

Libros de **Cátedra**

Mecanismos de reacción en química orgánica

Patricia Ercilia Allegretti
(coordinadora)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

MECANISMOS DE REACCIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA

Patricia Ercilia Allegretti
(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


EDITORIAL DE LA UNLP

*A las y los estudiantes de la Licenciatura en Química del núcleo A, sin
ustedes no hubiera sido posible la realización de este trabajo.*

A todos y a todas, nuestro agradecimiento.

Índice

Introducción _____ 6

Capítulo 1

Mecanismos de las reacciones orgánicas _____ 7

Diego D. Colasurdo, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Capítulo 2

Métodos cinéticos en elucidación de mecanismos de reacción _____ 33

Matías N. Pila, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Capítulo 3

Estructura y reactividad _____ 67

Javier G. Carreras, Matías N. Pila y Patricia E. Allegretti

Capítulo 4

Uso de isótopos en determinaciones mecanísticas _____ 94

Diego D. Colasurdo, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Capítulo 5

Métodos de investigación de intermediarios de reacción _____ 134

Matías N. Pila, Javier G. Carreras, Patricia E. Allegretti

Capítulo 6

Catálisis _____ 164

Javier G. Carreras, Diego D. Colasurdo y Patricia E. Allegretti

Capítulo 7

Reacciones de sustitución nucleofílica y de eliminación _____ 196

Matías N. Pila y Patricia E. Allegretti

Capítulo 8

Mecanismos de las adiciones nucleofílicas al carbonilo _____ 251

Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Capítulo 9

Mecanismos de las adiciones electrofílicas _____ 296

Javier G. Carreras, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Capítulo 10

Mecanismos de las Transposiciones _____ 325

Diego D. Colasurdo, Javier G. Carreras y Patricia E. Allegretti

Los autores _____ 348

Introducción

Este libro está destinado a los estudiantes en general, pero muy especialmente a los más avanzados de la carrera de Licenciatura en Química de la Facultad de Ciencias Exactas. Su objetivo es utilizar los mecanismos de las reacciones orgánicas como un medio para facilitar el dominio y el entendimiento de los principios básicos de la Química.

La Química Orgánica posee una estructura muy lógica, teniendo en cuenta que las propiedades fisicoquímicas de una sustancia son debidas a su estructura y, haciendo uso de analogías, se puede emplear un razonamiento deductivo para abordar cualquier reacción.

Comprende el desarrollo de una compleja arquitectura molecular, ya que, mediante la elección y combinación adecuada de reacciones proporciona síntesis originales, es decir, ejercita la creatividad del estudiante. Para ello, una herramienta fundamental es la organización y comprensión de los mecanismos de reacción.

La propuesta de este libro consiste en estimular la investigación de los mecanismos de reacción en Química Orgánica, mostrando cómo se lleva a cabo su elucidación a partir de los datos experimentales, pero sin perder de vista que en todos los casos se trata de una propuesta que puede ser invalidada cuando un dato experimental futuro demuestre su falta de solidez.

La propuesta de un mecanismo de reacción surge a través de la realización de estudios preliminares tales como relación entre reactivos y productos, sensibilidad a la luz, rendimiento, datos cinéticos y su interpretación, empleo de isótopos para usos cinéticos y no cinéticos, estudio de los intermedios de reacción, atrapado o aislamiento de los mismos, criterios estereoquímicos, correlaciones estructura-reactividad, catálisis general o específica básica y ácida entre otros.

CAPÍTULO 1

Mecanismos de las reacciones orgánicas

Diego D. Colasurdo, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Los mecanismos de reacción nos ofrecen información sobre *cómo* reaccionan las moléculas, nos permiten manipular el curso de reacciones conocidas, nos ayudan a predecir su curso utilizando nuevos sustratos y nos ayudan a desarrollar nuevas reacciones y reactivos. Comprender y dilucidar los mecanismos de reacción es muy valioso en la optimización de la síntesis orgánica.

Un mecanismo de reacción se puede definir como: *Descripción paso a paso, a nivel molecular, de una reacción química en la que se da información sobre la localización de todos los núcleos y electrones, incluyendo aquellos del solvente y de otras especies presentes (catalizadores, aditivos, etc.), así como de las variaciones de energía del sistema.*

Otra posible definición: *Descripción detallada del camino que lleva de los reactivos a los productos de reacción, incluyendo una caracterización tan completa como sea posible de la composición, estructura y otras propiedades de los intermedios de reacción y de los estados de transición.*

Un *mecanismo aceptable*, (puede haber varios aceptables en un momento dado) ha de ser consistente con la estequiometría de la reacción, la ecuación de velocidad, y los demás datos experimentales, tales como el curso estereoquímico de la reacción.

