

# APLICACION DE LA QUIMICA COMPUTACIONAL A LA RESOLUCION DE PROBLEMAS QUIMICOS

**Abstract.** En este artículo se exponen brevemente los principales métodos de la química computacional, resaltando la utilidad de los mismos en otros ámbitos de la química. Así, se comentan dos ejemplos en los que, con la ayuda de métodos computacionales, se pueden estudiar aspectos relacionados con la estructura y la reactividad molecular, aportando información complementaria a la proporcionada por los estudios experimentales.



Fernando  
P. Cossío



Ana  
Arrieta



Begoña  
Lecea

Universidad del País Vasco/Euskal  
Herriko Unibertsitatea.  
Departamento de Química Orgánica  
I/Kimika Organikoa I Salla  
P.K. 1072. 20080 San Sebastián-  
Donostia.

Esta disciplina engloba una gran diversidad de métodos y aproximaciones teóricas y ha desarrollado una terminología propia, muy rica en acrónimos, difícil de seguir para el no especialista. Ciertamente, una descripción mínimamente detallada de estos métodos sobrepasa con mucho el objeto y las dimensiones de este artículo, y se remite al lector interesado a excelentes monografías publicadas recientemente.<sup>3,4,5</sup> A modo de presentación general, en la **Figura 1** se incluye

## INTRODUCCIÓN

En el curso de las dos últimas décadas, la química computacional ha pasado de ser un campo de investigación cultivado por un reducido número de pioneros especialistas en química cuántica y en métodos de computación a ser un área multidisciplinar, que trasciende muchas de las divisiones habituales en química. Este carácter transversal, paradójicamente, dificulta la delimitación de esta disciplina. A falta de una definición mejor, la más comúnmente aceptada es la propuesta por Paul von Ragué Schleyer en 1985, en el curso del Workshop on Molecular Mechanics celebrado en Amsterdam en diciembre de 1985:<sup>1</sup>

"[Computational Chemistry] attempts to model all aspects of real chemistry as closely as possible by using calculations rather than experiment."

En el mismo año, Hopfinger propuso una definición quizá más concreta, aunque menos citada:<sup>2</sup>

"[Computational Chemistry is the] quantitative modeling of chemical behaviour on a computer by the formalisms of theoretical chemistry."

Sea como fuere, el concepto de química computacional se ha abierto camino por la vía de los hechos, y cada vez es más frecuente ver en la literatura química resultados computacionales publicados por su propia relevancia o conjuntamente con estudios experimentales. Asimismo, la química computacional se va incorporando paulatinamente a los planes de estudio de pre- y postgrado.

un cuadro con las principales metodologías empleadas hoy en día, así como algunos de los acrónimos de los métodos que se pueden encontrar más frecuentemente en publicaciones no especializadas.

## MECÁNICA MOLECULAR

Básicamente, los métodos de mecánica molecular se basan en la descripción de la energía de una molécula como una contribución de vibraciones de tensión ( $E_r$ ), de flexión ( $E_\theta$ ) y de torsión ( $E_\omega$ ), así como de interacciones electrostáticas ( $E_{coul}$ ) y de van der Waals ( $E_{vdw}$ ):

$$E = E_r + E_\theta + E_\omega + E_{coul} + E_{vdw} \quad (1)$$

cada uno de estos términos contiene parámetros para los diferentes elementos, teniendo en cuenta los posi-

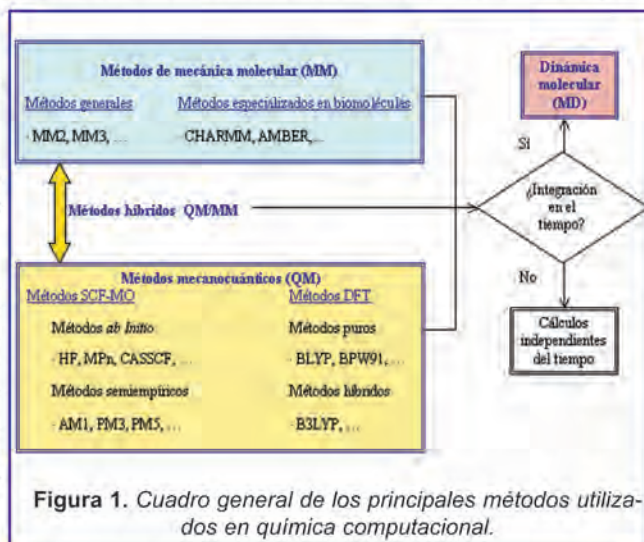
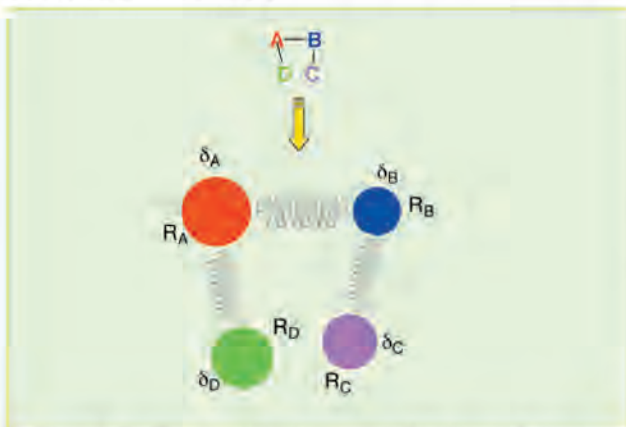


Figura 1. Cuadro general de los principales métodos utilizados en química computacional.



bles estados de hibridación, los diferentes grupos funcionales (ésteres, amidas, alquenos,...), etc. Por consiguiente, la calidad de los resultados obtenidos dependerá en general de la calidad de los parámetros empleados. Esta característica de los métodos de mecánica molecular ha conducido a una cierta especialización con el fin de describir con mayor detalle las peculiaridades de determinados tipos de moléculas, como se indica en la **Figura 1**.

