



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO**



FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO-MATEMÁTICAS

“Mat. Luis Manuel Rivera Gutierrez”

División de Estudios de Posgrado

**“Plegado catiónico y límite de estabilidad térmica del
líquido iónico [BMIM⁺] [BF₄⁻] bajo vacío total”**

**TESIS presentada por:
Jesus Alberto Arroyo Valdez**

A la División de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas como
requisito para obtener el grado de:

**DOCTOR EN CIENCIAS
EN
INGENIERÍA FÍSICA**

Asesor: Dr. José Luís Rivera Rojas
Co-asesor: Dr. Gonzalo Viramontes Gamboa.

Morelia, Michoacán, diciembre de 2022

ASUNTO: Declaración de responsabilidad

A quien corresponda.

El que suscribe **Jesus Alberto Arroyo Valdez**, matrícula **1142042F**, CVU **CONACYT 784685**, alumno perteneciente al programa de Doctorado en Ciencias en Ingeniería Física de la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo durante el periodo septiembre 2018 – agosto 2022 para dejar de manifiesto lo siguiente.

Esta tesis titulada: “Plegado catiónico y límite de estabilidad térmica del líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] bajo vacío total” ha sido escrita en su totalidad por mi autoría y la contribución colaborativa ha sido indicada y claramente reconocida.

Cumple con los requisitos exigidos por la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

No contiene material aceptado o presentado para obtener cualquier otro grado académico en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo o cualquier otra institución de educación superior.


Se han proporcionado debidamente las referencias sobre toda la literatura y los recursos de apoyo, respetando íntegramente el contenido científico de los trabajos aquí citados.

Autor



Jesus Alberto Arroyo Valdez

Asesor



Dr. José Luís Rivera Rojas

RESUMEN

PLEGADO CATIONICO Y LÍMITE DE ESTABILIDAD TÉRMICA DEL LÍQUIDO IÓNICO [BMIM⁺] [BF₄⁻] BAJO VACÍO TOTAL.

Por:

Maestro en Ciencias en Ingeniería Química

Jesus Alberto Arroyo Valdez

Diciembre del 2022

Asesor: Dr. José Luís Rivera Rojas.

Co-asesor: Dr. Gonzalo Viramontes Gamboa.

Simulaciones de Dinámica Molecular revelan el comportamiento de la distribución bimodal (plegada/desplegada) de las conformaciones de cationes en líquidos iónicos basados en imidazol alquilado, como lo es el formado por el 1-alkil-3-metilimidazol [BMIM⁺], y [BF₄⁻]. Las cadenas de alquilo de los cationes pueden plegarse para bloquear las interacciones entre el catión y los aniones, reduciendo así la cohesividad del líquido conforme aumenta la temperatura. A temperatura ambiente, las conformaciones plegadas representan menos de un tercio de las conformaciones totales. A la inversa del comportamiento observado en la desnaturalización térmica de las proteínas, cuando aumenta la temperatura, crece la concentración de catión plegado. Una vez que se alcanza la concentración equimolar, el sistema alcanza una temperatura de transición (similar al comportamiento en la desnaturalización térmica de proteínas), el sistema se vuelve mecánicamente inestable (metaestable) en la dirección normal, y se encuentra en el límite experimental de estabilidad térmica. En la interfase líquido / vacío, hay una capa más externa de cationes, con las cadenas alquílicas extendiéndose hacia el vacío. A la temperatura que desaparecen las interacciones en la dirección normal a la interfase, las atracciones transversales restantes que todavía no desaparecen hacen que el sistema no se vaporice por completo, convirtiendo al sistema en uno metaestable, estas interacciones limitan la velocidad de vaporización de pares neutros de iones, la cual se observa a temperaturas tan bajas como 773.15 K.

Palabras clave: líquidos iónicos, plegamiento, densidad, radio de giro, tensión superficial.

ABSTRACT

CATION FOLDING AND THE THERMAL STABILITY LIMIT
OF THE IONIC LIQUID [BMIM⁺] [BF₄⁻] UNDER TOTAL VACUUM.

By

Master of Science in Chemical Engineering

Jesus Alberto Arroyo Valdez

December 2022

Directed by: Dr. José Luís Rivera Rojas.

Co-advisor: Dr. Gonzalo Viramontes Gamboa.

Molecular Dynamics simulations reveal the bimodal (folded/unfolded) distribution behavior of cation conformations in alkylated imidazole-based ionic liquids, such as that formed by 1-alkyl-3-methylimidazole [BMIM⁺], and [BF₄⁻]. The alkyl chains of cations can fold to block interactions between the cation and anions, thus reducing the cohesiveness of the liquid as temperature increases. At room temperature, the folded conformations represent less than a third of the total conformations. Contrary to the behavior observed in the thermal denaturation of proteins, when the temperature increases, the folded cation concentration increases. Once equimolar concentration is reached, the system reaches a transition temperature (similar to the behavior in thermal denaturation of proteins), the system becomes mechanically unstable (metastable) in the normal direction, and is at the experimental limit of thermal stability. At the liquid/vacuum interface, there is an outermost shell of cations, with the alkyl chains extending into the vacuum. At the temperature that the interactions in the direction normal to the interface disappear, the remaining transverse attractions that have not yet disappeared make the system not completely vaporize, making the system a metastable one, these interactions limit the rate of vaporization of neutral pairs of ions, which is observed at temperatures as low as 773.15 K.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Plegamiento / desdoblamiento en proteínas	1
1.2 La temperatura de fusión en proteínas	1
1.3 La paradoja de Levinthal	3
1.4 Mecanismos de plegamiento en proteínas	4
1.5 La conexión de las estructuras de las proteínas con la de polímeros	5
1.6 Plegamiento / desdoblamiento en polímeros	6
1.7 Líquidos iónicos	7
1.8 Propiedades de líquidos iónicos basados en estructuras 1-alkil-3-metilimidazol	8
1.9 Plegamiento en líquidos iónicos con la estructura 1-alkil-3-metilimidazol	11
1.10 Justificación	12
1.11 Hipótesis	14
1.12 Objetivo general	15
1.13 Objetivos particulares	15
2. METODOLOGÍA	16
2.1 Condiciones Periódicas	16
2.2 Radio de corte	18
2.3 Mosaico perfecto	19
2.4 Algoritmo de Verlet	20
2.5 Propiedades termodinámicas	22
2.6 Temperatura	23
2.7 Presión	24

2.8 Equilibrio líquido – vapor	26
2.9 Tensión superficial	28
2.10 Potenciales de interacción	28
2.11 Potencial de Lennard-Jones	32
2.12 Interacciones coulómbicas	33
2.13 Interacciones 1-5	34
2.14 Vibración de las distancias de enlace	34
2.15 Ángulos de enlace	35
2.16 Ángulos de torsión	36
2.17 Radio de giro (Rg)	38
2.18 Especificaciones de las simulaciones	38
3. RESULTADOS	41
3.1 Perfiles de densidad y el acumulamiento interfacial	42
3.2 Orientación de las cadenas en la interfase	49
3.3 Vaporización de pares de iones neutros	52
3.4 Plegado y desplegado en las estructuras catiónicas [BMIM+]	53
3.4 Perfiles de la presión y la tensión superficial	12
4. CONCLUSIONES	67
85. BIBLIOGRAFÍA	69

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Plegamiento / desdoblamiento en proteínas

El reciente logro en la predicción de la forma en que se doblan las proteínas y plegarse en conformaciones que son naturales a las condiciones de los sistemas biológicos ha sido reconocida como uno de los logros más importantes en los últimos años de la biología molecular, logrando predicciones en las estructuras de las proteínas dobladas con errores similares a las que se logran usando métodos experimentales (Jumper et al. 2021; Tunyasuvunakool et al. 2021; Stevens y He 2022). Este logro se llevó a cabo usando metodologías de Inteligencia Artificial, las cuales usan información experimental para ajustar modelos con relaciones complejas entre las posiciones y ángulos que forman las cadenas proteicas, una vez ajustado el modelo, se pueden hacer predicciones de las conformaciones que tomará la cadena proteínica bajo condiciones biológicas, las cuales ocurren en un rango reducido de temperaturas y presiones.

1.2 La temperatura de fusión en proteínas

El proceso de desdoblamiento de proteínas ocurre conforme aumenta la temperatura, principalmente a temperaturas fuera del rango de condiciones biológicas en las que ocurre el plegamiento natural (a condiciones no naturales), por eso se dice que las proteínas se desnaturalizan a estas condiciones (Chodankar et al. 2008). Proteínas de tamaño relativamente pequeño parecen ajustar su comportamiento de doblamiento al modelo más simple llamado “doblamiento en dos estados” (plegadas \leftrightarrow desdobladas) (Zwanzig 1997; Rhoades et al. 2004; Rollins y Dill 2014), la cual tiene una temperatura característica llamada la temperatura de fusión, T_m (Gorania, Seker, y Haris 2010), en la cual el 50% de las proteínas de una población dada se encuentran desdobladas, para proteínas con T_m más alto, estas proteínas serán estables en un rango más amplio de temperaturas.

En T_m , solo dos estados (plegados y desdoblados) coexisten en equilibrio termodinámico, y el proceso se parece mucho a las transiciones de primer orden entre fases homogéneas (por ejemplo, transiciones vapor - líquido o sólido - gas) (Gomes y Faísca 2019). Este tipo de transiciones es típica en proteínas pequeñas, de dominio simple conteniendo alrededor de 150 aminoácidos, mientras que en proteínas de dominio múltiple, el comportamiento es más complejo, ya que proteínas más largas se desdoblán en poblaciones con estados intermedios con cinéticas multifásicas. Los procesos de desnaturalización se pueden seguir experimentalmente a través de métodos como la calorimetría de escaneo diferencial (DSC, siglas en inglés), fluorimetría de escaneo diferencial (DSF, por sus siglas en inglés), y el dicroísmo circular (CD, por sus siglas en inglés) y se usan para determinar si una cadena se funde en un dominio simple como es esperado en la transición de dos estados (Lumry, Biltonen, y Brandts 1966); esto se consigue midiendo la capacidad calorífica de la proteína, la cual toma el valor máximo de pico en T_m , y se conoce como el criterio de van't Hoff. Un criterio más estricto para decidir si el plegamiento se lleva a cabo de acuerdo al modelo de estados, es a través de la observación de la cinética de cooperatividad (Chan, Shimizu, y Kaya 2004). Se espera que en un proceso cooperativo, se involucren interacciones que no se comportan de forma independiente unas de otras, cuando se da una, las otras se dan más favorablemente. Otro criterio para estimar T_m , muy popular experimentalmente, es a través de los cambios ópticos que ocurren en una solución de una proteína cuando es calentada desde la temperatura a la que es nativa hasta temperaturas donde se desnaturaliza (Mayne y Englander 2000; Baaske, Duhr, y Braun 2007). Otras propiedades como la viscosidad alcanzan un punto máximo en T_m , por lo que esta se puede estimar usando viscosímetros con escaneo de temperatura (Jiang et al. 2019; Monkos 2015). Se cree que la viscosidad alcanza un máximo en T_m debido a la asimetría estructural que toman las conformaciones de la proteína a esta temperatura (Oncley, Scatchard, y Brown 1947), además de que las cadenas ocupan un volumen mayor una vez que ha ocurrido la desnaturalización (J. T. Yang 1962).

1.3 La paradoja de Levinthal

Al estudiar que tan rápido se dan los plegamientos / desdoblamientos de las proteínas, los cuales ocurren en periodos desde ms hasta s, surgió la paradoja de Levinthal, quien propone que el plegamiento de una proteína para buscar su forma nativa ocurre dominado por un control cinético del proceso, más que un control dominado por la termodinámica del sistema, al menos en una primera etapa donde la proteína dominada por la dinámica del sistema se pliega a una conformación metaestable, y es a partir de la conformación metaestable que ocurren transformaciones más favorables que pueden estar dominadas por la termodinámica del sistema hacia conformaciones más estables, pudiendo llegar al mínimo global (Levinthal 1968). Levinthal llegó a esta conclusión tomando en cuenta que para que una proteína se pliegue en un proceso de dos estados, sin intermediarios, la proteína debe explorar de una manera aleatoria todas las posibles conformaciones desdobladas antes de poder encontrar su forma nativa, la cual debería ser una minimización global de la energía. Si la búsqueda del mínimo no está sesgada (todas las conformaciones desplegadas ocurren con la misma probabilidad), un simple conteo de todos los posibles estados conduce a un estimado absurdo del tiempo en que se pliega una proteína: si se asume que cada aminoácido en una proteína puede asumir solo 2 estados y el cambio entre uno y otro ocurre muy rápido, por ejemplo en 1 ps, el tiempo en que puede ocurrir una vibración térmica, entonces, una pequeña proteína con 100 aminoácidos podría tener accesos a un número total de 2100 (~ 1030) conformaciones, requiriendo cerca de 2100 ps o 1010 años para encontrar su conformación nativa, lo cual se encuentra muy lejos de los tiempos experimentales de plegamiento. Teorías más recientes han encontrado que el proceso de plegamiento es una combinación de control cinético y termodinámico del proceso, donde ciertos dominios de la proteína se pliegan efectivamente bajo control termodinámico sin afectar los tiempos de plegamiento, estos dominios están conformados por cadenas cortas (Finkelstein et al. 2022).

1.4 Mecanismos de plegamiento en proteínas

Hay varios modelos que proponen diferentes mecanismos de plegamiento. Levinthal propuso que deberían existir “punto de nucleación”, interacciones locales entre los aminoácidos que inician el proceso de plegamiento, los cuales son muy estables, permitiendo la formación subsecuente de elementos de estructuras mayores en las proteínas hasta llegar a su forma nativa (Ivankov y Finkelstein 2020). En el modelo estructural el proceso de plegamiento se concibe como un proceso jerárquico, donde la formación de elementos estructurales secundarios enlazadas por puentes de hidrógeno (hélices alfa y láminas beta) preceden y conducen la formación de estructuras terciarias en las proteínas (Wetlaufer 1973; Nölting y Andert 2000; Daggett y Fersht 2003). El modelo de difusión - colisión es similar al modelo estructural, asume que el núcleo del proceso de plegado está basado en encuentros difusivos entre los elementos estructurales secundarios que conducen a estados intermediarios de mayor estabilidad, los cuales eventualmente se conjuntan para formar las estructuras terciarias (Karplus y Weaver 1979; Islam, Karplus, y Weaver 2002; Jacob et al. 1997). El modelo de colapso hidrofóbico ofrece una visión diferente a los modelos previos, el proceso inicial es un colapso de la cadena proteica como resultado de un efecto hidrofóbico y subsecuentemente ocurre un rearrreglo local para formar los elementos estructurales secundarios correctos (Dill 1985; Lapidus et al. 2007; Sadqi, Lapidus, y Muñoz 2003). Muchas investigaciones se han llevado a cabo en base a mecanismos que proponen la existencia de un estado de transición de plegado, donde la velocidad global del proceso de transición está limitada por la formación de estados de transición termodinámicamente inestables (Jackson 1998; Fersht 1995; 2000). Finalmente, la hipótesis del embudo de plegamiento, parte de presunciones similares al colapso hidrofóbico, asume que en su estado nativo esta se encuentra en un mínimo profundo con paredes con pendientes muy altas, pueden haber un sinnúmero de estados metaestables en mínimos locales pero todos ellos tienen una energía libre mayor (Dill, Alonso, y Hutchinson 1989).

1.5 La conexión de las estructuras de las proteínas con la de polímeros

En el desarrollo de los modelos que caracterizan el plegamiento de proteínas, ha habido intercambio de ideas con los métodos desarrollados para estudiar cadenas poliméricas, donde propiedades inicialmente desarrolladas en la ciencia de polímeros son empleadas en el estudio de proteínas (Nassar et al. 2021). Conceptos como el radio de giro, R_g , o la distancia entre las puntas de la cadena, R_e , inicialmente desarrolladas en ciencia de polímeros son ahora usadas para estimar tamaños de ensambles conformacionales en proteínas (Lobanov, Bogatyreva, y Galzitskaya 2008; Zhang et al. 2012). El concepto de solvente teta, desarrollado en polímeros para explicar la importancia que los solventes juegan en sus conformaciones ha sido usado para entender los efectos de los solventes sobre las cadenas proteicas (Nassar et al. 2021). Un “solvente bueno” tiene interacciones favorablemente fuertes entre los monómeros y el solvente, lo que hace que la cadena se expanda, mientras que un “solvente pobre” las interacciones entre monómeros y el solvente son muy desfavorables, por lo que la cadena tiende a colapsar. Un “solvente theta” se encuentra en el comportamiento medio entre un “solvente bueno” y un “solvente pobre” y obedece la estadística ideal de un vuelo al azar, la cual mantiene orientaciones al azar entre los monómeros mientras estos permanecen unidos por enlaces, lo que provoca que la cadena polimérica no va a estar más colapsada ni más expandida que una cadena de vuelo al azar (Yamakawa 1974). Las proteínas generalmente se pliegan en “solventes buenos” como el agua y se desdoblán en “solventes pobres”, pero a diferencia de los polímeros, las proteínas pueden tener un comportamiento dependiente de su secuencia de aminoácidos. El agua es generalmente un “solvente bueno”, pero también para ciertas proteínas puede ser un “solvente pobre” (Holehouse y Pappu 2018; Clark, Plaxco, y Sosnick 2020). Las ideas aprendidas en cadenas poliméricas pueden ayudar a entender características claves de los ensambles conformacionales en proteínas (Nassar et al. 2021). R_g de una cadena proteica depende en el número de monómeros (aminoácidos), N , como en la relación $R_g \approx N^{\nu}$, (Flory 1949; Sanchez 1979; Thirumalai et al. 2019) donde ν es llamado el exponente de Flory y depende del solvente empleado. En cadenas que se

comportan bajo la estadística de vuelo al azar, $\nu = 1/2$, y para proteínas desnaturalizadas en “solventes buenos” $\nu = 0.6$.

1.6 Plegamiento / desdoblamiento en polímeros

Los polímeros también sufren procesos de plegamiento a diferentes temperaturas, desde temperaturas correspondientes a la cristalización de los materiales poliméricos (Hoffman 1964) hasta temperaturas altas formando estados fundidos (González-Mijangos et al. 2021).

Estudios de simulación molecular de homopolímeros dominados por interacciones de corto alcance, se ha mostrado que se comportan como cadenas proteicas que se pliegan dominadas por la termodinámica más que por la cinética del proceso, caracterizada por comportarse como un modelo simple de dos estados, con cambios grandes y compensados entre entropía y entalpía, con un paisaje energético que tiene la forma de un embudo que varía linealmente con la temperatura (Taylor, Paul, y Binder 2016). Estos estudios han permitido entender y corroborar que muchos aspectos de la termodinámica de plegamiento de cadenas proteicas, no son específicos de la secuencia de la proteína, y su comportamiento en general es más similar al comportamiento de polímeros.

Las cadenas poliméricas cortas muestran un comportamiento similar al de las proteínas cerca de su T_m . Simulaciones moleculares usando una cadena con 500 monómeros y empleando un potencial de interacción realista, han mostrado que estas cadenas poliméricas se pliegan en dos conformaciones distintas separadas por una pequeña barrera energética, del orden de $k_B T$ (k_B es la constante de Boltzmann y T la temperatura), por lo que hay una transición de fase de primer orden, donde a bajas temperaturas la cadena toma una forma cilíndrica, mientras que a temperaturas altas una forma globular fundida (Chakrabarty y Bagchi 2010). Cerca de T_m (580 K para polietileno), existe una fluctuación intermitente entre estos dos estados, que tienen grandes diferencias en forma y estructura.

Estudios de simulación molecular de polímeros hidrofóbicos en solución acuosa a temperatura ambiente, y en contacto con una pared hidrofóbica, han mostrado que las cadenas poliméricas tienen una preferencia por permanecer plegadas en la vecindad de la interfase sólido / líquido, mientras que prefieren separarse del líquido en bulto, y desdoblarse en la interfase líquido / vapor. El comportamiento diferenciado probablemente es debido a un efecto hidrofóbico entre las moléculas del solvente y la cadena polimérica, lo cual hace que las cadenas sean expulsadas de la fase acuosa y libre de desdoblarse, mientras que cerca de la pared las cadenas de polímero forman estructuras bidimensionales adsorbidas en la superficie de la pared (Jamadagni et al. 2009).

1.7 Líquidos iónicos

Los líquidos iónicos a temperatura ambiente son una clase de compuestos iónicos (sales) con puntos de fusión por debajo de 100 °C, comprenden cationes como imidazoles o piridinos sustituidos, combinados con aniones como haluros (Cl⁻, Br⁻) sulfatos (EtSO₄⁻), fosfatos (hexafluorofosfato PF₆⁻), boratos (tetrafluoroborato, BF₄⁻) y otros (Olivier-Bourbigou y Magna 2002). Desde una perspectiva atomística, los líquidos iónicos están lejos de ser triviales pues estos están compuestos de iones asimétricos, a menudo flexibles, los cuales son objetos moleculares de tamaño mediano (en el rango de 10 a 100 átomos), más complejos que los iones inorgánicos tradicionales de sales fundidas a temperatura alta. Hay potencialmente millones de combinaciones que forman líquidos iónicos, cuyas propiedades físico-químicas pueden diseñarse para optimizar su estabilidad térmica, la solubilidad de un sustrato, el rendimiento y la selectividad en reacciones químicas, entre otras.

Por otro lado, estos fluidos han sido considerados como “solventes verdes”, debido a que poseen algunas propiedades que han sido definidas como propiedades ideales de un solvente, entre las que se encuentran su baja volatilidad, alta estabilidad térmica y electroquímica, reutilizabilidad y su fácil manipulación (Welton 2004; Steinrück y Wasserscheid 2015). Es así, como su empleo como medios de reacción podría ofrecer una solución a los problemas de emisión de disolventes y de

generación de residuos. Adicionalmente, existe un gran interés hacia el uso de estas sustancias iónicas como solventes para un amplio rango de aplicaciones, incluyendo catálisis, debido a las siguientes propiedades:

- Son líquidos incoloros con viscosidades relativamente bajas.
- Exhiben una presión de vapor despreciable a condiciones ambientales
- Son buenos solventes para un amplio rango de compuestos orgánicos, inorgánicos, complejos organometálicos y poliméricos.
- Están frecuentemente compuestos de iones débilmente coordinados, así que tienen el potencial para ser altamente polares.
- Son inmiscibles en un número considerable de solventes orgánicos, por lo que proveen una alternativa polar y no-acuosa para sistemas de dos fases (reacciones bifásicas).
- Se componen de dos partes (catión y anión), originando una flexibilidad sintética en la síntesis que no está disponible para solventes moleculares simples. Esto hace que el espectro de sus propiedades fisicoquímicas sea más amplio que los solventes orgánicos tradicionales.
- Tienen el potencial para ser reutilizables.

Las propiedades físicas y químicas de los líquidos iónicos pueden ser ajustadas en un amplio rango de condiciones por medio de la selección adecuada de cationes y aniones. Por lo tanto, surge la posibilidad de optimizar el medio de reacción iónico para una aplicación específica mediante un ajuste sistemático de las propiedades deseadas para un solvente. Es así, como los líquidos iónicos han sido referidos como “solventes de diseño” en diversas publicaciones (García-Verdugo et al. 2015; Billard et al. 2011).

1.8 Propiedades de líquidos iónicos basados en estructuras 1-alkil-3-metilimidazol

Los líquidos iónicos conteniendo cadenas alquílicas como los basados en la estructura 1-alkil-3-metilimidazol han sido ampliamente estudiados en la literatura (El Seoud et al. 2007; D. Holbrey, R. Seddon, y Wareing 2001; Li et al. 2022).

Mediciones experimentales de densidad e índices de refracción para líquidos iónicos con 2 carbonos hasta ocho carbonos en la cadena del catión y los aniones $[\text{BF}_4^-]$, $[\text{TfO}^-]$, $[\text{O}_2\text{SO}_4^-]$, y $[\text{PF}_6^-]$, en el rango de temperaturas de 293.15 a 343.15 K a presión ambiente, han mostrado una reducción lineal de la densidad conforme aumenta la temperatura en cada uno de los líquidos iónicos, en concordancia con otros estudios (Tariq et al. 2009; Soriano, Doma, y Li 2009; Zafarani-Moattar y Shekaari 2006). Estudios en grupos de líquidos iónicos, donde se mantiene el anión y la cadena varía, han mostrado reducciones pequeñas en la densidad (con incrementos en el índice de refracción) conforme aumenta el tamaño de la cadena o el tamaño del peso molecular de la cadena; para el anión $[\text{PF}_6^-]$, las reducciones van de 1.283 (dos carbonos) a 1.106 g/cm³ (Montalbán et al. 2015). Cadenas más largas muestran una menor eficiencia para empacarse y formar líquidos más compactos, lo que se puede deber a la mayor flexibilidad de las cadenas y la facilidad de estas para interactuar con otras partes del catión. Para comparaciones donde se mantiene constante el tamaño de la cadena, pero cambia el catión usando estructuras de diversos pesos moleculares, el efecto es el contrario al del efecto del tamaño de la cadena, conforme aumenta el tamaño del anión aumenta la densidad del líquido iónico (Gomes de Azevedo et al. 2005), aunque otros estudios donde estiman el volumen molecular del anión no llegan a una conclusión clara (Montalbán et al. 2015).

Análisis termogravimétricos, isotérmicos y no isotérmicos, en una serie de líquidos iónicos basados en la estructura 1-alkil-3-metilimidazol (etil, propil, butil, hexil y decil) en conjunto con el anión $[\text{Cl}^-]$ a temperaturas en el rango de 100 a 225 °C han encontrado que para la mayoría de los líquidos estudiados, conforme crece la cadena alquílica, la estabilidad del líquido iónico es menor y se degradan más fácilmente, no importa si la degradación se lleva a cabo isotérmicamente o no isotérmicamente (Williams et al. 2020). Por debajo de 100 °C todos los líquidos son estables térmicamente, lo que hacen que sean seguros en exposiciones a tiempos largos, por debajo de 125 °C, los líquidos iónicos formados con cadenas etil y butil, que son ampliamente usados en muchos estudios y aplicaciones industriales, son también estables térmicamente. El único líquido iónico que no siguió la regla y presentó un comportamiento contradictorio es el basado en la cadena propil, quien

fue el más estable térmicamente en estudios isotérmicos, y el menos estable en estudios no isotérmicos. Se ha propuesto que el alargamiento de la cadena alquílica tiene 2 efectos (Cao y Mu 2014): por un lado, una cadena más larga puede resultar en que el sistema presente fuerzas de van der Waals mayores, pero también puede reducir las interacciones electrostáticas intramoleculares, lo cual tendrá el efecto global de una estabilidad térmica menor. Por otro lado, cadenas más largas pueden hacer que el carbocatión y los carbonos radicales sean más estables, por lo que las reacciones de descomposición ocurren más fácilmente. En cuanto al efecto del anión se ha encontrado que la estabilidad térmica de los líquidos iónicos depende fuertemente en el anión ocupado, siendo los líquidos iónicos formados con los aniones $[BF_4^-]$, $[Tf_2N^-]$, y $[PF_6^-]$ los más estables.

