

Mecánica Molecular

MARIA SELMA ARIAS PEREZ

*Departamento de Química Orgánica.- Universidad de Alcalá.
28871 Alcalá de Henares.- Madrid.*

1.0 INTRODUCCIÓN.

En el siglo pasado se entendía la **estructura molecular** de un compuesto como el conocimiento de la unión de los átomos entre sí y el establecimiento de las fórmulas bidimensionales. Sin embargo, a partir de 1930 los estudios de espectroscopia vibracional, la difracción de rayos X o de electrones dieron un significado más profundo al término estructura, considerándose como tal el conocimiento más o menos detallado no sólo de las conectividades de los átomos, sino también de las longitudes de enlace, los ángulos de enlace y los ángulos de torsión de una molécula (Radom, 1982). Desde entonces la determinación de la estructura molecular ha tenido un papel decisivo para la interpretación tanto de las propiedades físicas de un compuesto como de su reactividad química y más recientemente de su actividad biológica, dado que estos aspectos derivan, en último término, de la misma.

Aunque en la actualidad existen numerosos métodos experimentales para la determinación de la estructura molecular, la rápida evolución de los ordenadores y el notable desarrollo de la química computacional han propiciado la incorporación de modelos teóricos para el tratamiento de todos aquellos problemas relacionados con la geometría y la energía molecular. En general, los métodos de cálculo teóricos han supuesto una notable contribución en el campo de la investigación experimental, tanto para la interpretación de los resultados obtenidos y la planificación de futuros trabajos, como para deducir información no asequible experimentalmente.

En principio se pueden considerar tres tipos de métodos de cálculo teóricos: métodos de orbitales moleculares *ab initio* y semiempíricos así como los métodos de mecánica molecular o campos de fuerzas empíricos. La elección de uno u otro método depende de una serie de factores tales como el tamaño de la molécula, el tipo de información y el tiempo requeridos. En este contexto los cálculos de mecánica molecular, en general, requieren tiempos considerablemente menores que los mecano-cuánticos, se pueden aplicar a compuestos de mayor magnitud y complejidad y reproducen los valores experimentales referentes a geometrías y energías con buena precisión. Resulta, por tanto, justificado que en los últimos años la mecánica molecular se halla convertido en una popular y versátil herramienta para el estudio de la estructura molecular y las propiedades con ella relacionadas.

2.0 CONSIDERACIONES GENERALES.

La expresión **mecánica molecular** se emplea ampliamente para definir un método de cálculo basado en la mecánica clásica y diseñado para obtener *a priori* las estructuras y las energías de las moléculas (Engler,1973;Altona,1974;Burkert, 1982; Berg,1989). Muchos de los términos e ideas básicas de este método, puramente empírico, tienen su origen en los formalismos fundamentales de la espectroscopía vibracional y se remontan al año 1930. La idea central es que los enlaces poseen unos valores de longitudes y ángulos ideales o *naturales*, los cuales van a condicionar la geometría molecular.

El desarrollo del método de la mecánica molecular se produce, realmente, a partir de 1946 como consecuencia de la publicación de varios trabajos sobre el empleo de las interacciones de van der Waals conjuntamente con las deformaciones de las longitudes y los ángulos de enlace para obtener, mediante un proceso de minimización, la estructura y la energía de sistemas tensionados y explicar, a partir de las mismas, propiedades relacionadas. En este sentido, la justificación de las velocidades relativas de racemización de algunos bifenilos halosustituidos propuesta por Westheimer se considera como la contribución más importante y con frecuencia el término *método de Westheimer* se aplica como sinónimo de método de la mecánica molecular. Por otra parte, la introducción de los ordenadores y la evolución en el campo de la informática han sido de vital importancia para el desarrollo a nivel práctico de este método, desde 1950 hasta el momento actual, en que es uno de los métodos más utilizados en el área de la química estructural.

La mecánica cuántica establece que las propiedades moleculares quedan descritas en su totalidad por la ecuación de Schrödinger para cada estructura molecular considerada. Sin embargo, la función de onda que describe una molécula tiene infinitos términos por lo que es necesario recurrir a aproximaciones para su resolución. La aproximación de Born-Oppenheimer desdobra la ecuación de Schrödinger en dos partes independientes: una que representa los movimientos de los electrones y otra que considera los movimientos de los núcleos, y se aplica en dos sentidos diferentes. Así, para el estudio de la estructura electrónica frecuentemente se determinan las posiciones de los núcleos correspondientes a un mínimo energético y se mantienen fijas durante los cálculos de la distribución electrónica. El método de la mecánica molecular utiliza la opción contraria, se centra simplemente en el estudio de la disposición de los núcleos y asume que los electrones se distribuirán óptimamente alrededor de ellos. La energía de la molécula en el estado electrónico fundamental es una función de las posiciones nucleares y la superficie de Born-Oppenheimer es una superficie multidimensional que describe la energía de la molécula en términos de las

posiciones de los núcleos. En mecánica molecular se designa generalmente como superficie de energía potencial.

Los métodos de mecánica molecular utilizan un conjunto de ecuaciones, obtenidas empíricamente y variables según los autores, para reproducir la superficie de energía potencial (Engler,1973; Altona,1974; Burkert,1982; Berg,1989). A este conjunto de ecuaciones, cuya forma matemática deriva de la mecánica clásica, se denomina campo de fuerzas (force field) y contiene un conjunto de parámetros ajustables, optimizados de forma que se obtenga la mejor concordancia posible entre las propiedades moleculares, tales como geometrías, energías conformacionales relativas, calores de formación, reactividades, etc., experimentales y calculadas. La filosofía básica de la mecánica molecular reside en la consideración del campo de fuerzas como un modelo computacional para describir la superficie de energía potencial en función de todos los grados de libertad de una molécula. En sentido estricto cada molécula posee su propio campo de fuerzas, sin embargo la interpolación y, a veces, la extrapolación de los datos existentes es, generalmente, una metodología válida. Por esta razón, se asume que el conjunto de ecuaciones y parámetros se puede transferir de una molécula a otra, es decir, la parametrización se efectúa para un grupo de moléculas y los valores así establecidos se utilizan para calcular otros compuestos estructuralmente relacionados. La parametrización del campo de fuerzas es uno de los puntos fundamentales y requiere una elección cuidadosa de los datos experimentales, dado que el grado de fiabilidad del método está limitado por la precisión de los mismos.

Puesto que la mecánica molecular sólo considera el movimiento nuclear, prescindiendo de los electrones, una molécula se puede representar mediante un modelo mecánico, como un conjunto de masas (los átomos) unidas (a través de los enlaces) por fuerzas armónicas o elásticas. Estas fuerzas se pueden describir como funciones de energía potencial de los parámetros estructurales tales como longitudes y ángulos de enlace, ángulos diedros, interacciones no enlazantes, etc. La combinación de las funciones de energía potencial es el campo de fuerzas y la energía, E , de la molécula surge como resultado de las desviaciones de estos parámetros de los valores ideales. De acuerdo con esta suposición, la energía del sistema se puede desglosar en una suma de términos energéticos que representarán todas las interacciones posibles: deformaciones de los enlaces por elongación, plegamiento o rotación, interacción entre masas, etc. (Engler,1973; Altona,1974; Burkert,1982; Berg,1989) (ecuación /1/):

$$E = E_r + E_\theta + E_\omega + E_{VDW} + E_D + E_H + \dots \quad /1/$$

Cada uno de los términos de la ecuación /1/ tiene unas posiciones de equilibrio preferentes, asociadas con unos valores *naturales* o ideales de los parámetros estructurales y unas constantes de fuerza, conocidas experimentalmente o estimadas teóricamente, que permiten evaluar las contribuciones energéticas de cada tipo de desviaciones presentes en una estructura determinada. Así, E_r , tiene en cuenta las deformaciones de las longitudes de enlace - alargamiento o acortamiento del enlace -, E_θ está asociada con las distorsiones de los ángulos de enlace, E_ω es la energía de torsión debida a la modificación de los ángulos diedros por rotación de los enlaces, E_{VDW} , E_D y E_H consideran las contribuciones de las interacciones de van der Waals, las repulsiones electrostáticas y las asociaciones por puentes de hidrógeno, respectivamente.

El sumatorio de todas las componentes conduce a la energía total de la molécula que se denomina *energía estérica*. Este valor no tiene sentido físico por sí mismo, es solamente una medida de las tensiones intramoleculares con respecto a una situación hipotética. Sin embargo, las diferencias de energía para distintas geometrías de la misma molécula proporciona la estabilidad relativa de las mismas y constituye una magnitud apropiada para la comparación con propiedades observables experimentalmente, tales como las poblaciones conformacionales o las barreras rotacionales. Es importante señalar que la energía estérica es, en general, una magnitud dependiente del número de átomos de la molécula y, por tanto, no se puede utilizar para comparar moléculas diferentes (Engler,1973; Altona,1974; Burkert,1982; Clark,1985; Berg,1989).

3.0 DESARROLLO DE LOS CAMPOS DE FUERZAS.

En la práctica, el proceso de desarrollo de un campo de fuerzas (Engler,1973; Altona,1974; Burkert,1982; Clark,1985; Berg,1989) consta de las siguientes etapas:

1. Suposición de un conjunto de ecuaciones para expresar las funciones de energía potencial que componen la ecuación /1/.
2. Parametrización de esas ecuaciones.
3. Retoque y reparametrización de esas ecuaciones hasta llegar a una concordancia aceptable entre los valores calculados y los datos experimentales.

