



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Estudio teórico de las interacciones del enlace de halógeno entre aniones. José Carlos Guirado Moreno

**Grau de Química**

Any acadèmic 2016-17

Treball tutelat per David Quiñonero Santiago  
Departament de Química

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
X		X	

Paraules clau del treball:

$\sigma$ -hole, perfiles de disociación, superficies de potencial electrostático, ...



## Índice

Introducción.....	1
Métodos computacionales.....	4
Resultado y discusión.....	5
Estudio de los monómeros.....	5
Estudio de los complejos.....	8
Perfiles de disociación.....	11
Optimización en disolución.....	16
Propiedades electrónicas.....	18
Conclusiones.....	21
Referencias.....	22

## Introducción.

Las interacciones entre moléculas tienen una gran relevancia para la vida, ya que gracias a ellas tenemos la estabilidad de la estructura cuaternaria de las proteínas, la unión fármaco-receptor que permite un nuevo estímulo en el organismo para eliminar los síntomas de alguna enfermedad y otros muchos casos. En todos ellos, la química supramolecular rige su comportamiento, ya que esta parte de la química es la que se encarga de las interacciones que presentan las moléculas entre sí, formando incluso *“entidades supramoleculares, es decir supermoléculas que poseen rasgos tan bien definidos como los de las propias moléculas”*.<sup>2</sup> Para que exista este tipo de conexión se requiere de tres fundamentos, la fijación, la coordinación y el reconocimiento molecular. Con estos fundamentos se rige la afinidad que provoca las interacciones mencionadas con anterioridad. La imagen que nos permite visualizar el concepto con mayor claridad sería la proporcionada por Emil Fischer en 1894 con *“Lock and Key”* que implica complementariedad geométrica a la hora del reconocimiento molecular.<sup>2</sup>

Una vez presentados los conceptos previos a la formación de dichas interacciones, cabe focalizar que clases de interacciones intermoleculares existen y ordenarlas según su fortaleza.

- Interacción Coulómbica, es aquella que se rige por la ley de coulomb, ésta ley nos define la interacción electrostática entre dos cargas puntuales (en química dos iones) en función de la distancia, siendo atractiva para dos cargas con signo opuesto y repulsiva para cargas con el mismo signo.
- Interacción ion-dipolo, esta interacción electrostática ocurre cuando tenemos una molécula polar en contacto con un ion, entonces las moléculas se colocan geoméricamente para que la estabilidad sea máxima. Este tipo de interacciones son las responsables, por ejemplo, de la solvatación de NaCl en agua.
- Interacción dipolo-dipolo, es la interacción que surge de dos o más moléculas polares que se colocan adecuadamente para que la zona con el potencial electrostático negativo interactúe con el positivo de la otra molécula. El enlace de hidrógeno sería un ejemplo de este tipo de interacción.
- Interacción dipolo permanente-dipolo inducido, este tipo de interacción surge cuando tenemos un dipolo inducido, es decir, un dipolo que aparece por algún elemento externo, sin el cual dispondríamos de una molécula apolar.
- Interacción entre dipolos inducidos, más conocida como interacción de London. Estas interacciones son débiles y surgen gracias a la teoría probabilística deducida de la teoría mecánico-cuántica, que sugiere la posibilidad de que la densidad electrónica no está repartida homogéneamente en una molécula apolar apareciendo así, un multipolo temporal que interactuará con otro, repitiendo este proceso una y otra vez.

En este caso estudiaremos el enlace de halógeno, este tipo de interacción estaría definida como interacción dipolo-ion, ya que el halógeno presenta un dipolo al no tener la densidad electrónica distribuida homogéneamente. Además, al utilizar dos moléculas cargadas idénticamente, esta fuerza debe de resultar suficientemente fuerte como para compensar la repulsión coulómbica que está presente en el sistema. Por lo que resulta de interés ya que nos

proporciona una unión entre dos moléculas cargadas de la misma manera. Este tipo de enlace se debe a la anisotropía del enlace entre el halógeno y el átomo adyacente, ya que la densidad electrónica se reparte de manera que en la prolongación del enlace se genera un hueco con menos densidad electrónica en la parte exterior del halógeno. A este hueco se le denomina  $\sigma$ -hole. En cambio alrededor del núcleo del halógeno se genera un cinturón de densidad negativa, por lo que este tipo de enlaces tienen un patrón de reconocimiento característico: el halógeno interactúa linealmente con nucleófilos a través del  $\sigma$ -hole y lateralmente con electrófilos, es decir, en dirección perpendicular a su enlace.

Existen factores que determinan la fortaleza de este tipo de interacciones, para que el enlace de halógeno presente una mayor estabilidad, es necesario que el  $\sigma$ -hole presente un potencial lo menos negativo posible. Para ello, se ha detectado que los halógenos más pesados disponen de un  $\sigma$ -hole menos negativos que los halógenos más livianos.<sup>3-5</sup> Otro factor relevante a la hora de determinar el potencial electrostático del  $\sigma$ -hole es la electronegatividad del átomo al que está enlazado el halógeno, ya que cuanto mayor es su electronegatividad menos negativo es el potencial electrostático del  $\sigma$ -hole y por tanto más fortaleza presenta la interacción final<sup>3</sup>. El factor comentado anteriormente se puede generalizar más sabiendo que cualquier estructura que forme parte de la molécula que se capaz de atraer densidad electrónica favorece a la interacción, ya que provoca que el potencial electrostático del  $\sigma$ -hole sea menos negativo.<sup>3-5</sup>

El estudio de este tipo de interacciones tiene una gran relevancia ya que posibilita nuevas aplicaciones que ya están siendo investigadas en el ámbito del desarrollo de nuevos fármacos puesto que existen interacciones biológicas y químicas que se rigen por este tipo de enlaces. Anteriormente solo se tenían en cuenta los halógenos de los medicamentos por cuestiones estéricas, sin embargo con el conocimiento de los enlaces de halógeno se abre una nueva puerta, donde los propios halógenos pueden ser de utilidad para la unión fármaco-receptor o la inhibición de algún tipo de hormona. Un ejemplo serían las investigaciones en el desarrollo de ligandos halogenados como inhibidores para proteínas quinasa, o la transcriptasa inversa del VIH. También se ha visto el efecto de los enlaces de halógeno reforzando la unión del fármaco a la diana biológica en un estudio in vitro sobre la afinidad de una serie de sulfonamidas de derivados de arilpiperazina de cadena larga con espaciador de alquileo semirrígido por D2 dopaminérgico, resultando un comportamiento como antagonista del receptor biológico.<sup>6</sup>

Además, también tiene una importante relevancia en el diseño de cristales líquidos, como por ejemplo en la síntesis con complejos triméricos obtenidos por auto ensamblaje gracias los enlaces de halógeno de 1,4 diiodotetrafluoroalcanos con un derivado alcoxistilbazol funcionalizado con un grupo metacrilato que proporciona un cristal líquido esméctico.<sup>7</sup>

También se han encontrado aplicaciones para la detección selectiva en polímeros, como en el caso de un polímero proveniente la unión entre el 2,3,5,6-tetrafluoro-4-yodostreno

(TFIS) con estireno y divinilbenceno. Este polímero absorbe preferentemente derivados de aminopiridina por lo que el enlace de halógeno tiene una relevancia importante en el reconocimiento selectivo de analitos <sup>8</sup>.