Estudios experimentales de la medición de la tensión superficial, γ , en una serie de líquidos iónicos basados en la estructura 1-alkil-3-metilimidazol (etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, y decil) en conjunto con el anión $[Tf_2N^-]$ a temperaturas en el rango de 293.15 a 353.15 K y presión atmosférica, han encontrado que similar a lo que ocurre con la densidad del líquido iónico, γ decrece claramente con el tamaño de la cadena alquílica para líquidos iónicos que tiene desde etil hasta hexil sustituyentes, para cadenas largas no hay un cambio claro en la tendencia y parecería que todos toman el mismo valor de γ (Carvalho et al. 2008; Huddleston et al. 2001; Freire et al. 2007; Law y Watson 2001b; 2001a; Dzyuba y Bartsch 2002). Los resultados de estos estudios indican que los líquidos iónicos tienen entropías superficiales bajas y un ordenamiento superficial alto. Estudios con diferentes aniones, manteniendo el catión han mostrado que más que con el tamaño o el peso molecular del anión, γ depende de la fuerza con que interactúan el anión y el catión en el líquido iónico (Freire et al. 2007). Estudios de γ con el catión 1-butil-3-metilimidazol y los aniones $[BF_4^-]$, $[Tf_2N^-]$, y $[PF_6^-]$ que el líquido iónico generado con $[PF_6^-]$ genera la γ más alta, ligeramente por debajo de este sigue el líquido iónico con $[BF_4^-]$ y al último el líquido iónico generado con $[Tf_2N^-]$, siendo la diferencia entre la mayor y menor γ de alrededor de 14 mN / m, una reducción de alrededor del 30%.

1.9 Plegamiento en líquidos iónicos con la estructura 1-alkil-3-metilimidazol

Las conformaciones que toman el par de iones en los líquidos iónicos hace que el comportamiento de sus propiedades no sea trivial en comparación con sales fundidas de iones inorgánicos a altas temperaturas (Shimizu et al. 2013). Estudios experimentales y de simulación molecular, han mostrado que los iones que forman los líquidos iónicos contienen partes polares y no polares que pueden conllevar en un mismo ion, interacciones electrostáticas y de dispersión de magnitud similar, lo que conduce a que sean fluidos nano-heterogéneos, compuestos por redes dominadas por interacciones polares, rodeadas por zonas no polares (Urahata y Ribeiro 2004; Wang y Voth 2005; Triolo et al. 2007; Hayashi, Ozawa, y Hamaguchi 2003). Como se revisó en la sección anterior, las propiedades del líquido iónico cambian con el tamaño de la cadena alquílica enlazada al grupo imidazol, pero si esta cadena se hace menos polar a través de la inclusión de oxígenos para formar puentes de grupos éter, las interacciones de la cadena toman una naturaleza polar, entonces se pierde la formación de regiones polares y no polares observadas con cadenas alquílicas (Russina y Triolo 2011; Henderson et al. 2006; Triolo et al. 2012).

Simulaciones moleculares han mostrado que las cadenas alquílicas terminadas con grupos éteres toman una variedad de configuraciones a condiciones de temperatura y presión ambientes, desde una configuración completamente extendida, hasta configuraciones donde la cadena se dobla y el grupo terminal de la cadena y los carbonos del anillo de imidazol alcanzan separaciones de 3 Å, lo que indica una clara asociación física entre estas partes de la estructura del catión, la cual toma recuerda la forma de la cola del escorpión cuando va a atacar. La probabilidad de estas conformaciones comprimidas o plegadas, no es pequeña, muestra distribuciones con picos claramente definidos, con una magnitud ligeramente menor a los que corresponden a conformaciones extendidas (Shimizu et al. 2013). Estudios adicionales de simulación molecular han mostrado que aumentos en la presión, desde 1 a 10 atm, promueven la presencia de estas conformaciones plegadas cuando la cadena alquílica contiene 8 carbonos, ya que el catión intenta minimizar su volumen debido al incremento en la presión. La presión

no tiene un efecto significativo cuando la cadena alquílica solo contiene 2 carbonos, debido a que la cadena es menos flexible y difícilmente el extremo de la cadena se conectará con el anillo de imidazol (Russina et al. 2018).

1.10 Justificación

Los líquidos iónicos basados en estructuras de imidazol (1-alkil-3-metilimidazol), contienen una cadena alquílica, que cuando la cadena es lo suficientemente larga, esta se puede doblar interactuando con el anillo aromático de imidazol y formar estructuras plegadas, similar a lo que ocurre en una forma más compleja en polímeros y pequeñas cadenas poliméricas dominadas por interacciones de corto alcance (Chakrabarty y Bagchi 2010). El líquido iónico plegado adopta la forma similar a la de un escorpión listo para atacar, lo cual se puede favorecer a condiciones de presión alta (10 atm), pero también está presente a condiciones de presión ambiente, en una distribución de conformaciones donde la conformación extendida también está presente y es más probable (Shimizu et al. 2013; Russina et al. 2018). Bajo condiciones de presión alta, la estructura del catión responde minimizando su volumen.

Las conformaciones plegadas / extendidas de los líquidos iónicos basados en la estructura 1-alkil-3-metilimidazol, parece depender de las condiciones termodinámicas de temperatura y presión, similar al plegamiento que ocurre en polímeros de cadenas con unos pocos cientos de monómeros, dominados por interacciones de corto alcance (Chakrabarty y Bagchi 2010). Este comportamiento de plegamiento dominado por las condiciones termodinámicas del sistema, principalmente temperatura, se presenta de forma más general en proteínas con unos pocos de cientos de aminoácidos que forman dominios homogéneos. El plegamiento en los líquidos iónicos se espera que ocurra de forma similar al de los polímeros donde una distribución de conformaciones está presente a una temperatura dada, mientras que el comportamiento del plegamiento de proteínas cortas ocurre en 2 estados; plegado (nativo) / extendido (desnaturalizado).

Se necesitan realizar estudios de simulación molecular que nos permitan entender cómo son afectadas las conformaciones de los cationes bajo diferentes condiciones de temperatura y presión, esto con la intención de verificar si podemos extender el comportamiento de las proteínas plegado / extendido a los líquidos iónicos. Si es que hay un comportamiento similar, debe existir una temperatura de transición en la marca de conformaciones con 50% plegadas / 50% extendidas. Esta temperatura de transición en las proteínas se le conoce como la temperatura de fusión donde la energía libre de Gibbs toma el valor de cero y algunas propiedades de las proteínas toman valores característicos. En los líquidos iónicos necesitamos predecir esta temperatura para compararla con sus propiedades y entender el comportamiento de dichas propiedades.

Se propone usar metodologías de simulación molecular dada la madurez en la aplicación de estas metodologías para entender las propiedades basadas en las conformaciones de las estructuras de los iones. Entre las propiedades que se pueden estimar fácilmente en simulación molecular están el radio de giro, y la separación entre las puntas de las estructuras iónicas. En simulación molecular dichas propiedades se pueden estimar fácilmente aunque siempre hay problemas en la estadística de las mediciones dado el tamaño tan pequeño de las muestras (Jose L. Rivera y Douglas 2019; Peña-Obeso et al. 2022).

1.11 Hipótesis

Cadenas complejas como las que forman las proteínas de dominio simple y ciertos polímeros cortos dominados por interacciones de corto alcance, sufren cambios conformacionales conforme aumenta la temperatura del sistema, a temperaturas bajas las cadenas se pliegan hasta formar sistemas globulares en solución que se consideran su forma nativa, y conforme aumenta la temperatura un número creciente de cadenas poliméricas se desdoblán (desnaturalizada), hasta que en un punto de transición, llamado la temperatura de fusión donde el 50% de las conformaciones son plegadas. En esta temperatura de fusión, las cadenas proteicas presentan un comportamiento característico. Líquidos iónicos basados en cationes con la estructura 1-alkil-3-metilimidazol también presentan un plegamiento en su cadenas alquílica, presentando una distribución de conformaciones desde plegadas hasta desdobladas a una temperatura dada. ¿Es posible que de forma similar al comportamiento de las proteínas de dominio simple y ciertos polímeros cortos dominados por interacciones de corto alcance, los líquidos iónicos presenten una temperatura de transición, caracterizada por tener un 50% de sus conformaciones plegadas?

1.12 Objetivo general

Buscar en líquidos iónicos una posible temperatura de transición, así como sus posibles propiedades singulares, similar al comportamiento que presentan cadenas proteicas de dominio simple y polímeros de cadena corta dominados por interacciones de corto alcance, temperatura caracterizada por tener la mitad de las estructuras catiónicas del líquido iónico plegadas y la otra mitad extendidas, y que en estudios previos se haya demostrado presenten una distribución de conformaciones plegadas / extendidas en esas estructuras catiónicas.

1.13 Objetivos particulares

- i. Estudiar el equilibrio líquido / vacío de líquidos iónicos basados en el catión 1-alkil-3-metilimidazol, [BMIM⁺], y el anión [BF₄⁻], y verificar que los potenciales de interacción utilizados en simulaciones de Dinámica Molecular reproducen propiedades termofísicas como la densidad del líquido en bulto, y las propiedades interfaciales como la tensión superficial y el espesor de la interfaz en un rango amplio de temperaturas, desde la temperatura ambiente hasta temperaturas ligeramente superiores a donde la mayoría de los compuestos orgánicos se descomponen (~ 400 °C).
- ii. Evaluar el radio de giro como una propiedad conformacional que permita estimar el tamaño de las cadenas de los cationes del líquido iónico y por lo tanto su nivel de plegamiento / desdoblamiento en el rango de temperaturas a las que se estudió el equilibrio líquido / vacío.
- iii. Encontrar la temperatura de transición en la que el 50% de las conformaciones de las cadenas se encuentran plegadas y analizar si las fuerzas interfaciales presentan algún comportamiento singular.

CAPÍTULO 2

2. METODOLOGÍA

El método de Dinámica Molecular (DM) es un método de simulación de modelos a escala atómica de la materia, cuya esencia es resolver numéricamente el problema de " N " cuerpos de la mecánica clásica, nos permite calcular las trayectorias de las partículas (átomos o sitios de interacción) en función del tiempo, y esto nos permite simular el comportamiento microscópico del sistema (Rapaport 2004). A partir de ese conocimiento se pueden obtener los valores de diferentes propiedades como son: energía, temperatura, presión, densidad, y muchas otras propiedades que sean de interés para el estudio que se esté llevando a cabo, dichas propiedades a escala atómica se pueden extrapolar y obtener sus correspondientes valores a nivel macroscópico.

La importancia de la DM radica en que el comportamiento de grandes cantidades de partículas pueda ser analizado y explicado al examinar el movimiento de partículas en forma individual. La simulación a escala molecular involucra los siguientes pasos: modelamiento de partículas individuales, simulación del movimiento de un gran número de las partículas modeladas, análisis de los resultados de la simulación, y cálculo de propiedades.

2.1 Condiciones Periódicas

Al igual que en los métodos experimentales, en DM se trabaja con una muestra de un compuesto o una mezcla de compuestos de interés. Pero, si nuestro objetivo es modelar las propiedades generales de dicha muestra, se debe de tener cuidado con los "átomos superficiales". Imaginemos que se requiere llevar a cabo una simulación de una estructura de un cubo de $100 \times 100 \times 100$ átomos (1,000,000 átomos en total), aproximadamente 60,000 átomos (6% de todos los átomos) se encontrarán en las del caras del cubo. Dado que estos átomos de la superficie no están rodeados por el número de átomos promedio en el centro del cubo, éstos

tendrán una energía más alta que el resto y exhibirán efectos superficiales indeseables. Un enfoque para solucionar dicho inconveniente consiste en realizar simulaciones con un número cada vez mayor de partículas, cuantos más átomos haya en el volumen de simulación menos de esos átomos ocupan la superficie. Si usamos el mismo ejemplo de una estructura cúbica, pero con un volumen de átomos de 1000x1000x1000 la relación superficie-volumen cae al 0.6%, pero esta es una ruta peligrosa puesto que la potencia computacional se consumiría rápidamente al seguir aumentando el volumen de átomos para reducir la relación superficie-volumen y así eliminar los efectos de superficie.

La imposición de condiciones periódicas es una forma alternativa y mucho más rentable de resolver el problema de los efectos superficiales. Si bien el objetivo de la simulación es obtener información sobre las propiedades del sistema de interés en bulto, se inicia con un volumen de celda unitaria pequeño (Figura 2.1), para después crear copias vecinas de la celda unitaria llamadas “imágenes” que repiten el contenido de la celda unitaria en los volúmenes adyacentes.

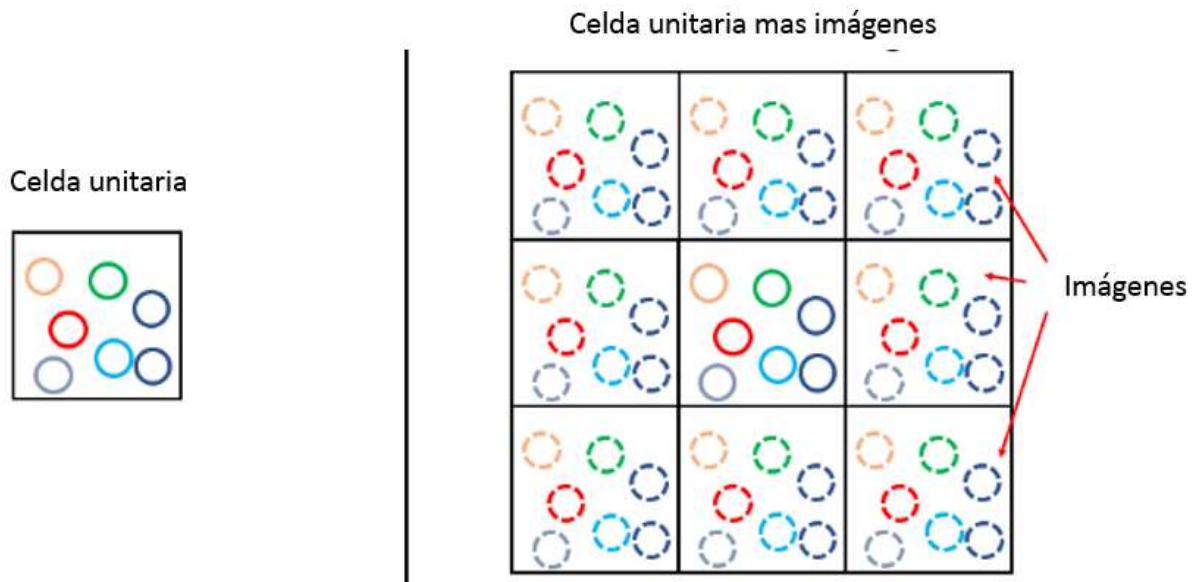


Figura 2.1 Copias vecinas de la celda unitaria llamadas “imágenes”.

Las imágenes son una réplica del área de simulación original y sirven para reducir o eliminar los efectos superficiales al proporcionar a cada átomo un entorno

circundante promedio de átomos como si estuviera en el centro del cubo. Aunque pareciera que ahora existen 9 veces la cantidad de átomos a considerar, esto no es así ya que solo evoluciona la celda unitaria original con posiciones, fuerzas y velocidades actualizadas y las celdas de las imágenes se actualizan como réplicas de espejo de la celda unitaria.

2.2 Radio de corte

Las simulaciones en Dinámica Molecular casi siempre requieren del uso de un radio de corte para calcular las fuerzas interatómicas, lo que restringe las interacciones entre átomos si están separados por más de una distancia de corte predefinida. Esto a menudo significa que los átomos en el borde de la celda unitaria interactúan con un átomo de imagen en lugar de un átomo en la celda unitaria. Por ejemplo, si tomamos una representación minimizada de una de las ilustraciones anteriores con solo dos átomos y establecemos el radio de corte en aproximadamente la mitad del volumen unitario, podemos crear la situación que se muestra a continuación en la Figura 2.2:

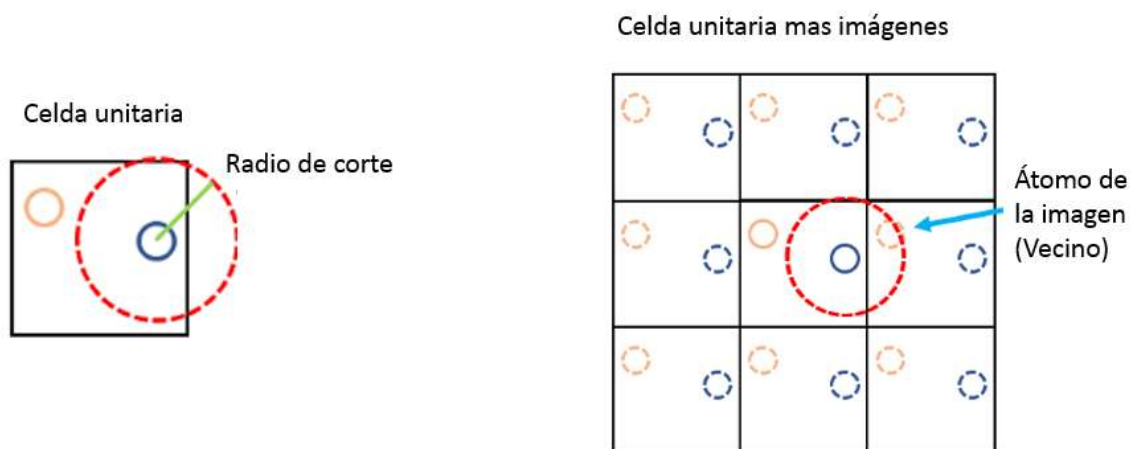


Figura 2.2 Implementación de un radio de corte en el sistema de estudio.

Se puede observar que gracias a la implementación de un radio de corte, el átomo azul restringiría su interacción con el átomo naranja en la celda unitaria

original, pero tendría que tomar en cuenta la interacción con el átomo naranja en la celda imaginaria continua.

2.3 Mosaico perfecto

Bajo condiciones periódicas, cuando un átomo sale a través de una pared, inmediatamente entra en el lado opuesto con la misma velocidad (Figura 2.3). Esta continuidad está respaldada por el diseño de las celdas "imagen", lo cual nos asegura que cuando un átomo sale de la celda unitaria central, la imagen del mismo átomo ingresa a la celda unitaria central desde una imagen adyacente.

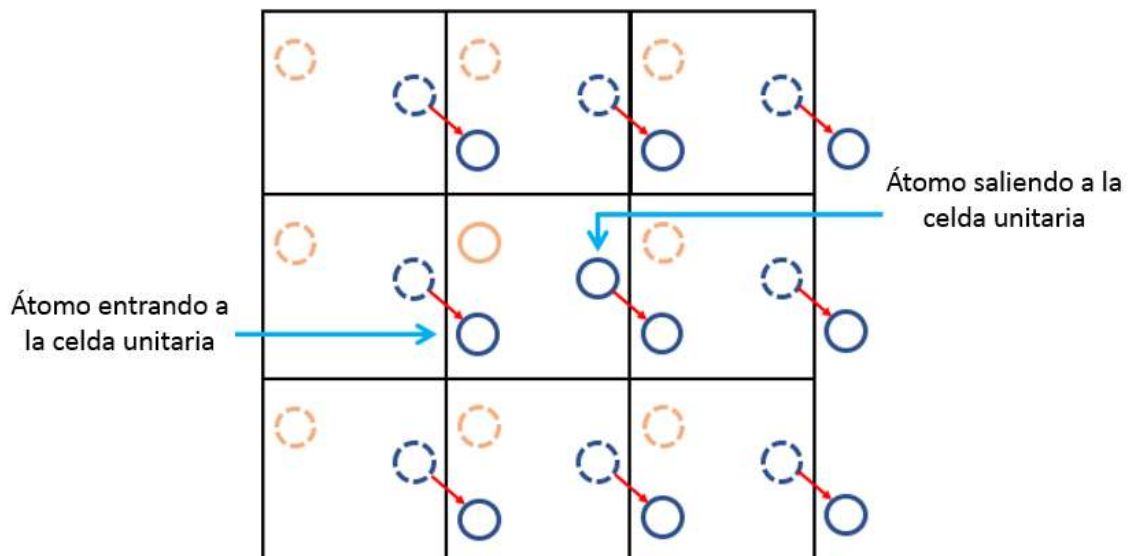


Figura 2.3 Esquema del mosaico perfecto, sistema finito bajo condiciones periódicas.

El efecto del "mosaico perfecto" puede garantizarse trasladando las posiciones de los átomos por la longitud de la celda unitaria a medida que cruzan los límites de la pared de la celda unitaria, de modo que su nueva posición esté dentro de la celda unitaria.

Las paredes de los subsistemas que componen el sistema macroscópico no son paredes físicas, únicamente delimitan el espacio que ocupan las moléculas de un sistema. Al conjunto de condiciones a los que se simula un sistema, se le

denomina ensamble. En la Tabla 2.1 aparecen las características de los diferentes ensambles (McQuarrie 1973).

Tabla 2.1 Características de los ensambles.

Sistema	Características	Propiedades especificadas	Nombre
Aislado	No existe transporte de calor ni de masa a través de las paredes fijas.	N, V, E	Micro canónico
Cerrado	Existe transporte de calor, pero no de masa a través de las paredes fijas.	N, V, T	Canónico
Abierto	Existe transporte de calor y de masa a través de las paredes fijas.	μ , V, E	Gran Canónico
Abierto	Existe transporte de calor y de masa a través de las paredes flexibles.	μ , P, T	Isotérmico-Isobárico

donde “ μ ” es el potencial químico, “V” el volumen, “E” es la energía, “T” la temperatura y “P” la presión del sistema.

2.4 Algoritmo de Verlet

En DM el movimiento de cada átomo o molécula dentro del sistema está determinado por la Ley de Newton.

$$F_i = m_i a_i \quad 1$$

donde F_i es la fuerza sobre el átomo i debida a las interacciones con los demás átomos del sistema, m_i es su masa y a_i su aceleración, la cual se define cómo:

$$a_i = \ddot{r}_i \quad 2$$

donde \ddot{r}_i es la segunda derivada del vector de posición de la partícula i . Los programas de DM usan algoritmos de integración en el tiempo, requieren de la integración de la ecuación de movimiento de los átomos que interactúan y así poder seguir su trayectoria. Estos algoritmos están basados en métodos de diferencias finitas donde el tiempo se discretiza. Conociendo las posiciones de los átomos y algunas de sus derivadas en el tiempo t el esquema de integración predice las posiciones de los átomos al tiempo $t + \Delta t$. Realizando iteraciones con este procedimiento, la evolución del sistema puede determinarse para tiempos largos, hasta milisegundos.

Debido a que estos esquemas son aproximados, existen dos tipos de errores asociados con ellos. Los errores de truncación, los cuales se refieren a la exactitud del resultado del método de diferencias finitas, con respecto a la solución real. Los métodos de diferencias finitas generalmente están basados sobre una expansión de Taylor truncada hasta algún término. El segundo tipo son los errores por redondeo, los cuales están relacionados con la implementación particular del algoritmo en cuanto al número de cifras significativas empleadas. Ambos tipos de errores se pueden reducir empleando Δt pequeños, del orden de 1 fs.

Uno de los algoritmos más simples que integran la ecuación de movimiento de Newton es el algoritmo de Verlet (Verlet 1967), para derivarlo se toman expansiones truncadas de la serie de Taylor de la posición de los átomos alrededor de un tiempo t .

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + \dot{r}_i(t)\Delta t + \frac{\ddot{r}_i(t)}{2!}\Delta t^2 + \frac{r_i'''(t)}{3!}\Delta t^3 + \frac{r_i''''(t)}{4!}\Delta t^4 \dots \quad 3$$

$$r_i(t - \Delta t) = r_i(t) - \dot{r}_i(t)\Delta t + \frac{\ddot{r}_i(t)}{2!}\Delta t^2 - \frac{r_i'''(t)}{3!}\Delta t^3 + \frac{r_i''''(t)}{4!}\Delta t^4 \dots \quad 4$$

Sumando las dos expresiones anteriores se obtiene:

$$r_i(t + \Delta t) + r_i(t - \Delta t) = 2r_i(t) + \ddot{r}_i(t)\Delta t^2 + 2\frac{r_i''''(t)}{4!}\Delta t^4 \quad 5$$

Y truncando hasta la segunda derivada se obtiene:

$$r_i(t + \Delta t) \approx 2r_i(t) - r_i(t - \Delta t) + \ddot{r}_i(t)\Delta t^2 \quad 6$$

Introduciendo las ecuaciones 1 y 2 en la expresión anterior obtenemos:

$$r_i(t + \Delta t) \approx 2r_i(t) - r_i(t - \Delta t) + \frac{F_i(t)}{m_i}\Delta t^2 \quad 7$$

El cual es propiamente el Algoritmo de Verlet, dicho algoritmo tiene un error proporcional a Δt^4 . Ahora, restando la ecuación 3.3 y la ecuación 3.4:

$$r_i(t + \Delta t) - r_i(t - \Delta t) = 2\dot{r}_i(t)\Delta t + 2\frac{r_i'''(t)}{3!}\Delta t^3 + \dots \quad 8$$

Sustituyendo la primera derivada del vector de posición y truncando hasta la segunda derivada, se obtiene lo siguiente:

$$V_i(t) \approx \frac{r_i(t+\Delta t) - r_i(t-\Delta t)}{2\Delta t} N \quad 9$$

La expresión 9 es la que se utiliza para calcular la velocidad de las partículas al tiempo "t" y tiene un error proporcional a Δt^3 .

2.5 Propiedades termodinámicas

Hasta aquí hemos tratado sólo con información (posiciones de átomos, velocidades, aceleraciones, etc.) a nivel microscópico y la conversión de esta información en términos macroscópicos (presión, temperatura, energía interna, etc.) es del ámbito de la termodinámica estadística. Como mencionamos anteriormente el objetivo de la Dinámica Molecular es predecir la evolución del sistema, y con esto poder crear un número muy grande de configuraciones no sólo de posiciones de las "N" partículas $r^N(t)$, sino también de los momentos $p^N(t)$. Así cualquier propiedad cuantificable "A" puede ser interpretada en términos de la configuración instantánea del sistema (posiciones y momentos), $A(r^N(t), p^N(t))$. En el equilibrio el valor promedio de "A", $\langle A \rangle$, se puede obtener sobre un tiempo infinito (Allen y Tildesley 2017) y está dado por:

$$\langle A \rangle = \frac{1}{t} \int_0^t d\tau A(r^N(\tau), p^N(\tau)) \quad 10$$

En particular, la energía total (E_T) del sistema estará dada por la suma de las energías cinética (E_K) y potencial (E_P), mientras que la primera dependerá de las configuraciones de momentos, la segunda dependerá de la configuración de las posiciones de los átomos de cada molécula.

$$\langle E_T(p^N, r^N) \rangle = \langle E_K(p^N) \rangle + \langle E_P(r^N) \rangle \quad 11$$

Donde la energía cinética (E_K) se calcula como:

$$E_K = \sum_i \frac{p_i^2}{2m_i} \quad 12$$

2.6 Temperatura

La temperatura se calcula usando la expresión 12, y la conclusión de la termodinámica estadística, en la que, la única contribución a la energía cinética es debida a la energía traslacional.

$$\sum_i \frac{p_i^2}{2m_i} = \frac{3}{2} N k_B T \quad 13$$

Así, definiremos la temperatura instantánea T_i , la cual cumple $\langle T \rangle = T$.

$$T_i = \frac{1}{3Nk_B} \sum_i \frac{p_i^2}{m_i} \quad 14$$

La ecuación 14 nos permite calcular la temperatura instantánea del sistema a partir de los momentos y las masas de las partículas que componen al sistema. Para moléculas rígidas o semirrígidas se restringe la vibración de la distancia y/o ángulos de enlace. Para un sistema de N moléculas, sujeto a restricciones internas, el número de grados de libertad será: $3N - Nc$, donde Nc es el número total de restricciones independientes (Allen y Tildesley 2017), entonces la ecuación anterior se convierte en:

$$T_i = \frac{1}{3(N-Nc)k_B} \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i} \quad 15$$

Es importante lograr que la T_i se ajuste a un valor deseado, esto con la finalidad de obtener un conjunto de simulación canónico, donde el número de partículas, el volumen y la temperatura son constantes, es decir están fijas. Esto se logra utilizando el termostato Nosé–Hoover el cual es un método determinista para mantener la temperatura instantánea alrededor de un valor promedio.