En definitiva, mediante la mecánica molecular podemos representar una molécula como un conjunto de esferas de diferentes radios y con cargas parciales, unidas por enlaces que se pueden imaginar como resortes, según se indica en la **Figura 2**.



**Figura 2.** Descripción de una molécula mediante la mecánica molecular (MM).  $\delta_i$  y  $R_i$  son las cargas formales y los radios del átomo  $i$ .

## MÉTODOS MECANOCUÁNTICOS

En el caso de los métodos mecanocuánticos indicados en la **Figura 1**, los que se basan en la aproximación SCF-MO (Self-Consistent Field-Molecular Orbitals) resuelven de forma aproximada la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, en la que la energía ( $E$ ) es el valor propio del operador de Hamilton ( $\hat{H}$ ) siendo una función de onda ( $\Psi$ ), la función propia correspondiente. Esta función de onda a su vez depende de las coordenadas espaciales de los núcleos y espaciales y de espín de los electrones que constituyen una molécula:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2)$$

Esta ecuación sólo puede resolverse de forma analítica para los sistemas más sencillos, por lo que es necesario recurrir a diversas aproximaciones. La primera de ellas, llamada aproximación de Born-Oppenheimer consiste en la separación del operador de Hamilton en un hamiltoniano electrónico ( $\hat{H}_e$ ) en la forma siguiente:

$$\hat{H}_e = \sum_{elec} \hat{T}_e + \sum_{elec} \sum_{nucl} \hat{V}_{eN} + \sum_{elec} \sum_{elec} \hat{V}_{ee} \quad (3)$$

donde  $\hat{T}_e$  es el operador correspondiente a la energía cinética de un electrón,  $\hat{V}_{eN}$  corresponde al potencial

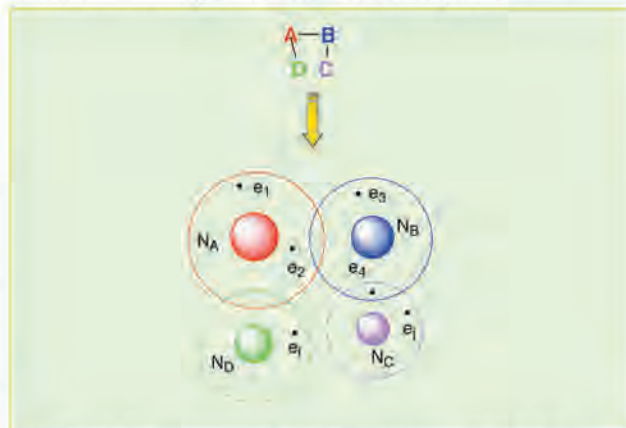
de atracción entre un electrón y un núcleo y  $\hat{V}_{ee}$  corresponde a la interacción entre dos electrones. Los sumatorios de la expresión (3) corren para todos los electrones y núcleos de la molécula que se estudia. La parte electrónica puede entonces resolverse independientemente para una función de onda electrónica  $\Phi_e$  en la forma

$$\hat{H}_e \Phi_e = \epsilon_e \Phi_e \quad (4)$$

donde  $\epsilon_e$  es una energía que depende implícitamente de las coordenadas de los núcleos. La parte nuclear de la ecuación (2) puede entonces resolverse mediante un hamiltoniano nuclear ( $\hat{H}_N$ ) en la forma

$$\hat{H}_N = \sum_{nucl} \hat{T}_N + \sum_{nucl} \sum_{nucl} \hat{V}_{NN} + \epsilon_e \quad (5)$$

donde  $\hat{T}_N$  es el operador correspondiente a la energía cinética de un núcleo y  $\hat{V}_{NN}$  describe la repulsión internuclear. Los dos últimos términos de la derecha de la ecuación (5) proporcionan una superficie de energía potencial para diferentes disposiciones de los núcleos del sistema que se pretende estudiar. Es esta superficie (o hipersuperficie) la que se analiza cuando se estudia computacionalmente una molécula o una reacción química. Así, según esta metodología, una molécula se describe como un conjunto de electrones moviéndose en un conjunto de núcleos mucho más masivos, que pueden considerarse fijos para un hamiltoniano electrónico dado, según se indica en la **Figura 3**.



**Figura 3.** Descripción de una molécula mediante métodos mecanocuánticos (QM) *ab initio* y derivados de la teoría del funcional de la densidad (DFT).  $N_i$  indica el núcleo del átomo  $i$  y  $e_k$  son electrones, tanto interiores como de valencia, no adscritos a ningún núcleo concreto.

De entre todos los términos de las ecuaciones (3)-(5), el más difícil de evaluar es el potencial electrón-electrón ( $\hat{V}_{ee}$ ). Una aproximación conocida como Hartree-Fock o HF, consiste en suponer que cada electrón se mueve en un potencial promedio generado por los restantes electrones.<sup>6</sup> Sin embargo, para resolver la ecuación (4) es necesario conocer la forma de la función de onda  $\Phi_e$ , para lo que a su vez hay que conocer la forma de  $\hat{V}_{ee}$ . Con el fin de romper este círculo vicioso, lo que se hace es proponer una función  $\phi_e$  y con ella calcular la energía  $\epsilon_e$  correspondiente, hasta que sucesivos cam-



