

ESTUDIO TEORICO Y EXPERIMENTAL
DE CETOXIMAS Y ALDONONITRILOS
PERACETILADOS



DOLORES VELASCO CASTRILLO

Departament de Química Orgànica
Divisió de Ciències Experimentals i Matemàtiques
Universitat de Barcelona

MOLECULA	$\delta_{C=O}$	$\delta_{C\equiv N}$	δ_{CH}	δ_{CH_2}	δ_{CH_3}
FRUCTOSA	170.425	159.181	68.697	61.762	20.712
E-OXIMA	170.197		68.508	58.412	20.614 (2)
-	169.827		68.401		20.462 (2)
	169.503 (2)				19.292
	166.891				
FRUCTOSA	170.464	158.140	68.460	61.758	20.740
Z-OXIMA	169.752		68.367	60.903	20.605
-	169.687		67.577		20.534 (2)
	169.531				20.348
	168.995				19.313
	167.108				
SORBOSA	170.371	158.223	70.107	61.613	20.706
E-OXIMA	170.096 (2)		69.472	57.706	20.651 (2)
-	169.752		68.896		20.542 (2)
	169.418				19.310
	166.741				
SORBOSA	170.345	157.505	69.106	61.706	20.747
Z-OXIMA	169.845		68.944	60.868	20.632
-	169.719		67.496		20.553
	169.424				20.499
	169.261				20.467
	167.571				19.406

TABLA 4-14. Los datos espectroscópicos corresponden a los derivados cetoximas peracetiladas de las correspondientes cetosas.

V. ESTUDIO TEORICO DE LOS MINIMOS ENERGETICOS Y GEOMETRIAS ASOCIADAS DE LOS ALDONONITRILOS PERACETILADOS MEDIANTE LA UTILIZACION DEL METODO EMPIRICO MECANICA MOLECULAR.

1. CONSIDERACIONES TEORICAS ACERCA DEL METODO EMPIRICO MECANICA MOLECULAR.

Los métodos teóricos que se agrupan bajo la denominación de Mecánica Molecular, se basan en la aplicación de la mecánica newtoniana a los enlaces entre átomos en las moléculas y de la existencia de fuerzas de van der Waals entre átomos no enlazados. Las ideas básicas sobre las que se desarrollan consideran la existencia de unas longitudes de enlace y ángulos de enlace "naturales" o estándar entre átomos, de modo que las distintas moléculas, en casos sencillos, se disponen en geometrías que reproducen dichos valores de longitudes y ángulos de enlace. Las interacciones estéricas se incluyen en forma de términos de funciones potenciales de tipo van der Waals. Cuanto más tensionado se halle el sistema molecular, mayor deformación presentará la molécula, pudiéndose predecir y estimar la energía asociada a dicha deformación.

Mientras que las primeras ideas sobre Mecánica Molecular²³⁰ datan de 1930, hasta 1946 no se realizan los primeros estudios serios utilizando dichos métodos, con la aparición simultánea e independiente de tres importantes publicaciones; T. L. Hill propuso la utilización de funciones que representasen las interacciones de tipo van der Waals y las deformaciones de enlace y ángulo, tensión ("stretching") y deformación ("bending") a fin de obtener información sobre la estructura y geometría en compuestos congestionados estéricamente. Asimismo, Dostrovsky, Hughes e

Ingold, utilizando el mismo esquema básico, pretendían estudiar las velocidades de reacción en reacciones tipo S_N2 de diversos haluros. La tercera publicación de Westheimer y Mayer, estudió con éxito la racemización de ciertos compuestos bifenílicos halo-sustituidos. No obstante, el uso de la Mecánica Molecular como vía de visualización de la estructura molecular no se generalizó hasta la introducción del uso de los computadores como herramienta de cálculo en los años 50.

Una diferencia metodológica de la Mecánica Molecular respecto a los métodos mecánico-cuánticos es que éstos utilizan comúnmente la aproximación de Born-Oppenheimer en el estudio molecular; dicha aproximación establece que la ecuación de Schrödinger que describe los orbitales moleculares de una molécula puede dividirse en dos partes independientes, una que describe el movimiento nuclear y otra que describe el movimiento electrónico, de modo que ambos movimientos pueden estudiarse de forma independiente, de manera que se establece primeramente las posiciones de los núcleos y a partir de las posiciones nucleares fijas se estudia la estructura electrónica. En cambio, la Mecánica Molecular, estudia el movimiento de los núcleos, sin considerar específicamente los electrones, sino que asume una distribución óptima de los mismos alrededor de los núcleos. La energía de la molécula en su estado electrónico fundamental es únicamente función de las posiciones nucleares. La superficie que define la energía de la molécula en términos

de las posiciones nucleares se denomina superficie de energía potencial.

Los cálculos de Mecánica Molecular utilizan una serie de ecuaciones de tipo empírico cuya forma matemática se encuadra dentro de la mecánica clásica. Este conjunto de funciones potenciales denominado campo de fuerza ("force field"), contiene una serie de parámetros empíricos calculados y optimizados con el fin de obtener la máxima concordancia posible entre las propiedades moleculares determinadas experimentalmente y las determinadas por cálculo teórico; entre ellas podemos citar: geometrías, diferencias de energías conformacionales, calores de formación, momentos dipolares y momentos de inercia.

Una de las principales características de los métodos de Mecánica Molecular es la aceptación de que tanto los parámetros como las constantes de fuerza son magnitudes aditivas, es decir, transferibles de una molécula a otra. Por lo tanto, las cantidades evaluadas a partir de una serie de compuestos modelo, pueden ser utilizadas para el cálculo de otros similares.