La evolución en el proceso de desarrollo de los distintos campos de fuerzas ha sido constante. Desde la aparición de los primeros programas se han introducido numerosas modificaciones y reparametrizaciones, con el fin de reproducir más fielmente la estructura y las propiedades de los diferentes tipos de moléculas.

En un sentido general, no existen reglas estrictas sobre el número y el tipo de las funciones de energía potencial que debe contener un campo de fuerzas. Los campos de fuerzas más sencillos poseen tan solo las cuatro primeras componentes de la ecuación /1/. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado diferentes campos de fuerzas mediante la selección de unas ecuaciones imprescindibles y un número variable de otras ecuaciones que no parecen tan decisivas, pero cuya inclusión o no permite un tratamiento más correcto de sistemas concretos o la interpretación de propiedades determinadas, condicionando de este modo su aplicabilidad. A modo de ejemplo, en la tabla I se citan algunos de los programas diseñados para efectuar cálculos de mecánica molecular, así como su campo de aplicación.

Tabla I. Programas para cálculos de mecánica molecular.

Programa	Aplicación
QCFF/PI (Warshel,1970)	Hidrocarburos. Incluye sistemas conjugados.
ECEPP (Mormany,1975)	Péptidos.
MM1/MMP1 (Allinger,1973)	Hidrocarburos. La versión MMP1 es la extensión a sistemas conjugados.
MCA (Warshel,1974)	Cálculo del empaquetamiento en cristales.
BIGSTRN (Mislow,1976)	Hidrocarburos.
UNICEPP (Nemethy,1983)	Péptidos. Versión optimizada del ECEPP.
PCK5/PCK6 (Williams,1977)	Cálculo de estructuras cristalinas.
MM2 (Allinger,1976,1977)	Hidrocarburos y moléculas orgánicas con heteroátomos. Última versión MM2(91).
BIGSTRN-2 (Dougherty,1979)	Versión optimizada del BIGSTRN.
MMP2 (Sprague,1987)	Extensión del MM2 a sistemas conjugados.
AMBER (Weiner,1981,1986)	Péptidos y ácidos nucleicos.
CHARMM (Brooks,1984)	Péptidos y ácidos nucleicos.
PCMODEL,MMX (Gajewski,1990)	Compuestos orgánicos e inorgánicos. Basado en los programas MM2 y MMP1.
MM3 (Allinger,1989)	Hidrocarburos. Revisión del MM2. Cálculo de estructuras, frecuencias vibracionales, propiedades termodinámicas y datos cristalográficos.
UFF (Rappé,1992)	Compuestos orgánicos e inorgánicos.

Estos programas, con la excepción del UFF, son asequibles a partir de : Molecular Design (MM3), Polygen (CHARMM), Serena Software (PCMODEL,MMX), Universidad de California (AMBER) y QCPE (Quantum Chemistry Program Exchange) en los restantes casos.

El desarrollo del campo de fuerzas continúa siendo uno de los mayores problemas en la expansión del espectro de aplicación a ciertas áreas como la química médica, la química organometálica, la espectroscopía

vibracional o el cálculo de estructuras cristalinas. Entre otras razones, se pueden considerar:

- La gran variedad de grupos funcionales complejos presentes en una misma estructura.
- La insuficiencia de parámetros. Las moléculas que contienen grupos funcionales o elementos que no están parametrizados en los campos de fuerzas existentes requieren la estimación de nuevos parámetros específicos para cada tipo de nuevo enlace, ángulo de enlace o ángulo de torsión (Hopfinger,1984).
- La falta de algoritmos que resuelvan satisfactoriamente algunas de las funciones de energía potencial.
- El hecho de que no todos los parámetros y constantes de fuerza son realmente transferibles de un programa a otro.

Son de destacar las optimizaciones realizadas recientemente por Allinger y *col.* en el campo de fuerzas MM3 (Allinger,1989) con objeto no sólo de optimizar el cálculo de hidrocarburos (Allinger,1989), sino también de reproducir frecuencias vibracionales, propiedades termodinámicas y datos cristalográficos (Lii,1989a,b), así como por Rappé y *col.* que proponen un campo de fuerzas universal (UFF) (Rappé, 1992) aplicable a todas las posibles combinaciones de los elementos del sistema periódico (Rappé,1992; Casewit,1992a,b). En estos trabajos está presente la idea de una mayor generalidad y la necesidad de una convergencia entre los diferentes programas de cálculo que conduzca a un modelo computacional único.

Otro aspecto importante surge al considerar que el establecimiento de la estructura molecular exige la minimización de la energía del sistema (Engler,1973; Altona,1974; Burkert,1982; Clark,1985; Berg,1989). En primer lugar se selecciona una geometría de prueba para la molécula objeto de estudio mediante unas coordenadas atómicas iniciales, expresadas en forma de coordenadas internas (distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros con unos valores ideales) o coordenadas cartesianas (cada átomo viene caracterizado por sus coordenadas x,y,z), que constituyen los datos de entrada del programa, y se calcula un valor inicial de la energía estérica. El paso siguiente consiste en la optimización completa de la geometría a través de un proceso iterativo de minimización de la energía. Todos los parámetros que definen la geometría del sistema se modifican en pequeños incrementos hasta que la energía global alcanza un mínimo, es decir, se tienen en cuenta todos los grados de libertad.

El objetivo es alcanzar el punto o puntos de mínima energía de la superficie de energía potencial en el menor tiempo posible. Existen diferentes procedimientos matemáticos para llevar a cabo el proceso de minimización (Burkert,1982; Clark, 1985). Algunos programas consideran la primera derivada de la función de energía con respecto a cada una de las coordena-

das, mientras que otros métodos más sofisticados tienen en cuenta la primera y segunda derivadas de dicha función para localizar el mínimo energético. Sin embargo, ninguno de los métodos garantiza que el punto alcanzado corresponda a la estructura de menor energía absoluta, es decir al mínimo global. La minimización de la energía se detiene en el primer mínimo local encontrado, aunque sean posibles otros mínimos de mayor estabilidad. La localización del mínimo global requiere el examen de todas las posibles conformaciones mediante la rotación de todos los enlaces.

Por otra parte, el proceso de minimización de la energía puede efectuarse en coordenadas internas o cartesianas y, en general, se considera que la primera opción presenta la ventaja de simular mejor los movimientos cooperativos de varios átomos o grupos y, adicionalmente, reducir el riesgo de que las moléculas queden atrapadas en un falso mínimo.

En el esquema 1 se recoge el organigrama de un programa general de mecánica molecular, donde se representa esquemáticamente el proceso de cálculo así como la interrelación entre los datos de salida.

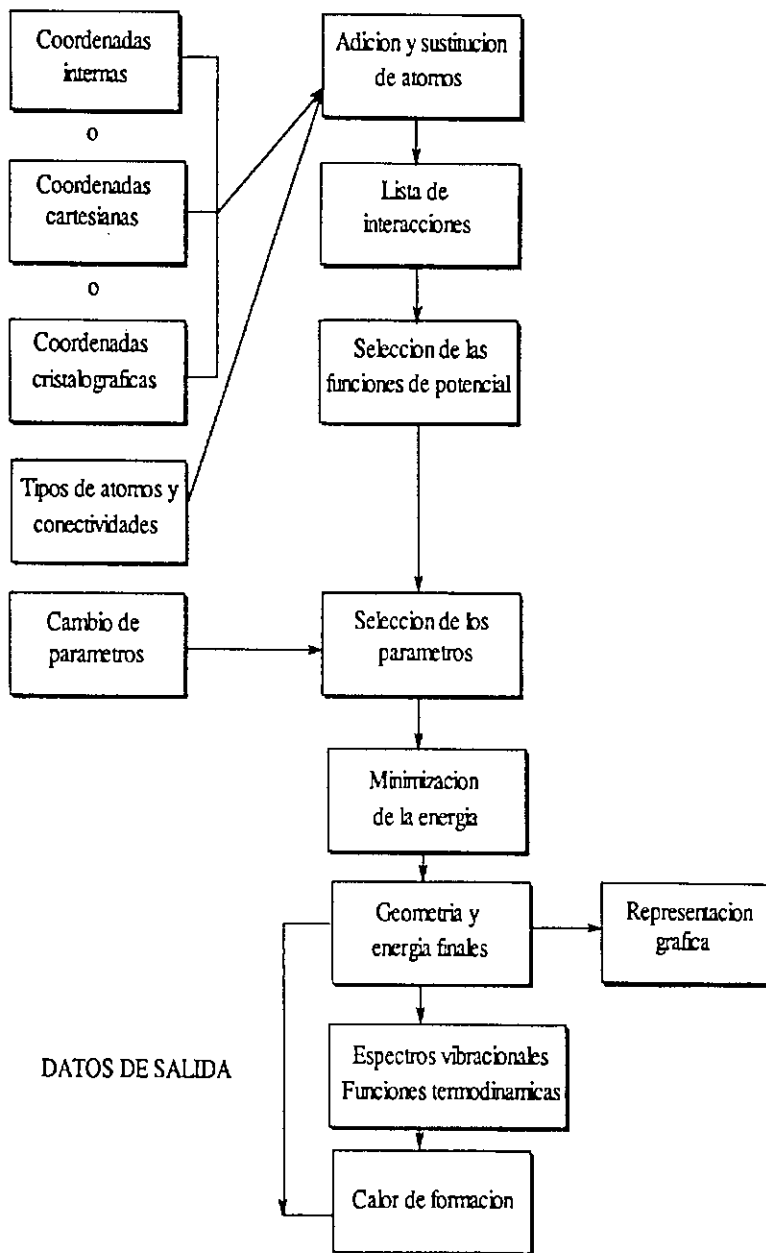
4.0 COMPONENTES DEL CAMPO DE FUERZAS.

