un nuevo conjunto de λ óptimo que minimiza el tiempo de *round-trip*. Es un método simple de implementar, y la única información que requiere de una simulación es la fracción f_i de veces en que se visita λ_i , habiendo visitado $\lambda = 1$ más recientemente que $\lambda = 0$.

En la formulación matemática se considera que la simulación “camina” en λ , que se transforma en una variable continua Λ , con lo cual es posible definir un flujo ϕ , que será constante en el estado estacionario, y es lo que se busca maximizar. En particular, se utiliza un formalismo del tipo Ley de Fick, con lo cual

$$\phi = D(\Lambda) \Pi(\Lambda) \frac{dF(\Lambda)}{d\Lambda}. \quad (4.23)$$

En esta ecuación, $D(\Lambda)$ es la difusividad local, $\Pi(\Lambda)$ es la probabilidad de visitar Λ y $dF(\Lambda)/d\Lambda$ es la derivada de la función F , la cual corresponde a la versión continua de f_i . Asimismo, la probabilidad $\Pi(\Lambda)$ se aproxima con la función escalón

$$\Pi(\Lambda) = \frac{C' \bar{\Pi}(\lambda)}{\lambda_{i+1} - \lambda_i}, \quad (4.24)$$

donde C' es una constante, $\bar{\Pi}(\lambda)$ es la media aritmética de las probabilidades de visitar los estados de λ que definen el intervalo que incluye a Λ , es decir

$$\bar{\Pi}(\lambda) = \frac{p_{i+1} + p_i}{2},$$

la cual es ponderada en la Ecuación 4.24 con la diferencia $\lambda_{i+1} - \lambda_i$.

La condición que maximiza el flujo ϕ se obtiene cuando la probabilidad Π^* presenta la siguiente relación matemática con la difusividad $D(\Lambda)$:

$$\Pi^*(\Lambda) \propto \frac{1}{\sqrt{D(\Lambda)}}. \quad (4.25)$$

El procedimiento es el siguiente: a partir de una simulación preliminar se estima la difusividad utilizando la Ecuación 4.23, de acuerdo a

$$D(\lambda) \propto \frac{\lambda_{i+1} - \lambda_i}{\overline{\Pi(\lambda) dF/d\Lambda}} \quad (4.26)$$

Luego, se calcula Π^* con la Ecuación 4.25, y se construye la Función de Probabilidad acumulada

$$\Phi = \int_{\lambda_{min}}^{\lambda} \Pi^*(\Lambda) d\Lambda, \quad (4.27)$$

a partir de la cual serán muestreados los nuevos estados de λ . En el caso de especificar estados equiprobables, los nuevos λ_i se obtienen a partir de

$$\Phi = \int_{\lambda_{min}}^{\lambda_i} \Pi^*(\Lambda) d\Lambda = \frac{i}{M} \quad (4.28)$$

donde M corresponde al número de estados de λ .

No existe una única manera de aplicar este procedimiento: es posible realizar un ajuste de f_i con alguna función o utilizar métodos numéricos en todas las etapas. En esta investigación se consideró la segunda opción, con lo cual se emplea una aproximación de la derivada de f_i utilizando diferencias finitas centrales para λ intermedios, y diferencias finitas hacia adelante y hacia atrás, para $\lambda = 0$ y $\lambda = 1$, respectivamente. Por su parte, la obtención de las funciones continuas es realizada con el método de interpolación lineal.

4.4.3 Obtención de ΔF

Una vez realizado un muestreo del ensamble expandido de forma tal de poseer configuraciones para todos los estados de λ , el próximo paso es utilizar esa información para obtener una

medida precisa de la energía libre. En esta tesis se consideraron dos estrategias: la primera consiste en aplicar el método MBAR a partir de las muestras obtenidas en cada subensamble. En la segunda estrategia se utiliza el método FEP, perturbando el ensamble expandido Z^{EE} hacia los ensambles correspondientes a $\lambda = 0$ y $\lambda = 1$, cuya diferencia de energía libre se quiere determinar.

Aplicar el método FEP requiere definir la energía potencial del ensamble expandido. Para ello, en primer lugar se obtiene la distribución marginal $\rho(\mathbf{x})$, dada por

$$\rho(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^K \rho(\mathbf{x}, \lambda_i) = \frac{1}{Z^{EE}} \sum_{i=1}^K \exp[-\beta U(\mathbf{x}, \lambda_i) + \eta_i], \quad (4.29)$$

que corresponde a la distribución configuracional que sería obtenida en una simulación con un potencial marginal V_M [213], el cual viene dado por

$$V_M(\mathbf{x}) = -k_b T \ln \rho(\mathbf{x}) = k_b T \ln Z^{EE} - k_b T \ln \sum_{i=1}^K \exp[-\beta U(\mathbf{x}, \lambda_i) + \eta_i]. \quad (4.30)$$

A partir de la energía potencial V_M , se aplica la Ecuación 4.2, y se obtienen las diferencias de energía libre:

$$\Delta \hat{f}^{FEP}(EE \rightarrow \lambda = 0) = -k_b T \ln \left\langle e^{-\beta[U(\lambda=0) - V_M]} \right\rangle_{EE} \quad (4.31)$$

$$\Delta \hat{f}^{FEP}(EE \rightarrow \lambda = 1) = -k_b T \ln \left\langle e^{-\beta[U(\lambda=1) - V_M]} \right\rangle_{EE} \quad (4.32)$$

La energía libre de solvatación se calcula como: $\Delta \hat{f}^{FEP} = \Delta \hat{f}^{FEP}(EE \rightarrow \lambda = 1) - \Delta \hat{f}^{FEP}(EE \rightarrow \lambda = 0)$. Cabe mencionar que con el método MBAR es posible calcular las diferencias de energía libre para estados no muestreados [196], y cuando se tiene información de un único estado, el método MBAR da resultados idénticos a FEP, con la ventaja de que es posible utilizar el mismo programa de MBAR y obtener la incerteza en la estimación.

4.5 Resultados

En esta sección se presentan los resultados de la energía libre de solvatación, considerando simulaciones independientes en λ , así como también la estrategia del ensamble expandido.

Esta última se implementó en el software EmDee, aunque todavía no se encuentra disponible en el repositorio. Este capítulo tiene como objetivo principal la validación de la metodología del ensamble expandido cuando se utiliza DM en cada estado de λ , como fuera descrito en la Sección 4.4. Dicha validación fue realizada de forma heurística, considerando como el perfil de energía libre “correcto” al obtenido con el método MBAR a partir de simulaciones de MCH en cada estado de λ .

Para el análisis de los resultados se utilizan algunas herramientas introducidas por Klimovich y col. [200], que forman parte del programa `alchemical-analysis.py`, el cual se encuentra disponible en el repositorio <https://github.com/MobleyLab/alchemical-analysis>. Una de las herramientas más interesantes es la matriz de solapamiento, que es una medida de la superposición entre las distribuciones configuracionales de los distintos estados de λ .

En esta sección se presentan resultados para los solutos propano y benceno, considerando el sistema de agua como solvente. Todas las moléculas fueron modeladas como cuerpos rígidos, utilizando los campos de fuerza descritos en el Capítulo 2.

En primer lugar, fue determinado el menor radio de corte r_c que podría ser utilizado en las simulaciones. Para ello, se realizaron simulaciones preliminares en el ensamble NPT aplicando el método *shifted-force* para las interacciones intermoleculares con $r_c = 14 \text{ \AA}$. En la Figura 4.5 se muestra $g(r)$ entre el grupo *CH* del benceno y los átomos O_w y H_w del agua. Por su parte, las Figuras 4.6 y 4.7 corresponden a las funciones $g(r)$ entre los grupos del propano *CH₂* y *CH₃* con los átomos del agua, respectivamente. En todos los casos se advierte que $g(r)$ converge para una distancia de 10 \AA , con lo cual es posible llevar a cabo las simulaciones considerando $r_c = 10 \text{ \AA}$.

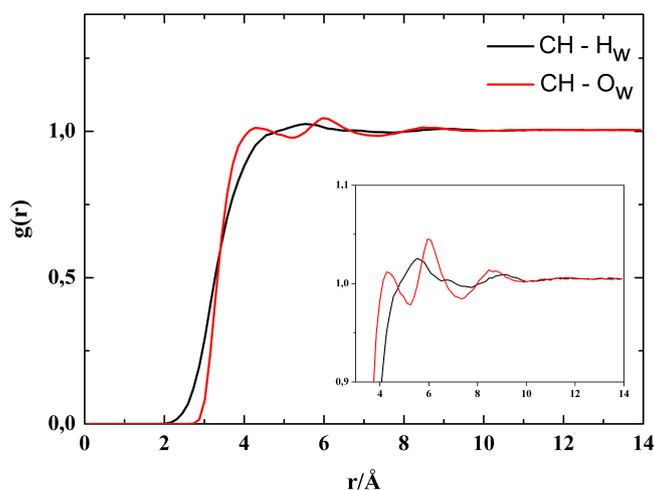


Fig. 4.5 Funciones de distribución radial $g(r)$ para los pares $CH - O_w$ y $CH - H_w$, obtenidas en una simulación NPT de 1100 moléculas de agua TIP3P [104] y una molécula de benceno TRAPPE [108], con $r_c = 14$ Å. En la figura interna, la escala fue reducida con el objeto de mejorar la visualización de $g(r)$ alrededor de $g(r) = 1$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

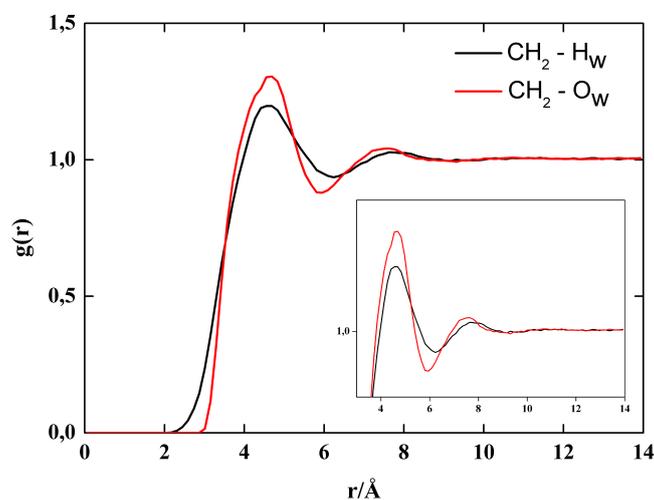


Fig. 4.6 Funciones de distribución radial $g(r)$ para los pares de átomos $CH_2 - O_w$ y $CH_2 - H_w$, obtenidas en una simulación NPT de 1100 moléculas de agua TIP3P [104] y una molécula de propano TRAPPE [107], con $r_c = 14$ Å. En la figura interna, la escala fue reducida con el objeto de mejorar la visualización de $g(r)$ alrededor de $g(r) = 1$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

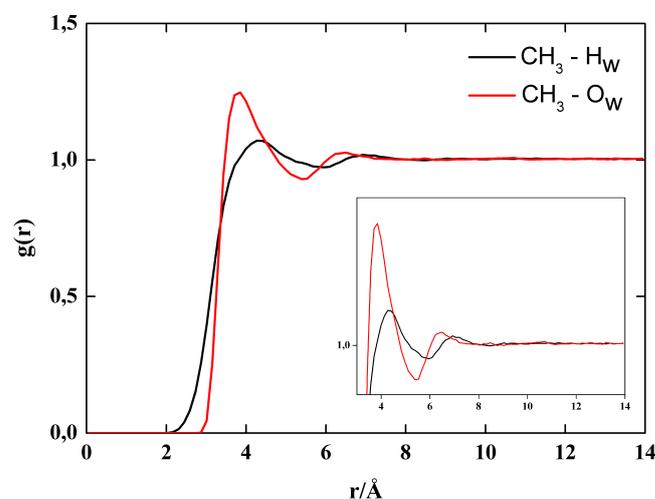


Fig. 4.7 Funciones de distribución radial $g(r)$ para los pares de átomos $CH_3 - O_w$ y $CH_3 - H_w$, obtenidas en una simulación NPT de 1100 moléculas de agua TIP3P [104] y una molécula de propano TRAPPE [107], con $r_c = 14 \text{ \AA}$. En la figura interna, la escala fue reducida con el objeto de mejorar la visualización de $g(r)$ alrededor de $g(r) = 1$ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Al igual que en el trabajo de Paluch y col. [204], en esta investigación se consideraron los siguientes valores de la variable de acoplamiento $\lambda = (0.0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0)$. Antes de presentar los resultados, se demuestra que las diferencias de energía libre entre los estados de λ dependen exclusivamente de las diferencias de energía potencial de *soft-core*. Retomando la Ecuación 4.9, el potencial reducido se expresa en función de la contribución de *soft-core* $u(\mathbf{x}, \lambda)$ y de la parte que sólo depende de las posiciones $u(\mathbf{x})$:

$$\hat{f}_i = -\ln \sum_{j=1}^K \sum_{n=1}^{N_j} \frac{\exp[-u(\mathbf{x}_n) - u(\mathbf{x}_n, \lambda_j)]}{\sum_{k=1}^K N_k \exp[\hat{f}_k - u(\mathbf{x}_n) - u(\mathbf{x}_n, \lambda_k)]}.$$

El término $u(\mathbf{x}_n)$ que se encuentra en el denominador puede sacarse fuera de la sumatoria correspondiente a los K estados de lambda, con lo cual se cancela con el término $u(\mathbf{x}_n)$ que

aparece en el numerador y se obtiene la siguiente expresión:

$$\hat{f}_i = -\ln \sum_{j=1}^K \sum_{n=1}^{N_j} \frac{\exp[-u(\mathbf{x}_n, \lambda_j)]}{\sum_{k=1}^K N_k \exp[\hat{f}_k - u(\mathbf{x}_n, \lambda_k)]}. \quad (4.33)$$

De esta manera, para obtener una medida precisa de la energía libre de solvatación es necesario que las distribuciones de las energías de *soft-core* presenten un grado de superposición.

Otro aspecto relacionado con la Ecuación 4.33 es el referente al cálculo de los tiempos de correlación. En particular, la propiedad a ser descorrelacionada debe estar vinculada directamente con las diferencias de energía potencial de *soft-core*, y en esta tesis se optó por descorrelacionar la aproximación numérica de la derivada de la energía potencial de *soft-core* con respecto a λ [200], utilizando diferencias finitas centrales para los estados de λ intermedios, y diferencias finitas hacia adelante y hacia atrás para $\lambda = 0.0$ y $\lambda = 1.0$, respectivamente. Los tiempos de correlación fueron calculados aplicando el procedimiento descrito en la Sección 3.3.

En una primera instancia, se realizaron simulaciones de DM NVT para el sistema propano-agua, con una temperatura especificada $T = 300$ K, utilizando el integrador representado por la Ecuación 2.55 con $\Delta t = 1$ fs para cada estado de λ considerado. En la Figura 4.8 se muestran los histogramas correspondientes a las energías de *soft-core* de cada estado de λ , y resulta evidente la necesidad de incluir estados intermedios, puesto que no hay solapamiento de los histogramas entre los estados $\lambda = 0.5$ y $\lambda = 1$. Por otro lado, existe una superposición de las distribuciones considerable para los estados de $\lambda > 0.6$, con lo cual sería posible desconsiderar algunos estados intermedios en esa región. Asimismo, estas distribuciones difieren considerablemente con aquellas que corresponden a $\lambda < 0.4$, y su análisis requiere del perfil de energía libre.

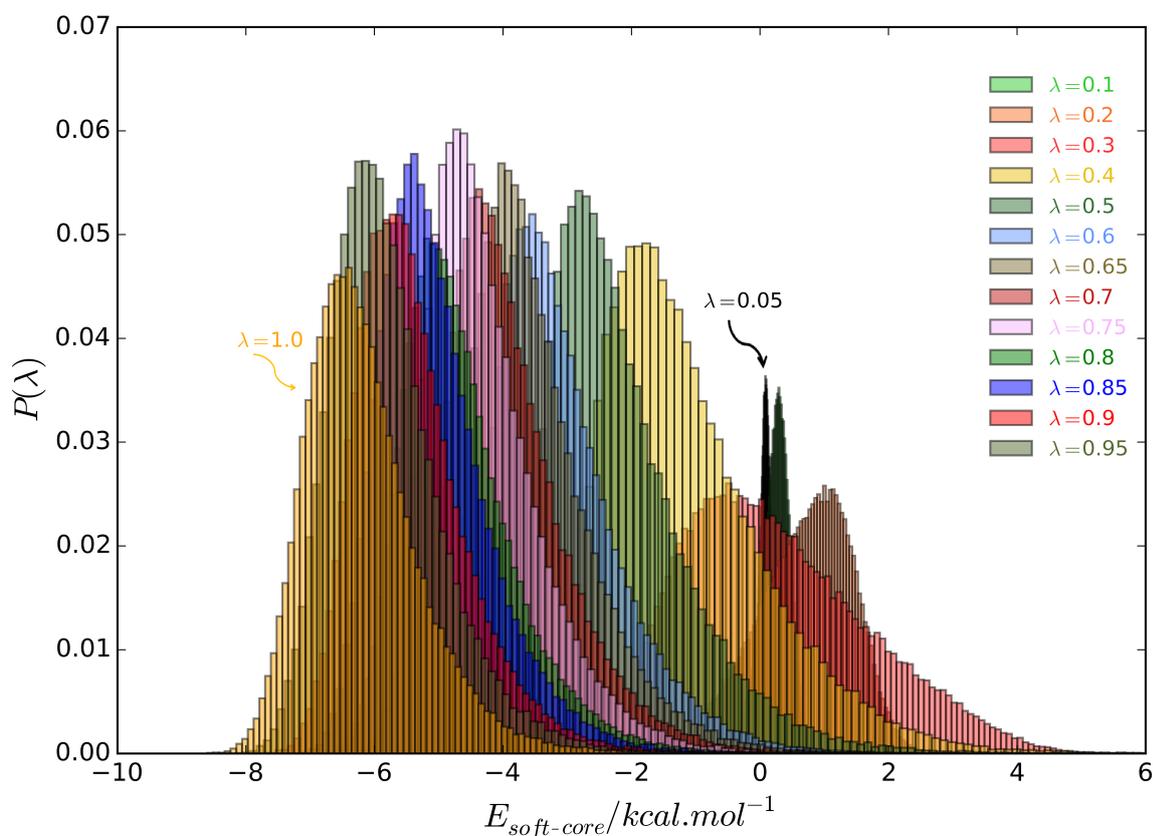


Fig. 4.8 Distribuciones de la energía potencial de *soft-core* obtenidas a partir de simulaciones de DM NVT en diferentes valores del parámetro de acoplamiento λ para el sistema propano-agua a $T = 300$ K (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En la Figura 4.9 se muestran los perfiles de energía libre para los sistemas propano-agua y benceno-agua obtenidos con MBAR. Las energías libres de solvatación resultantes son: $\Delta\hat{f} = 0.714 \pm 0.014$ kcal/mol para benceno, y $\Delta\hat{f} = 1.759 \pm 0.011$ kcal/mol para propano. La similitud de las curvas es notable para los estados de $\lambda < 0.5$, revelando que el máximo del perfil de la energía libre está vinculado principalmente al proceso que experimenta el solvente frente a la inserción gradual del soluto. Puesto que el objetivo principal del presente capítulo es el de analizar la metodología del ensamble expandido, y dada la similitud de ambos perfiles, se utilizó el sistema propano-agua para realizar dicho análisis.

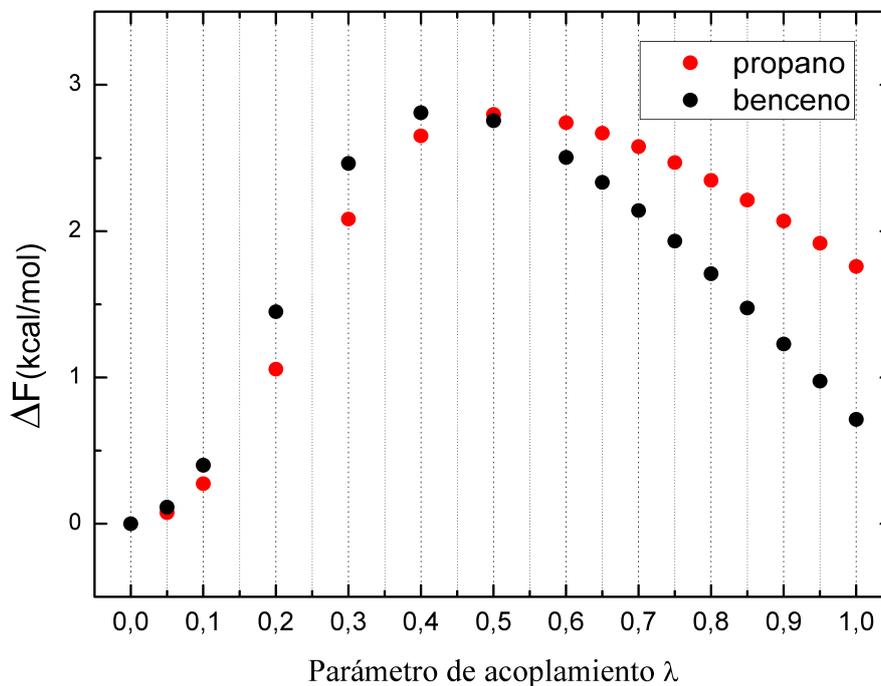


Fig. 4.9 Perfiles de energía libre de solvatación obtenidos a $T = 300$ K, para los sistemas de propano-agua y benceno-agua, calculados utilizando el método MBAR a partir de simulaciones independientes de DM NVT en los diferentes estados de λ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

El perfil de energía libre del sistema propano-agua permite interpretar el comportamiento de los histogramas en $\lambda < 0.4$, presentados en la Figura 4.8. Esos valores de λ corresponden a la región donde la curva de energía libre presenta una pendiente más pronunciada. Evidentemente, el conjunto de λ considerado no es óptimo, puesto que la dificultad en el muestreo se encuentra precisamente en la región para la cual se consideró un menor número de estados intermedios. Para arribar a esta conclusión, fue necesario obtener el perfil de energía libre, lo cual requirió un número considerable de simulaciones independientes. En este punto, se puede advertir la ventaja asociada a la estrategia del ensamble expandido, que en conjunto con el método descrito en la Sección 4.4.2, automáticamente determina el conjunto de λ óptimo, como se demuestra en la Sección 4.5.2.

4.5.1 Simulaciones independientes en los estados de λ

En esta subsección se determina el perfil de energía libre que será considerado como referencia para contrastar con los resultados del método del ensamble expandido en la próxima subsección. Esto implica obtener un perfil de energía libre que no se vea afectado por los errores de discretización de la DM. Para ello, se realizaron simulaciones en cada λ utilizando el método de MCH.

Los parámetros de MCH fueron seleccionados de acuerdo a los resultados presentados en la Figura 3.15b, puesto que se utilizó el método *shifted-force* en las interacciones intermoleculares. En particular, se seleccionaron los valores $N_{DM} = 10$ y $\Delta t = 4$ fs, y se llevaron a cabo simulaciones con 2×10^6 pasos en cada λ , obteniendo una tasa de aceptación media $\langle P^{ac} \rangle = 0.56$. El perfil de energía libre también fue calculado utilizando DM NVT con un paso de tiempo pequeño de 0.5 fs. El integrador corresponde a la Ecuación 2.55 y se simularon 10 ns en cada λ . La duración de las simulaciones en ambos métodos fue especificada de modo de obtener un número similar de configuraciones descorrelacionadas, como se puede ver en la Figura 4.10. Los estados que presentan un menor número de configuraciones descorrelacionadas son aquellos que se encuentran en la región de $\lambda < 0.5$, en concordancia con las observaciones realizadas en la sección anterior.

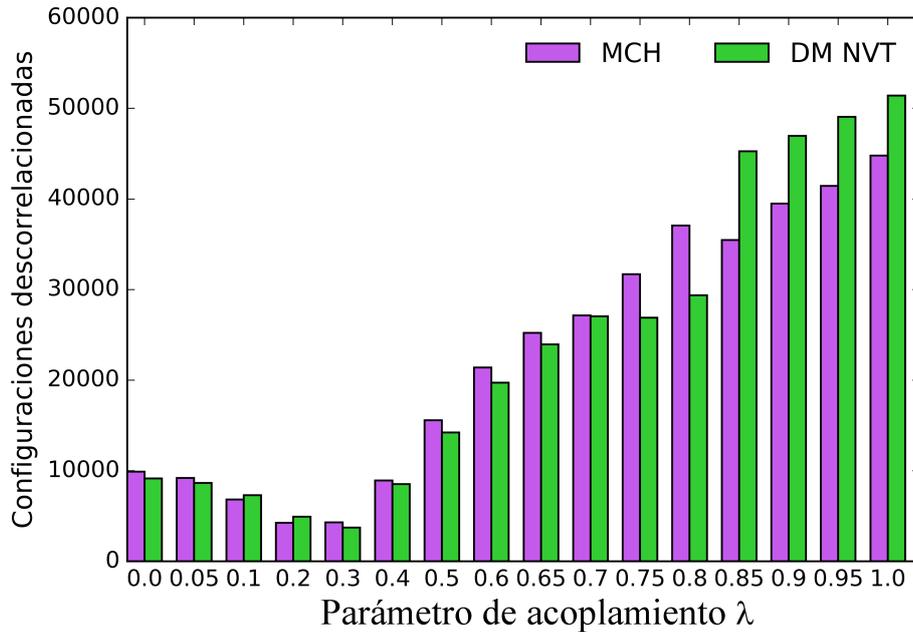


Fig. 4.10 Número de configuraciones decorrelacionadas en cada simulación de λ utilizando los métodos de MCH ($N_{DM} = 10$, $\Delta t = 4$ fs) y DM NVT (Ec. 2.55) con $\Delta t = 0.5$ fs para el sistema propano-agua (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En la Tabla 4.1 se presentan los resultados de las diferencias de energía libre entre los estados de λ , obtenidas aplicando los métodos BAR y MBAR, a partir de simulaciones de MCH y DM NVT. Cabe mencionar que el método BAR es aplicado entre estados adyacentes de λ . Se puede ver que con $\Delta t = 0.5$ fs los resultados son estadísticamente similares a los obtenidos con MCH.

Tabla 4.1 Diferencias de energía libre (kcal/mol) entre los estados de λ calculadas con los métodos BAR y MBAR, a partir de simulaciones empleando MCH y DM NVT para el sistema propano-agua^{ab}

Estados	Método BAR		Método MBAR	
	MCH	DM NVT	MCH	DM NVT
0 – 1	0.075 ± 0.001	0.075 ± 0.001	0.076 ± 0.001	0.075 ± 0.001
1 – 2	0.195 ± 0.001	0.195 ± 0.001	0.196 ± 0.001	0.196 ± 0.001
2 – 3	0.784 ± 0.004	0.782 ± 0.004	0.782 ± 0.003	0.780 ± 0.003
3 – 4	1.034 ± 0.009	1.039 ± 0.009	1.032 ± 0.007	1.027 ± 0.007
4 – 5	0.580 ± 0.008	0.576 ± 0.009	0.582 ± 0.007	0.580 ± 0.007
5 – 6	0.153 ± 0.004	0.150 ± 0.004	0.150 ± 0.004	0.151 ± 0.004
6 – 7	-0.055 ± 0.003	-0.054 ± 0.003	-0.056 ± 0.002	-0.055 ± 0.002
7 – 8	-0.070 ± 0.001	-0.072 ± 0.001	-0.071 ± 0.001	-0.071 ± 0.001
8 – 9	-0.091 ± 0.001	-0.091 ± 0.001	-0.092 ± 0.001	-0.091 ± 0.001
9 – 10	-0.109 ± 0.001	-0.108 ± 0.001	-0.108 ± 0.001	-0.108 ± 0.001
10 – 11	-0.122 ± 0.001	-0.123 ± 0.001	-0.122 ± 0.001	-0.122 ± 0.001
11 – 12	-0.133 ± 0.001	-0.132 ± 0.001	-0.133 ± 0.001	-0.134 ± 0.001
12 – 13	-0.142 ± 0.001	-0.143 ± 0.001	-0.143 ± 0.001	-0.143 ± 0.001
13 – 14	-0.151 ± 0.001	-0.153 ± 0.001	-0.151 ± 0.001	-0.152 ± 0.001
14 – 15	-0.158 ± 0.001	-0.160 ± 0.001	-0.159 ± 0.001	-0.159 ± 0.001
TOTAL:	1.790 ± 0.014	1.781 ± 0.014	1.783 ± 0.011	1.774 ± 0.011

^a El integrador de DM NVT corresponde a la Ecuación 2.55 con $\Delta t = 0.5$ fs.

^b Los parámetros de MCH son $N_{DM} = 10$ y $\Delta t = 4$ fs.

En la Tabla 4.1 se observa que el desempeño de BAR es similar al del método MBAR, lo cual era previsible dado que las simulaciones fueron realizadas con un número de pasos considerable y, además, se utilizaron varios estados intermedios obteniendo una superposición significativa de las distribuciones configuracionales, como se verifica en la Figura 4.8. Esto se confirma también en la matriz de solapamiento O , que se presenta en la

Figura 4.11, en la cual el grado de solapamiento es denotado con una escala de grises, y cada elemento O_{ij} corresponde a la probabilidad de que una dada configuración muestreada en el estado j sea observada en el estado i . Cabe mencionar que la Figura 4.11 fue obtenida con el programa `alchemical-analysis.py`, al que se hizo referencia en la sección anterior.

