

## PRÁCTICA 10: MODELIZACIÓN MOLECULAR: ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD

**Objetivos.** Familiarizarse con los siguientes conceptos: Superficie de potencial, mínimo local, mínimo global, punto silla, barrera de potencial, optimización de la geometría, coordenadas internas, campo de fuerzas, mecánica molecular.

*Revisión: 2016-2017*

### 1. Introducción

La aparición en las últimas décadas de ordenadores más potentes y más baratos ha permitido que se desarrollen y popularicen nuevas herramientas teóricas para la determinación de propiedades moleculares.

La propiedad más importante es la energía molecular. Una molécula o un sistema molecular determinado tendrá un valor energético en función de como tenga distribuidos los átomos en el espacio o dicho de otra manera la energía molecular dependerá de las coordenadas de sus átomos. El conjunto de puntos correspondientes a los valores de la energía en función de las coordenadas atómicas conforman las superficies de potencial. Una superficie de potencial puede tener desde una hasta  $3N-6$  dimensiones, donde  $N$  es el número de átomos. Estas superficies presentan unos puntos especiales que denominamos estacionarios donde la derivada de la energía con respecto a las coordenadas se hace cero. Entre estos puntos se encuentran los mínimos y los puntos silla. Estos puntos son de gran significación química, así los mínimos de una superficie están relacionados con la estructura que se puede observar experimentalmente para nuestro sistema y los puntos silla están relacionados con los estados de transición en las reacciones químicas.

### 2. Experimentos

#### 2.1 Experimento 1: Localización de mínimos conformacionales

Localice los mínimos conformacionales de las siguientes moléculas,  $ICH_2 - CH_2I$  y  $ICH_2 - CH_2Cl$ . Dibuje cada molécula. En el menú *MM2* seleccione la opción *Minimize Energy* y pulse el botón *RUN*. Anote la energía de cada uno de los mínimos que obtenga e indique cuáles son mínimos locales y cuáles mínimos globales. Tenga en cuenta que para localizar los mínimos es necesario que la estructura de partida esté lo más próxima posible al mínimo que deseemos obtener.

- a)  $ICH_2 - CH_2Cl$ . En este caso existen diversos conformeros debidos al giro alrededor del enlace central C-C. El programa dibuja automáticamente uno de estos conformeros, ¿cuál?. Minimícelo y anote su energía. Para encontrar otros conformeros vaya al menú *Structure*, submenú *Measurements* y elija la opción *Generate all Dihedral Angles*. Aparecerá una tabla con los ángulos

diedros. Modifique en esta ventana el valor del diedro correspondiente al giro alrededor del C-C central y vuelva a minimizar, anotando la energía. Repita el procedimiento para los mínimos que piense que puedan existir.

- b) *Ciclohexano*. El programa crea automáticamente uno de los conformeros posibles. Minimice y anote la energía. Para obtener el otro es necesario deformar la estructura a mano seleccionando uno o diversos átomos y desplazándolos convenientemente. Tras minimizar compruebe que ha obtenido la conformación buscada y anote la energía. Compare la diferencia con los datos bibliográficos.

## 2.2 Experimento 2: Determinación de potenciales de rotación

Haciendo uso del método MM2, obtenga la variación de la energía en función del giro de la molécula alrededor del enlace C-C de las siguientes moléculas. Dibuje cada molécula, seleccione los cuatro átomos que definen el ángulo diedro y minimice la energía a nivel MM2.

Asegúrese que en el *menú File, submenú Preferences*, en la pestaña *Dihedral Driver* aparecen marcados *Enable Minimization* y una resolución de 5 grados.

De esta forma, el ángulo diedro irá variando cada 5° y la energía se obtendrá minimizando el resto de los grados de libertad. Vaya al *menú Calculations, submenú Dihedral driver* y elija la opción *Single Dihedral Plot*. Aparecerá un gráfico con la superficie de energía potencial. Pinchando sobre la curva puede observar los diferentes conformeros. Con el botón derecho del ratón puede acceder a un menú que permite copiar el gráfico y los datos. Pegue los resultados en una hoja Excel.

a) CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>.

b) CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>I.

c) ICH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I.

Analice en cada molécula los resultados obtenidos: máximos, mínimos y diferencias de energías relativas.

Represente conjuntamente los resultados para las tres moléculas y discuta las diferencias.

## 2.3 Experimento 3: Estudio de superficies de energía potencial a través de la mecánica cuántica: rotación en torno a un enlace.

Como ejemplo del estudio de una superficie de energía potencial, estudiaremos la rotación de la molécula de fluorometanol en torno al enlace C-O.

