

MODELIZACION DE SISTEMAS QUIMICOS EN DISOLUCIÓN ACUOSA

INDICE

- 1.-El efecto del solvente sobre las moléculas
- 2.- Modelización de los efectos del solvente
 - 2.1.-Simulaciones con computador
 - 2.2.-Modelos continuos
 - 2.3.-Modelos supermolécula
- 3.-Un ejemplo de aplicación: la glicina en disolución



Estanislao Silla Iñaki Tuñón

Instituto de Ciencia Molecular y Departamento de Química Física Universidad de Valencia

de vacío para poder comparar los procesos químicos en presencia y en ausencia de solvente, con el propósito de saber su papel en las transformaciones químicas.

Hasta finales del siglo XIX, los efectos del solvente en las propiedades químicas

no fueron objeto de estudio sistemático por parte de los químicos experimentales. En esa época, algunos científicos empezaron estos estudios llevando a cabo experimentos en medios diferentes, clasificados según sus propiedades físicas, así fueron capaces de desentrañar el papel jugado por algunos solventes. De esta manera se puso de manifiesto su influencia en el equilibrio químico y en la velocidad de la reacción. Entre los pioneros se encuentran Berthelot y San-Gilles quienes, en 1862, en sus estudios sobre la esterificación de ácido acético con el etanol, descubrieron que algunos solventes, que no participan directamente en la reacción química, son capaces de reducir la velocidad del proceso. En 1890, Menshutkin estudió la reacción de trialkilaminas con haloalcanos en 23 solventes diferentes, dejando claro cómo la utilización de uno u otro podría afectar substancialmente a la velocidad de la reacción.

Fruto de estos experimentos sistemáticos con solventes fueron las primeras reglas sobre la participación del solvente en los procesos químicos, como las descubiertas por Hughes e Ingold para la velocidad de reacciones nucleofílicas¹. Utilizando un modelo electrostático simple de las interacciones soluto-solvente, concluyeron que, si el

estado de transición es más polar que el estado inicial, un aumento de la polaridad del solvente estabilizará el estado de transición con respecto al reactivo, llevando así a un aumento en la velocidad de la reacción. Si, por el contrario, el estado de transición es menos polar que los reactivos, un aumento de la polaridad del disolvente se traducirá en una disminución de la velocidad del proceso. En 1896, coincidiendo con el descubrimiento del tautomerismo ceto-enólico, se obtuvieron los primeros resultados acerca del papel del disolvente sobre los equilibrios químicos. Claisen identificó al medio como uno de los factores que, junto a la temperatura y a los substituyentes, resultaban decisivos en este equilibrio. Pronto comenzaron a hacerse estudios sistemáticos sobre el efecto del disolvente en los equilibrios tautoméricos. Wislicenus investigó el equilibrio ceto-enólico del etilformilfenilacetato en ocho disolventes, concluyendo que la proporción final entre la forma ceto y la forma enol dependía de la polaridad del disolvente. Este efecto del disolvente también se puso de manifiesto en otros tipos de equilibrios: ácido-base, conformacional, de isomerización y de transferencia electrónica. Particularmente interesante es el equilibrio ácido-base. Las escalas relativas de basicidad o acidez de distintos compuestos orgánicos y de familias homólogas se establecían en base a medidas realizadas en disolución, fundamentalmente acuosa. Estas escalas llevaban a establecer hipótesis acerca del efecto de los substituyentes sobre los centros ácidos o básicos, pero sin ser capaces de separar éste del efecto del disolvente. Así, la escala obtenida en disolución para la acidez de los alcoholes a metil substituidos [(CH₃)₃COH > (CH₃)₂CHOH > CH₃CH₂OH > CH₃OH]₂ entró en conflicto con las conclusiones extraídas a partir de medi-

1.- EL EFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LAS MOLÉCULAS

La química de los organismos vivos, como la de nuestros laboratorios y nuestras fábricas, es, en general, una química en disolución, disoluciones acuosas la mayoría de veces. Sin duda, es por ello, por lo que todas las civilizaciones se han interesado por la capacidad de unas sustancias para disolver a otras y algunos alquimistas llegaron a dedicar grandes esfuerzos a la búsqueda de un imposible disolvente universal o "menstruum universale", como le llamó Paracelso. Incluso llegaron a establecer reglas que han pervivido en el acervo del conocimiento químico, como la frase: "similia similibus solvuntur", la cual nos recuerda la capacidad de las sustancias de similar naturaleza química para disolverse unas en otras.

Paradójicamente, el estar inmersos en un mundo como el que nos rodea, con la omnipresencia del agua u otras sustancias, es la causa que explica la dificultad que, a lo largo de la historia, ha impedido conocer los efectos del medio en las transformaciones químicas, algo que no se logró de una manera precisa hasta el siglo XX. Fue necesario esperar el desarrollo de técnicas experimentales

ciones de desplazamientos en NMR. También resultaba confuso el orden irregular en la basicidad de las metilaminas en disolución acuosa [$\text{NH}_3 < \text{CH}_3\text{NH}_2 < (\text{CH}_3)_2\text{NH} > (\text{CH}_3)_3\text{N}$]³, ya que no cuadraba con ninguno de los modelos existentes sobre efectos de los sustituyentes. Estos conflictos sólo se resolvieron cuando se establecieron las escalas de acidez-basicidad en fase gas. Al hacer abstracción del disolvente se empezó a tener un entendimiento cabal del papel real jugado por éste⁴.

