



**Contribución al estudio teórico
de la influencia del disolvente
sobre transiciones electrónicas
y estados excitados en disolución
empleando el método ASEP/MD**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA
UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA



Aurora Muñoz Losa

2007

***Edita: Universidad de Extremadura
Servicio de Publicaciones***

Caldereros 2. Planta 3ª
Cáceres 10071

Correo e.: publicac@unex.es

<http://www.unex.es/publicaciones>



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

Departamento de Química Física

**Contribución al estudio teórico
de la influencia del disolvente
sobre transiciones electrónicas
y estados excitados en disolución
empleando el método ASEP/MD**

Aurora Muñoz Losa

Badajoz, marzo 2007

*A mi familia
y a José Miguel*

Normas reguladoras de los estudios de Tercer Ciclo y Título de Doctor



Comisión
de
Doctorado

SALIDA
Núm. <u>9</u>
Fecha <u>15/2/07</u>

Modelo 2

N. Referencia:

Asunto: Rtdo. ejemplar de tesis doctoral
para exposición pública.

Destinatario: Sección de Becas y Tercer
Ciclo

Negociado de Doctorado

Universidad de Extremadura
BADAJOS/CACERES

En cumplimiento de las normas reguladoras del Tercer Ciclo, adjunto le remito un ejemplar de la tesis "CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO TEÓRICO DE LA INFLUENCIA DEL DISOLVENTE SOBRE TRANSICIONES ELECTRÓNICAS Y ESTADOS EXCITADOS EN DISOLUCIÓN EMPLEANDO EL MÉTODO ASEP/MD" presentada por D/Dña AURORA MUÑOZ LOSA que ha recibido la oportuna conformidad del **Consejo de Departamento** en su sesión del día 14 DE FEBRERO DE 2007, con objeto de mantenerla depositada en esa Secretaría para ser examinada por cualquier Doctor que así lo desee.

Le significo que otro ejemplar de la misma ha quedado en depósito en este Departamento para los mismos fines, en la fecha en que se expresa.

EL SECRETARIO DEL DEPARTAMENTO.

Fdo.: Benito Acedo Hidalgo

RESUMEN

En las últimas décadas, la química computacional se ha convertido en una herramienta muy importante para el estudio de las propiedades de la materia. Los sistemas en fase condensada —especialmente en fase líquida— presentan, sin embargo, una serie de propiedades que hacen necesario el desarrollo de métodos específicos y la introducción de aproximaciones adicionales a las normalmente empleadas para los sistemas en fase gaseosa. Esta tesis se centra en uno de estos métodos, denominado ASEP/MD (*Averaged Solvent Electrostatic Potential from Molecular Dynamics*) y desarrollado por nuestro grupo de investigación.

El método ASEP/MD ha sido ampliado para permitir el estudio de las propiedades fotoquímicas de sistemas en disolución. Se ha puesto a punto un método para el cálculo de diferencias de energía libre asociadas a transiciones electrónicas y para el cálculo de puntos de cruce entre superficies de energía potencial en disolución. Asimismo, se ha elaborado un programa informático que facilita la puesta en práctica del desarrollo teórico.

Se han realizado también algunas aplicaciones prácticas a sistemas de interés biológico. Se han estudiado los espectros de absorción y emisión de la molécula *s-trans*-acroleína y el espectro de absorción del cromóforo de la proteína rodopsina, responsable del proceso de la visión, tanto en vacío como en disolución, destacan-

do los desplazamientos solvatócromicos que produce el disolvente en las bandas de los espectros electrónicos. Además, se han estudiado los espectros electrónicos de distintos sistemas para comprobar su validez como modelos del cromóforo de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal. El buen funcionamiento del método para obtención de los puntos de cruce de mínima energía entre superficies de energía potencial se ha verificado también con la *s-trans*-acroleína y con un modelo de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal.

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta Tesis Doctoral no habría sido posible sin la colaboración y el apoyo de muchas personas, a las que quiero expresar mi agradecimiento.

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis, los Dres. Francisco Javier Olivares del Valle, Manuel Ángel Aguilar Espinosa y María Elena Martín Navarro, sus sugerencias, discusiones, críticas, sinceridad, paciencia y confianza que han depositado en mí.

Asimismo, ha sido de gran importancia la colaboración del Prof. Maurizio Persico y el Dr. Giovanni Granucci, quienes me acogieron en su grupo durante mi estancia en Pisa y a los que quiero agradecer su disposición y amabilidad.

A los Dres. Santiago Tolosa y Ángel López que han ejercido como directores del departamento de Química Física durante mi periodo de investigación y a los Dres. Antonio Hidalgo y Evaristo A. Ojalvo, como secretarios del departamento. A todos ellos les agradezco que me hayan brindado todas las facilidades posibles para realizar mi labor en este departamento.

En especial quiero agradecer al Dr. Ignacio Fdez. Galván, compañero y amigo, toda su ayuda y sus sabios consejos, de los que he aprendido mucho, su confianza plena, sus constantes ánimos y la gran paciencia que durante estos años ha derrochado conmigo.

A la Dra. María Elena Martín le agradezco también el tiempo que ha dedicado a enseñarme y la sincera amistad que me ha brindado estos años.

Agradezco a los Dres. María Luz Sánchez, José Carlos Corchado y Jorge A. Sansón su disponibilidad y colaboración en todo momento durante estos años. A los Dres. Mercedes Tirado y Joaquín Espinosa sus sugerencias y amabilidad. A María Dolores Feijoo su constante cooperación. A mis compañeros de despacho Cipriano Rangel y la Dra. Catalina Soriano los agradables momentos que hemos disfrutado.

Quiero agradecer a Juan Manuel Barroso toda su ayuda, sus ánimos y su confianza en mí y en mi trabajo investigador desde los comienzos en los cursos de doctorado. También agradezco al Dr. Carles E. Curutchet sus consejos y amistad que me brindó durante y después de la estancia en Pisa y a mis compañeros de estancia el Dr. Emilio Martínez y Esteban Mayor toda su amistad y paciencia.

A mis amigas de toda la vida, que durante estos años han soportado con paciencia todas las complicadas explicaciones de mi actividad investigadora y me han animado en los momentos difíciles.

Por último, quiero agradecer a mi familia y a José Miguel, los verdaderos sufridores de cada etapa del camino de un doctorando, todo el apoyo y cariño que me han ofrecido siempre y gracias a los cuales estoy presentando mi memoria de Tesis Doctoral.

ÍNDICE GENERAL

Índice de tablas	19
Índice de figuras	23
1 Introducción	29
1.1. Objetivos	33
MÉTODOS MIXTOS	35
2 Métodos para el estudio de la influencia del disolvente	37
2.1. Métodos cuánticos	37
2.1.1. Método de supermoléculas	38
2.1.2. Dinámicas <i>ab initio</i>	38
2.2. Métodos clásicos	39
2.2.1. Modelos del continuo	39

2.2.2.	Métodos basados en funciones físicas	39
2.2.3.	Métodos de simulación	40
2.3.	Métodos mixtos	40
2.3.1.	Métodos discretos	41
2.3.2.	Métodos que emplean la aproximación del Campo Medio	42
3	Métodos para la representación clásica del disolvente	45
3.1.	Métodos del disolvente continuo	45
3.1.1.	Métodos de campo de reacción autoconsistente	47
3.1.2.	Modelo del continuo polarizable	48
3.2.	Modelos de disolvente estructurado	50
3.2.1.	<i>Reference Interaction Site Model</i>	50
3.2.2.	Modelo de dipolos de Langevin	51
3.3.	Métodos de mecánica molecular	52
3.3.1.	Métodos de simulación	54
	<i>Dinámica molecular</i>	57
	<i>Monte Carlo</i>	62
	<i>Métodos para el cálculo de la energía libre</i>	64
4	Métodos para la representación cuántica del soluto	69
4.1.	Aproximación de Born-Oppenheimer	70
4.1.1.	Determinantes de Slater	71
4.2.	Método Hartree-Fock	72
4.3.	Métodos que introducen la correlación electrónica	74

<i>Índice general</i>	15
<hr/>	
4.3.1. Interacción de configuraciones	75
4.3.2. Teoría de perturbación Møller-Plesset	76
4.3.3. <i>Coupled cluster</i>	78
4.3.4. Métodos multiconfiguracionales	79
4.4. Teoría del Funcional de la Densidad	84
5 Método ASEP/MD	89
5.1. Fundamentos del método	90
5.2. Disolvente polarizable	97
5.3. Optimización de geometrías	101
5.4. Cálculo de energías libres	109
5.5. Cálculo del <i>solvent shift</i>	112
5.6. Sumario	114
AMPLIACIÓN DE LA METODOLOGÍA ASEP/MD	115
6 Cálculo de energías libres en transiciones electrónicas	117
6.1. Cálculo indirecto de la energía libre en transiciones adiabáticas	121
6.2. Cálculo de energías libres entre puntos en equilibrio y no equilibrio. .	124
7 Procesos no adiabáticos	127
7.1. Fundamentos	128
7.2. Clasificación de los procesos no adiabáticos	133
7.3. Procesos no adiabáticos en disolución	135

APLICACIONES	143
8 Sistemas estudiados	145
9 Estudio del desplazamiento solvatocrómico en la transición $^1(n \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína	147
9.1. Detalles computacionales	149
9.2. Espectro de absorción	151
9.3. Espectro de emisión	161
10 Espectro electrónico del cromóforo de la rodopsina	173
10.1. Modelos de la base protonada del 11- <i>cis</i> -retinal	177
10.1.1. Detalles computacionales	177
10.1.2. Modelo M1	179
10.1.3. Modelo M2	192
10.1.4. Modelo M3	203
10.2. Base de Schiff protonada del 11- <i>cis</i> -retinal	209
10.3. Sumario	215
11 Procesos no adiabáticos en disolución	217
11.1. Acroleína	219
11.1.1. Detalles computacionales	219
11.1.2. Procesos en equilibrio con el disolvente	220
<i>Intersección cónica S_0/S_1 $^1(n \rightarrow \pi^*)$</i>	220
<i>Cruce entre sistemas S_1/T_1 $^3(\pi \rightarrow \pi^*)$</i>	226
<i>Intersección cónica T_1 $^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1$ $^3(n \rightarrow \pi^*)$</i>	228

<i>Cruce entre sistemas $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$</i>	231
11.1.3. Procesos en no equilibrio	235
11.2. Modelo de la base de Schiff del 11- <i>cis</i> -retinal	240
12 Conclusiones	249
12.1. Desarrollos futuros	250
Bibliografía	253
ARTÍCULOS PUBLICADOS	275
J. Chem. Phys. 121 (2004), 3710-3716	277
J. Phys. Chem. B 110 (2006), 18064-18071	285

ÍNDICE DE TABLAS

9.1.	Parámetros de Lennard-Jones de los átomos de la molécula de acroleína y de agua.	151
9.2.	Momentos dipolares en vacío para el estado fundamental (S_0) y para el primer estado excitado (S_1), en D.	152
9.3.	Momentos dipolares calculados en disolución en D para el estado fundamental μ_{fund} , estado excitado μ_{exc} , momentos dipolares inducidos en disolución para estado fundamental $\Delta\mu_{\text{fund}} = \mu_{\text{fund}} - \mu_{\text{fund}}^0 $ y excitado $\Delta\mu_{\text{exc}} = \mu_{\text{exc}} - \mu_{\text{exc}}^0 $	154
9.4.	Cargas atómicas para los estados fundamental y excitado de la acroleína, en e , en vacío y en disolución.	155
9.5.	Valores del <i>solvent shift</i> (δ) para Geom.1 y Geom.2 de la acroleína y de sus componentes en kcal/mol. Resultados de la 1. ^a capa de solvatación para Geom.2.	157
9.6.	Momentos dipolares calculados en vacío μ^0 y en disolución μ para los puntos estudiados en D.	164

9.7.	Valores de las transiciones de absorción (ΔE^{12}), emisión (ΔE^{34}) y adiabática (ΔG^{13}) de la acroleína en eV.	167
9.8.	Valores de las componentes de la energía de reorganización para el estado excitado y fundamental de la acroleína en kcal/mol.	170
9.9.	Valores de las contribuciones al <i>solvent shift</i> en kcal/mol para los procesos de absorción y emisión de la acroleína con disolvente polarizable. .	171
10.1.	Parámetros de Lennard-Jones de los átomos de la base de Schiff del 11- <i>cis</i> -retinal y del metanol. Como regla de combinación para σ se usó una media aritmética.	179
10.2.	Geometría del modelo M1 optimizada en vacío a CASSCF.	181
10.3.	Geometría del modelo M1 optimizada en vacío a MP2.	181
10.4.	Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M1 y fuerza del oscilador calculadas a varios niveles.	182
10.5.	Momentos dipolares del modelo M1 en vacío y en disolución en D. . . .	185
10.6.	Geometría del modelo M1 optimizada en disolución a CASSCF.	186
10.7.	Geometría del modelo M1 optimizada en disolución a MP2.	186
10.8.	Valores de <i>solvent shift</i> en eV y sus componentes en kcal/mol para el modelo M1 calculadas a nivel CASSCF.	188
10.9.	Geometría optimizada en vacío a nivel CASSCF del modelo M2.	193
10.10.	Geometría optimizada en vacío a nivel MP2 del modelo M2.	194
10.11.	Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M2 y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles, con geometría optimizada a nivel CASSCF.	195
10.12.	Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para el modelo M2. .	196
10.13.	Geometría optimizada en disolución a nivel CASSCF del modelo M2. . .	197

10.14. Geometría del modelo M2 torsionado calculada a partir de la optimización en vacío a nivel MP2 de la BSP.	199
10.15. Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M2 torsionado y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles.	200
10.16. Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para el modelo M2 torsionado.	200
10.17. Geometría optimizada en vacío a nivel MP2 del modelo M3.	204
10.18. Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M3 y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles.	205
10.19. Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para el modelo M3.	206
10.20. Geometría optimizada en disolución a nivel MP2 del modelo M3.	207
10.21. Geometría optimizada en vacío a nivel MP2 de la BSP.	210
10.22. Energías de transición en vacío y en disolución en eV para la BSP y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles.	211
10.23. Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para la BSP.	211
10.24. Geometría optimizada en disolución a MP2 de la BSP.	212
11.1. Valores de energía en E_h y diferencias de energía en kcal/mol para los distintos cruces de estados de la acroleína.	222
11.2. Momentos dipolares en D para todas las intersecciones de la acroleína en vacío y en disolución.	223
11.3. Cargas en e de la acroleína en la intersección para S_0 y S_1 , en vacío y en disolución.	223
11.4. Valores de diferencias de energía libre en kcal/mol y sus componentes para la IC S_0/S_1 de la acroleína.	225
11.5. Cargas (en e) en la intersección de la acroleína para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y $S_1^1(n \rightarrow \pi)$, en vacío y en disolución.	227

11.6.	Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para el CES $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en disolución.	228
11.7.	Cargas en e en la intersección de la acroleína para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$, en vacío y en disolución.	229
11.8.	Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para la IC $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en disolución.	230
11.9.	Cargas en e en el CES de la acroleína para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y S_0 , en vacío y en disolución.	232
11.10.	Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para el CES $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína.	233
11.11.	Energías en E_h y momentos dipolares en D para todas las intersecciones de la acroleína en disolución en no equilibrio. Diferencias de energía en kcal/mol.	236
11.12.	Cargas (en e) en la intersección para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y S_1 de la acroleína en no equilibrio con el disolvente.	237
11.13.	Geometría en la intersección cónica del modelo M1 en vacío y en disolución. Distancias en Å.	241
11.14.	Valores de energía en E_h y diferencias de energía en kcal/mol para el cruce de estados del modelo M1 en vacío y en disolución.	243
11.15.	Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para la IC S_0/S_1 del M1.	243
11.16.	Momentos dipolares en D para la intersección cónica del modelo M1 en vacío y en disolución.	244

ÍNDICE DE FIGURAS

1.1.	Clasificación de los métodos para el estudio de los efectos del disolvente.	30
5.1.	Esquema del método ASEP/MD no acoplado.	92
5.2.	Esquema del método ASEP/MD acoplado.	93
5.3.	Esquema del proceso de optimización mediante el método ASEP/MD. .	106
5.4.	Evolución del momento dipolar para la formamida en agua durante el proceso de optimización.	108
5.5.	Evolución de la función de distribución radial entre el oxígeno de la formamida y el oxígeno del agua durante el proceso de optimización, con simulaciones de 50 ps.	109
5.6.	Evolución de la rms del gradiente sobre la superficie de energía libre de la formamida en disolución acuosa durante el proceso de optimización. Se muestra el gradiente inicial tras cada dinámica molecular.	111
5.7.	Evolución de la energía libre de polarización de la formamida en disolución acuosa durante el proceso de optimización.	112

6.1.	Nomenclatura de los tránsitos electrónicos.	122
6.2.	Ciclo termodinámico para el cálculo de diferencias de energía libre cuando uno de los estados no está en equilibrio con el disolvente. . . .	125
7.1.	Cruce evitado (a) y cruce no evitado o real (b)	128
7.2.	Representación del espacio de coordenadas en el espacio de bifurcación.	131
7.3.	Intersección Renner-Teller (a) e intersección cónica (b).	133
7.4.	Clasificación de las intersecciones cónicas según Ruedenberg: simétrica (a), asimétrica (b), inclinada (c).	134
7.5.	Esquema del proceso de búsqueda de puntos de cruces en disolución según el método ASEP/MD.	140
9.1.	Representación de la molécula de acroleína.	148
9.2.	Geometría de la acroleína optimizada en vacío, (a) distancias en Å, (b) ángulos en grados.	150
9.3.	Geometría de la acroleína optimizada en disolución acuosa, (a) distancias en Å, (b) ángulos en grados.	153
9.4.	Evolución del momento dipolar de la acroleína en disolución durante el proceso ASEP/MD.	154
9.5.	Funciones de distribución radial O(w)–O(a) y H(w)–O(a) de la acroleína.	156
9.6.	Nomenclatura de los tránsitos electrónicos.	162
9.7.	Geometrías de la acroleína en estado excitado en vacío y en disolución. Distancias en Å.	162
9.8.	Evolución de los momentos dipolares durante la optimización de geometrías en disolución para el estado fundamental y el estado excitado. .	163
9.9.	Función de distribución radial O(w)–O(a) para el estado fundamental y para el estado excitado de la acroleína.	165

9.10.	Función de distribución radial H(w)–O(a) para el estado fundamental y para el estado excitado de la acroleína.	165
9.11.	Energías en kcal/mol de las transiciones de absorción, emisión y adiabática (en rojo) de la acroleína para (a) vacío y (b) disolución, con disolvente no polarizable.	166
9.12.	Energías en kcal/mol de las transiciones de absorción, emisión y adiabática (en rojo) de la acroleína para (a) vacío y (b) disolución, con disolvente polarizable.	166
9.13.	Geometrías de la acroleína en estado excitado con espacio activo (12e,11o) en vacío a nivel CASSCF (a) y la propuesta por Hollas (b). Distancias en Å.	168
9.14.	Geometrías de la acroleína en estado excitado con espacio activo (12e,11o) en vacío a nivel CASPT2. Distancias en Å.	169
10.1.	Dibujo del cromóforo 11- <i>cis</i> -retinal.	174
10.2.	Fotoisomerización de la base de Schiff protonada del 11- <i>cis</i> -retinal. . .	175
10.3.	Representación gráfica del modelo M1 de la BSP.	180
10.4.	Cargas del modelo M1 en vacío para los estados fundamental y excitado iónico y covalente.	184
10.5.	Transiciones electrónicas verticales calculadas a nivel CASSCF//MP2(dis.) y CASPT2//MP2(dis.) para los estados excitados de más baja energía iónico y covalente del modelo M1.	187
10.6.	Cargas del modelo M1 en disolución a CASSCF.	188
10.7.	Representación del modelo M2.	193
10.8.	Cargas del modelo M2 en vacío con geometría CASSCF(vac).	195
10.9.	Cargas de la geometría Geom.2 del modelo M2 en disolución.	197
10.10.	Cargas del modelo M2 con geometría girada Geom.3 en vacío y en disolución.	201

10.11. Representación del modelo M3.	204
10.12. Cargas del modelo M3 con geometría optimizada en vacío y en disolución a nivel MP2.	206
10.13. Representación de la base de Schiff protonada del 11- <i>cis</i> -retinal.	210
10.14. Cargas de la BSP calculadas en vacío a CASSCF con geometría MP2(vac.).	212
10.15. Cargas de la BSP calculadas en disolución a CASSCF con geometría MP2(dis.).	213
11.1. Esquema de los distintos cruces de estados en la acroleína en vacío. . .	218
11.2. Geometrías de la acroleína en vacío (rojo) y en disolución (verde). Distancias en Å.	221
11.3. Evolución energética de los estados S_0 y S_1 de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización de la IC.	224
11.4. Función de distribución radial $O(w)$ – $O(a)$ para el mínimo del estado fundamental y primer estado excitado y para la intersección S_0/S_1 de la acroleína.	225
11.5. Función de distribución radial $O(w)$ – $O(a)$ para los mínimos de los tripletes $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína.	226
11.6. Evolución energética de los estados S_1 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización del CES.	228
11.7. Evolución energética de los estados $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización de la IC.	230
11.8. Evolución energética de los estados S_0 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización del CES.	231
11.9. Función de distribución radial $O(w)$ – $O(a)$ para el cruce $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y para la intersección S_0/S_1 de la acroleína.	233

-
- 11.10. Comparación evolución energética S_0 y S_1 en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización de la IC de la acroleína. 235
- 11.11. Comparación evolución energética S_1 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización del CES de la acroleína. 237
- 11.12. Comparación de la evolución energética de los estados $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización de la IC de la acroleína. 238
- 11.13. Comparación de la evolución energética de los estados S_0 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización del CES en la acroleína. 238
- 11.14. Estructura del modelo M1 en el punto intersección cónica en vacío. . . 241
- 11.15. Evolución energética de los estados S_0 y S_1 del modelo M1 en vacío y en disolución durante el proceso de localización de la IC. 243
- 11.16. Cargas de los estados S_0 y S_1 de M1 en el punto de IC en vacío y en disolución. 244
- 11.17. Comparación de la evolución energética de los estados S_0 y S_1 en disolución según el número de iteraciones entre simulaciones en M1. 245
- 11.18. Comparación de la evolución energética de los estados S_0/S_1 del modelo M1 en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización de la IC. 247

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos con los que se enfrenta en la actualidad la química computacional es conseguir la comprensión y predicción de los fenómenos en disolución con el mismo nivel de éxito que el logrado en condiciones de vacío. En la dificultad de conseguir este propósito concurren, entre otras razones, el elevado número de configuraciones que son térmicamente accesibles (lo que hace necesario incluir tantas configuraciones del sistema como sea posible al objeto de que los cálculos sean estadísticamente significativos) y la necesidad de incluir un gran número de moléculas que den cuenta de los efectos de largo alcance, lo que hace que los cálculos sean muy costosos.

La combinación de estos factores hace prácticamente imposible una descripción *ab initio* mecanocuántica completa de las propiedades de los sistemas en fase condensada, por lo que la alternativa ha sido el empleo de aproximaciones, ya sea en la descripción del soluto (o elemento componente de interés), del disolvente (medio condensado envolvente), o de ambos, dando origen a los distintos modelos que se ocupan del estudio de los efectos o influencias del disolvente sobre las propiedades del soluto.

Desde hace varias décadas se vienen desarrollando métodos que permiten el estudio mecanocuántico de moléculas en fase condensada. Las características de estos

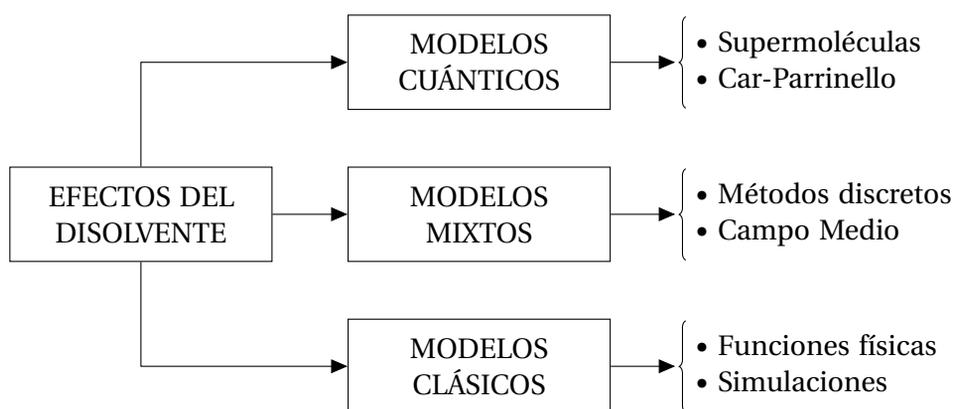


Figura 1.1: Clasificación de los métodos para el estudio de los efectos del disolvente.

métodos han ido variando a tenor de la evolución habida en los equipos y algoritmos computacionales. Aunque existen muchas formas de clasificar los modelos propuestos para la consideración de la influencia que el disolvente ejerce sobre el soluto, una posible clasificación atiende a la descripción clásica o cuántica que se haga de los elementos que constituyen el sistema. Esta descripción alude a la distribución electrónica de las moléculas, ya que en un gran número de casos —y aunque no sea rigurosamente cierto para sistemas muy ligeros como el átomo de hidrógeno o el de helio, o en moléculas donde se produce una transferencia protónica— puede considerarse válida la hipótesis clásica en la descripción del movimiento traslacional de los núcleos.

Así pues, atendiendo al tipo de descripción que se realice de la distribución electrónica de las moléculas de soluto y disolvente podemos encontrarnos con tres grandes grupos de métodos: clásicos, cuánticos y mixtos (figura 1.1). Dentro de estos, los más usados en la actualidad son los métodos mixtos, que combinan una descripción detallada mecanocuántica del soluto con una descripción mecanoclásica del disolvente. Estos métodos ofrecen la mejor relación entre calidad y coste computacional.

Los espectros electrónicos, vibracionales y rotacionales de numerosos sistemas con propiedades fotoquímicas han sido ampliamente estudiados desde el punto de vista experimental y teórico tanto en vacío como en disolución, analizando con especial énfasis los desplazamientos de las bandas en los mismos debidos a la influencia del disolvente, magnitud a la que se denomina *solvent shift*. Desde el punto de vista teórico, para el estudio de estos procesos fotoquímicos en disolución es necesario

recurrir a métodos que nos permitan obtener una descripción mecanocuántica adecuada de la molécula de interés (solute) y una representación lo más precisa posible del disolvente. Como ya se ha comentado, los métodos que se ajustan en mayor medida a las necesidades de este tipo de procesos y con un coste computacional menor son los métodos mixtos.

Nuestro estudio tiene como objetivo el análisis de procesos fotoquímicos tanto radiantes (como, por ejemplo, procesos de fluorescencia) como no radiantes (en los que destacan los procesos de cruces de distintos estados) en disolución, utilizando como herramienta un método mixto desarrollado en nuestro grupo de investigación y que emplea la aproximación del campo medio (este método, denominado ASEP/MD se detallará en un capítulo posterior). Además, nos centraremos en el análisis de la evolución de los estados excitados en disolución.

La exposición de la Tesis Doctoral constará de tres partes principales bien diferenciadas.

En la primera se explicarán brevemente la gran mayoría de los métodos que se emplean para el estudio de los efectos del disolvente y, en particular, los métodos mixtos o QM/MM. Por este motivo, durante el siguiente capítulo se clasificarán los métodos para el estudio del disolvente y se expondrán sus características más importantes. En los dos capítulos siguientes se describirán los principales métodos para la representación clásica del disolvente y los métodos cuánticos que se emplean para una adecuada descripción del soluto.

Se detallará de forma especial el método QM/MM secuencial que ha venido desarrollando nuestro grupo de investigación en los últimos años, al que se le ha denominado método ASEP/MD, y que ha sido empleado en todo el recorrido de esta Tesis Doctoral. Dentro del capítulo de descripción del método ASEP/MD se expondrán brevemente las principales características y ventajas que supone el método, que, gracias a la aproximación del campo medio, combina datos de simulaciones por dinámica molecular con cálculos cuánticos precisos reduciendo de manera significativa el número de cálculos cuánticos que necesitamos realizar y permitiendo elevar el nivel de exactitud en los cálculos *ab initio*. En este capítulo se expondrán brevemente también las mejoras que se han realizado con anterioridad a la fecha de realización de

esta Tesis Doctoral como son la posibilidad de tener un disolvente polarizado en respuesta a los cambios en la distribución electrónica del soluto, la opción de hacer optimización de geometrías en disolución, el cálculo de energías libres en disolución y, dentro del campo de la fotoquímica, la aplicación del método ASEP/MD para el cálculo de valores de *solvent shift* en procesos de transiciones electrónicas.

La segunda sección está dedicada a detallar las dos principales aportaciones que se han realizado en esta Tesis Doctoral desde el punto de vista metodológico al método ASEP/MD como son el estudio de energías libres en procesos fotoquímicos, concretamente en transiciones electrónicas, y la introducción de los algoritmos necesarios para la búsqueda y caracterización de los puntos de cruce de mínima energía de superficies de energía potencial, es decir, puntos de intersección cónica o cruce entre sistemas.

En la tercera y última sección, se expondrán algunas aplicaciones de estas nuevas aportaciones al tiempo que intentará demostrarse su validez en el estudio de dos sistemas con importante actividad fotoquímica:

1. El primer sistema estudiado fue la molécula de *s-trans*-acroleína, de la que se analizaron, en primer lugar, sus espectros de absorción y emisión correspondientes a la transición ($n \rightarrow \pi^*$) desde el estado fundamental al primer estado excitado.

En un capítulo posterior se examinarán las propiedades estructurales y energéticas de los puntos de mínima energía de los distintos cruces que sufren sus estados, cruces que son el inicio del proceso de desexcitación no radiante de la molécula. Estos cruces son de tipo singlete-singlete, triplete-triplete y singlete-triplete, tanto en vacío como en disolución. Nuestro objetivo es determinar la influencia del disolvente en la ruta de desexcitación.

2. El segundo sistema a estudio es una molécula de gran interés biológico como es la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal, cromóforo de la proteína rodopsina, que se sitúa en el ojo humano y es la responsable directa del proceso de visión. De dicha molécula se analizarán los espectros de absorción correspondiente a la transición electrónica ($\pi \rightarrow \pi^*$) entre los estados fundamental y primer estado excitado de diversos modelos, desde el más sencillo que considera los cinco dobles enlaces con mayor actividad del cromóforo completo,

hasta modelos más completos que incluyan sus seis dobles enlaces aunque con una estructura algo más simplificada que el cromóforo real. Los resultados obtenidos con los modelos se compararán con el espectro de absorción de la molécula completa y se evaluará la conveniencia o no de emplear este tipo de modelos para representar la solvatación de la molécula completa.

De este sistema sólo se estudió la intersección cónica entre el estado fundamental y el primer estado excitado del modelo más sencillo de cinco dobles enlaces, intersección que se puede considerar como un «estado de transición» del proceso de fotoisomerización *cis-trans* del cromóforo y que es el paso crucial para que se inicie el proceso de la visión.

Por último, se enumerarán las conclusiones más relevantes que ha proporcionado la Tesis, y se mostrará la bibliografía referenciada a lo largo de los capítulos, junto con las publicaciones que han surgido hasta este momento.

1.1. Objetivos

El presente trabajo de investigación se ha dirigido al estudio de la influencia del disolvente sobre los procesos fotoquímicos en disolución, más concretamente al estudio de espectros electrónicos, tanto de absorción como de emisión, y al análisis de cruces entre superficies de energía potencial. Podemos enumerar los siguientes objetivos particulares:

1. Adaptar y estudiar el formalismo ASEP/MD al estudio de procesos fotoquímicos.
2. Comprobar la validez del método ASEP/MD y de las mejoras introducidas en el estudio de transiciones electrónicas y estados excitados en disolución.
3. Calcular y analizar la influencia del disolvente sobre las propiedades termodinámicas y estructurales de la molécula de *s-trans*-acroleína en disolución acuosa y de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal en disolución de metanol.
4. Predecir y analizar los espectros de absorción obtenidos para los dos sistemas estudiados (posición de las bandas más características, desplazamiento de las mismas por acción del disolvente, etc.).

5. Predecir el espectro de emisión del sistema acroleína en disolución acuosa.
6. Desarrollar una metodología para caracterizar los puntos de mínima energía de las hiperlíneas o hipersuperficies de cruce entre estados electrónicos en disolución.
7. Aplicar el formalismo desarrollado a la localización y caracterización de los puntos de cruces entre estados de mínima energía en la molécula *s-trans*-acroleína y un modelo de la base de Schiff protonada del cromóforo 11-*cis*-retinal.

PRIMERA PARTE

MÉTODOS MIXTOS

*I think I can safely say that no one
understands quantum mechanics.*

Richard Feynman

2

MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL DISOLVENTE

Como ya hemos visto en la introducción, los distintos métodos que se emplean para el estudio de la influencia del disolvente pueden clasificarse en clásicos, cuánticos y mixtos, según el tipo de descripción que se realice de la distribución electrónica de las moléculas de soluto y disolvente.

En este capítulo se explicarán más detalladamente los principales métodos que integran cada grupo.

2.1. Métodos cuánticos

Bajo la denominación de métodos cuánticos pueden clasificarse aquellos métodos en los que se hace una descripción cuántica tanto del soluto como del disolvente, siendo ambos representados por medio de sus funciones de onda. Se trata de la opción más elaborada de todas, aunque, como es lógico, su elevado coste computacional limita su aplicación. Dentro de estos métodos podemos distinguir dos versiones: métodos estáticos y métodos dinámicos.

2.1.1. Método de supermoléculas

Incluido en los métodos estáticos podemos considerar el de supermoléculas. Este método fue empleado por primera vez por Morokuma y Pedersen [1], Alagona y col. [2] y, posteriormente, por A. Pullman y B. Pullman [3]. En él se considera una sola molécula de soluto y un muy reducido número de moléculas de disolvente; generalmente sólo aquellas que, por su situación y orientación, se prevé que puedan ejercer una mayor influencia sobre las propiedades del soluto.

Este procedimiento resulta adecuado para el estudio de agregados moleculares (*clusters*), siempre que se considere un número suficiente de moléculas y de configuraciones, pero es del todo inapropiado para líquidos y disoluciones, ya que desprecia el efecto de la mayoría de las moléculas del disolvente y, en general, no tiene en cuenta los efectos estadísticos asociados al gran número de configuraciones que son accesibles al sistema en virtud de la agitación térmica, pues se obvia por completo su dinámica interna.

2.1.2. Dinámicas *ab initio*

Dentro del grupo de los métodos dinámicos se incluiría el método Car-Parrinello [4] y otras versiones de dinámicas *ab initio*. En este método, el movimiento de los núcleos de todas las moléculas (soluto y disolvente) se describe clásicamente, mientras que las fuerzas que actúan sobre los núcleos se obtienen mediante mecánica cuántica, es decir, es necesario resolver la ecuación de Schrödinger para las distribuciones electrónicas de todas las moléculas que constituyen el líquido.

La descripción que se obtiene para el sistema en estudio es muy completa y detallada y, debido a la combinación que hace de los fenómenos dinámicos y cuánticos, su principal aplicación se orienta al estudio de los procesos reactivos en disolución. Este método se emplea casi exclusivamente en combinación con la aproximación DFT. Debido a su gran coste computacional se emplean como funciones de base para resolver la ecuación de Schrödinger ondas planas que no son las más adecuadas para representar moléculas con electrones altamente localizados, como ocurre en los enlaces, además, debido a consideraciones computacionales, es necesario limitar el número de las moléculas de disolvente (rara vez se consideran más de 50) y

de las configuraciones producidas (tiempos cercanos o inferiores al picosegundo) lo cual reduce el rango de validez de los resultados obtenidos.

2.2. Métodos clásicos

Son métodos en los que tanto el soluto como el disolvente se describen usando conceptos clásicos. Su principal ventaja es su menor coste computacional. Se pueden distinguir, a su vez, varias aproximaciones:

2.2.1. Modelos del continuo

Este tipo de métodos considera al disolvente como un medio continuo sin estructura interna, cuya respuesta frente al soluto puede representarse por medio de una constante macroscópica, tal como la constante dieléctrica. Esta simplificación facilita mucho los cálculos, pero generalmente resulta excesiva, sobre todo cuando las interacciones específicas entre las moléculas de disolvente de la primera capa de solvatación y el soluto juegan un papel importante en el sistema estudiado, como ocurre cuando existen enlaces de hidrógeno.

Los métodos del continuo dieléctrico clásico que han servido de base de posteriores desarrollos fueron descritos por Born [5], Debye [6], Onsager [7] y Kirkwood [8, 9].

2.2.2. Métodos basados en funciones físicas

Se puede considerar que las «teorías integrales» se encuentran en un estado intermedio entre los modelos del continuo, que no incluyen información estructural del disolvente, y los modelos explícitos o de simulación, donde es posible obtener las configuraciones del sistema solvatado y, a partir de ellas, se calculan los valores promedio de las propiedades de interés. Mediante teorías integrales se puede obtener, en general, información sobre la estructura promedio del líquido.

Entre las diversas teorías integrales destaca el método denominado RISM (*Reference Interaction Site Model*), desarrollado por Chandler y Andersen [10, 11]. En esencia, este modelo usa como datos de partida los parámetros del campo de fuerzas intermolecular y los potenciales de interacción, y como resultados se obtienen las funciones de distribución radial, que sirven para describir la estructura promedio del disolvente.

Además del método RISM, pueden citarse otros, como PY [12] (*Percus-Yevick*), MSA [13] (*Mean Spherical Approximation*), HNC [14, 15] (*HyperNetted Chain*), etc.

2.2.3. Métodos de simulación

Los denominados métodos de simulación proponen modelos que intentan reproducir la evolución o la estructura de un sistema líquido real. Con este fin se representa la molécula del soluto y las del disolvente como un conjunto de partículas que interaccionan a través de un campo de fuerzas de manera que puede seguirse el movimiento del soluto en el espacio de fase o en el configuracional. Dependiendo de la metodología usada, determinista o estocástica, encontramos dos tipos de métodos: dinámica molecular [16, 17] o Monte Carlo [18], respectivamente.

2.3. Métodos mixtos

Uno de los más fructíferos enfoques en el estudio de sistemas en disolución se basa en restringir el tratamiento mecanocuántico a una pequeña fracción del sistema completo. Así, mientras que el disolvente puede representarse como un sistema clásico [19], el soluto podemos tratarlo desde la óptica cuántica, es decir, como un sistema microscópico constituido por electrones y núcleos sometidos a la axiomática cuántica. Por ello, en función de las aproximaciones introducidas en la descripción cuántica del soluto, estos métodos pueden ser más o menos costosos desde un punto de vista computacional, aunque considerando la calidad de los resultados respecto al coste computacional, los métodos mixtos parecen ser los más eficientes para el estudio de procesos químicos en disolución.

Puesto que la influencia del disolvente sobre la molécula de soluto se introduce como un término perturbativo en su hamiltoniano molecular, estos métodos también se conocen como métodos con «hamiltoniano efectivo». Podemos distinguir dos grandes grupos:

2.3.1. Métodos discretos

También se conocen como métodos QM/MM (*Quantum Mechanics / Molecular Mechanics*) [20–29]. En estos métodos, la posición de cada una de las moléculas de disolvente se consigue mediante un proceso de simulación, generalmente dinámica molecular. Al conjunto de las posiciones de las moléculas del sistema en un determinado instante se le suele denominar configuración, y para cada configuración se lleva a cabo un cálculo cuántico, introduciendo el efecto de la interacción electrostática con las moléculas del disolvente (que se consideran de forma discreta [30–33] en el hamiltoniano del soluto). Como resultado de este cálculo se obtienen las fuerzas ejercidas sobre los átomos del soluto, que sirven para determinar su evolución temporal. El movimiento de las moléculas del disolvente se trata de forma clásica y las propiedades termodinámicas se calculan como promedio de los valores obtenidos para las diferentes configuraciones en equilibrio. Este modelo incluye la polarización que tiene lugar en el soluto como respuesta a los cambios estructurales habidos en el disolvente y ha sido empleado en numerosos estudios de reactividad en disolución y en algunos otros relativos a la influencia del disolvente en los tránsitos electrónicos [34, 35]. No obstante, los métodos QM/MM precisan la realización de gran número de cálculos cuánticos, lo cual hace necesario asumir importantes simplificaciones adicionales a la hora de estudiar el soluto que, generalmente, se aborda utilizando métodos semiempíricos o basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

En los métodos QM/MM se divide la energía total del sistema en tres términos:

$$E(\mathbf{r}_\alpha, \mathbf{r}_s) = E_{\text{QM}}(\mathbf{r}_\alpha) + E_{\text{QM/MM}}(\mathbf{r}_\alpha, \mathbf{r}_s) + E_{\text{MM}}(\mathbf{r}_s) \quad (2.1)$$

donde \mathbf{r}_α y \mathbf{r}_s son las coordenadas de los núcleos de la parte cuántica y clásica, respectivamente. Tanto E_{QM} como $E_{\text{QM/MM}}$ dependen no sólo de las coordenadas de la

parte cuántica, sino de su densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r}_\alpha)$. Esta densidad electrónica se obtiene de las ecuaciones de Kohn-Sham (ver pág. 84).

Una vez que se tienen las energías y las fuerzas, pueden aplicarse las técnicas de simulación de Monte Carlo o de dinámica molecular. En concreto, la implementación del método en el supuesto de que las configuraciones se obtengan mediante dinámica molecular y el soluto se describa haciendo uso de DFT es la siguiente (ver como ejemplos las referencias [24, 36–38]):

1. Para una configuración determinada de soluto y disolvente, se resuelven las ecuaciones de Kohn-Sham.
2. Se calculan las energías totales y las fuerzas.
3. Se actualizan las propiedades promedio y se almacenan los orbitales moleculares para utilizarlos como orbitales iniciales en el siguiente cálculo cuántico.
4. Se resuelven las ecuaciones de movimiento para las moléculas clásicas (consideradas rígidas) y para los átomos cuánticos.

Este proceso se repite tantas veces como pasos de dinámica se quieran realizar, de manera que normalmente es necesario efectuar un número de cálculos bastante elevado, del orden de decenas de miles o más.

2.3.2. Métodos que emplean la aproximación del Campo Medio

En la aproximación denominada del Campo Medio (*Mean Field Approximation*, MFA), la perturbación ocasionada por el disolvente se introduce en el hamiltoniano molecular del soluto como un término promediado, con lo que, a diferencia de los métodos QM/MM en los que se realiza un cálculo cuántico por cada configuración seleccionada, el número de cálculos a realizar en este caso se ve reducido de manera considerable. No obstante, esta aproximación presenta la desventaja de que ignora la respuesta instantánea de la distribución electrónica del soluto ante la perturbación ocasionada por cada una de las distintas configuraciones del disolvente.

En el conjunto de métodos que emplean la aproximación del Campo Medio se suelen incluir tanto los métodos que representan al disolvente como un dieléctrico

continuo (Tapia [39, 40], Rivail [41], Tomasi [42, 43], Zerner [44], Klamt [45], Truhlar [46, 47]), como aquellos otros que hacen una descripción más detallada del disolvente considerando la estructura microscópica de la zona solvatada próxima al soluto. En algunos de estos últimos, el disolvente se representa mediante potenciales promedio obtenidos a partir de cálculos de simulación (Sesé [48, 49], Aguilar [50–57]) o teorías integrales (Hirata, Ten-no [58, 59]).

Los métodos basados en el continuo dieléctrico suponen, generalmente, que el comportamiento de un líquido puede representarse por medio de una constante macroscópica como, por ejemplo, la constante dieléctrica. En función de si la representación del campo de reacción ocasionado por el disolvente se realiza mediante un desarrollo multipolar monocéntrico (Rivail [41], Tapia [39, 40]), monopolar multicéntrico (Cramer y Truhlar [46, 47]), o por medio de un conjunto de cargas superficiales aparentes (Tomasi [42, 43], Klamt [45]) podemos encontrarnos con diferentes versiones de la aproximación, más o menos elaboradas.

Si bien los métodos del continuo dieléctrico han sido y son muy empleados debido a su gran simplicidad, hemos de precisar que, debido a las importantes simplificaciones que introducen, sus resultados no pueden asegurar una validez cuantitativa suficiente. Entre las principales críticas que se les puede hacer se encuentra el desprecio que hacen de la estructura microscópica del disolvente y que no incorporan las interacciones de tipo específico entre las distintas moléculas (enlaces de hidrógeno, por ejemplo). Por último, introducen el concepto de cavidad para albergar al soluto, que carece de justificación desde un punto de vista microscópico. Además, en esta cuestión y desde una perspectiva práctica, aparece el problema de decidir el tamaño y forma de la cavidad, asunto extremadamente complejo: el hecho de que existan en la bibliografía multitud de propuestas, casi tantas como grupos de investigación dedicados al desarrollo metodológico, pone de manifiesto la dificultad de esta tarea y las discrepancias que suscita.

Incluidos en los métodos que usan la aproximación del Campo Medio aparecen también los que utilizan una descripción microscópica, pero clásica mediante campos de fuerza, de las moléculas de disolvente. De esta forma evitan algunos de los principales problemas asociados a los modelos del continuo, y combinan una descripción detallada de la estructura del disolvente y un reducido número de cálculos

cuánticos, lo cual permite conseguir para las moléculas en disolución un nivel de cálculo equivalente al que ya se consigue en el caso de los sistemas polielectrónicos en fase vapor.

Según nuestro conocimiento, hasta la fecha sólo existen dos métodos que presentan las características anteriores, que difieren entre sí por la manera de obtener la estructura y evolución del disolvente. Por un lado está el método desarrollado por Ten-no e Hirata [58, 59] denominado RISM-SCF (*Reference Interaction Site Model Self-Consistent Field*), que hace uso de teorías integrales para la obtención de dicha estructura. Por otro lado, nuestro grupo de investigación ha desarrollado el método denominado ASEP/MD (*Averaged Solvent Electrostatic Potential from Molecular Dynamics*) [50–57], el cual, como su propio nombre indica, emplea dinámica molecular para la obtención de la estructura microscópica del disolvente. En un apartado posterior abundaremos sobre las bases del formalismo ASEP/MD.

MÉTODOS PARA LA REPRESENTACIÓN CLÁSICA DEL DISOLVENTE

Dentro del marco clásico, el disolvente puede ser representado bien de forma discreta, teniendo en cuenta la estructura molecular de las partículas, o bien en forma de un continuo dieléctrico. En este capítulo se realizará un recorrido por los principales métodos que han destacado en los últimos años para la representación clásica de la estructura del disolvente.

3.1. Métodos del disolvente continuo

Los modelos llamados del «continuo» suponen que el comportamiento microscópico de un líquido puede representarse mediante una simple constante macroscópica: la constante dieléctrica, ϵ .

Esta idea fue desarrollada inicialmente por Born [5] y Debye [6] y aplicada al estudio de interacciones de un disolvente con sistemas iónicos. Posteriormente, Bell [60] y Onsager [7] adaptaron el modelo para estudiar moléculas neutras dipolares, siendo su principal aportación la incorporación del concepto de campo de reacción. Más

tarde, Kirkwood [8, 9] extendió el modelo de Onsager incluyendo la contribución debida a los momentos multipolares de orden superior al dipolo.

En esencia, de acuerdo con la teoría de Born, el ion está localizado en una cavidad esférica de radio a , siendo el valor de la constante dieléctrica 1 dentro de la cavidad y ε en el exterior. La contribución electrostática a la energía libre de solvatación viene dada por la diferencia de trabajo necesario para cargar dicho ion en el vacío, W^0 , y en el disolvente, W :

$$W^0 = \frac{q^2}{2a} \quad (3.1)$$

$$W = \frac{q^2}{2\varepsilon a} \quad (3.2)$$

$$\Delta G_{\text{elec}} = W - W^0 = \frac{1 - \varepsilon}{2\varepsilon} \frac{q^2}{a} \quad (3.3)$$

Adoptando los fundamentos del modelo de Born, Onsager [7] consideró la molécula como un dipolo puntual centrado en el interior de una cavidad esférica. Para el cálculo de la componente electrostática de la energía libre de solvatación hay que tener en cuenta la energía de interacción entre el dipolo y el campo de reacción, W_{R} , pero también la energía de distorsión necesaria para polarizar el soluto, W_{dist} :

$$W_{\text{R}} = -\frac{1}{2}\mu E_{\text{R}} \quad (3.4)$$

$$W_{\text{dist}} = \frac{1}{2}(\mu - \mu_0)E_{\text{R}} \quad (3.5)$$

$$\Delta G_{\text{elec}} = W_{\text{R}} - W_{\text{dist}} = -\frac{1}{2}\mu_0 E_{\text{R}} = \frac{f\mu_0^2}{2(\alpha f - 1)} \quad (3.6)$$

donde

$$f = \frac{2(\varepsilon - 1)}{(2\varepsilon + 1)a^3} \quad (3.7)$$

y E_{R} es el campo de reacción, a es el radio de la cavidad y α la polarizabilidad.

Kirkwood [8, 9] generalizó este modelo introduciendo multipolos de orden superior y desarrollando una teoría general de interacciones para distribuciones arbitrarias de carga en cavidades esféricas. Suponiendo un conjunto de N cargas puntuales en el interior de una cavidad esférica centrada en el origen de coordenadas,

Kirkwood llega a la expresión:

$$\Delta G_{\text{elec}} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N q_i V_{\text{R}}(\mathbf{r}_i) = -\frac{1}{2} \sum_{l=0}^{\infty} f_l \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N q_i q_j r_i^l r_j^l P_l(\cos \theta_{ij}) = \sum_{l=0}^{\infty} f_l M_l \quad (3.8)$$

donde

$$f_l = \frac{(l+1)(\epsilon-1)}{(l+1)\epsilon+l} \frac{1}{a^{2l-1}} \quad (3.9)$$

y M_l son los momentos multipolares monocéntricos del soluto. En el caso de que $l=0$ la expresión nos lleva a la ecuación de Born, y para el caso $l=1$ a la de Onsager para la energía de solvatación de un dipolo.

3.1.1. Métodos de campo de reacción autoconsistente

La expresión multipolar de Kirkwood ha servido como base para el desarrollo de una serie de modelos adaptados a su uso conjunto con la descripción cuántica del soluto. En estos métodos se supone un soluto complejo, tratado mediante alguno de los métodos cuánticos disponibles, situado en una cavidad creada en un medio dieléctrico y continuo. En este modelo, la energía de interacción electrostática del soluto con el campo de reacción se puede escribir como:

$$E_{\text{int}} = - \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l R_l^m M_l^m \quad (3.10)$$

donde M_l^m son los momentos multipolares monocéntricos del soluto y $R_l^m = \sum f_l$ es el campo de reacción.

Aunque las primeras versiones se limitaban al estudio de solutos inmersos en cavidades esféricas, en la actualidad su campo de aplicación se ha ampliado de tal forma que permite considerar cavidades elipsoidales o con formas irregulares. En general, estos métodos se conocen como métodos de «campo de reacción autoconsistente» (*Self-Consistent Reaction Field*, SCRF) y se basan en introducir el efecto del campo de reacción en el hamiltoniano del soluto. Los distintos métodos se clasifican según la manera de definir la cavidad en la que se introduce el soluto, la representación de la distribución de carga del soluto, la forma de calcular la contribución de la dispersión a la energía de interacción, etc.

Los primeros métodos, desarrollados por Rinaldi y Rivail [61, 62] y Tapia y col. [39] empleaban una cavidad esférica y aproximaban el soluto mediante una serie de multipolos centrados en el origen. Posteriormente se ampliaron para el uso de cavidades elipsoidales [63] y adaptadas a la forma molecular del soluto [64]. También se han desarrollado otros métodos en los que el campo de reacción se calcula representando el soluto mediante un conjunto de cargas o multipolos asociados a los distintos grupos químicos de la molécula [65].

En los métodos SCRF entran en juego, además de la energía de interacción electrostática y la energía de polarización del soluto, otros términos como la interacción de Van der Waals o la energía necesaria para crear la cavidad en el medio dieléctrico. Normalmente, estos términos se suponen proporcionales al área de la cavidad, ya sea con una única constante de proporcionalidad o con parámetros para cada tipo de átomo ajustados a valores experimentales.

3.1.2. Modelo del continuo polarizable

En una sección aparte se debe mencionar el modelo del continuo polarizable (*Polarizable Continuum Model*, PCM) por su gran difusión y empleo en los últimos años. La formulación inicial del PCM fue desarrollada por Miertuš, Scrocco y Tomasi [66–69].

Este método se basa en la introducción sobre la superficie de la cavidad que contiene al soluto de una carga superficial aparente, que simula la respuesta del disolvente a la distribución de carga del soluto. Para ello se construye una superficie alrededor del soluto haciendo uso de esferas interpenetradas cuyos radios son los radios de Van der Waals de los átomos. El soluto induce una carga aparente en la superficie de la cavidad. Para un mejor manejo, se divide la cavidad en un conjunto de elementos superficiales denominados teselas, con un tamaño lo suficientemente pequeño como para considerar constante en su interior la densidad electrónica del disolvente. En cada tesela se coloca una carga puntual aparente:

$$\sigma = \sigma(\mathbf{r}_i) S_i \quad (3.11)$$

donde \mathbf{r}_i son las coordenadas del punto central de la tesela, lugar donde se coloca la carga q_i , y σ es la densidad electrónica de carga aparente de la superficie de la cavidad.

En realidad, estas cargas se calculan según la constante dieléctrica del disolvente, evitando así el empleo de desarrollos multipolares:

$$q_i = \frac{1 - \epsilon}{4\pi} \mathbf{E}(\mathbf{r}_i) \mathbf{S}_i \quad (3.12)$$

donde \mathbf{S}_i es el vector unitario perpendicular al elemento de superficie i y $\mathbf{E}(\mathbf{r}_i)$ es el campo eléctrico existente en la posición \mathbf{r}_i , que incluye la componente del campo eléctrico debida al soluto polarizado y la componente debida a la densidad de carga que aparece en la superficie de la cavidad.

Este modelo se ha ido mejorando a lo largo de los años. Aunque inicialmente y debido a la dependencia mutua entre las distribuciones de carga del soluto y disolvente, se propuso un modelo iterativo que equilibraba la función de onda del soluto con el campo de reacción del disolvente [70, 71]. En la actualidad se emplean modelos más elaborados basados en el «formalismo de ecuaciones integrales» (*Integral Equation Formalism*, IEF) [72], que permiten el tratamiento unificado de líquidos anisótropos, disoluciones iónicas, etc.

Con un fundamento similar al del modelo PCM existen algunas variaciones según la forma de definir las cargas en la superficie de la cavidad. Por ejemplo, el *Conductor-like Screening Model*, (COSMO) [45, 73] impone la restricción de que el potencial electrostático ha de ser nulo en la superficie y resulta menos sensible a la forma y tamaño escogidos para la cavidad.

En definitiva, los modelos del continuo que se acaban de describir han sido utilizados frecuentemente para la evaluación de la influencia de un disolvente sobre las propiedades electrónicas de solutos polares. A pesar de su éxito, estos modelos pueden en ocasiones conducir a un resultado erróneo ya que en ellos:

- Se desprecia la estructura microscópica del disolvente.
- Emplean una propiedad macroscópica para representar fenómenos de corte microscópico.

- Obvian cualquier justificación o fundamento que garantice el correcto empleo de una cavidad en la que situar al soluto. El tamaño y forma de dicha cavidad influye necesariamente en el valor del campo de reacción.
- Las cavidades esféricas o elipsoidales son las únicas que proporcionan soluciones analíticas. Para otros tipos de cavidad las soluciones sólo pueden ser numéricas.

3.2. Modelos de disolvente estructurado

En una situación intermedia entre los métodos del continuo y la mecánica molecular, que se verá más tarde, se encuentran estos modelos, que introducen una cierta estructura, aunque bastante simplificada, dentro del disolvente. Dentro de este conjunto podemos incluir el RISM (*Reference Interaction Site Model*) [10], que describe, mediante ecuaciones integrales, la estructura de fluidos compuestos por moléculas de forma irregular. También pertenece a este grupo el modelo de dipolos de Langevin.

3.2.1. *Reference Interaction Site Model*

El modelo RISM se basa en considerar a las moléculas como lugares de interacción (normalmente cada átomo) y representar todas sus interacciones mediante funciones de correlación $g(r)$. Sus ecuaciones son difíciles de resolver ya que implican integrales de convolución, series de Fourier, diferentes funciones de distribución radial par, etc. Toma como ecuación principal la relación de Ornstein-Zernike [74]:

$$h(r) = c(r) + \rho \int c(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) h(r') \, d\mathbf{r}' \quad (3.13)$$

donde $h(r) = g(r) - 1$, ρ es la densidad numérica y $c(r)$ es la función de correlación directa.

Como se ha comentado anteriormente, Ten-no y Kato emplearon esta forma de representación del disolvente para desarrollar el método denominado RISM-SCF.

3.2.2. Modelo de dipolos de Langevin

El modelo de dipolos de Langevin, desarrollado principalmente por Warshel y col. [75–77] no representa al disolvente como un medio continuo, sino como una red de dipolos puntuales cuya polarización debe ser igual a la polarización promedio de las moléculas de disolvente en la correspondiente zona del espacio. Esto se consigue mediante una relación de tipo Langevin:

$$\boldsymbol{\mu}_i = \mu_0 \left(\coth \frac{C\mu_0 E_i}{k_B T} - \frac{k_B T}{C\mu_0 E_i} \right) \frac{\mathbf{E}_i}{E_i} + \boldsymbol{\alpha} \mathbf{E}_i \quad (3.14)$$

μ_0 representa el momento dipolar permanente de las moléculas de disolvente y C , su resistencia frente a la orientación (debida, por ejemplo, a la existencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares). $\boldsymbol{\alpha}$ es la polarizabilidad isotrópica de las moléculas de disolvente y \mathbf{E}_i es el campo eléctrico en el lugar ocupado por el dipolo i generado por el resto del sistema. Tanto μ_0 como C son parámetros cuyo valor varía de un disolvente a otro.

Puesto que el valor de $\boldsymbol{\mu}_i$ depende de \mathbf{E}_i y este campo depende a su vez de $\boldsymbol{\mu}_i$, el método debe aplicarse de manera iterativa hasta alcanzar la convergencia. Una vez obtenidos los dipolos del disolvente, su efecto se introduce en el hamiltoniano del soluto del mismo modo que en los métodos de hamiltoniano efectivo. Este método sólo ha sido bien parametrizado para el agua como disolvente.

La principal aplicación del método de dipolos de Langevin ha sido en combinación con el método de enlace de valencia empírico (*Empirical Valence Bond*, EVB), desarrollado también por Warshel [78, 79], para el tratamiento cuántico del soluto. Este método se basa en la teoría de enlace de valencia [80], según la cual la estructura y las propiedades de una molécula pueden representarse por una combinación de estructuras ideales en las que los distintos fragmentos están unidos por enlaces covalentes apolares o enlaces iónicos. En el método EVB, se introducen parámetros empíricos como las energías de disociación, las frecuencias vibracionales o los potenciales de ionización de las moléculas o fragmentos implicados. Cuando se estudian las moléculas en un disolvente, se asume que sólo las estructuras ideales con carácter iónico se ven afectadas; este efecto se calcula empleando el modelo de dipolos de Langevin. También puede emplearse un modelo similar para representar el

entorno cuando este es una proteína en lugar de un disolvente, lo que ha permitido el estudio de reacciones enzimáticas [81].

3.3. Métodos de mecánica molecular

El objetivo de los métodos que emplean mecánica molecular es la obtención de la energía potencial de cada configuración del sistema para predecir los puntos críticos de una superficie de energía potencial, como son los puntos de mínima energía. En mecánica molecular, la energía electrónica se considera una función paramétrica de las coordenadas nucleares.

Las moléculas se describen mediante un modelo de bolas y muelles que se mueven de forma clásica. Las distancias de enlaces y las constantes de fuerza son transferibles entre los átomos del mismo tipo y grupos funcionales similares contribuyen de igual forma a la energía de formación.

En mecánica molecular se puede describir la energía potencial en una serie de contribuciones:

$$E = E_r + E_\theta + E_\omega + E_{vdW} + E_{elec} + E_{pol} + E_{acop} \quad (3.15)$$

donde:

- E_r es la energía de tensión de enlace o *stretching* (energía necesaria para acortar o alargar un enlace entre dos átomos). En la aproximación armónica su expresión es:

$$E_r = \sum k_{ij} \left(r_{ij} - r_{ij}^{eq} \right)^2 \quad (3.16)$$

- E_θ es la energía de flexión de enlace o *bending* (energía necesaria para abrir o cerrar el ángulo formado por tres átomos enlazados de forma consecutiva). De igual modo que en la energía de tensión, se suele emplear una aproximación armónica:

$$E_\theta = \sum k_{ijk} \left(\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^{eq} \right)^2 \quad (3.17)$$

- E_ω es la energía de torsión de enlace (energía asociada a la rotación de un enlace B–C en una secuencia consecutiva de cuatro átomos A–B–C–D). Esta energía es periódica en el ángulo de torsión, por lo que se representa mediante funciones seno o coseno:

$$E_\omega = \frac{1}{2} \sum_{n=1} V_n [1 + (-1)^{n+1} \cos(n\omega)] \quad (3.18)$$

donde n es la periodicidad ($n = 1, 2, 3$ principalmente).

- E_{vdW} es la energía de interacción de Van der Waals (describe las interacciones entre los átomos que no están directamente enlazados). Existen diversas expresiones para este término:

- Expresión de Lennard-Jones: es la descripción más empleada. Depende sólo de dos parámetros (ϵ y σ)

$$E_{\text{LJ}} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.19)$$

- Expresión de Buckingham o Hill: aunque tiene mayor sentido físico que la Lennard-Jones, computacionalmente es más costosa.

$$E_{\text{Bu}} = Ae^{-Br_{ij}} - \frac{C}{r_{ij}^6} \quad (3.20)$$

- Expresión de Morse:

$$E_{\text{Mo}} = D_{ij} \left[1 - e^{-\alpha(r_{ij} - r_{ij}^{\text{eq}})} \right]^2 \quad (3.21)$$

siendo D_{ij} la energía necesaria para romper la interacción entre dos átomos.

- E_{elec} es la energía de interacción electrostática. En vez de considerar una distribución electrónica continua, se asignan cargas puntuales en los átomos:

$$E_{\text{elec}} = \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (3.22)$$

donde se suele considerar el valor en vacío de la constante dieléctrica ($\epsilon = 1$).

- E_{pol} es la energía de polarización. En la mayoría de los campos de fuerza se desprecia esta componente, que puede llegar a representar entre el 10 % y el 20 % de la energía total. Aquellos campos que la incluyen consideran polarizabilidades atómicas.
- E_{acop} considera todos los términos de acoplamiento, es decir, da cuenta de la influencia de unas componentes sobre otras. Son muchos los términos de acoplamiento que se pueden considerar, siendo los más empleados:
 - Términos tensión-flexión:

$$E_{r\theta} = \frac{1}{2} k_{ijk}^{r\theta} (r_{ij} - r_{ij}^{\text{eq}}) (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^{\text{eq}}) \quad (3.23)$$

- Términos tensión-tensión:

$$E_{rr} = \frac{1}{2} k_{ijkl}^{rr} (r_{ij} - r_{ij}^{\text{eq}}) (r_{kl} - r_{kl}^{\text{eq}}) \quad (3.24)$$

- Términos tensión-torsión:

$$E_{r\omega} = k_{ij}^{r\omega} (r_{ij} - r_{ij}^{\text{eq}}) [1 + (-1)^{n+1} \cos(n\omega)] \quad (3.25)$$

Estas fórmulas pueden mejorarse introduciendo términos anarmónicos, otros términos de acoplamiento, términos adicionales que representen, por ejemplo, los enlaces de hidrógeno, etc. La forma concreta de los potenciales empleados, junto con el conjunto de valores asignados a los distintos parámetros, recibe el nombre de «campo de fuerzas». Se han desarrollado diferentes campos de fuerzas ajustados para el estudio de una gran variedad de propiedades, procesos y sistemas, algunos de los campos de fuerzas más usados son: AMBER [82], CHARMM [83], OPLS [84–86], MM2 [87] o MMFF94 [88].

3.3.1. Métodos de simulación

Una simulación genera configuraciones representativas del sistema de modo que se pueden obtener sus propiedades estructurales y termodinámicas como promedios estadísticos. Dentro de estas técnicas de simulación, la dinámica molecular permite determinar un comportamiento de los sistemas atómicos o moleculares

dependientes del tiempo, proporcionando una imagen del modo en que el sistema cambia de una configuración a otra.

El valor instantáneo de cualquier propiedad A que se quiera estudiar se puede escribir en función de las posiciones y de los momentos lineales del sistema $A(\mathbf{p}^N(t), \mathbf{r}^N(t))$. El valor instantáneo de la propiedad fluctúa como resultado de las interacciones entre partículas. El valor que se mide experimentalmente es un promedio de A a lo largo del tiempo, de modo que si la medida se realizara durante un tiempo infinito, el valor de la propiedad sería:

$$A = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau A(\mathbf{p}^N(t), \mathbf{r}^N(t)) dt \quad (3.26)$$

Para calcular los valores promedio de las propiedades del sistema será necesario simular el comportamiento dinámico del sistema, es decir, determinar los valores de $A(\mathbf{p}^N(t), \mathbf{r}^N(t))$ según las interacciones intra- e intermoleculares del sistema. Para cualquier reordenamiento de átomos, las fuerzas que actúan en cada átomo debidas a las interacciones con otros átomos se pueden calcular por diferenciación de la función energía; según la segunda ley de Newton es posible calcular la aceleración a partir de la fuerza en cada átomo. La integración de estas ecuaciones de movimiento proporcionan una trayectoria que describe cómo varían las posiciones, velocidades y aceleraciones con el tiempo. La gran dificultad nace del enorme número de partículas, del orden de 10^{23} . Una formulación alternativa pero equivalente sustituye el promedio temporal por el promedio colectivo (*ensemble average*):

$$\langle A \rangle = \iint A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) \rho(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N \quad (3.27)$$

siendo $\rho(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)$ la densidad de probabilidad del conjunto, esto es, la probabilidad de encontrar una configuración con momentos \mathbf{p}^N y posiciones \mathbf{r}^N .

De acuerdo con la hipótesis ergódica, que es uno de los axiomas fundamentales de la mecánica estadística, el promedio colectivo es igual al promedio temporal.

Bajo condiciones NVT (número de partículas, volumen y temperatura constantes), la densidad de probabilidad se escribe como una distribución de Boltzmann:

$$\rho(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) = \frac{\exp(-\beta E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N))}{\iint \exp(-\beta E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)) d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N} \quad (3.28)$$

con $\beta = 1/k_B T$ y donde $E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)$ es la energía de cada configuración.

Una de las características principales de la mayoría de técnicas de simulación es el empleo de las denominadas condiciones periódicas de contorno, las cuales permiten calcular propiedades macroscópicas empleando un número pequeño de partículas en la representación del sistema completo. Consiste en repetir un volumen de partículas, normalmente una caja cúbica, en todas las direcciones del espacio. Si durante la simulación una partícula deja la caja, se reemplaza por una imagen de la partícula que entraría por el lado opuesto de la celda; así, el número de partículas permanece siempre constante. Para el cálculo de las interacciones en el sistema, se tienen en cuenta las interacciones de cada partícula con todas las otras partículas y con sus imágenes periódicas situadas en celdas vecinas. Es frecuente, sin embargo, considerar las interacciones únicamente cuando la distancia entre las partículas implicadas es menor que una distancia dada. Este truncamiento de las interacciones de largo alcance es una de las limitaciones de las condiciones periódicas y puede introducir errores importantes. Por tanto, la elección del tamaño de la celda juega un papel crucial en las simulaciones.

Existen métodos para tratar estas interacciones de largo alcance, entre los que se puede destacar los modelos del continuo anteriormente tratados y el método de la suma de Ewald [89–91]. El potencial electrostático se expresa mediante una suma de términos en el espacio real y en el espacio recíproco (relacionado con el espacio real a través de una transformada de Fourier, aprovechando la periodicidad del sistema):

$$E_{\text{elec}} = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N q_i q_j \frac{\text{erfc}(\alpha |\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{n}|)}{|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{n}|} + \frac{4\pi}{L^3} \sum_{\mathbf{k} \neq 0}^{\infty} \frac{e^{-k^2/4\alpha^2}}{k^2} \left(\sum_{i=1}^N q_i e^{-i\mathbf{k}\mathbf{r}_i} \right)^2 - \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \sum_{i=1}^N q_i^2 \quad (3.29)$$

donde:

- $\text{erfc}(x)$ es la función de error complementaria, $\text{erfc}(x) = 2/\sqrt{\pi} \int_x^{\infty} e^{-t^2} dt$.
- \mathbf{n} es el vector de red en el espacio real, $\mathbf{n} = (n_x L, n_y L, n_z L)$.
- \mathbf{k} es el vector de red en el espacio recíproco, $\mathbf{k} = 2\pi \mathbf{n}/L^2$.
- α es el parámetro de relación entre los espacios real y recíproco.
- N es el número de cargas en el sistema.

- L es el lado de la celdilla unidad, que se supone cúbica.

Como se ha visto, de las simulaciones se pueden obtener las propiedades estructurales y energéticas del sistema. Para describir la estructura del sistema se suele emplear la función de distribución radial $g(r)$ (*radial distribution function*, rdf), que nos da la probabilidad de encontrar un átomo o molécula a una distancia r de otro átomo o molécula comparada con la distribución de un gas ideal. La expresión matemática es:

$$g(r) = \frac{L^3}{N^2} \left\langle \sum_{j \neq i} \delta(r - r_{ij}) \right\rangle \quad (3.30)$$

siendo $\delta(x)$ la función delta de Dirac.

En líquidos, las rdf tienen un número pequeño de picos, que corresponden a las distintas capas de solvatación del soluto, y tienden a un valor constante de 1 a largas distancias. El número de coordinación, es decir, el número de moléculas de disolvente que rodean al soluto se puede obtener integrando el área bajo estos picos.

Dinámica molecular

En dinámica molecular, las configuraciones sucesivas del sistema se generan a partir de una configuración inicial mediante integración de las ecuaciones del movimiento de Newton. El resultado es una trayectoria que especifica la posición y la velocidad de todas las partículas del sistema a lo largo del tiempo. Por tanto, en este método de simulación, una vez conocida la energía potencial de interacción intermolecular y conocidas las condiciones iniciales (normalmente NVE , número de partículas, volumen y energía constantes; aunque también son posibles NVT , a temperatura constante, y NPT , a presión constante), se selecciona un punto en el espacio de fase y se calculan las fuerzas que actúan sobre cada partícula. Mediante la resolución de las ecuaciones de Lagrange, y a través de un algoritmo de tiempo finito, se obtiene una nueva disposición de las partículas, lo cual conduce a una nueva configuración para la que se procede a calcular nuevamente las fuerzas ejercidas sobre cada átomo, y así sucesivamente.

La primera simulación de dinámica molecular de un sistema en fase condensada fue realizada por Alder y Wainwright [16] empleando un modelo de esferas rígidas,

en el que las esferas se mueven a una velocidad constante. Evidentemente, se trata de un modelo bastante sencillo que sufre algunas deficiencias. Por este motivo se desarrollaron nuevos modelos basados en interacciones intermoleculares, de modo que la fuerza entre cada partícula varía según cambie su posición. La primera simulación de este tipo fue realizada por Rahman [92] con átomos de helio; este mismo autor posteriormente realizó junto a Stillinger la primera dinámica del agua líquida [17].

Cada partícula siente una fuerza igual a:

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}) = -\nabla_i E(\mathbf{r}) \quad (3.31)$$

El cálculo de \mathbf{F}_i suele ser sencillo y se reduce a la suma de diferentes contribuciones. Además, según la segunda ley de Newton, la fuerza que actúa sobre cada partícula induce una aceleración directamente proporcional, por lo tanto:

$$-\frac{\partial E}{\partial \mathbf{r}_i} = m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = m_i \mathbf{a}_i = \frac{\partial \mathbf{p}_i}{\partial t} \quad (3.32)$$

con lo que se tiene una relación entre la configuración actual y su evolución en el tiempo.

Bajo la influencia de un potencial continuo, los movimientos de las partículas se acoplan, impidiendo una resolución analítica del problema, por lo que normalmente se recurre a un desarrollo en serie de Taylor. Para ello se toma un intervalo temporal pequeño, δt , que suele ser del orden de fs, y se calculan las posiciones \mathbf{r} y velocidades \mathbf{v} de las partículas del sistema en diferentes instantes separados por dicho intervalo.

Dentro de estos métodos, el algoritmo de Verlet [93] ha sido uno de los más empleados en los últimos años. Este algoritmo emplea las posiciones y aceleraciones a un tiempo t , y las posiciones del paso previo $\mathbf{r}(t - \delta t)$ para calcular las nuevas posiciones a un tiempo $t + \delta t$. De este modo, se pueden escribir las siguientes relaciones:

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 \mathbf{a}(t) + \dots \quad (3.33)$$

$$\mathbf{r}(t - \delta t) = \mathbf{r}(t) - \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 \mathbf{a}(t) - \dots \quad (3.34)$$

siendo \mathbf{v} la velocidad y \mathbf{a} la aceleración.

Sumando estas dos ecuaciones:

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \delta t) + \delta t^2 \mathbf{a}(t) \quad (3.35)$$

Como se observa en la ecuación 3.35, no es necesario el cálculo de la velocidad. Esta magnitud puede ser obtenida como:

$$\mathbf{v}(t) = \frac{\mathbf{r}(t + \delta t) - \mathbf{r}(t - \delta t)}{2\delta t} \quad (3.36)$$

Precisamente el hecho de que no se explicita el término de la velocidad en la ecuación es una desventaja de este algoritmo, ya que es difícil obtener las velocidades al necesitar que se calculen las posiciones del paso siguiente. De este modo, se desarrollaron otros algoritmos que introdujeron variaciones en el de Verlet para evitar el problema de las velocidades. Se pueden destacar los siguientes:

- Algoritmo *leap-frog* [94], el cual emplea las siguientes relaciones:

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 \mathbf{a}(t) \quad (3.37)$$

$$\mathbf{v}(t + \frac{1}{2} \delta t) = \mathbf{v}(t) - \frac{1}{2} \delta t \mathbf{a}(t) + \delta t \mathbf{a}(t) \quad (3.38)$$

- Método de la velocidad de Verlet, desarrollado por Swope y col. [95], en el que para calcular las nuevas velocidades se requieren las aceleraciones a t y $t + \delta t$:

$$\mathbf{v}(t + \frac{1}{2} \delta t) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} \delta t \mathbf{a}(t) \quad (3.39)$$

$$\mathbf{v}(t + \delta t) = \mathbf{v}(t + \frac{1}{2} \delta t) + \frac{1}{2} \delta t \mathbf{a}(t + \delta t) \quad (3.40)$$

- Algoritmo de Beeman [96], que emplea una expresión para la velocidad más precisa:

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{2}{3} \delta t^2 \mathbf{a}(t + \delta t) - \frac{1}{6} \delta t^2 \mathbf{a}(t - \delta t) \quad (3.41)$$

$$\mathbf{v}(t + \delta t) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{3} \delta t \mathbf{a}(t - \delta t) + \frac{5}{6} \delta t \mathbf{a}(t) - \frac{1}{6} \delta t \mathbf{a}(t + \delta t) \quad (3.42)$$

Ya que la energía cinética se calcula directamente a partir de las velocidades, este algoritmo ofrece una mejor conservación de la energía. Sin embargo, las expresiones son más complejas que el algoritmo de Verlet y, por tanto, es computacionalmente más costoso.

Las dinámicas moleculares se han desarrollado tradicionalmente en el conjunto microcanónico NVE , manteniendo constantes el número de partículas, el volumen y la energía. Pero también, muchas de ellas se suelen realizar a temperatura constante, sobre todo si en el estudio se quiere evaluar el comportamiento de un sistema según los cambios de temperatura.

El método más sencillo para mantener la temperatura fija de un sistema en una dinámica molecular consiste simplemente en renormalizar las velocidades para que la temperatura del sistema sea la requerida. Cada cierto número de pasos de simulación se sustituyen las velocidades \mathbf{v} por otras \mathbf{v}' tales que:

$$\mathbf{v}'_i = \sqrt{\frac{3Nk_B T}{2E_k}} \mathbf{v}_i \quad E_k = \frac{1}{2} \sum_i^N m_i \mathbf{v}_i^2 \quad (3.43)$$

sin embargo, esto introduce perturbaciones artificiales en la simulación y en las propiedades termodinámicas derivadas de ella. Si esta renormalización se realizara en cada paso de la dinámica, se anularía la fluctuación en la energía cinética, lo cual es irreal.

Un método más sofisticado es el llamado «termostato de Nosé-Hoover» [97, 98], en el que el sistema se acopla con un baño térmico, que se introduce a través de una masa ficticia, Q . En lugar de $\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i$ se obtiene:

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i + \zeta \mathbf{v}_i \quad \zeta = \frac{3N}{Q} \left(\sum_i^N m \mathbf{v}_i^2 - k_B T \right) \quad (3.44)$$

Este método también introduce fluctuaciones sin sentido físico en la simulación, pero estas pueden minimizarse con una correcta elección de Q y un tiempo de simulación suficientemente extenso.

En el caso de que se consideren moléculas rígidas, la expresión 3.15 se simplifica y sólo es necesario tener en cuenta los términos E_{elec} y E_{vdW} entre átomos de

diferentes moléculas, ya que las interacciones intramoleculares se mantienen constantes y no juegan, por lo tanto, ningún papel en la dinámica del sistema. Además, en este caso no es necesario tratar de manera independiente a cada átomo, sino que las ecuaciones de movimiento pueden describir los movimientos de traslación y rotación de las moléculas completas según las ecuaciones de Newton-Euler:

$$M_i \mathbf{a}_i^{\text{CM}} = \mathbf{F}_i \quad (3.45)$$

$$\mathbf{J}_i \dot{\boldsymbol{\omega}}_i - \boldsymbol{\omega}_i \times (\mathbf{J}_i \boldsymbol{\omega}_i) = \mathbf{N}_i \quad (3.46)$$

donde:

- \mathbf{a}_i^{CM} es la aceleración en la posición del centro de masas de la molécula \mathbf{R}_i , de modos que $\mathbf{R}_i = \frac{1}{M_i} \sum_{\alpha} m_{i\alpha} \mathbf{r}_{i\alpha}$.
- M_i es la masa total de la molécula i , $M_i = \sum_{\alpha} m_{i\alpha}$.
- \mathbf{F}_i es la fuerza total en el centro de masas de la molécula i , $\mathbf{F}_i = \sum_{\alpha j \beta} \mathbf{f}_{i\alpha j \beta}$, donde $\mathbf{f}_{i\alpha j \beta}$ es la fuerza que existe entre el átomo α de la molécula i y el átomo β de la molécula j .
- \mathbf{J}_i es el tensor momento de inercia de la molécula i , calculado como $\mathbf{J}_i = \sum_{\alpha} m_{i\alpha} (\mathbf{s}_{i\alpha}^2 \mathbf{I} - \mathbf{s}_{i\alpha} \mathbf{s}_{i\alpha}^T)$, donde $\mathbf{s}_{i\alpha} = \mathbf{r}_{i\alpha} - \mathbf{R}_i$ es el vector posición del átomo α con respecto al centro de masas.
- $\boldsymbol{\omega}_i$ es la velocidad angular de la molécula i .
- \mathbf{N}_i es el momento de la fuerza total sobre la molécula i , $\mathbf{N}_i = \sum_{\alpha} m_{i\alpha} \mathbf{s}_{i\alpha} \times \mathbf{f}_{i\alpha}$.