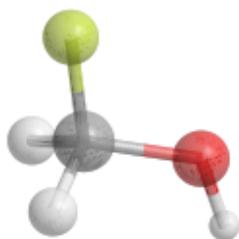


Figura 1: Molécula de fluorometanol.

La estabilidad de las diferentes conformaciones obtenidas al girar en torno a este enlace estará determinada por los factores:

- La interacción entre los dipolos de enlace C-F y O-H.
- Hiperconjugación entre los orbitales solitarios del oxígeno y el LUMO (orbital antienlazante C-F).
- Repulsión estérica entre los átomos cuando los enlaces se encuentran eclipsados.

La suma de estos tres factores determinará la forma de la superficie de energía potencial a lo largo de la coordenada de rotación del enlace. Lógicamente, la mecánica molecular no es capaz de reproducir adecuadamente el segundo de los efectos. Para estudiar la superficie intentaremos caracterizar los mínimos (mínimos de energía) y los máximos (estados de transición entre dos mínimos) que presenta.

### 2.3.1 Realización

#### a) Preparación.

- Dibuje la molécula metanol, CH<sub>3</sub>OH.
- Reemplace uno de los hidrógenos del carbono por flúor.
- Obtenga la curva de rotación a nivel clásico utilizando la opción *Dihedral Drive*.

#### b) Localización de los puntos estacionarios utilizando Mecánica Cuántica.

Vamos a calcular ahora la superficie de energía potencial resolviendo la ecuación de Schrödinger electrónica. Esta ecuación puede resolverse usando diversas aproximaciones. En concreto nosotros utilizaremos un método semiempírico, el AM1, en el que algunas de las integrales electrónicas necesarias para resolver la función de onda se sustituyen por valores parametrizados para reproducir resultados experimentales. Esto hace que los métodos semiempíricos resulten muy rápidos computacionalmente, aunque su defecto es que no siempre producen resultados de la calidad esperada.

Para localizar diferentes puntos estacionarios hemos de comenzar la búsqueda en las proximidades del confórmero deseado. Seleccione los cuatro átomos (F-C-O-H) que definen el ángulo diedro y a continuación seleccione la opción *Display Dihedral Measurements* del submenú *Measurement* en el menú *Structure*. Aparecerá una ventana con el valor del ángulo diedro. Ese valor lo podemos modificar, adoptando entonces la molécula el valor del diedro que le pongamos.

- Seleccione una valor de ángulo diedro cercano a 0°. A continuación, en el menú *Calculations* vaya al submenú *MOPAC Interface* (El programa MOPAC es un programa de cálculo con métodos semiempíricos). Elija la opción *Minimize* para intentar localizar un mínimo. Anote el resultado del ángulo final y su energía. A continuación repita el proceso eligiendo la opción *Optimize to Transition State*. Anote el valor del ángulo y la energía (si no aparece un resultado de la energía, esto indica que el cálculo no ha convergido, es decir, que el programa no ha sido capaz de encontrar un punto estacionario a partir de la estructura propuesta. Esto suele ocurrir cuando se

busca una estructura de transición partiendo lejos de la zona del máximo).

- Repita el proceso anterior seleccionando un valor del diedro cercano a 60°.
- Repita el proceso anterior seleccionando un valor del diedro cercano a 120°.
- Repita el proceso anterior seleccionando un valor del diedro cercano a 180°.

Teniendo en cuenta la naturaleza (mínimo/estructura de transición) y el valor de la energía represente la superficie de energía potencial. Compárela con la obtenida mediante mecánica molecular (apartado a) y comente las diferencias.

## 2.4 Experimento 4. Reacción de sustitución nucleofílica bimolecular: S<sub>N</sub>2.

Las reacciones S<sub>N</sub>2 son aquellas que siguen el siguiente esquema reactivo:

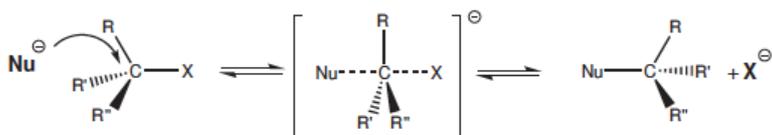


Figura 2. Mecanismo de reacción S<sub>N</sub>2

donde **Nu** representa al nucleófilo y **X** al grupo saliente. La molécula que sufre el ataque se denomina electrófilo. La estructura entre corchetes representa el estado de transición (TS). Este tipo de reacciones son muy comunes en el campo de la química orgánica y han sido objeto de numerosos estudios. En esta práctica vamos a estudiar dos tipos de reacciones S<sub>N</sub>2:

**Tipo I:** el nucleófilo está cargado negativamente. En el estado de transición, la carga se reparte entre los grupos entrantes y salientes, por lo que presenta un momento dipolar bajo y los productos vuelven a presentar la carga localizada.