Durante las últimas décadas se ha puesto de manifiesto la importancia de los efectos del disolvente en el comportamiento de las biomacromoléculas. Por poner un ejemplo, la influencia del disolvente sobre las proteínas no se manifiesta tan sólo por sus efectos sobre la estructura y la termodinámica, sino también sobre la dinámica de éstas, tanto a nivel local como global⁵. Así mismo, el efecto del medio resulta indispensable para explicar una gran variedad de procesos biológicos, tales como la existencia de la forma zwitteriónica de los aminoácidos o la velocidad de intercambio de oxígeno en la mioglobina⁶. En definitiva, podemos afirmar que el actual estado de desarrollo de la Química, tanto en su vertiente experimental como teórica, permite identificar y analizar la influencia del disolvente sobre procesos cada vez más complejos, dejando el tema abierto a nuevos desafíos, y creando la necesidad científica de preparar modelos adecuados para interpretar este conjunto tan amplio de fenómenos.

2.-MODELIZACIÓN DE LOS EFECTOS DEL SOLVENTE

Una forma útil de entender la interacción entre las moléculas del disolvente y las del soluto pasa por reproducir dicha interacción mediante un modelo adecuado. Puede resultar paradójico que, si bien el estudio experimental de un sistema suele complicarse cuando intentamos hacer abstracción del medio que lo envuelve, el estudio teórico se complica extraordinariamente cuando incluimos el efecto del ambiente. Aunque, en primera instancia podríamos pensar que una disolución puede ser considerada como un conjunto de moléculas apenas unidas por interacciones débiles, la realidad es más compleja. La predicción de mecanismos de reacción, el cálculo de velocidades de

reacción, la obtención de las estructuras de mínima energía, y otros aspectos puntuales de los procesos químicos en disolución, requieren el concurso de modelos con un formalismo muy elaborado y de potentes computadoras.

Tradicionalmente, los modelos que permiten reproducir las interacciones soluto-disolvente se clasifican en tres grupos:

- i.- Los basados en la simulación de líquidos mediante computadoras.
- ii.- Los de continuo.
- iii.- Los del tipo supermolécula.

En los modelos clasificables en el primer grupo, el sistema analizado se representa mediante un conjunto de partículas interaccionantes, y la distribución estadística de cualquier propiedad, así como la evolución de ésta a lo largo del tiempo, se calculan como una suma sobre todas las partículas participantes.

Los modelos de continuo centran su atención en una descripción microscópica de las moléculas de soluto, mientras el disolvente se representa globalmente por alguna de sus propiedades macroscópicas, como su densidad, índice de refracción, o constante dieléctrica.

Por último, los modelos del tipo supermolécula proporcionan una buena descripción del soluto y alguna molécula del disolvente, pero restringen el análisis a la interacción entre muy pocas moléculas, lo que impide tener una información cabal del efecto global del disolvente, ignorando las interacciones de largo rango.

La mayoría de estos modelos tiene su origen en un análisis físico de las disoluciones, pero con el paso del tiempo han ido adquiriendo una connotación más química, han ido centrando más el análisis en el aspecto molecular. Así mismo, cada vez se recurre más a estrategias combinadas que utilizan lo mejor de cada uno de los métodos referidos en pos de una reproducción más real de las interacciones soluto-disolvente.

2.1.-Simulaciones computacionales

Obtener la configuración o la conformación de mínima energía de un sistema nos proporciona una visión está-

tica de éste que puede ser suficiente para entender muchas de sus propiedades. Pero conocer la evolución de un sistema con el fin de ir evaluando sus propiedades al pasar de una configuración o conformación a otra requiere dar un paso más. Es en este aspecto en el que más útiles resultan los métodos de simulación por computadora. Las dos técnicas más utilizadas en el estudio dinámico de los sistemas moleculares son la Dinámica Molecular, cuyos orígenes se remontan hasta 1957, y los métodos Monte Carlo, que surgieron a partir de la primera simulación de fluidos mediante una computadora, acaecida en 1952.

DINÁMICA MOLECULAR

El punto de partida de estos métodos es algo tan elemental como la segunda ley de la Dinámica. Integrando las ecuaciones de movimiento de todas las partículas que constituyen un sistema podremos conocer sus trayectorias y velocidades, y podremos evaluar las propiedades del sistema en determinados intervalos de tiempo⁷. Así podremos conocer cómo evoluciona el sistema bajo estudio a medida que el tiempo transcurre. En las primeras simulaciones por Dinámica Molecular de una fase condensada⁸, se echó mano de potenciales tan simples como el "hard-sphere potential", bajo los cuales las partículas constituyentes se mueven en línea recta hasta que colisionan de forma elástica. Las colisiones sobrevienen cuando la separación entre los centros de las esferas iguala su diámetro. Tras cada colisión las nuevas velocidades se obtienen gracias al principio de conservación del momento lineal. Pero un sistema químico precisa de potenciales más elaborados, bajo los cuales la fuerza que en cada instante actúa entre dos átomos o moléculas va cambiando a medida que varía la distancia entre ellas. Ello obliga a integrar las ecuaciones del movimiento del sistema a intervalos de tiempo muy pequeños, generalmente comprendidos entre 1 y 10 femtosegundos (un femtosegundo equivale a una milbillonésima de segundo), en los que se supone constante la fuerza que actúa sobre cada átomo o molécula. Para cada uno de estos intervalos se calculan las posiciones y velocidades de cada uno de los átomos, después se les sitúa en las nuevas posiciones y se eva-