λ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	.32	.29	.23	.12	.03	.01										
1	.31	.29	.23	.13	.04	.01										
2	.29	.27	.23	.14	.05	.02										
3	.21	.22	.20	.17	.11	.06	.01									
4	.07	.09	.10	.14	.20	.24	.09	.03	.01	.01						
5	.01	.01	.01	.04	.11	.30	.23	.11	.07	.04	.02	.02	.01	.01	.01	.01
6					.02	.14	.22	.16	.13	.10	.06	.04	.04	.03	.02	.02
7						.05	.12	.14	.14	.12	.09	.08	.09	.07	.05	.05
8						.02	.08	.12	.13	.12	.10	.09	.11	.09	.07	.06
9						.01	.05	.09	.11	.12	.10	.10	.13	.11	.10	.09
10						.01	.03	.07	.09	.10	.10	.10	.14	.13	.12	.11
11							.02	.05	.07	.09	.09	.10	.15	.14	.14	.14
12							.01	.04	.06	.07	.08	.10	.15	.16	.16	.17
13							.01	.03	.05	.06	.07	.09	.15	.17	.18	.19
14							.01	.02	.04	.05	.07	.08	.15	.17	.19	.22
15							.01	.02	.03	.05	.06	.08	.15	.17	.21	.24

Fig. 4.11 Matriz de solapamiento O obtenida a partir de simulaciones de DM NVT del sistema propano-agua.

Para evaluar el efecto de los errores de discretización sobre el cálculo de la energía libre de solvatación, en la Tabla 4.2 se comparan las diferencias de energía libre entre los estados de λ , obtenidas con MBAR para el sistema propano-agua, considerando los pasos de tiempo de 0.5 fs y 1 fs. Se puede ver que los resultados son similares, dentro de las incertezas. No

obstante, al contrastar los resultados correspondientes a $\Delta t = 1$ fs con los obtenidos utilizando MCH (Tabla 4.1), se verifica que el error de discretización genera una pequeña subestimación de las diferencias de energía libre.

Tabla 4.2 Diferencias de energía libre (kcal/mol) entre los estados de λ calculadas con el método MBAR, a partir de simulaciones de DM NVT con $\Delta t = 0.5$ fs y $\Delta t = 1$ fs para el sistema propano-agua^a.

Estados	$\Delta t = 1 fs$	$\Delta t = 0.5 fs$
0 – 1	0.076 ± 0.001	0.075 ± 0.001
1 – 2	0.197 ± 0.001	0.196 ± 0.001
2 – 3	0.784 ± 0.003	0.780 ± 0.003
3 – 4	1.026 ± 0.007	1.027 ± 0.007
4 – 5	0.569 ± 0.007	0.580 ± 0.007
5 – 6	0.146 ± 0.004	0.151 ± 0.004
6 – 7	-0.056 ± 0.002	-0.055 ± 0.002
7 – 8	-0.072 ± 0.001	-0.071 ± 0.001
8 – 9	-0.092 ± 0.000	-0.091 ± 0.001
9 – 10	-0.109 ± 0.000	-0.108 ± 0.000
10 – 11	-0.122 ± 0.000	-0.122 ± 0.000
11 – 12	-0.134 ± 0.000	-0.134 ± 0.000
12 – 13	-0.143 ± 0.000	-0.143 ± 0.000
13 – 14	-0.152 ± 0.000	-0.152 ± 0.000
14 – 15	-0.159 ± 0.000	-0.159 ± 0.000
TOTAL:	1.759 ± 0.011	1.774 ± 0.011

^a El método de DM NVT corresponde al integrador representado por la Ecuación 2.55.

4.5.2 Simulaciones utilizando el método del Ensamble Expandido

En las simulaciones del ensamble expandido se consideró la estrategia secuencial utilizando DM en el muestreo del espacio configuracional en cada estado de λ y MC para las transiciones en λ . Uno de los aspectos evaluados fue el efecto que tiene la frecuencia de transiciones de λ , para lo cual se consideraron los siguientes valores del número de pasos de DM (N^{EE}) entre dichas transiciones: $N^{EE} = 10$, $N^{EE} = 100$ y $N^{EE} = 1000$.

En lo que se refiere al muestreo con DM, en la subsección anterior se comprobó que el error en el cálculo de la energía libre asociado con $\Delta t = 1$ fs es pequeño (Tabla 4.2), razón por la cual se utilizó ese paso de tiempo (en lugar de $\Delta t = 0.5$ fs) en las simulaciones de DM en cada λ , economizando así tiempo computacional. Asimismo, como lo advierten Shirts y col. [181], se deben utilizar termostatos de Nosé-Hoover independientes para las moléculas de soluto y de solvente, puesto que la simulación en $\lambda = 0$ representa una simulación del soluto en la condición de gas ideal que no interactúa con el solvente.

Inicialmente, se consideraron los mismos valores de λ que fueron utilizados para las simulaciones independientes, que corresponden al conjunto: (0.0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0). Puesto que en este caso el perfil de energía libre, que se presentó Sección 4.5.1, ya había sido calculado, no fueron necesarias las simulaciones preliminares para obtener el histograma uniforme en λ , según lo expuesto en la Sección 4.4.1. De esta manera, se aplicó directamente la Ecuación 4.20 para obtener los pesos η a partir de las diferencias de energía libre obtenidas con MCH, que se encuentran en la Tabla 4.20. Con este conjunto de λ y η se realizaron dos simulaciones preliminares de 6 ns con $N^{EE} = 10$, y se aplicó el procedimiento descrito en la Sección 4.4.2. En la Figura 4.12 se muestra la función de distribución acumulada (FDA) obtenida al final de la segunda simulación preliminar, a partir de la cual se realiza el muestreo del nuevo conjunto de λ^* optimizado. Por su parte, los pesos η^* fueron obtenidos por interpolación a partir del perfil de energía libre. En la Tabla 4.3 se presentan los valores de dichas variables.

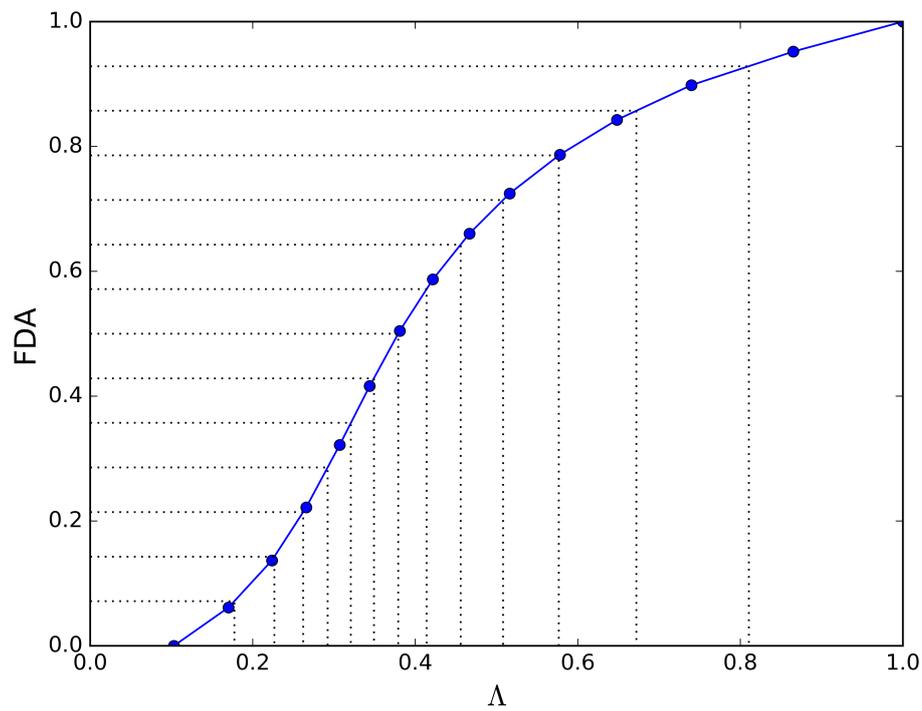


Fig. 4.12 Función de distribución acumulada Φ (Ec. 4.27) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Tabla 4.3 Valores optimizados de las variables λ y η .

Estados	λ^*	η^*
1	0.0	0.0
2	0.103	0.49028896
3	0.177	1.4180618
4	0.226	2.26500181
5	0.262	2.91230574
6	0.292	3.4206401
7	0.321	3.82920805
8	0.349	4.14422848
9	0.379	4.38940141
10	0.414	4.58309261
11	0.456	4.71508796
12	0.501	4.76948043
13	0.577	4.71478309
14	0.672	4.48531499
15	0.810	3.95601575
16	1.0	3.01103276

Como era previsible, el proceso de optimización concentró un número mayor de estados intermedios de λ en la parte de la curva de energía libre que presenta una pendiente pronunciada. Dicho proceso requirió sólo de 6 ns en cada simulación preliminar del ensamble expandido. Finalmente, se llevaron a cabo simulaciones más extensas para determinar los perfiles de energía libre definitivos. En particular, para $N^{EE} = 10$ se simularon 30 ns del ensamble expandido, mientras que para $N^{EE} = 100$ y $N^{EE} = 1000$, el tiempo de simulación fue de 100 ns. En la Figura 4.13 se muestra el resultado para $N^{EE} = 10$ y se incluye una figura interna con el perfil de la Figura 4.9, que corresponde al conjunto de λ no optimizado.

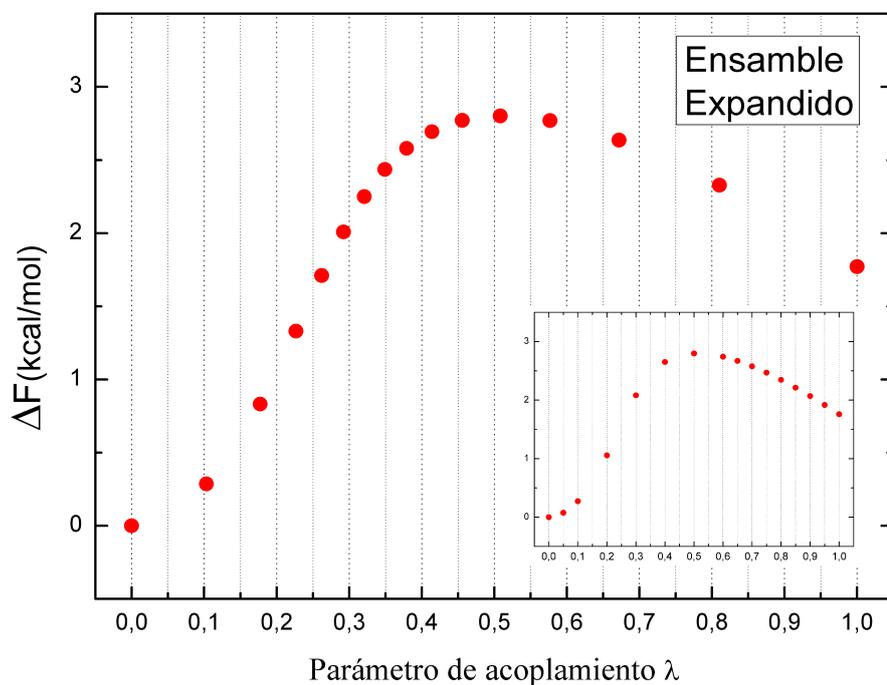


Fig. 4.13 Perfil de energía libre de solvatación, obtenido a $T = 300$ K, para el sistema propano-agua utilizando el método del ensamble expandido con $N^{EE} = 10$. La figura interna corresponde al perfil de energía libre utilizando el conjunto de λ no optimizado (Fig. 4.9).

En primer lugar, se analizaron los histogramas en λ^* , que deben ser uniformes. Para los 16 estados de λ considerados, un histograma uniforme implica que $P(\lambda) = 1/16 = 0.062$. Efectivamente, para los tres casos de N^{EE} se obtuvieron valores muy próximos a esa probabilidad, como se puede ver en la Figura 4.14. Este es un resultado positivo, puesto que si los histogramas se modificasen con N^{EE} , se revelaría la existencia de errores sistemáticos.

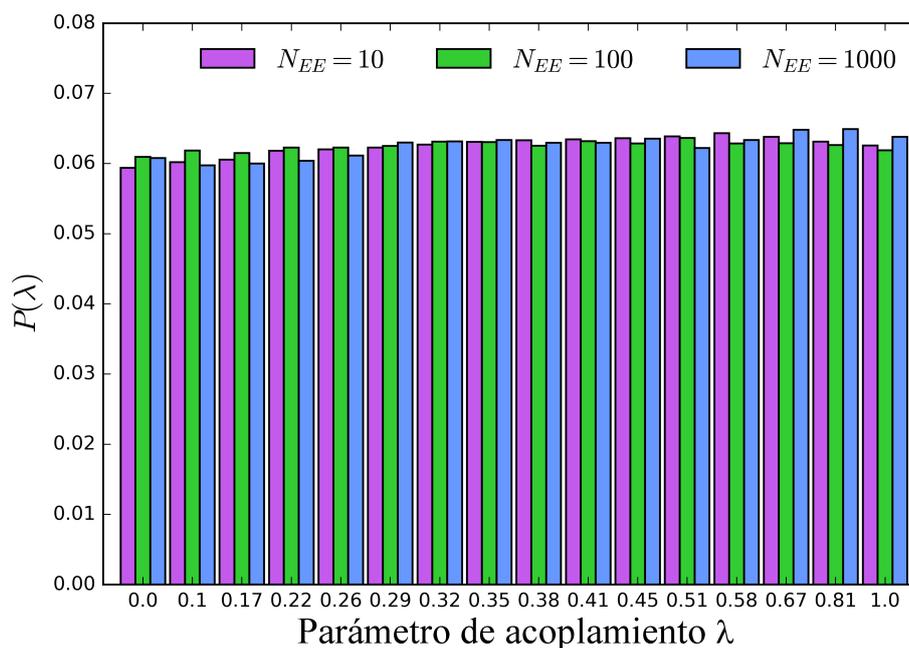


Fig. 4.14 Distribución $P(\lambda)$ obtenida en simulaciones del ensamble expandido para diferentes frecuencias de muestreo de λ (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En la Tabla 4.4 se presentan los resultados de las diferencias de energía libre entre los estados de λ^* utilizando MBAR. Considerando como valor de referencia a $\Delta f = 1.783 \pm 0.011$ kcal/mol, el cual fue obtenido con MCH, el resultado para $N^{EE} = 10$ difiere en 0.002 kcal/mol, mientras que para $N^{EE} = 100$ y $N^{EE} = 1000$ los valores obtenidos coinciden con el de referencia dentro de las incertezas. Nótese que las incertezas son prácticamente iguales para todos los estados, e inclusive son menores a las obtenidas en las simulaciones independientes en λ (Tabla 4.1).

Tabla 4.4 Diferencias de energía libre ($kcal/mol$) entre los estados de λ calculadas con el método MBAR, a partir de simulaciones en el ensamble expandido para diferentes N^{EE} .

Estados	$N^{EE} = 10$	$N^{EE} = 100$	$N^{EE} = 1000$
0 – 1	0.285 ± 0.001	0.290 ± 0.001	0.290 ± 0.001
1 – 2	0.543 ± 0.001	0.550 ± 0.001	0.549 ± 0.001
2 – 3	0.495 ± 0.001	0.501 ± 0.001	0.500 ± 0.001
3 – 4	0.378 ± 0.001	0.382 ± 0.001	0.381 ± 0.001
4 – 5	0.297 ± 0.001	0.300 ± 0.001	0.298 ± 0.001
5 – 6	0.240 ± 0.001	0.241 ± 0.001	0.240 ± 0.001
6 – 7	0.186 ± 0.001	0.187 ± 0.001	0.186 ± 0.001
7 – 8	0.145 ± 0.001	0.146 ± 0.001	0.145 ± 0.001
8 – 9	0.114 ± 0.001	0.115 ± 0.001	0.115 ± 0.001
9 – 10	0.078 ± 0.001	0.078 ± 0.001	0.078 ± 0.001
10 – 11	0.032 ± 0.001	0.032 ± 0.001	0.032 ± 0.001
11 – 12	-0.031 ± 0.001	-0.032 ± 0.001	-0.032 ± 0.001
12 – 13	-0.132 ± 0.001	-0.134 ± 0.001	-0.135 ± 0.001
13 – 14	-0.308 ± 0.002	-0.311 ± 0.001	-0.311 ± 0.001
14 – 15	-0.558 ± 0.002	-0.561 ± 0.001	-0.560 ± 0.002
TOTAL:	1.765 ± 0.005	1.784 ± 0.005	1.777 ± 0.005

La ventaja del proceso de optimización también se verifica en la Figura 4.15, que corresponde a la matriz de solapamiento obtenida en la simulación con $N^{EE} = 10$. Esta matriz muestra que la superposición entre estados es ahora considerablemente más uniforme, en comparación con la Figura 4.11. Cabe mencionar que esta observación es igualmente válida para $N^{EE} = 100$ y $N^{EE} = 1000$.

λ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	.33	.27	.16	.10	.06	.04	.02	.01								
1	.27	.25	.16	.11	.08	.05	.03	.02	.01							
2	.20	.21	.16	.12	.10	.07	.06	.04	.02	.01	.01					
3	.14	.16	.13	.12	.11	.09	.08	.06	.05	.03	.02	.01				
4	.09	.11	.11	.11	.11	.10	.10	.09	.07	.05	.03	.02	.01			
5	.05	.07	.08	.09	.10	.10	.11	.11	.10	.08	.06	.03	.02	.01		
6	.02	.04	.05	.07	.08	.09	.11	.12	.12	.11	.08	.05	.03	.01	.01	
7	.01	.02	.03	.04	.06	.08	.10	.12	.13	.13	.11	.08	.05	.03	.01	
8		.01	.02	.03	.04	.06	.08	.11	.13	.14	.13	.11	.08	.04	.02	.01
9			.01	.01	.02	.04	.06	.09	.12	.14	.15	.14	.11	.06	.03	.01
10				.01	.01	.02	.04	.06	.10	.13	.16	.16	.14	.09	.05	.02
11					.01	.01	.02	.04	.07	.11	.14	.17	.18	.14	.08	.03
12						.01	.01	.02	.04	.07	.11	.15	.19	.18	.13	.07
13							.01	.01	.02	.04	.07	.12	.18	.22	.20	.13
14									.01	.02	.04	.07	.12	.20	.27	.27
15										.01	.01	.03	.06	.13	.28	.47

Fig. 4.15 Matriz de solapamiento O obtenida a partir de una simulación en el ensamble expandido con $N^{EE} = 10$ para el sistema propano-agua.

Para cada N^{EE} simulado, en la Tabla 4.5 se muestran los tiempos de correlación en unidades de ps (picosegundos) calculados siguiendo el procedimiento descrito en la Sección 3.3, y que se utilizaron para descorrelacionar las configuraciones en cada λ . Esto es objetable en el contexto del ensamble expandido, puesto que la simulación en cada subensamble no es continua, sino que se ve interrumpida por las transiciones en λ . En esta combinación de pasos determinísticos y estocásticos no está claro cual debe ser el procedimiento correcto para evaluar los tiempos de correlación en cada subensamble, los cuales están siendo sobreestimados, en el peor de los casos. Como era previsible, τ_c aumenta en cada λ con N^{EE} , puesto

que las frecuencias de transición de λ son menores. En consecuencia, $N^{EE} = 10$ aparece como la mejor opción, puesto que para un mismo esfuerzo computacional permite obtener el mayor número de configuraciones descorrelacionadas en cada estado de λ .

Tabla 4.5 Tiempos de Correlación (ps) obtenidos en cada estado de λ^* , para los diferentes N^{EE} considerados en las simulaciones del ensamble expandido.

Estados	$N^{EE} = 10$	$N^{EE} = 100$	$N^{EE} = 1000$
1	0.067	0.088	0.208
2	0.068	0.093	0.261
3	0.093	0.115	0.316
4	0.106	0.134	0.378
5	0.109	0.136	0.394
6	0.101	0.125	0.371
7	0.084	0.109	0.341
8	0.066	0.097	0.290
9	0.051	0.072	0.236
10	0.037	0.056	0.193
11	0.030	0.047	0.151
12	0.024	0.039	0.120
13	0.019	0.034	0.094
14	0.017	0.027	0.073
15	0.016	0.024	0.057
16	0.016	0.024	0.043

Finalmente, en la Tabla 4.6 se presentan los resultados de la energía libre de solvatación utilizando el método FEP a partir del ensamble expandido, estrategia descrita en la Sección 4.4.3. Para este caso, la propiedad descorrelacionada corresponde a las exponenciales que se encuentran en las Ecuaciones 4.31 y 4.32, puesto que son esas las cantidades relevantes para el cálculo FEP. Es notable el aumento de los tiempos de correlación en comparación con

los valores presentados en la Tabla 4.5, con lo cual las incertezas en las diferencias de energía libre también son mayores que las obtenida en la Tabla 4.4. Nuevamente, $N^{EE} = 10$ aparece como el parámetro más conveniente, puesto que permite obtener un número mayor de configuraciones descorrelacionadas. Para todos los N^{EE} simulados, las diferencias de energía libre son equivalentes, dentro de las incertezas, al valor obtenido con MCH en la Sección 4.5.1. Nótese que el cálculo de $\Delta\hat{f}^{FEP}(\lambda = 1 \rightarrow \lambda = 0)$ consiste simplemente en calcular la diferencia entre $\Delta\hat{f}^{FEP}(EE \rightarrow \lambda = 1)$ y $\Delta\hat{f}^{FEP}(EE \rightarrow \lambda = 0)$, las cuales son calculadas con el método MBAR. En consecuencia, la incerteza en el cálculo de $\Delta\hat{f}^{FEP}(\lambda = 1 \rightarrow \lambda = 0)$ corresponde al mayor valor observado en las matrices de covarianza obtenidas en MBAR.

Tabla 4.6 Resultados de la energía libre de solvatación (*kcal/mol*) de propano en agua, obtenidos utilizando el método FEP a partir de simulaciones en el ensamble expandido para diferentes N^{EE} .

N^{EE}	$EE \rightarrow \lambda = 0$		$EE \rightarrow \lambda = 1$		$\lambda = 1 \rightarrow \lambda = 0$		<i>round-trip</i>	<i>downhill</i>
	τ^{EE}/ps	$\Delta\hat{f}^{FEP}$	τ^{EE}/ps	$\Delta\hat{f}^{FEP}$	$\Delta\hat{f}^{FEP}$			
10	2.181	1.662 ± 0.024	0.734	3.442 ± 0.014	1.781 ± 0.042		13400	6860
100	2.362	1.658 ± 0.013	0.902	3.452 ± 0.011	1.795 ± 0.024		25400	13500
1000	3.998	1.681 ± 0.018	2.682	3.429 ± 0.018	1.749 ± 0.031		96000	46000

En la Tabla 4.6 también se incluye el número de pasos de DM necesarios para realizar un *round-trip* y para alcanzar $\lambda = 0$ desde $\lambda = 1$ (*downhill*). Para el conjunto inicial de λ no optimizado y para $N^{EE} = 10$, los tiempos de *round-trip* y de *downhill* fueron de 22950 y 15300 pasos de DM, respectivamente. Es notable la disminución de esos tiempos que se logra con el conjunto optimizado λ^* , para el cual además se observa que el tiempo de *downhill* es igual al número de pasos requerido para alcanzar $\lambda = 1$ desde $\lambda = 0$ (*uphill*). Para $N^{EE} = 10$ el esfuerzo computacional para realizar un *round-trip* es de 13400 pasos de DM, mientras que para $N^{EE} = 100$ y $N^{EE} = 1000$ se obtuvieron 25400 y 96000 pasos de DM, respectivamente. En consecuencia, el caso de $N^{EE} = 10$ constituye el parámetro más conveniente, de forma análoga a lo observado en la Tabla 4.5.

4.6 Conclusiones

La investigación desarrollada en el presente capítulo se centró en la validación del método del ensamble expandido, utilizando DM para muestrear el espacio configuracional de cada subensamble y el método de MC para realizar las transiciones en la variable de acoplamiento λ . Para realizar dicha validación se consideró la solvatación de una molécula de propano en agua y se emplearon los métodos de muestreo presentados en los capítulos 2 y 3.

La validación del método del ensamble expandido requirió la determinación de un perfil de energía libre que pudiera considerarse como perfil de referencia. Para ello, se aplicó el método MBAR a partir de muestras obtenidas en simulaciones independientes en λ , las cuales fueron llevadas a cabo con el método de MCH. El perfil resultante fue coincidente con el obtenido utilizando DM NVT con un paso pequeño de 0.5 fs, el cual a su vez resultó ser equivalente, dentro de las incertezas, con el obtenido empleando 1 fs. En consecuencia, las simulaciones del ensamble expandido fueron realizadas con 1 fs y se adoptaron dos estrategias para el cálculo de $\Delta\hat{f}$: el primer caso corresponde a la aplicación de MBAR a partir de las muestras de cada subensamble y fue posible obtener resultados estadísticamente iguales al perfil de referencia con un menor error asociado. Los valores obtenidos con la segunda estrategia, basada en la aplicación del método FEP, también coincidieron con dicho perfil. No obstante, se obtuvieron incertezas considerablemente superiores a las obtenidas en el primer caso. A partir de este estudio fue posible verificar que el método del ensamble expandido permite obtener resultados confiables, en el sentido de que los aspectos objetables relacionados con la condición de balance detallado de probabilidad y el rol del termostato no comprometen la validez del método. Estas conclusiones son válidas para el sistema estudiado, es decir, para la solvatación de un soluto pequeño en agua modelada como una molécula rígida. También es importante mencionar que el cálculo de las incertezas es sensible a la elección de la variable que se utilice para estimar el tiempo de correlación y este aspecto, en el contexto del ensamble expandido, precisa ser profundizado.

El conjunto de λ inicial fue tomado de un trabajo de la literatura, en el cual también se reporta la energía libre de solvatación de solutos pequeños en agua. No obstante, dicho conjunto no resultó ser adecuado para este tipo de cálculo, puesto que la mayor parte de los

valores de λ se encuentra en la región del perfil de energía libre que no presenta una variación importante. También fue posible arribar a esta conclusión realizando una inspección de los histogramas de las energías de *soft-core*, en particular, analizando el grado de superposición entre los mismos. En relación con este punto, se comprobó la ventaja de utilizar el método del ensamble expandido, puesto que permite aplicar el procedimiento de optimización del conjunto de λ , que automáticamente localiza valores de λ en las regiones del perfil de energía libre con pendiente pronunciada. Así, se logra aumentar la frecuencia con la que se visitan los macroestados de λ , lo que se traduce en una disminución de las incertezas para un mismo número de pasos de la simulación.

En las simulaciones del ensamble expandido también se analizaron diferentes frecuencias de transición en λ , con el objeto de detectar posibles errores sistemáticos y también para establecer un parámetro N^{EE} óptimo. Considerando frecuencias que se diferencian en órdenes de magnitud, se obtuvieron resultados equivalentes del perfil de energía libre, lo cual representa otro indicio para concluir que no existen errores sistemáticos. En todas las estrategias de cálculo de $\Delta\hat{f}$ consideradas, el parámetro óptimo corresponde a $N^{EE} = 10$, puesto que requiere un menor esfuerzo computacional para muestrear el ensamble expandido. Puesto que la discusión se centró en la validación del método del ensamble expandido, en esta tesis no se realizó un análisis profundo de la eficiencia computacional. Aún así, para $N^{EE} = 10$ serían necesarios 60 ns en total, considerando las simulaciones preliminares, en contraste con los 96 ns que demandaron las 16 simulaciones independientes en los estados de λ no optimizados.

Capítulo 5

Estudio de la solvatación en líquidos iónicos y propiedades termodinámicas relacionadas

5.1 Introducción

En el Capítulo 4 de esta tesis se describieron diversos aspectos metodológicos involucrados en la obtención de la energía libre de solvatación empleando Dinámica Molecular. Es precisamente esta propiedad la que permite establecer un vínculo entre la Simulación Molecular y otras propiedades termodinámicas, como constantes de Henry y coeficientes de actividad. El presente capítulo está dirigido al cálculo de estas propiedades para sistemas de interés en la Ingeniería Química.

En un trabajo publicado recientemente por Carvalho y colaboradores [214], se destacan a los líquidos iónicos que contienen al anión tetraciano borato $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, puesto que presentan una solubilidad de CO_2 mayor que la observada en las diferentes familias de líquidos iónicos que promueven una absorción física de CO_2 . Surgió así el interés en estudiar la solvatación de CO_2 en el líquido iónico conformado por el catión 1-etil-3-metilimidazolio $[\text{emim}]^+$ y por el anión $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$.

La investigación del potencial de los líquidos iónicos como solventes a nivel industrial campo de aplicación en el diseño de solventes que permitan reducir las emisiones de CO₂ provenientes de plantas generadoras de energía, que en su mayoría operan combinando la combustión de carbón y de gas natural [215]. El CO₂ producto de estos procesos de combustión constituye una de las principales fuentes de generación antropogénica de gases de efecto invernadero [216].

En los procesos convencionales de remoción de CO₂ se realiza una absorción química de dicho compuesto, el cual es posteriormente liberado en un proceso de *stripping* a altas temperaturas. Usualmente, los solventes empleados son compuestos orgánicos volátiles, principalmente soluciones acuosas de monoetanolamina (MEA), las cuales se caracterizan por una elevada reactividad química, lo que les otorga una capacidad de absorción significativa. Dicha capacidad usualmente se expresa como el número de moles absorbido por cada mol de solvente utilizado. En la práctica, las soluciones de MEA presentan una relación de absorción de aproximadamente 1:2 [217].

No obstante su elevada capacidad de absorción, el empleo de MEA tiene como contrapartida un costo considerable, que se debe a la elevada energía consumida en la etapa de recuperación del solvente. Se estima que para capturar un 90% de CO₂ del gas de combustión, se requiere del 30% de la energía producida en la planta [218]. Además, existen otras desventajas asociadas con dicho solvente, como la corrosión, la degradación por oxidación y la pérdida de solvente por evaporación; lo cual contribuye con el aumento de la polución ambiental y genera costos extras para sustituir el solvente perdido.