Evans [99] y posteriormente Pawley y col. [100] sugirieron el uso de cuaterniones para representar las coordenadas generales de rotación del sistema. Estos cuaterniones constan de cuatro parámetros que cumplen el requisito de tener ecuaciones de movimiento que se comportan bien. El algoritmo de simulación básico fue descrito por Evans y Murad [101].

Un cuaternión \mathbf{Q} es un conjunto de cuatro escalares $\mathbf{Q} = (q_0, q_1, q_2, q_3)$ que satisfacen la condición:

$$q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 + q_3^2 = 1 \quad (3.47)$$

Según los ángulos de Euler θ , ϕ y ψ , podemos definir cada uno de los parámetros del cuaternión unitario como:

$$q_0 = \cos \frac{\theta}{2} \cos \frac{\phi + \psi}{2} \quad (3.48)$$

$$q_1 = \sin \frac{\theta}{2} \cos \frac{\phi - \psi}{2} \quad (3.49)$$

$$q_2 = \sin \frac{\theta}{2} \sin \frac{\phi - \psi}{2} \quad (3.50)$$

$$q_3 = \cos \frac{\theta}{2} \sin \frac{\phi + \psi}{2} \quad (3.51)$$

El método de dinámica molecular permite el estudio no sólo de las propiedades termodinámicas de un sistema, sino también de las propiedades cinéticas o dependientes del tiempo, como coeficientes de difusión, viscosidades o conductividades térmicas.

Por otro lado, el método de dinámica molecular puede proporcionar más información que el de Monte Carlo, puesto que permite estudiar la evolución de las propiedades del sistema durante el intervalo temporal de la simulación. Además, se trata de una técnica válida tanto para moléculas flexibles como para moléculas rígidas y semirrígidas.

Monte Carlo

Monte Carlo es el nombre genérico dado a los métodos usados para obtener promedios a través de un procedimiento de muestro aleatorio de todos los estados del sistema de interés. De este modo, estos métodos permiten hacer evolucionar aleatoriamente al sistema en el espacio configuracional. La primera simulación Monte Carlo fue realizada por Metropolis y col. [102] en el año 1949.

La trayectoria que se sigue en la simulación es tal que la probabilidad de saltar entre dos puntos determinados del espacio configuracional pertenecientes al mismo espacio canónico es proporcional a su factor de Boltzmann $\exp(-\beta E(\mathbf{r}^N))$. Así, se puede obtener el valor promedio de la energía potencial como:

$$\langle E(\mathbf{r}^N) \rangle = \int E(\mathbf{r}^N) \rho(\mathbf{r}^N) d\mathbf{r}^N \quad (3.52)$$

donde $\rho(\mathbf{r}^N)$ es la probabilidad de obtener la configuración \mathbf{r}^N :

$$\rho(\mathbf{r}^N) = \frac{\exp[-\beta E(\mathbf{r}^N)]}{\int \exp[-\beta E(\mathbf{r}^N)] d\mathbf{r}^N} \quad (3.53)$$

Como podemos observar, el valor de una propiedad determinada en una configuración se multiplica por la probabilidad de que aparezca dicha configuración. El método, sin embargo, no diferencia a priori aquellas configuraciones que son más probables que otras, por lo que se muestrea de forma excesiva configuraciones que contribuyen poco. Además, para llevar a cabo una simulación completa pueden necesitarse varios millones de configuraciones.

Para solucionar estos inconvenientes, en 1953 Metropolis y col. [18] desarrollaron un algoritmo en el que se calculan las configuraciones más probables según el siguiente proceso:

1. De inicio se coge una configuración aleatoria del sistema \mathbf{r}_i^N .
2. Se obtiene otra configuración aleatoria \mathbf{r}_p^N a partir de la inicial, y que se parezca a esta.
3. Se calcula la relación de probabilidades de ambas configuraciones como:

$$\frac{\exp[-\beta E(\mathbf{r}_i^N)]}{\exp[-\beta E(\mathbf{r}_p^N)]} = \exp[-\beta (E(\mathbf{r}_p^N) - E(\mathbf{r}_i^N))] \quad (3.54)$$

4. Se elige un número aleatorio entre 0 y 1, de modo que si este número es menor que la relación de probabilidades: $\mathbf{r}_{i+1}^N = \mathbf{r}_p^N$, y en caso contrario: $\mathbf{r}_{i+1}^N = \mathbf{r}_i^N$.
5. Se vuelve al paso 2, sustituyendo i por $i + 1$.

El método empleado para obtener la configuración de prueba es también aleatorio. Generalmente se escoge una partícula del sistema (molécula, grupo funcional, átomo...) y se altera ligeramente su posición. Si la nueva configuración es más estable (menos energética) que la anterior, se acepta; en caso contrario la probabilidad de aceptar esta nueva configuración es mayor cuanto menor sea la diferencia de energía.

Como ya se ha comentado en la descripción de la dinámica molecular, este método únicamente permite el cálculo de propiedades de equilibrio, es decir, no se puede describir la evolución temporal del sistema, lo cual es una desventaja con respecto a la simulación con dinámica molecular.

Métodos para el cálculo de la energía libre

Podemos definir la energía libre como una medida de la cantidad de trabajo que puede realmente obtenerse de un sistema y nos da idea de la espontaneidad de un proceso químico. Normalmente la energía libre se expresa como la función de Helmholtz, A , o la función de Gibbs, G . La energía libre de Helmholtz es apropiada para sistemas en los que se mantienen constantes el número de partículas, la temperatura y el volumen (NVT); la energía libre de Gibbs, por su parte, se emplea cuando se mantienen constantes el número de partículas, la temperatura y la presión (NPT). La mayoría de los experimentos se llevan a cabo bajo condiciones de presión y temperatura constantes, por lo que la función de Gibbs es la magnitud que más se estudia; sin embargo, las simulaciones a volumen constante son más sencillas que las simulaciones a presión constante, por lo que es más frecuente el cálculo teórico de la energía libre de Helmholtz. En cualquier caso, para sistemas poco compresibles, como la mayor parte de los líquidos, la diferencia entre ambas energías libres no es muy importante y puede considerarse una u otra indistintamente.

La energía libre es una magnitud difícil de calcular, especialmente en sistemas que tienen muchas configuraciones de energía parecida, como líquidos y macromoléculas flexibles. Otras magnitudes relacionadas, como la entropía y el potencial químico también son difíciles de obtener. La energía libre no puede determinarse de manera precisa a partir de una dinámica molecular o simulación de Monte Carlo corrientes, debido a que estas simulaciones no muestrean de manera adecuada las regiones del espacio de configuraciones que contribuyen de forma importante a la energía libre.

Concretamente, la energía libre de Helmholtz viene dada por:

$$A = -k_B T \ln Q = k_B T \ln \left(\iint e^{\beta E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)} \rho(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N \right) \quad (3.55)$$

donde $Q = \iint \exp(-\beta E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)) d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N$ es la función de partición del sistema. Según aumenta la energía de las configuraciones, $\rho(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)$ disminuye, pero $\exp(\beta E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N))$ aumenta, de manera que la contribución a la integral sigue siendo importante incluso para configuraciones de elevada energía. Las simulaciones de dinámica molecular y Monte Carlo, sin embargo, sólo muestrean las regiones de menor energía del espacio de configuraciones y dejan sin explorar estas otras regiones que contribuyen significativamente a la integral 3.55.

Como se ha comentado anteriormente, es difícil el cálculo de las energías libres, sin embargo, la dificultad disminuye cuando lo que queremos es determinar la diferencia de energías libres de dos estados. Este cálculo puede abordarse con métodos que emplean simulaciones de dinámica molecular o de Monte Carlo.

Se han propuesto tres métodos principales para el cálculo de diferencias de energía libre [91, 103–106]: *Free Energy Perturbation*, FEP (perturbación de la energía libre), *thermodynamic integration* (integración termodinámica) y *slow growth* (desarrollo lento). Los tres métodos tienen un fundamento similar y suelen dar resultados parecidos; sin embargo, puede haber razones prácticas para elegir uno u otro método.

La formulación de la energía libre se hace en términos de la función de partición, Q , y de la energía total, que incluyen contribuciones de energía cinética y potencial. Puede considerarse que, en un ciclo termodinámico, las contribuciones de energía cinética son iguales en los dos estados y se anulan al hallar la diferencia, en cuyo caso las distintas ecuaciones se pueden escribir en términos de la integral configuracional, Z , y la energía potencial, respectivamente.

Free Energy Perturbation Consideremos los estados bien definidos representados por los sistemas A y B con N partículas cada uno. La diferencia de energía libre, ΔA , entre los dos estados es:

$$\Delta A = A_B - A_A = -k_B T \ln \frac{\iint e^{-\beta E_B(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)} d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N}{\iint e^{-\beta E_A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)} d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N} \quad (3.56)$$

Y en términos de un promedio colectivo:

$$\begin{aligned} \Delta A = & -k_B T \ln \left\langle e^{-\beta[E_B(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) - E_A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)]} \right\rangle_A = \\ & -k_B T \ln \left\langle e^{-\beta[E_A(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) - E_B(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)]} \right\rangle_B \end{aligned} \quad (3.57)$$

La nomenclatura $\langle \rangle_X$ indica que se promedia la magnitud sobre todas las configuraciones representativas del estado en cuestión.

Este método para calcular las diferencias de energía libre se atribuye generalmente a Zwanzig [107]. Para realizar un cálculo de «perturbación de energía libre», debemos definir primero E_A y E_B , luego llevar a cabo una simulación en el estado A y calcular el promedio de $\exp(-\beta(E_B - E_A))$ para las configuraciones obtenidas. De igual manera se actúa con el estado B. Si los muestreos de A y B no solapan en el espacio de configuraciones entonces el valor de la energía libre calculado con la ecuación 3.57 no será muy preciso, porque no se estará muestreando de manera adecuada el espacio de configuraciones de B cuando se simula A y viceversa. Este problema surge sobre todo cuando la diferencia de energía entre los dos estados es mucho mayor que las fluctuaciones térmicas: $|E_B - E_A| \gg k_B T$. En estas circunstancias, para obtener una estimación válida de la diferencia de energía libre, se suele introducir una serie de n estados intermedios entre A y B.

$$\begin{aligned} \Delta A = & (A_1 - A_A) + \sum_{i=1}^{n-1} (A_{i+1} - A_i) + (A_B - A_n) = \\ & -k_B T \ln \left[\frac{Q_1}{Q_A} \left(\prod_{i=1}^{n-1} \frac{Q_{i+1}}{Q_i} \right) \frac{Q_B}{Q_n} \right] = \\ & -k_B T \sum_{i=0}^n \ln \left\langle e^{-\beta[E_{i+1}(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N) - E_i(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N)]} \right\rangle_i \end{aligned} \quad (3.58)$$

considerando que $E_A = E_0$ y $E_B = E_{n+1}$. La principal característica es que los términos correspondientes a los estados intermedios (que suelen describirse por un parámetro de acoplamiento) se cancelan entre sí, por lo que somos libres de elegir tantos estados como sea necesario para conseguir buenos solapamientos entre los espacios de configuraciones y, por lo tanto, valores fiables de las diferencias de energía libre. El número de estados intermedios se elige de tal manera que cada promedio se calcule sobre diferencias de energía comparables a $k_B T$. Para comprobar la calidad del

resultado, el cálculo se realiza normalmente en ambas direcciones ($A \rightarrow B$ y $B \rightarrow A$), y la diferencia es una medida del error cometido en ΔA .

Thermodynamic integration Una manera alternativa de calcular diferencias de energía libre es la integración termodinámica. Se supone que la energía del sistema varía con el parámetro λ : $E = E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N, \lambda)$. La energía libre del sistema, A , por lo tanto, también depende de λ y, sabiendo que es una función continua y la definición de Q , podemos escribir:

$$\Delta A = \int_0^1 \iint \frac{\partial E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N, \lambda)}{\partial \lambda} \frac{e^{-\beta E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N, \lambda)}}{Q(\lambda)} d\mathbf{p}^N d\mathbf{r}^N d\lambda = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad (3.59)$$

Para calcular una diferencia de energía libre por integración termodinámica es necesario determinar la integral de la ecuación 3.59. En la práctica, esto se consigue realizando una serie de simulaciones correspondientes a distintos valores de λ entre 0 y 1. Para cada valor de λ se calcula el promedio de $\partial/\partial\lambda E(\mathbf{p}^N, \mathbf{r}^N, \lambda)$. Estas derivadas parciales pueden calcularse analíticamente o mediante diferencias finitas ($\partial E/\partial\lambda \simeq \Delta E/\Delta\lambda$). La diferencia de energía libre total, ΔA , se calcula entonces por integración numérica.

Slow growth Un tercer método para el cálculo de diferencias de energía libre a partir de simulaciones es el método de «desarrollo lento» (*slow growth*). En este método, la forma de la energía del sistema varía de una manera constante y muy lentamente a lo largo de la simulación. Esto quiere decir que en cada etapa la energía E_{i+1} es prácticamente igual a E_i . La ecuación 3.58 puede entonces desarrollarse como una serie de Taylor:

$$\begin{aligned} \Delta A &= -k_B T \sum_{i=0}^N \ln \left\langle 1 - \frac{E_{i+1} - E_i}{k_B T} + \dots \right\rangle_i = \\ &= -k_B T \sum_{i=0}^N \ln \left[1 - \frac{1}{k_B T} \langle E_{i+1} - E_i \rangle_i + \dots \right] \simeq \\ &= \sum_{i=0}^N \langle E_{i+1} - E_i \rangle \end{aligned} \quad (3.60)$$

En este caso, N es el número de pasos de la simulación y E varía de manera que $E_0 = E_A$ y $E_{N+1} = E_B$.

MÉTODOS PARA LA REPRESENTACIÓN CUÁNTICA DEL SOLUTO

Una de las principales ventajas de los métodos QM/MM en el estudio de la influencia del disolvente es el tratamiento cuántico que realiza de las propiedades del soluto. Se pueden emplear métodos «semiempíricos», que desprecian el valor de ciertas integrales, sustituyendo otras por parámetros empíricos, etc., o los llamados métodos *ab initio*, que parten de principios teóricos e introducen aproximaciones matemáticas en ciertos conceptos o en la forma de la solución, pero no hacen uso de parámetros experimentales en los cálculos. El investigador, según la precisión que requiera, la disponibilidad computacional, las características del sistema a estudiar o la naturaleza del proceso químico, deberá elegir el tipo de cálculo y las aproximaciones convenientes para obtener una función de onda y unos resultados suficientemente significativos.

En este capítulo se describirán brevemente los métodos *ab initio* más relevantes desde los inicios con el método Hartree-Fock hasta la Teoría del Funcional de la Densidad. Se tratarán con especial énfasis los métodos multiconfiguracionales MCSCF dada su gran relevancia en los procesos fotoquímicos, que son el objetivo central de esta Tesis Doctoral.

4.1. Aproximación de Born-Oppenheimer

Como es bien conocido, la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo toma la forma:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (4.1)$$

donde E es la energía total, Ψ es la función de estado o función de onda del sistema y \hat{H} es el operador hamiltoniano, que se puede escribir, en unidades atómicas, como:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^M \frac{1}{2m_\alpha} \nabla_\alpha^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{\alpha=1}^M \sum_{\beta>\alpha}^M \frac{Z_\alpha Z_\beta}{r_{\alpha\beta}} \quad (4.2)$$

El primer término corresponde a la energía cinética de los electrones, el segundo a la energía cinética de los núcleos, el tercero a la energía electrostática entre los electrones y los núcleos, y los dos últimos representan la repulsión entre electrones y entre núcleos, respectivamente.

La aproximación de Born-Oppenheimer surge ante la dificultad para resolver la ecuación de Schrödinger debido al acoplamiento que existe entre el movimiento de los núcleos y de los electrones. Esta aproximación es el tratamiento mecanocuántico de la observación de un hecho: los núcleos se mueven mucho más lentos que los electrones debido a la diferencia de masas entre ambas partículas. De este modo, puede suponerse que los electrones en una molécula se mueven en el campo electrostático originado por los núcleos, supuestos fijos, por lo que los movimientos de los núcleos y los electrones se pueden considerar independientes. Dentro de esta aproximación, la función de onda se puede escribir como:

$$\Psi_{\text{tot}} = \psi_N \psi_e \quad (4.3)$$

Con lo que podemos reescribir el operador hamiltoniano como suma de dos contribuciones:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{H}_e \quad (4.4)$$

$$\hat{T}_N = \frac{1}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_\alpha} \nabla_\alpha^2 \quad (4.5)$$

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_\alpha}{|\mathbf{r}_\alpha - \mathbf{r}_i|} + \sum_{i<j} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_{\alpha<\beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|\mathbf{r}_\alpha - \mathbf{r}_\beta|} \quad (4.6)$$

Para la mayoría de aplicaciones químicas, podemos resolver la ecuación electrónica de Schrödinger independiente del tiempo [108]:

$$\hat{H}_e \psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E_e \psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (4.7)$$

donde $\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ depende explícitamente de las coordenadas electrónicas y paramétricamente de las nucleares.

Es de señalar que esta aproximación considera despreciables los términos de acoplamiento entre los términos nucleares y electrónicos.

4.1.1. Determinantes de Slater

La función de onda total debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de electrones, es decir, se debe cumplir que:

$$\hat{P}_{ij} \psi_e = -\psi_e \quad (4.8)$$

donde \hat{P}_{ij} es el operador permutación que intercambia las coordenadas de las partículas i y j . Como consecuencia de esta exigencia se encuentra el principio de exclusión de Pauli, el cual dice que dos electrones no pueden tener los mismos números cuánticos. Esta antisimetría se puede obtener construyendo los determinantes de Slater, donde cada columna está formada por funciones de onda monoeléctricas, es decir, espinorbitales. Las funciones monoeléctricas que se obtienen como el producto de un orbital espacial por una función de espín (α o β) se denominan espinorbitales. De este modo, podemos construir un determinante de Slater como:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \cdots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \cdots & \phi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \cdots & \phi_N(N) \end{vmatrix} \quad (4.9)$$

donde $1/\sqrt{N!}$ es el factor de normalización.

Existe una notación para un determinante de Slater normalizado, que ya incluye el factor de normalización, y que sólo muestra los elementos de la diagonal del determinante:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = |\phi_i(\mathbf{x}_1)\phi_j(\mathbf{x}_2)\cdots\phi_N(\mathbf{x}_N)\rangle \quad (4.10)$$

Un determinante de Slater introduce correlación de intercambio, es decir, el movimiento de los electrones con espín paralelo está correlacionado. En cambio, el movimiento de los electrones con espín opuesto sigue sin estar correlacionado, introduciendo errores en el tratamiento de sistemas polielectrónicos.

4.2. Método Hartree-Fock

La aproximación Hartree-Fock ha jugado un papel importante en el desarrollo de la química moderna. De hecho, en la actualidad constituye el primer paso hacia aproximaciones más precisas como los métodos que incluyen correlación electrónica y que se describirán con posterioridad.

Basándose en el principio variacional, el objetivo del método Hartree-Fock es minimizar la energía mediante una adecuada elección de los espinorbitales. Así, se desarrolló la ecuación Hartree-Fock:

$$\hat{f}(i)\chi(\mathbf{x}_i) = \epsilon\chi(\mathbf{x}_i) \quad (4.11)$$

donde $\hat{f}(i)$ es un operador monoeléctrico, llamado operador de Fock, de la forma:

$$\hat{f}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + v^{\text{HF}}(i) \quad (4.12)$$

el término $v^{\text{HF}}(i)$ es el potencial promedio que sufre un electrón i debido a la presencia de otros electrones.

Una de las ventajas del método Hartree-Fock es que convierte la ecuación de Schrödinger multieletrónica en varias monoeléctricas más simples, donde la repulsión interelectrónica se trata de forma promedio. Cada ecuación monoeléctrica se resuelve proporcionando una función de onda monoeléctrica, denominada orbital, y una energía, que es la energía del orbital.

La solución de la ecuación Hartree-Fock proporciona un conjunto de orbitales ortonormales. Los determinantes de Slater que se formen a partir de los orbitales ocupados crean la función de onda HF del estado fundamental. La energía de los orbitales ocupados es precisamente la energía de ionización cambiada de signo, según el teorema de Koopmans.

Ya que el potencial $v^{\text{HF}}(i)$ depende de los espinorbitales de los otros electrones, la ecuación Hartree-Fock se debe resolver iterativamente. A este proceso iterativo se le denomina método de campo autoconsistente (*Self-Consistent Field*, SCF). En el mismo, con unos espinorbitales iniciales se calcula $v^{\text{HF}}(i)$ y se resuelve la ecuación 4.11 para un nuevo conjunto de espinorbitales, proceso que se repite hasta que se alcance la autoconsistencia.

Se puede escribir la energía Hartree-Fock de un estado fundamental de capa cerrada como:

$$E_0 = 2 \sum_i^{N/2} (\phi_i | \hat{h} | \phi_i) + \sum_i^{N/2} \sum_j^{N/2} [2(\phi_i \phi_i | \hat{h} | \phi_j \phi_j) - (\phi_i \phi_j | \hat{h} | \phi_j \phi_i)] \quad (4.13)$$

Si consideramos la interpretación física de esta ecuación, el primer término engloba la energía cinética promedio y la energía de atracción nuclear de un electrón descrito por una función de onda $\phi_i(\mathbf{r}_1)$:

$$(\phi_i | \hat{h} | \phi_i) \equiv h_{ii} = \int \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \left(-\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} \right) \phi_i(\mathbf{r}_1) \, d\mathbf{r}_1 \quad (4.14)$$

La integral bielectrónica se puede separar en dos términos, el término de repulsión de Coulomb, que se denota como J_{ij} :

$$(\phi_i \phi_i | \hat{h} | \phi_j \phi_j) \equiv J_{ij} = \int \phi_i(\mathbf{r}_1)^2 \frac{1}{r_{12}} \phi_j(\mathbf{r}_2)^2 \, d\mathbf{r}_1 \, d\mathbf{r}_2 \quad (4.15)$$

Y el término de intercambio o canje K_{ij} , el cual no tiene interpretación clásica. Esta integral es el resultado de la correlación de intercambio antes mencionada:

$$(\phi_i \phi_j | \hat{h} | \phi_j \phi_i) \equiv K_{ij} = \int \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \phi_j(\mathbf{r}_1) \frac{1}{r_{12}} \phi_j^*(\mathbf{r}_2) \phi_i(\mathbf{r}_2) \, d\mathbf{r}_1 \, d\mathbf{r}_2 \quad (4.16)$$

Así, se puede reescribir la ecuación Hartree-Fock como:

$$E_0 = 2 \sum_i h_{ii} + \sum_{ij} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (4.17)$$

El método HF es un método cada vez más en desuso ya que son conocidos sus fallos, siendo los más frecuentes que proporciona energías de activación altas, distancias de enlace ligeramente más cortas, frecuencias vibracionales demasiado altas y momento dipolares y cargas demasiado grandes. El motivo principal de estos errores es que en el método Restricted Hartree-Fock (RHF) se fuerza a los electrones a estar apareados y cuando en el sistema real éstos se desaparean, el método Hartree-Fock falla.

Por este motivo, se desarrollaron dos técnicas para construir funciones de onda para moléculas con electrones desapareados:

1. *Unrestricted Hartree-Fock* (UHF), que emplea dos conjuntos de orbitales separados para los electrones α y β . Esto quiere decir que los electrones apareados no tendrán la misma distribución espacial, lo cual introduce errores en el cálculo conocidos como la contaminación de espín.
2. *Restricted Open Shell Hartree-Fock* (ROHF), donde los electrones apareados comparten el mismo orbital espacial, por lo que no hay contaminación de espín.

4.3. Métodos que introducen la correlación electrónica

El método Hartree-Fock genera soluciones a la ecuación de Schrödinger en las que la interacción electrón-electrón real se sustituye por una interacción promedio. Pero aunque se emplease un conjunto de base extenso, la función Hartree-Fock sólo podría dar cuenta del 99 % de la energía total del sistema. Es por ello que se hace necesario incluir el 1 % de la energía que falta al ser una contribución muy importante en el cálculo de energías de enlaces o de intersecciones entre superficies de energía potencial.

Dado que el estado fundamental de un gran número de moléculas, en la geometría de equilibrio y en sus cercanías, viene bien descrito cualitativamente mediante una sola configuración electrónica, no es de extrañar que se haya realizado un gran esfuerzo en el desarrollo de tratamientos teóricos tales como Møller-Plesset (MP), *coupled cluster* (CC), o interacción de configuraciones (CI) en los que el punto de partida es la determinación de la función de onda Hartree-Fock (HF). En general, la situación es diferente para los estados electrónicos excitados, cuya correcta descripción requiere de varias configuraciones. Igualmente ocurre para estados electrónicos fundamentales en conformaciones que se alejan de su geometría en equilibrio como, por ejemplo, en estados de transición. Por este motivo surgieron alternativas a los métodos existentes que contemplan la naturaleza multiconfiguracional de la estructura electrónica. Una de las aproximaciones más importantes es el método MCSCF (*MultiConfigurational Self-Consistent Field*). Todos estos métodos se describirán a continuación en esta sección dedicada a los métodos que introducen la energía de correlación electrónica.

La energía de correlación se puede definir como la diferencia entre la energía exacta no relativista y la energía Hartree-Fock:

$$E_{\text{correlación}} = E_{\text{exacta}} - E_{\text{HF}} \quad (4.18)$$

Este efecto es de gran importancia cuando el sistema a estudiar tiene una redistribución electrónica importante como, por ejemplo, en transiciones electrónicas o en procesos donde se produzcan formación o rotura de enlaces.

Si no consideramos esta energía de correlación, se estarán subestimando longitudes de enlace y obteniendo valores de energía superiores a los valores exactos. Existen diversos métodos que incluyen la correlación electrónica que se describirán brevemente a continuación.

4.3.1. Interacción de configuraciones

El método de interacción de configuraciones (*Configuration Interaction*, CI) es el método conceptualmente más simple. Se basa en el principio variacional y en él se

escribe la función de onda como una combinación lineal de determinantes con unos coeficientes de expansión que se calculan de tal forma que cumplan el requisito de que la energía sea un mínimo o un punto estacionario.

Los orbitales moleculares que se usan para construir los determinantes de Slater excitados se toman de cálculos Hartree-Fock. Estos determinantes pueden contener excitaciones simples, dobles, triples, etc.:

$$\Psi_{\text{CI}} = c_0 \Psi_{\text{HF}} + \sum_i \sum_r c_i^r \psi_i^r + \sum_{r<s} \sum_{i<j} \sum c_{ij}^{rs} \psi_{ij}^{rs} + \dots \quad (4.19)$$

donde ψ_i^r , ψ_{ij}^{rs} , etc. representan las monoexcitaciones, biexcitaciones, etc. Ψ_{HF} es el determinante de referencia Hartree-Fock y c_0 , c_i^r , c_{ij}^{rs} , etc., son los coeficientes de expansión.

Si la base y la expansión fueran completas, se podrían obtener las energías exactas no sólo del estado fundamental sino también de los estados excitados.

Si se consideran todas las posibles excitaciones, nos encontramos ante una interacción de configuraciones completa (*full CI*) en la que se ha empleado una base monoeléctronica finita para definir los orbitales moleculares pero no se trunca la base polielectronica, por lo que se emplean todas las funciones electrónicas posibles. De este modo, se obtiene la solución exacta dentro del espacio expandido por esa base, es decir, se obtiene la energía exacta del sistema, incluida obviamente la energía de correlación electrónica.

Para el desarrollo de un estudio que sea desde el punto de vista computacional aceptable, el número de determinantes excitados de la expansión CI se tiene que reducir. Truncar a un nivel de excitación 1 (CIS) no ofrece mejoras con respecto a los resultados Hartree-Fock. En cambio, una buena aproximación es el método CISD, que incluye excitaciones simples y dobles de la configuración de referencia.

4.3.2. Teoría de perturbación Møller-Plesset

Una estrategia diferente para calcular la energía de correlación electrónica que no se basa en el principio variacional es la teoría de perturbaciones. En este enfoque, el hamiltoniano total del sistema se divide en dos términos: el hamiltoniano de

orden cero, \hat{H}_0 , del que se conocen las funciones y valores propios, y un término de perturbación \hat{H}' .

Los físicos y los químicos han desarrollado varios métodos de la teoría de perturbación para tratar sistemas que interactúan entre ellos. El método perturbacional Møller-Plesset es un tratamiento de perturbaciones de átomos y moléculas que nos sirve para recuperar la energía de correlación electrónica y en el que la función de onda sin perturbar es la función Hartree-Fock.

El método Møller-Plesset expresa el hamiltoniano de orden cero como una suma de los operadores de Fock monoeléctricos.

$$\hat{H}_0 = \sum_j \hat{F}(j) \quad (4.20)$$

La función de onda de orden cero es el determinante Hartree-Fock, y su energía, la suma de las energías de los orbitales moleculares. La corrección de la energía de primer orden es el promedio del operador perturbado sobre la función de onda de orden cero:

$$W_1 = \langle \Psi_0 | \hat{H}' | \Psi_0 \rangle \quad (4.21)$$

y cuya energía es la energía Hartree-Fock. Por tanto, se calcula la energía de correlación a partir del segundo orden (MP2). De este modo, la corrección a la energía de segundo orden es:

$$W_2 = \sum_{i < j} \sum_{a < b}^{\text{oc virt}} \frac{\langle \Psi_0 | \hat{H}' | \Psi_{ij}^{ab} \rangle \langle \Psi_{ij}^{ab} | \hat{H}' | \Psi_0 \rangle}{E_0 - E_{ij}^{ab}} \quad (4.22)$$

y, por tanto, la energía será:

$$E_{\text{MP2}} = \sum_{i < j} \sum_{a < b}^{\text{oc virt}} \frac{[\langle \psi_i \psi_j | \psi_a \psi_b \rangle - \langle \psi_i \psi_j | \psi_b \psi_a \rangle]^2}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (4.23)$$

Se pueden destacar como ventaja que el método MP2 es poco costoso teniendo en cuenta que introduce entre un 80 % y un 90 % de la correlación electrónica. Sin embargo, tiene algunas limitaciones como que en sistemas en los que existen estados electrónicos cercanos en energía, la convergencia de la energía puede ser muy

lenta e incluso errática; además, el método MP2 suele sobrestimar el efecto de la correlación electrónica.

4.3.3. *Coupled cluster*

Los métodos perturbativos, como el método Møller-Plesset, añaden todo tipo de correcciones a la función de onda de referencia hasta un orden dado (2, 3, 4, etc.). La idea en los métodos *coupled cluster* (CC) es incluir todas las correcciones de un tipo determinado hasta orden infinito [109]. Los primeros desarrollos matemáticos de los métodos *coupled cluster* fueron realizados por Čížek y Paldus en 1980 [110].

En los métodos CC, la función de onda de un sistema se expresa de modo exponencial del siguiente modo:

$$\Psi_{\text{CC}} = e^{\hat{T}} \Psi_0 \quad (4.24)$$

donde Ψ_0 es la función de onda Hartree-Fock y \hat{T} es el operador *coupled-cluster*, definido por:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_N \quad (4.25)$$

siendo N el número de electrones del sistema y \hat{T}_1 , \hat{T}_2 , \hat{T}_3 , etc., son los operadores que generan excitaciones simples, dobles, triples, respectivamente, de la función de referencia Ψ_0 . Así, el operador cluster general viene dado por:

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T}_1 + \left(\hat{T}_2 + \frac{1}{2!} \hat{T}_1^2 \right) + \left(\hat{T}_3 + \hat{T}_2 \hat{T}_1 + \frac{1}{3!} \hat{T}_1^3 \right) + \left(\hat{T}_4 + \hat{T}_3 \hat{T}_1 + \frac{1}{2!} \hat{T}_2^2 + \frac{1}{2!} \hat{T}_2 \hat{T}_1^2 + \frac{1}{4!} \hat{T}_1^4 \right) + \dots \quad (4.26)$$

Con la función de onda *coupled cluster*, la ecuación de Schrödinger queda como:

$$\hat{H} e^{\hat{T}} \Psi_0 = E e^{\hat{T}} \Psi_0 \quad (4.27)$$

y, por tanto, la energía *coupled cluster*:

$$E_{\text{CC}} = \langle \Psi_0 | \hat{H} e^{\hat{T}} | \Psi_0 \rangle \quad (4.28)$$

Si se incluyen todos los operadores \hat{T}_N , se generan todos los determinantes excitados posibles y la función *coupled cluster* es equivalente a la función *full CI*. Evidentemente, no es posible alcanzar tal nivel de precisión ni aun para sistemas pequeños, por lo que es necesario truncar en un orden determinado. Según incorporen un tipo de excitaciones u otras, se les asigna diferentes nombres, como CCD (sólo dobles excitaciones), CCSD (incluye simples y dobles excitaciones), CCSDT (incluye simples, dobles y triples excitaciones), etc. Ni que decir tiene que a medida que aumenta el orden, el esfuerzo computacional se multiplica de forma considerable.

Como ventaja con respecto al método CI puede mencionarse que mientras este no es *size-consistent*, los métodos CC sí lo son. Por el contrario, como desventaja se puede señalar que el cálculo de la energía de correlación electrónica es más complicado y menos preciso, ya que, al no emplear la teoría variacional, puede llegar a obtenerse más del 100 % de la energía de correlación exacta.

4.3.4. Métodos multiconfiguracionales

La función de onda MCSCF se puede considerar una expansión truncada de la función CI. La idea principal de los métodos multiconfiguracionales es la optimización simultánea de orbitales y de coeficientes de expansión a lo largo del proceso de obtención de la energía mínima del sistema. De este modo, la función de onda será:

$$\Phi_0 = \Psi_0 + \sum_{i,a} c_i^a \Psi_i^a + \sum_{i,j,a,b} c_{ij}^{ab} \Psi_{ij}^{ab} + \dots \quad (4.29)$$

donde

$$\Psi_i = \sum_{\mu}^N c_{i\mu} \Psi_{\mu} \quad (4.30)$$

Por tanto, se lleva a cabo la determinación variacional óptima tanto de los coeficientes de la expansión de configuraciones como de los orbitales implicados en las mismas mediante un proceso iterativo, manteniéndose invariables los coeficientes $c_{i\mu}$. En el caso de una sola configuración, el proceso MCSCF sería equivalente al modelo más sencillo empleado en la química cuántica: la teoría Hartree-Fock. Es de señalar que la mayoría de las expresiones que definen la teoría MCSCF se basa en el formalismo de la segunda cuantización.

El método CASSCF (*Complete Active Space Self-Consistent Field*) es, probablemente, el método MCSCF más utilizado hoy en día. En dicho método, los orbitales se clasifican en tres tipos, dependiendo del papel que desempeñan en la construcción de la función de onda multielectrónica: orbitales inactivos, activos y secundarios. Los orbitales inactivos y activos están ocupados en la función de onda, mientras que los orbitales secundarios, también denominados virtuales o externos, constituyen el resto del espacio orbital, que se encuentra fijado en función del conjunto de base monoeléctrico usado para construir los orbitales moleculares. La función de onda CASSCF se forma mediante una combinación lineal de todas las configuraciones posibles que se pueden formar entre los orbitales activos y los electrones activos, esto es, en el espacio configuracional expandido por los orbitales activos, la función CASSCF es completa.

Para la elección del espacio activo no existe un protocolo sistemático, puesto que depende del sistema y del tipo de tránsitos electrónicos que se quieran estudiar. Como regla general se puede decir que el espacio deberá contener aquellos orbitales cuyos números de ocupación varíen significativamente de 2 y de 0 durante el proceso considerado. Orbitales con números de ocupación cercanos a 2 deben trasladarse al conjunto de inactivos, y los que tengan dichos valores casi 0 deben tratarse como virtuales. El espacio activo debe ser el menor espacio posible que permita el estudio adecuado del sistema en cuestión. Siempre podremos evaluar la idoneidad de la elección realizada mediante cálculos de calibrado; por otro lado, la presencia o ausencia de estados intrusos (que se definen como aquellos pertenecientes al espacio de interacción de primer orden para los que el correspondiente valor propio del hamiltoniano de orden cero es similar al valor propio de la función de orden cero) nos confirmará lo adecuado o no del espacio activo elegido y podremos replantearnos, si fuera necesario, su ampliación en base a la estructura de la función de primer orden.

En un cálculo realizado a nivel CASSCF se tiene en cuenta la correlación estática, de largo alcance, describiéndose el efecto de las cuasidegeneraciones entre varias configuraciones. La correlación dinámica, que refleja la interacción electrón-electrón de corto alcance, se puede aproximar bien mediante métodos variacionales como *MultiReference CI* (MRCI) [111] o empleando la teoría de perturbaciones como hace el método CASPT2 (*Complete Active Space Perturbation Theory of Second Order*) [112, 113].

El primer tratamiento de la correlación electrónica dinámica en métodos multiconfiguracionales se realizó empleando el método MRCI, que aproxima la función de onda como una expansión de configuraciones simple y doblemente excitadas con respecto a un conjunto de configuraciones de referencia seleccionadas. La función de onda obtenida suele ser muy exacta para sistemas pequeños y con conjuntos de bases no muy extensos; sin embargo, para sistemas grandes, esta aproximación demanda excesivos recursos computacionales.

En cambio, la aproximación basada en la teoría de perturbaciones se ha erigido como un método válido para una amplia variedad de aplicaciones, en particular, en espectroscopia electrónica. Sus principios básicos son sencillos: comenzando con una función de referencia CASSCF, los efectos de correlación electrónica dinámica se estiman empleando la teoría de perturbación de segundo orden.

El método CASPT2 corrige la función de onda de primer orden y, por consiguiente, la energía de segundo orden. La solución a la ecuación

$$\hat{H}(\lambda)\Psi(\lambda) = E(\lambda)\Psi(\lambda) \quad (4.31)$$

se expande en una serie de potencias de λ

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \lambda\hat{H}' \quad (4.32)$$

$$\Psi = \Psi^0 + \lambda\Psi^{(1)} + \lambda^2\Psi^{(2)} \quad (4.33)$$

$$E = E^0 + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} \quad (4.34)$$

Si introducimos estos términos en la ecuación de Schrödinger y los agrupamos según el orden de λ :

$$\hat{H}^0\Psi^0 = E^0\Psi^0 \quad (4.35)$$

$$(\hat{H}^0 - E^0)\Psi^{(1)} = (E^{(1)} - \hat{H}^{(1)})\Psi^0 \quad (4.36)$$

$$(\hat{H}^0 - E^0)\Psi^{(2)} = (E^{(1)} - \hat{H}^{(1)})\Psi^{(1)} + E^{(2)}\Psi^0 \quad (4.37)$$

De este modo, las correcciones de orden k a la función de onda $\Psi^{(k)}$ y a la energía $E^{(k)}$ se obtienen resolviendo consecutivamente las correspondientes ecuaciones

de perturbación. Por tanto, la corrección general de orden k a la energía, se puede expresar como:

$$E^{(k)} = \langle \Psi^0 | \hat{H}' | \Psi^{k-1} \rangle \quad (4.38)$$

Si extendemos el tratamiento perturbativo al caso multiconfiguracional, empleando como función de referencia Ψ^0 la función CASSCF, el hamiltoniano de orden cero se puede escribir como:

$$\hat{H}^0 = \hat{P}^0 \hat{F} \hat{P}^0 + \hat{P}^K \hat{F} \hat{P}^K + \hat{P}^{\text{SD}} \hat{F} \hat{P}^{\text{SD}} + \hat{P}^X \hat{F} \hat{P}^X \quad (4.39)$$

donde $\hat{P}^0 = |\Psi^0\rangle \langle \Psi^0|$ es el operador de proyección de la función de referencia, K es el resto del espacio CAS CI, SD es el espacio que contiene las excitaciones simples y dobles con respecto a la función de referencia CAS y X es el resto del espacio CI.

Para los orbitales inactivos y externos, los elementos de la diagonal del operador de Fock son las energías de los orbitales, como se desprende del teorema de Koopmans. Entonces, se puede escribir el operador de Fock monoeléctrico como:

$$\hat{F} = \sum_p \sum_q f_{pq} \hat{E}_{pq} \quad (4.40)$$

donde $f_{pq} = h_{pq} + \sum_{r,s} D_{rs} [(pq|rs) - \frac{1}{2}(pr|qs)]$

La función CASSCF no varía con las rotaciones entre orbitales inactivos, activos y externos. De este modo, si elegimos estos tres subconjuntos de orbitales (inactivos i , activos a y externos e) la matriz f de modo que sea diagonal dentro de cada subconjunto.

$$\begin{aligned} \hat{F} = & \sum_i \varepsilon_i \hat{E}_i + \sum_a \varepsilon_a \hat{E}_a + \sum_e \varepsilon_e \hat{E}_e + \\ & \sum f_{ai} [\hat{E}_{ia} + \hat{E}_{ai}] + \sum f_{ei} [\hat{E}_{ie} + \hat{E}_{ei}] + \sum f_{ea} [\hat{E}_{ae} + \hat{E}_{ea}] \end{aligned} \quad (4.41)$$

Con la definición de \hat{H}^0 sólo las configuraciones que interaccionan directamente con la función de referencia CASSCF se deben incluir en la función de onda de primer orden

$$|\Psi^1\rangle = \sum_p \sum_q \sum_r \sum_s C_{pqrs} |pqrs\rangle \quad (4.42)$$

siendo $|pqrs\rangle = \hat{E}_{pq}\hat{E}_{rs}|\Psi^0\rangle$, es decir, son combinaciones lineales de orbitales CSF con coeficientes que proceden de la función de referencia $|\Psi^0\rangle$.

Las diferentes funciones que contribuyen al espacio SD en general son no ortogonales entre sí. Por tanto, la ecuación de primer orden para los coeficientes C_{pqrs} es:

$$(\mathbf{F} - E_0\mathbf{S})\mathbf{C} = -\mathbf{V} \quad (4.43)$$

donde \mathbf{F} es la matriz de Fock en el espacio SD, \mathbf{S} es la matriz de solapamiento, \mathbf{C} es el vector de los coeficientes y \mathbf{V} es el vector que representa la interacción entre el espacio SD y la función de referencia, y cuyos elementos tienen la forma $V_{pqrs} = \langle\Psi^0|\hat{H}|pqrs\rangle$

Esta ecuación no se puede resolver directamente por la dependencia lineal con la base, por lo que primero se diagonaliza \mathbf{S} y se transforma a la base correspondiente al mismo tiempo que se eliminan las dependencias lineales. La ecuación transformada se diagonaliza empleando un proceso iterativo, normalmente con el método de diagonalización de Davidson. Esta ecuación es similar a la del método MP2 cuando no hay orbitales activos.

Los elementos de \mathbf{F} tendrán, por tanto, la estructura:

$$\langle pqrs|\hat{F}|p'q'r's'\rangle = \sum_{\alpha\beta} \langle\Psi^0|\hat{E}_{sr}\hat{E}_{qp}\hat{E}_{\alpha\beta}\hat{E}_{p'q'}\hat{E}_{r's'}|\Psi^0\rangle \quad (4.44)$$

El cálculo de estos elementos de la matriz ocupa la mayor parte del tiempo que se emplea en los cálculos CASPT2, aún más cuanto mayor sea el espacio activo.

El método CASPT2 tiene como ventaja su validez para todos los problemas de teoría de estructura electrónica, ya que se puede aplicar tanto para el estudio de estados excitados como del estado fundamental, independientemente de la complejidad de la estructura electrónica del sistema. Por este motivo, este método es especialmente útil para el estudio de estados excitados y de complejos con metales de transición, donde las capas abiertas y las degeneraciones son muy comunes.

4.4. Teoría del Funcional de la Densidad

La Teoría del Funcional de la Densidad (*Density Functional Theory*, DFT) se basa en la idea de que cualquier observable se puede determinar exclusivamente una vez conocida la densidad electrónica ρ , la cual es una magnitud que puede ser medida experimentalmente (por ejemplo, con difracción de rayos X). Esta teoría fue desarrollada en su forma actual por Hohenberg y Kohn [114] y se basa en dos teoremas fundamentales:

1. Cualquier observable de un estado estacionario fundamental no degenerado puede ser calculado, en principio, de forma exacta a partir de la densidad electrónica de este estado fundamental.
2. La densidad electrónica de un estado fundamental no degenerado puede ser calculada, en principio de forma exacta, determinando aquella densidad que minimiza la energía del estado fundamental.

Con este segundo teorema se introduce el principio variacional en la teoría DFT. Así, la expresión de la energía se puede describir como:

$$E_0 \leq E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ne}[\rho] \quad (4.45)$$

siendo $T[\rho]$ la energía cinética de los electrones, $V_{ee}[\rho]$ la energía de repulsión electrón-electrón y $V_{ne}[\rho]$ la energía potencial electrón-núcleo.

Sabiendo que la densidad electrónica es el cuadrado de la función de onda, el acierto de los distintos métodos DFT está en describir funcionales que conecten la densidad electrónica con la energía.

Posteriormente, Kohn y Sham introdujeron los orbitales en el funcional, los cuales se obtienen por resolución de la ecuación:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + V(\mathbf{r}) \right] \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (4.46)$$

siendo la energía

$$E[\rho] = T[\rho] + \int V(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) \, d\mathbf{r} + V_{ee}[\rho] \quad (4.47)$$

La clave de la teoría Kohn-Sham es que se asume un sistema en el que los electrones no interactúan. Sin embargo, no se puede calcular la energía cinética total y el remanente de dicha energía cinética es absorbido por un término denominado de correlación-intercambio. Así, se puede escribir la energía DFT como:

$$E_{\text{DFT}}[\rho] = T_{\text{S}}[\rho] + E_{\text{ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad (4.48)$$

donde $J[\rho]$ es la energía de interacción electrostática de los electrones y $E_{\text{xc}}[\rho]$ es la llamada energía de «correlación-intercambio» e incluye todos los efectos no contemplados en $T_{\text{S}}[\rho]$ ni en $J[\rho]$.

La gran dificultad de la teoría DFT es la búsqueda de una expresión que ofrezca la mayor exactitud al término de correlación-intercambio. Por este motivo se han desarrollado a lo largo de los años varios modelos que dan cuenta de este término. Se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1. Métodos de densidad local

Se basan en la aproximación de densidad local (*Local Density Approximation*, LDA), en la que se asume que la densidad local puede ser tratada como un gas uniforme, es decir, que la densidad es una función que varía muy lentamente. La energía de intercambio viene dada por la fórmula de Dirac:

$$E_{\text{x}}^{\text{LDA}}[\rho] = -C_{\text{x}} \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) \, d\mathbf{r} \quad (4.49)$$

siendo $C_{\text{x}} = 3/4 (3/\pi)^{1/3}$.

Uno de los funcionales más conocidos de este tipo es el VWN, construido por Vosko, Wilk y Nusair [115].

$$\varepsilon_{\text{c}}^{\text{VWN}}[\rho] = A \left[\ln \frac{x^2}{X(x)} + \frac{2b}{Q} P - \frac{bx_0}{X(x_0)} \left(\ln \frac{(x-x_0)^2}{X(x)} + \frac{2(b+2x_0)}{Q} P \right) \right] \quad (4.50)$$

donde

$$\begin{aligned} x &= \left(\frac{3}{4\pi\rho(r)} \right)^{1/6} & X(t) &= t^2 + bt + c \\ Q &= (4c - b^2)^{1/2} & P &= \arctan \frac{Q}{2x + b} \end{aligned}$$

los parámetros toman los valores $A = 0,0310907$, $x_0 = -0,10498$, $b = 3,72744$ y $c = 12,9352$.

2. Métodos corregidos con el gradiente

Estos métodos consideran al sistema como un gas no uniforme. Las energías de correlación e intercambio no sólo dependen de la densidad electrónica, sino también de su derivada. Existen varios funcionales que emplean esta técnica, de los cuales podemos destacar:

- Funcional de Becke (B o B88): propone una corrección de la energía de intercambio del siguiente tipo:

$$\varepsilon_x^{\text{B88}} = \varepsilon_x^{\text{LDA}} + \Delta\varepsilon_x^{\text{B88}} \quad (4.51)$$

$$\Delta\varepsilon_x^{\text{B88}} = -\beta\rho^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x} \quad (4.52)$$

$$x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (4.53)$$

siendo β un parámetro que se determina por ajuste a datos atómicos conocidos.

- Funcional de Lee-Yang-Parr (LYP)

$$\varepsilon_c^{\text{LYP}} = -a \frac{\gamma}{(1 + d\rho^{-1/3})} - ab \frac{\gamma e^{-c\rho^{-1/3}}}{9(1 + d\rho^{-1/3})\rho^{8/13}} \times \left[18(2^{2/3})C_F(\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) - 18\rho t_w + \rho_\alpha(2t_w^\alpha + \nabla^2\rho_\alpha) + \rho_\beta(2t_w^\beta + \nabla^2\rho_\beta) \right] \quad (4.54)$$

$$\gamma = 2 \left[1 - \frac{\rho_\alpha^2 + \rho_\beta^2}{\rho^2} \right] \quad (4.55)$$

$$t_w^\sigma = \frac{1}{8} \left(\frac{|\nabla\rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma} - \nabla^2\rho_\sigma \right) \quad (4.56)$$

En los últimos años se están desarrollando mejoras de los funcionales introduciendo parte del intercambio exacto que es el calculado de la misma manera que en el método Hartree-Fock, pero con los orbitales Kohn-Sham. A estos funcionales se les denomina híbridos, siendo uno de los más conocidos el funcional B3LYP.

En resumen, la teoría DFT tiene como ventajas que introduce los efectos de correlación electrónica con un coste reducido y proporciona buenos resultados para gran cantidad de sistemas, pero su principal inconveniente es que no es válido para el estudio de sistemas que sean multideterminantes y para otros tipos de sistemas como los radicales cationes.

MÉTODO ASEP/MD

Como ya se ha indicado anteriormente, en la actualidad se dispone de muchos métodos orientados al estudio teórico de sistemas en fase condensada, distinguiéndose entre sí por el tratamiento clásico o cuántico que puede realizarse de sus dos partes constituyentes: la molécula de soluto y el resto o disolvente.

De entre todos los métodos existentes, es cometido del investigador la elección de aquel que mejor se adecua a sus necesidades y posibilidades, en función del sistema que se quiere estudiar y de la precisión exigida, así como también de los recursos computacionales disponibles.

Si nuestro principal interés es el estudio de la interacción entre el soluto y el disolvente y de cómo este influye en las propiedades electrónicas y geométricas del soluto, los métodos clásicos son los menos adecuados para cubrir nuestros objetivos, puesto que al hacer una representación clásica de todo el sistema, incluido el soluto, pierden relevancia los aspectos locales y químicos del problema.

Por otro lado, los métodos puramente cuánticos implican un coste computacional tan elevado que deben limitar el nivel de descripción de las moléculas así como el número de configuraciones consideradas. Por tales razones, son los métodos mixtos los más utilizados en la actualidad para el estudio de sistemas y reacciones químicas en fase condensada. En este contexto, son muchos los métodos que se han

desarrollado en un intento de mejorar o suprimir las inexactitudes o carencias de los existentes.

5.1. Fundamentos del método

Manteniendo la óptica ya mencionada de los métodos mixtos, nuestro grupo de investigación ha desarrollado la aproximación denominada ASEP/MD, acrónimo en inglés de *Averaged Solvent Electrostatic Potential / Molecular Dynamics*. El ASEP/MD puede ser considerado un método QM/MM secuencial que emplea la conocida aproximación del Campo Medio (*Mean Field Approximation*, MFA) y que, como se ha demostrado ya en diversos trabajos de investigación, reduce drásticamente el número de cálculos cuánticos a realizar sin introducir errores significativos en las propiedades estudiadas. La esencia del método está en introducir la perturbación del disolvente en el hamiltoniano molecular del soluto a través de una función de distribución continua. La perturbación promedio del disolvente la hemos denominado ASEP o Potencial Electrostático Promedio del Disolvente. Este potencial promedio se calcula como media del potencial electrostático para una serie de configuraciones seleccionadas tras un proceso de simulación, empleando dinámica molecular.

Como suele ocurrir en los métodos QM/MM, el hamiltoniano molecular del soluto se divide en tres términos:

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{MM}} + \hat{H}_{\text{QM}} + \hat{H}_{\text{QM/MM}} \quad (5.1)$$

donde se separan los términos que corresponden a la parte cuántica, \hat{H}_{QM} , la clásica, \hat{H}_{MM} , y la interacción entre ellas, $\hat{H}_{\text{QM/MM}}$.

En la metodología ASEP/MD, la parte cuántica del sistema sólo está formada por la o las moléculas de soluto, por lo que no es más que su hamiltoniano molecular en fase gas, mientras que la parte clásica del sistema está formada por las moléculas de disolvente.

La energía y la función de estado de la molécula de soluto solvatada se obtienen resolviendo la ecuación de Schrödinger que hace uso del hamiltoniano perturbado:

$$(\hat{H}_{\text{QM}} + \hat{H}_{\text{QM/MM}}) |\Psi\rangle = E |\Psi\rangle \quad (5.2)$$

en donde el término de interacción tiene la siguiente forma:

$$\hat{H}_{QM/MM} = \hat{H}_{QM/MM}^{elec} + \hat{H}_{QM/MM}^{vdW} \quad (5.3)$$

A su vez,

$$\hat{H}_{QM/MM}^{elec} = \int \hat{\rho} \langle V_d(\mathbf{r}, \rho) \rangle d\mathbf{r} \quad (5.4)$$

siendo $\hat{\rho}$ el operador densidad electrónica del soluto e indicando los paréntesis angulares que se usa un valor promedio. De esta forma, el término $\langle V_d(\mathbf{r}) \rangle$ representa el potencial electrostático promedio generado por el disolvente en la posición \mathbf{r} , y se obtiene a partir de los datos extraídos de una simulación previa con dinámica molecular. A este término lo identificaremos en adelante como ASEP.

El término $\hat{H}_{QM/MM}^{vdW}$ es el hamiltoniano correspondiente a las interacciones de Van der Waals, que generalmente se representan mediante un potencial de tipo Lennard-Jones. Se debe aclarar que sólo el término electrostático $\hat{H}_{QM/MM}^{elec}$ se introduce en el hamiltoniano molecular, esto es, otras contribuciones a la energía de interacción soluto-disolvente como son los términos de repulsión y dispersión incluidos en $\hat{H}_{QM/MM}^{vdW}$, se tratan con potenciales clásicos semiempíricos y, por tanto, no modifican la función de onda del soluto.

No debemos olvidar que, en esencia, la utilidad de un operador hamiltoniano con término efectivo depende, en gran medida, de la posibilidad que hay de obtener el potencial electrostático del disolvente de una manera sencilla. En el método ASEP/MD se opta por el cálculo numérico del potencial electrostático promedio generado por el disolvente en el volumen ocupado por el soluto.

El esquema básico procedimental del método ASEP/MD se organiza en las siguientes etapas (véase la figura 5.1):

1. Se realiza un cálculo cuántico en vacío de la molécula de soluto y se obtienen un conjunto de cargas puntuales que representan a la densidad de carga de la molécula de soluto y que se sitúan generalmente en los núcleos de los átomos. Para el ajuste de las cargas al potencial empleamos principalmente el método CHELP (*CHarges from Electrostatic Potential*) desarrollado por Chirlian y Francl [116] o el método CHELPG (*CHarges from Electrostatic Potential Grid*),

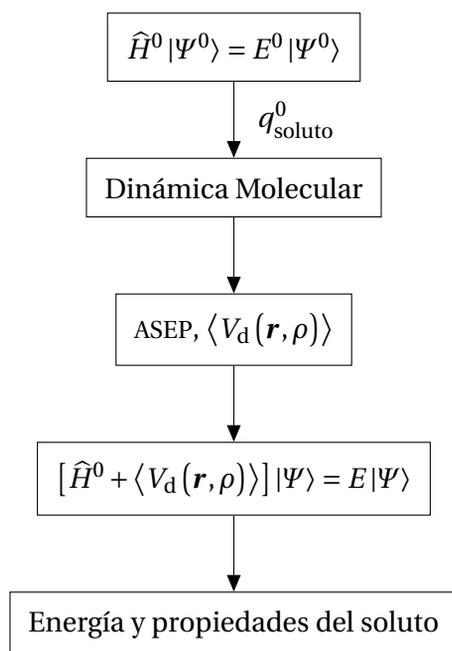


Figura 5.1: Esquema del método ASEP/MD no acoplado.

desarrollado por Breneman y col. [117]. Estas cargas sirven como parámetros de entrada en el siguiente paso.

2. Se procede a la simulación mediante dinámica molecular para el sistema completo y a la selección de un conjunto de configuraciones en equilibrio con la distribución electrónica del soluto en vacío, una vez alcanzada la fase de producción.
3. Para cada configuración seleccionada del disolvente se calcula el potencial electrostático que las moléculas de disolvente generan en la zona ocupada por el soluto. A continuación se calcula el valor promedio, es decir, el ASEP. Una vez obtenido el potencial promedio en forma numérica, se obtienen las cargas puntuales que lo van a representar.
4. De nuevo se realiza un cálculo cuántico de la molécula de soluto, incluyendo ahora la presencia del efecto del disolvente (ASEP) mediante las cargas obtenidas en el paso anterior.

Este esquema constituye la versión más simple del método, a la que denominamos ASEP/MD No Acoplado. En esta versión no acoplada del método no se tiene en cuenta la posible respuesta del disolvente a los cambios en la estructura electrónica

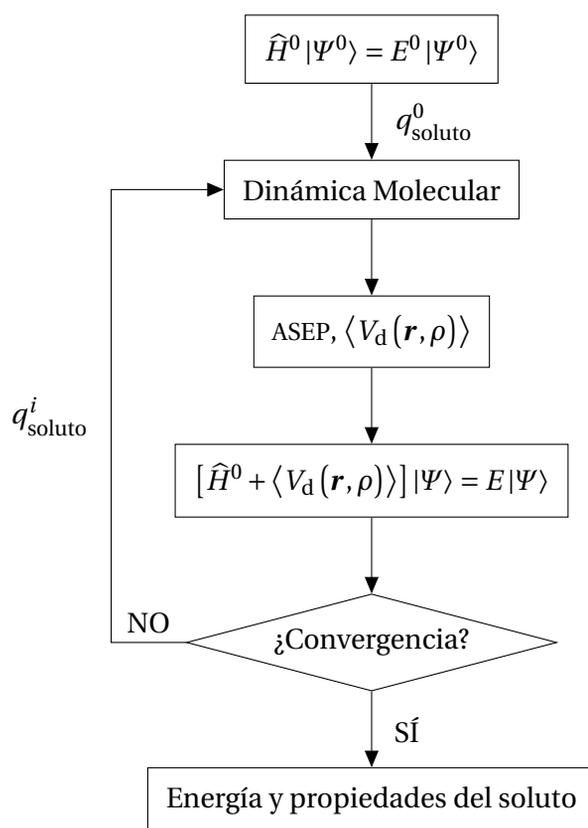


Figura 5.2: Esquema del método ASEP/MD acoplado.

que se producen en el soluto, ya que para realizar la simulación se emplean las cargas del soluto obtenidas en vacío. Resulta conveniente, por tanto, realizar el proceso de forma autoconsistente. Para ello, una vez resuelta la ecuación de Schrödinger en disolución, hallamos las cargas atómicas que mejor reproducen el potencial electrostático generado por el soluto a partir de su nueva función de onda, y estas se emplean a continuación como parámetros de entrada para un nuevo cálculo de dinámica molecular. Este proceso se continúa hasta conseguir la convergencia, tanto en las cargas como en la energía de interacción soluto-disolvente.

Durante este proceso autoconsistente, que aparece representado en la figura 5.2, la distribución de carga del soluto, q_{solute}^i , varía en cada paso i del ciclo; sin embargo, la distribución de carga de las moléculas de disolvente utilizadas en el cálculo de dinámica molecular se mantiene constante. Esta versión mejorada la hemos denominado modelo ASEP/MD Parcialmente Acoplado.

La versión parcialmente acoplada del método ASEP/MD puede emplearse en el estudio de disoluciones y de líquidos puros. En este último caso existe la posibilidad de adoptar una segunda estrategia, ya que, en los líquidos puros, las moléculas de soluto y disolvente son iguales. Obviamente, la distribución de carga de cada molécula depende del entorno específico en el que se encuentre, pero, dado que utilizamos la aproximación de Campo Medio, podemos asumir que todas y cada una de las moléculas sienten el mismo campo eléctrico promedio; por tanto, en buena aproximación podemos suponer que todas las moléculas en el líquido tienen idéntica distribución electrónica promedio. Esto quiere decir que se puede emplear la distribución electrónica obtenida para la molécula de soluto, tratada mecanocuánticamente, para representar todas las moléculas en el cálculo de simulación con dinámica molecular.

Hacemos notar que, en esta última versión mejorada del método ASEP/MD, a la que denominamos ASEP/MD Completamente Acoplado, las moléculas de disolvente se representan usando las cargas atómicas obtenidas en el cálculo cuántico de la molécula de soluto. Esta distribución electrónica en las moléculas del disolvente se emplea tanto en el cálculo de dinámica molecular como en el cálculo del potencial ASEP. El procedimiento implica que la distribución electrónica del disolvente (que es réplica de la que posee el soluto) cambia en cada ciclo; es decir, el disolvente también se polariza y, por tanto, es necesario incluir un término adicional que tenga en cuenta la energía gastada en la polarización de las moléculas de disolvente.

Puesto que la estructura del disolvente y, por lo tanto, el ASEP, varía en función de la distribución electrónica del soluto, las ecuaciones 5.2 y 5.4 han de resolverse de manera iterativa precisándose, por lo general, unos pocos ciclos sucesivos de cálculos cuánticos y de dinámica molecular para alcanzar la convergencia.

Como ya se ha explicado, en el método ASEP/MD se calcula numéricamente el potencial electrostático promedio generado por el disolvente en el volumen ocupado por el soluto. Posteriormente, se representa el ASEP numérico en forma de un conjunto finito de cargas puntuales q_i susceptibles de ser introducidas de forma simple en el cálculo cuántico.

Tal potencial vendrá representado como:

$$\langle V_d(\mathbf{r}, \rho) \rangle = \sum_{i=1}^n \frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \quad (5.5)$$

De manera más detallada, la obtención de las cargas que permiten construir el ASEP se organiza según las siguientes etapas:

1. Las configuraciones seleccionadas se rotan y trasladan con respecto a un nuevo sistema de referencia centrado en el centro de masas del soluto y orientado según sus ejes principales de inercia. De este modo, todas las coordenadas de las moléculas de disolvente estarán referidas al mismo sistema.
2. Se identifican las cargas pertenecientes a las moléculas de disolvente que, en cualquiera de las configuraciones seleccionadas de la dinámica molecular, se encuentran dentro de la primera capa de solvatación. Estas cargas se incluyen explícitamente en el cálculo del ASEP. Para disminuir el número de cargas, se agrupan todas aquellas que distan entre sí menos de una distancia dada, que normalmente suele ser de 0,5 Å. Al objeto de obtener la perturbación promedio, el valor de cada carga se divide por el número de configuraciones del disolvente que fueron seleccionadas para el cálculo del ASEP.
3. Se calcula, para cada configuración seleccionada de la dinámica molecular, el potencial electrostático generado por las cargas pertenecientes a las moléculas que no forman parte de la primera capa de solvatación en los distintos puntos de una red tridimensional definida en el volumen ocupado por el soluto, esto es, en un conjunto de puntos definidos mediante esferas interpenetradas cuyos radios son los radios de Van der Waals de los átomos del soluto y a los que se les multiplica por un factor f . Los nodos, es decir, los puntos donde se calculará el potencial, se generan dividiendo el volumen en cada dirección del espacio en n partes. Los valores usuales para f y n suelen ser 0,7 y 12, respectivamente, ya que, como se ha demostrado en estudios anteriores, estos valores proporcionan un compromiso aceptable entre la calidad de los resultados obtenidos y el coste computacional. Por último, se promedia sobre las distintas configuraciones.
4. Se obtiene un conjunto de cargas situadas fuera de la primera capa de solvatación y cuyo valor se ajusta para reproducir el potencial residual obtenido como

diferencia del ASEP y del potencial producido por las cargas explícitas de la primera capa de solvatación.

El número total de cargas introducidas en el hamiltoniano perturbado puede oscilar entre 10 000 y 35 000, según sea la naturaleza del sistema estudiado y según sean los valores que se tomen para la distancia de la primera capa de solvatación y la distancia mínima entre las cargas.

El número de cargas obtenidas según el procedimiento descrito en el punto 4, asciende a un total de 60, distribuidas en los vértices de un icosaedro truncado cuyo centro coincide con el centro de masas de la molécula de soluto.

Una vez que ya se dispone del ASEP, podemos resolver la ecuación de Schrödinger para el hamiltoniano con el término efectivo y, por lo tanto, extraer la función de onda y energía del soluto en disolución.

En el método totalmente acoplado, dado que suponemos que las moléculas de soluto y disolvente son idénticas, la energía de distorsión (esto es, la energía que se emplea en la polarización de cada molécula) se puede calcular como:

$$\Delta E^{\text{pol}} = \langle \Psi | \hat{H}_{\text{QM}} | \Psi \rangle - \langle \Psi^0 | \hat{H}_{\text{QM}} | \Psi^0 \rangle \quad (5.6)$$

Por lo tanto, la energía potencial total del sistema, supuesto que todas las moléculas tienen la misma energía de interacción, será:

$$E = \frac{1}{2} N (E^{\text{int}} + E^{\text{LJ}}) + N \Delta E^{\text{pol}} \quad (5.7)$$

donde N es el número total de moléculas incluidas en la simulación, E^{LJ} es la energía Lennard-Jones por molécula y E^{int} es la energía de interacción electrostática soluto-disolvente, definida como

$$E^{\text{int}} = \langle \Psi | \hat{H}_{\text{QM/MM}} | \Psi \rangle \quad (5.8)$$

Para líquidos puros, la magnitud que es susceptible de comparación con los resultados experimentales es la energía de vaporización o energía potencial total promedio, E^{vap} , que se puede calcular fácilmente dividiendo la ecuación 5.7 por el número de moléculas que constituyen el sistema, N :

$$E^{\text{vap}} = \frac{E}{N} = \frac{1}{2} (E^{\text{int}} + E^{\text{LJ}}) + \Delta E^{\text{pol}} \quad (5.9)$$

5.2. Disolvente polarizable

En el caso de la versión totalmente acoplada del método, al representar todas las moléculas del sistema con la distribución electrónica de la molécula de soluto que se ha obtenido cuánticamente, estamos permitiendo la polarización simultánea de todas las moléculas del sistema, algo que, en general, no está considerado en la mayoría de los métodos QM/MM.

En el estudio de disoluciones necesitamos seguir una estrategia diferente. La versión del ASEP/MD parcialmente acoplada descrita anteriormente no tiene en cuenta la polarización electrónica de las moléculas de disolvente en respuesta al campo eléctrico generado por el soluto y por el propio disolvente. Este tipo de respuesta es importante en muchos tipos de procesos como, por ejemplo, en el estudio de estados electrónicos excitados, donde se produce un cambio brusco en la distribución de carga de la molécula de soluto mientras que los núcleos mantienen sus posiciones por más tiempo. Por tanto, aunque la estructura del disolvente permanezca constante al pasar a otro estado electrónico, no ocurre lo mismo con la distribución electrónica.

Como el disolvente se representa clásicamente, hemos de tener en cuenta su polarización a través de su polarizabilidad electrónica, bien sea usando la medida experimental o bien mediante la polarizabilidad calculada con alguno de los métodos disponibles.

En nuestro procedimiento, la contribución debida a la polarización del disolvente se introduce sólo en el cálculo del potencial promedio (ASEP). Esto quiere decir que las dinámicas moleculares se siguen realizando con distribuciones de carga fijas, es decir, no polarizables. Así, de cada dinámica molecular se obtiene una estructura del disolvente que suponemos válida y empleamos tal estructura en el cálculo del potencial de interacción, permitiendo ahora que el disolvente se polarice. Para ello, una vez realizada la simulación y seleccionadas las configuraciones oportunas, a cada molécula de disolvente se le asignan las correspondientes cargas atómicas de la molécula en el vacío, a las que denominaremos cargas permanentes q_s^0 y sus dipolos inducidos, designados como μ_k . Puesto que los momentos dipolares inducidos generan a su vez un campo eléctrico, este cálculo debe realizarse de forma iterativa. De

este modo, cuando acabe el proceso, los momentos inducidos y el campo eléctrico se encontrarán mutuamente equilibrados entre sí.

Se puede describir el proceso de polarización del siguiente modo:

1. En primer lugar, se calcula el campo eléctrico generado por el soluto y por las cargas permanentes del resto de moléculas de disolvente sobre cada uno de los centros polarizables (generalmente situado en el centro de masas de cada una de las moléculas de disolvente).
2. Este campo eléctrico provoca en cada uno de ellos un momento dipolar inducido que a su vez generan un campo eléctrico sobre el resto de centros polarizables. El proceso debe, por tanto, ser iterativo y se repite hasta llegar a convergencia.
3. Por último, mediante un proceso de ajuste de cargas similar al descrito anteriormente, se calculan las cargas que mejor reproducen el potencial electrostático generado por los dipolos inducidos, promediado para todas las configuraciones. El potencial total es suma de dos contribuciones: el creado por las cargas permanentes y el creado por los dipolos inducidos, siendo esta vez las cargas permanentes las del disolvente en vacío y no aquellas obtenidas de la dinámica molecular. Así, el potencial total tendrá la forma:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_s \frac{q_s^0}{r_{sj}} + \sum_k \frac{\boldsymbol{\mu}_k \mathbf{r}_{kj}}{r_{kj}^3} \quad (5.10)$$

siendo $\mathbf{r}_{kj} = \mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k$

4. Para la resolución de la ecuación de Schrödinger en disolución, se introduce el ASEP en el hamiltoniano molecular del soluto de forma análoga a como lo hacemos en el caso del disolvente no polarizable, si bien conviene puntualizar que sólo las cargas situadas en la capa externa son las que introducen el efecto de los dipolos inducidos tanto de la primera capa de solvatación como de las moléculas restantes.
5. Una vez obtenida una nueva distribución electrónica del soluto se reinicia el cálculo de dipolos inducidos del disolvente, conservándose la estructura del disolvente inicial. El proceso total continuará hasta que se alcance la convergencia, de igual modo que en los métodos acoplados.

En este proceso polarizable se tendrán que reescribir las distintas componentes de la energía de interacción entre el soluto y el disolvente:

$$U^{\text{elec}} = \sum_i q_i V_i^{\text{sol}} \quad (5.11)$$

$$U_{\rho q}^{\text{elec}} = \sum_i q_i^0 V_i^{\text{sol}} \quad (5.12)$$

donde E^{elec} es la energía de interacción electrostática total y $E_{\rho q}^{\text{elec}}$ es la energía debida únicamente a las cargas permanentes. La energía de interacción del soluto con los dipolos inducidos del disolvente, $U_{\rho\mu}^{\text{elec}}$, puede calcularse de manera indirecta:

$$U_{\rho\mu}^{\text{elec}} = U^{\text{elec}} - U_{\rho q}^{\text{elec}} = \sum_i (q_i - q_i^0) V_i^{\text{sol}} = \sum_i q_i^{\mu} V_i^{\text{sol}} \quad (5.13)$$

siendo q_i^{μ} las cargas que reproducen el potencial debido únicamente a los dipolos inducidos del disolvente.

Al tener en cuenta las energías necesarias para polarizar tanto la molécula de soluto como las de disolvente, se obtiene para la energía potencial total del sistema:

$$U = \frac{1}{2} \left(U^{\text{elec}} - U_{\rho q}^{\text{elec}} \right) + U^{\text{dist}} + \left[\frac{1}{2} U_{q\mu} + U_{qq} + U^{\text{vdW}} \right] \quad (5.14)$$

Los términos entre corchetes implican únicamente al disolvente, es decir, a la porción del sistema descrita mediante MM, y se calculan fácilmente como promedio de las N configuraciones consideradas. De estos términos, sólo $U_{q\mu}$ se ve afectado por una alteración en la distribución electrónica del soluto, por lo tanto, si se estudian diferencias energéticas entre dos estados del soluto (como es el caso de las transiciones electrónicas), U_{qq} y U^{vdW} serán constantes y se pueden desestimar.

Podemos obtener la energía total del sistema (energía cuántica del soluto más energía del disolvente polarizable) como :

$$U = U_{qq} + U_{q\mu} + U_{\mu\mu} + U_{\rho q} + U_{\rho\mu} + U_{\text{dist}}^{\text{sol}} + U_{\text{dist}}^{\text{dvte}} \quad (5.15)$$

donde la q se refiere a las cargas permanentes de las moléculas de disolvente, μ a los dipolos inducidos del disolvente y ρ es la densidad de carga del soluto, calculada de forma cuántica.

Los distintos términos de dicha ecuación se definen como:

- Energía de interacción electrostática entre cargas permanentes del disolvente,

$$U_{qq} = \frac{1}{2} \sum_i q_i V_i^q \quad (5.16)$$

donde V_i^q es el potencial electrostático generado por las cargas permanentes del disolvente en la posición ocupada por la carga q_i .

- Energía de interacción electrostática entre los dipolos inducidos del disolvente μ_i y las cargas permanentes q_i :

$$U_{q\mu} = - \sum_i \mu_i E_i^q \quad (5.17)$$

donde E_i^q es el campo eléctrico generado por las cargas permanentes del disolvente en la posición ocupada por el dipolo μ_i .

- Energía de interacción electrostática entre dipolos inducidos del disolvente:

$$U_{\mu\mu} = - \frac{1}{2} \sum_i \mu_i E_i^\mu \quad (5.18)$$

donde E_i^μ es el campo eléctrico generado por los dipolos inducidos del disolvente en la posición ocupada por los dipolos μ_i .

- Energía de distorsión del disolvente, indica la energía que se emplea en la polarización de las moléculas de disolvente:

$$U_{\text{dist}}^{\text{dvte}} = \sum_i \frac{\mu_i \alpha_i^{-1} \mu_i}{2} = \frac{1}{2} \sum_i \mu_i E_i = \frac{1}{2} \sum_i \mu_i [E_i^q + E_i^\mu + E_i^p] = - \frac{1}{2} U_{q\mu} - U_{\mu\mu} - \frac{1}{2} U_{p\mu} \quad (5.19)$$

donde α_i es la polarizabilidad.

- Energía de interacción electrostática entre las cargas permanentes del disolvente y el soluto:

$$U_{pq} = \frac{1}{2} \sum_i q_i V_i^p \quad (5.20)$$

donde V_i^p es el potencial electrostático generado por la distribución electrónica del soluto.

- Energía de interacción electrostática entre los dipolos inducidos del disolvente y el soluto:

$$U_{\rho\mu} = \frac{1}{2} \sum_i \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{E}_i^{\rho} \quad (5.21)$$

donde \mathbf{E}_i^{ρ} es el campo eléctrico generado por el soluto.

- Energía de distorsión del soluto, indica la energía que se emplea en la polarización de la molécula de soluto:

$$U_{\text{dist}}^{\text{sol}} = \langle \Psi | \hat{H}_{\text{QM}} | \Psi \rangle - \langle \Psi^0 | \hat{H}_{\text{QM}} | \Psi^0 \rangle \quad (5.22)$$

donde Ψ y Ψ^0 son las funciones de onda del soluto en disolución y en vacío, respectivamente.

De este modo, la expresión final de la energía total del sistema será:

$$U = U_{\text{qq}} + \frac{1}{2} U_{\text{q}\mu} + U_{\text{p}\text{q}} + \frac{1}{2} U_{\rho\mu} + U_{\text{dist}}^{\text{sol}} \quad (5.23)$$

5.3. Optimización de geometrías

Una de las últimas mejoras incorporadas al método ASEP/MD ha sido el desarrollo y puesta a punto de la metodología que permite la determinación de puntos críticos sobre superficies de energía libre de moléculas en disolución. Esta cuestión es de gran importancia puesto que posibilita el acceso a nuevos campos de aplicaciones, muy especialmente el estudio de reacciones químicas en disolución y el de estados excitados. El método ASEP/MD emplea el método del Gradiente de la Energía Libre (*Free Energy Gradient*, FEG) [118, 119], cuya principal ventaja es que permite la obtención tanto de estados estacionarios como de transición.

El procedimiento seguido para obtener la geometría óptima de cualquier molécula consiste en buscar la conformación y estructura geométrica para la que su energía potencial es mínima; esto es, encontrar las coordenadas nucleares en las que se cumple que el gradiente es nulo y la Hessiana definida positiva. El gradiente y la Hessiana son la primera y segunda derivada, respectivamente, de la energía potencial

respecto de las coordenadas del sistema:

$$\frac{\partial E}{\partial r} = 0 \quad (5.24)$$

$$\frac{\partial^2 E}{\partial r^2} > 0 \quad (5.25)$$

Toda estructura molecular viene descrita por un conjunto de coordenadas que, si son cartesianas, se representarán en forma de un vector de $3N$ dimensiones, siendo N el número de átomos. El gradiente es otro vector de $3N$ dimensiones y la hessiana es una matriz de $3N \times 3N$ dimensiones, en la que cada elemento es la segunda derivada de la energía respecto a dos coordenadas.

Si el gradiente es nulo, hay evidencia de que nos encontramos ante un punto estacionario y su naturaleza viene determinada por las características de la matriz hessiana. Si todos los valores propios de la matriz hessiana son positivos, nos encontramos ante un mínimo de energía, absoluto o relativo. Si un número determinado de ellos, por ejemplo n , son negativos y todos los demás positivos, tendremos un punto de ensilladura o *saddle point* de orden n . Si existe un único valor propio negativo en nuestra hessiana, se trata de un punto de ensilladura de orden 1, que corresponde a un estado de transición. Un punto de silla vendría representado tridimensionalmente por un mínimo en todas las direcciones excepto en una, que es un máximo, por lo que la forma de la superficie es de silla de montar, tomando como plano de referencia el plano de dos de las coordenadas y como eje de referencia a la energía.

Como ya hemos indicado, la hessiana es una matriz de $3N \times 3N$ elementos, siendo N el número de átomos de la molécula en estudio. Para conocer su curvatura necesitamos los valores propios de la hessiana, es decir, los elementos diagonales obtenidos una vez diagonalizada la matriz; igualmente obtendremos el vector propio correspondiente a cada valor propio. La operación que ha de realizarse es:

$$\mathbf{A} = \mathbf{X} \mathbf{D} \mathbf{X}^T \quad (5.26)$$

donde \mathbf{A} y \mathbf{D} son las matrices hessiana sin diagonalizar y diagonalizada, respectivamente, y \mathbf{X} y \mathbf{X}^T son las matrices normal y transpuesta de los vectores propios.

Si todos los elementos diagonales de la matriz \mathbf{D} son positivos, nos encontramos en una situación de mínima energía, de modo que cualquiera de las vibraciones correspondientes a estos modos normales conducirá siempre a dicho mínimo. Por el contrario, si uno de estos modos normales es negativo, nos encontramos en un punto de ensilladura, siendo el vector propio correspondiente a este modo normal el que indicará la dirección de evolución del sistema.