2.7 Presión

Ahora consideremos la presión en el seno del sistema. La ecuación 1 se puede escribir como:

$$\dot{p}_i = F_i \quad 16$$

Consideremos la magnitud:

$$G = \sum_i p_i \cdot r_i \quad 17$$

$$\frac{dG}{dt} = \sum_i \dot{r}_i \cdot p_i + \sum_i \dot{p}_i \cdot r_i \quad 18$$

Transformando el primer sumando y comparándolo con la ecuación 13:

$$\sum_i \dot{r}_i \cdot p_i = \sum_i m_i \dot{r}_i \cdot \dot{r}_i = \sum_i m_i V_i^2 = 3Nk_B T \quad 19$$

Usando la ecuación 16 y 19, la ecuación 18 queda de la siguiente manera:

$$\frac{d}{dt} \sum_i p_i \cdot r_i = 3Nk_B T + \sum_i r_i F_i \quad 20$$

La media temporal de la ecuación 20 en el intervalo τ es:

$$\frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \frac{dG}{dt} dt = \left\langle \frac{dG}{dt} \right\rangle = 3Nk_B \langle T \rangle + \left\langle \sum_i r_i \cdot F_i \right\rangle = \frac{1}{\tau} [G(\tau) - G(0)] \quad 21$$

En el límite cuando τ tiende a infinito:

$$\left\langle \sum_i r_i \cdot F_i \right\rangle = -3Nk_B \langle T \rangle \quad 22$$

Si dividimos las fuerzas en internas F_i^I y externas F_i^E y si las partículas están dentro de un paralelepípedo de lados L_x , L_y y L_z de volumen $V = L_x L_y L_z$, entonces la parte debida a fuerzas externas (Allen y Tildesley 2017) se escribe como:

$$\begin{aligned} \left\langle \sum_i r_i \cdot F_i^E \right\rangle &= \langle L_x (-PL_y L_x) \rangle + \langle L_y (-PL_x L_z) \rangle + \langle L_z (-PL_x L_y) \rangle \\ &= -3 \langle PV \rangle \end{aligned} \quad 23$$

Donde P es la presión ejercida sobre las paredes, en un fluido uniforme esta será constante e igual en todas direcciones, por lo tanto, la ecuación 22 queda como:

$$\langle PV \rangle = Nk_B \langle T \rangle + \frac{1}{3} \left\langle \sum_i r_i \cdot F_i^I \right\rangle \quad 24$$

Si asumimos que las únicas interacciones entre átomos, ocurren entre pares de átomos en un volumen constante, entonces la ecuación 24 toma la siguiente forma:

$$\langle P \rangle = \frac{Nk_B \langle T \rangle}{V} + \frac{1}{3V} \left\langle \sum_i \sum_{j>1} r_{ij} \cdot F_{ij}^I \right\rangle \quad 25$$

La expresión anterior es la utilizada para calcular la presión en el seno del sistema. Para un fluido molecular hay dos formas de calcular el tensor de presión, un formalismo es el atómico y el otro es el molecular, el formalismo atómico ocupa propiedades de cada átomo de cada molécula, nosotros ocupamos el formalismo molecular el cual ocupa propiedades del centro de masa de las moléculas, se ha demostrado que para tiempos de integración suficientemente largos (del orden de 10^2 ps) estos dos formalismos son equivalentes (Cui, Cummings, y Cochran 1996).

Utilizando el formalismo molecular tenemos la siguiente definición del tensor de presión (Alejandre, Tildesley, y Chapela 1995):

$$VP_{\alpha\beta} = \sum_i m_i v_{i\alpha} v_{i\beta} + \sum_{j>i} \sum_{a,b} (r_{ij})_{\alpha} (F_{iajb})_{\beta} \quad 26$$

donde $\alpha = x, y, \text{ ó } z$, y $\beta = x, y, \text{ ó } z$, con $\alpha \neq \beta$. $v_{i\alpha}$ es la velocidad del centro de masas de la molécula i en la dirección α , $(r_{ij})_{\alpha}$ es la distancia entre la moléculas i y j en la dirección α y $(F_{iajb})_{\beta}$ es la fuerza que el átomo a en la molécula i ejerce sobre el átomo b de la molécula j en la dirección β . Podemos definir una presión instantánea del sistema en términos de los elementos del tensor de presión:

$$P = \frac{1}{3} (P_{xx} + P_{yy} + P_{zz}) \quad 27$$

Durante una simulación no se calculan todas las posibles interacciones, únicamente se calculan aquellas que son significativas, es decir se calculan sólo las interacciones entre un átomo o molécula y los demás átomos o moléculas que se encuentran dentro de una cierta distancia, a la que denominamos radio de corte. Debido a esto la presión instantánea calculada será ligeramente diferente de la presión real.

2.8 Equilibrio líquido – vapor

Las simulaciones de sistemas en una sola fase se realizan en celdas cúbicas, mientras que muchas de las simulaciones de sistemas de dos fases o más, normalmente se realizan en celdas rectangulares. En la Figura 2.4 está representada la mitad superior de la celda de un sistema de coexistencia líquido-vapor, también está señalada la región que representa la interfase entre el líquido y el vapor. Del lado derecho de la Figura vemos como varía la densidad ρ del sistema a lo largo de la celda de simulación en el eje z . En la región interfacial se da la variación entre una región de alta y una de baja densidad.

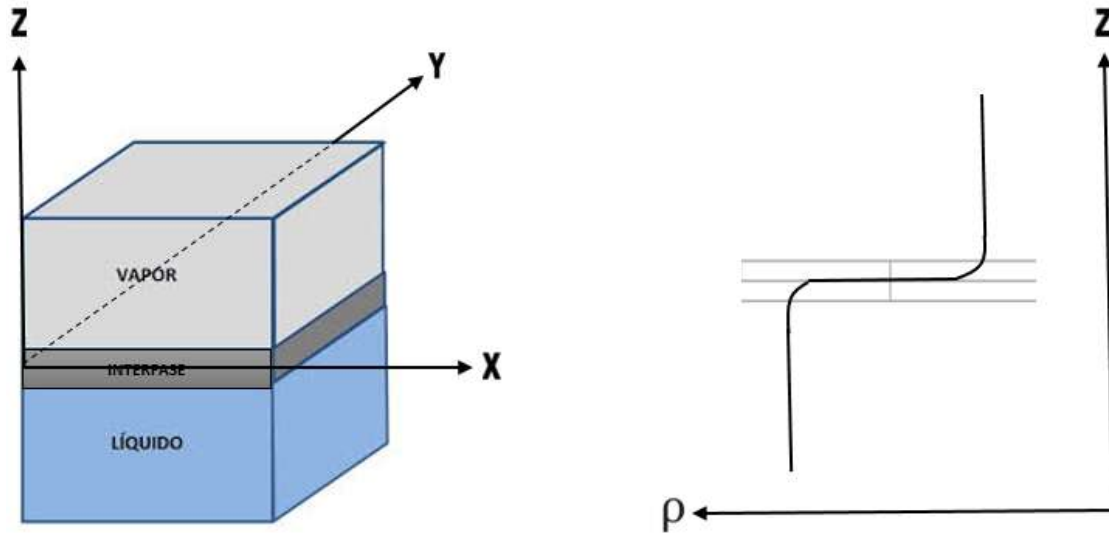


Figura 2.4 Modelo de la coexistencia del equilibrio de fases líquido-vapor y la variación de la densidad a lo largo de la celda de simulación.

La densidad en función del eje z , se puede medir considerando pequeños volúmenes a lo largo del eje z (Meyer, Mareschal, y Hayoun 1988), de tal forma que la celda se divida en 100 ó 1000 partes, dependiendo de la precisión en el perfil de densidades que se requiera:

$$\rho^*(z) = \frac{N(z)}{Lx^* Ly^* \Delta z^*} \quad 28$$

Donde $\rho^*(z)$ es la densidad en unidades reducidas, $N(z)$ es el número de moléculas con coordenadas entre z y $z + \Delta z$, Lx^* y Ly^* son las dimensiones de la celda en los ejes x y y , en unidades reducidas. Δz^* es el elemento de volumen del cual se está midiendo su densidad, en unidades reducidas. La relación entre la densidad reducida y la densidad en unidades normales está dada por:

$$\rho(z) = \rho^*(z) \frac{M}{N_A \sigma^3} \quad 29$$

donde N_A es el número de Avogadro, M es la masa molecular de referencia y σ es un tamaño molecular de referencia.

2.9 Tensión superficial

La tensión superficial se calcula a partir de las simulaciones del equilibrio líquido-vapor en la interfase de las mismas. Se utilizó la definición de Irving y Kirkwood (Irving y Kirkwood 1950) de los componentes del tensor de presión (Allen 1984; Cui, Cummings, y Cochran 1996) en su versión molecular para definir la tensión superficial:

$$\gamma = \frac{1}{2} \int_0^{Lz} dz (P_N(z) - P_T(z)), \quad 30$$

donde $P_N(z)$ y $P_T(z)$ son los perfiles de los componentes normal y tangencial del tensor de presión, y Lz es el tamaño de la celda de simulación en la dirección z . El hecho de que tengamos dos interfaces en nuestra caja de simulación lo tomamos en cuenta por el factor $1/2$. El perfil del componente normal de la presión $P_N(z)$ está dado por (Alejandre, Tildesley, y Chapela 1995):

$$P_N(z) = \langle \rho(z) \rangle k_B T - \frac{1}{A} \left\langle \sum_{j>i} \sum_a \sum_b \frac{z_{ij} z_{iajb}}{r_{iajb}} \frac{dU(r_{iajb})}{dr_{iajb}} \frac{1}{|z_{ij}|} \Theta\left(\frac{z-z_i}{z_{ij}}\right) \Theta\left(\frac{z-z_j}{z_{ij}}\right) \right\rangle, \quad 31$$

donde "A" es el área superficial de una interface, $\rho(z)$ es el perfil de densidad molecular en la dirección z , T es la temperatura, y $\Theta(x)$ es la función escalón, subíndices i y j se refieren a moléculas, mientras que a y b se refieren a átomos en las moléculas i y j . El componente tangencial de la presión $P_T(z)$ se calcula usando la expresión anterior sustituyendo $z_{ij} z_{iajb}$ por $(x_{ij} x_{iajb} + y_{ij} y_{iajb}) / 2$.

2.10 Potenciales de interacción

Las interacciones moleculares nos permiten calcular las propiedades y determinar la estructura de gases, líquidos y sólidos. En sistemas atómicos, generalmente se asume que las interacciones se pueden dividir en términos dependientes de las coordenadas de átomos individuales, pares, tercias, etc (Allen y Tildesley 2017):

$$U = \sum_i U_1(r_i) + \sum_{i>j} U_2(r_i, r_j) + \sum_{i>j>k} U_3(r_i, r_j, r_k) + \dots \quad 32$$

El primer término de la ecuación 32 representa el efecto de un campo externo sobre el sistema. El segundo término, el potencial entre pares, es el más importante, entre otras cosas depende de la magnitud de la separación entre los dos átomos y de las cargas de los átomos. Este potencial normalmente tiene una cola atractiva debida a la correlación entre las nubes de electrones que rodean los átomos (Fuerzas de London o van der Waals), existe un pozo negativo responsable de la cohesión en fases condensadas y a distancias cortas hay una parte muy repulsiva debido al traslape no enlazante de las nubes de electrones que rodean los átomos, El tercer término que involucra la interacción entre grupos de tres átomos puede ser importante a densidades de la magnitud de los líquidos. Los siguientes términos de la ecuación 32 son despreciables en comparación con los anteriores (Nicolas et al. 1979). Durante una simulación se puede usar un potencial efectivo por pares de partículas que incluya los efectos de la interacción entre grupos de 3 átomos o más. En los sistemas estudiados en este trabajo sólo usamos el segundo término de la ecuación 32.

En sistemas moleculares se pueden seguir utilizando los potenciales atómicos descritos anteriormente para la interacción entre átomos de diferentes moléculas (interacciones intermoleculares). Las interacciones intermoleculares no describen las interacciones entre los átomos dentro de cada molécula (interacciones intramoleculares). Las interacciones intramoleculares son debidas a vibraciones internas de la molécula (vibración de la distancia y ángulo de enlace), así como aquellas debidas a los ángulos diedros de la molécula.

La interacción entre el núcleo y la nube de electrones de un par de moléculas i y j es una función muy complicada de las posiciones de la molécula r_i y r_j y de sus orientaciones. Una manera de modelar una molécula es describiéndola a través de la posición y el tamaño de los átomos que la constituyen. Cuando tratamos moléculas medianas y grandes se hace una mayor aproximación y las moléculas se describen a través de la posición y el tamaño de grupos de átomos que constituyen la molécula

(modelo pseudo-átomo). La aproximación átomo-átomo para dos moléculas triatómicas es descrita en la siguiente figura.

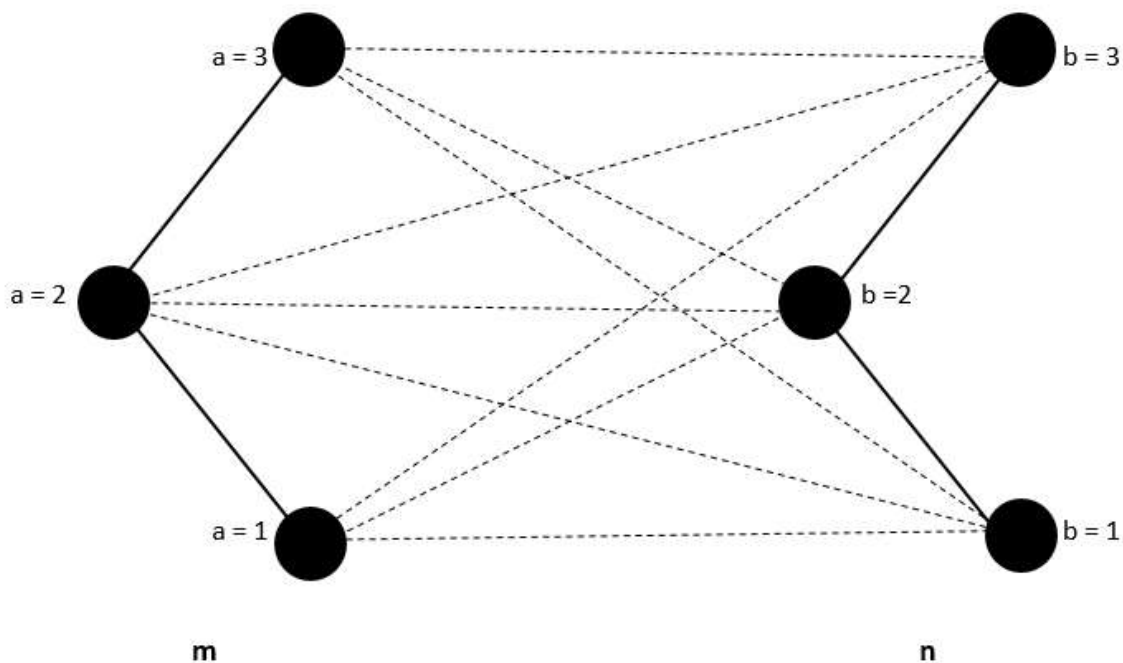


Figura 2.5 Interacciones del modelo átomo-átomo para moléculas triatómicas.

La interacción intermolecular total es una suma de la contribución de los diferentes pares de átomos a en la molécula m con los átomos b en la molécula n . También debemos agregar interacciones entre átomos dentro de la molécula separados más de 3 enlaces, estas interacciones conocidas como 1-5 se tratan con la misma función de potencial que las interacciones intermoleculares. Los sitios usualmente están centrados en las posiciones de los núcleos en una molécula real, de acuerdo con la geometría de equilibrio.

En sistemas moleculares la energía potencial total será (Allen y Tildesley 2017):

$$E_P(r_1, r_2, r_3, \dots, r_N) = U_{INTRA}(r_1, r_2, r_3, \dots, r_N) + U_{INTER}(r_1, r_2, r_3, \dots, r_N), \quad 33$$

donde "N" es el número de sitios que constituyen el sistema, U_{INTRA} es la energía intramolecular y U_{INTER} la energía intermolecular. Para sistemas con moléculas polares las energías potenciales quedan como:

$$U_{INTRA}(r_1, r_1, r_1, \dots, r_N) = \sum_{B=1}^{NB} U_B(r_{ij}) + \sum_{A=1}^{NA} U_A(\theta_{ijk}) + \sum_{AD=1}^{NDA} U_{DA}(\phi_{ijkl}) + \sum_{15=1}^{N15} U_{15}(r_{ij}) \quad 34$$

$$U_{INTER}(r_1, r_1, r_1, \dots, r_N) = \sum_{ij=1}^{NparesCA} U_{LJ}(r_{ij}) + \sum_{ij=1}^{NparesLA} U_{Coul}(r_{ij}), \quad 35$$

donde U_B es la energía potencial debida a la vibración de la distancia de enlace, U_A es la energía potencial debida a la vibración de ángulo de enlace, U_{DA} es la energía potencial debida a la rotación del ángulo diedro, U_{15} es la energía potencial debido a la interacción entre sitios dentro de la molécula alejados más de tres enlaces. U_{LJ} es la energía potencial debida a la interacción entre pares de sitios de distintas moléculas debida a fuerzas de dispersión de corto alcance. U_{Coul} es la energía potencial debida a la interacción entre pares de sitios distintas moléculas debida a interacciones de cargas que pueden ser de largo alcance. NB , NA , NDA , $N15$, $NparesCA$ y $NparesLA$ son el número de enlaces, número de ángulos de valencia, número de ángulos diedros, número de pares de interacción 1-5 dentro de la molécula y número de pares de interacción entre sitios de diferentes moléculas de corto y largo alcance, respectivamente. r_{ij} es la distancia entre los sitios i y j . θ_{ijk} es el ángulo de valencia entre los sitios i , j , y k . ϕ_{ijkl} es el ángulo diedro entre los sitios i , j , k , y l .

2.11 Potencial de Lennard-Jones

Para el estudio de moléculas no polares y de las fuerzas de dispersión en sistemas polares, un potencial molecular comúnmente usado es la función de energía potencial de Lennard-Jones (Nicolas et al. 1979):

$$U_{LJ}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad 36$$

Los parámetros σ_{ij} y ε_{ij} (los cuales tienen dimensiones de longitud y energía respectivamente) son constantes características de los sitios o átomos de cada molécula. A separaciones grandes ($r_{ij} \gg \sigma_{ij}$) el término elevado a la sexta potencia es el dominante y las moléculas se atraen con una fuerza proporcional al inverso de la separación entre los sitios elevado a la séptima potencia. A pequeñas separaciones ($r_{ij} \ll \sigma_{ij}$) el término repulsivo elevado a la potencia 12 es el dominante y los sitios se repelen con una fuerza proporcional al inverso de la separación entre los sitios elevado a la potencia 13. El parámetro σ_{ij} nos da una idea del tamaño del grupo que interacciona, mientras que el parámetro ε_{ij} es la energía máxima de atracción de dos partículas, lo cual ocurre a una separación de $r_{ij} = 2^{\frac{1}{6}} \sigma_{ij}$.

Para las interacciones entre los sitios de diferente naturaleza se utilizan las reglas de mezclado de Lorentz-Berthelot:

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2}(\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) \quad 37$$

$$\varepsilon_{ij} = \left(\varepsilon_{ii} \varepsilon_{jj} \right)^{\frac{1}{2}} \quad 38$$

Las fuerzas de interacción sobre la partícula i en la dirección α queda:

$$F_{\alpha}^i = \frac{24\varepsilon_{ij}}{r_{ij}} \left[2 \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \frac{\alpha_{ij}}{r_{ij}} \quad 39$$

2.12 Interacciones coulómbicas

Los sistemas polares son modelados a través de cargas puntuales, la fuerza de esas interacciones depende fuertemente de la separación entre las cargas. El potencial de interacción está dado por la siguiente expresión:

$$U_{Coul}(r_{ij}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad 40$$

donde q_i y q_j son las cargas puntuales de los sitios de interacción i y j , respectivamente. ϵ_0 es la permitividad del vacío.

Dado que estas interacciones producen fuerzas significativas a separaciones r_{ij} mucho más largas que las fuerzas significativas que resultan de las interacciones de Lennard-Jones, entonces métodos especiales son empleados para calcular estas interacciones en un tiempo de cómputo razonable. Entre los métodos más comunes están las sumas de Ewald (Ewald 1921), el cual es un caso especial de la fórmula de sumación de Poisson (Pinsky 2008), desarrollado inicialmente para calcular la energía electrostática de cristales iónicos, ahora es muy comúnmente empleado en simulaciones moleculares (Kolafa y Perram 1992). Las sumas de Ewald dividen las interacciones entre aquellas de corto alcance y las de largo alcance. Las de corto alcance son calculadas en el espacio real mientras que en las de largo alcance, se reemplaza el procedimiento de sumación de las energías de interacción en el espacio real, por una suma equivalente en el espacio de Fourier. Métodos más eficientes han sido desarrollados en base a las sumas de Ewald como son los métodos partícula-red y partícula-partícula partícula-red (PPPM o P³M por sus siglas en inglés) (Hockney y Eastwood 1988). Estos métodos basados en redes, convierten el sistema de partículas en una red de valores de densidad, el potencial es resuelto a partir de esta red, y las fuerzas son calculadas a partir de su posición en la red.

2.13 Interacciones 1-5

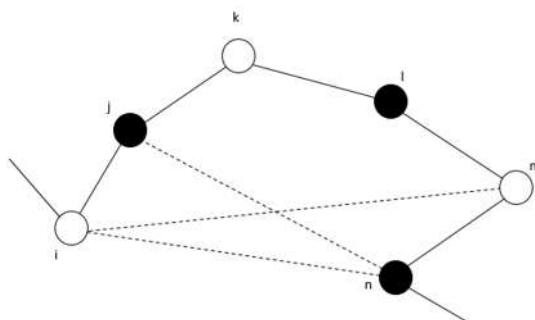


Figura 2.6 Interacciones 1.5 para sitios alejados más de 3 enlaces dentro de una molécula

Para átomos en moléculas separados por más de tres enlaces, existen interacciones intramoleculares que se tratan con el mismo potencial que las interacciones intermoleculares de corto alcance (Lennard-Jones).

$$U_{15}(r_{ij}) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad 41$$

2.14 Vibración de las distancias de enlace

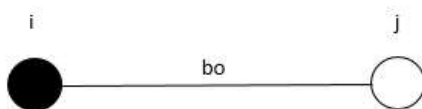


Figura 2.7 Modelo para la vibración del enlace.

La distancia entre el par de átomos (i,j) directamente enlazados, usualmente se mantiene rígida o restringida por un potencial armónico $U_b(r_{ij})$:

$$U_b(r_{ij}) = \frac{k_b}{2} (r_{ij} - b_0)^2, \quad 42$$

donde k_b es la constante de fuerza de estiramiento y b_0 es la longitud de enlace de equilibrio, dichas constantes pueden ser obtenidas de datos espectroscópicos o de cálculos de química cuántica.

La fuerza en la dirección α para la partícula i debido a esta restricción queda como:

$$F_{\alpha}^i = -k_b(r_{ij} - b_0) \frac{\alpha_{ij}}{r_{ij}} \quad 43$$

La expresión anterior es utilizada para calcular la fuerza debida a la vibración de la distancia de enlace entre los átomos i y j en una molécula durante la simulación. Este tipo de vibraciones se llevan a cabo en tiempos muy pequeños (alrededor de 10^{-16} segundos), y la contribución de este potencial a la fuerza total sobre cada partícula del sistema es muy pequeña.

2.15 Ángulos de enlace

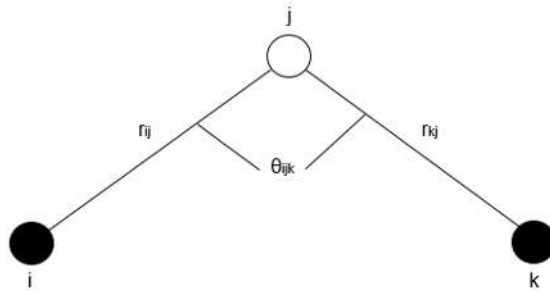


Figura 2.8 Modelo para la vibración del ángulo de valencia.

Los ángulos entre enlaces covalentes (Figura 2.8) tienen un valor bien definido, impuesto por la geometría de la molécula. Para muchas moléculas estables, las fluctuaciones de los ángulos de enlace son pequeñas y aproximadamente armónicas. Los potenciales de enlace pueden escribirse como una función cuadrática del ángulo θ_{ijk} , entre el vector de enlace r_{ij} de un átomo i con el átomo j , y el vector r_{kj} de un átomo k enlazado con el mismo átomo j .

$$U_A(\theta_{ijk}) = \frac{k_{\theta}}{2} (\theta_{ijk} - \theta_o)^2, \quad 44$$

donde θ_o es el ángulo de enlace de equilibrio y k_{θ} es la constante de fuerza, ambas constantes pueden ser determinadas de datos espectroscópicos o con cálculos de química analítica.

La fuerza en la dirección α para la partícula i debido a esta restricción queda como:

$$F_{\alpha}^i = k_{\theta}(\theta_{ijk} - \theta_o) \frac{1}{\text{sen}(\theta_{ijk})} \left(\frac{\alpha_{kj}}{|\bar{r}_{ij}||\bar{r}_{kj}|} - \frac{\cos(\theta_{ijk})\alpha_{ij}}{|\bar{r}_{ij}|^2} \right) \quad 45$$

Para la partícula k queda:

$$F_{\alpha}^k = k_{\theta}(\theta_{ijk} - \theta_o) \frac{1}{\text{sen}(\theta_{ijk})} \left(\frac{\alpha_{ij}}{|\bar{r}_{ij}||\bar{r}_{kj}|} - \frac{\cos(\theta_{ijk})\alpha_{kj}}{|\bar{r}_{kj}|^2} \right) \quad 46$$

Mientras que para la partícula j tenemos:

$$F_{\alpha}^j = -k_{\theta}(\theta_{ijk} - \theta_o) \frac{1}{\text{sen}(\theta_{ijk})} \left(\frac{\alpha_{ij} + \alpha_{kj}}{|\bar{r}_{ij}||\bar{r}_{kj}|} - \frac{\cos(\theta_{ijk})\alpha_{ij}}{|\bar{r}_{ij}|^2} - \frac{\cos(\theta_{ijk})\alpha_{kj}}{|\bar{r}_{kj}|^2} \right) \quad 47$$

2.16 Ángulos de torsión

Además de la vibración de las distancias y de los ángulos de enlace, las cadenas pueden mostrar un tercer tipo de grado de libertad conformacional, llamado torsión. En la Figura 2.9 se define el ángulo de torsión para una molécula lineal o ramificada como el ángulo diedro ϕ_{ijkl} , entre un par de planos que contienen a los dos ángulos de enlace con un enlace común. La forma más simple para este tipo de potencial U_{DA} es una función periódica en el ángulo diedro asociado a los cuatro involucrados $i, j, k, y l$. el es definido como:

$$U_{DA}(\phi_{ijkl}) = \sum_{n=0}^5 c_n \cos^n(\phi_{ijkl}) \quad 48$$

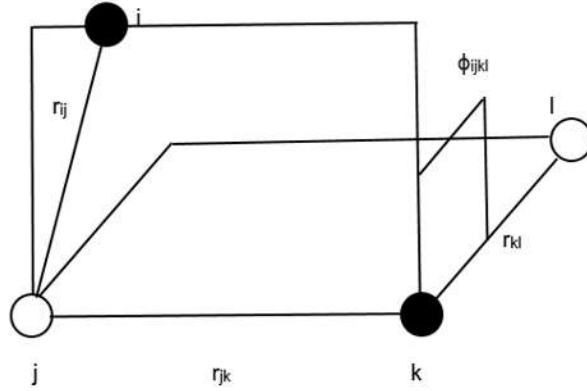


Figura 2.9 Modelo para la rotación del ángulo diedro.