La "película" resultante del estudio de un mecanismo de reacción debe tomarse como una simulación útil. Los eventos que tienen lugar a nivel molecular son imposibles de ver directamente. Sólo podemos realizar una representación de lo que "suponemos" que ocurre. Los métodos utilizados para proponer un mecanismo nunca son concluyentes, sólo son indicativos.

Un mecanismo puede refutarse con relativa facilidad, pero nunca puede llegar a demostrarse de forma completa. Se puede "proponer" un mecanismo, de entre otros muchos, que sea compatible con todas las pruebas experimentales establecidas hasta un cierto momento. Pero hay que tener en cuenta que posteriormente se puede obtener información que no sea congruente con el mecanismo propuesto y, por lo tanto, lo invalide.

Por otro lado, abordar el estudio de un mecanismo brinda la posibilidad de relacionar y ordenar la información existente acerca de las reacciones, permitiendo agruparlas a fin de facilitar su comprensión y estudio. Por otro lado, aumenta la capacidad de predicción de la síntesis, contribuyendo a optimizar diversas reacciones, no solamente en el campo de la Química "pura", sino también en empresas industriales que invierten capital en investigaciones básicas de mecanismos para mejorar procesos de producción.

Pero recordemos que *nunca* se puede determinar el mecanismo de una reacción con un 100% de certeza, siendo esta limitación una consecuencia directa del hecho de que la química es una ciencia experimental. No hay que perder de vista que mediante observaciones del mundo macroscópico se busca comprender las propiedades de la materia al nivel microscópico. Esto significa que para explicar la manera en que las sustancias reaccionan unas con otras, es necesario entender la estructura de la materia.

¿Cómo se estudia el mecanismo de una reacción?

En primer lugar, se formula una hipótesis que se ajuste a los hechos observados; luego se diseñan y ejecutan experimentos para probar la hipótesis. Si los resultados experimentales son consistentes con la hipótesis (dentro de los límites del error experimental) y si "todas" las características comprobables de las hipótesis han sido objeto de escrutinio experimental, se termina el ciclo. Caso contrario, se debe comenzar nuevamente. Entonces podemos concluir que uno nunca puede más que acercarse a la mejor estimación de la verdad, es decir, uno nunca puede aseverar que la hipótesis es correcta, sólo puede determinar si es incorrecta.

Para que un *mecanismo sea aceptable* debe ajustarse a los siguientes puntos:

- Debe ser tan simple como sea posible mientras sea compatible con la información experimental.
- Sólo se buscará un mecanismo más complicado si el original ya no puede explicar la información experimental obtenida, pues, en igualdad de circunstancias, un mecanismo es tanto menos creíble cuanto más complejo sea.

Generalmente es más creíble un mecanismo único que la ocurrencia simultánea de varios mecanismos, aunque no siempre la sencillez va acompañada de la verdad. Los siguientes criterios se pueden utilizar para testear que cualquier hipótesis planteada cumpla con estándares mínimos:

- Debe ser consistente con todos los datos experimentales realizables.
- Se deben poder realizar predicciones experimentalmente testeables de modo que, si bien no puedan ser verificadas, sean capaces de indicar si son falsas.
- ¡OJO! No basta probar la hipótesis para un ejemplo particular, se deben abarcar varios casos.
- Deberán evitarse las adiciones *ad hoc* como artificio para explicar inconsistencias con los datos experimentales. Un claro ejemplo de lo nefasto que puede ser esto es la atribución de masa negativa al flogisto cuando al combustionar una sustancia disminuía su masa.

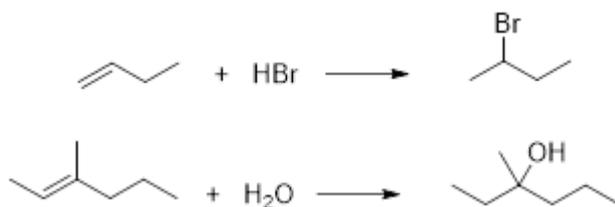
Las hipótesis deben ser luego constatadas con las leyes de la Termodinámica, Simetría, Estadística y Conservación de la Masa.

- Los pasos (reacciones elementales) del mecanismo propuesto han de ser unimoleculares o bimoleculares.

