

ENSEÑANZA

Comenzamos la sección dedicada a **Metodología** con un trabajo de la Profesora Lorna Bailey y de la alumna de Tercer Ciclo Elena Soriano sobre la utilización de las nuevas técnicas computacionales en el modelado de moléculas y reacciones orgánicas. Estas técnicas permiten visualizar la forma y volumen de moléculas, su estructura electrónica, ... Además, permiten diseñar nuevas moléculas que satisfagan formas y propiedades predeterminadas.

A continuación, en el apartado dedicado a **Taller y Laboratorio**,

incluimos, como experimento histórico, los trabajos de Proust sobre la ley de las proporciones múltiples; como experimento ingenioso, describimos la determinación experimental de la constante h de Planck, de cuya aparición en la Ciencia se celebra ahora el centenario, que realizó Millikan en 1916 cuando demostró la validez experimental de la ecuación de Einstein sobre el efecto fotoeléctrico; y, como experimento casero, describimos cómo se puede obtener luz polarizada por reflexión en una superficie transparente.

En la sección dedicada a las **Nuevas Tecnologías en Enseñanza**, el Profesor Miguel Delgado nos ofrece un proyecto para potenciar la comunicación entre alumnos y profesores en nuestra Facultad utilizando el programa Scientific Notebook, del que ya habíamos hecho una reseña en el número pasado¹.

Finalmente, incluimos, como viene siendo habitual, la reseña de libros, vídeos, CD-Rom y programas de ordenador, que nos han proporcionado diferentes profesores de la Facultad.

PROBLEMAS METODOLÓGICOS DE LA ENSEÑANZA DE LAS CIENCIAS

Química Computacional y modelización de moléculas y reacciones orgánicas

La importancia de la Química Computacional ha sido reconocida con la concesión del Premio Nobel de Química en el año 1998 a John Pople y Walter Kohn, pioneros de los métodos de cálculo *ab initio* y de la teoría del funcional de la densidad (DFT), respectivamente. La modelización molecular basada en la Química Computacional mediante ordenador se ha convertido en una herramienta muy utilizada por los químicos orgánicos. Esta técnica ofrece información importante sobre la estructura tridimensional, las características fisicoquímicas, las comparaciones estructurales y permite la visualización de complejos moleculares [1].

La Ciencia siempre ha usado los conceptos y las ideas que modelizan el mundo real. A menudo estos modelos son verbales, matemáticos o

gráficos. La química utiliza los modelos gráficos para expresar sus conceptos en mayor medida que el resto de las ciencias. De esta forma, el dibujo de líneas se ha convertido en el lenguaje habitual de los químicos. Sin embargo, este modelo no puede expresar el volumen de la molécula ni la estructura electrónica de la misma.

La aparición de las técnicas por ordenador ha permitido llevar a cabo la modelización con mayor rapidez y precisión y ha permitido incorporar otro tipo de información que anteriormente no podía estar incluida en el modelo. Los gráficos permiten dibujar virtualmente una infinita variedad de representaciones, desde las de varillas (tipo Dreiding) hasta las superficies moleculares (tipo Corey-Pauling-Koltun o

CPK) y pueden representarse las propiedades electrónicas o superponerse con facilidad para comparar volúmenes. Esta metodología posee el poder potencial de diseñar nuevas moléculas que satisfagan formas predeterminadas, como por ejemplo la búsqueda de una nueva estructura que mimetice la forma y las propiedades fisicoquímicas de una molécula activa y, por tanto, que sea capaz de ocupar el centro activo de una enzima o receptor. (Fig. 1)

Existe una diversidad de métodos computacionales [2] que pueden clasificarse como:

- (i) Mecánica Molecular (basados en el ajuste de funciones sencillas con datos experimentales – pueden emplear-

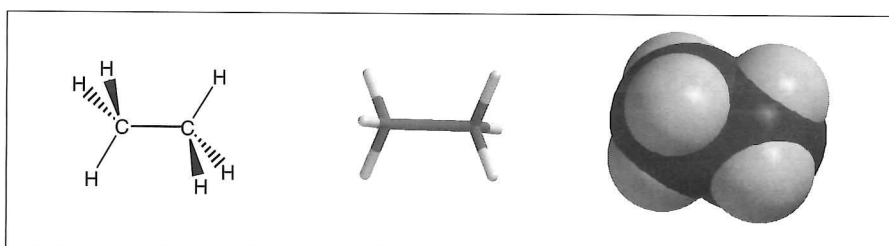


Figura 1. Modelos Dreiding y CPK de la molécula de etano.

