

## 2. ANTECEDENTES.

### 2.1. Conformación y propiedades moleculares.

Las propiedades físicas, y en gran medida las propiedades químicas, de una molécula dependen de su geometría, esto es, de la posición de sus átomos en el espacio. Para muchas moléculas esta posición no permanece constante, sino que puede cambiar, con mayor o menor facilidad, en función de varios factores. Algunos factores de interés para el presente trabajo se explican brevemente a lo largo de este capítulo.

Desde finales del siglo pasado se sugirió que moléculas como el ciclohexano, pueden presentar cambios en su geometría [1], pero no fue sino hasta mediados de este siglo que se comprobó experimentalmente [2]. A partir de estos estudios surgen términos como *conformación*, el cual denota cualquier geometría que pueda adoptar una molécula por simple rotación de enlaces sencillos. La definición anterior también implica que el cambio de una conformación a otra no involucra una barrera energética demasiado alta. Otro término que se deriva de lo anterior es el de *confórmero*, que describe conformaciones con un tiempo de vida lo suficientemente largo como para constituir especies químicas reales. Una definición más correcta de confórmero, es: conformación o geometría, que corresponde a un mínimo en la superficie de energía potencial de la molécula. Se da una explicación más amplia al respecto, en la sección 2.3.

El *análisis conformacional* se encarga de estudiar entre otras cosas, los factores que hacen que una conformación sea más estable que otra, y los procesos de interconversión entre los confórmeros de una molécula. Estos confórmeros se encuentran en equilibrio entre sí — como se muestra en la Figura 2.1—. La proporción en que se encuentran presentes cada uno de ellos en un momento dado, en un sistema formado por un número grande de moléculas del mismo tipo, depende de su energía relativa con respecto a los otros confórmeros, y de la temperatura del sistema —como lo dicta la distribución de Boltzmann—.

Cada confórmero tiene propiedades únicas y ligeramente diferentes a las propiedades de los demás, a menos de que se presente una relación de simetría con otros confórmeros. En una agrupación grande de moléculas en donde existan varios confórmeros, cada uno contribuirá a las propiedades del sistema de manera proporcional a la cantidad de moléculas que se encuentren en esa conformación. Como los confórmeros menos energéticos son los que existen en mayor cantidad, estos serán los que contribuyan más a las propiedades del sistema.

Por otra parte, se puede deducir que una molécula pequeña, al tener pocos átomos, no cuenta con una gran libertad de movimiento, por lo que el número de conformeros posibles será pequeño. Lo mismo se puede decir de sistemas bastante rígidos, como por ejemplo el adamantano, el dodecahedro o el fullereno  $C_{60}$ . Estas moléculas, a pesar de tener un número relativamente grande de átomos, presentan un "conformero" único debido a la rigidez de su estructura.

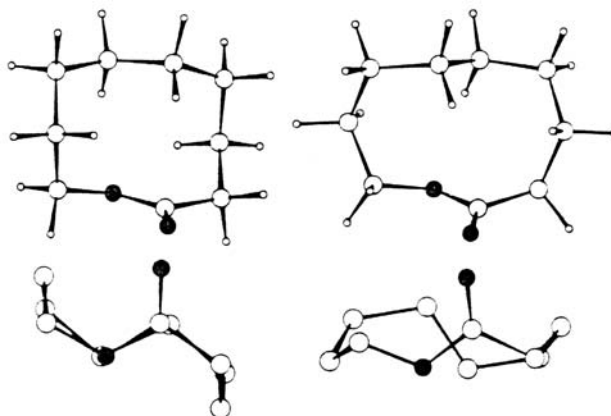


Figura 2.1: Modelos tipo *stick & ball* de 2 de entre los más de 100 mínimos obtenidos para la nonanolactona por el método de búsqueda estocástica de M. Saunders, utilizando mecánica molecular (MM2) [3].

Sin embargo, a medida que una molécula tiene un mayor número de átomos generalmente se vuelve más flexible y por lo tanto el número de conformeros posibles también aumenta. En estos casos es más difícil determinar experimentalmente cuántos y cuáles son los conformeros más importantes que contribuyen a sus propiedades, por lo que el análisis conformacional de moléculas muy flexibles es bastante complicado.

Las consideraciones anteriores no sólo se aplican a los casos en los cuales obtenemos diferentes geometrías de una molécula por rotación de enlaces sencillos. Podemos imaginar por ejemplo, que un sistema formado por un grupo de varios átomos o moléculas que interactúan entre sí también puede adoptar diferentes arreglos. Dichos arreglos son dependientes de la posición de cada uno de los componentes del sistema, con respecto a los demás. Algunos de estos arreglos serán equivalentes a lo que anteriormente denominamos conformeros es decir, son mínimos en su superficie de energía potencial. Entre mayor sea el número de componentes, el número de arreglos correspondientes a mínimos será mayor. Luego entonces un estudio equivalente al análisis conformacional en un sistema de este tipo representaría un problema aún más complicado. Generalmente la intensidad de las fuerzas presentes en interacciones intermoleculares es relativamente pequeña, por lo que la interconversión entre los diferentes

mínimos posibles es extremadamente rápida. Por lo tanto, se requiere de un trabajo más especializado para tratar de determinar experimentalmente los "confórmeros" de estos sistemas.

## **2.2. Interacciones moleculares.**

En un sistema molecular se promueve la unión de sus miembros a través de diversos tipos de interacciones, las cuales están definidas por las fuerzas de atracción y repulsión entre los diferentes miembros del sistema. Dichas fuerzas son responsables de la presencia, en mayor o menor grado, de geometrías espaciales específicas del sistema en cuestión, por ejemplo, de un confórmero. Las interacciones dentro de un sistema molecular están gobernadas principalmente por fuerzas atractivas y repulsivas que involucran electrones y núcleos.

Las interacciones intra- e intermoleculares se pueden clasificar en dos tipos: Interacciones de enlace e interacciones no enlazantes. Dicha clasificación se explica brevemente a continuación.

### **Interacciones de enlace.**

Dentro de esta clasificación, se encuentran las dos interacciones más fuertes: Interacciones iónicas y covalentes, y se describen brevemente en las siguientes líneas.

INTERACCION IONICA. En los términos más simples, una interacción iónica es aquella atracción electrostática que se genera entre dos átomos cuando uno de ellos transfiere un electrón al otro.

El átomo que pierde el electrón es el menos electronegativo de los dos y obtiene una carga formal positiva —catión—, mientras que el átomo que acepta a dicho electrón es el átomo más electronegativo y adquiere una carga formal negativa —anión—. La fuerza atracción entre dos cargas completas y de signo opuesto es bastante fuerte, y disminuye en una relación inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que las separa. Comparadas con otro tipo de interacciones, las iónicas son las que se presentan más intensamente a través de la distancia espacial.

Es conveniente señalar que estas interacciones existen no sólo entre átomos cargados, sino que también entre moléculas que han adquirido una carga formal completa. La magnitud de las interacciones iónicas, en términos de energía, depende de los átomos involucrados en la interacción. Entre más pequeños sean éstos, la carga estará concentrada en un volumen más pequeño, dando como resultado una interacción más fuerte. La energía presente en la

interacción iónica es por lo general mayor a 50 kcal/mol, aunque en algunos casos puede ser menor.

INTERACCION COVALENTE. Esta interacción tiene su origen en la compartición de un par de electrones entre dos átomos. Esta compartición puede entenderse mejor en términos de orbitales atómicos y orbitales moleculares. El par de electrones que se comparte se localiza en un orbital molecular formado por la combinación de orbitales atómicos de los átomos participantes. Aunque el enlace covalente por lo general es bastante fuerte, esta intensidad depende una vez más y en gran medida, de los átomos que estén compartiendo los electrones. Por ejemplo, los enlaces covalentes entre átomos pequeños son generalmente más fuertes que los enlaces entre átomos más grandes. Esto se debe a que los orbitales de los átomos más pequeños pueden presentar un mayor traslape, produciendo orbitales moleculares más estables. Cuando los átomos involucrados en un enlace covalente tienen diferente electronegatividad, el par de electrones de enlace estará desplazado hacia el átomo más electronegativo, por lo que éste adquiere un exceso de densidad electrónica, y por lo tanto adquiere una carga parcial negativa. El otro átomo, al quedar con una deficiencia de densidad electrónica adquiere una carga parcial positiva. La presencia de estas cargas parciales produce enlaces covalentes polares. También es interesante hacer notar que el enlace iónico se puede considerar como un caso extremo de la interacción covalente polar. Si la diferencia en electronegatividades es lo suficientemente grande, el par de electrones de enlace tenderá a localizarse sobre el átomo más electronegativo, con lo que éste adquirirá una carga negativa completa.

Las interacciones de van der Waals son también responsables de las denominadas *interacciones estéricas*. Cuando dos átomos que únicamente pueden interaccionar entre sí por interacciones no enlazantes, se encuentran a una distancia más corta de la correspondiente a la óptima para que ocurra la interacción, comienzan a operar fuerzas repulsivas. Estas fuerzas pueden ser lo suficientemente fuertes como para producir deformaciones estructurales de distancias y ángulos de enlace en los enlaces covalentes del resto de la molécula.

### **Interacciones no enlazantes.**

Dentro de esta clasificación se encuentran las interacciones más débiles. Por lo mismo, el estudio de estas interacciones es más difícil que para el caso de las interacciones de enlace. Se distinguen dos tipos principales de interacción no enlazante: las polares y las no polares. Dentro de las interacciones polares se tienen los enlaces por puentes de hidrógeno y las interacciones dipolo-dipolo. Dentro de las interacciones no polares se encuentran las de van der Waals. A continuación se presenta una breve explicación de cada una de ellas.

INTERACCIONES DE VAN DER WAALS. Estas interacciones son las más débiles —de 0.05 a 0.5 kcal/mol— y se les encuentra en todas las moléculas, polares o no polares, aunque su intervalo de influencia es muy corto. En realidad son varias las interacciones que se agrupan dentro de esta clasificación. Entre ellas podemos mencionar las interacciones dipolo-dipolo inducido y dipolo inducido-dipolo inducido. Estas interacciones se presentan, por ejemplo, en la deformación de la nube electrónica de una especie apolar por la simple presencia cercana de otra especie polar. De la misma forma, se pueden presentar dipolos instantáneos y temporales como resultado del hecho de que los electrones se repelen entre sí. En dos átomos que se encuentren lo suficientemente cerca, los electrones de uno de ellos preferirán estar lo más alejados posible de los electrones del otro átomo. Por lo tanto, se crean pequeños dipolos inducidos que producen atracciones electrostáticas muy débiles. Las interacciones de van der Waals son mayores entre mayor sea la superficie de contacto entre las moléculas, por lo que la forma y volumen de éstas tienen una influencia marcada sobre la magnitud de la interacción.