La investigación de nuevos solventes ha dado un lugar importante a los líquidos iónicos, por un lado debido a sus propiedades ya bien conocidas, entre las cuales se pueden citar su baja presión de vapor y elevada estabilidad térmica y, por otro lado, son particularmente atractivos debido a la posibilidad de sintetizar líquidos iónicos que presenten determinadas propiedades deseables para el proceso de interés [217]. Estas ventajas otorgan a los líquidos iónicos una potencialidad en numerosas aplicaciones, en las áreas de procesos de separación [219, 220], catálisis [221], energía [222] y de los materiales. En la ciencia de polímeros, son utilizados para sintetizar materiales funcionales [223, 224] y como medios de

reacción en procesos de polimerización [225]. También pueden ser empleados como agentes estabilizadores en la síntesis de nanopartículas metálicas [226], como componentes en los materiales de polielectrolitos [227] y en matrices metal-orgánicas [228].

Por su parte, la potencialidad de los líquidos iónicos en la captura de CO₂ ha sido recientemente cuestionada en el trabajo de Carvalho y col. [214]. En dicho trabajo, que se titula “*Dispelling some myths about the CO₂ solubility in ionic liquids*”, los autores advierten que el empleo de la fracción molar como medida de solubilidad ha perpetuado ideas erróneas con respecto a la supuesta capacidad de determinados líquidos iónicos para absorber CO₂. Según los autores del mencionado trabajo, el empleo de las fracciones molares se debe a que los modelos termodinámicos se encuentran usualmente desarrollados en base a dicha medida. No obstante, desde la perspectiva del diseño de procesos, el factor determinante en la evaluación de la eficiencia de un proceso de absorción viene dado por la cantidad de CO₂ que pueda disolverse en un determinado volumen o masa de solvente. Así, al expresar la solubilidad en unidad de molalidad y a partir de una comparación exhaustiva entre diversos líquidos iónicos, en dicho trabajo se demuestra que la mayoría de los sistemas que promueven una absorción física de CO₂ presentan una solubilidad inferior o similar que la observada en el alcano pesado eicosano (C₂₀H₄₂). Entre los sistemas analizados, se encuentran los “populares” [bmim][Tf₂N], [bmim][PF₆], [bmim][BF₄], como también los sistemas sintentizados a partir de la fluorinación del catión o del anión, como por ejemplo [(C₈H₄F₁₃)mim][NTf₂] y [hmim][pFAP].

En el estudio de Carvalho y col. [214], los sistemas que contienen el anión [B(CN)₄]⁻ se distinguen por presentar una solubilidad de CO₂ mayor que la correspondiente a eicosano y [hmim][Tf₂N]. No obstante, los sistemas con [B(CN)₄]⁻ no han sido estudiados tan exhaustivamente como los citados al final del párrafo anterior y existen contradicciones entre algunos trabajos. Mahurin y col. [229] investigaron la separación de gases empleando membranas soportadas con líquidos iónicos y reportaron una solubilidad de 0.128 (mol/L.atm) de CO₂ en [emim][B(CN)₄], que es un 24% mayor que la obtenida para el sistema [emim][Tf₂N]. A partir de este resultado, en dicho trabajo se concluye que la presencia del anión [B(CN)₄]⁻ permitiría obtener un desempeño “excepcional” para la separación de CO₂. Makino y

col. [230] obtuvieron una diferencia de solubilidad de aproximadamente 31%. No obstante, los datos reportados de entalpía de disolución y del volumen parcial molar de CO₂ a dilución infinita sugieren que el anión [B(CN)₄]⁻ interactúa con CO₂ tan fuertemente como lo hace el anión [Tf₂N]⁻ y que el cambio estructural producido en la solvatación es similar para dichos aniones [230]. De esta manera, Makino y colaboradores atribuyen esa diferencia de solubilidad a la disparidad de las molaridades de los líquidos iónicos: [emim][B(CN)₄] presenta un valor de 4.585 (mol/L), mientras que [emim][Tf₂N] posee una molaridad de 3.882 (mol/L). Este punto no fue advertido por Carvalho y colaboradores [214].

En relación a los estudios computacionales, Babarao y col. [231] llevaron a cabo simulaciones de Dinámica Molecular (DM) y cálculos cuánticos *ab-initio*, y observaron que entre el catión [emim]⁺ y el anión [B(CN)₄]⁻ existen interacciones de menor intensidad, en comparación con el anión [Tf₂N]⁻. Estas interacciones menos intensas le permitiría al CO₂ organizarse alrededor del anión [B(CN)₄]⁻ con una mayor “facilidad”. Utilizando este argumento, Babarao y col. [231] explican las diferentes solubilidades reportadas por Mahurin y col. [229]. Los resultados de energía libre de solvatación obtenidos por Liu y col. [232] en simulaciones químicas de DM coinciden en una solvatación favorable de CO₂ en [emim][B(CN)₄], con un ΔG asociado de -0.91 ± 0.03 kcal/mol, en comparación con el valor de $\Delta G = -0.60 \pm 0.07$ kcal/mol obtenido para el sistema [emim][Tf₂N]. Utilizando las mismas herramientas computacionales que Babarao y col. [231] (DM y *ab-initio*), Gupta [233] analizó los sistemas conformados por los cationes [bmim]⁺, [HCC-emim]⁺, [NC-emim]⁺, [C₄Py]⁺ y [(N₁₁)₂CH]⁺, en conjunto con el anión [B(CN)₄]⁻. Los sistemas que presentaron una menor energía de cohesión catión-anión fueron [C₄Py]⁺ y [bmim]⁺; esta menor energía se traduce en una disminución de la densidad del líquido iónico y un aumento de la fracción de volumen libre, produciendo un aumento de la solubilidad y de la difusividad de CO₂. En otro estudio que utiliza simulaciones de dinámica *ab-initio*, Weber y col. [234] observaron diferencias estructurales notables del sistema [emim][B(CN)₄] en comparación con [emim][N(CN)₂] y [emim][SCN]. A diferencia de estos dos sistemas, los enlaces de hidrógeno están prácticamente ausentes en [emim][B(CN)₄] y las “jaulas” moleculares son más persistentes para este anión.

Es importante enfatizar que la relevancia de los líquidos iónicos que contienen al grupo cianuro no se limita a su potencial para la captura de CO_2 , y en la literatura pueden encontrarse diversas aplicaciones, entre las cuales se pueden mencionar el empleo como fase estacionaria en técnicas de cromatografía, en la recuperación de n-butanol del medio acuoso y en sistemas de extracción líquido-líquido utilizados en la recuperación de compuestos aromáticos en mezclas con hidrocarburos alifáticos [235, 236]. También son buenos candidatos para extraer compuestos de valor agregado presentes en la biomasa, como los compuestos fenólicos [237]; recientemente, se ha demostrado que los sistemas [emim][SCN] y [emim][N(CN)₂] poseen una capacidad superior que el agua para disolver glucosa [238], lo cual podría devenir en aplicaciones promisorias en procesos de biorefinerías.

Hasta donde fue posible investigar, el único resultado de energía libre de solvatación de CO_2 en [emim][B(CN)₄] corresponde al reportado en el trabajo de Liu y col. [232]. Tal como lo advierten los autores en dicha investigación, el valor obtenido de ΔG se encuentra sobreestimado. De esta manera, en una primera instancia se realizará una comparación de diferentes campos de fuerza en términos de la energía libre de solvatación y de la constante de Henry de CO_2 ; este cálculo también será realizado para el líquido iónico [emim][Tf₂N]. Habiendo seleccionado el campo de fuerza de [emim][B(CN)₄] que mejor reproduzca el valor experimental de la constante de Henry, los cálculos de la energía libre de solvatación serán realizados para una condición termodinámica en la cual los sistemas [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N] presentan diferencias considerables de solubilidad de CO_2 . Asimismo, los cálculos serán extendidos para otros solutos con el objeto de determinar los coeficientes de actividad a dilución infinita en [emim][B(CN)₄].

El presente capítulo está organizado de la siguiente manera: en la Sección 5.2 se presentan detalles metodológicos que incluyen las relaciones matemáticas entre energía libre de solvatación simulada y propiedades termodinámicas de soluciones diluídas, se describen los campos de fuerza considerados para los líquidos iónicos [emim][B(CN)₄], y se presentan los detalles de las simulaciones para los cálculos de energía libre. Los resultados correspondientes se presentan en la Sección 5.3, donde se realiza una comparación con los datos experimentales de constantes de Henry, se muestran los resultados de los coeficientes de

actividad a dilución infinita y, finalmente, se lleva a cabo un estudio de la solvatación de CO_2 en altas concentraciones.

5.2 Metodología

Las simulaciones para este capítulo fueron realizadas utilizando DM en el ensamble isobárico-isotérmico (NPT), permitiendo así realizar comparaciones con resultados de la literatura de constantes de Henry y de coeficientes de actividad a dilución infinita, los cuales son usualmente reportados a presión y temperatura especificadas.

En comparación con los sistemas estudiados en los capítulos anteriores, la simulación de líquidos iónicos representa una tarea que exige un esfuerzo computacional considerable, puesto que usualmente son modelados como moléculas flexibles y además presentan tiempos de correlación elevados. La simulación de moléculas flexibles tiene como principal limitación la elección del paso de tiempo, que debe ser igual a 0.5 fs cuando se tienen enlaces con hidrógeno. El empleo de 1 fs es posible cuando se aplican restricciones holonómicas utilizando, por ejemplo, el método SHAKE [129]. Dada la eficiencia de paralelización del software LAMMPS [72] y su versatilidad en cuanto a las funcionalidades, en este capítulo se optó por emplear dicho software. Por su parte, los cálculos de energía libre requirieron la implementación de otras metodologías, lo cual será descrito con mayor detalle en la Sección 5.2.3.

En la mayoría de los trabajos de la literatura los líquidos iónicos son simulados como iones flexibles y se emplea el método de Ewald [60, 62] para el cálculo de las interacciones electrostáticas. En esta investigación se analizó la posibilidad de modelar a los iones como cuerpos rígidos, y se optó por esta simplificación cuando las funciones de distribución radial resultantes coincidieron con las obtenidas previamente en las simulaciones con iones flexibles. Este criterio surge de considerar que la energía libre de solvatación se ve influenciada fundamentalmente por el entorno local de la molécula de soluto y se utilizan las funciones de distribución radial porque, precisamente, fornecen información estructural detallada de ese entorno para los diferentes tipos de átomos. De esta manera, si de empleo de cuerpos

rígidos no modifica las características principales de dichas funciones, se espera que tampoco inflencie el cálculo de la energía libre de solvatación. Asimismo, se evaluó la posibilidad de emplear el método DSF [65] para calcular las interacciones electrostáticas. A partir de simulaciones preliminares y aplicando el criterio anterior, se verificó que un valor del parámetro de amortiguación $\alpha = 0.2 \text{ \AA}^{-1}$ (Ec. 1.46) resulta satisfactorio [239].

5.2.1 Constante de Henry y coeficiente de actividad a dilución infinita

En esta sección se exponen las relaciones matemáticas que permiten realizar una comparación directa entre los resultados de simulación y las propiedades termodinámicas de soluciones diluídas: constante de Henry y coeficiente de actividad a dilución infinita. Para ello, se utilizan las deducciones matemáticas relativas a los potenciales químicos en las fases gaseosa y líquida introducidas en el trabajo de Shirts y col. [156]. Cabe destacar que en dicho trabajo se considera a la fase gaseosa como un gas ideal. En lo que sigue, se utilizan los subíndices s y LI para denotar al soluto y al solvente (líquido iónico), respectivamente.

En primer lugar, considérese una fase gaseosa con un número N_s^g de moléculas de soluto, a una presión parcial P_s y temperatura T . El potencial químico μ_s^g de s en dicha fase se define como

$$\mu_s^g = G(N_s^g, P_s, T) - G(N_s^g - 1, P_s, T), \quad (5.1)$$

donde $G(N, P, T)$ corresponde a la energía libre de Gibbs, que para un gas ideal viene dada por [17]

$$G(N_s^g, P_s, T) = -k_b T N_s^g \ln \left[\frac{\Lambda^{-3} q_s(T) k_b T}{P_s} \right]. \quad (5.2)$$

En la ecuación anterior, $\Lambda = (h^2 / 2\pi M_s k_b T)^{(1/2)}$ corresponde a la longitud de onda térmica de De Broglie, M_s es la masa de una molécula s , h es la constante de Planck y $q_s(T)$ es la función de partición canónica de una molécula que incluye a los grados de libertad rotacionales, vibracionales y electrónicos. De esta manera, para un gas ideal se obtiene que

$$\mu_s^g = -k_b T \ln \left[\frac{\Lambda^{-3} q_s(T) k_b T}{P_s} \right]. \quad (5.3)$$

De forma análoga a μ_s^g , el potencial químico de s en una fase líquida que contiene N_s^l moléculas de soluto y N_{LI} moléculas de solvente viene dado por

$$\begin{aligned}\mu_s^l(N_s^l, N_{LI}, P, T) &= G(N_s^l, N_{LI}, P, T) - G(N_s^l - 1, N_{LI}, P, T) \\ &= k_b T \ln \left[\frac{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T)}{\Delta(N_s^l - 1, N_{LI}, P, T)} \right],\end{aligned}\quad (5.4)$$

donde $\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T)$ representa la función de partición del ensamble NPT.

En esta instancia es importante destacar que la energía libre simulada ΔG_{sim} , que está asociada con la inserción gradual del soluto en el solvente, no corresponde directamente a la diferencia de energía libre de la Ecuación 5.4. Esto es así porque al introducir el parámetro de acoplamiento, las funciones de partición de los estados inicial y final de λ difieren de las funciones que aparecen en la Ecuación 5.4. Matemáticamente se tiene que [156]

$$\Delta G_{\text{sim}} \equiv k_b T \ln \frac{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T, \lambda = 1)}{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T, \lambda = 0)}.\quad (5.5)$$

En esta ecuación, la función de partición que se encuentra en el numerador corresponde a la condición en la que una molécula de soluto se encuentra completamente acoplada al sistema, mientras que en el denominador la función de partición representa un sistema en el que dicha molécula no interactúa con las moléculas restantes. Nótese que las definiciones expuestas hasta aquí consideran un número arbitrario de moléculas de soluto.

Con el objeto de establecer la relación matemática entre μ_s^l y ΔG_{sim} , se incluye la expresión anterior en la Ecuación 5.4, como sigue:

$$\begin{aligned}\mu_s^l(N_s^l, N_{LI}, P, T) &= k_b T \ln \left[\frac{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T)}{\Delta(N_s^l - 1, N_{LI}, P, T)} \right] \\ &= k_b T \ln \left[\frac{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T)}{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T, \lambda = 1)} \times \frac{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T, \lambda = 1)}{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T, \lambda = 0)} \times \frac{\Delta(N_s^l, N_{LI}, P, T, \lambda = 0)}{\Delta(N_s^l - 1, N_{LI}, P, T)} \right].\end{aligned}\quad (5.6)$$

En el trabajo de Shirts y col. [156] se presenta en detalle la deducción matemática que permite obtener los términos que multiplican a ΔG_{sim} en la expresión anterior y aquí sólo se

presenta el resultado final, que viene dado por

$$\mu_s^l(N_s^l, N_{LI}, P, T) = k_b T \ln \left(\frac{1}{N_s^l} \right) + \Delta G_{\text{sim}} - k_b T [\Lambda^{-3} V^* q_s(T)]. \quad (5.7)$$

En esta ecuación, V^* corresponde al volumen promedio del sistema definido por $(N_s^l - 1, N_{LI}, P, T)$.

En la condición de equilibrio, se tiene que $\mu_s^g = \mu_s^l$. Al igualar las Ecuaciones 5.3 y 5.7 se deduce que

$$\Delta G_{\text{sim}} - k_b T \ln \left(\frac{V^*}{V_1} \right) = k_b T \ln \left(\frac{P_s}{c_s^* k_b T} \right), \quad (5.8)$$

donde V_1 es el volumen promedio del sistema definido por (N_s^l, N_{LI}, P, T) , $c_s^* = N_s^l / V_1$ corresponde a la concentración numérica de la fase líquida y P_s es la presión parcial de s en la fase gaseosa. En el caso de solutos pequeños, el término que contiene el cociente V^*/V_1 es despreciable y puede ser desconsiderado [156].

En esta instancia resulta conveniente introducir la definición de la constante de Henry K_s , que viene dada por [240]

$$K_s \equiv \lim_{x_s \rightarrow 0} \left(\frac{\hat{f}_s^g}{x_s} \right). \quad (5.9)$$

En la ecuación anterior, \hat{f}_s^g es la fugacidad del soluto en la fase gaseosa y x_s es la fracción molar del soluto en la fase líquida. Si se considera a la fase gaseosa como una solución ideal, es posible considerar que $\hat{f}_s^g = P_s$, con lo cual

$$K_s = \lim_{x_s \rightarrow 0} \left(\frac{P_s}{x_s} \right). \quad (5.10)$$

De la comparación de la expresión anterior con la Ecuación 5.8 se desprende que para obtener la relación final entre K_s y ΔG_{sim} es necesario expresar la concentración c_s^* en fracción molar. En el caso de soluciones infinitamente diluídas, es posible aproximar las propiedades de la solución líquida con las del solvente puro, es decir PM (peso molecular de la solución) = PM_{LI} y ρ (densidad másica de la solución) = ρ_{LI} . Realizando las sustituciones correspondientes, se

obtiene que

$$\begin{aligned}\Delta G_{\text{sim}} - k_b T \ln \left(\frac{V^*}{V_1} \right) &= k_b T \ln \left(\frac{P_s}{x_s \tilde{\rho}_{Ll}} \right) \\ &= k_b T \ln \left(\frac{K_s}{\tilde{\rho}_{Ll} RT} \right).\end{aligned}\quad (5.11)$$

En esta ecuación, $\tilde{\rho}_{Ll}$ corresponde a la densidad molar del solvente puro y R es la constante de los gases. Finalmente, se tiene que

$$K_s = \tilde{\rho}_{Ll} RT \left[\exp(\beta \Delta G_{\text{sim}}) + \frac{V_1}{V^*} \right]. \quad (5.12)$$

A continuación, se exponen las relaciones matemáticas que permiten obtener el coeficiente de actividad a dilución infinita γ_s^∞ a partir de las energías libres simuladas. El coeficiente de actividad se define como [241]

$$\gamma_s \equiv \frac{\hat{f}_s^l}{x_s f_s^{0,l}}, \quad (5.13)$$

donde \hat{f}_s^l es la fugacidad del soluto en la fase líquida, x_s es la fracción molar y $f_s^{0,l}$ es la fugacidad del soluto puro.

El cociente de fugacidades en la ecuación anterior se sustituye por la diferencia de potenciales químicos, utilizando la definición

$$\mu_s^l = \mu_s^0 + RT \ln \left(\frac{\hat{f}_s}{f_s^0} \right), \quad (5.14)$$

y se obtiene que

$$\ln \gamma_s = \frac{1}{RT} (\mu_s^l - \mu_s^0) - \ln x_s. \quad (5.15)$$

Puesto que sólo es posible obtener diferencias de potencial químico, resulta conveniente expresar la ecuación anterior en función de los potenciales químicos residuales, que vienen dados por:

$$\mu_s^R(P, T) = \mu_s^l(P, T) - \mu_s^{gi}(P, T) \quad (5.16)$$

$$\mu_s^{R,0}(P, T) = \mu_s^{0,l}(P, T) - \mu_s^{0,gi}(P, T) \quad (5.17)$$

En estas expresiones, μ_s^R y $\mu_s^{R,0}$ corresponden a los potenciales químicos residuales del soluto en la solución y en el sistema puro, respectivamente; y el superíndice *gi* indica que se trata de una solución de gases ideales. En este caso, se tiene que

$$\mu_s^{gi}(P, T) = \mu_s^{0,gi}(P, T) + RT \ln x_s, \quad (5.18)$$

con lo cual

$$\ln \gamma_s = \frac{1}{RT} (\mu_s^R - \mu_s^{R,0}). \quad (5.19)$$

Para obtener los potenciales químicos residuales se utilizan las Ecuaciones 5.3 y 5.7:

$$\begin{aligned} \mu_s^R &= \mu_s^l(N_s^l, N_{LI}, P, T) - \mu_s^{0,gi}(P, T) - k_b T \ln x_s \\ &= \Delta G_{\text{sim}} - k_b T \ln \left(\frac{V^* P}{N_s^l k_b T} \right) - k_b T \ln x_s \end{aligned} \quad (5.20)$$

$$\begin{aligned} \mu_s^{0,R} &= \mu_s^l(N_s, P, T) - \mu_s^{0,gi}(P, T) \\ &= \Delta G_{\text{sim}}^0 - k_b T \ln \left(\frac{V^0 P}{N_s^{0,l} k_b T} \right) \end{aligned} \quad (5.21)$$

Finalmente, se obtiene que

$$\ln \gamma_s^\infty = \frac{1}{k_b T} (\Delta G_{\text{sim}} - \Delta G_{\text{sim}}^0) + \frac{c_{LI}^*}{c_s^{0,*}}, \quad (5.22)$$

que surge de considerar $N_s^l = 1$ en la solución de la fase líquida. En la expresión anterior, ΔG_{sim} y ΔG_{sim}^0 se obtienen simulando la inserción del soluto en el líquido iónico y en la sustancia pura, respectivamente; c_{LI}^* y $c_s^{0,*}$ corresponden a las densidades numéricas del líquido iónico y del soluto puro, respectivamente.

5.2.2 Campos de Fuerza

Líquidos iónicos

En esta subsección se describen las principales características de los campos de fuerza de los líquidos iónicos [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N].

En la simulación molecular de líquidos iónicos, las diferentes combinaciones de iones da lugar a comportamientos muy diferentes, con lo cual la filosofía de transferibilidad de parámetros se abandona parcialmente y en cada simulación de especies diferentes se incluye alguna reparametrización. Una práctica común que se observa en diversos trabajos de la literatura consiste en extraer los parámetros relativos a las interacciones intramoleculares (enlaces, ángulos, diedros, impropios) y de Lennard-Jones de algún campo de fuerza consolidado (AMBER [242], OPLS [55], CHARMM [52]), y luego realizar una reparametrización únicamente de las cargas atómicas. A este procedimiento se le puede objetar falta de rigor, puesto que también debería realizarse la parametrización de los diedros: en los campos de fuerza convencionales, la parametrización de las cargas antecede a la de los diedros, que constituye la última etapa. Otra estrategia utilizada en la literatura, en este caso para incorporar los efectos de polarización, consiste en reducir las cargas parciales de manera uniforme, multiplicando a las mismas con un factor en el rango de 0.7 a 0.9. Esta práctica ha demostrado ser útil para mejorar las predicciones de propiedades dinámicas [243].

En relación al sistema [emim][B(CN)₄], Koller y col. [244] introdujeron el primer campo de fuerza no polarizable específico para dicho sistema, el cual fue desarrollado considerando un modelo *united-atoms* en el marco de AMBER [245]. En este caso, reparametrizaron todas las cargas parciales y condensaron en pseudo átomos a los grupos CH₃ y CH₂, como se puede ver en la Figura 5.1a, la cual fue obtenida utilizando el software VMD [246]. Los parámetros de las interacciones intramoleculares y de Lennard-Jones del catión [emim]⁺ fueron extraídos del trabajo de Liu y col. [247]. En el caso del anión [B(CN)₄]⁻, los parámetros de las interacciones intramoleculares que involucran al átomo de boro, los cuales no se encuentran en AMBER, fueron tomados del campo de fuerza DREIDING [248], y los parámetros de Lennard-Jones fueron reparametrizados con el objeto de reproducir la densidad experimental. Las cargas parciales fueron obtenidas utilizando el método EA-RESP (*Ensemble Averaged Restrained Electrostatic Potential*) [249]) a partir de cálculos *Post-Hartree-Fock ab-initio* en el nivel de teoría MP2/6-31G*+. Como resultado de este proceso de parametrización, se obtuvieron cargas totales en el catión y en el anión de ±0.8426e. En comparación con el campo de fuerza polarizable desarrollado previamente por Borodin [250],

Koller y col. [244] lograron mejorar las predicciones de la densidad, de los coeficientes de difusión y de la viscosidad.

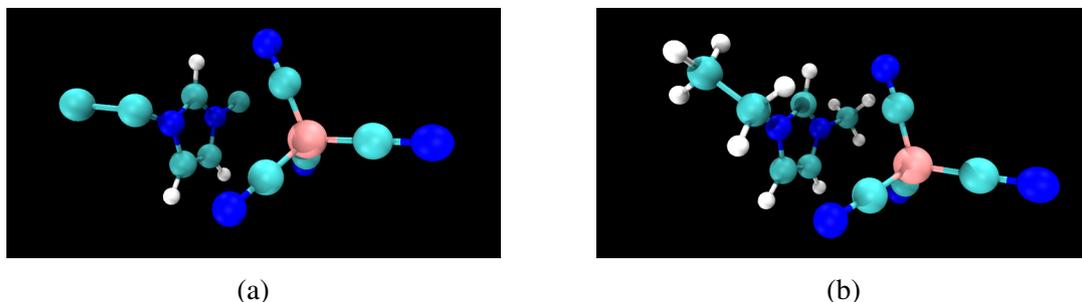


Fig. 5.1 Representación atomística (a) *united-atoms* y (b) *all-atoms* del sistema [emim][B(CN)₄] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Posteriormente, Batista y col. [251] estudiaron soluciones de [emim][B(CN)₄] y agua, para lo cual realizaron una reparametrización de las cargas parciales del líquido iónico, considerando una representación *all-atoms* de [emim]⁺, como se puede ver en la Figura 5.1b. Utilizando el procedimiento CHELPG (*CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid-based method*) [252], obtuvieron cargas totales en los iones de $\pm 0.889e$. Los parámetros del catión fueron extraídos del trabajo de Cadena y Maginn [253], mientras que para el anión utilizaron el campo de fuerza de Koller y col [244]. Cabe mencionar que en estos trabajos las interacciones intramoleculares de Lennard-Jones y de Coulomb se ponderan de manera diferente: Cadena y Maginn [253] emplean los pesos 1.0 y 0.4, respectivamente, mientras que Koller y col. [244] utilizan 0.5 y 5/6, en concordancia con AMBER. Batista y col. [251] optaron por aplicar los mismos valores que Cadena y Maginn [253].

Otro campo de fuerza considerado en esta investigación corresponde al introducido por Liu y col. [254] en un trabajo en que se investiga la dinámica de CO₂ y N₂ en [emim][B(CN)₄]. Los parámetros de las interacciones intramoleculares y de Lennard-Jones fueron extraídos directamente de GAFF (*General AMBER Force Field*) [242], mientras que las cargas parciales fueron computadas utilizando el método RESP [255] a partir de cálculos *DFT* empleando el funcional B3LYP/6-311+G(d). Las cargas totales de los iones fueron luego ajustadas “manualmente” al valor de $\pm 0.8e$.

Se consideró también la parametrización de las cargas parciales llevada a cabo recientemente por Weber y Kirchner [234], en la cual los parámetros de las interacciones intramoleculares y de Lennard-Jones corresponden al campo de fuerza desarrollado por Pádua y Canongia Lopes [256]. Los parámetros relacionados con el átomo de boro no se encuentran especificados en las referencias 234 y 256, y en esta investigación se tuvo acceso a los mismo a través de una comunicación personal con los autores de la referencia 234. Las cargas parciales fueron obtenidas a partir de cálculos *Hartree-Fock* en el nivel de teoría 6-31++G**, que resultaron en cargas totales de los iones de $\pm 0.8e$.

Por último, para el sistema [emim][Tf₂N] se utilizó la parametrización de Köddermann y col. [257], que consiste en un “refinamiento” específico para ese sistema del campo de fuerza de Pádua y Canongia Lopes [256]. Este “refinamiento” fue caracterizado por sus autores como “inusual”, puesto que fue producto de reducir los parámetros de Lennard-Jones, mientras que las cargas parciales se mantuvieron en sus valores originales. En este caso, buscaron reproducir propiedades experimentales como la densidad, los coeficientes de difusión de los iones y tiempos de correlación rotacionales de cationes y de moléculas de agua en el líquido iónico. En la Figura 5.2 se pueden ver las representaciones atomísticas de [emim][Tf₂N] y del anión [Tf₂N]⁻, que fueron obtenidas en simulaciones de DM de esos sistemas aislados. Nótese que en la figura relativa al par de iones, las interacciones entre los O del anión y los H del catión, representadas con blucles celestes, compensan las interacciones electrostáticas desfavorables entre las cargas parciales iguales de O y F.

El campo de fuerza de Köddermann y col. [257] fue utilizado por Kerl y col. [258], quienes obtuvieron predicciones excelentes de la constante de Henry de CO₂ en diferentes temperaturas. Esta es la razón por la cual en esta investigación se optó por emplear dicho campo de fuerza, puesto que uno de los objetivos reside precisamente en comparar la solvatación de CO₂ en los sistemas [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N].



Fig. 5.2 Representaciones atomísticas de (a) [emim][Tf₂N] [257] y (b) del anión [Tf₂N]⁻, obtenidas en simulaciones de DM de los sistemas aislados (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Solutos

Los solutos investigados en este capítulo son los siguientes: CO₂, ciclohexano, etanol, hexano, agua y benceno; cuya representación atomística se muestra en la Figura 5.3. Para hexano y benceno se utilizó la representación detallada *all-atoms* y el campo de fuerza OPLS-AA, desarrollado por Jorgensen y col. [55]. Por su parte, el modelo empleado para etanol y CO₂ fue TRAPPE [259, 260] y para agua se utilizó el campo de fuerza TIP4P/2005, introducido en la literatura por Abascal y Vega [261, 262]. Para el cálculo de las interacciones electrostáticas se aplicó el método DSF, con $\alpha = 0.2 \text{ \AA}^{-1}$ [65] para benceno, etanol y agua, mientras que para hexano se utilizó $\alpha = 0.0 \text{ \AA}^{-1}$. Finalmente, para el ciclohexano se consideró un modelo reciente [263] que considera a dicha molécula como un cuerpo rígido con sitios que interactúan únicamente a través del potencial de Lennard-Jones.