Como se ha indicado previamente todos los métodos de mecánica molecular presentan una filosofía común pero difieren en el número y el tipo de las funciones de energía potencial que componen el campo de fuerzas. De este modo, cada autor escoge su propio campo de fuerzas y no es posible un tratamiento general. Por esta razón, se ha centrado la discusión de este apartado en uno de los campos de fuerzas más ampliamente utilizado: el MM2 (Allinger,1976,1977; Burkert,1982).

4.1 Deformaciones de las longitudes y los ángulos de enlace.

Los valores de equilibrio o naturales de las longitudes (r_0) y los ángulos de enlace (θ_0) están perfectamente establecidos en un gran número de casos. Así, para un alcano las longitudes de los enlaces C-C son del orden de 1,53 Å y los ángulos de enlace C-C-C se encuentran comprendidos entre 109 y 114 °, de modo que cualquier desviación de estos valores aumentará el contenido energético del sistema. Teniendo en cuenta que en mecánica molecular una molécula se describe como un conjunto de masas (los átomos) unidas por muelles (los enlaces), la variación energética producida por la deformación de la longitud o del ángulo de un enlace se podrá calcular mediante una función de Morse. Esta función posee un mínimo para los valores de equilibrio (r_0, θ_0) y la energía aumenta a ambos lados de ese punto, de forma más rápida para valores de $r < r_0$ ó $\theta < \theta_0$ y con una pendiente menor para la situación contraria: $r > r_0$ ó $\theta > \theta_0$.

DATOS DE ENTRADA



Esquema 1. Proceso de calculo en un programa general de mecanica molecular.

No obstante, las funciones de Morse generalmente no se utilizan en los campos de fuerzas de mecánica molecular debido a que requieren tiempos de cálculo excesivamente largos. En su lugar se recurre a funciones de potencial armónicas, que siguen la ley de Hooke, como las indicadas en las ecuaciones /2/ y /3/.

$$E_r = \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2 \quad /2/$$

$$E_\theta = \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad /3/$$

En estas expresiones k_r y k_θ son las constantes de fuerza relacionadas con la deformación de las longitudes de enlace (acortamiento o alargamiento del enlace) y de los ángulos de enlace, r y θ son los valores reales que presentan las distancias y ángulos de enlace, r_0 y θ_0 los correspondientes valores de equilibrio.

Estas funciones armónicas tendrán validez en las proximidades de la posición de equilibrio (valores cercanos a r_0 y θ_0), sin embargo para deformaciones muy acusadas se producirán desviaciones notables y el comportamiento del sistema se reproducirá mejor mediante una función potencial más general como la función exponencial de Morse. Para evitar estos problemas y el tiempo excesivo de cálculo que exige el empleo de funciones de Morse se utilizan diferentes aproximaciones. Una opción sencilla consiste en modificar la función cuadrática armónica mediante la adición de términos de orden superior. Una función potencial de este tipo que incluye un término cúbico, como la indicada por la ecuación /4/, permite reproducir las propiedades deseadas en un cierto rango y el

$$E_r = \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2 + k'_r (r - r_0)^3 \quad /4/$$

comportamiento del sistema a longitudes de enlace inusualmente largas, pero presenta también serios inconvenientes. Así, cuando se parte de una geometría muy alejada de la realidad y los valores de r (ó θ) son excesivamente grandes, existe el riesgo de que la molécula se *rompa* puesto que la energía disminuye constantemente. En consecuencia, la utilización de este término requiere un control cuidadoso de los datos de entrada o bien introducir una orden para que el programa asigne, automáticamente, un valor $k'_r = 0$ cuando $r \gg r_0$. En caso contrario, sólo debe utilizarse en los últimos pasos de la minimización. En general, los efectos de las deformacio-

nes de las longitudes de enlace son más críticos que los producidos por las distorsiones de los ángulos de enlace para valores de $\theta > \theta_0$.

La forma de estas funciones de potencial que emplea el campo de fuerzas MM2 se representa en las ecuaciones /5/ y /6/:

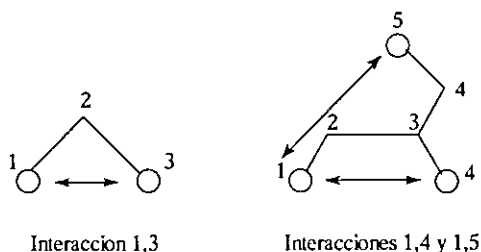
$$E_r = \frac{1}{2} k_r [(r-r_0)^2 - k'_r(r-r_0)^3] \quad /5/$$

$$E_\theta = \frac{1}{2} 3.046 \cdot 10^{-4} \cdot k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + k'_\theta (\theta - \theta_0)^4 \quad /6/$$

Es un hecho bien conocido que la deformación de la longitud de un enlace requiere un aporte energético considerablemente mayor que la distorsión de un ángulo de enlace, por lo que para una molécula distorsionada siempre es de esperar que el mayor grado de deformación corresponda a los ángulos de enlace. Este aspecto se contempla en las funciones de potencial que utilizan los campos de fuerzas a través del valor de las constantes de fuerza k_r y k_θ , de modo que siempre se cumple que $k_\theta < k_r$. Así, en el campo de fuerzas MM2 los valores asignados a estas constantes son $k_r = 4.40$ para un enlace C-C y $k_\theta = 0.450$ para un ángulo de enlace C-C-C (Allinger, 1976, 1977; Burkert, 1982).

Un aspecto adicional se presenta en aquellos compuestos con un plegamiento acusado de los ángulos de enlace ($\theta \ll \theta_0$), como es el caso de los sistemas cíclicos de tres o cuatro eslabones, de los que el ciclobutano constituye un ejemplo característico, para los que se observa que una disminución del ángulo de enlace conlleva un aumento de las longitudes de los dos enlaces asociados con dicho ángulo. La consideración de este hecho físico supuso una adaptación del campo de fuerzas y condujo a una significativa mejora de los datos calculados. Si bien un posible tratamiento sería la introducción de parámetros específicos en el término que considera las deformaciones de las longitudes de los enlaces, E_r , generalmente se utilizan una de los dos alternativas siguientes:

- 1) Asignar un valor de equilibrio a la distancia entre dos átomos unidos a un átomo común para evaluar las interacciones no-enlazantes, del tipo de van der Waals, que se originan entre los átomos en disposiciones relativas 1,3 (esquema 2). Los campos de fuerzas que utilizan esta opción incluyen un término específico para las interacciones 1,3 y se denominan campos de fuerzas de Urey-Bradly.



Esquema 2

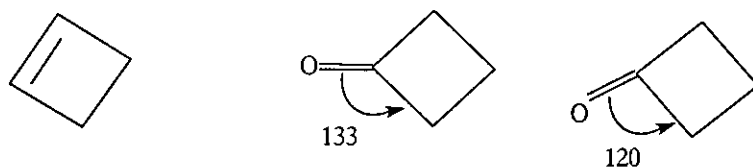
2) Introducir una función cruzada (E_r/E_θ) para reproducir la deformación de las longitudes de enlace como consecuencia de las distorsiones angulares. En el campo de fuerzas MM2 se utiliza esta última opción y las interacciones no enlazantes 1,3 se evalúan a través de un término cruzado que viene dado por la ecuación /7/.

$$E_{r/\theta} = \frac{1}{2} k_{r\theta} (r-r_\theta)(\theta-\theta_\theta) \quad /7/$$

También se obtiene un mayor grado de refinamiento de los cálculos para los átomos trivalentes, que presentan el mínimo de energía para una geometría plana (por ejemplo los átomos de carbono olefínicos o carbonílicos), mediante la diferenciación en la función de energía potencial E_0 de las deformaciones de los ángulos de enlace que tienen lugar en el plano definido por los tres átomos unidos al átomo trigonal y las deformaciones perpendiculares a dicho plano (equivalentes a las flexiones en el plano y fuera del plano, empleando la terminología de la espectroscopia vibracional). Este punto es especialmente importante para la descripción de moléculas como la ciclobutanona y el ciclobuteno (esquema 3), en los que los ángulos de enlace del ciclo son menores de 120° y, como consecuencia, el valor del ángulo de enlace con el átomo exocíclico es anormalmente alto (ángulo C-C=O de 133° en la ciclobutanona). Si no se diferencian ambos tipos de deformaciones angulares el átomo exocíclico (O ó H) se desvía en gran extensión del plano del anillo con objeto de aproximarse al valor de equilibrio de 120° .

4.2 Interacciones no enlazantes.

Desde los primeros tratamientos de la mecánica molecular, las interacciones no enlazantes se han considerado de forma explícita a través de un término que, generalmente, se denomina energía potencial de van der Waals.