¹ 100cias@uned, n.º 2, 117-8 (1999).

se para moléculas grandes, de cientos de átomos),

- (ii) semiempíricos (reducen el tiempo de computación mediante el uso de parámetros y proporcionan una descripción adecuada de las geometrías de los estados de equilibrio y de transición – son prácticos para moléculas de menos de 100 átomos), y
- (iii) los métodos de orbitales moleculares *ab initio* (proporcionan descripciones buenas de geometrías de equilibrio y estados de transición, conformaciones y termoquímica de reacciones – en la práctica están limitados a moléculas pequeñas).

Entre los primeros métodos aproximados de orbitales moleculares, bases teóricas precursoras de la modelización molecular actual, destacan las contribuciones de Hückel (Teoría de orbitales moleculares de Hückel, 1931), Hoffmann (ampliación de la Teoría de Hückel, 1963), Coulson, Longuet-Higgins y Dewar (Teoría de la perturbación de orbitales moleculares, 1969) y Woodward y Hoffman (1969) (diferentes aproximaciones y aplicaciones de la Teoría de orbitales moleculares frontera), entre otras [3]. Muchas han sido también las sucesivas aproximaciones, modificaciones y correcciones realizadas a los modelos mecanocuánticos propuestos, que han conseguido que actualmente se disponga de medios teóricos relativamente precisos para llevar a cabo simulaciones computacionales.

La base de un programa de mecánica molecular es el campo de fuerzas que utiliza. Muchos de los campos de fuerza se parecen entre sí aunque existan diferencias entre ellos. MM2 o MM3 [4] se comportan bien en moléculas pequeñas y son los más usados por químicos orgánicos. Aunque están parametrizados para proteínas y ácidos nucleicos, los bioquímicos y los biólogos suelen emplear los de AMBAR [5] o CHARMM [6] para

este tipo de moléculas. Uno de los campos de fuerzas más recientes, el MMFF94 desarrollado por Merck Pharmaceuticals, aunque está limitado a sistemas orgánicos comunes y a los biopolímeros, proporciona mejor información cuantitativa sobre la geometría molecular y la conformación que los campos más sencillos.

El método mecanocuántico, teóricamente más riguroso para hallar los campos de fuerzas, está basado en los cálculos *ab initio* que utilizan un Hamiltoniano completo (H) con todas las interacciones para determinar la función de onda, Ψ . Los cálculos *ab initio* más potentes con bases extendidas tipo 6-311G** y DFT resultan lentos incluso para moléculas pequeñas en los ordenadores actuales y esta situación es especialmente crítica a medida que crece el tamaño de la molécula.

Dentro de la aproximación de Born-Openheimer, los **métodos mecanocuánticos semiempíricos** difieren de los *ab initio* y entre sí en el tratamiento de las interacciones intramoleculares de repulsiones entre electrones y núcleos. De entre todos ellos el método PM3, uno de los más recientes, ha sido desarrollado como perfeccionamiento del AM1, y está basado en la aproximación NDDO (del inglés Neglect of Diatomic Differential Overlap) que no tiene en cuenta el solapamiento diatómico diferencial. Aproxima el Hamiltoniano molecular mediante un conjunto de parámetros determinados empíricamente [2b].

El método de cálculo idóneo para resolver un problema determinado es el que garantice la precisión deseada, además de adaptarse a los recursos computacionales disponibles. Entre los programas comerciales se pueden destacar las serie Gaussian para cálculos *ab initio* (Pople), MOPAC [2b] y Hyperchem para cálculos semiempíricos (Hypercube Inc.), y Spartan que incluye los anteriores además de DFT. (Wavefunctions Inc.).