bios en  $\phi_e$  producen cambios imperceptibles en dicha energía. Entonces se considera que el sistema es auto-consistente (self-consistent) y que los valores de  $\phi_e$  y de  $\varepsilon_e$  son razonablemente satisfactorios. Éste es básicamente el fundamento del método SCF-MO, en el que la función de onda electrónica  $\phi_e$  se compone de combinaciones antisimetrizadas (es decir, en su forma más sencilla, de determinantes) de productos de funciones llamadas orbitales moleculares  $\phi_i$ , que a su vez se calculan como combinación lineal de orbitales atómicos ( $\chi_\alpha$ ), centrados en cada uno de los átomos de la molécula bajo estudio, siendo los escalares  $a_{i\alpha}$  los coeficientes de expansión correspondientes:

$$\phi_i = \sum_{\alpha=1}^N a_{i\alpha} \chi_\alpha \quad (6)$$

Otro problema añadido es que la forma analítica de los orbitales atómicos, normalmente aproximados como orbitales de tipo Slater (o Slater type orbitals, STOs), los hace difíciles de integrar, un problema que se agrava a medida que crece el número de átomos y electrones de la molécula en la que estamos interesados. Dado que, dentro de ciertos límites, para un ordenador es mejor hacer muchas veces algo sencillo que pocas veces algo complicado, lo que se hace es aproximar los orbitales atómicos  $\chi_\alpha$  por combinaciones lineales de funciones gaussianas ( $G_k$ ), cuyas integrales pueden ser evaluadas computacionalmente de una manera eficiente:<sup>7</sup>

$$\chi_\alpha = \sum_{k=1}^M g_k G_k \quad (7)$$

En la expresión (7), los términos  $g_k$  están predeterminados mediante ajuste. Por ejemplo, la expresión "STO-3G" quiere decir que se ha aproximado un orbital de tipo Slater con una combinación de 3 gaussianas ( $M=3$  en la ecuación 7). Actualmente, la aproximación más usual consiste en describir, para un átomo dado, los electrones internos mediante orbitales atómicos aproximados a 6 gaussianas y los electrones de valencia mediante dos orbitales atómicos, libres de combinarse en el proceso SCF-MO, uno de ellos descrito con tres gaussianas y otro, el más exterior, mediante una gaussiana. Esto es lo que habitualmente se denota como 6-31G. Caben otras posibilidades. Por ejemplo, a este conjunto se le puede añadir una función gaussiana más extendida en el espacio (más "difusa"), que acomode mejor especies con carga negativa. A este conjunto se le denomina 6-31+G. También pueden añadirse funciones de polarización: por ejemplo, gaussianas de tipo  $d$  para átomos de la segunda fila de la tabla periódica. En este caso, al conjunto resultante se le suele añadir un asterisco (por ejemplo, 6-31G\* o 6-31+G\*). Y así se pueden ir añadiendo funciones indefinidamente.

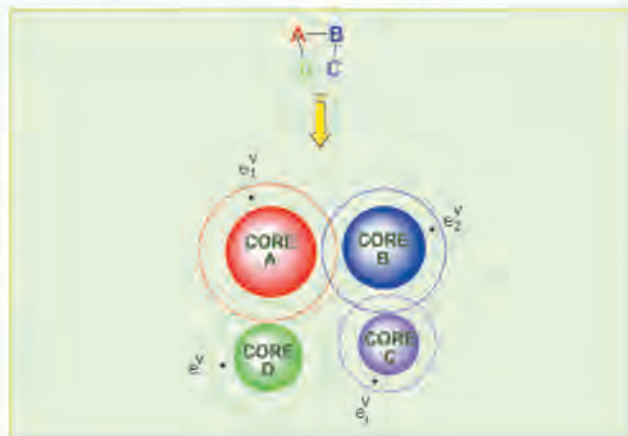
Sin embargo, aunque se utilicen funciones muy sofisticadas, el método HF *nunca* puede dar la energía exacta, ya que la repulsión "instantánea" entre los electrones es sustituida por una repulsión promedio, lo que consti-

tuye una aproximación bastante radical. A la diferencia entre la energía exacta y la "mejor" energía HF se la denomina energía de correlación. Con el fin de estimar esta *energía de correlación* se han desarrollado métodos post-Hartree-Fock, como los que se indican en la **Figura 1**. Como es obvio, estos tratamientos aumentan considerablemente el coste del cálculo. A estas metodologías se les denominó *ab initio* ("desde el principio" en latín), para indicar que no había aproximaciones basadas en parámetros moleculares.

Otra forma de abordar el problema de la energía de correlación consiste en resolver las ecuaciones anteriores y las integrales que comportan no en forma analítica como en los casos anteriores, sino en forma paramétrica. Si se resuelve la ecuación (2) mediante parámetros ajustados para reproducir resultados experimentales, la energía de correlación se introducirá implícitamente a través de la parametrización, pese a utilizar el método HF. A estos métodos se les denominó *semiempíricos*,<sup>8</sup> y los más extendidos son los que se indican en la **Figura 1**. En estos métodos, además, se elimina una enorme cantidad de integrales. Por otra parte, los núcleos y los electrones internos se engloban en unas entidades denominadas *cores*, quedando el hamiltoniano electrónico reducido a los electrones de valencia. Por tanto, la representación de una molécula es la que se indica en la **Figura 4**, y la energía se calcula como la suma de las repulsiones core-core ( $E_{cc}$ ), las atracciones electrón de valencia-core ( $E_{ec}^V$ ) y las interacciones entre electrones de valencia ( $E_{ee}^V$ ):

$$E = E_{cc} + E_{ec}^V + E_{ee}^V \quad (8)$$

Estas aproximaciones, tan drásticas por otra parte, permitieron que en los años 80 se pudieran estudiar reacciones de interés químico en las que se introducían sustituyentes "reales" (por ejemplo, buenos grupos salientes como el yoduro o el mesilato en reacciones  $S_N2$ , en lugar del fluoruro o, todo lo más el cloruro, que eran los grupos estudiados mediante métodos *ab initio*).



