

## UNA PROPUESTA PARA ENSEÑAR EL EFECTO DE LA FORMA DE LAS MOLÉCULAS EN LA REACTIVIDAD QUÍMICA

José G. Cermeños-Estrada<sup>a</sup>, John J. Pérez-Moncada<sup>a</sup> y Daniel Barragán<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín, Medellín, Colombia

<sup>b</sup>Escuela de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín. Calle 59A No 63-20, Bloque 16, Núcleo El Volador, Medellín, Colombia

Recebido em 05/08/2014; aceito em 13/11/2014; publicado na web em 11/02/2015

AN APPROACH FOR INTRODUCING THE EFFECT OF MOLECULAR SHAPE IN THE TEACHING OF CHEMICAL REACTIVITY. We address the concept of steric effect in the pursuit of establishing quantitative correlations between reactivity of molecules and their molecular shape. To this end, a set of series of  $S_N2$  reactions were modeled to compute the energy barrier height and the molecular volume, atomic charges and dipole moment of molecules. We introduced the Kappa index to characterize the shape of molecules. Quantitative correlations between the change in the energy barrier with properties of molecules and Kappa index were presented and discussed.

Keywords: steric effects; steric hindrance; kappa shape indices; molecular reactivity.

### INTRODUCCIÓN

La forma de la molécula tiene influencia en sus propiedades fisicoquímicas, de reactividad y de actividad biológica, pero no es fácil establecer una correlación cuantitativa entre la forma y estas propiedades. Factores estéricos, electrónicos y cuánticos inciden en la geometría, la energía y la reactividad de las moléculas.<sup>1,2</sup> El efecto estérico es un concepto importante y ampliamente usado en química, pero a falta de una definición rigurosa y cuantitativa del mismo, su uso sigue siendo cualitativo y usualmente asociado con la ramificación y el volumen molecular.<sup>3</sup> Los átomos ocupan un volumen en el espacio y cuando éstos hacen parte de una molécula el efecto estérico se asocia a un aumento en la densidad de átomos alrededor del centro de reacción de la molécula, provocando un incremento en la repulsión hacia la aproximación de otras moléculas.<sup>4</sup>

Diferentes esfuerzos se han realizado para establecer una correlación cuantitativa entre la forma de la molécula y el efecto estéricos con propiedades fisicoquímicas y de reactividad de las moléculas. En 1937 L. P. Hammett propuso comparar las constantes de ionización de moléculas orgánicas derivadas del ácido benzoico a través de una ecuación matemática que permitiera cuantificar el efecto electrónico de sustituyentes sobre el anillo aromático, a través de los cambios en las constantes de los equilibrios de ionización y de los cambios en las constantes cinéticas de reacción.<sup>4,5</sup> Posteriormente en 1952 R.W. Taft extendió la ecuación de Hammett para descomponer el efecto de los sustituyentes sobre la molécula en efecto inductivo, de resonancia y estérico. Taft considera que no todas las series de reacciones tienen la misma sensibilidad a factores estéricos del sustituyente, así que se debe seleccionar la serie de reacciones de modo que otros factores electrónicos y de polaridad queden claramente definidos, por ejemplo en series de reacciones de hidrólisis de ésteres.<sup>4,6</sup> Los trabajos de Hammett y Taft, si bien tienen un soporte totalmente empírico, han contribuido a comprender como la presencia de sustituyentes en las moléculas, a través de diferentes factores electrónicos y estéricos modifican la energía libre de activación de las reacciones orgánicas.<sup>7</sup> Adicionalmente los parámetros de Hammett y de Taft se han utilizado para establecer diferentes correlaciones cuantitativas

de estructura-actividad, QSAR, y de estructura-propiedad, QSPR, de las moléculas orgánicas en diferentes aplicaciones como son por ejemplo: la unión a proteínas y enzimas, su actividad como agente antitumoral y anestésico, su uso como pesticidas y en toxicología, y en el estudio de parámetros fisicoquímicos como solubilidad, presión de vapor, reparto entre fases y propiedades termodinámicas, entre muchos otros.<sup>8-14</sup> En estas correlaciones a la estructura molecular se asigna un valor o índice que se obtiene a partir de un algoritmo que tiene en cuenta la longitud de la moléculas, sus ramificaciones, aromaticidad, multiplicidad de los enlaces, la presencia de grupos funcionales, densidades atómicas de carga electrónica, etc.<sup>15,16</sup> A la fecha se tiene una gran base de datos con todos los posibles algoritmos que se utilizan para correlacionar la estructura molecular con su actividad biológica y propiedades fisicoquímicas.<sup>17</sup>