En este estudio hemos examinado sistemáticamente la dependencia de los potenciales electrostáticos del  $\sigma$ -hole variando el halógeno en cuestión, el átomo adyacente teniendo en cuenta su hibridación y electronegatividad y finalmente se ha variado la estructura que soporta la carga negativa alejándola lo máximo posible del halogenuro para ver cómo afecta al complejo final. Además, se ha tratado de encontrar las energías de los complejos formados, la energía del estado de transición mediante perfiles de disociación que nos proporcionan una idea de la estabilidad de dichos compuesto gracias a la energía de activación. También se ha estudiado la estabilidad de estos compuestos tanto en fase gas como en disolución. Finalmente se han examinado las propiedades electrónicas de los compuestos formados que nos proporcionan información sobre el tipo de interacción que se ha formado.

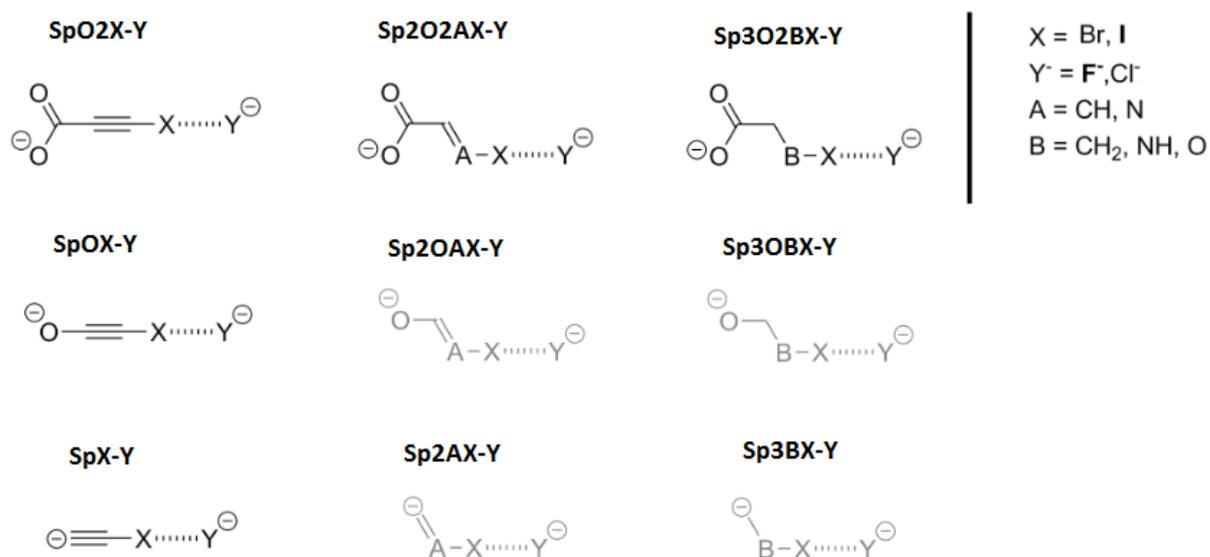


FIGURA 1: ESQUEMA DE LAS ESTRUCTURAS ESTUDIADAS PARA LA FORMACIÓN DE DICHS COMPLEJOS.

## Métodos Computacionales.

A no ser que se indique lo contrario, los cálculos que se recogen en esta memoria se ha llevado a cabo con el funcional de la densidad M062X/ y con el conjunto de base aug-cc-pVTZ para todos los átomos con la excepción del yodo, para el que se utilizó el conjunto de base aug-cc-pVTZ-PP. Con el fin de hallar los estados de transición asociados con el proceso de disociación de complejos, se han llevado a cabo el análisis de los perfiles de disociación de los complejos que se han llegado a formar utilizando un barrido de 2 Å alargando el enlace en pasos de 0,1 Å cada vez, a la vez que también se ha hecho un barrido de hasta 5 Å en caso de que no se haya alcanzado el máximo del perfil claramente, con 10 pasos de 0,5 Å. Finalmente para tener el perfil completo se ha acertado la distancia de interacción del complejo optimizado en 0,3 Å con 3 pasos de 0,1 Å. Cabe destacar que en todos los puntos del barrido se ha optimizado toda la molécula salvo la distancia en cuestión que se mantenía fija. Una vez se ha encontrado el máximo en el perfil de disociación se procedió al cálculo de las frecuencias vibracionales para dicha estructura al nivel M06-2X/aug-cc-pVDZ para así después optimizar el estado de transición siguiendo la frecuencia imaginaria con el nivel correspondiente a los complejos y monómeros. Finalmente se llevó a cabo el cálculo de las frecuencias vibracionales para corroborar la existencia de una única frecuencia imaginaria, que es la asociada al proceso disociativo del complejo. Con el estado de transición caracterizado podemos calcular la energía del estado de transición. La energía de interacción de los complejos se obtuvo como la diferencia entre la energía resultante de la optimización de los complejos y la de los monómeros aislados por separado.

El efecto del solvente se ha tenido en cuenta mediante el esquema proporcionado por el el modelo continuo polarizable (PCM) con parámetros característicos del agua. Para obtener la energía de interacción en disolución se ha procedido de la misma forma que en fase gas. Además se ha utilizado la teoría AIM (“atoms in molecules”) del profesor Bader, mediante el programa AIMAll, para detectar los puntos críticos de enlace y estudiar las características de estos.

Finalmente, se ha realizado el cálculo de los potenciales electrostáticos moleculares (MEP's) a 0,001 a.u de la densidad electrónica para poder visualizar el  $\sigma$ -hole con más facilidad y poder cuantificarlo. Todos los cálculos computacionales que se incluyen en este estudio se han realizado con el programa Gaussian 09.

## Resultados y discusión.

### Estudio de los monómeros.

La formación de los complejos dependerá únicamente de la fortaleza del enlace de halógeno que se establecerá entre el átomo de halógeno electrofílico y el halogenuro nucleofílico. Para que el carácter electrófilo aumente, el monómero en cuestión debe de ser menos negativo, por lo que ante un mismo nucleófilo provocará una mayor fortaleza en el enlace.

En primer lugar, se realizaron estudios preliminares de las características electrónicas de los aniones halogenados mediante el cálculo de los potenciales electrostáticos moleculares en la superficie asimilable a la de van der Waals. Todas las moléculas exhiben regiones de máximos de energía de potencial electrostático en el átomo de halógeno a lo largo de la extensión de los enlaces C/N/O-Y, asociados con  $\sigma$ -hole del halógeno.

TABLA 1: POTENCIALES ELECTROSTÁTICOS EXTRAÍDOS DE LAS SUPERFICIES DE POTENCIAL A 0,001 A.U EN KJ/MOL.

Monómeros	Potencial electrostático del $\sigma$ -hole	
	X=I	X=Br
spO2Y	-124,1	-159,2
spOY	-242,1	-
SpY	-251,7	-
Sp2O2CHY	-203,3	-229,6
sp2O2NY	-233,3	-251,8
sp2ONY	-291,5	-
Sp3O2CH2Y	-138,9	-
sp3O2NHY	-195,6	-230,2
sp3ONHY	-277,1	-
sp3O2OY	-133,9	-176,9
sp3OOY	-239,6	-280,0

A partir de estos datos podemos observar que  $\sigma$ -hole es más positivo y por tanto podremos ver qué aniones halogenados serán los que tengan más facilidad de formar el complejo. Se puede observar que hay solo tres monómeros que estén por encima de los -150 kJ/mol. También se puede observar que los monómeros con Bromo son presentan potenciales electrostáticos más negativos, por lo tanto provoca que la formación de complejos sea bastante más difícil.