**Figura 4.** Descripción de una molécula mediante métodos mecanocuánticos semiempíricos. El término *core i* engloba el núcleo y los electrones internos del átomo  $i$ .  $e_k$  representa el electrón de valencia  $k$ , no adscrito a ningún core concreto.



Es de esperar que, con los desarrollos de hardware y con los avances en métodos mecanocuánticos, los métodos semiempíricos seguirán siendo de utilidad en cálculos con macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, dendrímeros, etc) en los que sea necesario un tratamiento que vaya más allá de la mecánica molecular.

Otra forma de introducir la correlación electrónica a un coste computacional no demasiado elevado consiste en la descripción de la energía como un funcional de la densidad electrónica. Es lo que se conoce como la *teoría del funcional de la densidad* (Density Functional Theory, DFT).<sup>9</sup> En las diferentes metodologías DFT, el *truco* consiste en partir de un sistema *ficticio* de electrones que no interactúan y cuya densidad asociada es la *misma* que la del sistema real de electrones interaccionantes que constituyen la molécula en la que estamos interesados. A continuación, se divide la energía en términos de energía cinética y potencial y se añaden correcciones derivadas de la interacción electrónica:

$$E[\rho(r)] = T_{ni}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (9)$$

donde  $T_{ni}$  es la energía cinética del sistema de electrones no interaccionantes y  $V_{ne}$  y  $V_{ee}$  son las atracciones electrón-núcleo y las repulsiones clásicas electrón-electrón, respectivamente. Las correcciones derivadas de pasar a un sistema *real* de electrones interaccionantes se engloban en el término de intercambio-correlación denotado en la ecuación (9) como  $E_{xc}[\rho(r)]$ . Ésta es la parte más difícil de los métodos DFT y los diferentes métodos recogidos en la **Figura 1** se diferencian en el tratamiento que hacen de la misma. Como regla general, baste decir que, para el estudio de la mayoría de las reacciones químicas el método B3LYP se está revelando como el de mayor éxito.

Por último, cabe señalar que, en general, los métodos basados en la mecánica molecular son mucho más económicos en términos de recursos informáticos que los métodos mecanocuánticos. Sin embargo, éstos son de aplicación más general por cuanto permiten estudiar fenómenos tales como la formación y rotura de enlaces, ciertas propiedades espectroscópicas, etc. En este contexto, se han desarrollado métodos híbridos QM/MM que combinan lo mejor de ambos mundos<sup>10</sup> (**Figura 1**). Una posible aplicación consiste en describir mediante métodos QM las partes más *sensibles* de la molécula que se estudia (por ejemplo, los enlaces que se forman o se rompen a lo largo de la coordenada de reacción), tratando mediante métodos MM otras partes más alejadas de dichos centros (sustituyentes no relevantes, moléculas de disolvente, aminoácidos de un enzima no pertenecientes al centro activo, etc).

## DINÁMICA MOLECULAR

En los métodos anteriores no se ha considerado la variable temporal, aunque frecuentemente lo que el quími-

co observa son promedios de una determinada propiedad a lo largo del tiempo. En ocasiones, si la molécula que se pretende estudiar posee un número restringido de estados posibles separados por barreras energéticas apreciables, los métodos independientes del tiempo son suficientes para obtener información químicamente útil. Sin embargo, si la molécula es muy flexible y tiene un número considerable de grados de libertad, una única estructura no tiene demasiado significado químico, siendo necesario entonces calcular el promedio temporal de la propiedad objeto de estudio. En otras palabras, se hace necesario conocer el comportamiento *dinámico* de la molécula.<sup>11</sup> Si asumimos que, para un conjunto de partículas a temperatura y volumen constantes el sistema queda definido por sus coordenadas espaciales ( $\mathbf{q}$ ) y por sus momentos lineales ( $\mathbf{p}$ ), el promedio de una propiedad  $A$  determinada se puede definir como:

$$\langle A \rangle = \frac{\int \int A(\mathbf{p}, \mathbf{q}) e^{-E(\mathbf{p}, \mathbf{q})/kT} d\mathbf{p} d\mathbf{q}}{\int \int e^{-E(\mathbf{p}, \mathbf{q})/kT} d\mathbf{p} d\mathbf{q}} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_{t_0}^{t_0+t} A(\tau) d\tau \quad (10)$$

donde  $E(\mathbf{p}, \mathbf{q})$  corresponde a la energía calculada mediante cualquiera de los métodos anteriores. En la práctica, el cálculo de  $\langle A \rangle$  a partir de la resolución analítica de las igualdades (10) no es posible y, por tanto, se llevan a cabo cálculos numéricos según la expresión siguiente:

$$\langle A \rangle = \frac{1}{M} \sum_i^M A(t_i) \quad (11)$$

donde la sumatoria se extiende sobre los valores de  $A(t_i)$  a diferentes tiempos.