Como ya se ha indicado, una de las últimas innovaciones del método ASEP/MD ha sido la incorporación de la metodología necesaria para la optimización de geometrías moleculares en disolución. Fundamentalmente, en el marco de la aproximación QM/MM existen dos métodos para encontrar la geometría optimizada en disolución de una molécula:

- Permitir que durante la DM la molécula siga la dirección del gradiente instantáneo asociado a esa configuración, lo que requiere un cálculo cuántico por cada configuración.
- Optimización siguiendo el Gradiente de la Energía Libre (FEG), en el que se calcula el promedio de las fuerzas sobre los núcleos de los átomos del soluto, localizando de este modo los puntos estacionarios sobre la superficie de energía libre del sistema.

Dada la filosofía de la metodología ASEP/MD, este último método de optimización es el que ha sido implementado en nuestro algoritmo.

Así, el promedio de la fuerza sobre los átomos de soluto, $\langle \mathbf{F}(\mathbf{r}) \rangle$, en cada configuración, se expresa como:

$$\mathbf{g}(\mathbf{r}) = \frac{\partial G(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} = \left\langle \frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right\rangle = -\langle \mathbf{F}(\mathbf{r}) \rangle \quad (5.27)$$

donde $\mathbf{g}(\mathbf{r})$ es el gradiente, $G(\mathbf{r})$ es la energía libre, $E(\mathbf{r})$ es la energía de la molécula de soluto y los paréntesis angulares denotan un promedio estadístico.

La hessiana se calcula como:

$$\mathbf{H}(\mathbf{r}) = \left\langle \frac{\partial^2 E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}^2} \right\rangle - \beta \left\langle \left(\frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right) \left(\frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right)^T \right\rangle + \beta \left\langle \left(\frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right) \right\rangle \left\langle \left(\frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right)^T \right\rangle \quad (5.28)$$

$$\mathbf{H}(\mathbf{r}) = \left\langle \frac{\partial^2 E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}^2} \right\rangle - \beta \left[\langle \mathbf{F}(\mathbf{r})^2 \rangle - \langle \mathbf{F}(\mathbf{r}) \rangle^2 \right] \quad (5.29)$$

donde el superíndice T indica una transposición y $\beta = 1/k_B T$, siendo k_B la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta. El último término de la ecuación 5.29 está relacionado con las fluctuaciones térmicas de la fuerza.

La energía de la molécula de soluto se puede dividir en dos términos:

$$E = E_{QM} + E_{QM/MM} \quad (5.30)$$

En nuestro modelo, la energía potencial total $E_{QM/MM}(\mathbf{r})$ de cada configuración se descompone en una componente electrostática, $E_{QM/MM}^{elec}(\mathbf{r})$, y en otra de Van der Waals, $E_{QM/MM}^{vdW}(\mathbf{r})$.

$$E_{QM/MM}(\mathbf{r}) = E_{QM/MM}^{elec}(\mathbf{r}) + E_{QM/MM}^{vdW}(\mathbf{r}) \quad (5.31)$$

Según la filosofía del ASEP/MD, el promedio del potencial electrostático sobre todas las configuraciones seleccionadas es sustituido por el valor del potencial electrostático de una configuración promedio, por lo que:

$$\mathbf{g}(\mathbf{r}) = \left\langle \frac{\partial E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right\rangle = \left\langle \frac{\partial E_{QM}(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right\rangle + \left\langle \frac{\partial E_{QM/MM}(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right\rangle \quad (5.32)$$

$$\mathbf{g}(\mathbf{r}) \approx \frac{\partial \langle E_{QM}(\mathbf{r}) \rangle}{\partial \mathbf{r}} + \frac{\partial \langle E_{QM/MM}^{elec}(\mathbf{r}) \rangle}{\partial \mathbf{r}} + \left\langle \frac{\partial E_{QM/MM}^{vdW}(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}} \right\rangle \quad (5.33)$$

Y para el caso de la hessiana será:

$$\mathbf{H}(\mathbf{r}) = \left\langle \frac{\partial^2 E(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}^2} \right\rangle = \left\langle \frac{\partial^2 E_{QM}(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}^2} \right\rangle + \left\langle \frac{\partial^2 E_{QM/MM}(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}^2} \right\rangle \quad (5.34)$$

$$\mathbf{H}(\mathbf{r}) \approx \frac{\partial^2 \langle E_{QM}(\mathbf{r}) \rangle}{\partial \mathbf{r}^2} + \frac{\partial^2 \langle E_{QM/MM}^{elec}(\mathbf{r}) \rangle}{\partial \mathbf{r}^2} + \left\langle \frac{\partial^2 E_{QM/MM}^{vdW}(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}^2} \right\rangle \quad (5.35)$$

habiéndose despreciado en la expresión de la hessiana las fluctuaciones térmicas de las fuerzas, ya que en una configuración promedio estas fluctuaciones se anulan. Con respecto a la contribución de Van der Waals en las expresiones del gradiente y de la hessiana, no es necesario para su obtención ningún cálculo cuántico, determinándose su valor fácilmente a partir de las configuraciones del disolvente obtenidas de dinámica molecular.

En comparación con los modelos QM/MM tradicionales, los errores que introducen las ecuaciones descritas anteriormente son:

- La distribución electrónica del soluto obtenida al resolver la ecuación de Schrödinger en presencia de la perturbación promedio, ρ , es diferente del valor medio de la distribución electrónica obtenida para cada configuración del disolvente, es decir, $\rho \neq \langle \rho \rangle$. Esta diferencia aparece porque en los métodos QM/MM tradicionales la distribución electrónica del soluto se ajusta en cada etapa a la nueva configuración del disolvente, lo cual no ocurre en las teorías de Campo Medio. Este error, conocido como componente Stark, es inherente a la aproximación del Campo Medio empleada.
- En el cálculo de la hessiana se desprecian las fluctuaciones térmicas de la fuerza, el último término de la ecuación 5.29. Como se ha indicado anteriormente, si bien pueden existir estas fluctuaciones cuando se consideran diversas configuraciones, el concepto carece de sentido cuando la configuración promedio empleada en los cálculos es sólo una.

El proceso de optimización de geometrías con el método ASEP/MD se lleva a cabo mediante la realización de las siguientes etapas, cuyo esquema se puede observar en la figura 5.3:

1. Se comienza obteniendo la distribución de cargas del soluto, q_{solute}^0 , mediante un cálculo *ab initio* en vacío. Esta distribución se usará como dato de entrada en el cálculo de la primera dinámica molecular.
2. Se realiza una dinámica molecular y, a partir de los datos que proporciona, se obtiene el Potencial Electrostático Promedio generado por el disolvente, ASEP, y la contribución de Van der Waals (dependiente únicamente de las posiciones de los núcleos) al gradiente y a la hessiana.
3. El ASEP se introduce en el hamiltoniano molecular del soluto. La función de estado del soluto, ahora en disolución, se puede obtener resolviendo la ecuación de Schrödinger que emplea el hamiltoniano efectivo asociado.
4. Se calculan las contribuciones electrostáticas al gradiente, $\partial/\partial r \langle E_{\text{QM/MM}}^{\text{elec}}(\mathbf{r}) \rangle$, y la hessiana, $\partial^2/\partial r^2 \langle E_{\text{QM/MM}}^{\text{elec}}(\mathbf{r}) \rangle$, y se añaden a las contribuciones de Van der Waals (segundos términos de las ecuaciones 5.33 y 5.35). Con esta información se obtiene una nueva geometría empleando algún de los algoritmos de optimización disponibles.
5. Con la nueva geometría se obtiene la función de onda electrónica del soluto en disolución y se calcula una nueva distribución de cargas para el soluto, q_{solute}^i .

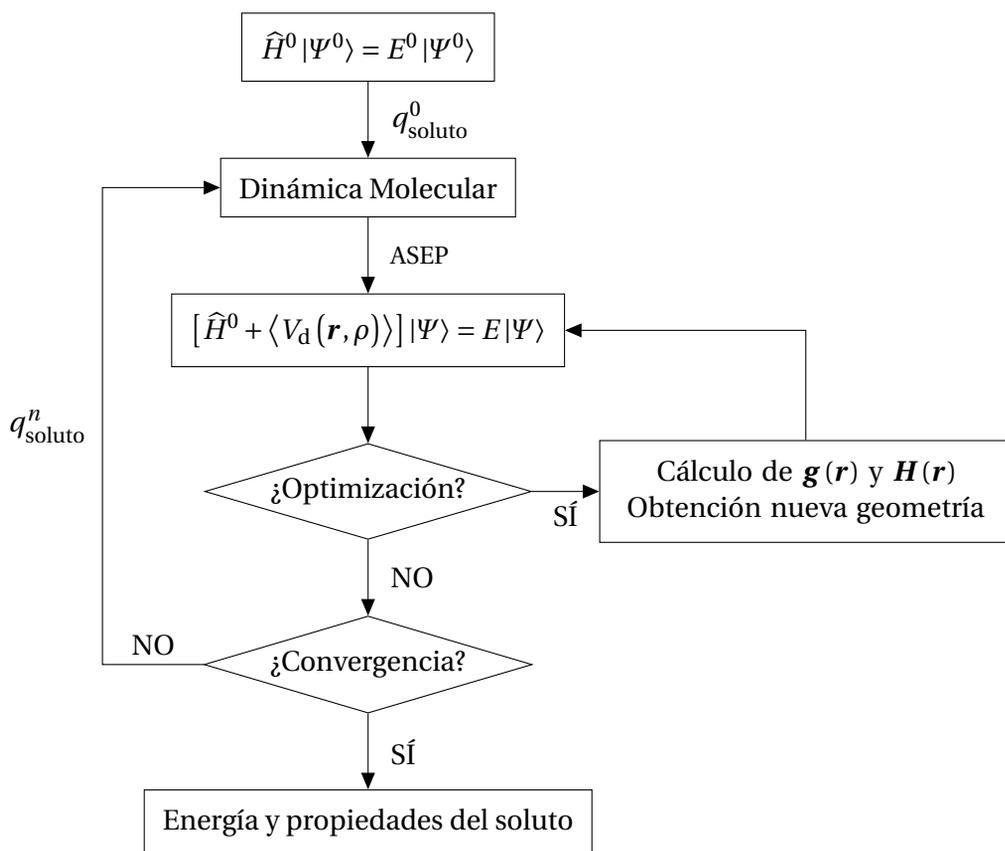


Figura 5.3: Esquema del proceso de optimización mediante el método ASEP/MD.

La nueva geometría y distribución electrónica del soluto se emplea entonces como dato de entrada para otro cálculo de dinámica molecular (2.^a etapa). Este proceso se repite hasta que se consigue la convergencia según criterios estructurales y energéticos previamente establecidos.

Para la obtención de una nueva geometría a partir de una precedente (4.^a etapa) disponemos de distintas alternativas:

- Utilizar sólo la fuerza para determinar la posición del siguiente punto en la superficie de energía libre. Es el denominado método de la pendiente máxima o *steepest descent method*:

$$\mathbf{r}_{k+1} = \mathbf{r}_k + \mathbf{F}_k \quad (5.36)$$

- Hallar el siguiente punto empleando la fuerza y la hessiana, mediante el método de Newton:

$$\mathbf{r}_{k+1} = \mathbf{r}_k + \mathbf{H}_k^{-1} \mathbf{F}_k \quad (5.37)$$

Generalmente se suele introducir un parámetro en las dos ecuaciones anteriores, λ , cuyo valor puede ser un dato predeterminado o bien obtenerse mediante minimización lineal. Las ecuaciones quedarían ahora de la forma:

$$\mathbf{r}_{k+1} = \mathbf{r}_k + \lambda \mathbf{F}_k \quad (5.38)$$

$$\mathbf{r}_{k+1} = \mathbf{r}_k + \lambda \mathbf{H}_k^{-1} \mathbf{F}_k \quad (5.39)$$

En los casos en los que la hessiana no pueda calcularse o presente un coste excesivo, pueden emplearse otros métodos, llamados con frecuencia métodos cuasi-Newton. En estos métodos \mathbf{H}^{-1} se aproxima mediante una matriz simétrica definida positiva \mathbf{B} , que se va actualizando de iteración en iteración. La matriz inicial \mathbf{B}_0 puede ser cualquier matriz simétrica definida positiva, y a falta de una mejor estimación puede tomarse la matriz unidad \mathbf{I} , pero, si es posible, suele ser más adecuado tomar $\mathbf{B}_0 = \mathbf{H}^{-1}$ (sólo es necesario hacer el cálculo de la hessiana una vez). Así, la fórmula general de estos métodos es:

$$\mathbf{r}_{k+1} = \mathbf{r}_k + \lambda \mathbf{B}_k \mathbf{F}_k \quad (5.40)$$

donde λ puede ser 1 o puede calcularse por minimización lineal en cada iteración. Una vez obtenido el nuevo punto \mathbf{r}_{k+1} , y con la información de \mathbf{r}_k , \mathbf{r}_{k+1} , y los gradientes \mathbf{g}_k , \mathbf{g}_{k+1} , se actualiza la matriz \mathbf{B}_k para obtener \mathbf{B}_{k+1} .

Para la actualización de la matriz hessiana \mathbf{B} existen diversas fórmulas, cada una más adecuada en distintos casos, siendo las dos más utilizadas la BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) [120–124] y la DFP (Davidon-Fletcher-Powell) [125–127].

Durante el proceso de optimización ASEP/MD, el soluto sufre cambios tanto en su geometría como en su distribución electrónica. En previos estudios se ha observado la validez de este método de optimización en disolución analizando distintas propiedades como la evolución del momento dipolar o la estructura del disolvente que rodea al soluto según transcurran los ciclos de optimización.

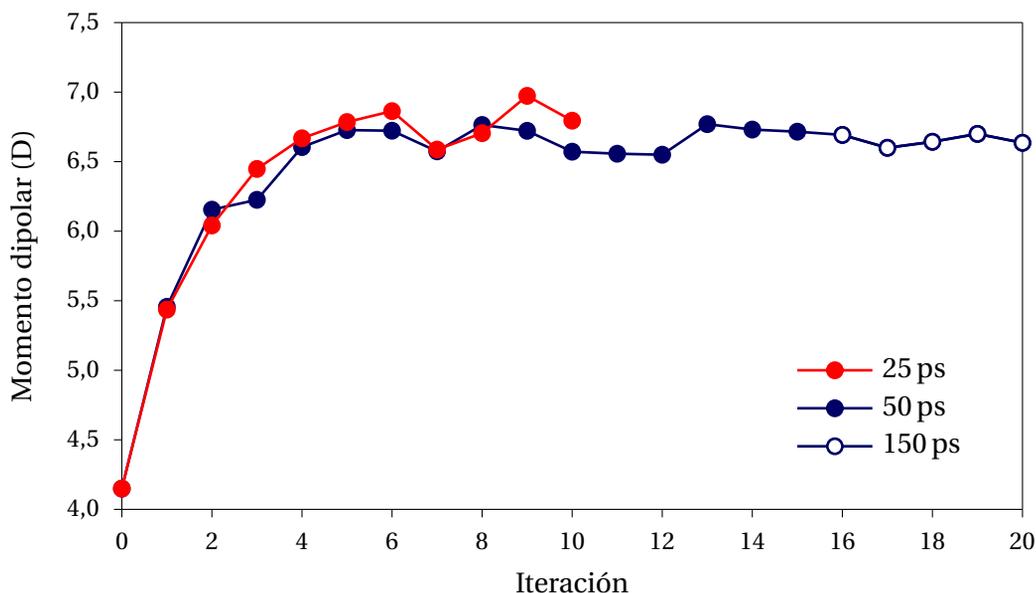


Figura 5.4: Evolución del momento dipolar para la formamida en agua durante el proceso de optimización.

En las figuras 5.4 y 5.5 se muestran dichas evoluciones para el estudio de la formamida en disolución acuosa [57]. Respecto al momento dipolar (figura 5.4) se observa su bajo valor en vacío y cómo a medida que transcurre la solvatación y el proceso de optimización, el momento dipolar aumenta y se mantiene estable en torno a un valor determinado, valor que es un 60 % mayor que el correspondiente a la fase gaseosa. En esta gráfica también se ha incluido el análisis de la influencia que el tamaño de la DM pueda tener en el proceso. Se debe llegar a un compromiso entre buenos resultados y un cálculo de tiempo adecuado. Así, se puede observar que para un tiempo de 25 ps el disolvente no puede equilibrar su estructura adecuadamente con respecto a la estructura y la distribución de carga del soluto. En cambio, a partir de 50 ps se obtienen los mismos valores de momento dipolar, por lo que aumentar la DM hasta los 150 ps no aporta mejoría al cálculo y emplea el triple de tiempo.

Esta polarización del soluto está acompañada por un incremento paralelo de la estructura del disolvente alrededor del soluto. Esto se observa en la evolución de la función de distribución radial del oxígeno del agua alrededor del oxígeno de la formamida, representada en la figura 5.5. Según progresa la polarización, aumenta la altura del primer pico de la rdf y se desplaza a distancias más cortas. Durante

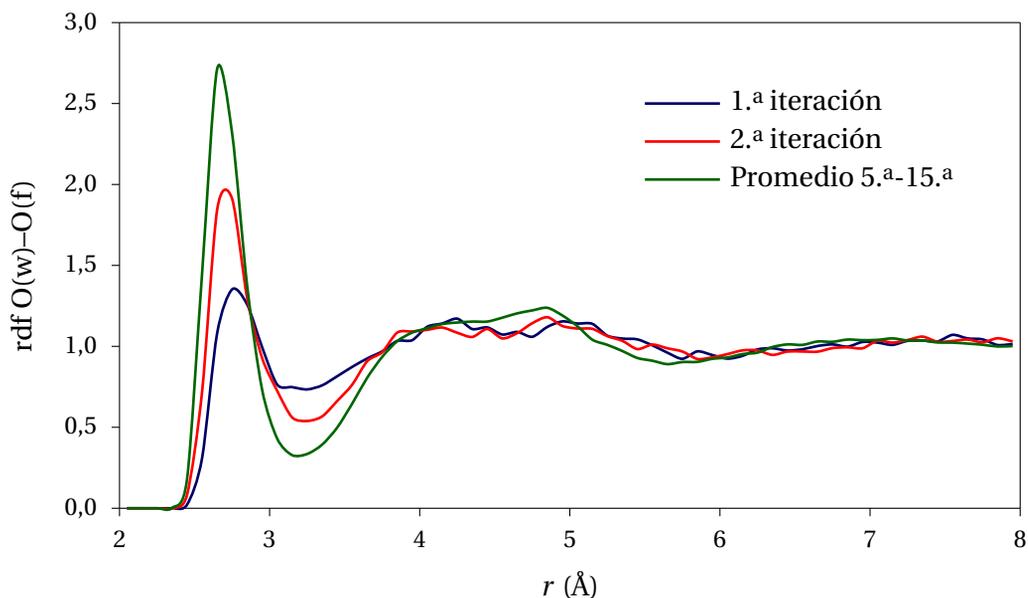


Figura 5.5: Evolución de la función de distribución radial entre el oxígeno de la formamida y el oxígeno del agua durante el proceso de optimización, con simulaciones de 50 ps.

este proceso, la distribución electrónica del soluto y la estructura del disolvente se equilibran mutuamente.

5.4. Cálculo de energías libres

Durante el proceso de polarización ASEP/MD, se espera observar una disminución en la energía libre durante las primeras iteraciones (señal de que el sistema se estabiliza) y una fluctuación en torno a un valor determinado una vez que se ha alcanzado la convergencia, fluctuación debida a que las muestras de configuraciones generadas por las simulaciones son finitas. Debido a la naturaleza del método ASEP/MD, se consideró el método de perturbación de energía libre (FEP) como el más adecuado, ya que permite, de una manera sencilla, el cálculo de las energías libres tras haber obtenido las configuraciones en equilibrio con los distintos sistemas. Como se ha mencionado, entre dos iteraciones sucesivas del método ASEP/MD tiene lugar una variación en las cargas atómicas del soluto y, posiblemente, en su geometría. El objetivo, por lo tanto, es calcular la diferencia de energía libre entre dos sistemas

en los que la geometría del soluto cambia de \mathbf{r}_{i-1} a \mathbf{r}_i , y su función de onda (y con ella la distribución electrónica y cargas atómicas) varía en consecuencia.

La expresión empleada para obtener esta diferencia de energía libre es la siguiente (sustituyendo ya la energía libre de Helmholtz por la de Gibbs):

$$\Delta G_i = G(\mathbf{r}_i) - G(\mathbf{r}_{i-1}) = \Delta E_{\text{QM}} + k_B T \ln \left\langle e^{\beta[E_{\text{QM/MM}}(\mathbf{r}_i) - E_{\text{QM/MM}}(\mathbf{r}_{i-1})]} \right\rangle_i \quad (5.41)$$

$$\Delta E_{\text{QM}} = E_{\text{QM}}(\mathbf{r}_i) - E_{\text{QM}}(\mathbf{r}_{i-1}) = \langle \Psi_i | \hat{H}_i^0 | \Psi_i \rangle - \langle \Psi_{i-1} | \hat{H}_{i-1}^0 | \Psi_{i-1} \rangle \quad (5.42)$$

donde ΔE_{QM} corresponde a la diferencia de energía cuántica del soluto, mientras que el segundo sumando corresponde a la diferencia en la interacción soluto-disolvente. Para el cálculo de este segundo sumando, basta con tomar la muestra de configuraciones en equilibrio con el soluto en el estado i y, para cada una de ellas calcular la diferencia de $E_{\text{QM/MM}}$ según se consideren la geometría y distribución de cargas del soluto en el estado i (\mathbf{r}_i) o $i-1$ (\mathbf{r}_{i-1}).

Este método es válido no sólo para calcular la diferencia de energía entre dos iteraciones consecutivas del proceso ASEP/MD, sino entre dos sistemas cualesquiera. Así, por ejemplo, pueden obtenerse las estructuras (geometrías y distribuciones de carga) de dos confórmeros, A y B de un mismo soluto y, posteriormente, calcular la diferencia de energía libre entre ellos. Cuando los sistemas son demasiado diferentes, se recurre a la técnica mostrada en la ecuación 3.58, creando estados intermedios, que no tienen necesariamente sentido físico:

$$\Delta G_{\text{A} \rightarrow \text{B}} = E_{\text{QM}}(\mathbf{r}_\text{B}) - E_{\text{QM}}(\mathbf{r}_\text{A}) + k_B T \sum_{i=1}^{m+1} \ln \left\langle e^{\beta[E_{\text{QM/MM}}(\mathbf{r}_i) - E_{\text{QM/MM}}(\mathbf{r}_{i-1})]} \right\rangle_i = \quad (5.43)$$

$$E_{\text{QM}}(\mathbf{r}_\text{B}) - E_{\text{QM}}(\mathbf{r}_\text{A}) - k_B T \sum_{i=0}^m \ln \left\langle e^{-\beta[E_{\text{QM/MM}}(\mathbf{r}_{i+1}) - E_{\text{QM/MM}}(\mathbf{r}_i)]} \right\rangle_i$$

De esta manera, basta con efectuar un cálculo de FEP entre los dos sistemas, considerando únicamente la energía de interacción entre soluto y disolvente, y al resultado sumarle la diferencia en las E_{QM} , valores que se obtienen de los cálculos ASEP/MD previos.

Los estados intermedios, como ya se ha mencionado, pueden elegirse de la manera que resulte más conveniente, pues la energía libre es función de estado y no depende de la naturaleza de estos estados intermedios; lo más sencillo es realizar una

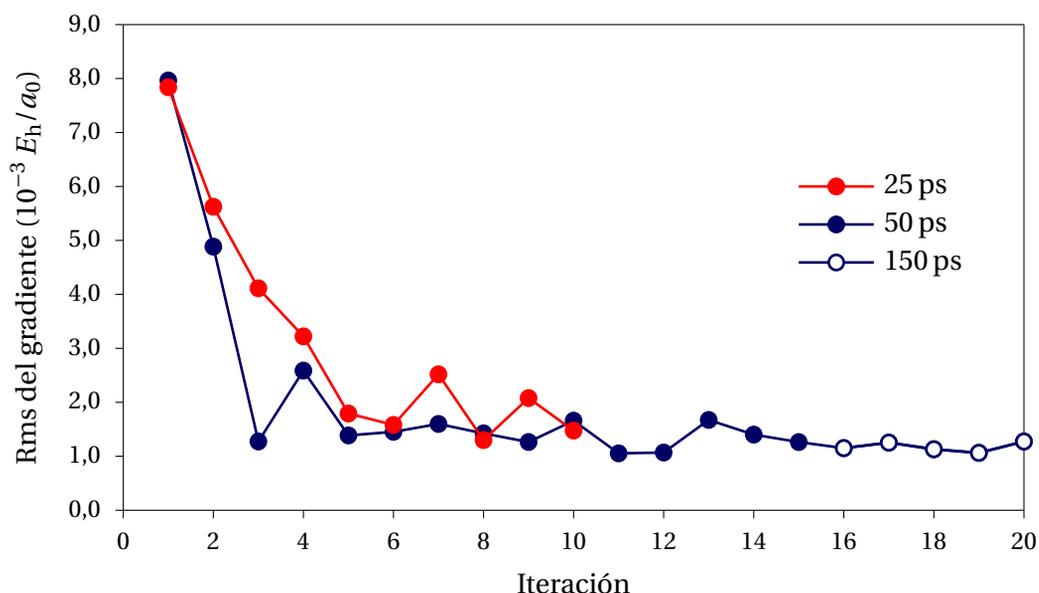


Figura 5.6: Evolución de la rms del gradiente sobre la superficie de energía libre de la formamida en disolución acuosa durante el proceso de optimización. Se muestra el gradiente inicial tras cada dinámica molecular.

interpolación lineal entre \mathbf{r}_A y \mathbf{r}_B . A efectos del cálculo de energía libre, la energía de interacción entre soluto y disolvente, $E_{QM/MM}$ en las expresiones 5.42, 5.41 y 5.43, se calcula clásicamente, representando al soluto mediante su distribución de cargas en disolución.

De nuevo se pueden extraer de estudios previos ejemplos que nos ayuden a visualizar la validez de nuestra metodología. En este caso, con el estudio de la evolución de la energía libre y del gradiente durante la optimización en disolución de la formamida en agua. En la figura 5.6 se presenta la variación de la rms del gradiente sobre la superficie de energía libre durante el proceso ASEP/MD. Como ya se vio con la evolución del momento dipolar, se observa que al aumentar la duración de las simulaciones disminuyen las fluctuaciones del gradiente de la energía libre.

La evolución de la energía libre durante el proceso de optimización se muestra en la figura 5.7, tomando como cero de energía el valor correspondiente al sistema formamida-agua en el que la estructura de la formamida es la optimizada en vacío. En este caso, la diferencia entre el estado inicial y final se puede considerar una «energía libre de polarización», ΔG_{pol} . Como ocurre con el gradiente, la convergen-

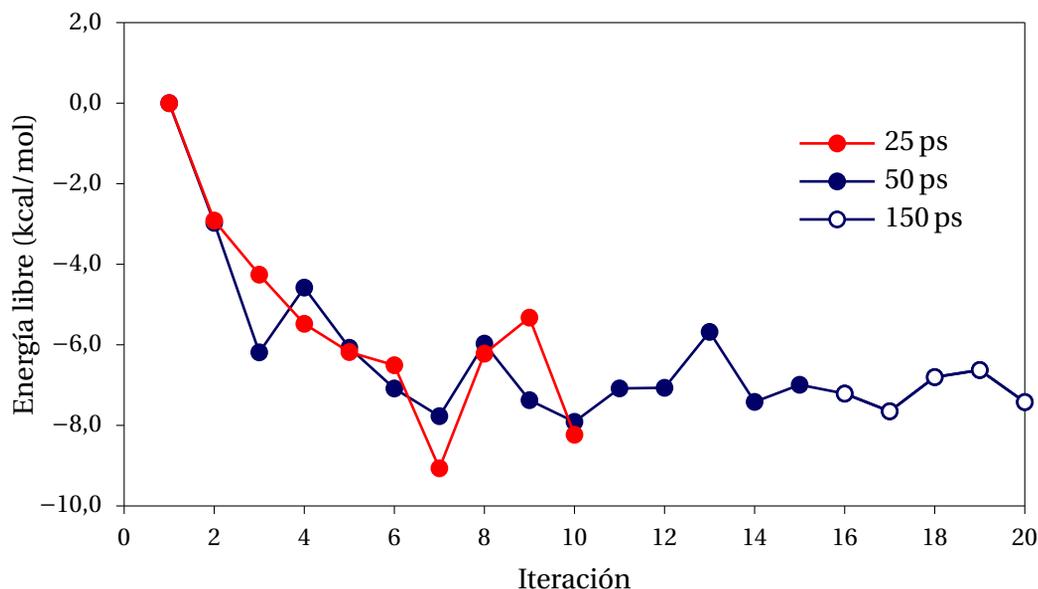


Figura 5.7: Evolución de la energía libre de polarización de la formamida en disolución acuosa durante el proceso de optimización.

cia se alcanza en pocas iteraciones (5 ó 6) y a partir de entonces el valor de la energía libre comienza a fluctuar. También en este caso se observa una disminución en las fluctuaciones al aumentar los tiempos de simulación y el valor medio de los últimos ciclos es prácticamente constante.

Así, se puede concluir que las tendencias en la energía libre y en su gradiente confirman que, efectivamente, el proceso de optimización se dirige a un mínimo en la superficie de energía libre. Ambas magnitudes disminuyen durante la optimización y el gradiente tiende a anularse.

5.5. Cálculo del *solvent shift*

El *solvent shift* («desplazamiento ocasionado por el disolvente») se define como el desplazamiento observado en la posición de las bandas del espectro electrónico como consecuencia del cambio de interacciones que se ocasiona al variar las características del medio que contiene al sistema (por ejemplo, cambiando el disolvente). Puede ser de dos tipos: desplazamiento batocrómico o *red shift*, en el que las bandas

del espectro electrónico se desplazan hacia zonas de menor frecuencia (a mayores longitudes de onda), y desplazamiento hipsocrómico o *blue shift*, en el que las bandas del espectro se desplazan hacia frecuencias mayores (a menores longitudes de onda).

El valor del *solvent shift* se puede obtener tanto teórica como experimentalmente como la diferencia de energías de absorción/emisión del sistema en distintos disolventes. Al objeto de intentar comprender los distintos factores que afectan al valor del *solvent shift* hay que tener en cuenta la descripción de todos los términos energéticos que se ha realizado en el apartado donde se explicaba el disolvente polarizable. De este modo, en el estudio de procesos fotoquímicos se deben considerar todas las contribuciones energéticas que intervienen en los mismos, como pueden ser la energía de polarización del soluto, energía de polarización del disolvente, etc.

Una vez calculada la energía de solvatación para los estados fundamental y excitado mediante la ecuación 5.23, el *solvent shift* se puede obtener mediante la diferencia:

$$\delta = U_{\text{exc}} - U_{\text{fund}} = \frac{1}{2}\delta_{\text{q}\mu} + \delta_{\text{p}\text{q}} + \frac{1}{2}\delta_{\text{p}\mu} + \delta_{\text{dist}}^{\text{sol}} \quad (5.44)$$

donde U_{exc} y U_{fund} son la energía total del estado excitado y del estado fundamental en disolución, respectivamente. El término U_{qq} se cancela ya que, en los tránsitos verticales donde la aproximación Franck-Condon es aplicable, este término tiene el mismo valor tanto en el estado fundamental como en el excitado. Desde un punto de vista práctico, la aproximación Franck-Condon implica que el proceso autoconsistente se lleva a cabo solo para el estado fundamental. Sin embargo, el segundo proceso cíclico, que permite la respuesta de los grados de libertad electrónicos del disolvente, es decir, donde se permite la polarización del disolvente en respuesta a los cambios en la distribución electrónica del soluto, se lleva a cabo tanto para el estado fundamental como para el excitado.

Nos gustaría remarcar que en una versión previa de este método, el término $q\mu$ no era considerado. Como se mostrará en nuestro estudio, este término no es despreciable y su contribución al valor total del *solvent shift* debe ser considerada.

5.6. Sumario

Ante todo lo visto en este capítulo, se puede concluir que las características más destacadas del método ASEP/MD son:

- Supone un gran ahorro de tiempo de cálculo, pues permite reducir el número de cálculos cuánticos que hay que realizar (desde varios miles a tan sólo una o dos decenas).
- Para la representación de la molécula de soluto permite el empleo de un elevado nivel en el cálculo cuántico y la posible inclusión de la correlación electrónica.
- Durante el proceso ASEP/MD, la distribución electrónica del soluto y la estructura del disolvente de su alrededor se equilibran mutuamente.
- Proporciona una descripción suficientemente detallada de la estructura del disolvente mediante cálculos de dinámica molecular, e incluye de manera explícita las cargas asociadas a las moléculas de la primera capa de solvatación.
- Permite realizar una descripción precisa (sin desarrollos multipolares) de la energía de interacción soluto-disolvente.
- Tiene en cuenta las modificaciones estructurales y electrónicas que sufre el disolvente como consecuencia de los cambios que tienen lugar en la distribución electrónica de la molécula de soluto y viceversa.

SEGUNDA PARTE

AMPLIACIÓN DE LA METODOLOGÍA
ASEP/MD

All models are wrong, but some are useful.

George E. P. Box

6

CÁLCULO DE ENERGÍAS LIBRES EN TRANSICIONES ELECTRÓNICAS

En el capítulo anterior se ha expuesto la forma de calcular diferencias de energía libre entre distintas estructuras geométricas con el método ASEP/MD. Cuando se estudia un proceso fotoquímico, nos encontramos ante el problema de calcular las diferencias de energía libre asociadas a transiciones electrónicas, es decir, entre estructuras correspondientes a distintas superficies de energía potencial. Para ello es necesario tener en cuenta consideraciones adicionales que se detallan a continuación.

Una vez que, con el método ASEP/MD, se han determinado las geometrías y funciones de onda de los estados inicial i y final f en disolución, podemos calcular la diferencia de energía libre entre los dos estados como suma de dos términos:

$$\Delta G_{\text{dif}} = \Delta E_{\text{sol}} + \Delta G_{\text{int}} \quad (6.1)$$

donde

$$\Delta E_{\text{sol}} = \langle \Psi^f | \hat{H}_{\text{QM}} | \Psi^f \rangle - \langle \Psi^i | \hat{H}_{\text{QM}} | \Psi^i \rangle \quad (6.2)$$

es la diferencia entre las energías internas de los dos estados mecanocuánticos en disolución, en nuestro caso, estados excitado y fundamental del soluto. Estas energías

internas se calculan empleando la función de onda obtenida en disolución, como se expuso en el capítulo anterior:

$$(\hat{H}_{QM} + \hat{H}_{QM/MM})|\Psi\rangle = E|\Psi\rangle \quad (5.2)$$

$$\hat{H}_{QM/MM}^{elec} = \int \hat{\rho} \langle V_d(\mathbf{r}, \rho) \rangle d\mathbf{r} \quad (5.4)$$

donde

$$\langle V_d(\mathbf{r}, \rho) \rangle = V_{ASEP}(\mathbf{r}) \quad (6.3)$$

es el potencial electrostático promedio generado por el disolvente que, en general, depende del estado del soluto. Las contribuciones Lennard-Jones a la energía de interacción soluto-disolvente se añaden a posteriori.

En la ecuación 6.1, el término ΔG_{int} es la diferencia de la energía libre de interacción soluto-disolvente entre los dos estados cuánticos. Para determinar su valor se emplea el método denominado perturbación de la energía libre FEP, donde el hamiltoniano del sistema se escribe como función del parámetro de perturbación λ . Para $\lambda = 0$, la geometría del soluto, su distribución de cargas y los parámetros Lennard-Jones corresponden al estado inicial, y para $\lambda = 1$ son los del estado final. Para la obtención de los estados intermedios se aplica una interpolación lineal. La diferencia de energía libre de interacción entre los estados correspondientes a λ y $\lambda + \Delta\lambda$ se calcula, según la teoría de perturbación de la energía libre (FEP), con la siguiente ecuación:

$$\Delta G_{int}^\lambda = -k_B T \ln \left\langle \exp \left(-\frac{E_{QM/MM}(\lambda + \Delta\lambda) - E_{QM/MM}(\lambda)}{k_B T} \right) \right\rangle_\lambda \quad (6.4)$$

donde $\langle \rangle_\lambda$ denota el promedio configuracional en equilibrio con el estado λ . Así, la variación de energía libre total es:

$$\Delta G_{int} = \sum_{\lambda=0}^1 \Delta G_{int}^\lambda \quad (6.5)$$

Se suele emplear un $\Delta\lambda$ comprendido entre 0,025 y 0,050. Esto quiere decir que se realizan entre 20 y 40 dinámicas moleculares para la determinación de ΔG_{int} . Para comprobar la calidad de la convergencia del cálculo, se comparan las energías libres

de interacción obtenidas «hacia adelante» y «hacia atrás»; en general, los resultados se consideran aceptables cuando los errores son menores del 5 %.

A su vez, la energía ΔG_{int} se puede dividir en dos términos: $\Delta G_{\text{int}} = \Delta E_{\text{int}} + \Delta G_{\text{dvte}}$, por lo que la ecuación 6.1 quedaría como:

$$\Delta G_{\text{dif}} = \Delta E_{\text{sol}} + \Delta E_{\text{int}} + \Delta G_{\text{dvte}} \quad (6.6)$$

El último término, ΔG_{dvte} , es la energía gastada en el cambio de la estructura del disolvente durante la transición y el término ΔE_{int} , la diferencia de la energía de interacción soluto-disolvente entre los estados inicial y final. Si el disolvente es no polarizable, esta diferencia es simplemente:

$$\Delta E_{\text{int}} = \langle \Psi^f | \hat{V}_{\text{ASEP}}^f | \Psi^f \rangle - \langle \Psi^i | \hat{V}_{\text{ASEP}}^i | \Psi^i \rangle \quad (6.7)$$

Sin embargo, cuando se considera un disolvente polarizable también se debe incluir la energía gastada en polarizar los grados de libertad electrónicos del disolvente. Estrictamente, esta energía electrónica de distorsión del disolvente se debería incluir en el término ΔG_{dvte} , sin embargo, debido a consideraciones computacionales, preferimos incluir la contribución asociada al desplazamiento electrónico del disolvente en el término ΔE_{int} y reservar el término ΔG_{dvte} únicamente para la energía de reorganización debida al movimiento de los núcleos de las moléculas de disolvente. De este modo, ΔG_{dvte} depende sólo de las coordenadas nucleares del disolvente. En nuestro caso se calcula ΔG_{dvte} como diferencia entre ΔG_{int} y ΔE_{int} a partir de las ecuaciones 6.5 y 6.7. Como apunte adicional, comentaremos que en la mayoría de las situaciones, por ejemplo, en transiciones adiabáticas, \hat{V}_{ASEP} es diferente en el estado inicial y final. Por el contrario, en otras situaciones, como cuando se estudian transiciones verticales y empenado disolventes no polarizables, \hat{V}_{ASEP} tiene el mismo valor en ambos estados.

Esta técnica es de utilidad para la determinación de energías de transición y de valores de *solvent shift* empleando un disolvente polarizable. Conociendo la ecuación de la energía de interacción soluto-disolvente para un disolvente polarizable

$$E_{\text{int}}^{\text{pol}} = \frac{1}{2} \Delta U_{\text{q}\mu} + \Delta U_{\text{p}\text{q}} + \frac{1}{2} \Delta U_{\text{p}\mu} \quad (6.8)$$

la energía de transición se calcula aplicando dicha ecuación para el estado inicial y final. De este modo, si añadimos estos términos a la ecuación 6.6 obtenemos la siguiente expresión:

$$\Delta G_{\text{dif}}^{\text{dist}} = \Delta E_{\text{sol}} + \frac{1}{2}\Delta U_{\text{q}\mu} + \Delta U_{\text{p}\text{q}} + \frac{1}{2}\Delta U_{\text{p}\mu} + \Delta G_{\text{dvte}} \quad (6.9)$$

Y el *solvent shift* se puede calcular como la diferencia entre la transición en vacío y en disolución, ΔE_{sol}^0 :

$$\delta = \Delta G_{\text{dif}}^{\text{dist}} - \Delta E_{\text{sol}}^0 = \Delta E_{\text{sol}}^{\text{dist}} + \frac{1}{2}\Delta U_{\text{q}\mu} + \Delta U_{\text{p}\text{q}} + \frac{1}{2}\Delta U_{\text{p}\mu} + \Delta G_{\text{dvte}} \quad (6.10)$$

En el caso de transiciones verticales, el término ΔG_{dvte} se cancela debido a la aproximación Franck-Condon, mientras que en transiciones adiabáticas, la estructura del disolvente se modifica durante la transición y no se puede despreciar su contribución.

En definitiva, la determinación de los valores de *solvent shift* con el método ASEP/MD incluye dos pasos. En el primero, la función de onda y la geometría del soluto se obtienen para cada estado que esté implicado en la transición. Durante este primer paso se supone que la distribución de carga de cada molécula de disolvente permanece fija, es decir, durante las simulaciones se considera un disolvente no polarizable. En el segundo paso, se permite a la distribución electrónica del disolvente responder a los cambios en la distribución de carga originada por la transición electrónica. Empleando la estructura del disolvente y la geometría del soluto obtenida en el primer paso, se acoplan de modo mecanocuántico la distribución electrónica del soluto y la polarización del disolvente. Para esto, se asigna una polarizabilidad a cada molécula de disolvente y simultáneamente, se reemplaza la distribución de carga efectiva empleada en el cálculo de dinámica molecular por los valores en fase gas de dichas moléculas. Es conocido que las cargas efectivas incluyen cierto grado de polarización implícita del disolvente, por este motivo, cuando se considera un modelo polarizable es necesario emplear las cargas en vacío de las moléculas de disolvente para evitar que se incluya dos veces este efecto de polarización.

De este modo, se puede proponer el siguiente esquema final para la determinación de las energías de transición y de *solvent shift* con disolvente polarizable:

1. La geometría y las funciones de onda de los estados inicial y final se calculan en disolución con el método ASEP/MD usando un disolvente no polarizable.
2. Empleando las configuraciones del disolvente obtenidas en el paso 1, se equilibran la distribución de carga del soluto con los dipolos inducidos del disolvente, tanto para el estado fundamental como para el excitado. Así se puede calcular el término ΔE_{sol} con la ecuación 6.2.
3. Se calcula la energía de interacción soluto-disolvente con el disolvente polarizable con la ecuación 6.8 para cada estado y posteriormente se calcula $\Delta E_{\text{int}}^{\text{dist}}$.
4. Para una transición adiabática, el término ΔG_{int} se calcula empleando el método FEP. Por diferencia con el término $E_{\text{int}}^{\text{dist}}$ se puede obtener ΔG_{dvtte} . Se debe recordar que para transiciones verticales $\Delta G_{\text{dvtte}} = 0$ y $\Delta G_{\text{int}} = E_{\text{int}}^{\text{dist}}$.
5. Las energías libres de transición y los valores de *solvent shift* se calculan empleando las ecuaciones 6.9 y 6.10, respectivamente.

El paso 2 se aplica sólo en el caso de transiciones adiabáticas. Para transiciones verticales, se pasa directamente del paso 1 al 3 puesto que, al permanecer fijas las moléculas de disolvente, $\Delta G_{\text{dvtte}} = 0$.

6.1. Cálculo indirecto de la energía libre en transiciones adiabáticas

La variación de la energía libre asociada a una transición adiabática en el soluto puede ser calculada de forma indirecta a partir de los valores de energías de las transiciones verticales de absorción y emisión. Para una mayor claridad, denominamos a los diferentes estados involucrados como (ver figura 6.1):

Estructura 1: mínimo del estado fundamental.

Estructura 2: punto Franck-Condon en el estado excitado.

Estructura 3: mínimo del estado excitado.

Estructura 4: punto Franck-Condon en el estado fundamental.

En las estructuras 1 y 3, el disolvente está en equilibrio con la distribución de carga del soluto, mientras que las estructuras 2 y 4 corresponden a situaciones de no

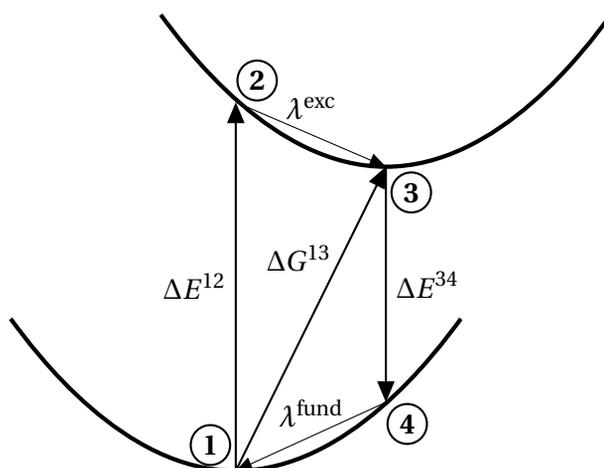


Figura 6.1: Nomenclatura de los tránsitos electrónicos.

equilibrio donde el disolvente está en equilibrio con las distribuciones de carga de las estructuras de partida 1 y 3.

Denominamos energía de reorganización λ a la diferencia de energía libre entre 2 y 3 o entre 4 y 1. Esta energía es la suma de dos contribuciones: una debida a la relajación de la geometría del soluto, λ_{sol} , y otra a la relajación de la estructura del disolvente alrededor del soluto, λ_{dvte} .

A su vez, λ_{sol} se calcula como:

$$\lambda_{\text{sol}}^{\text{exc}} = \langle \Psi^2 | \hat{H}^0 | \Psi^2 \rangle - \langle \Psi^3 | \hat{H}^0 | \Psi^3 \rangle \quad (6.11)$$

$$\lambda_{\text{sol}}^{\text{fund}} = \langle \Psi^4 | \hat{H}^0 | \Psi^4 \rangle - \langle \Psi^1 | \hat{H}^0 | \Psi^1 \rangle \quad (6.12)$$

y λ_{dvte} es suma de dos términos:

$$\lambda_{\text{dvte}}^{\text{exc}} = \langle \Psi^2 | \hat{V} | \Psi^2 \rangle - \langle \Psi^3 | \hat{V} | \Psi^3 \rangle + \Delta G_{\text{dvte}}^{\text{dist}} \quad (6.13)$$

$$\lambda_{\text{dvte}}^{\text{fund}} = \langle \Psi^4 | \hat{V} | \Psi^4 \rangle - \langle \Psi^1 | \hat{V} | \Psi^1 \rangle + \Delta G_{\text{dvte}}^{\text{dist}} \quad (6.14)$$

donde los primeros dos términos corresponden a la energía de interacción soluto-disolvente y el tercero, a la energía de distorsión o de reorganización nuclear del disolvente.

En general, se supone que λ_{dvte} toma el mismo valor en el estado fundamental y el excitado, puesto que es habitual considerar que el disolvente tiene un comportamiento lineal. De este modo, la energía de reorganización del disolvente $\Delta G_{\text{dvte}}^{\text{dist}}$ se puede considerar que es la misma del paso de 2 a 3 que del paso de 4 a 1 pero de signo contrario y, por tanto, en el cálculo de $\bar{\lambda}_{\text{dvte}}$ se anula, quedando el valor medio como:

$$\bar{\lambda}_{\text{dvte}} = \frac{1}{2} \left(\lambda_{\text{dvte}}^{\text{fund}} + \lambda_{\text{dvte}}^{\text{exc}} \right) = \frac{1}{2} \left(\Delta V^{\text{fund}} + \Delta V^{\text{exc}} \right) \quad (6.15)$$

Sin embargo, la contribución del soluto, λ_{sol} , es diferente en el estado fundamental y en el excitado, ya que depende de las características de la superficie de energía potencial. Según la figura 6.1, es fácil observar que se cumplen las siguientes relaciones:

$$\Delta G^{13} = \Delta E^{12} - \lambda^{\text{exc}} = \Delta E^{12} - \lambda_{\text{sol}}^{\text{exc}} - \bar{\lambda}_{\text{dvte}} \quad (6.16)$$

$$\Delta G^{13} = \Delta E^{43} + \lambda^{\text{fund}} = \Delta E^{43} + \lambda_{\text{sol}}^{\text{fund}} + \bar{\lambda}_{\text{dvte}} \quad (6.17)$$

Combinando las dos ecuaciones anteriores podemos obtener las siguientes relaciones:

$$\bar{\lambda}_{\text{dvte}} = \frac{1}{2} (\Delta E^{12} - \Delta E^{43}) - \frac{1}{2} \left(\lambda_{\text{sol}}^{\text{fund}} + \lambda_{\text{sol}}^{\text{exc}} \right) \quad (6.18)$$

y

$$\Delta G^{13} = \frac{1}{2} (\Delta E^{12} + \Delta E^{43}) + \frac{1}{2} \left(\lambda_{\text{sol}}^{\text{fund}} - \lambda_{\text{sol}}^{\text{exc}} \right) \quad (6.19)$$

El último término de la ecuación 6.19 no suele aparecer en la mayoría de las expresiones propuestas en la bibliografía, como se puede observar en el trabajo de Bader y Berne [128] y en las referencias allí incluidas. En general, se supone que la relajación del soluto es la misma en el estado fundamental y en el excitado; sin embargo, como se expondrá a continuación, esta suposición no siempre se cumple y este término puede tener una contribución relevante en la energía final.

6.2. Cálculo de energías libres entre puntos en equilibrio y no equilibrio.

Existen estudios en los que se debe comparar la posición energética de distintos puntos en una superficie de energía potencial en los que el soluto se encuentra en equilibrio con el disolvente que le rodea y otros en los que el disolvente no se encuentra equilibrado. Claro ejemplo de esta situación lo encontramos en el estudio de diferencias de energía libres entre puntos en equilibrio, como pueden ser mínimos de estados o puntos de cruce de estados, y puntos FC en la superficie excitada, los cuales tienen una estructura del disolvente en equilibrio con el estado fundamental del que parten, pero no se encuentran en equilibrio con la nueva distribución electrónica que presenta el estado excitado.

Como ya hemos visto, para el cálculo de la energía libre entre dos estados en equilibrio con el disolvente se emplea la ecuación 6.1, donde la diferencia de energía libre se calcula como la suma entre la diferencia de energías internas cuánticas y la diferencia de energías libres de interacción soluto-disolvente. A su vez, la diferencia de energía libre de interacción se subdivide en dos componentes, la energía de interacción soluto-disolvente y la diferencia de energía libre de reorganización del disolvente. En el caso de que uno de los puntos no esté en equilibrio, no se puede calcular directamente la diferencia de energía libre de interacción mediante el método FEP, ya que este método requiere que todos los estados implicados estén en equilibrio con el disolvente. De este modo, habrá que calcular esta diferencia de energía de un modo indirecto.

Para ello, se realiza un cálculo previo de diferencia de energía libre entre dos estados en equilibrio. Si uno de los puntos de interés de trata de un punto en no equilibrio, se considera el estado en el que el soluto se encuentra en equilibrio con el disolvente de este punto. Por ejemplo, en el caso de un punto en no equilibrio FC, la estructura del disolvente es la correspondiente al punto de equilibrio del mínimo del estado fundamental, por lo que se deberá realizar un cálculo de energías libres mediante el método FEP entre el mínimo del estado fundamental y el otro punto en equilibrio. Se puede representar el esquema del proceso como un ciclo termodinámico, como el que se observa en la figura 6.2.

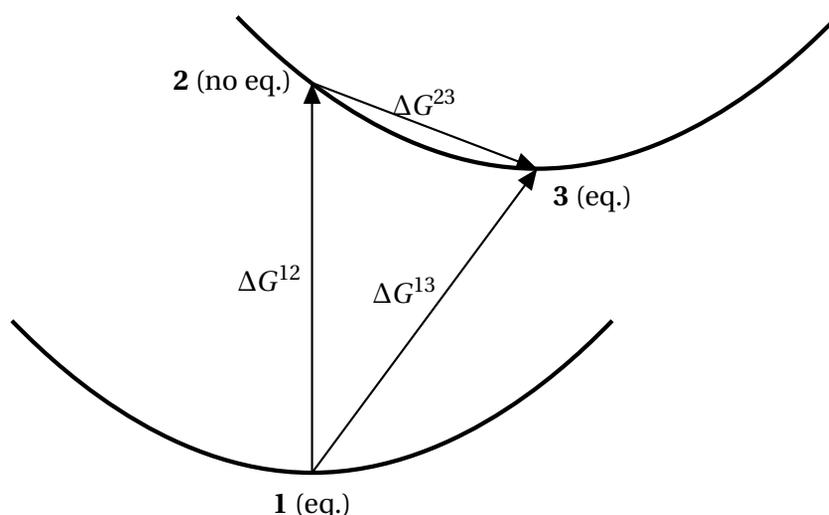


Figura 6.2: Ciclo termodinámico para el cálculo de diferencias de energía libre cuando uno de los estados no está en equilibrio con el disolvente.

Teniendo en cuenta que la transición 1→2 es vertical y, por tanto, $\Delta G_{\text{dvte}}^{12} = 0$, puede deducirse que:

$$\begin{aligned} \Delta G^{23} &= \Delta G^{13} - \Delta G^{12} = \\ &= \Delta E_{\text{sol}}^{13} + \Delta E_{\text{int}}^{13} + \Delta G_{\text{dvte}}^{13} - \Delta E_{\text{sol}}^{12} - \Delta E_{\text{int}}^{12} = \\ &= \Delta E_{\text{sol}}^{23} + \Delta E_{\text{int}}^{23} + \Delta G_{\text{dvte}}^{13} \end{aligned} \quad (6.20)$$

puesto que $\Delta E^{13} - \Delta E^{12} = \Delta E^{23}$.

Según este resultado, una vez obtenida la diferencia de energía libre de interacción ΔG^{13} empleando el mínimo del estado fundamental como estado de referencia, se puede obtener la energía libre de reorganización del disolvente. A su vez, esta energía es también la correspondiente a la reorganización del disolvente entre el punto FC y el punto en equilibrio, es decir, $\Delta G_{\text{dvte}}^{13} = \Delta G_{\text{dvte}}^{23}$. Por lo tanto, conociendo las energías de interacción soluto-disolvente de los estados de interés (2 y 3) y la ya calculada energía libre de reorganización del disolvente, se podrá obtener la diferencia de energía libre entre ambos puntos, empleando la ecuación 6.20.

Esta técnica será muy útil en el análisis de resultados en disolución de los procesos no adiabáticos, donde se comparará la estabilidad de los puntos de cruce de

estados con respecto a los puntos de partida en la superficie de energía potencial excitada.

PROCESOS NO ADIABÁTICOS

Los avances tecnológicos logrados en espectroscopia, con técnicas cuya precisión se encuentra en la escala de los femtosegundos, han revelado que los procesos de relajación no radiantes ocurren más rápido de lo esperado. Estas conversiones internas ultrarrápidas ya fueron teorizadas por Teller en el año 1937 y posteriormente por Kauzman en los 50 y por Förster en los 70, y fueron denominadas intersecciones cónicas, procesos donde se produce un contacto entre superficies de energía potencial. Esto supone que un gran número de reacciones fotoquímicas y fotobiológicas no cumple la aproximación de Born-Oppenheimer según la cual los núcleos se mueven en una sola superficie de energía potencial. Esta aproximación, que es la base para el entendimiento de los enlaces químicos y las dinámicas moleculares, no es válida, por tanto, para un numeroso grupo de procesos como son aquellos que incluyen transferencia de carga, *quenching* electrónico y reacciones prohibidas por el espín.

Las reacciones que violan la aproximación de Born-Oppenheimer se denominan no adiabáticas y se definen como procesos en los que los núcleos se mueven en más de una superficie de energía potencial, a diferencia de las reacciones adiabáticas, procesos en los que sólo se involucra una superficie de energía potencial. Los fenómenos típicos asociados con la violación de esta aproximación son colisiones a alta energía (donde se pueden producir cambios en los números cuánticos electrónicos),

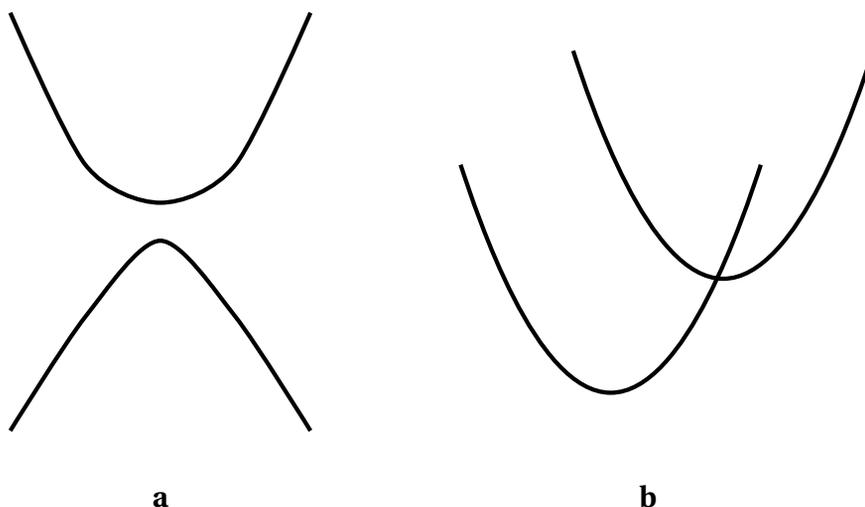


Figura 7.1: Cruce evitado (a) y cruce no evitado o real (b)

relajaciones sin emisión de radiación de estados electrónicos excitados, relajaciones unimoleculares fotoinducidas y procesos de isomerización de moléculas, estos últimos debido al cruce entre estados.

Podemos clasificar las transiciones no adiabáticas en dos grandes grupos (ver figura 7.1): 1) aquellas que se producen con un cruce evitado de los dos estados (*avoided crossing*) y 2) las que se producen a través de un cruce real o no evitado (*unavoided crossing*). A su vez, existen dos tipos de cruces efectivos según la simetría de espín de los estados que se cruzan, es decir, si los dos estados tienen la misma simetría se denominan intersecciones cónicas y si, por el contrario, tienen distinta simetría de espín, se denominan cruces entre sistemas (*intersystem crossing*).

A continuación se explicará de forma cuantitativa el significado de un cruce de estados, seguidamente los tipos de clasificación de esta clase de transiciones y, por último, la aportación de esta Tesis Doctoral al estudio de transiciones no adiabáticas en disolución.

7.1. Fundamentos

Se entiende como cruce de estados la situación que se produce cuando al representar la energía de dos estados electrónicos respecto a las N coordenadas nucleares

se obtiene una intersección a lo largo de una hiperlínea de dimensión $N - 2$, siendo $N = 3n - 6$ los grados de libertad internos del sistema y n el número de átomos.

Una función de onda adiabática se puede definir como una combinación lineal de funciones CSF (*Configurational State Function*) que son funciones propias de los operadores momento angular orbital \hat{L}^2 y momento angular de espín \hat{S}^2 y se forman como combinación lineal de determinantes de Slater:

$$\Psi = c_1\psi_1 + c_2\psi_2 \quad (7.1)$$

Si se resuelve la ecuación secular asociada obtenemos:

$$\begin{vmatrix} \langle \psi_1 | \hat{H} | \psi_1 \rangle - E & \langle \psi_1 | \hat{H} | \psi_2 \rangle \\ \langle \psi_2 | \hat{H} | \psi_1 \rangle & \langle \psi_2 | \hat{H} | \psi_2 \rangle - E \end{vmatrix} = 0 \quad (7.2)$$

$$(H_{11} - E)(H_{22} - E) - H_{12}^2 = 0 \quad (7.3)$$

$$H_{11}H_{22} - EH_{22} - EH_{11} + E^2 - H_{12}^2 = 0 \quad (7.4)$$

$$E^2 - (H_{11} + H_{22})E + H_{11}H_{22} - H_{12}^2 = 0 \quad (7.5)$$

siendo

$$H_{11} = \langle \psi_1 | \hat{H} | \psi_1 \rangle \quad (7.6)$$

$$H_{22} = \langle \psi_2 | \hat{H} | \psi_2 \rangle \quad (7.7)$$

$$H_{12} = \langle \psi_1 | \hat{H} | \psi_2 \rangle = H_{21} \quad (7.8)$$

De este modo, si resolvemos la ecuación de segundo grado 7.5, obtenemos el valor de la energía:

$$E_{\pm} = \frac{(H_{11} + H_{22}) \pm \sqrt{(H_{11} + H_{22})^2 - 4(H_{11}H_{22} - H_{12}^2)}}{2} \quad (7.9)$$

Para que exista degeneración, $E_+ = E_-$, el discriminante debe ser 0:

$$(H_{11} + H_{22})^2 - 4(H_{11}H_{22} - H_{12}^2) = 0 \quad (7.10)$$

$$H_{11} - H_{22} = \pm 2H_{12} \quad (7.11)$$

Por tanto, las dos condiciones que se deben cumplir para que se produzca el cruce de dos superficies de energía potencial son:

1. La existencia de degeneración de la energía asociada a cada CSF

$$H_{11} = H_{22} \quad (7.12)$$

2. El acoplamiento entre las CSF debe ser 0

$$H_{12} = H_{21} = 0 \quad (7.13)$$

Para que se cumplan simultáneamente las condiciones 7.12 y 7.13 se requiere la existencia de al menos dos coordenadas nucleares variables independientes. En moléculas diatómicas sólo hay una coordenada nuclear variable: la distancia interatómica, por lo que dos estados sólo intersecarán si por simetría se verifica que $H_{12} = H_{21} = 0$. A este hecho se le denomina «regla de no cruzamiento»: dos superficies de energía potencial de un molécula diatómica sólo podrán intersecar si tienen diferente simetría. El punto de intersección, en el caso de que exista, aparece cuando $H_{11} = H_{22}$. Si las dos superficies tienen la misma simetría, no intersecarán.

Esta regla es aplicable para molécula poliatómicas ya que estas tienen los suficientes grados de libertad como para cumplir las dos condiciones simultáneamente siempre y cuando se elijan los valores adecuados de las dos variables independientes. El resto de grados de libertad pueden variar sin que ello implique dejar la región de cruce. De este modo, la regla de cruzamiento para moléculas poliatómicas se puede enunciar como sigue: dos estados, incluso de la misma simetría de espín, intersecarán a lo largo de una hiperlínea de $N - 2$ dimensiones cuando se representa la energía en función de las N coordenadas nucleares internas (una vez eliminados los 6 grados de libertad correspondientes a las traslaciones y rotaciones del centro de masas). En el caso de que los estados tengan distinta simetría de espín, se obtiene una hipersuperficie de intersección de $N - 1$ dimensiones, ya que el término de acoplamiento H_{12} es cero en estos casos.

Según esto, el espacio de coordenadas se puede dividir en (ver figura 7.2):

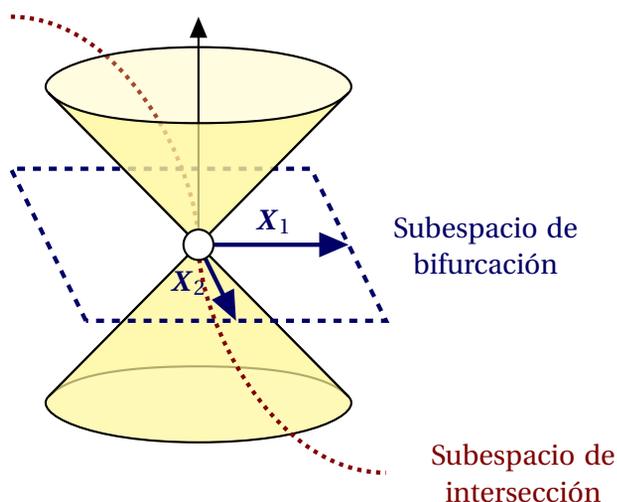


Figura 7.2: Representación del espacio de coordenadas en el espacio de bifurcación.

- Subespacio de intersección, de dimensión $N-2$ o $N-1$ dependiendo del espín de las superficies implicadas, y en el que los dos estados tienen la misma energía, independientemente del valor que tomen las coordenadas del subespacio.
- Subespacio de bifurcación o *branching space*, de una o dos dimensiones, en el que la degeneración desaparece al cambiar el valor de las variables independientes que definen el subespacio.

El espacio de intersección es una hiperlínea o una hipersuperficie, según sea una intersección cónica o un cruce entre sistemas, respectivamente, que consiste en un número infinito de puntos de intersección. El nombre de intersección cónica se le asigna a este tipo de proceso porque cuando se representa la energía en función de las coordenadas que definen el subespacio de bifurcación adquiere la forma de un cono doble en la zona de degeneración.

Una de las peculiaridades de los puntos de cruce es el efecto geométrico de fase. En 1963, Herzberg y Longuet-Higgins [129] demostraron que una función de onda electrónica adiabática real cambia de signo (es decir, es una función no inyectiva) cuando las coordenadas nucleares atraviesan un camino cerrado que rodea al punto de degeneración. Para que la función de onda molecular total sea inyectiva, debe ocurrir un cambio de signo que lo compense en la función de onda nuclear. Mead y Truhlar [130, 131] propusieron dos aproximaciones para incluir el cambio de signo

en la función de onda y estudiaron su influencia en la descripción del movimiento nuclear. Sin embargo, fue Berry en 1984 [132] quien estudió este efecto de fase geométrico dentro del contexto de la mecánica cuántica y desde entonces se le conoce como el efecto de fase de Berry.

Durante la década de los 90, varios grupos han propuesto distintos algoritmos para localizar puntos de cruces entre superficies. Olivucci y col. [133] optimizan el punto de más baja energía de una intersección cónica sin emplear la condición de fase de Berry y con técnicas de gradientes analíticos, mientras que Yarkoni [134–136] propuso un algoritmo para la localización de la intersección entre dos estados con energías gobernadas por el hamiltoniano coulombiano, el cual tiene importancia en las zonas cercanas a las intersecciones.

Otro algoritmo válido para el estudio de intersecciones fue propuesto por Bearpark y col. [137], con el que se localizan cruces de superficies sin las restricciones que incorporan los métodos de gradiente analítico, debido a que estos emplean el método de multiplicadores de Lagrange. Este algoritmo fue elegido como base para nuestro estudio, por lo que lo explicaremos con más detalle a continuación.

Siguiendo la nomenclatura habitual en el campo, denotamos como \mathbf{X}_1 y \mathbf{X}_2 a las dos variables independientes que definen el subespacio de bifurcación que describen respectivamente al vector diferencia de gradientes y al gradiente del vector acoplamiento entre estados, siendo sus expresiones:

$$\mathbf{X}_1 = \frac{\partial (E_1 - E_2)}{\partial \mathbf{Q}} \quad (7.14)$$

$$\mathbf{X}_2 = \left\langle \psi_1 \left| \frac{\partial \hat{H}}{\partial \mathbf{Q}} \right| \psi_2 \right\rangle \quad (7.15)$$

El vector derivada de acoplamiento o *derivative coupling*, $\mathbf{g}(\mathbf{Q})$, que determina la dinámica nuclear cerca de la zona de intersección es un vector paralelo a \mathbf{X}_2

$$\mathbf{g}(\mathbf{Q}) = \left\langle \psi_1 \left| \frac{\partial \psi_2}{\partial \mathbf{Q}} \right\rangle = \frac{\left\langle \psi_1 \left| \frac{\partial \hat{H}}{\partial \mathbf{Q}} \right| \psi_2 \right\rangle}{E_1 - E_2} \quad (7.16)$$

Este vector $\mathbf{g}(\mathbf{Q})$ da la magnitud del acoplamiento entre los estados ψ_1 y ψ_2 como función del movimiento nuclear definido por las coordenadas \mathbf{Q} .

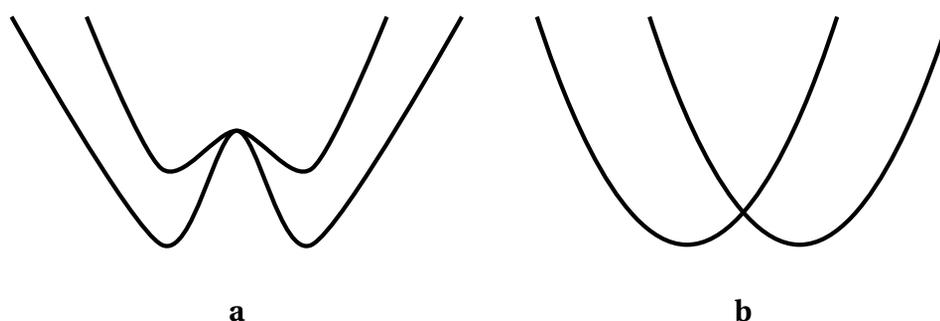


Figura 7.3: Intersección Renner-Teller (a) e intersección cónica (b).

Como ya se ha comentado, en este tipo de procesos donde se producen cruces entre estados, no se cumple la aproximación de Born-Oppenheimer ya que dicha aproximación supone que los términos de acoplamiento electrónico-nucleares son 0 y no contribuyen en el cálculo de la energía. Sin embargo, en procesos donde las energías de dos estados electrónicos son muy parecidas (por ejemplo, en las cercanías de un cruce de estados), el acoplamiento es lo suficientemente importante como para que no pueda despreciarse su contribución. De este modo, en este caso no se habla de estados electrónicos sino de estados vibrónicos, en los cuales ya se contempla este fenómeno de mezcla de estados electrónicos debido al movimiento nuclear.

7.2. Clasificación de los procesos no adiabáticos

Se han propuesto varios tipos de clasificaciones de los cruces de estados atendiendo a diferentes criterios [134–136]. En primer lugar, y dependiendo de cómo varía la energía en el subespacio de ramificación podremos tener (figura 7.3):

1. Intersecciones Renner-Teller o también denominadas inclinadas (*glancing*), donde las superficies de energía potencial dependen cuadráticamente de las coordenadas nucleares cerca del cruce.
2. Intersecciones cónicas generales, donde las superficies de energía potencial dependen linealmente de las coordenadas nucleares.

Según la simetría pueden ser:

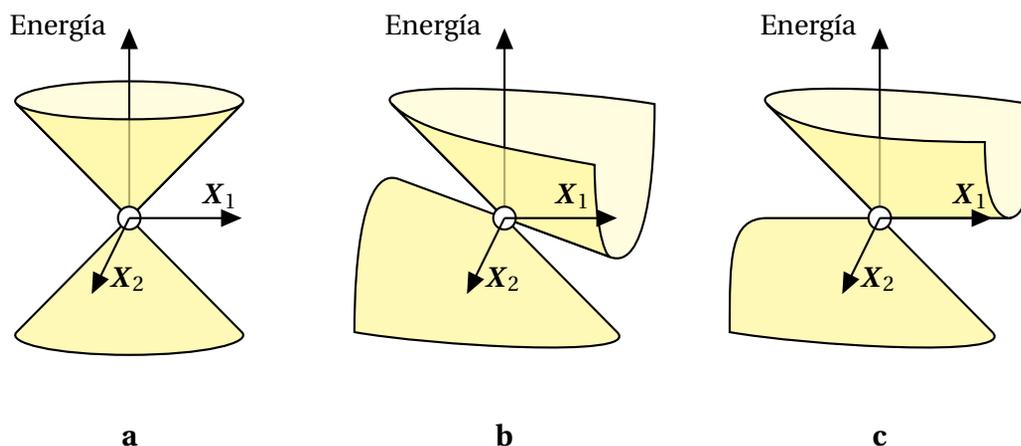


Figura 7.4: Clasificación de las intersecciones cónicas según Ruedenberg: simétrica (a), asimétrica (b), inclinada (c).

- Requeridas por la simetría (*required-symmetry*), cuando los dos estados electrónicos forman los componentes de una representación irreducible degenerada.
- Accidentales, las cuales a su vez se pueden subdividir en:
 - Permitidas por la simetría (*accidental symmetry-allowed*), en las que se producen cruces de estados que tienen distinta simetría.
 - De la misma simetría (*accidental same-symmetry*).

Otra clasificación es debida a Ruedenberg [138], según el cual podemos clasificar los cruces por la forma o topología de las superficies de energía potencial en la zona cercana a la intersección, teniendo en cuenta las tres características principales de la topología de las intersecciones que son: la pendiente, la asimetría y la inclinación. De este modo, se pueden distinguir tres tipos, que podemos observar gráficamente en la figura 7.4:

- Cruce simétrico (*peaked*).
- Cruce asimétrico (*asymmetric*).
- Cruce con pendiente inclinada (*sloped*).

Por último, Yarkoni propuso una clasificación según la dimensión del espacio de bifurcación. En la mayoría de los casos, el número de variables independientes es

dos y, como ya se explicó anteriormente, corresponden a la direcciones X_1 y X_2 . Sin embargo, cuando el número de electrones de la molécula es impar y además intervienen los términos espín-órbita que no pueden ser despreciados, por ejemplo, cuando se estudian átomos pesados; entonces puede ser necesario definir tres o cinco variables independientes. Así, las intersecciones se pueden clasificar según tengan 2, 3 (número impar de electrones pero con condiciones de simetría C_s), o 5 dimensiones en el espacio de bifurcación.

7.3. Procesos no adiabáticos en disolución

Cuando se reflexiona sobre el papel del disolvente en la búsqueda y caracterización de puntos de cruce entre superficies de energía potencial, surge la duda de hasta qué punto el disolvente tiene suficiente tiempo para seguir la evolución del soluto en este tipo de procesos, que suelen darse en el rango de los femtosegundos, y donde el soluto suele sufrir importantes cambios en su geometría y distribución electrónica.

Nos encontramos con dos situaciones extremas, una en la que se considera que el disolvente no sigue al soluto en su evolución a lo largo de la superficie de energía potencial del estado excitado hasta que alcance el punto de cruce, y otra en la que se permite que el disolvente se equilibre en todo momento con los cambios geométricos y de distribución electrónica del soluto. Las dos posturas representan límites difícilmente aceptables ya que, aunque los procesos suelen ser tan rápidos que las moléculas de disolvente sólo tienen tiempo de modificar ligeramente sus posiciones, sí pueden, sin embargo, polarizarse, es decir, pueden equilibrar su distribución electrónica con los cambios en la densidad electrónica de la molécula de soluto.

Diversos estudios [139–141] han analizado recientemente esta cuestión. Así, por ejemplo, el grupo de Hynes [139, 140] emplea métodos del continuo para representar al disolvente realizando una comparación entre el uso de un disolvente en constante equilibrio con los cambios del soluto y un disolvente en no equilibrio. Concluyeron que si se congela el disolvente (condiciones de no equilibrio), según el sistema estudiado se puede perder la intersección cónica o alterar su topología. Kato y col. [141] emplearon el método RISM-HF en el estudio de las moléculas etileno y CH_2NH_2^+ en

disolventes polares. Se basaron en la idea de que generalmente los puntos de intersección existen bajo condiciones de no equilibrio, por lo que ven necesario formular todos los algoritmos de búsqueda de puntos de cruce según las superficies de energía libre de no equilibrio. De este modo, según la teoría de respuesta lineal, definen la energía libre como una función cuadrática de las coordenadas del disolvente, cuyos parámetros se calculan directamente con el método RISM-HF.

A pesar de todo lo dicho, se puede deducir a priori que un proceso no radiante en disolución es más lento que si este ocurre en condiciones de vacío o en otro tipo de ambientes más favorables y específicos como puede ser un entorno proteico. De hecho, existen estudios experimentales que lo corroboran como, por ejemplo, la fotoisomerización *cis-trans* del cromóforo de la proteína rodopsina, que pasa de ser un proceso del orden de 500 fs en el bolsillo proteico a 10 ps en disolución de metanol [142–144]. Por este motivo, se debe considerar la opción de que el disolvente tenga el tiempo suficiente para equilibrar parte de su estructura de acuerdo con las variaciones geométricas que sufre el soluto en este tipo de procesos.

En este trabajo de investigación se ha desarrollado una metodología para localizar y describir las propiedades geométricas y energéticas del punto mínimo de la hiperlínea de una intersección cónica (*Minimal Energy Conical Intersection*, MECI) en disolución empleando el método ASEP/MD, tanto en condiciones de equilibrio como de no equilibrio. Junto con la descripción *ab initio* de la molécula de soluto y la dinámica molecular para caracterizar al disolvente, se utiliza el algoritmo de Bearpark y col. [137], el cual permite localizar el punto de más baja energía de la intersección cónica sin emplear multiplicadores de Lagrange.

Para localizar el punto de mínima energía de la intersección cónica debemos tener en cuenta dos direcciones de optimización: aquella que minimiza la diferencia de energía entre los dos estados objeto de estudio, y la dirección de búsqueda del mínimo de la hiperlínea del cruce de estados, seguida sobre la superficie de energía potencial del estado más excitado. Con respecto a la primera «dirección», en vez de minimizar la diferencia de energía entre los estados, se acepta minimizar el cuadrado de esta diferencia, ya que este es derivable en el punto de intersección. De este modo, una de las direcciones de optimización será:

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{Q}} (E_2 - E_1)^2 = 2(E_2 - E_1) \frac{\partial}{\partial \mathbf{Q}} (E_2 - E_1) = 2(E_2 - E_1) \mathbf{X}_1 \quad (7.17)$$

La segunda dirección será la proyección del gradiente del estado excitado en el plano $\mathbf{X}_1 \mathbf{X}_2$:

$$\mathbf{P} \frac{\partial E_2}{\partial \mathbf{Q}} = \frac{\partial E_2}{\partial \mathbf{Q}} - \left[\left(\frac{\partial E_2}{\partial \mathbf{Q}} \cdot \tilde{\mathbf{X}}_1 \right) \tilde{\mathbf{X}}_1 + \left(\frac{\partial E_2}{\partial \mathbf{Q}} \cdot \tilde{\mathbf{X}}_2 \right) \tilde{\mathbf{X}}_2 \right] \quad (7.18)$$

siendo \mathbf{P} la matriz proyección y donde $\tilde{\mathbf{X}}_1$ y $\tilde{\mathbf{X}}_2$ son los versores asociados a \mathbf{X}_1 y \mathbf{X}_2 :

$$\tilde{\mathbf{X}}_1 = \frac{\mathbf{X}_1}{|\mathbf{X}_1|} \quad (7.19)$$

$$\tilde{\mathbf{X}}_2 = \frac{\mathbf{X}_2}{|\mathbf{X}_2|} - \left(\frac{\mathbf{X}_2}{|\mathbf{X}_2|} \cdot \tilde{\mathbf{X}}_1 \right) \tilde{\mathbf{X}}_1 \quad (7.20)$$

La mayoría de los programas disponibles de cálculo cuántico no permiten el cálculo del vector \mathbf{X}_2 en presencia de cargas externas. Este vector de acoplamiento de puede escribir como suma de dos contribuciones:

$$\mathbf{X}_2 = \left\langle \psi_1 \left| \frac{\partial \hat{H}}{\partial \mathbf{Q}} \right| \psi_2 \right\rangle = \left\langle \psi_1 \left| \frac{\partial \hat{H}^0}{\partial \mathbf{Q}} \right| \psi_2 \right\rangle + \left\langle \psi_1 \left| \frac{\partial \hat{V}_{\text{int}}}{\partial \mathbf{Q}} \right| \psi_2 \right\rangle \quad (7.21)$$

El primer término difiere del valor en vacío en que las funciones de onda se han calculado en disolución. El segundo término incluye explícitamente la interacción soluto-disolvente. Sin embargo, dado que la energía de interacción soluto-disolvente varía muy lentamente con la geometría, este valor contribuirá mínimamente al valor del primer término. Esta aproximación disminuye ligeramente la eficiencia del procedimiento de búsqueda, puesto que se produce una pequeña rotación del espacio de bifurcación, aunque sólo afecta al cálculo de intersecciones cónicas y no de cruces entre sistemas, donde \mathbf{X}_2 es 0.