Finalmente se puede observar que los monómeros que incluyen el átomo enlazado al halógeno con hibridación sp tienen mayor porcentaje de orbital s por lo que son orbitales más penetrantes por lo que la electronegatividad de ese carbono es mayor que la de un carbono sp<sup>2</sup> y la de éste, mayor que la de un carbono sp<sup>3</sup>. Cuanto más electronegativo es el carbono al que se enlaza el halógeno, los electrones del halógeno se acercan al cinturón que ocupan y provoca que el  $\sigma$ -hole sea más grande y más positivo. A este efecto hay que añadirle el hecho de la estructura que soporta la carga negativa pueda alejarla lo máximo posible del halogenuro con el que se compleja. Por ello, en estructuras con hibridación "sp" el monómero con el  $\sigma$ -hole menos negativo es el spO2I y en cambio, el que tiene el  $\sigma$ -hole más negativo es el monómero spl. Este efecto ocurre para cada grupo de monómeros con una hibridación diferente.

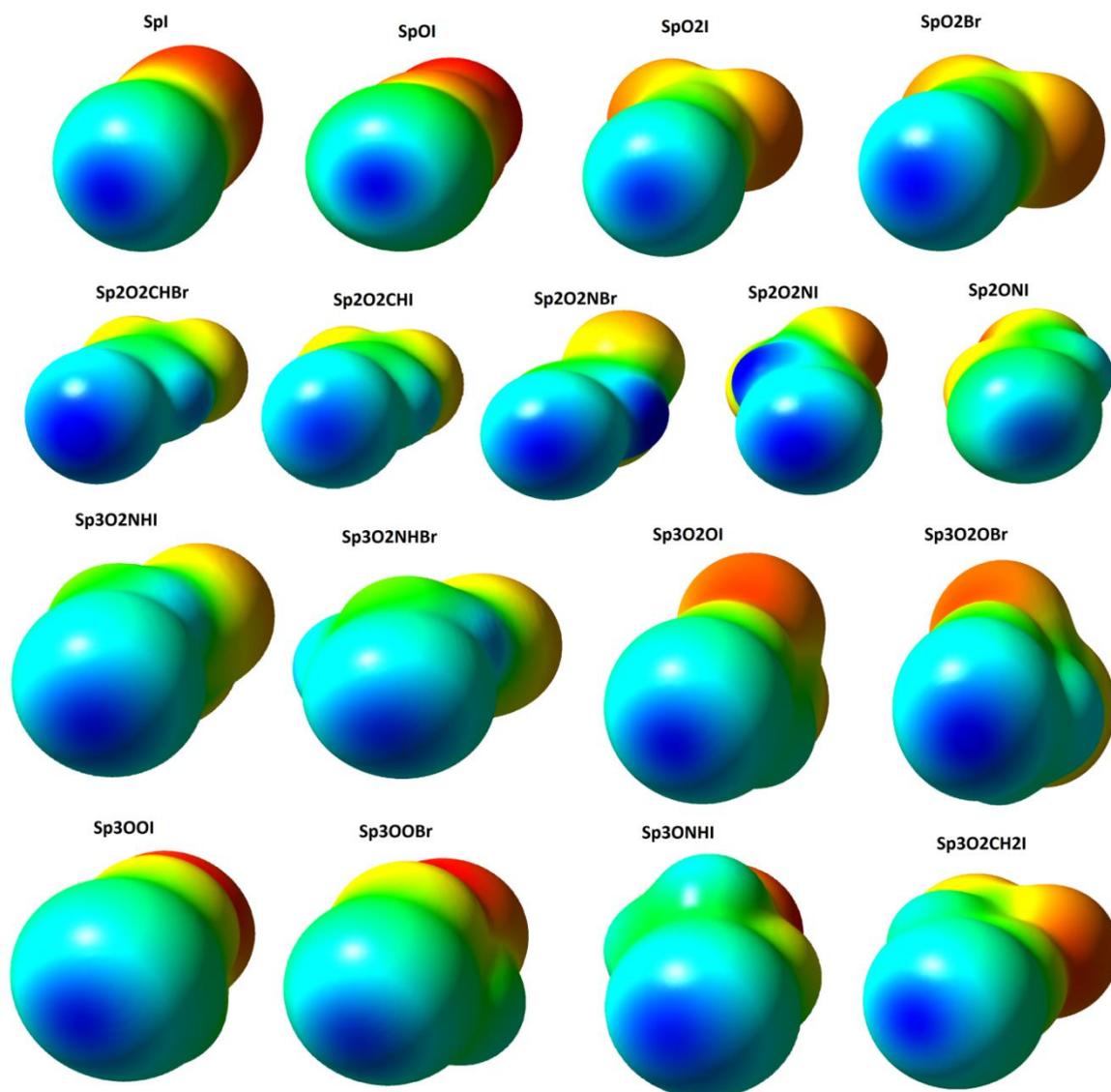


FIGURA 2: IMÁGENES DE LAS SUPERFICIES DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULARES A 0,001 A.U.

Cabe mencionar que las representaciones anteriores muestran el potencial electrostático en cada punto simbolizado por un tono de color, el azul representa la parte más positiva o menos negativa de cada molécula y en cambio el rojo refleja la parte más negativa, por lo que nos permite ver dónde se dispone la carga negativa que tienen estas estructuras, y además nos permite visualizar con claridad la direccionalidad del posible enlace que se formará una vez se acople al halógeno correspondiente.

Por lo tanto, podemos asumir que el  $\sigma$ -hole es mayor cuanto más grande es el halógeno, y además también aumenta con la electronegatividad del átomo adyacente al halógeno. Finalmente cabe mencionar que el halógeno con el que se forman los complejos son el fluoruro y el cloruro ya que son los más pequeños, lo que provoca una mayor estabilidad ya que encajan mejor con la simetría y en la dirección del  $\sigma$ -hole.

### Estudio de los complejos.

Para estudiar la formación de los complejos, previamente se ha realizado la optimización de los monómeros por separado para luego realizar la optimización del complejo. Se ha realizado el estudio para la formación de todos los complejos con X= I, Br y Y=F, Cl, ya que para los complejos con X= F, Cl y Y= I, Br el carácter electrofílico y nucleofílico de cada una de las partes se ve reducido considerablemente porque el fluoruro y el cloruro son aniones más pequeños, por lo tanto más polarizantes y consecuentemente más nucleófilos, en cuanto a los productos halogenados el efecto es el inverso.

Los complejos están formados por una de las estructuras vistas anteriormente con un fluoruro o un cloruro en la dirección conveniente del  $\sigma$ -hole. Para un primer análisis se han calculado las energías de interacción de cada complejo:

TABLA 2: ENERGÍA DE INTERACCIÓN EN KJ/MOL.

Complejos	Energía de interacción							
	X=I	Y=F	X=I	Y=Cl	X=Br	Y=F	X=Br	Y=Cl
spO2Y-X	86,8		128,3		135,2			150,1
spOY-X	189,9		-		-			-
SpY-X	193,2		-		-			-
Sp2O2CHY-X	139,2		-		174,1			-
sp2O2NY-X	120,8		159,2		168,8			-
sp2ONY-X	209,6		-		-			-
Sp3O2CH2Y-X	158,8		-		-			-
sp3O2NHY-X	123,4		157,4		172,0			-
sp3ONHY-X	189,5		-		-			-
sp3O2OY-X	62,5		122,3		122,4			155,2
sp3OOY-X	161,8		-		210,3			-

Como se puede observar todas las energías son positivas, esto nos indica que la energía de los monómeros aislados son más bajas que la energía de los complejos, por lo que aunque el complejo se llegue a formar, los monómeros separados son más estables que el complejo ya formado. Una tendencia clara es que las estructuras con yodo, las energías son más bajas que las estructuras que tienen bromo. A este efecto se le añade el halógeno con el que se enlaza, donde podemos observar que los complejos con fluoruro son sistemáticamente más estables que los complejos con cloruros, por lo que veíamos en el estudio de los monómeros se ve reflejado en estos datos. La cuantificación de este efecto se puede realizar, mediante la diferencia entre un complejo con fluoruro y otro con cloruro que suele rondar los 35kJ/mol de media.