La utilización de las estaciones de trabajo gráficas se está extendiendo cada vez más. Son sistemas

de rastreo en los que un ordenador con su propio sistema operativo y capacidad de almacenaje está integrado con la pantalla gráfica. Las estaciones de trabajo más conocidas son: Silicon Graphics, Sun Graphics y Apollo.

Los modelos gráficos generados por ordenador no solamente sirven para proporcionar información estructural, sino que también facilitan la interpretación de resultados en los cálculos mecanocuánticos. Así, pueden obtenerse datos sobre los orbitales moleculares, la densidad electrónica total y la densidad de espín (para sistemas con electrones de valencia), además de los potenciales electrostáticos y de polarización. La densidad electrónica del sistema puede proporcionar información sobre la posibilidad de reacciones nucleófilas o electrófilas en alguna región concreta de una molécula.

A continuación se muestran los modelos gráficos, generados por el programa Spartan, [2c] a partir de los cálculos mecanocuánticos.

• **Densidad electrónica.** El cálculo de esta propiedad permite la visualización de la nube electrónica de la molécula, formada por las nubes electrónicas de los átomos constituyentes. La mecánica cuántica es capaz de proporcionar la forma y el valor de la densidad electrónica (n.º electrones/unidad volumen) a diferentes valores. Así, dependiendo del valor de densidad elegido, se pueden construir superficies de isodensidad indicativas de la forma y tamaño molecular (densidad=0,002 electrones/bohr³, Fig. 2), o bien construir la superficie a nivel de los enlaces (densidad=0,1 electrones/bohr³, Fig. 3), (1 bohr=0,529117 x 10⁻¹⁰m). Esta *superficie de enlace* puede ser útil, por ejemplo, en la descripción de estados de transición de reacciones químicas, donde unos enlaces se van rompiendo y otros formando.

• **Densidad de espín.** Hace referencia a la diferencia en el número de electrones por unidad de volumen de espines de signo contrario. Lógicamente, el cálculo de esta pro-

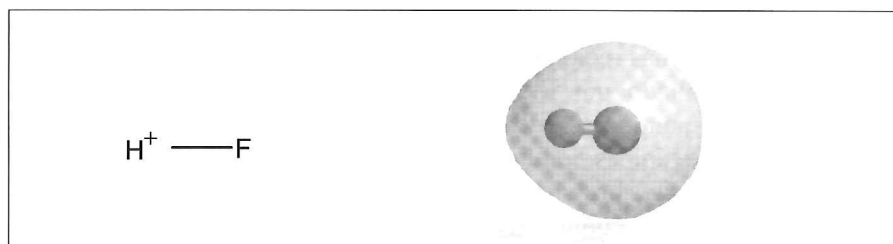


Figura 2. Superficie de isodensidad electrónica=0.002 elec/bohr³ para el fluoruro de hidrógeno, donde se comprueba cómo existe una diferente distribución de densidad electrónica alrededor de los dos núcleos que se correlaciona con la distinta electronegatividad de ambos.

