



**ESTRUCTURA Y DINÁMICA DE MONOMEROS DE INHIBIDORES DE  
CLATRATOS EN SOLUCION ACUOSA**

**DIEGO ARMANDO GÓMEZ GUALDRÓN**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOQUÍMICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA  
BUCARAMANGA**

**2006**



**ESTRUCTURA Y DINAMICA DE MONOMEROS DE INHIBIDORES DE  
CLATRATOS EN SOLUCION ACUOSA**

**DIEGO ARMANDO GÓMEZ GUALDRÓN**

**Trabajo de grado para optar por el título de  
Ingeniero Químico**

**Director**

**PERLA BEATRIZ BALBUENA**

**Ingeniero Químico, PhD.**

**Universidad Texas A&M**

**Revisor de texto**

**ALVARO RAMIREZ GARCIA**

**Ingeniero Químico, PhD.**

**FACULTAD DE INGENERÍAS FISICOQUÍMICAS**

**ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2006**

## **AGRADECIMIENTOS**

GPSA ( Gas Processors and Suppliers Association)

TEXAS A&M UNIVERSITY

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

Profesores Perla Balbuena, Alvaro Ramírez García, Aristóbulo Centeno, Sonia Giraldo.

Grupo de Teatro de Ing. Quim., CALSV, Lamparosos, CEIQ, Selecciones UIS y Santander de Tae Kwon Do.

Los Ositos Cariñositos

A todos mis amiguitos

Mi mami y toda mi familia

Viviana Sánchez

## DEDICATORIA

A Dios, quien me permitió llegar hasta el día de hoy, que aún cuando muchas veces me alejé de Él, siempre pude sentir su mano milagrosa en los momentos más difíciles de la vida, y me dejó darle esta alegría a mi Mami, este triunfo mío es también de ella.

A mis amigos, que aunque no dé sus nombres porque me da oso, que quiero que sepan que son una parte muy importante en mi vida

Y obviamente a ti pony, quiero que sepas que siempre me diste fortaleza para luchar por las cosas que quería, y aunque no sé si en el futuro estemos juntos, por nada del mundo cambiaría este tiempo que pasamos juntos.

## RESÚMEN

**Título:** ESTRUCTURA Y DINAMICA DE MONOMEROS DE INHIBIDORES DE CLATRATOS EN SOLUCION ACUOSA\*

**Autor:** Diego Armando Gómez Gualdrón\*\*

**Palabras claves:** Clatrato, hidrofílico, hidrofóbico, grupo carbonilo, inhibidor cinético, monómero, función de distribución radial, desplazamiento medio cuadrático.

### DESCRIPCION:

Vinilpirrolidona, Vinilvalerolactam, L-Prolina (LP), 1-Formilpirrolidina y Dimetilaminoetilmetacrilato, que son cinco monómeros constituyentes de inhibidores para la formación de clatratos, son estudiados en presencia de agua. Para simular el agua se usan dos modelos, uno discreto y uno continuo. Con el modelo continuo se aprecia que la energía de enlace para los puentes de hidrogeno aumenta conforme aumenta la polarización del monómero, pero no se encuentra una relación clara entre la polarización y la energía libre de solvatación. La comparación de las energías de enlace en los complejos agua-inhibidor y el análisis de las estructuras de hidratación alrededor de los sitios activos del inhibidor indican que las interacciones de rango corto son más importantes que las de largo rango. El balance entre las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas se encuentra como un factor determinante en el comportamiento del inhibidor. Los análisis hechos en LP y DMAEMA muestran que en estas moléculas, el nitrógeno está asociado a la región hidrofílica del inhibidor, contrario a los otros inhibidores. Además, DMAEMA muestra la mejor solvatación hidrofóbica alrededor de sus grupos metilos, la cual es similar a la solvatación alrededor del metano cuando el clatrato está en proceso de formación. El desplazamiento medio cuadrático y el espectro de potencia calculado a partir de la función autocorrelacionada de velocidad revelan ligeros cambios en la dinámica del agua. Sin embargo, no muy significativos para ser considerados un factor decisivo en la eficiencia de la inhibición.

---

\* Proyecto de grado

\*\* Facultad de Ingenierías Físicoquímicas, Escuela de Ingeniería Química, Director: Perla Balbuena

## ABSTRACT

**Title:** STRUCTURE AND DYNAMICS OF CLATHRATE INHIBITOR MONOMERS IN SOLUTION<sup>†</sup>

**Author:** Diego Armando Gómez Gualdrón\*\*

**Keywords:** Clathrate, hydrophilic, hydrophobic, carbonyl group, kinetic inhibitor, monomer, radial distribution function, mean squared displacement.

### DESCRIPTION:

Five monomers constituents of gas clathrate inhibitors: Vinylpyrrolidone, Vinylvalerolactam, L-Proline (LP), 1-Formylpyrrolidine, and Dimethylaminoethyl methacrylate (DMAEMA) are studied in the presence of water, treated both explicitly and as a continuum. The binding energy increases as the inhibitor is more polarized, but not clear relation is found for the free energy of solvation. Comparison of the binding energies of the inhibitor-water complexes and analysis of the hydration shells around the inhibitor sites indicate that short range interactions are more important than long range ones. The balance of hydrophobic and hydrophilic moieties is found to be a determinant factor in the behavior of the inhibitor. Different to the other monomers, analyses of DMAEMA and LP show that the N site can be associated with the hydrophilic moiety. Besides, DMAEMA has the best hydrophobic solvation around its methyl groups resembling clathrate formation around methane. The mean square displacement and the power spectrum calculated from velocity autocorrelation functions reveal slight changes in the dynamic behavior of water which are not strong enough to be considered decisive in the inhibition efficiency.

---

<sup>†</sup> Degree work

\*\* Physical-Chemical Engineering Faculty, Chemical Engineering Department, Advisor: PhD Perla Balbuena

## CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>1. CONCEPTOS PRELIMINARES</b>	3
1.1 OPTIMIZACIÓN DE UN SISTEMA MOLECULAR	3
1.2 ENERGÍAS DE INTERACCIÓN	3
1.3 MAPA DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO	4
1.4 FUNCIÓN DE DISTRIBUCIÓN RADIAL	4
1.5 GRÁFICA DE NÚMERO DE SOLVATACIÓN	5
1.6 DESPLAZAMIENTO CUADRÁTICO MEDIO	5
1.7 ESPECTRO DE POTENCIA	6
<b>2. METODOLOGIA</b>	7
<b>3. MÉTODOS COMPUTACIONALES</b>	9
3.1 TEORÍA DE FUNCIONALES DE DENSIDAD	9
3.2 DINÁMICA MOLECULAR CLÁSICA	10
<b>4. ANALISIS Y RESULTADOS</b>	11
4.1 TEORÍA DE LOS FUNCIONALES DE DENSIDAD	11
4.1.1 Optimización de la estructura de los monómeros	11
4.1.2 Distribución electrónica	16
4.1.3 Energía y estabilidad	18
4.1.4 Complejos agua-inhibidor	20
4.2 DINÁMICA MOLECULAR CLÁSICA	23
4.2.1 Estructura del agua alrededor del inhibidor	23
4.2.2 Dinámica del agua en presencia de inhibidor	27
<b>CONCLUSIONES</b>	31
<b>RECOMENDACIONES</b>	32
<b>REFERENCIAS</b>	33

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Cambio de energía $\Delta E_{tc}=E_{trans}-E_{cis}$ entre confórmeros cis y trans.	11
Tabla 2. Principales parámetros geométricos de los monómeros	14
Tabla 3. Momentos dipolares $\mu$ para los monómeros en fase gaseosa y acuosa.	17
Tabla 4. Cambios de Energía Total y energía libre de solvatación $\Delta G_{sol}$ en kcal/mol.	18
Tabla 5. Coeficientes de difusión 'D' en $m^2/s$ calculados para los sistemas agua-inhibidor.	28

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Superficie de energía potencial para una molécula líneal Triatómica	3
Figura 2. Mapa típico de Potencial Electrostático	4
Figura 3. Ejemplo de función de distribución radial	5
Figura 4. Curvas típicas de desplazamiento cuadrático contra tiempo	6
Figura 5. Esquema general de la metodología de investigación	8
Figura 6. Vista superior y lateral de las estructuras de los cinco monómeros	12
Figura 7. Cambio de la forma normal a la zwitteriónica	13
Figura 8. Mapa de potencial electrostático de los monómeros	16
Figura 9. Diferencias de energía en LP para cambios en el ambiente de simulación	19
Figura 10. Estructuras en fase gaseosa correspondiente a los complejos monómero-agua	20
Figura 11. Complejo de monómero y dos aguas	22
Figura 12. Función de distribución radial y números de solvatación de agua gráficos contra distancia desde O.	24
Figura 13. Función de distribución radial para O(w) y H(w) alrededor de N y número de agua versus la distancia desde N..	
Figura 14. Distribución radial para los pares C_3 – (OW) y C_3 – (HW) y número de solvatación contra la distancia desde C_3	27
Figura 15. Desplazamiento cuadrático medio para el sistema agua-inhibidor y para agua pura.	28
Figura 16. Espectro de potencia para los diferentes sistemas inhibidor-agua y para el agua pura, junto con la función de autocorrelación de velocidad.	29

## INTRODUCCIÓN

Este trabajo es el resultado de seis meses de pasantía investigativa en la Universidad de Texas A&M en College Station, en el Grupo de Investigación de Propiedades Termodinámicas y de Transporte de los Materiales, liderado por la Profesora Perla Balbuena.

Entre los intereses del grupo está la investigación alrededor de temas que involucran el gas natural, de este modo el proyecto aquí presentado se enmarca en un proyecto más grande, ese proyecto de mayor escala se enfoca en indagar acerca del mecanismo de acción de los inhibidores de formación de clatratos del gas natural.

Los clatratos del gas natural aparecen en sistemas compuestos por gas y agua; en estos sistemas el agua forma estructuras cristalinas que atrapan metano y etano [1], este proceso es favorecido por bajas temperaturas y altas presiones.

El interés en el estudio de inhibidores para evitar la formación de clatratos [2], se debe a que los clatratos taponan las tuberías de transporte de gas. Para solucionar este problema de taponamiento, lo más común es usar inhibidores de efecto termodinámico. El metanol, usado en concentraciones de 40% en peso, es un inhibidor común, pero costoso y dañoso para el medio ambiente [3].

Una nueva esperanza la constituyen los inhibidores de efecto cinético y baja dosis "LDI" [4], los cuales son en su mayoría polímeros orgánicos con oxígeno y nitrógeno en su estructura. Estos polímeros se usan en concentraciones menores al 1% en peso de la fase acuosa del gas.

El comportamiento del monómero determina el comportamiento del polímero inhibidor [5], por consiguiente, se justifica estudiar el comportamiento de los monómeros antes de pasar a etapas más avanzadas de investigación.

Como trabajos previos, se encuentran estudios sobre monómeros de la polivinilpirrolidona (PVP) [6], polivinilcaprolactam (PVcap) o moléculas similares [7];[8], así como sobre algunas amidas cíclicas y lineales [9] y su posible uso como inhibidores cinéticos.

El desarrollo de esta investigación está fundamentado en el uso de la Teoría de los Funcionales de Densidad y de la Dinámica Molecular Clásica, en el análisis del comportamiento, en solución acuosa, de monómeros relacionados experimentalmente con la inhibición cinética de clatratos.