Por tanto, el gradiente total a seguir en los algoritmos de optimización será

$$\mathbf{g} = 2(E_2 - E_1) \mathbf{X}_1 + \frac{\partial E_2}{\partial \mathbf{Q}} - \left[\left(\frac{\partial E_2}{\partial \mathbf{Q}} \cdot \tilde{\mathbf{X}}_1 \right) \tilde{\mathbf{X}}_1 + \left(\frac{\partial E_2}{\partial \mathbf{Q}} \cdot \tilde{\mathbf{X}}_2 \right) \tilde{\mathbf{X}}_2 \right] \quad (7.22)$$

Algoritmos similares han sido empleados por Kato y col. [141] en el estudio de las intersección cónicas del etileno y de CH_2NH_2^+ en disolventes polares.

Para optimizar la geometría de la molécula, se emplea el método de Newton-Raphson, el cual propone que el incremento de geometría h en cada paso de optimización es:

$$h = - \sum_{i=1}^n \frac{\mathbf{v}_i^T \mathbf{g} \mathbf{v}_i}{b_i} \quad (7.23)$$

donde \mathbf{v}_i y b_i son los vectores y valores propios, respectivamente, de la matriz hessiana, y \mathbf{g} es el gradiente descrito anteriormente.

La hessiana inicial se calcula como derivada del gradiente \mathbf{g} :

$$\mathbf{H} = \frac{\partial^2}{\partial \mathbf{Q}^2} (E_2 - E_1)^2 + \mathbf{P} \frac{\partial^2 E_2}{\partial \mathbf{Q}^2} = 2 \left[\mathbf{X}_1 \tilde{\mathbf{X}}_1 + (E_2 - E_1) \frac{\partial^2 / \partial \mathbf{Q}^2 E_2 - \partial^2 / \partial \mathbf{Q}^2 E_1}{\tilde{\mathbf{X}}_1} \right] + (\mathbf{I} - \mathbf{R}) \frac{\partial^2 E_2}{\partial \mathbf{Q}^2} (\mathbf{I} - \mathbf{R}) \quad (7.24)$$

siendo $\mathbf{R} = (\tilde{\mathbf{X}}_1 \otimes \tilde{\mathbf{X}}_1) + (\tilde{\mathbf{X}}_2 \otimes \tilde{\mathbf{X}}_2)$ e \mathbf{I} la matriz identidad.

Un aspecto importante desde el punto de vista computacional se refiere a la elección de la forma de obtener la matriz hessiana diferencia $\partial^2 / \partial \mathbf{Q}^2 E_2 - \partial^2 / \partial \mathbf{Q}^2 E_1$. Si el sistema tiene un tamaño adecuado, se pueden calcular las hessianas de los dos estados por separado, pero si, por el contrario, el sistema es grande o preferimos simplificar el cálculo, se puede emplear directamente la matriz identidad como una hessiana diferencia inicial.

Una vez elegido el tipo de hessiana inicial, para obtener la hessiana actualizada en las siguientes iteraciones se emplea el algoritmo de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS).

Todas estas ecuaciones son válidas para el cálculo de los puntos de más baja energía de intersecciones cónicas o cruces entre sistemas en vacío. Cuando el sistema está solvatado, se deben introducir las componentes electrostáticas y de Lennard-Jones correspondientes a las interacciones soluto-disolvente.

Desde el punto de vista práctico es conveniente distinguir entre la componente electrostática y la componente Lennard-Jones. Como ya hemos comentado, la componente electrostática afecta a la función de onda del soluto, mientras que la componente Lennard-Jones sólo afecta a la energía. De este modo, mientras el gradiente electrostático afecta al gradiente diferencia y al gradiente del estado excitado, el término Lennard-Jones sólo afecta a este último, ya que se supone que los parámetros de Lennard-Jones son los mismos para el estado fundamental y el excitado y, por tanto, se anulan al calcular el gradiente diferencia.

Como se explicó previamente, con el método ASEP/MD obtenemos un conjunto de configuraciones del disolvente (normalmente 1000 configuraciones) a partir de

cálculos de simulación de dinámica molecular, y se calculan sus contribuciones al gradiente \mathbf{g}_{LJ} , y a la hessiana, \mathbf{H}_{LJ} . Así, para un potencial Lennard-Jones tendríamos para cada pareja de átomos soluto-disolvente:

$$\mathbf{g}_{\text{LJ}} = 24\epsilon \left[\frac{\sigma^6}{r^8} - 2\frac{\sigma^{12}}{r^{14}} \right] \mathbf{r} \quad (7.25)$$

$$\mathbf{H}_{\text{LJ}} = 96\epsilon \left[7\frac{\sigma^{12}}{r^{16}} - 2\frac{\sigma^6}{r^{10}} \right] \mathbf{r} \otimes \mathbf{r} + 24\epsilon \left[\frac{\sigma^6}{r^8} - 2\frac{\sigma^{12}}{r^{14}} \right] \mathbf{I} \quad (7.26)$$

que como podemos observar, depende sólo de las coordenadas nucleares.

El término electrostático, por el contrario, depende también de las coordenadas electrónicas y, por tanto, se obtiene simultáneamente a la contribución del soluto durante el cálculo cuántico.

Posteriormente, se sumarán estas contribuciones del disolvente al gradiente y hessiana del estado excitado, y esta suma será proyectada en el plano $\mathbf{X}_1\mathbf{X}_2$ para ambos casos.

Podría surgir algún problema si uno de los dos gradientes predomina; por ejemplo, si el gradiente diferencia es bastante mayor que el vector de acoplamiento, la hiperlínea o hipersuperficie de la intersección se alcanzará muy rápidamente y, sin embargo, la energía podría ser tan alta que la geometría de la molécula puede estar muy distorsionada, lo que dificultaría llegar al punto de mínima energía. En esta ocasión, se puede introducir un factor de corrección en el peso de uno de los gradientes (ver, por ejemplo, Toniolo y col. [145]).

Una vez que se han explicado los algoritmos más importantes, se debe implementar esta opción en el desarrollo general del método ASEP/MD. El esquema de todo el proceso se puede apreciar en la figura 7.5.

1. Como en cualquier cálculo habitual del ASEP/MD, en primer lugar se realiza un cálculo cuántico en vacío donde se obtienen las cargas del soluto.
2. A continuación y empleando estas cargas como datos de partida, se realiza una simulación de donde se extraen N configuraciones y se calcula el potencial electrostático promedio.

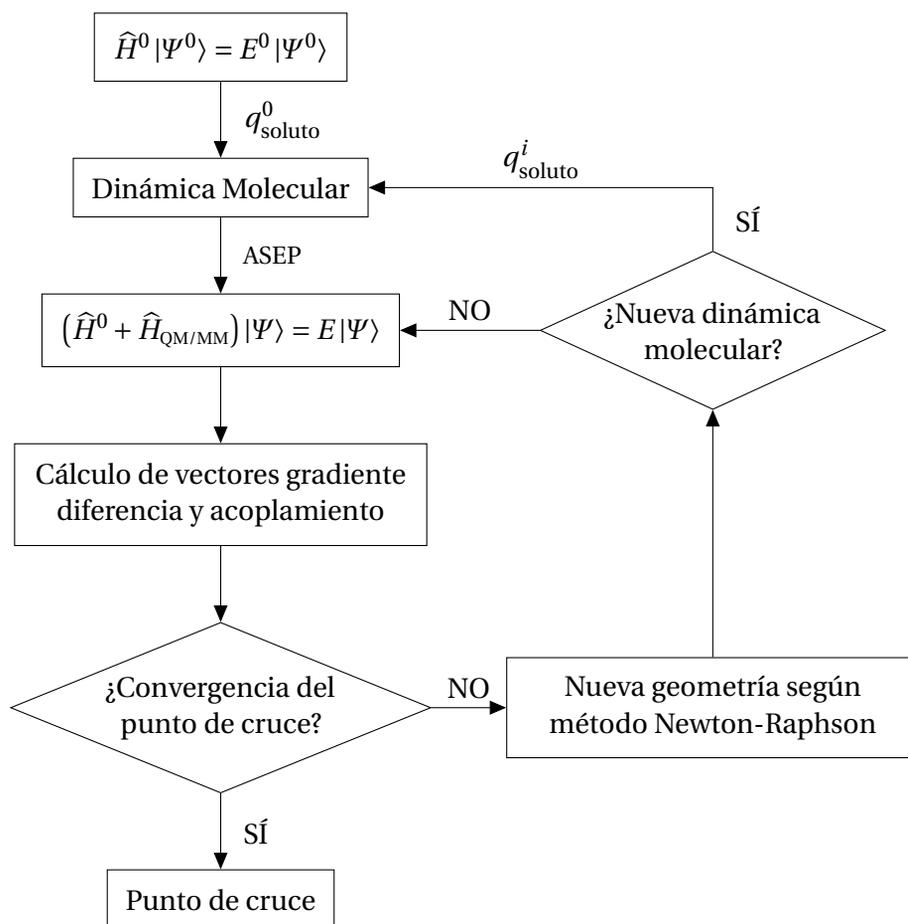


Figura 7.5: Esquema del proceso de búsqueda de puntos de cruces en disolución según el método ASEP/MD.

3. De un cálculo cuántico con la contribución del ASEP se obtienen los gradientes de los dos estados que se van a cruzar y, por tanto, el gradiente diferencia \mathbf{X}_1 . También se calcula el vector de acoplamiento \mathbf{X}_2 .
4. Si no se cumplen los criterios de convergencia para la obtención del punto de cruce de mínima energía, se optimiza la geometría según el método de Newton-Raphson tomando como gradiente \mathbf{g} , el gradiente «total» descrito anteriormente. Se debe recordar que en este gradiente ya se incluyen las contribuciones electrostáticas y de Lennard-Jones del disolvente.
5. Una vez llegados a este punto se puede optar por dos caminos:
 - a) Realizar una nueva simulación (punto 2) y continuar el ciclo hasta que se alcance la convergencia o bien

- b) No equilibrar la estructura del disolvente y realizar un nuevo cálculo cuántico (punto 3), provocando una situación que podemos denominar de pseudo-equilibrio; es decir, se puede elegir el número de iteraciones que se realizan con el mismo disolvente entre distintos cálculos de dinámica molecular. Esta situación se puede considerar intermedia entre un cálculo con un disolvente en equilibrio constante con la molécula de soluto (esto es, en cada iteración se realiza una simulación, que es el caso 5a que se acaba de citar) y un estudio con el disolvente en no equilibrio.
6. Cuando se alcancen las condiciones de convergencia, esto es, una diferencia de energía entre estados menor que un valor predeterminado, y la geometría de la molécula de soluto permanezca estable en un cierto número de iteraciones, se habrá conseguido el punto de mínima energía de la hiperlínea o hiper-superficie de intersección.

El análisis de los procesos dinámicos posteriores al punto de cruce no se aborda en la presente Tesis Doctoral. En la actualidad, otros grupos de investigación ya realizan estudios de las dinámicas de los caminos de reacción que llevan hacia fotoproductos o hacia el propio reactivo en vacío, empleando técnicas como, por ejemplo, la IRD (*Initial Relaxation Direction*) [146]. Por tanto, es de gran importancia desarrollar esta línea de investigación en el futuro para el estudio de este tipo de procesos dinámicos en disolución.

TERCERA PARTE

APLICACIONES

*Prediction is very difficult, especially
about the future.*

Niels Bohr

8

SISTEMAS ESTUDIADOS

Como aplicación de la metodología desarrollada en los capítulos anteriores, en los siguientes capítulos se estudiará la influencia del disolvente sobre las transiciones electrónicas entre distintas superficies de energía libre.

Los dos primeros capítulos están dedicados al estudio de transiciones electrónicas radiantes en la *s-trans*-acroleína y la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal, respectivamente. El último capítulo de esta sección se dedica al estudio de la influencia del disolvente sobre transiciones electrónicas no radiantes en dichas moléculas.

Entre los varios tipos de transiciones electrónicas: $d-d$, transiciones Rydberg, de transferencia de carga, $n\rightarrow\pi^*$, $\pi\rightarrow\pi^*$, etc., que existen, las dos últimas son fundamentales para descubrir los espectros de las moléculas arriba indicadas, por lo que las explicaremos más detalladamente.

La absorción de fotones de luz en compuestos carbonílicos puede producir transiciones los pares de electrones libres del átomo de oxígeno. El concepto de Lewis de par libre de electrones se representa en la teoría de orbitales moleculares como un par de electrones en un orbital reducido a un átomo y que no está apreciablemente incluido en la formación de enlaces. Uno de esos electrones se puede excitar a un orbital π^* vacío del grupo carbonilo, lo cual produce un tránsito $n\rightarrow\pi^*$. Las energías de absorción típicas se encuentran en torno a 4 eV (290 nm). Ya que las transiciones

$n \rightarrow \pi^*$ en los carbonilos están «prohibidas» por simetría, estas absorciones se presentan débiles en el espectro. Un ejemplo claro de este tipo de transición se observa en el espectro de absorción del compuesto acroleína, objeto de este estudio.

Cuando la actividad de un cromóforo se debe a la excitación de sus dobles enlaces C=C, se están produciendo transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. La energía de transición de un doble enlace no conjugado se encuentra en torno a 7 eV (una absorción a longitud de onda de 180 nm). En cambio, cuando el doble enlace forma parte de una cadena conjugada, la energía de la transición es mucho menor, apareciendo la absorción a longitudes de onda mucho mayores, en la región visible del espectro. Un ejemplo importante de este tipo de tránsito es el mecanismo fotoquímico del proceso de la visión, esto es, la fotoisomerización de la molécula de 11-*cis*-retinal, embebida en la proteína rodopsina, cuando el fotón es detectado por la retina del ojo.

En cuanto al estudio procesos no radiantes, de entre todos los sistemas susceptibles de sufrir cruces no evitados entre sus estados electrónicos, los sistemas poliénicos son el grupo más estudiado [141, 145, 147–157]. Cuando se irradian estas moléculas con una longitud de onda adecuada sufren rápidos procesos de fotoisomerización *cis-trans* o *trans-cis* a través de intersecciones cónicas o cruces entre sistemas.

ESTUDIO DEL DESPLAZAMIENTO SOLVATOCRÓMICO EN LA TRANSICIÓN $^1(n \rightarrow \pi^*)$ DE LA ACROLEÍNA

La acroleína o propenal es un compuesto que se produce en el medio ambiente por combustión incompleta de materiales orgánicos. También puede surgir endógenamente en seres humanos como un subproducto metabólico. Se ha demostrado [158, 159] que la formación de un aducto de la acroleína con las bases de guanina del ADN evita la formación de enlaces por puentes de hidrógeno Watson-Crick; por este motivo, la acumulación de acroleína en la célula puede favorecer el comportamiento mutagénico del ADN. Las propiedades electrofílicas de la acroleína juegan un papel importante en el mecanismo de las reacciones de las bases del ADN ya que, debido a su naturaleza de electrófilo bifuncional, la formación del aducto acroleína-ADN muestra una tendencia a la ciclación.

La acroleína es el más pequeño de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados; su forma *s-trans* se representa en la figura 9.1. La interacción entre el grupo carbonilo y el doble enlace C=C hace que sea un compuesto de marcado interés tanto desde un punto de vista espectroscópico como teórico. Es ampliamente conocido que las

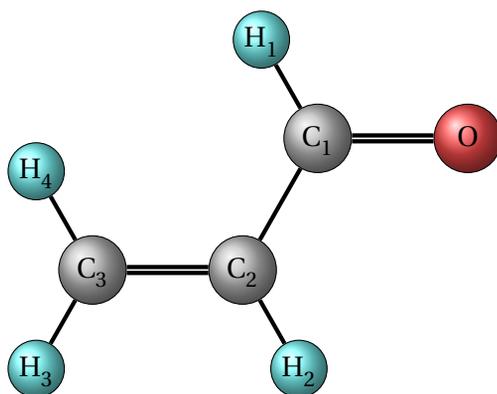


Figura 9.1: Representación de la molécula de acroleína.

α,β -enonas experimentan todas las reacciones características del grupo carbonilo como, por ejemplo, rupturas α y abstracción de hidrógeno, y del doble enlace C=C, como cicloadiciones $[2\pi - 2\pi]$, igual que reordenamientos fotoquímicos que son específicos del esqueleto de la molécula C=C-C=O. Por otro lado, la fotofísica de las α,β -enonas y sus propiedades espectroscópicas generales son de gran interés ya que pueden clarificar el papel de la conjugación.

El espectro electrónico experimental de la acroleína ha sido ampliamente estudiado por varios autores a lo largo de los últimos 30 años [160–164]. En este sentido, Walsh [165] fue uno de los primeros autores en describir el espectro de absorción completo de la acroleína, empleando a lo largo de los años diferentes técnicas espectroscópicas. El espectro UV de este compuesto se ha estudiado también de forma teórica mediante métodos *ab initio* [166–172], y semiempíricos [173–176] y se han caracterizado tanto los estados excitados más bajos como la parte del espectro electrónico de más alta energía. Igualmente otros autores han estudiado el efecto de la solvatación en el espectro de la acroleína empleando distintas estrategias como son la aproximación de supermoléculas [173], el método RISM-SCF [59] y, más recientemente, modelos del continuo [172] y un modelo híbrido del disolvente continuo/discreto [171].

La primera parte de nuestro trabajo de investigación se basó en el estudio teórico del desplazamiento solvatocrómico de la transición $^1(n \rightarrow \pi^*)$ del espectro de absorción de la molécula de *trans*-acroleína en disolución acuosa. En segundo lugar se estudió su espectro de emisión en disolución acuosa y su transición adiabática, esto

es, la transición entre los mínimos del estado fundamental y primer excitado. Para ello, aplicamos el método ASEP/MD, desarrollado por nuestro grupo de investigación y cuya metodología ya ha sido detallada en capítulos anteriores.

9.1. Detalles computacionales

A continuación se describirán los detalles computacionales más importantes de los cálculos realizados. Los estados electrónicos fundamental y excitado se describieron empleando la teoría CASSCF. La energía de correlación electrónica se calculó con la teoría de perturbación de segundo orden CASPT2, ya que, como es conocido, para el correcto estudio de tránsitos electrónicos en moléculas que presentan dobles enlaces conjugados es necesario incluir la contribución de la correlación dinámica. El espacio activo fue el resultante de incluir todas las configuraciones posibles que surgen de distribuir 6 electrones de valencia en 5 orbitales (6e,5o).

Se empleó un conjunto de base tipo ANO [177] (*Atomic Natural Orbital*) obtenida a partir de orbitales atómicos naturales, e ideado expresamente para tratar efectos de correlación. Son bases con contracción general, constituidas por orbitales atómicos naturales generados a partir de cálculos atómicos correlacionados. Generalmente, en estudios espectroscópicos de sistemas orgánicos de tamaño medio se suele utilizar la contracción C[4s3p1d]/H[2s1p], que ha sido convenientemente comprobada y que fue empleada en nuestro estudio.

Para la realización de los cálculos CASSCF se empleó el programa Gaussian 98 [178] y para los cálculos CASPT2, el programa MOLCAS-5.2 [179].

La geometría de partida de la molécula acroleína fue la obtenida por optimización de la molécula en vacío a nivel CASSCF y con la base anteriormente descrita. En la figura 9.2 aparecen detallados los distintos parámetros internos.

Para el análisis del espectro de absorción se desarrollaron dos vías de estudio: en la primera, se empleó la geometría optimizada en vacío tanto para los cálculos en vacío como en disolución; en cambio, en la segunda, partiendo de la geometría optimizada en vacío, se realizó la optimización de la geometría de la molécula en disolución.

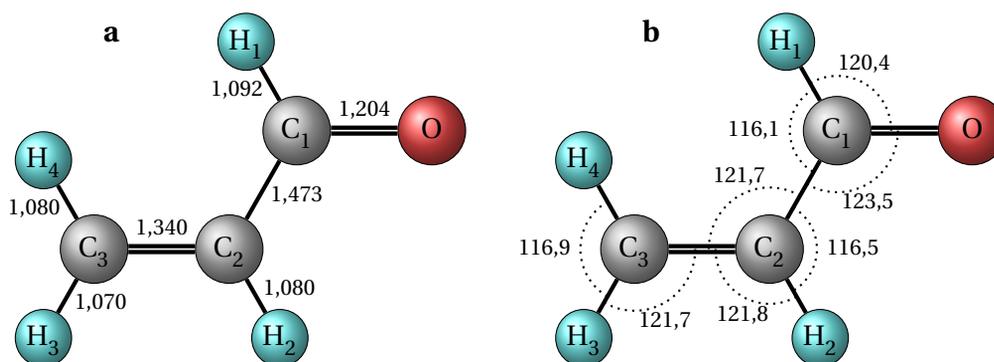


Figura 9.2: Geometría de la acroleína optimizada en vacío, (a) distancias en Å, (b) ángulos en grados.

La estructura del disolvente se ha obtenido mediante simulaciones de dinámica molecular empleando el programa Moldy [180]. La celda de simulación contenía una molécula de acroleína como soluto y 214 moléculas de agua descritas mediante el modelo TIP3P [181] con una geometría intramolecular fija. El tamaño de la caja cúbica fue de 18,7 Å. El potencial de interacción usado se construyó como una combinación de potenciales interatómicos de Lennard-Jones con interacciones electrostáticas [86]; los parámetros de Lennard-Jones corresponden al campo de fuerzas OPLS-AA y son los recogidos en la tabla 9.1. Se aplicaron condiciones de contorno periódicas, y las interacciones no electrostáticas se truncaron a 9,0 Å. El paso temporal utilizado fue de 0,5 fs y la interacción electrostática se calculó mediante el método de Ewald [182]. La temperatura se mantuvo fija a 298 K durante toda la simulación, empleando un termostato Nosé-Hoover [98]. La densidad de la disolución es prácticamente el valor de la densidad del agua, 1,000 g/cm³.

En todos los casos, las simulaciones constaron de 150 000 pasos temporales: 50 000 para alcanzar el equilibrio del sistema y 100 000 para la fase de producción y extracción de las configuraciones que se emplearon para la representación del disolvente; en el cálculo del ASEP, se seleccionó una configuración de cada 100, lo que resulta en un total de 1000 configuraciones por cada dinámica molecular.

Las cargas atómicas se obtuvieron mediante ajuste al potencial electrostático molecular del soluto empleando el algoritmo CHELPG [117]. Las cargas iniciales fueron obtenidas por ajuste al potencial del soluto en vacío, aunque en las sucesivas

Tabla 9.1: Parámetros de Lennard-Jones de los átomos de la molécula de acroleína y de agua.

	σ (Å)	ϵ (kcal/mol)
Acroleína		
H ₂ , H ₃ , H ₄	2,420	0,030
C ₂ , C ₃	3,550	0,076
C ₁	3,750	0,105
O	2,960	0,210
H ₁	2,420	0,015
Agua		
O(w)	3,151	0,608
H(w)	0,000	0,000

etapas las cargas sufren variaciones, toda vez que el potencial electrostático molecular del soluto incorpora la polarización del disolvente.

9.2. Espectro de absorción

Los espectros UV y de microondas de la acroleína se han atribuido al rotámero *s-trans*, donde *s-trans* se refiere a la conformación *trans* de la molécula considerando al enlace central C–C como un doble enlace. Es este el rotámero que consideraremos en nuestro estudio.

Comenzaremos la discusión de los resultados analizando, en primer lugar, el comportamiento de la acroleína en fase gas. La energía de la transición electrónica $^1(n \rightarrow \pi^*)$ en vacío que se obtuvo fue de 3,97 eV a nivel CASSCF y de 3,69 eV a nivel CASPT2 (empleando un *state-average* de dos raíces con una función de onda de orden cero). Estos resultados son muy similares a los experimentales, los cuales sitúan esta banda en el espectro a 3,71-3,75 eV [165, 183]. Se observa claramente que la introducción de la componente de correlación dinámica es totalmente necesaria si se desea reproducir la energía del tránsito. Además, nuestros resultados son prácticamente coincidentes con los propuestos por Aquilante y col. [171](3,93 eV y 3,63 eV para CASSCF y CASPT2, respectivamente). Estos autores emplearon el mismo nivel de cálculo pero con un conjunto de base donde incluyeron funciones difusas suplementarias para poder describir los estados Rydberg. Igualmente, nuestros resulta-

Tabla 9.2: Momentos dipolares en vacío para el estado fundamental (S_0) y para el primer estado excitado (S_1), en D.

	μ^0	μ^0 [175]	μ^0 (exp.)
S_0	3,02	3,02	2,90
S_1	0,91	1,53	

dos se encuentran en perfecta concordancia con los valores obtenidos por Andrade do Monte [172] con 3,74 eV y 3,85 eV a nivel MR-CISD y MR-CISD-Q, respectivamente.

En la tabla 9.2 se muestran los momentos dipolares obtenidos en vacío y su comparación con los calculados por otros autores y con el valor experimental.

El momento dipolar en vacío del estado fundamental es ligeramente superior que el valor experimental. Cuando tiene lugar el tránsito $^1(n \rightarrow \pi^*)$, se produce un cambio importante en la distribución de carga del soluto, el momento dipolar del estado excitado decrece de forma ostensible y, por este motivo, es de esperar que se produzca un desplazamiento hipsocrómico en el espectro si el sistema se introduce en un disolvente polar. Este descenso del momento dipolar se reproduce perfectamente en nuestro estudio, no siendo tan marcado en el caso del cálculo realizado a nivel semiempírico.

A continuación se analizaron los cambios producidos en la acroleína cuando introducimos la molécula en disolución acuosa. En primer lugar, centramos nuestra atención en la variación de la geometría de la molécula de soluto en disolución. En la figura 9.3 se muestra los parámetros internos correspondientes a la acroleína optimizada en disolución acuosa.

Como era de esperar, los principales cambios respecto de la geometría en fase gas se localizan en la sección de la molécula próxima al grupo más polar, el enlace carbonílico. En particular, la longitud del enlace C=O se incrementa mientras que las distancias $C_1 - C_2$ y $C_1 - H$ disminuyen. Este comportamiento se debe al incremento de la contribución de la forma zwitteriónica del enlace C=O en disolución.

Como ya se ha indicado anteriormente, el estudio comprende dos tipos diferentes de cálculos: uno en el que se parte de la geometría optimizada en vacío y se realiza el cálculo ASEP/MD sin permitir la variación de la geometría del soluto, y el segundo, en el que, partiendo de la geometría optimizada en vacío de la acroleína,

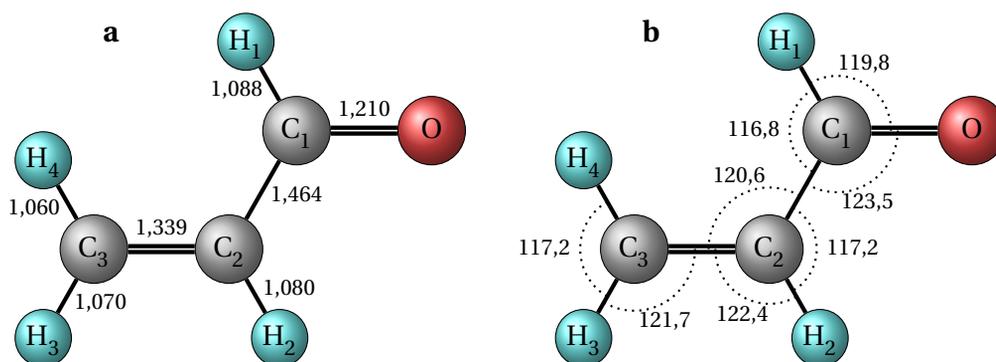


Figura 9.3: Geometría de la acroleína optimizada en disolución acuosa, (a) distancias en Å, (b) ángulos en grados.

se realiza la optimización en disolución. A la geometría inicial en vacío la denominamos Geom.1 y a la optimizada en disolución Geom.2.

Comenzaremos el estudio de las propiedades de la molécula de acroleína en disolución acuosa analizando el efecto del disolvente sobre el momento dipolar de la molécula de soluto, es decir, la polarización sufrida por la acroleína debido a la presencia del disolvente.

Así, en la figura 9.4 se muestra la representación de la evolución del módulo del momento dipolar en el estado fundamental durante el proceso autoconsistente ASEP/MD. Es de señalar cómo el momento dipolar sufre un incremento pronunciado en los primeros ciclos del proceso hasta alcanzar la convergencia en un valor que oscila ligeramente en torno a 4,2 D.

En la tabla 9.3 se muestran los valores de momentos dipolares en disolución de la molécula de acroleína en sus estados fundamental y excitado.

Los valores de momentos dipolares mostrados en la tabla 9.3 se obtuvieron como promedio de los valores calculados en los cinco últimos ciclos del proceso autoconsistente, esto es, durante un periodo de 250 ps. Si bien un incremento del periodo de simulación reduciría la amplitud de las fluctuaciones, estudios previos realizados nos permiten concluir que el valor promedio sería prácticamente igual respecto al encontrado en el presente trabajo.

El empleo de una geometría optimizada en disolución o en vacío apenas tiene influencia sobre el valor de los momentos dipolares. La perturbación del disolven-

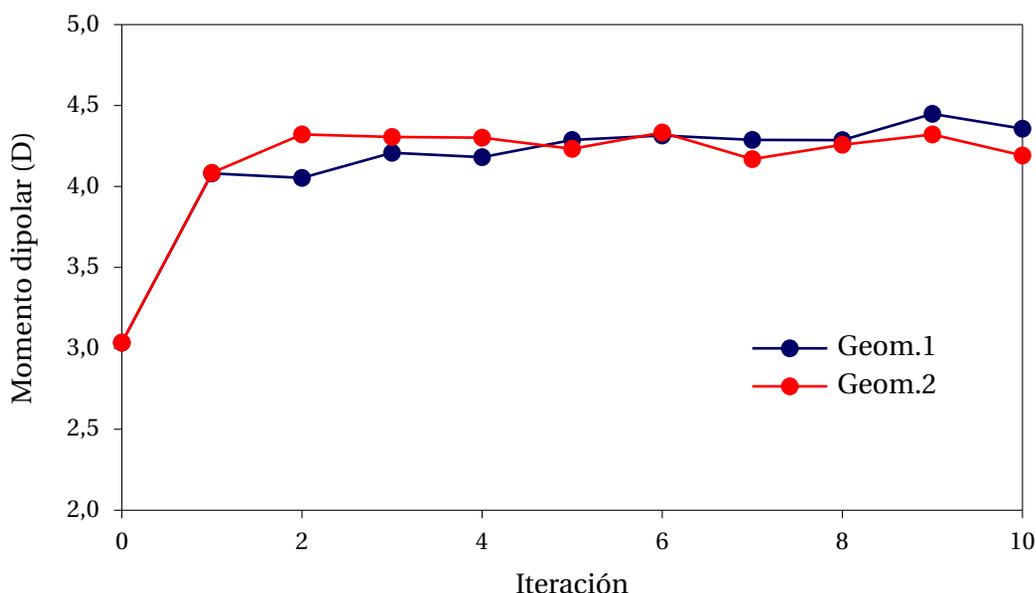


Figura 9.4: Evolución del momento dipolar de la acroleína en disolución durante el proceso ASEP/MD.

Tabla 9.3: Momentos dipolares calculados en disolución en D para el estado fundamental μ_{fund} , estado excitado μ_{exc} , momentos dipolares inducidos en disolución para estado fundamental $\Delta\mu_{\text{fund}} = |\mu_{\text{fund}} - \mu_{\text{fund}}^0|$ y excitado $\Delta\mu_{\text{exc}} = |\mu_{\text{exc}} - \mu_{\text{exc}}^0|$.

	μ_{fund}	μ_{exc}	$\Delta\mu_{\text{fund}}$	$\Delta\mu_{\text{exc}}$
Geom.1	$4,00 \pm 0,12$	$1,76 \pm 0,11$	0,97	0,85
Geom.2	$3,98 \pm 0,05$	$1,79 \pm 0,09$	0,95	0,88

te, sin embargo, incrementa enormemente el valor de los dipolos, un 32 % para el estado fundamental y un 90 % para el excitado. La diferencia entre los momentos dipolares de los estados fundamental y excitado (que es importante porque determina el valor del *solvent shift*) aumenta ligeramente en disolución, pasando de 2,12 D (en vacío) a 2,24 D (en disolución, para Geom.1) o 2,19 D (en disolución, para Geom.2).

El estudio de las cargas atómicas calculadas en vacío y en disolución nos permite comprender las variaciones encontradas en los valores de los momentos dipolares y su inmediata consecuencia en los desplazamientos de las bandas en el espectro electrónico. En la tabla 9.4 se recogen las cargas atómicas obtenidas mediante el empleo del método CHELPG.

Tabla 9.4: Cargas atómicas para los estados fundamental y excitado de la acroleína, en e , en vacío y en disolución.

	Vacío		Disolución	
	S ₀	S ₁	S ₀	S ₁
C ₁	0,520	0,007	0,602	0,040
C ₂	-0,115	-0,074	-0,157	-0,080
C ₃	-0,265	-0,317	-0,219	-0,290
O	-0,477	-0,138	-0,600	-0,227
H ₁	-0,025	0,148	-0,005	0,173
H ₂	-0,099	0,136	0,115	0,144
H ₃	0,147	0,108	0,149	0,129
H ₄	0,116	0,130	0,114	0,110

En disolución, las cargas atómicas del grupo carbonílico en el estado fundamental aumentan alrededor de un 20 %. Cuando se produce la excitación, la carga del C del grupo carbonílico (C₁) desaparece, y la carga sobre el O se reduce considerablemente, aunque este efecto es menor en disolución. A partir de estos datos, uno puede esperar que el desplazamiento hipsocrómico del tránsito ¹($n \rightarrow \pi^*$) en disolución debe tener un origen electrostático.

Para entender en mayor profundidad la naturaleza del *solvent shift* es interesante analizar la estructura del disolvente alrededor de la molécula de acroleína. Para ello estudiaremos las correspondientes funciones de distribución radial (rdf, *radial distribution function*) de pares del sistema. Las funciones de distribución radial entre el O del agua y el O de la acroleína (rdf O(w)-O(a)) y entre el H del agua y el O de la acroleína (rdf H(w)-O(a)) se obtuvieron promediando los valores de las correspondientes funciones a lo largo de los últimos diez ciclos del proceso ASEP/MD, y se muestran en la figura 9.5.

La función de distribución radial H(w)-O(a) presenta un pico bien definido a 1,85 Å, indicando la existencia de un fuerte enlace por puente de hidrógeno entre la acroleína y una molécula de agua. El primer pico de la rdf O(w)-O(a) aparece a 2,75 Å y, dado que la distancia H-O en el agua es 0,957 Å, se puede concluir que el enlace por puente de hidrógeno formado es casi lineal. En la rdf H(w)-O(a) se puede observar también que existen varios picos a grandes distancias, lo cual indica que la presencia de acroleína impone un orden de corto/medio alcance en la estructura

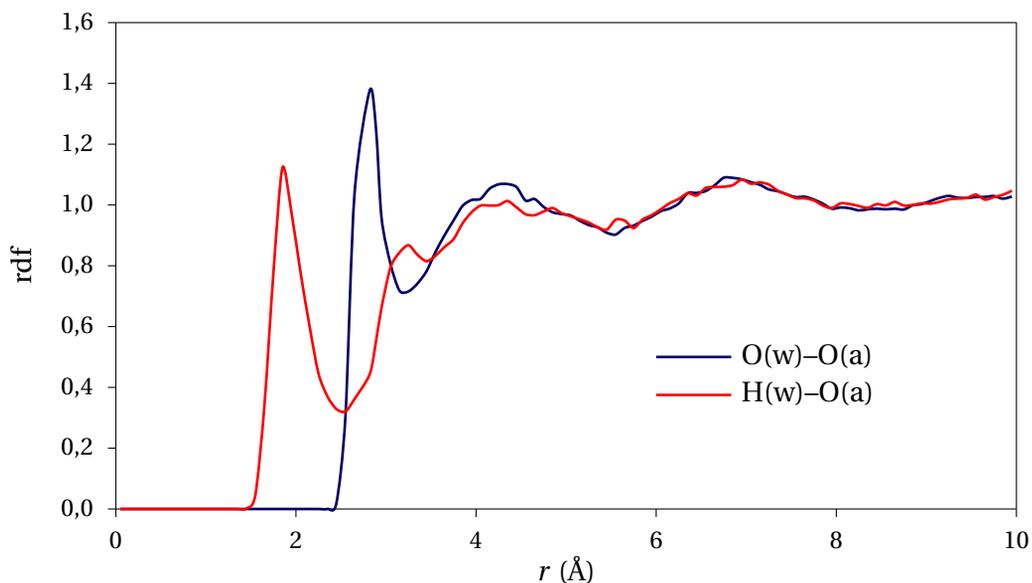


Figura 9.5: Funciones de distribución radial O(w)-O(a) y H(w)-O(a) de la acroleína.

del agua. El número de coordinación que se obtuvo fue de 2,1, lo que indica que los dos pares de electrones libres correspondientes al átomo de oxígeno de la acroleína se encuentran involucrados en la formación de enlaces por puente de hidrógeno. Estas conclusiones son independientes de la geometría empleada para la molécula de acroleína, esto es, los resultados obtenidos con las geometrías optimizadas en vacío (Geom.1) y en disolución (Geom.2) son análogos.

A continuación, abordamos el estudio energético del proceso de tránsito de un electrón desde el orbital n correspondiente al oxígeno de la acroleína a un orbital π^* en disolución, y las diferencias encontradas respecto a la misma transición en vacío. Haciendo uso de la ecuación 5.44, podremos estimar el valor de *solvent shift* para las dos conjuntos de geometrías de la acroleína de los que disponemos.

En la tabla 9.5 se especifican los valores de *solvent shift* y de sus diferentes componentes. La primera columna corresponde a la componente del *solvent shift* debida a la energía de interacción electrostática entre la distribución de carga del soluto y las cargas permanentes del disolvente. La segunda y tercera columna corresponden a la contribución de la interacción entre los dipolos inducidos del disolvente y las cargas permanentes del disolvente y la distribución de carga del soluto, respectivamente. La cuarta columna es la contribución de la energía de distorsión del soluto y

Tabla 9.5: Valores del *solvent shift* (δ) para Geom.1 y Geom.2 de la acroleína y de sus componentes en kcal/mol. Resultados de la 1.^a capa de solvatación para Geom.2.

	$\delta_{\rho q}$	$\frac{1}{2}\delta_{q\mu}$	$\frac{1}{2}\delta_{\rho\mu}$	$\delta_{\text{dist}}^{\text{sol}}$	δ	δ_{CASPT2}
Geom.1	$6,0 \pm 0,4$	$0,07 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,08$	$-1,1 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,5$
Geom.2	$5,9 \pm 0,4$	$0,04 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,05$	$-2,7 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$
1. ^a capa	$3,6 \pm 0,4$	$-0,08 \pm 0,07$	$0,40 \pm 0,01$	$-2,1 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	

las dos últimas columnas recogen el valor final del *solvent shift* para cada geometría calculados a nivel CASSCF y CASPT2.

A la vista de los resultados, podemos deducir que la mayor contribución al *solvent shift* procede de la interacción entre la distribución de cargas del soluto y las cargas permanentes que representan al disolvente. Sin embargo, la contribución de la polarización del disolvente (componente asociada a los dipolos inducidos) es también importante, representando el 20-26 % del valor del *solvent shift* total, dependiendo de la geometría usada en el cálculo.

Se puede observar que el valor del *solvent shift* varía significativamente con la geometría empleada en el cálculo. De este modo, cuando se emplea la geometría optimizada en disolución, el *solvent shift* disminuye en 1,8 kcal/mol con respecto al valor obtenido con la geometría optimizada en vacío. El análisis de las diferentes componentes del *solvent shift* muestra que las interacciones soluto-disolvente y disolvente-disolvente no se ven afectadas por el cambio de geometría, pero la energía de distorsión del soluto varía apreciablemente. Esta componente es la suma de dos contribuciones, una asociada a la distorsión de la distribución de carga del soluto durante la polarización, y otra a la distorsión de la geometría durante la solvatación. Como pudimos observar en la tabla 9.3, los momentos dipolares inducidos (y, por tanto, la energía de distorsión de la distribución de carga del soluto) apenas se ven afectados por el cambio de geometría. Se puede concluir, por tanto, que el incremento en la componente de distorsión del soluto está directamente relacionado con la distorsión de la geometría. Este hecho encuentra su lógica si se advierte que cuando la molécula de acroleína pasa de estado gaseoso a disolución, la geometría del estado fundamental varía en el sentido de hacerse más semejante a la geometría relajada del estado excitado ($n \rightarrow \pi^*$) en vacío, es decir, incrementando la longitud del doble enlace y disminuyendo la distancia $C_1 - C_2$. Como resultado, el valor de *solvent*

shift total es alrededor de un 30 % menor al obtenido con la geometría optimizada en vacío.

Un punto interesante a clarificar es si la variación encontrada para la energía de absorción, en particular para la acroleína y en general para cualquier otro sistema, cuando el sistema pasa de una situación de vacío a otra en disolución se debe a la presencia de un disolvente entendido como un factor uniforme o bien está asociado a la existencia de interacciones específicas soluto-disolvente como son, por ejemplo, los enlaces por puente de hidrógeno. Para resolver esta cuestión, se recalculó la contribución al *solvent shift* debida sólo a las moléculas que se encuentran en la primera capa de solvatación (datos que se recogen en la última fila de la tabla 9.5). Se estimó que la contribución de la primera capa es de 1,7 kcal/mol, lo que representa el 35 % del valor del *solvent shift* total. Además, la primera capa origina aproximadamente el 80 % del momento dipolar inducido y el 50 % de la interacción electrostática soluto-disolvente (términos ρq y $\rho \mu$). Estos valores indican que ambas componentes, las interacciones específicas y las de media/larga distancia, tienen que ser consideradas en la estimación del valor del *solvent shift*. Una conclusión similar fue obtenida por Canuto y col. [184–186] en sus estudios del formaldehído, acetona y N-metilacetamida en disolución acuosa.

La contribución de la primera capa de solvatación obtenida en nuestro estudio es claramente inferior a la publicada por Iwata y Morokuma [176] y obtenida mediante la aplicación de la aproximación de supermolécula (entre 4,3 kcal/mol y 6,9 kcal/mol, dependiendo del conjunto de base usado). Esta diferencia se entiende si se tiene en cuenta que el método de supermolécula emplea una geometría optimizada fija para el sistema acroleína-agua. En disolución, sin embargo, la agitación térmica desplaza el sistema de su configuración óptima, disminuyendo la energía de interacción soluto-disolvente.

El siguiente paso del estudio fue la mejora del nivel de cálculo incluyendo la energía de correlación dinámica del soluto. Empleamos para ello el método CASPT2 implementado en el programa MOLCAS [179]. Cuando se incluye esta componente, se obtienen valores del *solvent shift* de $5,6 \pm 0,5$ kcal/mol (Geom.1) y $4,5 \pm 0,5$ kcal/mol (Geom.2). Este último valor se encuentra en perfecta concordancia con el valor experimental del *solvent shift* de la acroleína en agua, que está estimado en 4,50 kcal/mol.

Por otro lado, y a la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir que la introducción de la correlación dinámica modifica ligeramente el valor del *solvent shift* calculado con Geom.1, siendo la variación con Geom.2 prácticamente inapreciable. Por el contrario, el valor de la energía de tránsito, tanto en vacío como en disolución, es una magnitud que muestra una importante variación con la introducción de dicha correlación. Así, a nivel CASPT2, las energías de tránsito disminuyeron en aproximadamente 4 kcal/mol y 5 kcal/mol respecto del valor calculado a nivel CASSCF. Sin embargo, al ser este descenso de igual magnitud para la transición en vacío y en disolución, el valor final del *solvent shift* es independiente de la inclusión o no de la contribución de la correlación dinámica.

En lo que se refiere al valor absoluto de la energía de tránsito calculada en disolución, podemos remarcar que existe una buena concordancia con el valor experimental. En el espectro experimental, la banda correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$ aparece a 3,94 eV [164], mientras que el valor calculado (Geom.2) fue de 3,90 eV. Un estudio reciente a nivel PCM-CASPT2 realizado por Aquilante [171] proporciona un valor cercano de 3,96 eV para esta magnitud. Sin embargo, los *solvent shift* calculados cuando se emplea PCM, 7,6 kcal/mol, y cuando se emplea un modelo híbrido del disolvente continuo/discreto, 9,9 kcal/mol, se encuentran claramente sobrestimados. Esta sobrestimación se atribuye, en parte, al empleo de geometrías optimizadas en vacío para la realización de los cálculos en disolución. En este sentido, nuestro estudio puede servir de ayuda para clarificar este punto, esto es, nuestro mejor resultado, 4,5 kcal/mol para Geom.2 está de acuerdo con el valor experimental; sin embargo, cuando empleamos la geometría optimizada en vacío en los cálculos en disolución, este valor se incrementa en 1,6 kcal/mol. Por tanto, podemos concluir que el empleo de geometrías optimizadas en disolución parece ser un factor muy importante en la determinación del *solvent shift*, mucho más importante incluso que, por ejemplo, la consideración o no de la correlación dinámica.

Los resultados de nuestro estudio se han visto confirmados por los estudios de Andrade do Monte y col. [172], quienes analizan la influencia del disolvente en el espectro de la acroleína empleando el modelo del continuo conocido como COSMO. Estos autores obtuvieron un descenso en 2 kcal/mol del valor del *solvent shift* cuando utilizaron geometrías optimizadas en disolución. La concordancia de los resultados obtenidos con estos dos métodos es de interés puesto que las geometrías

empleadas en los dos casos apenas difieren. En nuestro cálculo, la geometría de la acroleína en disolución se obtuvo a nivel CASSCF que, como es conocido, subestima la distancia C=O. Sin embargo, Andrade do Monte y col. optimizaron la geometría a nivel DFT/B3LYP y obtuvieron geometrías algo mejores en comparación con los datos experimentales. De este modo, la disminución del *solvent shift* cuando se utiliza la geometría optimizada en disolución parece ser consecuencia de la modificación de la longitud del enlace C=O y no del empleo de una geometría específica.

La consonancia entre los valores de *solvent shift* calculados y el valor experimental pone de manifiesto el origen electrostático de este último. Las pequeñas diferencias que existen entre ambos valores pueden ser debidas a las aproximaciones introducidas en el método (aproximación del Campo Medio, parámetros del potencial, etc.) así como a la contribución correspondiente a la correlación electrónica intermolecular, es decir, a la componente de dispersión. En la tabla 9.5 esta contribución no ha sido especificada.

La energía de dispersión es la responsable del desplazamiento batocrómico o *red shift* que muchas moléculas muestran en disolventes no polares. En general, la polarizabilidad presenta un valor superior en el estado excitado que en el fundamental. Como consecuencia, la componente de dispersión produce un desplazamiento batocrómico que, en el caso de los compuestos carbonílicos, se opone al *solvent shift* electrostático. Una determinación exacta (mecánica cuántica) de esta componente es muy complicada debido al número prohibitivo de excitaciones que se deben incluir en el cálculo de sistemas que consisten en una molécula de soluto y muchas moléculas de disolvente.

En la bibliografía podemos encontrar algunas expresiones que incluyen la determinación de polarizabilidades en los estados fundamental y excitado; sin embargo, la determinación exacta de polarizabilidades de moléculas en sus estados excitados está lejos de ser una tarea sencilla. Por ejemplo, si las polarizabilidades se calculan a nivel CASSCF y usando los conjuntos de base ANO anteriormente indicados, se obtiene un valor de $36,37 e^2 a_0^2 / E_h$ para el estado fundamental y de $36,26 e^2 a_0^2 / E_h$ para el estado excitado. Estas estimaciones parecen indicar que para el sistema acroleína-agua la contribución de la componente de dispersión al *solvent shift* es pequeña y, además, da origen a un desplazamiento hipsocrómico, lo cual se opone a la abundante información experimental. Por tanto, se hace evidente la necesidad de realizar

estudios más detallados orientados tanto a la determinación de polarizabilidades de estados excitados como a la estimación de la componente de dispersión.

9.3. Espectro de emisión

Aunque, como hemos visto en el apartado anterior, el estudio teórico de la influencia del disolvente en el espectro electrónico de la acroleína ha sido ampliamente tratado en los últimos años, la mayoría de los estudios se han centrado en el espectro de absorción. Probablemente una de las causas de la escasez de estudios de emisión es la dificultad para obtener geometrías de estados excitados en disolución con una precisión adecuada.

Se planteó el estudio de la influencia del disolvente sobre el espectro de emisión de la acroleína como aplicación de uno de los últimos desarrollos del método ASEP/MD en el estudio de procesos fotoquímicos en disolución, esto es, el cálculo de energías libres en procesos de emisión y en transiciones adiabáticas. Que conozcamos no existen estudios precisos donde se caracterice de forma teórica el espectro de emisión de la acroleína en disolución.

Para facilitar la discusión de los resultados, se expondrá en primer lugar la descripción de la influencia del disolvente en la geometría del estado excitado y la estructura del disolvente que lo envuelve. Seguidamente se describirán las relaciones energéticas entre los distintos puntos de las superficies de energía potencial que entran en juego en este estudio. Estos puntos, que se recogen en la figura 9.6, son:

1. Punto de mínima energía del estado fundamental.
2. Punto de la superficie del estado excitado correspondiente a una transición Franck-Condon tras el proceso de absorción.
3. Punto de mínima energía del estado excitado.
4. Punto Franck-Condon en la superficie del estado fundamental tras el proceso de emisión.

Como es de esperar, en las estructuras 1 y 3, el disolvente está en equilibrio con la distribución de carga del soluto, mientras que las estructuras 2 y 4 se caracterizan

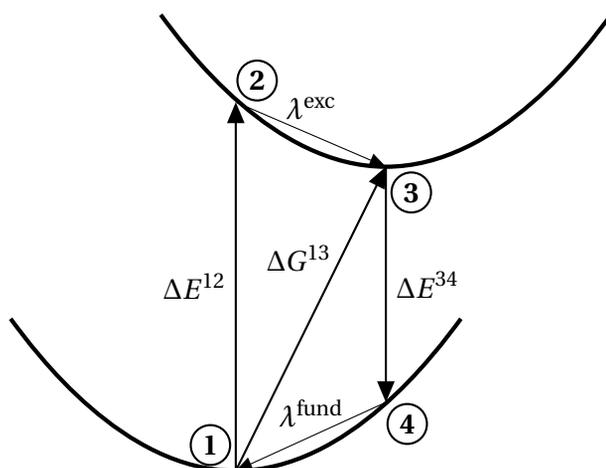


Figura 9.6: Nomenclatura de los tránsitos electrónicos.

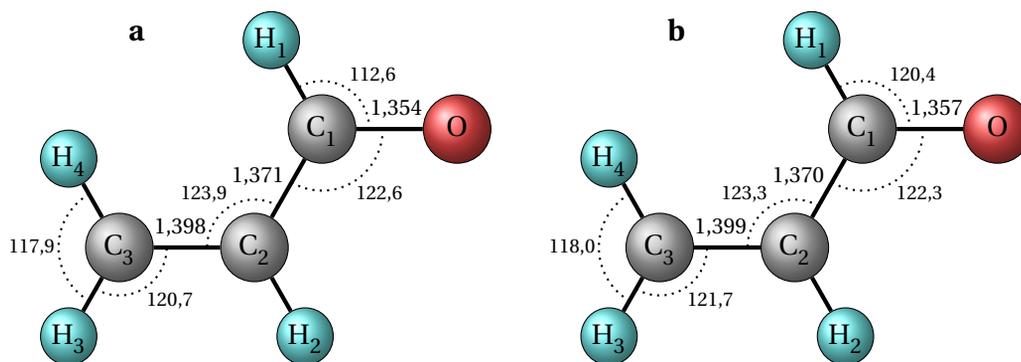


Figura 9.7: Geometrías de la acroleína en estado excitado en vacío y en disolución. Distancias en Å.

por una solvatación de no equilibrio, es decir, en estos puntos 2 y 4, la estructura del disolvente se encuentra en equilibrio con las distribuciones electrónicas de las estructuras 1 y 3, respectivamente.

El efecto del disolvente en la geometría del estado excitado es muy pequeño, como se puede observar en la figura 9.7. Apenas se produce un acortamiento de los enlaces C–C mientras que el C=O aumenta ligeramente. Este comportamiento es compatible con la formación de un enlace de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico de la acroleína y los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua.

Este pequeño efecto del disolvente en la estructura del estado excitado contrasta con lo que ocurre en el estado fundamental, donde el disolvente ejerce una influen-

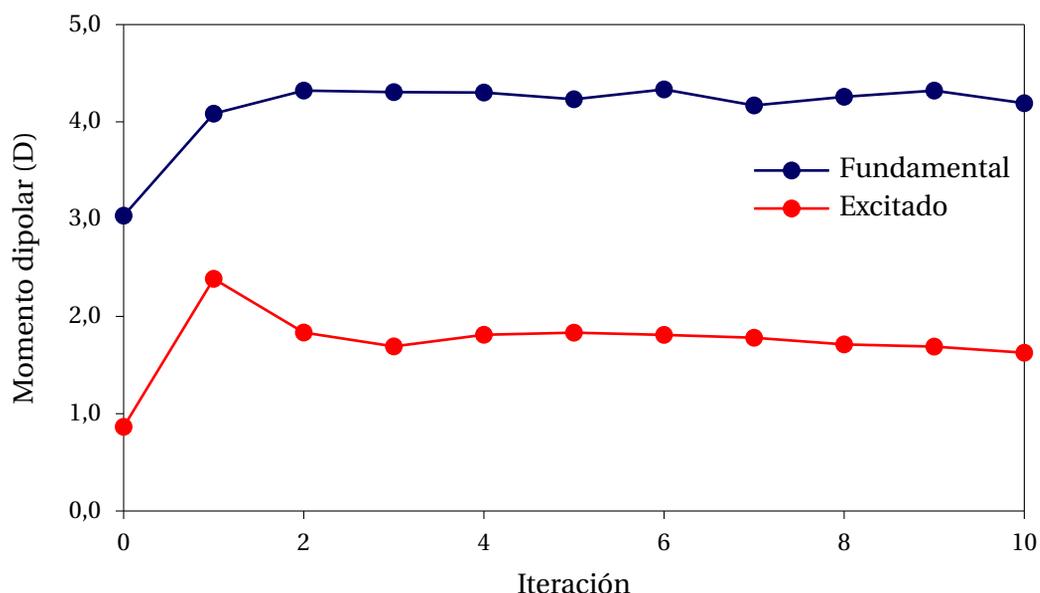


Figura 9.8: Evolución de los momentos dipolares durante la optimización de geometrías en disolución para el estado fundamental y el estado excitado.

cia más notable (como ya se vio en el estudio del espectro de absorción). La razón de este hecho se asocia a la baja interacción soluto-disolvente que caracteriza al estado excitado. Durante la excitación $^1(n \rightarrow \pi^*)$ se produce un flujo de carga desde el enlace carbonilo hacia el esqueleto carbonado (tabla 9.4), lo que provoca una disminución del momento dipolar del estado excitado respecto del estado fundamental, figura 9.8, y, por tanto, una disminución de la interacción soluto-disolvente.

Como es de esperar, el disolvente favorece la separación de cargas en el soluto y, en consecuencia, aumenta su momento dipolar (ver tabla 9.6); sin embargo, el flujo de carga durante la excitación es casi la misma tanto en fase gaseosa como en disolución, como se puede observar en la diferencia de momentos dipolares del estado fundamental y excitado en las dos fases. Destaca que, en vacío, la estructura 2 tiene un momento dipolar más bajo que la estructura 3, sin embargo, en disolución ocurre lo contrario. La explicación es que el momento dipolar en disolución de la estructura 2 se ha calculado en presencia del potencial de reacción que está en equilibrio con el estado fundamental, mayor que el potencial de reacción del cálculo de la estructura 3, donde el disolvente está en equilibrio con la distribución de carga del estado excitado. Como consecuencia, el disolvente polariza más la estructura 2,

Tabla 9.6: Momentos dipolares calculados en vacío μ^0 y en disolución μ para los puntos estudiados en D.

	1	2	3	4
μ^0	3,03	0,91	1,45	3,53
μ	$3,98 \pm 0,05$	$1,79 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,07$	$4,10 \pm 0,09$

proporcionando un valor mayor del momento dipolar.

Por otro lado, el flujo de carga que ocurre durante la excitación en disolución influye en la estructura del disolvente alrededor del estado excitado de la molécula de acroleína. Si se observa la función de distribución radial $O(w)-O(a)$ en la figura 9.9, la altura del primer pico disminuye con la excitación y se desplaza a mayores distancias, ocurriendo de igual modo para el resto de los picos. Como consecuencia, el disolvente está menos estructurado en el estado excitado que en el fundamental. El número de coordinación también disminuye en el estado excitado, pasando de 1,96 en el estado fundamental a 1,16 (la integración se ha realizado hasta la posición del primer mínimo de la función correspondiente al estado fundamental). El comportamiento de la $rdf H(w)-O(a)$, figura 9.10, es aún más llamativo, ya que la estructura de puentes de hidrógeno que presenta en el estado fundamental se pierde completamente en el excitado. Esta pérdida de solvatación determina la energética del proceso de emisión.

En las figuras 9.11 y 9.12 se observan las energías de transición de absorción y emisión entre las cuatro estructuras consideradas en vacío y en disolución acuosa para los casos en que se considera o no la polarizabilidad explícita del disolvente. Recordamos que todos estos valores se calcularon a nivel CASSCF. La influencia de la inclusión de la correlación electrónica mediante un cálculo CASPT2 se considerará posteriormente (tabla 9.7).

Respecto a las transiciones en vacío, la absorción vertical CASSCF//CASPT2 es de 3,77 eV (86,9 kcal/mol), valor que es prácticamente idéntico a los valores experimentales: 3,71 eV (85,5 kcal/mol) en vacío [165] y 3,75 eV (86,4 kcal/mol) en 2-metiltetrahidrofurano [162]. El origen de la banda electrónica, calculada como la diferencia de energía entre el estado fundamental y excitado en sus respectivas geometrías optimizadas en equilibrio, también se reproduce bien, con un valor de 3,10 eV (71,9 kcal/mol) frente a los 3,31 eV (76,3 kcal/mol) del experimento.

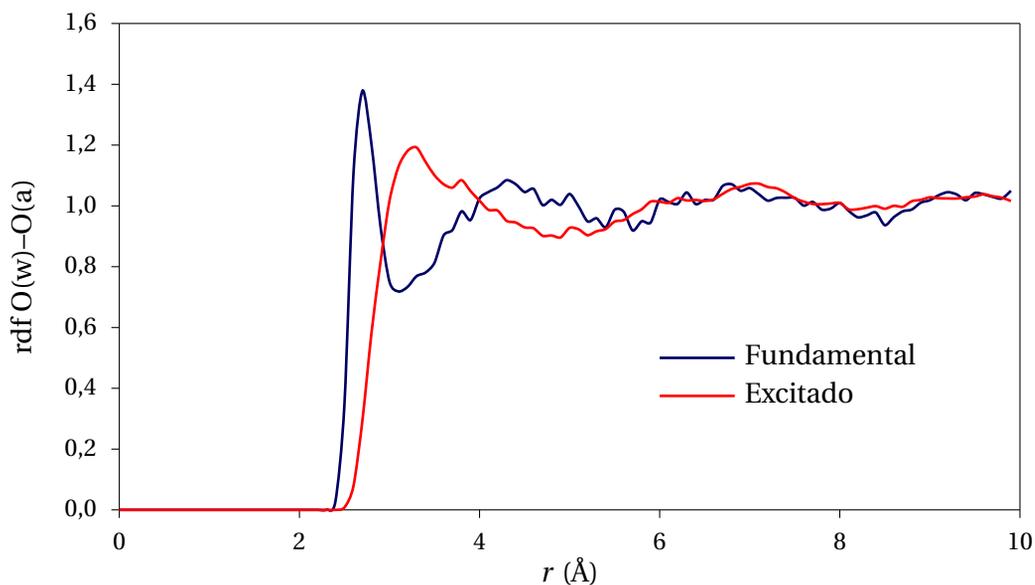


Figura 9.9: Función de distribución radial $\text{O}(w)\text{-O}(a)$ para el estado fundamental y para el estado excitado de la acroleína.

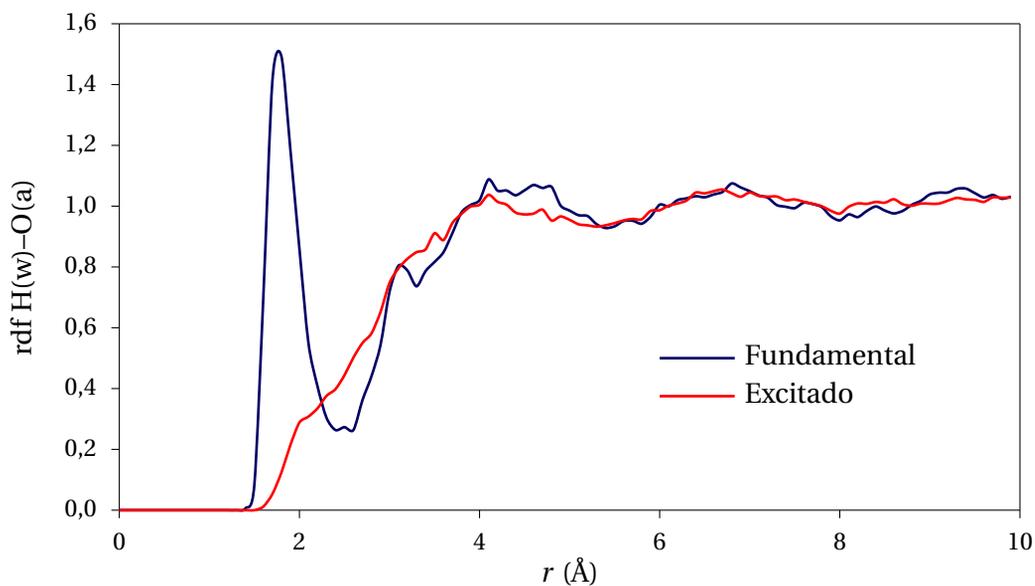


Figura 9.10: Función de distribución radial $\text{H}(w)\text{-O}(a)$ para el estado fundamental y para el estado excitado de la acroleína.

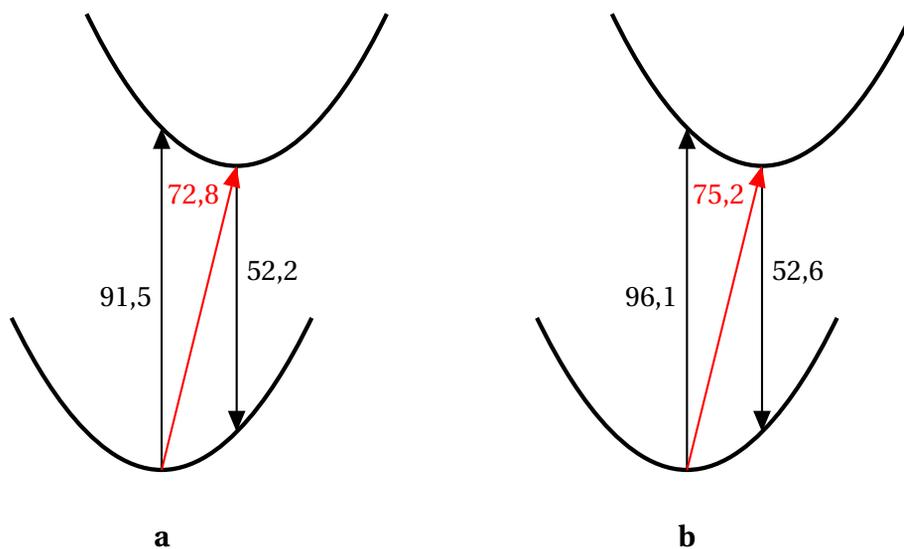


Figura 9.11: Energías en kcal/mol de las transiciones de absorción, emisión y adiabática (en rojo) de la acroleína para (a) vacío y (b) disolución, con disolvente no polarizable.

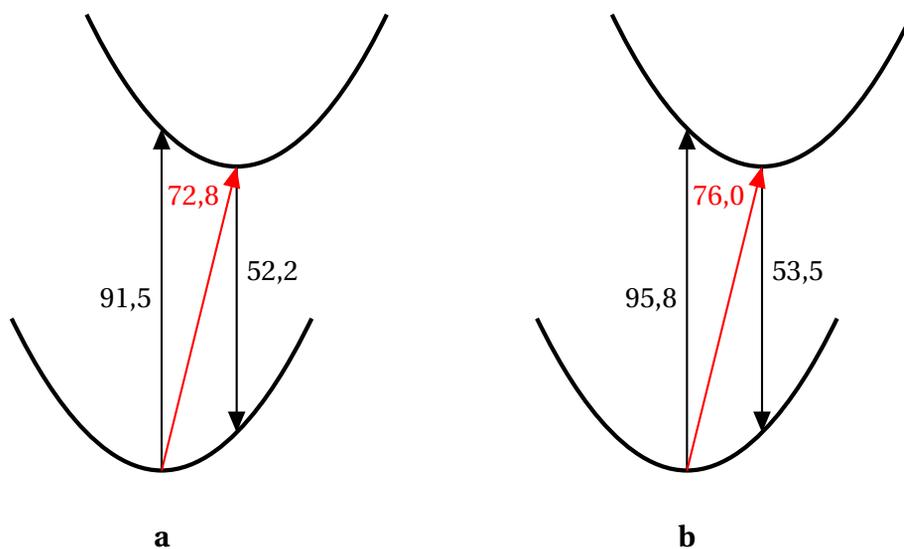


Figura 9.12: Energías en kcal/mol de las transiciones de absorción, emisión y adiabática (en rojo) de la acroleína para (a) vacío y (b) disolución, con disolvente polarizable.

Tabla 9.7: Valores de las transiciones de absorción (ΔE^{12}), emisión (ΔE^{34}) y adiabática (ΔG^{13}) de la acroleína en eV.

	ΔE^{12}	ΔE^{34}	ΔG^{13}
CASSCF vacío	3,97	2,26	3,16
CASPT2 vacío	3,77	2,47	3,10
CASSCF dis. no pol.	4,17	2,28	3,26
CASSCF dis. pol.	4,16	2,32	3,30
CASPT2 dis. pol.	3,96	2,54	3,28

Si bien no se han encontrado datos experimentales para el espectro de emisión en vacío, el espectro de fluorescencia en disolución de 2-metiltetrahydrofurano sí ha sido registrado por Becker y col. [162]. Al tratarse de un disolvente no polar, se podría esperar que el valor de la transición en vacío estuviera muy próximo al máximo de esta banda de fluorescencia, localizada a 3,00 eV (69,2 kcal/mol). Nuestros mejores resultados proporcionan un valor para la transición vertical de emisión 2,47 eV (56,9 kcal/mol). Se ha intentado analizar las razones de esta discrepancia. Para ello, se han realizado varios estudios:

- Se ha contrastado la emisión de los dos conformeros *s-cis* y *s-trans*. Tanto en vacío como en disolución, el conformero más estable es el *s-trans* en el estado fundamental, mientras que el *s-cis* se encuentra en torno a 1 kcal/mol más estable que el mínimo del estado excitado del *s-trans*. Aún así, ambos proporcionan resultados similares para la emisión, por lo que la discrepancia no procede de la elección del conformero.
- Se optimizó la geometría del estado excitado a nivel CASPT2 con el espacio activo (6e,5o). Los resultados CASPT2//CASPT2 para la emisión se encuentran muy próximos a los valores obtenidos para CASSCF//CASPT2.
- La mejora del conjunto de base ANO añadiendo funciones difusas no mejora la energía de la transición.
- El incremento del espacio activo apenas tiene un efecto apreciable en la energía de transición. Al emplear un espacio activo (10e,9o), en el que se incluyen los orbitales σ de los enlaces C–C, la emisión a nivel CASSCF fue estimada en 2,90 eV (66,8 kcal/mol). Este valor disminuye hasta 2,40 eV (55,3 kcal/mol) cuando se incluye la correlación dinámica a nivel CASPT2. De igual modo ocu-

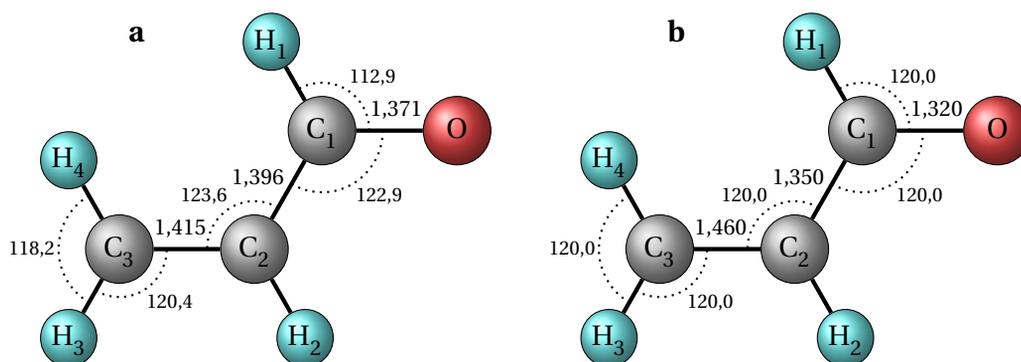


Figura 9.13: Geometrías de la acroleína en estado excitado con espacio activo (12e,11o) en vacío a nivel CASSCF (a) y la propuesta por Hollas (b). Distancias en Å.

re con espacios activos mayores, como con el espacio (12e,11o), donde se incluye también el orbital σ del enlace C=O.

- Se realizó una optimización del estado excitado a nivel CASSCF con un espacio activo (12e,11o), donde añadimos al esqueleto π los 3 los orbitales σ de la estructura de la acroleína. Como podemos observar en la figura 9.13, la geometría es ligeramente distinta a la obtenida con el espacio activo (6e,5o) con un alargamiento en la distancia de todos los enlaces. El posterior cálculo de la energía de emisión con esta nueva geometría ofrece una energía de 2,91 eV (67,1 kcal/mol) para un nivel de cálculo CASSCF pero vuelve a disminuir considerablemente su valor si introducimos la correlación dinámica a nivel CASPT2.
- Se realizó la optimización CASPT2 (12e,11o) del estado excitado de la acroleína en vacío. La geometría obtenida se muestra en la 9.14. Si bien esta estructura condujo a una energía de transición a nivel CASSCF de 2,75 eV, su valor a nivel CASPT2 fue de 2,40 eV. Por lo tanto, no se encontraron mejoras sustanciales respecto a los cálculos anteriores.
- Por último, se realizaron cálculos con la geometría experimental (figura 9.13) [161] que tampoco modificaron la energía de emisión.

No obstante, al objeto de estudiar la influencia del disolvente sobre la transición electrónica y evaluar el *solvent shift*, se optó por continuar el estudio empleando el espacio activo (6e,5o).

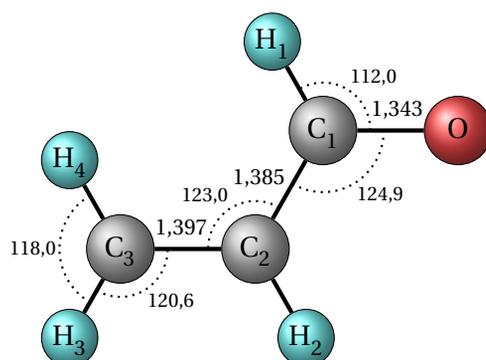


Figura 9.14: Geometrías de la acroleína en estado excitado con espacio activo (12e,11o) en vacío a nivel CASPT2. Distancias en Å.

Si se compara con las correspondientes transiciones en vacío, en el estudio con disolvente no polarizable a nivel CASSCF el disolvente origina un desplazamiento hipsocrómico de 4,6 kcal/mol en la banda de absorción y de 0,4 kcal/mol en la banda de emisión (recordamos que el *solvent shift* experimental para la banda de absorción es de 4,5 kcal/mol). Esta diferencia entre el proceso de absorción y de emisión se relaciona con la diferente naturaleza de la interacción soluto-disolvente en los estados fundamental y excitado. Como se indicó anteriormente, el flujo de carga que acompaña a la excitación ocasiona en el soluto un momento dipolar más bajo, una menor estructuración del disolvente y, como consecuencia, una menor energía de interacción soluto-disolvente.

En cuanto a la transición adiabática 1→3 aparece a 3,16 eV (72,9 kcal/mol) en vacío y 3,26 eV (75,2 kcal/mol) en disolución. El desplazamiento hipsocrómico es de 2,3 kcal/mol, a medio camino entre la magnitud del *solvent shift* en la absorción y emisión vertical. La transición adiabática también se puede calcular con el método FEP, obteniéndose un valor de 3,32 eV (76,5 kcal/mol). La ligera diferencia entre estos valores (0,06 eV (1,4 kcal/mol)) se debe a las aproximaciones que se introducen en el cálculo de la energía libre en las ecuaciones 6.4 y 6.5, donde el soluto se representa clásicamente a diferencia de en la ecuación 6.19, donde dicho tratamiento es cuántico. En principio, esta diferencia podría reducirse si se empleara un conjunto de cargas más elaborado para el soluto en los cálculos de simulación.

Cuando analizamos las energías de reorganización en el estado fundamental y excitado, es decir, las diferencias de energía entre 4-1 y 2-3 se observa que

Tabla 9.8: Valores de las componentes de la energía de reorganización para el estado excitado y fundamental de la acroleína en kcal/mol.

	ΔG_{dvte}	ΔE_{int}	λ_{dvte}	λ_{sol}	λ
Excitado	5,6	-2,4	3,2	17,7	20,9
Fundamental	-5,6	8,8	3,3	19,3	22,6

la mayor parte de esta energía se asocia con la reorganización de la geometría del soluto (tabla 9.8). En el estado excitado, la energía de reorganización total es 20,9 kcal/mol, de la cual 17,7 kcal/mol corresponden a la relajación de la geometría del soluto y 3,2 kcal/mol a la reorganización del disolvente. En el estado fundamental, la energía de reorganización es de 22,6 kcal/mol que, a su vez, es suma de dos contribuciones: 19,4 kcal/mol y 3,2 kcal/mol para la reorganización del soluto y disolvente, respectivamente.

Como se indicó en el capítulo 6, la energía de reorganización puede, a su vez, dividirse en dos términos, uno de ellos asociado a la diferencia en las energías de interacción soluto-disolvente, y el otro a la diferencia en las energía de distorsión del disolvente. En el estado excitado, estos términos son -2,4 y 5.6 kcal/mol, respectivamente. Debido al valor alto del momento dipolar, la energía de interacción soluto-disolvente es mayor en 2 que en 3. En el estado fundamental, la energía de interacción soluto-disolvente es mayor en 1 que en 4 en torno a 8,8 kcal/mol. La energía de distorsión del disolvente es la misma tanto para el estado fundamental como para el excitado puesto que sólo depende de las coordenadas nucleares; este valor se estimó en -5,6 kcal/mol.

Por último, es de destacar que la magnitud de la reorganización del soluto es ligeramente diferente en el estado fundamental y en el excitado. La diferencia entre ambos valores se sitúa en torno a 1,7 kcal/mol e influye en el incremento de la energía de transición adiabática en unas 0,8 kcal/mol, según la ecuación:

$$\Delta G^{13} = \frac{1}{2} (\Delta E^{12} + \Delta E^{43}) - \frac{1}{2} (\lambda_{\text{sol}}^{\text{fund}} - \lambda_{\text{sol}}^{\text{exc}})$$

En la tabla 9.9 se muestran las diferentes contribuciones al *solvent shift* de las dos transiciones verticales consideradas.

Tabla 9.9: Valores de las contribuciones al *solvent shift* en kcal/mol para los procesos de absorción y emisión de la acroleína con disolvente polarizable.

	$\delta_{\rho q}$	$\frac{1}{2}\delta_{q\mu}$	$\frac{1}{2}\delta_{\rho\mu}$	$\delta_{\text{dist}}^{\text{sol}}$	δ	δ_{CASPT2}
Absorción	$5,9 \pm 0,4$	$0,04 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,1$	$-2,7 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$
Emisión	$1,2 \pm 0,3$	$0,01 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,1$	$-0,7 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3$

Si consideramos ahora el disolvente como polarizable, los desplazamientos hipsocrómicos calculados a nivel CASPT2 fueron de 4,5, 1,8 y 4,1 kcal/mol para absorción, emisión y adiabática, respectivamente. Este último valor se ha obtenido mediante la ecuación 6.19. Como se observa en la tabla 9.9, para las transiciones verticales de absorción y emisión la contribución más importante procede de la interacción entre la distribución de carga del soluto y las cargas permanentes del disolvente. Sin embargo, la contribución de la polarización del disolvente, es decir, los dipolos inducidos, representan una parte importante del valor total del *solvent shift*, siendo de 18 % para la absorción y del 55 % para la emisión. De hecho, en el proceso de emisión, el valor de esta componente compensa la energía que se gasta en polarizar la distribución de carga del soluto. Los resultados que se han obtenido con el disolvente polarizable son similares a los obtenidos con el modelo de cargas fijas, siendo el coste computacional notablemente menor en este último caso.

Como se puede observar, al incluir la correlación electrónica dinámica mediante cálculos CASPT2 el valor del *solvent shift* se incrementa 0,2 kcal/mol para la absorción y 0,6 kcal/mol para la emisión, de modo que la correlación electrónica dinámica representa un 5 % y un 33 %, respectivamente, del valor total del *solvent shift*.

Por tanto, el método que se ha propuesto para calcular la energía libre de transición en transiciones adiabáticas, una vez conocidos los valores de las energías de las transiciones verticales de absorción y emisión, evita el cálculo clásico de la diferencia de energía libre entre los estados excitado y fundamental y permite determinar fácilmente la posición del origen de banda electrónica.

ESPECTRO ELECTRÓNICO DEL CROMÓFORO DE LA RODOPSINA

El ojo es el órgano fotoquímico que actúa como transductor, convirtiendo la energía luminosa en señales eléctricas que viajan a través de las neuronas. La respuesta de las células vivas a un amplio rango de estímulos extracelulares, incluidos hormonas y neurotransmisores, se regula gracias a una familia de receptores de membrana conocidos como receptores acoplados a la proteína G (*G Protein Coupled Receptors*, GPCR). Existen al menos 700 proteínas GPCR codificadas en el genoma humano; a pesar de su importancia biológica, la estructura y función de la mayoría de ellas apenas ha sido estudiada. De hecho, sólo se han realizado estudios de alta resolución de la estructura cristalina de una de las proteínas GPCR: el pigmento visual rodopsina.

La rodopsina es una proteína altamente especializada que detecta los fotones de luz en los conos fotorreceptores del ojo. Presenta un máximo de absorción muy ancho situado en la zona media del espectro visible, en torno a 500 nm. Está formada por 7 proteínas transmembranales helicoidales (de la H1 hasta la H7), que constituyen la denominada opsina, y por el 11-*cis*-retinal, el cofactor de la proteína. El cromóforo es una molécula derivada del aldehído de la vitamina A1; está compuesto por un anillo β -ionónico y una cadena poliénica que se enlaza covalentemente

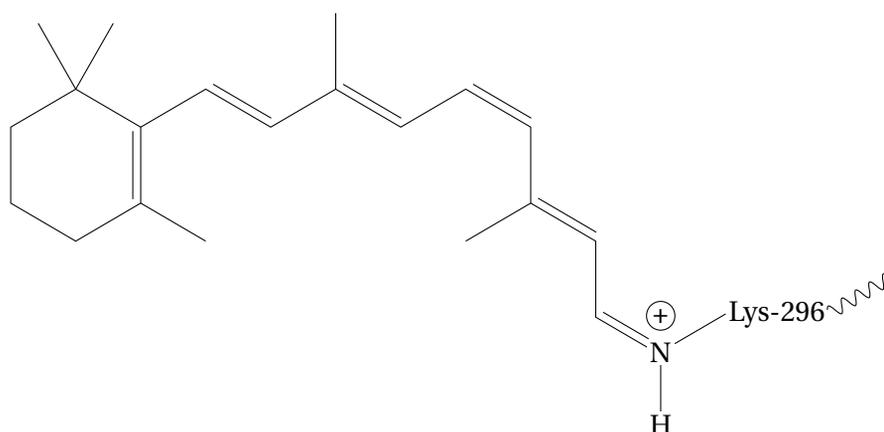


Figura 10.1: Dibujo del cromóforo 11-*cis*-retinal.

con la proteína, concretamente se une a la lisina Lys-296 (fragmento H7) a través de un enlace tipo base de Schiff (BS). Un hecho comúnmente aceptado por la comunidad científica es la protonación de este compuesto, dando lugar a una base de Schiff protonada (BSP) (figura 10.1). La deficiencia de carga de la base de Schiff protonada se ve compensada con la carga negativa localizada en el glutamato procedente del ácido glutámico Glu-113 del segmento H3 de la proteína.