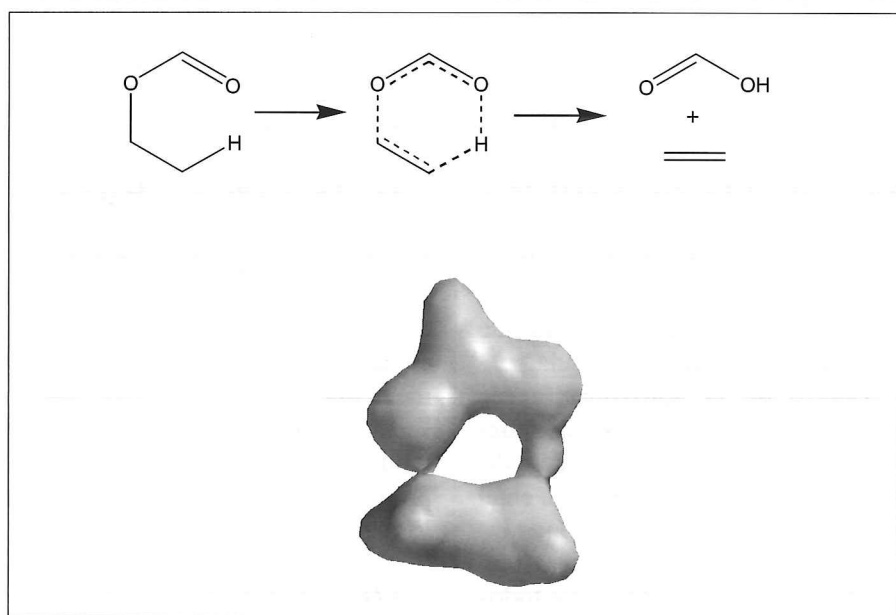


Figura 3. Superficie de densidad de enlace del estado de transición de la pirólisis del formiato de etilo. Se observa un mayor parecido a los productos que a los reactivos: el enlace CO se encuentra prácticamente roto y el hidrógeno que migra está enlazado de forma más clara al oxígeno, como en el producto, que al carbono, como en el reactivo.

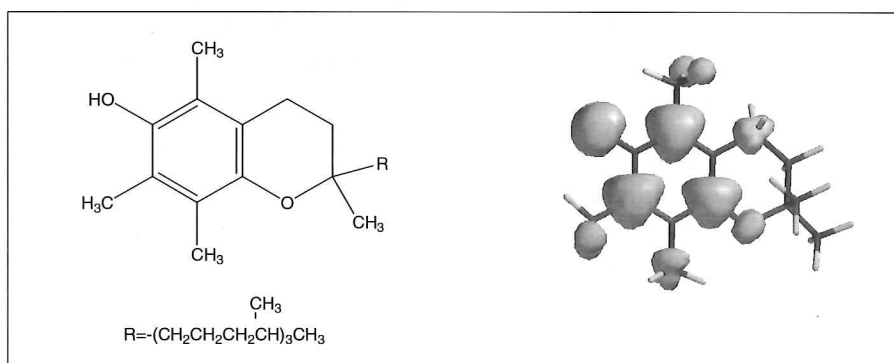


Figura 4. La superficie de densidad de spin del radical formado por abstracción de hidrógeno del α -tocoferol muestra la deslocalización del electrón desapareado, que estabiliza dicho radical.

pieidad solo tiene sentido para moléculas con electrones desapareados, como por ejemplo los radicales libres. Indica la reactividad de estas especies ya que la parte más reactiva

será donde esta densidad sea mayor.

Como un ejemplo de la aplicación del cálculo de esta superficie se muestra el caso de la vitamina E. Se

sabe que esta familia de sustancias juega un papel activo en la defensa de las células frente al ataque de agentes oxidantes (como radicales libres), al reaccionar con ellos rápidamente para formar productos estables que pueden ser posteriormente eliminados sin peligro. El mecanismo parece que implica la transferencia de un átomo de hidrógeno del α -tocoferol (vitamina E) al radical libre para formar un radical estable (Fig. 4).

• **Potencial electrostático** [7].

Esta función describe la energía de interacción de un punto cargado positivamente con los núcleos y electrones de la molécula estudiada. Entonces, una isosuperficie en la que el potencial electrostático sea negativo delimita una región de la molécula susceptible a un ataque electrofílico. Por ejemplo, en el caso del benceno (Fig. 5) se observa como el

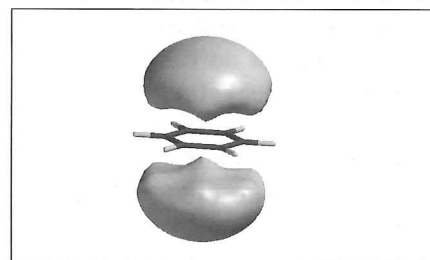


Figura 5. Potencial electrostático del benceno.

ataque tendrá lugar por encima o por debajo del plano del anillo, y no por el mismo plano.