INTERACCIÓN DIPOLO-DIPOLO. Este tipo de interacción es análoga al enlace iónico, aunque a menor escala. Como se mencionó anteriormente, la unión entre dos átomos con diferente electronegatividad crea un enlace polar, con zonas de carga parcial positiva y negativa. Las zonas de carga positiva pueden interactuar electrostáticamente con zonas de carga negativa de otras moléculas. Esto permite el ordenamiento molecular según la dirección en que mejor se dé la interacción dipolo-dipolo. Al ser la magnitud de las cargas involucradas menor a una carga completa, la interacción es más débil que en el caso de la interacción entre iones.

En algunas moléculas, el hecho de que una región con carga parcial esté rodeada de grupos voluminosos, hace que el contacto con otra carga parcial de signo opuesto sea difícil por efectos estéricos, por lo que la interacción se reduce. La magnitud normal de las interacciones dipolo-dipolo oscila entre 0.5 y 3.0 kcal/mol.

ENLACES POR PUENTES DE HIDROGENO. Se puede considerar a este tipo de interacción como un caso especial de la interacción dipolo-dipolo. Se presenta cuando un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo electronegativo (como F, O o N) se encuentra cerca de otro átomo electronegativo. Dado que el átomo de hidrógeno únicamente tiene un electrón en su capa de valencia, el núcleo queda muy desprotegido al unirse con un átomo electronegativo, por lo que la interacción con centros de carga negativa es mucho más fuerte. La fuerza de los enlaces por puente de hidrógeno normalmente oscila entre 3 y 6 kcal/mol.

A pesar de que todas las interacciones no enlazantes son mucho más débiles que las interacciones de enlace, contribuyen en gran medida a las propiedades físicas de las sustancias

químicas. Son estas mismas interacciones las que determinan por ejemplo, los puntos de ebullición de los líquidos y el calor de evaporación correspondiente.

También se debe hacer notar que estas fuerzas actúan entre diferentes regiones de una misma molécula. Para moléculas relativamente grandes, las interacciones no enlazantes pueden determinar en gran medida cuáles son las conformaciones más estables, incluyendo el hecho de que dos regiones diferentes de la misma molécula se encuentren unidos entre sí por interacciones no enlazantes. Estas interacciones también son directamente responsables de otros fenómenos interesantes, como el reconocimiento de un sustrato determinado por una enzima, o fenómenos específicos de solvatación.

### 2.3. Superficies de energía potencial.

Como se mencionó anteriormente, la posición relativa de los átomos de una molécula, o de un grupo de moléculas, determina la energía del sistema. Cualquier variación en la posición de uno o más átomos modifica dicha energía. Si fuera posible representar gráficamente el cambio en la energía potencial en función de cada uno de los cambios en las geometrías posibles para el sistema molecular, se obtendría como resultado la superficie de energía potencial total correspondiente. Puede hacerse entonces una analogía entre la superficie de energía potencial (SEP) y una malla extendida horizontalmente, la cual presenta deformaciones semejantes a montes y valles. La posición más baja de los valles correspondería a geometrías que son mínimos en la SEP, mientras que los puntos más altos de los montes corresponderían a geometrías que son máximos —estados de transición— en la misma superficie.

A pesar de que esta descripción parece ser muy simple, el desarrollo y análisis de una SEP pueden ser bastante complicados, como se describe a continuación.

La SEP es dependiente de los grados de libertad de un sistema llevados a un espacio tridimensional: Una molécula o un sistema de varias moléculas con un número  $N$  de átomos, tiene en total  $3N$  grados de libertad. Cada grado de libertad corresponde a los movimientos posibles de cada uno de los átomos en relación a un sistema de ejes coordenados tridimensional, ya que cualquier movimiento se puede definir en función de un cambio en las coordenadas  $x$ ,  $y$  y  $z$  de cada átomo. De los  $3N$  grados de libertad, 6 de ellos corresponden a traslaciones y rotaciones del sistema como un todo, es decir a movimientos de todos los átomos en la misma dirección y al mismo tiempo.

Estos 6 grados de libertad —5 para sistemas lineales— no cambian la energía de la molécula, pues la posición relativa de los átomos no se modifica. Por lo tanto, el número total de grados de libertad —también llamados modos normales— que determinan la SEP de cualquier sistema molecular se reduce a  $3N - 6$  ( $3N - 5$  para sistemas lineales).

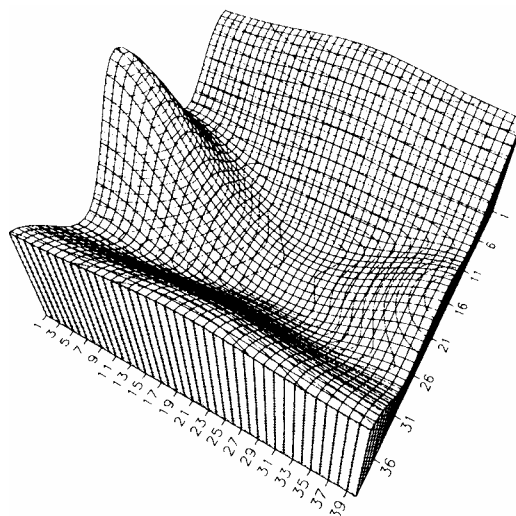
Considerando ahora al sistema formado por dos átomos, ya sea enlazados covalentemente o a través de algún otro tipo de interacción, se tendría un total de  $3(2) - 5 = 1$  grado de libertad. Este modo normal correspondería a la variación de la distancia interatómica entre los dos átomos —o distancia diatómica—. Luego entonces, para este sistema diatómico, la SEP estaría comprendida únicamente por dos dimensiones. Una dimensión sería la distancia diatómica y la otra la variación de la energía en función del cambio en la distancia.

También encontramos solamente un mínimo que corresponde a la distancia de equilibrio entre los dos átomos. Para un sistema formado por tres átomos, la SEP se vuelve un poco más complicada. Ahora se tendrían 3 grados de libertad, o 4 para el caso en que los tres átomos estén formando una molécula lineal.

Si se deseara trazar una gráfica de la SEP completa de cualquiera de estos sistemas necesitaríamos de cuatro o cinco dimensiones, respectivamente. El problema es obvio y se vuelve mucho más complejo a medida que aumenta el número de átomos que componen el sistema bajo estudio.

En la mayoría de los libros y reportes científicos donde se presentan este tipo de superficies de energía, se hace uso constante de representaciones bi- o tridimensionales, a pesar de que los sistemas bajo consideración generalmente tienen un número mucho mayor de grados de libertad. Estas superficies corresponden únicamente a la variación de uno o dos de ellos, asumiendo que los modos normales restantes se pueden ajustar a su posición de mínima energía. En otras palabras, estas representaciones son cortes bi- o tridimensionales de la SEP total del sistema; un ejemplo es el fragmento de SEP mostrado en la Figura 2.3.1.

Un punto adicional de interés sobre las superficies de energía potencial es que los mínimos que se encuentren en ella deben ser mínimos en todos y cada uno de los grados de libertad de la molécula; en otras palabras, los mínimos se presentan en función de cada una de las dimensiones de la SEP. Por otra parte, los máximos que son de mayor interés, son los estados de transición, puesto que éstos determinan la velocidad a la cual ocurre la interconversión entre dos mínimos.



**Figura 2.3.1:** Ejemplo de una superficie de energía potencial tridimensional, en la que se muestra un mínimo [4].

Los estados de transición se caracterizan por ser máximos en uno solo de los modos normales del sistema, y mínimos en todos los demás. A medida que el sistema molecular se vuelve más flexible, el número de mínimos tiende a aumentar, como se puede apreciar en el ejemplo de la Tabla 2.3.1, dando como resultado superficies de energía potencial multidimensionales y con una topología extremadamente compleja.

**Tabla 2.3.1:** Número de mínimos para diferentes cicloalquenos y lactonas, obtenido por el método de búsqueda estocástica de M. Saunders [5].

Sistema	No. Conformeros obtenidos	Sistema	No. Conformeros obtenidos
Ciclohexeno	4	Pentanolactona	2
Ciclohepteno	6	Hexanolactona	6
Cicloocteno	9	Heptanolactona	14
Ciclononeno	28	Octanolactona	45
Ciclododeceno	63	Nonanolactona	112
Cicloudodeceno	180	Decanolactona	334

Como se mencionó anteriormente, el conocimiento del mayor número de mínimos posible sobre la SEP nos ayuda a comprender mejor las propiedades de un sistema molecular. En algunos casos es posible determinar la geometría del mínimo global y de algunos de los mínimos locales de menor energía por métodos experimentales. Sin embargo, en sistemas muy flexibles esta determinación puede ser prácticamente imposible.

En la introducción —ver Capítulo 1— se hizo mención de la posibilidad de simular la SEP de un sistema molecular a través de modelos matemáticos que reproduzcan las interacciones presentes en el sistema. Una vez que se establecen las funciones matemáticas correspondientes, es posible utilizar técnicas de análisis numérico para llevar a cabo la minimización de la energía del sistema en función de la posición de los átomos. Esta minimización, u optimización de geometría, debe de dar como resultado un mínimo local.

Sin embargo, la determinación de todos los mínimos presentes en la SEP de una molécula o grupo de moléculas, es una tarea complicada. Finalmente, no es posible conocer en forma absoluta ni el número total de mínimos, ni las geometrías correspondientes a cada uno de ellos por simple inspección del sistema, sobre todo para sistemas que presentan una gran flexibilidad.

En muchos de los casos, no es posible ni siquiera determinar cual es la geometría correspondiente al mínimo global el cual, como ya se ha mencionado, es el que determina en mayor grado las propiedades de la molécula.

## 2.4. Potenciales y campos de fuerza.

Según la química cuántica [6], las propiedades de una molécula, o de un sistema molecular, se pueden describir completamente al resolver la ecuación de Schroedinger [7], presentada en la Ecuación 2.4.1.

En esta ecuación,  $\mathbf{H}$  es el operador Hamiltoniano,  $\mathbf{x}$  representa las posiciones nucleares y electrónicas, y  $\Psi$  es la función de onda, la cual posee la información necesaria para el conocimiento de las propiedades del sistema en cuestión. Finalmente  $E$  es la energía para un estado particular de este sistema. Sin embargo, es sabido que la solución exacta de esta ecuación no ha sido posible debido a su complejidad, aún para un sistema aparentemente simple como lo es la molécula de hidrógeno.

$$\mathbf{H}\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) = E\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) \quad \text{Ecuación 2.4.1.}$$

Aunque la ecuación de Schroedinger no se puede resolver de manera exacta, se han desarrollado varias simplificaciones que han permitido resolverla de manera aproximada. Una de estas simplificaciones es la desarrollada por Born y Oppenheimer [8], la cual toma en cuenta el hecho de que al ser los núcleos mucho más masivos que los electrones, su movimiento es

mucho más lento que el de estos electrones; los electrones se adaptarán de manera instantánea a un cambio en la posición de los núcleos. De esta manera, el movimiento de los electrones se puede tratar separadamente al de los núcleos.