Los campos de fuerza de los métodos de Mecánica Molecular incluyen un mínimo de términos que evalúan la tensión de enlace, la deformación del ángulo de enlace, el ángulo de torsión e interacciones no enlazantes de tipo van der Waals, extendiendo dichos términos a todos los enlaces, ángulos de enlace y ángulos de torsión que se hallan definidos en la molécula a estudio, y asimismo a todas las

posibles interacciones no enlazantes que tienen lugar entre todos los átomos no unidos directamente o enlazados a un tercer átomo común, (es decir interacciones de tipo 1,4 o superiores). Los campos de fuerzas más elaborados introducen otros términos al campo de fuerzas descrito anteriormente, como son los denominados términos cruzados ("stretching"- "bending"), términos de índole electrostática, etc.. Todas estas ecuaciones introducidas en los cálculos de Mecánica Molecular son lo suficientemente simples para que, con ayuda de ordenadores, puedan resolverse con rapidez, incluso en casos de moléculas de elevado peso molecular. El estudio de la estructura molecular va íntimamente conectado con la determinación de la energía molecular. Para elucidar la geometría en la que puede presentarse la molécula es necesario examinar la variación de la energía con la geometría y localizar el mínimo energético.

Los métodos de Mecánica Molecular son métodos empíricos, en los que las ecuaciones y parámetros que contienen se han desarrollado teniendo como objetivo principal la reproducción de propiedades observables experimentalmente. Existen tres técnicas experimentales ampliamente utilizadas para la determinación de estructuras y parámetros moleculares: difracción de rayos-X, que se aplica sobre compuestos cristalinos; difracción electrónica y espectroscopía de microondas, ambas aplicables sobre sustancias en estado gaseoso. De cada una de estas técnicas podemos obtener información sobre valores de longitud y ángulos de enlace,

pero los valores obtenidos dependen del método experimental utilizado en su determinación. La posición del átomo dentro de la estructura molecular depende del método de detección, no siendo ello derivado de un error experimental sino que surge de las distintas propiedades observables que cada técnica determina. La longitud de enlace determinada mediante un método de difracción, bien por difracción electrónica, bien por rayos-X, puede llegar a ser un 10% menor que la longitud de enlace determinada mediante la técnica de espectroscopía de microondas. Mientras que la distancia considerada longitud de enlace en los métodos de difracción se determina a partir de los centros de densidad electrónica, en la espectroscopía de microondas se determinan los momentos de inercia que dependen de la posición de los núcleos atómicos. Es fácilmente comprensible que las longitudes de enlace del hidrógeno, determinadas por espectroscopía de microondas sean, por ejemplo, más largas que las encontradas con las técnicas de difracción. La consecuencia es que los campos de fuerzas pueden parametrizarse para reproducir uno u otro valor, pero no ambos simultáneamente. Normalmente los campos de fuerzas se ajustan o parametrizan para reproducir las estructuras obtenidas mediante técnicas de difracción, bien electrónica o bien de rayos-X.²³⁰

Uno de los mayores problemas en la parametrización de los campos de fuerzas, junto con la escasez de datos experimentales, es que los valores experimentales de que se dispone no son siempre correctos,²³¹ por lo que solamente la

utilización de un gran número de moléculas en la parametrización puede garantizar un campo de fuerzas correcto.

1.1 CAMPO DE FUERZAS.

Como ya hemos avanzado, los métodos de Mecánica Molecular se basan en un modelo simple mecánico-clásico de la estructura molecular. En una primera aproximación los átomos en la molécula pueden imaginarse unidos por fuerzas elásticas o armónicas que tienden a unos valores "naturales".²³² Estas fuerzas pueden describirse por funciones de energía potencial asociadas a diferentes aspectos estructurales como son las longitudes de enlace, ángulos de enlace...; se llega así a un conjunto de ecuaciones que se conoce como campo de fuerzas. La expresión matemática de estas ecuaciones es la que nos muestra el modelo molecular utilizado en el estudio.

La energía, E , de la molécula en el campo de fuerzas surge de las desviaciones que presenta la molécula frente a los parámetros estructurales definidos como "naturales", siendo expresada como sumatorio de diferentes contribuciones energéticas:

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{vdw} + \dots$$

donde E_s , energía de "stretching"; E_b , energía de "bending"; E_w , energía de torsión; E_{vdw} , energía de van der Waals.

La energía así calculada, E , recibe el nombre de energía estérica²³³.

I. ENERGIA DE "STRETCHING" Y ENERGIA DE "BENDING",
(E_s, E_b).

ENERGIA DE "STRETCHING". La energía potencial en función de la distancia interatómica, l , viene descrita por la curva de Morse como se muestra en la figura 5-1.

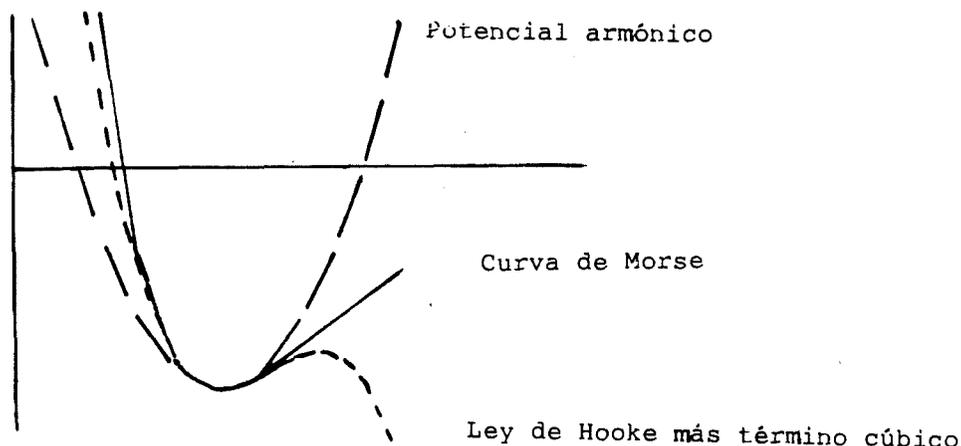


FIGURA 5-1

No obstante, las funciones de Morse no se suelen utilizar en los campos de fuerzas de la Mecánica Molecular ya que requieren demasiado tiempo de cálculo, mucho más que cualquier otro tipo de función aproximada. Como primera aproximación puede pensarse que la mayoría de las moléculas tienen longitudes de enlace cercanas a la longitud de enlace en equilibrio (l_0) a la que corresponde el mínimo de energía. Siendo así, estas longitudes se hallan dentro de la zona de la curva que puede ser descrita mediante una función potencial de tipo armónico, como la expresada por la ley de Hooke. (1).