Esquema 3

La mayoría de los campos de fuerzas consideran que el término de van der Waals debe contener todas aquellas interacciones entre átomos en disposiciones relativas 1,4 ó superiores (esquema 2), puesto que las interacciones 1,3 están implícitamente consideradas en las deformaciones angulares, a través de un término específico, término de Urey-Bradley, o de un término cruzado $E_{r_{ij}}$ como se ha discutido en el apartado anterior. Se asume que las interacciones no enlazantes intramoleculares e intermoleculares siguen las mismas leyes y las funciones de potencial utilizadas en mecánica molecular se corresponden con las ecuaciones más sencillas establecidas por la teoría de las interacciones intermoleculares, desarrollada en gran extensión en los últimos años.

Las interacciones no enlazantes entre pares de átomos se tratan como una función de la distancia entre los núcleos (r). La forma general de una función de potencial de van der Waals es el resultado de dos componentes: una atractiva a distancias largas y otra repulsiva a distancias cortas. La curva de energía potencial se caracteriza fundamentalmente por: la distancia a la que corresponde un mínimo de energía, r_0 , (relacionada con los radios de van der Waals de los átomos), una determinada profundidad del pozo de potencial (relacionada con la polarizabilidad) y la pendiente de la parte repulsiva (asociada con la *dureza* atómica o capacidad de penetración en el interior del radio de van der Waals).

Las fuerzas atractivas a considerar dependen de la naturaleza de las moléculas objeto de estudio. Las moléculas no polares, al igual que los gases nobles, interactúan a través de los momentos eléctricos inducidos y la atracción es debida a fuerzas dispersivas de London. Las interacciones dipolo-dipolo inducido instantáneas predominan netamente a distancias largas y la energía asociada se describe generalmente como una función de r^{-6} . Las atracciones electrostáticas entre iones deben tratarse, sin lugar a

dudas, mediante el potencial de Coulomb (ecuación /8/), mientras que en moléculas no cargadas pero polares, con momentos dipolares permanentes, lo más correcto es tener en cuenta las interacciones dipolo-dipolo. La energía de estas interacciones se puede calcular por la fórmula de Jeans (ecuación /9/):

$$E_Q = \frac{q_i \cdot q_j}{D \cdot r_{ij}} \quad /8/$$

$$E_D = \frac{\mu_i \cdot \mu_j}{D \cdot r_{ij}^3} (\cos\chi - 3\cos\alpha_i \alpha_j) \quad /9/$$

En la ecuación /9/ D es la constante dieléctrica (efectiva), χ el ángulo entre los dos dipolos μ_i y μ_j , α_i y α_j los ángulos que forman los dipolos con el vector que los conecta.

A distancias suficientemente cortas las interacciones resultantes serán lógicamente repulsivas, debido a que los átomos están *demasiado* próximos. La forma exacta de la función potencial correspondiente no responde a una ley general y se basa en la experiencia.

La energía potencial total debida a la interacción de un par de átomos es, por lo tanto, la suma de las energías resultantes de las fuerzas atractivas y repulsivas. Las funciones de potencial de Lennard-Jones (ecuación /10/) y de Buckingham (ecuación /11/) conducen a buenos resultados para el tratamiento de las interacciones no enlazantes en moléculas neutras.

$$E_{LJ} = A \left(\frac{r_0}{r}\right)^{12} - B \left(\frac{r_0}{r}\right)^6 \quad /10/$$

$$E_B = C e^{D(r/r_0)} - E \left(\frac{r_0}{r}\right)^6 \quad /11/$$

En ambas expresiones la parte atractiva se describe del mismo modo, mediante un término dependiente de r^6 , sin embargo el tratamiento de las interacciones repulsivas es diferente. El potencial de Lennard-Jones asume una dependencia de r^{-12} , mientras que el potencial de Buckingham considera que la pendiente aumenta de forma exponencial. Allinger en el programa

MM2 (Allinger,1976,1977; Burkert,1982) utiliza la ecuación de Hill (ecuación /12/), bastante similar al potencial de Buckingham.

$$E_{VDW} = 2.90 \cdot 10^5 \epsilon e^{-12.50 r_0/r} - 2.25 \epsilon \left(\frac{r_0}{r}\right)^6 \quad /12/$$

En la ecuación /12/ ϵ define la dureza atómica y caracteriza la profundidad del pozo de potencial de una pareja de átomos y r_0 es la distancia a la que corresponde el mínimo de energía, dada como la suma de los radios de van der Waals de los átomos que interaccionan.

Las funciones de potencial indicadas se han obtenido por medida de las distancias de contacto entre átomos en estado sólido de hidrocarburos, diamante y grafito y utilizando radios de van der Waals para los átomos de los gases nobles. Los parámetros necesarios para los restantes átomos del sistema periódico se han estimado por interpolación o extrapolación sobre la base de comportamientos conocidos, y por comparación de los resultados obtenidos en los cálculos de mecánica molecular con los datos experimentales. Adicionalmente, se asume que las interacciones entre dos átomos son independientes de los restantes átomos de la molécula y aditivos.

Este tratamiento de las interacciones no enlazantes, tanto desde un punto de vista general, como de la mecánica molecular, en particular, ha sido ampliamente criticado. Uno de los problemas más importantes reside en la consideración de los átomos como esferas que no es válida para el caso de moléculas, si bien la introducción de las polarizabilidades de los átomos constituye un factor corrector. Esta descripción es más adecuada para los átomos grandes que para los pequeños como el hidrógeno, en cuyo caso la desviación de un modelo esférico centrado en el núcleo es muy acusada. El procedimiento adoptado por algunos campos de fuerzas como el MM2 (Allinger,1976,1977; Burkert,1982) para el tratamiento de este problema consiste en considerar el átomo como una esfera en la que el centro se encuentra desplazado con respecto a la posición del núcleo. Esta aproximación reproduce mejor, en general, las interacciones de van der Waals.

La consideración de los átomos de oxígeno y nitrógeno como no esféricos en el potencial de van der Waals es otra aproximación muy útil que se incluye en el campo de fuerzas MM2 (Allinger,1976,1977; Burkert,1982). El hecho de que las repulsiones del átomo de oxígeno, por ejemplo, deberían ser mayores en las direcciones de los pares de electrones sin compartir se simula mediante la introducción de los pares de electrones sin compartir como pseudoátomos, con unos potenciales de van der Waals propios.

4.3 Energía potencial de torsión.

Todos los intentos realizados para diseñar campos de fuerzas de mecánica molecular prescindiendo de este término condujeron a resultados contradictorios. Así, la modificación de los parámetros de van der Waals para reproducir las barreras de rotación conduce a valores ilógicos de otras propiedades. Algunos autores interpretan este término energético como una corrección de la anisotropía de las repulsiones de van der Waals, sin embargo la racionalización más extendida considera que es el resultado de las interacciones entre enlaces no incluidas en las interacciones de van der Waals. La función de energía potencial de torsión describió los cambios de la energía molecular producidos por la rotación alrededor de los enlaces y se expresa generalmente como una función del ángulo diedro ó de torsión (ω).

La espectroscopía vibracional describe, normalmente, la rotación alrededor de un enlace como una expansión de una serie de Fourier (ecuación /13/), en la cual los seis primeros términos, algunas veces, se pueden determinar experimentalmente a partir de los sobretonos.

$$E_{\omega} = \sum_j \frac{1}{2} V_j [1 - \cos(j\omega)] \quad /13/$$

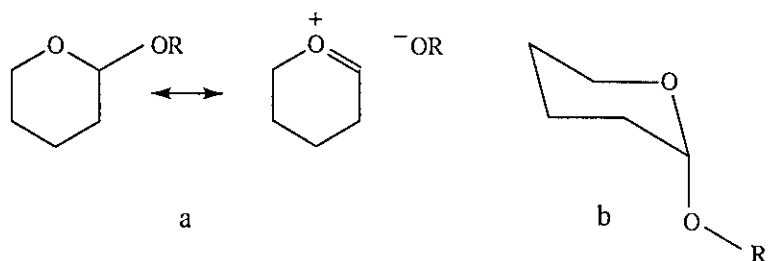
En la mayoría de los casos, los campos de fuerzas de la mecánica molecular consideran los tres primeros términos de esta serie y los parámetros V_1 , V_2 y V_3 (ecuación /14/) se estiman sobre la base de una buena concordancia entre las conformaciones calculadas y las observadas experimentalmente, para un grupo de moléculas de prueba.

$$E_{\omega} = \frac{1}{2} V_1 (1 + \cos\omega) + \frac{1}{2} V_2 (1 - \cos 2\omega) + \frac{1}{2} V_3 (1 + \cos 3\omega) \quad /14/$$

Desde un punto de vista físico, los términos torsionales de la ecuación /14/ representarían: la interacción dipolo-dipolo (V_1), la hiperconjugación (en alcanos) o la conjugación (en sistemas insaturados) (V_2) y el impedimento estérico (V_3). Los dos primeros términos (V_1 y V_2) tienden a ser mayores, numéricamente, en los sistemas que contienen heteroátomos que en los hidrocarburos. Una de las principales diferencias entre los programas de mecánica molecular MM1 (Allinger,1973; Wertz,1974) y MM2 (Allinger,1976,1977; Burkert,1982) es la inclusión, en este último, de valores de V_1 y V_2 distintos de cero para las rotaciones alrededor de algunos enlaces sencillos.