La rodopsina es la proteína encargada de absorber el fotón y convertir la energía lumínica en energía química mediante un proceso de fotoisomerización, primer paso de la transducción de la señal lumínica. La absorción de un solo fotón resulta en la activación de cientos de proteínas tipo G con una extraordinaria reproducibilidad. Como consecuencia de la absorción de un fotón, el cromóforo 11-*cis*-retinal sufre una rotación de 180° en su cadena poliénica y se convierte en su isómero todo-*trans*-retinal (BSPT) en un proceso muy rápido que tiene lugar en menos de 200 fs [187, 188] (figura 10.2).

A priori, cualquier doble enlace podría isomerizar, pero la isomerización en la rodopsina sólo se produce alrededor del doble enlace $C_{11}=C_{12}$. Esta selectividad tiene sus raíces en la interacción entre el cromóforo y el bolsillo proteico. Estas interacciones también son responsables de las diferentes absorciones que el mismo cromóforo muestra en distintos entornos. De este modo, la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal (BSP11) en los bastones absorbe a 498 nm, mientras que el mismo cromóforo en pigmentos de los conos sensibles a luces muy brillantes, absorbe entre 360 nm y

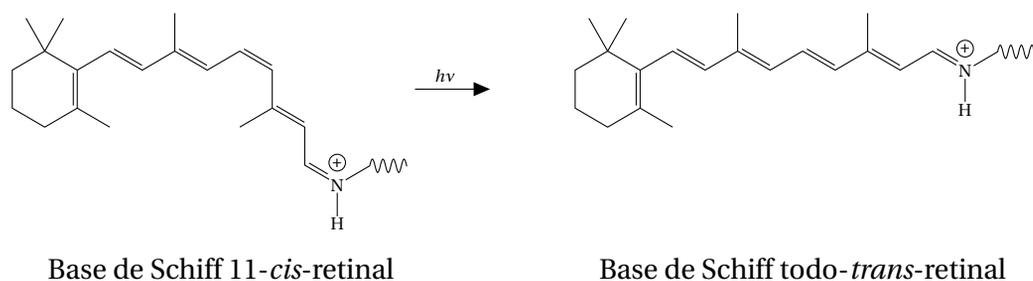


Figura 10.2: Fotoisomerización de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal.

600 nm. Las interacciones del cromóforo dentro de la proteína son también diferentes de las que tienen lugar en el seno de un disolvente. Por ejemplo, la absorción de la BSP11 en metanol se ha estimado [147] en 442 nm, mostrando un desplazamiento hipsocrómico de 50 nm con respecto a su situación natural dentro de la proteína. Además, se ha observado que en metanol el proceso de isomerización es dos órdenes de magnitud más lento, necesitando 10 ps para la transformación al isómero todo-*trans* [143]. En este caso, se forma un estado fluorescente transitorio con una vida media de 3 ps, mientras que en el seno de la proteína su tiempo de vida media oscila entre 50-60 fs [189, 190]. En definitiva, estos cambios conformacionales del 11-*cis*-retinal producen cambios tanto en el hueco ocupado por el cromóforo como en el resto de la estructura proteica, hecho que desencadena una secuencia de reacciones que finaliza en un impulso nervioso.

El primer paso de la fotoisomerización es la absorción de un fotón que ocasiona la transición de un electrón desde un orbital molecular tipo π a otro tipo π^* , y es a partir de este momento cuando se desencadenan todos los mecanismos que constituyen el proceso de la visión, entre ellos, el cambio conformacional del cromóforo. La primera parte de nuestro estudio se ha centrado en el análisis detallado de la influencia del disolvente en el primero de los procesos que ocurren tras la llegada del fotón, es decir, en la absorción de energía y promoción vertical del sistema desde su estado fundamental al singlete excitado $^1(\pi \rightarrow \pi^*)$. Los cambios conformacionales que tienen lugar tras la promoción al estado excitado $^1(\pi \rightarrow \pi^*)$ y que conducen a la isomerización del cromóforo mediante procesos no adiabáticos serán objeto de estudio en un capítulo posterior (capítulo 11).

Análogo al concepto de *solvent shift*, definido previamente como el despla-

miento en las bandas del espectro electrónico de un compuesto como consecuencia de la influencia del disolvente, se define el concepto de *opsin shift* [191] como el desplazamiento en la posición de las bandas del espectro que se observa al comparar el espectro de absorción/emisión del cromóforo aislado en disolución y el espectro obtenido cuando el cromóforo se mantiene dentro de la proteína. El *opsin shift* es una magnitud difícil de calcular teóricamente porque además de la representación adecuada del cromóforo en estudio, su evaluación implica la consideración de la perturbación ocasionada por los aminoácidos de la proteína. Esto dificulta enormemente la realización de cálculos cuánticos precisos, ya que, por lo general, se necesita incluir en el subsistema cuántico no sólo al cromóforo, sino también a los aminoácidos o residuos que constituyen el bolsillo proteico y que interactúan directamente con el cromóforo.

El avance en el estudio de estas magnitudes procede fundamentalmente del campo experimental ya que, hasta hace poco, la química teórica no disponía de las herramientas adecuadas para la realización de cálculos con la precisión requerida. Los primeros estudios teóricos fueron semiempíricos y se desarrollaron con anterioridad a que la estructura cristalográfica por rayos X de la rodopsina estuviera disponible [75, 192–194]. A partir del conocimiento de la estructura cristalina de rayos X de la rodopsina bovina [195, 196] con una resolución de 2,8 Å, ha sido posible realizar un estudio más detallado del mecanismo real de isomerización y localizar los residuos e interacciones que caracterizan el proceso de isomerización. Dado que el primer paso de la fotoisomerización es la absorción de un fotón, se han realizado numerosos estudios orientados a la descripción teórica de la excitación electrónica de la transición $S_0 \rightarrow S_1$ así como a la caracterización de la geometría del cromóforo y sus movimientos en vacío, en disolución y dentro del bolsillo proteico [150, 151, 153–155, 197–206]. Varios estudios [207–209] han puesto de manifiesto que para obtener una descripción adecuada del espectro electrónico de la BSP11 se hace necesario emplear tanto métodos cuánticos de alto nivel, como son CASPT2 o MRPT2 (*Second-order Multi-reference Perturbation Theory*), como parámetros geométricos muy precisos. Desde el punto de vista experimental, los recientes estudios de Andersen y col. [210] y Nielsen y col. [211] sitúan en torno a 610 nm la posición de la banda de absorción de la BSP11 en vacío. Esta información, junto con los datos de absorción de la BSP11 en otros disolventes [147] ha permitido disponer por primera vez de datos precisos

sobre la magnitud del *solvent shift*.

10.1. Modelos de la base protonada del 11-*cis*-retinal

El estudio teórico *ab initio* del espectro electrónico de una molécula con un elevado número de átomos, como es el caso del cromóforo de la rodopsina, es un problema complejo que necesita del empleo de técnicas sofisticadas. Además, la necesidad de introducir contraiones, aminoácidos o moléculas de disolvente dificulta en gran medida la posibilidad de realizar cálculos *ab initio* de alto nivel. Partiendo de esta realidad, en la mayoría de las investigaciones realizadas se ha optado por simplificar la representación de la BSP11 empleando para ello modelos moleculares, es decir, moléculas constituidas por un número menor de átomos pero que mantengan la mayor parte de las características esenciales de la molécula original. Uno de nuestros primeros objetivos ha sido comprobar la validez de diferentes modelos para la BSP11 a la hora de reproducir las características de su espectro electrónico en disolución de metanol.

Se han analizado tres tipos de modelos que se han clasificado según su complejidad estructural. El modelo más sencillo tiene una estructura plana y sólo incluye los cinco dobles enlaces de la cadena carbonada principal sin tener en cuenta el anillo β -ionónico ni los grupos metilo. El segundo modelo incorpora dos grupos metilo que producen un giro de -9.5° en la cadena carbonada y que reproducen la pérdida de planariedad observada en la estructura del cromóforo original [195, 196]. Por último, se incorpora un sexto doble enlace a la cadena carbonada como representación del enlace insaturado presente en el anillo β -ionónico de la estructura real. De esta manera podemos estudiar el efecto de su conjugación con el resto de la cadena carbonada sobre la magnitud del *solvent shift*.

10.1.1. Detalles computacionales

En el estudio de la influencia del disolvente en la transición $^1(\pi \rightarrow \pi^*)$ para los distintos modelos se empleó el método ASEP/MD. Todos los cálculos cuánticos se

realizaron con los programas Gaussian 98 [178] y MOLCAS-5.2 [179]. Si bien las optimizaciones de geometría del soluto en vacío y en disolución se realizaron a nivel CASSCF y MP2, para el cálculo de las energías de transición, los niveles empleados fueron CASSCF (CASSCF//MP2 y CASSCF//CASSCF) y CASPT2 (CASPT2//MP2 y CASPT2//CASSCF) [113, 212]. La utilización de la teoría de perturbaciones de segundo orden (CASPT2) permite la consideración de la energía de correlación dinámica, necesaria para una correcta evaluación de las energías de transición electrónicas. Para los cálculos multiconfiguracionales, el espacio activo empleado para cada modelo fue el espacio π completo, es decir, 10 electrones en 10 orbitales para los dos primeros o bien 12 electrones en 12 orbitales para el tercer modelo estudiado. En todos los cálculos se empleó el conjunto de base 6-31G* [213], base que ha sido muy empleada en la bibliografía para el estudio fotoquímico y fotofísico de diferentes modelos de la BSP11.

Para la obtención de la estructura del disolvente en torno a la molécula de soluto hemos utilizado el programa de dinámica molecular Moldy [180]. La caja de simulación contenía una molécula de soluto y 630 moléculas de metanol con una geometría intramolecular fija. El tamaño de la caja cúbica debe ser lo suficientemente grande como para que acoja a la molécula de soluto y, como mínimo, a la primera capa de solvatación; el tamaño de caja escogido fue de 35 Å. El potencial de interacción usado se construyó como una combinación de potenciales interatómicos de Lennard-Jones con interacciones electrostáticas; los parámetros de Lennard-Jones se tomaron del campo de fuerzas AMBER [82] y se muestran en la tabla 10.1. Asimismo se aplicaron condiciones de contorno periódicas, siendo el radio de corte para truncar las interacciones no electrostáticas de 9,0 Å. El paso temporal utilizado fue de 0,5 fs. La temperatura se mantuvo fija a 298 K durante toda la simulación, empleando un termostato Nosé-Hoover. La densidad de la disolución fue la del metanol, 0,791 g/cm³. Por último, cada simulación transcurrió durante 75 ps de los cuales 25 ps se emplearon para permitir la equilibración del sistema y los últimos 50 ps para el almacenamiento de información estructural (configuraciones) que será empleada posteriormente.

En este estudio no se ha incluido ningún contraión puesto que estudios previos realizados por Gao y col. [214] y Röhrig y col. [215] empleando el anión cloruro como contraión concluyen que, debido a los grandes efectos de apantallamiento dieléctri-

Tabla 10.1: Parámetros de Lennard-Jones de los átomos de la base de Schiff del 11-cis-retinal y del metanol. Como regla de combinación para σ se usó una media aritmética.

	σ (Å)	ϵ (kcal/mol)
BSP		
N	3,341	0,170
H (N)	1,069	0,000
C (CH ₃)	3,400	0,016
C (CH ₂)	3,400	0,086
C (CH)	3,400	0,086
H (CH ₃)	2,471	0,016
H (CH ₂)	2,293	0,016
H (CH)	2,115	0,016
H (CH-N ⁺)	1,960	0,016
Metanol		
C	3,400	0,109
O	3,066	0,210
H (CH ₃)	2,471	0,016
H (OH)	0,000	0,000

co del metanol, el efecto del contraión sobre la estructura y el espectro del soluto es mínimo. De la misma forma y desde el punto de vista experimental, los estudios de Blatz y col. [216], demuestran que la posición de la banda de absorción del cromóforo en disolventes polares no se ve afectada por la naturaleza del contraión.

Para la obtención de la estructura del disolvente en equilibrio con la estructura y distribución electrónica del soluto se realizaron en todos los casos 10 ciclos ASEP/MD, es decir, 10 iteraciones cálculo cuántico/dinámica molecular tal y como se establece en la metodología ASEP/MD. Si bien el equilibrio se alcanza en los primeros 5 ciclos acoplados, el cálculo se continúa durante otros tantos al objeto de obtener los resultados como promedio sobre los últimos 5 ciclos (250 ps).

10.1.2. Modelo M1

El catión tEtZtEt-nona-2,4,6,8-tetraenimino es el primero de los modelos estudiados y en lo sucesivo será denominado modelo M1. Su estructura se representa en la figura 10.3. Como se puede observar, se trata de una molécula plana con cinco

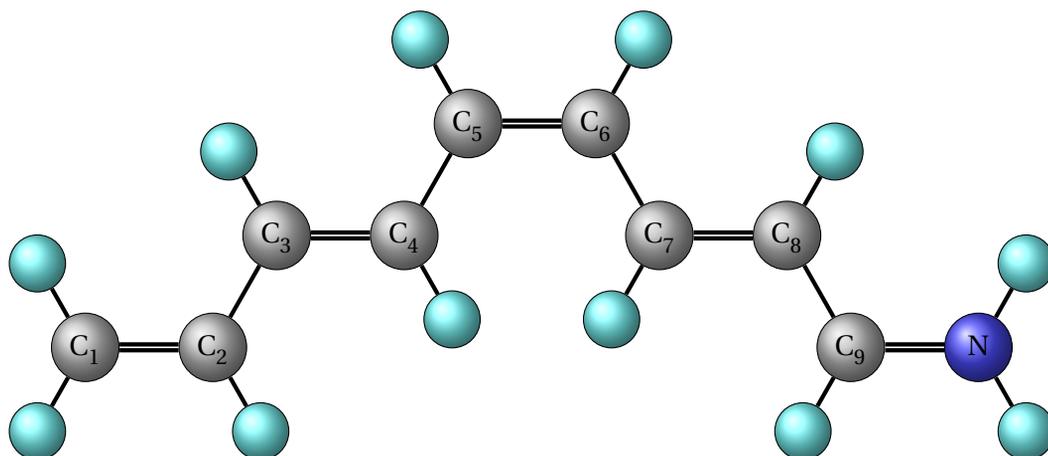


Figura 10.3: Representación gráfica del modelo M1 de la BSP.

dobles enlaces que intenta simular las características estructurales más importantes del sistema real, si bien, los grupos metilo y el anillo β -ionónico del cromóforo original han sido sustituidos por átomos de hidrógeno.

Con este sistema como modelo nos proponemos realizar un estudio completo acerca de la influencia del disolvente en la geometría del soluto, la energía de transición y la naturaleza de los estados implicados. También se analizarán los efectos del nivel de cálculo en la geometría y propiedades del sistema. En la literatura podemos encontrar algunos estudios de modelos semejantes también en metanol. Por ejemplo, Gao y col. [214] realizaron un detallado estudio del *opsin shift* del cromóforo de la batorrodopsina empleando cálculos CIS/3-21G QM/MM y disolución de metanol. Por otro lado, Olivucci y col. [217] emplearon cálculos *ab initio* de alto nivel (CASPT2//CASSCF) para describir la BSP11 en presencia de un cluster optimizado de metanol, aunque al considerar únicamente una configuración del sistema no se tuvieron en cuenta las contribuciones entrópicas y térmicas y, por lo tanto, estos cálculos no pueden considerarse como representativos del estado líquido.

Comenzamos la exposición de los resultados con el estudio en vacío del espectro UV-visible del catión tEtZtEt-nona-2,4,6,8-tetraenimino ($C_9H_{10}-NH_2^+$) y, en concreto, de sus dos primeras transiciones. Este catión, M1, ha sido empleado en numerosos estudios como modelo del BSP11 ya que reproduce las características estructurales principales del sistema real, en particular, el doble enlace 11-*cis* de la BSP11, el residuo polienimino ($-CH_2-NH_2^+$) y la cadena insaturada con la excepción del

Tabla 10.2: Geometría del modelo M1 optimizada en vacío a CASSCF.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,35	C ₁ -C ₂ -C ₃	123,3
C ₂ -C ₃	1,46	C ₂ -C ₃ -C ₄	124,2
C ₃ =C ₄	1,36	C ₃ -C ₄ -C ₅	120,0
C ₄ -C ₅	1,45	C ₄ -C ₅ -C ₆	128,3
C ₅ =C ₆	1,36	C ₅ -C ₆ -C ₇	125,3
C ₆ -C ₇	1,44	C ₆ -C ₇ -C ₈	123,7
C ₇ =C ₈	1,36	C ₇ -C ₈ -C ₉	120,1
C ₈ -C ₉	1,42	C ₈ -C ₉ -N	124,2
C ₉ =N	1,29		

Tabla 10.3: Geometría del modelo M1 optimizada en vacío a MP2.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,35	C ₁ -C ₂ -C ₃	121,9
C ₂ -C ₃	1,44	C ₂ -C ₃ -C ₄	124,6
C ₃ =C ₄	1,37	C ₃ -C ₄ -C ₅	119,8
C ₄ -C ₅	1,43	C ₄ -C ₅ -C ₆	132,4
C ₅ =C ₆	1,38	C ₅ -C ₆ -C ₇	130,6
C ₆ -C ₇	1,43	C ₆ -C ₇ -C ₈	116,2
C ₇ =C ₈	1,39	C ₇ -C ₈ -C ₉	125,0
C ₈ -C ₉	1,40	C ₈ -C ₉ -N	123,5
C ₉ =N	1,32		

anillo β -ionónico, que es sustituido por un átomo de hidrógeno. Con este modelo incluimos todos los dobles enlaces de la cadena alifática y sólo omitimos el sexto doble enlace del anillo β -ionónico. En principio, y puesto que este anillo se encuentra fuertemente torsionado (en torno a 60°) respecto al plano de la molécula cuando esta se encuentra en el entorno proteico [195], es de esperar que muestre sólo una pequeña conjugación con el resto de la cadena poliénica.

Como primer paso, se optimizó la geometría del estado fundamental de M1 a nivel multiconfiguracional CASSCF y a nivel MP2 en vacío, permitiendo la relajación de todos los parámetros geométricos. A nivel CASSCF, la molécula muestra una estructura totalmente plana, y los parámetros intramoleculares se encuentran en consonancia con otros estudios teóricos [149]. La tabla 10.2 muestra estos parámetros.

Como en oligómeros similares, se puede observar una clara alternancia entre

Tabla 10.4: Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M1 y fuerza del oscilador calculadas a varios niveles.

Geometría	$S_0 \rightarrow$ Iónico		$S_0 \rightarrow$ Covalente	
	Vacío	Disol.	Vacío	Disol.
CASSCF//CASSCF(vac.)	3,55		4,61	
CASPT2//CASSCF(vac.)	2,56		3,58	
CASSCF//CASSCF(dis.)		5,22		4,62
CASPT2//CASSCF(dis.)		3,82		3,78
CASSCF//MP2(vac.)	3,23		4,13	
CASPT2//MP2(vac.)	2,40		3,16	
CASSCF//MP2(dis.)		4,90		4,22
CASPT2//MP2(dis.)		3,51		3,61
Experimental (BSP11)	2,03 [211]	2,79 [147]		
Fuerza de oscilador				
CASPT2//MP2(dis.)	1,15	1,00	0,09	0,01

simples y dobles enlaces. La alternancia de longitudes de enlace (*Bond Length Alternation*, BLA) se suaviza a medida que nos acercamos al residuo imino. El valor BLA, calculado como la suma de todas las distancias de enlace de enlaces simples menos las distancias de los dobles, es 0,34 Å.

La transición vertical $^1(\pi \rightarrow \pi^*)$ desde el mínimo del estado fundamental es 3,55 eV (350 nm) a nivel CASSCF//CASSCF y 2,56 eV (471 nm) a nivel CASPT2//CASSCF (tabla 10.4). Se observa claramente que la incorporación de la componente de correlación dinámica introduce cambios importantes en la energía de transición, habiéndose comprobado en numerosas ocasiones que su consideración proporciona resultados de mayor precisión. Nuestros resultados son casi coincidentes con los obtenidos por González-Luque y col. [152] (2,57 eV), quienes emplean el mismo modelo y nivel de cálculo pero con un conjunto de base más completo incluyendo funciones difusas complementarias para una mejor descripción de los estados Rydberg.

Cuando la optimización se realiza a nivel MP2 (tabla 10.3) encontramos que, si bien la molécula mantiene su planariedad, existen diferencias apreciables con respecto a la obtenida a nivel CASSCF. La diferencia entre simples y dobles enlaces es menor (el BLA es 0,20 Å), y las longitudes de los enlaces simples y dobles se igualan más rápido que en la geometría CASSCF según nos acercamos al grupo imino.

Esta variación en la geometría conduce a una diferencia de energía de la transición vertical de aproximadamente 0,32 eV (7,4 kcal/mol) respecto a la obtenida con la geometrías CASSCF (3,23 eV para CASSCF//MP2). A nivel de cálculo CASPT2//MP2, la energía de la transición vertical es 2,40 eV (517 nm). Estos resultados coinciden con los obtenidos por Schreiber y col. [218, 219], quienes aportan valores de 3,30 eV y 2,45 eV para la misma transición a niveles de cálculo CASSCF y CASPT2, respectivamente. Estos autores obtienen una geometría casi plana optimizada a nivel B3LYP/6-31G** y un espacio activo de 10 electrones en 10 orbitales para el cálculo multiconfiguracional, empleando un *state average* para los dos estados considerados.

Recientemente se han publicado datos experimentales relativos al espectro UV-visible de la BSP11 en vacío [211]. Este estudio localiza en torno a 610 nm (2,03 eV) la banda de absorción debida a la excitación ópticamente permitida al primer estado excitado del cromóforo. También recientemente se ha determinado que el máximo de la banda de absorción del compuesto todo-*trans* (BSPT) aparece en torno a 600 nm (2,07 eV) [210]. Tanto los cálculos cuánticos de alto nivel realizados por Cembran y col. [207] de la BSP11 y de la BSPT en vacío como datos experimentales en diferentes disolventes [147] no muestran diferencias significativas entre los espectros de absorción de los dos isómeros. Tomando el valor de 2,03 eV como referencia parece claro que los cálculos CASPT2//MP2 proporcionan mejores resultados que los CASPT2//CASSCF. De hecho, es conocido que las geometrías CASSCF tienden a sobrestimar el BLA [220] y este factor tiene una influencia importante en la energía de la excitación vertical a S_1 , como ya habían puesto de manifiesto Hufen y col. [208].

Nuestro mejor cálculo CASPT2//MP2 sobrestima la energía de la transición en torno a 0,37 eV (8,5 kcal/mol) debido probablemente a la ausencia del anillo β -ionónico en el modelo. De hecho, esta diferencia es consistente con el desplazamiento hipsocrómico de 0,3 eV (6,9 kcal/mol) estimado por Wanko y col. [209] cuando el anillo β -ionónico del cromóforo completo se fuerza a tener una torsión de 90° con respecto a la torsión de 33° que presenta su geometría optimizada en vacío a nivel DFT.

Otro punto a considerar es la naturaleza de los estados electrónicos implicados en la transición vertical. Es común identificar el primer y segundo estado excitado de la BSP como 1B_u y 2A_g o estados iónico y covalente, respectivamente. La fuerza

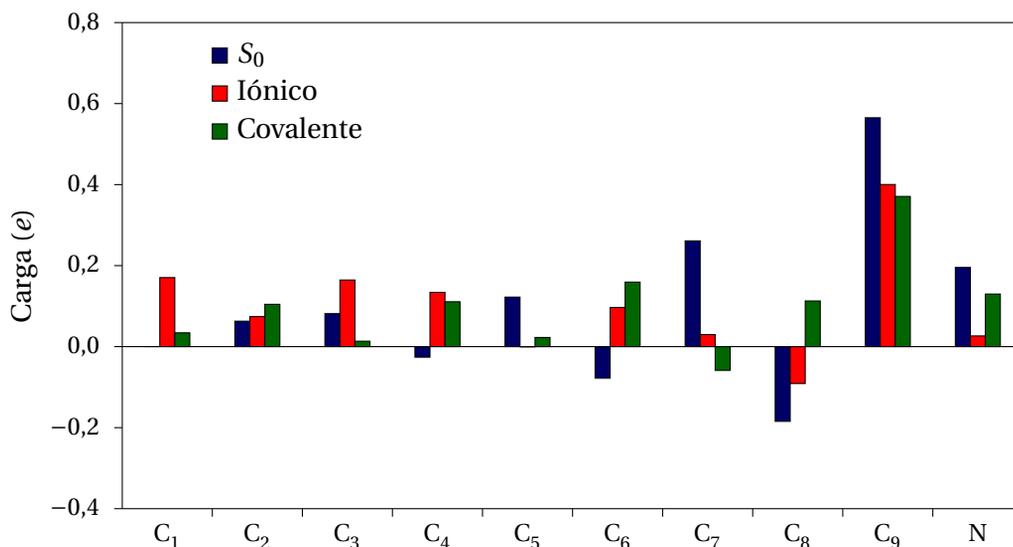


Figura 10.4: Cargas del modelo M1 en vacío para los estados fundamental y excitado iónico y covalente.

de oscilador obtenida para la transición en vacío $S_0 \rightarrow S_1$ fue de 1,15. Este elevado valor indica que la transición se produce a un estado excitado ópticamente permitido como es el 1B_u . En la figura 10.4 se observa la representación de la distribución de carga para los estados S_0 , S_1 y S_2 calculadas con CHELPG a nivel CASSCF con geometrías optimizadas a CASSCF.

Estos datos nos permiten analizar la distribución electrónica del cromóforo y también la naturaleza de sus funciones de onda. Como se puede observar, S_0 muestra un déficit electrónico localizado principalmente en el fragmento de la cadena $C_7 \cdots N$, y más específicamente, en el enlace $C_9=N$. Por el contrario, en S_1 (estado iónico) no hay una localización de carga tan marcada, apreciándose una distribución electrónica más homogénea. Por lo tanto, podemos decir que durante el proceso de excitación, casi el 40 % de la carga positiva se desplaza de su posición en S_0 hacia el esqueleto carbonado y, por tanto, el estado fundamental es un estado de carga localizada mientras que el primer estado excitado presenta su carga distribuida a lo largo de todo el esqueleto. Estos resultados están de acuerdo con lo que sucede en el caso de los polienos, donde, empleando terminología de la teoría de enlace de valencia, el estado fundamental corresponde a un estado covalente (*dot-dot*) mientras que el primer estado excitado corresponde con un estado iónico (*hole-pair*).

Tabla 10.5: Momentos dipolares del modelo M1 en vacío y en disolución en D.

	μ^0 Vacío			$\Delta\mu$ Disolución		
	S_0	Iónico	Covalente	S_0	Iónico	Covalente
CASSCF(vac.)	13,9	1,7	11,2			
CASSCF(dis.)				5,1	8,8	5,9
MP2(vac.)	13,7	0,9	10,2	5,9	5,5	9,1
MP2(dis.)				5,7	8,5	10,0

Dado que ambos estados presentan distribuciones electrónicas muy diferentes, se espera también una notable diferencia en los valores de momento dipolar. Esta diferencia se estimó en 12,2 D o 12,8 D para las geometrías optimizadas con niveles de cálculo CASSCF y MP2, respectivamente (ver tabla 10.5).

Estos valores se encuentran en consonancia con el valor de 14,0 D encontrado por González-Luque y col. [152] en el estudio de las distribuciones electrónicas de los estados S_0 y S_1 en el punto Franck-Condon, con un modelo de cromóforo similar y en condiciones de vacío. Obviamente, puesto que el estado fundamental acumula su carga positiva en el fragmento C_7-N , es el estado que presenta mayor momento dipolar.

Finalmente, se estimó la energía de transición entre el estado fundamental y el segundo estado excitado S_2 en 4,13 eV (300 nm) y 3,16 eV (393 nm) a nivel CASSCF//MP2 y CASPT2//MP2, respectivamente, siendo la variación del valor del momento dipolar de 9,1 D. El estudio experimental en vacío [211] mostró una banda de absorción asociada a esta transición centrada en 400 nm (3,10 eV). La fuerza de oscilador calculada para esta transición es de 0,09. Este valor indica que esta transición en vacío se realiza hacia un estado ópticamente prohibido, donde la carga se localiza principalmente en el fragmento C_7-N . Tanto el estado fundamental como el segundo excitado se pueden considerar como estados covalentes o estados de carga localizada.

Una vez estudiadas las transiciones electrónicas a los dos estados excitados de menor energía del modelo M1 en vacío, se procederá a estudiar la influencia que el disolvente ejerce sobre la posición de las bandas debidas a dichas transiciones. Para los cálculos del segundo estado excitado se empleó la opción *state average*, asignándole el mismo peso a las dos raíces superiores para evitar problemas de convergencia. Para la inclusión de la energía de correlación dinámica se realizaron cálculos

Tabla 10.6: Geometría del modelo M1 optimizada en disolución a CASSCF.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,35	C ₁ -C ₂ -C ₃	122,5
C ₂ -C ₃	1,46	C ₂ -C ₃ -C ₄	126,3
C ₃ =C ₄	1,35	C ₃ -C ₄ -C ₅	120,0
C ₄ -C ₅	1,45	C ₄ -C ₅ -C ₆	129,9
C ₅ =C ₆	1,36	C ₅ -C ₆ -C ₇	128,1
C ₆ -C ₇	1,45	C ₆ -C ₇ -C ₈	120,5
C ₇ =C ₈	1,35	C ₇ -C ₈ -C ₉	122,3
C ₈ -C ₉	1,44	C ₈ -C ₉ -N	122,5
C ₉ =N	1,28		

Tabla 10.7: Geometría del modelo M1 optimizada en disolución a MP2.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,35	C ₁ -C ₂ -C ₃	122,5
C ₂ -C ₃	1,45	C ₂ -C ₃ -C ₄	125,3
C ₃ =C ₄	1,36	C ₃ -C ₄ -C ₅	119,0
C ₄ -C ₅	1,44	C ₄ -C ₅ -C ₆	131,9
C ₅ =C ₆	1,37	C ₅ -C ₆ -C ₇	131,0
C ₆ -C ₇	1,43	C ₆ -C ₇ -C ₈	118,1
C ₇ =C ₈	1,37	C ₇ -C ₈ -C ₉	124,6
C ₈ -C ₉	1,42	C ₈ -C ₉ -N	122,1
C ₉ =N	1,31		

MultiState y CASPT2 no encontrándose diferencias significativas entre los dos procedimientos.

Comenzamos analizando los cambios geométricos que ocasiona el disolvente en la estructura del estado fundamental (tablas 10.6 y 10.7).

Como es de esperar, la interacción con el disolvente causa apreciables cambios en las distancias de enlace C-C respecto de la situación en vacío, en concreto se produce un alargamiento de los enlaces simples mientras que los enlaces dobles se hacen más cortos. Esta tendencia se hace más evidente cuando nos aproximamos al extremo nitrogenado de la base de Schiff y cuando se emplean geometrías CASSCF. Así, los valores del BLA son 0,39 Å y 0,29 Å a nivel CASSCF y MP2, respectivamente.

En la región Franck-Condon y a nivel de cálculo CASSCF//MP2, el disolvente produce una inversión en la estabilidad de los dos estados excitados en comparación

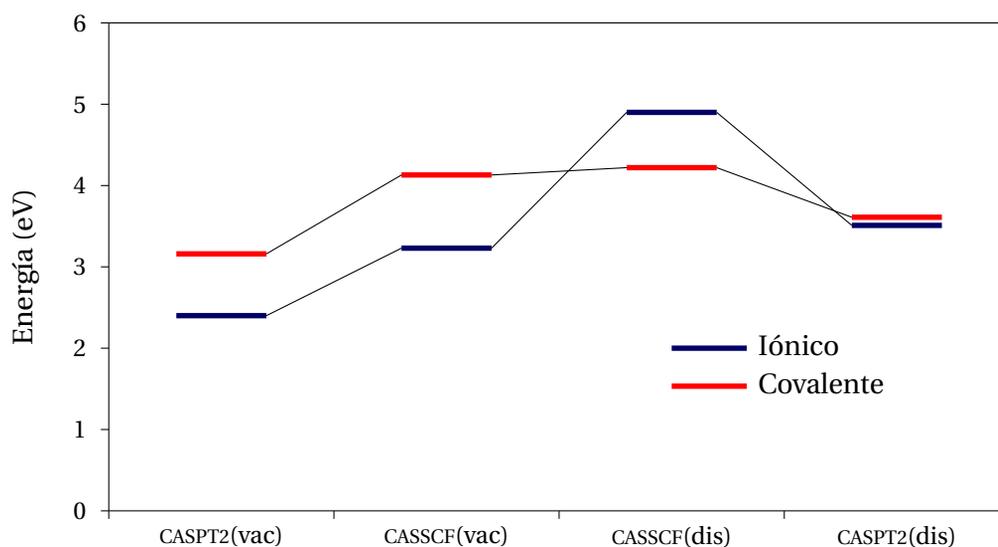


Figura 10.5: Transiciones electrónicas verticales calculadas a nivel CASSCF//MP2(dis.) y CASPT2//MP2(dis.) para los estados excitados de más baja energía iónico y covalente del modelo M1.

con la situación en vacío, de modo que el estado covalente pasa a estar más bajo en energía. Esto se confirma con los valores de la fuerza de oscilador, que pasan a ser 0,01 para la transición $S_0 \rightarrow S_1$ y 1,0 para la transición $S_0 \rightarrow S_2$. El pequeño valor de esta magnitud para la transición $S_0 \rightarrow S_1$ indica que los estados implicados son de similar naturaleza, tratándose en este caso de estados en los que la carga positiva se localiza principalmente en el residuo imino. Esta situación se vio corroborada cuando se analizaron las configuraciones dominantes para cada estado, doblemente excitado para el estado S_1 y una transición HOMO-LUMO para el S_2 . Una inversión similar de estados fue hallada por Ferré y col. [201] en su estudio de un modelo metilado en presencia del aminoácido Glu-113. La situación cambia cuando las energías se evalúan a nivel CASPT2. En este caso, el estado iónico es de nuevo el estado excitado de menor energía, si bien las dos raíces excitadas se encuentran muy próximas en energía (figura 10.5). Por tanto, para aclarar la descripción de los resultados en disolución, denominaremos estado iónico al correspondiente a la transición HOMO-LUMO (estado 1B_u en vacío), y estado covalente a la transición de doble excitación (estado 2A_g en vacío).

En la tabla 10.5 se puede observar que la perturbación del disolvente incremen-

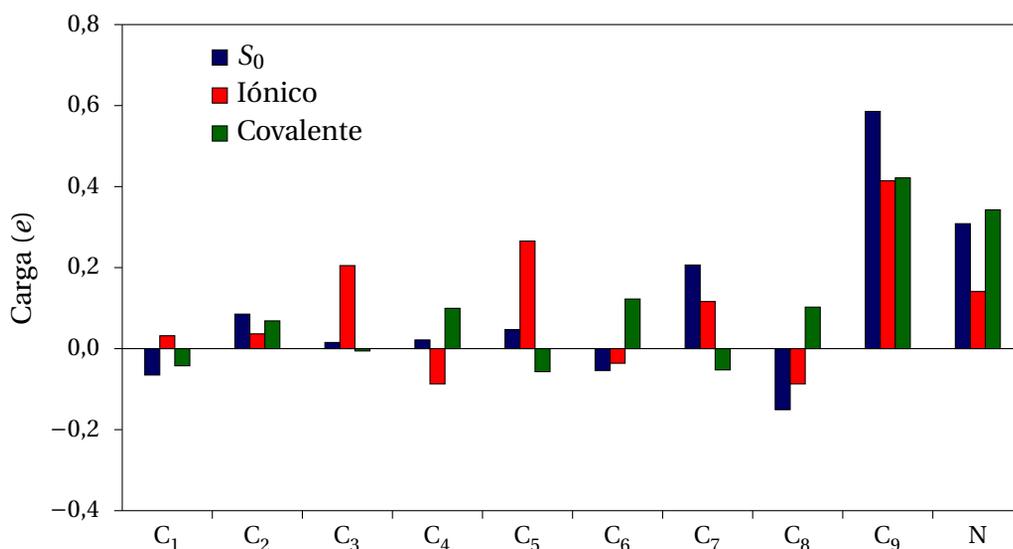


Figura 10.6: Cargas del modelo M1 en disolución a CASSCF.

Tabla 10.8: Valores de *solvent shift* en eV y sus componentes en kcal/mol para el modelo M1 calculadas a nivel CASSCF.

	$\delta_{\rho q}$	$\frac{1}{2}\delta_{\rho\mu}$	$\frac{1}{2}\delta_{q\mu}$	$\delta_{\text{dist}}^{\text{sol}}$	δ	δ_{CASPT2}
S₀→Iónico						
MP2(vac.)	22,7 ± 3,1	6,5 ± 0,6	-0,6 ± 0,2	5,8 ± 1,1	1,49 ± 0,12	0,87 ± 0,01
MP2(dis.)	14,8 ± 1,4	5,6 ± 0,2	-0,2 ± 0,1	18,4 ± 0,6	1,67 ± 0,04	1,11 ± 0,01
CASSCF(dis.)	12,7 ± 1,1	2,8 ± 0,2	-1,1 ± 0,6	23,9 ± 0,8	1,66 ± 0,07	1,25 ± 0,02
S₀→Covalente						
MP2(dis.)	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	3,6 ± 0,3	0,23 ± 0,01	0,45 ± 0,02

ta el momento dipolar del estado fundamental notablemente, en torno al 40 %. Este resultado es independiente del empleo de geometrías optimizadas en vacío o en disolución. Respecto al estado fundamental, los estados excitados sufren un aumento mucho más acusado en sus momentos dipolares como consecuencia de la influencia del disolvente. Como se observa en la figura 10.6, en la que se muestran las cargas CHELPG para los estados fundamental y excitados en disolución del modelo M1 optimizado a nivel MP2, el disolvente favorece los estados de carga localizada y para todos los estados existe una acumulación de carga positiva en la zona cercana al grupo imino. Este efecto se estima en torno a un 18 % tanto para el estado fundamental y el estado excitado iónico, y sobre un 30 % para el estado excitado covalente.

En la tabla 10.8 se recogen los valores encontrados para el *solvent shift* y sus componentes, según la ecuación 5.44, para cada uno de los casos estudiados. En la transición al estado excitado iónico, la contribución principal al *solvent shift* es función del nivel de cálculo empleado. Así, para el cálculo CASSCF//MP2(vac.), la mayor contribución procede de la interacción electrostática soluto-disolvente ($\delta_{\rho q}$), siendo la componente de distorsión, $\delta_{\text{dist}}^{\text{sol}}$, algo inferior, aunque también positiva. En este caso, la diferencia entre los costes energéticos para la polarización de los estados fundamental y excitado se estima en torno a 5,8 kcal/mol; es decir, la distribución electrónica del estado excitado se distorsiona en mayor medida que la del estado fundamental cuando se considera la interacción con el disolvente, lo que concuerda con el mayor incremento de su momento dipolar en disolución (tabla 10.5). Sin embargo, ya que los estados fundamental y excitado iónico tienen momentos dipolares en disolución muy distintos, sus energías de interacción con el disolvente (principalmente con las cargas permanentes del disolvente) son también muy diferentes. Por esta razón, la componente $\delta_{\rho q}$ contribuye en gran medida al valor del *solvent shift*.

Continuando con el estudio del *solvent shift* correspondiente a la transición al estado excitado de naturaleza iónica, podemos observar cómo sus componentes van invirtiendo su peso en el valor total del *solvent shift* a medida que nos desplazamos del cálculo CASSCF//MP2 (vac.) al CASSCF//CASSCF (dis.). Teniendo en cuenta que el incremento en el valor del momento dipolar para el estado fundamental es prácticamente independiente del nivel de cálculo empleado, los cambios registrados en los valores de las componentes del *solvent shift* deben ser principalmente el resultado de cambios en la distribución de carga del estado excitado iónico. De este modo, cuando $\Delta\mu$ aumenta para este estado, la energía de interacción soluto-disolvente es mayor y más parecida a la calculada para el estado fundamental, lo cual provoca un descenso de $\delta_{\rho q}$ y $\delta_{\rho\mu}$. Con respecto a la componente de distorsión y de acuerdo con la conclusión previa, un mayor incremento del dipolo del estado excitado en disolución permite una mayor energía de distorsión, la cual, comparada con un valor casi constante para la correspondiente energía en el estado fundamental, ocasiona un aumento de esta componente.

Los cálculos CASSCF//CASSCF(dis.) y CASSCF//MP2(dis.) proporcionan resultados similares para los valores finales de *solvent shift*, siendo los valores de sus componentes consistentes con los argumentos ya mencionados anteriormente. El

cálculo desarrollado empleando la geometría optimizada en vacío a nivel MP2 (CASSCF//MP2(vac.)) es muy útil para un mejor entendimiento de la naturaleza del *solvent shift* ya que este valor se ve afectado de forma no despreciable por la relajación de la geometría durante el proceso de solvatación. Su valor se incrementa en torno al 20 %, esto es, 4,1 kcal/mol, cuando se utiliza la geometría optimizada en disolución. La componente de distorsión, 18,4 kcal/mol, es la suma de dos contribuciones: una correspondiente a la distorsión de la distribución electrónica y otra la energía puesta en juego para la distorsión de la geometría. Para cálculos CASSCF//MP2(dis.), la relajación de la geometría contribuye en 7,2 kcal/mol a la energía de distorsión total, de modo que se obtiene la energía de distorsión debida a la distribución electrónica como la diferencia de ambas, dando un valor de 11,2 kcal/mol.

La naturaleza del *solvent shift* es completamente distinta para la transición desde S_0 al estado excitado covalente. En este caso, la principal contribución procede de la energía de distorsión. Este hecho está relacionado con la similar naturaleza de estos estados. En disolución, los estados inicial y final tienen momentos dipolares similares y, por tanto, la magnitud de las interacciones electrostáticas soluto-disolvente y de polarización son parecidas, siendo la contribución de estas componentes al valor final del *solvent shift* relativamente pequeñas ($\delta_{\rho q}$ y $\delta_{\rho\mu}$).

Otro punto a considerar es la contribución de la polarización del disolvente al valor final del *solvent shift*. Dicha componente es importante en la transición al estado iónico excitado pero casi despreciable para la transición al estado covalente. La razón es que, en el último caso, la interacción entre la distribución de cargas del soluto y los momentos dipolares inducidos en los estados fundamental y excitado se cancelan mutuamente. Es importante remarcar que en ningún caso esta cancelación implica que la polarización del disolvente no tenga influencia en la interacción soluto-disolvente, de hecho, representa casi el 30 % de la contribución electrostática.

Desde un punto de vista práctico es importante analizar si la representación de la polarización del disolvente mediante cargas efectivas (un procedimiento empleado por un gran número de grupos de investigación) puede reproducir los resultados obtenidos empleando polarizabilidades explícitas. El *solvent shift* calculado para la transición al estado iónico excitado cuando se usan cargas fijas efectivas es 1,57 eV a

nivel CASPT2//MP2(dis.). Este valor es tan sólo 0,1 eV inferior al valor obtenido cuando se emplean polarizabilidades explícitas. Dadas las aproximaciones que se han ido introduciendo para la estimación del *solvent shift*, sería razonable despreciar, como primera aproximación, el efecto de la polarización explícita del disolvente.

En relación al valor experimental del *solvent shift* de la BSP11, estimado en 0,76 eV, los valores encontrados en nuestro estudio son netamente superiores, obteniéndose valores de 1,25 eV y 1,11 eV a nivel CASPT2//CASSCF(dis.) CASPT2//MP2(dis.), respectivamente, para la transición al nivel excitado de tipo iónico. Como consecuencia, el modelo seleccionado no representa adecuadamente la solvatación del cromóforo completo. A pesar de todo lo dicho, este tipo de estructura se ha empleado en numerosos estudios teóricos como modelo de dicho cromóforo.

Por lo tanto, podemos concluir que el modelo M1 sobrestima el valor de *solvent shift*. Esta sobrestimación se puede entender teniendo en cuenta tres factores:

1. En primer lugar, el modelo M1 no considera la influencia que el anillo β -ionónico y los grupos alquilo puedan tener en el disolvente. Puesto que el disolvente tiene naturaleza polar y que estos grupos tienen carácter apolar, se puede esperar que su inclusión disminuiría la energía de interacción soluto-disolvente y, por tanto, el *solvent shift*.
2. En segundo lugar, nuestros cálculos no incluyen la contribución de la componente de dispersión; esta componente provoca un desplazamiento batocrómico cuya magnitud es complicada de calcular.
3. Y por último, el modelo M1 tiene una estructura plana mientras que el cromóforo completo, BSP11, presenta una estructura torsionada en torno al enlace central $C_{11}=C_{12}$. Es de esperar que el valor de *solvent shift* sea sensible a este factor puesto que el proceso de isomerización implica la rotación de dicho enlace y la aparición de una intersección cónica.

Del análisis de resultados se desprende, por un lado, la fuerte influencia que para este sistema tiene la inclusión de la correlación dinámica en el valor de *solvent shift*. Esta situación contrasta con la encontrada en otros sistemas como, por ejemplo, en la acroleína, para la que se observó cómo la inclusión de la correlación dinámica no modificaba notablemente el valor del *solvent shift* calculado. Este comportamiento

podría estar relacionado con la distinta naturaleza del *solvent shift* ya que, si bien en la acroleína la principal contribución procede de la interacción electrostática entre el soluto y el disolvente, para el modelo M1 la componente fundamental es la correspondiente a la distorsión. Por otro lado, observamos que, aunque el BLA tiene gran influencia en las energías de transición, no afecta significativamente a los valores de *solvent shift*.

Por otro lado, se observa que el disolvente tiene una fuerte influencia en la estructura, propiedades y espectro electrónico del modelo de cinco dobles enlaces de BSP11. Así, en disolución se produce una diferenciación más acusada entre las longitudes de los enlaces sencillos y dobles. Esta distorsión permite una mayor localización de la carga positiva en el residuo imino para el estado fundamental y, consecuentemente, un mayor valor del momento dipolar.

En cuanto a la influencia del disolvente en el espectro electrónico, se observa cómo para la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ a nivel CASSCF//MP2 en disolución, se produce un cambio en la naturaleza del primer estado excitado. De este modo, el estado covalente se convierte en el estado excitado de menor energía, situándose por debajo del estado iónico, que es el primer estado excitado en vacío. Por lo tanto, a nivel CASSCF el disolvente induce un cambio en el orden espectral de las dos primeras raíces excitadas. Sin embargo, cuando se recalculan las energías a nivel CASPT2, se recupera la situación original en la que la raíz iónica es la primera raíz excitada, si bien ambos estados se encuentran muy próximos en energía. Este hecho pone de manifiesto la importancia de incluir el efecto de la correlación dinámica.

10.1.3. Modelo M2

El siguiente sistema estudiado fue el modelo M2, modelo que incorpora dos grupos metilo a la estructura molecular de M1. De este modo se pudo analizar la influencia e importancia de los grupos metilo en las propiedades estructurales y termodinámicas del sistema. La estructura del modelo M2 se puede observar en la figura 10.7.

El primer paso de nuestro estudio fue la optimización de la geometría en vacío, que al igual que con M1 se realizó a dos niveles de cálculo, CASSCF y MP2. El espacio activo considerado para la optimización CASSCF fue el espacio π completo, esto es,

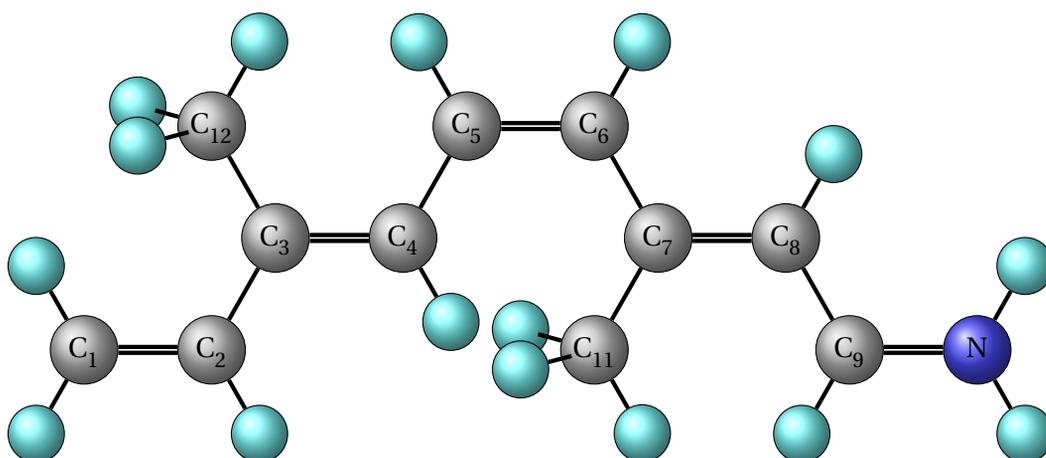


Figura 10.7: Representación del modelo M2.

Tabla 10.9: Geometría optimizada en vacío a nivel CASSCF del modelo M2.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,35	C ₁ -C ₂ -C ₃	125,4
C ₂ -C ₃	1,47	C ₂ -C ₃ -C ₄	117,1
C ₃ =C ₄	1,36	C ₃ -C ₄ -C ₅	124,8
C ₄ -C ₅	1,45	C ₄ -C ₅ -C ₆	132,7
C ₅ =C ₆	1,37	C ₅ -C ₆ -C ₇	131,2
C ₆ -C ₇	1,46	C ₆ -C ₇ -C ₈	116,3
C ₇ =C ₈	1,37	C ₇ -C ₈ -C ₉	125,3
C ₈ -C ₉	1,42	C ₈ -C ₉ -N	121,3
C ₉ =N	1,30		

10 electrones en 10 orbitales (10e,10o), empleándose el conjunto de base 6-31G*. Los parámetros internos del nuevo modelo optimizado son los que se muestran en las tablas 10.9 y 10.10.

La optimización CASSCF conduce a una molécula esencialmente plana, si bien existe una pequeña distorsión en el ángulo diedro C₄-C₇ de -0,2° fruto de la interacción existente entre el grupo metilo correspondiente a C₁₁ y el grupo C₄-H. Respecto a la geometría obtenida para el modelo M1, podemos observar cómo en M2 la alternancia de simples y dobles enlaces es semejante, con un BLA de 0,35 Å, frente a 0,34 Å de M1. Para la geometría optimizada a nivel MP2, el BLA calculado es de 0,24 Å, también algo superior que el encontrado para el modelo M1 (0,20 Å).

Tabla 10.10: Geometría optimizada en vacío a nivel MP2 del modelo M2.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,33	C ₁ -C ₂ -C ₃	126,1
C ₂ -C ₃	1,46	C ₂ -C ₃ -C ₄	117,5
C ₃ =C ₄	1,36	C ₃ -C ₄ -C ₅	125,6
C ₄ -C ₅	1,43	C ₄ -C ₅ -C ₆	131,8
C ₅ =C ₆	1,37	C ₅ -C ₆ -C ₇	131,8
C ₆ -C ₇	1,42	C ₆ -C ₇ -C ₈	115,8
C ₇ =C ₈	1,39	C ₇ -C ₈ -C ₉	125,2
C ₈ -C ₉	1,38	C ₈ -C ₉ -N	122,9
C ₉ =N	1,31		

En lo que se refiere a las energías de transición en vacío obtenemos unos valores 3,48 eV y 3,36 eV (356 nm y 369 nm) para las geometrías optimizadas a nivel CASSCF (CASSCF(vac)) y MP2 (MP2(vac)), respectivamente. Estos valores son del mismo orden de magnitud que los calculados para el modelo M1 (3,55 eV y 3,23 eV para las geometrías CASSCF y MP2) así como el publicado por Schreiber y col. [218] de 3,30 eV (376 nm) para el estudio de un sistema de características semejantes, si bien este presenta un ángulo diedro C₄-C₇ algo superior (-1,4°) y un grupo metilo adicional unido al átomo de nitrógeno. En este trabajo los autores eliminaron el anillo β -ionónico de la estructura del cromóforo completo optimizado en vacío sin realizar una posterior optimización de geometría, optimización que sí fue realizada en nuestro estudio. Con la consideración de la correlación electrónica de tipo dinámico, la energía de transición electrónica CASPT2//CASSCF pasa a ser de 2,46 eV (504 nm), valor ligeramente inferior al de M1 (2,56 eV) y prácticamente coincidente al de Schreiber y col. [219]. Para los cálculos CASSCF//CASSCF(vac.) y CASPT2//CASSCF(vac.) considerando un state average de las tres primeras raíces, las energías de transición fueron de 3,34 y 2,56 eV. Estas energías se recogen en la tabla 10.11.

En la figura 10.8 se representan las cargas atómicas sobre los átomos pesados para la geometría optimizada a nivel CASSCF en vacío del modelo M2. De la misma forma que sucedió en el estudio de la distribución electrónica de los distintos estados de M1, para M2 se pueden identificar los dos estados excitados con un estado iónico que deslocaliza la carga en la molécula, y un estado covalente, en el que la carga se encuentra localizada en alguna parte del sistema.

Tabla 10.11: Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M2 y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles, con geometría optimizada a nivel CASSCF.

	$S_0 \rightarrow$ Iónico		$S_0 \rightarrow$ Covalente	
	Vacío	Disol.	Vacío	Disol.
CASSCF(vac)	3,34		4,34	
CASPT2(vac)	2,56		3,64	
CASSCF(dis)		4,93		4,44
CASPT2(dis)		3,68		3,45
Experimental (BSP11)	2,03 [211]	2,79 [147]		
Fuerza oscilador				
CASPT2//CASSCF(dis)		0,87		0,23

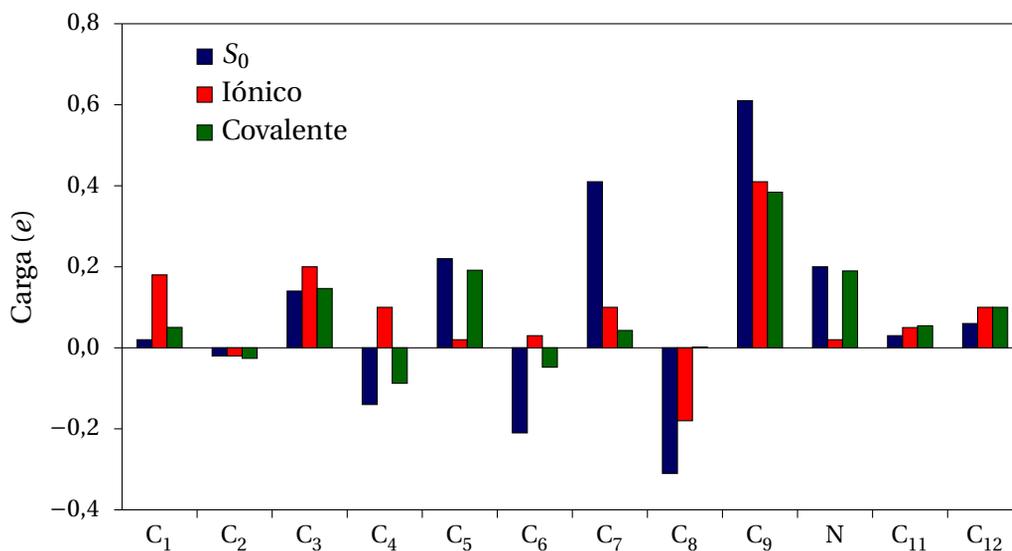


Figura 10.8: Cargas del modelo M2 en vacío con geometría CASSCF(vac).

Tabla 10.12: Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para el modelo M2.

	μ^0			$\Delta\mu$		
	S_0	Iónico	Covalente	S_0	Iónico	Covalente
CASSCF(vac)	15,0	0,3	11,7			
CASSCF(dis)				4,7	5,0	3,7

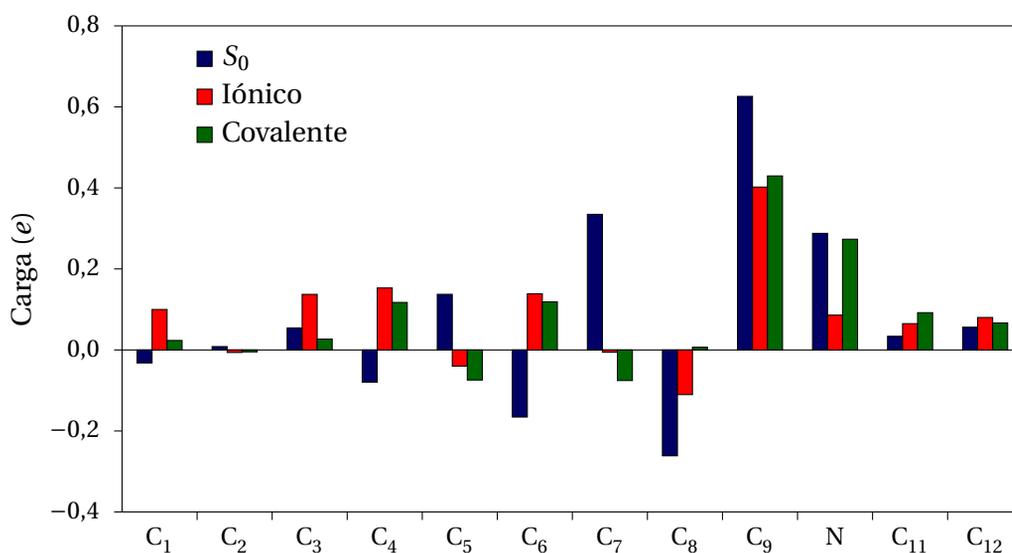
En el estado fundamental, el déficit de densidad de carga electrónica se encuentra localizado en una mitad de la cadena alifática, concretamente en la mitad en la que se encuentra el átomo de nitrógeno. Esto conduce a una importante separación de cargas en la molécula y, por tanto, a un valor del momento dipolar elevado (15,0 D). Los valores de momento dipolar de los distintos estados se recogen en la tabla 10.12. Por lo que respecta al estado iónico, observamos cómo la separación de cargas se ve disminuida como consecuencia del desplazamiento electrónico que se produce a la zona nitrogenada durante el proceso de excitación. Esto ocasiona una menor separación de cargas y, por tanto, un momento dipolar inferior (0,3 D). Es decir, de la misma manera que para el caso de M1, la carga está menos localizada en el estado excitado iónico que en el fundamental.

Puesto que las variaciones encontradas para las geometrías optimizadas en vacío a nivel CASSCF y MP2 para M2 son análogas a las obtenidas para el modelo M1, el estudio de la influencia del disolvente en la geometría y en el valor del *solvent shift* se realizará exclusivamente con la geometría optimizada a nivel multiconfiguracional CASSCF. El análisis de la evolución de la estructura del modelo M2 en disolución (tabla 10.13) pone de manifiesto que no existen variaciones significativas respecto a la situación en vacío, si bien la tendencia es semejante a la observada para el modelo M1, es decir, alargamiento de dobles enlaces y acortamiento de los simples con un mismo valor de BLA de 0.39 Å. Igualmente, existen pequeñas variaciones en los ángulos de enlace y de los ángulos diedros, permaneciendo la molécula prácticamente plana.

En la figura 10.9 se recogen los valores de las cargas atómicas para los átomos pesados del modelo M2 optimizados a nivel CASSCF en disolución (a nivel MP2 los resultados fueron totalmente equivalentes). Del análisis de la gráfica se deducen conclusiones semejantes a las obtenidas para el caso del modelo M1. En el estado fundamental, la deficiencia de carga se sitúa en la mitad de la molécula en la que se

Tabla 10.13: Geometría optimizada en disolución a nivel CASSCF del modelo M2.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,34	C ₁ -C ₂ -C ₃	125,3
C ₂ -C ₃	1,47	C ₂ -C ₃ -C ₄	118,1
C ₃ =C ₄	1,36	C ₃ -C ₄ -C ₅	124,9
C ₄ -C ₅	1,45	C ₄ -C ₅ -C ₆	131,6
C ₅ =C ₆	1,36	C ₅ -C ₆ -C ₇	132,0
C ₆ -C ₇	1,46	C ₆ -C ₇ -C ₈	115,6
C ₇ =C ₈	1,36	C ₇ -C ₈ -C ₉	124,5
C ₈ -C ₉	1,43	C ₈ -C ₉ -N	122,7
C ₉ =N	1,28		

**Figura 10.9:** Cargas de la geometría Geom.2 del modelo M2 en disolución.

encuentra el átomo de nitrógeno, acumulándose fundamentalmente sobre los átomos C₉=N. En el estado excitado, a diferencia de la situación en vacío, se sigue manteniendo el déficit de carga en la misma zona de la molécula aunque ligeramente disminuido, aproximadamente en un 20 %, respecto a la distribución de carga del estado fundamental. El disolvente, por tanto, favorece estados de carga localizada, al igual que ocurría en M1. Ferré y col. [201] encuentran un efecto similar cuando incorporan un aminoácido Glu-113 a su cromóforo modelo: el disolvente estabiliza en mayor medida los estados covalentes y tiende a disminuir el carácter iónico del estado ¹B_u, incrementando la localización del exceso de carga positiva en el extremo

imino respecto a la situación en vacío.

Desde el punto de vista fotoquímico, el desplazamiento de la banda de absorción obtenido para la transición electrónica al estado iónico ocasionada por el disolvente, es decir, el valor del *solvent shift* fue de 1,59 eV (36,6 kcal/mol) a nivel CASSCF(dis). Este valor es del mismo orden de magnitud que el encontrado para el cálculo CASSCF(dis) del modelo M1 (1,66 eV). Del mismo modo, cuando se considera la correlación dinámica, el valor del *solvent shift* disminuye situándose en torno a 1,12 eV. En una primera aproximación podríamos concluir que la introducción de los grupos metilo en el modelo no influye significativamente en el valor del *solvent shift*. En cuanto a la energía de transición al estado iónico en disolución, esta resulta ser de 4,93 eV a nivel CASSCF y 3,68 eV a nivel CASPT2, valores que son similares a los encontrados para el modelo M1 (5,22 eV y 3,84 eV, respectivamente). Para el cálculo de las energías de transición vertical en este modelo y en los sucesivos se ha empleado la opción *state averaged* de las tres primeras raíces, asignándole igual peso a todas ellas. Además, estos resultados fueron obtenidos sin la consideración explícita de la polarizabilidad del disolvente, puesto que en el estudio del modelo M1 se puso de manifiesto que este refinamiento influía sólo ligeramente en el valor del *solvent shift* y, por lo tanto, de la energía de transición en disolución.

Hasta este punto se ha podido constatar que el estudio de un modelo más completo (M2) no introduce cambios significativos en los resultados obtenidos para el *solvent shift*. Los dos modelos estudiados presentan estructuras en disolución esencialmente planas y con una clara alternancia de simples y dobles enlaces. Sin embargo, los datos experimentales disponibles parecen indicar que la estructura de la BSP en el interior de la rodopsina no es plana [221]. En concreto, la BSP presenta una torsión importante del anillo β -ionónico (en torno a 60°) y otra de menor magnitud en torno al doble enlace $C_{11}=C_{12}$. Esta última torsión se ha estimado en -14° a partir de estudios de dinámica molecular en las que se ha simulado el bolsillo proteico [197].

Al objeto de comprobar el efecto que sobre el valor del *solvent shift* ocasiona la pérdida de planaridad del modelo M2, realizamos un nuevo estudio en el que se empleó la geometría obtenida de la optimización en vacío a nivel MP2 de la BSP (ver tabla 10.14), pero donde se sustituyó el anillo β -ionónico por un átomo de hidrógeno. El ángulo de torsión C_4-C_7 que mantuvimos en todo el estudio fue de $-9,5^\circ$.

Tabla 10.14: Geometría del modelo M2 torsionado calculada a partir de la optimización en vacío a nivel MP2 de la BSP.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,39	C ₁ -C ₂ -C ₃	124,7
C ₂ -C ₃	1,43	C ₂ -C ₃ -C ₄	117,0
C ₃ =C ₄	1,39	C ₃ -C ₄ -C ₅	125,0
C ₄ -C ₅	1,41	C ₄ -C ₅ -C ₆	130,5
C ₅ =C ₆	1,39	C ₅ -C ₆ -C ₇	130,7
C ₆ -C ₇	1,41	C ₆ -C ₇ -C ₈	116,5
C ₇ =C ₈	1,40	C ₇ -C ₈ -C ₉	125,1
C ₈ -C ₉	1,39	C ₈ -C ₉ -N	123,9
C ₉ =N	1,33		

A este nuevo modelo lo denominaremos M2 torsionado. A la vista de los resultados obtenidos para la BSP podemos concluir que parte de la torsión que el cromóforo completo exhibe en la rodopsina parece ser intrínseca a la propia molécula y no ha sido ocasionada por la interacción con su bolsillo proteico.

Por lo que respecta al estudio en vacío, el modelo M2 torsionado presenta una energía de transición vertical al primer estado excitado, de naturaleza iónica, de 3,04 eV (408 nm). Este valor es aproximadamente 12 kcal/mol inferior al encontrado para los modelos CASSCF//CASSCF(dis) del M1 (3,55 eV) y M2 (3,33 eV). Blomgren y col. [222], encuentran un valor para la energía de transición en vacío de 3,18 eV (390 nm) para un modelo similar empleando un espacio activo CASSCF(6e,6o). Las diferencias entre los distintos modelos podrían ser atribuibles a la torsión del ángulo diedro C₄-C₇. La tendencia es evidente, a medida que este ángulo aumenta en valor absoluto, (0° en M1, -0,2° en M2 y -9,5° en este caso) se produce una disminución de la energía de transición en vacío. Este es un comportamiento característico de sistemas con dobles enlaces cuando sufren torsión y está relacionado con la estructura de la superficie de energía potencial. En estas, la diferencia de energía entre el estado fundamental y excitado se hace mínima o desaparece (puntos de intersección cónica) a medida que aumenta el ángulo de torsión, debido fundamentalmente a una mayor estabilización del estado excitado respecto a la desestabilización del estado fundamental. Si bien, en este caso, el ángulo de torsión no es tan elevado, es de esperar que el estado excitado muestre ya cierta estabilización. De este modo se observa la importancia que el ángulo de torsión tiene en las características de los

Tabla 10.15: Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M2 torsionado y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles.

	$S_0 \rightarrow$ Iónico		$S_0 \rightarrow$ Covalente	
	Vacío	Disol.	Vacío	Disol.
CASSCF//MP2(vac)	3,04	3,97	3,54	3,56
CASPT2//MP2(vac)	2,42	2,79	3,06	3,06
Experimental (BSP11)	2,03 [210]	2,79 [147]		
Fuerza oscilador				
CASPT2//CASSCF(vac)	1,29	1,12	0,04	0,00

Tabla 10.16: Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para el modelo M2 torsionado.

	μ^0			$\Delta\mu$		
	S_0	Iónico	Covalente	S_0	Iónico	Covalente
CASSCF(vac)	13,1	0,9	11,7			
CASSCF(vac)				6,2	2,7	7,7

estados fundamental y excitado.

Los momentos dipolares obtenidos para los estados electrónicos fundamental y primer estado excitado de M2 torsionado en vacío fueron 13,1 D y 0,9 D, respectivamente, lo que conduce a una variación de momento dipolar asociada al tránsito estudiado de 12,6 D (ver tabla 10.16).

El estudio de las cargas atómicas en vacío, mostradas en la figura 10.10, conduce a conclusiones análogas a las obtenidas con los dos modelos anteriores. El estado fundamental es un estado de carga localizada mientras que en el estado excitado se produce un desplazamiento de densidad electrónica desde un extremo de la molécula al otro, que compensa en un 40 % el déficit de carga que existía en el extremo nitrogenado del sistema. La gran variación en el momento dipolar encontrada entre estos dos estados está directamente relacionado con la diferente naturaleza electrónica de los mismos.

A continuación se realizó el estudio ASEP/MD del modelo, sin permitir la optimización de su geometría en disolución, es decir, durante todo el proceso la estructura mantuvo un ángulo diedro C_4-C_7 de $-9,5^\circ$.

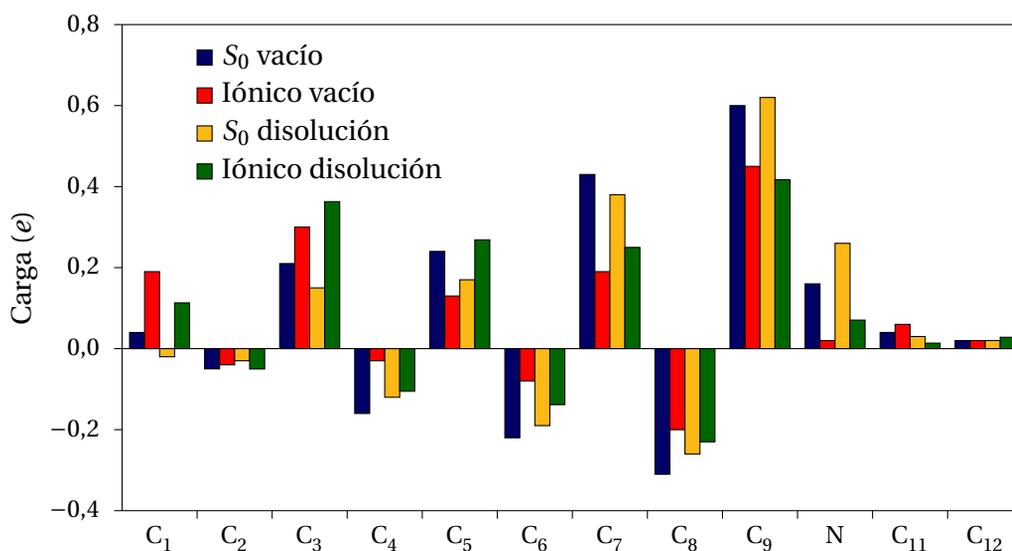


Figura 10.10: Cargas del modelo M2 con geometría girada Geom.3 en vacío y en disolución.

De nuevo, el primer estado excitado es el de naturaleza covalente, con una energía de transición de 3,56 eV a nivel CASSCF mientras que el estado iónico se encuentra 0,41 eV por encima. Al incluir la correlación electrónica de tipo dinámico, se produce una inversión de las raíces excitadas, situándose el estado iónico como primer estado excitado. Así, la energía de transición a este estado se estima en 2,79 eV (444 nm) frente a los 3,06 eV de la transición al estado covalente (405 nm). De este modo, el valor del *solvent shift* obtenido para la transición iónica a nivel CASPT2 fue de 0,37 eV (8,7 kcal/mol), un resultado bastante inferior al experimental (0,76 eV). Sin embargo, este valor es consistente con los resultados encontrados durante el estudio del modelo M1, en el que el *solvent shift* calculado con una geometría optimizada en vacío era notablemente inferior al encontrado cuando la geometría del soluto se permitía relajar en disolución. Los intentos realizados de optimización del modelo M2 torsionado en disolución condujeron siempre a una geometría plana, con lo que el objetivo de comprobar el efecto de la torsión de la cadena carbonada en el valor del *solvent shift* no se conseguiría. Por esta razón, el estudio del modelo M2 torsionado se ha realizado con la geometría optimizada en vacío de la BSP, geometría que presenta intrínsecamente una torsión del ángulo diedro central de la cadena carbonada.

Si analizamos las cargas en disolución sobre los átomos pesados de M2 torsiona-

do mostradas en la figura 10.10, observamos que, de igual modo que en el estudio en vacío, al producirse el tránsito electrónico al estado excitado iónico hay un importante desplazamiento de densidad electrónica hacia la mitad de la cadena donde se encuentra el enlace de Schiff protonado. Este desplazamiento se estima en torno al 50 %, con lo que mientras que casi la totalidad de la deficiencia electrónica se localiza para el estado fundamental en la misma mitad nitrogenada, para el excitado en disolución se observa la deslocalización de la carga a lo largo de la cadena carbonada.

A pesar de que la torsión que presenta la estructura rompe la planaridad de la molécula y con ella la posibilidad de una total deslocalización de la nube electrónica π , no se disminuye la transferencia electrónica desde la parte neutra de la molécula a la mitad del grupo $C_9=N$, respecto a la observada en el modelo M2 plano.

El análisis de resultados obtenidos del estudio de los distintos modelos tratados hasta el momento muestra cómo la introducción de los grupos metilo en el sistema no parece influir significativamente en los mismos, encontrándose valores semejantes de energías de transición y de *solvent shift* para M1 y M2 plano. Por el contrario, un factor determinante en los valores de estas magnitudes parece ser el ángulo de torsión que presenta el enlace central de la molécula modelo. Así, se encuentran diferencias de 0,6 eV en el valor del *solvent shift* del M2 en sus geometrías plana y torsionada, donde el ángulo de torsión es igual a $-9,5^\circ$.

En resumen, independientemente del modelo estudiado se encuentran importantes diferencias entre las naturalezas de los estados fundamental y primer estado excitado tanto en vacío como cuando el estudio se realiza en presencia del disolvente. Así, en el estudio en vacío, el fundamental es un estado que presenta un carácter de carga localizada y, en consecuencia, muestra un momento dipolar elevado. Por el contrario, el primer estado excitado es un estado de carga deslocalizada y de momento dipolar pequeño. Por lo tanto, en ausencia del disolvente se puede observar que estos estados muestran una diferencia importante de su naturaleza electrónica. El estado excitado iónico es un estado ópticamente permitido y, por lo tanto, la transición desde el estado fundamental implica un momento dipolar de transición elevado y, por tanto, un valor significativo para la fuerza de oscilador correspondiente a esta excitación.

En el estudio en disolución, y como consecuencia de que el disolvente estabiliza de manera más efectiva aquellos estados en los que existe un mayor valor del momento dipolar, encontramos una situación algo diferente a la descrita previamente para el estudio en vacío. De este modo, se produce una variación en el orden de los dos primeros estados excitados respecto al estado fundamental de forma que la naturaleza del primer estado excitado pasa a ser de tipo covalente, situándose el estado iónico por encima de este. Es decir, se produce una inversión en el orden de los estados iónico y covalente como consecuencia de una mayor estabilización del estado covalente por parte del disolvente. Cuando se incluye la correlación electrónica de tipo dinámico, la disposición de los estados vuelve a ser idéntica a la encontrada en vacío, es decir, el estado iónico se sitúa de nuevo como primer estado excitado, aunque la diferencia de energía respecto del estado excitado covalente es mínima.

El modelo M2 en disolución presenta siempre una estructura plana, independientemente de que la geometría de partida fuera plana o torsionada. Por esta razón, al objeto de comprobar el efecto de la torsión del ángulo diedro central de la cadena carbonada sobre el valor del *solvent shift*, el siguiente paso fue la búsqueda de un modelo en el que la torsión de dicho ángulo diedro fuese una característica intrínseca de la geometría molecular.

10.1.4. Modelo M3

Para la construcción del nuevo modelo, al que denominaremos M3, se consideró como geometría de partida la estructura obtenida de la optimización MP2 en vacío de la BSP completa. A esta estructura se le mantuvo el sexto doble enlace, perteneciente al anillo β -ionónico, y se sustituyó el resto del anillo por dos átomos de hidrógeno (ver figura 10.11). Esta geometría de partida fue optimizada de nuevo en vacío a nivel MP2. El ángulo diedro C_6-C_9 disminuyó de $-9,5^\circ$ a $-8,4^\circ$ y la torsión C_1-C_4 se mantuvo en torno a -30° , datos que concuerdan con optimizaciones de la molécula a nivel DFT [209]. Los parámetros internos del nuevo modelo se especifican en la tabla 10.17.

En principio, y dada la torsión que el nuevo enlace presenta respecto a la cadena carbonada (30° en nuestra geometría y en torno a 60° en la estructura experimen-

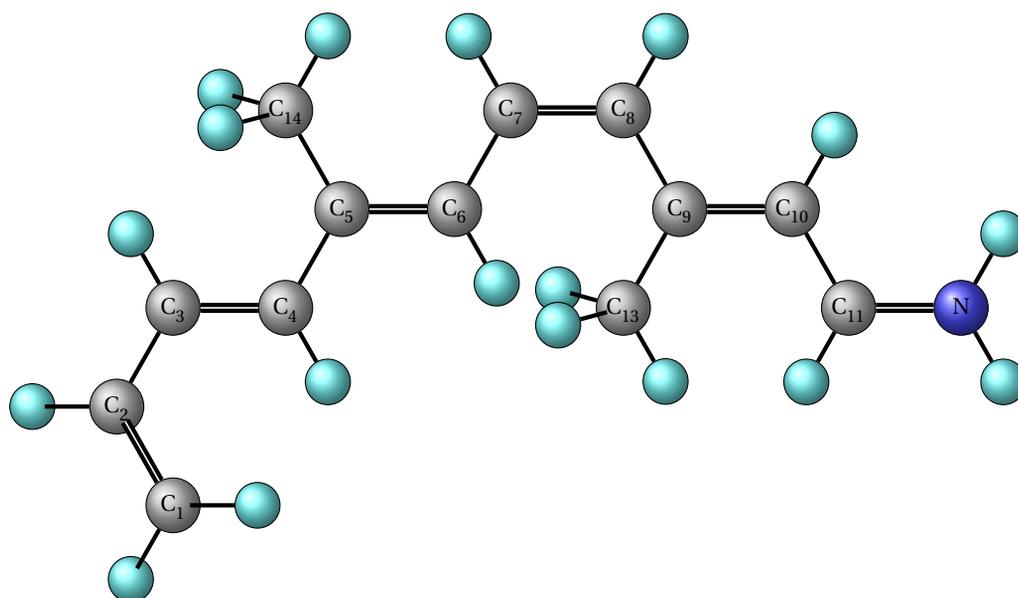


Figura 10.11: Representación del modelo M3.

Tabla 10.17: Geometría optimizada en vacío a nivel MP2 del modelo M3.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,35	C ₁ -C ₂ -C ₃	124,4
C ₂ -C ₃	1,46	C ₂ -C ₃ -C ₄	124,2
C ₃ =C ₄	1,36	C ₃ -C ₄ -C ₅	125,1
C ₄ -C ₅	1,44	C ₄ -C ₅ -C ₆	117,0
C ₅ =C ₆	1,39	C ₅ -C ₆ -C ₇	124,9
C ₆ -C ₇	1,42	C ₆ -C ₇ -C ₈	130,6
C ₇ =C ₈	1,39	C ₇ -C ₈ -C ₉	130,8
C ₈ -C ₉	1,42	C ₈ -C ₉ -C ₁₀	116,3
C ₉ =C ₁₀	1,40	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	125,0
C ₁₀ -C ₁₁	1,39	C ₁₀ -C ₁₁ -N	123,7
C ₁₁ =N	1,33		

tal [221]) sería de esperar que su influencia en la estabilización por conjugación de la nube π y sobre el valor del *solvent shift* fuera de poca importancia.