$$V_l = K_l \frac{1}{2} (l - l_0)^2 \quad (1)$$

Utilizando la expresión anterior el cálculo de la energía potencial V_1 es un proceso rápido, razón por la que la utilizan la mayoría de los campos de fuerzas descritos. No obstante, en moléculas con longitudes de enlace muy grandes, que suelen ser provocadas por efectos estéricos, el potencial armónico descrito por la ley de Hooke deja de ser una buena aproximación. Por ello, la aproximación teórica utilizada, sin llegar a la utilización de una función de tipo Morse, adiciona a la función potencial dada por la ley de Hook un término cúbico (2) que origina una curva de potencial en función de la distancia internuclear como la mostrada en la figura 5-1. Esta función de potencial posee las propiedades exigidas para longitudes de enlace mayores, dentro de un cierto rango.

$$V_1 = K_1 \frac{1}{2} (l-l_0)^2 + K'(l-l_0)^3 \quad (2)$$

ENERGIA DE "BENDING". El potencial de "bending" utilizado en los cálculos de Mecánica Molecular es, en un principio, del mismo tipo que el presentado para el potencial de "stretching", teniendo asimismo la expresión dada por la ley de Hooke (3). La energía potencial aumenta a medida que un ángulo dado se deforma alejándose de su valor óptimo, θ_0 .

$$V_\theta = K_0 \frac{1}{2} (\theta - \theta_0)^2 \quad (3)$$

Ciertos programas de Mecánica Molecular como el de Schleyer²³⁴ y el de Allinger(MM2)²³⁵ introducen términos de orden superior en la función potencial de "bending" a fin de

obtener una función de potencial más ajustada a la curva de Morse, al igual que en el potencial de "stretching".

II. POTENCIALES CRUZADOS "STRETCHING"- "BENDING".

Los campos de fuerzas de Mecánica Molecular que no tratan explícitamente las interacciones 1,3 suelen introducir funciones potenciales denominadas términos cruzados como es el caso del programa MM2, donde se incluye un término cruzado "stretching"- "bending" que depende directamente de la longitud de enlace y del ángulo de enlace. Este término intenta reproducir la interconexión entre ambos conceptos; por ejemplo, el alargamiento de las longitudes de enlace a medida que se hace menor el ángulo de enlace asociado a ellas^{236,237}. La expresión general para este potencial es :

$$V_{sb} = K_{sb} \frac{1}{2} (l - l_0) (\theta - \theta_0) \quad (4)$$

III. POTENCIALES DE TORSION.

Las funciones denominadas potenciales de torsión describen el cambio de energía que se produce en la molécula al efectuar rotaciones alrededor de sus enlaces sencillos. Este cambio energético viene dado en función del denominado ángulo de torsión o ángulo diedro. Las expresiones matemáticas más comúnmente utilizadas para describir la variación de la energía frente al ángulo de torsión son las denominadas series de Fourier (5).

$$V_w = \sum_j 1/2 V_j (1+(-1)^{j+1}\cos(jw)) \quad (5)$$

El programa de Mecánica Molecular MM2 utiliza la serie de Fourier truncada a partir de su tercer término ($j = 3$) (6).

$$V_w = \frac{1}{2} V_1 (1+\cos w) + \frac{1}{2} V_2 (1-\cos 2w) + \frac{1}{2} V_3 (1+\cos 3w) \quad (6)$$

IV. INTERACCIONES NO ENLAZANTES.

Para considerar las interacciones no enlazantes se define una función potencial que contempla las interacciones entre pares de átomos que no están enlazados ni directamente ni a un tercer átomo común, es decir relaciones 1,4 o superiores, en función de la distancia entre sus núcleos. La expresión de esta función de potencial es el resultado de considerar dos diferentes fuerzas que actúan entre dos átomos a medida que estos se aproximan entre sí; una fuerza atractiva a largas distancias, debido a las fuerzas de dispersión de London y una fuerza repulsiva a cortas distancias, debido a repulsiones de tipo van der Waals. Tanto la función de energía potencial de Lennard-Jones (7) como la de Buckingham (8) describen este comportamiento.

$$V = A/r^{12} - B/r^6 \quad (7)$$

$$V = A' \cdot \exp(B'/r) - C/r^6 \quad (8)$$

Ambas funciones describen una dependencia de la parte atractiva de la curva con la inversa de la sexta potencia de la distancia interatómica, aunque difieren res-

pecto a la parte repulsiva; pues así como la función potencial de Lennard-Jones implica una dependencia inversa con la doceava potencia de la distancia interatómica, la función potencial de Buckingham incluye un aumento tipo exponencial. Cualquiera de estas dos funciones es empleada en los campos de fuerza de la Mecánica Molecular. La forma exacta de la función potencial no es crítica para el cálculo de estas interacciones no enlazantes, pues ambas funciones definen curvas similares en la región de interés general. En concreto Allinger utiliza en sus campos de fuerzas la función potencial denominada función de Hill de expresión general (9)

$$V = \epsilon \left[-c_1(r^*/r)^6 + c_2 \cdot \exp(-c_3 r/r^*) \right] \quad (9)$$

donde c_1 , c_2 y c_3 son constantes universales; ϵ y r^* son parámetros dependientes del tipo de átomos implicados: r^* es la suma de los radios de van der Waals de los átomos interaccionantes y ϵ es un parámetro atómico que mantiene relación con el concepto de "dureza" de los átomos²³⁰.

La representación gráfica común de las funciones de potencial descritas anteriormente (potencial de Lennard-Jones, potencial de Buckingham y potencial de Hill) se presenta en la figura 5-2.