Los sistemas que presentan interacciones 1,4 entre pares de electrones sin compartir constituyen ejemplos muy significativos de la importancia de

los términos en V_1 y V_2 . Así, la interpretación del efecto anomérico (Stoddard,1971), de gran importancia no sólo en los carbohidratos sino también en los acetatos cíclicos y acíclicos, en general, como es el caso de los 2-alcoxitetrahidropiranos, ha dado lugar a diferentes aproximaciones. Aunque su justificación es compleja (Stoddard,1971), se puede atribuir, al menos en parte, a una interacción hiperconjugativa del orbital p_z del oxígeno cíclico y el orbital σ^* del enlace C-O contiguo, es decir, a la deslocalización por retrodonación de un par de electrones no enlazantes, np, de un oxígeno en el orbital σ^* del enlace C-O adyacente (a, esquema 4). Esta interacción orbitalaria compensa la reducción de la densidad electrónica σ del átomo de carbono, causada por la polarización de los enlaces C-O y justifica la preferencia por una disposición axial del grupo OR y una disposición sesgada alrededor del enlace O(ciclo)-C-O-R (b, esquema 4) (Noerskov-Lauritsen,1984).



Esquema 4

En otros sistemas la hiperconjugación es menos importante pero decisiva, dado que la consideración de las interacciones no enlazantes no es suficiente para la obtención de resultados razonables. Es el caso de los fragmentos CCOC y CCNC, cuyo comportamiento se puede reproducir bien teniendo en cuenta los términos rotacionales V_1 y V_2 .

El potencial de torsión alrededor de un doble enlace está determinado fundamentalmente por el término V_2 y en algunos casos se incluye un cuarto término en la ecuación /14/ (V_4) para el tratamiento de estos sistemas. La situación es más compleja para sistemas muy tensionados como las trans-cicloolefinas o los dobles enlaces que presentan sustituyentes muy ramificados, debido a las desviaciones de la planaridad producidas por las deformaciones angulares fuera del plano, que destruyen la simetría alrededor del doble enlace. En estos casos, el potencial de torsión es función, principalmen-

te, de la disminución del grado de solapamiento de los orbitales π . Las deformaciones angulares fuera del plano originan un cambio de la hibridación de los átomos de carbono implicados y se consideran separadamente.

Los sistemas conjugados que contienen electrones π deslocalizados se tratan de manera distinta y el potencial de torsión alrededor de dobles enlaces parciales es una de las principales diferencias.

Adicionalmente, las interacciones torsionales generales son insuficientes para el tratamiento de sistemas cíclicos con una elevada tensión anular como el ciclobutano. El comportamiento particular del ciclobutano es debido a las deformaciones de las longitudes de enlace asociadas a distorsiones elevadas de los ángulos de enlace, discutidas anteriormente en el apartado 4.1., y en mecánica molecular se ha tratado de reproducir a través de diferentes aproximaciones. Una posibilidad supone el empleo de un término cruzado E_0/E_ω , que incluye las interacciones torsionales y las deformaciones angulares (ecuación /15/). Este término sólo es efectivo para deformaciones grandes de los ángulos de enlace, y tiene un efecto pequeño para los restantes sistemas. Otra alternativa, que conduce a mejores resultados, consiste en asignar un valor diferente (mayor) a la constante torsional V_3 (ecuación /14/) para anillos de cuatro miembros.

$$E_{\theta\omega} = k_{\theta\omega}(\theta - \theta_0)(\omega - \omega_0) \quad /15/$$

4.4 Otros términos.

En la mayoría de los campos de fuerzas las interacciones no enlazantes para los hidrocarburos saturados o insaturados se representan exclusivamente por la ecuación de van der Waals (ecuación /12/) debido a que los momentos dipolares de los enlaces son pequeños y, en general, se consideran como compuestos no polares. Sin embargo en compuestos más polares, con cargas o momentos dipolares permanentes, las interacciones electrostáticas adquieren una notable importancia y su consideración, tal y como se ha indicado en el apartado 4.4.2., exige tratamientos diferentes.

Las dos aproximaciones más utilizadas son el modelo de cargas puntuales, en el que las cargas se tratan como puntos geométricos, y el modelo dipolar que emplea un conjunto de momentos dipolares de enlace junto con los momentos de los pares de electrones sin compartir, para reproducir los momentos dipolares observados en las moléculas con un

grupo funcional, más frecuentes. Para las moléculas que contienen dos o más dipolos suficientemente separados, los momentos dipolares totales y la energía de las interacciones electrostáticas correspondientes se pueden calcular aproximadamente a través de la ecuación de Jeans (ecuación /9/). Sin embargo, los resultados obtenidos en los restantes casos son poco satisfactorios. En estos métodos, la efectividad de las interacciones electrostáticas depende de la constante dieléctrica del medio existente entre las cargas o dipolos interaccionantes (denominada constante dieléctrica efectiva) y su estimación es otro de los problemas a tener en cuenta.

La evaluación de los efectos del disolvente y/o de las interacciones intermoleculares, como los puentes de hidrógeno, es otro aspecto de las interacciones electrostáticas. Los cálculos de mecánica molecular se llevan a cabo para las moléculas aisladas, es decir, en fase gaseosa. Para los hidrocarburos y algunas moléculas no polares las propiedades conformacionales y estructurales no dependen en gran extensión de la fase, aunque con frecuencia los ángulos de torsión, cuya deformación requiere, en general, un aporte energético pequeño, varían considerablemente. La situación es mucho más compleja en moléculas que contienen más de un enlace polar o de dos átomos con una fracción de carga elevada. Los efectos del disolvente se han tratado en muchos casos a través de la constante dieléctrica efectiva del mismo. Sin embargo, esta aproximación no es muy adecuada y presenta numerosos inconvenientes como la estimación de la constante dieléctrica efectiva del disolvente, que no tiene el mismo sentido que la constante dieléctrica medida experimentalmente y, a escala molecular, puede ser sustancialmente diferente. En general, estos efectos exigen un tratamiento más complejo y detallado (Burkert,1982; Ivanov,1986).

4.5 Calores de formación.

Aunque el calor de formación no es una función que esté formando parte de lo que se conoce como campo de fuerzas, su cálculo es una posibilidad adicional de los programas de mecánica molecular de indudable proyección práctica, dado que es una magnitud fundamental para establecer la estabilidad relativa de diferentes moléculas, que no sean entre sí isómeros conformacionales (Burkert,1982; Osawa,1982,1983). Generalmente, el método de determinación experimental implica la medida del calor de combustión de un compuesto y, para compuestos no gaseosos, del calor de vaporización (o sublimación). Con frecuencia, el error en la determinación de los calores

de vaporización es elevado e introduce un grado de incertidumbre considerable en el valor del calor de formación experimental.

En mecánica molecular los calores de formación se calculan mediante un sumatorio de diferentes contribuciones, debidas a las energías de formación de los enlaces, las tensiones de la molécula, representadas por la energía estérica, y un conjunto de contribuciones de tipo estadístico relacionadas con los niveles vibracionales, los equilibrios conformacionales, etc. En el programa MM2 (Allinger,1976,1977; Burkert,1982) algunos de los términos estadísticos se engloban en las contribuciones de los enlaces y se consideran no sólo las debidas al número y tipo de los enlaces existentes (cuyas energías de formación se evalúan a temperatura ambiente), sino también las originadas por el tipo de agrupamientos presentes y que hacen referencia a los rasgos estructurales propios de cada molécula.

Los calores de formación obtenidos para hidrocarburos saturados son excelentes y muy superiores a los que proporcionan otros métodos de cálculo. La desviación standard para un conjunto de cuarenta y dos compuestos es de 1.76 kJ/mol, mientras que el error experimental medio es de 1.67 kJ/mol (Burkert,1982).

A pesar de esta excelente concordancia en los hidrocarburos saturados, la precisión disminuye para los alquenos y es menos satisfactoria para compuestos polares conteniendo heteroátomos (Burkert,1982). Estos resultados reflejan también la necesidad de un mayor grado de refinamiento de las funciones del campo de fuerzas para reproducir las interacciones electrostáticas, más importantes en estos compuestos, así como de un mayor número de parámetros para evaluar los calores de formación.

5.0 RELACIONES CON LA MECÁNICA CUÁNTICA. SISTEMAS CONJUGADOS.

Como se ha indicado previamente, tanto los métodos mecano-cuánticos como los de mecánica molecular utilizan la aproximación de Born-Oppenheimer y consideran los movimientos nucleares y electrónicos, aunque con puntos de vista diferentes. En los cálculos mecano-cuánticos se deben asumir diferentes posiciones de los núcleos y determinar el mínimo de energía total con respecto a las posiciones internucleares, antes de estudiar la distribución tridimensional de los electrones alrededor de los núcleos. La mecánica molecular trata los núcleos y los electrones asociados como

unidades interconectadas por las funciones de potencial; los electrones no se consideran de forma explícita pero se contemplan como la causa del campo de potencial en el que se encuentran inmersos los núcleos. Por tanto, todos los cálculos referentes a las geometrías y las energías conformacionales, ya sean cuánticos ó clásicos, deberían conducir a resultados similares.