Por lo que respecta al estudio en vacío, el modelo M3 presenta una energía de transición vertical al primer estado excitado (estado iónico) de 3,03 eV (409 nm) a nivel CASSCF y calculada con un espacio activo (12e,12o), mientras que cuando introducimos la correlación dinámica este valor se reduce hasta 2,28 eV (544 nm). Este

Tabla 10.18: Energías de transición en vacío y en disolución en eV para el modelo M3 y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles.

	$S_0 \rightarrow$ Iónico		$S_0 \rightarrow$ Covalente	
	Vacío	Disol.	Vacío	Disol.
CASSCF//MP2(vac.)	3,03		4,05	
CASPT2//MP2(vac.)	2,28		3,27	
CASSCF//MP2(dis.)		4,08		3,78
CASPT2//MP2(dis.)		2,99		2,88
Experimental (BSP11)	2,03 [211]	2,79 [147]		
Fuerza oscilador				
CASPT2//MP2	0,95	0,91	0,22	0,21

Tabla 10.19: Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para el modelo M3.

	μ^0			$\Delta\mu$		
	S_0	Iónico	Covalente	S_0	Iónico	Covalente
CASSCF(vac.)	13,9	1,1	12,1			
CASSCF(dis.)				7,1	8,3	4,1

último valor es ligeramente superior al valor experimental de la molécula completa en vacío (2,03 eV (610 nm)) [211]. Como primera conclusión se puede apuntar que la inclusión del sexto doble enlace mejora en cierta medida el valor de la energía de transición con respecto al modelo M2 (2,56 y 2,42 eV para una estructura plana y torsionada, respectivamente).

Si analizamos las cargas sobre los átomos pesados del modelo M3 mostradas en la figura 10.12, observamos que al producirse la transición electrónica al primer estado excitado, de naturaleza iónica, hay un desplazamiento de densidad electrónica hacia la mitad de la cadena donde se encuentra el enlace de Schiff protonado. Este desplazamiento se estima en torno al 22 %. Los valores de momento dipolar para los cálculos a nivel CASSCF en vacío se recogen en la tabla 10.19. Estos valores son de 13,9 D y 1,1 D para los estados fundamental y excitado iónico, respectivamente, en consonancia con las características de sus distribuciones electrónicas.

A continuación se procedió a la optimización de la estructura del modelo M3 en disolución a dos niveles de cálculo: CASSCF, con un espacio activo de (12e,12o) y a nivel MP2. Durante el proceso de optimización a nivel multiconfiguracional, la es-

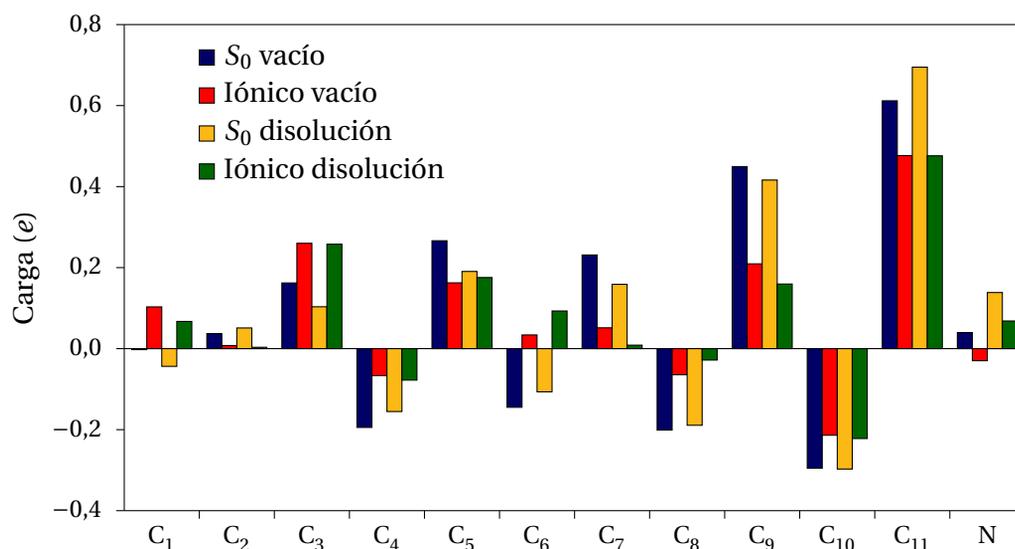


Figura 10.12: Cargas del modelo M3 con geometría optimizada en vacío y en disolución a nivel MP2.

estructura de la molécula fue modificándose hasta adoptar una disposición totalmente plana. Por el contrario, a nivel MP2 se mantuvo la torsión de la cadena carbonada. Puesto que en el estudio del modelo M2 se puso de manifiesto la importancia de la torsión de la molécula y ante estos resultados estructurales, se optó por proseguir el estudio en disolución con la geometría optimizada a nivel MP2. En la tabla 10.20 se recogen los parámetros internos del modelo M3 una vez optimizada su geometría en disolución a nivel MP2.

Los resultados obtenidos nos ofrecen una estructura donde la molécula pierde algo de la torsión característica de la BSP, aunque mantiene el ángulo diedro central a $-7,0 \pm 0,1^\circ$. Las distancias de los dobles y simples enlaces se acortan y alargan, respectivamente, como ha venido sucediendo en todas las optimizaciones de los modelos en disolución (M1 y M2). Es de destacar que la torsión del sexto doble enlace no sufre variación en la optimización en disolución con respecto a su valor en vacío, conservando un ángulo de $-29,9 \pm 0,1^\circ$.

El momento dipolar de los estados fundamental y excitado en disolución se recogen en la tabla 10.19. Como se puede observar, el estado fundamental aumenta su momento dipolar en torno al 50 % frente a un aumento muy superior al 100 % del estado excitado iónico, momentos que se encuentran de acuerdo con las distribu-

Tabla 10.20: Geometría optimizada en disolución a nivel MP2 del modelo M3.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁ =C ₂	1,35	C ₁ -C ₂ -C ₃	124,6
C ₂ -C ₃	1,46	C ₂ -C ₃ -C ₄	124,0
C ₃ =C ₄	1,36	C ₃ -C ₄ -C ₅	125,3
C ₄ -C ₅	1,45	C ₄ -C ₅ -C ₆	117,3
C ₅ =C ₆	1,38	C ₅ -C ₆ -C ₇	124,9
C ₆ -C ₇	1,43	C ₆ -C ₇ -C ₈	130,7
C ₇ =C ₈	1,38	C ₇ -C ₈ -C ₉	131,0
C ₈ -C ₉	1,44	C ₈ -C ₉ -C ₁₀	116,1
C ₉ =C ₁₀	1,38	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	124,5
C ₁₀ -C ₁₁	1,41	C ₁₀ -C ₁₁ -N	123,2
C ₁₁ =N	1,31		

ciones de carga mostradas en la figura 10.12. Al igual que sucede en otros casos, la influencia del disolvente hace que los estados refuercen la localización de la carga positiva en un extremo de la molécula.

El valor del *solvent shift* de 1,05 eV a nivel CASSCF es algo menor que los valores habituales para los otros modelos (1,67 eV para el modelo M1 con geometría optimizada en disolución a nivel MP2), y más aproximado al valor de *solvent shift* esperado para el cromóforo completo, de 0,76 eV. Cuando se incluye la correlación dinámica, este valor disminuye 0,31 eV hasta los 0,71 eV, valor únicamente 1,2 kcal/mol por debajo del valor experimental. La energía de transición vertical del modelo M3 en disolución de metanol y a nivel CASPT2 se sitúa en torno a los 2,99 eV (tabla 10.18), dato que se encuentra en muy buena concordancia con el valor experimental (2,79 eV) [147].

El estudio del modelo M3 pone de manifiesto dos hechos: en primer lugar, la importancia del ángulo de torsión de la cadena carbonada para una buena caracterización de las propiedades del cromóforo real, y, en segundo lugar, el efecto que tiene la consideración de un sexto doble enlace en las propiedades estructurales y energéticas del modelo. Este doble enlace ocasiona una ligera disminución de la energía de transición vertical al estado iónico y permite que la molécula mantenga una cierta torsión en la parte central de la cadena carbonada en disolución. Estas circunstancias hacen que el valor del *solvent shift* se sitúe en torno a 0,70 eV, valor muy próximo al dato experimental (0,76 eV).

De este modo, se puede decir que la estructura M3 es un modelo apropiado para el estudio de las propiedades electrónicas del cromóforo de la proteína de membrana rodopsina, disminuyendo el coste computacional que implicaría la simulación del cromóforo completo.

10.2. Base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal

En las secciones anteriores de este capítulo se han analizado los espectros electrónicos de distintos modelos que intentan representar a la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal. El empleo de modelos más sencillos que la molécula original facilitan el desarrollo de estudios más complejos como, por ejemplo, estudios en el interior del bolsillo proteico. A pesar de haber encontrado modelos que pueden representar adecuadamente al cromóforo BSP, no quisimos acabar el estudio sin analizar el espectro electrónico de absorción de la molécula completa, cuya estructura viene representada en la figura 10.13.

Las condiciones de trabajo son similares a las empleadas en el modelo M3, es decir, las energías de las transiciones electrónicas se calcularon a nivel multiconfiguracional CASSCF y se empleó el espacio activo π completo (12e,12o); de nuevo, para introducir la correlación de tipo dinámico se empleó el método CASPT2. En primer lugar, la estructura se optimizó en vacío a nivel MP2, obteniéndose una estructura torsionada tanto en la cadena carbonada como en el anillo β -ionónico, con unos ángulos de torsión de $-9,5^\circ$ (C_5-C_8) y $-41,5^\circ$ ($C_{17}-C_3$), respectivamente. Los parámetros internos se muestran en la tabla 10.21.

En la tabla 10.22 se recogen los valores de las energías de transición, tanto en vacío como en disolución. Con respecto al estudio en vacío, los resultados nos revelan una energía de transición hacia el primer estado excitado de 2,54 eV a nivel CASSCF y de 1,93 eV cuando se incluye la correlación dinámica, valor ligeramente inferior al dato experimental de 2,03 eV. Para el estado covalente se obtuvo una energía de transición vertical, a nivel CASPT2, de 2,77 eV, valor que difiere sensiblemente del obtenido recientemente de 3,18 eV (390 nm) por Nielsen y col. [211]. Sin embargo, nuestros resultados son similares a los publicados por Schreiber y col. [218] que sitúan la primera y segunda transiciones electrónicas a 1,88 y 2,86 eV, respectivamente. En su estudio, estos autores emplean una estructura molecular similar aunque optimizada a nivel DFT.

Como se puede observar, existe una diferencia de energía de aproximadamente 1 eV entre la primera y segunda transición electrónica. Este dato coincide con la separación entre las bandas correspondientes a dichas transiciones recogidas en el

Tabla 10.21: Geometría optimizada en vacío a nivel MP2 de la BSP.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁₇ =C ₁	1,37	C ₁₇ -C ₁ -C ₂	121,9
C ₁ -C ₂	1,45	C ₁ -C ₂ -C ₃	125,3
C ₂ =C ₃	1,39	C ₂ -C ₃ -C ₄	124,7
C ₃ -C ₄	1,43	C ₃ -C ₄ -C ₅	117,0
C ₄ =C ₅	1,39	C ₄ -C ₅ -C ₆	125,0
C ₅ -C ₆	1,41	C ₅ -C ₆ -C ₇	130,5
C ₆ =C ₇	1,39	C ₆ -C ₇ -C ₈	130,7
C ₇ -C ₈	1,42	C ₇ -C ₈ -C ₉	116,5
C ₈ =C ₉	1,40	C ₈ -C ₉ -C ₁₀	125,1
C ₉ -C ₁₀	1,39	C ₉ -C ₁₀ -N	123,9
C ₁₀ =N	1,33		

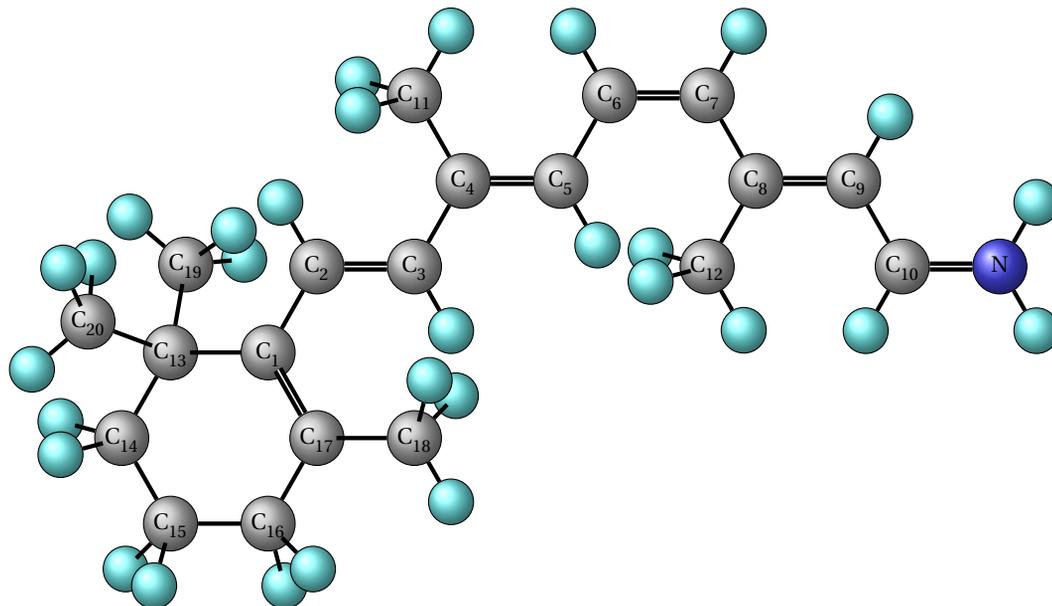
**Figura 10.13:** Representación de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal.

Tabla 10.22: Energías de transición en vacío y en disolución en eV para la BSP y fuerza de oscilador calculadas a varios niveles.

	$S_0 \rightarrow$ Iónico		$S_0 \rightarrow$ Covalente	
	Vacío	Disol.	Vacío	Disol.
CASSCF//MP2(vac.)	2,54		3,42	
CASPT2//MP2(vac.)	1,93		2,77	
CASSCF//MP2(dis.)		4,19		3,87
CASPT2//MP2(dis.)		3,00		2,95
Experimental (BSP11)	2,03 [211]	2,79 [147]		
Fuerza oscilador				
CASPT2//MP2(dis.)		0,93		0,15

Tabla 10.23: Momentos dipolares en vacío y en disolución en D para la BSP.

	μ^0			$\Delta\mu$		
	S_0	Iónico	Covalente	S_0	Iónico	Covalente
CASSCF//MP2(vac.)	25,0	8,1	24,0			
CASSCF//MP2(dis.)				8,4	12,3	8,7

espectro experimental del cromóforo BSP en vacío [211]. Es de señalar que, independientemente de los distintos valores de las energías de transición encontradas para cada modelo estudiado, se mantiene la diferencia de aproximadamente 1 eV entre las transiciones a los estados excitados iónico y covalente.

El estudio de las distribuciones electrónicas de los distintos estados y de los valores de momento dipolar en vacío muestran de nuevo la distinta naturaleza de los estados electrónicos implicados (ver figura 10.14 y tabla 10.23).

De la misma manera que para el estudio en vacío, el nivel de cálculo empleado para la optimización de la geometría del cromóforo en disolución de metanol fue MP2. Los parámetros internos optimizados en disolución se muestran en la tabla 10.24.

Respecto a la situación en vacío, se observa que se acentúa el carácter de simple y doble enlace, es decir, se alargan los enlaces simples mientras que se acortan los dobles. La geometría optimizada en disolución mantiene una torsión de la cadena carbonada de $-7,3 \pm 0,1^\circ$, y de $-41,5 \pm 0,1^\circ$ para el anillo β -ionónico. El valor de este

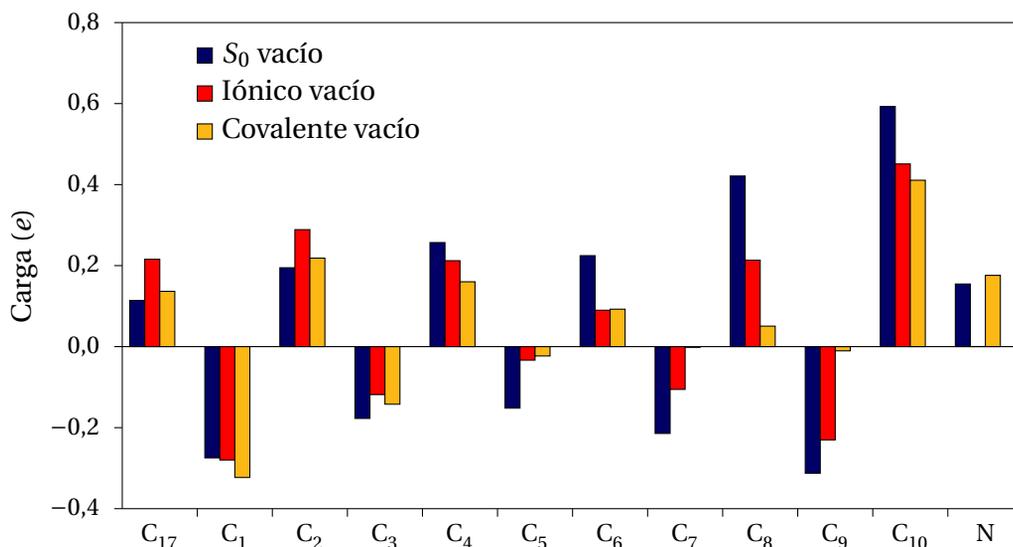


Figura 10.14: Cargas de la BSP calculadas en vacío a CASSCF con geometría MP2(vac.).

Tabla 10.24: Geometría optimizada en disolución a MP2 de la BSP.

Distancias (Å)		Ángulos (grados)	
C ₁₇ =C ₁	1,36	C ₁₇ -C ₁ -C ₂	122,2
C ₁ -C ₂	1,47	C ₁ -C ₂ -C ₃	125,0
C ₂ =C ₃	1,36	C ₂ -C ₃ -C ₄	125,0
C ₃ -C ₄	1,45	C ₃ -C ₄ -C ₅	117,4
C ₄ =C ₅	1,38	C ₄ -C ₅ -C ₆	125,0
C ₅ -C ₆	1,43	C ₅ -C ₆ -C ₇	130,6
C ₆ =C ₇	1,37	C ₆ -C ₇ -C ₈	131,1
C ₇ -C ₈	1,44	C ₇ -C ₈ -C ₉	116,0
C ₈ =C ₉	1,38	C ₈ -C ₉ -C ₁₀	124,4
C ₉ -C ₁₀	1,41	C ₉ -C ₁₀ -N	123,0
C ₁₀ =N	1,31		

último ángulo diedro es prácticamente coincidente con el de la geometría en vacío y ligeramente superior al que mostraba el modelo M3 también en disolución ($-29,9^\circ$).

La energía de transición en disolución al estado iónico se estimó en 3,00 eV a nivel CASPT2 (tabla 10.22). Este valor es prácticamente idéntico al obtenido con el modelo M3, y del mismo orden de magnitud que el dato experimental en metanol de 2,79 eV. En cuanto al estado covalente, se calculó la transición electrónica al mismo obteniendo un valor de 2,95 eV. Tanto en vacío como en disolución se calculó

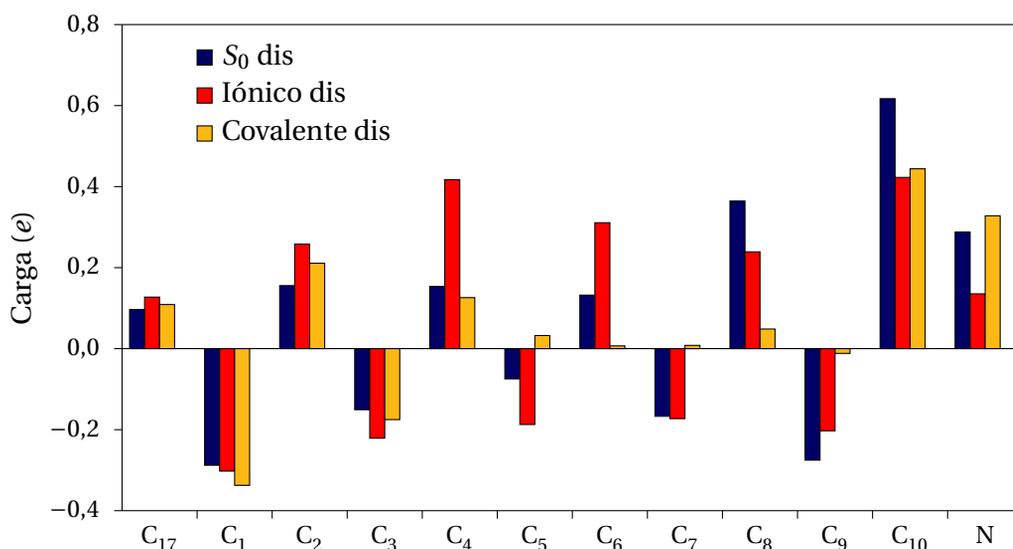


Figura 10.15: Cargas de la BSP calculadas en disolución a CASSCF con geometría MP2(dis.).

la fuerza del oscilador para cada una de las transiciones. Estos valores se recogen también en la tabla 10.22.

Como puede observarse, a nivel CASPT2 las dos primeras raíces excitadas se encuentran prácticamente degeneradas en disolución, situación que se reproduce también en los modelos M1, M2 y M3. Esta circunstancia coincide con el espectro electrónico experimental obtenido por Nielsen y col. [211] del cromóforo metilado en disolución de metanol. En dicho espectro se observa una única banda relativamente ancha centrada en torno a los 450 nm (2,76 eV). Es decir, en nuestro estudio se comprueba teóricamente el hecho experimental de la desaparición de una de las bandas del espectro del cromóforo BSP en vacío cuando las transiciones se estudian en fase condensada, debido a la degeneración energética de los dos primeros estados electrónicos excitados en disolución.

En la figura 10.15 se recogen las cargas atómicas sobre los átomos pesados del cromóforo BSP en disolución. El análisis de resultados conduce a conclusiones semejantes a las expuestas para los modelos estudiados con anterioridad. El incremento del valor del momento dipolar experimentado por los distintos estados en disolución se recoge en la tabla 10.23, encontrándose estos valores de acuerdo con las variaciones de la distribución de carga ocurridas durante la excitación en disolución.

Nuestro mejor resultado del valor del solvent shift es de 1,07 eV, a nivel CASPT2. Este valor supera en 0,3 eV el dato experimental (0,76 eV). La sobreestimación del valor del *solvent shift* se puede deber a la fuerte solvatación que sufre el extremo imino, ya que al encontrarse el nitrógeno unido a dos hidrógenos se facilitan las interacciones con las moléculas de metanol. Por tanto, queda pendiente para estudios posteriores a esta Tesis Doctoral, el empleo de modelos en los que se sustituyan los átomos de hidrógeno por grupos alquilo, con los que disminuir la solvatación del grupo imino y así, ajustar en mayor medida el valor del desplazamiento solvatocrómico que sufren las bandas del espectro de absorción.

Podría ser engañoso el hecho de que con el cromóforo completo los resultados empeoren respecto a los encontrados con el modelo M3; sin embargo, el acuerdo con los resultados experimentales de este modelo se debe tanto a la sobreestimación de la energía de transición en disolución (idéntica a la encontrada para el cromóforo completo) como de la energía de transición en vacío.

10.3. Sumario

Por último y a modo de resumen, se recogen las conclusiones más relevantes obtenidas de los estudios realizados de los espectros de absorción de los distintos modelos de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal y para la molécula BSP completa:

- En todos los estudios realizados en vacío se observan dos bandas bien diferenciadas en el espectro de absorción: una correspondiente a la transición a un estado excitado de naturaleza iónica, y otra banda que corresponde a la transición hacia el segundo estado excitado de naturaleza covalente. La diferencia energética entre las transiciones se mantiene constante en torno a 1 eV. Mediante el cálculo de la fuerza del oscilador se ha comprobado que la transición al estado iónico es la única transición ópticamente permitida.
- Cuando se realiza el estudio en disolución de metanol, la estabilidad relativa de los estados excitados varía de forma considerable. En este caso, nos encontramos con dos estados excitados casi degenerados. Este hecho está de acuerdo con la aparición de una sola banda en el espectro experimental de absorción del cromóforo en disolución de metanol.
- Como era de esperar, a medida que el modelo estudiado se hace más completo, los valores de energía de las transiciones electrónicas se aproximan a los valores experimentales [211].
- En cuanto al valor del desplazamiento solvatocrómico o *solvent shift*, para los modelos planos estudiados se encuentra una sobreestimación respecto del valor experimental del orden de 0,4 eV a nivel CASPT2. En cambio, el valor calculado se aproxima al experimental cuando se estudia un modelo en el que se mantiene una torsión en la cadena carbonada. Es posible que en todos los casos se esté produciendo una sobreestimación del valor del *solvent shift* como consecuencia del empleo de sistemas donde la unión covalente con el bolsillo proteico se ha sustituido por un enlace con un átomo de hidrógeno, lo que propicia una fuerte solvatación del grupo imino.
- Se ha comprobado, en el estudio del modelo M1, que la consideración de la polarizabilidad explícita del disolvente no aporta cambios significativos al va-

lor del *solvent shift* que justifiquen el incremento del coste computacional que ello conlleva.

- Se ha demostrado que el método ASEP/MD es capaz de reproducir la posición de las bandas de espectros electrónicos experimentales de moléculas de interés biológico, tanto en vacío como en disolución. Una característica importante del método es permitir el estudio de la molécula de soluto mediante cálculos mecanocuántico de alto nivel, como son los métodos multiconfiguracionales, a la vez que hace una descripción detallada del disolvente y de sus interacciones con el soluto, mediante simulaciones de dinámica molecular.

PROCESOS NO ADIABÁTICOS EN DISOLUCIÓN

Como aplicación de los desarrollos formales introducidos en el método ASEP/MD orientados al estudio de puntos de cruce en disolución se han elegido las mismas moléculas que en el estudio de los espectros en disolución, la acroleína y uno de los modelos de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal, concretamente el denominado como M1. Estos sistemas se caracterizan por sufrir procesos fotoquímicos de interés como la desexcitación no radiante en el caso de la acroleína y la fotoisomerización *cis-trans* en el caso del 11-*cis*-retinal.

Durante el proceso de fotoisomerización de la BSP del 11-*cis*-retinal a su isómero todo *trans*, la molécula sufre una rotación de 180° del ángulo diedro central de su cadena alifática. El escaso rendimiento cuántico de este proceso apunta a la existencia de una intersección cónica (IC) o cruce entre sistemas (CES) que facilite una desactivación no radiante del sistema. Esta intersección cónica entre el estado fundamental y el primer estado excitado de la BSP se localiza aproximadamente a medio camino de la rotación *cis-trans*, es decir, en torno a 90°.

El caso de la acroleína es también interesante, ya que nos permite estudiar en un sistema relativamente pequeño una gran cantidad de cruces de estados. Partiendo

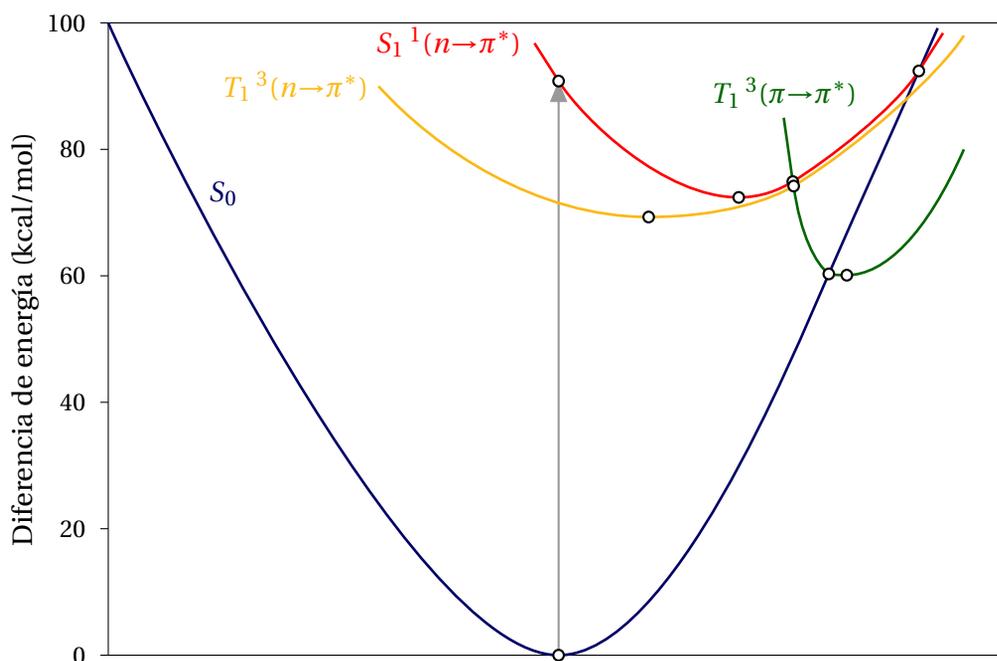


Figura 11.1: Esquema de los distintos cruces de estados en la acroleína en vacío.

de la transición Franck-Condon al primer estado excitado singlete S_1 , la desexcitación no radiante se puede producir a través de dos rutas, cuyo esquema se observa en la figura 11.1:

1. El más directo es una IC S_1/S_0 , sin embargo, esta ruta es poco probable ya que este punto se sitúa a unas 20 kcal/mol [169] del mínimo del S_1 y por encima del punto de partida FC.
2. El más probable es un conjunto de procesos no radiantes que comienza con un primer CES $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y finaliza con otro CES $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/S_0$. El paso entre estos CES no es directo ya que en su camino aparece una IC $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$. En este punto se pueden producir dos variantes:
 - a) Seguir en la superficie del triplete $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ hasta alcanzar el CES $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)/S_0$.
 - b) Continuar sobre la superficie del triplete $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ hasta su mínimo y mediante un proceso no radiante volver al triplete $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y, por último, alcanzar el CES $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/S_0$.

Se estudiaron ambos sistemas con el mismo esquema de trabajo:

- En primer lugar, un análisis de todos los cruces en vacío mediante la última versión desarrollada de nuestro programa de búsqueda de cruces de superficies, al objeto de comprobar la validez del mismo cuando se comparan nuestros resultados con los obtenidos en vacío por otros autores.
- En segundo lugar, el estudio de los mismos cruces ahora en disolución, considerando el disolvente en equilibrio con el soluto de modo que se puede analizar la influencia del disolvente en este tipo de procesos.
- Por último, un estudio comparativo entre los resultados obtenidos al considerar el disolvente en equilibrio con el soluto o en condiciones de no equilibrio (disolvente congelado).

11.1. Acroleína

11.1.1. Detalles computacionales

Hemos aplicado la metodología ASEP/MD al estudio de las propiedades del punto de mínima energía de la intersección de dos superficies de energía potencial de la molécula acroleína en vacío y en disolución, tanto en el caso de intersecciones cónicas como en el de cruces entre sistemas. Todos los estados electrónicos se han descrito empleando el nivel CASSCF con el mismo espacio activo usado en el estudio de los espectros de absorción y emisión, esto es, (6e,5o). Todos los cálculos cuánticos se realizaron con el programa Gaussian 98 y se utilizó el conjunto de base 6-31G*.

Las geometrías iniciales tanto en vacío como en disolución se obtuvieron a nivel CASSCF con la base ya mencionada. Es de destacar que todas las búsquedas de los cruces entre estados tomaron como punto de partida la geometría de la transición Franck-Condon.

Los cálculos de dinámica molecular de los sistemas en disolución se realizaron empleando el programa Moldy con un total de 251 moléculas con geometría intramolecular fija. El disolvente se representó con 250 moléculas de agua TIP3P en un caja cúbica de 18,7 Å. Se aplicaron condiciones de contorno periódicas y radios de

corte para truncar las interacciones moleculares de 9,0 Å. La temperatura se fijó en 298 K. Cada simulación constó de 75 ps: 25 ps para equilibrar el disolvente y 50 ps de recogida de configuraciones (de las que se eligieron 1000 para el cálculo del ASEP).

En nuestros estudios hemos considerado el punto de intersección de más baja energía (MECI) aquella estructura donde la diferencia de energía entre los estados implicados sea menor o igual a $0,002 E_h$ ($\sim 1,3$ kcal/mol) y la energía y la geometría del soluto se mantengan estables durante algunas iteraciones.

A continuación se presentan los resultados de los cuatro cruces de estados más importantes de la acroleína.

11.1.2. Procesos en equilibrio con el disolvente

En primer lugar, se analizarán los cruces más probables que se han encontrado suponiendo que el disolvente se encuentra siempre en equilibrio con la acroleína y se compararán con las estructuras obtenidas en vacío.

Para el análisis de resultados en disolución en equilibrio con el disolvente se calcularon las diferencias de energía libre entre los estados implicados con la técnica propuesta en el capítulo 6.

Intersección cónica $S_0/S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$

En el estudio en vacío, como ya se ha mencionado, la intersección $S_0/S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$ no es el cruce más probable de la *s-trans*-acroleína ya que este MECI en vacío se encuentra en torno a 20 kcal/mol por encima del mínimo del estado excitado S_1 y 1,6 kcal/mol del punto FC. Estos valores reproducen los resultados obtenidos por Reguero y col. [169] en el estudio que realizaron de los cruces de la *s-trans*-acroleína en vacío a un nivel de cálculo CASSCF(6e,5o) y con el mismo conjunto de base empleado en nuestro estudio.

La acroleína en el punto de intersección S_0/S_1 tiene una geometría torsionada (ver figura 11.2(a)) con unos diedros $C_1C_2C_3H$ de -106° y $+100^\circ$ y unas distancias de enlace de 1,49 Å, 1,30 Å y 1,39 Å para los enlaces $C_3=C_2$, C_2-C_1 y $C_1=O$, respectivamente.

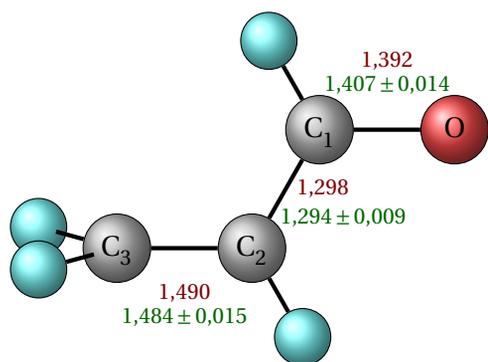
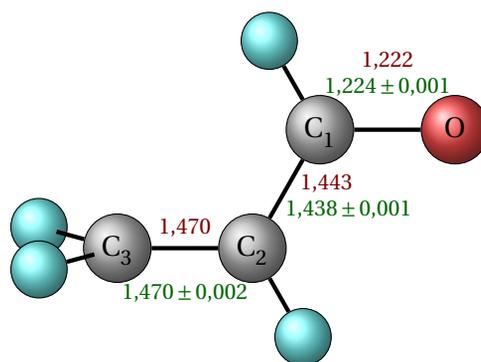
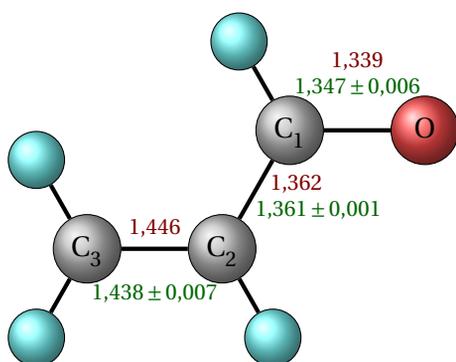
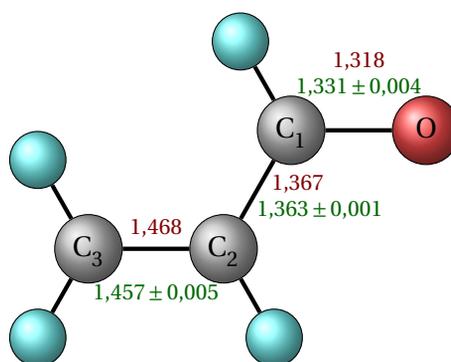
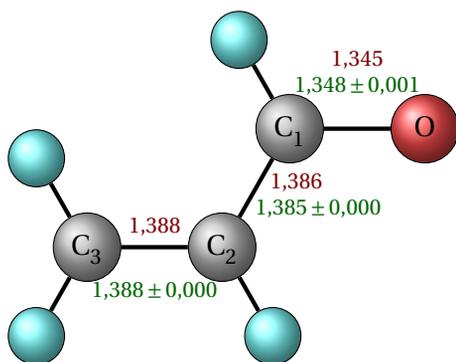
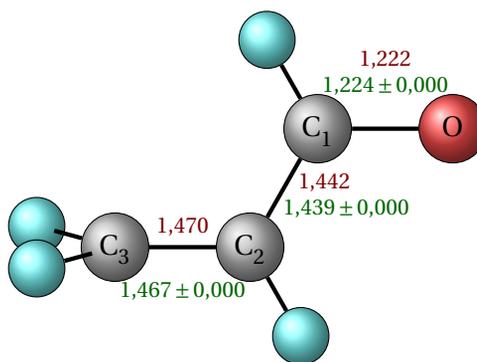
(a) Geometría del punto de cruce $S_0/S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$.(b) Geometría del punto de cruce $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$.(c) Geometría del punto de cruce $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$.(d) Geometría del punto de cruce $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína.(e) Geometría del mínimo $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$.(f) Geometría del mínimo $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$.**Figura 11.2:** Geometrías de la acroleína en vacío (rojo) y en disolución (verde). Distancias en Å.

Tabla 11.1: Valores de energía en E_h y diferencias de energía en kcal/mol para los distintos cruces de estados de la acroleína.

		Vacío		Disolución	
		Energía	ΔE	ΔG	Geometría
S_0	mínimo	-190,8235	-90,8	-95,8	plana
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	mínimo	-190,7081	-18,4	-20,7	plana
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	FC	-190,6788	0,0	0,0	
$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$	mínimo	-190,7131	-21,5	-22,3	plana
$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	mínimo	-190,7278	-35,7	-36,4	torsionada
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$				-19,2	plana
	$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	-190,7044	-16,1		
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	-190,7043	-15,8		
$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$				-19,1	plana
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	-190,7051	-16,5		
	$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$	-190,7055	-16,7		
$S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$				-33,7	torsionada
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	-190,7275	-30,5		
	S_0	-190,7274	-30,5		
$S_0/S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$				0,5	torsionada
	$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	-190,6762	1,6		
	S_0	-190,6764	1,5		

Si comparamos esta estructura con la geometría inicial, es decir, la geometría del punto Franck-Condon, podemos observar el cambio en la localización de los dobles enlaces, esto es, los enlaces $C_2=C_3$ y $C_1=O$ pierden su naturaleza de dobles enlaces mientras que aparece un doble enlace C_1-C_2 . Esto se observa en el incremento de las distancias de enlace $C_2=C_3$ y $C_1=O$ y la disminución de la distancia C_1-C_2 . La ruptura del doble enlace $C_2=C_3$ facilita la rotación de la molécula hasta alcanzar un valor del ángulo diedro de 100° .

En las tablas 11.1 y 11.2 encontramos los datos obtenidos de momentos dipolares y energías de los distintos cruces de la acroleína en vacío y en disolución. En vacío, la carga negativa inicial del enlace $C_2=C_3$ disminuye en más de un 50 % cuando la molécula alcanza el punto de intersección con respecto a las cargas del S_1 en el punto Franck-Condon (tablas 9.4 y 11.3). Además, se produce una polarización de la acroleína durante el proceso como se observa en las cargas y en el momento dipolar, que ha incrementado su valor en un 147 % respecto a su valor con la geometría

Tabla 11.2: Momentos dipolares en D para todas las intersecciones de la acroleína en vacío y en disolución.

		Vacío	Disolución
S_0	mínimo	2,88	$3,94 \pm 0,04$
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	mínimo	1,55	$1,84 \pm 0,08$
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	FC	1,05	1,87
$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$	mínimo	1,40	$1,69 \pm 0,03$
$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	mínimo	2,88	$3,90 \pm 0,11$
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$			
	$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	1,41	$1,70 \pm 0,01$
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	2,45	$2,93 \pm 0,13$
$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$			
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	2,52	$2,83 \pm 0,09$
	$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$	1,34	$1,75 \pm 0,13$
$S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$			
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	2,90	$3,91 \pm 0,09$
	S_0	2,87	$3,85 \pm 0,03$
$S_0/S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$			
	$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	2,59	$2,71 \pm 0,10$
	S_0	1,78	$2,12 \pm 0,10$

Tabla 11.3: Cargas en e de la acroleína en la intersección para S_0 y S_1 , en vacío y en disolución.

	Vacío		Disolución	
	S_0	S_1	S_0	S_1
O	-0,210	-0,277	-0,291	-0,235
C_1	0,051	0,143	0,135	0,039
C_2	-0,108	0,009	-0,044	-0,098
C_3	-0,232	-0,276	-0,218	-0,234

Franck-Condon.

Seguidamente, se calculó el punto de intersección de más baja energía en disolución acuosa en una situación de equilibrio con el disolvente. Entre cálculos consecutivos de dinámica molecular se realizaron 10 iteraciones de búsqueda de la intersección. En la figura 11.3 se observa la trayectoria energética de los estados durante el proceso de localización de la intersección cónica. Como puede observarse, el algoritmo de búsqueda es efectivo tanto en vacío como en disolución.

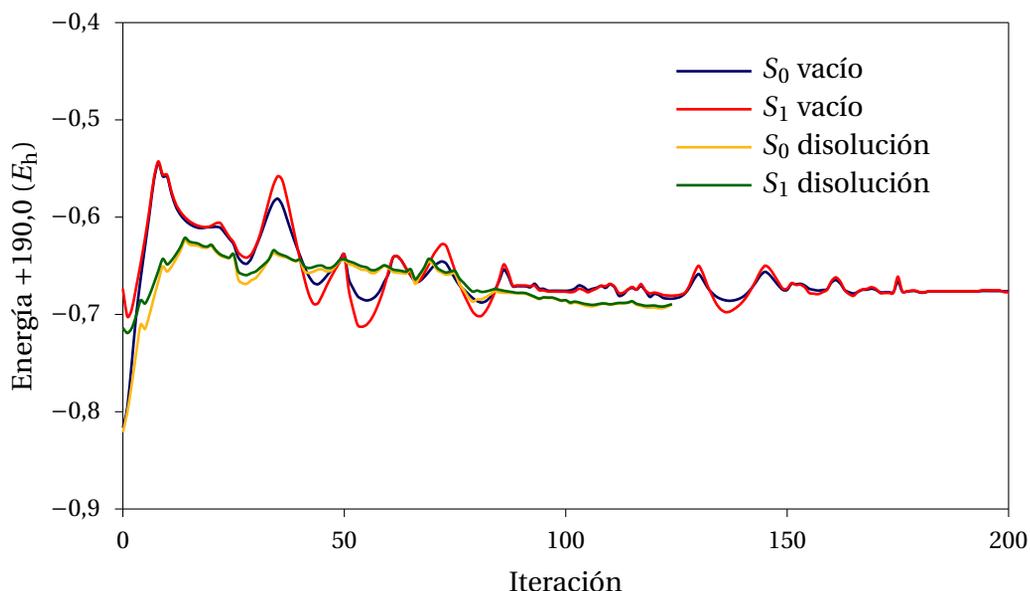


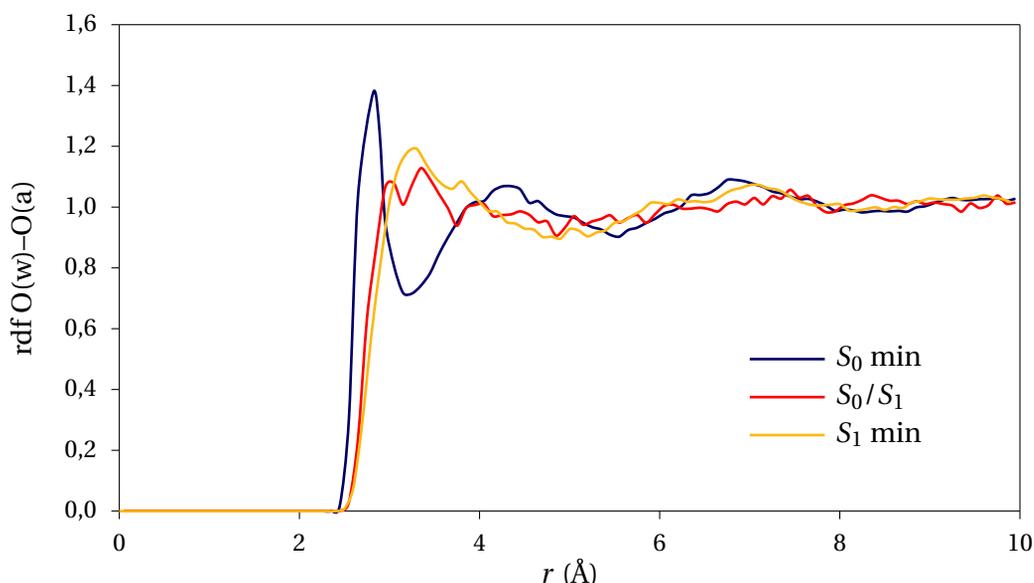
Figura 11.3: Evolución energética de los estados S_0 y S_1 de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización de la IC.

Según el análisis de las diferencias de energías libres, cuyos datos se pueden observar en la tabla 11.4, la IC en disolución se encuentra a $0,5$ kcal/mol del punto FC, esto es, el disolvente estabiliza ligeramente el punto de intersección, aunque sigue encontrándose a $21,1$ kcal/mol por encima del mínimo de S_1 y a $96,3$ kcal/mol del mínimo del estado fundamental. Si observamos la contribución de las distintas componentes de la energía de interacción en la tabla, existe mayor interacción con el disolvente en el mínimo del estado fundamental que en el punto de intersección, hecho que se corrobora cuando analizamos sus funciones de distribución radial en la figura 11.4. De igual modo, la energía de distorsión del disolvente es mayor cuando el disolvente está en equilibrio con el mínimo del estado fundamental, ya que al aumentar la interacción también se altera en mayor medida la estructura del disolvente. La misma explicación es válida con respecto al mínimo del estado excitado singlete que, como ya se ha visto, tiene también un disolvente menos estructurado que el mínimo del estado fundamental. Con respecto al punto FC, al no encontrarse en equilibrio con el disolvente es lógico obtener una energía de interacción soluto-disolvente menor respecto al punto en equilibrio de la intersección.

El factor que determina la estructura del disolvente no es la torsión de la molé-

Tabla 11.4: Valores de diferencias de energía libre en kcal/mol y sus componentes para la IC S_0/S_1 de la acroleína.

	ΔE_{sol}	ΔE_{int}	ΔG_{dvte}	ΔG
$S_0 \rightarrow \text{IC}$	91,7	10,3	-5,7	96,3
$\text{FC} \rightarrow \text{IC}$	2,0	4,1	-5,7	0,5
$S_1(\text{min}) \rightarrow \text{IC}$	20,6	1,5	-1,0	21,1

**Figura 11.4:** Función de distribución radial $O(w)-O(a)$ para el mínimo del estado fundamental y primer estado excitado y para la intersección S_0/S_1 de la acroleína.

cula sino la distribución electrónica del soluto, como se puede observar en la figuras 11.4 y 11.5 donde, entre otras, se representan las funciones de distribución radial para los mínimos de los cuatro estados estudiados y del punto de intersección cónica. El triplete $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ tiene una geometría torsionada similar a la de la IC S_0/S_1 , y a pesar de ello tiene un disolvente bastante más estructurado.

No se observan diferencias importantes en la estructura de la intersección respecto al estudio en vacío, salvo en los diedros $C_1C_2C_3H$ los cuales se reducen un 15 % ($-89 \pm 3^\circ$ y $+86 \pm 5^\circ$), ángulos que se consideran los ideales para la intersección, ya que así la molécula se encuentra a mitad de camino entre una posible estructura *trans* y *cis* de un posible doble enlace $C_1=C_2$ si la molécula tuviera sustituyentes di-

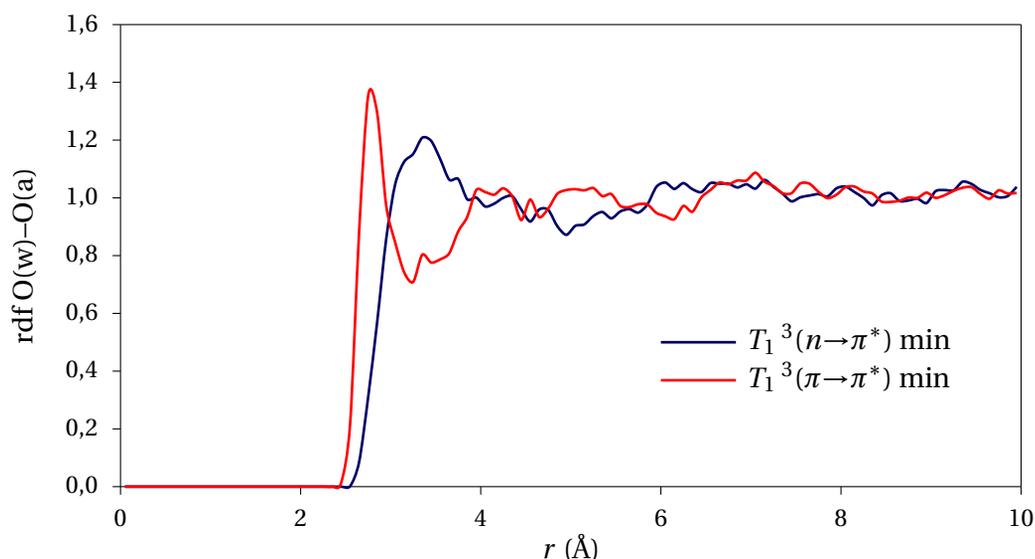


Figura 11.5: Función de distribución radial $O(w)-O(a)$ para los mínimos de los tripletes $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína.

ferentes. Esta estructura podrá seguir dos caminos: uno es revertir todo el proceso y volver a la molécula *trans* y otra es continuar el giro hasta la molécula *cis*, aunque en el caso de la acroleína ambos caminos conducen a la misma molécula.

La polarización que provoca el disolvente en la acroleína, como se observa en los valores de momento dipolar y de la distribución electrónica en disolución, favorecen la reorganización de los dobles enlaces ya encontrada en vacío.

Cruce entre sistemas $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$

El CES $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ es el inicio más probable del proceso de desexcitación no radiante de la *s-trans*-acroleína. Desde el punto de vista estructural, el punto de la transición Franck-Condon no se encuentra lejano al punto de mínima energía del CES; ambas estructuras son prácticamente planas (figura 11.2(c)), con diedros $C_1C_2C_3H$ próximos a los 180° y 0° . En cuanto a las distancias de enlace se produce un aumento en torno al 10 % de los dobles enlaces, mientras que el enlace simple disminuye sobre un 8 %.

Tabla 11.5: Cargas (en e) en la intersección de la acroleína para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y $S_1^1(n \rightarrow \pi)$, en vacío y en disolución.

	Vacío		Disolución	
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	S_1	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	S_1
O	-0,300	-0,206	-0,336	-0,227
C ₁	0,193	0,080	0,175	0,066
C ₂	-0,070	-0,202	-0,044	-0,193
C ₃	-0,242	-0,283	-0,260	-0,302

En vacío, el CES se encuentra a 16,1 kcal/mol por debajo del punto inicial FC del estado fundamental y tan sólo a 2,3 kcal/mol por encima del mínimo de S_1 . Ante la cercanía de la intersección, este primer paso debe ser extremadamente rápido y desde el punto de vista computacional, el punto de cruce se alcanza en muy pocas iteraciones, como se aprecia en la figura 11.6.

Si analizamos la distribución electrónica (tabla 11.5), se produce una reorganización de cargas desde el punto FC al CES de mínima energía, consecuencia de las variaciones de las distancias de enlace, provocando un aumento del valor del momento dipolar en torno a un 55 % (tabla 11.2).

En disolución acuosa se obtuvo una geometría similar a la del cálculo en vacío, figura 11.2(c), aunque se puede señalar un ligero aumento de la distancia de enlace $C_1=O$ y un ligero acortamiento del enlace $C_2=C_3$; el enlace C_1-C_2 permanece prácticamente invariado. El CES se encuentra 1,8 kcal/mol por encima del mínimo S_1 y, lo más importante, es 19,2 kcal/mol más estable que el punto inicial FC, mientras que en vacío la estabilización era de sólo 16,1 kcal/mol, con lo que se puede afirmar que el cruce está más favorecido en disolución que en vacío. Con respecto a las componentes de las energías libres, que se recogen en la tabla 11.6, tan sólo merece la pena destacar que, al ser todas las estructuras planas, la diferencia de energía de distorsión del disolvente es menor que la obtenida en la intersección cónica S_0/S_1 en donde la estructura es torsionada y, por lo tanto, se necesita una mayor reorganización de las moléculas de disolvente respecto a la situación original.

El disolvente produce un ligero incremento del momento dipolar con respecto al vacío entre el 12 % y 20 % para S_1 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$, respectivamente (ver tabla 11.5).

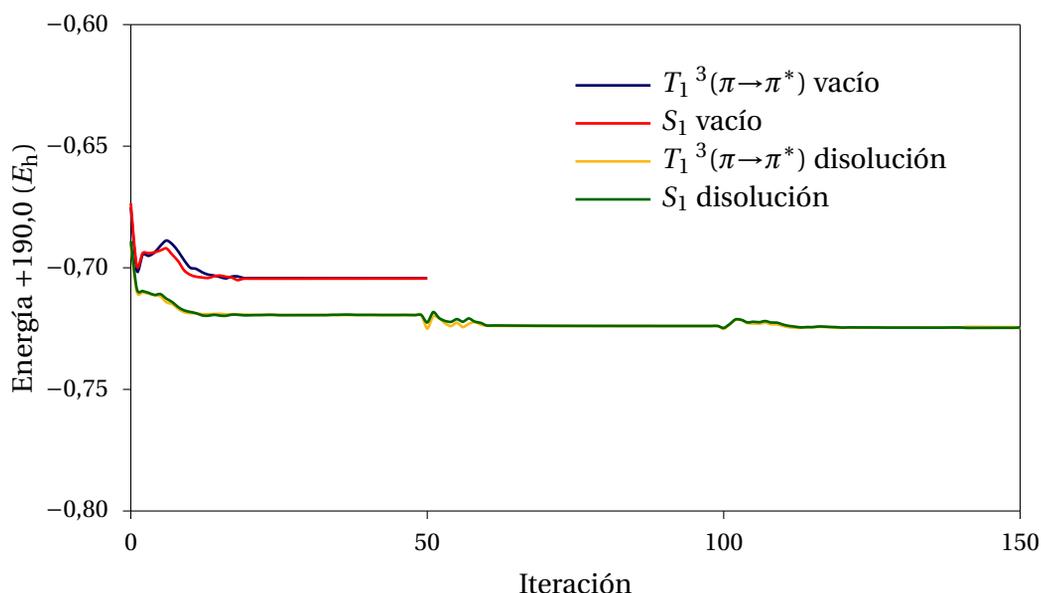


Figura 11.6: Evolución energética de los estados S_1 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización del CES.

Tabla 11.6: Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para el CES $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en disolución.

	ΔE_{sol}	ΔE_{int}	ΔG_{dvte}	ΔG
$S_0 \rightarrow \text{CES}$	73,2	8,3	-5,0	76,6
$\text{FC} \rightarrow \text{CES}$	-16,5	-2,3	-5,0	-19,2
$S_1(\text{min}) \rightarrow \text{CES}$	2,1	-0,4	0,1	1,8

Intersección cónica $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$

El segundo paso de la fotoisomerización es la IC $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$. En vacío, este cruce se encuentra muy cercano en energía al CES $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$, de hecho se sitúa a menos de 1 kcal/mol. En ambos cruces, la molécula es prácticamente plana y se encuentra a tan sólo 4,8 kcal/mol por encima del mínimo $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$, cuya geometría se puede observar en la figura 11.2(e), y a 14,2 kcal/mol del mínimo del otro triplete. La geometría de la molécula se puede considerar como preparatoria para el siguiente paso, donde se producirá el giro del enlace $C_1=C_2$, es decir, las distancias C-C aumentan mientras que el enlace C=O va recuperando su carácter de doble enlace, como se puede observar en la figura 11.2(d).

Tabla 11.7: Cargas en e en la intersección de la acroleína para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$, en vacío y en disolución.

	Vacío		Disolución	
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$
O	-0,307	-0,186	-0,333	-0,221
C ₁	0,180	0,068	0,166	0,071
C ₂	-0,036	-0,195	-0,035	-0,181
C ₃	-0,253	-0,313	-0,260	-0,304

Puesto que las estructuras de los puntos de cruce estudiados hasta el momento son semejantes, también lo serán los momentos dipolares de los estados comunes. Así, el momento dipolar del $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de 2,45 y 2,52 D en su cruce con el singlete y con el triplete $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$, respectivamente (tabla 11.2). Los estados singlete y triplete ($n \rightarrow \pi^*$) a su vez presentan una distribución electrónica semejante (tablas 11.5 y 11.7), tienen momentos dipolares del mismo orden de magnitud (1,41 y 1,34 D, respectivamente). Estos valores son también semejantes a los que presentan estos estados en sus mínimos de energía, lo que nos da una idea de la pequeña distorsión que se necesita realizar en las distribuciones electrónicas para alcanzar las zonas de cruce con el estado triplete $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$.

El proceso de búsqueda de la IC $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ en disolución acuosa se muestra en la figura 11.7, donde se representa la evolución energética de los dos estados tripletes implicados a lo largo de dicho proceso.

La geometría optimizada en disolución para la IC se representa en la figura 11.2(d). En este caso, la tendencia respecto al vacío es la misma que la mostrada para el cruce $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$, es decir, se produce un ligero alargamiento del enlace $C_1=O$ y un acortamiento del enlace $C_2=C_3$ como consecuencia de la interacción con las moléculas del disolvente.

Como se observa en los datos recogidos en la tabla 11.8, en disolución la intersección se encuentra 19,1 kcal/mol más estable que su punto de origen FC pero muy lejana del mínimo del triplete $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$, en torno a 16,6 kcal/mol y a tan sólo 4,5 kcal/mol del mínimo del triplete $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$. Es de destacar que aunque esta intersección en disolución se encuentra casi degenerada con el cruce $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$,

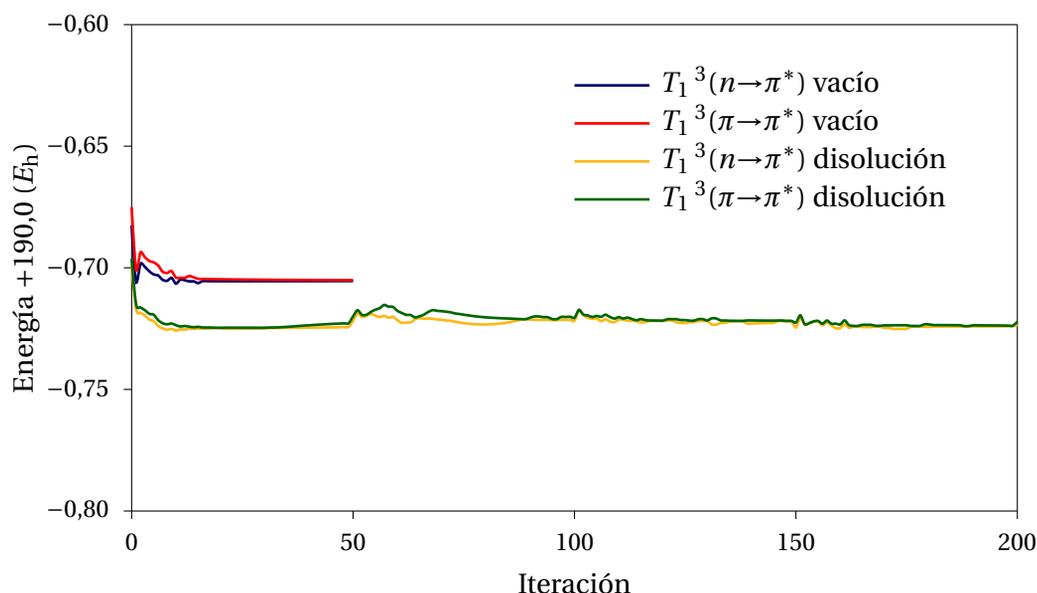


Figura 11.7: Evolución energética de los estados $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización de la IC.

Tabla 11.8: Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para la IC $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en disolución.

	ΔE_{sol}	ΔE_{int}	ΔG_{dvte}	ΔG
$S_0 \rightarrow \text{IC}$	73,5	7,8	-4,5	76,8
$\text{FC} \rightarrow \text{IC}$	-16,2	1,6	-4,5	-19,1
$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)(\text{min}) \rightarrow \text{IC}$	13,5	7,6	-4,5	16,6
$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)(\text{min}) \rightarrow \text{IC}$	5,5	-1,6	0,6	4,5

tan sólo a 0,1 kcal/mol, los parámetros estructurales de ambos cruces están bien diferenciados.

Para la geometría optimizada de la IC $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ destaca la fuerte polarización del triplete $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$, con un incremento del 31 % en el valor del momento dipolar, frente al 13 % experimentado por el triplete $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$. De nuevo la explicación se encuentra en la naturaleza de ambos estados. Si analizamos la distribución de carga, que se recoge en la tabla 11.7, su localización cambia desde el enlace $\text{C}=\text{O}$ hacia el $\text{C}_2=\text{C}_1$ ya que la excitación desde el orbital n del oxígeno produce una pérdida de densidad de carga sobre este átomo del mismo modo que ocurría

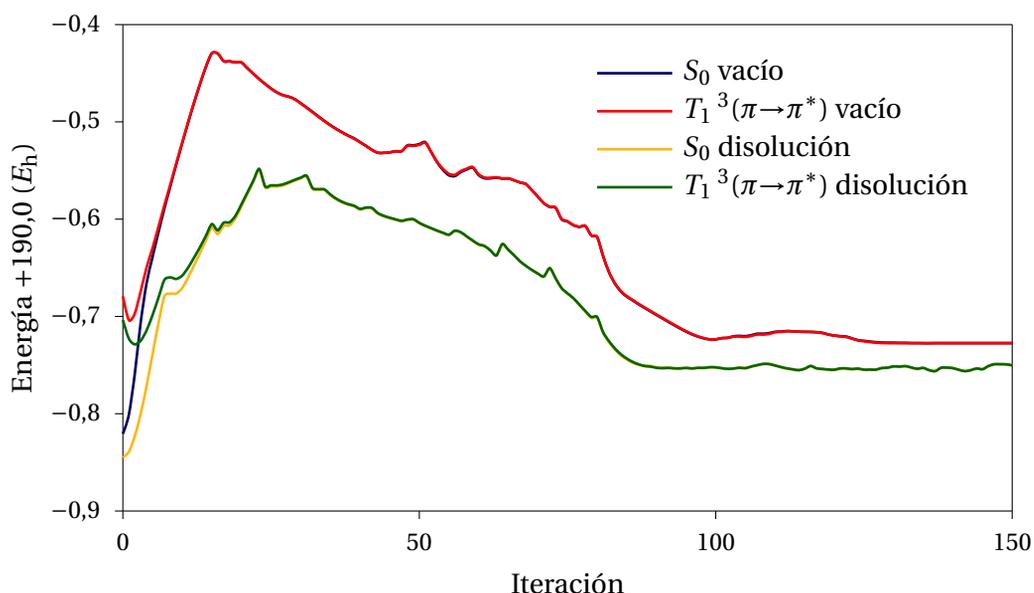


Figura 11.8: Evolución energética de los estados S_0 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína en vacío y en disolución durante el proceso de localización del CES.

en el estado S_1 .

Cruce entre sistemas $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$

De las dos posibilidades que se plantean para seguir el proceso de fotoisomerización, centramos nuestra atención en la opción más probable, esto es, el CES $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$, ya que el CES $S_0/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ es 29,6 kcal/mol menos estable.

La búsqueda del CES en vacío conduce a una geometría que es únicamente 0,2 kcal/mol menos estable que el mínimo del triplete $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$. A su vez, este punto es 14,0 kcal/mol más estable que la IC $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$. La evolución de las energías de los estados S_0 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ para la búsqueda del CES en vacío y disolución se muestran en la figura 11.8.

La caracterización geométrica del CES $S_0/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ se recoge en la figura 11.2(b). Como se puede observar esta geometría es muy similar a la encontrada para el mínimo del triplete $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ (figura 11.2(f)) ofreciendo únicamente una diferencia de 6° en el ángulo de torsión $HC_3C_3C_1$ (93° para el CES y 99° para el triplete en su mínimo de energía). Respecto a la geometría de la IC S_0/S_1 , que es la otra

Tabla 11.9: Cargas en e en el CES de la acroleína para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y S_0 , en vacío y en disolución.

	Vacío		Disolución	
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	S_0	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	S_0
O	-0,418	-0,417	-0,537	-0,529
C ₁	0,351	0,355	0,426	0,425
C ₂	0,018	0,008	0,018	0,006
C ₃	-0,256	-0,258	-0,266	-0,261

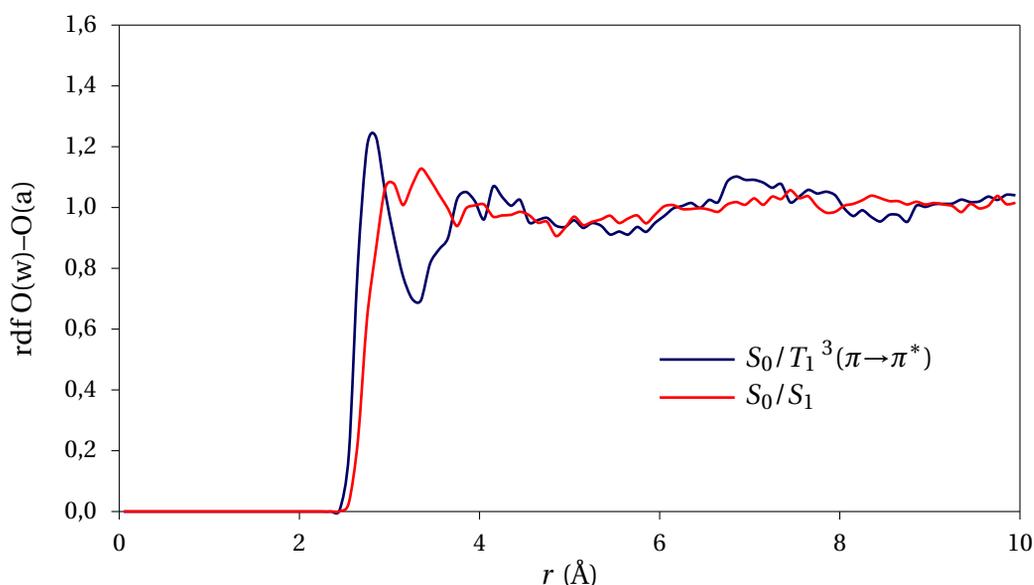
estructura que preserva la rotación fuera del plano de los hidrógenos del grupo CH₂, las diferencias son mucho más notables. Así, en el CES el enlace C=O mantiene su carácter de doble enlace, siendo los dos enlaces C–C mucho más largos, mientras que en la IC el enlace central C₁–C₂ es el que adquiere carácter de doble enlace adoptando los otros dos enlaces un marcado carácter de enlace sencillo.

Los momentos dipolares de los estados S_0 y $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ en el punto de cruce se recogen en la tabla 11.2. Como podemos observar no existen apenas diferencias entre ellos. Los dos estados (tabla 11.9) presentan una distribución electrónica prácticamente idéntica.

En disolución, de nuevo, no existen grandes diferencias en la geometría con respecto a la obtenida en vacío. Sin embargo, es el cruce de estados que más se estabiliza por la acción del disolvente (en torno a 33,7 kcal/mol frente al punto de origen FC). Además, este punto encuentra a tan sólo 1,9 kcal/mol del mínimo del triplete $\pi \rightarrow \pi^*$. En la tabla 11.10 se recogen las distintas componentes que contribuyen al valor final de la energía libre. Se puede observar que no existen diferencias importantes en las energías de interacción soluto-disolvente o de distorsión del disolvente entre los mínimos de los dos estados implicados y el punto de cruce entre ambos. Esto implica que el hecho de que el soluto presente una estructura plana o girada del soluto tiene menor influencia en la energía libre que la distribución electrónica de los estados. Así, la naturaleza de la transición, de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, favorece un disolvente bien estructurado alrededor del soluto si lo comparamos con una transición de tipo $n \rightarrow \pi^*$, donde el oxígeno, al tener un electrón menos tras la excitación, perderá parte de sus interacciones por enlace de hidrógeno con las moléculas de agua que le rodean.

Tabla 11.10: Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para el CES $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ de la acroleína.

	ΔE_{sol}	ΔE_{int}	ΔG_{dvte}	ΔG
$S_0 \rightarrow \text{CES}$	61,6	0,9	-0,4	62,1
$\text{FC} \rightarrow \text{CES}$	-28,0	-5,3	-0,4	-33,7
$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)(\text{min}) \rightarrow \text{CES}$	1,6	0,7	-0,4	1,9

**Figura 11.9:** Función de distribución radial $O(w)-O(a)$ para el cruce $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y para la intersección S_0/S_1 de la acroleína.

La representación de las funciones de distribución radial entre el oxígeno del agua y el oxígeno de la acroleína de los dos cruces $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y $S_0/S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$ (figura 11.9) viene a reforzar estos razonamientos. Se puede observar que la IC se encuentra menos solvatada que el CES. La menor estructuración del disolvente en torno a la acroleína en la IC $S_0/S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$ explica la poca estabilización de la IC en disolución en comparación del CES.

Como se puede observar en la tabla 11.9, el par iónico C^+-O^- se favorece en disolución, con una carga media de $-0,53 e$ en el oxígeno y $+0,43 e$ en el carbono frente a $-0,42 e$ y $+0,36 e$ en vacío, permaneciendo el resto de cargas prácticamente inalteradas. Este hecho está de acuerdo con el incremento del 35 % del momento dipolar en fase condensada registrado para ambos estados.

A la vista de los resultados encontrados podemos señalar que:

- En todos los casos, el disolvente aumenta la distancia C=O y disminuye las dos distancias C–C. Este comportamiento se puede explicar por la formación de enlaces de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico y átomos de hidrógeno de las moléculas de agua.
- La variación de los parámetros estructurales no se correlacionan con los valores del momento dipolar inducido. Para explicar la variación en las propiedades geométricas y electrónicas es necesario considerar dos variables: el orden de enlace del grupo carbonilo y los valores del momento dipolar en vacío.

Cuando el enlace C=O mantiene su estructura de doble enlace aparecen las mayores variaciones en el momento dipolar; el disolvente estabiliza la forma zwitteriónica del doble enlace a través de la formación de puentes de hidrógeno, aumentando el momento dipolar. Por el contrario, las variaciones más importantes de las distancias aparecen en aquellas estructuras donde el enlace C=O tiene carácter de enlace simple y el momento dipolar en vacío es alto. En estas condiciones, el enlace es más flexible y, por tanto, tiene mayor facilidad para su alargamiento.

- Se han localizado los puntos de cruce entre las superficies de energía potencial de los estados singletes y tripletes implicados en la posible ruta de desactivación no radiante de la molécula *s-trans*-acroleína.
- Esta búsqueda se ha realizado tanto en vacío como en disolución acuosa utilizando un nuevo algoritmo implementado en el programa ASEP/MD.
- Las geometrías encontradas en disolución para los distintos cruces entre sistemas e intersecciones cónicas son muy semejantes a las obtenidas en condiciones de vacío.
- El disolvente estabiliza los distintos puntos de cruce respecto a la situación en vacío, si bien este efecto es mucho más significativo en aquellos casos en los que las interacciones soluto-disolvente sean más importantes.

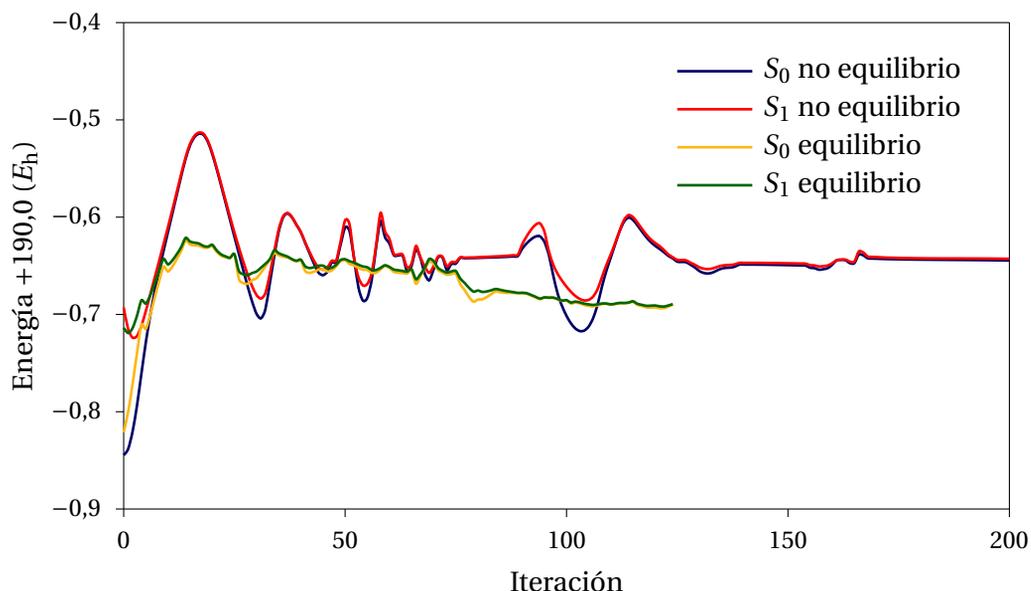


Figura 11.10: Comparación evolución energética S_0 y S_1 en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización de la IC de la acroleína.

11.1.3. Procesos en no equilibrio

En este apartado analizaremos la búsqueda de los puntos de cruce entre estados cuando el disolvente permanece fijo y equilibrado con la geometría del mínimo del estado fundamental. Es decir, no se permite que la posición de las moléculas de disolvente varíe en respuesta a los cambios que sufre la molécula de acroleína en el proceso.

Desde el punto de vista energético, al no existir variación en la estructura del disolvente, se pueden analizar las energías sin necesidad de emplear las técnicas de cálculo de energías libres descritas en el apartado 6.2.

En la tabla 11.11 se recogen todos los datos de momentos dipolares y energías correspondientes a cada uno de los cruces estudiados.

En primer lugar se analizará la IC S_0/S_1 . En la figura 11.10 se comparan los procesos en equilibrio y en no equilibrio. Como se puede observar, se alcanza una intersección cónica estable con una geometría muy similar al cálculo en equilibrio aun-

Tabla 11.11: Energías en E_h y momentos dipolares en D para todas las intersecciones de la acroleína en disolución en no equilibrio. Diferencias de energía en kcal/mol.

		Energía	Dipolo	ΔE
S_0	mínimo	-190,8518	3,94	-95,8
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	FC	-190,6991	1,87	0,0
$S_1^1(n \rightarrow \pi^*) / T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$				-17,7
	$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	-190,7278	2,47	
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	-190,7273	3,36	
$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*) / T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$				-18,4
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	-190,7288	2,52	
	$T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$	-190,7285	1,34	
$S_0 / T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$				-34,2
	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	-190,7540	2,90	
	S_0	-190,7536	2,87	
$S_0 / S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$				6,4
	$S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$	-190,6889	2,78	
	S_0	-190,6900	3,60	

que lograrla adquiere una mayor dificultad. Esta será la tónica general para todos los cruces de la acroleína en no equilibrio con el disolvente.

Para el caso del CES $S_1 / T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ (figura 11.11), la situación es idéntica a la de la IC $S_0 / S_1^1(n \rightarrow \pi^*)$, es decir, la estructura encontrada para el CES es semejante a la hallada con el disolvente en equilibrio, si bien el proceso de optimización se hace más largo.

Si se analiza la tabla 11.12 es lógico ver que la diferencia más llamativa con respecto al caso en equilibrio sean las cargas ya que el disolvente permanece fijo, sin la posibilidad de que se polarice junto al soluto.

De este modo, el momento dipolar del estado S_1 aumenta un 45 % y el de $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ un 15 % con respecto al disolvente en equilibrio. El primer estado excitado singlete tiene una naturaleza diferente al fundamental mientras que el triplete es más parecido a este, por lo que sufre una menor polarización. Es de señalar que todas las intersecciones estarán condicionadas por las cargas del disolvente en equilibrio con el estado fundamental.

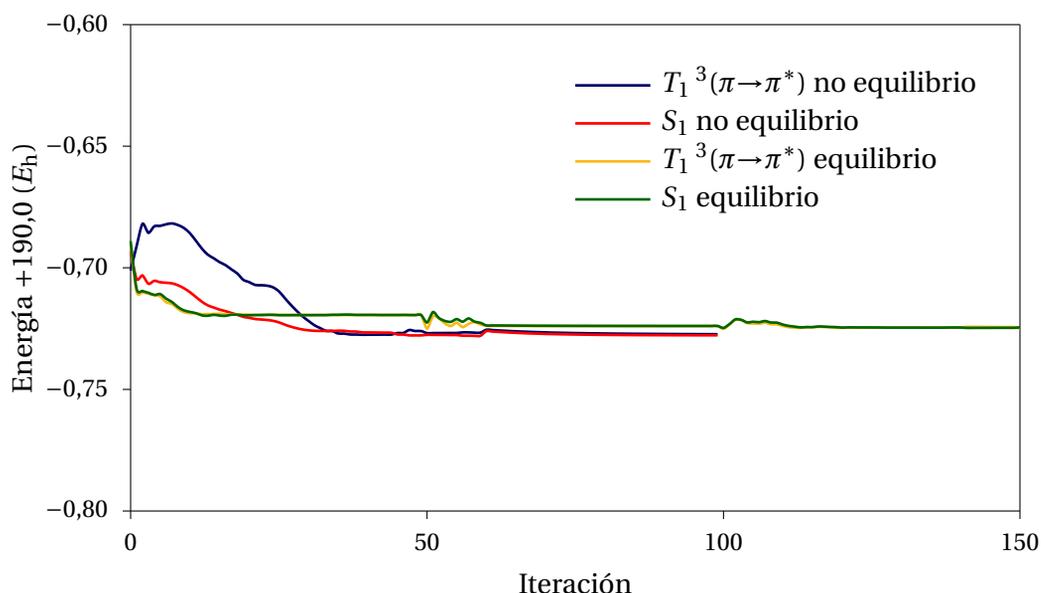


Figura 11.11: Comparación evolución energética S_1 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización del CES de la acroleína.

Tabla 11.12: Cargas (en e) en la intersección para $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y S_1 de la acroleína en no equilibrio con el disolvente.

	$T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$	S_1
O	-0,372	-0,285
C_1	0,202	0,094
C_2	-0,059	-0,185
C_3	-0,238	-0,271

Similares conclusiones que para este CES se pueden extraer del análisis de la IC $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)/T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ (figura 11.12) y para el CES $S_0/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ (figura 11.13). La geometría final es análoga a la del estudio con el disolvente equilibrado.