En este trabajo, se estudia el Dimetilaminoetilmetacrilato (DMAEMA) y la vinilpirrolidona (VP) que son constituyentes del inhibidor VC-713; polímero que ha mostrado experimentalmente mejor desempeño que otros inhibidores (esta premisa es muy importante para el presente estudio).

También se estudió a L-prolina (LP), que es un aminoácido relacionado con proteínas anticongelantes [10] y además evaluado experimentalmente junto con las moléculas: 1-Formilpirrolidina (1FP) y Vinilvalerolactam (Vval) [11], también estudiadas aquí.

Al iniciarse la formación de clatrato, el agua tiende a formar acumulaciones cristalinas, el inhibidor, embebido en las moléculas de agua, queda así en un ambiente acuoso. En consecuencia, el estudio de monómeros de inhibidores de formación de clatratos requiere, en una de sus etapas, el análisis del comportamiento de los monómeros en solución acuosa.

Las hipótesis existentes sobre el mecanismo de acción de los clatratos proponen que el inhibidor altera la estructura y la dinámica original del agua, y que esto es un factor relevante en el proceso de inhibición. Por tanto, se pone especial atención en estos tópicos al analizar los resultados y relacionarlos con el mecanismo de inhibición.

Detalles del fundamento y mecánica de funcionamiento de los programas usados para realizar las simulaciones, se pueden encontrar en los trabajos de grado de: Rangel Norma<sup>‡</sup> (GAUSSIAN 03, GAUSSVIEW 3.0), Ramírez Gustavo<sup>§</sup> (DL\_POLY2) y Guarín Dennys<sup>\*\*</sup> (CERIUS<sup>2</sup>).

---

<sup>‡</sup> MODELAMIENTO MOLECULAR, UNA HERRAMIENTA PARA PREDECIR PROPIEDADES FUNDAMENTALES

<sup>§</sup> FENOMENOS DE SEGREGACION EN LA SUPERFICIE DE NANOPARTICULAS PT-PD: DEPENDENCIA EN EL TAMAÑO DEL CLUSTER

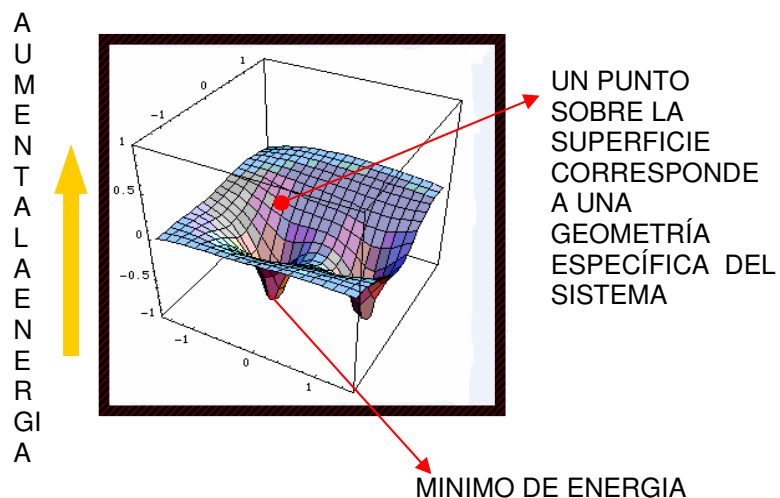
<sup>\*\*</sup> CARACTERIZACION Y DETERMINACION DE LAS PROPIEDADES TERMODINAMICAS DEL FOSFATO DE CIRCONIO

## 1. CONCEPTOS PRELIMINARES

### 1.1 OPTIMIZACIÓN DE UN SISTEMA MOLECULAR

En la Figura 1 se observa la superficie de Energía Potencial para un sistema molecular de 2 grados de libertad (por ejemplo una molécula lineal de tres átomos). Cada punto sobre la superficie corresponde a una configuración geométrica específica del sistema, la altura del punto corresponde al valor de la energía para cada configuración. La optimización de un sistema molecular consiste en hallar la configuración atómica que corresponda a un mínimo de energía potencial del sistema, para sistemas de menos de 100 átomos generalmente se hace con métodos de 'primeros principios' que resuelven de forma aproximada la ecuación de onda de Shoerindger

**Figura 1.** Superficie de energía potencial para una molécula lineal triatómica



### 1.2 ENERGÍAS DE INTERACCIÓN

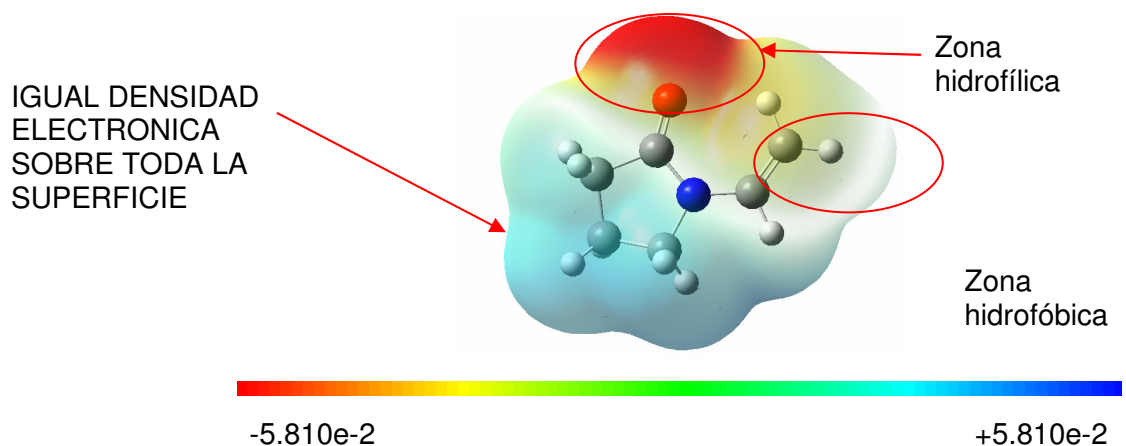
En general, si un sistema molecular A y otro B se optimizan individualmente, poseen energías  $E_A$  y  $E_B$  respectivamente. Al optimizar el sistema A-B en conjunto, se obtiene una energía  $E_{AB}$ . Una buena aproximación de la energía de interacción consiste en hallar la diferencia entre  $E_{AB}$  y la suma de  $E_A$  y  $E_B$ . Por

ejemplo, la energía de un puente de hidrogeno entre dos moléculas de agua puede ser calculada restando la suma de la energía de cada molécula de agua a la energía total cuando están juntas (se dice que la interacción es favorable si la energía de interacción es negativa).

### 1.3 MAPA DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO

Al observar la Figura 2, vemos que para construir el Mapa de Potencial de una molécula, se construye una superficie cuyos puntos tengan el mismo valor de densidad electrónica. Luego esta superficie se colorea según una escala donde: zonas de Potencial Electronegativo son rojas, zonas de Potencial Electropositivo son azules y zonas neutras son verdes. Las zonas neutras son regiones hidrofóbicas y las restantes son hidrofílicas.

**Figura 2.** Mapa típico de Potencial electrostático

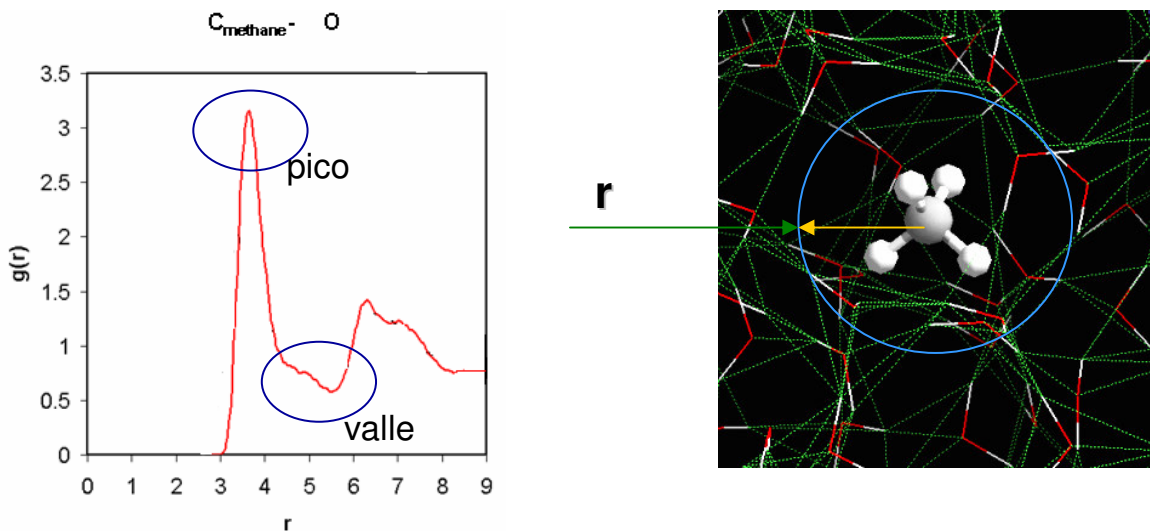


### 1.4 FUNCIÓN DE DISTRIBUCIÓN RADIAL

Su gráfica corresponde al valor de la densidad local de un átomo sobre la densidad global del mismo, con respecto a la distancia a partir un átomo en particular. En la Figura 3 observamos la función de distribución radial (RDF o  $g(r)$ ) de átomos de oxígeno (en rojo) alrededor del carbono (en gris) de una molécula

de metano. Esta gráfica sirve para determinar la estructura formada por los oxígenos alrededor del átomo de interés (el carbono en este ejemplo). Las zonas donde hay una alta densidad de átomos se caracterizan por picos y las zonas de baja densidad por valles. Cuando se simulan fases homogéneas, la función de distribución radial tiende a uno a conforme la distancia aumenta. Adicionalmente, cabe decir que interacciones hidrofílicas producen una RDF con picos definidos y agudos, pero interacciones hidrofóbicas producen una RDF con picos chatos, redondeados y con poca altura.

**Figura 3.** Ejemplo de Función de Distribución Radial



### 1.5 GRÁFICA DE NÚMERO DE SOLVATACIÓN

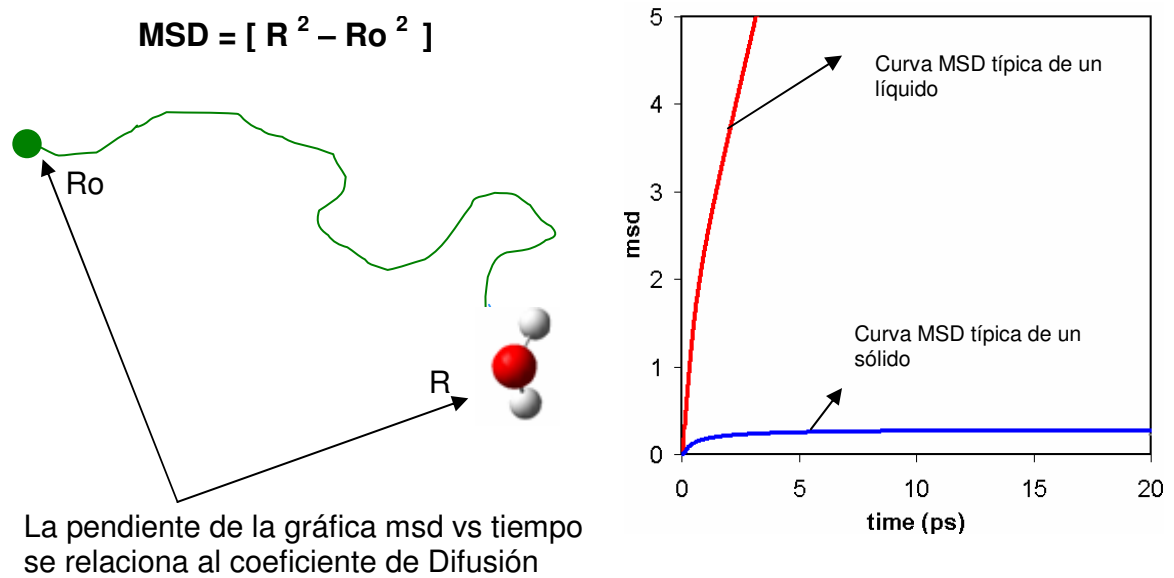
Es proporcional a la integral de la función de distribución radial. Representa el número de átomos de determinada especie en función de la distancia desde un átomo en particular

### 1.6 DESPLAZAMIENTO CUADRÁTICO MEDIO

Indica que tanto se aleja de su posición (al inicio de la simulación) una especie en particular, es igual a la diferencia cuadrática del vector posición actual ( $\mathbf{r}$ ) con

respecto al inicial ( $r_0$ ) En la Figura 4 se puede ver este desplazamiento en una gráfica contra tiempo. La línea roja es una curva típica para líquidos (curva bastante inclinada) y la línea azul es una curva típica para sólidos (curva casi horizontal). El coeficiente de difusión corresponde a la pendiente de la gráfica, cuando el tiempo tiende a infinito.