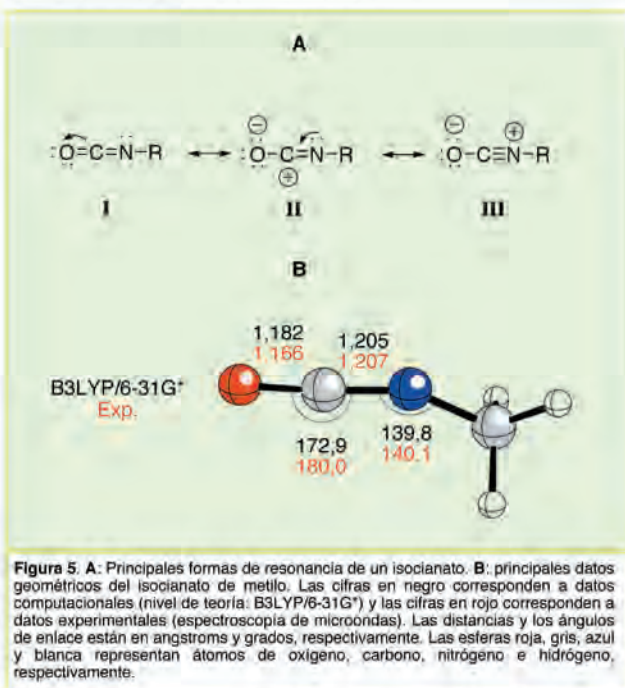
Habitualmente, los cálculos se integran durante varios picosegundos o nanosegundos, con incrementos del orden de femtosegundos. Esto supone un considerable esfuerzo computacional, y no es sorprendente que los métodos más frecuentemente utilizados en dinámica molecular sean los basados total o parcialmente en la mecánica molecular, especialmente si se llevan a cabo sobre moléculas de interés biológico.

Todo lo comentado hasta ahora puede parecer bastante abstracto y alejado de la realidad cotidiana del químico. Sin embargo, los métodos computacionales pueden hacer predicciones de interés y también pueden ser una herramienta capaz de resolver problemas al igual que, por ejemplo, las técnicas espectroscópicas. Con el fin de ilustrar este punto, a continuación se comentan algunos ejemplos de cómo se puede encontrar respuesta a problemas estructurales y de reactividad de diversas moléculas. Estos ejemplos son muy concretos y están extraídos de la experiencia de nuestro grupo investigador, pero pensamos que permitirán ilustrar la idea que intentamos transmitir.



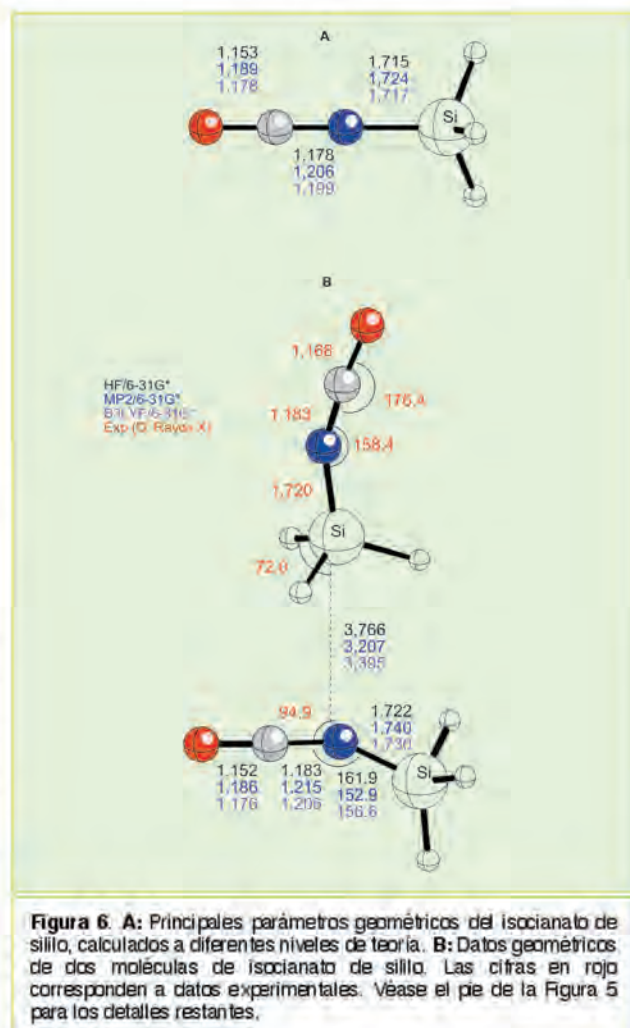
## Ejemplo nº 1: La misteriosa estructura del isocianato de sililo

Los isocyanatos son heterocumulenos que contienen la agrupación O=C=N-, en la que el carbono central posee hibridación sp y los átomos de oxígeno y nitrógeno poseen, al menos formalmente, hibridación sp<sup>2</sup>. Como es sabido, pueden escribirse diversas formas de resonancia para los isocyanatos, como se indica en la **figura 5A**. Hay que señalar que la forma de resonancia **III** requiere una hibridación sp para el átomo de nitrógeno, lo que conduciría a una estructura lineal. Sin embargo, dado que la forma de resonancia **I** no posee cargas formales, es de esperar que sea la más importante y que, por tanto, los isocyanatos no posean estructura lineal. Esto se puede observar en la estructura del isocianato de metilo (**Figura 5B**), en la que, tanto, los estudios computacionales como los experimentales,<sup>12</sup> indican una estructura angular para la parte C=N-CH<sub>3</sub>, con un ángulo de enlace de unos 140°. Este alejamiento en 20° del valor nominal de ángulo de enlace para la hibridación sp<sup>2</sup> sugiere que, pese a todo, la contribución de la forma de resonancia **III** no es despreciable, aunque claramente no es la predominante.