En los cálculos mecano-cuánticos *ab initio* que emplean la aproximación del campo autoconsistente (Hartree-Fock) el nivel de precisión depende de las funciones de onda atómicas utilizadas para la resolución de la ecuación de Schrödinger (ecuación /16/). La base mínima es la STO-3G, en la que los orbitales, de tipo Slater, se representan por tres funciones

$$H\psi = E\psi \quad /16/$$

gaussianas, y conduce a resultados razonablemente buenos, aunque con una precisión del orden de diez veces menor que los obtenidos por mecánica molecular. Estos resultados se pueden optimizar aumentando la extensión de las funciones de onda de la base escogida, pero los tiempos de cálculo necesarios son considerablemente más largos. En general, un cálculo mecano-cuántico requiere un tiempo proporcional a la cuarta potencia del número de orbitales considerados, mientras que uno de mecánica molecular es proporcional a la tercera potencia del número de átomos. La razón principal de la mayor rapidez de cálculo de los métodos de mecánica molecular es que la energía se obtiene como una simple suma de términos para cada conjunto de coordenadas atómicas. No obstante, es necesario tener en cuenta que los cálculos *ab initio* se pueden efectuar para cualquier molécula o fragmento y no requieren ninguna información experimental relacionada con el sistema. Por el contrario, en los cálculos de mecánica molecular están implicados un gran número de parámetros cuyos valores se establecen en función de los estudios previos sobre compuestos relacionados, lo que supone una limitación drástica para el estudio de moléculas realmente nuevas, que no existe en los cálculos *ab initio*.

Por otra parte, los métodos mecano-cuánticos semiempíricos suponen una simplificación de los cálculos *ab initio*, mediante la omisión de algunas integrales correspondientes a las interacciones electrónicas lo que supone una reducción notable del tiempo de cálculo, pero también una menor precisión. Estos métodos utilizan la aproximación de introducir una serie de parámetros para compensar las integrales omitidas, cuyos valores numéricos se estiman (de forma similar a como lo hace la mecánica molecular) a través de la

concordancia entre los resultados obtenidos y los determinados experimentalmente o los calculados por otros métodos. Los tiempos de cálculo requeridos son del orden de 10^2 veces menores que los de los métodos *ab initio*, pero, en cualquier caso, superiores a los de mecánica molecular.

A pesar de la filosofía básica de los métodos de mecánica molecular, existen situaciones en las que los electrones se consideran explícitamente. Así, al describir los campos de fuerzas se ha aludido a la consideración de los pares de electrones sin compartir como pseudoátomos con un radio de van der Waals propio, aproximación muy útil para el tratamiento de éteres y aminas, pero que no parece ser tan crítica para otros heteroátomos o para los átomos de oxígeno y nitrógeno que participan en otros tipos de grupos funcionales como grupos carbonilo ó amidas (Burkert,1982; Noerskov-Lauritsen,1984). Otros casos se han planteado al describir la energía potencial de torsión y las interacciones electrostáticas, especialmente importantes en moléculas con grupos muy polares. La consideración de los momentos dipolares asociados a los enlaces presenta la ventaja adicional de poder generar, a través del programa de cálculo, los momentos dipolares moleculares, que pueden ser muy útiles para algunos compuestos (Burkert,1982).

Los sistemas π conjugados han supuesto un problema especial para los métodos de mecánica molecular y para su tratamiento se recurre a la mecánica cuántica. El mayor inconveniente que presentan estos sistemas, desde el punto de vista de la mecánica molecular, es debido a que la reproducción correcta de las estructuras de las moléculas conjugadas exige la consideración de los efectos de la variación del orden de enlace en diferentes moléculas, que no permiten generalizar los parámetros estimados para un grupo de compuestos. Las diferentes soluciones propuestas suponen la incorporación de un tratamiento de orbitales moleculares para el sistema π (Burkert,1982).

La aproximación utilizada por los programas de cálculo MMP1 (Allinger,1973; Wertz,1974) y MMP2 (Sprague,1987) supone la incorporación de términos adicionales a los programas MM1 (Allinger,1973; Wert,1974) y MM2 (Allinger,1976,1977; Burkert,1982) que permiten realizar el cálculo de los orbitales moleculares del sistema π mediante los métodos del campo autoconsistente VESCF y SCF, respectivamente. En ambos casos, a partir de una geometría inicial se lleva a cabo el cálculo del sistema π , admitiendo siempre una disposición plana, y a continuación se establecen los órdenes de enlace mediante los valores de los coeficientes de las funciones de onda

obtenidas. El paso siguiente consiste en asumir que existen relaciones lineales entre los órdenes de enlace y las siguientes magnitudes: la longitud de equilibrio del enlace, la constante de fuerza del término de potencial que considera las deformaciones de las longitudes de enlace, k_r , y las barreras de torsión. Las constantes de fuerza y las longitudes de enlace se calculan a través de estas relaciones y se introducen en el campo de fuerzas de mecánica molecular. El programa efectúa de forma iterativa y secuencial los cálculos de mecánica cuántica y de mecánica molecular hasta obtener un conjunto consistente de longitudes y órdenes de enlace.

A través de esta metodología se obtienen las longitudes de enlace correctas no sólo para moléculas conjugadas planas como el naftaleno, sino también para sistemas distorsionados con desviaciones moderadas de la planaridad. Estos resultados se pueden atribuir a que, en estos programas, no es necesario asumir que los sistemas π y σ se pueden tratar de forma independiente para las moléculas no planas, aproximación que sólo es válida para sistemas planos. En la aproximación de Allinger y *col.* (Allinger,1973; Wertz,1974; Burkert,1982; Sprague,1987) se admite que la separación σ - π es válida y las constantes de fuerza se obtienen para el sistema plano. Si la geometría de la molécula se desvía de la disposición plana el cálculo cuántico se lleva a cabo para una geometría plana ideal y la constante de fuerza no cambia, simplemente se considera que se ha producido un desplazamiento a una posición diferente de la curva de energía potencial.

Los programas MMP1 y MMP2 difieren en el tratamiento de la relación entre el orden de enlace y la función de potencial torsional, así como en el cálculo de la energía de conjugación, además del método utilizado para los cálculos mecano-cuánticos, mencionado previamente. En general, la versión MMP2 ha supuesto una optimización del método original (programa MMP1), particularmente útil para el cálculo de los calores de formación de sistemas conjugados y no conjugados, magnitud que no se puede reproducir con el programa MMP1.

Resulta por tanto evidente que los métodos de la mecánica molecular se pueden refinar mediante la incorporación de ciertas características propias de la mecánica cuántica y/o parámetros calculados a través de ésta aproximación teórica. Por otra parte, dado que la mecánica molecular supone una interpolación de los datos experimentales existentes, generalmente predice geometrías moleculares muy similares a las que se pueden obtener por métodos experimentales. Estas geometrías optimizadas por mecánica

molecular se pueden utilizar como datos de entrada para los cálculos mecano-cuánticos y constituyen una aportación de la mecánica molecular a la mecánica cuántica, que está adquiriendo un alto grado de aceptación en los últimos años.

6.0 APLICACIONES.

A pesar de las drásticas simplificaciones y asunciones que llevan implícitas los métodos de la mecánica molecular, la facilidad de optimización y reparametrización de las funciones de energía potencial de los campos de fuerzas ha dado lugar a un notable desarrollo de este método, y a una buena concordancia entre los valores experimentales y los calculados de un gran número de propiedades moleculares.

Dado que la mecánica molecular se ha convertido en una herramienta habitual para explicar y predecir numerosas propiedades moleculares de tipo estático y dinámico, la consideración detallada de sus posibles aplicaciones es sumamente amplia, por lo que sólo se van a comentar, a título orientativo, algunas de ellas. Para un tratamiento exhaustivo se pueden consultar las diferentes revisiones y trabajos publicados a este respecto (Burkert,1982; Osawa,1982,1983; Allinger,1989; Lii,1989a,b; Rappé,1992; Casewit,1992a,b).

Para el estudio estructural y, particularmente, de los aspectos esteroquímicos de los diferentes compuestos orgánicos e inorgánicos es deseable la utilización de tantos métodos como sea posible, aunque la información obtenida no es igualmente útil en todos los casos. En la actualidad existen numerosos métodos experimentales para la determinación de la estructura molecular: difracción de rayos X, métodos espectroscópicos, etc. Aunque el método de difracción de rayos X es capaz, en principio, de proporcionar una información completa de la estructura de un compuesto, con frecuencia presenta serios inconvenientes. En general, es necesario que el compuesto se pueda obtener en forma cristalina y la geometría de la molécula, en estado sólido, puede estar influida por los efectos de campo en el cristal y no reflejar exactamente las propiedades del compuesto aislado y/o en disolución. Este último aspecto es particularmente crítico para el caso de moléculas flexibles que pueden adoptar con relativa facilidad varias conformaciones. La conformación observada en estado cristalino puede ser la que describa mayoritariamente la molécula en disolución (medio en el que tienen lugar un gran número de reacciones químicas y el habitual en sistemas biológicos), o bien puede haber una contribución importante de otras conformaciones.

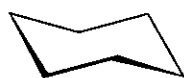
Los métodos espectroscópicos, tales como la resonancia magnética nuclear (RMN), adquieren una gran importancia para la elucidación no sólo

de la constitución, sino también de los aspectos configuracionales y conformacionales en disolución. La evolución en el campo de la espectroscopía de RMN (Derome,1987) a nivel instrumental (equipos de alta resolución) y metodológico (métodos de pulso, transformación de Fourier, métodos bi y tridimensionales) ha supuesto una notable contribución para la química estructural y, además, en otros campos como la medicina y la biología.

La determinación de la estructura molecular mediante cálculos teóricos, como los de mecánica molecular, es fundamental cuando la aplicación de los métodos experimentales no proporciona la información deseada.