• **Orbitales moleculares.** Aunque pueden visualizarse los orbitales moleculares para distinguir cuando son enlazantes, antienlazantes o no enlazantes y explicar la formación de enlaces σ y π , generalmente lo que más nos interesará será conocer los orbitales frontera (HOMO y LUMO) para explicar y predecir la reactividad química en base a interacciones entre ellos. Una reacción típica implica un movimiento de electrones de una especie “electrodonadora” a una “electro-aceptora”. Éste puede imaginarse como un movimiento de electrones desde el orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) o donador hasta

el LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) o aceptor.

Por ejemplo, una serie de procesos brillantemente explicados en base a interacciones entre orbitales moleculares frontera, son las reacciones pericíclicas, como la cicloadición de Diels-Alder (Fig. 6).

Se comprueba como el orbital HOMO del *cis*-1,3-butadieno (dieno) es capaz de interactuar favorablemente con el orbital LUMO del eteno (dienófilo), lo que sugiere que estas dos moléculas se combinan de forma *concertada*. Esta última afirmación se puede demostrar con otra de las posibilidades que la química computacional ofrece: la construcción del perfil energético de una reacción.

Esto se lleva a cabo mediante el cálculo de la energía en función de una variable que siga la coordenada de reacción, como puede ser en este caso la formación de enlace C-C entre ambos reactivos. La especie de máxima energía (Fig. 7) corresponde al estado de transición. La geometría de esta especie aparece a la derecha del diagrama y sobre ella se ha dispuesto la superficie de densidad de enlace, que muestra claramente los enlaces que se están formando de manera concertada. Pueden obtenerse varios datos de este diagrama: la reacción es exotérmica (se desprenden 43.8 Kcal/mol) y la energía de activación es de 27.0 Kcal/mol. El cálculo de estos datos puede ser muy útil para el estudio y comparación termodinámicos y estereoquímicos de series de reacciones análogas. (Fig. 8).

• **Mapa de propiedades.** Además de las isosuperficies vistas, se pueden construir modelos gráficos de mapas, en los que se representan los valores de una propiedad en función de diversos colores.

Lo que se suele visualizar con mayor frecuencia es la isosuperficie de densidad electrónica $0,002$ electrones/bohr³ (que muestra el tamaño y forma molecular y, por tanto, las regiones visibles para los reactivos), sobre la cual aparecen los valores de una propiedad dada en forma de distintos colores.

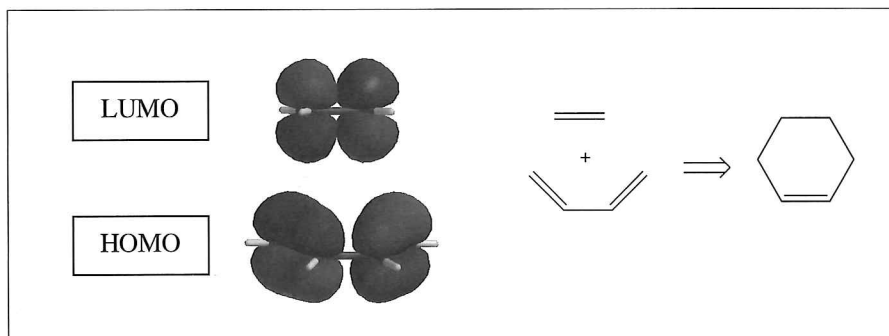


Figura 6. Modelo molecular de la reacción de cicloadición de Diels-Alder.