TABLA 3: DISTANCIAS DE INTERACCIÓN PARA DICHO COMPLEJOS EN Å.

Complejos	Distancia							
	X=I	Y=F	X=I	Y=Cl	X=Br	Y=F	X=Br	Y=Cl
spO2Y-X	2,377		3,271		2,527		3,579	
spOY-X	2,651		-		-		-	
SpY-X	2,688		-		-		-	
Sp2O2CHY-X	2,554		-		2,800		-	
sp2O2NY-X	2,343		3,329		2,475		-	
sp2ONY-X	2,671		-		-		-	
Sp3O2CH2Y-X	2,626		-		-		-	
sp3O2NHY-X	2,383		3,375		2,535		-	
sp3ONHY-X	2,586		-		-		-	
sp3O2OY-X	2,235		2,982		2,193		3,142	
sp3OOY-X	2,386		-		2,612		-	

En total se han obtenido un total de 23 complejos. En cuanto a las distancias de interacción, si comparamos los halogenuros, lógicamente las distancias de los complejos con fluoruro son más pequeñas debido a que el radio de Van de Waals del fluoruro es menor que el del cloruro. La variación de distancias de equilibrio entre una estructura con fluoruro y su análoga con cloruro está entorno a los 0,7-1,2 Å. Además, como primer análisis se observa que los complejos que tienen yodo presentan distancias de equilibrio que también son sistemáticamente más pequeñas, ya que generan un  $\sigma$ -hole más profundo y menos negativo, con diferencias de 0,15-0,3 Å entre un complejo con yodo y otro con bromo.

Además, según hemos visto las distancias varían en un rango de 2,193 Å hasta 3,579 Å. En general se observa que los complejos con yodo presentan distancias más cortas que los complejos con bromo. Esto se debe a que el  $\sigma$ -hole del átomo de yodo es más positivo y por lo tanto, desde un punto de vista electrostático, la interacción será más fuerte que con el átomo de bromo, lo que redundará en distancias de equilibrio más cortas para los complejos con yodo. En cuanto a las distancias variando el halogenuro, se aprecia claramente que los complejos el anión fluoruro presentan valores alrededor de 0,9 Å más pequeñas que los complejos formados con cloruro.

## Perfiles de disociación.

Como hemos comentado con anterioridad, hemos observado la formación de complejos del tipo anión-anión mediante el establecimiento de enlaces de halógeno, a pesar de que sus energías de interacción son positivas. Por lo tanto la localización de dichos mínimos con energías de interacción desfavorables en la superficie de energía potencial es únicamente posible por la existencia de sus correspondientes barreras energéticas que impiden la disociación de los complejos. Por tanto debemos localizar un estado de transición que nos demuestre que la optimización de los complejos es un mínimo estable. Para ello se ha realizado un escáner variando las distancias de enlace tal y como se ha explicado con anterioridad. Se han obtenido todas las energías y distancias de los estados de transición salvo una por problemas computacionales ya que el perfil sí que se llegó a obtener correctamente.

TABLA 4: DISTANCIAS OBTENIDAS PARA LOS ESTADOS DE TRANSICIÓN DE LOS COMPLEJOS DE PARTIDA EN Å.

Complejos	Distancia del estado de transición							
	X=I	Y=F	X=I	Y=Cl	X=Br	Y=F	X=Br	Y=Cl
spO2Y-X	4,292		3,740		3,740		3,661	
spOY-X	3,497		-		-		-	
SpY-X	3,516		-		-		-	
Sp2O2CHY-X	No obtenido*		-		3,284		-	
sp2O2NY-X	3,978		4,103		3,515		-	
sp2ONY-X	3,381		-		-		-	
Sp3O2CH2Y-X	3,725		-		-		-	
sp3O2NHY-X	3,954		4,087		3,430		-	
sp3ONHY-X	3,552		-		-		-	
sp3O2OY-X	4,289		4,457		3,739		3,867	
sp3OOY-X	3,734		-		3,193		-	

Las distancias de enlace del complejo se ven aumentadas considerablemente en su estado de transición, como era de esperar, este crecimiento oscila entre 1 Å y 2 Å. Las energías de los estados de transición nos servirán para poder calcular la energía que deberíamos aplicar para que la molécula se disocie en los monómeros. Para ello se debe realizar únicamente una resta de este valor respecto a la optimización del complejo, que es el mínimo de los perfiles de disociación.

TABLA 5: ENERGÍA DE ACTIVACIÓN DE LOS ESTADOS DE TRANSICIÓN EN KJ/MOL.

Complejos	Energía de activación							
	X=I	Y=F	X=I	Y=Cl	X=Br	Y=F	X=Br	Y=Cl
spO2Y-X	50,8		8,2		15,6		0,0	
spOY-X	7,1		-		-		-	
SpY-X	5,5		-		-		-	
Sp2O2CHY-X	X*		-		1,3		-	
sp2O2NY-X	43,8		3,0		10,8		-	
sp2ONY-X	4,2		-		-		-	
Sp3O2CH2Y-X	11,8		-		-		-	
sp3O2NHY-X	38,7		2,4		8,0		-	
sp3ONHY-X	10,0		-		-		-	
sp3O2OY-X	81,5		19,8		38,5		3,2	
sp3OOY-X	29,1		-		2,5		-	

\*NO HA PODIDO SER CALCULADO POR PROBLEMAS CON EL PROGRAMA.

Estos datos nos corroboran las ideas comentadas durante el estudio, ya que las energías de activación dependen directamente de la estabilidad de los complejos. Como es evidente, cuanto mayor es la energía de activación más estable es el complejo de partida.