La manera en que la simplificación de Born-Oppenheimer se aplica, es fijando las posiciones de los núcleos y calculando la energía electrónica para esa geometría. Una vez logrado esto, se suma la energía correspondiente a las fuerzas electrostáticas entre los núcleos, obteniéndose así la energía total del sistema.

Aplicando la simplificación de Born-Oppenheimer, la energía de un sistema molecular se expresa en función de la Ecuación 2.4.2, donde el primer término representa la energía electrónica, y el segundo representa la interacción coulombica repulsiva de  $N$  núcleos, con un número atómico  $z$  y separado de otros por una distancia  $R$ .

$$E_{total} = E_{elect} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{z_i z_j e^2}{4\pi\epsilon_0 |R_i - R_j|} \quad \text{Ecuación 2.4.2.}$$

El operador Hamiltoniano que corresponde al movimiento de los electrones queda entonces descrito por la Ecuación 2.4.3, en la que encontramos dos términos. El primero representa la energía cinética del electrón y la interacción electrostática de éste con los núcleos del sistema. El segundo término describe la repulsión entre electrones.

$$H_{elec} = \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{j=1}^N \frac{z_j e^2}{4\pi\epsilon_0 |r_i - R_j|} \right\} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{e^2}{|r_i - r_j|} \quad \text{Ecuación 2.4.3.}$$

El desarrollo, solución, e interpretación de ecuaciones como las anteriores permiten utilizar la mecánica cuántica en el estudio de sistemas químicos. Como se ha mencionado, aún para la molécula de hidrógeno no es posible obtener la solución exacta a la ecuación de Schroedinger. Para el estudio de sistemas más grandes se tienen que aplicar simplificaciones adicionales, además de métodos específicos y extensos cuya descripción no tienen cabida en el presente trabajo. El hecho de que la ecuación de Schroedinger no se pueda resolver de manera

exacta, conjuntamente con la necesidad de aplicar simplificaciones, reducirá la exactitud de los resultados.

Por otro lado, aún con simplificaciones aplicadas al problema, el tiempo de cálculo en métodos cuánticos puede llegar a ser prohibitivo aún para la determinación de un solo mínimo dentro de la SEP de un sistema, por lo que en la gran mayoría de los casos no es conveniente aplicar métodos cuánticos para el estudio completo de la SEP de sistemas relativamente grandes. Aunque la introducción de simplificaciones adicionales puede reducir el tiempo de cálculo, el hecho de que las soluciones sean cada vez menos exactas hace que el uso de estas simplificaciones no sea deseable en trabajos que requieran una descripción más precisa del comportamiento del sistema.

Por las razones anteriores se han desarrollado métodos más simples para tratar de reproducir las interacciones existentes dentro de un sistema molecular. Estas interacciones se pueden simular de una manera muy simple, y en muchas ocasiones muy precisa, utilizando ecuaciones matemáticas derivadas de la mecánica clásica y cuya solución es extremadamente rápida en comparación a las ecuaciones utilizadas en los métodos cuánticos. Estas ecuaciones representan la energía potencial de un sistema en función de la posición de los átomos, por lo que en muchas ocasiones se les denomina simplemente *potenciales*.

El término *campo de fuerza* —force field— se utiliza para describir al conjunto de ecuaciones —potenciales— y parámetros que tratan de representar los diversos tipos de interacciones existentes en un sistema. A la aplicación y estudio de estos potenciales o campos de fuerza para el estudio de un sistema molecular se le denomina en general *mecánica molecular*. Los métodos de mecánica molecular pueden aplicarse entonces al estudio de la SEP de un sistema, teniendo en cuenta que la SEP obtenida por mecánica molecular será tan parecida a la real en la medida en que los potenciales sean capaces de representar de manera fidedigna a las interacciones presentes en el sistema.

El desarrollo de los potenciales ha sido notable dentro de la mecánica molecular; variando en su forma matemática, dependiendo de la naturaleza química del sistema. Por ejemplo, una forma simple de representar la energía potencial para la interacción entre dos átomos, es a través de la Ley de Hooke, representada matemáticamente en la Ecuación 2.4.4.

$$V = k_r (r - r_0)^2$$

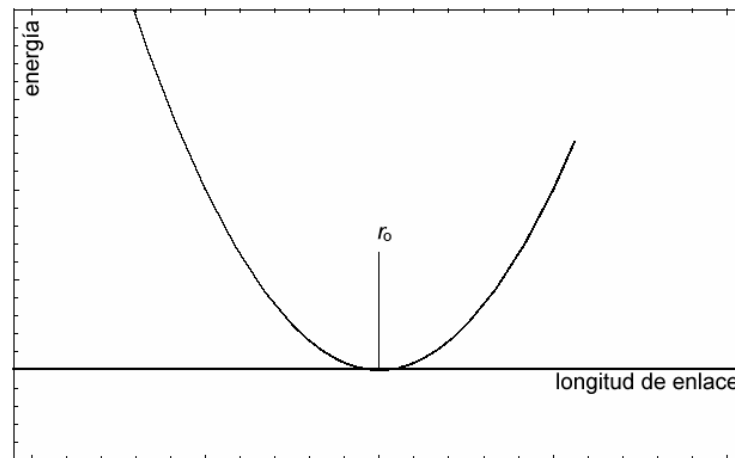
Ecuación 2.4.4.

## 2. Antecedentes.

En esta ecuación  $r$  es la longitud de enlace,  $r_0$  es la distancia de equilibrio y  $k_r$  es la constante de fuerza de la interacción.

A mediados del siglo XX, Hill formuló representaciones de desplazamientos atómicos [9], basándose por primera vez en funciones armónicas como la anterior. La relación de Hooke se presenta en forma gráfica en la Figura 2.4.1, y en un primer análisis se pueden discernir rápidamente los siguientes puntos:

- La energía potencial sigue una curva parabólica. A los potenciales de este tipo se les conoce también como potenciales armónicos.
- Cuando  $r$  tome un valor igual a la distancia de equilibrio, la energía del sistema será mínima, mientras que cuando  $r$  asuma valores mayores a la distancia de equilibrio, la energía del sistema aumentará, de igual forma que a valores de  $r$  más pequeños que la distancia de equilibrio ( cuando los miembros se encuentren más cerca ).

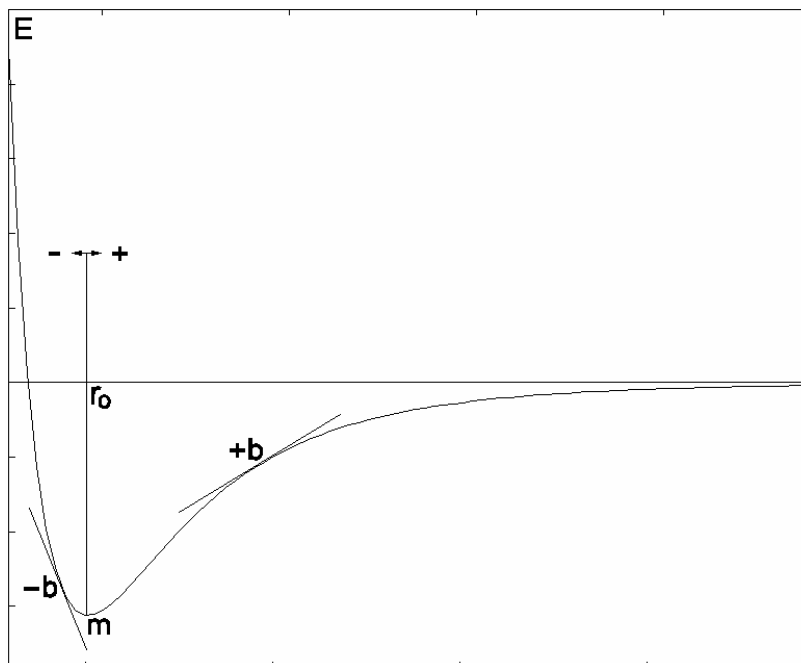


**Figura 2.4.1:** Representación gráfica de la ecuación de Hooke, utilizando la energía de enlace y la distancia diatómica como coordenadas, y  $r_0$  como la distancia de menor energía.

Sin embargo, el potencial determinado por la ley de Hooke no se apega totalmente al comportamiento energético real, debido a que nos muestra que la energía aumentará indefinidamente a medida que la distancia interatómica se modifique. En un sistema real, a distancias muy grandes no hay interacción, y a distancias muy pequeñas la energía aumenta mucho más rápidamente que en el potencial armónico.

Por lo anterior, la mayoría de los potenciales que representan la interacción entre dos átomos de una manera más realista están conformados por dos términos. Dependiendo del potencial, dichos términos se desarrollan de diferente manera; uno de ellos representa las

interacciones de repulsión y el restante las interacciones atractivas entre los átomos (Figura 2.4.2).



**Figura 2.4.2:** Curva típica de un potencial diatómico, con una parte repulsiva (-) con pendiente negativa (-b). El potencial presenta un mínimo (m) a la distancia de equilibrio ( $r_0$ ). La parte atractiva del potencial (+) asciende con una pendiente positiva (+b) aunque más lentamente que la parte repulsiva. A distancias mayores ( $r$ ), la energía del sistema tiende a ser cero. La diferencia de energía entre el nivel al origen de la coordenada E y la energía del mínimo determina la energía de enlace para el par de átomos.

Si se analiza cualquier potencial, se pueden apreciar dos partes principales. En primer lugar tenemos la ecuación en sí, que define la forma de la interacción. Además, cada ecuación tiene una o más constantes a las que se les puede llamar *parámetros*. Estos parámetros definen la magnitud de ciertas características del potencial. Por ejemplo, en referencia a la Figura 2.4.2, se puede hacer uso de una constante para definir la "profundidad" del potencial, esto es, la diferencia en energía entre el nivel de no interacción y la geometría en el punto de equilibrio. Otro parámetro que es comúnmente introducido es la distancia interatómica en el punto de equilibrio ( $r_0$ ). Los valores de los parámetros particulares a cada potencial generalmente se determinan a partir de datos experimentales, por lo que a los métodos de mecánica molecular en muchas ocasiones se les conoce también como *métodos empíricos*.

Para simular la misma interacción se puede recurrir a diversos potenciales. A menudo, la diferencia entre ellos se debe a la introducción de términos y parámetros adicionales dentro de la

ecuación. Estos cambios permiten un ajuste fino del potencial para así simular de mejor manera la interacción real, pero a costa de una mayor complejidad de cálculo. A continuación se muestran algunos potenciales típicos utilizados para simular diversos tipos de interacción.