En 2004 C. Cao y L. Liu propusieron un algoritmo geométrico para generar un índice molecular que tuviera en cuenta el efecto estérico de sustituyentes a partir del cálculo del volumen alrededor del centro de reacción.<sup>18</sup> Este índice, llamado índice topológico de efecto estérico, mostró una buena correlación con el ángulo diedro de una amplia serie de compuestos alquil-bifenilos. Recientemente S. Liu afirma que cualquier definición y cuantificación satisfactoria del efecto estérico debe ser consistente con sus dos características principales, que sea un efecto repulsivo y extensivo: mientras más voluminosa sea la molécula, mayor será la restricción de espacio y mayor será el efecto estérico.<sup>18</sup> Así, S. Liu propone cuantificar a partir de la teoría de los funcionales de la densidad, DFT, el efecto estérico (energía estérica) a partir de restarle a la energía de la molécula las contribuciones electrónicas y cuánticas.<sup>19,20</sup>

En los párrafos anteriores hemos ilustrado brevemente que para la química es importante comprender la relación entre la forma o geometría de las moléculas y las propiedades fisicoquímicas, de reactividad y de actividad de estas. Igualmente, que en el estudio de la relación estructura-propiedad/actividad, al cambio en las propiedades de las moléculas asociadas a un cambio en el volumen molecular, o específicamente a un incremento en la densidad de átomos en la vecindad del centro de reacción, de manera cualitativa lo denominamos efecto estérico. Sin embargo, para establecer relaciones cuantitativas entre el efecto estérico y el cambio en constantes de equilibrio o cinéticas se necesita hacer uso de la topología química o de la química

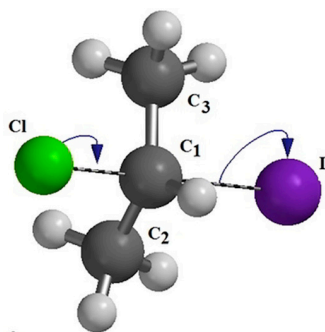
\*e-mail: dalbarraganr@unal.edu.co

cuántica, teorías que son lejanas al dominio de estudiantes de colegio o de primeros semestres de universidad. Sin embargo esperamos que los estudiantes pueden correlacionar cualitativamente los cambios en la forma de las moléculas con cambios en propiedades como la solubilidad y el carácter ácido-base, o con cambios en la reactividad a través de constantes de equilibrio, constantes cinéticas o energías de activación, esto siempre y cuando les presentemos los ejemplos (series de reactividad) de la manera adecuada, de modo que el estudiante puede descartar la contribución de otros efectos, por ejemplo efectos electrónicos adicionales (diferentes grupos funcionales o heteroátomos), a los cambios en las propiedades.

En este trabajo mostramos como con la ayuda de una herramienta computacional para el cálculo de las propiedades de las moléculas y la simulación de reacciones, y seleccionando adecuadamente diferentes series de reacción donde el cambio en las propiedades moleculares y de reactividad se relaciona directamente con el efecto estérico, el estudiante puede ver que hay correlación cuantitativa con la forma de la molécula y la reactividad. La forma de la molécula la cuantificamos con el volumen de llenado espacial y el índice kappa de estructura molecular. Para el centro de reacción cuantificamos la carga de Mulliken del carbono alfa y el momento dipolar, mientras que la reactividad de la molécula la cuantificamos con la barrera de energía de reacción para reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular  $S_N2$ .

### Series de reacción

En las reacciones  $S_N2$  el centro de reacción es un carbono con hibridación  $sp^3$ ,  $C^\alpha$ , que tiene enlazado como grupo saliente un átomo electronegativo, durante la reacción el nucleófilo o grupo entrante ataca el centro de reacción por el lado opuesto al grupo saliente.<sup>3,4</sup> La ruptura del enlace del grupo saliente y la formación del enlace del grupo entrante ocurren simultáneamente llevando a que en el estado de transición el centro de reacción tenga una geometría trigonal bipyramidal de máxima energía, ver Figura 1. La diferencia de energía entre el estado de transición y los reactivos determina la barrera de energía de reacción. Diferentes factores contribuyen a la magnitud de la barrera de energía, entre esos la naturaleza y tamaño de los grupos entrante y saliente, al igual que la naturaleza y tamaño de otros grupos enlazados al centro de reacción.<sup>21,22</sup>