**Figura 4. Curvas típicas de desplazamiento cuadrático medio contra tiempo**



## 1.7 ESPECTRO DE POTENCIA

Es la gráfica de las intensidades de las distintas frecuencias de vibración de un sistema molecular, no solo de los modos normales de vibración de una molécula, sino también de las vibraciones de las estructuras intermoleculares (por ejemplo del arreglo tetraedral del sistema de puentes de hidrogeno en el agua pura). En la forma de interpretarlo es análogo al espectro IR y al de Raman.

## 2. METODOLOGIA

La metodología que guía esta investigación se encuentra esquematizada en la Figura 5, consiste en empezar con simulaciones en sistemas pequeños, que tratan de resolver la ecuación de onda de Shoerindger. a través de la teoría de los funcionales de densidad. Con estos métodos, se obtienen datos moleculares precisos como: cargas atómicas, geometrías y energías; así como también se generan las primeras hipótesis acerca de los sistemas estudiados.

Para aumentar la escala del sistema estudiado, se utilizan datos de las simulaciones a menor escala, como punto de partida para los sistemas más grandes, entonces se usa la dinámica molecular clásica para resolver las ecuaciones de la mecánica clásica para cada átomo del sistema. Luego se usa un análisis estadístico para determinar la estructura y dinámica promedio del sistema estudiado, junto con la posterior refutación o confirmación de las hipótesis previas.

Para la primera fase del proyecto se utilizó el método DFT para aproximar la ecuación de onda. Siempre se trató de comparar el comportamiento del monómero en el vacío (fase gaseosa) a cuando se añadía el efecto del solvente con el campo de reacción auto-consistente SCRF[12] (fase acuosa).

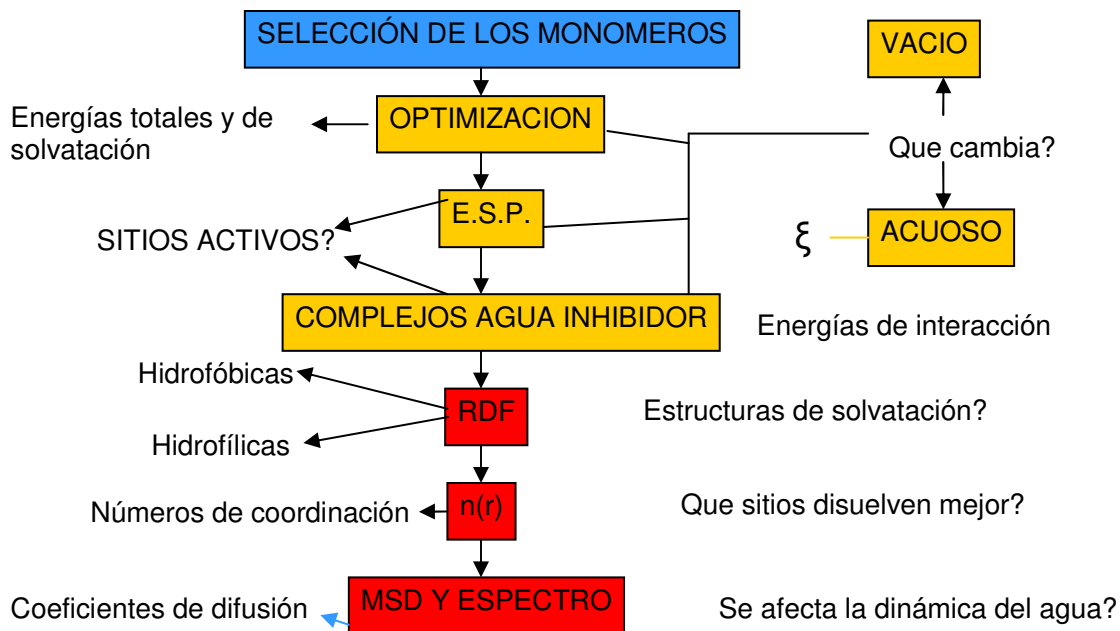
Las distorsiones de la molécula, al cambiar de medio, mostraron qué sitios moleculares eran más sensibles a la presencia de agua. Entre tanto, el potencial electrostático reveló las modificaciones de las regiones hidrofílicas e hidrofóbicas de cada monómero, así como los sitios aptos para interactuar electrostáticamente.

El estudio del cambio energético de los monómeros sirvió para determinar las geometrías más estables de cada monómero y sus complejos, al igual que cómo son afectadas al incluir el efecto del solvente.

Partiendo de la premisa de que VC-713 es el mejor inhibidor actual, siempre se buscó indagar que características moleculares vistas en las simulaciones son las que marcan esas diferencias en desempeño. Esto en consecuencia también ayuda a dilucidar acerca del mecanismo de inhibición, que no es en la actualidad completamente entendido.

En la segunda fase de investigación se usa la dinámica molecular clásica. Allí se hace énfasis en el análisis de la estructura y dinámica promedio del agua alrededor de sitios específicos del inhibidor.

**Figura 5.** Esquema general de la metodología de investigación



La forma de las RDF alrededor de cada átomo mostró si las interacciones eran hidrofóbicas o hidrofílicas. Un análisis más cuidadoso llevó al estudio de las estructuras de solvatación alrededor de los distintos sitios de los monómeros.

Al graficar la integral de RDF se pudo determinar qué átomos de cada monómero disolvían mejor las moléculas de agua alrededor, básicamente se analizó la solvatación alrededor del oxígeno, el nitrógeno y los átomos de carbono con hibridización  $sp^3$  (denominado C\_3)

Al analizar la gráfica de desplazamiento cuadrático medio y el espectro de potencia, se estudió la modificación de la dinámica del agua.

### 3. MÉTODOS COMPUTACIONALES

#### 3.1. TEORÍA DE LOS FUNCIONALES DE DENSIDAD

El paquete computacional Gaussian 03 [13] fue utilizado para todos los cálculos de 'primeros principios'. Se llevaron a cabo optimizaciones totales en las moléculas de interés, usando el método DFT junto con el método del gradiente corregido del intercambio funcional de tres parámetros de Becke [14] en combinación con la correlación funcional de Lee-Yang-Parr [15] (B3LYP) [16]. En ocasiones, por ejemplo en algunas conformaciones de LP, se requirió el uso de Hartree-Fock (HF) debido a problemas de convergencia con el método DFT.

En este trabajo el conjunto de bases 6-311++g\*\* fue utilizado para incluir las funciones difusas y los efectos de polarización de los orbitales. Las cargas atómicas fueron calculadas de tal manera que se ajustaran al potencial electrostático [17] acorde al esquema de Merz-Singh-Kollman (MK) [18], estas cargas atómicas fueron usadas posteriormente en simulaciones, usando el método MD clásico.

Con el método SCRF, se abordó el problema de los cálculos en fase acuosa, simulando el solvente como un dieléctrico. El modelo continuo polarizable PCM [12] fue usado para obtener estimaciones cuantitativas de la energía libre total de solvatación. La energía libre de Gibbs fue calculada como explica Aparicio et.al. [9].

Para estudiar las interacciones a corta distancia, complejos agua-inhibidor en relación 1:1 y 2:1 fueron optimizados. Diversas configuraciones iniciales se ensayaron para evaluar posibles interacciones del agua con las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas de cada monómero. Posteriormente, se utilizó el modelo continuo para recalcular, en solución, los complejos más estables obtenidos en fase gaseosa. Se calcularon las energías de enlace y solo en aquellas de mayor valor se usó el error de superposición de bases (BSSE) y el procedimiento de contrapeso propuesto por Boys y Bernardi [19] para corregir la energía de enlace..

### 3.2 DINÁMICA MOLECULAR CLÁSICA

Las simulaciones MD usaron el ensamble canónico NVT [20] y fueron llevadas a cabo usando el paquete computacional DL\_POLY [21]. Las simulaciones fueron realizadas a 298.15 K, controlando la temperatura con el termostato de Nosé-Hoover [22] y escalando la temperatura cada 15 fs.. Las ecuaciones de movimiento fueron resueltas usando el algoritmo de integración de Verlet [20] con un ancho para la envoltura de Verlet de 1.0 Å. Las geometrías moleculares fueron restringidas acorde al algoritmo de agitación [23]. Las interacciones a larga distancia fueron tratadas usando el método de Ewald [24].

La celda de simulación fue una caja cúbica de  $\sim 18.4$  Å de arista, la cual contenía 1 monómero de inhibidor y 200 moléculas de agua, produciendo una densidad total de  $\sim 0.99$  g cm<sup>-3</sup>. Se aplicaron condiciones límites periódicas al sistema con el objeto de simular un sistema infinito. Como control, se realizó una simulación adicional sin inhibidor. Sólo se tomó explícitamente las interacciones moleculares en un radio menor a 9.0 Å. El tiempo de simulación fue 600 ps, el paso fue 1 fs. Se utilizó los primeros 200 ps para equilibrar el sistema y los restantes 400 ps para la recolección de datos.

Para describir las interacciones inter- e intra-moleculares que involucran al monómero, se usó el campo de energía potencial de Dreiding [25]. En este trabajo, los puentes de hidrógeno son principalmente descritos por las interacciones electrostáticas. Las cargas se asignaron a cada átomo según los resultados de los cálculos DFT, usando el procedimiento MK [18] sin necesidad de reajustar los parámetros de van der Waals [26].

Se usó las reglas de mezcla de Lorentz-Berthelot [20] en las interacciones cruzadas. Se decidió no involucrar explícitamente ningún átomo en los puentes de hidrógeno, con el fin de modelar este enlace como uno de naturaleza totalmente electrostática. El potencial usado para representar el agua fue el modelo extendido de carga simple, SPC/E [27]. Este modelo se desempeña muy bien al describir y reproducir las propiedades termodinámicas y estructurales así como la dinámica del agua [28].

## 4. ANÁLISIS Y RESULTADOS

### 4.1 TEORÍA DE LOS FUNCIONALES DE DENSIDAD

**4.1.1 Optimización de las estructuras de los monómeros.** En la Figura 6 se muestran las estructuras optimizadas de los monómeros estudiados. Un factor común a las moléculas estudiadas es la presencia de regiones hidrofílicas e hidrofóbicas. Se cree que el balance entre estas dos regiones genera propiedades estructurales inusuales en el agua.