lúan de nuevo las fuerzas para obtener los parámetros de un nuevo intervalo, y así sucesivamente. Esta evolución en el tiempo, que suele requerir la evaluación de centenares de miles de intervalos, nos permite conocer las propiedades del sistema sometido a estudio a medida que el tiempo transcurre. En definitiva, la tarea comienza al fijar los átomos que componen el sistema estudiado en unas posiciones de partida, para luego moverlos continuamente mientras las moléculas analizadas rotan, los ángulos de enlace se flexionan, los enlaces vibran, etc.; y mientras tanto se tabulan las disposiciones de los átomos que forman el sistema a intervalos regulares de tiempo, y se evalúan energías y otras propiedades que dependen de cada una de las conformaciones por las que va pasando el sistema molecular a medida que el tiempo avanza. *La Dinámica Molecular es la Química escrutada al femtosegundo.*

MÉTODOS MONTE CARLO

La primera simulación mediante computadora de un sistema molecular se llevó a cabo con este método. El método Monte Carlo⁹ consiste en generar configuraciones de un sistema introduciendo cambios aleatorios en la posición de sus constituyentes. Cada nueva configuración del sistema analizado puede ser generada a partir del movimiento aleatorio de uno o más átomos. La energía de cada nueva configuración se calcula a partir de una función energía potencial, y se seleccionan aquellas configuraciones a las que corresponde una menor energía. Una vez aceptada una configuración, se calculan sus propiedades. Al final de la simulación se calculan también los valores promedios de esas propiedades.

A la hora de afrontar la tarea de modelar un proceso de disolución pueden plantearse dudas acerca de la conveniencia de utilizar la Dinámica Molecular o un método Monte Carlo. Vaya por delante que una simulación con Dinámica Molecular es una sucesión de configuraciones engarzadas en el tiempo, de forma semejante a como una película es una colección de escenas que se suceden. Obtenida una de las configuraciones del sistema analizado mediante Dinámica Molecular, nos es posible relacionarla con las que le precedieron o con las que le sucederán, algo que no ocurre en las simulaciones del tipo Monte Carlo. En éstas, las confi-

guraciones son generadas de manera aleatoria, intemporal, y cada configuración sólo guarda relación con la que le precede inmediatamente. Parece pues aconsejable echar mano de la Dinámica Molecular para estudiar un sistema a lo largo del tiempo. A su vez, el método Monte Carlo suele ser el más apropiado cuando podemos prescindir del requisito temporal. Es posible combinar adecuadamente las dos técnicas en las diferentes partes de una simulación, utilizando un planteamiento híbrido. Así, la evolución del proceso de disolución de una macromolécula puede seguirse mediante Dinámica Molecular, y requerir el método Monte Carlo para resolver alguna de las etapas del proceso global.

2.2.-MODELOS DE CONTINUO

En muchos procesos el disolvente actúa proporcionando un escenario envolvente de las moléculas de soluto. Las interacciones específicas entre las moléculas de soluto y de disolvente no son reseñables, pero el carácter dieléctrico del disolvente sí afecta significativamente a las moléculas de soluto. Una situación así puede afrontarse considerando el disolvente como un continuo, sin incluir explícitamente cada una de sus moléculas, centrándonos en el comportamiento del soluto. Una gran cantidad de modelos han sido diseñados bajo este planteamiento, bien utilizando la mecánica cuántica, bien recurriendo a modelos empíricos. Son los modelos de continuo¹⁰. Los cuales, a pesar de su relativa simplicidad, y por tanto un menor requisito de cálculo computacional, proporcionan una descripción favorable de muchos problemas químicos en disolución, del equilibrio químico, de la cinética, de la termoquímica, de la espectroscopía, etc.

Generalmente, el análisis de un problema químico con un modelo de continuo comienza definiendo una cavidad -en la que se insertará la molécula del soluto- en el seno del medio dieléctrico que representa al disolvente. El acierto en la elección del tamaño y la forma de la cavidad son esenciales para lograr un modelado lo más real posible de la situación bajo análisis. Con este fin se pueden utilizar cavidades regulares (esferas, elipsoides y cilindros) o con forma de moléculas (generalmente obtenidas con el solapamiento de cavidades regulares). Una cavidad ideal reproducirá la forma de las

moléculas de soluto. La cavidad vendrá caracterizada por su tamaño, su volumen y su área superficial.

Resuelto el problema de la cavidad, se debe encarar el problema electrostático. Habitualmente, la influencia del disolvente viene definida por la constante dieléctrica de éste. El sistema estudiado vendrá caracterizado por dos constantes dieléctricas: en el interior de la cavidad la constante dieléctrica tendrá el valor de la unidad y, en el exterior, el valor de la constante dieléctrica del disolvente. A partir de aquí se evalúa el potencial electrostático total.