¿Qué sucedería con un sustituyente más dador que el metilo, como el sililo? Dado que los isocyanatos de sililo y trialkil(aril)sililo son compuestos de interés en bioquímica<sup>13</sup> y en la industria de polímeros,<sup>14</sup> la cuestión no es solamente de interés académico, y ya en los años 60 se comenzaron a publicar trabajos sobre la estructura de estos compuestos. Lo extraño era que la estructura del isocianato de sililo parecía cambiar con el método utilizado. Así, los primeros estudios de espectroscopía de microondas<sup>15</sup> e infrarroja<sup>16</sup> indicaban que el isocianato de sililo poseía una estructura lineal. Sin embargo, otros autores, mediante estudios de espectroscopía de microondas<sup>17</sup> y de difracción de elec-

trones<sup>18</sup> predecían una estructura angular. Finalmente, estudios de difracción de rayos X<sup>19</sup> establecieron que la estructura era angular, con un ángulo de enlace C=N-Si de 158°. Paralelamente a estos resultados, los estudios computacionales concluían sistemáticamente que el isocianato de sililo poseía una estructura lineal.<sup>20</sup> ¿Significaba esto que los resultados computacionales estaban equivocados? Realizamos diversos cálculos sobre la estructura del isocianato de sililo en fase gas y en fase líquida<sup>21</sup> y llegamos a la conclusión de que no lo estaban, ya que encontramos que nuestros resultados predecían estructuras lineales, de acuerdo con los primeros resultados experimentales (**Figura 6A**).<sup>15,16</sup> Sin embargo, quedaba el hecho incontrovertible de que la estructura del isocianato de sililo era angular según los resultados de difracción de rayos X. Para aclarar este punto, calculamos la estructura de dos moléculas de isocianato de sililo, aproximándolas en la forma en que se observaba en la celda cristalina. Observamos que, bajo estas condiciones, la estructura pasaba a ser angular, merced a la interacción entre el átomo de nitrógeno de una molécula y el átomo de silicio de otra. Por tanto, cabía concluir que la estructura de este compuesto es diferente según el estado de agregación: lineal en fase gas y en estado líquido (maximizando así la interacción electrostática entre el dipolo del isocianato y el disolvente) y angular en estado cristalino.





## EJEMPLO Nº 2: SOBRE LA DESCARBOXILACIÓN DE 2-OXETANONAS, O DE CÓMO LLEVAR A CABO A TEMPERATURA AMBIENTE UNA REACCIÓN PROHIBIDA

La descarboxilación de 2-oxetanonas da lugar a alquenos y a dióxido de carbono.<sup>22</sup> Dado que, a su vez las 2-oxetanonas pueden formarse a partir de compuestos carbonílicos y cetenas,<sup>23</sup> esta reacción puede considerarse un análogo de la reacción de Wittig, en la que el subproducto es un equivalente de CO<sub>2</sub>, en lugar de uno de óxido de trifenilfosfina (Figura 7).

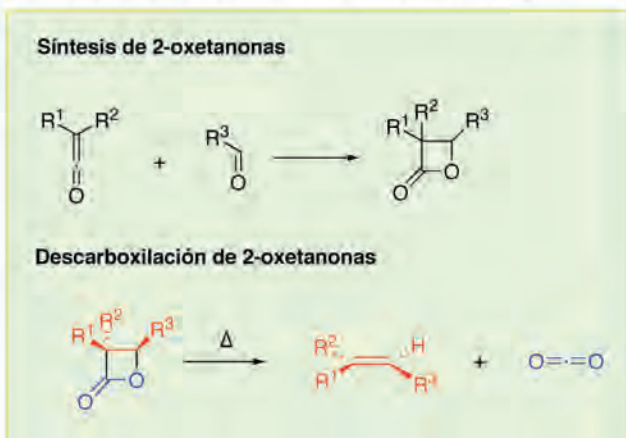


Figura 7. Esquemas de las reacciones de formación y descarboxilación de 2-oxetanonas.

Formalmente, la descarboxilación de 2-oxetanonas es una ciclorreversión [2+2] y debe estar, por tanto, sujeta a las reglas de conservación de la simetría orbital enunciadas por Woodward y Hoffmann.<sup>24</sup> Dado que en principio la reacción involucra los cuatro átomos del ciclo y se rompen dos enlaces  $\sigma$  para formar dos enlaces  $\pi$ , se trata en principio de un proceso de cuatro electrones. Según las reglas de Woodward y Hoffmann,<sup>24</sup> para que la reacción esté permitida térmicamente se requiere que el estado de transición correspondiente sea de tipo supra-antara, siendo la subunidad del dióxido de carbono en formación la que interacciona en modo antarafacial (Figura 8). Por el contrario, el modo supra-supra correspondería al estado de transición del proceso fotoquímicamente permitido y térmicamente prohibido. Como puede observarse en la Figura 8, ambos estados de transición se distinguen geoméricamente porque el modo supra-supra preserva en el estado de transición la planaridad del anillo de 2-oxetanona inicial, mientras que el supra-antara requiere la distorsión de dicha planaridad y la aparición de valores no nulos del ángulo diedro  $\omega = \text{O1-C2-C3-C4}$ .

Cuando calculamos mediante métodos *ab initio* y DFT el estado de transición correspondiente a la descarboxilación de la 2-oxetanona,<sup>25</sup> encontramos que dicho estado de transición es planar a todos los niveles de teoría (Figura 9A). Pericàs et al.<sup>26</sup> encontraron un resultado similar empleando métodos semiempíricos. La geometría del estado de transición también muestra que el sistema evita las interacciones orbitálicas desfavorables incrementando la distancia O1-C4, que es significativamente mayor que la distancia C2-C3 (Figura