En todos los monómeros, los carbonos en el anillo -junto con los grupos vinilos o metilos existentes- pertenecen a la región hidrofóbica, mientras que el grupo carbonilo común a todos los monómeros pertenece a la región hidrofílica.

La región a la cual pertenece el N del grupo amina de 1FP, DMAEMA y LP no está bien definida; de modo similar ocurre en VP y Vval donde el rol hidrofóbico o hidrofílico del grupo amida tampoco es claro.

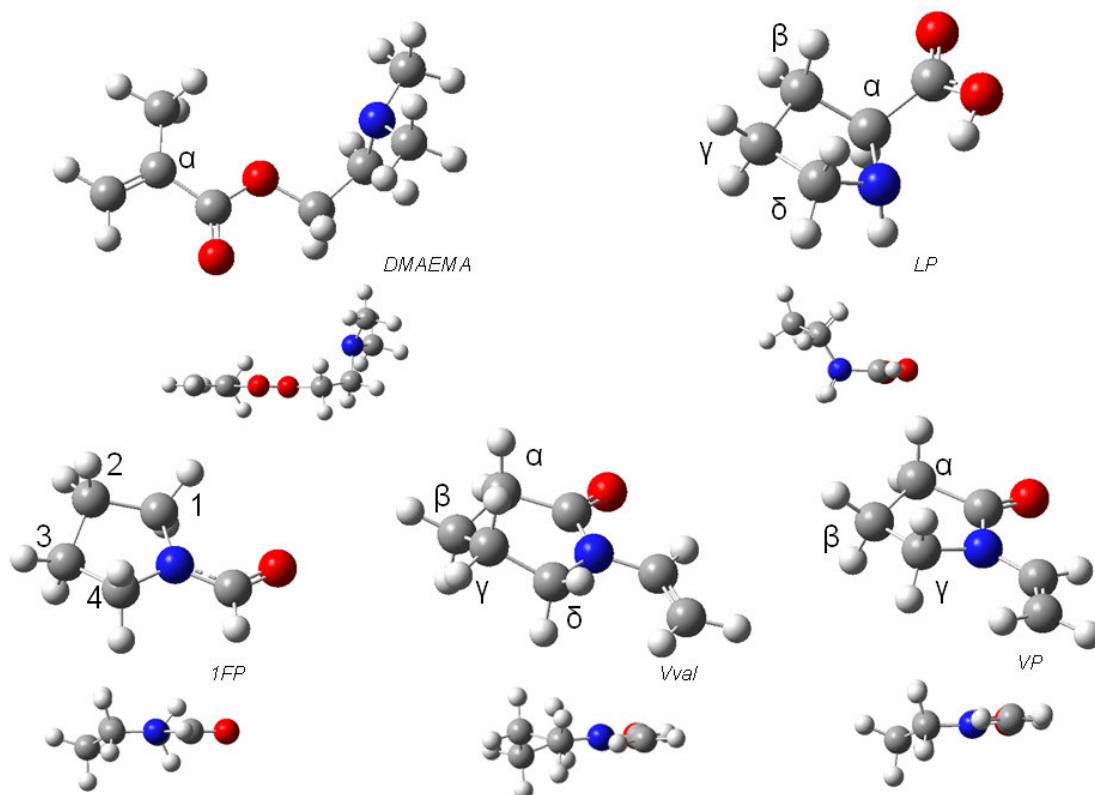
En VP y Vval, la rigidez del enlace C-N, debido a su carácter parcial de doble enlace, hace posible la existencia de isomerismo *cis-trans* [9]. La preferencia de las amidas por la conformación *trans*- en la fase gaseosa como en la fase acuosa se confirma en la Tabla 1. 1FP y DMAEMA no presentan tal isomerismo por razones de simetría de las moléculas.

**Tabla 1.** Cambio de energía  $\Delta E_{tc} = E_{trans} - E_{cis}$ , en kcal/mol, al añadir el efecto del solvente

	VP		Vval	
	gas	Sol	gas	Sol
$\Delta E_{tc}$	-3.52	-3.21	-4.08	-3.58

Todos los monómeros estudiados son cíclicos, exceptuando el derivado de éster DMAEMA, el cual se presenta en la conformación '*sin*', donde el primer carbono del grupo dimetilaminoetilo eclipsa el enlace C=O.

**Figura 6.** Vista superior y lateral de las estructuras de los cinco monómeros



El conformero *cis* (con el grupo dimetilaminoetilo en la posición *cis* con respecto al oxígeno del grupo carbonilo) fue el único conformero del DMAEMA con geometrías optimizadas en fase gaseosa y acuosa, la causa es el gran efecto estérico presente cuando el carbono del grupo dimetilaminoetilo eclipsa el sustituyente metílico del grupo acrílico.

Los anillos de 5 miembros en 1FP, VP y LP están en la conformación de 'sobre', mientras que Vval tiene su anillo de seis miembros en una conformación similar a la de silla; los carbonos en el anillo se ubican en la conformación alternada, de este modo alivian efectos estéricos. Los hidrógenos se alternan en disposición ecuatorial y axial a lo largo del anillo.

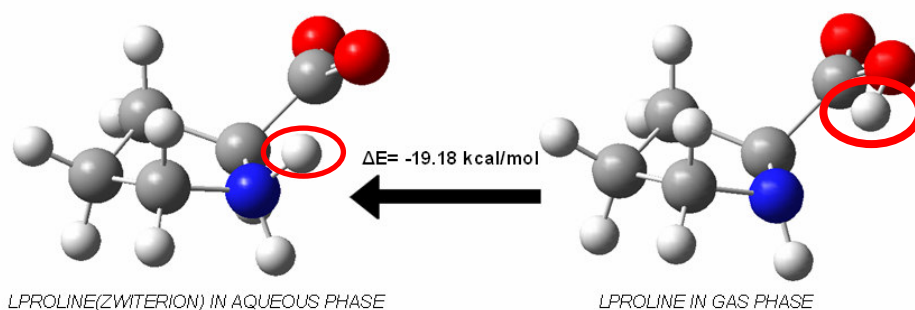
Todas las moléculas presentan un plano que contiene un grupo carbonilo hidrofílico, también muestran un grupo hidrofóbico que sobresale fuera del plano.

El arreglo espacial de los átomos del inhibidor determina la accesibilidad de los sitios activos y tal vez, la orientación y otras características del inhibidor cuando éste es adsorbido sobre la superficie del clatrato.

No se observaron cambios drásticos en la geometría óptima de una molécula dada, al añadir el efecto del solvente., Excepto en LP, se observa en la Figura 7 que cambió a la forma zwitteriónica. LP tiene dos conformaciones, cada una de estas conformaciones posee un mínimo bien definido en la fase gaseosa y acuosa respectivamente: la conformación normal es la más estable en fase gaseosa y la zwitteriónica la más estable en fase acuosa.

En solución, el hidrógeno del grupo hidroxilo de LP migra hacia el nitrógeno. Esto dejó los dos átomos de oxígeno con altas posibilidades de interacción, posiblemente en una estructura resonante, donde ambos oxígenos de LP son indistintos el uno del otro. Esta migración incrementa la carga negativa del oxígeno del grupo carbonilo y deja dos hidrógenos enlazados al N. Sin embargo, como el protón migrante trae consigo una carga positiva a la vecindad del oxígeno en posición *cis* con N, una interacción más fuerte solvente-monómero se encuentra con el oxígeno en posición *trans* con N.

**Figura 7.** Cambio de la forma normal a la forma zwitteriónica al añadir el efecto del solvente.



Es probable que LP, en fase acuosa, forme puentes de hidrógeno similares a los hallados en la estructura cristalina de la prolina (a través de interacciones N-H...O) [29]. La misma clase de interacción tomaría lugar con el protón recibido por el

nitrógeno, actuando como un puente entre el N y el átomo de oxígeno de las moléculas de agua.

Se encuentran algunas tendencias generales en todos los monómeros. La Tabla 2 resume los cambios en los parámetros geométricos más importantes tanto en fase gaseosa como en acuosa, Y<sup>a</sup> es N para VP, Vval, 1FP; y O para DMAEMA y LP, x.<sup>b</sup> es  $\delta$  para LP y Vval,  $\gamma$  para VP y 1 para 1FP y el carbono de el enlace etilo-N para DMAEMA, z<sup>c</sup> es  $\alpha$  para LP, 4 para 1FP, el grupo sustituyente metilo para DMAEMA y vinilo para Vval y VP. Las longitudes son dadas en Å y los ángulos en grados.

Todos los monómeros muestran una elongación de la longitud de enlace entre el carbono y el oxígeno del grupo carbonilo, debido a la interacción de este grupo con el campo de reacción auto-consistente, que simula el ambiente acuoso alrededor del monómero.

**Tabla 2.** Resumen de los principales parámetros geométricos de los monómeros

Monomer	phase	(C(O)-O)	(C(O)-Y) <sup>a</sup>	(C(O)-C $\alpha$ )	(N-Cx) <sup>p</sup>	(N-Cz) <sup>c</sup>	(O.C(O).Y) <sup>a</sup>
DMAEMA	gas	1.21	1.35	1.50	1.47	1.46	123.17
	solution	1.22	1.34	1.50	1.46	1.46	123.21
LP	gas	1.20	1.34	1.54	1.49	1.49	123.35
	solution	1.26	1.25	1.55	1.51	1.52	128.08
1FP	gas	1.22	1.35		1.47	1.47	124.90
	solution	1.24	1.34		1.48	1.48	125.16
VP cis	gas	1.21	1.39	1.53	1.48	1.40	125.82
	solution	1.23	1.37	1.52	1.47	1.40	125.53
Vval cis	gas	1.22	1.39	1.53	1.49	1.41	122.22
	solution	1.23	1.38	1.52	1.48	1.41	121.90
VP trans	gas	1.21	1.39	1.52	1.46	1.39	125.71
	solution	1.23	1.37	1.52	1.47	1.39	124.95
Vval trans	gas	1.22	1.39	1.52	1.47	1.40	121.71
	solution	1.23	1.38	1.52	1.48	1.40	121.55

El grupo carbonilo es un sitio de alta densidad electrónica, la separación realizada, entre el átomo de oxígeno y la molécula misma, induce una separación de carga que a su vez favorece el incremento del momento dipolar en solución

acuosa. Si se toma la longitud de enlace como un indicativo de la fortaleza de un enlace, puede ser inferido que la interacción con el solvente debilita el enlace carbonilo y fortalece el enlace entre el carbono y un átomo adyacente.

El grupo carbonilo, el cual tiene la interacción más fuerte con el agua, debido a la fuerte polarización que permite la presencia de fuertes puentes de hidrógeno, es responsable de las interacciones intermoleculares más fuertes con el solvente. Esto concuerda con anteriores estudios hechos sobre VP y la superficie del clatrato [5,8], donde se encontró que el grupo carbonilo era el sitio de adsorción sobre la superficie del cristal de clatrato. En consecuencia, parece muy probable que futuros inhibidores de clatrato, aún tendrán el grupo carbonilo en su estructura.

Aún cuando se esperaría una alta participación del átomo N en las interacciones intermoleculares – a razón de su par desapareado -; su contribución al efecto del inhibidor es menos importante, debido a que la posición N no es fácilmente accesible, o al menos es opacada por la presencia de otros grupos. Aún así, como DMAEMA es la molécula más flexible de las estudiadas, un rearrreglo de los grupos metilo permitiría la interacción de las moléculas de agua con la posición N, aún cuando la interacción no sería tan fuerte como si el acceso al átomo de nitrógeno fuera libre.