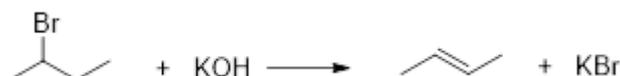
- No se debe violar el principio de reversibilidad microscópica, a menos que se trate de una reacción claramente irreversible.
- Las reacciones elementales deben ser químicamente razonables (por ejemplo, no podemos considerar un mecanismo que contemple la existencia de carbocationes libres en NH_3 líquido).
- Las reacciones elementales deben ser termodinámicamente razonables (por ejemplo, no puede aceptarse que ΔH^\ddagger en la formación de un intermediario sea menor que ΔH de reacción).
- Mientras no existan razones en contra, los mecanismos postulados deben estar de acuerdo con lo establecido para casos análogos.
- Un mecanismo propuesto debe permitir hacer un ensayo para saber si es aceptable o no, lo que forma parte de un principio más general de la Ciencia, según el cual, para que un modelo o teoría pueda considerarse científico, debe existir la posibilidad de ensayar su validez. Por ejemplo, si fuera el caso de un mecanismo que violara el Segundo Principio de la Termodinámica requeriría numerosos datos experimentales que lo avalen para ser generalmente aceptado.

En primer lugar, haremos un breve repaso de la clasificación general de las Reacciones en Química Orgánica.

- **Reacciones de Adición.** Consisten en procesos en los que el esqueleto carbonado experimenta un incremento en el número de átomos a través de la incorporación de los átomos del reactivo y sin ninguna pérdida de los que poseía inicialmente.



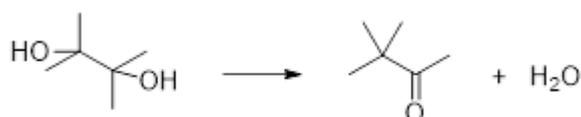
- **Reacciones de Eliminación.** Consisten en procesos en los que el esqueleto carbonado experimenta una disminución en el número de átomos originales al perderse un fragmento pequeño (habitualmente no carbonado) por la acción de un reactivo, en cierto sentido pueden ser consideradas como las reacciones inversas de las adiciones.



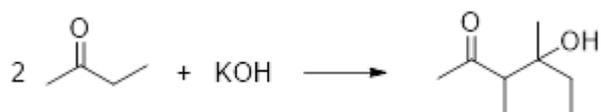
- **Reacciones de Sustitución.** Consisten en procesos en los que un átomo o grupo de átomos del compuesto de partida es reemplazado por un átomo o grupo de átomos procedente del reactivo.



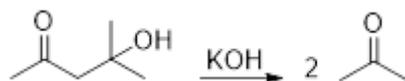
➤ **Reacciones de Transposición.** Consisten en procesos en los que suele modificarse el número de átomos de carbono presentes en la molécula de partida, variando única y exclusivamente la disposición relativa de los átomos entre sí, resulta frecuente que las transposiciones puedan ir acompañadas de pérdida de una molécula pequeña no carbonada, tales como agua, amoníaco, hidrácidos, etc.



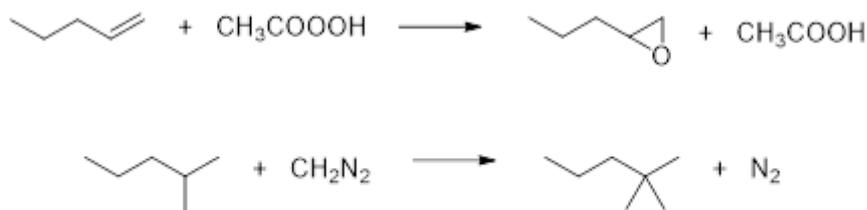
➤ **Reacciones de Condensación.** Consisten en procesos en los que el esqueleto carbonado experimenta un incremento en el número de átomos a través de la unión de dos moléculas relativamente pequeñas, con la consiguiente formación de enlaces C-C. No es infrecuente que la condensación vaya acompañada de la pérdida de una molécula pequeña tal como agua, amoníaco, etc.



➤ **Reacciones de Degradación.** Consisten en procesos en los que el esqueleto carbonado experimenta una disminución en el número de átomos de carbono a través de la pérdida de un fragmento carbonado habitualmente no muy voluminoso. En estas reacciones se rompen enlaces C-C.

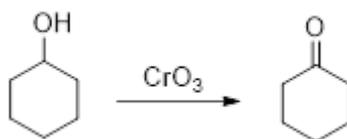


➤ **Reacciones de Inserción.** Consisten en procesos en los que un resto carbonado o un heteroátomo portador de un par electrónico enlazante se inserta, es decir, se intercala entre dos átomos unidos entre sí por un enlace σ o π . En estas reacciones se generan dos nuevos enlaces σ a partir del par inicial σ o π y el aportado por el reactivo.