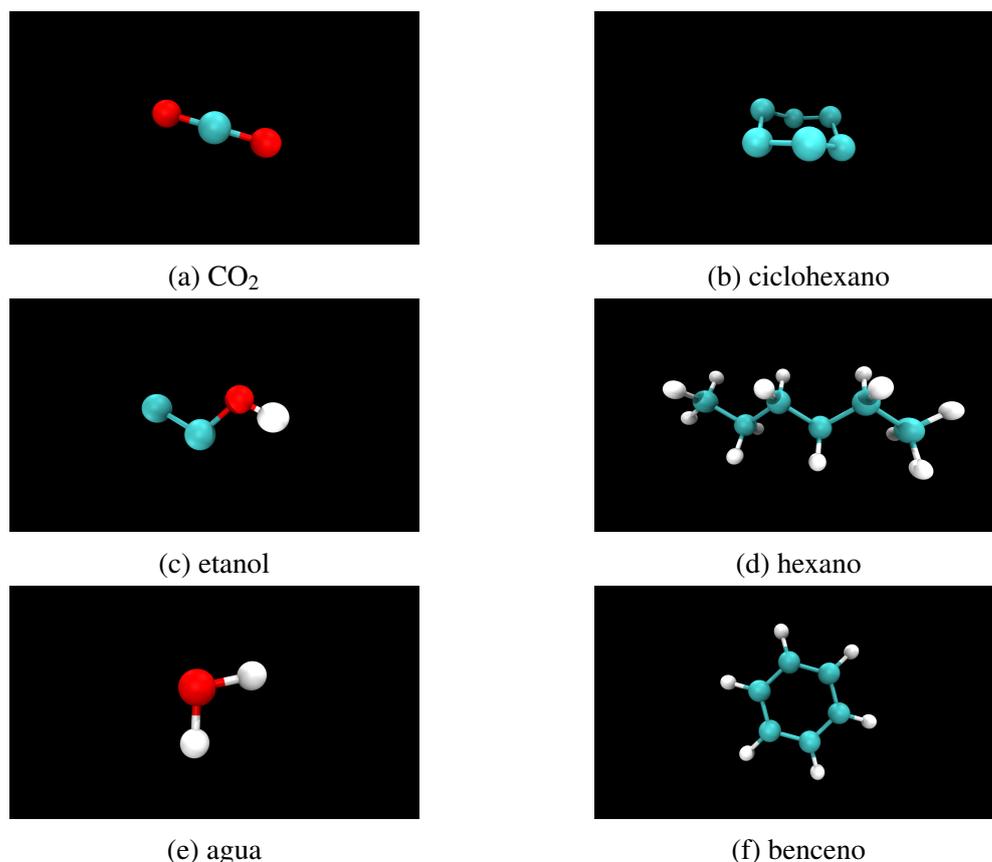


Fig. 5.3 Representación atomística de los solutos (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

5.2.3 Simulación de la energía libre de solvatación

A diferencia de los cálculos de energía libre vistos en el capítulo anterior, la mayoría de los solutos estudiados en esta parte son modelados con campos de fuerza que consideran cargas eléctricas puntuales en los átomos. En estos casos, la inserción gradual del soluto en el solvente contempla el acoplamiento de las interacciones intermoleculares de Lennard-Jones a través del potencial de soft-core (Ec. 4.11), como fuera descrito en la Sección 4.3, y también de las interacciones electrostáticas. El acoplamiento de estas interacciones puede realizarse de forma lineal [264], empleando un parámetro λ_{Coul} en el potencial de Coulomb:

$$U_{\text{Coul}}^{\text{lineal}}(r_{ij}, \lambda_{\text{Coul}}) = \lambda_{\text{Coul}} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad (5.23)$$

La energía libre simulada ΔG_{sim} se obtiene entonces como la suma de las contribuciones que surgen de los diferentes acoplamientos, como sigue:

$$\Delta G_{\text{sim}} = \Delta G_{\text{LJ}}(\lambda_{\text{LJ}} = 0 \rightarrow 1, \lambda_{\text{Coul}} = 0) + \Delta G_{\text{Coul}}(\lambda_{\text{LJ}} = 1, \lambda_{\text{Coul}} = 0 \rightarrow 1) \quad (5.24)$$

La obtención de las contribuciones ΔG_{LJ} y ΔG_{Coul} en esta investigación será realizada en etapas independientes. Una de las etapas consiste en realizar simulaciones del ensamble expandido en la variable λ_{LJ} , desconsiderando las interacciones intermoleculares de Coulomb soluto-solvente, obteniendo así ΔG_{LJ} . Las etapas restantes consisten en simulaciones independientes con $\lambda_{\text{LJ}} = 1$ y diferentes valores del parámetro λ_{Coul} , a partir de lo cual se obtiene ΔG_{Coul} .

En el Capítulo 4 se investigó la solvatación de solutos neutros pequeños en agua y se concluyó que resulta conveniente utilizar valores de λ_{LJ} próximos entre sí en el rango de 0 a 0.5. Este criterio se aplicó para el presente capítulo, puesto que los líquidos iónicos investigados también son solventes densos y cargados electrónicamente. De esta manera, para la obtención de ΔG_{LJ} se consideró el siguiente conjunto de $\lambda_{\text{LJ}} = \{0.0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0\}$.

En el Capítulo 4 también se verificó que para el método del ensamble expandido resulta conveniente el empleo de valores pequeños del parámetro N^{EE} , puesto que permiten obtener un mayor número de configuraciones descorrelacionadas. De esta manera, en este capítulo se optó por el valor $N^{EE} = 5$. Tanto este valor, como el conjunto de λ_{LJ} , resultaron ser satisfactorias, dado que requirió únicamente de dos iteraciones para hallar los pesos η que permitieron obtener un muestreo uniforme en una simulación final más extensa. El tiempo de simulación de dichas iteraciones fue de 10 ns y se consideró entre 20 y 40 ns para las simulaciones finales. Finalmente, se aplicó el método MBAR a partir de las muestras obtenidas en cada subensamble.

Por su parte, para la obtención de ΔG_{Coul} en la solvatación de CO_2 en los líquidos iónicos se utilizó el conjunto $\lambda_{\text{Coul}} = \{0.0, 0.1, 0.4, 0.7, 0.1\}$, el cual resultó ser satisfactorio, puesto que los histogramas de la energía potencial simulada se solapan para ese conjunto. Dada

la simplicidad de los solutos puros, en comparación con los líquidos iónicos, se utilizó el conjunto $\lambda_{\text{Coul}} = \{0.0, 0.3, 0.7, 0.1\}$. Para todos los sistemas el tiempo de simulación en cada λ_{Coul} fue de 10 ns.

En relación con las metodologías implementadas en LAMMPS, fue necesario introducir el código para la simulación del ensamble expandido, como también los códigos para el cálculo de las interacciones de *soft-core* y del potencial DSF con acoplamiento lineal. Estas metodologías se encuentran disponibles en el repositorio <https://github.com/atomsufrj/USER-ALCHEMICAL>.

5.3 Resultados

5.3.1 Evaluación de campos de fuerza y de estrategias de simulación

En esta subsección se describen las simulaciones preliminares y se presentan los resultados correspondientes, a partir de los cuales se determinó la metodología de simulación utilizada en los cálculos de energía libre. En una primera instancia, se realizaron simulaciones de los líquidos iónicos considerando iones flexibles. Para cada modelo, se llevó a cabo una simulación de DM de un par catión-anión aislado, de modo de obtener una configuración de mínima energía de acuerdo al campo de fuerza (clásico) que corresponda. Esta configuración fue utilizada para construir las cajas de simulación de los sistemas en la fase líquida.

De todos los campos de fuerza mencionados en la subsección anterior, sólo el trabajo de Liu y col. [254] presenta las coordenadas cartesianas que corresponden a una configuración de mínima energía, obtenida mediante cálculos *ab-initio*. Para los otros modelos, se utilizó la herramienta *build* del software PLAYMOL, que permite especificar las informaciones geométricas de los modelos: distancias y ángulos de los enlaces, ángulos de diedros; a partir de las cuales PLAYMOL es capaz de generar coordenadas cartesianas automáticamente.

La simulación de DM del par de iones aislado fue llevada a cabo en una caja cúbica de arista $L = 50 \text{ \AA}$. Inicialmente, se realiza una simulación de DM NVT con un paso de tiempo pequeño de 0.1 fs, con el objeto de relajar la configuración obtenida en PLAYMOL. Se procede luego con una equilibración empleando 0.5 fs y, finalmente, se realiza un proceso

de minimización de la energía utilizando 1 fs. En este procedimiento, que en la literatura usualmente se denomina *quenching*, la temperatura se reduce gradualmente hasta alcanzar un valor próximo a 0 K, utilizando el termostato de Nosé-Hoover. Las figuras presentadas en la subsección anterior corresponden a las configuraciones finales obtenidas con este procedimiento. En la Figura 5.4 se muestra la evolución en el tiempo de los diferentes términos de la energía potencial en el proceso de *quenching*, obtenidos para el sistema [emim][B(CN)₄] modelado con el campo de fuerza de Koller y col [244].

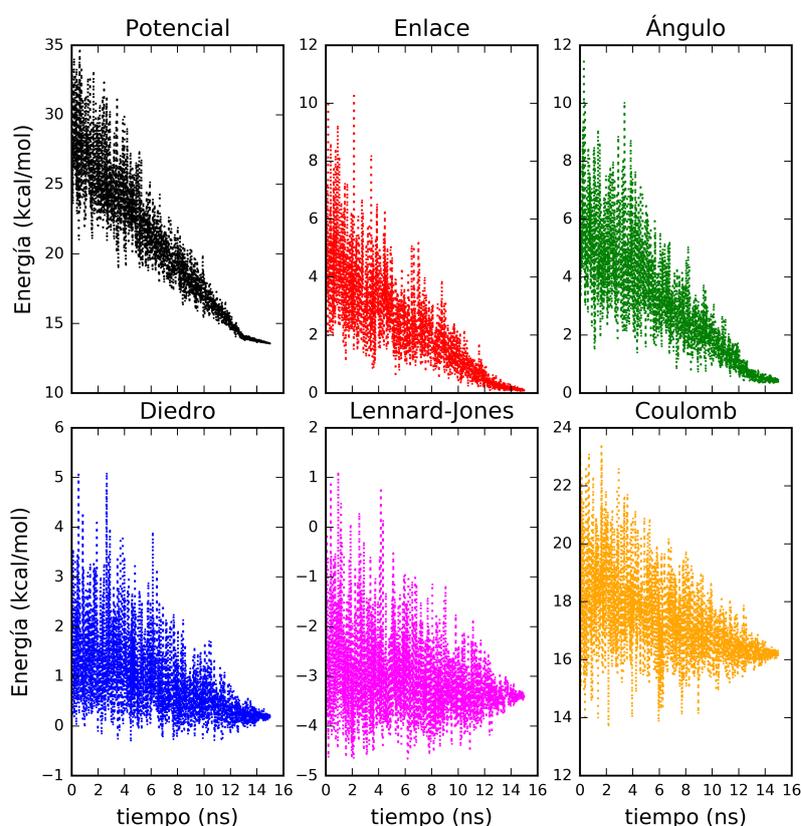


Fig. 5.4 Evolución en el tiempo de la energía potencial total, de los términos intramoleculares (enlaces, ángulos, diedros) y de las energías intermoleculares de Lennard-Jones y de Coulomb. Los resultados fueron obtenidos en una simulación de DM de un par de iones aislado correspondiente al sistema [emim][B(CN)₄] en una simulación de *quenching* (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Las configuraciones de los sistemas en la fase líquida se obtuvieron utilizando las coordenadas cartesianas correspondientes a las configuraciones finales de las simulaciones de *quenching*. Con el objeto de comparar los métodos de Ewald y DSF, en una primera instancia

se llevaron a cabo simulaciones en el ensamble NPT de 250 pares de iones utilizando el integrador numérico debido a Shinoda y col. [265], el cual pertenece a la clase de integradores de Nosé-Hoover. El paso de tiempo fue de 1 fs y se empleó el método SHAKE [129] en los enlaces C-H. Para las sumas de Ewald, se utilizó el método PPPM [266] implementado en LAMMPS considerando una precisión de 0.0001. Para las simulaciones con cuerpos rígidos, las configuraciones iniciales fueron generadas luego de analizar los diedros de la cadena etil del catión $[\text{emim}]^+$, como se describe a continuación. En la Figura 5.5 se muestra la nomenclatura de los átomos adoptada en este capítulo. En la versión *united-atoms* de $[\text{emim}]^+$, la nomenclatura de los átomos es idéntica a la que se presenta en la Figura 5.5, pero se eliminan los hidrógenos H4 a H12.

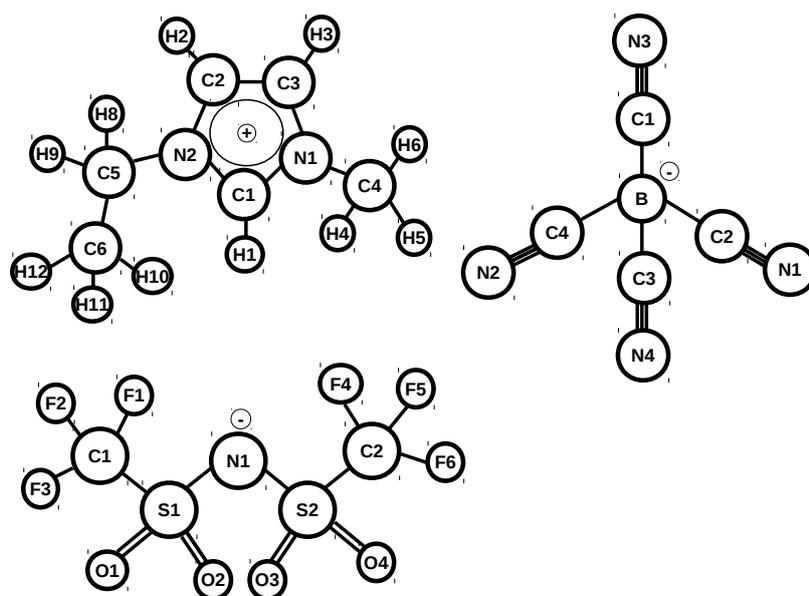


Fig. 5.5 Nomenclatura de los átomos que conforman al catión $[\text{emim}]^+$ y a los aniones $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ y $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$.

Utilizando el software TRAVIS [267], para cada modelo se obtuvo la función de distribución conjunta de los ángulos de los diedros C1-N2-C5-C6 y C2-N2-C5-C6 mostrados en la simulación. Se optó por este análisis, en lugar de histogramas individuales, puesto que permite evaluar simultáneamente el grado de rigidez del anillo. En la Figura 5.6 se presentan

los resultados para los diferentes modelos, en conjunto con la escala de colores asociada al histograma.

En una primera inspección de la Figura 5.6 se observa un comportamiento similar para los modelos desarrollados por Koller y col. [244] y por Liu y col. [254]. Esto era previsible, puesto que ambos modelos fueron parametrizados en el marco de AMBER. Asimismo, las Figuras 5.6a y 5.6c son simétricas, lo que indica que los átomos C1-N2-C2 se encuentran en el mismo plano.

En el caso del modelo de Koller y col. [244], los valores más probables del par de diedros corresponden a 90° y 270° . Asimismo, la región de alta probabilidad se encuentra en una región estrecha en torno de esos valores. Las configuraciones correspondientes se pueden ver en las Figuras 5.7a y 5.7b, que fueron obtenidas con el software Avogadro [268]. Nótese que para la representación *united-atoms*, dichos ángulos corresponden a una misma configuración. De esta manera, se consideró un único tipo de cuerpo rígido especificando en PLAYMOL el valor de 90° para el ángulo del diedro C6-C5-N2-C1.

Los otros campos de fuerza presentan una mayor flexibilidad en la cadena etil, con regiones de alta probabilidad que se extienden en un rango mayor de valores de ángulos. No obstante, para los modelos de Liu y col. [254] y de Batista y col. [251] fue posible realizar la siguiente aproximación: se consideraron los dos valores más probables, que fueron obtenidos de la función de distribución individual del diedro C6-C5-N2-C1, y se utilizaron para construir dos tipos de cuerpos rígidos. Para el modelo de Liu y col. [254], el 50% de los cuerpos rígidos se construyó especificando un ángulo de 90° para el diedro C6-C5-N2-C1 y de -90° para el 50% restante. Para el modelo de Batista y col. [251], se utilizaron los ángulos de 102.6° y -102.6° para construir los dos tipos de cuerpos rígidos en igual proporción. Las configuraciones correspondientes se presentan en las Figuras 5.7c a 5.7f.

En la simulación con el modelo de Weber y Kirchner [234], la configuración que corresponde al ángulo de 0° del diedro C6-C5-N2-C1 (Figura 5.7h) se muestrea con una probabilidad no despreciable. Esto representa una diferencia considerable en relación con lo observado en los otros campos de fuerza. En este caso, no se lograron especificar configuraciones de cuerpos rígidos de manera satisfactoria, como se verá a continuación.

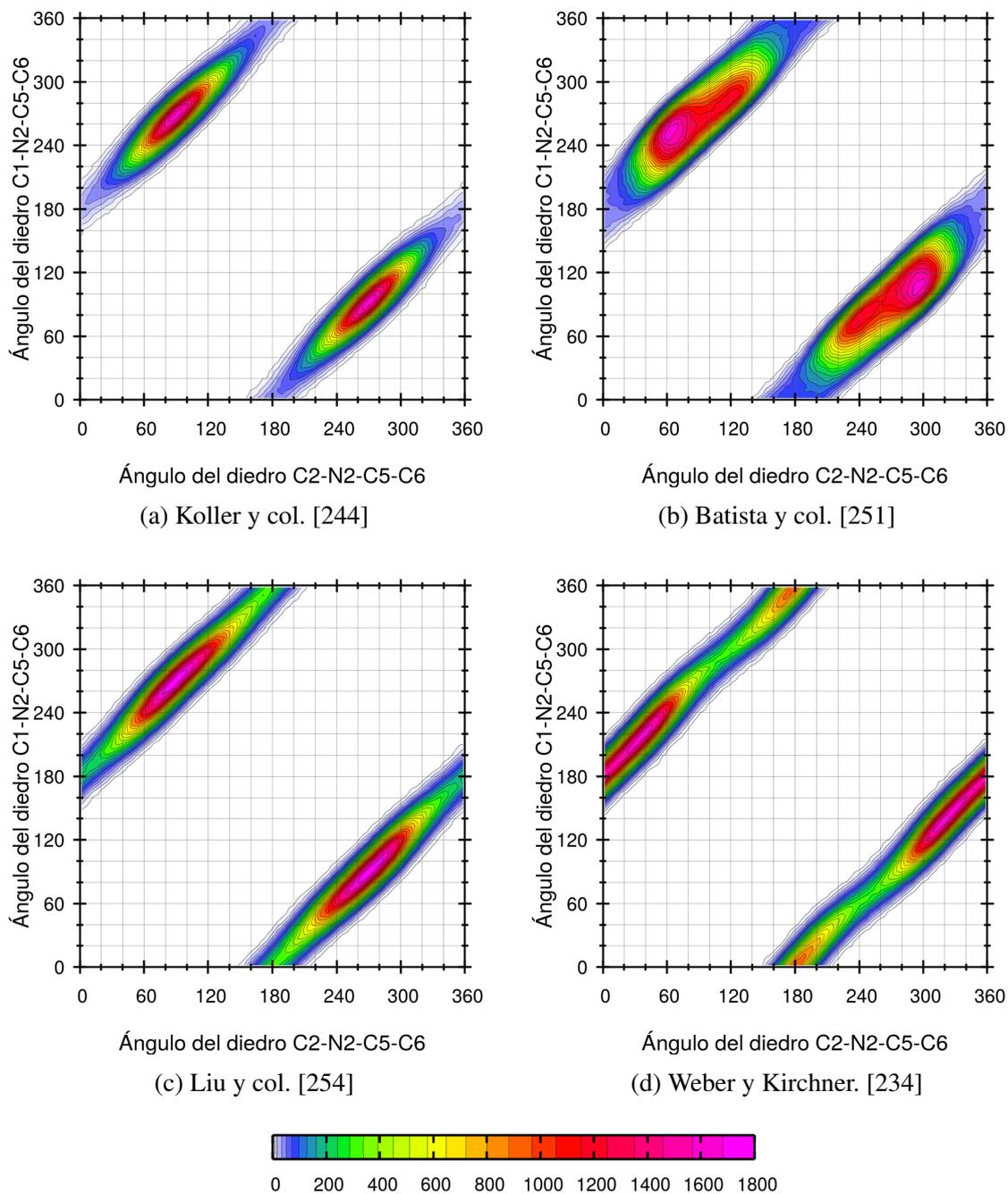
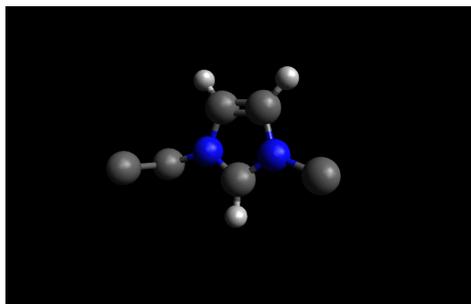
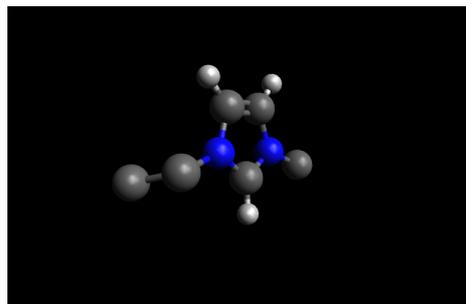


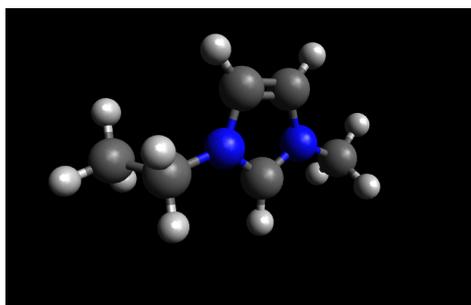
Fig. 5.6 Funciones de distribución conjunta de los ángulos de los diedros C1-N2-C5-C6 y C2-N2-C5-C6, obtenidas para los diferentes campos de fuerza del sistema [emim][B(CN)₄] en simulaciones NPT de la fase líquida, especificando 298.15 K y 1 atm (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).



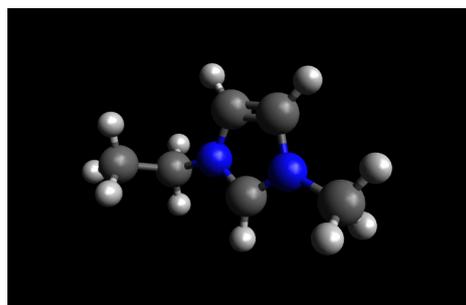
(a) Koller y col.[244]: ángulo de 90° del diedro C6-C5-N2-C1



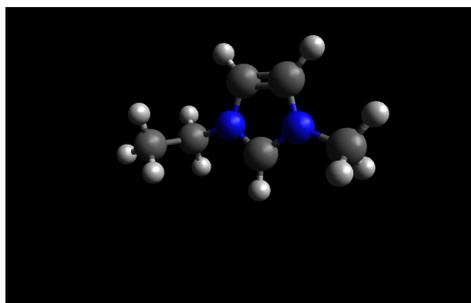
(b) Koller y col.[244]: ángulo de -90° del diedro C6-C5-N2-C1



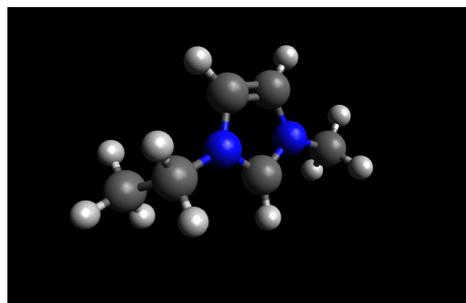
(c) Batista y col.[251]: ángulo de -102.6° del diedro C6-C5-N2-C1



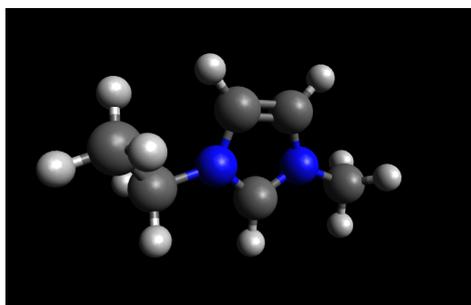
(d) Batista y col.[251]: ángulo de 102.6° del diedro C6-C5-N2-C1



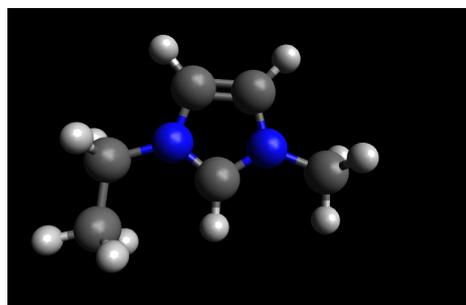
(e) Liu y col.[254]: ángulo de 90° del diedro C6-C5-N2-C1



(f) Liu y col.[254]: ángulo de -90° del diedro C6-C5-N2-C1



(g) Weber y Kirchner [234]: ángulo de 150° del diedro C6-C5-N2-C1



(h) Weber y Kirchner [234]: ángulo de 0° del diedro C6-C5-N2-C1

Fig. 5.7 Configuraciones del catión $[\text{emim}]^+$ para los diferentes campos de fuerza y valores del diedro C6-C5-N2-C1 (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En las Tablas 5.1 y 5.2 se presentan los resultados de densidad obtenidos en las simulaciones NPT del líquido iónico [emim][B(CN)₄] modelado con los diferentes campos de fuerza para los siguientes casos: (1) iones flexibles y el método de Ewald para resolver las interacciones electrostáticas; y (2) iones modelados como cuerpos rígidos considerando el método DSF para el cálculo de dichas interacciones. El método de DM NPT de cuerpos rígidos corresponde al integrador introducido por Kamberaj y col. [71] y se utilizó un paso de tiempo de 1 fs. Al comparar los resultados de los casos (1) y (2) para cada modelo, se observa que los valores de densidad prácticamente no difieren. Además, el modelo que reproduce la densidad experimental con el menor error asociado corresponde al de Koller y col. [244]. El campo de fuerza de Weber y Kirchner [234] también presenta un desvío pequeño del 1%, mientras que para los modelos de Batista y col. [251] y de Liu y col. [254], los errores son de 3.4% y de 4.6%, respectivamente.

Tabla 5.1 Densidades de [emim][B(CN)₄] calculadas a partir simulaciones de DM de iones flexibles, utilizando el método de Ewald. El ensamble corresponde al NPT especificando 298.15 K y 1 atm. La densidad experimental corresponde a $\rho^{\text{exp}} = 1.0363 \text{ g/cm}^3$ [269].

Modelo de [emim][B(CN) ₄]	T_{sim} (K)	P_{sim} (atm)	ρ_{sim} (g/cm ³)	error (%) ^a
Koller y col. [244]	298.14 ± 0.02	0 ± 2	1.0465 ± 0.0005	1.0
Batista y col. [251]	298.15 ± 0.01	1 ± 1	0.9887 ± 0.0003	4.6
Liu y col. [254]	298.14 ± 0.01	0 ± 1	1.0009 ± 0.0002	3.4
Weber y Kirchner. [234]	298.16 ± 0.01	1 ± 1	1.0148 ± 0.0002	2.1

^a error = $100 \times (\rho^{\text{exp}} - \rho^{\text{sim}}) / \rho^{\text{exp}}$.

Tabla 5.2 Densidades de [emim][B(CN)₄] calculadas a partir simulaciones de DM con cuerpos rígidos, utilizando el método DSF. El ensamble corresponde al NPT especificando 298.15 K y 1 atm. La densidad experimental corresponde a $\rho^{\text{exp}} = 1.0363 \text{ g/cm}^3$ [269].

Modelo de [emim][B(CN) ₄]	T_{sim} (K)	P_{sim} (atm)	ρ_{sim} (g/cm ³)	error (%) ^a
Koller y col. [244]	298.42 ± 0.03	1 ± 1	1.0382 ± 0.0008	0.2
Batista y col. [251]	298.43 ± 0.02	0.9 ± 0.7	0.9879 ± 0.0006	4.7
Liu y col. [254]	298.46 ± 0.02	1.2 ± 0.8	0.9905 ± 0.0004	4.4
Weber y Kirchner. [234]	298.41 ± 0.03	1.1 ± 0.8	1.0223 ± 0.0002	1.4

$$^a \text{ error} = 100 \times (\rho^{\text{exp}} - \rho^{\text{sim}}) / \rho^{\text{exp}}.$$

En las Figuras 5.8 a 5.11 se presentan las funciones de distribución radial obtenidas para los campos de fuerza de [emim][B(CN)₄] y se comparan los casos (1) y (2) mencionados en el párrafo anterior. En particular, se muestran algunos resultados que corresponden a las funciones de distribución con picos significativos.

Los campos de fuerza que muestran una mayor concordancia entre los casos (1) y (2) corresponden a Koller y col. [244] y a Batista y col. [251]. El modelo de Liu y col. [254] presenta pequeños desvíos, y la simulación con cuerpos rígidos reproduce las características principales observadas para los iones flexibles. Aunque no se muestran los resultados, estas conclusiones son válidas para otras funciones de distribución calculadas: N(anión)-N(catión), C6(catión)-N(anión), C2(catión)-B(anión).