Las constantes c_n pueden ser obtenidas ajustando a barreras de rotación obtenidas por cálculos de química cuántica. La fuerza sobre la partícula i debido a la torsión queda como:

$$F^i = - \left[\bar{r}_{jk} x \left(\frac{\bar{r}_b}{|\bar{r}_a| |\bar{r}_b|} - \frac{\bar{r}_a \cos(\phi_{ijkl})}{|\bar{r}_a|^2} \right) \right] \sum_{n=1}^5 n c_n \cos^{n-1}(\phi_{ijkl}) \quad 49$$

Para las partículas j , k y l :

$$F^l = - \left(\bar{r}_{jk} x \left(\frac{\bar{r}_a}{|\bar{r}_a| |\bar{r}_b|} - \frac{\bar{r}_b \cos(\phi_{ijkl})}{|\bar{r}_b|^2} \right) \right) \sum_{n=1}^5 n c_n \cos^{n-1}(\phi_{ijkl}) \quad 50$$

$$F^j = - F^i + \left(\left(\frac{\bar{r}_b}{|\bar{r}_a| |\bar{r}_b|} - \frac{\cos r_a \cos(\phi_{ijkl})}{|\bar{r}_a|^2} \right) x \bar{r}_{ij} \right) \sum_{n=1}^5 n c_n \cos^{n-1}(\phi_{ijkl}) + \left(\left(\frac{\bar{r}_a}{|\bar{r}_a| |\bar{r}_b|} - \frac{\bar{r}_b \cos(\phi_{ijkl})}{|\bar{r}_b|^2} \right) x \bar{r}_{kl} \right) \sum_{n=1}^5 n c_n \cos^{n-1}(\phi_{ijkl}) \quad 51$$

$$F^k = - F^l - \left(\left(\frac{\bar{r}_b}{|\bar{r}_a| |\bar{r}_b|} - \frac{\bar{r}_a \cos(\phi_{ijkl})}{|\bar{r}_a|^2} \right) x \bar{r}_{ij} \right) \sum_{n=1}^5 n c_n \cos^{n-1}(\phi_{ijkl}) - \left(\left(\frac{\bar{r}_a}{|\bar{r}_a| |\bar{r}_b|} - \frac{\bar{r}_b \cos(\phi_{ijkl})}{|\bar{r}_b|^2} \right) x \bar{r}_{kl} \right) \sum_{n=1}^5 n c_n \cos^{n-1}(\phi_{ijkl}) \quad 52$$

2.17 Radio de giro (Rg)

El radio de giro, R_g , es una medida del tamaño del grupo de átomos y se calcula como:

$$R_g^2 = \frac{I}{M} = \sum_i m_i (r_i - r_{cm})^2 \quad 53$$

Donde M es la masa total del grupo, r_{cm} es la posición del centro de masa del grupo.

R_g^2 es un tensor, almacenado como un vector de 6 elementos.

2.18 Especificaciones de las simulaciones

Realizamos simulaciones de dinámica molecular de una capa líquida del líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] rodeada de vacío, desde la temperatura ambiente, 298.15 K, hasta 773.15 K. La capa líquida contiene dos interfaces, bajo condiciones de contorno periódicas, que imitaban el comportamiento líquido / vacío con un área interfacial infinita (Fig. 1). La celda de simulación consistía de un paralelepípedo con las dimensiones 10 × 10 × 48 nm. El área interfacial de la celda de simulación central es de 100 nm². El sistema consistía en 4,000 pares neutros (120,000 átomos) de iones de [BMIM⁺][BF₄⁻], que se simularon usando una representación atomista, totalmente flexible que incluían interacciones debidas a cargas puntuales y de dispersión tipo Lennard-Jones con funciones amortiguadas para describir con precisión las fuerzas interfaciales.

Las interacciones de Lennard-Jones fueron amortiguadas usando una función de conmutación para tener una representación realista de las fuerzas interfaciales, y evitar la necesidad de grandes correcciones de largo alcance a la tensión superficial, que aunque pueden reproducir la tensión superficial del sistema, estas no reproducen correctamente la verdadera dinámica interfacial del sistema (Trokhymchuk y Alexandre 1999). El radio de corte interior / exterior empleados en este trabajo para amortiguar las interacciones de Lennard-Jones fueron 16.5 y 18.15 Å, respectivamente, que son lo suficientemente largos para dar cuenta de todas las

interacciones separadas por un mínimo de 4.5 veces el parámetro σ del potencial de Lennard-Jones (los radios de corte más pequeños no reproducen el potencial completo de Lennard-Jones). Las interacciones electrostáticas se calcularon usando el algoritmo partícula-partícula partícula-malla (Crozier, Rowley, y Henderson 2001) usando el radio de corte exterior del potencial amortiguado de Lennard-Jones. Contribuciones intramoleculares entre átomos separados hasta dos enlaces debido a Lennard-Jones e interacciones electrostáticas se ignoraron. Las interacciones electrostáticas separadas por tres enlaces se escalaron en un 40%, mientras que las interacciones de Lennard-Jones no se escalaron. Las interacciones para los sitios separados por cuatro o más enlaces se contabilizaron en su totalidad. Los parámetros para [BF₄⁻] se tomaron del trabajo de Wu y colaboradores (Wu et al. 2005), mientras que los parámetros para [BMIM⁺] fueron tomados de la obra de Cadena y Maginn (Cadena y Maginn 2006).

El sistema fue simulado utilizando un conjunto NVT (número de átomos, volumen y temperatura constante) y el termostato de Nosé (Nosé 1984), implementado en el simulador atómico / molecular, masivamente paralelo, de larga escala, y de código abierto (LAMMPS, por sus siglas en inglés) (Plimpton 1995), con un paso de tiempo de 1 fs. Los períodos de equilibrio y para tener una estadística apropiada de las propiedades fueron 1 y 10 ns, respectivamente. Perfiles de densidad, presión y el radio de giro (R_g) se calcularon en capas de espesor de 0.1 Å en la dirección normal a la interfaz. Los perfiles de presión se obtuvieron calculando los tensores de presión en cada capa, utilizando la formulación de Harasima (A. J. M. Yang, Fleming, y Gibbs 1976; Todd, Evans, y Davis 1995), implementados en LAMMPS (Sirk, Moore, y Brown 2013). Los perfiles se calcularon para cada 100 pasos de tiempo (10^5 perfiles), y se promediaron los perfiles, corrigiendo su posición a través del centro de masas de la capa líquida, que se calculó como el punto medio entre las superficies divisorias de Gibbs, que se obtuvieron ajustando los perfiles de densidad total a una expresión dependiente de la separación de las interfaces en el dirección normal, z (José L. Rivera y Douglas 2019):

$$\rho(z) = 0.5 \rho_L - 0.5 \rho_L \tanh\left[\frac{z-z_0}{d}\right] \quad 54$$

donde ρ_L es la densidad en bulto de la fase líquida. z_0 es la posición de la superficie divisoria de Gibbs, y d es un parámetro relacionado con el espesor de la interfase.

CAPÍTULO 3

3. RESULTADOS

En este trabajo se llevaron a cabo simulaciones de Dinámica Molecular de una capa líquida del líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] conteniendo 4,000 pares de iones neutros, rodeados de vacío, desde temperatura ambiente (298.15 K) hasta una temperatura de 773.15 K. La capa líquida contenía dos interfaces, en condiciones periódicas que imitaban el comportamiento de una interfase de líquido / vacío de área infinita. La celda de simulación consistió en un paralelepípedo con las dimensiones de 10 × 10 × 48 nm (Figura 3.1).

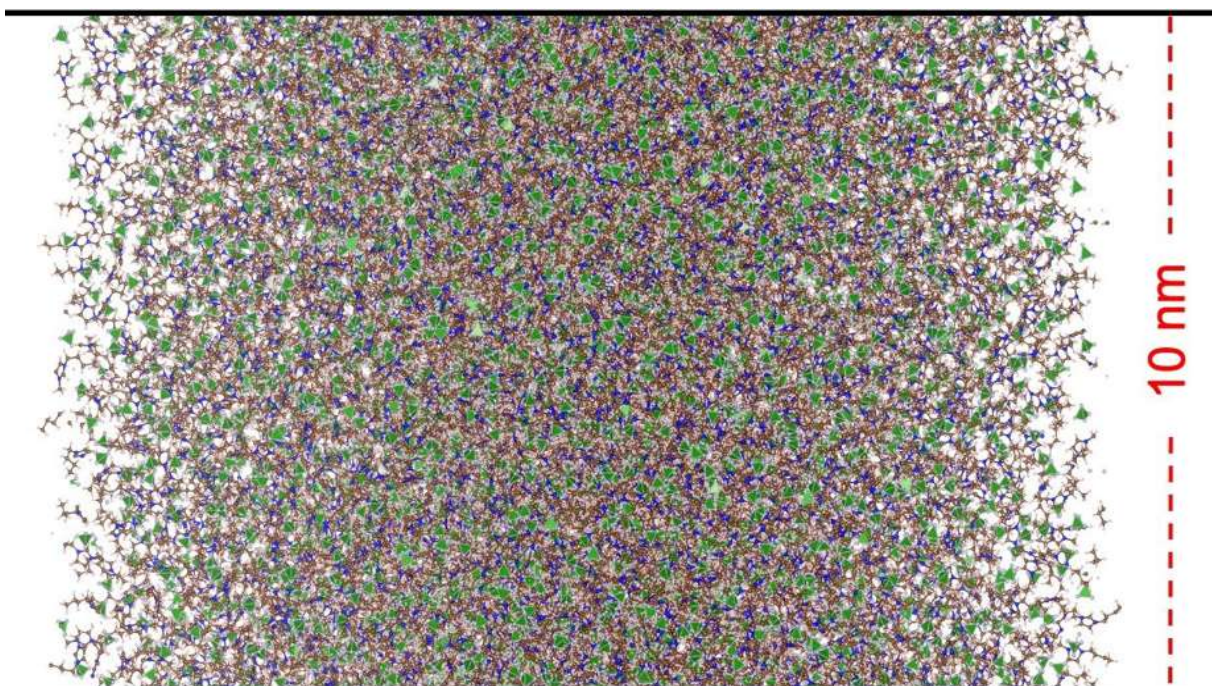


Figura 3.1 Esquema de una capa líquida de [BMIM⁺][BF₄⁻] en equilibrio líquido / vacío a 298.15 K. Las interfases están localizadas en el límite horizontal del sistema. Paralelepípedo que representa las dimensiones de la celda de simulación. Los círculos cafés, rosas, azules, y grises representan respectivamente átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y flúor. Los tetraedros representan átomos de boro rodeados de átomos de flúor. Visualizados con el paquete VESTA (Momma y Izumi 2011).

3.1 Perfiles de densidad y el acumulación interfacial

Como primer paso en este trabajo de investigación se estudió cómo se distribuyen y orientan los componentes del líquido iónico en la interfase a través del análisis de los perfiles de densidad total. Los perfiles de densidad promedio total en el equilibrio líquido / vacío, obtenidos durante 10 nanosegundos se muestran en la Figura 3.2 para el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] en el rango de temperatura de 298.15 K a 673.15 K. Los perfiles en las temperaturas más bajas muestran fluctuaciones marcadas en la parte central del perfil, que corresponde al líquido en bulto. Esas fluctuaciones pueden estar asociadas con un comportamiento de fluido similar a un sólido, que en los solventes regulares se ve comúnmente a temperaturas cercanas al punto triple (Jose Luis Rivera, Nicanor-Guzman, y Guerra-Gonzalez 2015).

Los perfiles de la densidad total mostraron grandes picos de adsorción en las interfases, los cuales disminuyen su magnitud a medida que aumenta la temperatura del sistema y casi desaparecen a temperaturas entre 623.15 y 673.15 K. Ajustamos los perfiles de densidad a la expresión 54 como se muestra en la Figura 3.3 para los perfiles a las temperaturas más alta (673.15 K) y más baja estudiadas (298.15 K). Calculamos la cantidad de masa que se adsorbe en cada interfase por unidad de área al integrar el área que se encuentra entre los perfiles de la densidad total y el perfil ajustado a la expresión 54 (área sombreada). El perfil resultante del ajuste a la expresión 54 es utilizado como referencia porque es un perfil que decae monótonamente en la interfase y no presenta ningún acumulación debido a la adsorción de material en esta región. La cantidad de material adsorbido por unidad de área decrece monótonamente con la temperatura y es presentada en la Figura 3.4. Los valores que toma la cantidad de material adsorbido en la interfase es de unos cuantos ng/cm². La acumulación de más material en la interfase a temperaturas bajas probablemente es el resultado de las altas fuerzas interfaciales (es decir hay una mayor diferencia entre las fuerzas normales y las laterales en la región interfacial) que producen una mayor tensión superficial y hacen que esta región sea más cohesiva a temperaturas bajas. Esta región se hace menos cohesiva cuando aumenta la temperatura y se reduce la tensión superficial.

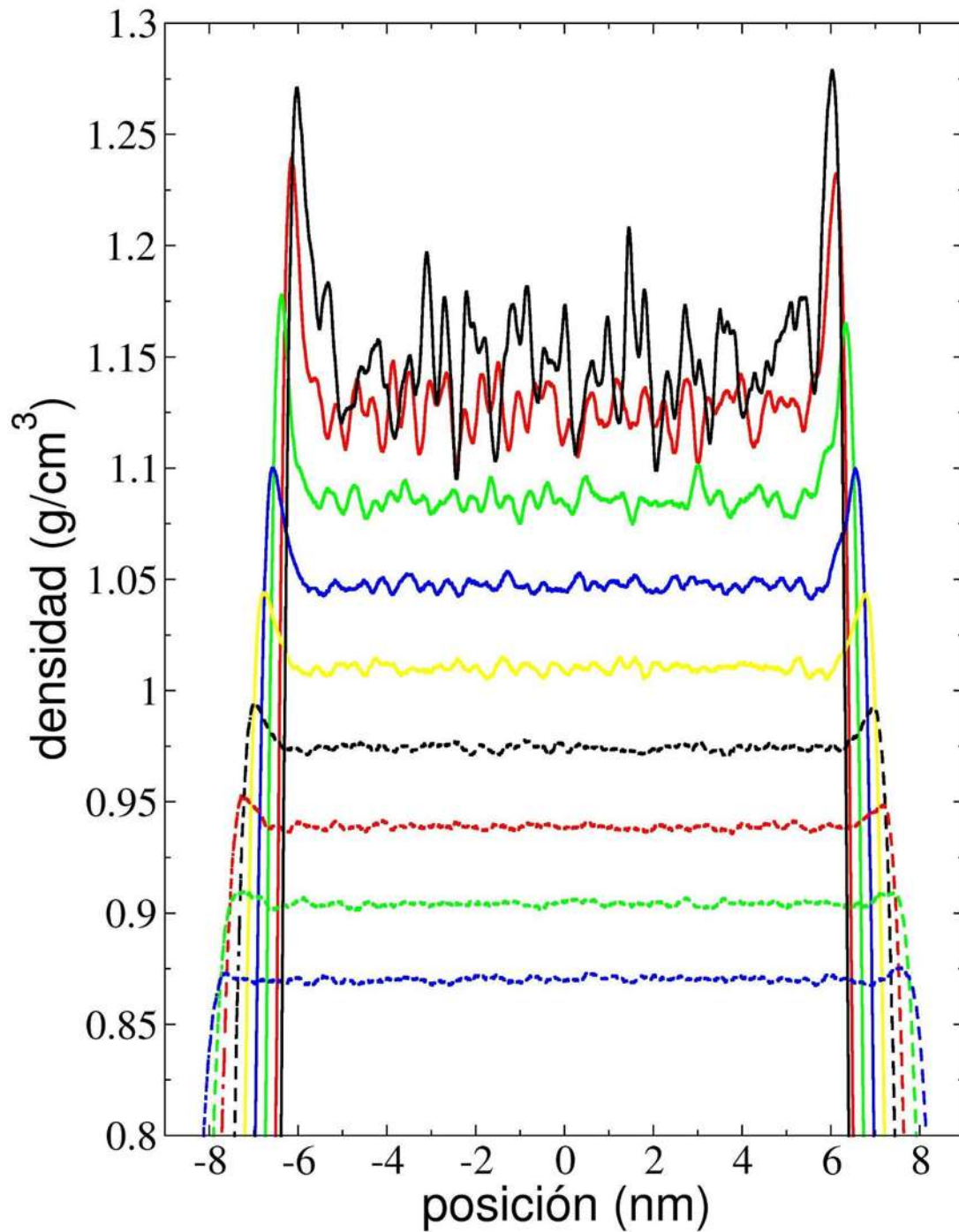


Figura 3.2 Perfiles de densidad total promedio en función de la posición en la dirección normal al interfase líquido / vacío para el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] a diferentes temperaturas. Líneas continuas corresponden a 298.15K (negra), 323.15 K (roja), 373.15 K (verde), 423.15 K (azul), y 473.15 K (amarillo). Las líneas discontinuas corresponden a 523.15K (negra), 573.15 K (roja), 623.15 K (verde), y 673.15 K (azul).

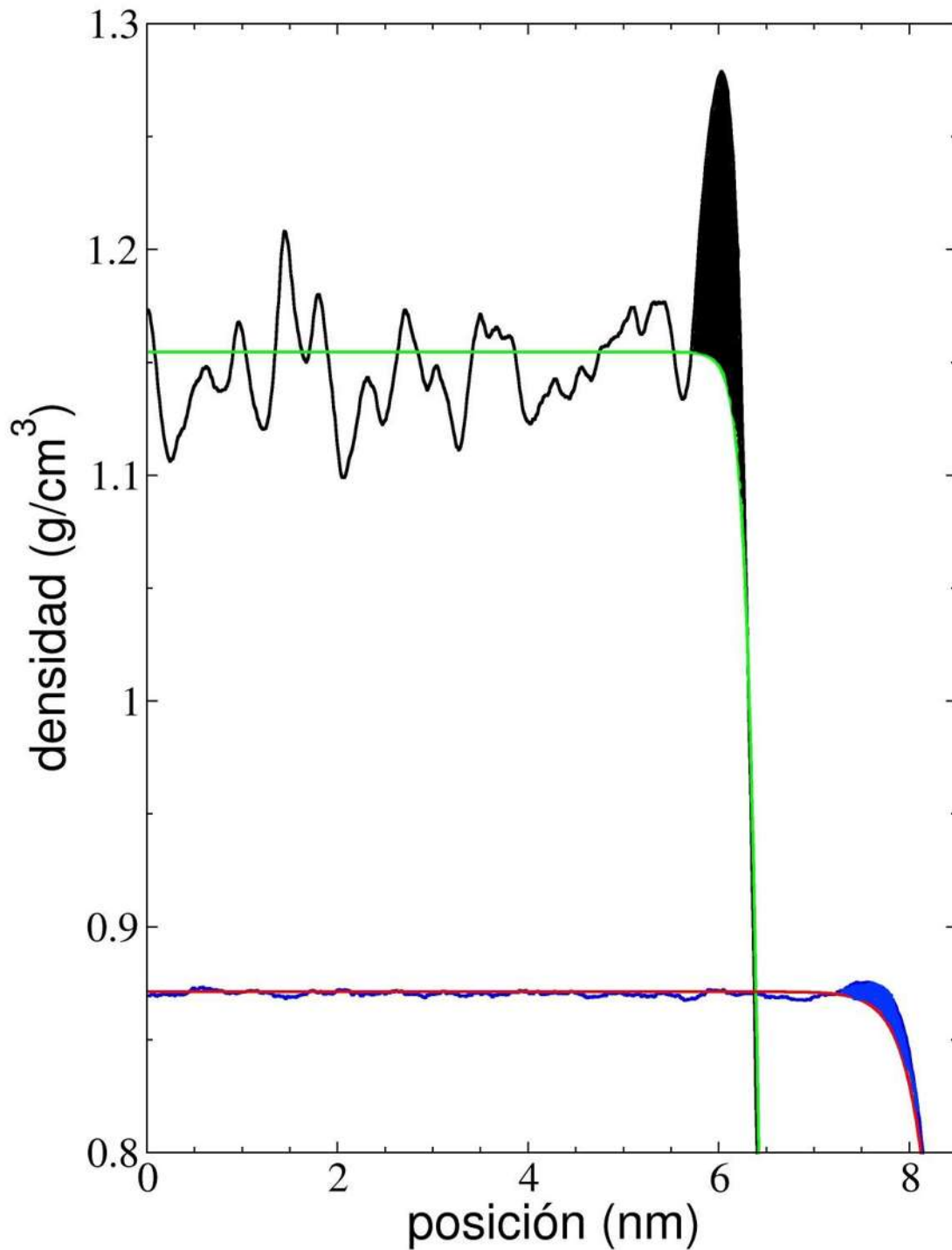


Figura 3.3 Perfiles parciales de densidad total promedio en función de la posición en la dirección normal al interfase líquido / vacío para el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] a las temperaturas de 298.15K (negra), y 673.15 K (azul). Las líneas verde y roja corresponden a los ajustes a la expresión 54.

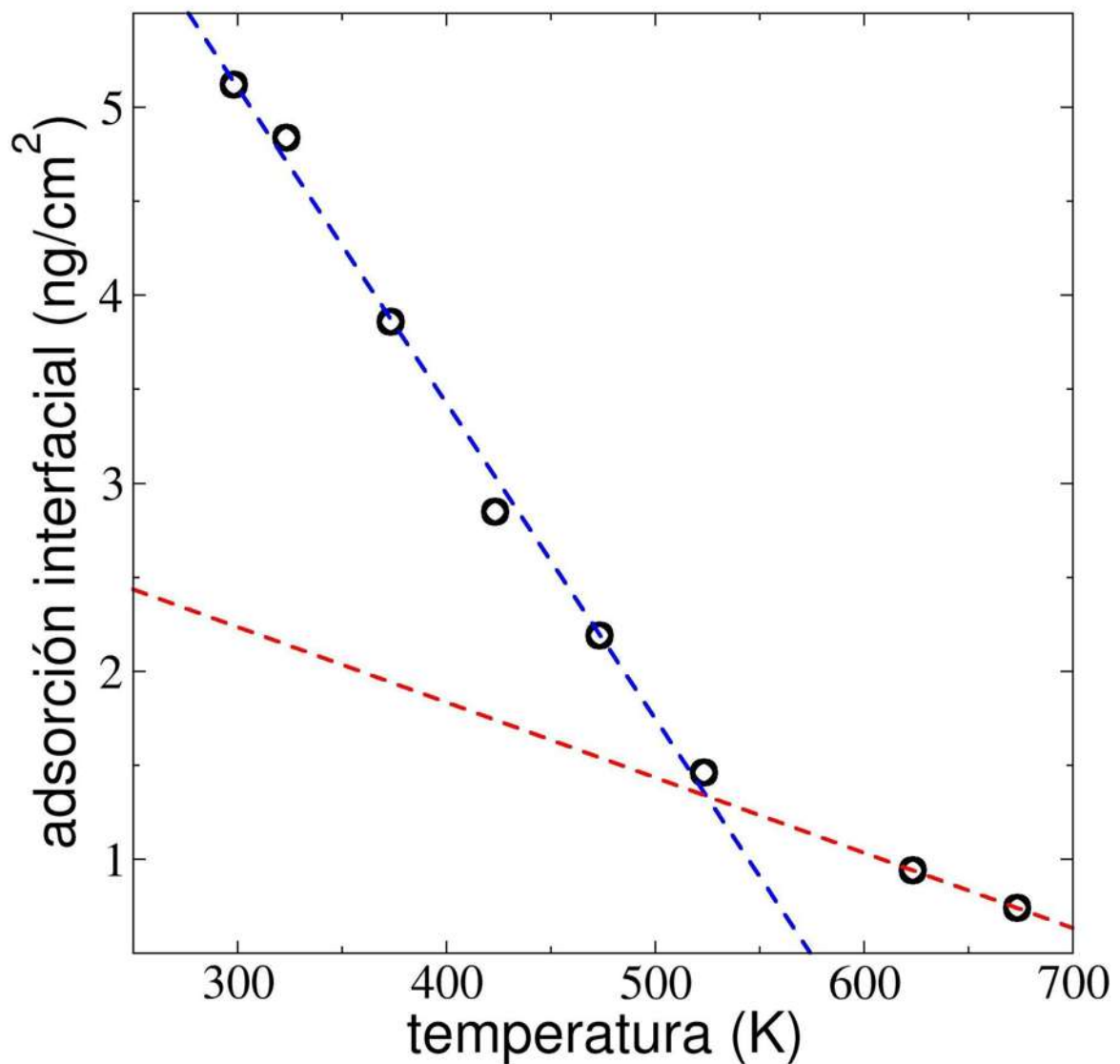


Figura 3.4 Material adsorbido en la interfase líquido / vacío como función de la temperatura para el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻]. Las líneas discontinuas son regresiones lineales a los conjuntos de datos 298.15 - 573.15 K (roja) y 623.15 K - 673.15 K (azul).

Claramente hay dos regímenes de comportamiento en la Figura 3.4, los cuales se diferencian debido al comportamiento lineal del material adsorbido por unidad área antes y después de la temperatura de 573.15 K. Una propiedad que sabemos es más o menos proporcional con la temperatura es la tensión superficial, la cual se basa en los componentes de la presión normales y laterales, los cuales también disminuyen con el aumento de la temperatura. La tensión superficial se

puede calcular de acuerdo a la expresión 30 y si a una temperatura dada uno de los componentes de la presión se hace cero, entonces reducciones adicionales en la tensión superficial solo se deberan al decaimiento natural con la temperatura del componente de la presión todavía presente. Antes y después de la temperatura de transición (573.15 K), la interfase funciona de manera diferente, ya que después de la temperatura de transición, incrementos en la temperatura no hacen que la acumulación de material en la interfase caiga tan rápidamente como ocurre antes de la temperatura de transición, lo que nos indicaría que ya las fuerzas interfaciales en una dirección (normal o lateral) han desaparecido.