**Figura 1.** Geometría propuesta para el estado de transición de las series de reacciones  $S_N2$  de la tabla 1. Se muestra para la reacción A3 en la Tabla 1. Las flechas indican el enlace que se forma Cl-C y el enlace que se rompe C-I

En este trabajo utilizamos como sistema modelo de reacción la sustitución nucleofílica en sistemas de haluro de metilo sustituidos, donde el grupo saliente es el yoduro y el grupo entrante es el cloruro. Como sustituyentes en el carbono metilénico utilizamos grupos metilo y etilo de la siguiente manera para construir las series de reacción que se muestran la Tabla 1: la serie **A** esta formada por reacciones donde

el hidrógeno del carbono metilénico se ha reemplazado sucesivamente por grupos metilo, la serie **B** por reacciones donde se reemplazan los hidrógenos por grupos metilo y etilo, la serie **C** por reacciones donde los hidrógenos se reemplazan sucesivamente por grupos etilo. La serie de reactividad **D** la tomamos como referencia haciendo un alargamiento progresivo de la cadena por sustitución de un hidrógeno del centro de reacción por grupos metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo.<sup>23</sup>

Las series de reacción se construyeron de manera que todos los factores que contribuyen a la geometría y reactividad de la molécula sean de la misma naturaleza, con excepción del efecto estérico.

**Tabla 1.** Series de reacción  $S_N2$  de haluros de metilo sustituidos modeladas en fase gaseosa. Las series corresponden a diferentes patrones de sustitución de los hidrógenos del  $C^\alpha$  del yoduro de metilo, así: en la serie **A** los átomos de hidrógeno fueron reemplazados sucesivamente por grupos metilo, en la serie **B** un átomo de hidrógeno se reemplazó por un grupo etilo y los otros dos por grupos metilo, en la serie **C** los átomos de hidrógeno se reemplazaron sucesivamente por grupos etilo. La serie **D** obedece a un progresivo incremento lineal de la cadena, reemplazando un átomo de hidrógeno por grupos metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo

Series	Reacciones $S_N2$
<b>A</b>	1. $ICH_3 + Cl^- \rightarrow ClCH_3 + I^-$
	2. $ICH_2(CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2(CH_3) + I^-$
	3. $ICH(CH_3)_2 + Cl^- \rightarrow ClCH(CH_3)_2 + I^-$
	4. $IC(CH_3)_3 + Cl^- \rightarrow ClC(CH_3)_3 + I^-$
<b>B</b>	1. $ICH_2(CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2(CH_2CH_3) + I^-$
	2. $ICH(CH_3)(CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH(CH_3)(CH_2CH_3) + I^-$
	3. $IC(CH_3)_2(CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClC(CH_3)_2(CH_2CH_3) + I^-$
<b>C</b>	1. $ICH_2(CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2(CH_2CH_3) + I^-$
	2. $ICH(CH_2CH_3)_2 + Cl^- \rightarrow ClCH(CH_2CH_3)_2 + I^-$
	3. $IC(CH_2CH_3)_3 + Cl^- \rightarrow ClC(CH_2CH_3)_3 + I^-$
<b>D</b>	1. $ICH_2(CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2 + I^-$
	2. $ICH_2(CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2(CH_2CH_3) + I^-$
	3. $ICH_2(CH_2CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2(CH_2CH_2CH_3) + I^-$
	4. $ICH_2(CH_2CH_2CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2(CH_2CH_2CH_2CH_3) + I^-$
	5. $ICH_2(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3) + Cl^- \rightarrow ClCH_2(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3) + I^-$

## PARTE EXPERIMENTAL

### Barrera de energía de reacción

Los métodos semi-empíricos de la química cuántica combinan información teórica y datos experimentales para calcular la estructura electrónica de las moléculas. Estos métodos aún son de utilidad en el estudio preliminar y con fines académicos de moléculas orgánicas sencillas dando resultados comparables a los métodos ab-initio y con poco tiempo de cómputo.<sup>24</sup> La precaución que se debe tener al usar estos métodos es verificar que los átomos de las moléculas que interesa estudiar tengan funciones adecuadamente parametrizadas para uso en el cálculo, lo cual es cierto para la gran mayoría de moléculas orgánicas sencillas y de uso común. En este trabajo utilizamos el programa Spartan de Wavefunction Inc. para optimizar la geometría de las moléculas y para el cálculo de los perfiles de energía de los estados transitorios de las series de reacciones de la Tabla 1.<sup>25</sup> Los cálculos se realizaron con tres métodos semi-empíricos: MNDO, AM1 y PM3, con el propósito de verificar la consistencia de los resultados.<sup>24</sup> En estos tres métodos las aproximaciones en el cálculo no son tan severas ya que no desconocen del todo el solapamiento o

traslape electrónico átomo-átomo y cuentan con datos experimentales más precisos para realizar la parametrización de ciertas funciones al momento de realizar el cálculo de los estados electrónicos. Con estos tres métodos semi-empíricos el tiempo de cómputo estuvo alrededor de los 2-3 minutos en un computador con procesador Intel-Core i3.