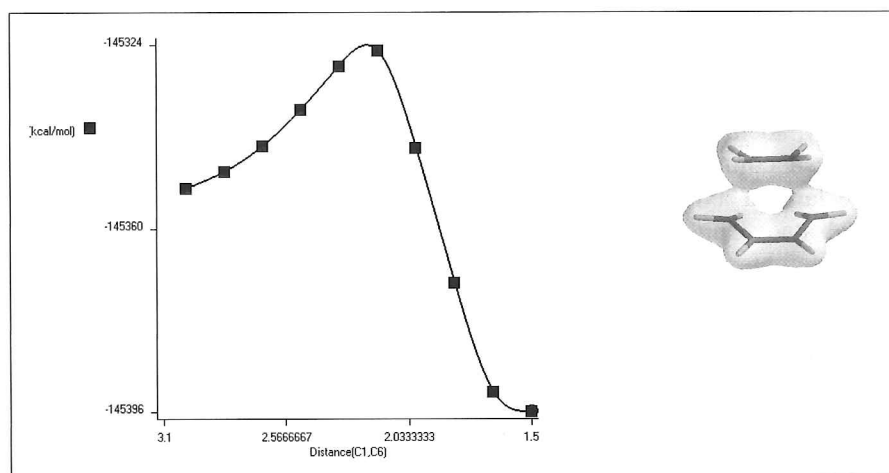


Figura 7. Perfil energético de la reacción del orbital HOMO del *cis*-1,3-butadieno (dieno) con el LUMO del eteno (dienófilo).

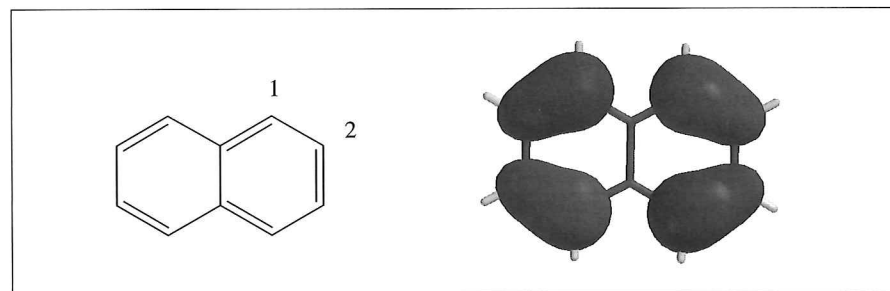


Figura 8. La descripción de orbitales moleculares también permite interpretar y predecir propiedades moleculares y reactividad química. El orbital HOMO del naftaleno muestra los posibles sitios por donde puede sufrir sustitución electrófila (posiciones 1 y 2). Además, se puede apreciar que el ataque tendrá lugar preferentemente en el carbono 1, lo que coincide con lo observado experimentalmente.

Los colores hacia el rojo representan valores negativos (o menores) de la propiedad, mientras que los colores hacia el azul representan valores positivos (o mayores).

– **Mapa de potencial electrostático.** El valor del potencial electrostático aparece sobre la superficie de densidad electrónica. Por ejemplo, para el caso del benceno (Fig. 5),

visto anteriormente, se comprueba que lo que aparecía como superficie de potencial electrostático negativo, ahora aparece en tonos rojos (sistema π). (Fig. 9)

– Igualmente, se pueden construir mapas de orbitales frontera. Por ejemplo, hemos visto que el orbital LUMO indica las áreas de la molécula que son más deficientes en electrones, y por tanto, sujetas a ata-

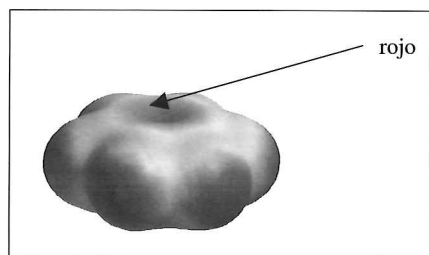


Figura 9. Mapa de potencial electrostático del benceno con el sistema p en tonos rojos.

que nucleófilo. Claramente se puede observar para el caso de la ciclohexanona (Fig. 10) que las regiones azules (mayor valor del orbital LUMO) se encuentran sobre el carbonilo y, además, se puede apreciar como este color azul es más intenso sobre la cara axial, lo que sugiere que el ataque nucleófilo tendrá lugar preferentemente sobre esta cara.

BIBLIOGRAFÍA

1. Entre los textos básicos modernos aplicados a la modelización molecular se puede destacar: Leach, A.R. *Molecular Modelling. Principles and Applications*. Addison Wesley Longman, 1997; Entre las revistas especializadas en química computacional se incluyen: *Journal of Computational Chemistry* (*J. Comput. Chem.*) y *Journal of Computer-Aided Molecular Design*.