Teniendo en cuenta la naturaleza de los métodos de mecánica molecular resulta evidente que una de sus aplicaciones más importantes sea el análisis conformacional en sus dos aspectos, estático y dinámico. El estudio conformacional es fundamental para comprender no solo las propiedades físicas de las moléculas sino también la reactividad química o la actividad biológica.

El análisis conformacional estático estudia la molécula en sus mínimos energéticos, globales o locales, es decir en las conformaciones más estables que puede adoptar. Por ejemplo, es un hecho bien conocido que el ciclohexano puede adoptar tres conformaciones distintas (esquema 5): **silla** (la más estable), **bote distorsionado** y **bote**, que no es un mínimo energético, sino un estado de transición entre dos conformaciones de bote distorsionado. La situación es similar cuando en la molécula existe un heteroátomo; sin embargo, la presencia de sustituyentes en el anillo puede modificar la estabilidad de estas conformaciones en función de su naturaleza, número y posiciones relativas, y el conformero más estable puede ser una silla distorsionada o incluso un bote con mayor o menor grado de deformación.



silla



bote distorsionado



bote

Esquema 5

La mecánica molecular es una técnica eficaz a la hora de establecer la geometría de las conformaciones que puede adoptar una molécula

determinada, así como el orden de estabilidad de las mismas. También permite evaluar el contenido energético de interacciones estéricas entre grupos, uno de los aspectos más conflictivos del análisis conformacional estático. No obstante, conviene recordar en este punto que a partir de una geometría inicial el programa no busca automáticamente todos los posibles mínimos de la superficie de energía potencial y tampoco alcanza directamente el mínimo global, sino que se detiene en el primer mínimo local encontrado. La localización del mínimo global requiere el exámen de todas las posibles disposiciones geométricas que puede adoptar la molécula por rotación alrededor de todos los enlaces. Algunos programas como el MM2 o el PCMODEL incorporan diferentes opciones para facilitar el cálculo, como son la posibilidad de rotación simultánea de dos enlaces (de gran interés en sistemas cíclicos) o de giro simultáneo de varios enlaces a intervalos de 120° (útil para sistemas acíclicos, en los que es posible obtener todos los rotámeros alternados minimizados). La metodología de los programas de dinámica molecular resuelve de forma más eficiente la situación al ser capaz de remontar barreras energéticas pequeñas. Por esta razón, recientemente algunos programas de mecánica molecular (las versiones MM2(91) y PCMODEL(90)) incorporan también una opción de dinámica molecular que permite comprobar si el punto alcanzado corresponde realmente a un mínimo de la superficie de energía potencial.

El análisis conformacional dinámico se centra en el estudio de aquellas propiedades moleculares que no se pueden explicar en función de las diferencias de estabilidad entre conformeros estáticos, y requieren la consideración de conformaciones en equilibrio. Un conformero es siempre un mínimo energético con un significado estático, mientras que una conformación es un punto cualquiera de la superficie de energía potencial, lo que implica que la molécula puede adoptar esa disposición espacial durante un tiempo más o menos breve, es decir, se trata de una concepción dinámica de una molécula en movimiento.

Dentro del análisis conformacional dinámico se pueden incluir todos los procesos que presupongan un cambio, más o menos rápido, de la conformación. Por ejemplo, se puede dirigir al estudio de las barreras de rotación alrededor de un enlace y la geometría de los estados de transición implicados, así como las causas (interacciones) que originan dicha barrera.

Otro aspecto hacia el que se puede orientar el estudio dinámico son las propiedades magnéticas derivadas de la resonancia magnética nuclear (RMN), en particular las constantes de acoplamiento vecinal $^1\text{H} - ^1\text{H}$, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ y $^{13}\text{C} - ^{13}\text{C}$, debido a la relación existente entre la magnitud del acoplamiento y el ángulo diedro definido por los enlaces correspondientes. Desde el punto de vista de la RMN los equilibrios conformacionales por rotación alrededor

de enlaces se pueden considerar como procesos de intercambio internuclear de posiciones magnéticas (Becker,1980; Derome,1987). Se trata, por tanto, de fenómenos dependientes del tiempo y se puede presentar una amplia gama de posibilidades entre dos situaciones extremas con respecto a la escala de tiempos de la RMN:

- a) Régimen lento: la resonancia de los núcleos de cada conformación se observa separadamente, siendo posible establecer los parámetros magnéticos de las diferentes conformaciones presentes.
- b) Régimen rápido: las señales de cada núcleo de las diferentes conformaciones colapsan en una única señal y el valor observado para cualquier parámetro magnético será una media ponderada de los valores del mismo en cada una de las especies individuales.

Esta última situación es muy frecuente para moléculas flexibles, por lo que el valor observado, para una constante de acoplamiento vecinal, vendrá dado por la ecuación /17/ (Becker,1980):

$$J^{obs} = \sum_{i=1}^n N_i \cdot J_i^o \quad ; \quad \sum_{i=1}^n N_i = 1 \quad /17/$$

donde J^{obs} es el valor experimental de la constante, N_i es la población conformacional expresada como fracción molar de la conformación i y J_i^o es el valor de la constante para dicha conformación, cuya estimación se puede realizar a través de diversas relaciones empíricas propuestas por diferentes autores (Haasnoot,1980; Altona,1989) conociendo la geometría de las diferentes conformaciones.

Los cálculos de mecánica molecular ofrecen dos tipos de datos fundamentales para la elucidación de las preferencias conformacionales de un compuesto determinado: por un lado se obtiene una descripción detallada de la geometría de las diferentes conformaciones posibles, que incluye los valores de los ángulos diedros; por otra parte es posible hacer un cálculo de las poblaciones, en función de la energía estérica de cada conformero de la molécula. A partir de las geometrías de las diferentes conformaciones deducidas es posible calcular los valores de las constantes de acoplamiento vecinal en cada una de ellas y, con estos datos y las poblaciones conformacionales, estimar un valor de dichas constantes para el compuesto estudiado. La comparación entre los valores calculados y observados experimentalmente permitirá corroborar los resultados obtenidos. Asimismo, esta sistemática es válida para la asignación de configuraciones relativas de compuestos con varios átomos de carbono asimétricos y/o dobles enlaces con isomería geométrica, y se ha aplicado exhaustivamente para el estudio de compuestos orgánicos de naturaleza muy diversa.

Adicionalmente, los cálculos teóricos de mecánica molecular sobre las preferencias conformacionales permiten conocer los contenidos de energía de las diferentes conformaciones que puede adoptar la molécula por distorsión de la conformación de mínima energía, y que sean más acordes con los requerimientos geométricos de un receptor o de una reacción determinados. A partir de los valores de las diferencias de energía con respecto a la conformación más favorable energéticamente, se puede deducir si la conformación activa o reactiva es o no fácilmente accesible y, por tanto, prever si una molécula puede llegar a presentar una actividad específica o su comportamiento en una reacción determinada.

Otro campo de aplicación deriva de las relaciones entre la mecánica molecular y la espectroscopía vibracional. Como se ha indicado previamente, la mecánica molecular ha adoptado del análisis vibracional las funciones de potencial para las coordenadas individuales, como las longitudes y los ángulos de enlace, pero sólo una parte de su formalismo. La espectroscopía vibracional se centra en el estudio de las fuerzas que mantienen unidas las moléculas mediante un análisis de coordenadas normales. El campo de fuerzas de la mecánica molecular no es un campo de fuerzas en el sentido de un análisis de coordenadas normales, sino un conjunto de funciones de potencial análogas a las de los campos de fuerzas vibracionales. La diferente filosofía de ambos tipos de campos de fuerzas se pone de manifiesto en el tratamiento de numerosos aspectos, como por ejemplo: 1) el análisis vibracional se basa en coordenadas independientes, mientras que la mecánica molecular considera todas las posibles coordenadas internas; 2) los campos de fuerzas utilizados en espectroscopía no incluyen específicamente las interacciones no enlazantes de orden superior a 1,3 y sus efectos se evalúan indirectamente, a través del ajuste de las constantes de fuerza para moléculas individuales; 3) la asunción de parámetros transferibles, por tanto, está más restringida en espectroscopía vibracional y las constantes de fuerza utilizadas, generalmente, no presentan los mismos valores numéricos.

A partir de las funciones de potencial de la mecánica molecular se pueden derivar un campo de fuerzas para el análisis vibracional y las coordenadas normales, mediante el establecimiento de la matriz de las segundas derivadas de la energía potencial. Por esta razón, la introducción de un mayor grado de refinamiento de las funciones y de los parámetros del campo de fuerzas de la mecánica molecular, conduciría a una situación óptima: el mismo campo de fuerzas sería capaz de reproducir: estructuras y sus energías relativas, frecuencias vibracionales, propiedades termodinámicas, datos cristalográficos, reactividades, etc. En este sentido, Allinger y *col.* (Allinger,1989; Lii,1989a,b) diseñaron el programa MM3 para hidrocarburos.

Si se conoce la posición de equilibrio y la superficie de energía potencial en la proximidad de cada átomo, también se pueden calcular los niveles vibracionales correspondientes a mínimos de energía y, de este modo, las frecuencias características de los espectros vibracionales (espectros infrarrojos y Raman, incorporando las reglas de selección para descartar las transiciones prohibidas), así como las poblaciones de los estados fundamental y excitados, utilizando una distribución de Boltzmann. Se puede, entonces, determinar el punto cero de energía y la energía vibracional de cada conformación. Adicionalmente, el contenido de energía de todo el sistema se puede establecer considerando una distribución de Boltzmann de todas las conformaciones y a partir de sus poblaciones se pueden determinar la entropía del mismo y las funciones termodinámicas que dependen de las variaciones de las poblaciones con la temperatura.