### Volumen molecular

Para el cálculo del volumen de las moléculas con geometría optimizada se utilizó el modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun) o modelo de esferas llenas de radio igual al radio de Van der Waals, donde la distancia entre los centros de las esferas es proporcional a la distancia internuclear.<sup>25</sup>

### Índice Kappa

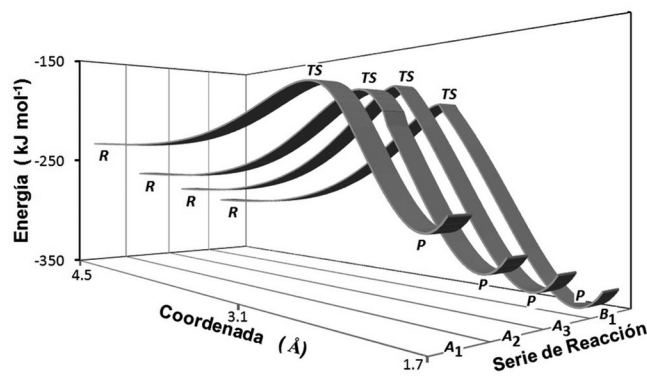
Los índices Kappa o índices estéricos son algoritmos matemáticos que se aplican sobre una molécula con el propósito de cuantificar su geometría molecular o su forma. Estos algoritmos están diseñados a partir de concebir las moléculas como grafos donde los enlaces químicos representan la conectividad entre átomos. Para el cálculo de un índice Kappa de orden  $n$ ,  ${}^n\kappa$ , se deben contar en la molécula todos los posibles caminos o conexiones de longitud  $n$  que llevan de un átomo a otro,  ${}^nP$ . Adicionalmente se deben calcular los caminos mínimo y máximo de orden  $n$ ,  ${}^nP_{\min}$  y  ${}^nP_{\max}$  que existan en moléculas hipotéticas con el mismo número de átomos que la molécula de interés. La mínima conexión de orden  $n$  se calcula en moléculas líneas y la máxima en moléculas con estructura cíclica (estrella) donde todos los átomos están conectados a uno central. En este trabajo utilizamos índices kappa de orden 1 para todas las moléculas de reactivos de la tabla 1, de acuerdo a la siguiente expresión:  ${}^1\kappa = 2 \cdot {}^1P_{\max} / ({}^1P_{\min})^2 = N(N-1)^2 / ({}^1P)^2$ , donde  $N$  es el número de átomos en la molécula.<sup>26,27</sup>

### Momento dipolar y carga de Mulliken

Los métodos semi-empíricos también se utilizaron en Spartan para el cálculo del momento dipolar de la geometría optimizada de las moléculas y la carga de Mulliken del carbono alfa del centro de reacción. Los datos que mostraron mayor consistencia corresponden a los calculados con el método MDNO.<sup>25</sup>

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para todas las series de reacción  $S_N2$  de la Tabla 1 se propusieron estados de transición similares al que se muestra en la Figura 1 y el perfil de energía de reacción se calculó en función de la aproximación del nucleófilo, ion cloruro, al centro de reacción de la molécula de yoduro de metilo alquil sustituido (coordenada de reacción).<sup>23</sup> Los resultados obtenidos por los tres métodos semi-empíricos utilizados, MNDO, AM1 y PM3 no mostraron diferencias significativas en el cálculo de la energía de los reactivos, pero si una diferencia de aproximadamente  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  para la energía del estado de transición. Esta última diferencia es de alrededor del 5% en la energía del estado de transición y no modifica ninguna de las correlaciones que se muestran más adelante para altura de la barrera de energía de reacción. En la Figura 2 se muestran algunos de los perfiles de reacción obtenidos y donde se puede apreciar claramente la altura de la barrera de reacción,  $TS - R$ . Se observa que a medida que aumenta la densidad de átomos alrededor del centro de reacción disminuye progresivamente la energía de la molécula,  $R$ , haciendo la molécula más estable y menos reactiva. El mínimo de energía para todas las moléculas de productos,  $P$ , se alcanza para la misma coordenada de reacción que corresponde a la formación del enlace Cl-C.