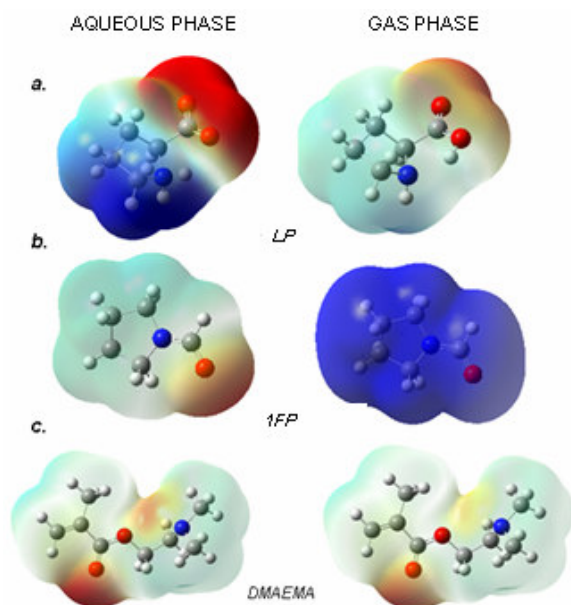
De cualquier modo, nótese que DMAEMA está en ventaja con respecto a los otros monómeros VP y Vval porque la interacción con N existiría aún cuando fuera pequeña, esta característica puede ser relacionada con el mejor desempeño de VC-713 como inhibidor de formación de hidrato. En este sentido, LP también tendría esta ventaja, pero puesto que LP es una molécula más rígida que una molécula líneal, sus propiedades inhibitoras no son claras de una forma *a priori*, especialmente si se compara con DMAEMA, y quizás la orientación en la adsorción puede jugar contra la interacción con el agua no cristalizada aún.

**4.1.2 Distribución electrónica.** En la Figura 8 se muestran los potenciales electrostáticos (ESP) para 1FP, LP y DMAEMA. La aplicación del método SCRF afecta la distribución electrónica de cada monómero, pero no la reactividad (la localización de los orbitales no se afecta). Aún así, se observa cambios del momento dipolar y el ESP.

En fase gaseosa, un ESP altamente negativo envuelve el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, en concordancia con la carga negativa del oxígeno. Sobre las cadenas o anillos alifáticos o grupos alifáticos que conforman la región hidrofóbica, el ESP es solo ligeramente positivo y cubre una zona mucho mayor que la negativa. Un aumento en la extensión de la zona de potencial negativo ocurre al pasar a solución acuosa

La diferencia encontrada entre el valor del ESP sobre el átomo N y el valor casi neutral en la región hidrofóbica es pequeño, esto apoya la idea de que N no participa en puentes de hidrogeno fuertes ya que estos son básicamente interacciones electrostáticas. Así, parece que N pertenece a la región hidrofóbica en vez de la hidrofílica. No obstante, para LP en fase gaseosa una pequeña zona de potencial altamente positivo es aparece debajo de la posición N.

**Figura 8.** Mapa de Potencial Electrostático de los monómeros



Si el cambio en la estructura es fuerte, como en el caso de LP, la diferencia entre las zonas positivas y negativas es más marcada. (Figura 8a). En solución LP presenta dos oxígenos altamente negativos, así se duplican las posibilidades de formar puentes de hidrógeno. Esto se relaciona al buen desempeño inhibitor, ya que parece que la interacción entre el inhibidor y el sistema metano-agua-clatrato es de naturaleza netamente electrostática; además, la distribución de cargas podría ser un factor influyente en el fenómeno de adsorción.

El efecto del solvente hace que 1FP pase de un estado donde posee una superficie de densidad electrónica con un ESP muy similar a lo largo de la superficie, a otro estado donde la localización de electrones sobre el oxígeno del grupo aldehído es bastante clara. En DMAEMA, el oxígeno de la función éster incrementa solo ligeramente su polaridad negativa (Figura 8c). La apariencia del ESP para VP y Vval es muy similar al de DMAEMA, el potencial negativo se encuentra sobre el grupo carbonilo y se extiende ligeramente hacia el grupo vinilo.

Como se ve en la Figura 8, excepto LP, cada una de las moléculas muestra una región hidrofóbica caracterizada por un potencial casi neutro en la mayor parte de la superficie. En estas regiones se espera poca interacción con el agua, así la relación de las extensiones de la región hidrofóbica a la hidrofílica podría ser importante en el proceso de inhibición, la región hidrofílica adsorbería sobre el cristal y la hidrofóbica ocluiría el paso de agua hacia el cristal.

La tendencia a incrementar la polarización al interactuar con el SCRF es común a todos los monómeros, estos cambios se pueden ver en la Tabla 3.  $\Delta\mu$  se define cómo la diferencia  $\mu_{sol} - \mu_{gas}$ . Las unidades del dipolo son debyes (D)

**Tabla 3.** Momentos dipolares  $\mu$  para todos los monómeros en fase gaseosa y acuosa.

	LP	1FP	Vval cis	VP cis	Vval trans	VP trans	DMAEMA
Gas	5.98	4.76	4.48	4.34	4.15	3.97	2.43
Sol	14.89	6.51	6.37	6.29	5.75	5.63	3.29
$\Delta\mu$	8.91	1.75	1.89	1.95	1.60	1.66	0.86

El cambio drástico en la estructura de LP produce un cambio muy marcado en  $\mu$  (8,5 D), los otros monómeros, que no sufren un cambio dramático en la estructura, solo sufren un  $\Delta\mu$  en el rango de 0.9-1.8 D. También puede ser observado que la organización de los monómeros en fase gaseosa acorde al momento dipolar: LP > 1FP > *cis*-Vval > *cis*-VP > *trans*-Vval > *trans*-VP > DMAEMA, se mantiene al incluir el efecto del solvente.

**4.1.3 Energía y estabilidad.** La estructura de cada uno de los monómeros muestra una disminución en energía al pasar de la fase gaseosa a la fase en solución, indicando una interacción favorable con el ambiente acuoso, mostrando que éste le confiere mayor estabilidad a la molécula. La Tabla 4 resume los cambios en las energías totales y de Gibbs.

LP mostró la mayor solvatación, lo que es de esperarse debido a que LP es una sustancia altamente higroscópica. Aunque la afinidad con el agua es un requisito para ser inhibidor de la formación de clatrato, no hay una relación evidente entre  $\Delta G$  y un buen desempeño como inhibidor. Por ejemplo, aunque VP posee una mejor solvatación que DMAEMA, VC-713 ha probado ser un mejor inhibidor que PVP.

**Tabla 4.** Cambios de energía total ( $\Delta E$ ) y energía libre de solvatación ( $\Delta G_{sol}$ ) en kcal/mol

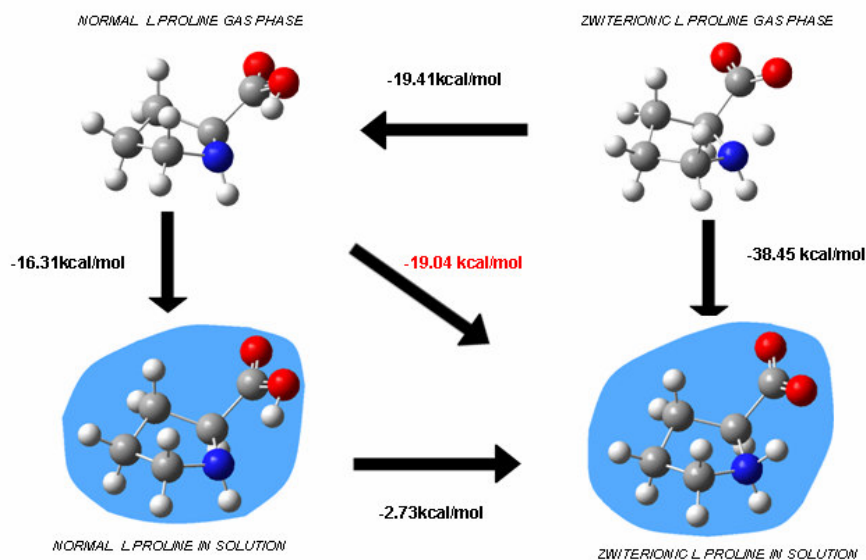
MONOMER	$\Delta E$	$\Delta G_{elec}$	$\Delta G_{nonelec}$	$\Delta G_{sol}$
LP <sup>a</sup>	-19.18	-37.17	0.49	-17.27
1FP	-9.11	-9.49	0.31	-9.18
<i>Cis</i> -VP	-8.86	-9.10	1.53	-7.57
<i>trans</i> -VP	-8.55	-8.80	1.69	-7.11
<i>Cis</i> -Vval	-8.11	-8.32	1.21	-7.11
<i>trans</i> -Vval	-7.61	-7.82	1.36	-6.46
DMAEMA	-8.15	-8.49	3.63	-4.86

Nótese que los conformeros *cis* poseen mejor solvatación que los *trans*. Sin embargo, aunque el conformero *trans* es más estable tanto en fase gaseosa como en solución, el conformero *cis* es mejor solvatado, porque él tiene más alta

polarización y por tanto más interacción con el campo de reacción. En la Figura 9 se observa un esquema con los cambios de energía asociados a los cambios de estructura y fase para LP, calculados con el método Hartree-Fock.

Para calcular la energía de solvatación de LP, fue necesario usar este método (HF) en lugar de DFT. Con el objetivo de calcular  $\Delta G_{\text{sol}}$  para LP, la energía involucrada en la transición zwitterión-normal en fase gaseosa fue sustraída al valor de  $\Delta G_{\text{sol}}$  dado por el modelo PCM. Nótese que acorde a los cálculos HF la barrera energética entre las dos conformaciones disminuye considerablemente en solución

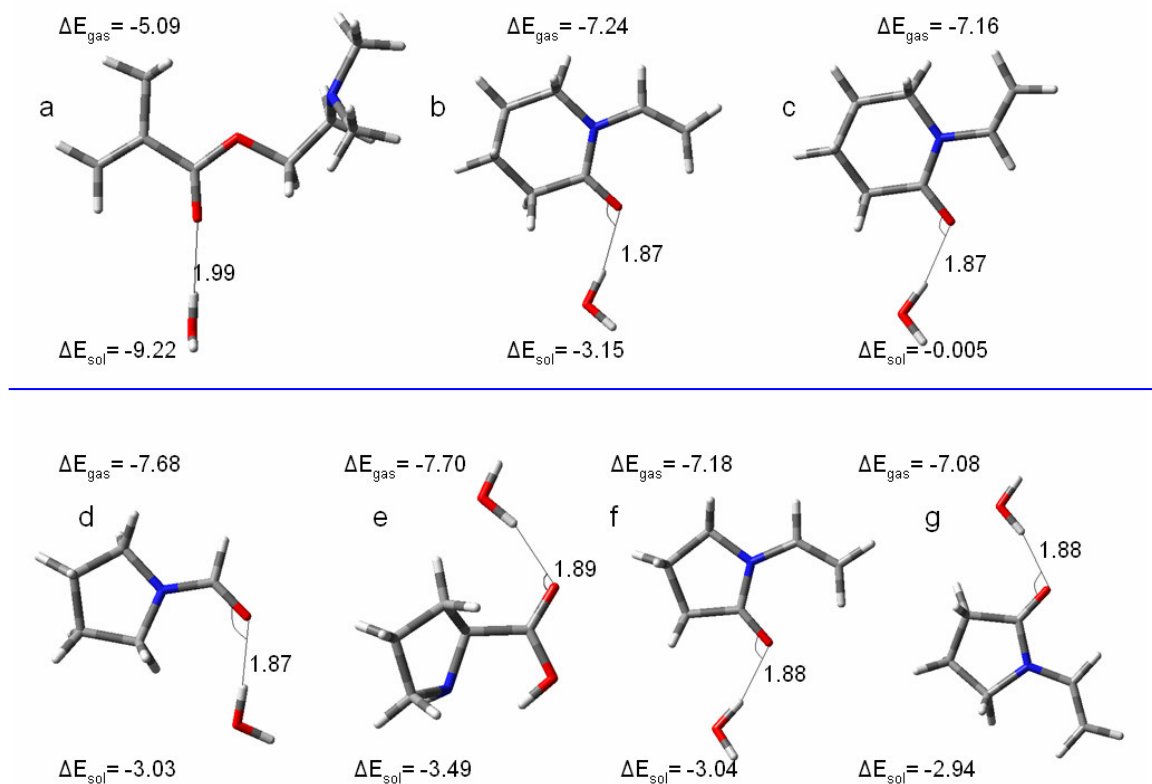
**Figura 9.** Diferencias de energía en LP para cambios en el ambiente de simulación