Se obtuvo la densidad del líquido en bulto promediando los valores de los perfiles de densidad total en la región entre -5 y +5 nm, y los resultados se muestran en la Figura 3.5. Los valores de la densidad del líquido en bulto obtenida en la simulación reproducen los valores experimentales reportados en la literatura entre 292.89 K y 391.28 K (Jacquemin et al. 2006). Los errores de las predicciones de las simulaciones muestran un valor máximo de 4.3%, errores comúnmente reportados aun con los modelos más precisos (Mehrkish y Karunanithi 2016). No se encontró ningún otro conjunto de valores experimentales en la literatura para comparar. En este rango de temperaturas la densidad sigue un comportamiento lineal en todo el rango de temperaturas, un comportamiento similar ha sido observado en el estudio de simulación molecular para el líquido iónico [BMIM⁺][triflato⁻] en un amplio rango de temperaturas (José L. Rivera et al. 2018). En la gráfica **3.5** también se muestran los límites de los diferentes valores reportados en la literatura para la temperatura límite de estabilidad térmica del líquido iónico estudiado en este trabajo (Huddleston et al. 2001; Cao y Mu 2014; Fredlake et al. 2004; Erdmenger et al. 2008; Wendler, Todi, y Meister 2012; Liu, Wang, y Cheng 2015). La densidad del líquido en bulto no muestra un comportamiento especial a la temperatura de transición encontrado en el estudio de acumulación de material en la interfaces como función de la temperatura. La alta varianza en los resultados experimentales de la temperatura límite de estabilidad térmica, está fuertemente asociada con el grado de impurezas, entre ellas la humedad (Torrecilla et al. 2008).

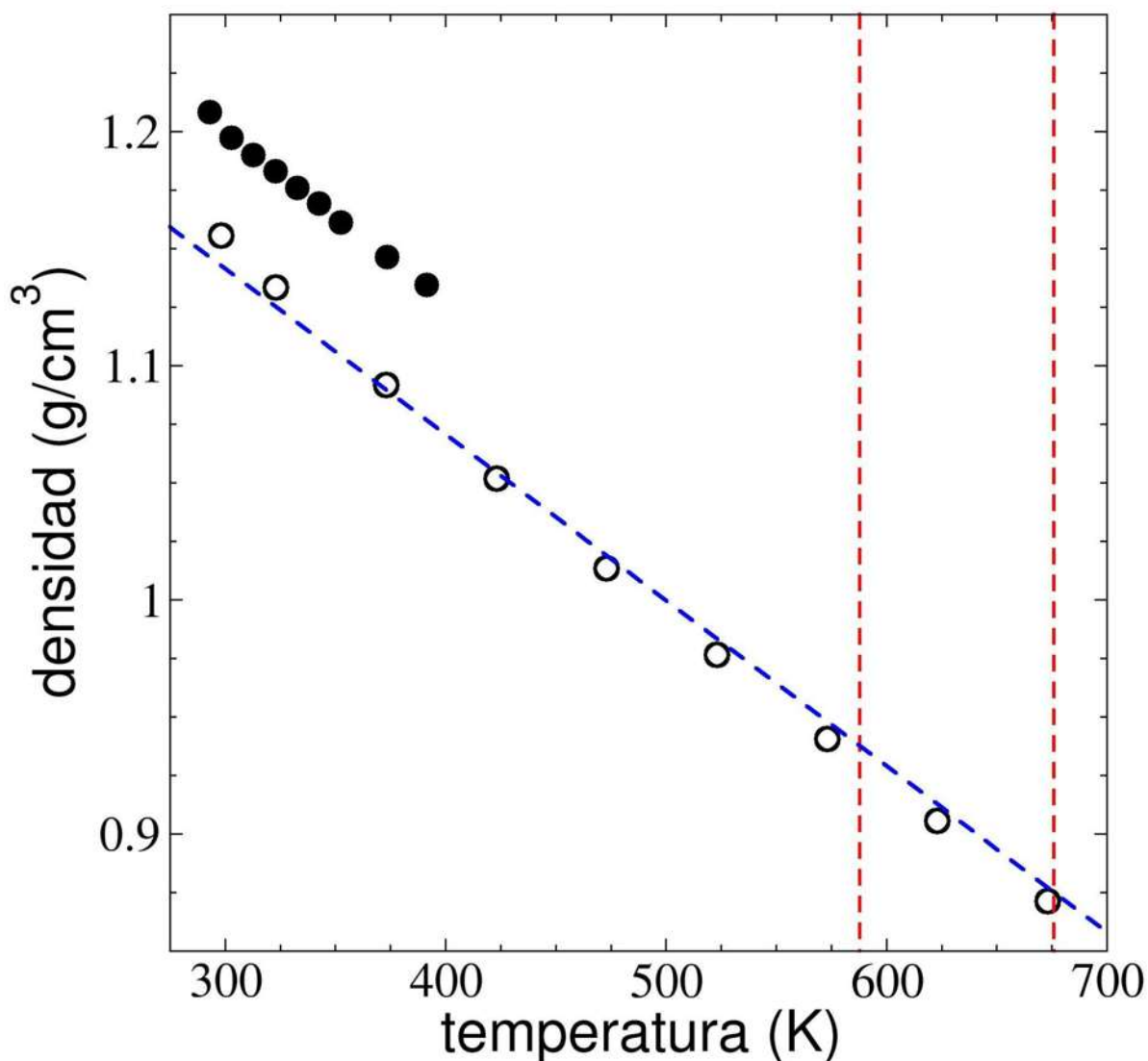


Figura 3.5 Densidad del líquido en bulto como función de la temperatura para el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] en equilibrio líquido / vacío. Los círculos abiertos representan resultados de las simulaciones moleculares de este trabajo. Los círculos cerrados representan resultados experimentales (Jacquemin et al. 2006). La línea azul representa una regresión lineal a los resultados de simulación de este trabajo. Las líneas rojas representan los límites del rango de temperaturas reportadas para el límite de estabilidad térmica de la vaporización del líquido iónico (Huddleston et al. 2001; Cao y Mu 2014; Fredlake et al. 2004; Erdmenger et al. 2008; Wendler, Todi, y Meister 2012; Liu, Wang, y Cheng 2015).

Los picos de adsorción de material en las interfaces se deben a la acumulación de uno de los componentes en las mezclas binarias, que en los líquidos iónicos corresponde principalmente a la acumulación de aniones, principalmente debido a que son componente mucho más pequeños que los cationes y se movilizan más fácilmente que los cationes a regiones más cohesivas. En mezclas de dos componentes como agua y surfactante, el surfactante es el que se acumula en la interfase líquido / vapor (Peng et al. 2021), pero también en interfases sólido / líquido (Zhu y Gu 1991), Muchos compuestos polares o conteniendo partes polares y no polares tienden a adsorberse en interfases formadas para fases ricas en agua en equilibrio termodinámico con fases ricas en aceite (Saad et al. 2022).

En un estudio anterior, mostramos que los aniones triflato se acumulaban en una zona cercana a la parte más externa de las interfases del líquido iónico [BMIM⁺][triflato⁻], con la capa más externa formada por los cationes [BMIM⁺], la cual está constituida por cadenas alquílicas apuntando hacia fuera de las interfases (José L. Rivera et al. 2018). La acumulación observada de aniones en la interfase líquido / vacío en simulaciones de dinámica molecular se ha utilizado para explicar la mayor adsorción de gases polares en líquidos iónicos (Teramoto y Ohoyama 2020). Los perfiles de densidad iónica para el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] mostrados en la Figura 3.6 revelan que el componente que se acumuló en la interfase líquido-vacío también es el grupo aniónico [BF₄⁻]. Los perfiles de los aniones muestran grandes picos de adsorción a temperatura ambiente como se informó anteriormente, disminuyendo en magnitud a medida que aumenta la temperatura. A temperaturas cercanas a la temperatura ambiente, los cationes también muestran picos de adsorción en la interfase, que desaparecen a 473.15 K. La temperatura a la que casi desaparecen los picos de adsorción de los aniones está entre 673.15 y 773.15 K y corresponde al rango de valores de la temperatura límite de estabilidad térmica (Huddleston et al. 2001; Cao y Mu 2014; Fredlake et al. 2004; Erdmenger et al. 2008; Wendler, Todi, y Meister 2012; Liu, Wang, y Cheng 2015). Por tanto, la desaparición de los picos aniónicos ~573.15 K se puede utilizar como criterio para determinar este límite de temperatura mediante simulaciones moleculares o metodologías experimentales.

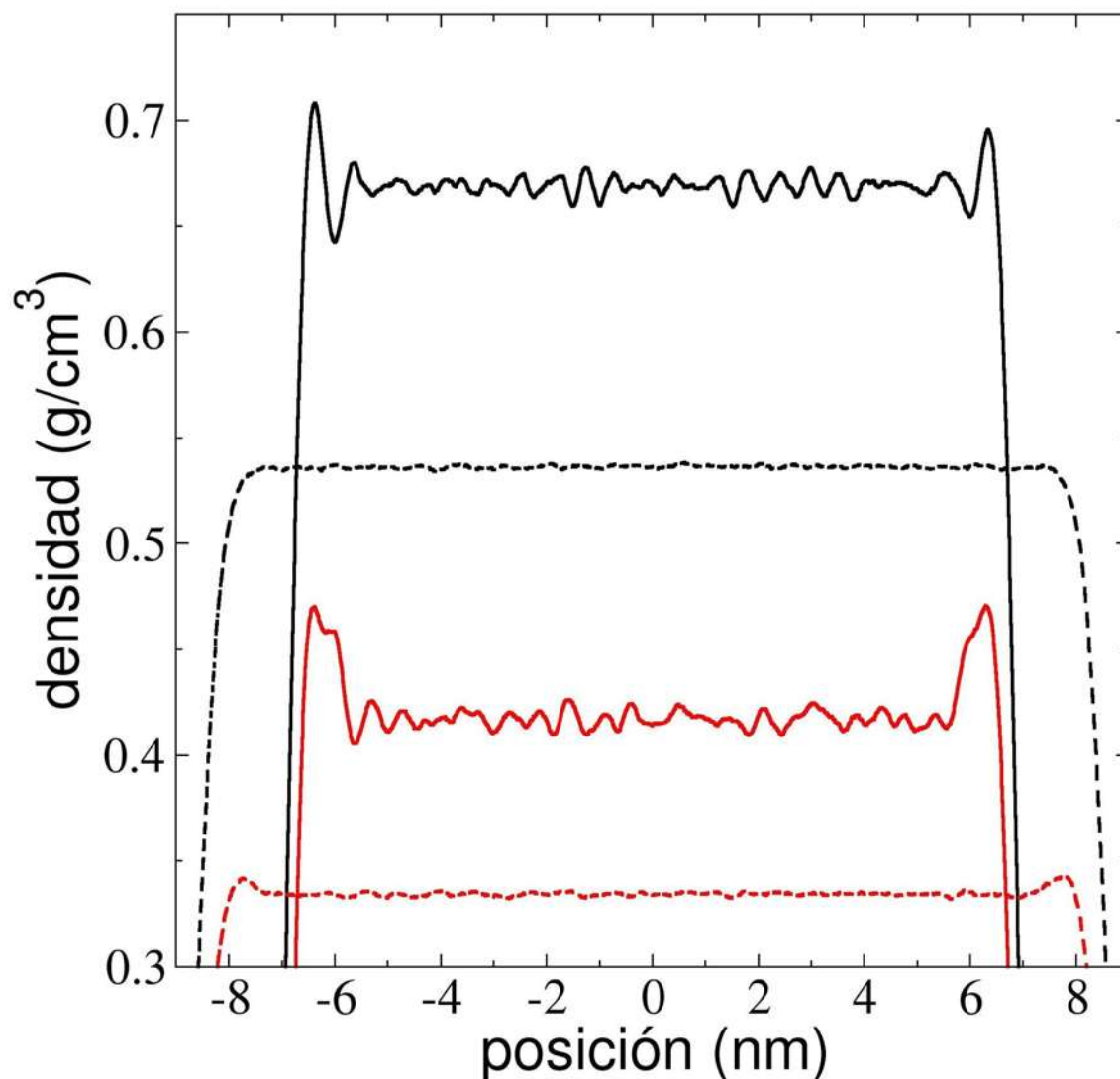


Figura 3.6 Perfiles de densidad iónica de [BMIM⁺][BF₄⁻] en función de la posición en la dirección normal a las interfaces líquido / vacío contenido 4,000 pares neutros en la celda central de simulación. Las líneas continuas y discontinuas representan perfiles a temperaturas de 373,15 y 673,15 K, respectivamente. Las líneas negras y rojas representan perfiles para [BMIM⁺] y [BF₄⁻], respectivamente.

3.2 Orientación de las cadenas en la interfase

La orientación de las cadenas más largas de los cationes (butilos) con respecto a las superficies que forman las interfaces se estimó a partir de los perfiles

de densidad atómica de átomos clave en los componentes del líquido iónico. Analizamos lo que ocurre con la orientación de los cationes en la interfase. La Figura 3.7 muestra los perfiles de densidad atómica de uno de los carbonos en los anillos de imidazol a los que se unen la cadena butílica (C_R) y el carbono del grupo metil final de la cadena butílica (C_E) para temperaturas entre 373.15 K y 673.15 K. Similar a lo que ocurre en los perfiles de densidad total, los perfiles atómicos muestran grandes picos de adsorción a 373.15 K. Entre los átomos C_R y C_E existen 4 enlaces de 1.54 Å, lo que nos daría una separación de 6.16 Å en forma lineal, pero debido a la conformación zigzag que toman los alcanos, la separación en línea recta entre los dos átomos debería ser en su estado basal a 0 K de 5.04 Å aproximadamente. La separación entre los valores máximos de los perfiles atómicos de C_R y C_E es casi constante sin importar la temperatura (~6 Å), lo que muestra que la mayoría de los cationes tienen sus cadenas de alquilo apuntando desde la interfase hacia el vacío, casi perpendiculares a la superficie que forma la interfase, y que su conformación es expandida, probablemente no solo los enlaces sino también los ángulos entre los átomos, esto debido a la temperatura del sistema y las fuerzas presentes en las interfases. Estudios experimentales también han encontrado resultados similares en la orientación no solo en interfaces líquido / vapor (Karunaratne et al. 2022), sino también cerca de interfases sólidas (Baldelli et al. 2011).

Reflejando el comportamiento del perfil de densidad del catión con la temperatura, en los perfiles atómicos a 473.15 K, la magnitud de los picos baja considerablemente para los dos átomos, y permanece más o menos constante en las siguientes temperaturas. La posición de los picos se mueve a la derecha conforme aumenta la temperatura reflejando la disminución de la densidad total conforme aumenta la temperatura. Los picos de adsorción son más grandes para C_R y más pequeños para C_E , exhibiendo la baja movilidad de los átomos C_R en la dirección normal, probablemente indicando que una descripción más apropiada para las cadenas alquílicas, es que se inclinan en una distribución de ángulos, entre paralelos y perpendiculares al interfaz, siendo esta última la orientación preferida de las cadenas.

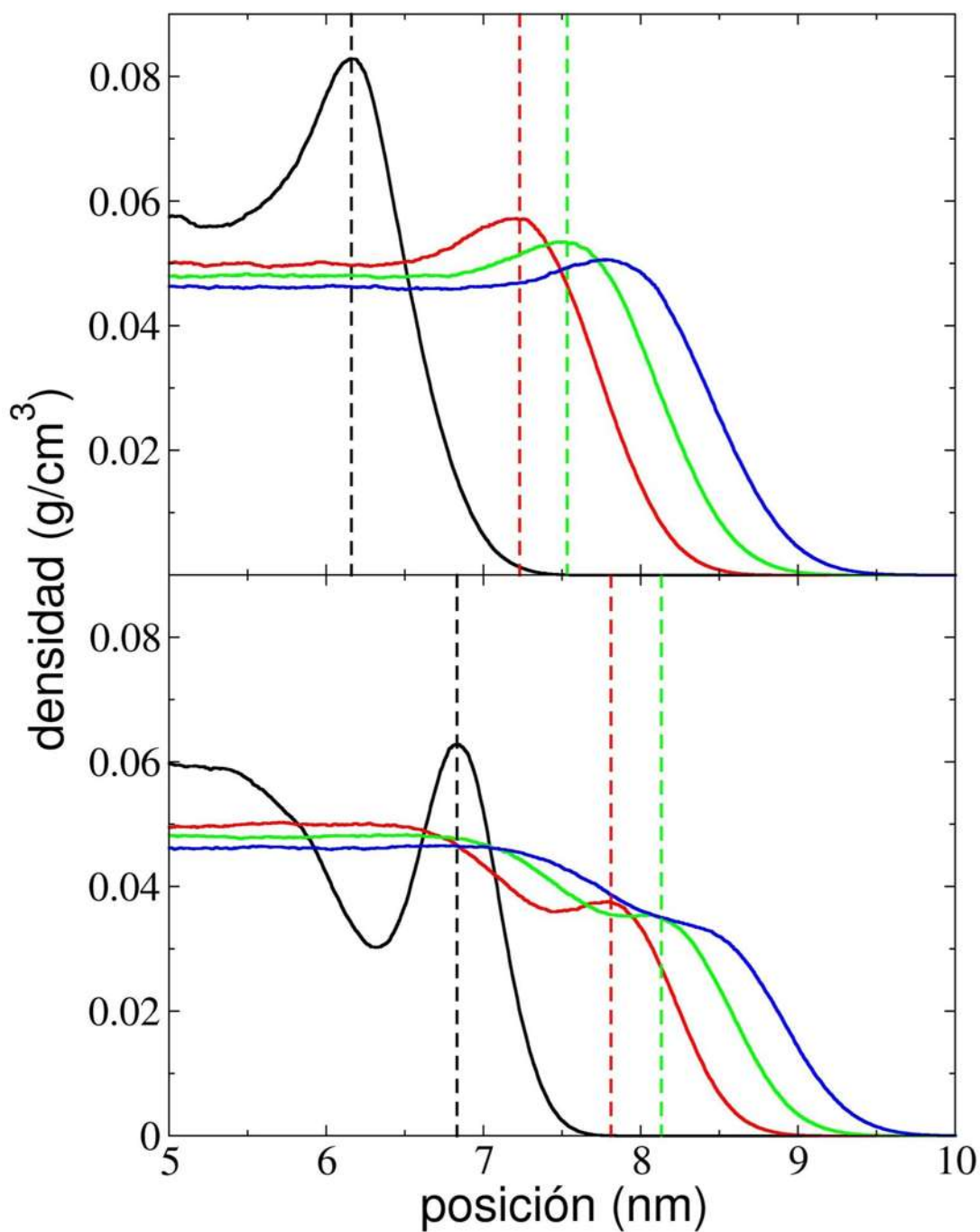


Figura 3.7 Perfiles de densidad atómica en el líquido iónico $[\text{BMIM}^+][\text{BF}_4^-]$ de carbonos en el anillo de imidazol al que están unidas las cadenas alquílica en el catión (C_R , arriba) y los carbonos de los metilos finales de las cadenas alquílicas (C_E , abajo). Las líneas negras, rojas, verdes y azules corresponden a temperaturas de 373,15, 573,15, 623,15 y 673,15 K. Las líneas discontinuas marcan el valor máximo de los perfiles correspondientes.

3.3 Vaporización de pares de iones neutros

En el rango de temperaturas estudiadas (298.15 K - 673.15 K) ninguno de los iones por separado o como par de ion neutro se evaporaron, por lo que llevamos a cabo simulaciones a temperaturas más altas. Cantidades muy pequeñas del líquido iónico se vaporizan espontáneamente sólo a la temperatura de 773.15 K. El esquema de la Figura 3.8 muestra la vaporización de un par de iones neutros después de 5 nanosegundos de simulación (después de llegar al equilibrio másico y mecánico en la interfase). Fue un evento raro, que se repitió después de 11 nanosegundos, y en este momento, el primer par vaporizado ya se había condensado de nuevo en el líquido, esto debido a las condiciones periódicas de la celda de simulación. El primer par de iones evaporados contenía suficiente energía cinética para evaporarse permanentemente sin condiciones periódicas. La confirmación por visualización de la evaporación de pares de iones neutros a 773.15 K y la temperatura de transición encontrada nos indican que estos sistemas solo se evaporan bajo condiciones de descomposición térmica y no bajo condiciones de equilibrio termodinámico.

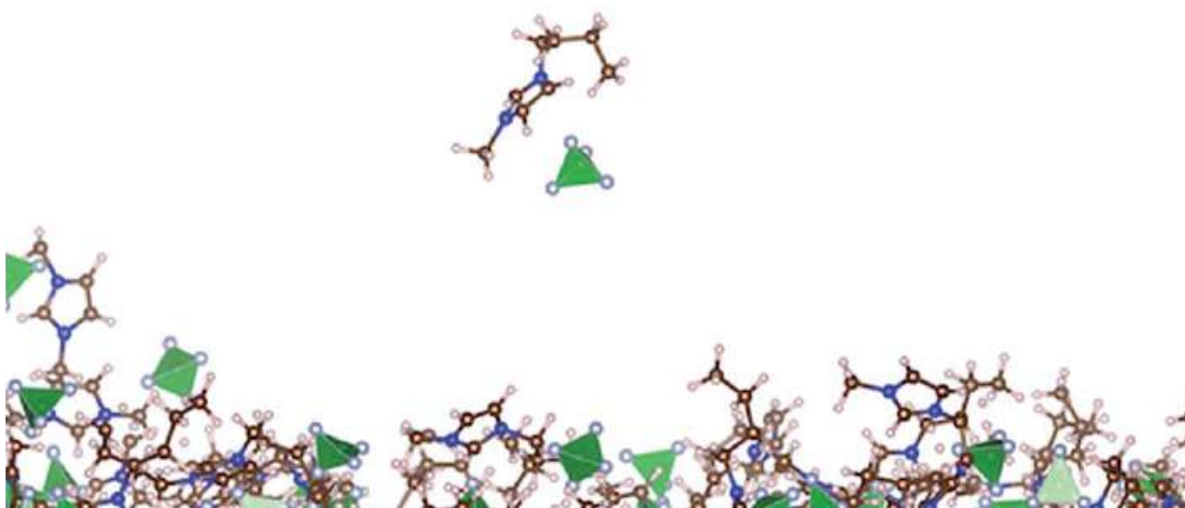


Figura 3.8 Vaporización instantánea de un par de iones neutros cerca de la interfase de [BMIM⁺][BF₄⁻] en equilibrio líquido / vacío a 773.15 K. Los círculos marrones, rosa, azul y gris representan átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y flúor, respectivamente, visualizados con el paquete VESTA (Momma y Izumi 2011). Los tetraedros verdes representan átomos de boro con flúor.

3.4 Plegado y desplegado en las estructuras catiónicas [BMIM⁺]

Una vez obtenidas conformaciones en el equilibrio líquido / vacío del líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] procedimos a estimar el número de conformaciones que se encuentran en estados plegados o desplegados a una temperatura dada. Estimamos la distribución de conformaciones plegadas / desplegadas en función de el tamaño de los cationes utilizando los perfiles de R_g , que se calcularon en función de la posición en la dirección normal a la interfase líquido / vacío, graficados para los cationes [BMIM⁺] a 298.15 K en la Figura 3.9. R_g cuantifica el tamaño de una cadena, molécula o ion. Estos perfiles muestran una distribución bimodal a lo largo de la capa líquida, con variaciones en las subceldas más externas, las cuales corresponden dentro de los perfiles a las ubicadas en las interfases. Los perfiles de R_g para los aniones [BF₄⁻] se muestran en la Figura 3.10, los cuales exhiben distribuciones normales, uniformes y estrechas (desviación estándar de 0.015 Å a 298.15 K, Figura 3.11), lo que probablemente se deba al tamaño de los aniones que consiste de 5 átomos. Este resultado muestra cuán libres y sin restricciones son los aniones pequeños, comportándose más como un solvente en el sistema, rodeando y moviéndose alrededor de las grandes estructuras de cationes. Obtuvimos un perfil de R_g promediado para los cationes [BMIM⁺] a partir de los perfiles ubicados entre -5 y +5 nm; esto se muestra en la Figura 3.12. La probabilidad de la distribución bimodal se puede modelar como la suma de dos distribuciones normales:

$$P(R_g) = x_{desplegada} \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{desplegada}^2}} e^{-\frac{(R_g - \mu_{desplegada})^2}{2\sigma_{desplegada}^2}} \right) + x_{plegada} \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{plegada}^2}} e^{-\frac{(R_g - \mu_{plegada})^2}{2\sigma_{plegada}^2}} \right) \quad 55$$

donde $x_{desplegada}$ y $x_{plegada}$ representan las fracciones de las conformaciones en cada distribución, y los parámetros “ σ ” y “ μ ” representan la desviación estándar y los valores medios de las distribuciones normales correspondientes, respectivamente.

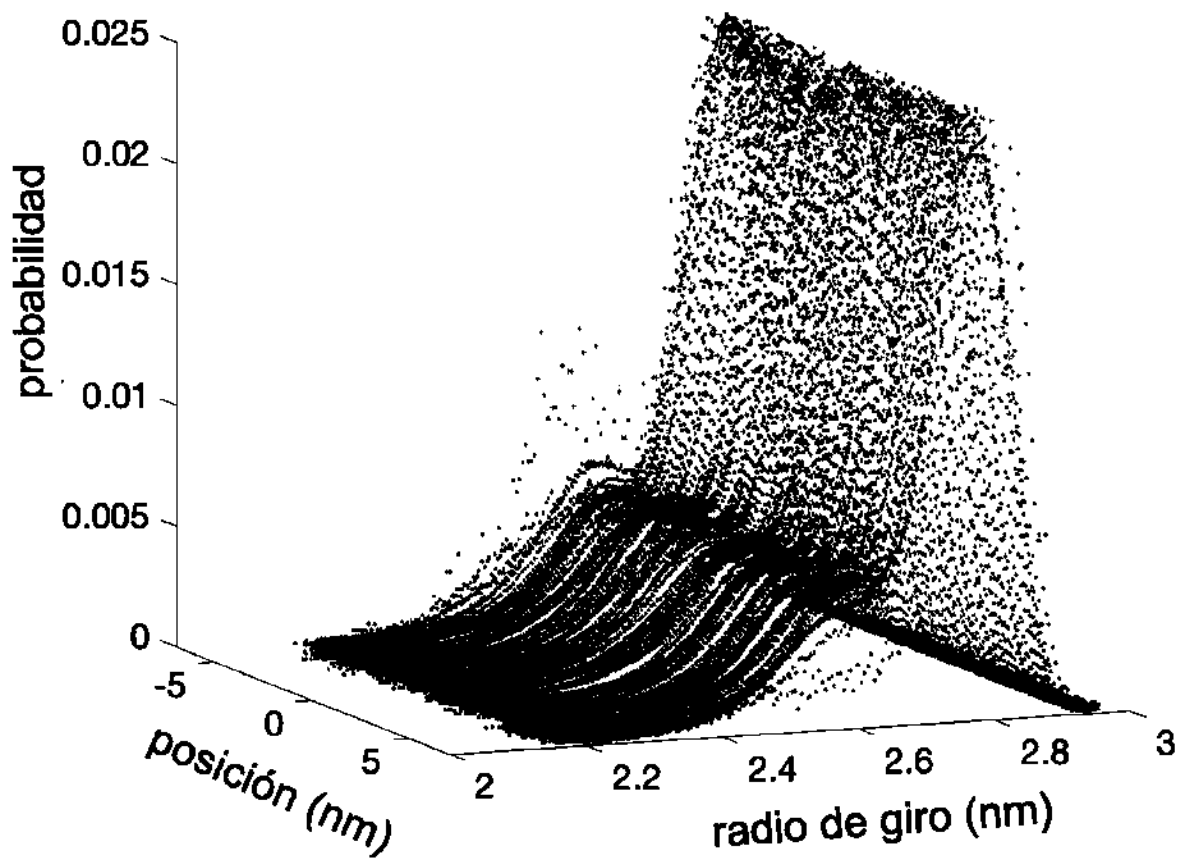


Figura 3.9 Distribuciones bimodales uniformes del radio de giro de los cationes [BMIM⁺] en el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] en función de la posición en la dirección normal a las interfaces líquido / vacío a 298.15 K. Las interfaces están ubicadas ≈ -6 y +6 nm. En las partes más externas de las interfaces no hay una clara definición de las distribuciones debido al número reducido de cationes presentes en las interfaces. Cada distribución fue calculada en subceldas de 0.1 Å de espesor.