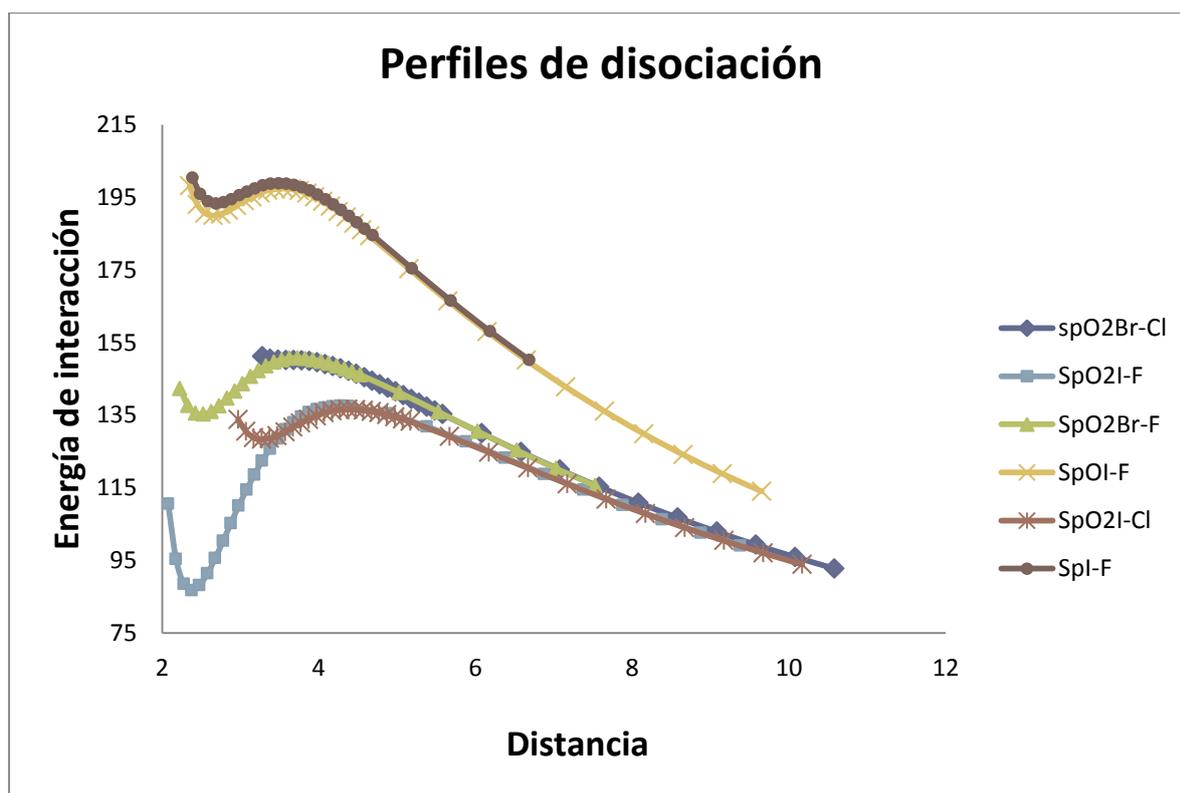


FIGURA 3: ENERGÍA DE INTERACCIÓN EN KJ/MOL VS DISTANCIA DE INTERACCIÓN EN Å PARA LOS COMPLEJOS CON HIBRIDACIÓN "SP".

En la representación anterior observamos los perfiles de las estructuras con hibridación "sp". Podemos definir entonces, los diferentes tipos de perfiles que surgen según la interacción que presenta cada tipo de molécula. En general la interacción de yodo con fluoruro nos proporciona los complejos más estables, lo que conlleva a energías de activación más elevadas debido a una mayor diferencia de energías entre los estados de transición y el complejo optimizado. Dentro de este grupo, esta energía de activación va disminuyendo según lo lejos que puede llevar la carga negativa la estructura del anión, por ello el complejo "spl-F" es la que tiene esta energía más pequeña y el complejo "spO2I-F" que tiene la energía de activación mayor. Después, tenemos el efecto de la interacción, dónde se ve claramente que la interacción entre el bromo y el cloro conduce a la formación de los compuestos menos estables, ya que es casi inapreciable la diferencia entre el mínimo y el máximo de la curva. Las otras dos interacciones tienen un comportamiento intermedio entre los dos casos anteriores.

Para los compuestos con hibridaciones "sp2" podemos corroborar estas conclusiones además, de comenzar a fijar que ocurre cuando el átomo adyacente al halógeno en lugar de ser un carbono es un nitrógeno. Éste efecto ya se puede observar viendo que las energías de todos los compuestos están un poco por encima que la de los compuestos con hibridación "sp". Si nos fijamos en una estructura similar en cada caso, como podría ser los ejemplos de "spO2I-F" y "sp2O2CHI-F", observamos que el estado de transición del compuesto con hibridación "sp" está unos 30 kJ/mol por debajo del otro complejo.

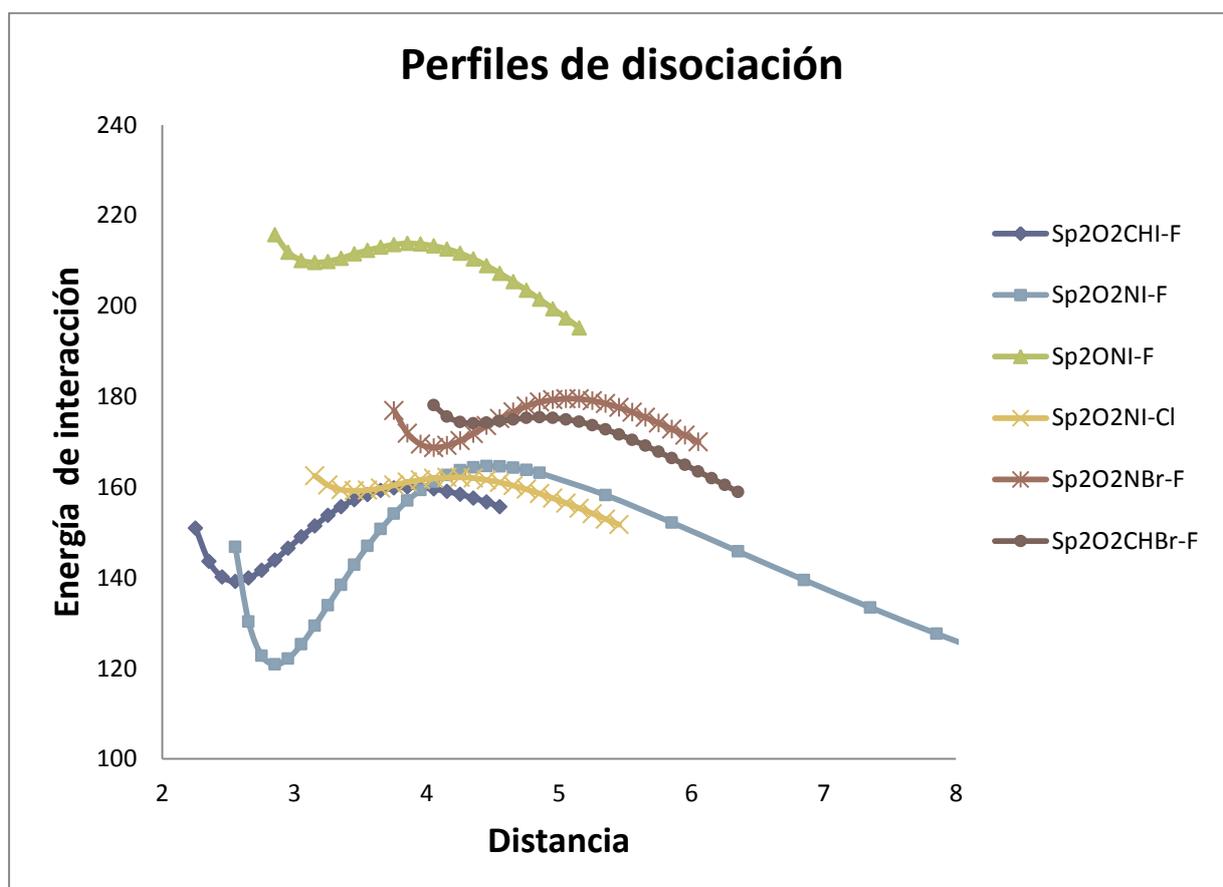


FIGURA 4: ENERGÍA DE INTERACCIÓN EN KJ/MOL VS DISTANCIA DE INTERACCIÓN EN Å PARA LOS COMPLEJOS CON HIBRIDACIÓN "sp<sup>2</sup>".

Una vez nos centramos dentro de este grupo de complejos se ve que los complejos de nitrógeno en general están por debajo en energía. Aunque se ven algunos compuestos de nitrógeno por encima, esto se debe a que como son más estables, se llegan a formar más compuestos que con un carbono no se llegarían a formar. Cabe mencionar que en este grupo ya no se llega a formar ningún compuesto con interacción entre el bromo y el cloruro.

Las tendencias generales se repiten respecto a los compuestos con hibridación "sp", aunque aquí podríamos mencionar que la interacción entre el bromo y el fluoruro es más fuerte que la interacción entre el yodo y el cloruro, ya que únicamente se forma un compuesto con esta interacción y en cambio con la otra se llegan a formar dos compuestos. En este caso predomina el hecho de que el fluoruro sea mejor nucleófilo que el cloruro en fase gas.