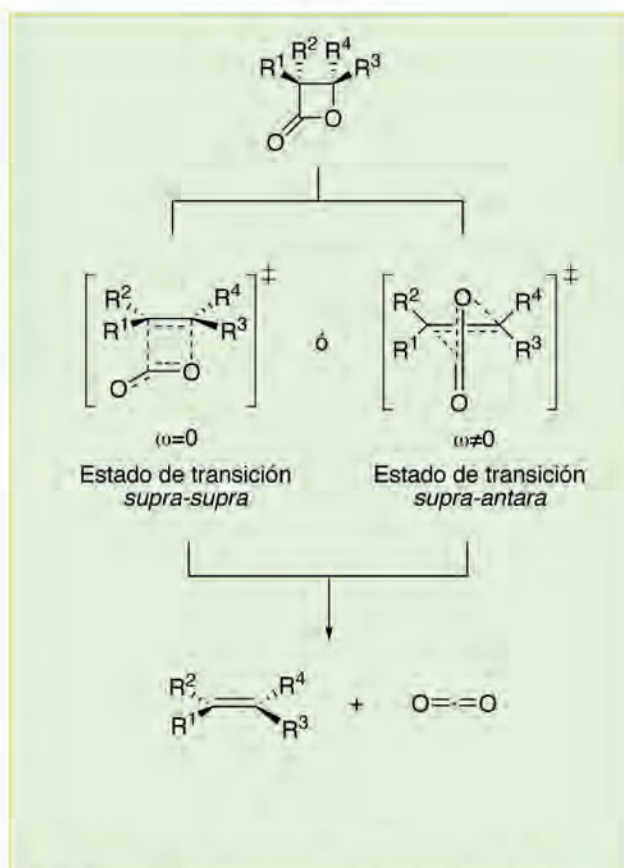


Figura 8. Posibles geometrías para los estados de transición asociados con la descarboxilación térmica de 2-oxetanonas. El símbolo  $\omega$  denota el ángulo diedro entre los cuatro átomos del anillo de 2-oxetanona.

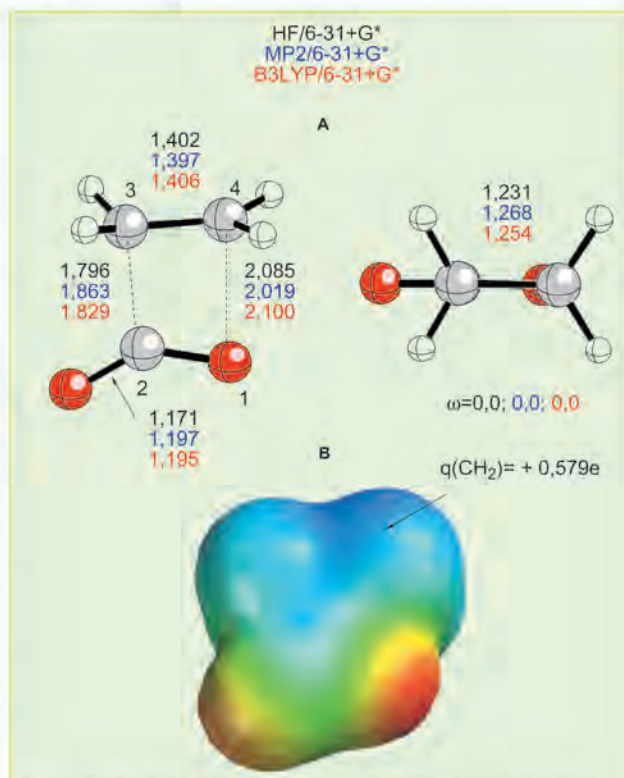
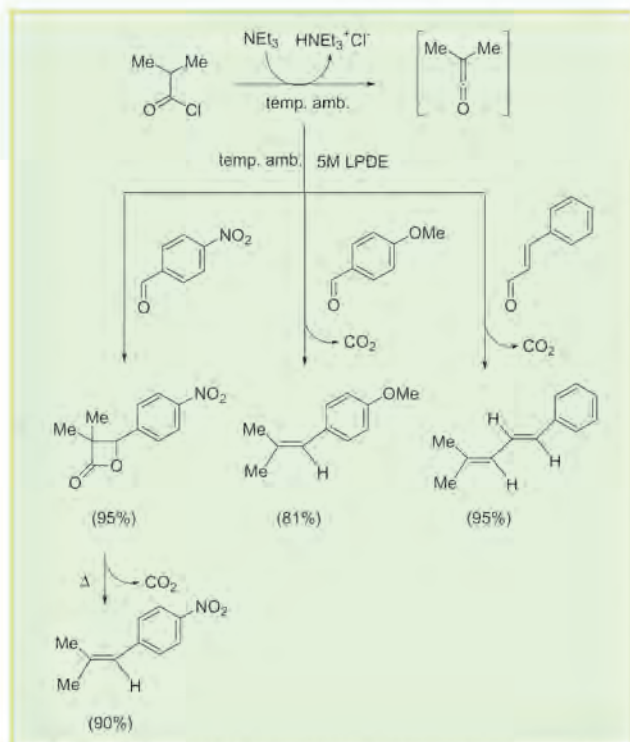


Figura 9. A: Geometría del estado de transición correspondiente a la descarboxilación de la 2-oxetanona para dar etileno y dióxido de carbono. Las distancias están dadas en angstroms.  $\omega$  es el ángulo diedro formado por los átomos O1, C2, C3 y C4. B: Potencial electrostático del mismo estado de transición. Las zonas rojas y azules indican áreas de carga negativa y positiva, respectivamente. Véase el pie de la Figura 5 para los detalles restantes.





**Figura 10.** Ejemplos de cicloadiciones-cicloreversiones tándem a temperatura ambiente entre cetenas y aldehídos en presencia de perclorato de litio 5M en éter etílico (5MLPDE).

9A). Ello resulta en un estado de transición altamente polar con una subunidad de  $\text{CO}_2$  cargada negativamente y un grupo metileno terminal en la posición 4 con una carga parcial de +0.58 electrones. Dicho átomo de carbono tiene una geometría planar y no piramidal. Es decir, el átomo en posición 4 posee unas propiedades geométricas y electrónicas muy similares a las de un carbocatión.