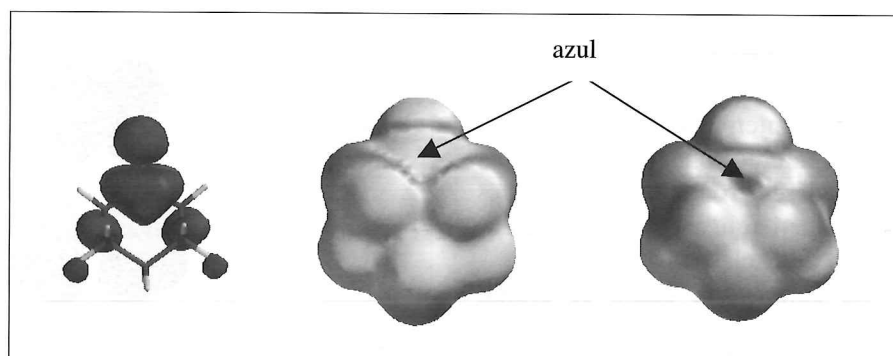


Figura 10. Estereoquímica de la adición nucleófila a la ciclohexanona. De izquierda a derecha, orbital LUMO de la ciclohexanona, mapa LUMO por la cara ecuatorial, y mapa LUMO por la cara axial.

- Revisiones sobre los métodos de cálculo: (a) Burkert U., Allinger, N.L., *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington D.C., 1982; (b) Stewart, J.J.P., 1990, *J. Computer-Aided Molecular Design*, **4**, 1-105; (c) Stewart, J.P., 1989, *J. Comput. Chem.* **10**, 209-220 (c) Hehre, W.J., Yu, J., Klunzinger, P.E., Lou, L., *A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunctions, Irvine, Ca., 1998.
- (a) Hückel Z., 1931, *Zeitschrift für Physik*, **44**, 445-472; (b) Hoffmann, R., 1963, *J. Chem. Phys.* **39**, 1397-1412; (c) Dewar, M.J.S., Thiel, W.J. 1977, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899-4907.
- Allinger, N.L., Yuh, Y.H., Lii, J-H., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8522.
- Weiner, P.K., Kollman, P.A., 1981, *J. Comput. Chem.*, **2**, 287.
- Karplus, M., 1983, *J. Comput. Chem.*, **4**, 187.
- Murray, J.S., Sen, K., *Molecular Electrostatic Potentials. Concepts and Applications*, Theoretical and Computational Chemistry. Vol. 3. Elsevier, Amsterdam, 1996.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado con la ayuda del proyecto 08.1/0046.3/98 de la Comunidad de Madrid, cuya colaboración agradecemos.

Lorna Bailey y Elena Soriano
Depto. de Química Orgánica y Biología

TALLER Y LABORATORIO

La ley de las proporciones definidas de Proust

UN LARGO PERO NECESARIO PRÓLOGO

Una de las contribuciones decisivas para el desarrollo de la Química moderna fue la *ley de las proporciones definidas* establecida por Joseph Louis Proust en los primeros años del siglo XIX: “*las proporciones en peso en las que los elementos entran en cualquier com-*

puesto dado son invariables”. A casi doscientos años de la serie meticulosa de experimentos llevados a cabo por Proust para establecer esta ley básica puede resultar difícil captar su importancia en aquellos momentos, pues sirvió para ayudar al establecimiento de la teoría atómica de John Dalton. Nada mejor que un breve viaje histórico para situar el problema.

Las primeras ideas atomísticas de Demócrito de Abdera (460-370 a.C.) así como las bellas concepciones de Platón (428-347 a.C.) y de Aristóteles (384-322 a.C.) sobre las substan-

cias (las formas geométricas y el aire, el agua, el fuego y la tierra) y sus cualidades surgen en la Grecia clásica. Los trabajos sobre los metales, tanto en su vertiente artística como guerrera, una vez acoplados con estas nociones originan el nacimiento de la Alquimia, que de Grecia pasa al Medio Oriente y luego a toda Europa (se sabe de prácticas alquímicas contemporáneas en la India y China, pero la conexión histórica no es clara). Los objetivos aparentes de esta nueva disciplina no resultaron ajenos al espíritu humano: la transmutación de los