Finalmente, podemos ver que los compuestos se comportan como he descrito también en los compuestos con hibridación "sp<sup>3</sup>" y el efecto de la electronegatividad del elemento

adyacente al halógeno se ve con más claridad ya que hay compuestos con oxígeno, que son tan estables que llegan a formar el compuesto entre el bromo y el cloruro de nuevo, no como en el caso de la hibridación “sp<sup>2</sup>”, donde este tipo de interacción no se encuentra.

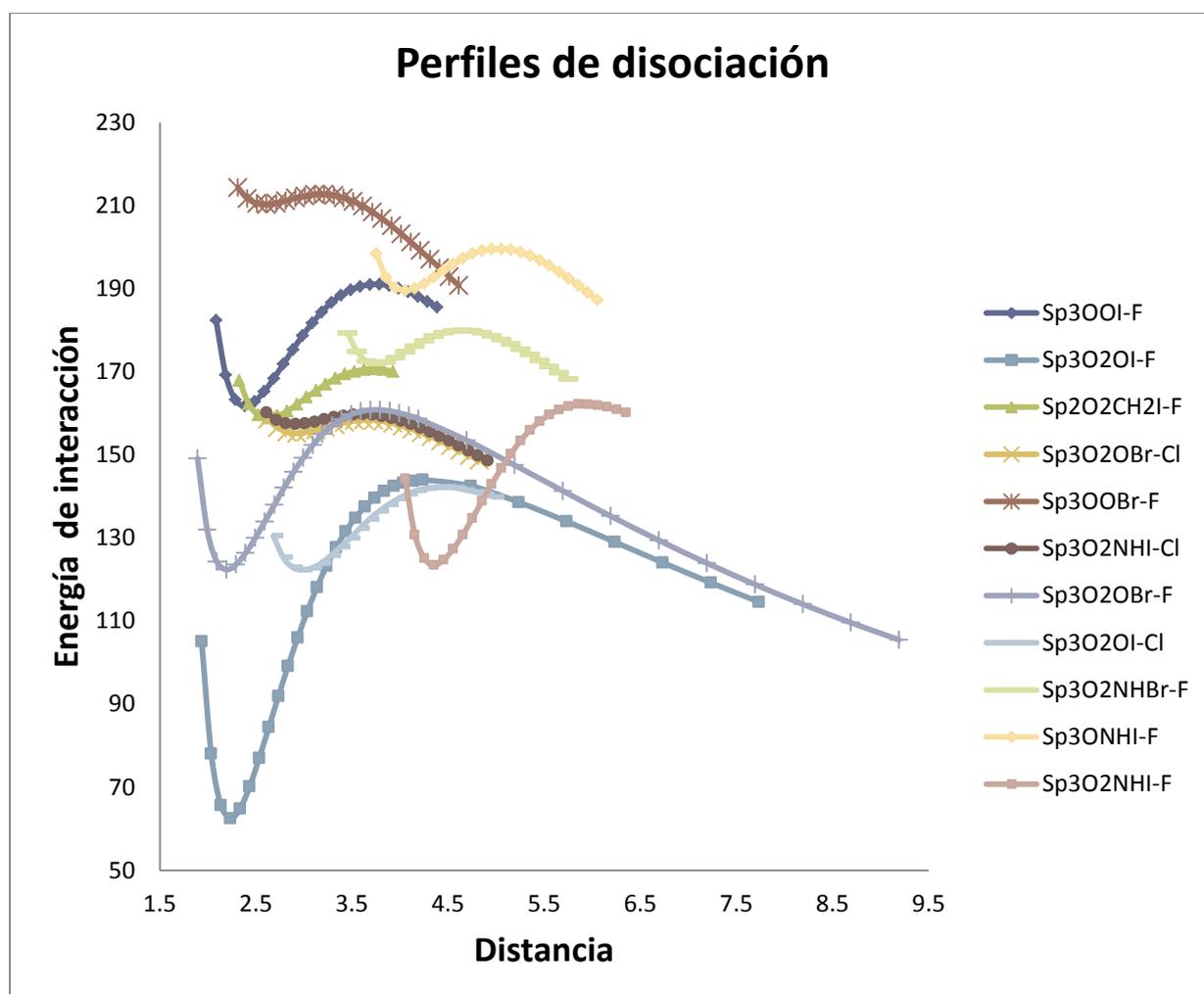


FIGURA 5: ENERGÍA DE INTERACCIÓN EN KJ/MOL VS DISTANCIA DE INTERACCIÓN EN Å PARA LOS COMPLEJOS CON HIBRIDACIÓN "SP<sup>3</sup>".

Los complejos de “sp<sup>3</sup>O<sub>2</sub>OX” son los más estables junto con los de “sp<sup>2</sup>O<sub>2</sub>X”, aquí podemos observar la importancia de la electronegatividad del átomo enlazado al halógeno ya que esta estructura (sp<sup>3</sup>O<sub>2</sub>OX) compensa el tener una hibridación sp<sup>3</sup> que provoca un efecto negativo sobre la formación del complejo, gracias a la electronegatividad del propio oxígeno. Además, este compuesto es capaz de separar convenientemente las cargas negativas para que el complejo sea más estable, en el caso de los complejos “Sp<sup>3</sup>O<sub>2</sub>OI-F” y “Sp<sup>2</sup>O<sub>2</sub>I-F” podemos observar las energías de activación más elevadas de todas que indican los efectos observados con anterioridad.

Cabe destacar que estos efectos se pueden ver reafirmados ya que estas estructuras son las únicas que llegan a formar complejos con la interacción entre el bromo y el cloruro, que es una interacción que con mucha menos afinidad de la que presentan las estructuras

yodadas con el fluoruro. También se puede observar, que aunque se llegue a la formación de dichos compuestos, éstos presentan una energía de activación bastante pequeña por lo que su disociación se realizaría con bastante facilidad.

### Optimización en disolución.

Los efectos provocados por el solvente sobre las interacciones han sido calculados con Gaussian 09 con los parámetros del agua. Como podemos ver en la siguiente tabla, se han visto afectadas las energías de interacción:

TABLA 6: ENERGÍA DE INTERACCIÓN DE LOS COMPUESTOS EN DISOLUCIÓN ACUOSA EN KJ/MOL.

Complejos	Energía de interacción							
	X=I	Y=F	X=I	Y=Cl	X=Br	Y=F	X=Br	Y=Cl
<b>spO2Y-X</b>	-43,0		-19,4		-16,8		-9,0	
<b>spOY-X</b>	-17,1		-		-		-	
<b>SpY-X</b>	-17,8		-		-		-	
<b>Sp2O2CHY-X</b>	-13,4		-		-1,1		-	
<b>sp2O2NY-X</b>	-36,7		-15,7		-10,5		-	
<b>sp2ONY-X</b>	-9,5		-		-		-	
<b>Sp3O2CH2Y-X</b>	-3,7		-		-		-	
<b>sp3O2NHY-X</b>	-30,0		-14,1		-7,9		-	
<b>sp3ONHY-X</b>	-14,8		-		-		-	
<b>sp3O2OY-X</b>	-77,7		-38,4		-38,1		-19,0	
<b>sp3OOY-X</b>	-43,9		-		-13,5		-	

Claramente lo más sorprendente es el signo de estas energías, que en disolución, pasan a ser negativas lo que implica que en este caso ya es más estable el complejo formado que los monómeros aislados. Si nos fijamos en el valor de las energías observamos que las tendencias son las mismas que en fase gas, siendo los complejos con la interacción entre yodo y fluoruro los más estables y con valores más negativos.