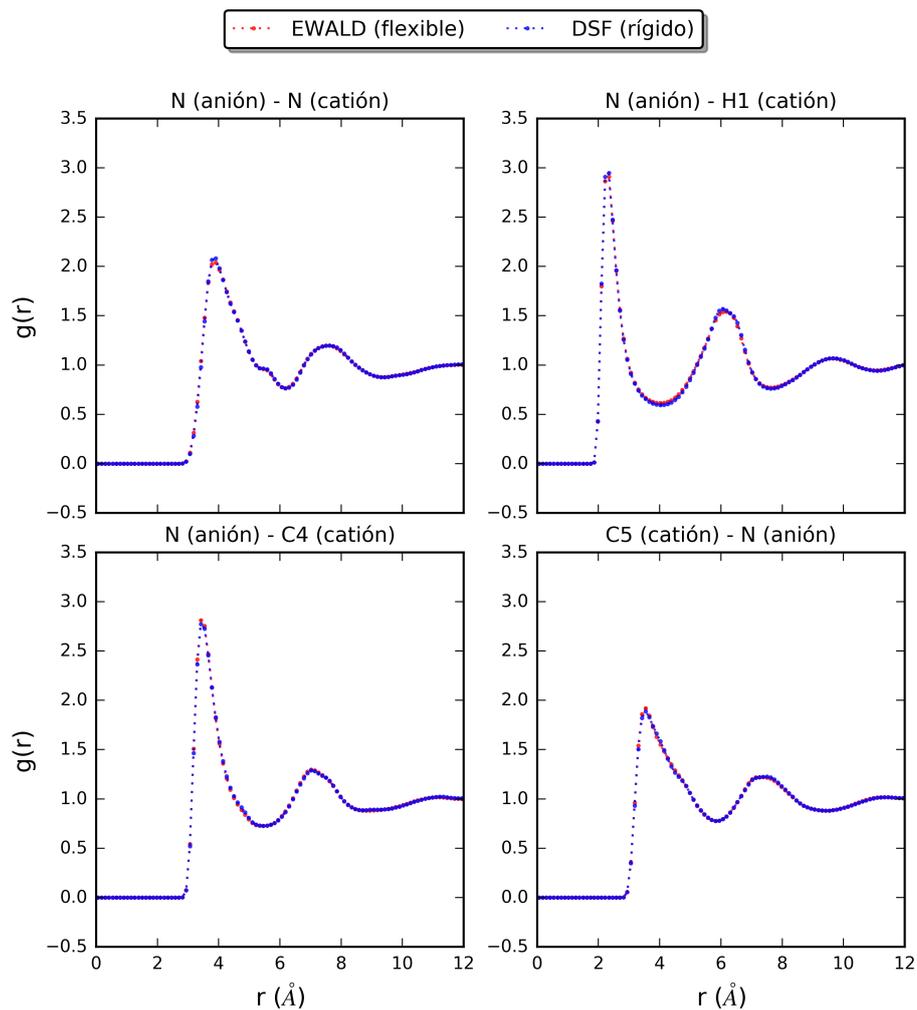


Fig. 5.8 Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ modelado con el campo de fuerza de Koller y col. [244] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

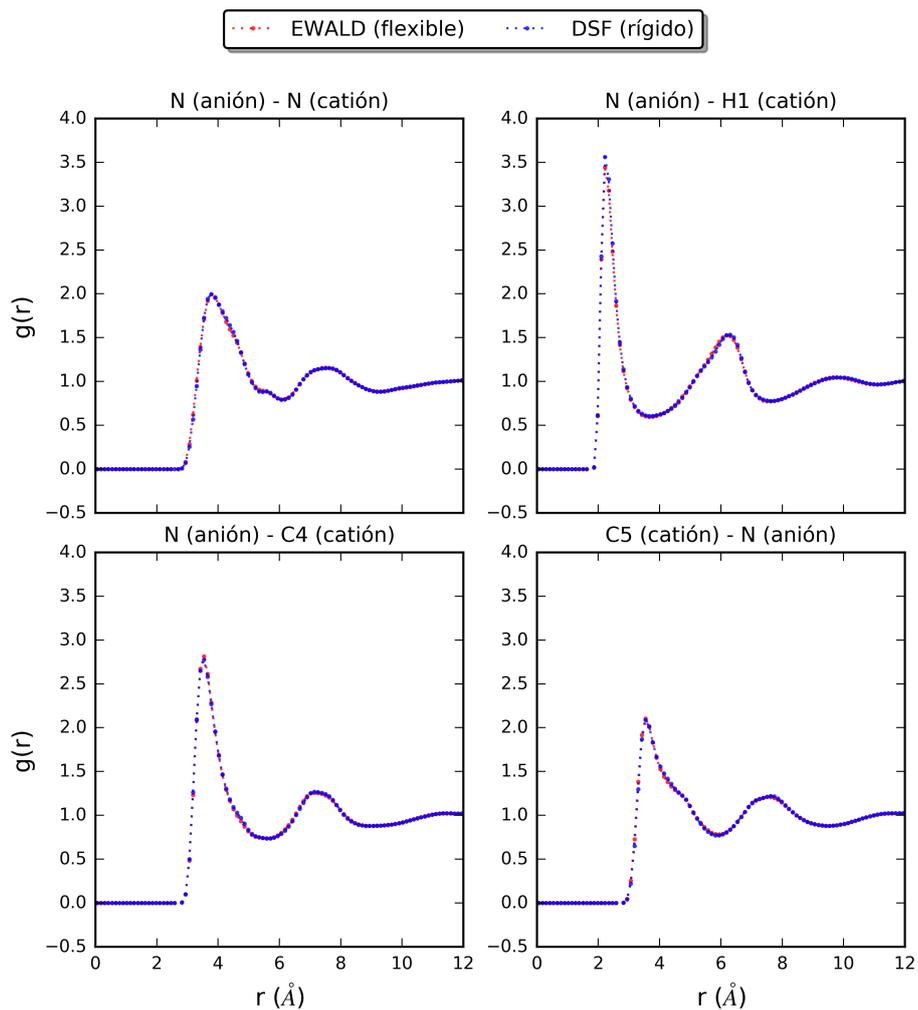


Fig. 5.9 Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de [emim][B(CN)₄] modelado con el campo de fuerza de Batista y col [251] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

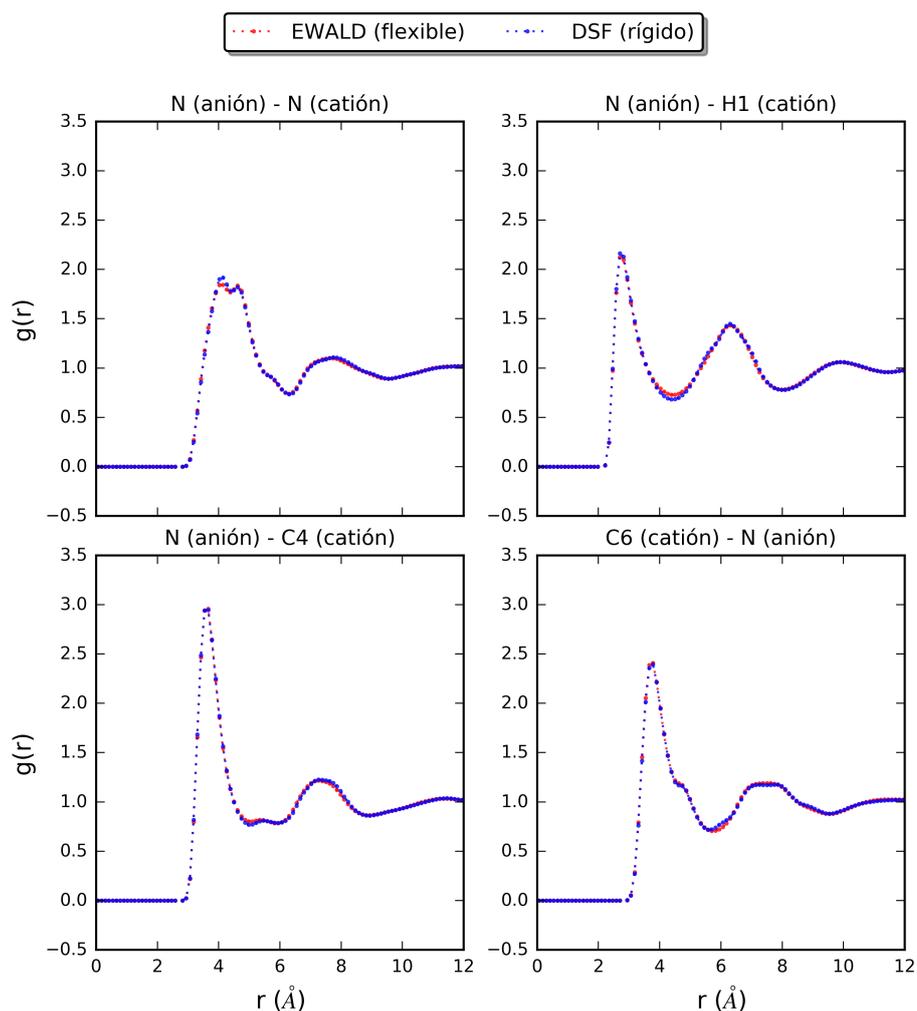


Fig. 5.10 Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ modelado con el campo de fuerza de Liu [254] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

La simulación con cuerpos rígidos para el modelo de Weber y Kirchner [234] genera algunas discrepancias notables, en relación con la simulación de iones flexibles, como se puede ver en la Figura 5.11. Una de ellas corresponde al par C5(catión)-N(anión), cuya función de distribución radial presenta un comportamiento anómalo en la distancia aproximada de 4 Å, y el otro caso corresponde al par C2(catión)-B(anión). Nótese que en dicha figura se incluyeron los resultados obtenidos en la simulación con iones flexibles y el método de DSF. Así, fue posible verificar que el origen de las divergencias está relacionado con la simulación de cuerpos rígidos únicamente.

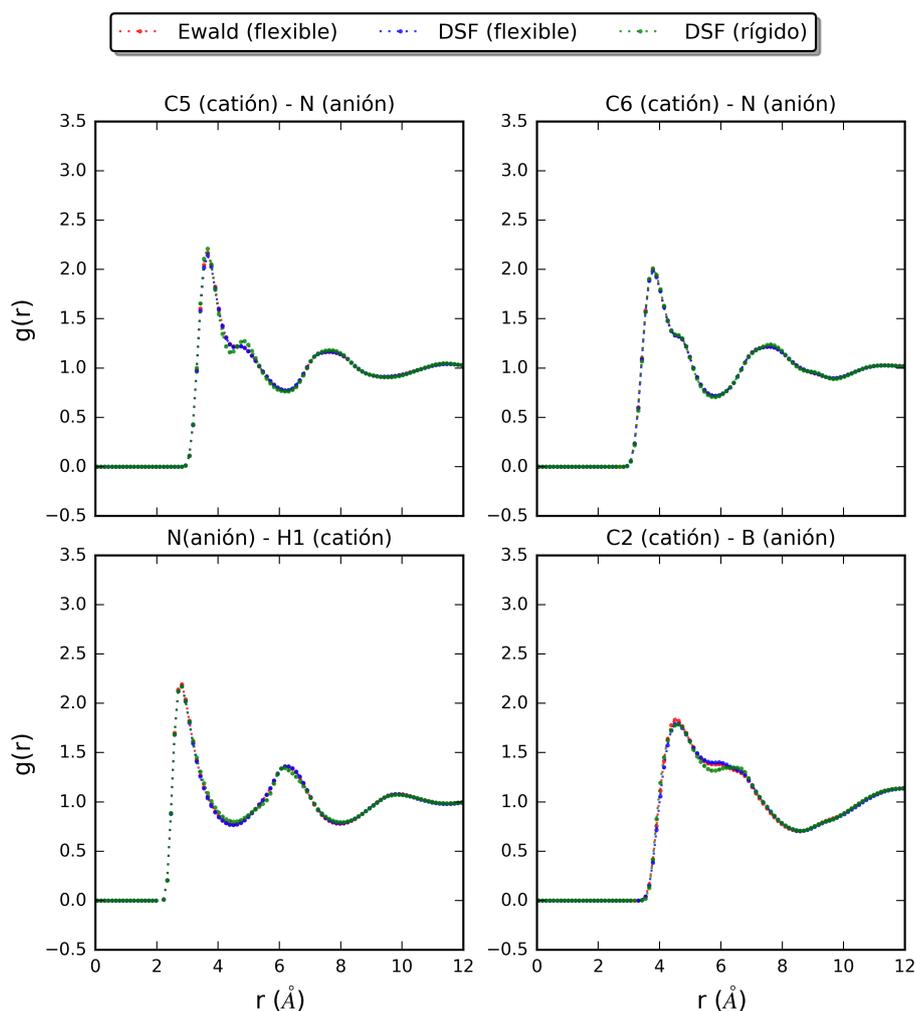


Fig. 5.11 Funciones de distribución radial $g(r)$ obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ modelado con el campo de fuerza de Weber y Kirchner [234] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

A partir de los resultados presentados hasta aquí, en esta tesis se determinó la siguiente estrategia de simulación para los cálculos de la energía libre: para los campos de fuerza de Koller y col. [244], de Batista y col. [251] y de Liu y col. [254] se utilizaron las configuraciones de cuerpos rígidos de la Figura 5.7 y se utilizó el método DSF con $\alpha = 0.2 \text{ \AA}^{-1}$ para el cálculo de las interacciones de Coulomb. Este método también se aplicó para el modelo de Weber y Kirchner [234], pero considerando a la cadena etil como la única parte flexible del sistema.

Para el sistema [emim][Tf₂N] se realizó un estudio análogo al del líquido iónico [emim][B(CN)₄]. La función de distribución conjunta de los diedros C1-N2-C5-C6 y C2-N2-C5-C6 se muestra en la Figura 5.12a, la cual se asemeja a la obtenida para [emim]⁺ modelado con el campo de fuerza de Weber y Kirchner [234], aunque el ángulo del diedro C1-N2-C5-C6 que presenta una mayor probabilidad corresponde al valor de 0°. La semejanza entre dichos modelos era previsible puesto que ambos están basados en el campo de fuerza de [emim]⁺ desarrollado por Canongia-Lopes y Pádua [256]. En cuanto al anión [Tf₂N]⁻, Deetlefs y col. [270] estudiaron los conformeros de la fase líquida mediante la técnica de difracción de neutrones y observaron que dicho anión se encuentra mayoritariamente en la conformación *trans* (Fig. 5.2b) y minoritariamente en la conformación *cis* (Fig. 5.2a). En la Figura 5.12b, que corresponde a la función de distribución conjunta de los diedros contiguos: C1-S1-N1-S2 y S1-N1-S2-C2, se verifica cualitativamente lo observado por Deetlefs y col. [270]. No obstante, en este caso no se optó por utilizar cuerpos rígidos, puesto que la flexibilidad del anión da lugar a conformaciones muy diferentes y se hace necesario establecer una metodología más rigurosa para determinar la proporción de los cuerpos rígidos, que queda como trabajo a futuro. De esta manera, la simulaciones de solvatación de CO₂ en el sistema [emim][Tf₂N] será realizada considerando iones flexibles y el método DSF con $\alpha = 0.2 \text{ \AA}^{-1}$. La densidad simulada del sistema puro para estas condiciones fue de $1.495 \pm 0.009 \text{ (g/cm}^3\text{)}$, que representa un error de 1.12% con respecto a la densidad experimental (1.513 g/cm^3) [271].

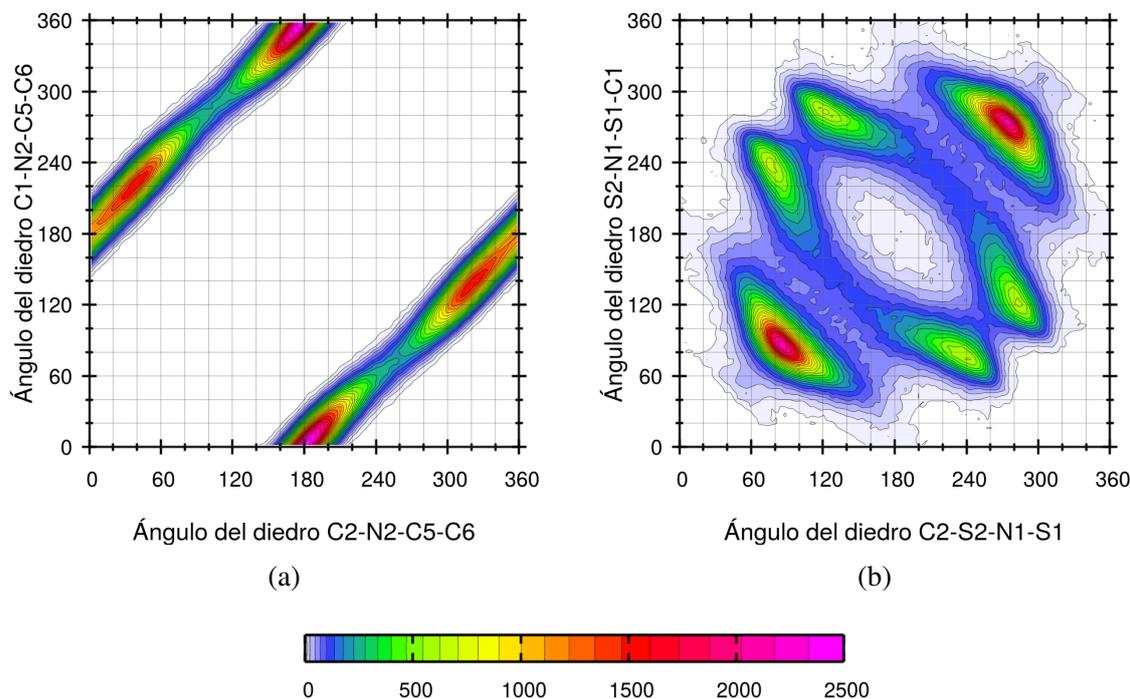


Fig. 5.12 Funciones de distribución conjunta de (a) los ángulos de los diedros C1-N2-C5-C6 y C2-N2-C5-C6; y de (b) los diedros C1-S1-N1-S2 y S1-N1-S2-C2 obtenidas en simulaciones NPT de 250 pares de iones de [emim][Tf₂N] modelado con el campo de fuerza de Köddermann y col. [257] (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

5.3.2 Constantes de Henry de CO₂ en [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N]

En la Tabla 5.3 se muestran los resultados de la energía libre de solvatación de CO₂ en [emim][B(CN)₄] para los diferentes modelos descriptos en la Sección 5.2.2. A partir de estos resultados, fue posible calcular la constante de Henry (K_s) de CO₂ utilizando la Ecuación 5.12 y se realizaron comparaciones con el resultado experimental reportado por Mahurin y col [229]. También se presenta el resultado obtenido para el sistema [emim][Tf₂N], que se compara con el valor experimental de Finotello y col [272]. La incerteza fue calculada utilizando el método de propagación de incertezas, y para el caso de K_s se tiene que

$$\delta K_s = \beta K_s \sqrt{[\delta^2(\Delta G_{LJ}) + \delta^2(\Delta G_{Coul})]}. \quad (5.25)$$

El resultado de ΔG relativo al modelo de Liu y col. [254] es estadísticamente igual al valor de -0.91 ± 0.03 kcal/mol reportado por dichos autores, quienes aplicaron el método BAR a partir de simulaciones independientes en λ_{LJ} y λ_{Coul} . Asimismo, el valor de ΔG obtenido para el sistema [emim][Tf₂N] se encuentra muy próximo al resultado del trabajo de Kerl y col. [258], donde se reporta un valor de -0.534 kcal/mol. Cabe destacar que en dicho trabajo se utilizó el método FEP y no se informa la magnitud de la incerteza.

En la Tabla 5.3 se puede ver que el campo de fuerza de [emim][B(CN)₄] que mejor reproduce el valor experimental de K_s corresponde al introducido por Koller y col. [244]. Asimismo, los modelos que presentan una mayor discrepancia en relación con K_s , tampoco logran reproducir el valor experimental de la densidad (Tabla 5.2). En los perfiles de energía libre ΔG_{LJ} , que se presentan en la Figura 5.13, se observa que para los modelos desarrollados por Batista y col. [251] y por Liu y col. [254], los máximos de dichos perfiles ocurren en valores menores de energía. Esto indica una subestimación de las interacciones interatómicas, lo cual se traduce en una mayor “facilidad” para insertar el soluto en esos sistemas y explica los resultados relativos a las densidades simuladas.

El valor de ΔG_{sim} obtenido para [emim][B(CN)₄] indica una solvatación de CO₂ más favorable que en [emim][Tf₂N]. La contribución a K_s proveniente de un ΔG_{sim} más negativo se compensa con el valor mayor de la densidad molar de [emim][B(CN)₄], lo que se traduce en valores prácticamente iguales de K_s para dichos sistemas.

Tabla 5.3 Resultados de la energía libre de solvatación y de la constante de Henry de CO₂ en [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N] a T = 298.15 K y P = 1 atm. Los valores experimentales de la constante de Henry en [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N] corresponden a 38.9 ± 0.03 atm [229] y a 39.0 ± 0.1 atm [272], respectivamente.

Modelo	$\tilde{\rho}_{\text{sim}}$ (mol/dm ³)	ΔG_{LJ} (kcal/mol)	ΔG_{Coul} (kcal/mol)	ΔG_{sim} (kcal/mol)	K_s (atm)	error (%) ^a
[emim][B(CN) ₄]				$K_s^{\text{exp}} = 38.9 \pm 0.03$ atm [229]		
Koller y col. [244]	4.5925	0.45 ± 0.01	-1.06 ± 0.02	-0.61 ± 0.02	40 ± 1	2.8
Batista y col. [251]	4.3700	0.378 ± 0.008	-1.24 ± 0.01	-0.86 ± 0.01	24.9 ± 0.5	38.9
Liu y col. [254]	4.3815	0.226 ± 0.009	-1.11 ± 0.01	-0.88 ± 0.01	24.3 ± 0.5	37.6
Weber y Kirchner [234]	4.5221	0.478 ± 0.009	-1.23 ± 0.02	-0.75 ± 0.02	31 ± 1	20.3
[emim][Tf ₂ N]				$K_s^{\text{exp}} = 39.0 \pm 0.1$ atm [272]		
Köddermann y col. [257]	3.8205	0.389 ± 0.005	-0.901 ± 0.006	-0.512 ± 0.008	39.4 ± 0.5	0.97

$$^a \text{ error} = 100 \times |(K_s^{\text{exp}} - K_s^{\text{sim}})/K_s^{\text{exp}}|.$$

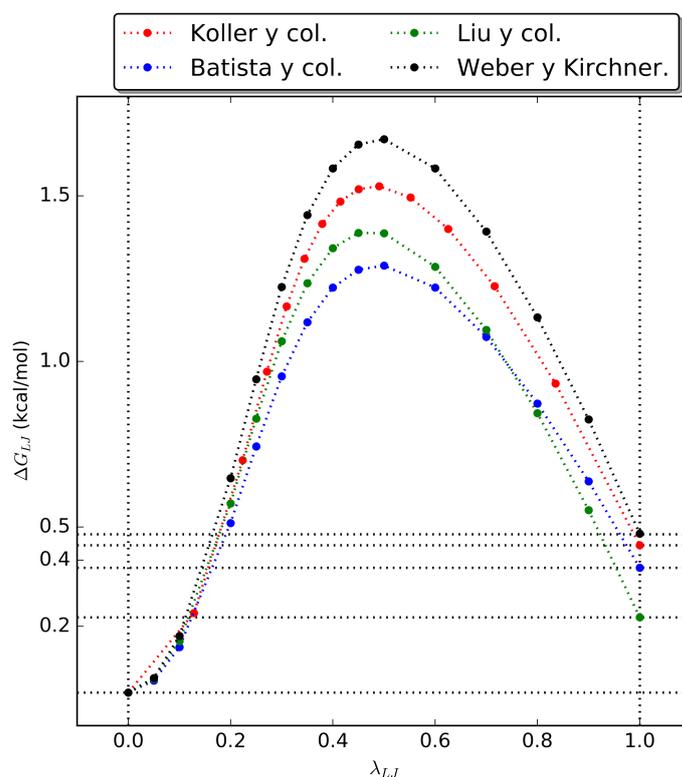


Fig. 5.13 Perfiles de energía libre ΔG_{LJ} correspondientes a la solvatación de CO_2 en $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$, obtenidos para diferentes campos de fuerza de $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$. Se utilizó el método del ensamble expandido con $N^{EE} = 5$ en simulaciones NPT especificando 298.15 K y 1 atm (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

En lo que sigue, se realiza un análisis de las funciones de distribución espacial, obtenidas empleando los softwares TRAVIS [267] y VMD [246] a partir de simulaciones de los sistemas CO_2 - $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ y CO_2 - $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$, considerando una fracción molar del soluto de 0.10. Cabe mencionar que la función de distribución espacial (sdf: *spatial distribution function*) es una medida de la probabilidad de encontrar una partícula en una determinada posición espacial alrededor de una partícula de referencia [273]. De esta manera, dicha función puede ser considerada como la versión en tres dimensiones de la función de distribución radial.

En la Figura 5.14 se presentan las funciones de distribución espacial de los diferentes iones alrededor de la molécula de CO_2 . Los valores de las isosuperficies fueron determinadas visualmente en VMD, de modo de obtener sólo las probabilidades correspondientes al primer

pico de las funciones de distribución radial. En lo que sigue, se utiliza la expresión de primera capa de solvatación como referencia a ese primer pico. En la Figura 5.14b, que corresponde a los iones $[\text{emim}]^+$ y $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$, se observa que el área en que se tiene una probabilidad baja de encontrar algún ión es mayor que para el líquido iónico $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$. En la Figura 5.14c se superponen los resultados correspondientes a los aniones y se puede ver que la primera capa de solvatación debida al anión $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ ocurre en una distancia ligeramente menor que para $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$.

Asimismo, se obtuvieron las funciones de distribución espacial para determinados átomos de los iones, y los resultados correspondientes se muestran en la Figura 5.15. Los átomos seleccionados fueron los que poseen una carga positiva elevada, en el caso del catión, y los de mayor carga negativa de los aniones. De esta manera, en el caso de $[\text{emim}]^+$, se consideraron los átomos de hidrógeno que se encuentran ligados a los carbonos del anillo, y que corresponden a H1, H2 y H3, según la nomenclatura presentada en la Figura 5.5. También se seleccionaron los átomos de nitrógeno y de oxígeno de los aniones $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ y $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$, respectivamente. La observación más relevante que se desprende de la Figura 5.15 es que la presencia del anión $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$ dificulta la interacción de los hidrógenos del catión con los átomos de oxígeno del CO_2 . En conclusión, no se observan diferencias significativas en la solvatación de CO_2 en los líquidos iónicos analizados. No obstante, las funciones de distribución espacial no presentan información sobre la intensidad de las interacciones, cuyo análisis queda como trabajo a futuro.