El disolvente no modifica las preferencias de los cruces, es decir, el S_0/S_1 no se favorece frente al conjunto de cruces que comienzan con el CES $S_1/T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$. Las estabilizaciones energéticas entre las hiperlíneas de cruce en vacío y en disolución se deben principalmente a la formación de enlaces estables por puentes de hidrógeno.

Como sumario, se pueden extraer tres conclusiones principales:

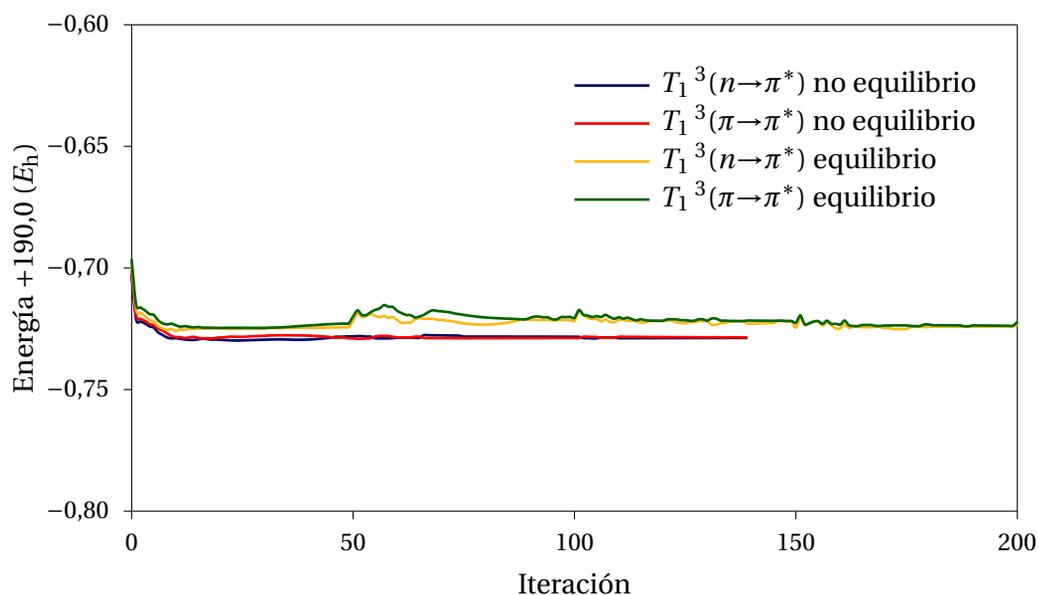


Figura 11.12: Comparación de la evolución energética de los estados $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ y $T_1^3(n \rightarrow \pi^*)$ en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización de la IC de la acroleína.

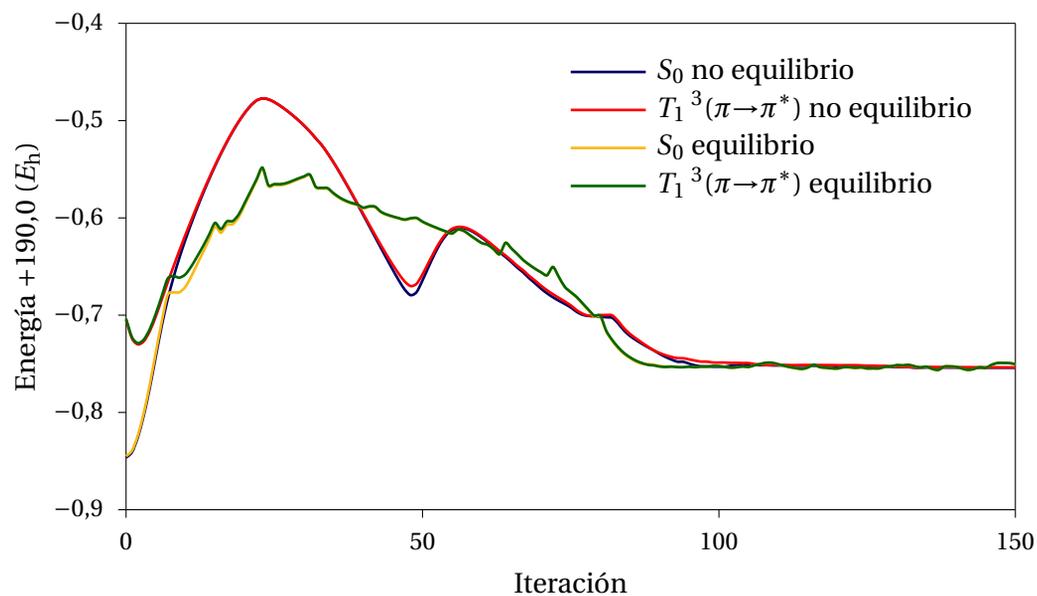


Figura 11.13: Comparación de la evolución energética de los estados S_0 y $T_1^3(\pi \rightarrow \pi^*)$ en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización del CES en la acroleína.

1. Se comprobado que tanto en el estudio en vacío como en disolución, la molécula excitada sigue la misma ruta de desexcitación no radiante.
2. De igual modo, cuando consideramos que el disolvente no responde a los cambios estructurales y de distribución electrónica del soluto en su trayectoria de búsqueda de las intersecciones, es decir, cuando congelamos el disolvente, la ruta de desexcitación es similar a la obtenida cuando el disolvente se equilibra con el soluto. Por tanto, en el proceso real el disolvente apenas debe modificar su estructura en respuesta a los cambios conformacionales y electrónicos de la molécula de *s-trans*-acroleína.
3. Se puede decir que la velocidad del proceso completo en disolución debe ser muy parecida a la del proceso en vacío ya que, como se ha explicado en el punto anterior, no es necesaria una importante reorganización del disolvente para que tenga lugar la desexcitación en disolución.

Como ya se ha comentado, los procesos no adiabáticos transcurren muy rápidamente, normalmente en el rango de los femtosegundos, por lo que el disolvente dispone de poco tiempo para equilibrarse con los posibles cambios estructurales y de distribución electrónica que sufra el soluto. Por tanto, se puede emplear una técnica de no equilibrio para el estudio de estos procesos en disolución, como se ha comprobado en el estudio de la *s-trans*-acroleína.

Sin embargo, la técnica de no equilibrado puede no ser válida para aquellos casos en los que la molécula de soluto tenga mayores dimensiones y el proceso fotoquímico implique cambios conformacionales importantes como, por ejemplo, torsiones de 90° en la estructura principal. En estos casos es de esperar que sea necesario una readaptación de las moléculas de disolvente a medida que varía la geometría del soluto. Este caso se estudiará a continuación con el modelo M1 de la base de Schiff protonada del 11-*cis*-retinal.

Por último, se puede decir que con estos resultados se ha demostrado con un sistema de pequeñas dimensiones pero de complejidad espectral la validez del método propuesto para localizar y describir las propiedades energéticas, geométricas y electrónicas de cruces no evitados de superficies de energía potencial en disolución.

11.2. Modelo de la base de Schiff del 11-*cis*-retinal

La velocidad ultrarrápida del proceso de fotoisomerización del cromóforo de la proteína rodopsina (200 fs), fotoisomerización que es el paso desencadenante del proceso de visión, se puede explicar por la existencia de una intersección cónica entre el estado fundamental S_0 y el primer estado excitado S_1 . A medida que avanza la isomerización, la molécula se va torsionando hasta llegar a un ángulo en torno a 90° , que será el punto de intersección entre las superficies de energía potencial de S_0 y S_1 , desde el cual se puede continuar hasta el fotoproducto todo-*trans* o revertir de nuevo al isómero 11-*cis*.

En la bibliografía se ha planteado cuál es el enlace de la cadena carbonada que sufre la torsión: el enlace $C_9=C_{10}$, el $C_{11}=C_{12}$ o el $C_{13}=C_{14}$, según la numeración que nosotros hemos considerado en la molécula de cromóforo completa (ver figura 10.13). El estudio de Toniolo y col. [145] revela que para un modelo similar al modelo M2 estudiado anteriormente, pero con un grupo metilo adicional enlazado al átomo de nitrógeno, se encuentran dos intersecciones cónicas casi degeneradas para las últimas dos torsiones mencionadas ($C_{11}=C_{12}$ y $C_{13}=C_{14}$) con tan sólo 1,2 kcal/mol de diferencia entre ambas a un nivel de cálculo SA-CASSCF(10,10); esta degeneración se pierde si se emplean métodos semiempíricos. El grupo de Olivucci ha realizado también estudios con un modelo del cromóforo con tres dobles enlaces $C_5H_6NH_2^+$ [149] concluyendo que se produce una torsión en el ángulo central de 80° y que esta torsión permite la relajación hacia al isómero *trans* o de nuevo a la molécula inicial.

En nuestro estudio, empleamos el modelo M1 del cromóforo, cuyo espectro de absorción ya se analizó en el capítulo anterior, como estudio preliminar de la isomerización de la molécula completa. Las condiciones de trabajo son similares a las empleadas en el estudio de los espectros electrónicos tanto para los cálculos de dinámica molecular como en los cálculos cuánticos, con la excepción de que en el estudio de la intersecciones aún no se ha implementado la posibilidad de incluir la correlación electrónica dinámica, por lo tanto todos los cálculos cuánticos se realizaron a nivel CASSCF con un espacio activo (10e,10o) y como conjunto de base 6-31G*.

Partiendo del punto Franck-Condon se alcanza una intersección cónica mediante la torsión del enlace $C_5=C_6$ como se puede observar en la figura 11.14 (este enlace

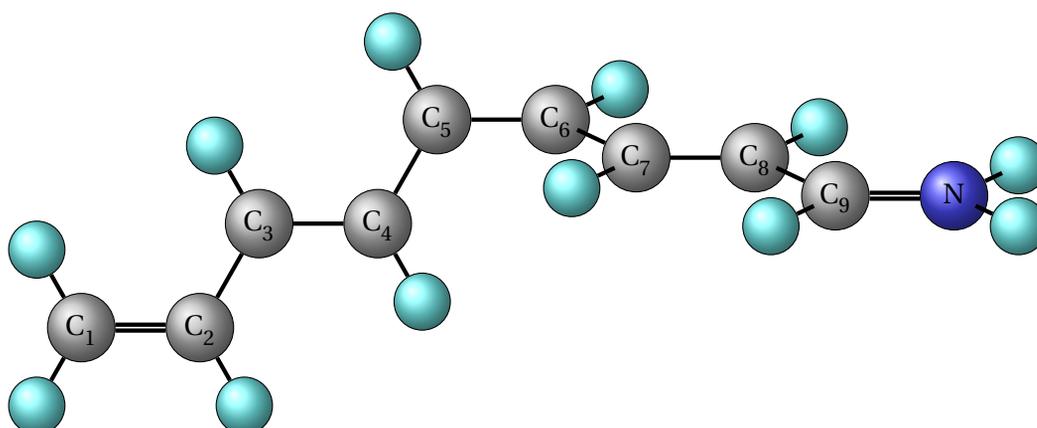


Figura 11.14: Estructura del modelo M1 en el punto intersección cónica en vacío.

Tabla 11.13: Geometría en la intersección cónica del modelo M1 en vacío y en disolución. Distancias en Å.

	Vacío	Disolución
$C_1=C_2$	1,36	1,36
C_2-C_3	1,42	1,44
$C_3=C_4$	1,41	1,39
C_4-C_5	1,38	1,40
$C_5=C_6$	1,47	1,47
C_6-C_7	1,37	1,34
$C_7=C_8$	1,42	1,44
C_8-C_9	1,39	1,34
$C_9=N$	1,32	1,35

corresponde con el enlace $C_{11}=C_{12}$ de la figura 10.13). Los parámetros internos principales de la estructura se muestran en la tabla 11.13 tanto para la IC en vacío como en disolución.

La geometría en vacío respecto a la estructura optimizada del mínimo de M1 presenta como rasgos más significativos la torsión del ángulo central de -91° del ángulo diedro central y el incremento de la longitud del enlace $C_5=C_6$ hasta 1,47 Å. Es precisamente la pérdida del carácter π de este enlace la que permite la rotación de la molécula en dicha posición y la localización de una intersección cónica. Si bien los dos enlaces contiguos al enlace central tienen mayor carácter de doble enlace, se puede decir que de forma general, a excepción de los enlaces terminales que presentan longitudes de enlace características de doble enlace, la estructura a ambos lados

del enlace $C_5=C_6$ presenta un carácter intermedio entre enlaces simples y dobles.

La intersección cónica S_0/S_1 optimizada en disolución mantiene la longitud del enlace central en $1,47 \text{ \AA}$ y disminuye ligeramente el ángulo de torsión hasta los $-83 \pm 1^\circ$. Por otro lado, la tendencia para el resto de enlaces es semejante a la encontrada en todas las optimizaciones de geometrías en disolución recogidas en esta memoria, es decir, se marcan de manera más acusada las diferencias entre simples y dobles enlaces. Destaca en este caso el incremento de la longitud de enlace $C_9=N$.

En la figura 11.15 se observa la evolución de la energías de los estados S_0 y S_1 durante el proceso de búsqueda de la intersección cónica en vacío y en disolución. Según el análisis energías, cuyos datos están recogidos en la tabla 11.14, se observa que en vacío el punto de intersección cónica es $28,9 \text{ kcal/mol}$ más estable que el punto de partida FC y se encuentra $56,3 \text{ kcal/mol}$ por encima del mínimo del S_0 . Cuando realizamos el estudio de las diferencias de energías libres en disolución de metanol, se observa una estabilización mucho más acusada del estado fundamental respecto de la experimentada por la IC y el punto FC (tabla 11.15). De esta manera, la diferencia de energía entre S_0 y la IC se incrementa en $17,4 \text{ kcal/mol}$ mientras que esta diferencia entre el punto FC y la IC lo hace tan sólo $4,4 \text{ kcal/mol}$.

Es de destacar que en el punto FC, el primer estado excitado es el covalente, como ya se demostró en el estudio del espectro electrónico del modelo M1 en el capítulo anterior. El estado iónico se sitúa en torno a 15 kcal/mol por encima del estado excitado covalente. Sin embargo, a medida que la molécula se va torsionando se produce una intersección cónica entre los dos primeros estados excitados singletes, de modo que el estado fundamental interseca con el estado excitado de naturaleza iónica. En el punto de intersección, el estado excitado covalente se sitúa en torno a 40 kcal/mol por encima del iónico. Conclusiones similares obtuvieron Cembran y col. [223] en un estudio en vacío pero colocando un contraión cloruro próximo a la zona nitrogenada.

Como se puede observar en la figura 11.16, para S_0 en la IC se produce una distribución mucho más homogénea de la carga positiva a lo largo de toda la cadena molecular. Como consecuencia, el momento dipolar de este estado es significativamente inferior que el que presentaba en el mínimo S_0 (tabla 11.16). Por el contrario,

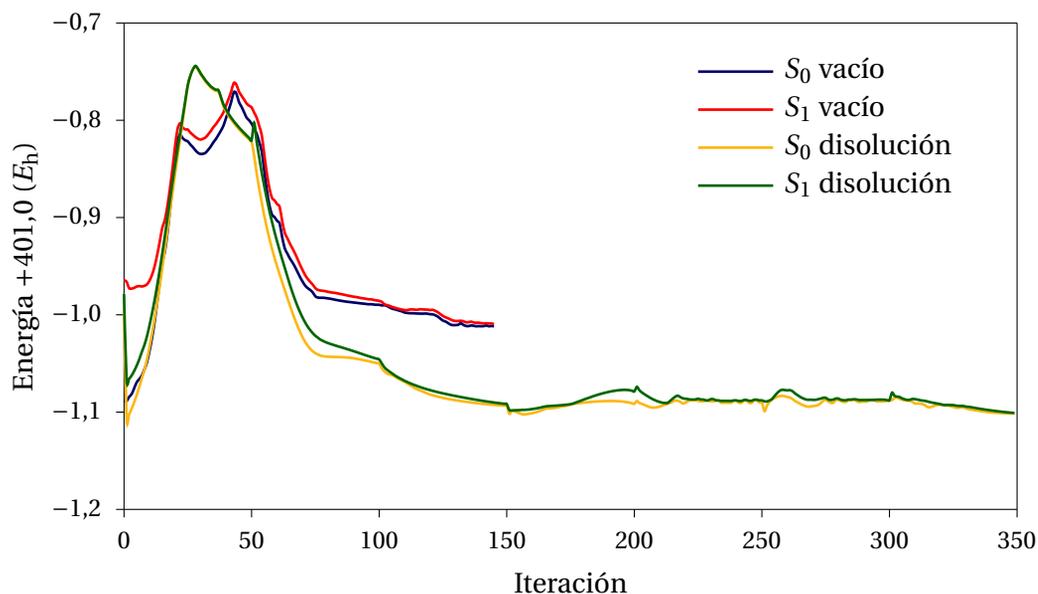


Figura 11.15: Evolución energética de los estados S_0 y S_1 del modelo M1 en vacío y en disolución durante el proceso de localización de la IC.

Tabla 11.14: Valores de energía en E_h y diferencias de energía en kcal/mol para el cruce de estados del modelo M1 en vacío y en disolución.

		Vacío		Disolución	
		E	ΔE	ΔG	Geometría
S_0	mínimo	-402,1002	-81,8	-103,3	plana
S_1	FC	-401,9699	0,0	0,0	plana
S_0/S_1				-29,6	torsionada
	S_1	-402,0105	-25,5		
	S_0	-402,0113	-26,0		

Tabla 11.15: Valores de diferencia de energía libre en kcal/mol y sus componentes para la IC S_0/S_1 del M1.

	ΔE_{sol}	ΔE_{int}	ΔG_{dvte}	ΔG
$S_0 \rightarrow \text{IC}$	58,8	27,4	-12,5	73,7
$\text{FC} \rightarrow \text{IC}$	-42,1	24,8	-12,5	-29,9

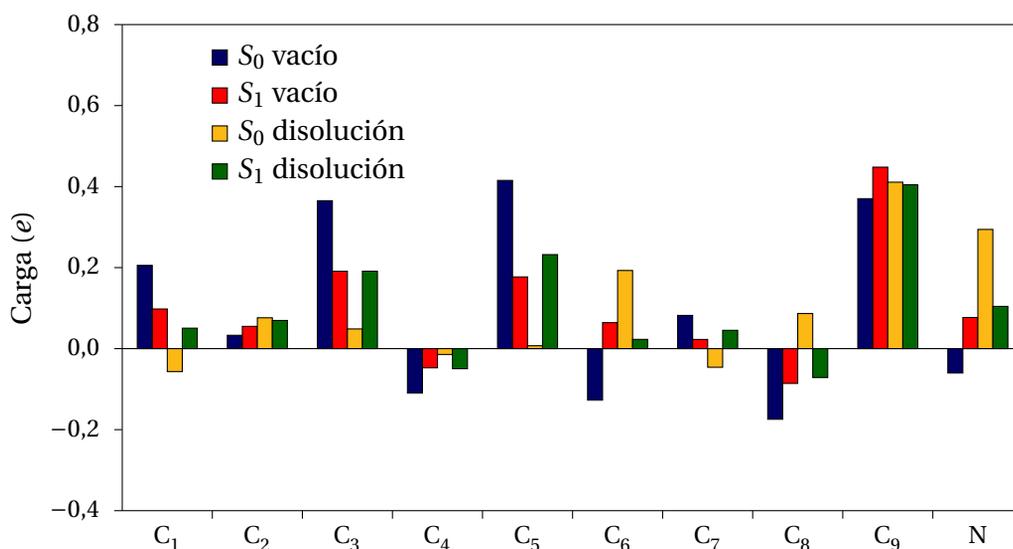


Figura 11.16: Cargas de los estados S_0 y S_1 de M1 en el punto de IC en vacío y en disolución.

Tabla 11.16: Momentos dipolares en D para la intersección cónica del modelo M1 en vacío y en disolución.

	Vacío	Disolución
S_0 mínimo	13,9	$19,0 \pm 0,1$
S_1 FC	1,7	17,0
S_0/S_1		
S_1	3,9	$5,2 \pm 0,1$
S_0	9,2	$16,7 \pm 0,0$

en esta disposición torsionada el estado S_1 aumenta ligeramente su momento dipolar al concentrar algo más la carga positiva en el extremo nitrogenado. La situación en disolución es consistente con los resultados encontrados en otros casos. Tanto para S_0 como para S_1 , la presencia del disolvente ocasiona una mayor concentración de la carga positiva en el extremo nitrogenado de la molécula, fundamentalmente en el enlace $C_9=N$, con lo que el momento dipolar se incrementa en disolución.

En el estudio en disolución planteamos la cuestión de la influencia que pueda tener el número de iteraciones que se realizan entre distintas simulaciones en el proceso de búsqueda de la intersección. A primera vista es evidente que en sistemas con gran número de moléculas, cuantas más simulaciones se realicen, más costoso en

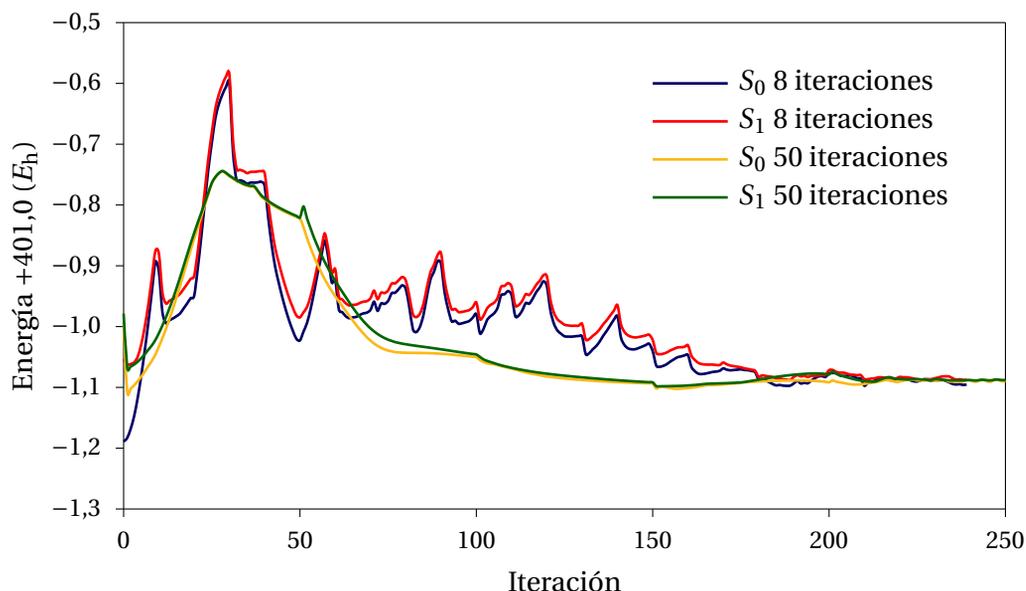


Figura 11.17: Comparación de la evolución energética de los estados S_0 y S_1 en disolución según el número de iteraciones entre simulaciones en M1.

tiempo será el cálculo. Para ello estudiamos dos casos: uno en el que se realizaron sólo 8 iteraciones cuánticas de búsqueda de la IC entre simulaciones de dinámica molecular, y otro en el que el número de iteraciones entre dos simulaciones consecutivas es 50.

Aún cuando desde el punto de vista energético las trayectorias son diferentes, como se observa en la figura 11.17, se alcanza el mismo punto de intersección en ambos casos, obteniendo unas estructuras del MECI similares. Sin embargo, desde el punto de vista computacional, el proceso es tanto más costoso cuantas más simulaciones se realicen (menor número de iteraciones entre ellas). De este modo, se puede decir que con un número adecuado y no elevado de simulaciones, el sistema se encuentra perfectamente equilibrado con el disolvente y los resultados deben ser coincidentes con cálculos que equilibran el sistema a cada iteración.

Por último, y al igual que en el caso de la acroleína, se procedió a estudiar la posibilidad de emplear el procedimiento de búsqueda de IC en situación de no equilibrio, suponiendo que el disolvente se encuentra en equilibrio con la distribución electrónica del mínimo del estado fundamental y se mantiene su estructura a lo largo de todo el proceso. El estudio en no equilibrio muestra que en este tipo de sistemas de

mayor tamaño el disolvente impide la rotación de la molécula. Es decir, mientras que con la molécula de acroleína se pudieron realizar todos los tipos de cruces sin que se produjera reorganización en el disolvente, es lógico que, para aquellos cambios conformacionales de la molécula de soluto que impliquen una redistribución importante de las moléculas de disolvente que se encuentran a su alrededor, es de esperar que el método de no equilibrio para la búsqueda de puntos de cruce entre estados no sea válido.

De este modo, como se observa en la figura 11.18, la evolución de las energías de los estados S_0 y S_1 durante la búsqueda de la IC es muy distinta del proceso en equilibrio, con una gran dificultad para alcanzar y mantener la hiperlínea de la IC. En ningún caso, la hiperlínea baja de 60 kcal/mol sobre el punto FC. Por tanto, la IC no se puede alcanzar en condiciones de no equilibrio. Desde el punto de vista estructural, la molécula M1 en ningún momento puede torsionar su enlace $C_5=C_6$ por la rigidez de la estructura del disolvente.

Experimentalmente se conoce que el proceso de fotoisomerización del 11-*cis*-retinal es más lento en disolución que en vacío, con un tiempo estimado en disolución de 10 ps [142–144] y un tiempo para el vacío que puede ser muy similar al de la fotoisomerización dentro del bolsillo proteico ($\sim 0,2$ ps [187, 188]). La molécula sufre una gran torsión para alcanzar el punto de intersección por lo que el disolvente debe modificar su estructura conforme a los cambios que sufre el soluto, es decir, durante el proceso el disolvente debe equilibrarse, lo que explica que el proceso sea mucho más lento en disolución que en el interior de la rodopsina.

De este modo, podemos concluir que el disolvente dificulta o imposibilita la existencia de intersecciones cónicas accesibles en sistemas de tamaño medio o grande, ya que la rigidez estructural del disolvente impide los movimientos necesarios en la molécula del soluto para que se produzca su isomerización.

Con esta última aplicación se ha comprobado que el método ASEP/MD desarrollado para la búsqueda de puntos de cruce de mínima energía entre superficies de energía potencial en disolución es aplicable también para sistemas de tamaño y complejidad moderados.

En el futuro se espera desarrollar líneas de estudio que completen el proceso dinámico de este tipo de reacciones que contienen cruces de estados, es decir, una vez

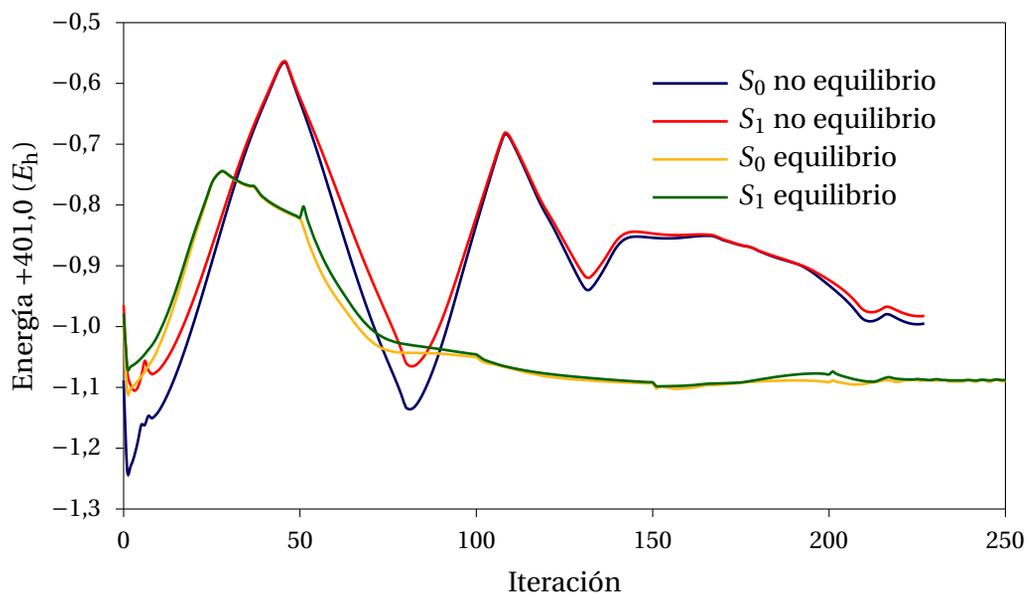


Figura 11.18: Comparación de la evolución energética de los estados S_0/S_1 del modelo M1 en no equilibrio y equilibrio con el disolvente durante el proceso de localización de la IC.

que tenemos la capacidad de buscar y caracterizar los puntos de mínima energía de hiperlíneas o hipersuperficies en disolución, empleando un método QM/MM que nos permite un estudio al más alto nivel de las propiedades del soluto, el siguiente paso es la descripción del camino de reacción desde el punto de cruce hasta los productos, teniendo en cuenta las peculiaridades propias de las superficies de energía potencial en torno a dichos puntos de cruce.

Por otro lado, también se prevé incorporar en cálculos sucesivos la consideración de la correlación electrónica de tipo dinámico en el cálculo cuántico en las propiedades del soluto, así como analizar su influencia en la búsqueda y propiedades de los puntos de cruce.

CONCLUSIONES

Del trabajo desarrollado y expuesto en esta Tesis Doctoral podemos extraer las siguientes conclusiones de carácter general:

- El presente trabajo ha permitido demostrar la validez de la metodología ASEP/MD para el estudio de fenómenos fotoquímicos en disolución, tanto en lo que se refiere a la caracterización de espectros electrónicos de absorción y de emisión, como a la localización y caracterización de puntos de cruce entre estados electrónicos.
- La validez de la metodología y algoritmos empleados tanto para el cálculo de diferencias de energías libres entre distintos puntos de la superficie de energía potencial como para la búsqueda de cruces de estados en disolución ha quedado demostrada mediante la comparación con los datos experimentales y los resultados obtenidos por otros autores empleando otros métodos.

Por otro lado, y además de las ya detalladas en los capítulos anteriores, pueden también destacarse varias conclusiones relativas a los resultados obtenidos:

1. El disolvente puede modificar de forma notable la fisonomía de los espectros electrónicos desplazando la posición de las bandas y alterando sus intensidades. De este modo, en los sistemas estudiados se produce un desplazamiento

hipsocrómico o *blue shift* de 4,5 kcal/mol para el espectro de absorción de la acroleína en disolución acuosa y de 24,8 kcal/mol para el espectro de absorción en metanol de la BSP. En este último caso se pierde la estructura de dos bandas característica del espectro en vacío obteniéndose en disolución una única banda en el espectro.

2. La influencia de la incorporación de la correlación electrónica de tipo dinámico sobre el valor del *solvent shift* depende del tipo de sistema estudiado. Mientras que en el caso de la acroleína, el valor del desplazamiento solvatocrómico depende de la energía de interacción soluto-disolvente y la correlación dinámica apenas influye en su valor, en el caso del cromóforo 11-*cis*-retinal, donde es la energía de distorsión la que contribuye en mayor medida a esta magnitud, la correlación dinámica juega un papel fundamental.
3. Se ha demostrado la validez del algoritmo desarrollado para la obtención de transiciones adiabáticas en disolución, aplicado al sistema acroleína. El resultado del valor de *solvent shift* adiabático se encuentra en un valor intermedio entre el valor del *solvent shift* de la absorción y de la emisión.
4. Con el estudio de los procesos no adiabáticos en disolución de la acroleína se ha encontrado que, en este sistema, el disolvente no modifica la ruta de desexcitación obtenida en vacío, alcanzándose estructuras de los puntos MECI similares tanto en vacío como en disolución.
5. En el estudio de los procesos no adiabáticos en la acroleína, el disolvente se reestructura poco desde el punto FC hasta el punto MECI, por lo que es de esperar que la velocidad de desactivación en disolución sea similar a la del vacío. Por el contrario, en el caso del modelo M1 del cromóforo BSP, se produce una importante reestructuración del disolvente entre el punto inicial FC y el punto de intersección, por lo tanto, cabe esperar una disminución importante de la velocidad del proceso.

12.1. Desarrollos futuros

El trabajo expuesto en esta tesis se enmarca dentro de la investigación seguida por nuestro grupo y dirigida, fundamentalmente, al estudio de la influencia del di-

solvente en procesos fotoquímicos y al desarrollo y aplicación del método ASEP/MD en los mismos. Durante los últimos años se ha logrado un importante avance en este sentido y se ha obtenido un éxito significativo. Con el objeto de mejorar el estudio que se comenzó en esta Tesis Doctoral, se espera profundizar en diferentes aspectos, como son:

- El análisis de espectros electrónicos de emisión en disolución. Una vez desarrollada la metodología que permite el estudio de las transiciones electrónicas verticales y adiabáticas, nuestro objetivo será el estudio de nuevos sistemas de interés químico y biológico.
- La aplicación de la metodología desarrollada en esta Tesis Doctoral en la búsqueda de puntos de cruce en disolución para el estudio de otras moléculas de interés biológico y de sistemas complejos.
- El análisis de la dinámica de este tipo de procesos, tanto la trayectoria seguida desde el punto de excitación Franck-Condon hasta el punto de cruce, como la dinámica posterior al cruce, que nos conducirá a los distintos productos del proceso fotoquímico.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] K. Morokuma, L. Pedersen, «Molecular-orbital studies of hydrogen bonds. An ab initio calculation for dimeric H₂O», *J. Chem. Phys.*, **48** (1968) 3275-3282.
- [2] G. Alagona, A. Pullman, E. Scrocco, J. Tomasi, «Quantum mechanical studies of environmental effects in biomolecules. I. Hydration of formamide», *Int. J. Pept. Protein Res.*, **5** (1973) 251-259.
- [3] A. Pullman, B. Pullman, «New paths in the molecular orbital approach to solvation of biological molecules», *Q. Rev. Biophys.*, **7** (1975) 505-566.
- [4] R. Car, M. Parrinello, «Unified approach for molecular dynamics and density functional theory», *Phys. Rev. Lett.*, **55** (1985) 2471-1474.
- [5] M. Born, «Volumes and hydration warmth of ions», *Z. Physik*, **1** (1920) 45-48.
- [6] P. Debye, *Polar molecules*, The chemical catalog company 1929.
- [7] L. Onsager, «Electric moments of molecules in liquids», *J. Am. Chem. Soc.*, **58** (1936) 1486-1493.
- [8] J. G. Kirkwood, «Theory of solutions of molecules containing widely separated charges with special application to zwitterions», *J. Chem. Phys.*, **2** (1934) 351-361.

- [9] J. G. Kirkwood, «Solutions containing zwitterions: Erratum», *J. Chem. Phys.*, **2** (1934) 713-714.
- [10] D. Chandler, H. C. Andersen, «Optimized cluster expansions for classical fluids. II. Theory of molecular liquids», *J. Chem. Phys.*, **57** (1972) 1930-1937.
- [11] D. Chandler, «Derivation of an integral equation for pair correlation functions in molecular fluids», *J. Chem. Phys.*, **59** (1973) 2742-2746.
- [12] J. K. Percus, G. J. Yevick, «Analysis of classical statistical mechanics by means of collective coordinates», *Phys. Rev.*, **110** (1958) 1-13.
- [13] J. L. Lebowitz, J. K. Percus, «Mean spherical model for lattice gases with extended hard cores and continuum fluids», *Phys. Rev.*, **144** (1966) 251-258.
- [14] G. S. Rushbrooke, «On the hyper-chain approximation in the theory of classical fluids», *Physica*, **26** (1960) 259-265.
- [15] L. Verlet, «On the theory of classical fluids», *Nuovo Cimento Ser. X*, **18** (1960) 77-101.
- [16] B. J. Alder, T. E. Wainwright, «Phase transition for a hard sphere system», *J. Chem. Phys.*, **27** (1957) 1208-1209.
- [17] A. Rahman, F. H. Stillinger, «Molecular dynamics study of liquid water», *J. Chem. Phys.*, **55** (1971) 3336-3359.
- [18] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, E. Teller, «Equation of state calculations by fast computing machines», *J. Chem. Phys.*, **21** (1953) 1087-1092.
- [19] J. Gao, «Methods and applications of combined quantum mechanical and molecular mechanical potentials», en K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd (editores), *Reviews in Computational Chemistry*, vol. VII, cap. 3, VCH Publishers 1996, págs. 119-185.
- [20] A. Warshel, M. Levitt, «Theoretical studies of enzymic reactions: Dielectric, electrostatic and steric stabilization of carbonium-ion in reaction of lysozyme», *J. Mol. Biol.*, **103** (1976) 227-249.

- [21] M. J. Field, P. A. Bash, M. Karplus, «A combined quantum-mechanical and molecular-mechanical potential for molecular dynamics simulations», *J. Comput. Chem.*, **13** (1990) 700-733.
- [22] V. Luzhkov, A. Warshel, «Microscopic models for quantum-mechanical calculations of chemical processes in solutions — LD/AMPAC and SCAAS/AMPAC calculations of solvation energies», *J. Comput. Chem.*, **13** (1992) 199-213.
- [23] D. Wei, D. R. Salahub, «A combined density functional and molecular dynamics simulation of a quantum water molecule in aqueous solution», *Chem. Phys. Lett.*, **224** (1994) 291-296.
- [24] I. Tuñón, M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López, J.-L. Rivail, «A coupled density functional-molecular mechanics Monte Carlo simulation method: The water molecule in liquid water», *J. Comput. Chem.*, **17** (1996) 19-29.
- [25] T. A. Wesolowski, A. Warshel, «Frozen density functional approach for *ab initio* calculations of solvated molecules», *J. Phys. Chem.*, **97** (1993) 8050-8053.
- [26] T. A. Wesolowski, A. Warshel, «*Ab initio* free-energy perturbation calculations of solvation free-energy using the frozen density functional approach», *J. Phys. Chem.*, **98** (1994) 5183-5187.
- [27] R. V. Stanton, L. R. Little, K. M. Merz, «An examination of a Hartree-Fock molecular mechanical coupled potential», *J. Phys. Chem.*, **99** (1995) 17344-17348.
- [28] N. W. Moriarty, G. Karlström, «Electronic polarization of a water molecule in water. A combined quantum chemical and statistical mechanical treatment», *J. Phys. Chem.*, **100** (1996) 17791-17796.
- [29] Y. Tu, A. Laaksonen, «On the effect of Lennard-Jones parameters on the quantum mechanical and molecular mechanical coupling in a hybrid molecular dynamics simulation of liquid water», *J. Chem. Phys.*, **111** (1999) 7519-7525.
- [30] J. Gao, X. Xia, «A priori evaluation of aqueous polarization effects through Monte Carlo QM/MM simulations», *Science*, **258** (1992) 631-635.

- [31] J. Gao, «Absolute free energy of solvation from Monte Carlo simulations using combined quantum and molecular mechanical potentials», *J. Phys. Chem.*, **96** (1992) 537-540.
- [32] P. Bash, M. J. Field, M. Karplus, «Free-energy perturbation method for chemical reactions in the condensed phase. A dynamical approach based on a combined quantum and molecular mechanics potential», *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (1987) 8092-8094.
- [33] I. Tuñón, E. Silla, J. Bertrán, «Proton solvation in liquid water. *Ab initio* study using the continuum model», *J. Phys. Chem.*, **97** (1993) 5547-5552.
- [34] J. T. Blair, K. Krogh-Jespersen, R. M. Levand, «Solvent effects on optical absorption spectra. The $^1A_1 \rightarrow ^1A_2$ transition of formaldehyde in water», *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989) 6948-6956.
- [35] R. M. Levy, D. B. Kitchen, J. T. Blair, K. Krogh, «Molecular dynamics simulation of time-resolved fluorescence and nonequilibrium solvation of formaldehyde in water», *J. Phys. Chem.*, **94** (1990) 4470-4476.
- [36] I. Tuñón, M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López, «A hybrid density functional-classical molecular dynamics simulation of a water molecule in liquid water», *J. Mol. Model.*, **1** (1995) 196-201.
- [37] I. Tuñón, M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López, «Molecular dynamics simulations of elementary chemical processes in liquid water using combined density functional and molecular mechanics potentials. I. Proton transfer in strongly h-bonded complexes», *J. Chem. Phys.*, **106** (1997) 3633-3642.
- [38] S. Chalmet, M. F. Ruiz-López, «Molecular dynamics simulation of formamide in water using density functional theory and classical potentials», *J. Chem. Phys.*, **111** (1999) 1117-1125.
- [39] O. Tapia, O. Goscinski, «Self-consistent reaction field-theory of solvent effects», *Mol. Phys.*, **29** (1975) 1653-1661.
- [40] O. Tapia, F. Sussman, E. Poulain, «Environmental effects on H-bond potentials. A SCRf MO CNDO-2 study of some model systems.», *J. Theor. Biol.*, **71** (1978) 49-72.

- [41] J.-L. Rivail, D. Rinaldi, «Liquid-state quantum chemistry: Computational applications of the polarizable continuum models», en J. Leszczynski (editor), *Computational Chemistry: Reviews of Current Trends*, vol. 1, cap. 4, World Scientific Publishing 1996, págs. 139-174.
- [42] J. Tomasi, R. Bonaccorsi, R. Cammi, F. J. Olivares del Valle, «Theoretical chemistry in solution. Some results and perspectives of the continuum methods and in particular of the polarizable continuum model», *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **234** (1991) 401-424.
- [43] J. Tomasi, M. Persico, «Molecular interactions in solution. An overview of methods based on continuous distributions of the solvent», *Chem. Rev.*, **94** (1994) 2027-2094.
- [44] M. M. Karelson, A. R. Katritzky, M. C. Zerner, «Reaction field effects on the electron distribution and chemical reactivity of molecules», *Int. J. Quantum Chem. Symp.*, **20** (1986) 521-527.
- [45] A. Klamt, G. Schüürmann, «COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient», *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* (1993) 799-805.
- [46] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, «Continuum solvation models: Classical and quantum mechanical implementations», en K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd (editores), *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 6, cap. 1, VCH Publishers, Inc., New York 1995, págs. 1-72.
- [47] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, «Implicit solvation models: Equilibria, structure, spectra, and dynamics», *Chem. Rev.*, **99** (1999) 2161-2200.
- [48] L. M. Sesé, «A molecular quantum-mechanics approach to evaluate molecular properties in liquid phase using statistical-mechanics», *J. Mol. Liq.*, **30** (1985) 185-208.
- [49] L. M. Sesé, V. Botella, P. C. Gómez, «Nonrigid molecules in solution. Internal potential energy surface for acetone dissolved in carbon disulfide», *J. Mol. Liq.*, **32** (1986) 259-278.

- [50] M. L. Sánchez, M. A. Aguilar, F. J. Olivares del Valle, «Study of solvent effects by means of averaged solvent electrostatic potentials obtained from molecular dynamics data», *J. Comput. Chem.*, **18** (1997) 313-322.
- [51] M. L. Sánchez, M. A. Aguilar, F. J. Olivares del Valle, «A mean field approach that combines quantum mechanics and molecular dynamics simulation: The water molecule in liquid water», *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **426** (1998) 181-190.
- [52] M. L. Sánchez, M. E. Martín, M. A. Aguilar, F. J. Olivares del Valle, «Solvent effects on the $^1(n \rightarrow \pi^*)$ transition of formaldehyde in liquid water. A QM/MM study using the mean field approximation», *Chem. Phys. Lett.*, **310** (1999) 195-200.
- [53] M. L. Sánchez, M. E. Martín, M. A. Aguilar, F. J. Olivares del Valle, «Solvent effects by means of averaged solvent electrostatic potentials: Coupled method», *J. Comput. Chem.*, **21** (2000) 705-715.
- [54] M. E. Martín, M. L. Sánchez, F. J. Olivares del Valle, M. A. Aguilar, «A multi-configuration self-consistent field/molecular dynamics study of the $^1(n \rightarrow \pi^*)$ transition of carbonyl compounds in liquid water», *J. Chem. Phys.*, **113** (2000) 6308-6315.
- [55] M. E. Martín, M. L. Sánchez, F. J. Olivares del Valle, M. A. Aguilar, «Multiconfigurational self-consistent and molecular mechanics simulation of solvent effects on the $^1(n \rightarrow \pi^*)$ blue shift of pyrimidine», *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **537** (2001) 213-222.
- [56] I. Fdez. Galván, M. L. Sánchez, M. E. Martín, F. J. Olivares del Valle, M. A. Aguilar, «ASEP/MD: A program for the calculation of solvent effects combining QM/MM methods and the mean field approximation», *Comput. Phys. Commun.*, **155** (2003) 244-259.
- [57] I. Fdez. Galván, M. L. Sánchez, M. E. Martín, F. J. Olivares del Valle, M. A. Aguilar, «Geometry optimization of molecules in solution: Joint use of the mean field approximation and the free-energy gradient method», *J. Chem. Phys.*, **118** (2003) 255-263.

- [58] S. Ten-no, F. Hirata, S. Kato, «A hybrid approach for the solvent effect on the electronic structure of a solute based on the RISM and Hartree-Fock equations», *Chem. Phys. Lett.*, **214** (1993) 391-396.
- [59] S. Ten-no, F. Hirata, S. Kato, «Reference interaction site model self-consistent field study for solvation effect on carbonyl compounds in aqueous solution», *J. Chem. Phys.*, **100** (1994) 7443-7453.
- [60] R. P. Bell, «The electrostatic energy of dipole molecules in different media», *Trans. Faraday Soc.*, **27** (1931) 797-802.
- [61] D. Rinaldi, J.-L. Rivail, «Molecular polarizabilities and dielectric effect of the medium in the liquid state. Theoretical study of the water molecule and its dimers», *Theor. Chim. Acta*, **32** (1973) 57-70.
- [62] J.-L. Rivail, D. Rinaldi, «A quantum chemical approach to dielectric solvent effects in molecular liquids», *Chem. Phys.*, **18** (1976) 233-242.
- [63] D. Rinaldi, M. F. Ruiz-López, J.-L. Rivail, «*Ab initio* SCF calculations on electrostatically solvated molecules using a deformable three axes ellipsoidal cavity», *J. Chem. Phys.*, **78** (1983) 834-838.
- [64] V. Dillet, D. Rinaldi, J.-L. Rivail, «Liquid-state quantum chemistry: An improved cavity model», *J. Phys. Chem.*, **98** (1994) 5034-5039.
- [65] C. J. Cramer, D. G. Truhlar, «An SCF solvation model for the hydrophobic effect and absolute free energies of aqueous solvation», *Science*, **256** (1992) 213-217.
- [66] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of *ab initio* molecular potentials for the prevision of solvent effects», *Chem. Phys.*, **55** (1981) 117-129.
- [67] S. Miertuš, J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes», *Chem. Phys.*, **65** (1982) 239-245.
- [68] F. J. Olivares del Valle, J. Tomasi, «Electron correlation and solvation effects. I. Basic formulation and preliminary attempt to include the electron correlation

- in the quantum mechanical polarizable continuum model so as to study solvation phenomena», *Chem. Phys.*, **150** (1991) 139-150.
- [69] B. Mennucci, J. Tomasi, «Continuum solvation models: A new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries», *J. Chem. Phys.*, **106** (1996) 5151-5158.
- [70] R. J. Zauhar, «The incorporation of hydration forces determined by continuum electrostatics into molecular mechanics simulations», *J. Comput. Chem.*, **12** (1991) 575-583.
- [71] R. Cammi, J. Tomasi, «Remarks on the use of the apparent surface charges (ASC) methods in solvation problems: Iterative versus matrix-inversion procedures and the renormalization of the apparent charges», *J. Comput. Chem.*, **16** (1995) 1449-1458.
- [72] E. Cancès, B. Mennucci, «New applications of integral equation methods for solvation continuum models: Ionic solutions and liquid crystals», *J. Math. Chem.*, **23** (1993) 309-326.
- [73] T. N. Truong, E. V. Stefanovich, «A new method for incorporating solvent effect into the classical, *ab initio* molecular orbital and density functional theory frameworks for arbitrary shape cavity», *Chem. Phys. Lett.*, **240** (1995) 253-260.
- [74] L. S. Ornstein, F. Zernike, «Accidental deviations of density and opalescence at the critical point of a single substance», *Proc. Acad. Sci. (Amsterdam)*, **17** (1914) 793-806.
- [75] A. Warshel, «Bicycle-pedal model for the first step in the vision process», *Nature*, **260** (1976) 679-683.
- [76] A. Warshel, «Calculations of chemical processes in solutions», *J. Phys. Chem.*, **83** (1979) 1640-1652.
- [77] A. Warshel, S. T. Russell, «Calculations of electrostatic interactions in biological systems and in solutions», *Q. Rev. Biophys.*, **17** (1984) 183-422.
- [78] A. Warshel, R. M. Weiss, «An empirical valence bond approach for comparing reactions in solutions and in enzymes», *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (1980) 6218-6226.

- [79] A. Warshel, *Computer Modeling of Chemical Reactions in Enzymes and Solutions*, John Wiley & Sons 1991.
- [80] L. C. Pauling, «The nature of the chemical bond. IV. The energy of single bonds and the relative electronegativity of atoms», *J. Am. Chem. Soc.*, **54** (1932) 3570-3582.
- [81] J. Åqvist, M. Fothergill, A. Warshel, «Computer simulation of the carbon dioxide/bicarbonate interconversion step in human carbonic anhydrase I», *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 631-635.
- [82] W. D. Cornell, P. Cieplack, C. I. Bayly, K. M. Groud, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Cladwell, P. A. Kollman, «A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules», *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 5179-5197.
- [83] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, «CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations», *J. Comput. Chem.*, **4** (1983) 187-217.
- [84] W. L. Jorgensen, J. D. Madura, C. J. Swenson, «Optimized intermolecular potential functions for liquid hydrocarbons», *J. Am. Chem. Soc.*, **106** (1984) 6638-6646.
- [85] W. L. Jorgensen, «Optimized intermolecular potential functions for liquid alcohols», *J. Phys. Chem.*, **90** (1986) 1276-1284.
- [86] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives, «Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids», *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 11225-11236.
- [87] N. L. Allinger, «Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms», *J. Am. Chem. Soc.*, **99** (1977) 8127-8134.
- [88] T. A. Halgren, «The representation of Van der Waals (vdW) interactions in molecular mechanics force fields: Potential form, combination rules, and vdW parameters», *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 7827-7843.

- [89] P. P. Ewald, «Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale», *Ann. Phys. (Leipzig)*, **64** (1921) 253-287.
- [90] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press 1987.
- [91] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding Molecular Simulations. From Algorithms to Applications*, 2.^a ed., n.º 1 en Computational Science Series, Academic Press 2002.
- [92] A. Rahman, «Correlations in the motion of atoms of liquid argon», *Phys. Rev. A*, **136** (1964) 405-411.
- [93] L. Verlet, «Computer experiments on classic fluids I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules», *Phys. Rev.*, **159** (1967) 98-103.
- [94] R. W. Hockney, «The potential calculation and some applications», *Meth. Comput. Phys.*, **9** (1970) 136-211.
- [95] W. C. Swope, H. C. Andersen, P. H. Berens, K. R. Wilson, «A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters», *J. Chem. Phys.*, **76** (1982) 637-649.
- [96] D. Beeman, «Some multistep methods for use in molecular dynamics calculation», *J. Comput. Chem.*, **20** (1976) 130-139.
- [97] S. Nosé, «A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble», *Mol. Phys.*, **52** (1984) 255-268.
- [98] W. G. Hoover, «Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions», *Phys. Rev. A*, **31** (1985) 1695-1697.
- [99] D. J. Evans, «On the representation of orientation space», *Mol. Phys.*, **34** (1977) 317-325.
- [100] G. S. Pawley, M. T. Dove, «Quaternion-based reorientation conditions for molecular dynamics analyses», *Mol. Phys.*, **55** (1985) 1147-1157.

- [101] D. J. Evans, S. Murad, «Singularity free algorithm for molecular dynamics simulation of rigid polyatomics», *Mol. Phys.*, **34** (1977) 327-331.
- [102] N. C. Metropolis, S. Ulam, «The Monte Carlo method», *J. Am. Stat. Assoc.*, **44** (1949) 335-341.
- [103] P. A. Kollman, «Free energy calculations: Applications to chemical and biochemical phenomena», *Chem. Rev.*, **93** (1993) 2395-2417.
- [104] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons 1999.
- [105] A. W. Leach, *Molecular Modelling. Principles and Applications*, 2.^a ed., Prentice Hall 2001.
- [106] C. Chipot, D. A. Pearlman, «Free energy calculations. The long and winding gilded road», *Mol. Simul.*, **28** (2002) 1-12.
- [107] R. W. Zwanzig, «High-temperature equation of state by a perturbation method. I. Nonpolar gases», *J. Chem. Phys.*, **22** (1954) 1420-1426.
- [108] M. Born, J. R. Oppenheimer, «Zur Quantentheorie der Molekeln», *Ann. Phys. (Leipzig)*, **84** (1927) 457-484.
- [109] R. J. Bartlett, «Coupled-cluster approach to molecular structure and spectra: A step toward predictive quantum chemistry», *J. Phys. Chem.*, **93** (1989) 1697-1708.
- [110] J. Čížek, J. Paldus, «Coupled-cluster approach», *Phys. Scr.*, **21** (1980) 251-254.
- [111] P. M. Kozłowski, M. Dupuis, E. R. Davidson, «The Cope rearrangement revisited with multireference perturbation theory», *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 774-778.
- [112] K. Andersson, P.-Å. Malmqvist, B. O. Roos, A. J. Sadlej, K. J. Wolinski, «Second-order perturbation theory with a CASSCF reference function», *J. Phys. Chem.*, **94** (1990) 5483-5488.
- [113] K. Andersson, P.-Å. Malmqvist, B. O. Roos, «Second-order perturbation theory with a complete active space self-consistent field reference function», *J. Chem. Phys.*, **96** (1992) 1218-1226.

- [114] P. Hohenberg, W. Kohn, «Inhomogeneous electron gas», *Phys. Rev.*, **136** (1964) B864-B871.
- [115] S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, «Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: A critical analysis», *Can. J. Phys.*, **58** (1980) 1200-1211.
- [116] L. E. Chirlian, M. Francl, «Atomic charges derived from electrostatic potentials: A detailed study», *J. Comput. Chem.*, **8** (1987) 894-905.
- [117] C. M. Breneman, K. B. Wiberg, «Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis», *J. Comput. Chem.*, **11** (1990) 361-373.
- [118] N. Okuyama-Yoshida, M. Nagaoka, T. Yamabe, «Transition-state optimization on free energy surface: Toward solution chemical reaction ergodography», *Int. J. Quantum Chem.*, **70** (1998) 95-103.
- [119] N. Okuyama-Yoshida, M. Nagaoka, T. Yamabe, «Structure optimization via free energy gradient method: Application to glycine zwitterion in aqueous solution», *J. Chem. Phys.*, **113** (2000) 3519-3524.
- [120] C. G. Broyden, «The convergence of a class of double rank minimization algorithms. Part I», *J. Inst. Math. Appl.*, **6** (1970) 76-90.
- [121] C. G. Broyden, «The convergence of a class of double rank minimization algorithms. Part II», *J. Inst. Math. Appl.*, **6** (1970) 222-231.
- [122] R. Fletcher, «A new approach to variable metric algorithms», *Comput. J.*, **13** (1970) 317-322.
- [123] D. Goldfarb, «A family of variable metric methods derived by variational means», *Math. Comp.*, **24** (1970) 23-26.
- [124] D. F. Shanno, «Conditioning of quasi-Newton methods for function minimization», *Math. Comp.*, **24** (1970) 647-656.
- [125] W. C. Davidon, «Variance algorithm for minimization», *Comput. J.*, **10** (1968) 406-410.

- [126] R. Fletcher, «Function minimization without evaluating derivatives. A review», *Comput. J.*, **8** (1965) 33-41.
- [127] R. Fletcher, M. J. D. Powell, «A rapidly convergent descent method for minimization», *Comput. J.*, **6** (1963) 163-168.
- [128] J. S. Bader, B. J. Berne, «Solvation energies and electronic spectra in polar, polarizable media: Simulation tests of dielectric continuum theory», *J. Chem. Phys.*, **104** (1996) 1293-1308.
- [129] G. Herzberg, H. C. Longuet-Higgins, «Intersection of potential energy surfaces in polyatomic molecules», *Discuss. Faraday Soc.*, **35** (1963) 77-82.
- [130] C. A. Mead, D. G. Truhlar, «On the determination of Born-Oppenheimer nuclear motion wave functions including complications due to conical intersections and identical nuclei», *J. Chem. Phys.*, **70** (1979) 2284-2296.
- [131] C. A. Mead, «Superposition of reactive and nonreactive scattering amplitudes in the presence of a conical intersection», *J. Chem. Phys.*, **72** (1980) 3839-3840.
- [132] M. V. Berry, «Quantal phase factors accompanying adiabatic changes», *Proc. R. Soc. London Ser. A*, **392** (1984) 45-57.
- [133] I. N. Ragazos, M. A. Robb, F. Bernardi, M. Olivucci, «Optimization and characterization of the lowest energy point on a conical intersection using an MC-SCF Lagrangian», *Chem. Phys. Lett.*, **197** (1992) 217-223.
- [134] D. R. Yarkoni, «On the characterization of regions of avoided surface crossings using an analytic gradient based method», *J. Chem. Phys.*, **92** (1990) 2457-2463.
- [135] D. R. Yarkoni, «Current issues in nonadiabatic chemistry», *J. Phys. Chem.*, **100** (1996) 18612-18628.
- [136] D. R. Yarkoni, «Conical intersections: Diabolical and often misunderstood», *Acc. Chem. Res.*, **31** (1998) 511-518.
- [137] M. J. Bearpark, M. A. Robb, H. B. Schlegel, «A direct method for the localization of the lowest energy point on a potential surface crossing», *Chem. Phys. Lett.*, **223** (1994) 269-174.

- [138] G. J. Atchity, S. S. Xantheas, K. Ruedenberg, «Potential energy surfaces near intersections», *J. Chem. Phys.*, **95** (1991) 1862-1876.
- [139] I. Burghardt, L. Cederbaum, T. Hynes, «Environmental effects on a conical intersection: A model study», *Faraday Discuss.*, **127** (2004) 395-411.
- [140] R. Spezia, I. Burghardt, J. Hynes, «Conical intersections in solution: Non-equilibrium versus equilibrium solvation», *Mol. Phys.*, **5-7** (2006) 903-914.
- [141] S. Yamazaki, S. Kato, «Locating the lowest free-energy point on conical intersection in polar solvent: Reference interaction site model self-consistent field study of ethylene and CH_2NH_2^+ », *J. Chem. Phys.*, **123** (2005) 114510(1-13).
- [142] P. Changenet, P. Plaza, M. M. Martin, «Primary events in the photoactive yellow protein chromophore in solution», *Chem. Phys. Lett.*, **336** (2001) 439-444.
- [143] H. Kandori, Y. Katsuta, M. Ito, H. Sasabe, «Femtosecond fluorescence study of the rhodopsin chromophore in solution», *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 2669-2670.
- [144] P. Changenet-Barret, A. Espagne, N. Katsonis, S. Charier, J. B. Baudin, L. Jullien, P. Plaza, M. M. Martin, «Excited-state relaxation dynamics of a PYP chromophore model in solution: Influence of the thioester group», *Chem. Phys. Lett.*, **365** (2002) 285-291.
- [145] A. Toniolo, M. Ben-Nun, T. J. Martinez, «Optimization of conical intersections with floating occupation semiempirical configurational interaction wave functions», *J. Phys. Chem. A*, **106** (2002) 4679-4689.
- [146] P. Celani, M. A. Robb, M. Garavelli, F. Bernardi, M. Olivucci, «Geometry optimization on a hypersphere: Application to finding reaction paths from a conical intersection.», *Chem. Phys. Lett.*, **243** (1995) 1-8.
- [147] K. A. Freedman, R. S. Becker, «Comparative investigation of the photoisomerization of the protonated and unprotonated *n*-butylamine Schiff bases of 9-*cis*-, 11-*cis*-, 13-*cis*-, and *all-trans*-retinals», *J. Am. Chem. Soc.*, **108** (1986) 1245-1251.

- [148] W. Fuss, S. Lochbrunner, A. M. Müller, T. Schikarski, W. E. Schmid, S. A. Trushin, «Pathway approach to ultrafast photochemistry: Potential surfaces, conical intersections and isomerizations of small polyenes», *Chem. Phys.*, **232** (1998) 161-174.
- [149] M. Garavelli, P. Celani, F. Bernardi, M. A. Robb, M. Olivucci, «The C₅H₆NH₂⁺ protonated Schiff base: An *ab initio* minimal model for retinal photoisomerization», *J. Am. Chem. Soc.*, **119** (1997) 6891-6901.
- [150] M. Garavelli, T. Vreven, P. Celani, F. Bernardi, M. Robb, M. Olivucci, «Photoisomerization path for a realistic retinal chromophore model: The nonatetraeniminium cation», *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998) 1285-1288.
- [151] M. Garavelli, F. Bernardi, M. Robb, M. Olivucci, «The short-chain acroleiniminium and pentadieniminium cations: Towards a model for retinal photoisomerization. A CASSCF/PT2 study», *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **463** (1999) 59-64.
- [152] R. González-Luque, M. Garavelli, F. Bernardi, M. Merchán, M. A. Robb, M. Olivucci, «Computational evidence in favor of a two-state, two-mode model of the retinal chromophore photoisomerization», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **17** (2000) 9379-9384.
- [153] C. Molteni, I. Franck, M. Parrinello, «An excited state density functional theory study of the rhodopsin chromophore», *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999) 12177-12183.
- [154] S. Hahn, G. Stock, «Quantum mechanical modeling of the femtosecond isomerization in rhodopsin», *J. Phys. Chem. B*, **104** (2000) 1146-1149.
- [155] A. Migani, A. Sinicropi, N. Ferré, A. Cembran, M. Garavelli, M. Olivucci, «Structure of the intersection space associated with Z/E photoisomerization of retinal in rhodopsin proteins», *Faraday Discuss.*, **127** (2004) 179-191.
- [156] L. Serrano-Andrés, M. Merchán, I. Nebot, R. Lindh, B. O. Roos, «Towards an accurate molecular orbital theory for excited states: Ethene, butadiene and hexatriene», *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 3151-3162.

- [157] S. Wilsey, K. N. Houk, «H-vinyl conical intersections for dienes: A mechanism for the photochemical hula twist», *Photochem. Photobiol.*, **76** (2002) 616-621.
- [158] L. A. VanderVeen, M. F. Hashim, L. V. Nechev, T. M. Harris, C. M. Harris, L. J. Marnett, «Evaluation of the mutagenic potential of the principal DNA adduct of acrolein», *J. Biol. Chem.*, **276** (2001) 9066-9070.
- [159] I. Y. Yang, M. Hossain, H. Miller, S. Khullar, «Responses to the major acrolein-derived deoxyguanosine adduct in *Escherichia coli*», *J. Biol. Chem.*, **276** (2001) 9071-9076.
- [160] J. C. D. Brand, D. G. Williamson, «Near-ultra-violet spectrum of propenal», *Discuss. Faraday Soc.*, **35** (1963) 184-191.
- [161] J. M. Hollas, «The electronic absorption spectrum of acrolein vapour», *Spectrochim. Acta*, **19** (1963) 1425-1426.
- [162] R. S. Becker, K. Inuzuka, J. King, «Acrolein: Spectroscopy, photoisomerization and theoretical considerations», *J. Chem. Phys.*, **52** (1970) 5164-5170.
- [163] K. Valenta, F. Grein, «Excited states of acrolein: *Ab initio* model studies on α,β -unsaturated carbonyl compounds», *Can. J. Chem.*, **60** (1982) 601-607.
- [164] A. E. Moskvina, O. P. Yablonskii, L. F. Bondar, «An experimental investigation of the effect of alkyl substituents on the position of the K and R absorption bands in acrolein derivatives», *Theor. Exp. Chem.*, **2** (1966) 469-472.
- [165] A. D. Walsh, «The absorption spectra of acrolein, crotonaldehyde and mesityl oxide in the vacuum ultra-violet», *Trans. Faraday Soc.*, **41** (1945) 498-505.
- [166] E. R. Davidson, L. E. Nitzsche, «Vertical excitation energy to the lowest $^1(\pi \rightarrow \pi^*)$ state of acrolein», *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 6524-6526.
- [167] C. E. Dykstra, «Molecular structure of acrolein electronic states», *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (1976) 7182-7187.
- [168] A. Devaquet, «Potential energy sheets for the $(n \rightarrow \pi^*)$ and $(\pi \rightarrow \pi^*)$ triplet states of α,β -unsaturated ketones», *J. Am. Chem. Soc.*, **94** (1972) 5160-5167.

- [169] M. Reguero, M. Olivucci, F. Bernardi, M. A. Robb, «Excited-state potential surface crossings in acrolein: A model for understanding the photochemistry and photophysics of α,β -enones», *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994) 2103-2114.
- [170] S. Ten-no, F. Hirata, S. Kato, «Reference interaction site model self-consistent-field study for solvation effect on carbonyl compounds in aqueous solution», *J. Chem. Phys.*, **100** (1994) 7443-7453.
- [171] F. Aquilante, V. Barone, B. O. Roos, «A theoretical investigation of valence and Rydberg electronic states of acrolein», *J. Chem. Phys.*, **119** (2003) 12323-12334.
- [172] S. Andrade do Monte, T. Müller, M. Dallos, H. Lischka, M. Diedenhofen, A. Klamt, «Solvent effects in electronically excited states using the continuum solvation model COSMO in combination with multireference configuration interaction with singles and doubles (MR-CISD)», *Theor. Chem. Acc.*, **111** (2004) 78-89.
- [173] C. Fridh, L. Åsbrink, E. Lindholm, «Acrolein: excitation, ionization and electron affinity studied with HAM/3», *Phys. Scr.*, **20** (1979) 603-604.
- [174] W. Haque, «Use of the RINDO method in spectroscopy. Molecular Rydberg S–S and T – S transitions», *J. Chem. Phys.*, **67** (1977) 3629-3635.
- [175] S. Thakur, V. P. Gupta, B. Ram, «Semi-empirical calculation and normal coordinate study of the conformation and electronic and vibrational spectra of acrolein», *Spectrochim. Acta A*, **53** (1997) 749-759.
- [176] S. Iwata, K. Morokuma, «Molecular orbital studies of hydrogen bonds. VI. Origin of red shift of ($\pi \rightarrow \pi^*$) transitions. *trans*-acrolein-water complex», *J. Am. Chem. Soc.*, **97** (1975) 966-970.
- [177] P.-O. Widmark, P.-Å. Malmqvist, B. O. Roos, «Density matrix averaged atomic natural orbital (ANO) basis sets for correlated molecular wave functions. I. First row atoms», *Theor. Chim. Acta*, **77** (1990) 291-306.
- [178] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. Montgomery, J. A., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas,

- J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98 (Revision A.11.3)*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2001.
- [179] K. Andersson, M. Barysz, A. Bernhardsson, M. R. A. Blomberg, Y. Carissan, D. L. Cooper, M. Cossi, T. Fleig, M. P. Fülscher, L. Gagliardi, C. de Graaf, B. A. Hess, G. Karlström, R. Lindh, P.-Å. Malmqvist, P. Neogrady, J. Olsen, B. O. Roos, B. Schimmelpfennig, M. Schütz, L. Seijo, L. Serrano-Andrés, P. E. M. Siegbahn, J. Stalring, T. Thorsteinsson, V. Veryazov, M. Wierzbowska, P.-O. Widmark, *MOLCAS, version 5.2*, Universidad de Lund, Lund, Suecia, 2003.
- [180] K. Refson, «Moldy: A portable molecular dynamics simulation program for serial and parallel computers», *Comput. Phys. Commun.*, **126** (2000) 310-329.
- [181] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein, «Comparison of simple potential functions for simulating liquid water», *J. Chem. Phys.*, **79** (1983) 926-935.
- [182] F. Berthaut, «L'énergie electrostatique de réseaux ioniques», *J. Phys. Radium*, **13** (1952) 499-505.
- [183] G. A. Osborne, D. A. Ramsay, «Near ultraviolet-absorption spectra of *cis* and *trans* acrolein and acrolein-D1», *Can. J. Phys.*, **51** (1973) 1170-1175.
- [184] K. Coutinho, S. Canuto, «Solvent effects in emission spectroscopy: A Monte Carlo quantum mechanics study of the $n \rightarrow \pi^*$ shift of formaldehyde in water», *J. Chem. Phys.*, **113** (2000) 9132-9139.
- [185] K. Coutinho, S. Canuto, «The sequential Monte Carlo-quantum mechanics methodology. Application to the solvent effects in the Stokes shift of acetone in water», *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **632** (2003) 235-241.

- [186] W. R. Rocha, K. J. De Almeida, K. Coutinho, S. Canuto, «The electronic spectrum of N-methylacetamide in aqueous solution: a sequential Monte Carlo-quantum mechanical study», *Chem. Phys. Lett.*, **345** (2001) 171-178.
- [187] W. P. Schoenlein, L. A., R. A. Mathies, C. V. Shank, «The first step in vision: Femtosecond isomerization of rhodopsin», *Science*, **254** (1991) 412-415.
- [188] Q. Wang, R. W. Schoenlein, L. A. Peteanu, R. A. Mathies, C. V. Shank, «Vibrationally coherent photochemistry in the femtosecond primary event of vision», *Science*, **266** (1994) 422-424.
- [189] G. G. Kochendoerfer, R. A. Mathies, «Spontaneous emission study of the femtosecond isomerization dynamics of rhodopsin», *J. Phys. Chem.*, **100** (1996) 14526-14532.
- [190] H. Kandori, H. Sasabe, K. Nakanishi, T. Yoshizawa, T. Mizukami, Y. Shichida, «Real-time detection of 60-fs isomerization in a rhodopsin analog containing eight-membered-ring retinal», *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 1002-1005.
- [191] K. Nakanishi, V. Balogh-Nair, M. Arnaboldi, K. Tsujimoto, B. Honig, «An external point-charge model for bacteriorhodopsin to account for its purple color», *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (1980) 7945-7947.
- [192] A. Warshel, M. Karplus, «Calculation of $\pi \rightarrow \pi^*$ excited state conformations and vibronic structure of retinal and related molecules», *J. Am. Chem. Soc.*, **96** (1974) 5677-5689.
- [193] A. Warshel, N. Barboy, «Energy storage and reaction pathways in the first step of the vision process», *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 1469-1476.
- [194] R. Weiss, A. Warshel, «A new view of the dynamics of singlet *cis-trans* photoisomerization», *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 6131-6133.
- [195] K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. Behnke, H. Motoshima, B. Fox, I. Le Trong, D. Teller, T. Okada, R. Stenkamp, M. Miyano, «Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor», *Science*, **289** (2000) 739-745.
- [196] K. Teller, T. Okada, B. Cehnke, K. Palczewski, R. Stenkamp, «Advances in determination of a high-resolution three-dimensional structure of rhodopsin, a

- model of G-protein-coupled receptors (GPCRs)», *Biochemistry*, **40** (2001) 7761-7772.
- [197] M. Sugihara, V. Buss, P. Entel, M. Elstner, T. Frauenheim, «11-*cis*-retinal protonated Schiff base: Influence of the protein environment on the geometry of the rhodopsin chromophore», *Biochemistry*, **41** (2002) 15259-15266.
- [198] M. Sugihara, P. Entel, V. Buss, «A first-principles study of 11-*cis*-retinal: Modelling the chromophore-protein interaction in rhodopsin», *Phase Transitions*, **75** (2002) 11-17.
- [199] A. Yamada, T. Kakitani, S. Yamamoto, T. Yamato, «A computational study on the stability of the protonated Schiff base of retinal in rhodopsin», *Chem. Phys. Lett.*, **366** (2002) 670-675.
- [200] U. Röhrig, L. Guidoni, U. Rothlisberger, «Early steps of the intramolecular signal transduction in rhodopsin explored by molecular dynamics simulations», *Biochemistry*, **41** (2002) 10799-10809.
- [201] N. Ferre, M. Olivucci, «Probing the rhodopsin cavity with reduced retinal models at the CASPT2//CASSCF/AMBER level of theory», *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003) 6868-6869.
- [202] J. A. Gascon, V. S. Batista, «QM/MM study of energy storage and molecular rearrangements due to the primary event in vision», *Biophys. J.*, **87** (2004) 2931-2941.
- [203] T. Vreven, K. Morokuma, «Investigation of the $S_0 \rightarrow S_1$ excitation in bacteriorhodopsin with the ONIOM(MO:MM) hybrid method», *Theor. Chem. Acc.*, **109** (2003) 125-132.
- [204] T. Vreven, F. Bernardi, M. Garavelli, M. Olivucci, M. Robb, H. B. Schlegel, «*Ab initio* photoisomerization dynamics of a simple retinal chromophore model», *J. Am. Chem. Soc.*, **119** (1997) 12687-12688.
- [205] M. Ben-Nun, T. Martinez, «Electronic energy funnels in *cis-trans* photoisomerization of retinal protonated Schiff base», *J. Phys. Chem. A*, **102** (1998) 9607-9617.

- [206] G. La Penna, F. Buda, A. Bifone, H. Groot, «The transition state in the isomerization of rhodopsin», *Chem. Phys. Lett.*, **294** (1998) 447-453.
- [207] A. Cembran, R. González-Luque, P. Altoè, M. Merchán, F. Bernardi, M. Olivucci, M. Garavelli, «Structure, spectroscopy, and spectral tuning of the gas-phase retinal chromophore: The β -ionone 'handle' and alkyl group effect», *J. Phys. Chem. A*, **109** (2005) 6597-6605.
- [208] J. Hufen, M. Sugihara, V. Buss, «How the counterion affects ground- and excited-state properties of the rhodopsin chromophore», *J. Phys. Chem. B*, **108** (2004) 20419-20426.
- [209] M. Wanko, M. Hoffman, P. Strodel, A. Koslowski, W. Thiel, F. Neese, T. Frauenheim, M. Elstner, «Calculating absorption shifts for retinal proteins: Computational challenges», *J. Phys. Chem. B*, **109** (2005) 3606-3615.
- [210] L. H. Andersen, I. B. Nielsen, M. B. Kristensen, M. O. A. El Ghazaly, S. Haacke, M. B. Nielsen, M. Å. Petersen, «Absorption of Schiff-base retinal chromophores in vacuo», *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (2005) 12347-12350.
- [211] I. B. Nielsen, L. Lammich, L. H. Andersen, « S_1 and S_2 excited states of gas-phase Schiff-base retinal chromophores», *Phys. Rev. Lett.*, **96** (2006) 018304.
- [212] P.-Å. Malmqvist, B. O. Roos, «The CASSCF state interaction method», *Chem. Phys. Lett.*, **155** (1989) 189-194.
- [213] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, «Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules», *J. Chem. Phys.*, **54** (1971) 724-728.
- [214] R. Rajamani, J. Gao, «Combined QM/MM study of the opsin shift in bacteriorhodopsin», *J. Comput. Chem.*, **23** (2002) 96-105.
- [215] U. F. Röhrig, L. Guidoni, U. Rothlisberger, «Solvent and protein effects on the structure and dynamics of the rhodopsin chromophore», *Chem. Phys. Chem.*, **6** (2005) 1836-1847.
- [216] P. E. Blatz, J. H. Mohler, «Effect of selected anions and solvents on the electronic absorption, nuclear magnetic resonance, and infrared spectra of the N-retinylidenebutylammonium cation», *Biochemistry*, **14** (1975) 2304-2309.

- [217] T. Andruniów, N. Ferré, M. Olivucci, «Structure, initial excited-state relaxation, and energy storage of rhodopsin resolved at the multiconfigurational perturbation theory level», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101** (2004) 17908-17913.
- [218] M. Schreiber, V. Buss, M. Sugihara, «Exploring the opsin shift with *ab initio* methods: Geometry and counterion effects on the electronic spectrum of retinal», *J. Chem. Phys.*, **119** (2003) 12045-12048.
- [219] M. Schreiber, V. Buss, «Origin of the bathochromic shift in the early photointermediates of the rhodopsin visual cycle: A CASSCF/CASPT2 study», *Int. J. Quantum Chem.*, **95** (2003) 882-889.
- [220] C. S. Page, M. Olivucci, «Ground and excited state CASPT2 geometry optimizations of small organic molecules», *J. Comput. Chem.*, **24** (2003) 298-309.
- [221] G. Gröbner, I. J. Burnett, C. Glaubitz, G. Choi, A. J. Mason, A. Watts, «Observations of light-induced structural changes of retinal within rhodopsin», *Nature*, **405** (2000) 810-813.
- [222] F. Blomgren, S. Larsson, «Initial step of the photoprocess leading to vision only requires minimal atom displacements in the retinal molecule», *Chem. Phys. Lett.*, **376** (2003) 704-709.
- [223] A. Cembran, F. Bernardi, M. Olivucci, M. Garavelli, «The retinal chromophore/chloride ion pair: Structure of the photoisomerization path and interplay of charge transfer and covalent states», *Proc. Nat. Acad. Sciences*, **102** (2005) 6255-6260.

ARTÍCULOS PUBLICADOS

A theoretical study of solvent effects on the $^1(n \rightarrow \pi^*)$ electron transition in acrolein

M. E. Martín, Aurora Muñoz Losa, I. Fdez.-Galván, and M. A. Aguilar^{a)}
Departamento Química Física, Universidad de Extremadura, 06071 Badajoz, Spain

(Received 19 March 2004; accepted 28 May 2004)

The $^1(n \rightarrow \pi^*)$ electron transition of acrolein in liquid water was studied theoretically by using the averaged solvent electrostatic potential/molecular dynamics method. The model combines a multireference perturbational treatment in the description of the solute molecule with molecular dynamics calculations in the description of the solvent. We demonstrate the importance of the solvent electron polarization, bulk solvent effects, and the use of relaxed geometries in solution on the calculated solvent shift. It is also shown that the inclusion of the dynamic correlation does not change the solvent shift although it must be used to reproduce the transition energy. © 2004 American Institute of Physics. [DOI: 10.1063/1.1775182]

I. INTRODUCTION

Acrolein or propenal is the smallest α - β -unsaturated carbonyl compound. The interaction between the carbonyl group and the CC double bond makes it a compound of marked interest from a spectroscopic and theoretical point of view. Its electronic spectrum has been extensively studied¹ by different spectroscopic techniques with Walsh² being one of the first authors to describe the complete absorption spectrum of acrolein. The UV spectra of this compound has also been studied theoretically with *ab initio*³⁻⁶ and semiempirical methods,^{7,8} and both the lowest excited states and the high-energy part of the electronic spectrum have been characterized. The effect of solvation on the spectrum has been also studied by using a supermolecule approach⁷ and with the RISM-SCF method⁴ and, more recently, with continuum models^{5,6} and a hybrid continuum/discrete solvent model.⁵

Traditionally, two strategies have been followed in the study of the solvent effect on electron spectra. In the first, continuum methods,⁹ the solvent is characterized by its dielectric constant and index of refraction. In the second, quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) methods,¹⁰ one uses a discrete classical field to represent the solvent. Continuum methods, even if they constitute a good qualitative approach to the chemistry of the process being studied, neglect the microscopic structure of the solvent around the solute and consequently cannot take specific interactions into account. QM/MM methods fill this gap and provide a very detailed description of the solvent structure. However, the large number of quantum calculation involved means that the calculation level has to be restricted.