Si nos centramos en el halogenuro observamos que el fluoruro sigue siendo más eficaz que el cloruro en la formación de los complejos, la diferencia entre el uno y el otro para una misma estructura es de aproximadamente, 20 kJ/mol. En cambio, si nos fijamos en la variación respecto al halógeno que está en la estructura podemos observar que las

estructuras con yodo son sistemáticamente más estables que las moléculas con bromo, pero las diferencias no son muy parecidas, éstas varían desde los 11kJ/mol hasta los 39 kJ/mol.

Finalmente, cabe destacar que la diferencia principal, es decir, que las energías ahora sean negativa se debe a que el agua que es un disolvente polar, provoca la solvatación de los complejos para estabilizar la repulsión de las dos cargas negativas que tienen este tipo de moléculas, por lo que la repulsión se ve claramente rebajada. Es gracias a este efecto que las energías varían de esta forma.

En la siguiente tabla figuran las distancias de enlace entre el halógeno y el halogenuro de los complejos optimizados en disolución:

TABLA 7: DISTANCIA DE INTERACCIÓN DE LOS COMPLEJOS EN DISOLUCIÓN ACUOSA EN Å.

Complejos	Distancia							
	X=I	Y=F	X=I	Y=Cl	X=Br	Y=F	X=Br	Y=Cl
<b>spO2Y-X</b>	2,390		3,170		2,575		3,220	
<b>spOY-X</b>	2,622		-		-		-	
<b>SpY-X</b>	2,605		-		-		-	
<b>Sp2O2CHY-X</b>	2,673		-		2,876		-	
<b>sp2O2NY-X</b>	2,361		3,177		2,572		-	
<b>sp2ONY-X</b>	2,663		-		-		-	
<b>Sp3O2CH2Y-X</b>	2,840		-		-		-	
<b>sp3O2NHY-X</b>	2,441		3,225		2,653		-	
<b>sp3ONHY-X</b>	2,593		-		-		-	
<b>sp3O2OY-X</b>	2,202		2,827		2,182		2,960	
<b>sp3OOY-X</b>	2,307		-		2,492		-	

En cuanto a las distancias, no hay una tendencia clara, pero se puede observar que todos los complejos que contienen cloruro presentan una disminución de las distancias en disolución en relación con las obtenidas en fase gas. Pero para los complejos que contienen fluoruro existe tanto alargamientos como contracciones de las distancias, sin poder determinar una causalidad clara a priori. Todo ello puede deberse a un doble efecto compensatorio. Por un lado existe la repulsión electrostática global debida a la existencia de

dos cargas netas de idéntico valor cercanas en el espacio, que dependerá sobremanera de la distancia de separación de las mismas (según la ley de Coulomb  $e^2/R^2$  donde  $e$  es el valor de la carga y  $R$  es la distancia de separación) y, por otro lado el efecto del agua como disolvente que con su elevada constante dieléctrica provocará que la interacción sea más atractiva al minimizar la repulsión entre las cargas. Para el caso de los complejos con fluoruro no se observa tendencia puesto que al ser distancias tan cortas en algunos casos predominará el primer efecto (en los que las distancias en fase gas son más cortas) y algunos otros, el segundo efecto (en aquellos con las distancias en fase gas más largas). Sin embargo, el caso de los complejos con el anión cloruro, al presentar mayores distancias de equilibrio y, por ende, mayores separaciones entre cargas, la interacción siempre es más fuerte en disolución que en fase gas, tal y como se advierte a partir de la disminución de las distancias antes mencionada.

### Propiedades electrónicas.

El análisis topológico de la densidad de carga, llevado a cabo mediante la teoría de "Atoms in Molecules", muestra la presencia de un único punto crítico de enlace intermolecular, con su correspondiente trayectoria, que enlaza las dos especies interaccionantes, en todos los complejos estudiados, salvo en 5 estructuras "sp3" que dieron problemas informáticos y no se pudieron calcular. Se han determinado los parámetros de densidad electrónica, la laplaciana y  $H$ , densidad de la energía electrónica total.

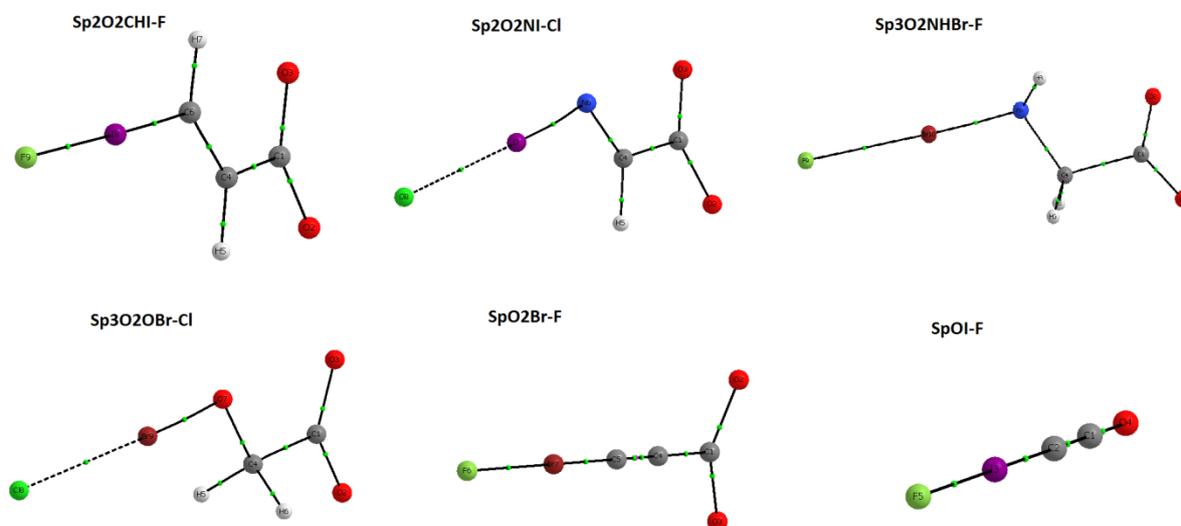


FIGURA 6: IMÁGENES DE ALGUNOS DE LOS COMPLEJOS OBTENIDAS POR "AIM".

TABLA 8: DENSIDAD ELECTRÓNICA ( $\rho$ ) EN Y LAPLACIANA ( $\nabla^2\rho$ ) AMBOS EN U.A.

Complejos	$\rho$				$\nabla^2\rho$			
	X=I Y=F	X=I Y=Cl	X=Br Y=F	X=Br Y=Cl	X=I Y=F	X=I Y=Cl	X=Br Y=F	X=Br Y=Cl
spO2Y-X	0,0485	0,0154	0,0299	0,0071	0,1667	0,0448	0,1218	0,0225
spOY-X	0,0271	-	-	-	0,1027	-	-	-
SpY-X	0,0255	-	-	-	0,0958	-	-	-
Sp2O2CHY-X	0,0341	-	0,0173	-	0,1247	-	0,0674	-
sp2O2NY-X	0,0528	0,0142	0,0339	-	0,1685	0,0396	0,13	-
sp2ONY-X	0,0265	-	-	-	0,0968	-	-	-
Sp3O2CH2Y-X	X*	-	-	-	X*	-	-	-
sp3O2NHY-X	X*	X*	0,0296	-	X*	X*	0,1154	-
sp3ONHY-X	0,0316	-	-	-	0,1144	-	-	-
sp3O2OY-X	X*	X*	0,0642	0,0162	X*	X*	0,1814	0,048
sp3OOY-X	0,0473	-	0,0248	-	0,1582	-	0,0967	-

\*VALORES QUE NO HAN SIDO POSIBLE DE OBTENER POR PROBLEMAS CON EL PROGRAMA.