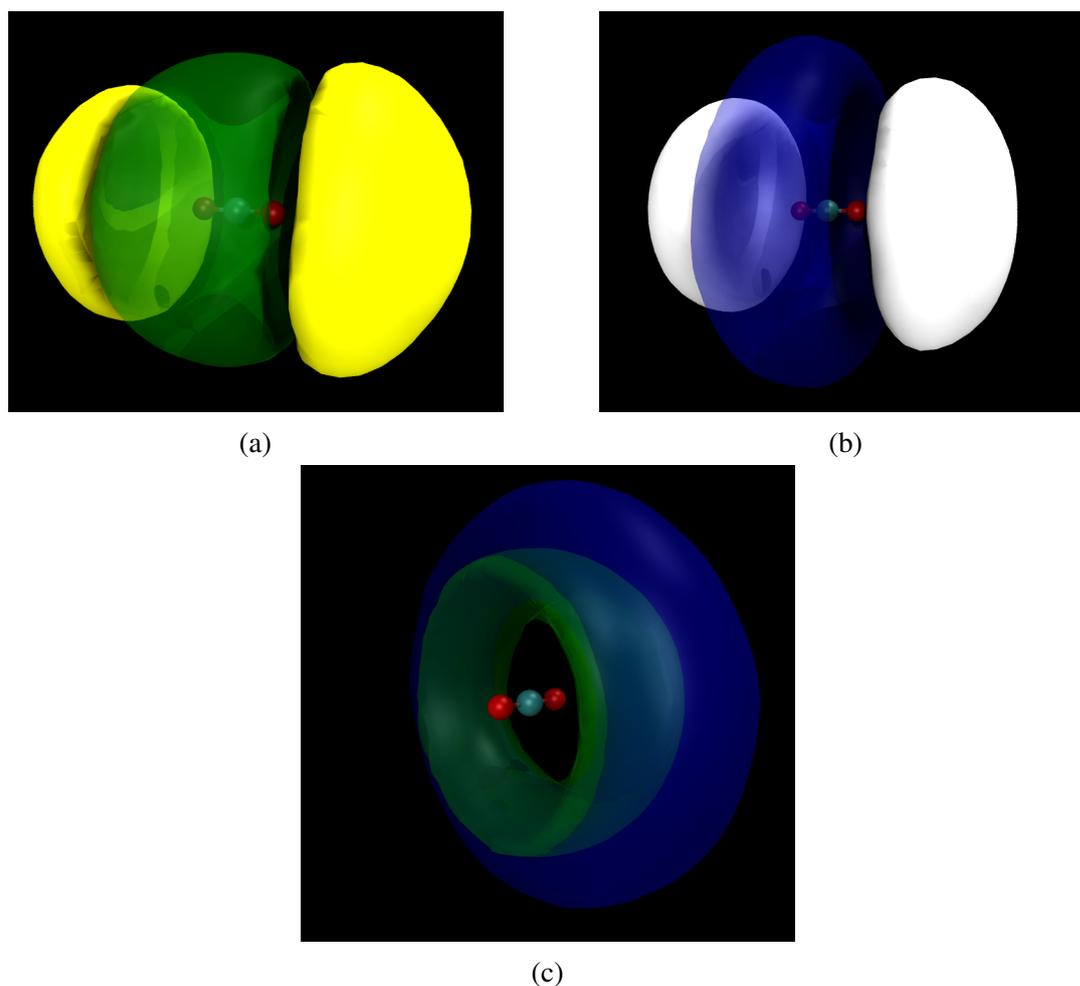


Fig. 5.14 Funciones de distribución espacial (sdf) (a) del anión $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ (verde) y del catión $[\text{emim}]^+$ (amarillo) en los valores de las isosuperficies de 0.138 y 0.12, respectivamente; y (b) del anión $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$ (azul) y del catión $[\text{emim}]^+$ (blanco) en los valores de las isosuperficies de 0.086 y 0.063, respectivamente. En la subfigura (c) se superponen las sdf de los aniones $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ (verde) y $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$ (azul) (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

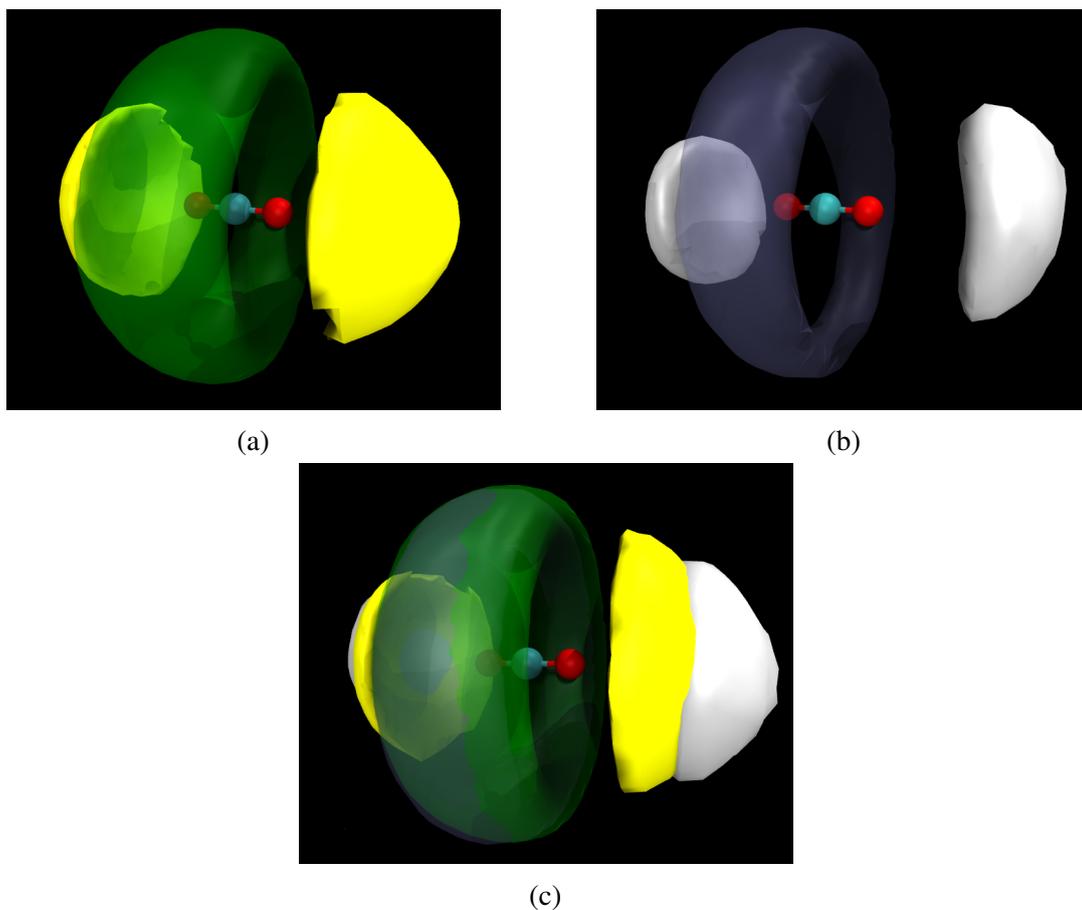


Fig. 5.15 Funciones de distribución espacial (sdf) (a) de los átomos de nitrógeno del anión $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$ (verde) y de los átomos de hidrógeno H1, H2 y H3 del catión $[\text{emim}]^+$ (amarillo) en los valores de las isosuperficies de 0.343 y 0.434, respectivamente; y (b) de de los átomos de oxígeno del anión $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$ (azul) y de los átomos de hidrógeno H1, H2 y H3 del catión $[\text{emim}]^+$ (blanco) en los valores de las isosuperficies de 0.364 y 0.44, respectivamente. En la subfigura (c) se superponen las sdf anteriores (Ver versión electrónica en el repositorio <http://repositoriodigital.uns.edu.ar> para figuras a color).

Es importante destacar que los resultados presentados en esta subsección corresponden a soluciones diluidas, con lo cual las conclusiones no pueden extrapolarse para soluciones concentradas. La importancia de este estudio reside básicamente en que fue posible seleccionar un campo de fuerza, para luego realizar un estudio en condiciones termodinámicas de interés para la captura de CO_2 . Una investigación inicial de soluciones concentradas será llevada a cabo en la Sección 5.3.4.

5.3.3 Coeficientes de actividad a dilución infinita en [emim][B(CN)₄]

Habiendo seleccionado el modelo de [emim][B(CN)₄] que mejor reproduce el valor experimental de la constante de Henry de CO₂, en esta sección se procede con el cálculo de los coeficientes de actividad a dilución infinita γ^∞ de los solutos benceno, hexano, ciclohexano, etanol y agua; modelados con los campos de fuerza mencionados en la Sección 5.2.2. La selección de estos solutos en particular se debe a que existen datos experimentales, que fueron publicados por Yan y col. [274] y por Domańska y col. [269].

En la predicción de γ^∞ se tiene una dificultad adicional, puesto que el modelo del soluto debe ser capaz de reproducir la energía libre de solvatación de la sustancia pura. En la Tabla 5.4 se presentan los valores de densidad simulados y los resultados de la energía libre de solvatación (ΔG_{sim}^0) de las sustancias puras, que se comparan con los datos experimentales extraídos del trabajo de Chang [275]. En dicho trabajo se realiza una recopilación de $\Delta G^{0,\text{exp}}$ a partir de diversas fuentes bibliográficas. Cabe mencionar que no fue posible hallar en la literatura el valor correspondiente a ciclohexano. El único soluto para el cual se logra reproducir el valor de $\Delta G^{0,\text{exp}}$ corresponde a etanol. Para los otros solutos, el error en la predicción se encuentra en torno del 10%.

Los resultados de γ^∞ en el líquido iónico [emim][B(CN)₄] se presentan en la Tabla 5.5. En los casos de benceno y agua las predicciones son excelentes, aunque existe una compensación de errores, dadas las divergencias observadas en la Tabla 5.4. Estas divergencias hacen necesaria una revisión más exhaustiva, tanto de los datos experimentales de la energía libre de solvatación, como de los campos de fuerza de los solutos. Nótese que los datos experimentales de γ^∞ relativos al hexano difieren de forma considerable para las temperaturas próximas de 298.15 K y 303 K, con lo cual en este caso se hace más difícil aún determinar la calidad de los resultados de la simulación.

Tabla 5.4 Resultados de la energía libre de solvatación a T = 298.15 K de las sustancias puras benceno, hexano, ciclohexano, etanol y agua.

Soluto	ρ_{sim} (g/cm ³)	error (%) ^a	ΔG_{LJ} (kcal/mol)	ΔG_{Coul} (kcal/mol)	ΔG_{sim}^0 (kcal/mol)	$\Delta G^{0,\text{exp}}$	error (%) ^a
benceno OPLS-AA	0.8611 ± 0.0002	1.4	-3.75 ± 0.02	-0.381 ± 0.007	-4.14 ± 0.02	-4.56	9.32
hexano OPLS-AA	0.6513 ± 0.0003	0.5	-3.67 ± 0.03	0.011 ± 0	-3.66 ± 0.03	-4.06	9.90
ciclohexano	0.7692 ± 0.0007	0.6	-4.39 ± 0.01	0	-4.39 ± 0.01	-	-
etanol TRAPPE-UA	0.781 ± 0.008	1.01	-0.93 ± 0.01	-4.15 ± 0.02	-5.08 ± 0.02	-5.08	0
agua TIP4P/2005	0.9948 ± 0.0003	0.2	2.015 ± 0.004	-9.01 ± 0.02	-6.99 ± 0.02	-6.33	10.43

$$^a \text{ error} = 100 \times |(Z^{\text{exp}} - Z^{\text{sim}})/Z^{\text{exp}}|.$$

Tabla 5.5 Coeficientes de actividad a dilución infinita en [emim][B(CN)₄] a T = 298.15 K de los solutos benceno, hexano, ciclohexano, etanol y agua.

Soluto	ΔG_{LJ} (kcal/mol)	ΔG_{Coul} (kcal/mol)	ΔG_{sim} (kcal/mol)	$\gamma^{\infty,\text{sim}}$	$\gamma^{\infty,\text{exp}}$ (298.15 K) [269]	$\gamma^{\infty,\text{exp}}$ (303 K) [274]
hexano OPLS-AA	-2.13 ± 0.04	-0.152 ± 0.007	-2.282 ± 0.04	6.2 ± 0.5	33.8	20.97
ciclohexano	-2.75 ± 0.06	-	-2.75 ± 0.06	9 ± 1	16.7	13.82
benceno OPLS-AA	-2.23 ± 0.05	-1.29 ± 0.04	-3.52 ± 0.06	1.2 ± 0.1	1.13	1.31
ethanol TRAPPE-UA	-0.73 ± 0.02	-4.10 ± 0.04	-4.83 ± 0.04	0.41 ± 0.03	1.58	1.64
agua TIP4P/2005	1.38 ± 0.008	-6.32 ± 0.03	-4.94 ± 0.03	2 ± 1	2.65	2.24

5.3.4 Estudio de soluciones concentradas de CO₂ en los líquidos iónicos [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N]

En la Sección 5.3.2 se obtuvieron propiedades de solvatación para soluciones diluídas. Las conclusiones que derivaron de estos resultados no pueden extrapolarse para soluciones concentradas, las cuales constituyen el escenario deseable en la captura de CO₂. De esta manera, en la presente subsección se analiza la solvatación de CO₂ en las condiciones termodinámicas que se especifican en la Tabla 5.6. Estas condiciones de temperatura y presión están asociadas con valores próximos de molalidad de CO₂ en [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N]. Se optó por especificar el valor de molalidad, puesto que es la medida utilizada por Carvalho y colaboradores [214] para comparar a los líquidos iónicos.

Tabla 5.6 Condiciones termodinámicas de las simulaciones de solvatación de CO₂ en [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N], siguiendo los datos experimentales reportados por Makino y col. [230] y por Schilderman y col. [276].

Líquido iónico	T (K)	P (atm)	fracción molar x_s	molalidad m_s
[emim][B(CN) ₄] [244]	313.15	21	0.352	2.4
[emim][Tf ₂ N] [257]	312.13	37	0.479	2.35

Dadas las elevadas presiones involucradas en este estudio, se hace necesario reformular algunas relaciones presentadas en la Sección 5.2.1. Dichas relaciones se encuentran consolidadas en la literatura, a diferencia del procedimiento iterativo que se propone a continuación. Por esta razón, se optó por presentar la reformulación necesaria en la presente sección. Se comienza entonces con la expresión del potencial químico de la fase gaseosa, considerando ahora que se tiene un gas real puro. Para este caso, se tiene que

$$\mu_s^g = \mu_s^{gi} + RT \ln \phi_s, \quad (5.26)$$

donde ϕ_s es el coeficiente de fugacidad del soluto puro y μ_s^{gi} viene dado por la Ecuación 5.3.

Al igualar las Ecuaciones 5.7 y 5.26, y sabiendo que $f_s^g = P_s \phi_s$, es posible demostrar que

$$f_s^g = \exp(\beta \Delta G_{\text{sim}}) + k_b T c_s^*, \quad (5.27)$$

donde f_s^g corresponde a la fugacidad del soluto en la fase gaseosa. Asimismo, es posible relacionar f_s^g con la presión de la fase gaseosa P_s , utilizando la siguiente expresión:

$$f_s^g = P_s \exp \left[\frac{B_s(T) P_s}{RT} \right], \quad (5.28)$$

donde B_s corresponde al segundo coeficiente del virial del soluto. En esta investigación se utilizó la correlación desarrollada para CO₂ por Holste y col. [277], que viene dada por

$$B = B_0 + \frac{B_1}{T} + \frac{B_2}{T^2}, \quad (5.29)$$

donde $B_0 = 23.02991 \text{ cm}^3/\text{mol}$, $B_1 = -2.455297 \times 10^3 \text{ (Kcm}^3/\text{mol)}$ y $B_2 = -1.22675 \times 10^7 \text{ (K}^2\text{cm}^3/\text{mol)}$.

El procedimiento consiste en realizar una simulación inicial con la presión experimental de la Tabla 5.6 y calcular ΔG_{sim} . Luego, se aplica la Ecuación 5.27 para obtener f_s^g y se estima la presión P_s a partir de la Ecuación 5.28 en una planilla de cálculo. Con esta presión se lleva a cabo una nueva simulación y se repite el procedimiento hasta lograr convergencia de P_s . Las incertezas en f_s^g y P_s se calculan con siguientes expresiones:

$$\delta f_s^g = \beta f_s^g \sqrt{[\delta^2(\Delta G_{\text{LJ}}) + \delta^2(\Delta G_{\text{Coul}})]} \quad (5.30)$$

$$\delta P_s = \left| \frac{\partial P_s}{\partial f_s^g} \right| \delta f_s^g = \left| \frac{1}{\exp\left(\frac{B_s P_s}{RT}\right) \left(1 + \frac{B_s P_s}{RT}\right)} \right| \delta f_s^g \quad (5.31)$$

En la Tabla 5.7 se presentan los resultados de simulación de cada iteración para los dos sistemas investigados. Los valores de P_s estimados a partir de las energías libres de solvatación reproducen lo observado experimentalmente, en tanto el valor de P_s correspondiente al sistema CO₂-[emim][B(CN)₄] es considerablemente menor que la presión obtenida para el sistema CO₂-[emim][Tf₂N]. No obstante, para este caso no se logró la convergencia de P_s y para el sistema CO₂-[emim][B(CN)₄] el comportamiento es oscilatorio.

Dada la falta de convergencia para el sistema CO₂-[emim][Tf₂N], se decidió analizar la variación de ΔG_{LJ} con la presión, puesto que dicho término sufrió una modificación importante para un incremento en la presión especificada de tan sólo 1 atm. En la Tabla 5.8 se presentan los resultados correspondientes, que fueron obtenidos en simulaciones de 30 ns del ensamble expandido. Efectivamente, no se observa una tendencia clara en ΔG_{LJ} , lo cual sugiere, como primera medida, la necesidad de aumentar el tiempo de las simulaciones. Esta etapa no fue concluida en la presente investigación dado el elevado costo computacional que

demanda cada simulación del ensamble expandido. En promedio, el tiempo computacional es de 136 hs utilizando 24 procesadores de CPU.

Tabla 5.7 Presión de la fase gaseosa, estimada a partir de la energía libre de solvatación de CO₂ en los sistemas CO₂-[emim][B(CN)₄] y CO₂-[emim][Tf₂N].

#	P (atm)	ΔG_{LJ} (kcal/mol)	ΔG_{Coul} (kcal/mol)	ΔG_{sim} (kcal/mol)	f_s^g (Ec. 5.27) (atm)	P_s (Ec. 5.28) (atm)
[emim][B(CN) ₄] [244]						
1	21.0	0.42 ± 0.01	-1.176 ± 0.007	-0.755 ± 0.01	16.96 ± 0.33	18.33 ± 0.4
2	18.33	0.39 ± 0.01	-1.187 ± 0.008	-0.794 ± 0.01	15.93 ± 0.33	17.14 ± 0.4
3	17.14	0.39 ± 0.01	-1.164 ± 0.008	-0.779 ± 0.01	16.32 ± 0.33	17.5 ± 0.4
[emim][Tf ₂ N] [257]						
1	37.0	0.314 ± 0.005	-0.856 ± 0.005	-0.542 ± 0.005	32.6 ± 0.37	38.4 ± 0.4
2	38.4	0.349 ± 0.005	-0.840 ± 0.005	-0.491 ± 0.005	35.35	42.47

Tabla 5.8 ΔG_{LJ} en función de la presión especificada en simulaciones del ensamble expandido del sistema CO₂-[emim][Tf₂N] a 312.15 K.

P (atm)	ΔG_{LJ} (kcal/mol)
35	0.36 ± 0.01
37	0.31 ± 0.01
38	0.35 ± 0.01
40	0.32 ± 0.01
44	0.37 ± 0.01

5.4 Conclusiones

Una parte importante de este capítulo estuvo dirigida al análisis de los diferentes campos de fuerza del líquido iónico [emim][B(CN)₄]. Para ello, se calcularon las funciones de

distribución radial entre los diferentes tipos de átomos y se obtuvieron las conformaciones más probables del diedro que contiene a los átomos de carbono del grupo etil de $[\text{emim}]^+$. Los resultados de esas propiedades difieren para los modelos considerados, lo cual se reflejó, en una primera instancia, en los valores de densidad simulados. El modelo que mejor reproduce el valor experimental de la densidad corresponde al desarrollado por Koller y col. [244]. Este modelo, a diferencia de los otros campos de fuerza, es el único que reparametriza las interacciones de Lennard-Jones del átomo de boro buscando reproducir el valor de la densidad. En términos generales, este modelo es más riguroso en su desarrollo, en comparación con los otros trabajos. En este sentido, aunque realicen una reparametrización de las cargas, Batista y col. [251] se basan en campos de fuerza diferentes para extraer los parámetros relativos a $[\text{emim}]^+$ y a $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$, Liu y col. [254] escalan “manualmente” las cargas; y en el caso del modelo de Weber y Kirchner [234], no fue posible determinar el origen de los parámetros de $[\text{B}(\text{CN})_4]^-$.

En el análisis anterior se incluyeron simulaciones con cuerpos rígidos y con el método DSF con $\alpha = 0.2 \text{ \AA}^{-1}$ para el cálculo de las interacciones electrostáticas. Fue posible demostrar que estas estrategias resultan apropiadas para los modelos de Koller y col. [244], de Batista y col. [251], y de Liu y col. [254], para los cuales la cadena etil del catión presenta una mayor rigidez. Las simulaciones con cuerpos rígidos permitieron mejorar la eficiencia computacional, puesto que se tiene un número menor de grados de libertad y es posible utilizar un paso de tiempo de 1 fs sin la necesidad de emplear métodos iterativos para resolver las restricciones holonómicas.

Utilizando el método del ensamble expandido para la obtención de ΔG_{LJ} , fue posible reproducir los valores de la energía libre de solvatación de CO_2 en $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ y en $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$, reportados por Liu y col. [254] y por Kerl y col. [258], respectivamente. El sistema $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$ fue simulado considerando iones flexibles y se empleó el método DSF con $\alpha = 0.2 \text{ \AA}^{-1}$ para el cálculo de las interacciones electrostáticas. Estos resultados justifican las estrategias de simulación alternativas y, además, validan la metodología utilizada para el cálculo de la energía libre.

Dado el interés particular en reproducir el comportamiento de CO_2 en $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$, se consideró a la constante de Henry experimental como criterio de selección del campo de fuerza. En este sentido, el modelo de Koller y col. [244] es el que presenta un mejor desempeño, con un error de 2.8%. Este modelo también fue evaluado en cuanto a su capacidad para predecir los coeficientes de actividad a dilución infinita de los solutos benceno, hexano, ciclohexano, etanol y agua. No obstante, esta propiedad también depende de la energía libre de solvatación de los solutos puros. En los casos de hexano, agua y benceno, los resultados de ΔG_{sim}^0 presentan errores en torno del 10%. Para etanol, el resultado coincidió con el valor experimental, pero se obtuvo un error importante de γ^∞ . En los casos de benceno y agua, las predicciones de γ^∞ son satisfactorias, y al mismo tiempo cuestionables dadas las divergencias de ΔG^0 .

El resultado de ΔG_{sim} , correspondiente a la solución diluída CO_2 - $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$, en conjunto con las funciones de distribución espacial, indican una solvatación de CO_2 ligeramente más favorable que en $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$. No obstante, este resultado no puede ser extrapolado a las condiciones termodinámicas que son de interés para la captura de CO_2 . En este contexto, se realizó un estudio de los sistemas CO_2 - $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ y CO_2 - $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$ en altas presiones. A partir de los valores calculados de la energía libre de solvatación para ambos sistemas, se estimó la presión de la fase gaseosa utilizando un procedimiento iterativo. Los resultados coinciden con la información experimental, en tanto la presión correspondiente a CO_2 - $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ resultó ser considerablemente menor que para CO_2 - $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$. Sin embargo, para este último sistema no se logró convergencia en la presión estimada y, además, se verificó que las variaciones de la energía libre con pequeños cambios en la presión presentan un comportamiento oscilatorio. Esto hace necesario, como primera medida, la extensión de los tiempos de las simulaciones.

Capítulo 6

Conclusiones y Trabajo a Futuro

Una parte importante de esta tesis estuvo dirigida a la investigación de metodologías de Simulación Molecular para muestrear sistemas modelados como cuerpos rígidos, y se verificó que a pesar de eliminar las vibraciones intramoleculares, las limitaciones en cuanto al paso de tiempo en Dinámica Molecular (DM) y del tamaño del sistema en Monte Carlo Híbrido (MCH) resultaron ser severas para el caso del agua en fase líquida. En ambos métodos, la explicación para dichas limitaciones se encuentra en el error de discretización asociado con la integración numérica de las ecuaciones de movimiento.

En esta investigación se utilizaron integradores numéricos tipo Verlet, para los cuales la dificultad asociada al sistema de agua se debe, principalmente, a que los momentos de inercia de las moléculas presentan valores muy dispares. Así, aparece una limitación del paso de tiempo análoga a la producida por las vibraciones intramoleculares en la simulación de moléculas flexibles. En consecuencia, para el sistema mencionado, se concluye que la contribución de la DM de cuerpos rígidos como estrategia de *coarse-graining* radica en la posibilidad de simular un número menor de grados de libertad. Como trabajo a futuro, se propone aplicar algún esquema de orden superior a Verlet que, principalmente, debe ser capaz de capturar las diferentes escalas de tiempo que caracterizan a los modos internos de rotación de la molécula de agua.

El hallazgo relativo a los modos internos de rotación surgió al analizar el efecto del error de discretización en la partición de la energía cinética en la dinámica NVE de cuerpos rígidos.

En particular, se comprobó que a partir de un determinado paso de tiempo, no se establece la equipartición de dicha energía entre los grados de libertad traslacionales y rotacionales, con lo cual el cálculo de la temperatura basado en el teorema de equipartición debe ser revisado. En investigaciones futuras será fundamental abordar el problema del error de discretización, lo cual admite un tratamiento desde el punto de vista práctico, como también un estudio de carácter teórico. El primer caso se refiere a aplicar estrategias, que para otros integradores han permitido mejorar la precisión, como el método de múltiples pasos de tiempo RESPA [117]. Ahora bien, para comprender el porqué de lo observado, puede ser útil la determinación del Hamiltoniano *Shadow* de la DM de cuerpos rígidos que, hasta donde fue posible investigar, todavía no ha sido presentada en la literatura.

Como se menciona en el párrafo anterior, la divergencia entre la partición de la energía cinética y lo que predice el teorema de equipartición, en otras palabras, se traduce en un cálculo incorrecto de la temperatura. En la cadena de termostatos de Nosé-Hoover, en el control de las fluctuaciones de la energía cinética se hace uso indirecto de dicho teorema. De esta manera, tanto para el ensamble NVE como en el NVT se propone evaluar el cálculo alternativo de la temperatura basado en un teorema de equipartición generalizado aplicado al Hamiltoniano *Shadow*.

En relación al ensamble NVT vale la pena, aunque sea trivial, volver a mencionar que la variable temperatura (T), en conjunto con el volumen (V) y el número de partículas (N) determinan la probabilidad que tendrá cada configuración del sistema, con lo cual también quedarán determinadas las distribuciones de las distintas propiedades, como la energía potencial, la presión, etc. No obstante, los resultados numéricos muestran que, mientras se logra reproducir la temperatura para los diferentes pasos de tiempo, la energía potencial promedio se modifica notablemente con dicha variable. Con el objeto de determinar la magnitud de este tipo de error sistemático, es fundamental contrastar los resultados con otras simulaciones de DM que no presenten un error de discretización considerable, o bien con un método de Monte Carlo. En este punto, también fue importante la implementación en el software LAMMPS del método de Monte Carlo Híbrido (MCH) para el muestreo del ensamble NVT de cuerpos rígidos. En particular, se verificó que las distribuciones de

la energía potencial obtenidas con MCH y con el integrador de DM NVT desarrollado en este trabajo sólo fueron coincidentes para un paso de tiempo de 0.5 fs, aunque para 1 fs la divergencia es pequeña. Al igual que en el ensamble NVE, se concluye que para el sistema de agua en fase líquida, el paso de tiempo adecuado para las simulaciones de DM es de 1 fs.

Las distribuciones de las propiedades físicas muestreadas con el método de MCH no se ven alteradas por los aspectos numéricos que afectan la precisión de la DM, pero sí tienen una influencia notable sobre la eficiencia de dicho método. En esta investigación se demostró el efecto del tamaño del sistema, que está asociado con el error de discretización. Con el objeto de mejorar el desempeño de MCH, una alternativa es utilizar el Hamiltoniano *Shadow* para generar los movimientos. Dicha estrategia es empleada en los métodos SHMC (*Shadow Hybrid Monte Carlo*) [278] y GSHMC (Generalized Shadow Hybrid Monte Carlo) [279].

Además del efecto de tamaño, que es bastante discutido en la literatura, en esta tesis también se comprobó la mejora del desempeño que surge al aplicar el método *shifted-force* en las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb para el sistema de agua. Esto sucede porque tanto las fuerzas como la energía potencial tienden al valor nulo y son continuas en el radio de corte, evitando incrementos espurios de la energía en la distancia de corte.

Buscando facilitar el empleo de MCH para el usuario de Simulación Molecular, se presentó una estrategia de optimización de los parámetros, que puede realizarse en pocos pasos y en el curso de la simulación. La automatización de ese procedimiento sería posible con el algoritmo *simplex* [149], y su implementación en LAMMPS queda como trabajo a futuro. Para moléculas flexibles, se propone implementar dos tipos de movimientos: (1) un paso de DM convencional con un paso de tiempo pequeño para muestrear los grados de libertad intramoleculares, y (2) un movimiento de DM de cuerpo rígido con un paso de tiempo mayor para muestrear los grados de libertad traslacionales y rotacionales. Esta propuesta se sustenta en una característica de la dinámica de moléculas flexibles bien conocida: la escala de tiempo que caracteriza a los movimientos vibracionales es menor a aquella asociada con los movimientos de traslación y rotación. En el contexto de la DM determinística, este tratamiento diferenciado de los grados de libertad es el fundamento del método conocido como RESPA [117].

El método de MCH también fue importante para la validación del método del ensamble expandido, que se aplicó para el cálculo de la energía libre de solvatación. Dicha validación fue realizada de forma heurística, considerando como perfil de energía libre correcto al obtenido con el método MBAR a partir de simulaciones independientes con MCH en cada subensamble. Para todos los casos, las diferencias de energía libre entre los estados de interés son equivalentes al obtenido con MCH, dentro de las incertezas, validando así el método del ensamble expandido en el estudio de la solvatación de moléculas pequeñas en agua.

En relación al parámetro de acoplamiento que caracteriza cada subensamble, se demostró la ventaja de optimizar el conjunto de valores intermedios. El proceso de optimización localiza valores allí donde la transición entre macroestados ocurre con menor probabilidad, es decir, donde la curva del perfil de energía libre presenta una pendiente más pronunciada. Así, se mejora notablemente el muestreo del ensamble expandido, lo cual queda en evidencia en la matriz de solapamiento, que resulta con una ocupación mucho más dispersa en torno de la diagonal principal. Esto significa que aumenta la superposición de las distribuciones de la energía de *soft-core*, con lo cual las incertezas en el cálculo de la energía libre disminuyen y es posible reducir el esfuerzo computacional.

Al analizar los tiempos de correlación para diferentes frecuencias de transición del parámetro de acoplamiento, en esta tesis se concluye que realizar transiciones con mayor frecuencia es más conveniente, puesto que disminuye la correlación entre configuraciones para cada subensamble. No obstante, el cálculo del tiempo de correlación fue realizado de forma aproximada, puesto que el muestreo de cada subensamble no es continuo, sino que se ve interrumpido por transiciones de MC. En consecuencia, el análisis de la correlación en un ensamble expandido debe ser profundizado en un trabajo futuro.

El método del ensamble expandido fue aplicado para el estudio de la solvatación de CO₂ en los líquidos iónicos [emim][B(CN)₄] y [emim][Tf₂N], y los resultados fueron satisfactorios en tanto se lograron reproducir los valores de la energía libre de solvatación reportados en la literatura. Más aún, fue posible seleccionar un modelo de [emim][B(CN)₄] que logra predecir el valor experimental de la constante de Henry de CO₂ con un error relativo de 2.8%, y que corresponde al campo de fuerza de Koller y col. [244].

Para las propiedades estructurales investigadas, se concluyó que el método DSF con $\alpha = 0.2 \text{ \AA}^{-1}$ para el cálculo de las interacciones electrostáticas constituye una estrategia satisfactoria, puesto que los resultados son estadísticamente iguales a los obtenidos con el método de Ewald. Asimismo, el modelo de $[\text{emim}]^+$ debido a Koller y col. [244] presentó una alta probabilidad para una determinada configuración del diedro que contiene a los átomos de carbono de la cadena etil, lo cual permitió especificar fácilmente un tipo de cuerpo rígido. Esto no fue posible en el caso del anión $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$, dado que la flexibilidad de este ion da lugar a múltiples configuraciones probables, cuya proporción resulta difícil de determinar considerando únicamente el análisis de los diedros llevado a cabo en esta tesis. No obstante, en la literatura existen datos experimentales sobre las conformaciones más probables, que pueden ser utilizadas complementariamente en un trabajo futuro para analizar la posibilidad de emplear cuerpos rígidos.