Allinger y colaboradores [10] se han encargado de desarrollar las funciones matemáticas más representativas en lo que a interacciones covalentes se refiere, utilizando como base las series de Taylor, como las presentadas en la Ecuación 2.4.5.

$$V_r = \frac{1}{2} k_{ij} (r - r_{ij})^2 \{1 - B(r - r_{ij}) [1 - C(r - r_{ij})]\} \quad \text{Ecuación 2.4.5.}$$

De la misma forma, Allinger [11] ha representado matemáticamente la energía de las interacciones ( $V_{HB}$ ) por puente de hidrógeno dentro del campo de fuerzas MM3 con el potencial que se muestra en la Ecuación 2.4.6. En este caso,  $\omega$  representa el ángulo entre el enlace donador de H y el centro atractor, y  $R$  representa la suma de los radios de van der Waals de los átomos  $i$  y  $j$ .

$$V_{HB} = D_{ij} \left[ 1.84 \times 10^5 e^{-12 \left( \frac{R}{r_{ij}} \right)} - 2.25 \left( \frac{r_{ij}}{R} \right)^6 \right] (1 - \cos \omega) \quad \text{Ecuación 2.4.6.}$$

Las interacciones iónicas y dipolares se pueden representar por las funciones que se muestran en las Ecuaciones 2.4.7 y 2.4.8. La primera ecuación se aplica a la interacción entre cargas eléctricas y la segunda a dipolos. Kitaygorodsky [12] propuso una de las primeras representaciones matemáticas para este último tipo (Ec. 2.4.8). Las variables  $q$  representan las cargas parciales,  $\rho$  es la distancia de no-enlace y  $\epsilon$  es la constante dieléctrica del medio, mientras que  $C$  es una constante de proporcionalidad.

$$V_{el} = C \frac{q_I q_J}{\epsilon \rho} \quad \text{Ecuación 2.4.7.}$$

$$V_{el} = C \frac{\mu_I \mu_J}{\varepsilon \rho^3} (\cos x - 3 \cos \alpha_I \cos \alpha_J) \quad \text{Ecuación 2.4.8.}$$

Un ejemplo de una función utilizada para representar interacciones de van der Waals se muestra en la figura 2.4.9. En ella se muestra el potencial de Buckingham que es utilizado en los campos de fuerza MM2 y MM3. En esta función,  $\rho$  representa la distancia de no-enlace, los parámetros de repulsión son  $A$  y  $B$ , mientras que  $C$  describe la parte atractiva de la interacción.

$$V_{vdW} = A e^{-B\rho} - \frac{C_6}{\rho^6} \quad \text{Ecuación 2.4.9.}$$

Los potenciales usados para simular la interacción de van der Waals entre dos átomos tienen la forma general que se muestra en la ecuación 2.4.10. En esta ecuación  $V_{(r)}$  representa la energía potencial del sistema en función de la distancia interatómica  $r$ ,  $g_{(r)}$  es el término particular que define la forma del potencial y en este caso,  $\varepsilon$  define la energía de interacción.

$$V_{(r)} = \varepsilon \left[ \left( g_{(r)} - 1 \right)^2 - 1 \right] \quad \text{Ecuación 2.4.10.}$$

Para el caso en que se tengan más de dos átomos —Ecuación 2.4.11— que experimenten interacciones de van der Waals entre sí, la ecuación se vuelve un poco más complicada.

$$V_{(r)} = \varepsilon \sum_{i < j} \left[ \left( g_{(r_{i,j})} - 1 \right)^2 - 1 \right] \quad \text{Ecuación 2.4.11.}$$

Ahora la energía potencial del sistema, utilizando el mismo potencial, está dada por la sumatoria de las interacciones entre todos los pares posibles de átomos ( $i,j$ ). Algunos potenciales diatómicos frecuentemente usados son los presentados en las ecuaciones siguientes.

El potencial de Mie, representado en la Ecuación 2.4.12, se ha evaluado recientemente dentro de un método localizador de mínimos, en el estudio de agregados de neón [13]. En esta

ecuación,  $x$  representa la distancia diatómica, relacionada con 2 constantes dependientes de la naturaleza del agregado.

El uso del potencial de Müller-Brown, mostrado en la Ecuación 2.4.13, se reporta en el desarrollo de nuevos algoritmos de simulación para mecanismos de reacción [14] y de optimizaciones geométricas [15]. Para un sistema diatómico,  $x$  y  $y$  son las distancias antes y después de la reacción.  $x_o$  y  $y_o$  son las distancia de equilibrio con una constante A de energía, y 3 constantes del sistema a, b y c.

El potencial de Lennard-Jones —Ecuación 2.4.14— ha sido ampliamente utilizado desde su aparición [16] en sistemas con interacciones van der Waals. De la misma forma, el potencial de Morse [17] mostrado en la Ecuación 2.4.15 ha sido usado ampliamente en sistemas donde se requiere una sensible representación de disociación y rompimiento de enlaces, por ejemplo en sustituciones nucleofílicas [18].

$$V_{(x)} = (n - m)^{-1} (nx^{-m} - mx^{-n}) \quad \text{Ecuación 2.4.12.}$$

$$V_{(x,y)} = Ae^{a(x-x_o)^2 + b(x-x_o)(y-y_o) + c(y-y_o)^2} \quad \text{Ecuación 2.4.13.}$$

$$V_{(x)} = \varepsilon \left[ \left( \frac{x_o}{x} \right)^{12} - \left( \frac{x_o}{x} \right)^6 \right] \quad \text{Ecuación 2.4.14.}$$

$$V_{(x)} = \varepsilon \left[ e^{-2\beta(x-x_o)} - 2e^{\beta(x-x_o)} \right] \quad \text{Ecuación 2.4.15.}$$

## 2.5. Obtención de geometrías a partir de potenciales.

### El proceso de optimización.

Como se ha mencionado anteriormente, una vez conocidas las geometrías de las especies más estables —es decir, las de menor energía— se puede realizar un estudio más profundo de propiedades macroscópicas del sistema. Con el desarrollo de campos de fuerza a

mediados de este siglo, y su combinación con métodos numéricos de optimización, se ha tratado de obtener este conocimiento a través de la simulación de sistemas químicos empleando funciones matemáticas simples.

Con el auge de las computadoras digitales en los últimos años, dichos métodos de simulación se utilizan cada vez más a menudo, incluso por investigadores que tradicionalmente se han dedicado a la experimentación. Es conveniente hacer notar que en todos los procesos de simulación, el desarrollo de algoritmos y su implementación a la computadora por medio de un lenguaje de programación juegan un papel extremadamente importante.

Ya se ha mencionado anteriormente que hay una relación directa entre la energía de un sistema molecular y su geometría, y que esta relación es posible expresarla convenientemente por medio de las ecuaciones que nos definen un campo de fuerza. También se ha hecho mención que las estructuras de mayor interés son aquellas que nos representan un mínimo en la superficie de energía potencial del sistema. Desde el punto de vista de las ecuaciones que conforman a un campo de fuerzas determinado, un *mínimo* tiene exactamente el mismo significado que se aplica en cálculo diferencial: el punto específico de una función matemática que tiene un valor menor al de los puntos que lo rodean y en el que la derivada tiene un valor de cero. Además, la función representada en forma gráfica tiene una curvatura (representada matemáticamente por la segunda derivada de la función) alrededor de ese punto, la cual debe tener ciertas características que lo diferencien de otros puntos de inflexión, como un "máximo", para el cual también la derivada tiene un valor nulo.

En el caso de una molécula con múltiples interacciones definidas por varias ecuaciones matemáticas, la geometría correspondiente a un mínimo debe ser un mínimo matemático para cada uno de los modos normales definidos por el sistema de ecuaciones.

Conviene aquí señalar que cada una de las ecuaciones de un campo de fuerza nos definen una parte de la energía potencial total del sistema. Por definición, la derivada de la energía con respecto a la posición es una fuerza, por lo tanto, un mínimo es una geometría en la cual todas las fuerzas son nulas (cabe señalar el cuidado necesario que se debe de tener en la aplicación de este hecho, pues en un estado de transición también las fuerzas valen cero).

Como se puede discernir, no es posible determinar por simple inspección si una geometría determinada corresponde a un mínimo o no. Con la ayuda de los campos de fuerza y del análisis numérico es posible desarrollar programas de cómputo que permitan, a partir de una geometría inicial, averiguar si es un mínimo, y si no lo es entonces llevar a cabo un proceso de

*minimización* de la energía potencial del sistema, en función de la geometría. Al proceso de obtención de la geometría correspondiente a un mínimo también se le conoce algunas veces como *optimización* de geometría. Desde el punto de vista del análisis numérico, este proceso involucra la minimización simultánea del sistema de ecuaciones que conforman al campo de fuerza.

Si se trabaja con la derivada de la energía potencial, entonces matemáticamente la solución se encontrará al resolver el sistema de ecuaciones simultáneas, es decir, al obtener las coordenadas para las cuales las fuerzas del sistema —las derivadas de la energía potencial— valen cero. El proceso de minimización es iterativo; normalmente en cada iteración se genera una nueva geometría que debe estar más cercana al mínimo local correspondiente.

En el análisis numérico se describen muchos métodos y algoritmos para llevar a cabo minimizaciones u obtener las soluciones de un sistema de ecuaciones simultáneas, y que se pueden aplicar a la obtención de geometrías moleculares correspondientes a mínimos. Luego entonces, el método ideal de optimización será aquel que en una menor cantidad de modificaciones de la geometría —iteraciones— logre encontrar de manera más directa una geometría molecular optimizada, es decir, a un mínimo local. En el transcurso del estudio de los algoritmos computacionales, se observa que la eficiencia para alcanzar dicho objetivo difiere entre un método y otro.

Algunos métodos son poco eficientes, pero su implementación desde los puntos de vista del desarrollo del algoritmo y su programación, es relativamente sencilla. Por otro lado, otros métodos pueden ser bastante eficientes, pero requieren de un conocimiento matemático mayor y de una programación más compleja, por lo que son más difíciles de implementar.

Las técnicas que involucran segundas derivadas del potencial son generalmente muy eficientes, pero conllevan a un proceso más complicado. Esto se debe a que el algoritmo involucra el llevar a cabo la evaluación analítica, en cada iteración, tanto en la primera como en la segunda derivada de cada ecuación que forma el campo de fuerzas, y para cada una de las interacciones presentes en el sistema.

Pero por otro lado, se les considera a los métodos que incluyen segundas derivadas como metodologías muy confiables, y se reportan mejorías al tiempo invertido en una optimización en comparación con otros métodos que no utilizan derivadas [19]. El principio en que se basan la mayoría de estos métodos se describe brevemente a continuación.