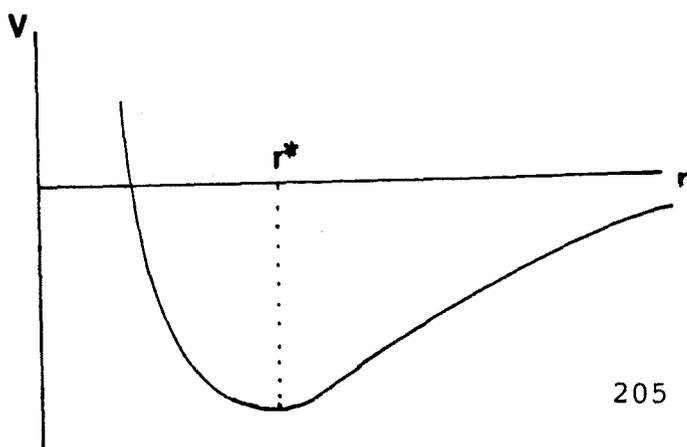


FIGURA 5-2

El problema que se presenta es que tanto en el potencial descrito por Lennard-Jones como por Buckingham, los átomos son tratados como esferas con centro en el núcleo atómico, lo cual es correcto si se consideran los átomos aislados de los gases nobles, pero es una clara aproximación para el resto de átomos en una molécula. La aproximación es tanto más correcta cuanto mayor sea el radio del átomo considerado. Para átomos pequeños como pueden ser el oxígeno, el nitrógeno, el flúor, ... y desde luego el hidrógeno, no se trata de una aproximación correcta o aceptable. El programa de Mecánica Molecular MM2, entre otros,^{238,239} considera al átomo de hidrógeno, por ejemplo, como una esfera no centrada en el núcleo atómico, sino que el centro de la esfera se halla desplazado aproximadamente un 10% a lo largo del enlace C-H hacia el carbono.

Otros átomos para los que se pensó la necesidad de un tratamiento no esférico en el cálculo de las interacciones tipo van der Waals fueron el nitrógeno y el oxígeno, basándose en que las interacciones repulsivas o atractivas serían mayores en aquellas direcciones donde se hallaban los pares de electrones no enlazantes. La solución dada por parte de algunos campos de fuerzas²³² ha sido la introducción explícita de los pares de electrones en dichos campos de fuerzas bajo la denominación de pseudo-átomos, a los que se les ha asociado parámetros (radios) de van der Waals. En los compuestos con oxígeno, el programa MM2 considera la presencia de los pares de electrones no enlazantes

cuando el oxígeno se halla en la molécula en una situación enlazante tipo éter^{240,241}. No obstante, éste es un punto no estudiado totalmente, sobre cuya efectividad en la actualidad todavía quedan dudas. Igualmente sucede en el caso del nitrógeno amínico. Para otros heteroátomos y para el mismo oxígeno y nitrógeno en otras situaciones enlazantes (carbonilos, amidas...), parece, hasta el momento, innecesario considerar los pares de electrones no compartidos como pseudo-átomos.

Los cálculos de Mecánica Molecular se llevan a cabo considerando a las moléculas aisladas, en fase gaseosa. Estos cálculos pueden ser una buena aproximación para la reproducción de valores experimentales considerando bajas concentraciones y disolventes inertes; en dichos casos pueden considerarse "despreciables" las interacciones soluto-soluto y soluto-solvente que pudieran tener lugar. La extrapolación a disoluciones polares, o la consideración de compuestos con más de un grupo polar, puede presentar problemas debido a las atracciones o repulsiones electrostáticas.

V. OTRAS FUNCIONES DE POTENCIAL.

Para moléculas que poseen carga eléctrica neta permanente o momentos dipolares permanentes se han introducido nuevos términos energéticos que contemplan la interacción entre cargas eléctricas y dipolos, y que afectan a la energía global del sistema. La incidencia en el cómputo global de energía de estos términos es mayor que la que

tienen los términos anteriormente descritos y referidos a momentos dipolares instantáneos e inducidos.²³²

Las interacciones entre iones vienen descritas según el modelo clásico de la teoría electrostática por el potencial de Coulomb (10).

$$V_q = \frac{q_i \cdot q_j}{D \cdot r_{ij}} \quad (10)$$

Para las moléculas polares, sin carga neta, la energía de interacción dipolo-dipolo se cuantifica según la ecuación (11), siguiendo igualmente el modelo electrostático clásico.

$$V_\mu = \frac{\mu_i \cdot \mu_j}{D \cdot r_{ij}^3} (\cos \chi - 3 \cos \alpha_i \cdot \cos \alpha_j) \quad (11)$$

En la ecuación anterior, conocida como ecuación de Jeans, D representa la constante dieléctrica efectiva, χ es el ángulo entre los dos dipolos μ_i y μ_j , por último α_i y α_j son los ángulos que forman los dipolos con el vector que conecta a ambos (Figura 5-3).

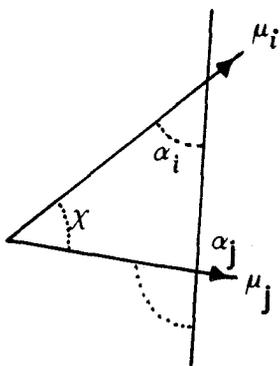


FIGURA 5-3

Generalmente, la conformación o el isómero que presenta menor momento dipolar total es el más estable. La mayoría de los campos de fuerzas actuales incluyen los momentos dipolares asociados a los enlaces a fin de poder calcular el término energético de interacción entre dipolos. Todo esto conduce a que la mayoría de métodos de Mecánica Molecular pueden calcular el momento dipolar que presenta la molécula una vez ha sido optimizada su geometría. Otros programas de Mecánica Molecular (no el MM2) incluyen otros términos cruzados de potenciales: "stretching"- "stretching", "stretching"-torsión, "bending"- "bending", "bending"-torsión.

1.2 VERSATILIDAD DEL METODO.

Como ya hemos dicho, una característica importante de los métodos de Mecánica Molecular es que se les asume la propiedad de transferibilidad de molécula a molécula de las funciones potenciales consideradas. Con esto queremos significar que, por ejemplo, para un tipo de enlace dado, se acepta que dicho enlace presenta las mismas características en todas y cada una de las moléculas en las que se presenta. En general, se trata de una aproximación que la podemos calificar de "correcta" o aceptable si se consideran los resultados que diferentes autores presentan sobre problemas analizados y resueltos por Mecánica Molecular, haciendo uso de ella. No obstante, no es una aproximación de carácter "universal", es decir, hay ciertos casos en los cuales no se

puede aplicar, como son aquellos en los que existen fuertes interacciones entre enlaces, es decir, aquellos casos en que los efectos electrónicos existentes en la molécula cambian las características de sus enlaces. El caso más obvio lo constituyen las moléculas conjugadas.