En los cálculos de los coeficientes de actividad a dilución infinita, se advirtió la necesidad de revisar los modelos de los solutos, puesto que para los casos de benceno, hexano y agua, se obtiene un error relativo en torno del 10% en la predicción de la energía libre de solvatación de esas sustancias puras. Resulta crucial mejorar los resultados de agua, puesto que la mayoría de las aplicaciones de interés, como en los gases de combustión, dicha sustancia está presente. De esta manera, como trabajo a futuro se sugiere realizar el estudio de la solvatación de CO_2 en sistemas que contenga los tres componentes: CO_2 , agua y líquido iónico.

En las simulaciones en altas presiones de los sistemas CO_2 - $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$ y CO_2 - $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$, fue posible reproducir cualitativamente lo que se observa experimentalmente, puesto que para obtener un mismo valor de molalidad de CO_2 , se predice una presión menor para el sistema CO_2 - $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$. No obstante, se obtuvo un comportamiento oscilatorio de la energía libre con pequeños cambios en la presión, originando problemas de convergencia en el procedimiento iterativo que se propone. La convergencia debe ser revisada en un trabajo a futuro, y se sugiere analizar en una primera instancia la influencia del tiempo de las simulaciones. Asimismo, de forma alternativa al procedimiento iterativo,

es posible combinar resultados de simulaciones en diversas presiones y, a través del método MBAR, “interpolar” los resultados con el objeto de hallar la presión de equilibrio.

Otro aspecto que requiere de investigaciones futuras es el de discernir cuales son los factores que explican la elevada solubilidad de CO_2 en $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$. Esto requiere de un análisis más profundo de las interacciones interatómicas. Asimismo, resulta crucial determinar las condiciones de simulación que permitirían obtener las respuestas a dicha cuestión. Las simulaciones en altas presiones fueron llevadas a cabo considerando un mismo número de iones, pero el número de moléculas de CO_2 en el sistema CO_2 - $[\text{emim}][\text{Tf}_2\text{N}]$ fue mayor que en $[\text{emim}][\text{B}(\text{CN})_4]$, con lo cual los valores de la energía libre de solvatación no dependen únicamente de las interacciones con los líquidos iónicos.

En términos generales, en esta tesis se demostró que aún en el caso de metodologías que se consideran consolidadas en la literatura, fue importante realizar una investigación detallada, puesto que se lograron identificar y explicar diversas limitaciones. Esto es fundamental para una aplicación apropiada de dichas metodologías, como se demostró en la discusión de la DM de cuerpos rígidos, y para introducir eventuales mejoras, como fue el diseño del procedimiento de parametrización de MCH. Asimismo, fue posible introducir simplificaciones en sistemas complejos, las cuales en principio podrían parecer poco razonables, como fue el caso de los iones modelados como cuerpos rígidos y el cómputo de las interacciones electrostáticas con un método aproximado que es aditivo de a pares. Los resultados satisfactorios de estas simplificaciones fueron posibles gracias al empleo complementario de herramientas de visualización, que acualmente son aliados importantes de los usuarios de Simulación Molecular.

Referencias Bibliográficas

- [1] M. W. Deem, “Recent contributions of statistical mechanics in chemical engineering,” *AIChE Journal* **44**, 2569–2596 (1998).
- [2] J. J. de Pablo and F. A. Escobedo, “Molecular simulations in chemical engineering: Present and future,” *AIChE Journal* **48**, 2716–2721 (2002).
- [3] E. Maginn and J. Elliott, “Historical perspective and current outlook for molecular dynamics as a chemical engineering tool,” *Industrial & Engineering Chemistry Research* **49**, 3059–3078 (2010).
- [4] J. C. Palmer and P. G. Debenedetti, “Recent advances in molecular simulation: A chemical engineering perspective,” *AIChE Journal* **61**, 370–383 (2015).
- [5] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller, “Equation of state calculations by fast computing machines,” *The Journal of Chemical Physics* **21**, 1087 (1953).
- [6] B. Alder and T. Wainwright, “Phase transition for a hard sphere system,” *The Journal of Chemical Physics* **27**, 1208–1209 (1957).
- [7] B. Alder and T. Wainwright, “Studies in molecular dynamics. I. General method,” *The Journal of Chemical Physics* **31**, 459–466 (1959).
- [8] P. L. Freddolino, C. B. Harrison, Y. Liu, and K. Schulten, “Challenges in protein-folding simulations,” *Nature Physics* **6**, 751–758 (2010).

- [9] J. Kong, M. G. Chapline, and H. Dai, "Functionalized carbon nanotubes for molecular hydrogen sensors," *Advanced Materials* **13**, 1384–1386 (2001).
- [10] A. W. Wilber, J. P. K. Doye, A. A. Louis, E. G. Noya, M. A. Miller, and P. Wong, "Reversible self-assembly of patchy particles into monodisperse icosahedral clusters," *The Journal of Chemical Physics* **127**, 085106 (2007).
- [11] P. Akcora, H. Liu, S. K. Kumar, J. Moll, Y. Li, B. C. Benicewicz, L. S. Schadler, D. Acehan, A. Z. Panagiotopoulos, V. Pryamitsyn, V. Ganesan, J. Ilavsky, P. Thiagarajan, R. H. Colby, and J. F. Douglas, "Anisotropic self-assembly of spherical polymer-grafted nanoparticles," *Nature Materials* **8**, 354–359 (2009).
- [12] K. E. Gubbins and J. D. Moore, "Molecular modeling of matter: Impact and prospects in engineering," *Industrial & Engineering Chemistry Research* **49**, 3026–3046 (2010).
- [13] J. P. O'Connell, R. Gani, P. M. Mathias, G. Maurer, J. D. Olson, and P. A. Crafts, "Thermodynamic property modeling for chemical process and product engineering: Some perspectives," *Industrial & Engineering Chemistry Research* **48**, 4619–4637 (2009).
- [14] E. J. Maginn, "From discovery to data: What must happen for molecular simulation to become a mainstream chemical engineering tool," *AIChE Journal* **55**, 1304–1310 (2009).
- [15] E. Hendriks, G. M. Kontogeorgis, R. Dohrn, J.-C. de Hemptinne, I. G. Economou, L. F. Zouoouilnik, and V. Vesovic, "Industrial requirements for thermodynamics and transport properties," *Industrial & Engineering Chemistry Research* **49**, 11131–11141 (2010).
- [16] J. D. Chodera, D. L. Mobley, M. R. Shirts, R. W. Dixon, K. Branson, and V. S. Pande, "Alchemical free energy methods for drug discovery: Progress and challenges," *Current Opinion in Structural Biology* **21**, 150–160 (2011).

- [17] M. E. Tuckerman, *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulations* (Oxford University Press, UK, 2010).
- [18] Z. Jarin and J. Pfaendtner, “Ionic liquids can selectively change the conformational free-energy landscape of sugar rings,” *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 507–510 (2014).
- [19] H. Tadesse and R. Luque, “Advances on biomass pretreatment using ionic liquids: An overview,” *Energy & Environmental Science* **4**, 3913 (2011).
- [20] J. K. Whitmer, A. A. Joshi, T. F. Roberts, and J. J. de Pablo, “Liquid-crystal mediated nanoparticle interactions and gel formation,” *The Journal of Chemical Physics* **138**, 194903 (2013).
- [21] A. V. Akimov, A. V. Nemukhin, A. A. Moskovsky, A. B. Kolomeisky, and J. M. Tour, “Molecular dynamics of surface-moving thermally driven nanocars,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **4**, 652–656 (2008).
- [22] Y. Bi, A. Porras, and T. Li, “Free energy landscape and molecular pathways of gas hydrate nucleation,” *The Journal of Chemical Physics* **145**, 211909 (2016).
- [23] K. J. Huston and R. G. Larson, “Reversible and irreversible adsorption energetics of poly(ethylene glycol) and sorbitan poly(ethoxylate) at a water/alkane interface,” *Langmuir* **31**, 7503–7511 (2015).
- [24] J. A. McCammon, B. R. Gelin, and M. Karplus, “Dynamics of folded proteins,” *Nature* **267**, 585–590 (1977).
- [25] D. E. Shaw, P. Maragakis, K. Lindorff-Larsen, S. Piana, R. O. Dror, M. P. Eastwood, J. A. Bank, J. M. Jumper, J. K. Salmon, Y. Shan, and W. Wriggers, “Atomic-level characterization of the structural dynamics of proteins,” *Science* **330**, 341–346 (2010).
- [26] J.-P. Ryckaert and A. Bellemans, “Molecular dynamics of liquid n-butane near its boiling point,” *Chemical Physics Letters* **30**, 123–125 (1975).

- [27] D. N. LeBard, B. G. Levine, P. Mertmann, S. A. Barr, A. Jusufi, S. Sanders, M. L. Klein, and A. Z. Panagiotopoulos, “Self-assembly of coarse-grained ionic surfactants accelerated by graphics processing units,” *Soft Matter* **8**, 2385–2397 (2012).
- [28] W. Shinoda, R. DeVane, and M. L. Klein, “Computer simulation studies of self-assembling macromolecules,” *Current Opinion in Structural Biology* **22**, 175–186 (2012).
- [29] E. A. Müller and G. Jackson, “Force-field parameters from the SAFT- γ equation of state for use in coarse-grained molecular simulations,” *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **5**, 405–427 (2014).
- [30] T. Terada, Y. Matsuo, and A. Kidera, “A method for evaluating multicanonical potential function without iterative refinement: Application to conformational sampling of a globular protein in water,” *The Journal of Chemical Physics* **118**, 4306 (2003).
- [31] T. K. Patra and J. K. Singh, “Coarse-grain molecular dynamics simulations of nanoparticle-polymer melt: Dispersion vs. agglomeration,” *The Journal of Chemical Physics* **138**, 144901 (2013).
- [32] J. P. Valleau and G. M. Torrie, *Statistical Mechanics Part A: Equilibrium Techniques* (B.J. Berne, Ed., Plenum Press, New York, 1977) pp. 169–191.
- [33] R. Palmer, “Broken ergodicity,” *Advances in Physics* **31**, 669–735 (1982).
- [34] J. E. Straub, A. B. Rashkin, and D. Thirumalai, “Dynamics in rugged energy landscapes with applications to the S-peptide and ribonuclease A,” *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 2049–2063 (1994).
- [35] B. J. Berne and J. E. Satraub, “Novel methods of sampling phase space in the simulation of biological systems,” *Current Opinion in Structural Biology* **7**, 181–189 (1997).

- [36] Y. Okamoto, “Generalized-ensemble algorithms: Enhanced sampling techniques for Monte Carlo and molecular dynamics simulations,” *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **22**, 425–439 (2004).
- [37] P. Liu, B. Kim, R. A. Friesner, and B. J. Berne, “Replica exchange with solute tempering: A method for sampling biological systems in explicit water,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* **102**, 13749–13754 (2005).
- [38] C. Abrams and G. Bussi, “Enhanced sampling in molecular dynamics using metadynamics, replica-exchange, and temperature-acceleration,” *Entropy* **16**, 163–199 (2013).
- [39] H. Goldstein, C. Poole, and J. Safko, *Classical Mechanics* (Addison Wesley, San Francisco, 2002).
- [40] W. C. Swope, “A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters,” *The Journal of Chemical Physics* **76**, 637 (1982).
- [41] L. E. Reichl, “A Modern Course in Statistical Physics, 2nd Edition,” *Am. J. Phys.* **67**, 1285 (1999).
- [42] S. K. Gray, D. W. Noid, and B. G. Sumpter, “Symplectic integrators for large scale molecular dynamics simulations: A comparison of several explicit methods,” *The Journal of Chemical Physics* **101**, 4062 (1994).
- [43] R. D. Skeel, G. Zhang, and T. Schlick, “A family of symplectic integrators: Stability, accuracy, and molecular dynamics applications,” *Journal on Scientific Computing* **18**, 203–222 (1997).
- [44] J. Wisdom and M. Holman, “Symplectic maps for the n-body problem,” *The Astronomical Journal* **102**, 1528 (1991).
- [45] H. Yoshida, “Recent progress in the theory and application of symplectic integrators,” *Celestial Mechanics and Dynamical Astronomy* **56**, 27–43 (1993).

- [46] S. Nosé, “A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods,” *The Journal of Chemical Physics* **81**, 511–519 (1984).
- [47] W. G. Hoover, “Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions,” *Phys. Rev. A* **31**, 1695–1697 (1985).
- [48] G. J. Martyna, M. L. Klein, and M. Tuckerman, “Nosé–Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics,” *The Journal of Chemical Physics* **97**, 2635–2643 (1992).
- [49] M. E. Tuckerman, C. J. Mundy, and G. J. Martyna, “On the classical statistical mechanics of non-Hamiltonian systems,” *Europhysics Letters (EPL)* **45**, 149–155 (1999).
- [50] M. E. Tuckerman, Y. Liu, G. Ciccotti, and G. J. Martyna, “Non-Hamiltonian molecular dynamics: Generalizing Hamiltonian phase space principles to non-Hamiltonian systems,” *The Journal of Chemical Physics* **115**, 1678 (2001).
- [51] S. Nosé, “An extension of the canonical ensemble molecular dynamics method,” *Molecular Physics* **57**, 187–191 (1986).
- [52] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, and M. Karplus, “CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations,” *J. Comput. Chem.* **4**, 187–217 (1983).
- [53] D. A. Pearlman, D. A. Case, J. W. Caldwell, W. S. Ross, T. E. Cheatham, S. DeBolt, D. Ferguson, G. Seibel, and P. Kollman, “AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules,” *Computer Physics Communications* **91**, 1–41 (1983).
- [54] W. R. P. Scott, P. H. Hünenberger, I. G. Tironi, A. E. Mark, S. R. Billeter, J. Fenner, A. E. Torda, T. Huber, P. Krüger, and W. F. van Gunsteren, “The GROMOS biomolecular simulation program package,” *J. Phys. Chem. A* **103**, 3596–3607 (1999).

- [55] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, "Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids," *Journal of the American Chemical Society* **118**, 11225–11236 (1996).
- [56] J. Ponder and D. Case, "Force fields for protein simulations," *Advances in Protein Chemistry* **66**, 27–85 (2003).
- [57] A. D. Mackerell, "Empirical force fields for biological macromolecules: Overview and issues," *J. Comput. Chem.* **25**, 1584–1604 (2004).
- [58] W. F. van Gunsteren, D. Bakowies, R. Baron, I. Chandrasekhar, M. Christen, X. Daura, P. Gee, D. P. Geerke, A. Glättli, P. H. Hünenberger, M. A. Kastenholz, C. Oostenbrink, M. Schenk, D. Trzesniak, N. F. A. van der Vegt, and H. B. Yu, "Biomolecular modeling: Goals, problems, perspectives," *Angewandte Chemie International Edition* **45**, 4064–4092 (2006).
- [59] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation*, 2nd ed. (Academic Press, Inc., Orlando, FL, USA, 2001).
- [60] P. P. Ewald, "Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale," *Ann. Phys.* **369**, 253–287 (1921).
- [61] R. W. Hockney and J. W. Eastwood, *Computer Simulation Using Particles* (McGraw-Hill, New York, 1981).
- [62] T. Darden, D. York, and L. Pedersen, "Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems," *The Journal of Chemical Physics* **98**, 10089 (1993).
- [63] D. Wolf, P. Keblinski, S. R. Phillpot, and J. Eggebrecht, "Exact method for the simulation of Coulombic systems by spherically truncated, pairwise r^{-1} summation," *The Journal of Chemical Physics* **110**, 8254 (1999).
- [64] D. Zahn, B. Schilling, and S. M. Kast, "Enhancement of the Wolf damped coulomb potential: Static, dynamic, and dielectric properties of liquid water from molecular simulation," *The Journal of Physical Chemistry B* **106**, 10725–10732 (2002).

- [65] C. J. Fennell and J. D. Gezelter, "Is the Ewald summation still necessary? Pairwise alternatives to the accepted standard for long-range electrostatics," *The Journal of Chemical Physics* **124**, 234104–234116 (2006).
- [66] J. S. Hansen, T. B. Schrøder, and J. C. Dyre, "Simplistic Coulomb forces in molecular dynamics: Comparing the Wolf and shifted-force approximations," *The Journal of Physical Chemistry B* **116**, 5738–5743 (2012).
- [67] N. Metropolis and S. Ulam, "The Monte Carlo method," *Journal of the American Statistical Association* **44**, 335–341 (1949).
- [68] W. L. Jorgensen, "Perspective on "Equation of state calculations by fast computing machines"," *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)* **103**, 225–227 (2000).
- [69] J.-P. Hansen and L. Verlet, "Phase transitions of the Lennard-Jones system," *Phys. Rev.* **184**, 151–161 (1969).
- [70] D. M. Zuckerman, "Equilibrium sampling in biomolecular simulations," *Annu. Rev. Biophys.* **40**, 41–62 (2011).
- [71] H. Kamberaj, R. J. Low, and M. P. Neal, "Time reversible and symplectic integrators for molecular dynamics simulations of rigid molecules," *The Journal of Chemical Physics* **122**, 224114 (2005).
- [72] S. Plimpton, "Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics," *Journal of Computational Physics* **117**, 1–19 (1995).
- [73] J. A. Anderson, C. D. Lorenz, and A. Travesset, "General purpose molecular dynamics simulations fully implemented on graphics processing units," *Journal of Computational Physics* **227**, 5342–5359 (2008).
- [74] T. F. Miller, M. Eleftheriou, P. Pattnaik, A. Ndirango, D. Newns, and M. G. J., "Symplectic quaternion scheme for biophysical molecular dynamics," *The Journal of Chemical Physics* **116**, 8649–8659 (2002).

- [75] R. Sakamaki, A. K. Sum, T. Narumi, and K. Yasuoka, "Molecular dynamics simulation of vapor/liquid coexistence using the nonpolarizable water models," *The Journal of Chemical Physics* **134**, 124708 (2011).
- [76] A. Reinhardt, J. P. K. Doye, and C. Noya, E. G. and Vega, "Local order parameters for use in driving homogeneous ice nucleation with all-atom models of water," *The journal of chemical physics* **137**, 194504 (2012).
- [77] J. C. Palmer, F. Martelli, Y. Liu, R. Car, A. Z. Panagiotopoulos, and P. G. Debenedetti, "Metastable liquid-liquid transition in a molecular model of water," *Nature* **510**, 385–388 (2014).
- [78] M. A. González, G. Menzl, J. L. Aragoes, P. Geiger, F. Caupin, J. L. F. Abascal, C. Dellago, and C. Valeriani, "Detecting vapour bubbles in simulations of metastable water," *The Journal of Chemical Physics* **141**, 18C511 (2014).
- [79] P. Geiger, C. Dellago, M. Macher, C. Franchini, G. Kresse, J. Bernard, J. N. Stern, and T. Loerting, "Proton ordering of cubic ice ic: Spectroscopy and computer simulations," *The Journal of Physical Chemistry C* **118**, 10989–10997 (2014).
- [80] G. A. Tribello and B. Slater, "A theoretical examination of known and hypothetical clathrate hydrate materials," *The Journal of Chemical Physics* **131**, 024703 (2009).
- [81] P. D. Gorman, N. J. English, and D. J. M. MacElroy, "Dynamical cage behaviour and hydrogen migration in hydrogen and hydrogen-tetrahydrofuran clathrate hydrates," *the Journal of Chemical Physics* **136**, 0044506 (2012).
- [82] A. Ghoufi and G. Maurin, "Hybrid Monte Carlo simulations combined with a phase mixture model to predict the structural transitions of a porous metal-organic framework material upon adsorption of guest molecules," *The Journal of Physical Chemistry C* **114**, 6496–6502 (2010).
- [83] S. S. Konyukhov, I. V. Kupchenko, A. A. Moskovsky, A. V. Nemukhin, A. V. Akimov, and A. B. Kolomeisky, "Rigid-body molecular dynamics of fullerene-based nanocars

- on metallic surfaces,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **6**, 2581–2590 (2010).
- [84] C. Knorowski and A. Travasset, “Dynamics of DNA-programmable nanoparticle crystallization: Gelation, nucleation and topological defects,” *Soft Matter* **8**, 12053–12059 (2012).
- [85] A. J. Silveira and C. R. A. Abreu, “Molecular dynamics with rigid bodies: Alternative formulation and assessment of its limitations when employed to simulate liquid water,” *The Journal of Chemical Physics* **147**, 124104 (2017).
- [86] K. J., “Efficient numerical diagonalization of Hermitian 3×3 matrices,” *International Journal of Modern Physics C* **19**, 523–548 (2008).
- [87] E. J. Haug, *Computer Aided Kinematics and Dynamics of Mechanical Systems. Vol. 1: Basic Methods* (Allyn & Bacon, Inc., Needham Heights, MA, USA, 1989).
- [88] M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, reprint ed., Oxford science publications (Oxford University Press, 1989).
- [89] M. D. Shuster, “Survey of attitude representations,” *Journal of the Astronautical Sciences* **41**, 439–517 (1993).
- [90] D. J. Dichmann, “Notes on the mechanics of rigid body rotations, quaternions and some associated mathematics,” Unpublished (1999).
- [91] R. Shivarama and E. P. Fahrenthold, “Hamilton’s equations with Euler parameters for rigid body dynamics modeling,” *Journal of Dynamic Systems, Measurement, and Control* **126**, 124–130 (2004).
- [92] M. Nielsen and S. Krenk, “Conservative integration of rigid body motion by quaternion parameters with implicit constraints,” *International Journal for Numerical Methods in Engineering* **92**, 734–752 (2012).

- [93] A. J. Maciejewski, "Hamiltonian formalism for Euler parameters," *Celestial mechanics* **37**, 47–57 (1985).
- [94] D. J. Dichmann and J. H. Maddocks, "An impetus-striction simulation of the dynamics of an elastica," *Journal of Nonlinear Science* **6**, 271–292 (1996).
- [95] H. F. Trotter, "On the product of semi-groups of operators," *Proceedings of the American Mathematical Society* **10**, pp. 545–551 (1959).
- [96] M. Suzuki, "Generalized Trotter's formula and systematic approximants of exponential operators and inner derivations with applications to many-body problems," *Comm. Math. Phys.* **51**, 183–190 (1976).
- [97] H. Yoshida, "Construction of higher order symplectic integrators," *Physics Letters A* **150**, 262–268 (1990).
- [98] M. Suzuki, "Decomposition formulas of exponential operators and Lie exponentials with some applications to quantum mechanics and statistical physics," *Journal of Mathematical Physics* **32**, 400 (1992).
- [99] M. Suzuki, "General theory of fractal path integrals with applications to many-body theories and statistical physics," *Journal of Mathematical Physics* **32**, 400 (1992).
- [100] I. P. Omelyan, "Advanced gradientlike methods for rigid-body molecular dynamics," *The Journal of Chemical Physics* **127**, 044102 (2007).
- [101] I. P. Omelyan, "Processed splitting algorithms for rigid-body molecular dynamics simulation," *Physical Review E* **78**, 026702 (2008).
- [102] R. van Zon, I. P. Omelyan, and J. Schofield, "Efficient algorithms for rigid body integration using optimized splitting methods and exact free rotational motion," *The Journal of chemical physics* **128**, 136102 (2008).
- [103] G. J. Martyna, M. Tuckerman, D. J. Tobias, and M. L. Klein, "Explicit reversible integrators for extended systems dynamics," *Molecular Physics* **87**, 1117–1157 (1996).

- [104] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein, "Comparison of simple potential functions for simulating liquid water," *The Journal of Chemical Physics* **79**, 926 (1983).
- [105] W. Jorgensen and C. Jenson, "Temperature dependence of TIP3P, SPC, and TIP4P water from NPT Monte Carlo simulations: Seeking temperatures of maximum density," *Journal of Computational Chemistry* **19**, 1179–1186 (1998).
- [106] R. L. Davidchack, "Discretization errors in molecular dynamics simulations with deterministic and stochastic thermostats," *Journal of Computational Physics* **229**, 9323–9346 (2010).
- [107] M. Martin and J. Siepmann, "Transferable potentials for phase equilibria.1. United-atom description of n-alkanes," *The Journal of Physical Chemistry B* **102**, 2569 (1998).
- [108] C. Wick, M. Martin, and J. Siepmann, "Transferable potentials for phase equilibria.4. United-atom description of linear and branched alkenes and alkylbenzenes," *The Journal of Physical Chemistry B* **104**, 8008 (2000).
- [109] K. Huang, *Statistical Mechanics* (John Wiley & Sons, New York, 1987).
- [110] H. H. Rugh, "Dynamical approach to temperature," *Physical Review Letters* **78**, 772–774 (1997).
- [111] G. E. Arnold and R. L. Ornstein, "An evaluation of implicit and explicit solvent model systems for the molecular dynamics simulation of bacteriophage T4 lysozyme," *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **18**, 19–33 (1994).
- [112] S. C. Harvey, R. K.-Z. Tan, and T. E. Cheatham, "The flying ice cube: Velocity rescaling in molecular dynamics leads to violation of energy equipartition," *Journal of Computational Chemistry* **19**, 726–740 (1998).

- [113] S. E. Feller, Y. Zhang, R. W. Pastor, and B. R. Brooks, “Constant pressure molecular dynamics simulation: The Langevin piston method,” *The Journal of Chemical Physics* **103**, 4613 (1995).
- [114] M. P. Eastwood, K. A. Stafford, R. A. Lippert, M. Ø. Jensen, P. Maragakis, C. Predescu, R. O. Dror, and D. E. Shaw, “Equipartition and the calculation of temperature in biomolecular simulations,” *J. Chem. Theory Comput.* **6**, 2045–2058 (2010).
- [115] D. Frenkel, “Simulations: The dark side,” *Eur. Phys. J. Plus* **128** (2013), 10.1140/epjp/i2013-13010-8.
- [116] V. Kuzkin, “On angular momentum balance for particle systems with periodic boundary conditions,” *ZAMM - Journal of Applied Mathematics and Mechanics / Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik* **95**, 1290–1295 (2014).
- [117] M. Tuckerman, B. J. Berne, and G. J. Martyna, “Reversible multiple time scale molecular dynamics,” *The Journal of Chemical Physics* **97**, 1990–2001 (1992).
- [118] C. W. Hopkins, S. L. Grand, R. C. Walker, and A. E. Roitberg, “Long-time-step molecular dynamics through hydrogen mass repartitioning,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **11**, 1864–1874 (2015).
- [119] M. Shirts, “Simple quantitative test to validate sampling from thermodynamic ensembles,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **9**, 909–926 (2013).
- [120] G. S. Ezra, “Reversible measure-preserving integrators for non-Hamiltonian systems,” *The Journal of Chemical Physics* **125**, 034104 (2006).
- [121] Y. Liu and M. E. Tuckerman, “Generalized Gaussian moment thermostating: A new continuous dynamical approach to the canonical ensemble,” *The Journal of Chemical Physics* **112**, 1685 (2000).
- [122] S. W. Shepperd, “Quaternion from rotation matrix,” *Journal of Guidance and Control* **1**, 223–224 (1978).

- [123] G. Schay, "Constrained differentiation," *Mathematical and Computer Modelling* **21**, 83 (1995).
- [124] G. Schay, "A new formulation of the equations of dynamics," *Foundations of Physics Letters* **11**, 295 (1998).
- [125] R. Faller and J. J. de Pablo, "Constant pressure hybrid molecular dynamics-Monte Carlo simulations," *The Journal of Chemical Physics* **116**, 55 (2002).
- [126] S. Chempath, L. A. Clark, and R. Q. Snurr, "The general methods for grand canonical ensemble simulation of molecules with internal flexibility," *The Journal of Chemical Physics* **118**, 7635 (2003).
- [127] W. Shinoda, M. Shiga, and M. Milami, "Rapid estimation of elastic constants by molecular dynamics simulation under constant stress," *Physical Review B* **69**, 134103 (2004).
- [128] H. Andersen, "Rattle: A "velocity" version of the Shake algorithm for molecular dynamics calculations," *Journal of Computational Physics* **52**, 24–34 (1983).
- [129] J. Ryckaert, G. Ciccotti, and H. J. C. Berendsen, "Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: Molecular dynamics of n-alkanes," *Journal of Computational Physics* **23**, 327–341 (1977).
- [130] P. Geiger and C. Dellago, "Neural network for local structure detection in polymorphic systems," *The Journal of Chemical Physics* **139**, 164105 (2013).
- [131] T. Aleksandrov, C. Desgranges, and J. Delhommelle, "Vapor-liquid equilibria of copper using hybrid Monte Carlo Wang-Landau simulations," *Fluid Phase Equilibria* **287**, 79 (2010).
- [132] C. Desgranges and J. Delhommelle, "Molecular simulation of the nucleation and growth of gold nanoparticles," *The Journal of Physical Chemistry C* **113**, 3607 (2009).