Un sistema con un sólo grado de libertad, puede representarse por un potencial armónico, como el de la Ecuación 2.5.1. En este potencial,  $k$  es una constante de proporcionalidad,  $x$  es la geometría del sistema en cualquier momento, y  $x_o$  representa la distancia de equilibrio. La primera y segunda diferenciación de la ecuación anterior con respecto a  $x$  daría como resultado las Ecuaciones 2.5.2 (fuerza) y 2.5.3 (curvatura), respectivamente.

$$V = \frac{1}{2}k(x - x_o)^2 \quad \text{Ecuación 2.5.1.}$$

$$\frac{dV}{dx} = k(x - x_o) \quad \text{Ecuación 2.5.2}$$

$$\frac{d^2V}{dx^2} = k \quad \text{Ecuación 2.5.3.}$$

Suponiendo que en un momento dado inicia con una geometría específica del sistema en estudio, correspondiente a  $x_1$ , el objetivo de la minimización será determinar cambiar la geometría de tal manera que se minimice la energía  $V$ . Esto se logra por medio de la información obtenida en las ecuaciones anteriores. De esta manera, la relación que nos permite determinar el cambio en la geometría se muestra en la Ecuación 2.5.4. Al aplicar dicha ecuación, obtenemos una geometría más cercana a la geometría de equilibrio ( $x_o$ ). Si el proceso se vuelve a repetir empezando ahora con la geometría obtenida en este último paso, eventualmente se llegará al mínimo.

Además, en la geometría correspondiente al mínimo se deben cumplir las condiciones establecidas por las Ecuaciones 2.5.5 y 2.5.6.

$$x_o = x_1 - \frac{1}{\frac{d^2V}{dx^2}} \frac{dV}{dx} \quad \text{Ecuación 2.5.4.}$$

$$\frac{dV}{dx} = 0 \quad \text{Ecuación 2.5.5.}$$

$$\frac{d^2V}{dx^2} > 0$$

Ecuación 2.5.6.

Para un sistema tan sencillo como el descrito, la minimización se llevaría a cabo prácticamente en un solo paso. Sin embargo, cuando el sistema deja de comportarse armónicamente y el número de grados de libertad es mucho mayor —como lo es en la mayoría de los casos— la minimización del sistema puede llegar a requerir bastantes pasos, no sólo en el número de iteraciones para alcanzar el mínimo, sino también en el cálculo de cada una de las interacciones entre todos los miembros del sistema, y de las derivadas correspondientes.

Los primeros trabajos en los que se pudo empezar a cuantificar el alcance que podían tener los métodos de optimización, y la mecánica molecular en general, fueron los de Westheimer [20]. Con la aparición y desarrollo de la programación, los algoritmos de optimización se mejoraron aceleradamente dentro de la siguiente década, pero aún dirigiéndolos hacia sistemas moleculares específicos. Con el transcurso del tiempo, la particularidad de los métodos en su uso a sistemas moleculares, se extendió a la generalidad mediante la creación de campos de fuerza y métodos de optimización de aplicación general.

Entre algunos de los métodos de optimización típicos podemos mencionar los de Newton-Raphson (NR), “steepest-descent” (SD) y *gradiente conjugado*, “conjugate gradient” (CG). El método NR utiliza primeras y segundas derivadas del potencial, así como las condiciones mencionadas anteriormente para localizar mínimos —representadas en las Ecuaciones 2.5.5 y 2.5.6—, pero a un nivel multidimensional.

Luego entonces, para la minimización de las  $3N$  coordenadas del sistema —si la optimización se lleva a cabo en coordenadas cartesianas— se tiene un vector  $\mathbf{x}$  que define las coordenadas del sistema.

Las derivadas de la energía con respecto a cada una de las coordenadas  $3N$  resultará en el vector  $\mathbf{g}$ , mientras que las segundas derivadas de la energía con respecto a las mismas coordenadas formarán la matriz  $\mathbf{A}$ .

Para este sistema multidimensional, la generación de una geometría más cercana a un mínimo está dada por la Ecuación 2.5.7, la cual es análoga a la Ecuación 2.5.4 para el caso

unidimensional. Una de las limitantes de este método radica en el requerimiento de bastante tiempo de cómputo —tiempo de CPU— para determinar las segundas derivadas, ya que éstas aumentan de forma cuadrática con respecto al número de átomos.

Para un sistema de  $N$  átomos, se deben calcular  $(3N)^2$  segundas derivadas que forman una matriz de  $3N \times 3N$  derivadas, además de que esta matriz requiere de una “diagonalización”.

$$\mathbf{x}_0 - \mathbf{x}_1 = -\mathbf{A}^{-1}\mathbf{g} \quad \text{Ecuación 2.5.7.}$$

El método SD —basado en la Ecuación 2.5.8— fue uno de los primeros métodos numéricos de minimización de uso general que reportó buenos resultados. No requiere del cálculo de segundas derivadas, por lo que es bastante sencillo de implementar, aunque su eficiencia no es muy alta. En la ejecución del método, las segundas derivadas —constantes de fuerza- toman un valor constante y único para todas las coordenadas— representado como  $\gamma$  en la ecuación 2.5.8,  $x_0$  y  $x_1$  tienen el mismo significado que en los casos anteriores-. El valor de  $\gamma$  determina la magnitud del cambio en las coordenadas de una iteración a otra, y se va haciendo más pequeño a medida que la geometría se acerca más al mínimo.

$$x_0 - x_1 = -\gamma \frac{dV}{dx} \quad \text{Ecuación 2.5.8.}$$

El método SD converge rápidamente cuando los gradientes —las derivadas— de las funciones que determinan la SEP son grandes, es decir, cuando los puntos obtenidos se encuentran lejos de un mínimo dentro de la SEP. Sin embargo la convergencia se hace más lenta, debido a que se requiere un mayor número de iteraciones para un cambio significativo en la geometría cuando dichos gradientes son pequeños. Generalmente esto ocurre a medida que la geometría se acerca más a un mínimo, o cuando dentro de dicho valle se obtiene una pendiente muy pequeña, situación que se observa frecuentemente en sistemas que presentan una SEP muy deformada.

Schleyer y colaboradores atacaron los puntos débiles del método SD, para desarrollar uno de mayor eficiencia, nombrando a su modificación "pattern search" (PS) [21]. En este método los cambios en geometría que se llevan a cabo en cada iteración se almacenan como un

vector. La geometría es modificada en función de la dirección de este vector —es decir, los átomos se siguen moviendo en la misma dirección de la última iteración—, hasta que la energía del sistema ya no disminuye. Debido a que en esta etapa ya no se calculan derivadas, el resultado final es la aceleración —en la mayoría de los casos— del proceso de optimización a un bajo costo computacional.

El método CG [22] es un algoritmo de exploración muy similar al método de minimización PS. También utiliza un paso de minimización SD, y prosigue modificando la geometría del sistema en la misma dirección hasta alcanzar un mínimo sobre esa misma dirección. Al siguiente paso de minimización se toma entonces en una dirección perpendicular a la dirección anterior. La minimización se continua de la misma manera hasta que la energía es minimizada. Los autores mencionan que la ventaja principal de este método consiste en no caer en búsquedas cíclicas bajo una línea con curvatura igual a cero; sin embargo aclaran que el grado de convergencia no es siempre alto. Este método se ha utilizado también para localizar estados de transición.

Uno de los puntos críticos de la mayoría de estos algoritmos, sobre todo de aquellos en los que no se tiene suficiente información analítica de las segundas derivadas, radica en el grado de modificación al confórmero inicial y la dirección de movimiento. Si la magnitud de la alteración ( $\gamma$  en la Ecuación 2.5.8) es demasiado grande, puede resultar en una geometría final con una energía disparada. Si por el contrario, dicho gradiente produce modificaciones demasiadas pequeñas, el proceso de optimización puede resultar demasiado lento.

Finalmente, se pone en claro el hecho de que la estructura resultante de cualquier método de optimización será siempre un mínimo local dentro de la SEP del sistema, sin poder considerarlo como el mínimo global. Luego entonces el mínimo obtenido será finalmente dependiente de dos factores: La estructura inicial utilizada para el proceso de optimización y el criterio en la decisión de hasta qué momento debe continuar la secuencia modificación-optimización.

Es así como el único criterio a tomar para la finalización de la optimización será el que se cumpla con un gradiente energético. Según Burkert y Allinger [23] los pasos de la metodología de optimización de cualquier sistema mediante mecánica molecular son los representados en la Figura 2.5.1.

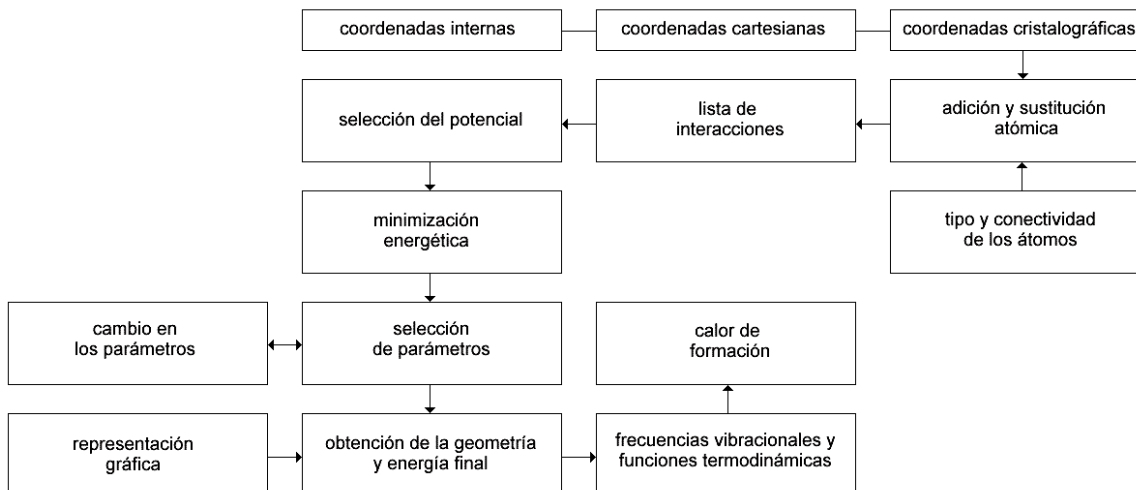


Figura 2.5.1: Secuencia general de optimización en mecánica molecular.

## 2.6. Métodos computacionales de búsqueda dentro de la Superficie de Energía Potencial.

Dentro de la mecánica molecular, y al igual que con los métodos de optimización, los métodos de búsqueda de mínimos en la SEP de un sistema merecen un apartado especial. Como se mencionó en el punto anterior, el proceso de optimización nos llevará a uno de los mínimos locales de la SEP del sistema bajo estudio, específicamente a aquel más cercano a la geometría con que se inicia la optimización.

Sin embargo, esto no garantiza de ninguna manera que al final de dicha optimización se obtendrá el mínimo global, ni siquiera tal vez a alguno de los conformeros más importantes. Como también se discutió anteriormente, el problema se vuelve más serio a medida que el sistema se vuelve más flexible.