La utilización del término Mecánica Molecular no presupone limitación respecto al número y expresión de las diversas funciones potenciales definidas, sino que existen diferentes campos de fuerzas, o lo que es equivalente, diferentes métodos de Mecánica Molecular, que se han desarrollado, no equivalentes entre sí, sobre todo porque se han parametrizado para la reproducción de propiedades físicas observables distintas. Así, hay métodos de Mecánica Molecular parametrizados para la reproducción de frecuencias vibracionales, además de geometrías, como lo son los métodos descritos por Lifson y Warshel²⁴² o por Boyd²⁴³. Los métodos descritos por Allinger (MM1, MMP1, MM2, MMP2)^{230,235} y por Schleyer²³⁴ reproducen bien las geometrías pero no tienen en cuenta las frecuencias vibracionales. White y Bovil²⁴⁴ han desarrollado un campo de fuerzas que reproduce geometrías y propiedades termodinámicas de alcanos y alquenos no conjugados²⁴⁵. La lista es bastante extensa y aún podríamos citar, entre otros, los métodos desarrollados por Bartell²⁴⁶ y Altona²⁴⁷.

La energía de la molécula calculada por los diferentes métodos de Mecánica Molecular, y que viene expresada como sumatorio de las distintas contribuciones energéticas

que cada método considera, no es la misma para todos ellos, como fácilmente se puede deducir de lo expuesto hasta el momento. Esta energía (llamada también energía estérica) carece de significado físico; es únicamente a partir de las diferencias de energía entre las distintas geometrías de una misma molécula de donde se puede extraer la información necesaria para justificar las propiedades observables experimentalmente como son las barreras de rotación y las poblaciones de los diferentes conformeros. No obstante, aunque en sí misma la energía estérica no tiene significado físico propio, a partir de ella se puede evaluar el calor de formación del compuesto, como más adelante detallaremos.

Ningún campo de fuerzas de los descritos actualmente, se halla totalmente definido o completo.²⁴⁸ A medida que se aplican a estructuras más complejas (polifuncionales) aparecen nuevas propiedades moleculares que piden la adición de nuevas funciones potenciales al campo de fuerzas ya existente (efecto anomérico, enlace por puente de hidrógeno...).

1.3 CALCULO DE LA ENERGIA. PROCESO DE OPTIMIZACION.

El cálculo de la energía asociada a una geometría determinada mediante funciones potenciales clásicas, como lo realizan los métodos empíricos de Mecánica Molecular, es un proceso rápido, sobre todo si lo comparamos con los tiempos empleados por los métodos "ab initio" y semiempíricos.

La optimización de la geometría molecular se reali-

za respecto a la energía, es decir, mediante un proceso de minimización de ésta. La localización de los puntos que en el diagrama energético representan mínimos energéticos o estados de transición se logra mediante el cálculo de gradientes. En sus primeros tiempos, los programas de Mecánica Molecular utilizaron como proceso de minimización de la energía el método "steepest-descent", ampliamente estudiado por Allinger y colaboradores²⁴⁹⁻²⁵². Actualmente este método ha sido reemplazado por el método de optimización Newton-Raphson, que calcula las derivadas analíticas segundas de la energía respecto de los parámetros geométricos. En sus primeros momentos los gradientes o derivadas primeras eran calculadas no analíticamente sino mediante el método de diferencias finitas. Actualmente los programas de Mecánica Molecular, y más concretamente el programa MM2, determina analíticamente las primeras y segundas derivadas. La forma relativamente sencilla de las funciones potenciales utilizadas en los campos de fuerzas descritos hacen que el cálculo analítico de las derivadas sea un proceso sencillo, puesto que las expresiones matemáticas que de ellas derivan son igualmente sencillas y por consiguiente fáciles de evaluar.

El proceso de optimización Newton-Raphson implica el cálculo completo de la matriz de derivadas segundas y de la matriz inversa correspondiente, de dimensión $3n$, asociada a los tres grados de libertad de cada átomo. Diversos grupos (Wertz,²³⁶ White,²⁵⁶ Allinger...²³⁰) han introducido simplificaciones para el cálculo de dicha matriz. La aproximación

utilizada es la denominada "block diagonal method" en la cual se desprecian todos los términos cruzados ($\delta^2V/\delta x_i \delta y_j$; i, j = átomos distintos) los cuales se hallan fuera de los bloques situados en la diagonal de la matriz (asimilables a matrices de 3 X 3 términos correspondientes a átomos individuales ($\delta^2V/\delta x_i \delta y_i$)). El proceso de optimización continúa hasta la convergencia, es decir hasta que la energía permanece constante después de dos procesos de iteración consecutivos, y la primera derivada muestra un valor cero o próximo a cero.

Cabe señalar la importancia de la geometría elegida inicialmente como geometría de partida, ya que ningún método general conocido halla el mínimo de energía global sino que localiza mínimos locales que pueden corresponder o no al mínimo global.

Otro punto importante a reseñar es que los procesos de minimización más usados en Mecánica Molecular, no localizan, estrictamente, mínimos energéticos sino puntos de la superficie de potencial donde las primeras derivadas de la energía potencial son cero (puntos estacionarios) que pueden corresponder tanto a un mínimo como a un punto silla.

En general, el criterio usado para dar por finalizado el proceso de optimización se basa en la definición de una energía umbral "energy threshold", de manera que si el descenso de energía por iteración es menor que el valor definido, el proceso de minimización se da por concluido. Por dicha razón se pueden observar pequeñas diferencias

energéticas y geométricas en los mínimos obtenidos dependiendo de las geometrías dadas de partida. El proceso de optimización nos puede conducir al valle donde se encuentra el mínimo energético parándose en los puntos próximos a él, dependiendo del valor de energía umbral escogido. Una disminución de este valor límite definido permitiría una continuación del proceso de minimización. No obstante, puede invertirse mucho tiempo de cálculo para obtener cambios no significativos en la energía y/o geometría.

El grado de exigencia definido "energy threshold" se encuentra en relación con el número de átomos que componen la estructura molecular. En concreto, el programa MM2 tiene definido por defecto una variación mínima, entre dos ciclos de minimización consecutivos, igual a $0.0033 \times N$ kJ (0.00008 kcal); siendo N el número de átomos en la molécula.