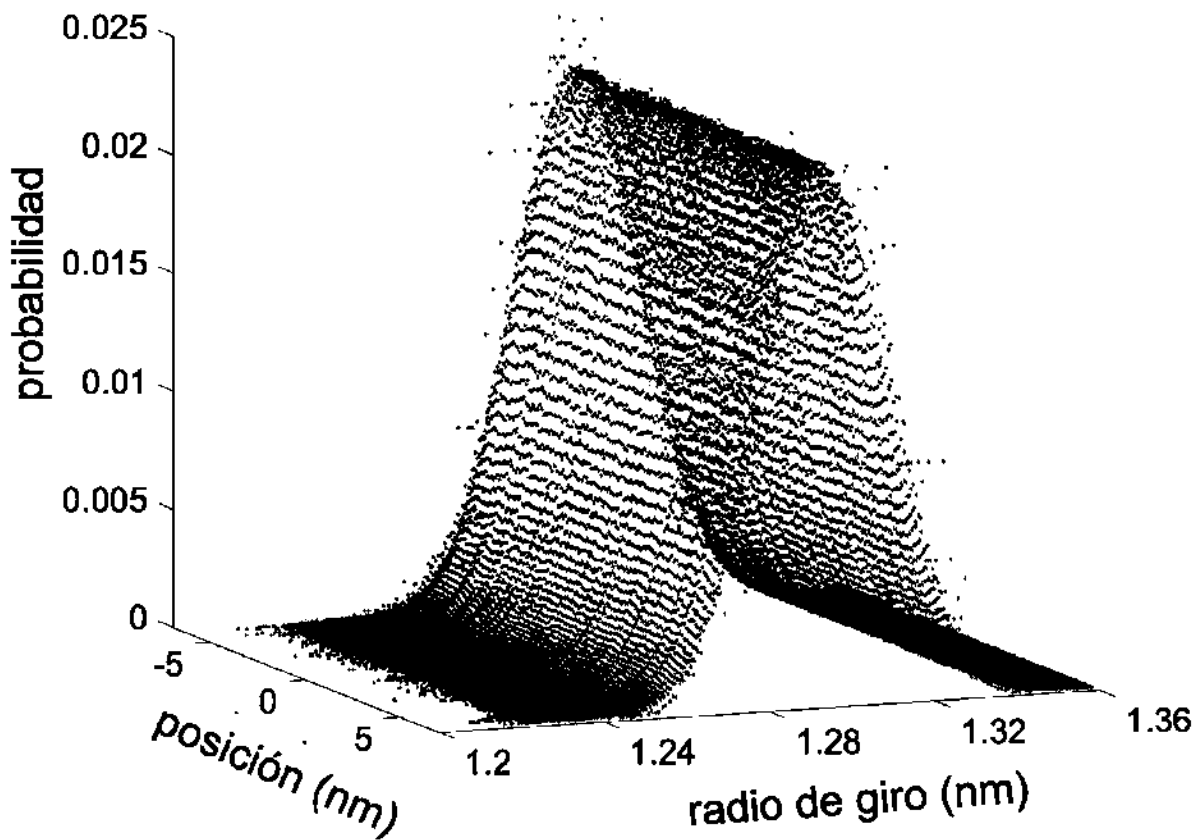


Figura 3.10 Distribuciones normales y uniformes del radio de giro de los aniones $[\text{BF}_4^-]$ en el líquido iónico $[\text{BMIM}^+][\text{BF}_4^-]$ en función de la posición en la dirección normal a las interfaces líquido / vacío a 298.15 K. Las interfaces están ubicadas ≈ -6 y $+6$ nm. En las partes más externas de las interfaces no hay una clara definición de las distribuciones debido al número reducido de cationes presentes en las interfaces. Cada distribución fue calculada en subceldas de 0.1 Å de espesor.

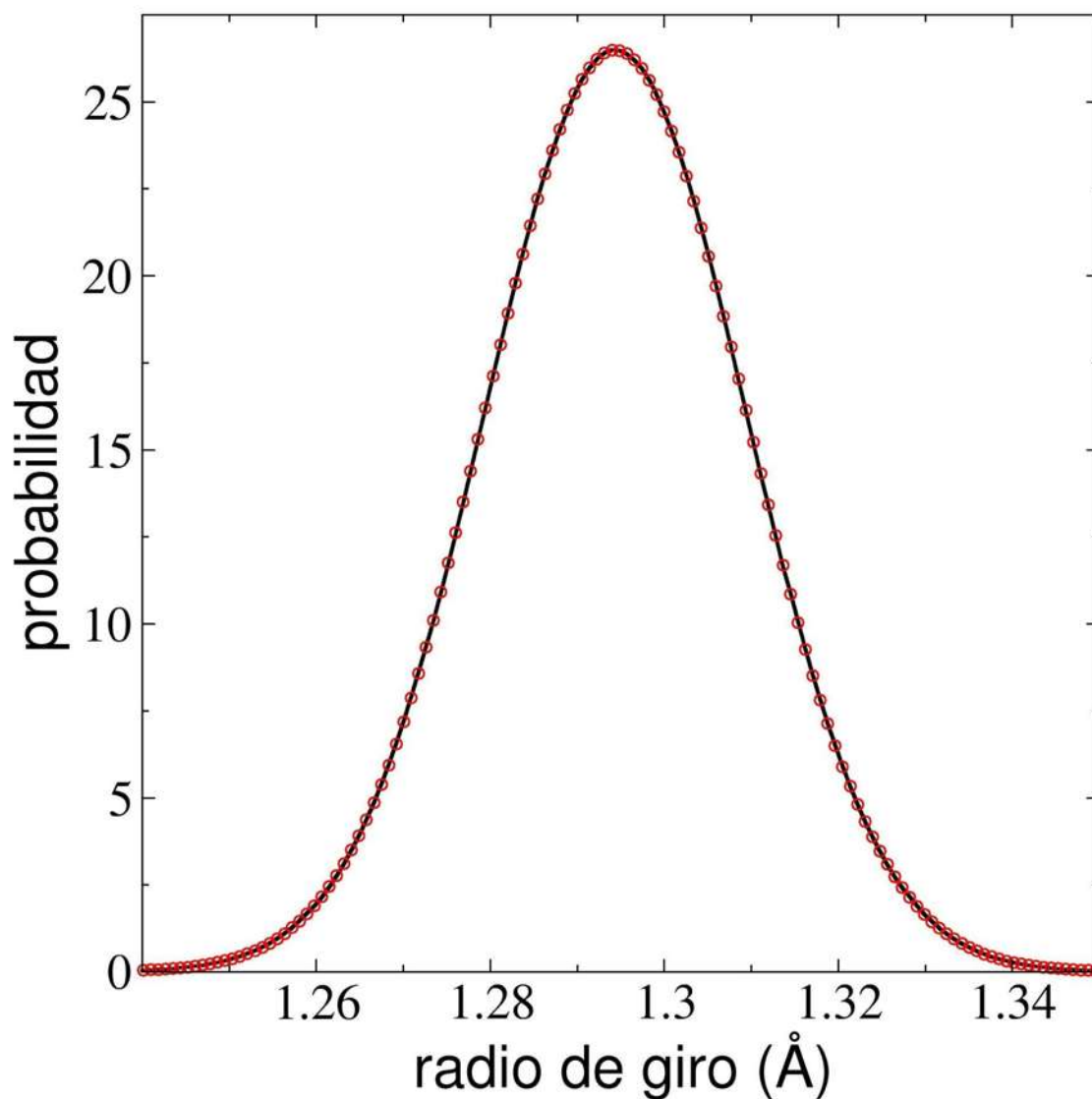


Figura 3.11 Distribución normal promedio del radio de giro de los aniones $[\text{BF}_4^-]$ en el líquido iónico $[\text{BMIM}^+][\text{BF}_4^-]$ en equilibrio líquido / vacío a 298.15 K, y su ajuste a la expresión estándar de distribución normal. La línea negra representa los resultados de las simulaciones en este trabajo. Los puntos rojos representan el mejor ajuste a una distribución normal.

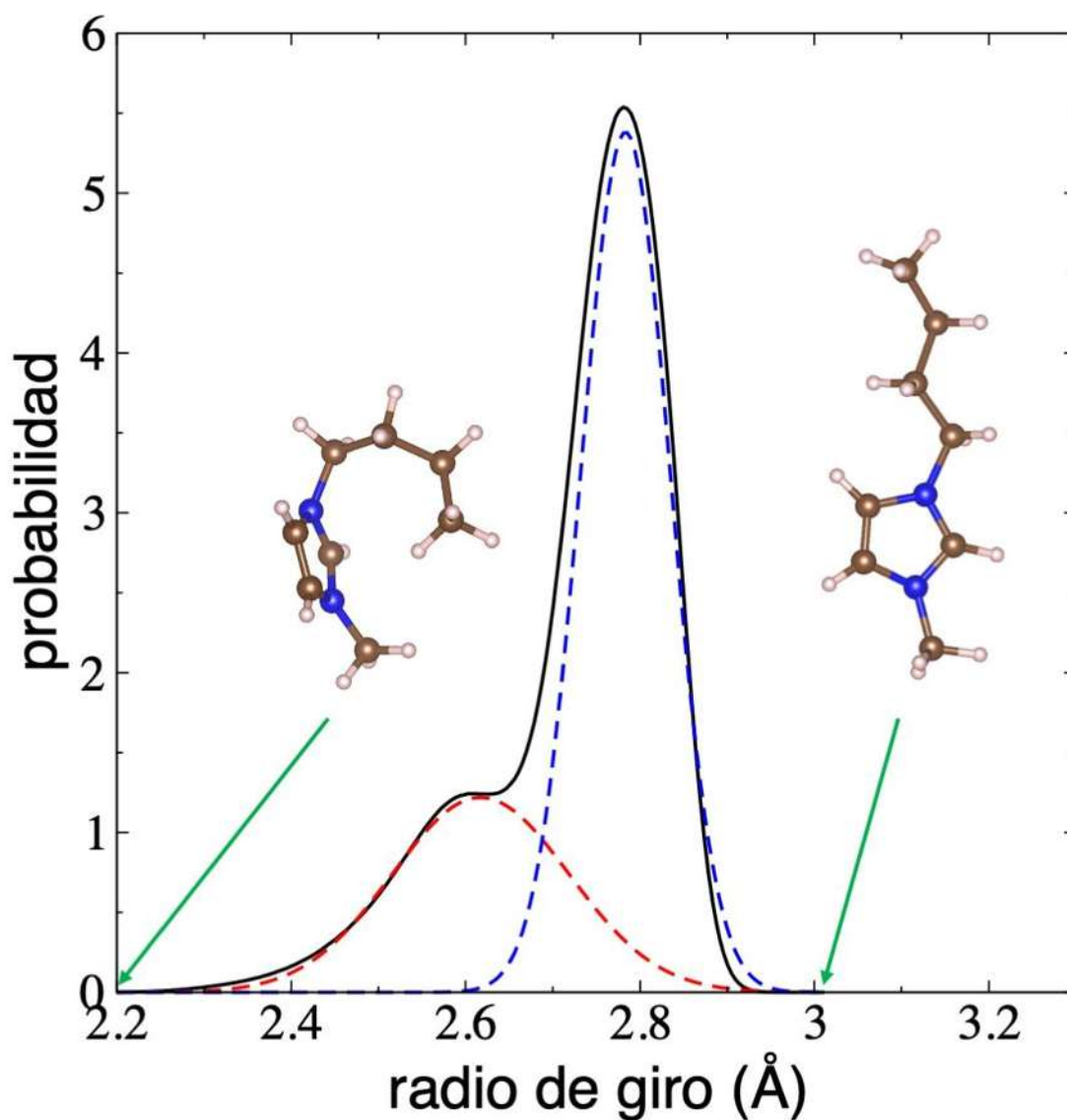


Figura 3.12 Distribución bimodal promedio del radio de giro de los cationes [BMIM⁺] en el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] en equilibrio líquido / vacío a 298.15 K, y su ajuste a la suma de dos distribuciones normales (ecuación 55). La línea negra representa la distribución bimodal total. Las líneas discontinuas rojas y azules representan el mejor ajuste a una distribución normal bimodal. Los esquemas ilustran las conformaciones del catión [BMIM⁺] en los valores indicados del radio de giro. Las esferas rosas, azules, y cafés representan los átomos de hidrógeno, nitrógeno y carbono, respectivamente. Las conformaciones fueron visualizadas con el paquete VESTA (Momma y Izumi 2011).

Juntas, las dos distribuciones normales se ajustan bien a la distribución bimodal de la expresión 55 a 298.15 K. La Figura **3.12** también muestra dos esquemas instantáneos de conformaciones de los cationes [BMIM⁺] que corresponden a los valores de R_g más bajos y más altos registrados durante las simulaciones. Estas dos distribuciones normales representan conjuntos de conformaciones clasificadas como conformaciones plegadas y desplegadas (extendidas), respectivamente. Los sistemas con cadenas más largas, como las proteínas (Receveur-Brechot y Durand 2012; Siliqi et al. 2018), y los polímeros (Bedrov, Smith, y Douglas 2004; Van Workum y Douglas 2005), muestran estas distribuciones bimodales en R_g . En los valores medios de las distribuciones, la diferencia en el R_g promedio es pequeña, de $\sim 0,17$ Å, y es difícil determinar si una conformación específica pertenece a una distribución plegada o desplegada porque las distribuciones se superponen. En los valores medios, la conformación de los cationes probablemente estén parcialmente plegadas y algunas otras parcialmente desplegadas. La distribución de conformaciones plegadas es más amplia, con desviaciones estándar de $\sim 0,10$ Å, mientras que las conformaciones desplegadas muestran desviaciones estándar de la mitad de las distribuciones plegadas, $\sim 0,05$ Å. Los parámetros obtenidos fueron probados usando el criterio de unimodalidad (Holzmann y Vollmer 2008):

$$d = \frac{(\mu_{desplegada} - \mu_{plegada})}{(2\sqrt{\sigma_{desplegada} \sigma_{plegada}})} > 1, \quad 56$$

y el resultado fue negativo, por lo que probablemente la distribución de R_g a 298.15 K es bimodal.

En la Figura **3.12** se puede ver que el conjunto más grande de conformaciones es el desplegado (R_g más grande) a 298.15 K. El $x_{desplegadas}$ es 0.695, lo que significa que un número significativo ($\approx 30\%$) de los cationes [BMIM⁺] están en conformaciones plegadas a esta temperatura. La $x_{desplegadas}$ disminuye su participación en las conformaciones a medida que la temperatura aumenta, como se muestra en la Figura **3.13**. En todas las temperaturas estudiadas, los perfiles de R_g

son uniformes a lo largo del líquido en bulto y en la mayor parte de las interfaces, con ligeras variaciones en las subceldas más externas. La diferencia entre los valores medios de las dos distribuciones normales permanece constante conforme aumenta la temperatura, mientras que las desviaciones estándar de cada distribución crecen a diferentes velocidades a medida que aumenta la temperatura. El comportamiento de $x_{desplegadas}$ como función de la temperatura se puede modelar como una función inversa en T, como se muestra en la Figura 3.13. Curiosamente, cuando el $x_{desplegadas}$ cruza la barrera equimolar (50 % plegadas / 50 % desplegadas), la temperatura a la que lo hace se localiza en una región que corresponde a su temperatura límite de estabilidad térmica experimental (Huddleston et al. 2001; Fredlake et al. 2004; Erdmenger et al. 2008; Wendler, Todi, y Meister 2012; Cao y Mu 2014; Liu, Wang, y Cheng 2015), lo cual es similar al comportamiento de las proteínas que alcanzan la temperatura de fusión cuando la mitad de las conformaciones de las proteínas están plegadas, excepto que en las proteínas el comportamiento es el inverso, conforme aumenta la temperatura, el número de conformación desplegadas crece y se desnaturalizan. La proporción cada vez mayor de conformaciones plegadas con el aumento de temperatura probablemente disminuye la cohesividad de las interacciones entre los cationes plegados y los aniones. Se facilita la interacción entre las cadenas que bloquean los cationes, promoviendo la interacción cruzada entre cationes y dejando algunos aniones libres, lo que finalmente reduce la cohesividad de la capa líquida.

Agregados locales de cadenas alquílicas de líquidos iónicos a base de imidazol se han reportado en la literatura para estudios experimentales usando las técnicas de dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS por sus siglas en inglés) y dispersión de rayos X de ángulo amplio (WAXS por sus siglas en inglés) (Triolo et al. 2007), así como en estudios de simulaciones de dinámica molecular a multiescala (Bhargava et al. 2007). Los agregados forman heterogeneidades en la nanoescala, y la longitud de la cadena puede ajustar su tamaño. Los cationes con sus cadenas alquílicas más grandes plegadas hasta cierto punto probablemente faciliten la formación de agregados locales.

La disociación de los cationes $[BMIM^+]$ se vuelve más importante a medida que aumenta la temperatura del sistema, lo que probablemente favorece la estabilidad térmica del sistema porque los cationes de imidazol libres se forman como resultado de la disociación y los imidazoles libres no se pueden bloquear (mediante cadenas plegables) para interactuar con los aniones. Los líquidos iónicos con cadenas más rígidas probablemente serán más estables térmicamente en un rango más amplio de temperaturas porque esas cadenas requieren más energía para doblarse.

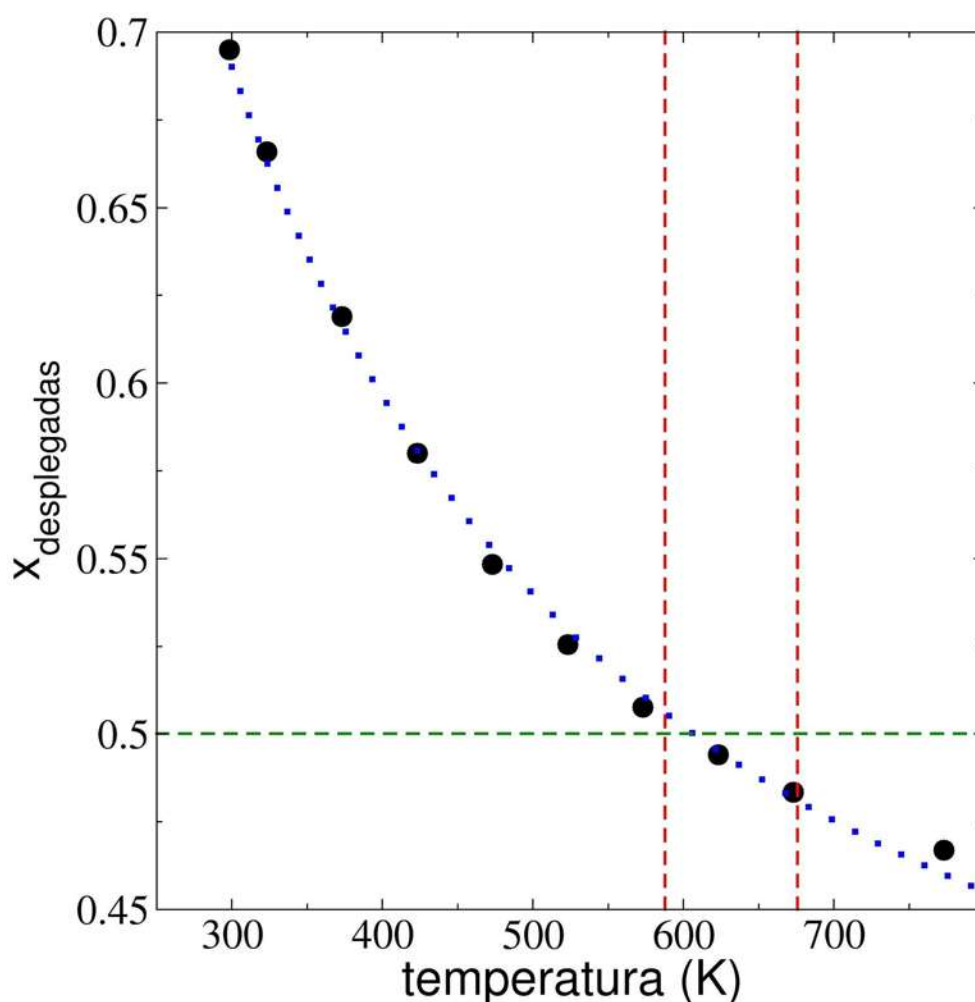


Figura 3.13 Fracción de conformaciones desplegadas de cationes $[BMIM^+]$ (círculos negros) en función de la temperatura en el líquido iónico $[BMIM^+][BF_4^-]$ en equilibrio líquido / vacío. La curva de puntos azules representa el mejor ajuste a una función inversa con la temperatura.

Las líneas punteadas verticales representan el rango de temperaturas reportadas para la temperatura límite de estabilidad térmica.

3.4 Perfiles de la presión y la tensión superficial

Se obtuvieron los perfiles de presión para investigar las fuerzas interfaciales que actúan en el sistema cuando éste alcanza su límite de estabilidad térmica. Los perfiles en las direcciones normal (P_N) y transversal (P_T) se ilustran en la Figura 3.14 para una temperatura más baja que la temperatura límite de estabilidad térmica (373.15 K), pero también para una temperatura en el valor límite (673.15 K) y una sobre el valor límite (773.15 K). Las presiones promedio en el líquido en bulto muestran valores negativos en todas las direcciones, lo que se espera en fluidos en equilibrio bajo vacío total. A todas las temperaturas a las cuales se llevó a cabo este estudio, los perfiles P_T muestran un pico negativo característico, relacionado con la cohesividad del sistema en esta dirección, la magnitud del cual disminuye a medida que aumenta la temperatura. El pico cohesivo en P_T permanece a temperatura en el límite de estabilidad térmica, probablemente indicando que, después de que el sistema cruza esta temperatura límite, el sistema transformado (probablemente a un líquido sobrecalentado) tiene interfases cohesivas en las direcciones transversales que pueden manifestarse como energía superficial. Por el contrario, a temperaturas por debajo de la temperatura de estabilidad térmica, P_N se transforma de una región de dos picos con signos opuestos en la interfaz a una región con valores negativos intermedios en la temperatura límite. La zona de dos picos a temperaturas por debajo del límite térmico está asociada con zonas de diferente cohesividad: una zona interfacial más externa (pico negativo), donde la zona de líquido en bulto atrae fuertemente cadenas de cationes en líquidos iónicos (José L. Rivera et al. 2018), o cadenas en alcanos y polímeros (Ramírez-Zavaleta et al. 2022), o átomos en sistemas atómicos (José L. Rivera y Douglas 2019). Las interacciones entre la zona cohesiva más externa y el líquido en bulto crean una zona intermedia que aplasta las moléculas y que se manifiesta como el pico positivo. A partir de la temperatura de 673.15 K, el pico negativo más externo de P_N muestra valores más bajos que los del líquido en bulto, lo que probablemente indica cuán metaestables son los sistemas a estas temperaturas. Las bajas tasas de evaporación encontradas a 773.15 K con

pares neutros altamente energéticos, confirman que estos sistemas están en el proceso de cambio de fase a estas condiciones termofísicas.

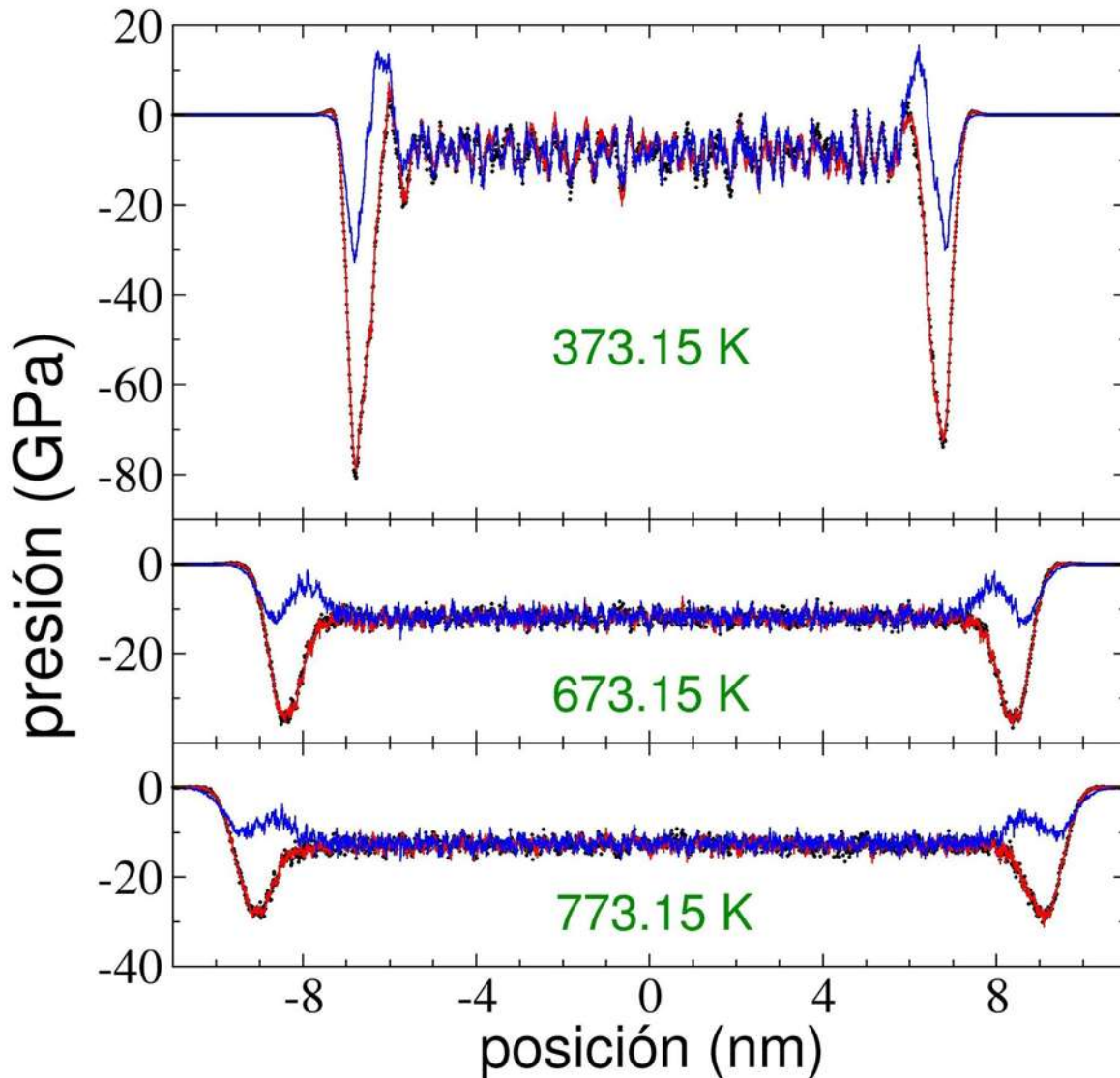


Figura 3.14 Perfiles de presión normal (azul) y transversal (rojo y negro) en función de la posición normal a la superficie formada por las interfaces líquido / vacío para el líquido iónico formado por 4,000 pares de iones [BMIM⁺][BF₄⁻].