Las aplicaciones de la mecánica molecular a los diferentes aspectos de las reacciones químicas - reactividad molecular - son más limitadas (Burkert,1982; Osawa,1982,1983). El hecho de que la reactividad molecular sea función de la estructura electrónica exige la incorporación de cálculos mecano-cuánticos para el establecimiento de los orbitales moleculares. No obstante, los cálculos de mecánica molecular se aplican a la resolución de numerosos problemas de reactividad.

La mecánica molecular se puede aplicar, directamente, para predecir las proporciones de estereoisómeros formados en procesos que transcurran en condiciones de control termodinámico. El equilibrio químico entre estereoisómeros se trata de forma análoga a los equilibrios conformacionales. El cálculo de las velocidades de reacción requiere el establecimiento de la geometría y la energía de un modelo del estado de transición, de acuerdo con la teoría de Eyring. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la información disponible sobre los estados de transición no es suficiente para una parametrización fiable de un campo de fuerzas completo. Por esta razón, muchos estudios se basan en la consideración de los intermedios de reacción y los campos de fuerzas se optimizan de forma que se obtenga la mejor concordancia con las velocidades de reacción experimentales.

Mediante la utilización de diferentes aproximaciones se han estudiado las velocidades de reacción de los procesos de sustitución nucleófila bimolecular (mecanismo S_N2) de halogenuros de alquilo, reacciones de solvolisis e isomerizaciones a través de iones carbenio como intermedios, reacciones radicalicas, de hidrogenación (como la predicción de la facilidad

de hidrogenólisis de diferentes enlaces carbono-carbono en sistemas cíclicos tensionados) y de oxidación de alcoholes a cetonas, el control de la selectividad diastereofacial de los procesos de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales o proquirales y reacciones electrocíclicas, entre otras.

7.0 VENTAJAS Y LIMITACIONES.

A lo largo de este capítulo se han descrito, brevemente, la filosofía y los aspectos básicos de la mecánica molecular con la obligada mención de algunas de las ventajas y limitaciones inherentes al propio método. Puesto que la mecánica molecular es un método empírico, basado en datos experimentales, cabría preguntarse: ¿para qué calcular las estructuras y las energías de las moléculas si se pueden determinar experimentalmente?. Existen, al menos, dos motivos que lo justifiquen: uno de tipo práctico que es la rapidez para obtener la información deseada. La determinación experimental implica la síntesis, separación y purificación del compuesto deseado así como la selección del método adecuado y su aplicación. Pero además hay una razón científica, puesto que los cálculos teóricos pueden ser una ayuda valiosa para la mejor comprensión de los hechos experimentales. Entonces, se podría formular la pregunta inversa: ¿para qué realizar determinaciones experimentales si se pueden obtener los mismos resultados, con menor esfuerzo, mediante cálculos teóricos?. La respuesta es que el grado de fiabilidad de los métodos de mecánica molecular está limitado por la precisión de los datos experimentales seleccionados para su parametrización, de modo que si se extrapola en demasía, los resultados obtenidos pierden precisión y fiabilidad.

Los métodos de la mecánica molecular no se pueden usar indiscriminadamente como consecuencia intrínseca de su origen. La consideración de sus limitaciones permitirá eliminar o, al menos, minimizar muchos errores. En este sentido conviene recordar que la mecánica molecular se ha diseñado para calcular moléculas estables y, aunque se puede aplicar a estados de transición de reacciones químicas y a otras especies inestables, estas aplicaciones conllevan mayor dificultad. La mecánica cuántica es la mejor aproximación para el estudio de aquellas propiedades moleculares que dependan, fundamentalmente, de los efectos electrónicos. Por otra parte, el tratamiento de moléculas con grupos funcionales o átomos no parametrizados en los campos de fuerzas existentes, solo es posible si se estiman los parámetros necesarios. Adicionalmente, es importante la selección del campo de fuerzas a utilizar en función de la naturaleza de las moléculas y las propiedades a determinar (véase la tabla 1). Así, los programas MM2/MMP2 son los más utilizados para moléculas de pequeña o moderada magnitud molecular, mientras que los programas AMBER ó CHARMM, standard para macromoléculas, sólo conducen a resultados cualitativos. El programa

AMBER emplea un campo de fuerzas híbrido y se aplica, principalmente, para el estudio de las interacciones entre moléculas pequeñas y macromoléculas.

Teniendo en cuenta estas limitaciones y valorando en su justa medida los resultados procedentes del cálculo teórico, la mecánica molecular ofrece un gran número de ventajas: conceptualmente es más asequible que la mecánica cuántica, como consecuencia de basarse en la mecánica clásica, y los programas diseñados son de fácil manejo y de una gran versatilidad. En muchos casos, se incluye un soporte gráfico y la opción de expresar las geometrías calculadas en diferentes formatos, lo que permite su utilización directa, como datos de entrada, para otro tipo de cálculos como los mecanocuánticos. Estas ventajas, junto con la rapidez de cálculo y la bondad de los resultados son las principales razones de su amplia utilización.

8.0 BIBLIOGRAFIA.

- Allinger, N. L.; Sprague, J. T. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3893.
Allinger, N. L. (1976) *Adv. Phys. Org. Chem.* 13, 1.
Allinger, N. L. (1977) *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8127.
Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. (1989) *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8551.
Altona, C.; Faber, D. H. (1974) *Top. Curr. Chem.* 45, 1.
Altona, C.; Ippel, J. H.; Westra Hoekzema, A. J. A.; Erkelens, C.; Groesbeek, M.; Donders, L. A. (1989) *Magn. Reson. Chem.* 27, 564.
Becker, E. D. (1980) " *High Resolution NMR. Theory and Chemical Applications*", Academic Press, New York, 2^a Ed.
Berg, U.; Sandström, J. (1989) *Adv. Phys. Org. Chem.* 25, 2.
Brooks, B. R.; Bruccoleri, R.E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. (1984) *J. Comput. Chem.* 5, 486.
Burkert, U.; Allinger, N. L. (1982) " *Molecular Mechanics*", ACS Monograph 177. American Chemical Society. Washington, D. C.
Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Rappé, A.K. (1992 a) *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10035.
Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Rappé, A.K. (1992 b) *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10046.
Clark, T. A. (1985) " *A Handbook of Computational Chemistry*", Wiley, New York.
Derome, A. E. (1987) " *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*", Pergamon Press, Oxford.
Dougherty, D. A.; Mislow, K. (1979) *J. Am. Chem. Soc.* 101, 1401.
Engler, E. M.; Andose, J. D.; Schleyer, P. von R. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* 95, 8005.

- Gajewski, J. J.; Gilbert, K. E.; Mckelvey, J. (1990) " *Advances in molecular Modelling*", Editor Liotta, D., JAI Press, Greenwich, CT, vol 2, p. 65.
- Hassnoot, C. G. A.; de leevw, F. A. A. M.; Altona, C. (1980) *Tetrahedron*, 36, 2783.
- Hopfinger, A. J.; Pearlstein, R. A. (1984) *J. Comput. Chem.* 5, 486.
- Ivanov, P. M. (1986) *J. Mol. Struct.* 140, 359.
- Lii, J. H.; Allinger, N. L. (1989 a) *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8566.
- Lii, J. H.; Allinger, N. L. (1989 b) *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8576.
- Momany, F. A.; McGuire, R. F.; Burgess, A. W.; Scheraga, H. (1975) *J. Phys. Chem.* 79, 2361.
- Mislow, K. (1976) *Acc. Chem. Res.* 9, 26.
- Nemethy, G.; Pottle, M. S.; Scheraga, H. A. (1983) *J. Phys. Chem.* 87, 1883.
- Noerskov Lauritsen, L.; Allinger, N. L. (1984) *J. Comput. Chem.* 5, 326.
- Osawa, E.; Musso, H. (1982) *Top. Stereochem.* 13, 117.
- Osawa, E.; Musso, H. (1983) *Angew. Chem. Inter. Ed. Engl.* 22, 1.
- Radom, L. (1982) " *Molecular Structure and Conformation*", Editor Csizmadia, I. D., Elsevier. Amsterdam.
- Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10024.
- Sprague, J. T.; Tai, J. C.; Yuh, Y.; Allinger, N. L. (1987) *J. Comput. Chem.* 8, 581.
- Stoddard, J. F. (1971) " *Stereochemistry of Carbohydrates*" Wiley Interscience, New York.
- Warshell, A.; Lifson, S. (1970) *J. Chem. Phys.* 53, 582.
- Warshell, A.; Huler, E.; Rabinovich, D.; Shakked, Z. (1974) *J. Mol. Struct.* 23, 175.
- Weiner, P. K.; Kollman. P. A. (1981) *J. Comput. Chem.* 2, 287.
- Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Nguyen, D. T.; Case, D. A. (1986) *J. Comput. Chem.* 7, 230.
- Wertz, D. H.; Allinger, N. L. (1974) *Tetrahedron* 30, 1579.
- Williams, D. E.; Starr, T. L. (1977) *J. Comput. Chem.* 1, 173.