1.4 RELACION ENTRE LAS ENERGIAS ESTERICAS OBTENIDAS POR APLICACION DE LA MECANICA MOLECULAR Y LAS ENERGIAS OBSERVADAS. CALORES DE FORMACION.

El factor energético calculado por los métodos de Mecánica Molecular durante el proceso de optimización de la geometría se conoce por energía estérica y es un término energético teórico sin un correspondiente valor experimental asociado directamente. En cierto modo este término es una medida relativa de la energía molecular respecto a un sistema de referencia hipotético.

La diferencia de energía entre dos conformaciones

resulta de la comparación directa de las energías estéricas calculadas para cada una de ellas. Sin embargo, la comparación energética entre moléculas diferentes no puede realizarse analizando los términos de energía estérica asociados a ellas por propia definición de energía estérica (recordemos que la expresión matemática para el cálculo de la energía estérica depende del campo de fuerzas utilizado), sino que la forma más conveniente es estudiar sus calores de formación.

La cuantificación de modo experimental de los calores de formación implica normalmente la determinación de los calores de combustión de los compuestos en estado gaseoso, y en el caso de los compuestos no gaseosos, la determinación de los calores de vaporización (o sublimación).

Tradicionalmente, los calores de formación se han calculado, desde un punto de vista predictivo, mediante métodos de adición, es decir, se han considerado sumatorios de incrementos relacionados con los enlaces presentes en la molécula²⁵⁷⁻²⁵⁹. Los métodos de Mecánica Molecular estiman los calores de formación como sumatorio de distintas contribuciones, a saber, la asociada a la formación de los enlaces (incrementos por enlace), la que representa los efectos de tensión en la molécula y que viene dada por la energía estérica calculada, añadiendo además un factor de contribuciones de termodinámica estadística que estiman la población en los distintos estados vibracionales.

El calor de formación para una molécula que se

presenta en más de una conformación se calcula teniendo en cuenta una distribución de tipo Boltzmann para las distintas conformaciones.

$$\Delta H = \sum_i N_i \Delta H_i$$

N_i = fracción molar obtenida según una distribución tipo Boltzmann.

En los campos de fuerzas desarrollados por Allinger^{230,235}, además de los incrementos de enlace, se consideran incrementos tipo estructural (carbono primario, secundario, terciario...) e incrementos por grupo.

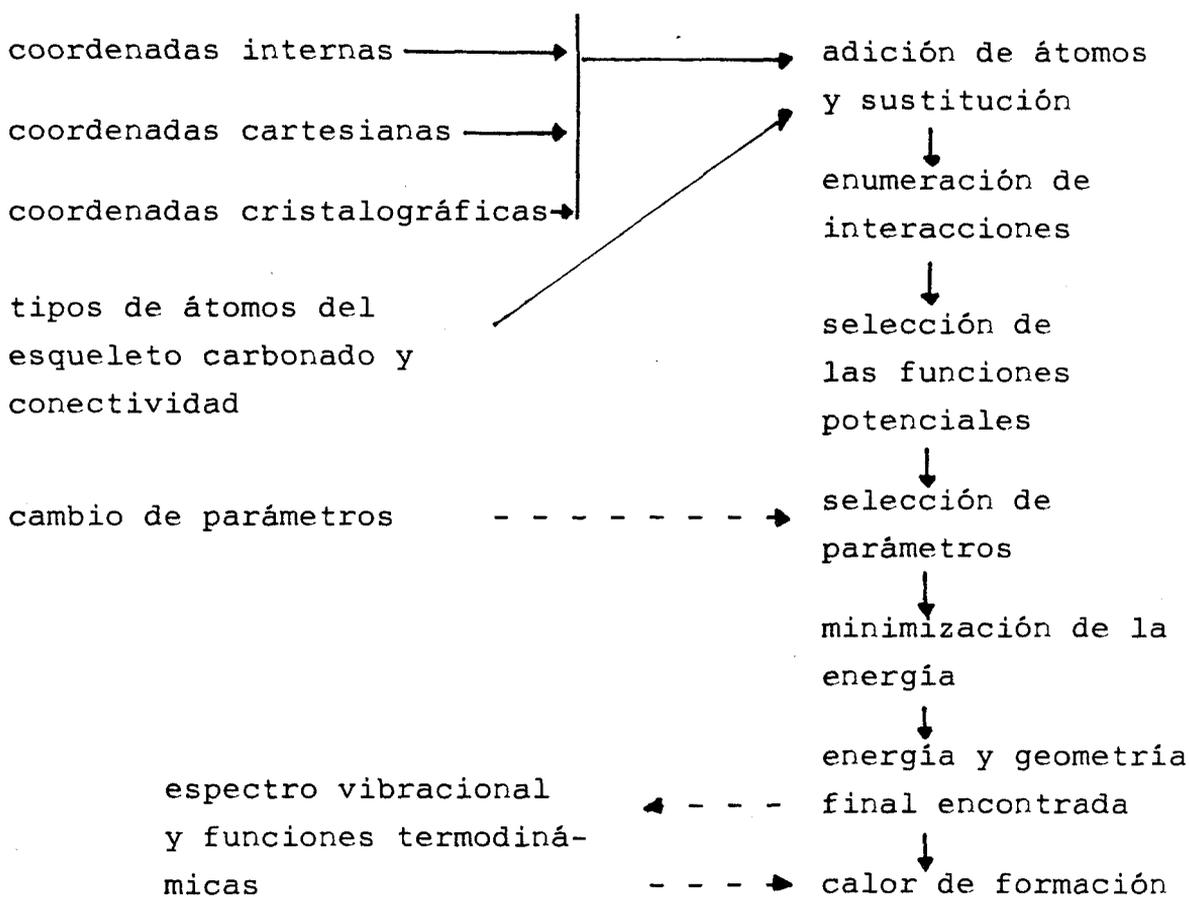
Como todos los términos considerados en Mecánica Molecular, estas contribuciones poseen la propiedad de transferibilidad y han sido deducidas de modo que den lugar a valores de calores de formación teóricos que ajusten bien con los valores determinados experimentalmente. La desviación estándar presentada por los calores de formación calculados para una serie de 42 hidrocarburos mediante el método MM2 de Allinger es 1.76 kJ/mol, frente a una desviación estándar experimental o error experimental medio probable de 1.67 kJ/mol.^{235,248} Para moléculas que contienen heteroátomos, los calores de formación calculados presentan errores mayores. Sin embargo, los resultados son lo suficientemente buenos como para garantizar su aplicación. El estudio realizado sobre 37 compuestos con átomos de oxígeno en grupos funcionales, tipo alcoholes y éteres, presentan una desviación de 2.09 kJ/mol,^{232,241} mientras que compues-

tos carbonílicos, tipo aldehídos y cetonas, presentan una desviación de 4.14 kJ/mol, sobre un total de 44 compuestos estudiados²³².