Más allá del mero planteamiento clásico del problema, la Mecánica Cuántica nos permite ahondar en el análisis del soluto insertado en el campo de reacción del disolvente, haciendo las oportunas modificaciones en las ecuaciones mecanocuánticas del sistema. Ello permite aunar los beneficios que otorga el uso de los métodos de continuo y las posibilidades aportadas por un tratamiento cuántico del soluto, como la optimización de su geometría, el análisis de su función de onda, el cálculo de las cargas atómicas, la obtención de las frecuencias armónicas, etc.. Todo ello permite un análisis cabal de la interacción soluto-disolvente a un costo computacional relativamente bajo.

2.3.-MODELOS SUPERMOLÉCULA

El estudio del proceso de disolución también puede afrontarse de forma directa, analizando las interacciones específicas entre una o más moléculas de soluto con un conjunto más o menos grande de moléculas de disolvente. La Mecánica Cuántica es la herramienta ideal para tratar este tipo de sistemas. La bondad de los resultados crecerá con el número de moléculas de disolvente incluidas en el cálculo, pero también lo hará el esfuerzo computacional necesario. Por ello, la principal limitación del modelo de supermolécula es que requiere unos recursos computacionales que no siempre son accesibles, especialmente si los cálculos mecanocuánticos se quieren llevar a cabo con un nivel de calidad alto. Este problema se resuelve limitando severamente el número de moléculas de disolvente que se toma en consideración. Aunque con ello también limitamos nuestra capacidad de conocer

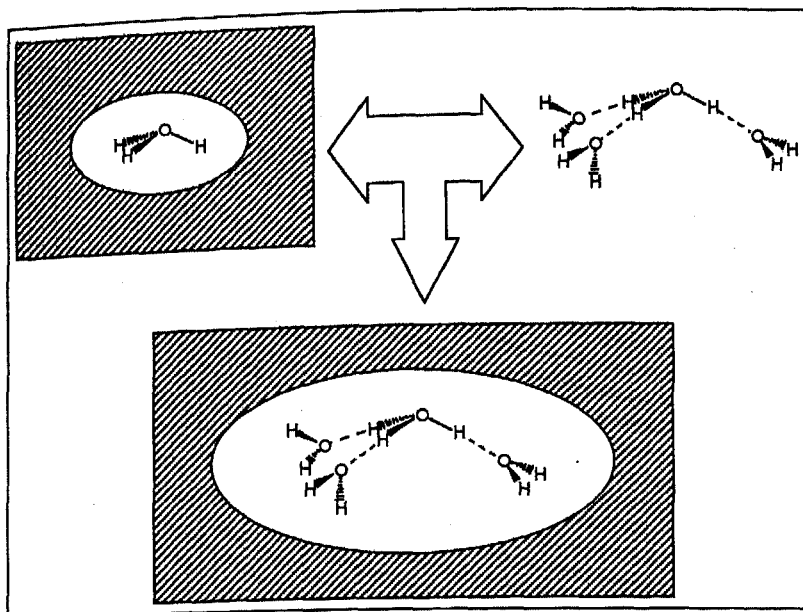


Figura 1: Los modelos de continuo consideran el disolvente como un continuo, sin incluir explícitamente cada una de sus moléculas, centrándose en el comportamiento del soluto. Se comienza definiendo una cavidad -en la que se insertará la molécula del soluto- en el seno del medio dieléctrico que representa al disolvente. El sistema vendrá caracterizado por dos constantes dieléctricas: en el interior de la cavidad la constante dieléctrica tendrá el valor de la unidad ϵ , en el exterior, el valor de la constante dieléctrica del disolvente (en la parte superior izquierda se representa una molécula de agua protonada, estabilizada electrostáticamente en una cavidad en el seno de un disolvente continuo de constante dieléctrica ϵ). El modelo supermolécula directamente analiza las interacciones específicas entre la molécula de soluto con un pequeño grupo de moléculas de disolvente (parte superior derecha). Este modelo es efectivo en el análisis de las interacciones de corta distancia entre las moléculas del soluto y las del disolvente, siempre y cuando se incluyan en el sistema estudiado suficiente número de moléculas de disolvente. Cada vez se recurre más a estrategias combinadas que utilizan lo mejor de cada uno de los métodos referidos en pos de una reproducción más real de las interacciones soluto-disolvente (parte inferior de la figura)

el efecto global del disolvente sobre las moléculas de soluto, especialmente las interacciones de largo alcance soluto-disolvente. El modelo supermolécula sí es efectivo en el análisis de las interacciones de corta distancia entre las moléculas del soluto y las del disolvente, siempre y cuando se incluyan en el sistema estudiado suficiente número de moléculas de disolvente. En este sentido, el modelo de supermolécula saca ventaja a otras formas de modelización de la interacción soluto-disolvente, cual es el caso de los modelos de continuo. La combinación de ambos modelos (ver Figura 1) es una estrategia muy útil en el caso de las disoluciones de especies cargadas.