Dada la importancia de la determinación de la geometría del mínimo global, y de los mínimos de más baja energía de un sistema [24], los métodos de búsqueda tienen como objetivo principal la localización del mínimo global, y de manera general el mayor número posible de mínimos.

Es así que el objetivo de un método de búsqueda es el de caracterizar si no toda, al menos la mayor parte de la topología de la SEP. Esto se lleva a cabo mediante la generación repetitiva de geometrías iniciales diferentes. Cada una de estas geometrías se somete a un proceso de optimización y la estructura final se compara con las obtenidas anteriormente para determinar si se ha localizado un nuevo mínimo o no. A medida que el número de geometrías iniciales sea mayor, y éstas sean más diferentes entre sí, es de esperarse que el proceso de optimización nos dé como resultado un mayor número de mínimos locales distintos, incluyendo el mínimo global. En el proceso de exploración de la SEP, se va construyendo poco a poco una base de datos, necesaria para la elucidación, registro y diferenciación de la gran cantidad de estructuras que dichos métodos son capaces de generar.

Se han propuesto muchos métodos para llevar a cabo exploraciones parciales, o incluso hacia la exploración total de la SEP. Podemos mencionar, por ejemplo, el método más común que consiste en obtener geometrías iniciales a partir de la manipulación de modelos moleculares. Por otro lado, tenemos una serie de algoritmos computacionales diferentes que se utilizan con el mismo propósito.

No está por demás señalar que el uso de métodos computacionales implica procesos altamente iterativos. Se han hecho algunas clasificaciones de estos métodos, de acuerdo a ciertos lineamientos generales. Por ejemplo, podemos mencionar las hechas por Howard y Kollman [25], y las propuestas por Rappé y Casewit [26].

Aunque se pudiera llevar a cabo un análisis más extenso en cuanto a los diferentes tipos de métodos, a continuación se mencionarán únicamente tres de los más comunes: (a) métodos sistemáticos, en los que se lleva a cabo una variación continua de algún parámetro geométrico del sistema, (b) métodos Monte Carlo, en los que la generación de geometrías se lleva a cabo por métodos aleatorios o pseudoaleatorios y (c) métodos de dinámica molecular, en los que la generación de geometrías se obtiene a través del seguimiento del cambio en la conformación del sistema en función de la energía cinética de sus componentes. Este breve análisis se concentra únicamente en los dos primeros casos.

En ambos se tienen que tomar en cuenta varios factores que determinan que la exploración de una SEP se lleve a cabo de la manera más eficiente posible. Por ejemplo, si la variación que se introduce a la geometría inicial (ya sea sistemática o aleatoria) es demasiado pequeña, entonces se presenta el problema de caer la mayor parte del tiempo en la misma región de la SEP.

De manera particular para los métodos sistemáticos, si la variación introducida a la geometría es muy pequeña, entonces la exploración total de la SEP puede requerir de un tiempo prohibitivo. Por otro lado, si la variación es demasiado grande, entonces puede suceder que algunos mínimos locales no sean encontrados, dado un posible “brinco” sobre ellos. De la misma manera, en el caso de los métodos aleatorios, una variación muy grande a la geometría puede conllevar a una prolongación excesiva del proceso de optimización, o incluso la degradación o rompimiento —dentro de la simulación— del sistema bajo estudio.

En los métodos Monte Carlo el comportamiento dinámico de una molécula es simulado por cambios aleatorios hechos al sistema, por ejemplo ángulos diedros, o posiciones de uno o varios miembros. Posteriormente se procede a la optimización y comparación de las energías y geometrías tanto de la estructura inicial como de la alterada. La nueva configuración de los átomos se acepta si su energía es menor a la de la configuración original. A menudo se utiliza el algoritmo “Metropolis” [27] para generar y establecer un criterio de aceptación de las nuevas configuraciones.

Los métodos Monte Carlo tradicionales no son utilizados muy a menudo para el estudio de la SEP de sistemas moleculares que contengan una gran cantidad de enlaces covalentes — como sistemas macromoleculares por ejemplo—, debido a su baja eficiencia en estos casos. Sin embargo, su característica de generar modificaciones aleatorias controladas por valores adecuados de sus parámetros, lo han hecho uno de los métodos de exploración de SEP más utilizados para otro tipo de sistemas, por ejemplo, en la simulación de líquidos.

Como ejemplo de un método sistemático de exploración de la SEP, podemos mencionar el método de “búsqueda en rejilla” (grid search) [28]. Su principio, relativamente sencillo, es la modificación sistemática de una coordenada interna, la cual es generalmente un ángulo de torsión. Luego entonces, para una molécula con varias posibilidades de torsión, se tienen que explorar de manera independiente cada una de ellas, a diferentes valores de las otras, en otras palabras, se genera una rejilla multidimensional con un número de puntos que depende de la magnitud de cambio en los ángulos de torsión de un punto al siguiente.

Desafortunadamente, el número de conformaciones posibles a explorar crece de manera exponencial conforme aumenta el número de torsiones en el sistema. El método de búsqueda en rejilla ha sido utilizado ampliamente en sistemas moleculares cíclicos y en proteínas.

Debido a que el análisis de superficies de energía potencial es muy importante en muchas áreas de la química, constantemente se desarrollan nuevos métodos, o se modifican los

ya existentes. Es así que en la literatura se pueden encontrar bastantes y nuevas referencias al respecto. Por ejemplo, Franke y colaboradores [29], reportan el estudio de agregados medianos de gases nobles, aplicando métodos de dinámica molecular y el método Monte Carlo con un modelo de “modos multinormales” —multinormal modes—, en el cual toman en cuenta varios isómeros iniciales del agregado para la búsqueda de estructuras de transición en un intervalo moderado de temperaturas.

En otro caso, P. Chaudhury y colaboradores [15] publicaron una modificación al método de “simulated annealing” [30], un método Monte Carlo, denominando a la modificación “Metropolis simulated annealing method”. Con esta modificación, combinada con el potencial de Müller-Brown, logran la localización de mínimos locales, estados de transición y proponen un mínimo global para el sistema bajo estudio.

En 1987 Martin Saunders propuso un nuevo método de búsqueda aleatoria, al que denominó “búsqueda estocástica” —Stochastic search [31]—, el cual utiliza por primera vez para la exploración de la SEP de hidrocarburos cíclicos y alifáticos de tamaño medio.

Más tarde el método mostró ser bastante eficiente, al comparar los resultados obtenidos de la simulación con resultados experimentales del isomerismo homeomórfico de hidrocarburos biciclos [32]. Este método es el utilizado en este trabajo para la exploración de superficies de energía potencial de agregados de gases nobles, por lo que se describirá con más detalle en el apartado 2.9.

En todos los métodos mencionados, el proceso de búsqueda de mínimos se termina según un criterio cumplido, como puede ser la falta de generación de nuevos mínimos después de un cierto número de iteraciones. Es necesario resaltar nuevamente el hecho de que no hay ninguna garantía de que cualquiera de estos métodos encuentre todos los mínimos del sistema, ni siquiera de que se localice el mínimo global.

La probabilidad de que el algoritmo de búsqueda encuentre todos los mínimos aumenta conforme se incrementa el número de iteraciones, lo cual se traduce en el tiempo de CPU invertido en la búsqueda. Si en el proceso de búsqueda se encuentran nuevos mínimos al incrementar el número de iteraciones, se tiene que tomar en cuenta entonces cuánto tiempo de CPU se tiene disponible y decidir en qué momento se considera terminado el proceso. En este caso, hay que hacer un balance entre el tiempo de CPU disponible y el número de mínimos que pueden no ser localizados.

Es conveniente mencionar que algunos métodos de exploración de SEP resultan ser más eficientes que otros en términos del número de mínimos encontrados y en función del tiempo de CPU invertido. La eficiencia puede también variar de acuerdo al tipo de sistema bajo estudio. Una manera de determinar la eficiencia puede ser la aplicación de varios métodos de búsqueda al mismo sistema y comparando los resultados obtenidos [33]. Por último, si el interés de la exploración de la SEP de un sistema es el de tratar de investigar su comportamiento con un cierto nivel de confianza, se debe tener muy en mente que la calidad de los datos obtenidos por mecánica molecular dependerá de qué tan bueno sea el campo de fuerzas utilizado. A medida que el campo de fuerzas sea capaz de reproducir mejor las propiedades del sistema los resultados obtenidos serán más confiables.

### **2.7. Agregados de argón.**

En forma general se puede definir a un agregado (en la literatura escrita en inglés se le hace referencia usando el término “cluster”) como un conjunto de unidades de la misma o diferente naturaleza. Este conjunto puede poseer propiedades diferentes a las que presentan dichas unidades en forma aislada.

En el espacio restante que se dedicará a los agregados, se hablará de aquellos de dimensiones pequeñas, tanto de sus unidades o miembros, como del tamaño del agregado en sí, generalmente conocidos como “microclusters”.

Los miembros de un agregado, hablando desde el punto de vista químico, pueden ser especies iónicas, atómicas o moleculares.

Entre las características de interés a determinar de un agregado tenemos las de tipo “conformacional”, es decir, los mínimos que presenta un agregado, así como su mínimo global. En este caso, y como se mencionó anteriormente, por “conformación” entendemos los diferentes arreglos que pueden tener los miembros del agregado y que corresponden a mínimos. En la literatura se utiliza con más frecuencia el término “configuración” para estos casos, y es el que se usará de aquí en adelante.

Las configuraciones de un agregado dependen de varios parámetros, como lo son el tamaño —número de unidades o miembros— y de la naturaleza de las interacciones presentes en el agregado. El estudio de los agregados se ha incrementado sustancialmente en las últimas dos décadas. Como se ha mencionado en secciones anteriores, la asistencia y desarrollo de

herramientas computacionales han contribuido a dicho incremento. Los campos en que se ha difundido el estudio de los agregados, tanto en fase experimental como teórica, han sido muy variados. Por ejemplo, han sido objeto de profundo estudio desde el punto de vista de la teoría de agregación (Nucleation Theory). La simulación de las propiedades y características físicas y químicas de los agregados ha sido siempre necesaria ya que la generación, observación y estudio de estos, desde el punto de vista experimental, presentan bastantes limitantes y dificultades [34].

Entre los resultados interesantes obtenidos en el estudio de agregados atómicos pequeños, podemos mencionar que cuando se tiene un número especial de miembros se observan estabilidades particulares y geometrías definidas. A estos números especiales se les ha llamado “numeros mágicos” [35]. La simulación de agregados ha encontrado aplicaciones en áreas prácticas y teóricas en donde el entendimiento de la naturaleza de partículas en forma de agregados es vital, por ejemplo, a nivel industrial en el estudio de la fotografía [36]. Dentro de la química y física, los agregados adquieren gran interés en áreas como catálisis y en el estudio de superficies de adsorción, como métodos alternativos de estudio por las implicaciones económicas que estas áreas presentan [37].