A modo de resumen presentamos un diagrama de flujo de un programa general de mecánica molecular,

Entrada de datos

Ejecución programa



1.5 CAMPO DE FUERZAS ("FORCE-FIELD) DEL PROGRAMA MM2.

El programa de Mecánica Molecular empleado en el presente trabajo ha sido el MM2, original de N. L. Allinger²³⁵; las ecuaciones que definen el modelo molecular empleado, es decir su campo de fuerzas, son:

CAMPO DE FUERZAS MM2.

POTENCIAL DE "STRETCHING"

$$E_s = 71.94 k_s (1 - l_o)^2 (1 - 2.00 (1 - l_o))$$

donde las longitudes se expresan en A, y k_s en mdin/A.

POTENCIAL DE "BENDING".

$$E_\theta = 0.02194 k_\theta (\theta - \theta_o)^2 (1 + 7.0 \cdot 10^{-8} (\theta - \theta_o)^4)$$

donde los ángulos se expresan en grados y k en mdin/A.rad².

POTENCIAL DE VAN DER WAALS.

$$E_v = (2.90 \cdot 10^5 \exp(-12.50/P) - 2.25 P^6)$$

donde P es igual a la suma de radios de van der Waal (r^*) dividida por la distancia entre los centros interaccionantes (r).

POTENCIAL DE TORSION.

$$E_w = \frac{V_1}{2} (1 + \cos w) + \frac{V_2}{2} (1 - \cos 2w) + \frac{V_3}{2} (1 + \cos 3w)$$

donde todos los ángulos diedros w se hallan expresados en grados.

POTENCIAL DE "STRETCHING" - "BENDING".

$$E_{sb} = 2.51124 k_{sb} (\theta - \theta_o) (1 - l_o)_a + (1 - l_o)_b$$

donde los enlaces a y b se hallan enlazados describiendo un ángulo de enlace θ .

POTENCIAL DIPOLAR.

$$E_{dip} = \frac{\mu_i \cdot \mu_j}{D \cdot r_{ij}^3} (\cos X - 3 \cos \alpha_i \cdot \cos \alpha_j)$$

Numerosos problemas planteados experimentalmente en Química Orgánica se han abordado haciendo uso de la Mecánica Molecular y hay una extensa bibliografía sobre el tema^{259,260}. Uno de los aspectos tratados es el de la dinámica molecular²⁶¹⁻²⁶⁷. Los métodos de Mecánica Molecular son los que reproducen mejor las diferencias energéticas conformacionales; un ejemplo lo constituye el estudio conformacional del butano²⁶⁸ en el que la diferencia energética experimental entre el conformero gauche y el conformero anti es de 3.72 +/- 0.13 kJ/mol, valor que es perfectamente reproducido mediante los cálculos de Mecánica Molecular; concretamente, utilizando el programa MM2 se obtiene un valor de 3.60 kJ/mol. Los cálculos "ab initio" (4-316/gradient)²⁶⁸ y MNDO²⁶⁹ realizados sobre el mismo compuesto dan como resultado valores más alejados del valor experimental, 4.10 y 2.39 kJ/mol, respectivamente. Esta mayor exactitud en la reproducibilidad de los valores experimentales unida a la rapidez de cálculo del método frente a los métodos teóricos cuánticos (semiempíricos y "ab initio") hacen de la Mecánica Molecular el método idóneo para el análisis conformacional.

2. OBJETIVO DEL PRESENTE CAPITULO.

Como ya hemos indicado repetidas veces, la idea central sobre la que gira todo el planteamiento del presente trabajo es el estudio estructural de monosacáridos.

A lo largo de la presentación de este trabajo, hemos mencionado las características que hacen de los aldono-nitrilos peracetilados o PAAN los derivados de elección para llevar a cabo el estudio planteado, es decir, correlacionar su población conformacional con los valores experimentales de las constantes de acoplamiento determinados por RMN- H^1 y otros valores como la configuración de los centros estereoquímicos presentes en los azúcares.

En moléculas acíclicas con giro no restringido, los valores observados en el espectro de RMN- 1H para las constantes de acoplamiento entre hidrógenos vecinos, son un promedio ponderado para la mezcla existente en equilibrio en solución de todos los posibles confórmeros. El intento de correlacionar los valores observados ($^3J_{HH}$) con la estereoquímica del producto implica una valoración "a priori" de los distintos confórmeros existentes para un isómero dado, de sus energías relativas y de las diferentes poblaciones conformacionales. Es en este punto donde se hace necesaria la utilización del programa de cálculo empírico de Mecánica Molecular para poder estimar las estructuras presentes en solución y sus energías asociadas.

La elección del método empírico de Mecánica Mole-

cular se basa en sus propiedades ya comentadas, a saber:

- información requerida.

Los métodos de Mecánica Molecular han demostrado ser buenas aproximaciones teóricas para la estimación de diferencias energéticas conformacionales²⁶⁸, por lo que se han aplicado extensamente al estudio de la determinación estructural^{270,271} y análisis conformacional²⁶⁰⁻²⁶³ de diversas clases de compuestos, no siendo por el contrario adecuados para el estudio de propiedades donde los efectos electrónicos son predominantes (ruptura de enlace, formación de enlaces, etc.).

- velocidad de cálculo.

Factor de extrema importancia en especial si tenemos en cuenta el número de átomos que presentan las moléculas a estudiar, sabiendo que el tiempo de cálculo invertido está relacionado directamente con dicho número, a lo que hay que añadir el número de diferentes geometrías a optimizar por molécula. En el caso de los aldononitrilos de cuatro átomos de carbono hay que calcular 9 conformaciones distintas al considerar los posibles isómeros no eclipsados de la cadena carbonada, para los de cinco átomos de carbono son 27 las conformaciones, para los de seis, 81 y así sucesivamente 3^n , siendo n el número de centros asimétricos del sistema.