En la Figura 3.15 se muestran los perfiles de las diferencias resultantes entre las presiones normal y transversal, que muestran los picos característicos en las interfaces. Conforme crece la temperatura, la magnitud de los picos disminuye y se

hacen más amplios, resultando en áreas para integración más pequeñas que corresponden también a valores más pequeños de la tensión superficial. La integración de estos perfiles a lo largo de las regiones interfaciales resulta en la tensión superficial (expresión 30), y se muestra también en la Figura 3.15 (derecha).

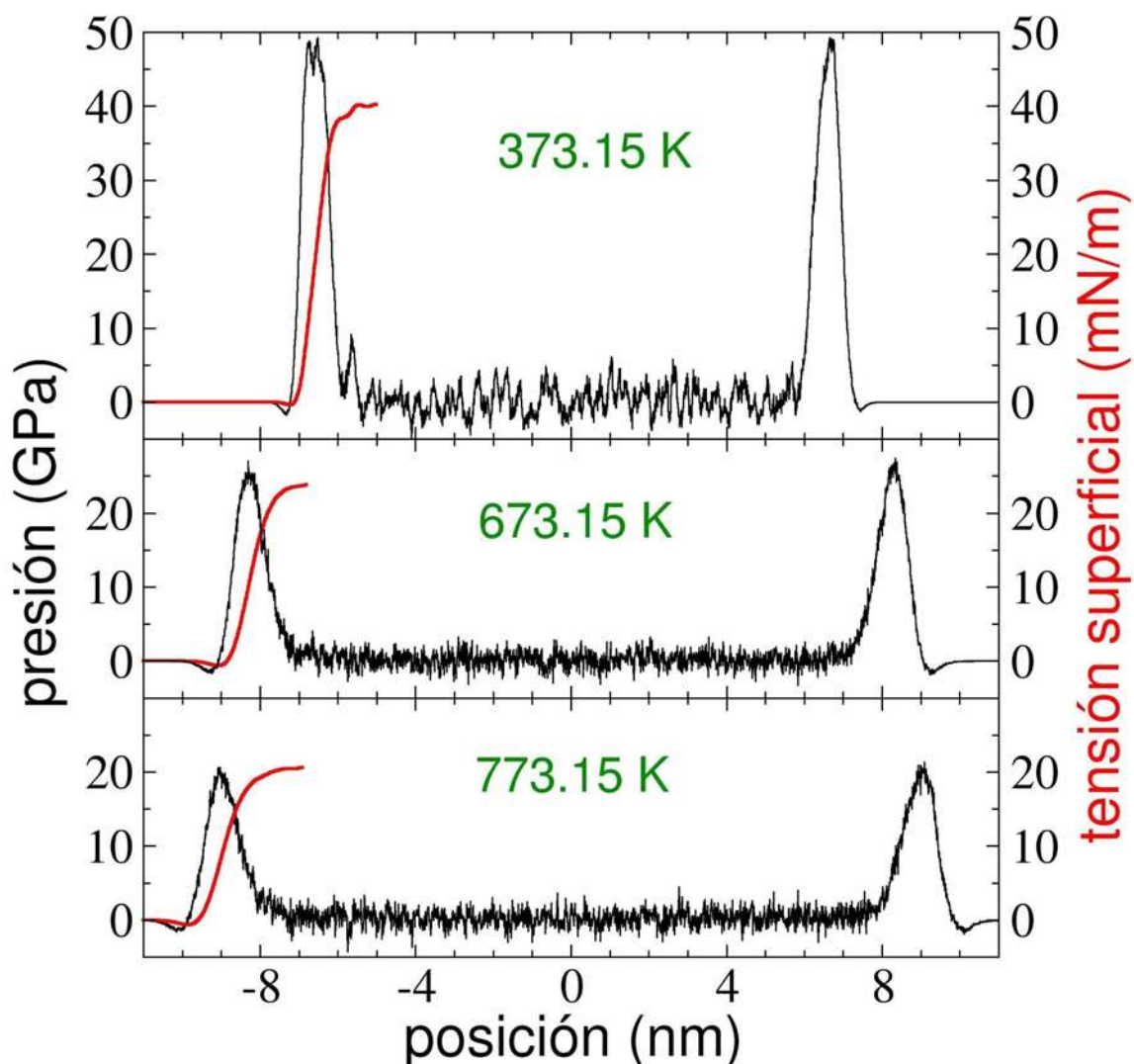


Figura 3.15 Perfiles de la diferencia de presiones $P_N(z) - P_T(z)$ (línea negra) y de la integración de la diferencia de presiones con la expresión $\int_0^{Lz} dz (P_N(z) - P_T(z))$ sobre la interfase izquierda, para el líquido iónico formado por 4,000 pares de iones [BMIM⁺][BF₄⁻].

La tensión superficial resultante, promediada sobre las dos interfases usando la expresión 30, fue lineal para temperaturas por debajo del límite de estabilidad térmica. Los datos de simulación coincidieron con los resultados experimentales reportados previamente en la literatura (Law y Watson 2001b; Freire et al. 2007) para la tensión superficial a temperaturas en el rango de 293.15 – 341.45 K, como se muestra en la Figura 3.16. Los dos conjuntos de datos experimentales muestra un comportamiento paralelo (lineal), con diferentes intersecciones en el eje y, mostrando diferencias de hasta 3.7 mN/m ($\approx 8\%$) a 293.15 K. Los resultados de la simulación se encuentran entre los dos conjuntos de datos experimentales, las extrapolaciones a temperaturas donde la tensión superficial se desvanece predicen una “temperatura crítica” de 1185 K, que se ha estimado en otro trabajo previo, entre 1158 y 1240 K, dependiendo de la expresión utilizada para ajustar los datos experimentales (Rebelo et al. 2005). Aunque los líquidos iónicos se descomponen a temperaturas mucho más bajas, estas temperaturas críticas se usan de forma generalizada en modelos para compuestos más simples y son ampliamente empleadas.

Las contribuciones a la tensión superficial (Figura 3.17) mostraron las contribuciones positivas esperadas de las interacciones intermoleculares y las contribuciones negativas de las interacciones intramoleculares, que alcanzaron una meseta en la temperatura límite de la estabilidad térmica pero no se cancelan por completo, lo que probablemente sea una manifestación del estado metaestable alcanzado, y probablemente debido a la corta duración de la simulación no se evaporan por completo. Las principales interacciones intramoleculares son las interacciones de enlace y ángulo, y los valores negativos probablemente indican cuán estresadas están las estructuras iónicas en estas condiciones.

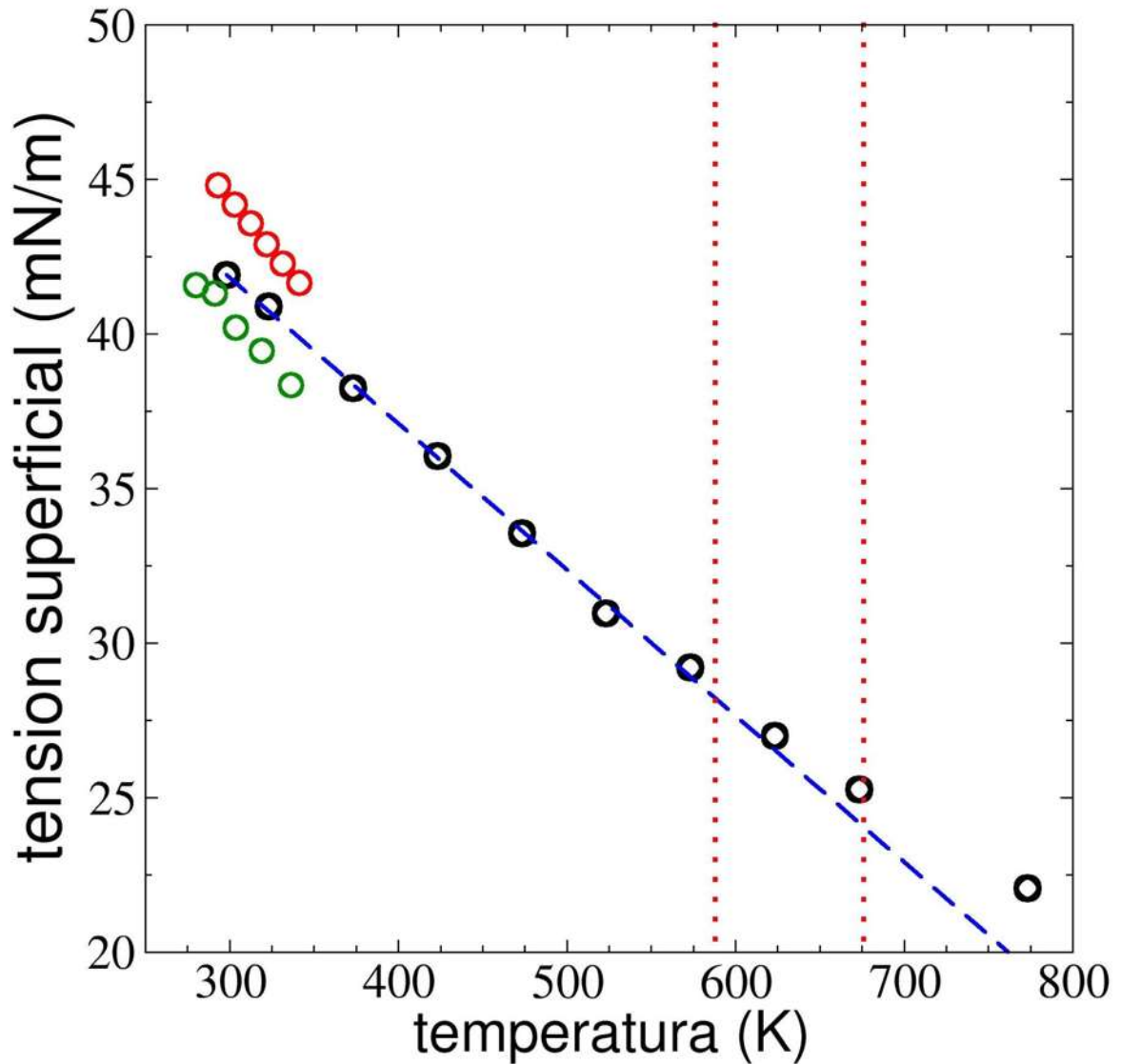


Figura 3.16 Tensión superficial en función de la temperatura en el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] en equilibrio líquido / vacío. Los círculos negros representan los resultados de este trabajo. Los círculos rojos y verdes representan resultados experimentales (Law y Watson 2001b; Freire et al. 2007). La línea discontinua azul representa el mejor ajuste lineal. Las líneas verticales rojas representan el rango de temperaturas reportadas en la literatura para la temperatura límite de estabilidad térmica (Huddleston et al. 2001; Fredlake et al. 2004; Erdmenger et al. 2008; Wendler, Todi, y Meister 2012; Cao y Mu 2014; Liu, Wang, y Cheng 2015).

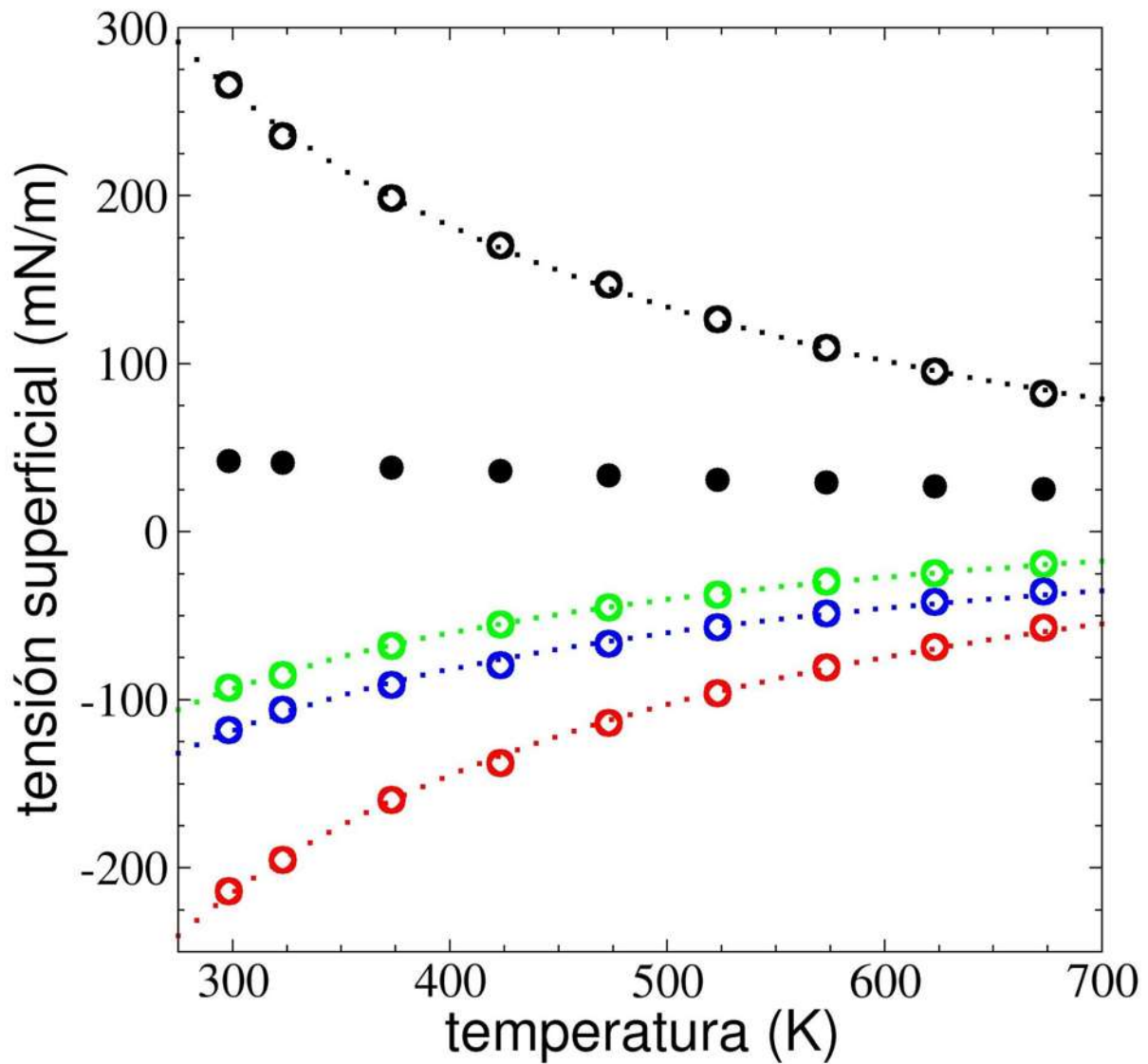


Figura 3.17. Contribuciones de la tensión superficial en función de la temperatura en el líquido iónico $[\text{BMIM}^+][\text{BF}_4^-]$ en equilibrio líquido / vacío. Los círculos sólidos negros representan la tensión superficial total. Los círculos huecos negros, rojos, azules y verdes representan interacciones intermoleculares (coulombicas + dispersión), intramoleculares (enlace + ángulo + diedro + impropio), enlace solo y ángulo solo, respectivamente. Las líneas de puntos representan los mejores ajustes a funciones inversas y de potencias con la temperatura.

CAPÍTULO 4

4. CONCLUSIONES

Los resultados reportados en este trabajo muestran que las conformaciones de los cationes en el líquido en bulto y en la interfase líquido / vacío, muestran un comportamiento complejo. Existe una distribución dual (plegada / desplegada) de las configuraciones catiónicas en el líquido iónico [BMIM⁺][BF₄⁻] a bajas temperaturas como lo es la temperatura ambiente, y se revela mediante el cálculo del perfil del radio de giro, donde el 30% de los cationes están en conformaciones plegadas en el líquido en bulto. Inversamente al comportamiento de la desnaturalización térmica de las proteínas, la concentración de conformaciones de plegamiento aumenta a medida que aumenta la temperatura, y cuando se alcanza una concentración equimolar, el sistema alcanza la región de temperaturas donde existe una temperatura de transición (temperatura de vaporización). A temperaturas que comienzan entre 573.15 y 673.15 K, hay indicios de que el sistema es metaestable y se vuelve mecánicamente inestable en la dirección normal, mientras que permanece estable en las direcciones transversales. Otro indicio de metaestabilidad es la vaporización observada de pares neutrales altamente energéticos (cinéticos) a 773.15 K a una tasa de evaporación muy lenta, sin la formación de agregados más grandes en la fase de vapor.

A temperaturas más bajas, las cadenas alquílicas de los cationes son el componente principal de la capa más externa de las interfases, y los aniones tienden a acumularse en una capa intermedia entre la capa más externa de cationes y el líquido en bulto. A medida que aumenta la temperatura, la separación entre las dos capas distintivas desaparece, porque a temperaturas más altas aumenta la proporción de cationes plegados y se prefiere la interacción con un solo anión debido a los efectos estéricos en los cationes plegados. En las interfases, varios fenómenos indican que el sistema se encuentra en el límite térmico de estabilidad, es decir, picos de adsorción en las interfaces, presentes en los perfiles de densidad total, iónica y atómica disminuyen su magnitud a medida que aumenta la temperatura y

desaparecen en la región límite de estabilidad térmica. Las cadenas alquílicas de los cationes mostraron una orientación preferida, apuntando hacia las interfaces de vacío / líquido, inclinándose hacia la interfaz de vapor / vacío. El número de cationes que muestran la orientación preferida también disminuye con la temperatura y a temperaturas en la región de estabilidad térmica límite no hay una orientación preferida. El potencial de interacción y la metodología empleada utilizada en este trabajo reproducen bien propiedades medidas experimentalmente como la densidad del líquido en bulto y la tensión superficial del líquido iónico a temperaturas más bajas.

Teniendo en cuenta el plegamiento de los cationes a mayor temperatura, la disociación de los cationes [BMIM⁺], que se vuelve más importante a medida que aumenta la temperatura del sistema, probablemente favorecerá la estabilidad térmica del sistema porque, como resultado de la disociación, se forman cationes imidazol libres, que no pueden ser bloqueados por las cadenas de plegado que impiden la interacción con los aniones. Los líquidos iónicos con cadenas más rígidas probablemente serán más estables térmicamente porque esas cadenas necesitan más energía para doblarse, lo que hace que el líquido iónico sea térmicamente estable en un rango más amplio de temperaturas. Otro signo de que esta temperatura de transición es un punto característico es que a esta temperatura, la derivada de la acumulación de materia en la interfase con respecto a la temperatura disminuye a temperaturas más altas.

El trabajo futuro debería dilucidar el impacto de los fenómenos de plegado/desplegado en propiedades como la energía libre, también estudiaremos el efecto de las impurezas hidrofóbicas o hidrofílicas sobre el comportamiento interfacial de las cadenas alquílicas hidrofóbicas, el proceso de vaporización de pares neutros de iones, y el efecto de grandes fluctuaciones térmicas y mecánicas en sistemas más grandes.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Alejandre, José, Dominic J. Tildesley, y Gustavo A. Chapela. 1995. "Molecular dynamics simulation of the orthobaric densities and surface tension of water". *The Journal of Chemical Physics* 102 (11): 4574–83. <https://doi.org/10.1063/1.469505>.
- Allen, Michael P. 1984. "Atomic and molecular representations of molecular hydrodynamic variables". *Molecular Physics* 52 (3): 705–16. <https://doi.org/10.1080/00268978400101491>.
- Allen, Michael P., y Dominic J. Tildesley. 2017. *Computer Simulation of Liquids*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780198803195.001.0001>.
- Baaske, Philipp, Stefan Duhr, y Dieter Braun. 2007. "Melting curve analysis in a snapshot". *Applied Physics Letters* 91 (13): 133901. <https://doi.org/10.1063/1.2790806>.
- Baldelli, Steven, Jiming Bao, Wei Wu, y Shin-shem Pei. 2011. "Sum Frequency Generation Study on the Orientation of Room-Temperature Ionic Liquid at the Graphene–Ionic Liquid Interface". *Chemical Physics Letters* 516 (4): 171–73. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2011.09.084>.
- Bedrov, Dmitry, Grant Smith, y Jack F. Douglas. 2004. "Structural and Dynamic Heterogeneity in a Telechelic Polymer Solution". *Polymer* 45 (11): 3961–66. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2004.01.082>.
- Bhargava, B. Lokegowda, Russell Devane, Michael L. Klein, y Sundaram Balasubramanian. 2007. "Nanoscale Organization in Room Temperature Ionic Liquids: A Coarse Grained Molecular Dynamics Simulation Study". *Soft Matter* 3 (11): 1395–1400. <https://doi.org/10.1039/B710801J>.
- Billard, I., G. Marcou, A. Ouadi, y A. Varnek. 2011. "In Silico Design of New Ionic Liquids Based on Quantitative Structure–Property Relationship Models of Ionic Liquid Viscosity". *The Journal of Physical Chemistry B* 115 (1): 93–98. <https://doi.org/10.1021/jp107868w>.
- Cadena, Cesar, y Edward J. Maginn. 2006. "Molecular Simulation Study of Some Thermophysical and Transport Properties of Triazolium-Based Ionic Liquids". *The Journal of Physical Chemistry B* 110 (36): 18026–39. <https://doi.org/10.1021/jp0629036>.
- Cao, Yuanyuan, y Tiancheng Mu. 2014. "Comprehensive Investigation on the Thermal Stability of 66 Ionic Liquids by Thermogravimetric Analysis". *Industrial & Engineering Chemistry Research* 53 (20): 8651–64. <https://doi.org/10.1021/ie5009597>.
- Carvalho, Pedro J., Mara G. Freire, Isabel M. Marrucho, António J. Queimada, y João A. P. Coutinho. 2008. "Surface Tensions for the 1-Alkyl-3-methylimidazolium Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide Ionic Liquids". *Journal of Chemical & Engineering Data* 53 (6): 1346–50. <https://doi.org/10.1021/jc800069z>.
- Chakrabarty, Suman, y Biman Bagchi. 2010. "Temperature dependent free energy surface of polymer folding from equilibrium and quench studies". *The Journal of Chemical Physics* 133 (21): 214901. <https://doi.org/10.1063/1.3509398>.
- Chan, Hue Sun, Seishi Shimizu, y Hüseyin Kaya. 2004. "Cooperativity Principles in Protein Folding". En *Methods in Enzymology*, 380:350–79. Energetics of Biological Macromolecules, Part E. Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(04\)80016-8](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(04)80016-8).
- Chodankar, S., V. K. Aswal, J. Kohlbrecher, R. Vavrin, y A. G. Wagh. 2008. "Structural evolution during protein denaturation as induced by different methods". *Physical Review E* 77 (3): 031901. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.031901>.
- Clark, Patricia L., Kevin W. Plaxco, y Tobin R. Sosnick. 2020. "Water as a Good Solvent for Unfolded Proteins: Folding and Collapse Are Fundamentally Different". *Journal of Molecular Biology, Integrative Biophysics: Protein Interaction and Disorder*, 432 (9): 2882–89.