**Figura 2.** Perfiles de energía de las reacciones  $S_N2$  en función de la coordenada de reacción de formación del enlace Cl-C para algunas de las reacciones de la Tabla 1: A1, A2, A3 y B1. Las curvas corresponden a los resultados obtenidos con el método MNDO. Los símbolos sobre las curvas tienen el siguiente significado: **R** para los reactivos, **TS** para el estado de transición y **P** para los productos

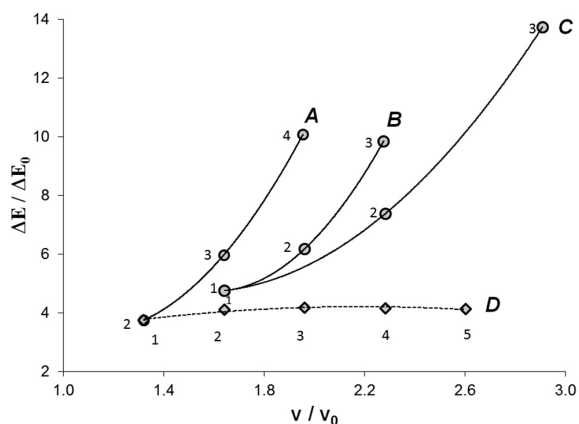
A partir de la geometría optimizada de las moléculas se calculó el momento dipolar, la densidad de carga electrónica de Mulliken del carbono alfa, el volumen molecular con el modelo CPK y adicionalmente se calculó el índice de forma molecular Kappa de orden 1,  ${}^1\kappa$ . A partir de la simulación de los perfiles de energía de reacción se calculó la altura de la barrera de energía para cada una de las reacciones de la Tabla 1. Los valores de la barrera de energía y volumen molecular se normalizaron con respecto a la reacción A1 para hacer más notorio el cambio en estos parámetros al ir incrementando progresivamente la densidad de átomos alrededor del centro de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

El volumen de una molécula se puede aumentar de diferentes maneras, ya sea por alargamiento de la cadena lineal, por adición de sustituyentes al centro de reacción o por adición de sustituyentes, ramificaciones, en la vecindad del centro de reacción o en cualquier átomo distante de éste. Sin embargo no siempre un incremento en el volumen de la molécula tendrá un impacto significativo en la reactividad, como se muestra en la Figura 3. La curva *D*, correspondiente a la serie de reacciones *D* de la Tabla 1, muestra que así se duplique o triplique el volumen de la molécula por alargamiento lineal la barrera de energía de reacción no cambia significativamente. En cambio, en las curvas *A*, *B* y *C* se observa que al incrementar el volumen de la molécula por adición de sustituyentes al centro de reacción o a sus átomos vecinos se producen cambios importantes en la barrera de energía de reacción. El otro aspecto a destacar de la Figura 3 es que para predecir o postular correlaciones entre el volumen de una molécula y su reactividad esto se debe hacer dentro de familias de reacciones donde hay cambios sistemáticos en la forma de las moléculas. Esto se puede observar al comparar, por ejemplo, los puntos A4, B3, C2, donde tenemos un aumento en el volumen de la molécula, con un aumento en la densidad de átomos en el centro de reacción, pero sin correlación en el cambio de la barrera de energía de reacción.

En un enlace covalente ideal los átomos compartirían equitativamente el par de electrones de modo que la carga atómica parcial de cada átomo sería cero, en otro extremo está el enlace iónico ideal donde la carga atómica de los átomos sería  $\pm 1$ . Lo anterior destaca la importancia conceptual de estimar la densidad de carga parcial que hay en los átomos, si bien no corresponde a una realidad física, si ayuda a comprender la relación que hay entre los átomos que conforman las moléculas, la estructura molecular y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas. En la Figura 4 se muestra como se correlaciona la carga atómica de Mulliken del centro de reacción,  $C^\alpha$ , para las diferentes series de reacción de la Tabla 1, con el cambio