Estas son las dos razones fundamentales que instigan la mayoría de los estudios realizados por Mecánica Molecular, bien sean sencillamente trabajos sobre determinaciones estructurales^{270,271}, bien sean de análisis conforma-

cionales²⁶⁰⁻²⁶⁷ de diferentes clases de compuestos.

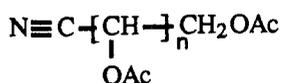
3. PARAMETRIZACION DEL CAMPO DE FUERZAS DEL MM2.

Una gran ventaja de los métodos de cálculo "ab initio" y semiempíricos sobre los métodos empíricos, es el carácter no discriminatorio respecto al tipo o clase de átomos que pueden formar parte de la estructura molecular. Si bien los métodos semiempíricos (MNDO, AM1...) han de estar preparados para poder introducir diferentes tipos de átomos, pueden, una vez introducidos, intervenir en cualquier situación enlazante. Contrariamente, los métodos empíricos de Mecánica Molecular son en principio restrictivos respecto a las clases de compuestos que son capaces de calcular. Existe gran abundancia de moléculas que no pueden ser tratadas por estos métodos, pues anteriormente a su cálculo es necesario definir los parámetros "naturales" para cada átomo en cada situación enlazante; es decir, es necesario un proceso de parametrización. Pongamos como ejemplo el caso del átomo de bromo: aunque el programa MM2 contempla la posibilidad de la existencia de un átomo de bromo enlazado a un átomo de carbono de hibridación sp^3 , una molécula en la que exista una secuencia del tipo $C_{sp^2}-C_{sp^3}-C_{sp^3}-Br$ no podría ser calculada, se tendría primeramente que parametrizar las constantes de torsión implicadas, mientras que una molécula con secuencia $C_{sp^3}-C_{sp^3}-C_{sp^3}-Br$ no tiene, en principio, problema de cálculo, a no ser que la

sustitución en estos átomos de C_{sp^3} dé lugar a otras constantes de torsión no definidas. En resumen, la introducción de un nuevo tipo de enlace requiere la definición de una nueva serie de parámetros. Ello pone de manifiesto la gran importancia del proceso de parametrización.

La parametrización de una determinada agrupación atómica implica el conocimiento de un gran número de valores experimentales, estructurales y energéticos, de moléculas en las cuales se halle presente. Recordemos que las relaciones entre átomos a 3 enlaces pueden complicar extremadamente el proceso y por ello es necesario gran cantidad de valores experimentales que hagan referencia al grupo funcional situado en un mismo entorno, entendiéndose por entorno la situación enlazante hasta tres enlaces.

El programa de MM2, original de N. L. Allinger²³⁵, a pesar de ser uno de los programas empíricos con mayor número de grupos funcionales parametrizados, no posee todas las constantes necesarias para el estudio conformacional en moléculas como las representadas en la figura 5-4. En particular, destaca la carencia de ciertos parámetros necesarios que derivan de la presencia del grupo nitrilo en α a un sustituyente tipo aciloxi.

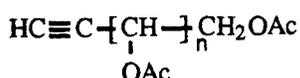


PAAN derivado

FIGURA 5-4

La existencia de una serie de constantes de torsión y de "bending" no parametrizadas, junto con la existencia de constantes relativas al grupo nitrilo parametrizadas sólomente en una primera aproximación²⁷², nos indujeron a tantear primeramente, mediante una serie de cálculos aproximados, la capacidad del programa MM2 como herramienta válida para nuestros propósitos.

Así pues, se realizaron unos primeros cálculos sobre moléculas modelo del tipo mostrado en la figura 5-5, en los que se sustituyó el grupo funcional nitrilo por el etinilo. Esta aproximación encuentra respaldo en publicaciones de Allinger²⁵² y Burkert²³² que muestran que puede realizarse una comparación aceptable entre ambos grupos funcionales.



modelo PAAN derivado

FIGURA 5-5

Incluso cuando se utilizan las moléculas modelo con las que se evita el uso de las constantes aproximadas relativas a la presencia de un átomo de nitrógeno, todavía se precisan constantes (dos de torsión y una de "bending") no parametrizadas. Como aproximación, se asignaron a estas constantes valores arbitrarios pero de orden de magnitud

similar al de otras agrupaciones semejantes ya parametrizadas ($C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}-C_{sp^2}$: $V_1=0.0$, $V_2=-0.75$, $V_3=-0.3$; $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}-LP$: $V_1=0.0$, $V_2=0.0$, $V_3=0.0$; $C_{sp}-C_{sp^3}-O_{sp^3}$: $k_b=0.7$, $\theta_0=108.5$) y el grado de adecuación de los valores elegidos se realizó por comparación de los valores experimentales de las constantes de acoplamiento entre protones vecinales y los mismos deducidos teóricamente. En la literatura²⁷³ existen precedentes en este sentido, por ejemplo, un estudio de cálculo de constantes de acoplamiento protón-protón en tetra y hexa-alditoles peracetilados, realizado por Osawa y colaboradores. En el presente trabajo, al igual que en el de Osawa, se han calculado las diferencias energéticas conformacionales y las geometrías (en especial los ángulos diedros entre protones vecinales) con la ayuda del método teórico MM2. El cálculo de las constantes de acoplamiento entre hidrógenos se ha llevado a cabo aplicando el programa 3JHH²⁷⁴ que utiliza la ecuación de Karplus generalizada²⁷⁵ desarrollada por Altona y colaboradores. Todo el planteamiento del problema se expone detalladamente más adelante.

Se calcularon las constantes de acoplamiento J_i , siempre considerando el modelo de la figura 5-5, para los dos posibles isómeros de cuatro átomos de carbono, configuraciones treo y eritro; para los 4 posibles diastereoisómeros de cinco átomos de carbono, configuraciones arabino, ribo, xilo y lixo; y para dos de las ocho posibles configuraciones que pueden presentar las moléculas con cuatro centros asimétricos, configuraciones gluco y mano. Todo