De la misma manera, algunas teorías astrofísicas han enfatizado la importancia de las propiedades fisicoquímicas de los agregados en el estudio de especies orgánicas interestelares, en la regulación del equilibrio de hidrógeno en las galaxias, así como la generación de agregados en otras especies químicas, como el silicio y el carbono [38].

Dentro del campo experimental, se han hecho varios estudios sobre la generación de agregados de gases nobles para su posterior análisis teórico. Uno de los primeros trabajos sobre la naturaleza general de estos agregados fue publicado por Hoare [39]. En este trabajo se incluye un estudio de las propiedades químicas y físicas de estas especies, pero sobre todo, incluye los resultados de un estudio teórico previo [40] sobre agregados de argón de tamaño pequeño, utilizando el potencial de Lennard-Jones, auxiliándose del método CG como algoritmo de optimización de las configuraciones obtenidas.

El átomo de argón, al igual que los demás gases nobles, es un elemento inerte que difícilmente presenta reacción química (aunque cabe señalar que se conocen compuestos covalentes de xenón y kriptón). No produce un verdadero enlace al estar asociado a diferentes especies, y las interacciones que se presentan en sistemas homoatómicos de argón, únicamente son de tipo van der Waals. La sencillez de estos sistemas los hace candidatos ideales para ser

simulados con potenciales relativamente simples. También son adecuados para el estudio del comportamiento de potenciales y el efecto de la modificación de sus parámetros.

Estos estudios pueden servir como un modelo inicial para una mejor descripción, por mecánica molecular, de sistemas que presenten interacciones más complejas. Los agregados de átomos de argón de tamaño medio, de tres a seis miembros por ejemplo, han sido ampliamente estudiados, no así los agregados con un número mayor de miembros.

Varios grupos de investigadores han reportado la experimentación y aplicación de algoritmos y potenciales diversos a la determinación de aspectos importantes de los agregados de gases nobles. Por otra parte, los agregados de argón han sido comparados con agregados de otros átomos en lo que respecta a la simulación por métodos de mecánica molecular, viéndose favorecidos los primeros. Según los trabajos al respecto llevados a cabo por Stephen Berry [41], algunas de las razones por las que se ha concluido lo anterior son las siguientes:

- Los agregados de átomos o moléculas ligeras, como pueden ser los de helio o de hidrógeno molecular pueden presentar efectos cuánticos sustanciales. Aún los agregados de átomos de neón presentan efectos cuánticos suficientemente notables como para que su comportamiento cuantitativo sea diferente con respecto a lo que se esperaría de un sistema “clásico”, aunque desde un punto de vista cualitativo se pueden ver muy similares a estos últimos.
- Los agregados de átomos de argón, debido a la mayor masa, presentan efectos cuánticos suficientemente pequeños, y por lo tanto su comportamiento puede ser representado adecuadamente por mecánica molecular, aún manejando intervalos relativamente grandes de valores en algunos parámetros, como la temperatura o la energía.

En un trabajo previo, el mismo autor y colaboradores [42] reportaron el estudio de agregados de siete miembros de gas noble, utilizando el método de optimización SD. Posteriormente Stillinger reportó la utilización de los agregados de tamaño mediano —agregado de trece átomos— como modelo de sistemas van der Waals, con el objetivo de analizar y comprobar la eficiencia en el método “Ant-Lion” (AL) [43]. Al mismo tiempo, Brian y colaboradores presentaron un trabajo con agregados de siete miembros para el desarrollo de diferentes métodos algorítmicos [44].

Nuevamente en el mismo año, Braier y colaboradores [45] publicaron un artículo en donde utilizan agregados de seis y siete miembros para estudiar la dependencia del número de

mínimos y estados de transición observables, en función de un parámetro adicional con que cuenta el potencial de Morse.

Más adelante, Berry [46] reporta la utilización de agregados de catorce átomos en un estudio donde se cuestiona la eficiencia del método algorítmico de Stillinger.

C.J. Tsai y Jordan han publicado la utilización del método “Eigenmode” —o “eigenfollowing”—, después de una modificación hecha por ellos, para obtener mínimos y estados de transición de agregados de seis hasta trece átomos de argón (reportando al mismo tiempo el estudio de agregados de dos a cinco moléculas de agua [47]).

El método se puede describir brevemente como el seguimiento de los modos normales de vibración del sistema, de tal manera que efectivamente se va “caminando” de un mínimo a otro —o de un mínimo a un estado de transición o viceversa— sobre la superficie de energía potencial. El proceso continúa mientras se sigan localizando nuevos mínimos —o máximos—. La naturaleza del método permite la localización eficiente tanto de mínimos, como de estados de transición, y lo podemos catalogar dentro de los métodos sistemáticos de exploración de SEP.

En el estudio de agregados de argón, Tsai y Jordan utilizaron el potencial de Lennard-Jones, y como se ilustra en la Tabla 2.7.1, reportan haber encontrado hasta un 40% más mínimos que los conocidos hasta ese momento para los sistemas bajo consideración.

Tabla 2.7.1: Comparación de número de mínimos obtenidos por diferentes investigadores.

Agregado	(Ar) <sub>7</sub>	(Ar) <sub>8</sub>	(Ar) <sub>9</sub>	(Ar) <sub>10</sub>	(Ar) <sub>11</sub>	(Ar) <sub>12</sub>	(Ar) <sub>13</sub>
Número de mínimos locales							
Tsai & Jordan	4	8	21	64	152	464	1328
Hoare	4	8	15	57	145	366	988

## 2.8. El potencial de Morse y el intervalo de interacción.

En el estudio de agregados de gases nobles se han utilizado varios potenciales para la caracterización de mínimos en la SEP de estos sistemas. Como se mencionó anteriormente, el potencial de Lennard-Jones permite simular interacciones de van der Waals por medio de un potencial relativamente simple —ver la Ecuación 2.4.14—. Por esta razón ha sido ampliamente

aplicado tanto en su expresión normal como reducida, al estudio de estos sistemas. Dentro de los parámetros de la ecuación en forma reducida, la distancia de equilibrio y energía de disociación toman un valor unitario (lo cual se logra dividiendo las distancias interatómicas entre la distancia de equilibrio, y la ecuación por la energía de disociación). El uso de las formas reducidas de los potenciales disminuye un poco la complejidad del cálculo, y permite hacer comparaciones directas entre los resultados obtenidos con diferentes potenciales.

En los últimos veinte años se ha reportado un número importante de trabajos en los que se utiliza el potencial de Morse. Se ha mencionado que mientras que el potencial de Lennard-Jones se utiliza para la simulación de interacciones de van der Waals, el potencial de Morse se dirigió en primera instancia a la simulación de interacciones covalentes. Sin embargo, el amplio desarrollo de la mecánica molecular ha diversificado la aplicación de estos potenciales.

Por otra parte, existe una diferencia interesante entre los dos potenciales mencionados: Mientras que el potencial de Lennard-Jones contiene sólo dos parámetros en su representación normal, la profundidad del potencial  $\varepsilon$  y la distancia de equilibrio  $x_0$ , el potencial de Morse contiene un tercer parámetro conocido con el *intervalo de interacción*  $-\beta$  en la Ecuación 2.4.15— el cual Berry ha representado como  $\rho_0$  en la expresión reducida del potencial —ver la Ecuación 2.8.5 [45]—.

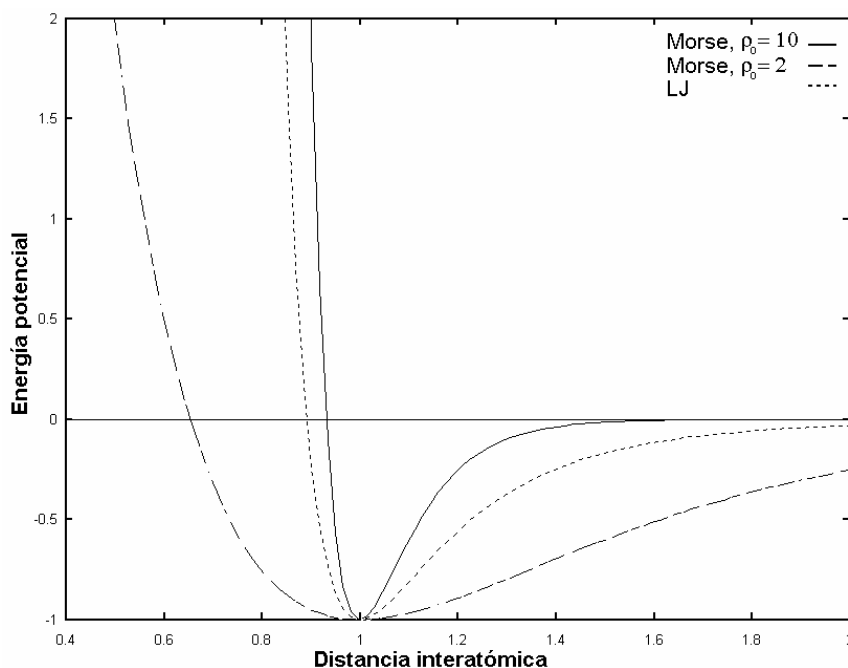


Figura 2.8.1: Gráfica de la forma reducida del potencial de Morse para varios valores del parámetro  $\rho_0$ . Se muestra también, como comparación, la gráfica correspondiente a la forma reducida del potencial de

Lennard-Jones. En un trazado a varios valores de  $\rho_0$ , se podría observar una correspondencia aproximada entre el potencial de Lennard-Jones y el de Morse a un valor de  $\rho_0 = 6.0$ .

Mientras que el potencial de Lennard-Jones se describe de forma única en su forma reducida, el potencial de Morse puede adoptar diferentes formas de acuerdo al valor que se asigne a  $\rho_0$  —o  $\beta$  en la forma no reducida—, por lo que se puede decir que este potencial es mucho más versátil y se puede aplicar a una gran variedad de sistemas.

Como puede verse en la Figura 2.8.1 —figura anterior—, la variación del parámetro  $\rho_0$  modifica la “rigidez” del potencial. A valores bajos de  $\rho_0$ , el potencial se vuelve mucho más “suave”, y la interacción atractiva se hace “sentir” a distancias relativamente grandes. A valores grandes de  $\rho_0$ , el potencial se hace mucho más “rígido” y al mismo tiempo la parte atractiva del potencial se extiende únicamente a distancias cortas. El hecho de que la parte atractiva del potencial de Morse se extienda a mayores o menores distancias en función del valor de  $\rho_0$ , es lo que hace que a este parámetro se le denomine como *intervalo de interacción*.