3.-UN EJEMPLO DE APLICACIÓN: LA GLICINA EN DISOLUCIÓN

De lo ya comentado se deduce que, cuando pretendamos modelar los efectos del disolvente sobre el soluto, dispondre-

mos de un amplio abanico de técnicas a utilizar y utilizaremos una u otra dependiendo del problema concreto que queramos abordar y de los recursos computacionales disponibles. Incluso puede ser

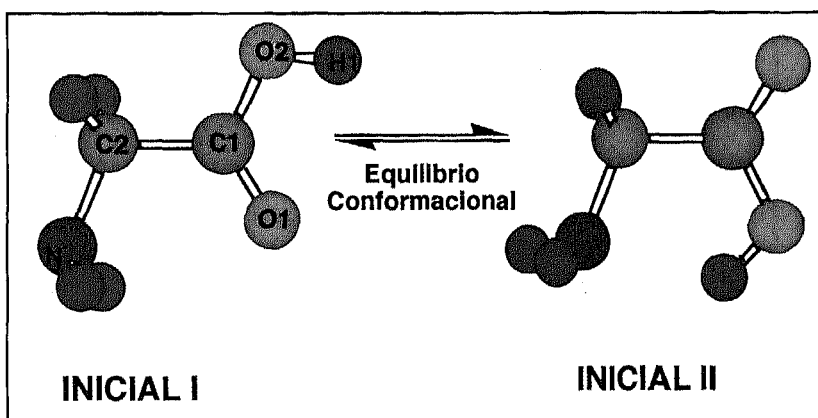


Figura 2: La Mecánica Cuántica predice la existencia de dos conformémeros de la glicina en fase gas, cuya diferencia cardinal es la rotación del grupo ácido alrededor del eje que une los dos carbonos. La estructura INICIAL I, la más alejada de la geometría zwitteriónica, se revela como más estable.

aconsejable combinar el uso de los modelos ya referidos en las diferentes etapas de la investigación. A continuación expondremos un caso práctico, de nuestra propia experiencia, que nos permitirá comparar las ventajas obtenidas con la utilización de los diferentes modelos que acabamos de describir. El ejemplo escogido es el estudio de la autoionización de los aminoácidos en disolución acuosa.

Debido a su evidente interés biológico, la química de los aminoácidos en medio acuoso ha atraído la atención de numerosos investigadores.¹¹ Gracias a sus estudios es bien conocido que, mientras en fase gas los aminoácidos se presentan como moléculas neutras, en disolución acuosa se autoionizan alcanzando una estructura zwitteriónica. Esta transformación nos sugiere que, cuando una molécula de aminoácido pasa desde la fase gas a un medio polar (como es el caso del líquido celular fisiológico), deben producirse notables cambios en su geometría, energía, distribución de carga, momento dipolar, etc. En nuestro grupo hemos estudiado el comportamiento de varios aminoácidos¹². Aquí vamos a mostrar algunos de los resultados más significativos obtenidos para la glicina, los cuales, con las salvedades correspondientes, pueden en gran medida extenderse a los demás.

Ante todo, cabe recordar que los cálculos mecanocuánticos más rigurosos predicen que la glicina en fase gas es una molécula neutra que presenta dos mínimos de energía, los cuales se diferencian por la rotación del grupo ácido. En la Figura 2 se muestran ambos, siendo (I) el mínimo absoluto.

En la Figura 3 podemos comprobar la importancia de la estructura (II), la cual vemos que es la que permite la transferencia protónica necesaria para la creación del zwitterión.

Para analizar los efectos específicos de las moléculas de disolvente sobre la estabilidad del aminoácido, realizamos cálculos del camino de reacción desde la estructura inicial (II) hasta el zwitterión, comparando el camino obtenido en vacío (en la Figura 4 pueden verse las estructuras de los puntos singulares de este camino) con el que se obtiene incluyendo una molécula de agua. Al hacerlo, se observa que la molécula de solvente se coloca de manera que participa activamente en la transferencia protónica desde el oxígeno al nitrógeno. Así, la molécula de agua forma dos enlaces de hidrógeno y, cuando se produce la transferencia protónica, juega un papel esencial permitiendo el intercambio simultáneo de dos átomos de hidrógeno. Este cálculo permite mostrar la filosofía del método supermolécula ya que pone de manifiesto el importante papel jugado por una molécula específica del disolvente. Sin embargo, hay aspectos que este sencillo modelo no puede explicar, por ejemplo la estabilidad de la forma zwitteriónica. La Tabla 1 muestra las energías relativas de las tres estructuras soluto - disolvente que acabamos de comentar, así como la de un sistema formado por el aminoácido y una molécula de agua independiente.

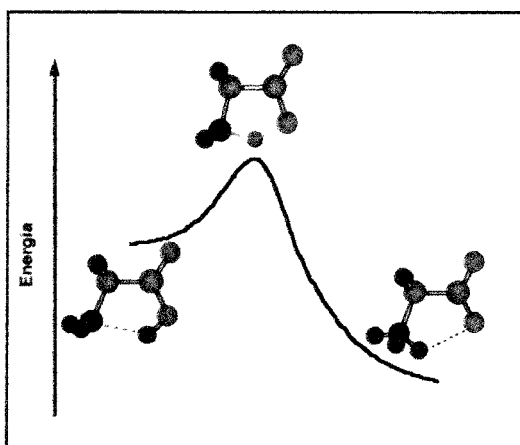


Figura 4: Teniendo como fondo el perfil de energía potencial de la reacción, se muestran aquí las estructuras esenciales que adopta la glicina mientras se autoioniza. A partir de la estructura que en fase gas tiene una geometría más afín con el zwitterión, tras remontar una suave barrera de activación, se alcanza un estado de transición que pronto se reorganiza hasta formar el zwitterión.