**Tipo II:** tanto el nucleófilo como el electrófilo son eléctricamente neutros. Los productos están cargados y el estado de transición presenta un momento dipolar alto.

En este apartado vamos a estudiar una reacción S<sub>N</sub>2 de cada tipo. Localizaremos los mínimos y el estado de transición de cada una y calcularemos sus propiedades.

**a) Tipo I.** Como reacción de tipo I vamos a estudiar la reacción de sustitución nucleofílica entre un anión cloruro y el cloruro de metilo. Esta reacción presenta la característica de ser simétrica, esto es, que reactivos y productos son químicamente idénticos.

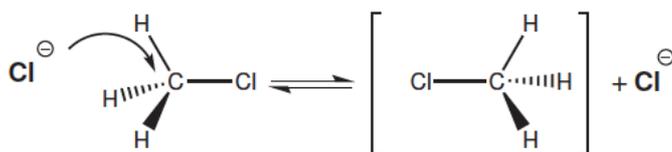


Figura 3. Mecanismo de reacción S<sub>N</sub>2 de tipo I

- Construya el sistema utilizando una nueva ventana de Chem3D. Ponga las moléculas en una disposición similar a la de reactivos. En el menú *View* seleccione *Show model tables* y dentro de esta opción active *Internal*

*coordinates*. De esta forma dispondremos de las coordenadas internas de la molécula de trabajo que nos servirán para medir las distancias y ángulos. Ajuste la ventana para la completa visualización de la información.

- Del submenú *Mopac Interface* seleccione la opción *Minimize*. Seleccione el método AM1 y presione el botón Run. Cuando el proceso haya finalizado, en el panel Output de la parte inferior de la ventana principal aparecerá el valor del calor de formación. Anote las distancias del carbono al los dos átomos de cloro (puede visualizarlas seleccionando el átomo de carbono y situando el cursor a continuación sobre los átomos de cloro).
- Una vez localizado el mínimo, calcule el momento dipolar y las cargas atómicas. Para ello, del submenú *Mopac Interface*, seleccione la opción *Compute properties*. Seleccione las propiedades mencionadas de la lista y presione el botón Run. La información aparecerá en el panel *Output*.
- Repita el proceso, esta vez para localizar el estado de transición. Sitúe las moléculas en una disposición similar a la del estado de transición, es decir, con valores similares de las distancias carbono-cloro y el grupo CH<sub>3</sub> formando un plano (para poder deformar la geometría asegúrese de tener desactivada la opción *Apply Standard Measurements* de la pestaña *Model Building* del submenú *Model Settings* que aparece en el menú *File*).
- Para optimizar la geometría a la del estado de transición, del menú *MOPAC* seleccione *Optimize to transition State*.
- Una vez localizado el estado de transición, calcule las mismas propiedades que para los reactivos y compare los resultados obtenidos.

**b) Tipo II.** Como ejemplo de la reacción de tipo II vamos a estudiar la reacción de Menshutkin.

Esta reacción tiene lugar entre la molécula de amoníaco y el cloruro de metilo. Inicialmente, ninguna de las dos moléculas presenta una carga neta. Sin embargo, los productos son iónicos, por lo que podemos esperar que en el estado de transición se vaya a producir una reordenación de las cargas atómicas, por lo que será muy polar.

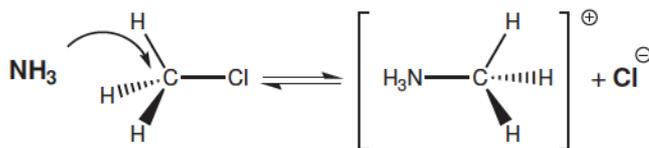


Figura 4. Mecanismo de reacción S<sub>N</sub>2 de tipo II

### Realización

- Proceda de la misma forma que en el apartado anterior. Para construir el modelo inicial es posible que tenga que girar uno de los fragmentos respecto al otro para situarlo en disposición de ataque nucleofílico. Para ello seleccione el fragmento a girar y seleccione la opción de *Rotation dial* de la barra de herramientas. Proceda a realizar el giro manteniendo pulsada la tecla *Shift*. Localice el mínimo y calcule sus propiedades.
- Para localizar el estado de transición tendremos que ser muy cuidadosos a la

hora de elegir el punto inicial para asegurarnos que el programa llegue a él sin problemas. En concreto, debe alejar el cloro del carbono, acercar el grupo  $\text{NH}_3$  e invertir ligeramente la disposición de los hidrógenos del grupo metilo. Localice el estado de transición y calcule sus propiedades.