- [133] C. Desgranges and J. Delhommelle, "Polymorph selection during the crystallization of Yukawa systems," *The Journal of Chemical Physics* **126**, 054501 (2007).
- [134] M. K. Fenwick and F. A. Escobedo, "Hybrid monte carlo with multidimensional replica exchanges: Conformational equilibria of the hypervariable regions of a llama VHH antibody domain," *Biopolymers* **68**, 160 (2003).
- [135] E. D. Zhong and M. R. Shirts, "Thermodynamics of coupled protein adsorption and stability using hybrid Monte Carlo simulations," *Langmuir* **30**, 4952 (2014).
- [136] A. P. Lyubartsev, A. A. Martsinovski, S. V. Shevkunov, and P. N. Vorontsov-Velyaminov, "New approach to Monte Carlo calculation of the free energy: Method of expanded ensembles," *The Journal of Chemical Physics* **96**, 1776 (1992).
- [137] P. Attard, "Simulation of the chemical potential and the cavity free energy of dense hard-sphere fluids," *The Journal of Chemical Physics* **98**, 2225 (1993).
- [138] N. B. Wilding and Müller, "Accurate measurements of the chemical potential of polymeric systems by Monte Carlo simulation," *The Journal of Chemical Physics* **101**, 906 (1994).
- [139] F. Escobedo and J. de Pablo, "Chemical potential and equation of state of hard core chain molecules," *The Journal of Chemical Physics* **103**, 1946 (1995).
- [140] S. Duane, "Hybrid Monte Carlo," *Physics Letters B* **195**, 216–222 (1987).
- [141] B. M. Mehlig, D. W. Heermann, and B. M. Forrest, "Hybrid Monte Carlo method for condensed-matter systems," *Physical Review B* **45**, 679 (1992).
- [142] K. Rane, S. Murall, and J. Errington, "Monte Carlo simulation methods for computing liquid-vapor saturation properties of model systems," *Journal of Chemical Theory and Computation* **9**, 2552 (2013).
- [143] F. Brotz and J. de Pablo, "Hybrid Monte Carlo simulation of silica," *Chemical Engineering Science* **49**, 3015 (1994).

- [144] L. Dodd, T. Boone, and D. Theodorou, "A concerted rotation algorithm for atomistic Monte Carlo simulation of polymer melts and glasses," *Molecular Physics* **78**, 961–996 (1993).
- [145] A. Kennedy and B. Pendleton, "Acceptances and autocorrelations in hybrid Monte Carlo," *Nuclear Physics B- Proceeding Supplements* **20**, 118 (1991).
- [146] J. Chodera, W. Swope, J. Pitner, C. Seok, and K. Dill, "Use of the weighted histogram analysis method for the analysis of simulated and parallel tempering simulations," *Journal of Chemical Theory and Computation* **3**, 26 (2007).
- [147] D. Dubbeldam, D. Ford, D. Ellis, and R. Snurr, "A new perspective on the order-n algorithm for computing correlation functions," *Molecular Simulation* **35**, 1084 (2009).
- [148] P. H. Hunenberger and J. A. McCammon, "Ewald artifacts in computer simulations of ionic solvation and ion-ion interaction: A continuum electrostatics study," *The Journal of Chemical Physics* **110**, 1856 (1999).
- [149] J. A. Nelder and R. Mead, "A simplex method for function minimization," *The Computer Journal* **7**, 308–313 (1965).
- [150] W. L. Jorgensen, "The many roles of computation in drug discovery," *Science* **303**, 1813–1818 (2004).
- [151] A. S. Paluch, S. Jayaraman, J. K. Shah, and E. J. Maginn, "A method for computing the solubility limit of solids: Application to sodium chloride in water and alcohols," *The Journal of Chemical Physics* **133**, 124504 (2010).
- [152] N. M. Garrido, A. J. Queimada, M. Jorge, E. A. Macedo, and I. G. Economou, "1-Octanol/water partition coefficients of n -alkanes from molecular simulations of absolute solvation free energies," *J. Chem. Theory Comput.* **5**, 2436–2446 (2009).
- [153] S. Jayaraman and E. J. Maginn, "Computing the melting point and thermodynamic stability of the orthorhombic and monoclinic crystalline polymorphs of the ionic

- liquid 1-n-butyl-3-methylimidazolium chloride,” *The Journal of Chemical Physics* **127**, 214504 (2007).
- [154] M. R. Shirts, D. L. Mobley, and J. D. Chodera, “Chapter 4 Alchemical free energy calculations: Ready for prime time?” in *Annual Reports in Computational Chemistry* (Elsevier BV, 2007) pp. 41–59.
- [155] C. D. Christ, A. E. Mark, and W. F. van Gunsteren, “Basic ingredients of free energy calculations: A review,” *Journal of Computational Chemistry* **31**, 1569–1582 (2010).
- [156] M. R. Shirts, J. W. Pitera, W. C. Swope, and V. S. Pande, “Extremely precise free energy calculations of amino acid side chain analogs: Comparison of common molecular mechanics force fields for proteins,” *The Journal of Chemical Physics* **119**, 5740 (2003).
- [157] D. L. Mobley, C. I. Bayly, M. D. Cooper, M. R. Shirts, and K. A. Dill, “Small molecule hydration free energies in explicit solvent: An extensive test of fixed-charge atomistic simulations,” *J. Chem. Theory Comput.* **5**, 350–358 (2009).
- [158] C. Oostenbrink, A. Villa, A. E. Mark, and W. F. V. Gunsteren, “A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: The GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6,” *J. Comput. Chem.* **25**, 1656–1676 (2004).
- [159] D. Shivakumar, E. Harder, W. Damm, R. A. Friesner, and W. Sherman, “Improving the prediction of absolute solvation free energies using the next generation OPLS force field,” *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 2553–2558 (2012).
- [160] N. Hansen and W. F. van Gunsteren, “Practical aspects of free-energy calculations: A review,” *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 2632–2647 (2014).
- [161] I. Buch, T. Giorgino, and G. D. Fabritiis, “Complete reconstruction of an enzyme-inhibitor binding process by molecular dynamics simulations,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**, 10184–10189 (2011).

- [162] R. O. Dror, D. H. Arlow, P. Maragakis, T. J. Mildorf, A. C. Pan, H. Xu, D. W. Borhani, and D. E. Shaw, “Activation mechanism of the β_2 -adrenergic receptor,” *Biophysical Journal* **102**, 239a (2012).
- [163] D. E. Shaw, “A fast, scalable method for the parallel evaluation of distance-limited pairwise particle interactions,” *J. Comput. Chem.* **26**, 1318–1328 (2005).
- [164] J. A. Anderson, E. Jankowski, T. L. Grubb, M. Engel, and S. C. Glotzer, “Massively parallel Monte Carlo for many-particle simulations on GPUs,” *Journal of Computational Physics* **254**, 27–38 (2013).
- [165] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi, “Optimization by simulated annealing,” *Science* **220**, 671–680 (1983).
- [166] E. Marinari and G. Parisi, “Simulated tempering: A new Monte Carlo scheme,” *Europhysics Letters (EPL)* **19**, 451–458 (1992).
- [167] M. C. Tesi, E. J. J. van Rensburg, E. Orlandini, and S. G. Whittington, “Monte Carlo study of the interacting self-avoiding walk model in three dimensions,” *Journal of Statistical Physics* **82**, 155–181 (1996).
- [168] D. J. Earl and M. W. Deem, “Parallel tempering: Theory, applications, and new perspectives,” *Physical Chemistry Chemical Physics* **7**, 3910 (2005).
- [169] G. M. Torrie and J. Valleau, “Monte Carlo free energy estimates using non-boltzmann sampling: Application to the sub-critical Lennard-Jones fluid,” *Chemical Physics Letters* **28**, 578–581 (1974).
- [170] G. Torrie and J. Valleau, “Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling,” *Journal of Computational Physics* **23**, 187–199 (1977).
- [171] A. Laio and M. Parrinello, “Escaping free-energy minima,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* **99**, 12562–12566 (2002).

- [172] E. Darve, M. A. Wilson, and A. Pohorille, “Calculating free energies using a scaled-force molecular dynamics algorithm,” *Molecular Simulation* **28**, 113–144 (2002).
- [173] D. Rodriguez-Gomez, E. Darve, and A. Pohorille, “Assessing the efficiency of free energy calculation methods,” *The Journal of Chemical Physics* **120**, 3563 (2004).
- [174] F. Wang and D. P. Landau, “Efficient, multiple-range random walk algorithm to calculate the density of states,” *Phys. Rev. Lett.* **86**, 2050–2053 (2001).
- [175] J. G. Kirkwood, “Statistical mechanics of fluid mixtures,” *The Journal of Chemical Physics* **3**, 300 (1935).
- [176] R. W. Zwanzig, “High-temperature equation of state by a perturbation method. I. Nonpolar gases,” *The Journal of Chemical Physics* **22**, 1420 (1954).
- [177] W. L. Jorgensen and C. Ravimohan, “Monte Carlo simulation of differences in free energies of hydration,” *The Journal of Chemical Physics* **83**, 3050 (1985).
- [178] C. Chipot and A. Pohorille, eds., *Free Energy Calculations* (Springer Berlin Heidelberg, 2007).
- [179] C. Jarzynski, “Rare events and the convergence of exponentially averaged work values,” *Physical Review E* **73**, 046105 (2006).
- [180] J. Xu, M. F. Crowley, and J. C. Smith, “Building a foundation for structure-based cellulosome design for cellulosic ethanol: Insight into cohesin-dockerin complexation from computer simulation,” *Protein Science* **18**, 949–959 (2009).
- [181] M. R. Shirts and D. L. Mobley, “An introduction to best practices in free energy calculations,” in *Methods in Molecular Biology* (Springer Nature, 2012) pp. 271–311.
- [182] T. Steinbrecher, D. L. Mobley, and D. A. Case, “Nonlinear scaling schemes for Lennard-Jones interactions in free energy calculations,” *The Journal of Chemical Physics* **127**, 214108 (2007).

- [183] W. L. Jorgensen and C. Ravimohan, "Monte Carlo simulation of differences in free energies of hydration," *The Journal of Chemical Physics* **83**, 3050–3054 (1985).
- [184] R. J. Radmer and P. A. Kollman, "Free energy calculation methods: A theoretical and empirical comparison of numerical errors and a new method qualitative estimates of free energy changes," *Journal of Computational Chemistry* **18**, 902–919 (1997).
- [185] C. Chipot, L. G. Gorb, and J. L. Rivail, "Proton transfer in the mono- and the dihydrated complexes of HF and HCl: An MP2/6-31+G ab Initio study in the self-consistent reaction field model of solvation," *The Journal of Physical Chemistry* **98**, 1601–1607 (1994).
- [186] N. Lu and D. A. Kofke, "Accuracy of free-energy perturbation calculations in molecular simulation. II. Heuristics," *The Journal of Chemical Physics* **115**, 6866 (2001).
- [187] N. Lu and D. A. Kofke, "Accuracy of free-energy perturbation calculations in molecular simulation. I. Modeling," *The Journal of Chemical Physics* **114**, 7303–7311 (2001).
- [188] A. Pohorille, C. Jarzynski, and C. Chipot, "Good practices in free-energy calculations," *The Journal of Physical Chemistry B* **114**, 10235–10253 (2010).
- [189] C. H. Bennett, "Efficient estimation of free energy differences from Monte Carlo data," *Journal of Computational Physics* **22**, 245–268 (1976).
- [190] M. R. Shirts, E. Bair, G. Hooker, and V. S. Pande, "Equilibrium free energies from nonequilibrium measurements using maximum-likelihood methods," *Physical Review Letters* **91** (2003), 10.1103/physrevlett.91.140601.
- [191] N. Lu, J. K. Singh, and D. A. Kofke, "Appropriate methods to combine forward and reverse free-energy perturbation averages," *The Journal of Chemical Physics* **118**, 2977 (2003).

- [192] M. R. Shirts and V. S. Pande, “Comparison of efficiency and bias of free energies computed by exponential averaging, the Bennett acceptance ratio, and thermodynamic integration,” *The Journal of Chemical Physics* **122**, 144107 (2005).
- [193] A. M. Ferrenberg and R. H. Swendsen, “Optimized Monte Carlo data analysis,” *Phys. Rev. Lett.* **63**, 1195–1198 (1989).
- [194] S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida, R. H. Swendsen, and P. A. Kollman, “The weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry* **13**, 1011–1021 (1992).
- [195] J. D. Chodera, W. C. Swope, J. W. Pitner, C. Seok, and K. A. Dill, “Use of the weighted histogram analysis method for the analysis of simulated and parallel tempering simulations,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **3**, 26–41 (2007).
- [196] M. R. Shirts and J. D. Chodera, “Statistically optimal analysis of samples from multiple equilibrium states,” *The Journal of Chemical Physics* **129**, 124105 (2008).
- [197] M. Souaille and B. Roux, “Extension to the weighted histogram analysis method: Combining umbrella sampling with free energy calculations,” *Computer Physics Communications* **135**, 40–57 (2001).
- [198] J. Wei, M. M. Denn, J. H. Seinfeld, A. Chakraborty, J. Ying, N. Peppas, and G. Stephanopoulos, *Molecular Modeling and Theory in Chemical Engineering, Volume 28 (Advances in Chemical Engineering) (Vol 28)* (Academic Press, 2001).
- [199] A. S. Paluch, D. D. Cryan, and E. J. Maginn, “Predicting the solubility of the sparingly soluble solids 1,2,4,5-tetramethylbenzene, phenanthrene, and fluorene in various organic solvents by molecular simulation,” *Journal of Chemical & Engineering Data* **56**, 1587–1595 (2011).
- [200] P. V. Klimovich, M. R. Shirts, and D. L. Mobley, “Guidelines for the analysis of free energy calculations,” *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **29**, 397–411 (2015).

- [201] T. C. Beutler, A. E. Mark, R. C. van Schaik, P. R. Gerber, and W. F. van Gunsteren, "Avoiding singularities and numerical instabilities in free energy calculations based on molecular simulations," *Chemical Physics Letters* **222**, 529–539 (1994).
- [202] A. Ahmed and S. I. Sandler, "Solvation free energies and hydration structure of N-methyl-p-nitroaniline," *The Journal of Chemical Physics* **136**, 154505 (2012).
- [203] L. Yang, A. Ahmed, and S. I. Sandler, "Comparison of two simulation methods to compute solvation free energies and partition coefficients," *J. Comput. Chem.* **34**, 284–293 (2012).
- [204] A. S. Paluch, J. K. Shah, and E. J. Maginn, "Efficient solvation free energy calculations of amino acid analogs by expanded ensemble molecular simulation," *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 1394–1403 (2011).
- [205] A. Ahmed and S. I. Sandler, "Physicochemical properties of hazardous energetic compounds from molecular simulation," *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 2389–2397 (2013).
- [206] A. S. Paluch and E. J. Maginn, "Predicting the solubility of solid phenanthrene: A combined molecular simulation and group contribution approach," *AIChE Journal* **59**, 2647–2661 (2013).
- [207] J. D. Chodera and M. R. Shirts, "Replica exchange and expanded ensemble simulations as Gibbs sampling: Simple improvements for enhanced mixing," *The Journal of Chemical Physics* **135**, 194110 (2011).
- [208] S. Geman and D. Geman, "Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* **PAMI-6**, 721–741 (1984).
- [209] E. Rosta and G. Hummer, "Error and efficiency of simulated tempering simulations," *The Journal of Chemical Physics* **132**, 034102 (2010).

- [210] V. I. Manousiouthakis and M. W. Deem, “Strict detailed balance is unnecessary in Monte Carlo simulation,” *The Journal of Chemical Physics* **110**, 2753 (1999).
- [211] H. G. Katzgraber, S. Trebst, D. A. Huse, and M. Troyer, “Feedback-optimized parallel tempering Monte Carlo,” *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2006**, P03018–P03018 (2006).
- [212] F. A. Escobedo and F. J. Martinez-Veracoechea, “Optimized expanded ensembles for simulations involving molecular insertions and deletions. I. Closed systems,” *The Journal of Chemical Physics* **127**, 174103 (2007).
- [213] H. Nymeyer, “Serial tempering without exchange,” *The Journal of Chemical Physics* **133**, 114113 (2010).
- [214] P. J. Carvalho, K. A. Kurnia, and J. A. P. Coutinho, “Dispelling some myths about the CO₂ solubility in ionic liquids,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 14757–14771 (2016).
- [215] E. S. Rubin, J. E. Davison, and H. J. Herzog, “The cost of CO₂ capture and storage,” *International Journal of Greenhouse Gas Control* **40**, 378–400 (2015).
- [216] U.S. Energy Information Administration, “Monthly energy review,” https://www.eia.gov/totalenergy/data/monthly/pdf/sec12_3.pdf (2017).
- [217] S. Seo, M. Quiroz-Guzman, M. A. DeSilva, T. B. Lee, Y. Huang, B. F. Goodrich, W. F. Schneider, and J. F. Brennecke, “Chemically tunable ionic liquids with aprotic heterocyclic anion (AHA) for CO₂ capture,” *The Journal of Physical Chemistry B* **118**, 5740–5751 (2014).
- [218] T. C. Merkel, H. Lin, X. Wei, and R. Baker, “Power plant post-combustion carbon dioxide capture: An opportunity for membranes,” *Journal of Membrane Science* **359**, 126–139 (2010).
- [219] D. Han and K. H. Row, “Recent applications of ionic liquids in separation technology,” *Molecules* **15**, 2405–2426 (2010).

- [220] S. Werner, M. Haumann, and P. Wasserscheid, “Ionic liquids in chemical engineering,” *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **1**, 203–230 (2010).
- [221] V. I. Pârvulescu and C. Hardacre, “Catalysis in ionic liquids,” *Chemical Reviews* **107**, 2615–2665 (2007).
- [222] D. R. MacFarlane, N. Tachikawa, M. Forsyth, J. M. Pringle, P. C. Howlett, G. D. Elliott, J. H. Davis, M. Watanabe, P. Simon, and C. A. Angell, “Energy applications of ionic liquids,” *Energy Environ. Sci.* **7**, 232–250 (2014).
- [223] D. Mecerreyes, “Polymeric ionic liquids: Broadening the properties and applications of polyelectrolytes,” *Progress in Polymer Science* **36**, 1629–1648 (2011).
- [224] L. C. Tomé, M. Isik, C. S. Freire, D. Mecerreyes, and I. M. Marrucho, “Novel pyrrolidinium-based polymeric ionic liquids with cyano counter-anions: High performance membrane materials for post-combustion CO₂ separation,” *Journal of Membrane Science* **483**, 155–165 (2015).
- [225] J. Lu, F. Yan, and J. Texter, “Advanced applications of ionic liquids in polymer science,” *Progress in Polymer Science* **34**, 431–448 (2009).
- [226] J. Dupont and J. D. Scholten, “On the structural and surface properties of transition-metal nanoparticles in ionic liquids,” *Chemical Society Reviews* **39**, 1780 (2010).
- [227] R. Leones, R. C. Sabadini, J. M. Esperança, A. Pawlicka, and M. M. Silva, “Effect of storage time on the ionic conductivity of chitosan-solid polymer electrolytes incorporating cyano-based ionic liquids,” *Electrochimica Acta* **232**, 22–29 (2017).
- [228] F. P. Kinik, A. Uzun, and S. Keskin, “Ionic liquid/metal-organic framework composites: From synthesis to applications,” *ChemSusChem* **10**, 2842–2863 (2017).
- [229] S. M. Mahurin, J. S. Lee, G. A. Baker, H. Luo, and S. Dai, “Performance of nitrile-containing anions in task-specific ionic liquids for improved CO₂/N₂ separation,” *Journal of Membrane Science* **353**, 177–183 (2010).

- [230] T. Makino, M. Kanakubo, Y. Masuda, and H. Mukaiyama, "Physical and CO₂-absorption properties of imidazolium ionic liquids with tetracyanoborate and bis(trifluoromethanesulfonyl)amide anions," *Journal of Solution Chemistry* **43**, 1601–1613 (2014).
- [231] R. Babarao, S. Dai, and D. en Jiang, "Understanding the high solubility of CO₂ in an ionic liquid with the tetracyanoborate anion," *The Journal of Physical Chemistry B* **115**, 9789–9794 (2011).
- [232] H. Liu, S. Dai, and D. en Jiang, "Molecular dynamics simulation of anion effect on solubility, diffusivity, and permeability of carbon dioxide in ionic liquids," *Industrial & Engineering Chemistry Research* **53**, 10485–10490 (2014).
- [233] K. M. Gupta, "Tetracyanoborate based ionic liquids for CO₂ capture: From ab initio calculations to molecular simulations," *Fluid Phase Equilibria* **415**, 34–41 (2016).
- [234] H. Weber and B. Kirchner, "Complex structural and dynamical interplay of cyano-based ionic liquids," *The Journal of Physical Chemistry B* **120**, 2471–2483 (2016).
- [235] G. W. Meindersma, A. R. Hansmeier, and A. B. de Haan, "Ionic liquids for aromatics extraction. present status and future outlook," *Industrial & Engineering Chemistry Research* **49**, 7530–7540 (2010).
- [236] G. W. Meindersma and A. B. D. Haan, "Cyano-containing ionic liquids for the extraction of aromatic hydrocarbons from an aromatic/aliphatic mixture," *Science China Chemistry* **55**, 1488–1499 (2012).
- [237] A. F. M. Cláudio, M. G. Freire, C. S. Freire, A. J. Silvestre, and J. A. Coutinho, "Extraction of vanillin using ionic-liquid-based aqueous two-phase systems," *Separation and Purification Technology* **75**, 39–47 (2010).
- [238] M. L. S. Batista, H. Passos, B. J. M. Henriques, E. J. Maginn, S. P. Pinho, M. G. Freire, J. R. B. Gomes, and J. A. P. Coutinho, "Why are some cyano-based ionic liquids better glucose solvents than water?" *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 18958–18970 (2016).

- [239] B. W. McCann and O. Acevedo, “Pairwise alternatives to ewald summation for calculating long-range electrostatics in ionic liquids,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **9**, 944–950 (2013).
- [240] J. W. Tester and M. Modell, *Thermodynamics and Its Applications (3rd Edition)* (Prentice Hall, 1996).
- [241] J. M. Prausnitz, R. N. Lichtenthaler, and E. G. de Azevedo, *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria (3rd Edition)* (Prentice Hall, 1998).
- [242] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, and D. A. Case, “Development and testing of a general amber force field,” *Journal of Computational Chemistry* **25**, 1157–1174 (2004).
- [243] C. Schröder, “Comparing reduced partial charge models with polarizable simulations of ionic liquids,” *Physical Chemistry Chemical Physics* **14**, 3089 (2012).
- [244] T. Koller, J. Ramos, N. M. Garrido, A. P. Fröba, and I. G. Economou, “Development of a united-atom force field for 1-ethyl-3-methylimidazolium tetracyanoborate ionic liquid,” *Molecular Physics* **110**, 1115–1126 (2012).
- [245] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, and P. A. Kollman, “A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules,” *Journal of the American Chemical Society* **117**, 5179–5197 (1995).
- [246] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD – Visual Molecular Dynamics,” *Journal of Molecular Graphics* **14**, 33–38 (1996).
- [247] Z. Liu, X. Wu, and W. Wang, “A novel united-atom force field for imidazolium-based ionic liquids,” *Physical Chemistry Chemical Physics* **8**, 1096 (2006).
- [248] S. L. Mayo, B. D. Olafson, and W. A. Goddard, “DREIDING: A generic force field for molecular simulations,” *The Journal of Physical Chemistry* **94**, 8897–8909 (1990).

- [249] M. Basma, S. Sundara, D. Çalgan, T. Vernali, and R. J. Woods, "Solvated ensemble averaging in the calculation of partial atomic charges," *Journal of Computational Chemistry* **22**, 1125–1137 (2001).
- [250] O. Borodin, "Polarizable force field development and molecular dynamics simulations of ionic liquids," *The Journal of Physical Chemistry B* **113**, 11463–11478 (2009).
- [251] M. L. S. Batista, K. A. Kurnia, S. P. Pinho, J. R. B. Gomes, and J. A. P. Coutinho, "Computational and experimental study of the behavior of cyano-based ionic liquids in aqueous solution," *The Journal of Physical Chemistry B* **119**, 1567–1578 (2015).
- [252] C. M. Breneman and K. B. Wiberg, "Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. the need for high sampling density in formamide conformational analysis," *Journal of Computational Chemistry* **11**, 361–373 (1990).
- [253] C. Cadena and E. J. Maginn, "Molecular simulation study of some thermophysical and transport properties of triazolium-based ionic liquids," *The Journal of Physical Chemistry B* **110**, 18026–18039 (2006).
- [254] H. Liu, S. Dai, and D. en Jiang, "Structure and dynamics of CO₂ and N₂ in a tetracyanoborate based ionic liquid," *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16**, 1909–1913 (2014).
- [255] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. Cornell, and P. A. Kollman, "A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model," *The Journal of Physical Chemistry* **97**, 10269–10280 (1993).
- [256] J. N. C. Lopes and A. A. H. Pádua, "Molecular force field for ionic liquids III: imidazolium, pyridinium, and phosphonium cations; chloride, bromide, and dicyanamide anions," *The Journal of Physical Chemistry B* **110**, 19586–19592 (2006).
- [257] T. Köddermann, D. Paschek, and R. Ludwig, "Molecular dynamic simulations of ionic liquids: A reliable description of structure, thermodynamics and dynamics," *ChemPhysChem* **8**, 2464–2470 (2007).

- [258] D. Kerlé, M. N. Jorabchi, R. Ludwig, S. Wohlrab, and D. Paschek, “A simple guiding principle for the temperature dependence of the solubility of light gases in imidazolium-based ionic liquids derived from molecular simulations,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 1770–1780 (2017).
- [259] B. Chen, J. J. Potoff, and J. I. Siepmann, “Monte carlo calculations for alcohols and their mixtures with alkanes. transferable potentials for phase equilibria. 5. united-atom description of primary, secondary, and tertiary alcohols,” *The Journal of Physical Chemistry B* **105**, 3093–3104 (2001).
- [260] J. J. Potoff and J. I. Siepmann, “Vapor–liquid equilibria of mixtures containing alkanes, carbon dioxide, and nitrogen,” *AIChE Journal* **47**, 1676–1682 (2001).
- [261] J. L. F. Abascal and C. Vega, “A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4p/2005,” *The Journal of Chemical Physics* **123**, 234505 (2005).
- [262] C. Vega and J. L. F. Abascal, “Simulating water with rigid non-polarizable models: a general perspective,” *Physical Chemistry Chemical Physics* **13**, 19663 (2011).
- [263] Y. M. Muñoz-Muñoz, G. Guevara-Carrion, M. Llano-Restrepo, and J. Vrabec, “Lennard-jones force field parameters for cyclic alkanes from cyclopropane to cyclohexane,” *Fluid Phase Equilibria* **404**, 150–160 (2015).
- [264] L. N. Naden and M. R. Shirts, “Linear basis function approach to efficient alchemical free energy calculations. 2. Inserting and deleting particles with coulombic interactions,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **11**, 2536–2549 (2015).
- [265] W. Shinoda, M. Shiga, and M. Mikami, “Rapid estimation of elastic constants by molecular dynamics simulation under constant stress,” *Physical Review B* **69** (2004), 10.1103/physrevb.69.134103.
- [266] R. W. Hockney and J. W. Eastwood, *Bristol: Hilger, 1988* (1988).

- [267] M. Brehm and B. Kirchner, "TRAVIS - A free analyzer and visualizer for monte carlo and molecular dynamics trajectories," *Journal of Chemical Information and Modeling* **51**, 2007–2023 (2011).
- [268] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *Journal of Cheminformatics* **4**, 17 (2012).
- [269] U. Domańska, M. Królikowska, W. E. Acree, and G. A. Baker, "Activity coefficients at infinite dilution measurements for organic solutes and water in the ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium tetracyanoborate," *The Journal of Chemical Thermodynamics* **43**, 1050–1057 (2011).
- [270] M. Deetlefs, C. Hardacre, M. Nieuwenhuyzen, A. A. H. Padua, O. Sheppard, and A. K. Soper, "Liquid structure of the ionic liquid 1,3-dimethylimidazolium bis{(trifluoromethyl)sulfonyl}amide," *The Journal of Physical Chemistry B* **110**, 12055–12061 (2006).
- [271] H. Tokuda, K. Hayamizu, K. Ishii, M. A. B. H. Susan, and M. Watanabe, "Physico-chemical properties and structures of room temperature ionic liquids. 2. variation of alkyl chain length in imidazolium cation," *The Journal of Physical Chemistry B* **109**, 6103–6110 (2005).
- [272] A. Finotello, J. E. Bara, D. Camper, and R. D. Noble, "Room-temperature ionic liquids: Temperature dependence of gas solubility selectivity," *Industrial & Engineering Chemistry Research* **47**, 3453–3459 (2008).
- [273] I. M. Svishchev and P. G. Kusalik, "Structure in liquid water: A study of spatial distribution functions," *The Journal of Chemical Physics* **99**, 3049–3058 (1993).
- [274] P.-F. Yan, M. Yang, X.-M. Liu, C. Wang, Z.-C. Tan, and U. Welz-Biermann, "Activity coefficients at infinite dilution of organic solutes in the ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium tetracyanoborate [EMIM][TCB] using gas-liquid chromatography," *The Journal of Chemical Thermodynamics* **42**, 817–822 (2010).

- [275] J. Chang, “The calculation of chemical potential of organic solutes in dense liquid phases by using expanded ensemble monte carlo simulations,” *The Journal of Chemical Physics* **131**, 074103 (2009).
- [276] A. M. Schilderman, S. Raessi, and C. J. Peters, “Solubility of carbon dioxide in the ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide,” *Fluid Phase Equilibria* **260**, 19–22 (2007).
- [277] J. Holste, K. Hall, P. Eubank, G. Esper, M. Watson, W. Warowny, D. Bailey, J. Young, and M. Bellomy, “Experimental (p, vm, t) for pure CO₂ between 220 and 450 k,” *The Journal of Chemical Thermodynamics* **19**, 1233–1250 (1987).
- [278] J. A. Izaguirre and S. S. Hampton, “Shadow hybrid Monte Carlo: An efficient propagator in phase space of macromolecules,” *The Journal of Computational Physics* **200**, 581 (2004).
- [279] E. Akmatkaya and S. Reich, “GSHMC: An efficient method for molecular simulation,” *Journal of Computational Physics* **227**, 4934 (2008).