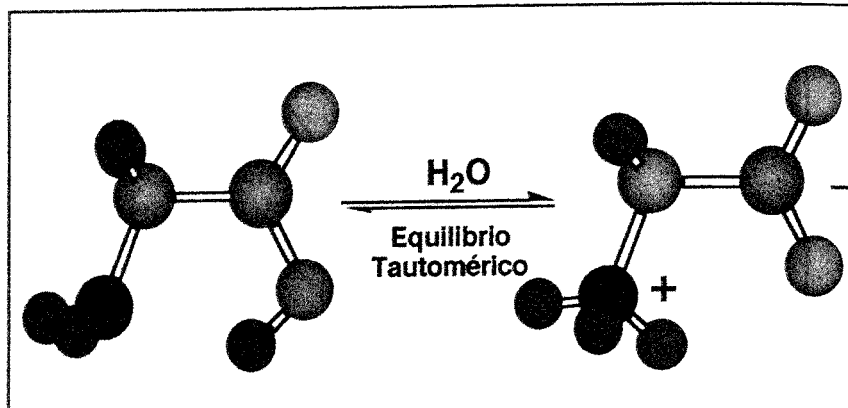


Figura 3: En medio acuoso los aminoácidos se autoionizan adoptando una estructura zwitteriónica.

Tabla 1.- Energías relativas, obtenidas con una base HF/6-31+G** (en kcal/mol) de los complejos formados por una molécula de agua y la glicina neutra (NE-H₂O), el zwitterión (ZW-H₂O) y el estado de transición (ET-H₂O), así como la correspondiente a la glicina neutra más una molécula de agua independiente (no interaccionante).

NE-H ₂ O	ET-H ₂ O	ZW-H ₂ O	NE+H ₂ O
0	29.04	16.40	4.32

Podemos ver que el complejo glicina neutra - molécula de agua es la estructura más estable (16.4 kcal/mol más estable que la estructura zwitteriónica). Este sorprendente resultado puede

entenderse si tenemos en cuenta que no hemos tomado en consideración la estabilización coulombiana que el disolvente polar ejercerá en mayor medida sobre la estructura zwitteriónica. Efectivamente, si realizamos unos cálculos similares pero incluyendo el solvente por medio de un modelo continuo (con una constante dieléctrica de 78.4 para el agua) la situación se torna diferente. Ahora, el zwitterión es, tal como señalan los datos experimentales, la estructura más estable. Incluso de entre las dos conformaciones neutras, es la estructura próxima

a la zwitteriónica la más estable (2.7 kcal/mol en ref. 12-b). Esto puede explicarse si nos fijamos en el mayor momento dipolar, 6.3 debyes, de la conformación inicial II frente a 1.3 debyes de la conformación inicial I.

Utilizando el modelo continuo hemos recalculado el camino para la formación del zwitterión a partir de la estructura (II) que, recordemos, es la más estable en disolución. Los cálculos, al nivel MP2/6-31+G**, proporcionan un valor de tan sólo 2.39 kcal/mol para la energía de activación (recordemos las 29.04 kcal/mol obtenidas en vacío) y una energía de reacción de -1.15 kcal/mol. En definitiva, el modelo continuo introduce las interacciones electrostáticas de largo rango y proporciona una visión más realista de la estabilidad relativa de las diferentes estructuras, mientras que el supermolécula muestra el papel de las interacciones específicas de algunas moléculas concretas en el mecanismo de la transferencia protónica.

Para lograr una descripción visual del proceso y desvelar algunos aspectos dinámicos del mismo, recurrimos a una simulación mediante un método de dinámica molecular (en nuestro trabajo al sistema reactivo se le reserva un tratamiento mecanocuántico, mientras que a las moléculas de disolvente se las describe con un tratamiento clásico de mecánica molecular, las siglas QM/MM identifican esta metodología). Esta forma de cálculo nos permite simultáneamente una buena descripción cuántica del sistema en estudio con la inclusión del solvente. Así se han obtenido, por ejemplo, las instantáneas que se muestran en

la Figura 5. En ellas se reproduce la geometría del aminoácido y las moléculas de agua más próximas, a los 200, 270, 405 y 440 femtosegundos de comenzar el proceso en una simulación de Dinámica Molecular.

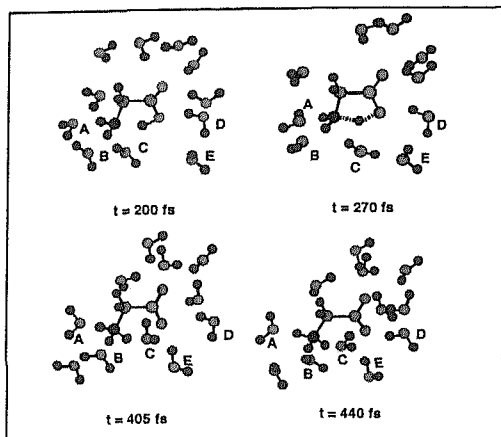


Figura 5.- Las simulaciones de Dinámica Molecular permiten una descripción microscópica del ambiente en el que tiene lugar la transferencia protónica. Aquí mostramos 4 instantáneas del proceso. Se observa con nitidez el carácter intramolecular de la transferencia protónica, así como el activo papel jugado por el disolvente.