**Tabla 2.** Resultados de los cálculos semi-empíricos de algunas de las propiedades de los reactivos y reacciones  $S_N2$  de las series de la Tabla 1. El volumen de las moléculas de reactivos y la altura de la barrera de energía de reacción están normalizados con respecto a la reacción A1, para la cual se tiene que  $v_0 = 58.18 \text{ \AA}^3$  con el modelo CPK y  $\Delta E_0 = 10.62 \text{ kJ mol}^{-1}$ . La carga de Mulliken en el carbono alfa, el momento dipolar y índice Kappa de orden 1 se calcularon para las moléculas de reactivos

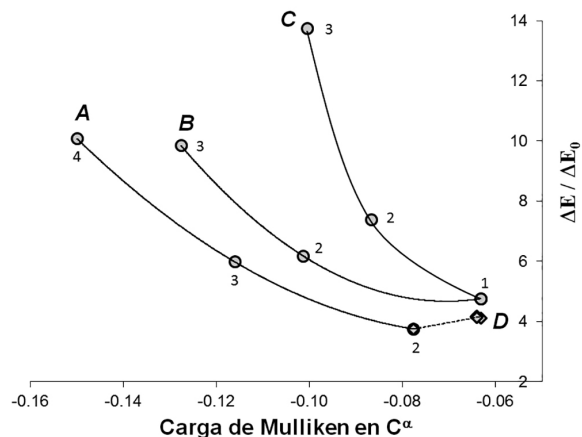
Serie	Reactivos	$\Delta E / \Delta E_0$	$v / v_0$	Carga de Mulliken en el $C^\alpha$	Momento dipolar (Debyes)	Índice Kappa $n=1$
A	1. $\text{ICH}_3$	1.00	1.00	-0.0366	1.76	1.00
	2. $\text{ICH}_2(\text{CH}_3)$	3.75	1.32	-0.0776	1.88	2.73
	3. $\text{ICH}(\text{CH}_3)_2$	5.98	1.64	-0.1160	1.97	2.00
	4. $\text{IC}(\text{CH}_3)_3$	10.07	1.95	-0.1499	2.05	1.45
B	1. $\text{ICH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	4.76	1.64	-0.0632	1.88	3.73
	2. $\text{ICH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	6.18	1.96	-0.1013	1.96	2.94
	3. $\text{IC}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	9.84	2.28	-0.1276	2.15	2.14
C	1. $\text{ICH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	4.76	1.64	-0.0632	1.88	4.31
	2. $\text{ICH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	7.38	2.28	-0.0866	1.95	3.73
	3. $\text{IC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	13.73	2.91	-0.1004	1.99	2.74
D	1. $\text{ICH}_2(\text{CH}_3)$	3.75	1.32	-0.0776	1.88	2.73
	2. $\text{ICH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	4.11	1.64	-0.0632	1.88	3.73
	3. $\text{ICH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$	4.17	1.96	-0.0640	1.98	4.73
	4. $\text{ICH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$	4.15	2.28	-0.0641	1.98	5.73
	5. $\text{ICH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$	4.14	2.60	-0.0641	2.00	6.73



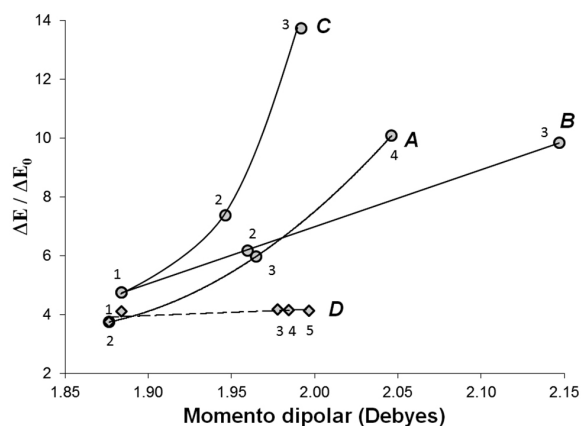
**Figura 3.** Correlación entre el cambio en la barrera de energía de reacción y el cambio en el volumen de las moléculas de reactivos. Las curvas A, B, C, D y los números sobre estas son para identificar cada una de las reacciones de la Tabla 1