También, una correspondencia de  $\Delta E$  con la energía libre de solvatación se observa en las moléculas cíclicas. DMAEMA no sigue esa tendencia, quizás a causa de la mucha mayor contribución a  $\Delta G$  por parte de los términos no electrostáticos, debido a la gran cantidad de trabajo que debe ser hecho para construir la cavidad del modelo PCM. Nótese que DMAEMA es aquél que ocupa un mayor volumen y además posee una mayor proporción de zona hidrofóbica a hidrofílica.

**4.1.4 Complejos agua-inhibidor.** La naturaleza de las interacciones a corta distancia es estudiada analizando las geometrías y el comportamiento energético de estructuras monómero-agua. Las estructuras optimizadas de los complejos con mejor energía del puente de hidrogeno son mostrada en la Figura 10.

**Figura 10.** Estructuras en fase gaseosa correspondientes a los complejos con la más alta energía de enlace encontrada para cada monómero.



Para iniciar la optimización, se empezó con diferentes configuraciones iniciales, estas configuraciones correspondían a la molécula de agua interactuando con distintos sitios del monómero, incluso con regiones hidrofóbicas. Se halló que la interacción más importante es a través del grupo carbonilo, la cual es la que muestra la mayor energía de enlace

Las distancias de interacción entre el agua y el grupo carbonilo (Figura 10) son típicas de los puentes de hidrogeno. La estabilidad de los complejos sigue el orden: LP > 1FP > *cis*-Vval > *cis*-VP > *trans*-Vval > *trans*-VP > DMAEMA, acorde a las energías de puente de hidrogeno calculadas en vacío (fase gaseosa).

La interacción del agua y el carbonilo de la molécula acíclica DMAEMA es lineal, con el enlace C(O)-O y H(w)-O(w) en la misma dirección. Las distancias de interacción del agua con la región hidrofóbica son mucho mayores (2.5 a 2.8 Å) que las de los puentes de hidrogeno, también la energía de enlace asociada es muy baja (-1.1 a -1.8 kcal/mol).

Una interacción favorable N-Agua fue encontrada en LP, el cual es el único monómero con un potencial electrostático no neutro alrededor N, además tiene esta posición lo suficientemente separada del grupo carbonilo, mostrando cierta autonomía de interacción, pero la energía de interacción (-4.88 kcal/mol) es más baja que la obtenida cuando la interacción dominante es H(w)-O.

Los conformeros *cis* VP y Vval *cis* también formaron complejos estables con agua (energías de enlace -3.5 y -4.0 kcal/mol respectivamente), pero la posición y orientación del agua no deja claro si la interacción es con el N cargado positivamente o con el grupo vinilo ligeramente cargado negativamente. Posiblemente lo que se observa acá es un puente de hidrogeno no convencional, donde el enlace  $\pi$  es el aceptor de protones [30]. Esta característica de VP y Vval podría ayudar a apoyar el argumento de que los grupos laterales podrían jugar un papel importante en la inhibición.

Este es otro ejemplo de la mejor interacción del agua con los conformeros *cis* que con los *trans*. Nótese que aunque VP es mejor solvatado que Vval según los cálculos de energía libre con el modelo PCM, Vval muestra mejores energías de enlace que los correspondientes complejos en VP.

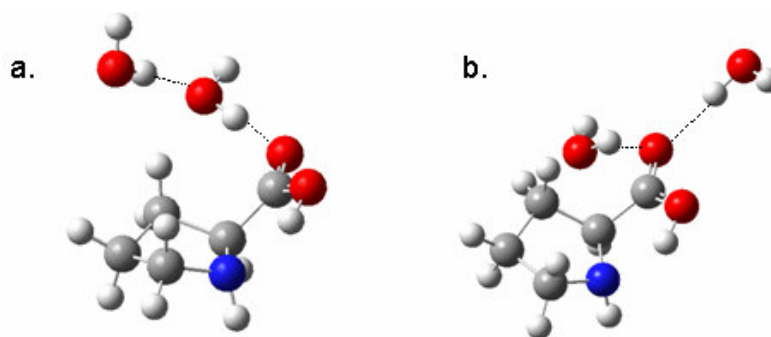
Los complejos más estables en fase gaseosa se optimizaron en solución, usando la técnica PCM para construir la cavidad y el método SCRF para simular el solvente, así evaluando el papel relativo de las interacciones a larga distancia. Se observa que las interacciones a corta distancia tienen mayor incidencia en el comportamiento del monómero, ya que aunque la energía de puente de

hidrógeno disminuye en la mayoría de casos, al calcularla con el dieléctrico que simula el solvente global, ésta aún posee un valor considerablemente alto.

También se optimizaron complejos compuestos por dos moléculas de agua y una de monómero, para investigar el efecto de incrementar el número de moléculas de agua sobre las propiedades de interacción. En todos los casos la estructura más estable obtenida fue la que involucraba una molécula de agua formando un puente de hidrogeno con otra agua y con el monómero (Figura 11).

En la estructura 'a', una molécula de agua forma un puente de hidrógeno con el monómero y otra, con una segunda molécula de agua. En la estructura 'b', dos moléculas de agua forman puentes de hidrógeno con el monómero pero no entre ellas. En todos los casos la estructura **a.** es más estable que **b.**

**Figura 11.** Complejos de monómero y dos aguas



Aún así, no queda claro si este comportamiento es útil o no, para un prospectivo inhibidor de clatrato, pues sería necesario establecer si esto predice que las moléculas se “distraerán” de formar el cristal de clatrato, o si esto es una muestra de una fuerte adsorción sobre la superficie de clatrato o si promueve el crecimiento del cristal.

La estructura tipo 'a', puede ser tomada como un estimativo de la energía de adsorción del inhibidor sobre el cristal, ya que esta adsorción se da entre solo un hidrógeno “colgante” de la estructura de clatrato y un grupo carbonilo del inhibidor. El efecto estructural mostrado en la Figura 11a puede también ser un indicativo del efecto de algunos inhibidores de clatrato como PVP y VC-713, los cuales son

capaces de cambiar el hábito cristalino del clatrato [31], tal vez por la distorsión de la tendencia original de arreglo de las moléculas de agua [31].

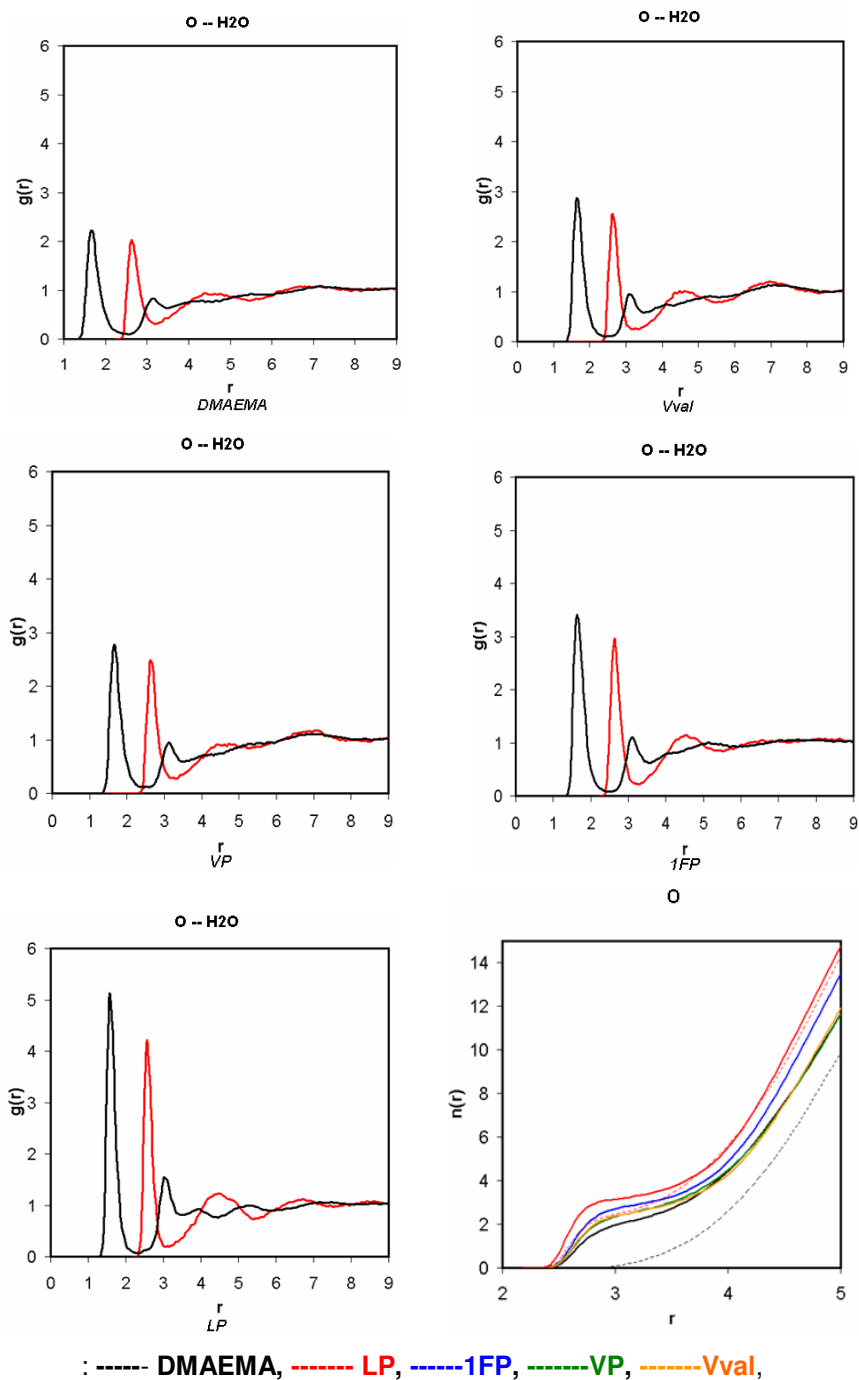
Además, la menor energía de la estructura tipo 'a' puede ser interpretada así: aunque el monómero interactúe fuertemente con el agua y eventualmente podría mantener algunas aguas unidas a él, la interacción preferida por el agua es con ellas mismas y por tanto se inclinan hacia la formación de clatratos, lo cual se espera ya que el efecto del inhibidor es cinético y no termodinámico. Así, el principal rol del grupo carbonilo debería ser la adsorción sobre la superficie de cristal, más que su interacción con agua libre.