Podemos comprobar que a los 200 fs no ha comenzado el proceso de autoionización. Hay dos moléculas de agua (A y B) formando enlaces de hidrógeno con el nitrógeno del grupo amino mientras que otra (D) está unida al oxígeno del grupo hidroxilo. A los 270 fs está teniendo lugar la transferencia protónica. Podemos observar que el protón ya se encuentra a medio camino entre los grupos ácido y amino. Sin embargo, la capa de hidratación todavía no ha evolucionado permaneciendo casi inalteradas las moléculas de agua enlazadas por puente de hidrógeno a los átomos de nitrógeno y oxígeno, así como las que estabilizan electrostáticamente al hidrógeno que se transfiere (C y E). En la tercera instantánea podemos ver que, aunque la glicina ya se presenta en forma zwitteriónica, las moléculas de disolvente que la rodean todavía no han terminado de adaptarse a la nueva situación. A y B continúan enlazadas al grupo amino e incluso han acortado las distancias, apareciendo una tercera molécula junto a ellas. Por su parte, las moléculas D y E refuerzan sus enlaces de hidrógeno con el átomo de oxígeno. Todos estos cambios son fácilmente

explicables debido a las cargas situadas sobre los átomos de oxígeno y nitrógeno. El movimiento más interesante es el de la molécula de agua C, la cual, siguiendo al protón que se transfiere, se ha situado entre éste y el átomo de oxígeno. Finalmente la instantánea a 440 fs corresponde a una situación en la que tanto la transferencia como la relajación del disolvente que ésta provoca pueden considerarse concluidas. Ahora la molécula C aparece perfectamente orientada formando un puente entre el protón transferido y el átomo de oxígeno del que proviene, manteniendo enlaces de hidrógeno simultáneos con ambos e induciendo apreciables distorsiones geométricas en la estructura del zwitterión.

La evolución microscópica del sistema estudiado puede seguirse registrando las propiedades geométricas y electrónicas a lo largo del proceso de conversión de la glicina. En la Figura 6 se representa la evolución de las dos principales distancias de enlace implicadas en el proceso (N-H₁ y O₂-H₁). Al principio, la distancia del enlace que se va a romper (O₂-H₁) muestra oscilaciones de alta frecuencia, como cabe esperar de las vibraciones de una distancia típicamente de enlace, mientras que la distancia del enlace en vías de formación (N-H₁) sufre largas oscilaciones, como cabe esperar de un par de átomos que no han consolidado la unión. Hacia los 260 femtosegundos de iniciada la simulación del proceso, se produce un cambio severo de las distancias de enlace analizadas y de las demás propiedades representadas. A partir de ahí el panorama es harto diferente; se ha consumado ya la transferencia protónica. Así, el recién formado enlace N-H₁ muestra ya las características vibraciones de alta frecuencia y se mantiene en un valor típicamente de enlace. Una información más pormenorizada del proceso se consigue analizando la evolución de los órdenes de enlace de Mayer, también mostrada en la Figura 6. Como cabía esperar, el orden del enlace que se rompe (O₂-H₁) disminuye drásticamente en el

proceso -desde 0,6 hasta casi 0,0- mientras que el orden del enlace que se forma (N-H₁) crece de forma incuestionable -desde 0,2 hasta 0,7.

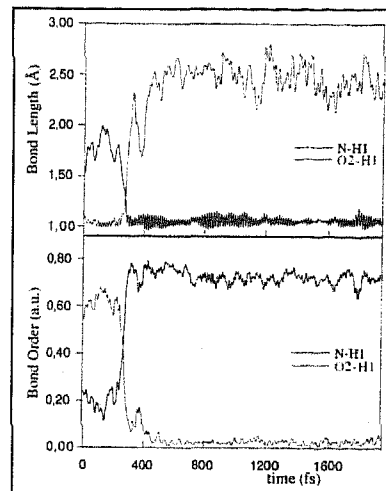


Figura 6: La autoionización de la glicina implica un drástico cambio en las propiedades moleculares. Las distancias de los enlaces más afectados por la transformación sufren cambios severos, al igual que los órdenes de enlace correspondientes, como se refleja en estos gráficos obtenidos por Dinámica Molecular, en los que las distancias se dan en Angstroms y los órdenes de enlace en unidades atómicas.

A partir del análisis de los cálculos efectuados con los diferentes modelos sobre los equilibrios conformacionales de la glicina, puede entenderse el papel fundamental jugado por el disolvente. Del conjunto se deduce que al pasar de fase gas a disolución el conformero II se convierte en el más estable, aunque tiene un tiempo de vida mínimo evolucionando rápidamente hacia la forma zwitteriónica. El proceso tiene lugar por un mecanismo intramolecular, al que corresponde una barrera energética muy pequeña. El papel del solvente es fundamental no sólo estabilizando la estructura zwitteriónica sino también disminuyendo la barrera de energía para el proceso de transferencia. Son diversos los métodos que podemos emplear para evaluar los efectos del medio sobre los sistemas químicos, aquí hemos ilustrado las características de algunos de ellos y hemos visto que la adecuada elección de uno u otro depende, fundamentalmente, de las interacciones que tratemos estudiar y de los recursos computacionales de los que dispongamos

BIBLIOGRAFÍA

1 Hughes E. D., Ingold C. K. *J. Chem. Soc.* **1935**, 244, 252.

2 Bartmess J. E., Scott J. A., McIver Jr. R. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1979** *101*, 6056.

3 Brown H. C., Bartholomay H., Taylor M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 435.

4 (a) Tuñón, Silla E., Pascual-Ahuir J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2226, (b) I. Tuñón, E. Silla, J. Tomasi *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 9043.