Como se mencionó en la sección 2.4, la Ecuación 2.8.1 define la forma general de un potencial utilizado para modelar las interacciones de van der Waals. En la Ecuación 2.8.2 se muestra el término que define la forma del potencial de Morse.

$$V_{(r)} = \varepsilon \left[ \left( g_{(r)} - 1 \right)^2 - 1 \right] \quad \text{Ecuación 2.8.1.}$$

$$g_{(r)} = e^{-\beta(r-r_0)} \quad \text{Ecuación 2.8.2.}$$

Sustituyendo la Ecuación 2.8.2 en la Ecuación 2.8.1, y después de su desarrollo correspondiente obtenemos la expresión normal que define al potencial de Morse, misma que se muestra en la ecuación 2.8.3.

$$V_{(r)} = \varepsilon \left[ e^{-2\beta(r_{ij}-r_0)} - 2e^{-\beta(r_{ij}-r_0)} \right] \quad \text{Ecuación 2.8.3.}$$

En esta ecuación,  $\varepsilon$  es la energía clásica de disociación —la profundidad del potencial en su representación gráfica—,  $r_{ij}$  es la distancia entre el átomo  $i$  al átomo  $j$ , y  $r_o$  es la distancia de equilibrio.

En la expresión reducida del potencial de Morse, la distancia de equilibrio y la energía de disociación toman el valor de la unidad. La distancia diatómica se describe ahora como un múltiplo de la distancia de equilibrio, por lo que la parte exponencial del potencial de Morse se puede escribir ahora como se muestra en la Ecuación 2.8.4.

$$V_{(r)} = \left[ e^{-2\beta\left(\frac{r_{ij}-1}{r_o}\right)} - 2e^{-\beta\left(\frac{r_{ij}-1}{r_o}\right)} \right] \quad \text{Ecuación 2.8.4.}$$

Si al cociente que relaciona la distancia interatómica con la distancia de equilibrio se representa como la variable  $r'_{ij}$ , y se introduce la definición de la Ecuación 2.8.5, el potencial de Morse reducido se puede representar como se muestra en la Ecuación 2.8.6.

$$\rho_o = \beta r'_{ij} \quad \text{Ecuación 2.8.5.}$$

$$V_{(r)} = e^{2\rho_o(1-r'_{ij})} - 2e^{\rho_o(1-r'_{ij})} \quad \text{Ecuación 2.8.6.}$$

En la literatura se pueden encontrar algunos reportes sobre estudios que dan a conocer el efecto del intervalo de interacción  $\rho_o$ , utilizando un intervalo relativamente amplio de valores, en la caracterización de mínimos locales en agregados de gases nobles con un número pequeño de miembros [42,47]. Sin embargo, hasta este momento no se conocen resultados de estudios extensos sobre sistemas de agregados de gases nobles de tamaño medio —o mayor a siete átomos—.

Este hecho anterior lo podemos atribuir a causas diversas. Hay bastantes evidencias de que el número de mínimos aumenta de manera exponencial al aumentar el tamaño del agregado, por lo que las SEP correspondientes se vuelven más complejas, y en consecuencia su exploración es mucho más difícil y tardada. Por otro lado, la introducción de un parámetro

adicional, y el hecho de que el potencial de Morse incluya funciones exponenciales, hacen que se requiera de tiempo ligeramente mayor de cálculo para la optimización.

Si a este aumento se le añade la gran cantidad de iteraciones que se llevan a cabo en el transcurso de la búsqueda de mínimos, se puede discernir el requerimiento de un mayor tiempo de cálculo con el potencial de Morse.

### 2.9. El método de búsqueda estocástica de M. Saunders.

En 1987 Saunders reportó el desarrollo de un nuevo método computacional de búsqueda de mínimos al que denominó *búsqueda estocástica* (Stochastic Search, SS [31]). Formalmente se trata de un método de tipo Monte Carlo o aleatorio, el cual se ha acoplado exitosamente a los campos de fuerza MM2 y MM3 para el estudio de cicloalcanos, cicloalquenos y lactonas [5]. También se ha comparado con otros métodos en lo que respecta a eficiencia (número de mínimos encontrados en función del tiempo invertido), encontrándose en una posición sobresaliente, al menos en el estudio de los confórmeros más estables del cicloheptadecano [33].

De manera general podemos describir el método de búsqueda estocástica (Figura 2.9.1), acoplado a un campo de fuerzas, de la siguiente manera. Se parte de una geometría optimizada con el mismo campo de fuerzas que se utilizará en la búsqueda. A esta geometría se le imparte un “kick”, que corresponde al desplazamiento de cada uno de los átomos en una magnitud y dirección aleatorias. El movimiento aleatorio de cada átomo se hace dentro de una esfera centrada en su coordenada inicial. Saunders recomienda un diámetro máximo de 1.5 a 3 Å para prevenir la fragmentación de la molécula y para que el proceso de optimización no se extienda demasiado en términos de tiempo CPU invertido. El uso de valores más pequeños provocaría que el proceso cayera de manera constante en una misma región de la SEP del sistema.

El resultado del “kick” es una geometría totalmente distorsionada, y con una energía bastante alta, que se somete a un proceso de optimización por cualquiera de los métodos discutidos en secciones anteriores. El mínimo resultante, que puede ser el mismo con el que se inició, o puede ser diferente, almacenándose entonces en un archivo. Es conveniente mencionar que en este momento la optimización no se hace a un nivel fino para disminuir, en lo posible, el tiempo de CPU invertido en este proceso. En otras palabras, la optimización se da por terminada

en una etapa intermedia. Debido a esto, es muy posible que muchas de las geometrías obtenidas no correspondan aún a mínimos.

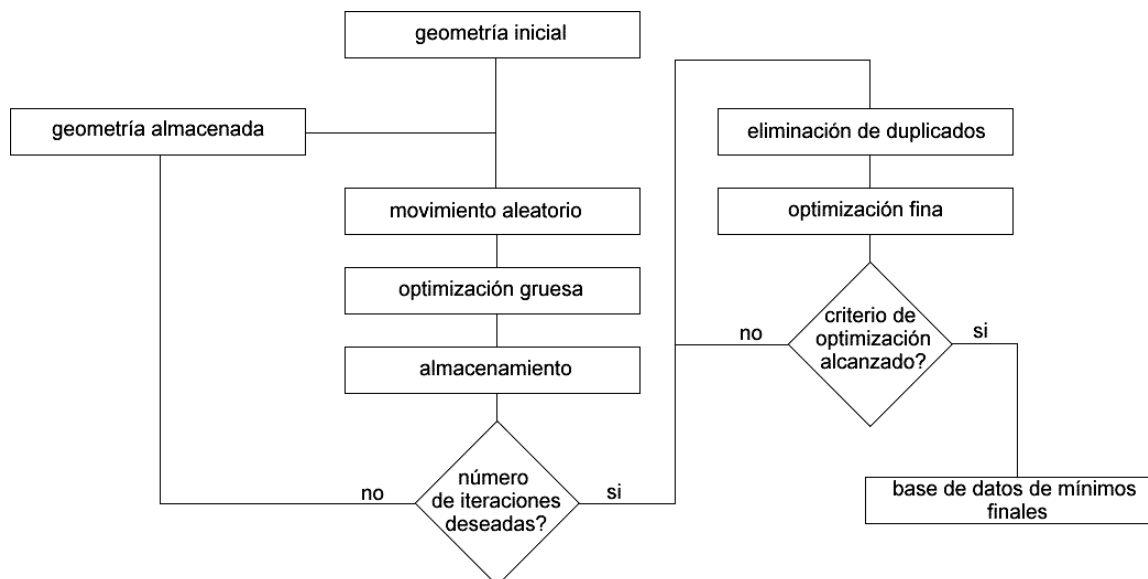


Figura 2.9.1: Diagrama de flujo general de los pasos involucrados en el método SS.

El ciclo se repite nuevamente tomando ahora, de manera aleatoria, uno de los mínimos previamente almacenados como geometría inicial para impartirle un nuevo “kick”. Este proceso se repite por un número predeterminado de kicks. A continuación, se toma el archivo que contiene todos los “mínimos” encontrados y se somete a un proceso de depuración o eliminación de duplicados, ya que es inevitable que muchos de los mínimos se encuentren y registren más de una vez.

Para la eliminación de duplicados se pueden utilizar criterios de energía (a un nivel máximo de optimización, las geometrías correspondientes a un mismo mínimo deben tener la misma energía), o criterios geométricos como una tabla de ángulos de torsión o una tabla de distancias interatómicas (que también deben ser idénticas para el mismo mínimo si la optimización es óptima). Como en este momento las geometrías no han sido completamente optimizadas, se prefiere utilizar criterios geométricos para la eliminación de duplicados. Por la misma razón, se toman como geometrías “iguales” aquellas que sean lo bastante parecidas entre sí.

Para determinar este parecido, se establece empíricamente un factor que puede ser, por ejemplo, la desviación RMS de los ángulos diedros de los carbonos en un cicloalcano con respecto al que se está comparando. Si la desviación es mayor al factor, entonces se considera que las geometrías que se están comparando son diferentes. Si la desviación RMS es menor o igual al factor, entonces se considera que las geometrías son iguales, y se conserva aquella que tiene la menor energía. También en esta etapa se puede llevar un conteo de cuantas veces se ha encontrado el mismo mínimo.

Una vez que se ha llevado a cabo una primera eliminación de duplicados, el conjunto de geometrías resultantes se somete nuevamente al proceso de optimización, utilizando ahora un criterio más estricto, y se vuelve a hacer una eliminación de duplicados. El proceso se vuelve a repetir varias veces, utilizando en cada una un criterio de optimización más fino, hasta que el archivo que contiene a las geometrías ya no sufre cambios. En este momento se puede decir, con un alto nivel de confianza, que el archivo contiene únicamente mínimos. El objetivo de utilizar criterios de optimización cada vez más estrictos y hacer la eliminación de duplicados en cada etapa es el ahorro de tiempo CPU invertido, pues ya no se tienen que optimizar todas las geometrías obtenidas inicialmente.

Después de que todo este ciclo se ha llevado a cabo por primera vez, hay poca certeza de que se haya encontrado el mayor número de mínimos del sistema, por lo que todo el proceso descrito hasta ahora se repite una vez más.

Al final de esta segunda vez, se tienen ahora dos archivos conteniendo mínimos, los cuales se pueden sumar y se repite el proceso de eliminación de duplicados. En este momento también se determina si es que se han encontrado nuevos mínimos o no, con respecto a los resultados obtenidos en la primera corrida.

El proceso total se puede repetir una tercera, cuarta, o más veces si es que en cada caso se siguen encontrando mínimos. El proceso de búsqueda se detiene en el momento en que ya no se encuentren más mínimos, o en el momento en que se considere que el número de mínimos que pudieran encontrarse con más ciclos, no amerita la cantidad de tiempo de computadora que se tendría que invertir para encontrarlos. En este momento se puede proceder al análisis de las geometrías obtenidas.