Para Vval no se pudo obtener ningún complejo con la estructura 'b' de la Figura 11, lo cual sugiere que si se adsorbe sobre la superficie del clatrato, Vval podría no formar puentes de hidrógeno con el agua libre. Viceversa, si se adsorbe sobre el agua libre podría no adsorberse sobre la superficie de clatrato. Un efecto adicional del inhibidor, pero ya en la forma de polímero, podría ser la interacción de algunos grupos carbonilos con moléculas de agua libre retardando así la difusión hacia la superficie del cristal.

## 4.2 DINÁMICA MOLECULAR CLÁSICA

**4.2.1 Estructura.** Las RDF revelan las interacciones entre el oxígeno del grupo carbonilo y el agua como se muestra en la Figura 12. Todos los monómeros muestran un primer pico para el par O...O(w) – en rojo – a una distancia de 2.6 Å, y un primer pico para el par O...H(w) – en negro – a 1.6 Å, este último muestra las interacciones por puentes de hidrógeno con una distancia ligeramente más pequeña que la dada por los cálculos DFT (1.8 Å).

**Figura 12.** Función de distribución radial y números de solvatación del agua graficados contra distancia (r dado en Å) desde O



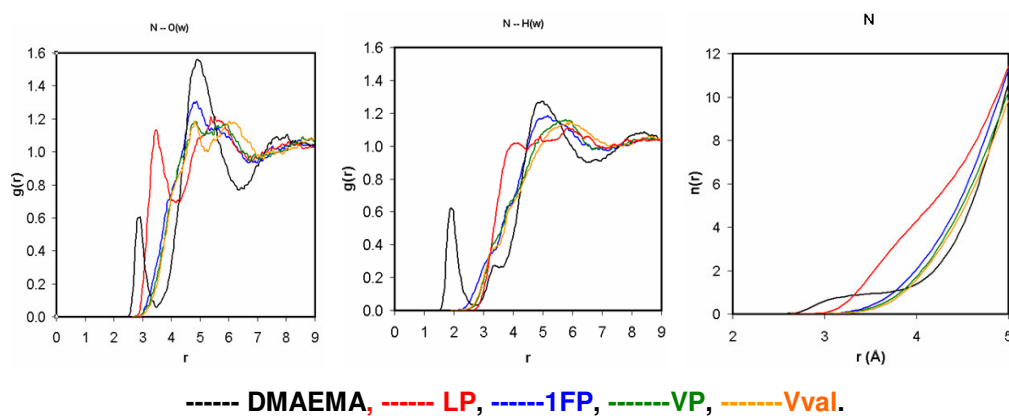
El número de moléculas de agua en la primera envoltura de coordinación para DMAEMA es 2.3, para Vval 2.6, para VP 2.8, 3 y 3.4 para 1FP y LP respectivamente; este número es proporcional a la solubilidad calculada con la energía libre de solvatación. El incremento del tamaño del anillo parece disminuir la efectividad de la interacción del grupo carbonilo con el agua; acorde a los

números de coordinación alrededor del sitio O en VP y Vval, DMAEMA es el monómero menos efectivo al interactuar con un dado número de moléculas de agua a través del grupo carbonilo. Esto concuerda con el hecho de que DMAEMA es la única molécula entre las estudiadas donde el grupo carbonilo es menos accesible, debido a efectos estéricos por la relativa proximidad (2.5Å) de los carbonos terminales del grupo acrílico y del grupo etilo. Aunque *cis* VP *cis* Vval tienen el carbono terminal del grupo vinilo a una distancia similar del grupo carbonilo; para ellos, este carbono muestra un potencial de valor negativo, el cual ayuda a incrementar ligeramente la capacidad de interacción del carbonilo, al menos en relación en DMAEMA.

La gráfica del número de solvatación alrededor de O muestra que las interacciones con el oxígeno del éster de DMAEMA. Un muy bajo número de moléculas de agua están involucradas en una interacción con este grupo, en comparación al grupo de carbonilo de cada monómero. Por otro lado, las interacciones con el oxígeno del hidroxilo de LP son de la misma naturaleza que aquellas con el grupo carbonilo, diferenciándose solo en intensidad como se evidencia en la RDF. Esto muestra que aunque la interacción con el oxígeno del hidroxilo es menos fuerte que con el grupo carbonilo, es lo suficientemente fuerte como para proveer una ventaja a LP con respecto a los otros monómeros, en relación al número de aguas que pueden interactuar con él.

Las RDF correspondientes a las interacciones con el átomo N son mostradas en la Figura 13. Interacciones débiles son observadas en DMAEMA donde se puede ver un pico bien definido, con la localización característica de un puente de hidrógeno, pero con una baja intensidad. Esto es quizás, debido a la dificultad de la accesibilidad al átomo N, donde una molécula de agua tiene que vencer los efectos estéricos para alcanzar la posición del nitrógeno.

**Figura 13.** Función de distribución radial  $O(w)$  y  $H(w)$  alrededor de N en cada monómero y el número de moléculas de agua versus la distancia desde N



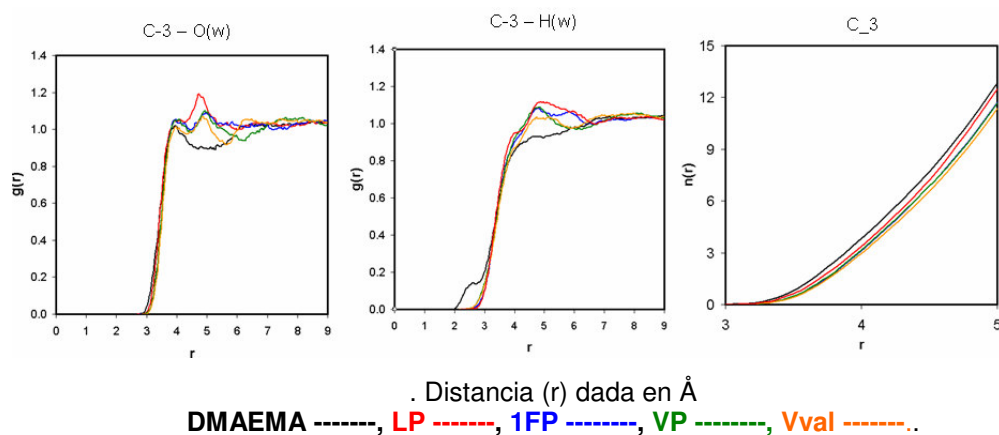
Una interacción más bien fuerte a una distancia de puente de hidrógeno puede observarse para LP, lo anterior confirma el papel activo de esta posición en este monómero. La Figura 13 también ilustra que para 1FP, VP, y Vval la interacción para el par N-O(w) o N-H(w) no es tan clara como para LP y DMAEMA, además la forma de las RDF es más similar a las RDFs alrededor de átomos pertenecientes a regiones hidrofóbicas.

Las RDF y los números de solvatación alrededor  $C_3$  son mostrados en la Figura 14. Se observa, por los picos muy chatos y ensanchados, que la interacción es hidrofóbica. La intensidad del ensanchamiento decrece en el orden  $LP > 1FP > VP > Vval$  al igual que lo hace el carácter hidrofóbico de los monómeros simulados.

En particular para DMAEMA se observa a partir de la RDF  $C_3...O(w)$ , a una distancia de 4 Å una envoltura de solvatación separada de la fase global de agua cuyos picos aparecen a 6 Å de los grupo metilo.

La RDF alrededor de los grupos metilo en DMAEMA asemejan las RDF de agua-metano (efecto jaula) [32], mostrando el efecto hidrofóbico alrededor de estos grupos similar a como ocurre alrededor del metano; según esto, sería más fácil formar estructuras similares al clatrato alrededor de DMAEMA que alrededor de los otros inhibidores

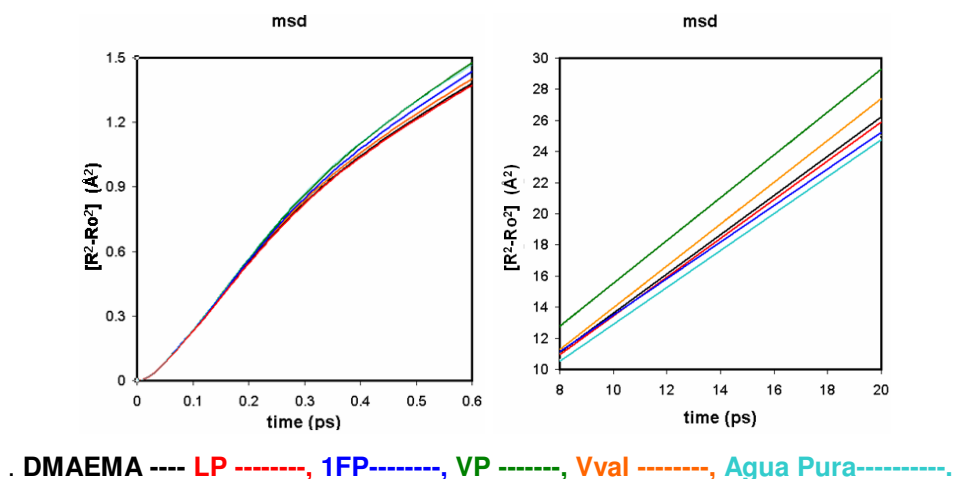
**Figura 14.** Distribución radial para los pares C\_3— O(w) y C\_3 — O(w). y número de solvatación contra distancia desde C\_3



Esto da ventajas para la solvatación hidrofóbica como se muestra en la Figura 14 (derecha). Esto es probablemente un factor que hace a VC-713 más efectivo en la inhibición que [33]; puesto que el arreglo de moléculas de agua similares al clatrato alrededor de los grupos metilos de DMAEMA, donde de cualquier modo la celda no puede ser completada a causa del tamaño del inhibidor, puede ser un factor retardante en la formación exitosa de clatrato.

**4.2.2 Dinámica.** La molécula de agua tiene la mayor parte de su masa concentrada en el átomo de oxígeno, así el análisis de su dinámica puede ser hecho por medio del análisis del movimiento de este átomo. En la Figura 15, parece que hay un ligero cambio en la dinámica del agua como lo muestra la evolución en el tiempo del desplazamiento cuadrático medio (MSD). Los coeficientes de difusión fueron calculados usando regresión lineal en el intervalo de 8 a 20 ps y los valores mostrados en la Tabla 5. Puede verse que el coeficiente de difusión en el sistema agua-inhibidor es mayor que el coeficiente de difusión en agua pura excepto en el caso de agua-1FP.

**Figura 15.** Desplazamiento cuadrático medio para el sistema agua-inhibidor y para agua pura



Este resultado es remarcable, puesto que debido a las fuertes interacciones de los monómeros con las moléculas de agua sería esperada una ligera disminución en el movimiento global promedio del agua. Si estas interacciones se consideran de naturaleza dinámica en lugar de estática, esta aparente contradicción se diluye. Eso significa que hay una competencia de los tiempos de residencia de las moléculas de agua que están formando puentes-H con el inhibidor u otras moléculas de agua, las cuales cuentan tanto para los resultados estructurales como dinámicos.