In previous papers¹¹ we have presented a useful method for the study of solvent effects on electron spectra. This method alternates high-level quantum calculations and molecular dynamics (MD) calculations in an iterative procedure. The main characteristic of the proposed method is that the solvent perturbation is introduced into the solute molecular

Hamiltonian in an averaged way, i.e., we use a mean field approximation. The basic quantity in the model is the averaged value of the solvent electrostatic potential (ASEP). Our approach, referred to as ASEP/MD,¹² enables one to simultaneously optimize the solute charge distribution in solution and the solvent structure around it. Another important advantage of the method is that the electron degrees of freedom of the solvent respond instantaneously to the change in the solute charge distribution during the transitions, i.e., the electron solvent polarization is always in equilibrium with the solute charge distribution. The method has been implemented at the multiconfigurational self-consistent-field (MCSCF) level and has proven its utility in the study of the vertical electronic spectra for formaldehyde, acetaldehyde, and acetone in aqueous solution.^{11(b)}

As application of the method, in this paper we study the solvent effect on a part of the *trans*-acrolein absorption spectra, that corresponding to the vertical $^1(n \rightarrow \pi^*)$ electron transition. The *s-trans* isomer was selected because both theoretical and experimental results coincide in indicating that this is the most stable isomer. The vertical $^1(n \rightarrow \pi^*)$ transition was preferred because it involves an appreciable charge displacement that, as has been theoretically^{4-6,8} and experimentally^{1(c)} proven, originates a blueshift. We shall try to analyze the solvent structure around the solute molecule and how it determines the nature and magnitude of the solvent shift. The rest of the paper is organized as follows: in Sec. II we explain the procedure followed in the calculation of the solvent shift. Computational details are described in Sec. III; Sec. IV presents numerical results and their discussion.

II. METHOD

ASEP/MD is a QM/MM method that makes use of the mean field approximation. Its main characteristics have been described elsewhere.¹² Here, we shall detail only those points pertinent to the current study.

The determination of solvent shifts with the ASEP/MD method involves two self-consistent processes. In the first, the solvent structure and the charge distribution and geom-

^{a)}Electronic mail: maguilar@unex.es

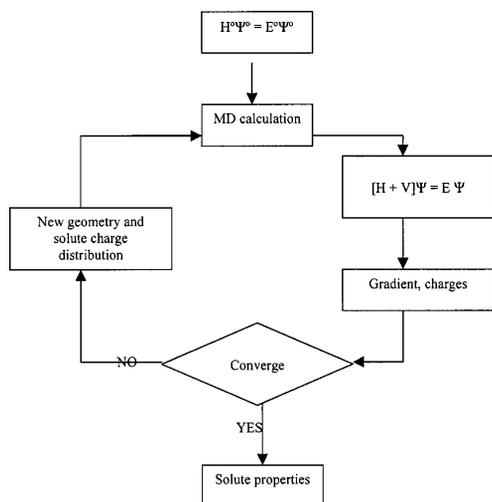


FIG. 1. ASEP/MD scheme.

etry of the solute become mutually equilibrated. In the second, the solvent electron polarization responds to the changes in the solute charge distribution originated by the electron transition.

As indicated above, ASEP/MD alternates high-level quantum calculations and molecular dynamics calculations in an iterative procedure. During the MD simulation the geometry and charge distribution of the solute and solvent molecules are considered as fixed. From the MD data one obtains the averaged solvent electrostatic potential that is introduced as a perturbation into the solute molecular Hamiltonian. By solving the associated Schrödinger equation, one gets a new solute charge distribution that serves as input for a new MD calculation. The process terminates when convergence in the solute charges and in the solute energy is reached. The procedure is described in Fig. 1. The charges that represent the chromophore molecule during the MD simulation were obtained from the solution solute molecule wave function by using the CHELPG method.¹³

The geometry of the acrolein molecule was optimized both in vacuo and in solution. In the latter case, we used a technique described in a previous paper¹⁴ and based on the use of the free-energy gradient method.¹⁵⁻¹⁷ At each step of the ASEP/MD cycle the total gradient, F , and the Hessian, H , were calculated as the sum of the solute and solvent contributions and used to obtain a new geometry through the expression $r_{k+1} = r_k + H_k^{-1} F_k$. This expression was used iteratively until the gradient converged. The new geometry was then used to represent the solute molecule during the MD calculation.

When one is interested in the study of electronic transitions it is necessary to perform an additional self-consistent process. Using the solvent structure and solute geometry obtained in the first self-consistent process, we couple the quantum mechanical solute and the electron polarization of the solvent. To this end, we assigned a molecular polarizabil-

ity to every water molecule, and simultaneously, replaced the effective water charge distribution used in the MD calculation (TIP3P for instance) by the gas phase values of the water molecule. The dipole moment induced on each solvent molecule is a function of the dipole moments induced on the rest of the molecules and of the solute charge distribution, and hence the electrostatic equation has to be solved self-consistently. The process finishes when convergence in the solute and solvent charge distribution is achieved. During the electron transition we apply the Franck-Condon principle, hence, we consider as fixed the solute geometry and the solvent structure around it. However, one permits the electron degrees of freedom of the solvent to respond to the change in the solute charge distribution.

The total energy of the system (quantum solute + polarizable solvent) is obtained as^{10(g),10(k)}

$$U = U_{qq} + U_{pq} + U_{pp} + U_{\rho q} + U_{\rho p} + U_{\text{dist}}^{\text{solute}} + U_{\text{dist}}^{\text{solvent}} \quad (1)$$

Here, q refers to the permanent charges of solvent molecules, p to the solvent induced dipoles, and ρ is the solute charge density. The two last terms in Eq. (1) are the distortion energies of the solute and solvent molecules, respectively, i.e., the energy spent in polarizing them. The different contributions are

$$\begin{aligned} U_{qq} &= \frac{1}{2} \sum_i q_i V_i^q, & U_{pq} &= - \sum_i \vec{p}_i \cdot \vec{E}_i^q, \\ U_{pp} &= - \frac{1}{2} \sum_i \vec{p}_i \cdot \vec{E}_i^p, \\ U_{\text{dist}}^{\text{solvent}} &= \sum_i \frac{\vec{p}_i \alpha_i^{-1} \vec{p}_i}{2} = \frac{1}{2} \sum_i \vec{p}_i \cdot \vec{E}_i \\ &= \frac{1}{2} \sum_i \vec{p}_i [\vec{E}_i^q + \vec{E}_i^p + \vec{E}_i^{\rho}] \\ &= - \frac{1}{2} U_{pq} - U_{pp} - \frac{1}{2} U_{\rho p}, \end{aligned} \quad (2)$$

$$U_{\rho q} = \sum_i q_i V_i^{\rho}, \quad U_{\rho p} = - \sum_i \vec{p}_i \cdot \vec{E}_i^{\rho},$$

$$U_{\text{dist}}^{\text{solute}} = \langle \Psi | H_{QM} | \Psi \rangle - \langle \Psi^0 | H_{QM} | \Psi^0 \rangle,$$

where Ψ and Ψ^0 are the in solution and in vacuo solute wave functions, respectively. V_i^{ρ} and V_i^q are the electrostatic potential generated by the solute charge distribution and by the permanent charges of the solvent, respectively. The electric field generated by the solute, solvent permanent charges, and solvent induced dipoles are, respectively, \vec{E}_i^{ρ} , \vec{E}_i^q , and \vec{E}_i^p . The terms that involve the solute molecule are calculated quantum mechanically. The final expression for the total energy of the system is

$$U = U_{qq} + \frac{1}{2} U_{pq} + U_{\rho q} + \frac{1}{2} U_{pp} + U_{\text{dist}}^{\text{solute}} \quad (3)$$

Once the solvation energy has been calculated for the ground and excited states, the solvent shift can be obtained as the difference,

$$\delta = U_{ex} - U_g = \frac{1}{2} \delta_{pq} + \delta_{\rho q} + \frac{1}{2} \delta_{pp} + \delta_{\text{dist}}^{\text{solute}} \quad (4)$$

The term δ_{qq} cancels out because, in vertical transitions where the Franck–Condon approximation is applicable, the U_{qq} term takes the same value in both the ground and the excited state. From a practical point of view the Franck–Condon approximation implies that the first self-consistent process (with or without geometry optimization) is carried out just for the ground state. However, the second cyclic process that permits the response of the electronic degrees of freedom of the solvent is carried out for both the ground and excited states. We would like to remark that in the previous version of the method⁹ the δ_{pq} term was missing. As shown below, this term is not negligible and its contribution to the total solvent shift can be appreciable.

III. COMPUTATIONAL DETAILS

We applied the ASEP/MD methodology to study the $^1(n \rightarrow \pi^*)$ transition in the *trans*-acrolein molecule. Ground and excited states were described using the CASSCF level of theory with dynamic correlation energy calculated with second-order perturbation theory (CASPT2). The complete active space is spanned by all the configurations arising from six valence electrons in five orbitals ($6e/5o$). Contracted basis functions based on atomic natural orbitals¹⁸ (ANO) were used in the calculations. The contraction scheme used was C,O[$4s3p1d$]/H[$2s1p$]. The initial geometry for acrolein was obtained by CASSCF optimization, in vacuo, with the aforementioned basis set. Two sets of calculations were performed. In the first, the geometries optimized in vacuo (hereafter Geom1) were used for the computations in solution. In the second, in solution geometry optimization was allowed (hereafter Geom2).

The MD simulations were performed using the program MOLLY.¹⁹ The solvent was represented by 214 TIP3P²⁰ water molecules at fixed intramolecular geometry in a cubic box of 18.7 Å. The solute parameters were obtained by combining Lennard-Jones interatomic interactions²¹ with electrostatic interactions. Periodic boundary conditions were applied and spherical cutoffs were used to truncate the acrolein–water interactions at 9 Å. The electrostatic interaction was calculated with the Ewald method. The temperature was fixed at 298 K by using the Nosé–Hoover²² thermostat. Each simulation was run for 150 000 time steps where 50 000 were employed for equilibration and the 100 000 for production. A time step of 0.5 fs was used.

During the ASEP/MD cycle, the quantum calculations were performed at the CASSCF level of theory using the GAUSSIAN98 package²³ of programs. However, it is known²⁴ that to describe correctly electron transitions in conjugated molecules one must include the dynamic correlation contribution. Hence, once we had obtained the solvent structure around the solute, we used the CASPT2 method included in MOLCAS-5²⁵ to recalculate the transition energies and solvent shift values.

IV. RESULTS

In this section we present the results of the study of the $n \rightarrow \pi^*$ transition of the conjugated system, both in gas phase and in water liquid.

TABLE I. Gas phase dipole moments of acrolein (in Debyes).

	Other authors		$\mu^0(\text{exp})$
	μ^0 ^a	μ^0 ^b	
Ground state	3.03	3.06	2.90
Excited state	0.91	1.53	

^aThis work.

^bThakur *et al.* [Ref. 7(c)].

A. Gas phase

The transition energy in vacuo was calculated to be 3.97 eV at the CASSCF level and 3.69 eV at CASPT2 (using a two-roots state-average zero-order wave function). These results are in very good agreement with experiment that places this band between 3.71 (Ref. 2) and 3.75 [Ref. 1(c)] eV. Clearly, the inclusion of the dynamic correlation component is compulsory if one desires to reproduce the transition energy. Our results are almost coincident with those of Aquilante *et al.*,⁵ who employed the same level of calculations but a basis set where supplementary diffuse functions were included in order to describe Rydberg states, and close to those obtained by Andrade do Monte *et al.*,⁶ 3.74 and 3.85 eV at MR–CISD and MR–CISD–Q levels, respectively.

Table I lists the dipole moments obtained in the present study as well as those calculated by other workers and the experimental values, when available. The ground state dipole moment, 3.03 D, is only slightly higher than the experimental value, 2.90 D,²⁶ and of the same order of magnitude as that published by Thakur *et al.*^{7(c)} in a semiempirical study. When the $n \rightarrow \pi^*$ transition takes place, a major change in the solute charge distribution occurs, the dipole moment of the excited state decreases sharply, and hence a strong blue-shift is expected if the system is immersed in a polar solvent. This decrease of the dipole moment is not well reproduced by the semiempirical method.

B. Aqueous solution

We begin by analyzing the changes induced by the solvent on the solute geometry (see Fig. 2). As expected, the main changes are located in the molecular section close to the more polar group, the carboxylic bond. In particular, the C–O bond length increases while the C1–C2 and C1–H lengths decrease. This behavior may be because solution increases the contribution of the zwitterionic form of the CO bond.

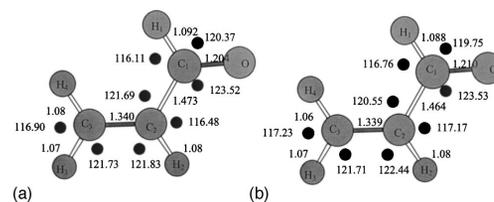


FIG. 2. (a) gas phase geometry; (b) in solution geometry.

TABLE II. In solution dipole moment of acrolein (in Debyes).

	μ_g	μ_e	$\Delta\mu_g = \mu_g - \mu_g^0$	$\Delta\mu_e = \mu_e - \mu_e^0$
Geom 1	4.00 ± 0.12	1.76 ± 0.11	0.97	0.85
Geom 2	3.98 ± 0.05	1.79 ± 0.09	0.95	0.88

Next, we analyze the polarization of the acrolein molecule in liquid water. Table II displays the in solution total and induced dipole moments in both the ground and excited state. The ground state dipole moment evolution during the self-consistent ASEP/MD process is shown in Fig. 3. One observes that the dipole moment increases until convergence is achieved. Then it begins to fluctuate around an average value of 4.00 ± 0.11 D (Geom1) or 3.98 ± 0.07 D (Geom2). These values (and the rest of the mean values given in the paper) were calculated as the mean value over the last 10 ASEP/MD cycles, i.e., 500 ps. We also give the rms values. Even if the dipole fluctuations could be decreased by increasing the length of the simulation time, our experience indicates that the average value will stay nearly constant. The use of the optimized geometry in solution or in vacuo hardly influences the dipole moment values. The solvent perturbation, however, increases dramatically the dipole moment values, by 32% in the ground state case and by 90% in the excited state. The difference between the dipole moments of the ground and excited states (which is important because it determines the solvent shift) increases only slightly in solution, passing from 2.12 D (in vacuo) to 2.24 D (in solution, Geom1) or 2.19 D (in solution, Geom2). Figure 4 shows the atomic charges for the acrolein molecule in vacuo and in solution for the ground and excited states. In solution, the charges on the atoms of the carboxylic group in the ground state increase by about 20%. When excited, the charge on the C atom of the carboxylic group disappears, and the charge on the oxygen atom is clearly reduced, although this effect is somewhat lower in solution. From these data one can expect that the blue solvent shift of the $n \rightarrow \pi^*$ transition will be electrostatic in origin.

To understand further the nature of the solvent shift it is interesting to analyze the solvent structure around the acrolein molecule. The radial distribution functions oxygen (water)-oxygen (acrolein) and hydrogen (water)-oxygen (acrolein) are shown in Figs. 5 and 6, respectively. They were obtained as average values over the last 10 ASEP/MD cycles. The H(w)-O(a) radial distribution function (rdf) displays a well defined peak at 1.85 Å, indicating a strong

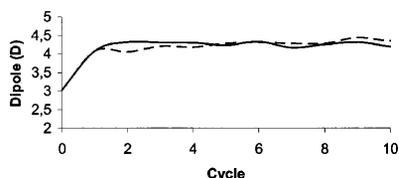
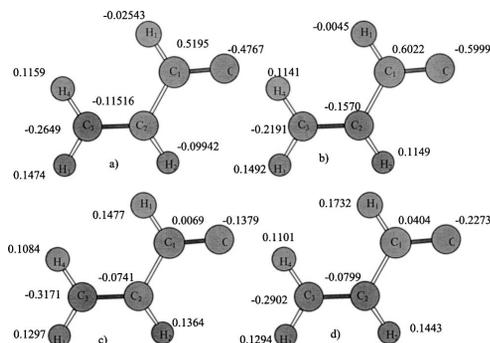


FIG. 3. Variation of the solute dipole moment as a function of the number of cycles of the ASEP/MD procedure. (Geom 1: dashed line, Geom 2: full line).

FIG. 4. (a) S_0 acrolein charge distribution in gas phase; (b) S_0 acrolein charge distribution in water solution; (c) S_1 acrolein charge distribution in gas phase; (d) S_1 acrolein charge distribution in aqueous solution.

hydrogen bond between acrolein and a water molecule. The first peak of the O(w)-O(a) rdf appears at 2.75 Å, and given that the H-O distance in water is 0.957 Å, one can conclude that the hydrogen bond is almost linear. In Fig. 5, it can also be observed that the radial distribution function has several peaks at long distances, indicating that acrolein imposes a considerable order on the water structure. The calculated coordination number is 2.1. The two pairs of free electrons of the acrolein oxygen are involved in the formation of hydrogen bonds. These conclusions are independent of the geometry used for the acrolein molecule.

Table III lists the solvent shift and its different contributions [see Eq. (4)]. The first column corresponds to the solvent shift due to the electrostatic interaction between the solute charge distribution and the permanent charges of the solvent. The second and third columns correspond to the interaction between the induced solvent dipoles and the solute charge distribution and permanent solvent charges. The fourth column is the contribution of the solute distortion energy. The total solvent shift is given in the last column. The largest contribution to the solvent shift comes from the interaction between the solute and the permanent charges of the solvent. However, the contribution of the solvent polarization (components associated to the induced dipoles) is also important, representing about 20–26% of the total solvent shift depending on the geometry used in the calculation.

The solvent shift is very sensitive to the geometry used in the calculation. When the geometry optimized in solution is used the solvent shift decreases by 1.8 kcal/mol, with re-

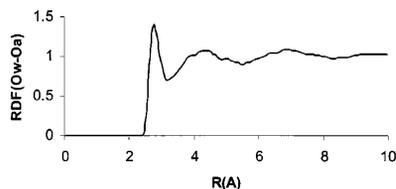


FIG. 5. Oxygen (acrolein)-oxygen (water) radial distribution function.

3714 J. Chem. Phys., Vol. 121, No. 8, 22 August 2004

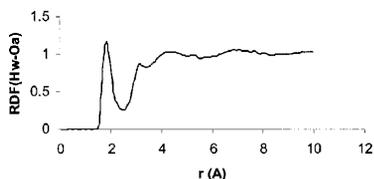
Martín *et al.*

FIG. 6. Oxygen (acrolein)-hydrogen (water) radial distribution function.

spect to the value obtained with the gas phase geometry. The analysis of the different components of the solvent shift shows that the solute-solvent and solvent-solvent interactions are not affected by the change of geometry, but the solute distortion energy changes appreciably. This component is the sum of two contributions, one associated to the distortion of the solute charge distribution during the polarization and the other to the distortion of the geometry during the solvation. As observed from Table II, the induced dipole moments (and hence the distortion of the solute charge distribution) are hardly affected by the change of geometry. We can hence conclude that the increase in the solute distortion component is directly associated to the distortion of the geometry. The explanation is that when the acrolein molecule passes from gas phase to solution the geometry of the ground state changes towards resembling the relaxed (n, π^*) in vacuo excited state geometry, i.e., increasing the double bond length and decreasing the C1-C2 distance. As a result, the total solvent shift is some 30% smaller than that obtained in the calculation with the gas phase geometry.

An interesting point to clarify is whether the solvent shift is a bulk solvent effect or it is associated to specific hydrogen bonds. To solve this question we recalculated the contribution to the solvent shift caused only by molecules belonging to the first solvation shell. We estimated the first shell contribution at 1.73 kcal/mol. This represents about 35% of the total solvent shift. However, the first shell accounted for about 80% of the induced dipole moment and 50% of the electrostatic solute-solvent interaction (qp and pp terms). These values imply that both components, bulk solvent and specific interactions, have to be considered in the determination of solvent shifts. A similar conclusion has been obtained by Canuto and co-workers in their studies of formaldehyde,²⁷ acetone,²⁸ and *N*-methyl acetamide²⁹ in aqueous solution. The first shell contribution to the solvent shift obtained with ASEP/MD is clearly lower than that obtained with a supermolecule approach⁸ (between 4.3 and 6.9 kcal/mol depending on the basis set used). The reason is that the supermolecule method uses a fixed optimized geometry

for the water-acrolein system. In solution, however, the thermal agitation shifts the system from its optimal configuration, decreasing the solute-solvent interaction energy.

Next, we improved the calculation level by including the dynamic correlation energy of the solute. We used the CASPT2 method as implemented in the MOLCAS program package. When this component is included, the solvent shift values become 5.6 ± 0.5 kcal/mol (Geom1) and 4.5 ± 0.5 kcal/mol (Geom2). The experimental solvent shift for acrolein in water was estimated at 4.50 kcal/mol. The inclusion of dynamic correlation had a small effect on the solvent shift when Geom1 is used and is completely negligible in the case of Geom2. There was a noticeable effect of the dynamic correlation on the value of the transition energies both in vacuo and in solution. Inclusion of dynamic correlation at the CASPT2 level decreased the transition energies by about 4–5 kcal/mol. This effect, however, was similar in vacuo and in solution. As a consequence, the solvent shift (which is defined as the difference between the transition energy in solution and in vacuo) hardly depends on the inclusion of the dynamic correlation. The in solution transition energy is also very well reproduced. The experimental $n \rightarrow \pi^*$ band appears at 3.94 eV^{1(e)} while the calculated value (Geom2) was 3.90 eV. A recent PCM-CASPT2 study by Aquilante *et al.*⁵ provides a close value, 3.96 eV, for this magnitude. However, the calculated solvent shift, 7.6 kcal/mol when PCM was used and 9.9 kcal/mol when a hybrid continuum/discrete solvent model was used is too high. The overestimate of the solvent shift calculated by those authors may in part be due to the use of geometries optimized in vacuo for the computations in solution. Our results can serve to clarify this point. Our best value, 4.95 kcal/mol (Geom2), agrees with the experiment. However, if the geometry optimized in vacuo is used in the in solution calculation the difference increases to 1.6 kcal/mol. The use of in solution optimized geometries is a very important factor in the solvent shift determination, much more important than, for instance, the consideration of dynamic electron correlation. The same trend has been observed by Andrade do Monte *et al.*,⁶ these authors studied the solvent influence on the acrolein spectra by using the COSMO continuum model and they also found that the use of in solution optimized geometries decrease the solvent shift in about 2 kcal/mol. The agreement between the results obtained with the two methods is interesting because the geometries used in the two cases were slightly different. In our calculation, the in solution geometry was obtained at CASSCF level that, as is well known,³⁰ underestimates the C-O distance. However, Andrade do Monte *et al.* optimized the geometry at DFT/B3LYP level obtaining somewhat bet-

TABLE III. Solvent shift and its components (in kcal/mol) calculated at CASSCF level.

	δ_{qp}	$1/2\delta_{pq}$	$1/2\delta_{pp}$	$\delta_{\text{dist}}^{\text{solute}}$	δ^{a}
Geom 1	6.0 ± 0.4	0.07 ± 0.05	1.09 ± 0.08	-1.1 ± 0.1	$6.1 \pm 0.5 (5.6 \pm 0.5)$
Geom 2	5.9 ± 0.4	0.04 ± 0.02	1.09 ± 0.05	-2.7 ± 0.4	$4.3 \pm 0.2 (4.5 \pm 0.2)$
First shell ^b	3.6 ± 0.2	-0.08 ± 0.07	0.40 ± 0.01	-2.1 ± 0.2	1.7 ± 0.2

^aValues in parentheses calculated at CASPT2 level.^bObtained with Geom 2.

ter geometries. So, the decreasing of the solvent shift when the geometry optimized in solution is used seems to be a consequence of the C–O bond lengthening, and not of the use of a specific geometry.

The agreement between the calculated and the experimental solvent shift is evidence for the electrostatic origin of the latter. The small difference may be due to the approximations introduced into the method (mean field approximation, potential parameters, etc.) and also to the contribution of the intermolecular electron correlation, i.e., the dispersion component. In the results presented in Table III this contribution is missing. The dispersion energy is responsible for the redshift that many molecules show in nonpolar solvents. In general, the solute polarizability takes larger values in the excited states than in the ground state. As a consequence, the dispersion component produces a redshift that in the case of carbonyl compounds opposes the electrostatic solvent shift. An exact (quantum mechanical) determination of this component is complicated due to the prohibitive number of excitations that must be included in the calculation of a system consisting of a solute and all the solvent molecules. Approximate formulas involve the determination of polarizabilities in the ground and excited states. However, the determination of exact polarizabilities of molecules in their excited states is far from trivial. For instance, if the polarizabilities are calculated at the CASSCF level and using the ANO basis sets indicated above, one gets 36.27 a.u. for the ground state and 36.26 a.u. for the excited state. These values seem to imply that for the acrolein–water system the contribution of the dispersion component to the solvent shift is small and furthermore it gives rise to a blueshift, something that opposes the abundant experimental information. Clearly, more detailed studies of the calculation of polarizabilities of excited states and of the evaluation of the dispersion component are needed.

V. CONCLUSIONS

The ${}^1(n \rightarrow \pi^*)$ transition in acrolein was studied in both gas and in solution phases. In both cases the calculated transition energies agreed very well with experiment. It is well established that CASPT2 calculations with ANO basis sets permit one to reproduce adequately the electron spectra of molecules. Additionally, in this work we have shown that the combination of this method and the ASEP/MD procedure permits one to describe adequately in solution transitions. With respect to the solvent shift, it was shown that while the inclusion of the dynamic correlation does not change the calculated value, the use of geometries optimized in solution is important. Small changes in the geometry, mainly of the carbonyl group, can dramatically modify the magnitude of the solvent shift. The analysis of the different solvent shift components showed how important it is to take the solvent electron polarization into consideration. Finally, in this present case of acrolein, both bulk solvent and specific interactions make major contributions to the calculated solvent shift.

ACKNOWLEDGMENT

This research was sponsored by the Consejería de Educación y Juventud de la Junta de Extremadura (Project 2PR03A071).

- ¹(a) J. C. D. Brand and D. G. Williamson, *Discuss. Faraday Soc.* **35**, 184 (1963); (b) J. M. Hollas, *Spectrochim. Acta* **19**, 1425 (1963); (c) R. S. Becker, K. Inuzuka, and J. King, *J. Chem. Phys.* **52**, 5164 (1970); (d) G. A. Osborne and D. A. Ramsay, *Can. J. Chem.* **51**, 1170 (1973); (e) A. E. Moskvina, *Theor. Exp. Chem.* **2**, 175 (1966).
- ²A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.* **41**, 498 (1945).
- ³E. R. Davidson and L. E. Nitzsche, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6524 (1979); K. Valenta and F. Grein, *Can. J. Chem.* **60**, 601 (1982); C. E. Dykstra, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7182 (1976); A. Devaquet, *ibid.* **94**, 5160 (1972); M. Reguero, M. Olivucci, F. Bernardi, and M. A. Robb, *ibid.* **115**, 3710 (1993).
- ⁴S. Ten-no, F. Hirata, and S. Kato, *J. Chem. Phys.* **100**, 7443 (1994).
- ⁵F. Aquilante, V. Barone, and B. O. Roos, *J. Chem. Phys.* **119**, 12323 (2003).
- ⁶S. Andrade do Monte, T. Müller, M. Dallos, H. Lischka, M. Diedenhofen, and A. Klamt, *Theor. Chem. Acc.* **111**, 78 (2004).
- ⁷(a) C. Fridh, L. Åsbrink, and E. Lindholm, *Phys. Scr.* **20**, 603 (1979); (b) W. Haque, *J. Chem. Phys.* **67**, 3629 (1977); (c) S. Thakur, V. P. Gupta, and B. Ram, *Spectrochim. Acta, Part A* **53**, 749 (1997).
- ⁸S. Iwata and K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 966 (1975).
- ⁹J. Tomasi, R. Bonaccorsi, R. Cammi, and F. J. Olivares del Valle, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **234**, 401 (1991); J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* **94**, 2027 (1994); J. L. Rivail and D. Rinaldi, in *Computational Chemistry: Review of Current Trends*, edited by J. Leszczynski (World Scientific, Singapore, 1995); C. J. Cramer and D. G. Truhlar, in *Reviews in Computational Chemistry*, edited by K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd (VCH, New York, 1995), Vol. VI, p. 1; A. Klamt and J. Schuurmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799 (1993); T. N. Truong and E. V. Stefanovich, *Chem. Phys. Lett.* **240**, 253 (1995).
- ¹⁰(a) A. Warshel and M. Levitt, *J. Mol. Biol.* **103**, 227 (1976); (b) M. J. Field, P. A. Bash, and M. Karplus, *J. Comput. Chem.* **11**, 700 (1990); (c) V. Luzhkov and A. Warshel, *ibid.* **13**, 199 (1992); (d) J. Gao, *J. Phys. Chem.* **96**, 537 (1992); (e) M. A. Thompson, E. D. Glendening, and D. Feller, *ibid.* **98**, 10465 (1994); (f) D. Wei and D. R. Salahub, *Chem. Phys. Lett.* **224**, 291 (1994); (g) I. Tuñón, M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López, and J.-L. Rivail, *J. Comput. Chem.* **17**, 19 (1996); (h) T. A. Wesolowski and A. Warshel, *J. Phys. Chem.* **97**, 8050 (1993); **98**, 5183 (1994); (i) R. V. Stanton, L. R. Little, and K. M. Merz, *ibid.* **99**, 17344 (1995); (j) J. L. Gao, *J. Comput. Chem.* **18**, 1061 (1997); (k) M. A. Thompson, *J. Phys. Chem.* **100**, 14492 (1996).
- ¹¹(a) M. L. Sánchez, M. E. Martín, M. A. Aguilar, and F. J. Olivares del Valle, *Chem. Phys. Lett.* **310**, 195 (1999); (b) M. E. Martín, M. L. Sánchez, F. J. Olivares del Valle, and M. A. Aguilar, *J. Chem. Phys.* **113**, 6308 (2000).
- ¹²M. L. Sánchez, M. A. Aguilar, and F. J. Olivares del Valle, *J. Comput. Chem.* **18**, 313 (1997); M. L. Sánchez, M. E. Martín, M. A. Aguilar, and F. J. Olivares del Valle, *ibid.* **21**, 705 (2000); A. Muñoz Losa, I. Fdez. Galván, M. E. Martín, and M. A. Aguilar, *J. Phys. Chem. B* **107**, 5043 (2003); M. L. Sánchez, M. E. Martín, I. Fdez. Galván, F. J. Olivares del Valle, and M. A. Aguilar, *ibid.* **106**, 4813 (2002); I. Fdez. Galván, M. L. Sánchez, M. E. Martín, F. J. Olivares del Valle, and M. A. Aguilar, *Comput. Phys. Commun.* **155**, 244 (2003).
- ¹³L. E. Chirlian and M. M. Francl, *J. Comput. Chem.* **8**, 894 (1987); C. M. Breneman and K. B. Wiberg, *ibid.* **11**, 316 (1990).
- ¹⁴I. Fdez. Galván, M. L. Sánchez, M. E. Martín, F. J. Olivares del Valle, and M. A. Aguilar, *J. Chem. Phys.* **118**, 255 (2003).
- ¹⁵N. Okuyama-Yoshida, M. Nagaoka, and T. Yamabe, *Int. J. Quantum Chem.* **70**, 95 (1998).
- ¹⁶N. Okuyama-Yoshida, K. Kataoka, M. Nagaoka, and T. Yamabe, *J. Chem. Phys.* **113**, 3519 (2000).
- ¹⁷H. Hirao, Y. Nagae, and M. Nagaoka, *Chem. Phys. Lett.* **348**, 350 (2001).
- ¹⁸P.-O. Widmark, P.-Å. Malmqvist, and B. O. Roos, *Theor. Chim. Acta* **77**, 291 (1990).
- ¹⁹K. Refson, *Comput. Phys. Commun.* **126**, 310 (2000).

- ²⁰W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein, *J. Chem. Phys.* **79**, 926 (1983).
- ²¹W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 11225 (1996).
- ²²W. G. Hoover, *Phys. Rev. A* **31**, 1 (1985).
- ²³M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel *et al.*, *GAUSSIAN 98*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- ²⁴B. O. Roos, M. P. Fülcher, P.-Å. Malmqvist, M. Merchán, and L. Serrano-Andrés, in *Quantum Mechanical Electronic Structure Calculations with Chemical Accuracy*, edited by S. R. Langhorff (Kluwer, Dordrecht, 1994).
- ²⁵K. Andersson *et al.*, *MOLCAS Version 5.2* (University of Lund, Lund, Sweden, 2003).
- ²⁶G. A. Oscipov and V. I. Minkin, *Handbook of Dipole Moments* (Vishchaya Shicola Press, Moscow, 1965, p. 72).
- ²⁷K. Coutinho and S. Canuto, *J. Chem. Phys.* **113**, 9132 (2000).
- ²⁸K. Coutinho and S. Canuto, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **632**, 235 (2003).
- ²⁹W. R. Rocha, K. J. De Almeida, K. Coutinho, and S. Canuto, *Chem. Phys. Lett.* **345**, 171 (2001).
- ³⁰V. Molina and M. Merchán, *J. Phys. Chem.* **105**, 3745 (2001).

18064

J. Phys. Chem. B 2006, 110, 18064–18071

Solvent Effects on the Low-Lying Excited States of a Model of Retinal

Aurora Muñoz Losa, Ignacio Fdez. Galván, M. Elena Martín, and Manuel A. Aguilar*

Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, Avda de Elvas s/n, 06071 Badajoz, Spain

Received: December 29, 2005; In Final Form: May 30, 2006

The low-lying excited states of a solution in alcohol of a five-double-bond model of the rhodopsin protein chromophore, the protonated 11-*cis*-retinal Schiff base (PSB11), are studied theoretically. We combine a multireference perturbational treatment in the description of the solute molecule with molecular dynamics calculations in the description of the solvent. The geometry, charge distribution, and electronic spectra are strongly influenced by the solvent. The solvent shift values show a marked dependence on the use of relaxed geometries in solution and on the nature of the states involved in the excitation process. The dynamic correlation has a strong effect on the order of the excited states. In solution, the first two excited states almost become degenerate.

I. Introduction

Rhodopsin is a membrane protein located in rod dishes of vertebrates. Rod cells are responsible for the capacity for low light intensity vision. Rhodopsin contains a chromophore, 11-*cis*-retinal, bound to opsin through a Schiff base linkage with a lysine residue. With the absorption of one photon, rhodopsin undergoes isomerization of the 11-*cis*-retinal to the all-*trans* form in a very fast process that takes less than 200 fs.^{1,2} This triggers the vision process. Even if, a priori, any double bond would be suitable to isomerize, the isomerization in rhodopsin only takes place around the C11–C12 double bond. This selectivity has its roots in the interactions between the chromophore and the protein pocket. These interactions are also responsible for the different absorptions that the same chromophore shows in different environments. Thus, the protonated 11-*cis*-retinal Schiff base chromophore of rhodopsin (PSB11) absorbs at 498 nm, whereas the same chromophore in bright light sensitive cone pigments absorbs between 360 and 600 nm. The interaction of the chromophore with the protein is also different from what occurs inside a solvent. For instance, the PSB11 absorption in methanol has been estimated³ to be at 442 nm, showing a 50 nm blue shift from the natural situation. In addition, it has been observed that in methanol the isomerization process is 2 orders of magnitude slower, taking 10 ps for the transformation to the all-*trans* isomer.⁴ In this case a transient fluorescent state is formed with a 3 ps fluorescence lifetime, whereas inside the protein this state fluoresces only for 50–60 fs.^{5,6}

Precise knowledge of the behavior of these processes has long come predominantly from experiment, since theoretical chemistry did not have the required tools. The first theoretical studies were semiempirical and were performed before the crystallographic structure of rhodopsin was available.^{7–10} A few years ago, the X-ray crystal structure of bovine rhodopsin^{11,12} became available at a 2.8 Å resolution, giving one the opportunity to look inside the real isomerization mechanism and locate the residues and interactions that determine the isomerization process. Given that the first step of the isomerization process

is the absorption of a photon, there is growing interest in the theoretical description of the electronic excitation of the $S_0 \rightarrow S_1$ transition and in the characterization of the chromophore geometry and its movements in vacuo, in solution, and inside the protein pocket.^{13–27} Various studies^{28–30} have shown that highly accurate quantum methods, such as complete active space with second-order perturbation theory (CASPT2) or second-order multireference perturbation theory (MRPT2), and very precise geometrical parameters must be used if one wants to obtain an adequate description of the chromophore spectra. Experimentally, a recent study of Andersen et al.³¹ has provided the position of the absorption band of the retinal protonated Schiff base (PSB) in vacuo (610 nm). This information, together with the absorption data in different solvents³, has for the first time provided accurate data about the magnitude of the solvent shift.

Our study is a first step toward understanding the spectra and isomerization process of PSB11 in methanol solution. We focus on the first event of the photochemical process, i.e., the vertical transition to the first excited states of a PSB model, taking into account interactions and conformational changes originated by the solvent. We shall describe the isomerization process in a later paper. Given the considerable chromophore size, if one wants to perform accurate calculations, such as with CASPT2//CASSCF or CASPT2//MP2 protocols (geometry optimization at the CASSCF or MP2 level and energy calculation at the CASPT2 level), it is customary to use reduced chromophore models. In our case, we use the tEtZtEt-nona-2,4,6,8-tetraimine cation (Figure 1), which reproduces the most important structural features of the real system. In particular we address the solvent's influence on the solute geometry, transition energy, and nature of the states involved. Effects of the calculation level on the geometry and properties of the system are also analyzed. A few studies of similar chromophores in the presence of methanol can be found in the literature. For instance, Gao et al.³² performed a detailed study of the opsin shift for the bacteriorhodopsin chromophore, making CIS/3-21 QM/MM calculations for the study of the chromophore in methanol solution. Andruniów et al.³³ used a higher level of ab initio calculation (CASPT2//CASSCF) to describe PSB11

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: maguilar@unex.es.

Solvent Effects on a Model of Retinal

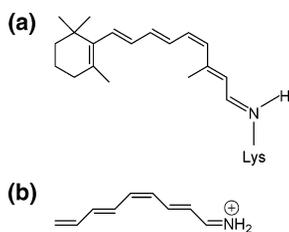


Figure 1. (a) 11-Cis isomer of the retinal protonated Schiff base (PSB11). (b) M1 model tEtZtEt-nona-2,4,6,8-tetraenimine cation ($C_9H_{10}-NH_2^+$).

in the presence of an optimized methanol cluster. Only one solvent configuration is considered, and as a consequence, thermal and entropic contributions are not taken into account.

The paper is organized as follows: Section II gives a description of the averaged solvent electrostatic potential from molecular dynamics (ASEP/MD) method and its main characteristics. Section III outlines the computational details of the calculations. Section IV reports the most significant results obtained in the study, and finally section V gives a summary and the conclusions.

II. Method

The solvent effects were taken into account using the ASEP/MD method. This is a quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) method that makes use of the mean field approximation. Its main characteristics have been described elsewhere.³⁴⁻³⁸ Here, we shall detail only those points pertinent to the current study.

The determination of solvent shifts with the ASEP/MD method involves two self-consistent processes. In the first, the solvent structure and the charge distribution and geometry of the solute become mutually equilibrated. In the second, the solvent electron polarization responds to the changes in the solute charge distribution originating from the electron transition.

To obtain the energy and wave function of the solute and the solvent structure around it, ASEP/MD combines QM and MM techniques, with the particularity that full QM and MM calculations are alternated and not simultaneous. During the MD simulations, the solvent molecules are represented with rigid intramolecular geometries so that no intramolecular force terms are needed.

The solute wave function is obtained by solving the Schrödinger equation

$$(\hat{H}_{QM} + \hat{H}_{QM/MM}^{elect} + \hat{H}_{QM/MM}^{vdw})|\psi\rangle = E|\psi\rangle \quad (1)$$

with

$$\hat{H}_{QM/MM}^{elect} = \int dr \hat{\rho} V_{ASEP}(r) \quad (2)$$

and

$$V_{ASEP}(r) = \langle \hat{V}_s(r, X) \rangle \quad (3)$$

where $\hat{H}_{QM/MM}^{vdw}$ is the Hamiltonian for the van der Waals interaction, in general being represented by a Lennard-Jones potential, and $V_{ASEP}(r)$ is the averaged electrostatic potential generated by the solvent that in general depends on the solute state and that can be represented through a set of point charges $\{q_i\}$. Technical details about the determination of the number, position, and values of the charges can be found in refs 34-

J. Phys. Chem. B, Vol. 110, No. 36, 2006 18065

35. Brackets indicate a statistical average over the solvent configurations X obtained in the MD calculation. Finally, $\hat{\rho}$ is the density charge operator of the solute.

The process finishes when convergence in the solute point charges and in the solute energy is reached. The point charges representing the chromophore molecule during the MD simulation were obtained from the in solution solute molecule wave function, eq 1, by using the charges from electrostatic potential, grid (CHELPG) method.^{39,40} To optimize the geometry of the molecule in solution we used a technique described in a previous paper⁴¹ based on the use of the free-energy gradient method.⁴²⁻⁴⁴

When the interest is in studying electronic transitions, it becomes necessary to perform an additional self-consistent process during the calculation of the ASEP. The solvent structure and solute geometry obtained in the first self-consistent process are used to couple the quantum mechanical solute and the electron polarization of the solvent. To this end, we assigned a molecular polarizability to every methanol molecule, located at its center of mass, and simultaneously replaced the effective methanol charge distribution used in the MD calculation by the ab initio gas-phase values of the solvent molecule (0.290498, -0.690418, and 0.423032 e for CH_3 , O, and alcoholic H, respectively). The dipole moment induced on each solvent molecule is a function of the dipole moments induced on the rest of the molecules and of the solute charge distribution, and hence the electrostatic equation has to be solved self-consistently. The process finishes when convergence in the solute and solvent charge distribution is reached. During the electron transition we apply the Franck-Condon principle, considering as fixed the solute geometry and the solvent structure around it. However, the electron degrees of freedom of the solvent are allowed to respond to the change in the solute charge distribution.

The total energy of the system (quantum solute + polarizable solvent) is obtained as^{45,46}

$$U = U_{qq} + U_{pq} + U_{pp} + U_{\rho q} + U_{\rho p} + U_{dist}^{solute} + U_{dist}^{solvent} \quad (4)$$

Here, q refers to the permanent charges of the solvent molecules, p to the solvent-induced dipoles, and ρ is the solute charge density. The last two terms in eq 4 are the distortion energies of the solute and solvent, i.e., the energy spent in polarizing them.

The different contributions are⁴⁷

$$U_{qq} = \frac{1}{2} \sum_i q_i V_i^q$$

$$U_{pq} = - \sum_i \bar{p}_i \cdot \bar{E}_i^q$$

$$U_{pp} = - \frac{1}{2} \sum_i \bar{p}_i \cdot \bar{E}_i^p$$

$$U_{dist}^{solvent} = \sum_i \frac{\bar{p}_i \bar{\alpha}_i^{-1} \bar{p}_i}{2} = \frac{1}{2} \sum_i \bar{p}_i \cdot \bar{E}_i = \frac{1}{2} \sum_i \bar{p}_i [\bar{E}_i^q + E_i^p + \bar{E}_i^p] = - \frac{1}{2} U_{pq} - U_{pp} - \frac{1}{2} U_{pp} \quad (5)$$

$$U_{\rho q} = \sum q_i V_i^{\rho}$$

$$U_{\rho p} = \sum p_i \bar{E}_i^{\rho}$$

$$U_{dist}^{solute} = \langle \Psi | H_{QM} | \Psi \rangle - \langle \Psi^0 | H_{QM} | \Psi^0 \rangle$$

18066 J. Phys. Chem. B, Vol. 110, No. 36, 2006

Muñoz Losa et al.

where Ψ and Ψ^0 are the in solution and in vacuo solute wave functions, respectively, and V_i^p and V_i^q are the electrostatic potentials generated by the solute charge distribution and by the permanent charges of the solvent, respectively. The electric field generated by the solute, solvent permanent charges, and solvent-induced dipoles are, respectively, E_i^p , E_i^q , and E^p . The terms that involve the solute molecule are calculated quantum-mechanically. The final expression for the total energy of the system is

$$U = U_{qq} + \frac{1}{2} U_{pq} + U_{pq} + \frac{1}{2} U_{pp} + U_{\text{dist}}^{\text{solute}} \quad (6)$$

Once the solvation energy has been calculated for the ground and excited states, the solvent shift can be obtained as the difference

$$\delta = U_{\text{ex}} - U_{\text{g}} = \frac{1}{2} \delta_{pq} + \delta_{pq} + \frac{1}{2} \delta_{pp} + \delta_{\text{dist}}^{\text{solute}} \quad (7)$$

The term δ_{qq} cancels out because, in vertical transitions where the Franck–Condon approximation is applicable, the U_{qq} term takes the same value in both the ground and the excited state; i.e., the equilibrium solvent structure is only calculated for the ground state. From a practical point of view that means that the first self-consistent process (with or without geometry optimization) is carried out just for the ground state. However, the second cyclic process that permits the response of the electron degrees of freedom of the solvent is carried out for both the ground and the excited states.

III. Computational Details

The ASEP-MD method was used to study the $^1(\pi \rightarrow \pi^*)$ transition in a five-double-bond model of the PSB11 of retinal. The ground and excited states of the PSB11 model were described using the complete active space self-consistent field (CASSCF)⁴⁸ level of theory. To improve the energy results, a dynamic correlation energy was included with second-order perturbation theory (CASPT2).^{49–50} All electrons of the π skeleton were included in the active space, which was spanned by all the configurations arising from 10 valence π electrons in 10 orbitals (10e, 10o). In all calculations, the split-valence 6-31G* basis set was employed. This has been widely used in studies of the photophysics of different models of PSB11.

The MD simulations were carried out using the program MOLDY.⁵¹ This program considers the system to be an assemblage of rigid molecules and employs a modification of the Beeman algorithm proposed by Refson.⁵² The simulation had one chromophore molecule and 630 methanol molecules contained at a fixed intramolecular geometry in a cubic box of 35 Å. No counterion was included. Previous studies of Rajamani and Gao³² and Röhrig et al.⁵³ using chloride as a counterion find that, because of the large dielectric screening effects of methanol, the effect of the counterion on the structure and spectra of the solvent is minimal. This has been corroborated by experiments showing that the position of the chromophore absorption band in polar solvents is not affected by the nature of the counterion.⁵⁴ The solute parameters were obtained by combining Lennard-Jones interatomic interactions⁵⁵ with electrostatic interactions. Periodic boundary conditions were applied, and spherical cutoffs were used to truncate the PSB11 model and methanol interactions at 9 Å. The electrostatic interaction was calculated with the Ewald method. The temperature was fixed at 298 K using the Nosé–Hoover⁵⁶ thermostat. Each simulation was run for 150 000 time steps, where 50 000 were

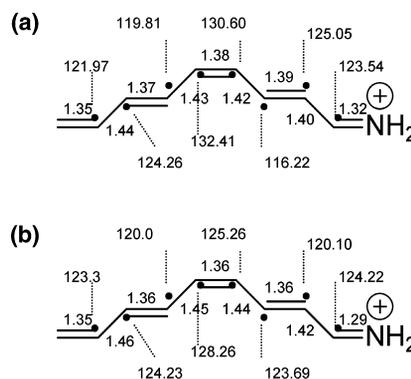


Figure 2. Geometry parameters for the in vacuo optimized geometries (distances in Å): (a) MP2, (b) CASSCF.

for equilibration and 100 000 were for production. A time step of 0.5 fs was used.

During the ASEP/MD cycle, the quantum calculations were performed at the CASSCF or MP2 level of theory using the GAUSSIAN98 package⁵⁷ of programs. Once the solute–solvent structure had been obtained, the electron transition was calculated at the CASSCF level (CASSCF//CASSCF and CASSCF//MP2 calculations). However, it is known⁵⁸ that to correctly describe electron transitions in conjugated molecules one must include the dynamic correlation contribution. Hence, once we had obtained the solvent structure around the solute, we used the CASPT2 method included in MOLCAS-5⁵⁹ to recalculate the transition energies and solvent shift values (CASPT2//CASSCF and CASPT2//MP2 calculations).

Independently of the level of the QM calculation, all ASEP/MD calculations were run for 10 cycles. The final results were obtained by averaging the last five ASEP/MD cycles (250 ps).

IV. Results

In Vacuo Study. In this section we shall present the results for the first two transitions of the UV–vis spectra of the tEtZtEtona-2,4,6,8-tetraenimine cation ($\text{C}_9\text{H}_{10}-\text{NH}_2^+$). This cation, hereafter termed M1, has been widely used as a model of PSB11 because it reproduces important structural features of the real system, in particular, the 11-cis double bond of PSB11, the polyeniminium residues ($-\text{CH}=\text{NH}_2^+$), and the remaining unsaturated chain with the exception of the β -ionone ring replaced by a hydrogen atom. With this model all the conjugated double bonds of the aliphatic chain are included. As the PSB11 ionone ring inside the protein is highly twisted (ca. 60°) with respect to the molecular plane,¹¹ it is expected to show a smaller conjugation with the rest of the polyene chain. In fact, M1 provides a model for a twisted (90°) PSB11 chromophore.

As a first step, the geometry of the system in the ground state was optimized in vacuo at the CASSCF multiconfigurational and MP2 levels of calculation. All geometrical variables were allowed to relax.

In vacuo and at the CASSCF level, the molecule shows a totally planar structure, and the intramolecular parameters are in full agreement with other theoretical studies.⁶⁰ Figure 2b shows these parameters. As in similar oligomers, a clear alternation can be seen between single and double bonds. The bond length alternation (BLA) smooths out as the iminium residue is approached. The BLA value, calculated as the sum of all formal single-bond lengths minus the sum of all formal

Solvent Effects on a Model of Retinal

double-bond lengths, is 0.34 Å. The vertical transition ($^1(\pi \rightarrow \pi^*)$) from the relaxed ground state involves 3.55 eV at the CASSCF/CASSCF level and 2.56 eV at the CASPT2/CASSCF level (Table 3). Clearly, the inclusion of the dynamic correlation component is compulsory if one wants to obtain an accurate transition energy. Our results are almost coincident with those obtained by González-Luque et al.⁶¹ who employed the same model and level of calculations but a somewhat fuller basis set that includes supplementary diffuse functions for a better description of the Rydberg states.

Next, we repeated the estimation of the $^1(\pi \rightarrow \pi^*)$ vertical transition energy at the CASSCF and CASPT2 levels but now performing an MP2 geometry optimization of the M1 model (CASSCF//MP2 and CASPT2//MP2 calculations, respectively). The results showed that the MP2-optimized geometry is also a totally planar structure but appreciably different from that obtained at the CASSCF level. There are smaller differences between single and double bonds (the BLA is 0.20 Å), and the alternation between single and double bonds smooths out faster than for the CASSCF geometry as the iminium residue is approached (Figure 2a). This variation in geometry leads to an energy difference of ca. 7 kcal/mol in the vertical transition energy compared to the CASSCF-optimized geometry energy (3.23 eV for CASSCF//MP2). At the CASPT2//MP2 level of calculation, the vertical transition energy is 2.40 eV. These results agree with those obtained by Schreiber and co-workers^{62,63} who reported values of 3.30 and 2.45 eV for the same transition at the CASSCF and CASPT2 levels of calculation. Those authors used an almost planar B3LYP/6-31G** optimized geometry and an active space of 10 electrons in 10 π -orbitals as well for the multiconfigurational calculation, performing state averaging for the two states considered. (Our calculation refers, unless otherwise specified, to pure root calculations, both in vacuo and in solution.)

Although there are no experimental data for the UV-vis absorption spectra of PSB11 in vacuo,⁶⁶ a precise estimate of the maximum's position is possible. Recently, it has been determined that the maximum of the band in the all-trans photoproduct (PSBT) appears at 2.03 eV.³¹ High-level quantum calculations (Cembran et al.²⁸) of PSB11 and PSBT in vacuo as well as experimental data in different solvents³ do not show any significant differences between the absorption spectra of PSB11 and PSBT. Hence one can assume that the maximum of the absorption band of PSB11 must also be close to 2.03 eV. Taking this value as reference, it seems clear that the CASPT2//MP2 calculation yields better values than CASPT2//CASSCF. In fact, it is known that CASSCF geometries tend to overestimate the BLA⁶⁴ and that this factor has a significant influence on the S_1 vertical excitation energy, a fact previously noted by Hufen et al.²⁹ Our best CASPT2//MP2 calculation overestimates the transition energy by about 0.37 eV due probably to the absence of the β -ionone ring in the model. In fact, this difference is consistent with the hypsochromic shift of 0.3 eV estimated by Wanko et al.³⁰ when the β -ionone ring of the complete chromophore is forced to have a torsion angle of 90° with respect to the original in vacuo torsion of 33° calculated at the B3LYP level.

Another point to consider is the nature of the electron states involved in the vertical transition. It is common to identify the first and second excited states in PSBs as $1B_u$ -like and $2A_g$ -like, or ionic and covalent states, respectively. The calculated oscillator strength for the $S_0 \rightarrow S_1$ in vacuo transition was 1.15. This high value indicates that the transition was to an allowed $1B_u$ -like excited state.

J. Phys. Chem. B, Vol. 110, No. 36, 2006 18067

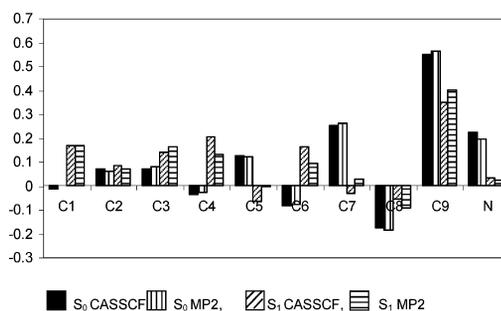


Figure 3. CASSCF calculated electronic charge distribution for the ground and first excited states optimized in a vacuum at the MP2 and CASSCF levels.

TABLE 1: In Vacuo Dipole Moments (D) and in Solution Dipole Moment Increments (D) for the Ground State and the Ionic and Covalent Excited States Calculated at the CASSCF Level

geometry	S_0^a	ionic ^a	covalent ^a	$\Delta\mu$ (S_0) ^b	$\Delta\mu$ (ionic) ^b	$\Delta\mu$ (covalent) ^b
CASSCF(vac)	13.9	1.7	11.2			
CASSCF(sol)				5.1	8.8	5.9
MP2(vac)	13.7	0.9	10.0	5.9	5.5	9.05
MP2(sol)				5.7	8.5	10.0

^a In vacuo. ^b In solution.

In Figure 3, the charge distribution representation for the S_0 and S_1 states calculated with CHELPG at the CASSCF level with CASSCF- and MP2-optimized geometries allows one to analyze the chromophore electron distribution and also the nature of their wave functions. As one can see, S_0 shows an electron deficit located mainly in the C7–N chain fragment and more specifically in the C9–N bond. On the contrary, in S_1 there is no such marked charge location, with its distribution being smoother. During the excitation, almost 40% of the positive charge moves from its position in S_0 to the backbone chain. As a conclusion, it can be noted that, in vacuo, S_0 is a charge-localized state, while S_1 has the charge distributed along the skeleton. These results agree with the situation in polyenes where, using valence bond terms, the ground state corresponds to a dot–dot (covalent) state while the in vacuo first excited state corresponds to a hole–pair (ionic) excitation. Given that S_0 and S_1 present two very different distributions, a notable dipole moment difference can also be expected. This difference was estimated at 12.20 or 12.80 D at the CASSCF or MP2 levels of optimization, respectively (Table 1). The ground state has the largest dipole moment because of its positive charge accumulated in the C7–N fragment. González-Luque et al.⁶¹ obtained similar results in studying the S_0 and S_1 (at the FC point) charge distribution in a similar chromophore model and in vacuo conditions (14.0 D).

Finally we estimated the $S_0 \rightarrow S_2$ transition energy to be 4.13 or 3.16 eV at the CASSCF//MP2 and CASPT2//MP2 levels, respectively, the value of the dipole moment of S_2 being 9.10 D. The calculated oscillator strength for the in vacuo transition from S_0 to S_2 was 0.09. This value indicates that this in vacuo transition is to an optically forbidden state, where the charge is mainly localized in the C7–N fragment. Both ground and second excited states can be considered to be covalent or charge-localized states.

In Solution Study. In this section we shall present the results for the solvent influence on the two lowest vertical transitions

18068 J. Phys. Chem. B, Vol. 110, No. 36, 2006

Muñoz Losa et al.

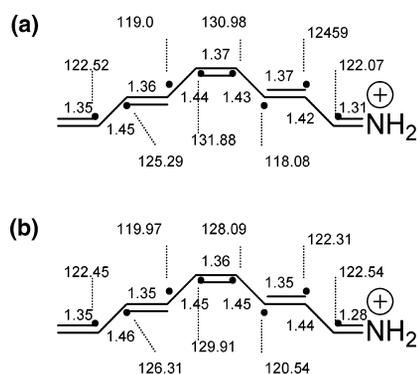


Figure 4. Geometry parameters for the in solution optimized geometries (distances in Å): (a) MP2, (b) CASSCF.

of the M1 model for the PSB11 cation. For the second excited state the state average option was selected, giving equal weight to the two upper roots to avoid convergence problems. Multistate CASPT2 calculations were performed to correct the energies by including the effect of the dynamical correlation. No differences were found with the CASPT2 results, so hereafter this kind of improvement will be referred to as the CASPT2 calculations.

We begin with the analysis of the geometric changes induced by the solvent on the ground state (Figure 4). As expected, interaction with the solvent causes some variations in the C–C bond lengths in comparison with the bond-length alternation in vacuo: Double bonds become shorter, and single bonds become longer. This trend is more evident as one approaches the Schiff base nitrogen and when one uses CASSCF geometries. The BLA values are now 0.39 and 0.29 Å at the CASSCF and MP2 levels, respectively.

In the FC region and at the CASSCF/MP2 level of calculation, the solvent produces an inversion in the stability of the two excited states from the in vacuo situation, with the so-called covalent state becoming lower in energy. This is confirmed in the value of the oscillator strength which is 0.01 for the S_0 – S_1 transition and about 1.0 for the S_1 – S_2 transition. A low value of this magnitude indicates that the studied transition involves states of similar nature that, as was concluded above from studying the solute charge distribution in solution, locate the positive charge mainly on the iminium residue. This was corroborated by the dominant configuration participating in each state, i.e., doubly excited for S_1 and a highest occupied molecular orbital–lowest unoccupied molecular orbital (HOMO–LUMO) transition for S_2 . A similar inversion in the order of the excited states has been found by Ferré et al.¹⁷ in a study of a similar but methylated model in the presence of Glu113. The situation changed when the energies are recomputed at the CASPT2 level. In this case, the ionic state was again the lowest excited state, with the two excited roots being very close in energy (Figure 6). Hence, to make the description of the in solution results clearer, hereafter we will refer to the excited states as ionic (HOMO–LUMO transition) and covalent (doubly excited transition) states, corresponding to the $1B_u$ -like and $2A_g$ -like in vacuo states, respectively.

As expected, the solvent tends to localize the positive charge on the iminium residue. Figure 5 shows the in solution and in vacuo CHELPG charges for the ground and two first excited states of the M1 model, when the ground-state geometry was optimized at the MP2 level of calculation. As one can see from

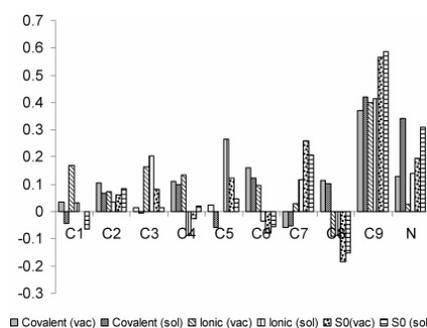


Figure 5. Electronic charge distribution for the first excited states optimized in solution at the MP2 level.

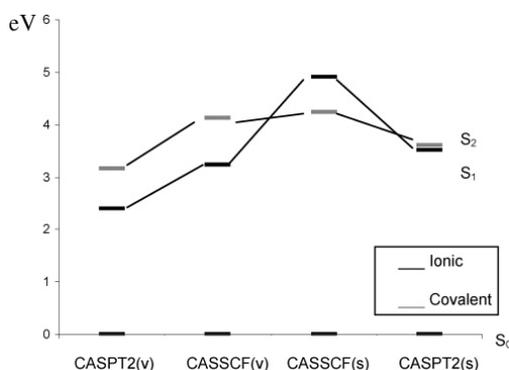


Figure 6. Computed CASSCF/MP2(sol) and CASPT2/MP2(sol) vertical electronic transitions for the ionic and covalent low-lying excited states.

Table 1, the solvent perturbation increases the dipole moment notably, by around 40% in the ground state. This result is independent of the use of in vacuo or in solution optimized geometries. In comparison to the ground state, excited states undergo a much more dramatic increase in their dipole moments as a consequence of the solvent's influence. (The dipole increments were calculated as the difference between the corresponding dipolar components.) As can be observed in Figure 5, the solvent favors charge-localized states, and for all the states there exists an accumulation of positive charge on the right side of the molecule when the solvent effect is taken into account. This effect is estimated at around 18% for the ground and ionic excited states and about 30% for the covalent excited state.

The total value of the solvent shift and its different components, calculated according to eq 7, for the transitions $S_0 \rightarrow$ ionic state and $S_0 \rightarrow$ covalent state are given in Table 2. The first column corresponds to the solvent shift due to the electrostatic interaction between the solute charge distribution and the permanent charges of the solvent. The second and third columns correspond to the interaction between the induced solvent dipoles and the solute charge distribution and permanent solvent charges, respectively. The fourth column is the contribution of the solute distortion energy. The total solvent shift is given in the last column. (CASPT2 values are included in brackets.)

In the transition to the ionic excited state, the solvent shift has a different predominant contribution depending on the kind of calculation. This behavior is consistent with the charge

TABLE 2: Solvent Shift (eV) and Its Components (kcal/mol) Calculated at the CASSCF Level

	δ_{qp}	$1/2 \delta_{pp}$	$1/2 \delta_{pq}$	δ_{dist}^{solute}	$\delta^{a,b}$ (eV)
$S_0 \rightarrow$ Ionic State					
CASSCF//MP2(vac)	22.7 \pm 3.07	6.5 \pm 0.62	-0.6 \pm 0.22	5.8 \pm 1.06	1.49 \pm 0.12 [0.87 \pm 0.01]
CASSCF//MP2(sol)	14.8 \pm 1.36	5.6 \pm 0.23	-0.2 \pm 0.12	18.4 \pm 0.56	1.67 \pm 0.04 [1.11 \pm 0.01]
CASSCF//CASSCF(sol)	12.7 \pm 1.08	2.8 \pm 0.17	-1.1 \pm 0.62	23.9 \pm 0.84	1.66 \pm 0.07 [1.25 \pm 0.02]
$S_0 \rightarrow$ Covalent State					
CASSCF//MP2(sol)	1.2 \pm 0.12	0.4 \pm 0.05	-0.02 \pm 0.02	3.6 \pm 0.34	0.23 \pm 0.01 [0.45 \pm 0.02]

^a Values in parentheses calculated at CASPT2 level. ^b Solvent shift calculated as energy difference between the transition in solution and the same transition in the gas phase.

TABLE 3: In Vacuo and in Solution Transition Energies (in eV) and Oscillator Strength Calculated at Different Levels

	$S_0 \rightarrow$ ionic		$S_0 \rightarrow$ covalent	
	vacuum	solution	vacuum	solution
CASSCF//CASSCF(sol)	3.55	5.22	4.61	4.62
CASPT2//CASSCF(sol)	2.56	3.82	3.58	3.78
CASSCF//MP2(sol)	3.23	4.90	4.13	4.22
CASPT2//MP2(sol)	2.40	3.51	3.16	3.61
experimental (PSB11)	2.03 ^a	2.79 ^b		
Oscillator Strength				
CASPT2//MP2(sol)	1.15	1.00	0.09	0.01

^a Reference 31. ^b Reference 3.

distribution changes that take place during the solvation process. Thus, for the CASSCF//MP2(vac) calculation the largest contribution comes from the solute-solvent electrostatic interaction, with the distortion component being somewhat lower but also positive. In this case, the difference between the energy costs for the polarization of the excited and ground states is estimated at around 5.8 kcal/mol; i.e., the excited state distorts its electron distribution to a greater extent than the ground state given the proportionally greater increment of its dipole moment. Consequently the energy spent in this distortion is greater for the excited state. Nevertheless, due to the fact that the ground and ionic excited states have very different dipole moments in solution, their interaction energies with the solvent (mainly with the solvent permanent charges) are also very different. For this reason, the corresponding components make important contributions to the solvent shift. When the evolution of these components is observed in Table 2, it can be noted that as one moves toward the calculations where the in solution geometry was allowed to relax and the ionic excited state dipole moment became greater, there exists an inversion of the weight of the contribution to the final solvent shift value. Taking into account that the increment of the dipole moment for the ground state is practically independent of the level of calculation, changes in the value of the solvent shift components must be mainly the result of changes in the charge distribution of the ionic excited state. Thus, as $\Delta\mu$ for the excited state becomes greater, the solute-solvent interaction energy becomes higher and more similar to that calculated for the ground state, resulting in a decrease of δ_{qp} and δ_{pp} . With regard to the distortion component and in accordance with the previous conclusion, a greater increment of the excited-state dipole moment in solution leads to a greater value of the distortion energy, which, compared with an almost constant value for the corresponding energy for the ground state, gives rise to an increment in this component. Final values for the solvent shift are given in the last column. The CASSCF//CASSCF(sol) and CASSCF//MP2(sol) calculations give similar results for the solvent shift, with the values of their components being consistent with the above argument.

The calculation performed using the in vacuo MP2 geometry was very useful to better understand the nature of the solvent shift. The solvent shift is affected non-negligibly by the

geometry relaxation during the solvation procedure. Its value increased by ca. 20%, 4.1 kcal/mol, when in solution optimized geometries were used. The distortion component, 18.4 kcal/mol, is the sum of two contributions, one corresponding to the distortion of the electron distribution and the other the energy spent in distorting the geometry. For the CASSCF//MP2(sol) calculation, the geometry relaxation contributes 7.2 kcal/mol to the total distortion energy, with the distortion of the electron distribution being obtained as the difference, yielding a value of 11.2 kcal/mol.

The nature of the solvent shift is completely different for the transition from S_0 to the covalent excited state. In this case, the largest contributions come from the distortion energy. This fact is related to the similar nature of these states. In solution, the initial and final states have similar dipole moment values, and hence the contributions of the electrostatic and polarization components are also similar, with the contribution of these components (δ_{qp} and δ_{pp}) being relatively small. The solvent shift is mainly determined by the distortion energy. With regard to the distortion energy, the value given in Table 2 is consistent with the slightly greater $\Delta\mu$ shown by the covalent excited state in solution when compared with the ground state.

Another point to consider is the contribution of the solvent polarization to the total solvent shift. Perusal of Table 2 shows that the contribution of this component is important in the transition to the ionic excited state but almost negligible for the transition to the covalent one. The reason is that, in the latter case, the interaction between the solute charge distribution and the solvent-induced dipole moments in the ground and excited states cancel mutually. It is important to stress that in no case does this imply that the solvent polarization has no influence on the solute-solvent interaction energy. In fact, it represents almost 30% of the electrostatic contribution.

An important aspect to consider is whether a representation of the solvent polarization by effective charges (as is usual in most calculations) can reproduce the above results obtained using explicit polarizabilities. The solvent shift calculated for the transition to the ionic excited state when one uses effective fixed charges is 1.57 eV at the CASPT2//MP2 level. The difference is only 0.1 eV lower than the value obtained using explicit polarizabilities. Given the approximations introduced in the calculation of the solvent shift, it seems reasonable at a first approximation to neglect the effect of the explicit solvent polarization.

The experimental value of the solvent shift of PSB11 can be estimated to be about 0.76 eV (2.79 eV³ minus 2.03³¹ eV). We obtain for the M1 model 1.25 eV at the CASPT2//CASSCF level and 1.11 eV for the transition to the ionic excited state and 0.45 eV for the transition to the covalent one at the CASPT2//MP2 level.

The analysis of the results shows the strong influence that, in this system, the inclusion of the dynamical correlation has on the final value of the solvent shift. This situation is different

18070 J. Phys. Chem. B, Vol. 110, No. 36, 2006

Muñoz Losa et al.

from that found in other systems, in acrolein, for instance, where the solvent shift is not affected by the inclusion of the dynamical correlation. This difference may be related to the different nature of the solvent shift. In acrolein the main component is the electrostatic interaction while in PSB11 it is the distortion component. Furthermore, although the BLA has a strong influence on the transition energies, it does not affect the solvent shift. Our calculation clearly overestimates the solvent shift. This overestimate can be understood by taking three considerations into account. First, M1 neglects the influence that the β -ionone ring and alkyl groups have on the solvation. Given the polar nature of the solvent and the apolar character of these groups, one expects that its inclusion would decrease the solute-solvent interaction energy and hence the solvent shift. Second, our calculations do not include the dispersion component contribution. This component gives rise to a red shift whose magnitude is very complicated to calculate. Third, M1 has a planar structure while PSB11 has a structure twisted around the central double bond.⁶⁵ The solvent shift is expected to be very sensitive to this aspect given the isomerization process undergone by the system and the known existence of a conical intersection during this event. Preliminary calculations performed in our laboratory show that the solvent shift decreases with increasing torsion angle around the C11-C12 double bond.

V. Conclusions

We have shown that the solvent has a strong influence on the structure, properties, and electronic spectra of a five-double-bond PSB11 model. Major variations in the ground-state geometry were found when optimization was performed in a methanol environment. The difference between single- and double-bond lengths increased compared with the in vacuo optimized geometry. This distortion led to a major localization of the positive charge in the iminium residue for the ground state and consequently a larger dipole moment value. When the $\pi \rightarrow \pi^*$ vertical transition was studied at the CASSCF//MP2 level in solution, a major change in the nature of the first excited states was observed. In this sense, the covalent state became lower in energy than the ionic one, with the order of the states being the inverse of that obtained with in vacuo conditions. Hence, the solvent changed the spectral order of the two lowest excited roots. Nevertheless, when the energies were recalculated at the CASPT2 level, the two lowest excited states became very close in energy and the ionic state returned to being the first excited root. This highlights the importance of including the effect of the dynamical correlation.

The calculated solvent shifts for the model studied were greater than the experimental value for the complete chromophore. This can be mainly attributed to the difference between the geometry of the model and that of the original system. As a consequence, the selected model does not adequately represent the solvation of the complete chromophore. Inside the protein, retinal shows a geometry slightly twisted around the C11-C12 bond, apart from the twist in the β -ionone ring with respect to the aliphatic chain. The M1 model, however, presents a planar structure both in vacuo and in solution. Nevertheless, this kind of structure has been widely used for many years in theoretical studies as the simplest models of the complete chromophore. Future efforts must be directed to a search for a better model, capable of reproducing the main characteristics of the PSB11 electron spectra in condensed media.

Acknowledgment. This research was sponsored by the Dirección General de Investigación Científica y Técnica (Grant No. CTQ2004-05680).

References and Notes

- (1) Schoenlein, W.; Peteanu, L. A.; Mathies, R. A.; Shank, C. V. *Science* **1991**, *254*, 412-415.
- (2) Wang, Q.; Schoenlein, R. W.; Peteanu, L. A.; Mathies, R. A.; Shank, C. V. *Science* **1994**, *266*, 422-424.
- (3) Freedman, K. A.; Becker, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1245-1251.
- (4) Kandori, H.; Katsuta, Y.; Ito, M.; Sasabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2669-2670.
- (5) Kochendoerfer, G. G.; Mathies, R. A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 14526-14532.
- (6) Kandori, H.; Sasabe, H.; Nakanishi, K.; Yoshizawa, T.; Mizukami, T.; Shichida, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1002-1005.
- (7) Warshel, A.; Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5677-5689.
- (8) Warshel, A. *Nature* **1976**, *260*, 679-683.
- (9) Warshel, A.; Barboya, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1469-1476.
- (10) Weiss, R.; Warshel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6131-6133.
- (11) Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C.; Motoshima, H.; Fox, B.; Le Trong, I.; Teller, D.; Okada, T.; Stenkamp, R.; Miyano, M. *Science* **2000**, *289*, 739-745.
- (12) Teller, K.; Okada, T.; Celnhke, B.; Palczewski, K.; Stenkamp, R. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7761-7772.
- (13) Sugihara, M.; Buss, V.; Entel, P.; Elstner, M.; Frauenheim, T. *Biochemistry* **2002**, *41*, 15259-15266.
- (14) Sugihara, M.; Entel, P.; Buss, V. *Phase Transitions* **2002**, *75*, 11-17.
- (15) Yamada, A.; Kakitani, T.; Yamamoto, S.; Yamato, T. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *366*, 670-675.
- (16) Rohrig, U.; Guidoni, L.; Rothlisberger, U. *Biochemistry* **2002**, *41*, 10799-10809.
- (17) Ferre, N.; Olivucci, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6868-6869.
- (18) Gascon, J. A.; Batista, V. S. *Biophys. J.* **2004**, *87*, 2931-2941.
- (19) Vreven, T.; Morokuma, K. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, *109*, 125-132.
- (20) Vreven, T.; Bernardi, F.; Garavelli, M.; Olivucci, M.; Robb, M.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12687-12688.
- (21) Garavelli, M.; Vreven, T.; Celani, P.; Bernardi, F.; Robb, M.; Olivucci, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1285-1288.
- (22) Ben-Nun, M.; Martinez, T. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 9607-9617.
- (23) La Penna, G.; Buda, F.; Bifone, A.; Groot, H. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *294*, 447-453.
- (24) Garavelli, M.; Bernardi, F.; Robb, M.; Olivucci, M. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1999**, *463*, 59-64.
- (25) Molteni, C.; Franck, I.; Parrinello, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12177-12183.
- (26) Hahn, S.; Stock, G. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 1146-1149.
- (27) Migani, A.; Sinicropi, A.; Ferré, N.; Cembran, A.; Garavelli, M.; Olivucci, M. *Faraday Discuss.* **2004**, *127*, 179-191.
- (28) Cembran, A.; González-Luque, R.; Altoè, P.; Merchán, M.; Bernardi, F.; Olivucci, M.; Garavelli, M. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6597-6605.
- (29) Hufen, J.; Sugihara, M.; Buss, V. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 20419-20426.
- (30) Wanko, M.; Hoffman, M.; Strodel, P.; Koslowski, A.; Thiel, W.; Neese, F.; Frauenheim, T.; Elstner, M. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 3606-3615.
- (31) Andersen, L. H.; Nielsen, I. B.; Kristensen, M. B.; El Ghazaly, M. O. A.; Haacke, S.; Nielsen, M. B.; Petersen, M. Å. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12347-12350.
- (32) Rajamani, R.; Gao, J. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 96-105.
- (33) Andruniów, T.; Ferré, N.; Olivucci, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 17908-17913.
- (34) Sánchez, M. L.; Aguilar, M. A.; Olivares del Valle, F. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 313-322.
- (35) Sánchez, M. L.; Martín, M. E.; Aguilar, M. A.; Olivares del Valle, F. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 705-715.
- (36) Muñoz Losa, A.; Fdez. Galván, I.; Martín, M. E.; Aguilar, M. A. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5043-5047.
- (37) Sánchez, M. L.; Martín, M. E.; Fdez. Galván, I.; Olivares del Valle, F. J.; Aguilar, M. A. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 4813-4817.
- (38) Fdez. Galván, I.; Sánchez, M. L.; Martín, M. E.; Olivares del Valle, F. J.; Aguilar, M. A. *Comput. Phys. Commun.* **2003**, *155*, 244-259.
- (39) Chirlian, L. E.; Francl, M. M. *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 894-905.
- (40) Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 361-373.
- (41) Fdez. Galván, I.; Sánchez, M. L.; Martín, M. E.; Olivares del Valle, F. J.; Aguilar, M. A. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 255-263.
- (42) Okuyama-Yoshida, N.; Nagaoka, M.; Yamabe, T. *Int. J. Quantum Chem.* **1998**, *70*, 95-103.

Solvent Effects on a Model of Retinal

J. Phys. Chem. B, Vol. 110, No. 36, 2006 18071

- (43) Okuyama-Yoshida, N.; Kataoka, K.; Nagaoka, M.; Yamabe, T. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 3519–3524.
- (44) Hirao, H.; Nagaoka, Y.; Nagaoka, M. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *348*, 350–356.
- (45) Gao, J. L. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 1061–1071.
- (46) Thompson, M. A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 14492–14507.
- (47) Martín, M. E.; Muñoz-Losa, A.; Fdez.-Galván, I.; Aguilar, M. A. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3710–3716.
- (48) Roos, B. O. In *Ab Initio Methods in Quantum Chemistry*; Lawley, K. P., Ed.; Wiley: New York, 1987; pp 399–446.
- (49) Andersson, K.; Malmqvist, P. A.; Roos, B. O. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 1218–1226.
- (50) Malmqvist, P. A.; Roos, B. O. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *155*, 189–194.
- (51) Refson, K. *Comput. Phys. Commun.* **2000**, *126*, 310–329.
- (52) Refson, K. *Physica B* **1985**, *131*, 256–266.
- (53) Röhrig, U. F.; Guidoni, L.; Rothlisberger, U. *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 1836–1847.
- (54) Platz, P. E.; Moheler, J. H. *Biochemistry* **1975**, *14*, 2340.
- (55) Cornell, W. D.; Cieplack, P.; Bayly, C. I.; Groud, K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Cladwell, J. W.; Kollman, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5179–5197.
- (56) Hoover, W. G. *Phys. Rev. A* **1985**, *31*, 1695–1697.
- (57) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, revision A11.3 Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
- (58) Roos, B. O.; Fülischer, M. P.; Malmqvist P.-Å.; Merchán, M.; Serrano-Andrés, L. In *Quantum Mechanical Electronic Structure Calculations with Chemical Accuracy*; Langhoff, S. R., Ed.; Kluwer: Dordrecht, The Netherlands, 1994.
- (59) Andersson, K.; Barysz, M.; Bernhardsson, A.; Blomberg, M. R. A.; Carissan, Y.; Cooper, D. L.; Cossi, M.; Fleig, T.; Fülischer, M. P.; Gagliardi, L.; de Graaf, C.; Hess, B. A.; Karlström, G.; Lindh, R.; Malmqvist, P.-Å.; Neogrády, P.; Olsen, J.; Roos, B. O.; Schimmelpfennig, B.; Schütz, M.; Seijo, L.; Serrano-Andrés, L.; Siegbahn, P. E. M.; Ståhring, J.; Thorsteinsson, T.; Veryazov, V.; Wierzbowska, M.; Widmark, P.-O. *MOLCAS*, version 5.2; University of Lund: Lund, Sweden, 2003.
- (60) Garavelli, M.; Celani, P.; Bernardi, F.; Robb, M. A.; Olivucci, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6891–6901.
- (61) González-Luque, R.; Garavelli, M.; Bernardi, F.; Merchán, M.; Robb, M. A.; Olivucci, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *17*, 9379–9384.
- (62) Schreiber, M.; Buss, V.; Sugihara, M. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12045–12048.
- (63) Schreiber, M.; Buss, V. *Int. J. Quantum Chem.* **2003**, *95*, 882–889.
- (64) Page, C. S.; Olivucci, M. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 298–309.
- (65) Röhrig, U. F.; Guidoni, L.; Rothlisberger, U. *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 1836–1847.
- (66) During the period of revision of the manuscript, a photoabsorption study of 11-cis Schiff-base retinal chromophore cation in the gas phase has been published: Nielsen, I. B.; Lammich, L.; Andersen, L. H. *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *96*, 18304. This study confirms our prediction and places the absorption band due to the optically allowed excitation to the first electronically excited singlet state at around 600 nm.