- Como esta reacción no es simétrica, procederemos a localizar también los productos. Para ello, partiendo del estado de transición, alargue ligeramente la distancia C-Cl y acorte la distancia C-N. Vaya a la opción *Minimize* del submenú *Mopac Interface*. Calcule sus propiedades.

### 3. Cuestiones

1. Discuta los resultados obtenidos para ambos tipos de reacciones.
2. ¿La barrera de reacción para la  $\text{S}_{\text{N}}2$  entre el cloruro de metilo y un anión cloruro será mayor en fase gas que en disolución acuosa? ¿O será menor? Razone la respuesta.
3. La reacción de Menshutkin es endotérmica en fase gas; sin embargo, es exotérmica en disolución acuosa. Explique por qué a la vista de los cálculos realizados.

### Apéndice A: Comandos básicos del ChemBio3D

El ChemBio3D es un programa de modelización molecular y análisis. Es utilizado para representar moléculas en tres dimensiones y para calcular algunas propiedades de las mismas.

#### La barra de herramientas

Nos proporciona las herramientas necesarias para realizar las tareas más comunes. Es fundamental familiarizarse con las operaciones que pueden realizarse con esta barra. Destaca la herramienta seleccionar, que es usada para actuar sobre un grupo determinado de átomos. Cuando seleccionamos un objeto (átomo, enlace, ángulo, diedro, etc.) éste aparece resaltado en amarillo. En función de la selección que hayamos realizado, podremos realizar una serie de tareas u otras.

#### ¿Cómo dibujo una molécula?

Existen dos procedimientos sencillos:

a) Dibujando su estructura “a mano”: Seleccione el tipo de enlace en la barra de herramientas. Haga clic en la ventana y, sin soltar el botón, arrastre el cursor. Suelte el botón para dibujar el enlace. Por defecto, el programa añade un átomo de carbono a cada lado del enlace. Para añadir más átomos, hacer clic en uno de los átomos de carbono y arrastrar. El programa añadirá un átomo de carbono más. Continuar hasta finalizar la cadena carbonada deseada.

Para añadir los hidrógenos correspondientes, en caso de ser necesario, seleccionar la estructura (menú *Edit*, elegir la opción *Select all* o *Ctrl+A*) y del menú *Structure* elegir *Rectify*. Si además queremos que las distancias de enlace y

ángulos se correspondan con los valores estándar, seleccionaremos todo de nuevo y del menú *Structure* elegiremos *Clean up*.

Una vez dibujada una estructura, para cambiar el tipo de átomo haga “clic sobre él con el botón derecho del ratón y seleccione la opción *Replace with text Tool*. Pruebe por ejemplo a construir una molécula de propano. Luego, mediante la herramienta *Select* se selecciona el átomo de carbono central y con el botón derecho *Replace with text Tool*. Aparece un recuadro en el que escribimos O (de oxígeno). La molécula se transforma en dimetiléter. Pruebe a continuación a transformar el propano en 1-propeno. Para borrar la molécula anterior en el menú *Edit*, elegir la opción *Select all* y a continuación borre con la tecla correspondiente. Comenzamos dibujando el propano. Seleccionamos la herramienta de doble enlace y con ella picamos sobre un átomo de carbono y arrastramos hasta el siguiente.

b) Construcción por texto: Seleccione la herramienta *Construcción por texto*. El cursor cambia para mostrar una cruz y una letra A. Pique en la ventana una vez y aparecerá un cuadro de texto. Introduzca en él la fórmula molecular del compuesto objetivo. Por ejemplo CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>. El programa dibujará la molécula siempre y cuando esté en su base de datos.

c) El menú *View* contiene diferentes posibilidades para visualizar una molécula (*Model Display*). Una opción interesante en el menú *View* es el *ChemDraw Panel* que nos abre una ventana del programa ChemDraw en el que podemos dibujar la fórmula estructural del compuesto. Este nos aparecerá a su vez en el programa Chem3D.

### Consultar las bases de datos

El Chem3D contiene información sobre una amplia serie de moléculas y átomos. Esta información está a nuestra disposición en forma de tablas. En el menú *View* están todas las tablas disponibles. Seleccionando una, se nos abrirá una ventana con toda la información que el programa dispone sobre ese tema. Los dos más interesantes son *Atom types* y *Substructures*. El primero contiene información sobre los tipos de átomos y sus nombres en el programa. El segundo contiene los nombres y dibujos de algunos de los compuestos más comunes.

### Referencias

- [1] J. Bertrán, V. Branchadell, M. Moreno, y M. Sodupe. Química Cuántica. Síntesis, Madrid, 2002.
- [2] C.J. Cramer. Essentials of Computational Chemistry. Wiley, N. York, 2002.
- [3] I.N. Levine. Química Cuántica. Prentice Hall, N. York, 2001.