Los valores de la densidad electrónica se mueven en un rango de entre 0,0071 y 0,0642 u.a. Mientras que la laplaciana presenta unos valores que varían entre 0,0225 y 0,1814 u.a, siempre positivos, lo que es indicativo de interacciones entre capas cerradas. Finalmente, la densidad de la energía electrónica total, viene definida como la variante H, que es un parámetro que se ha observado e indica una naturaleza de enlace covalente parcial cuando presenta valores negativos:

TABLA 9: VALOR DE LA DENSIDAD DE LA ENERGÍA ELECTRÓNICA TOTAL EN U.A.

Complejos	H			
	X=I Y=F	X=I Y=Cl	X=Br Y=F	X=Br Y=Cl
<b>spO2Y-X</b>	-0,0040	0,0010	0,0023	0,0110
<b>spOY-X</b>	0,0015	-	-	-
<b>SpY-X</b>	0,0016	-	-	-
<b>Sp2O2CHY-X</b>	0,0005	-	0,0019	-
<b>sp2O2NY-X</b>	-0,0063	0,0010	0,0016	-
<b>sp2ONY-X</b>	0,0013	-	-	-
<b>Sp3O2CH2Y-X</b>	X*	-	-	-
<b>sp3O2NHY-X</b>	X*	X*	0,002	-
<b>sp3ONHY-X</b>	0,0007	-	-	-
<b>sp3O2OY-X</b>	X*	X*	-0,0101	0,0011
<b>sp3OOY-X</b>	-0,004	-	0,0021	-

\*VALORES QUE NO HAN SIDO POSIBLE DE OBTENER POR PROBLEMAS CON EL PROGRAMA.

Como es de esperar los complejos más estables son los que han obtenido un valor negativo de H ya que una interacción con cierto carácter covalente es más fuerte que una interacción sin dicho carácter, del tipo enlace de halógeno convencional. Este hecho queda patente en las distancias de equilibrio tan cortas que presentan dichos complejos, con valores muy inferiores a la suma de los radios de Van der Waals de los átomos implicados. El resto de complejos tienen valores positivos aunque no demasiado elevados, éstos varían entre 0,0005 y 0,0023 u.a.

## Conclusiones.

Todos los monómeros halogenados presentan regiones donde el potencial electrostático es más positivo, o menos negativo, que en el resto de la molécula. Esta región se localiza en el halógeno en cuestión, como ya se ha enseñado anteriormente. Además, los complejos que se han llegado a formar presentan un mínimo de energía positivo, lo que nos indica que termodinámicamente, los monómeros aislados son más estables que el complejo. Sin embargo, cinéticamente se ha hallado una energía de activación que impide la disociación de la molécula. En el máximo de energía del perfil de disociación se encuentra el estado de transición, donde se han calculado las frecuencias vibracionales, para después encontrar la constante de fuerza negativa correspondiente a la traslación entre monómeros.

La hidratación de los complejos reduce la repulsión electrostática de las cargas, por lo que las energías de interacción pasan a ser negativas para todos los complejos. Por lo que los complejos hidratados son más estables que los monómeros de partida aislados.

Finalmente, el análisis de las propiedades electrónicas ha sido llevado a cabo mediante la teoría AIM, donde el estudio topológico de la densidad de electrónica nos evidencia la existencia de un punto crítico de enlace (BCP) y nos muestra el camino de enlace entre los dos monómeros:

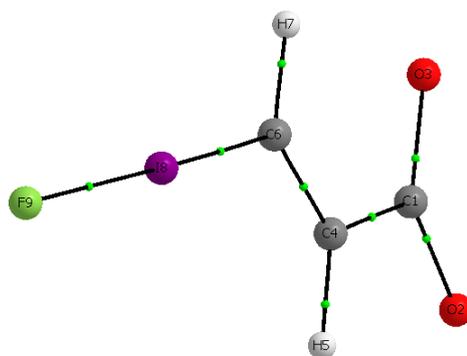


FIGURA 7: ILUSTRACIÓN PROPORCIONADA POR EL PROGRAMA "AIM" DE UNO DE LOS COMPLEJOS DÓNDE SE PUEDE OBSERVAR EL BCP DEL ENLACE DE HALÓGENO CON CLARIDAD.

Las propiedades electrónicas en estos puntos nos demuestran la naturaleza parcialmente covalente de este tipo de interacciones para algunos de los complejos formados.

## Referencias.

- 1- Quiñonero, D., Alkorta, I., & Elguero, J. (2016). Cation–cation and anion–anion complexes stabilized by halogen bonds. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, *18*(40), 27939–27950.
- 2- Lehn, J.-M. (1995). Chemistry — from the lock and key to molecular recognition and instructed chemistry. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, *69*(4), 205–211.
- 3- Murray, J. S., Macaveiu, L., & Politzer, P. (2014). Factors affecting the strengths of  $\sigma$ -hole electrostatic potentials. *Journal of Computational Science*, *5*(4), 590–596.
- 4- Mohajeri, A., Pakiari, A. H., & Bagheri, N. (2009). Theoretical studies on the nature of bonding in  $\sigma$ -hole complexes. *Chemical Physics Letters*, *467*(4), 393–397.
- 5- Politzer, P., Riley, K. E., Bulat, F. A., & Murray, J. S. (2012). Perspectives on halogen bonding and other  $\sigma$ -hole interactions: Lex parsimoniae (Occam’s Razor). *Computational and Theoretical Chemistry*, *998*, 2–8.
- 6- Partyka, A., Kurczab, R., Canale, V., Satała, G., Marciniak, K., Pasierb, A., ... Zajdel, P. (2017). The impact of the halogen bonding on D2 and 5-HT1A/5-HT7 receptor activity of azinesulfonamides of 4-[(2-ethyl)piperidinyl-1-yl]phenylpiperazines with antipsychotic and antidepressant properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *25*(14), 3638–3648.
- 7- Raouafi, N., Mayer, P., Boujlel, K., & Schöllhorn, B. (2011).  $\sigma$ -Hole bonding in 15N-labeled N-Benzyl-N-(4-iodo-tetrafluorobenzyl)-amine: Synthesis, crystal structure and solid-state structure calculations. *Journal of Molecular Structure*, *990*(1–3), 32–36.
- 8- Gu, J.-Z., Wu, J., Kirillov, A. M., Lv, D.-Y., Tang, Y., & Wu, J.-C. (2014). Assembling supramolecular networks by halogen bonding in coordination polymers driven by 5-bromonicotinic acid. *Journal of Solid State Chemistry*, *213*, 256–267.
- 9- Yunxiang, L., Liu, Y., Xu, Z., Li, H., Liu, H., & Zhu, W. (2012). *Halogen bonding for rational drug design and new drug discovery. Expert opinion on drug discovery* (Vol. 7).
- 10- Li, B., Zang, S.-Q., Wang, L.-Y., & Mak, T. C. W. (2016). Halogen bonding: A powerful, emerging tool for constructing high-dimensional metal-containing supramolecular networks. *Coordination Chemistry Reviews*, *308*, 1–21.
- 11- Kumar, V., Mulder, D. J., Cavallo, G., Pilati, T., Terraneo, G., Resnati, G., ... Metrangolo, P. (2017). Structural characterization of new fluorinated mesogens obtained through halogen-bond driven self-assembly. *Journal of Fluorine Chemistry*, *198*, 54–60.
- 12- Shi, B., Wang, Z., & Wen, H. (2017). Research on the strengths of electrostatic and van der Waals interactions in ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids*, *241*, 486–488.