5 Brooks III C. L., Karplus M., *Methods Enzymol.* **1986**, *127*, 369.

6 Beece D., Eisenstein L., Frauenfelder H., Good D., Marden M. C., Reinisch L., Reynolds A. H., Sorensen L. B., Yue K. T., *Bioche-*

mistry, **1980**, *19*, 5147.

7 Allen M. P., Tildesley D. J., en *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford **1987**.

8 (a) Alder B. J., Wainwright T. E., *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 1208; (b) Alder B. J., Wainwright T. E., *J. Chem. Phys.* **1959**, *31*, 459.

9 Metropolis N., Rosenbluth A. W., Rosenbluth M. N., Teller A. H., Teller E., *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 1087.

10 (a) Rivail J.L., Rinaldi D., Ruiz-López M. F., en *Theoretical and Computational Models for Organic-Chemistry*; S.J. Arnaut et al. (editores), Kluwer: Dordrecht, pp. 79-92, 1991. (b) Tomasi J., Persico M., *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027 (c) Cramer C. J., Truhlar D. G., en *Solvents Effects and Chemical Reactivity*; O.

Tapia, J. Bertrán (eds), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1996**.

11 (a) Jonsson P. G., Kvick A., *Acta Crystallogr. B*, **1972**, *28*, 1827. (b) A. G. Császár, *Theochem*, **1995**, *346*, 141. (c) J. H. Jensen and M.S.J. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8159. (d) N. Okuyama-Yoshida et al., *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 285.

12 (a) Tuñón I., Silla E., Millot C., Martins-Costa M., Ruiz-López M.F., *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 8673. (b) Tortonda F. R., Pascual-Ahuir J.L., Silla E., Tuñón I., *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *260*, 21. (c) Tortonda F. R., Pascual-Ahuir J.L., Silla E., Tuñón I., Ramírez F.J., *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 592. (d) Ramírez F.J., Tuñón I., Silla E., *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, 6290.

XV PREMIO SOLVAY

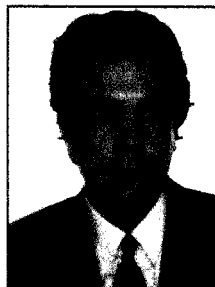
EL PREMIO SOLVAY PARA LA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS QUÍMICAS, que concede anualmente la FUNDACIÓN CEOE y que está dotado con 2.000.000 de pesetas, ha sido concedido en su XV edición al Dr. JAIME VECIANA MIRÓ en consideración a su brillante trayectoria científica, la diversidad de sus proyectos de investigación y la gran calidad de sus publicaciones. El Jurado considera al Profesor Jaime Veciana uno de los químicos más originales del país.

El Jurado que concedió este Premio, que cumple su XV edición, estuvo presidido por Miguel Angel Alario y compuesto por Enrique Otero Huerta, José Elguero Bertolini, María Dolores Pérez Bendito, Luis Gutiérrez Ruesga y Juan Manuel del Amo que actuó como Secretario.

Jaime Veciana nació en 1950 y se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Barcelona, doctorándose en esa misma Universidad en el año 1977. En la actualidad es Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investiga-

ciones Científicas trabajando en la actualidad en el Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona. El Profesor Veciana ha publicado más de 190 artículos científicos originales en las revistas más prestigiosas de su área y ha dirigido 11 Tesis doctorales. Durante su carrera científica ha participado en 23 proyectos de investigación financiados por las más importantes agencias nacionales e internacionales.

Las contribuciones científicas realizadas por el Profesor Veciana han sido realizadas mayoritariamente en el área de la Química de los Materiales Moleculares Orgánicos y, en concreto, en el campo de los Materiales Moleculares Orgánicos Conductores y en el Magnetismo Molecular Orgánico, en el que es considerado como uno de los pioneros mundiales. También ha realizado importantes contribuciones científicas en el estudio de las transferencias electrónicas intramoleculares en compuestos orgánicos, en el campo de la Estereoquímica Orgánica y en la Química Supramolecular, así como en el de la Nanociencia y la Nanotecnolo-



Jaime Veciana Miró

gía en las que desarrolla actualmente una gran actividad. La contribución tecnológica más importante de las realizadas por el Profesor Veciana ha consistido en el descubrimiento y desarrollo de un nuevo método de cristalización industrial de compuestos orgánicos que emplea fluidos comprimidos en estado líquido o supercrítico, denominado DELOS®, que permite la obtención de partículas monodispersas de tamaños micro y nanométricos. Este nuevo método ha despertado un gran interés en el mundo industrial por su gran simplicidad y ventajas ecológicas.

En anteriores ediciones fueron galardonados con el PREMIO SOLVAY los químicos Jesús Blanco, José Elguero, Luis Antonio Oro Giral, José Barluenga, Ernesto Carmona, José María Marinas, Josep Castells, Agustín Escardino, José Coca, Arturo Horta, Miguel Valcárcel, Manuel Arturo López Quintela, Enrique Costa y Dolores Pérez Bendito.