La implicación experimental de este resultado computacional era obvia: si el estado de transición es más polar que los reactivos y los productos de reacción, un disolvente altamente polar podría hacer que esta reacción aparentemente prohibida transcurriera a temperatura ambiente. Un buen candidato es el perclorato de litio disuelto en éter etílico,<sup>27</sup> ya que esta sal es altamente soluble en éter (se consigue una concentración 5M con facilidad) y genera un medio altamente polar y apróti-

co, en el que el catión litio puede también actuar como ácido de Lewis. Como en un trabajo previo habíamos descrito las características principales de los estados de transición correspondientes a la cicloadición [2+2] entre cetenas y aldehídos catalizada por ácidos de Lewis,<sup>23</sup> la predicción fue que en el medio polar podían tener lugar fácilmente tanto la cicloadición como la cicloreversión [2+2]. En definitiva, se podían llevar a cabo ambos procesos en tándem y generar alquenos a partir de cetenas (o sus precursores, como los cloruros de alcanóilo en presencia de una amina terciaria). Esto fue lo que observamos experimentalmente, como puede observarse en la **Figura 10**.<sup>28</sup> Además, un hecho experimental proporcionó una evidencia indirecta del carácter carbocatónico de la posición 4 del anillo de 2-oxetanona: en el caso de incorporar grupos electrodonores como el para-metoxifenilo o el estirilo se obtenían directamente los alquenos correspondientes, mientras que en el caso de incorporar en el anillo aromático grupos que desestabilizan carbocationes, tales como el nitro, la reacción quedaba detenida en el estadio de la 2-oxetanona, siendo preciso calentar para que la descarboxilación tuviera lugar.

## CONCLUSIONES

Estos han sido solamente dos ejemplos, aunque podrían haberse puesto otros muchos. Hemos pretendido con ello demostrar que, pese al carácter fuertemente abstracto y al aparato matemático que rodea a la química computacional, es posible utilizar estas metodologías para comprender, predecir y sugerir nuevos experimentos. Es de esperar que en los próximos años estas sinergias teoría-experimento sean más y más frecuentes, abriendo así nuevos caminos para la química.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores manifiestan su agradecimiento al profesor Xabier Lopez por su ayuda y comentarios durante la elaboración de este artículo. Asimismo, nuestro agradecimiento al Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritzta, a la UPV/EHU y al MCyT por la concesión de los proyectos 9/UPV 00170.215-13548/2001 y BQU2001-0904.

## REFERENCIAS Y NOTAS

1. Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., Eds. *Reviews in Computational Chemistry*, vol 1; VCH Publishers: New York, 1990, p 9.
2. Hopfinger, A. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1133. Nótese que esta definición fue publicada en una revista de química médica, lo que subraya el carácter transversal de la química computacional.
3. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley: Chichester, 1999.
4. Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry-Theories and Models*; Wiley: Chichester, 2002.

5. Andrés, J.; Beltrán, J., Eds. *Química Teórica y Computacional*; Publicacions de la Universitat Jaume I, Col·lecció Ciències experimentals: Castelló de la Plana, 2000.

6. (a) Levine, I. N. *Quantum Chemistry*, 5th Edn.; Prentice Hall: New York, 2000. (b) Szabo, A.; Ostlund, N.S. *Modern Quantum Chemistry*; McGrawHill: New York, 1982.

7. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P.v.R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.



## REFERENCIAS Y NOTAS

9. Parr, R.G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford: New York, 1989.
10. Mulholland, A.J. The QM/MM Approach to Enzymatic Reactions. En *Theoretical Biochemistry. Processes and Properties of Biological Systems*; Eriksson, L.A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2001, p. 597.
11. Haile, J. *Molecular Dynamics Simulations*; Wiley: New York, 1992.
12. Williams, C.I.; Whitehead, M.A. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **1999**, 491, 93.
13. Hawke, D.H.; Lahm, H.W.; Shively, J.E.; Todd, C.W. *Anal. Biochem.* **1987**, 166, 298.
14. Veszpremy, T.; Pasinszki, T.; Feher, M. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, 87, 3805.
15. Gerry, M.L.C.; Thompson, J.C.; Sudgen, T.M. *Nature* **1966**, 211, 846.
16. Ebsworth, E.A.V.; Mays, M.J. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4844.
17. (a) Dukett, J.A.; Robiette, A.G.; Mills, I.M. *J. Mol. Spectrosc.* **1976**, 62, 34. (b) Dukett, J.A.; Robiette, A.G.; Gerry, M.L.C. *J. Mol. Spectrosc.* **1981**, 90, 374.
18. Glidewell, C.; Robiette, A.G.; Sheldrick, G.M. *Chem. Phys. Lett.* **1972**, 16, 526.
19. (a) Barrow, M.J.; Cradock, S.; Ebsworth, E.A.V.; Harding, M.M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 744. (b) Barrow, M.J.; Ebsworth, E.A.V.; Harding, M.M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 10, 1838.
20. (a) Palmer, M.H.; Guest, M.F. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 196, 183. (b) Feher, M.; Pasinszki, T.; Veszpremy, T. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 197, 1538.
21. Roa, G.; Ugalde, J.M.; Cossío, F.P. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 9619.
22. Danhaiser, R.L.; Choi, Y.M.; Menichincheri, M.; Stoner, E.J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 322.
23. Lecea, B.; Arrieta, A.; Lopez, X.; Ugalde, J.M.; Cossío, F.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12314.
24. Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781.
25. Morao, I.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Cossío, F.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 816.
26. Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Valentí, E. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 573.
27. Grieco, P.A.; Nunes, J.J.; Gaul, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4595.
28. Arrastia, I.; Cossío, F.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7143.