**Tabla 5.** Coeficientes de difusión 'D' en  $\text{m}^2/\text{s}$  calculados para los sistemas agua-inhibidor

Sistema	$D \times 10^9$ (8-20ps)	$D \times 10^9$ (0.8-20ps)
VP-Water	2.29	2.29
Vval-Water	2.24	2.24
DMAEMA-water	2.10	2.14
LP-Water	2.07	2.09
1FP-Water	1.96	2.02
Pure Water	1.98	1.97

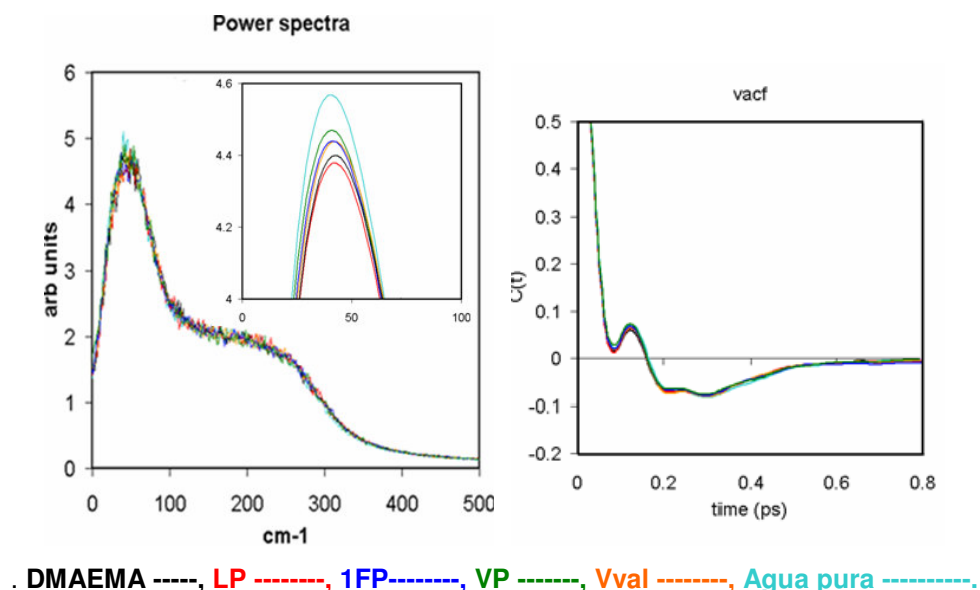
El espectro de potencia para las moléculas es mostrado en la Figura 16. Para el modelo de agua SPC/E el pico a  $40 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a interacciones de

vibración del ángulo  $O(w)...O(w)...O(w)$  y el lomo a  $240\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la vibración de la longitud  $O(w)...O(w)$ . La modificación del espectro de potencia para  $O(w)$  puede ser un estimativo cualitativo de cuánto la estructura tetraedral del agua es modificada por la adición del inhibidor.

Las curvas muestran un ajuste a un polinomio de 6<sup>to</sup> -grado para suavizar las curvas, las cuales revelan las muy pequeñas diferencias entre los sistemas. El agua pura muestra un pico ligeramente más alto para las vibraciones  $O(w)...O(w)...O(w)$  que cuando el inhibidor está presente. Esta reducción parece no ser tan significativa como para ser un factor determinante en la inhibición.

Puede notarse que VP modifica esta característica en una menor extensión que los otros inhibidores, Vval y 1FP alteran el comportamiento en un modo similar pero no tanto como LP y DMAEMA lo hacen. La localización del pico no es modificado por la introducción del inhibidor al sistema. Como con la MSD, la variación es muy pequeña ya que las interacciones del monómero con la solución acuosa parecen ser muy locales y no trascendentes a largo rango, y la dinámica promedio del agua no es afectada en gran manera.

**Figura 16.** Espectro de potencia para los diferentes sistemas inhibidor-agua y para el agua pura, junto con la función de autocorrelación de velocidad



Sin embargo, los dos únicos inhibidores DMAEMA y LP que presentan otros sitios alternativos para formar puentes de hidrogeno diferentes al grupo carbonilo son los que afectan en mayor extensión la estructura del agua. VP, Vval y 1FP cuya único sitio activo fuerte es el grupo carbonilo de acuerdo a los cálculos DFT y las RDF, afectan el comportamiento del agua en una extensión que puede ser correlacionada a la energía de enlace para el puente de hidrógeno entre el grupo carbonilo y el agua.

## CONCLUSIONES

Las simulaciones DFT y MD clásicas sugieren que el grupo que determina la interacción con el agua (en consecuencia con el clatrato) es el grupo carbonilo, LP fue encontrado como el que presentó las interacciones más fuerte a través de puentes de hidrógeno.

Interacciones a corta distancia son dominantes, y evidencia de estructuras a larga distancia no fueron encontradas a pesar de la presencia de más de una envoltura de solvatación alrededor del grupo carbonilo.

Puesto que los datos experimentales indican que VC-713 es mejor inhibidor que PVP, se concluye que un análisis de las energías libres de solvatación no es suficiente para predecir el buen desempeño del inhibidor.

Se encontró que el nitrógeno pertenece a la región hidrofóbica únicamente en LP y DMAEMA, dando una ventaja adicional a estas dos moléculas, esta ventaja es aún más acentuada en DMAEMA a causa de su flexibilidad que permite mayor versatilidad de interacciones.

La mejor energía de enlace para agua-agua que para agua inhibidor confirma que no hay un efecto termodinámico por parte de los inhibidores estudiados. El incremento en la relación región hidrofóbica/región hidrofílica parece debilitar la fortaleza de los puentes de hidrógeno del grupo carbonilo con las moléculas de agua.

Se deduce que Vval, es el monómero con menos posibilidad de interactuar con el agua,. Por el contrario, LP tiene la posibilidad de adsorberse sobre el cristal y a la vez interactuar con el agua libre.

Se considera que la alteración de la dinámica del agua no esta relacionada con la inhibición. Los grupos metilo en DMAEMA se comportan como el metano en presencia de agua, asemejando la formación de clatrato, pero como el volumen del inhibidor no permite completar la cavidad, se convierte en un factor retardante de la formación del cristal.

## RECOMENDACIONES

El análisis sugiere que un buen inhibidor debe ser una mezcla de las diferentes características dadas por los distintos monómeros, por tanto sería interesante combinar la fortaleza de la adsorción de LP y la flexibilidad y las clases de interacciones alternativas dadas por DMAEMA. El polímero obtenido debería probarse experimentalmente en comparación a VC-713 y PVP.

Este trabajo es considerado una primera etapa en el estudio de éstos monómeros y su posible desempeño como inhibidor, en consecuencia se recomienda aumentar la escala de las simulaciones, así como el carácter real de las mismas, mediante la introducción al sistema de metano y cristales de clatrato para simular distintas etapas de la formación de los cristales e indagar sobre el diferente desempeño de cada monómero estudiado aquí.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Sloan, E. D. *Clathrate Hydrates of Natural Gases*; Marcel Dekker Inc., 1998.
- (2) Behar, E.; Delion, A. S.; Sugier, A.; Thomas, M. Plugging control of production facilities by hydrates *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1994**, *715*, 94-105.
- (3) Anderson, F. E.; Prausnitz, J. M. Inhibition of gas hydrates by methanol *AIChE. J.* **1986**, *32*, 1321-1333.
- (4) Makogon, Y. F.; Makogon, T. Y.; Holditch, S. A. Kinetics and mechanisms of gas hydrate formation and dissociation with inhibitors *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2000**, *912*, 777-796.
- (5) Carver, T. J.; Drew, M. G. B.; Rodger, P. M. Inhibition of Crystal Growth in Methane Hydrate *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1995**, *91*, 3449-3460.
- (6) Sloan, E. D. US Patent US; Colorado School of Mines, 1995; Vol. 432 292.
- (7) Carver, T. J.; Drew, M. G. B.; Rodger, P. M. Molecular dynamics calculations of N-methylpyrrolidone in liquid water *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 1807-1816.
- (8) Kvamme, B.; Huseby, G.; Kristian, O. Molecular dynamics simulations of PVP kinetic inhibitor in liquid water and hydrate/liquid water systems *Mol. Phys.* **1997**, *90*, 979-991.
- (9) Aparicio-Martinez, S.; Hall, K. R.; Balbuena, P. B. Theoretical Study on the Properties of Linear and Cyclic Amides in Gas Phase and Water Solution *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 9183-9193.
- (10) Wu, Y.; Banoub, J.; Goddard, S. V.; Kao, M. H.; Fletcher, G. L. Antifreeze glycoproteins: relationship between molecular weight, thermal hysteresis and the inhibition of leakage from liposomes during thermotropic phase transition *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* **2001**, *128*, 265-273.
- (11) Jussaume, L.; Canselier, J.-P.; Monfort, J.-P.; Rodger, P. M. Molecular Modelling of Additives on type II gas hydrates surfaces: Development of a criterion efficiency *AIChE. Top. Conf.* **1998**.
- (12) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.
- (13) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian03*; Revision C.02 ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.
- (14) Becke, A. D. Density-functional Exchange-energy approximation with asymptotic behavior *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
- (15) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37* 785.
- (16) Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

- (17) Singh, U. C.; Kollman, P. A. An approach to computing electrostatic charges for molecules *J. Comput. Chem.* **1984**, *5*, 129 - 145.
- (18) Besler, B. H.; Merz, K. M.; Kollman, P. A. Atomic charges derived from semiempirical methods *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 431-439.
- (19) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
- (20) Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford University Press: Oxford, 1990.
- (21) Smith, W.; Forester, T. R. DL\_POLY; Daresbury Laboratory: Daresbury, 1996.
- (22) Hoover, W. Canonical dynamics: equilibrium phase-space distributions *Phys. Rev. A* **1985**, *31*, 1695.
- (23) Ryckaert, J. P.; Ciccotti, G.; Berendsen, H. J. C. Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: Molecular dynamics of n-alkanes *J. Comp. Phys.* **1977**, *23*, 327-341.
- (24) Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L. A smooth particle mesh Ewald method *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 8577-8593.
- (25) Mayo, S. L.; Olafson, B. D.; Goddard, W. A. Dreiding: A generic force field for molecular simulations *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8897-8909.
- (26) Leusen, F. A study of different approaches to the electrostatic interaction ... organic crystals *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4923-4931
- (27) Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, T. P. The missing term in effective pair potentials *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6269-6271.
- (28) Guillot, B. A reappraisal of what we have learnt during three decades of computer simulations in water *J. Mol. Liq.* **2002**, *101*, 219-260.
- (29) Janczak, J.; Luger, P. L-proline monohydrate at 100 K *Acta Cryst. Sect. C- Crystal Struct. Comm.* **1997**, *53*, 1954-1956.
- (30) Chowdhury, H.; Rahaman, S. H.; Ghosh, R.; Sarkar, S. K.; Fun, H.-K.; Ghosh, B. K. Synthesis and characterization of copper(II)-bis(pyridin-2-carbonyl)amine (pyca)-pseudohalide complexes: 2D superstructure formation through CH...O hydrogen bond and [pi]...[pi] interaction in [Cu(pyca)Cl(NCO)] *J. Molec. Struct.* **2006**, *In press*.
- (31) Koh, C. A.; Westacott, R. E.; Zhang, W.; Hirachand, K.; Creek, J. L.; Soper, A. K. Mechanisms of gas hydrate formation and inhibition *Fluid Ph. Equil.* **2002**, *194-197*, 143-151.
- (32) Ben-Naim, A. *Hydrophobic interactions*; Plenum: New York, 1980.
- (33) Lederhos, J. P.; Long, J. P.; Sum, A.; Christiansen, R. L.; Sloan, J. E. D. Effective kinetic inhibitors for natural gas hydrates *Chem. Eng. Sci.* **1996**, *51*, 1221-1229.