- <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.01.031>.
- Crozier, Paul S., Richard L. Rowley, y Douglas Henderson. 2001. "Molecular-dynamics simulations of ion size effects on the fluid structure of aqueous electrolyte systems between charged model electrodes". *The Journal of Chemical Physics* 114 (17): 7513–17. <https://doi.org/10.1063/1.1362290>.
- Cui, S. T., P. T. Cummings, y H. D. Cochran. 1996. "The calculation of the viscosity from the autocorrelation function using molecular and atomic stress tensors". *Molecular Physics* 88 (6): 1657–64. <https://doi.org/10.1080/00268979609484542>.
- Daggett, Valerie, y Alan R. Fersht. 2003. "Is There a Unifying Mechanism for Protein Folding?" *Trends in Biochemical Sciences* 28 (1): 18–25. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(02\)00012-9](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(02)00012-9).
- D. Holbrey, John, Kenneth R. Seddon, y Roger Wareing. 2001. "A Simple Colorimetric Method for the Quality Control of 1-Alkyl-3-Methylimidazolium Ionic Liquid Precursors". *Green Chemistry* 3 (1): 33–36. <https://doi.org/10.1039/B009459P>.
- Dill, Ken A. 1985. "Theory for the folding and stability of globular proteins". *Biochemistry* 24 (6): 1501–9. <https://doi.org/10.1021/bi00327a032>.
- Dill, Ken A., Darwin O. V. Alonso, y Karen Hutchinson. 1989. "Thermal stabilities of globular proteins". *Biochemistry* 28 (13): 5439–49. <https://doi.org/10.1021/bi00439a019>.
- Dzyuba, Sergei V., y Richard A. Bartsch. 2002. "Influence of Structural Variations in 1-Alkyl(Aralkyl)-3-Methylimidazolium Hexafluorophosphates and Bis(Trifluoromethylsulfonyl)Imides on Physical Properties of the Ionic Liquids". *ChemPhysChem* 3 (2): 161–66. [https://doi.org/10.1002/1439-7641\(20020215\)3:2<161::AID-CPHC161>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1439-7641(20020215)3:2<161::AID-CPHC161>3.0.CO;2-3).
- El Seoud, Omar A., Paulo Augusto R. Pires, Thanaa Abdel-Moghny, y Erick L. Bastos. 2007. "Synthesis and Micellar Properties of Surface-Active Ionic Liquids: 1-Alkyl-3-Methylimidazolium Chlorides". *Journal of Colloid and Interface Science* 313 (1): 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2007.04.028>.
- Erdmenger, Tina, Jürgen Vitz, Frank Wiesbrock, y Ulrich S. Schubert. 2008. "Influence of Different Branched Alkyl Side Chains on the Properties of Imidazolium-Based Ionic Liquids". *Journal of Materials Chemistry* 18 (43): 5267–73. <https://doi.org/10.1039/B807119E>.
- Ewald, P. P. 1921. "Die Berechnung Optischer Und Elektrostatischer Gitterpotentiale". *Annalen Der Physik* 369 (3): 253–87. <https://doi.org/10.1002/andp.19213690304>.
- Fersht, Alan R. 1995. "Characterizing Transition States in Protein Folding: An Essential Step in the Puzzle". *Current Opinion in Structural Biology* 5 (1): 79–84. [https://doi.org/10.1016/0959-440X\(95\)80012-P](https://doi.org/10.1016/0959-440X(95)80012-P).
- . 2000. "Transition-state structure as a unifying basis in protein-folding mechanisms: Contact order, chain topology, stability, and the extended nucleus mechanism". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97 (4): 1525–29. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1525>.
- Finkelstein, Alexei V., Natalya S. Bogatyreva, Dmitry N. Ivankov, y Sergiy O. Garbuzynskiy. 2022. "Protein Folding Problem: Enigma, Paradox, Solution". *Biophysical Reviews*, octubre. <https://doi.org/10.1007/s12551-022-01000-1>.
- Flory, Paul J. 1949. "The Configuration of Real Polymer Chains". *The Journal of Chemical Physics* 17 (3): 303–10. <https://doi.org/10.1063/1.1747243>.
- Fredlake, Christopher P., Jacob M. Crosthwaite, Daniel G. Hert, Sudhir N. V. K. Aki, y Joan F. Brennecke. 2004. "Thermophysical Properties of Imidazolium-Based Ionic Liquids". *Journal of Chemical & Engineering Data* 49 (4): 954–64. <https://doi.org/10.1021/jc034261a>.
- Freire, Mara G., Pedro J. Carvalho, Ana M. Fernandes, Isabel M. Marrucho, António J. Queimada, y João A. P. Coutinho. 2007. "Surface Tensions of Imidazolium Based Ionic Liquids: Anion, Cation, Temperature and Water Effect". *Journal of Colloid and Interface Science* 314 (2):

- 621–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2007.06.003>.
- García-Verdugo, Eduardo, Belen Altava, M. Isabel Burguete, Pedro Lozano, y S. V. Luis. 2015. “Ionic Liquids and Continuous Flow Processes: A Good Marriage to Design Sustainable Processes”. *Green Chemistry* 17 (5): 2693–2713. <https://doi.org/10.1039/C4GC02388A>.
- Gomes, Cláudio M., y Patrícia F. N. Faísca. 2019. “Protein Folding: An Introduction”. En *Protein Folding: An Introduction*, editado por Cláudio M. Gomes y Patrícia F.N. Faísca, 1–63. SpringerBriefs in Molecular Science. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-00882-0_1.
- Gomes de Azevedo, R., J. M. S. S. Esperança, J. Szydłowski, Z. P. Visak, P. F. Pires, H. J. R. Guedes, y L. P. N. Rebelo. 2005. “Thermophysical and Thermodynamic Properties of Ionic Liquids over an Extended Pressure Range: [Bmim][NTf₂] and [Hmim][NTf₂]”. *The Journal of Chemical Thermodynamics* 37 (9): 888–99. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2005.04.018>.
- González-Mijangos, José Antonio, Enrique Lima, Roberto Guerra-González, Fernando Iguazú Ramírez-Zavaleta, y José Luis Rivera. 2021. “Critical Thickness of Free-Standing Nanothin Films Made of Melted Polyethylene Chains via Molecular Dynamics”. *Polymers* 13 (20): 3515. <https://doi.org/10.3390/polym13203515>.
- Gorania, Malde, Huseyin Seker, y Parvez I. Haris. 2010. “Predicting a Protein’s Melting Temperature from Its Amino Acid Sequence”. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference 2010*: 1820–23. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5626421>.
- Hayashi, Satoshi, Ryosuke Ozawa, y Hiro-o Hamaguchi. 2003. “Raman Spectra, Crystal Polymorphism, and Structure of a Prototype Ionic-liquid [bmim]Cl”. *Chemistry Letters* 32 (6): 498–99. <https://doi.org/10.1246/cl.2003.498>.
- Henderson, Wesley A., Jr Victor G. Young, Douglas M. Fox, Hugh C. De Long, y Paul C. Trulove. 2006. “Alkyl vs. Alkoxy Chains on Ionic Liquid Cations”. *Chemical Communications*, núm. 35 (agosto): 3708–10. <https://doi.org/10.1039/B606381K>.
- Hockney, R. W., y J. W. Eastwood. 1988. “Particle-Particle-Particle-Mesh (P3M) Algorithms”. En *Computer Simulation Using Particles*. CRC Press.
- Hoffman, J. D. 1964. “Theoretical Aspects of Polymer Crystallization with Chain Folds: Bulk Polymers”. *Polymer Engineering & Science* 4 (4): 315–62. <https://doi.org/10.1002/pen.760040413>.
- Holehouse, Alex S., y Rohit V. Pappu. 2018. “Collapse Transitions of Proteins and the Interplay Among Backbone, Sidechain, and Solvent Interactions”. *Annual Review of Biophysics* 47 (1): 19–39. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-070317-032838>.
- Holzmann, Hajo, y Sebastian Vollmer. 2008. “A Likelihood Ratio Test for Bimodality in Two-Component Mixtures with Application to Regional Income Distribution in the EU”. *AStA Advances in Statistical Analysis* 92 (1): 57–69. <https://doi.org/10.1007/s10182-008-0057-2>.
- Huddleston, Jonathan G., Ann E. Visser, W. Matthew Reichert, Heather D. Willauer, Grant A. Broker, y Robin D. Rogers. 2001. “Characterization and Comparison of Hydrophilic and Hydrophobic Room Temperature Ionic Liquids Incorporating the Imidazolium Cation”. *Green Chemistry* 3 (4): 156–64. <https://doi.org/10.1039/B103275P>.
- Irving, J. H., y John G. Kirkwood. 1950. “The Statistical Mechanical Theory of Transport Processes. IV. The Equations of Hydrodynamics”. *The Journal of Chemical Physics* 18 (6): 817–29. <https://doi.org/10.1063/1.1747782>.
- Islam, Suhail A., Martin Karplus, y David L. Weaver. 2002. “Application of the Diffusion-Collision Model to the Folding of Three-Helix Bundle Proteins”. *Journal of Molecular Biology* 318 (1): 199–215. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00029-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00029-3).
- Ivankov, Dmitry N., y Alexei V. Finkelstein. 2020. “Solution of Levinthal’s Paradox and a Physical Theory of Protein Folding Times”. *Biomolecules* 10 (2): 250. <https://doi.org/10.3390/biom10020250>.

- Jackson, Sophie E. 1998. "How Do Small Single-Domain Proteins Fold?" *Folding and Design* 3 (4): R81–91. [https://doi.org/10.1016/S1359-0278\(98\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S1359-0278(98)00033-9).
- Jacob, Maik, Thomas Schindler, Jochen Balbach, y Franz X. Schmid. 1997. "Diffusion control in an elementary protein folding reaction". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (11): 5622–27. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.11.5622>.
- Jacquemin, J., P. Husson, A. a. H. Padua, y V. Majer. 2006. "Density and Viscosity of Several Pure and Water-Saturated Ionic Liquids". *Green Chemistry* 8 (2): 172–80. <https://doi.org/10.1039/B513231B>.
- Jamadagni, Sumanth N., Rahul Godawat, Jonathan S. Dordick, y Shekhar Garde. 2009. "How Interfaces Affect Hydrophobically Driven Polymer Folding". *The Journal of Physical Chemistry B* 113 (13): 4093–4101. <https://doi.org/10.1021/jp806528m>.
- Jiang, Bowen, Amita Jain, Yuwei Lu, y Stephen W. Hoag. 2019. "Probing Thermal Stability of Proteins with Temperature Scanning Viscometer". *Molecular Pharmaceutics* 16 (8): 3687–93. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00598>.
- Jumper, John, Richard Evans, Alexander Pritzel, Tim Green, Michael Figurnov, Olaf Ronneberger, Kathryn Tunyasuvunakool, et al. 2021. "Highly Accurate Protein Structure Prediction with AlphaFold". *Nature* 596 (7873): 583–89. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>.
- Karplus, Martin, y David L. Weaver. 1979. "Diffusion–Collision Model for Protein Folding". *Biopolymers* 18 (6): 1421–37. <https://doi.org/10.1002/bip.1979.360180608>.
- Karunaratne, Waruni V., Man Zhao, Edward W. Jr. Castner, y Claudio J. Margulis. 2022. "Vacuum Interfacial Structure and X-ray Reflectivity of Imidazolium-Based Ionic Liquids with Perfluorinated Anions from a Theory and Simulations Perspective". *The Journal of Physical Chemistry C* 126 (32): 13936–45. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c03311>.
- Kolafa, Jiri, y John W. Perram. 1992. "Cutoff Errors in the Ewald Summation Formulae for Point Charge Systems". *Molecular Simulation* 9 (5): 351–68. <https://doi.org/10.1080/08927029208049126>.
- Lapidus, Lisa J., Shuhuai Yao, Kimberly S. McGarrity, David E. Hertzog, Emily Tubman, y Olgica Bakajin. 2007. "Protein Hydrophobic Collapse and Early Folding Steps Observed in a Microfluidic Mixer". *Biophysical Journal* 93 (1): 218–24. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.103077>.
- Law, George, y Philip R Watson. 2001a. "Surface Orientation in Ionic Liquids". *Chemical Physics Letters* 345 (1): 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(01\)00857-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(01)00857-0).
- Law, George, y Philip R. Watson. 2001b. "Surface Tension Measurements of N-Alkylimidazolium Ionic Liquids". *Langmuir* 17 (20): 6138–41. <https://doi.org/10.1021/la010629v>.
- Levinthal, Cyrus. 1968. "Are There Pathways for Protein Folding?" *Journal de Chimie Physique* 65: 44–45. <https://doi.org/10.1051/jcp/1968650044>.
- Li, Zhihao, Chuandong Ma, Meng He, Qingbiao Wang, Hao Yu, Xiaofang You, y Lin Li. 2022. "Synthesis and characterization of ionic liquids [C12mim]Cl, [C14mim]Cl and [C16mim]Cl: experimental and molecular dynamics simulations". *Liquid Crystals* 49 (11): 1436–47. <https://doi.org/10.1080/02678292.2022.2039411>.
- Liu, Peng, Ming Wang, y Zhen-Min Cheng. 2015. "Thermal Stability and Vapor–Liquid Equilibrium for Imidazolium Ionic Liquids as Alternative Reaction Media". *Journal of Chemical & Engineering Data* 60 (3): 836–44. <https://doi.org/10.1021/je5009558>.
- Lobanov, M. Yu., N. S. Bogatyreva, y O. V. Galzitskaya. 2008. "Radius of Gyration as an Indicator of Protein Structure Compactness". *Molecular Biology* 42 (4): 623–28. <https://doi.org/10.1134/S0026893308040195>.
- Lumry, Rufus, Rodney Biltonen, y John F. Brandts. 1966. "Validity of the 'Two-State' Hypothesis for Conformational Transitions of Proteins". *Biopolymers* 4 (8): 917–44. <https://doi.org/10.1002/bip.1966.360040808>.
- Mayne, Leland, y S. Walter Englander. 2000. "Two-State vs. Multistate Protein Unfolding Studied by

- Optical Melting and Hydrogen Exchange". *Protein Science* 9 (10): 1873–77.
<https://doi.org/10.1110/ps.9.10.1873>.
- McQuarrie, Donald Allan. 1973. *Statistical Mechanics*. New York, N. Y.: Harper & Row.
- Mehrkeşh, Amirhossein, y Arunprakash T. Karunanithi. 2016. "New Quantum Chemistry-Based Descriptors for Better Prediction of Melting Point and Viscosity of Ionic Liquids". *Fluid Phase Equilibria* 427 (noviembre): 498–503. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2016.07.006>.
- Meyer, M., M. Mareschal, y M. Hayoun. 1988. "Computer modeling of a liquid–liquid interface". *The Journal of Chemical Physics* 89 (2): 1067–73. <https://doi.org/10.1063/1.455259>.
- Momma, K., y F. Izumi. 2011. "VESTA 3 for Three-Dimensional Visualization of Crystal, Volumetric and Morphology Data". *Journal of Applied Crystallography* 44 (6): 1272–76.
<https://doi.org/10.1107/S0021889811038970>.
- Monkos, Karol. 2015. "Determination of the Glass-Transition Temperature of Proteins from a Viscometric Approach". *International Journal of Biological Macromolecules* 74 (marzo): 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.11.029>.
- Montalbán, M. G., C. L. Bolívar, F. Guillermo Díaz Baños, y G. Víllora. 2015. "Effect of Temperature, Anion, and Alkyl Chain Length on the Density and Refractive Index of 1-Alkyl-3-methylimidazolium-Based Ionic Liquids". *Journal of Chemical & Engineering Data* 60 (7): 1986–96. <https://doi.org/10.1021/je501091q>.
- Nassar, Roy, Gregory L. Dignon, Rostam M. Razban, y Ken A. Dill. 2021. "The Protein Folding Problem: The Role of Theory". *Journal of Molecular Biology, From Protein Sequence to Structure at Warp Speed: How AlphaFold Impacts Biology*, 433 (20): 167126.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167126>.
- Nicolas, J.J., K.E. Gubbins, W.B. Streett, y D.J. Tildesley. 1979. "Equation of state for the Lennard-Jones fluid". *Molecular Physics* 37 (5): 1429–54. <https://doi.org/10.1080/00268977900101051>.
- Nölting, B., y K. Andert. 2000. "Mechanism of Protein Folding". *Proteins* 41 (3): 288–98.
[https://doi.org/10.1002/1097-0134\(20001115\)41:3<288::aid-prot20>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0134(20001115)41:3<288::aid-prot20>3.0.co;2-c).
- Nosé, Shuichi. 1984. "A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods". *The Journal of Chemical Physics* 81 (1): 511–19. <https://doi.org/10.1063/1.447334>.
- Olivier-Bourbigou, Hélène, y Lionel Magna. 2002. "Ionic Liquids: Perspectives for Organic and Catalytic Reactions". *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 182–183 (mayo): 419–37.
[https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(01\)00465-4](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(01)00465-4).
- Oncley, J. L., G. Scatchard, y A. Brown. 1947. "Physical-chemical Characteristics of Certain of the Proteins of Normal Human Plasma." *The Journal of Physical and Colloid Chemistry* 51 (1): 184–98. <https://doi.org/10.1021/j150451a014>.
- Peng, Mengsu, Timothy T. Duignan, Cuong V. Nguyen, y Anh V. Nguyen. 2021. "From Surface Tension to Molecular Distribution: Modeling Surfactant Adsorption at the Air–Water Interface". *Langmuir* 37 (7): 2237–55. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c03162>.
- Peña-Obeso, Pablo Jahir, Rafael Huirache-Acuña, Fernando Iguazú Ramirez-Zavaleta, y José Luis Rivera. 2022. "Stability of Non-Concentric, Multilayer, and Fully Aligned Porous MoS₂ Nanotubes". *Membranes* 12 (8): 818. <https://doi.org/10.3390/membranes12080818>.
- Pinsky, Mark A. 2008. *Introduction to Fourier Analysis and Wavelets*. American Mathematical Soc.
- Plimpton, Steve. 1995. "Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics". *Journal of Computational Physics* 117 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1006/jcph.1995.1039>.
- Ramírez-Zavaleta, Fernando Iguazú, Victor Manuel Torres-Dominguez, Gonzalo Viramontes-Gamboa, y José Luis Rivera. 2022. "Interfacial Forces in Free-Standing Layers of Melted Polyethylene, from Critical to Nanoscopic Thicknesses". *Polymers* 14 (18): 3865.
<https://doi.org/10.3390/polym14183865>.
- Rapaport, D. C. 2004. *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. 2a ed. Cambridge: Cambridge

- University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511816581>.
- Rebelo, Luis P. N., José N. Canongia Lopes, José M. S. S. Esperança, y Eduardo Filipe. 2005. "On the Critical Temperature, Normal Boiling Point, and Vapor Pressure of Ionic Liquids". *The Journal of Physical Chemistry B* 109 (13): 6040–43. <https://doi.org/10.1021/jp050430h>.
- Receveur-Brechot, Veronique, y Dominique Durand. 2012. "How Random Are Intrinsically Disordered Proteins? A Small Angle Scattering Perspective". *Current Protein & Peptide Science* 13 (1): 55–75. <https://doi.org/10.2174/138920312799277901>.
- Rhoades, Elizabeth, Mati Cohen, Benjamin Schuler, y Gilad Haran. 2004. "Two-State Folding Observed in Individual Protein Molecules". *Journal of the American Chemical Society* 126 (45): 14686–87. <https://doi.org/10.1021/ja046209k>.
- Rivera, Jose L., y Jack F. Douglas. 2019. "Reducing Uncertainty in Simulation Estimates of the Surface Tension through a Two-Scale Finite-Size Analysis: Thicker Is Better". *RSC Advances* 9 (61): 35803–12. <https://doi.org/10.1039/C9RA07058C>.
- Rivera, José L., y Jack F. Douglas. 2019. "Influence of film thickness on the stability of free-standing Lennard-Jones fluid films". *The Journal of Chemical Physics* 150 (14): 144705. <https://doi.org/10.1063/1.5086284>.
- Rivera, José L., Luis Molina-Rodríguez, Mariana Ramos-Estrada, Pedro Navarro-Santos, y Enrique Lima. 2018. "Interfacial Properties of the Ionic Liquid [Bmim][Triflate] over a Wide Range of Temperatures". *RSC Advances* 8 (18): 10115–23. <https://doi.org/10.1039/C8RA00915E>.
- Rivera, Jose Luis, Homero Nicanor-Guzman, y Roberto Guerra-Gonzalez. 2015. "The Intramolecular Pressure and the Extension of the Critical Point's Influence Zone on the Order Parameter". *Advances in Condensed Matter Physics* 2015 (agosto): e258601. <https://doi.org/10.1155/2015/258601>.
- Rollins, Geoffrey C., y Ken A. Dill. 2014. "General Mechanism of Two-State Protein Folding Kinetics". *Journal of the American Chemical Society* 136 (32): 11420–27. <https://doi.org/10.1021/ja5049434>.
- Russina, Olga, Fabrizio Lo Celso, Natalia Plechkova, Charl J. Jafta, Giovanni Battista Appetecchi, y Alessandro Triolo. 2018. "Mesoscopic Organization in Ionic Liquids". En *Ionic Liquids II*, editado por Barbara Kirchner y Eva Perlt, 247–63. Topics in Current Chemistry Collections. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89794-3_9.
- Russina, Olga, y Alessandro Triolo. 2011. "New Experimental Evidence Supporting the Mesoscopic Segregation Model in Room Temperature Ionic Liquids". *Faraday Discussions* 154 (0): 97–109. <https://doi.org/10.1039/C1FD00073J>.
- Saad, Ahmed M., Stefano Aime, Sharath Chandra Mahavadi, Yi-Qiao Song, Maxim P. Yutkin, David Weitz, y Tadeusz W. Patzek. 2022. "Adsorption of Polar Species at Crude Oil–Water Interfaces: the Chemoelastic Behavior". *Langmuir* 38 (21): 6523–30. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c00058>.
- Sadqi, Mourad, Lisa J. Lapidus, y Victor Muñoz. 2003. "How fast is protein hydrophobic collapse?" *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (21): 12117–22. <https://doi.org/10.1073/pnas.2033863100>.
- Sanchez, Isaac C. 1979. "Phase Transition Behavior of the Isolated Polymer Chain". *Macromolecules* 12 (5): 980–88. <https://doi.org/10.1021/ma60071a040>.
- Shimizu, Karina, Carlos E. S. Bernardes, Alessandro Triolo, y José N. Canongia Lopes. 2013. "Nano-Segregation in Ionic Liquids: Scorpions and Vanishing Chains". *Physical Chemistry Chemical Physics* 15 (38): 16256–62. <https://doi.org/10.1039/C3CP52357H>.
- Siliqi, Dritan, James Foadi, Marco Mazzorana, Davide Altamura, Alfonso Méndez-Godoy, y Nuria Sánchez-Puig. 2018. "Conformational Flexibility of Proteins Involved in Ribosome Biogenesis: Investigations via Small Angle X-Ray Scattering (SAXS)". *Crystals* 8 (3): 109.

- <https://doi.org/10.3390/cryst8030109>.
- Sirk, Timothy W., Stan Moore, y Eugene F. Brown. 2013. "Characteristics of thermal conductivity in classical water models". *The Journal of Chemical Physics* 138 (6): 064505. <https://doi.org/10.1063/1.4789961>.
- Soriano, Allan N., Bonifacio T. Doma, y Meng-Hui Li. 2009. "Measurements of the Density and Refractive Index for 1-n-Butyl-3-Methylimidazolium-Based Ionic Liquids". *The Journal of Chemical Thermodynamics* 41 (3): 301–7. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2008.08.010>.
- Steinrück, Hans-Peter, y Peter Wasserscheid. 2015. "Ionic Liquids in Catalysis". *Catalysis Letters* 145 (1): 380–97. <https://doi.org/10.1007/s10562-014-1435-x>.
- Stevens, Amy O., y Yi He. 2022. "Benchmarking the Accuracy of AlphaFold 2 in Loop Structure Prediction". *Biomolecules* 12 (7): 985. <https://doi.org/10.3390/biom12070985>.
- Tariq, M., P. A. S. Forte, M. F. Costa Gomes, J. N. Canongia Lopes, y L. P. N. Rebelo. 2009. "Densities and Refractive Indices of Imidazolium- and Phosphonium-Based Ionic Liquids: Effect of Temperature, Alkyl Chain Length, and Anion". *The Journal of Chemical Thermodynamics* 41 (6): 790–98. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2009.01.012>.
- Taylor, Mark P., Wolfgang Paul, y Kurt Binder. 2016. "On the polymer physics origins of protein folding thermodynamics". *The Journal of Chemical Physics* 145 (17): 174903. <https://doi.org/10.1063/1.4966645>.
- Teramoto, Takahiro, y Hiroshi Ohoyama. 2020. "Evidence of Direct Dissolution of CO₂ into the Ionic Liquid [C₄min] [NTf₂] during Their Initial Interaction". *The Journal of Physical Chemistry B* 124 (38): 8331–39. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c05172>.
- Thirumalai, D., Himadri S. Samanta, Hiranmay Maity, y Govardhan Reddy. 2019. "Universal Nature of Collapsibility in the Context of Protein Folding and Evolution". *Trends in Biochemical Sciences* 44 (8): 675–87. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2019.04.003>.
- Todd, B. D., Denis J. Evans, y Peter J. Davis. 1995. "Pressure tensor for inhomogeneous fluids". *Physical Review E* 52 (2): 1627–38. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.52.1627>.
- Torrecilla, José S., Tatiana Rafione, Julián García, y Francisco Rodríguez. 2008. "Effect of Relative Humidity of Air on Density, Apparent Molar Volume, Viscosity, Surface Tension, and Water Content of 1-Ethyl-3-methylimidazolium Ethylsulfate Ionic Liquid". *Journal of Chemical & Engineering Data* 53 (4): 923–28. <https://doi.org/10.1021/jc700523b>.
- Triolo, Alessandro, Olga Russina, Hans-Jurgen Bleif, y Emanuela Di Cola. 2007. "Nanoscale Segregation in Room Temperature Ionic Liquids". *The Journal of Physical Chemistry B* 111 (18): 4641–44. <https://doi.org/10.1021/jp067705t>.
- Triolo, Alessandro, Olga Russina, Ruggero Caminiti, Hideaki Shirota, Heather Y. Lee, Cherry S. Santos, N. Sanjeeva Murthy, y Jr Edward W. Castner. 2012. "Comparing Intermediate Range Order for Alkyl- vs. Ether-Substituted Cations in Ionic Liquids". *Chemical Communications* 48 (41): 4959–61. <https://doi.org/10.1039/C2CC31550E>.
- Trokhymchuk, Andriy, y José Alexandre. 1999. "Computer simulations of liquid/vapor interface in Lennard-Jones fluids: Some questions and answers". *The Journal of Chemical Physics* 111 (18): 8510–23. <https://doi.org/10.1063/1.480192>.
- Tunyasuvunakool, Kathryn, Jonas Adler, Zachary Wu, Tim Green, Michal Zielinski, Augustin Židek, Alex Bridgland, et al. 2021. "Highly Accurate Protein Structure Prediction for the Human Proteome". *Nature* 596 (7873): 590–96. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03828-1>.
- Urahata, Sérgio M., y Mauro C. C. Ribeiro. 2004. "Structure of ionic liquids of 1-alkyl-3-methylimidazolium cations: A systematic computer simulation study". *The Journal of Chemical Physics* 120 (4): 1855–63. <https://doi.org/10.1063/1.1635356>.
- Van Workum, Kevin, y Jack F. Douglas. 2005. "Equilibrium polymerization in the Stockmayer fluid as a model of supermolecular self-organization". *Physical Review E* 71 (3): 031502.

- <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.71.031502>.
- Verlet, Loup. 1967. "Computer 'Experiments' on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules". *Physical Review* 159 (1): 98–103. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.159.98>.
- Wang, Yanting, y Gregory A. Voth. 2005. "Unique Spatial Heterogeneity in Ionic Liquids". *Journal of the American Chemical Society* 127 (35): 12192–93. <https://doi.org/10.1021/ja053796g>.
- Welton, Tom. 2004. "Ionic Liquids in Catalysis". *Coordination Chemistry Reviews, Vignettes of Homogeneous Catalysis*, 248 (21): 2459–77. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.04.015>.
- Wendler, Frank, Loredana-Nicoleta Todi, y Frank Meister. 2012. "Thermostability of Imidazolium Ionic Liquids as Direct Solvents for Cellulose". *Thermochimica Acta* 528 (enero): 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2011.11.015>.
- Wetlaufer, Donald B. 1973. "Nucleation, Rapid Folding, and Globular Intrachain Regions in Proteins". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70 (3): 697–701.
- Williams, Michael L., James S. Dickmann, Mary E. McCorkill, John. C. Hassler, y Erdogan Kiran. 2020. "The Kinetics of Thermal Decomposition of 1-Alkyl-3-Methylimidazolium Chloride Ionic Liquids under Isothermal and Non-Isothermal Conditions". *Thermochimica Acta* 685 (marzo): 178509. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2020.178509>.
- Wu, Xiaoping, Zhiping Liu, Shiping Huang, y Wenchuan Wang. 2005. "Molecular Dynamics Simulation of Room-Temperature Ionic Liquid Mixture of [Bmim][BF₄] and Acetonitrile by a Refined Force Field". *Physical Chemistry Chemical Physics* 7 (14): 2771–79. <https://doi.org/10.1039/B504681P>.
- Yamakawa, H. 1974. "Polymer Statistical Mechanics". *Annual Review of Physical Chemistry* 25 (1): 179–200. <https://doi.org/10.1146/annurev.pc.25.100174.001143>.
- Yang, Arthur J. M., Paul D. Fleming, y Julian H. Gibbs. 1976. "Molecular theory of surface tension". *The Journal of Chemical Physics* 64 (9): 3732–47. <https://doi.org/10.1063/1.432687>.
- Yang, Jen Tsi. 1962. "The Viscosity Of Macromolecules In Relation To Molecular Conformation". En *Advances in Protein Chemistry*, editado por C. B. Anfinsen, M. L. Anson, Kenneth Bailey, y John T. Edsall, 16:323–400. Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60032-7](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60032-7).
- Zafarani-Moattar, Mohammed Taghi, y Hemayat Shekaari. 2006. "Application of Prigogine–Flory–Patterson Theory to Excess Molar Volume and Speed of Sound of 1-n-Butyl-3-Methylimidazolium Hexafluorophosphate or 1-n-Butyl-3-Methylimidazolium Tetrafluoroborate in Methanol and Acetonitrile". *The Journal of Chemical Thermodynamics* 38 (11): 1377–84. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2006.01.016>.
- Zhang, Jianhua, Shanhong Liu, Zhigang Shang, Li Shi, y Jun Yun. 2012. "Analysis of the relationship between end-to-end distance and activity of single-chain antibody against colorectal carcinoma". *Theoretical Biology & Medical Modelling* 9 (agosto): 38. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-9-38>.
- Zhu, Bu-Yao, y Tiren Gu. 1991. "Surfactant Adsorption at Solid-Liquid Interfaces". *Advances in Colloid and Interface Science* 37 (1): 1–32. [https://doi.org/10.1016/0001-8686\(91\)80037-K](https://doi.org/10.1016/0001-8686(91)80037-K).
- Zwanzig, Robert. 1997. "Two-state models of protein folding kinetics". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (1): 148–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.1.148>.