en la barrera de energía de reacción. En la curva D se aprecia que un alargamiento de la cadena lineal por adición sucesiva de grupos metilo no modifica significativamente la carga atómica sobre el centro de reacción de las moléculas de reactivos, a la vez que no hay cambios apreciables en la barrera de energía de las reacciones  $S_N2$  de la serie D. Por el contrario la adición de grupos metilo y etilo al centro de reacción provoca un aumento en la densidad de carga negativa del  $C^\alpha$  en cada una de las series A, B y C de la Tabla 1, mostrando cada serie correlación con el incremento en la barrera de energía de reacción respectiva. El cambio en la carga atómica se atribuye a los efectos electrónicos del sustituyente, en este caso el efecto inductivo electrón donante de los grupos metilo se propaga a través de cadena hidrocarbonada incrementando la densidad de carga negativa en los átomos del centro de reacción  $S_N2$ ,  $C^{\delta(-)}-I^{\delta(-)}$ .<sup>3,4</sup> Lo anterior implica que un incremento de sustituyentes electrón donantes alrededor del  $C^\alpha$  polarizará la molécula hacia el centro de reacción, como lo muestra el cambio en el momento dipolar para las diferentes series de reacción en la Figura 5. El momento dipolar al tener en cuenta la carga atómica de todos los átomos muestra un cambio más significativo para todas las series de reacción, pero conservando la misma correlación con respecto al cambio en la barrera de energía de reacción.

Si bien es difícil definir la forma de una molécula, al igual que caracterizar adecuadamente el tamaño molecular, las ramificaciones,



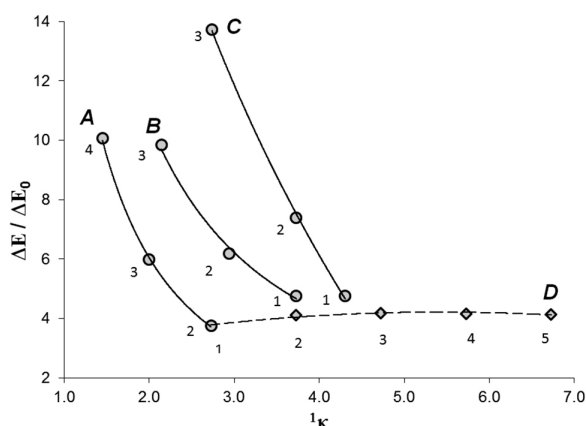
**Figura 4.** Correlación entre el cambio en la barrera de energía de reacción y la magnitud de la carga de Mulliken del  $C^\alpha$ . Las curvas A, B, C, D y los números sobre estas son para identificar cada una de las reacciones de la Tabla 1



**Figura 5.** Correlación entre el cambio en la barrera de energía de reacción y la magnitud del momento dipolar de las moléculas de reactivos. Las curvas A, B, C, D y los números sobre estas son para identificar cada una de las reacciones de la Tabla 1



patrones cíclicos de enlace, etc., los índices topológicos ofrecen la posibilidad de contar con descriptores moleculares para cuantificar estas características de las moléculas. El índice de forma molecular Kappa asigna a una molécula de N-átomos un valor relativo a dos extremos, uno es el grafo lineal de N-vértices y otro es el grafo en forma de estrella de N-vértices (todos los vértices conectados a uno central).<sup>27</sup> Este índice Kappa es sensible a pequeños cambios en la molécula y permite caracterizar adecuadamente los cambios que se dan dentro de una familia de reacciones. En la Figura 6 mostramos la correlación entre el cambio en la barrera de energía de las reacciones  $S_N2$  de la Tabla 1 y el índice Kappa de orden 1,  ${}^1\kappa$ . Con estos resultados podemos observar que el incremento en la barrera de energía de activación de las series de reacción A, B y C se atribuye a un cambio en la forma de las moléculas debido a un incremento en la densidad de átomos alrededor del centro de reacción. Similar a como se discutió para la Figura 3, no se trata simplemente de adicionar grupos metilo a la molécula para cambiar su forma, esto es lo que nos muestra la curva D. El índice  ${}^1\kappa$  caracteriza muy bien el cambio en la forma de la molécula ya que diferencia claramente la correlación que hay entre cada serie de reacción y el cambio en la barrera de energía de reacción.



**Figura 6.** Correlación entre el cambio en la barrera de energía de reacción y el valor del Índice molecular de forma Kappa de orden 1 de las moléculas de reactivos. Las curvas A, B, C, D y los números sobre estas son para identificar cada una de las reacciones de la Tabla 1

## CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo corresponden a una estrategia para enseñar en las asignaturas de química básica como la forma de las moléculas determina la reactividad química. La forma, entendida desde la topología química, está relacionada con la conectividad espacial entre todos los átomos de una molécula (no solo entre átomos adyacentes al enlace químico); así la forma y el volumen molecular no están directamente correlacionados o no se pueden usar como sinónimos, en particular cuando se estudia el efecto estérico en la reactividad química, como se observa de las Figuras 3 y 6. El índice Kappa,  ${}^1\kappa$ , como índice de conectividad molecular, codifica la forma de las moléculas ya que si la molécula crece linealmente el índice  ${}^1\kappa$  aumenta, pero si la molécula crece en densidad de átomos alrededor del centro de reacción el índice  ${}^1\kappa$  disminuye. Con la forma y el volumen se obtienen correlaciones con la reactividad química en series de reacciones donde se hacen cambios sistemáticos en la forma de las moléculas.<sup>28,29</sup>

Por otra parte los efectos electrónicos de los sustituyentes también ayudan a comprender como la forma de la molécula determina la reactividad, como se observa en las Figuras 4 y 5. La carga atómica de Mulliken del  $C^\alpha$  y el momento dipolar tienen el atributo de índices moleculares ya que varían sistemáticamente con la forma

de las moléculas en las diferentes series de reactividad, con una característica adicional y es el carácter predictivo de la reactividad molecular según el cambio en su magnitud. En la serie de reactividad D observamos que debido a la forma de las moléculas no hay cambios significativos en la carga de Mulliken del  $C^\alpha$  y por tanto tampoco hay cambios significativos en la reactividad, mientras que en las series A, B y C se observa que al aumentar la densidad de átomos alrededor del centro de reacción la carga de Mulliken en el  $C^\alpha$  se hace más negativa a la vez que aumenta la barrera de energía de reacción.

Finalmente la conclusión general con respecto al efecto estérico es que este es consecuencia del cambio de la forma de la molécula alrededor del centro de reacción por pérdida de conectividad entre todos los átomos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la DIME y a la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín por el apoyo parcial concedido para adelantar esta investigación, igualmente agradecen a uno de los evaluadores anónimos que recomendó una interpretación adicional a los resultados obtenidos.

## REFERENCIAS

- Kotz, J. C.; Treichel, P. M.; Townsend, J. R.; Treichel, D. A.; *Chemistry & Chemical Reactivity*, 9<sup>th</sup> ed., Cengage Learning: Stamford, 2012.
- Levine, I.; *Quantum Chemistry*, 7<sup>th</sup> ed., Prentice Hall: New York, 2013.
- McMurry, J. E.; *Organic Chemistry*, 8<sup>th</sup> ed., Cengage Learning: Belmont, 2012.
- Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books: New York, 2005.
- Rincón, L.; Almeida, R.; *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7523.
- Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W.; *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
- Williams, A.; *Free energy relationships in Organic and Bio-Organic Chemistry*, RSC: Cambridge, 2003.
- Karelson, M.; Lobanov, V. S.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1027.
- Noorizadeh, H.; Farmany, A.; Noorizadeh, M.; *Quim. Nova* **2001**, *34*, 242.
- Tavares, L. C.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 631.
- Pinzón-Bello, J. A.; *Rev. Colomb. Quim.* **2006**, *35*, 29.
- Zhang, J.; Kleinöder, T.; Gasteiger, J.; *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 2256.
- Rosa, G. R.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1052.
- Walter, M. E.; Almeida, V. L.; Nunes, R. J.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 691.
- Hall, L. H.; Kier, L. B.; *J. Mol. Graphics Modell.* **2001**, *20*, 4.
- Randic, M.; *J. Mol. Graphics Modell.* **2001**, *20*, 19.
- Dehmer, M.; Varmuza, K.; Bonchev, D.; In *Quantum Chemistry*, Levine, I., ed.; Wiley-Blackwell: New York, 2012.
- Cao, C.; Liu, L.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 678.
- Liu, S.; *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 1.
- Torrent-Sucarrat, M.; Liu, S.; De Proft, F.; *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 3698.
- Friesen, J. B.; *J. Chem. Educ.* **2008**, *85*, 1515.
- Pagni, R.; *Found. Chem.* **2011**, *13*, 131.
- López-Agudelo, V.; Barragán, D.; Parra, W.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 177.
- Jensen, J. H.; *Molecular Modeling Basics*, CRC Press: New York, 2010.
- SPARTAN 08, Wavefunction Inc., Irvine, CA, 2000.
- Hall, L. J.; Kier, L. B. In *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., eds.; Wiley-VCH: New York, 1990, cap. 9.
- Kier, L. B.; *Med. Res. Rev.* **1987**, *7*, 417.
- Regan, C. K.; Craig, S. L.; Braumann, J. I.; *Science* **2002**, *295*, 2245.
- Kevill, D. N.; D'Souza, M.; *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1037.