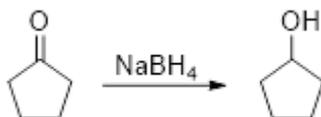


➤ **Reacciones de Oxidación - Reducción (Redox).** Estas reacciones implican transferencia de electrones o cambio en el número de oxidación. Una disminución en el número de átomos de H enlazados al carbono y un aumento en el número de enlaces a otros átomos como C, O, N, Cl, Br, F y S indican que hay oxidación.

Oxidación



Reducción



➤ **Reacciones Pericíclicas.** Son un grupo importante de reacciones diferentes en muchos aspectos a las reacciones iónicas o de radicales anteriormente mencionadas, los aspectos que lo caracterizan pueden resumirse en los siguientes puntos:

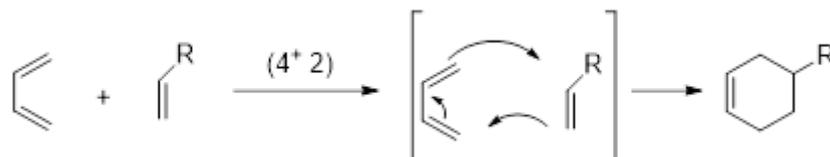
No son relativamente afectadas por cambios en el solvente, la presencia de iniciadores o de recolectores de radicales, o por catalizadores electrofílicos o nucleofílicos.

No hay intermedios discernibles iónicos o de radicales libres involucrados en sus mecanismos.

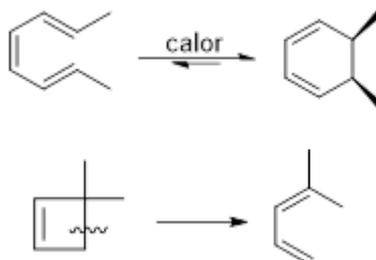
Proceden con una formación y rompimiento simultáneo o concertado de dos o más enlaces covalentes, dando frecuentemente productos regioespecíficos.

Existen tres tipos de reacciones pericíclicas:

Reacciones de cicloadición: proceso en que se produce una combinación concertada de dos fracciones no saturadas (electrones π) para formar un anillo que tiene dos nuevos enlaces σ y dos enlaces π menos. Un caso particular de estas reacciones es la reacción de Diels-Alder. Por costumbre, se indica el número de electrones π de cada componente que participa de la reacción entre un par de corchetes que precede a la designación:



Reacciones electrocíclicas: Se presentan frecuentemente en las ciclaciones concertadas de un sistema conjugado de electrones π , para formar un anillo que tiene un nuevo enlace σ entre los átomos terminales.



Reacciones sigmatrópicas: Es un reordenamiento molecular en el que un enlace σ conjugado con uno o más sistemas de electrones π , se desplaza a una nueva posición. Estos reordenamientos son clasificados por dos números colocados entre corchetes, los cuales se refieren a la distancia relativa (en átomos) desde cada extremo de donde se ha “movido” el enlace σ .

El reordenamiento de Cope es una reacción sigmatrópica [3,3]:



Por otro lado, existe un grupo de principios básicos de la química que tienen una aplicación directa en la comprensión de la reactividad de las moléculas, necesarios para poder predecir lo que ocurriría si un sustrato fuera atacado por un reactivo en un determinado medio de reacción. Si bien es cierto que las reacciones de los compuestos están determinadas principalmente por sus grupos funcionales, no es menos cierto que también se puede comprender el comportamiento de las moléculas a través de lo que ocurre con el esqueleto carbonado, el volumen de los sustituyentes, la naturaleza del sustituyente, etc.

Cuando se pretende correlacionar precisamente la naturaleza de la estructura molecular con la reactividad, todos los conceptos se suelen agrupar en tres grandes categorías que debemos tener siempre presentes:

- Efectos inductivos (o electrostáticos)
- Efectos de resonancia (o conjugación)
- Efectos estéricos

Cualquier factor que afecte a la densidad electrónica en determinados enlaces o átomos de un compuesto, es esperable que afecte considerablemente a su reactividad frente a un reactivo determinado. Cabe destacar también la importancia de reconocer cuando un compuesto o ion es aromático, otro factor determinante de la reactividad. Es conveniente repasar todos estos conceptos incluidos en los cursos básicos de Química Orgánica para luego poder analizar en detalle los mecanismos de reacción.

Energía de reacción

Toda reacción química lleva asociado cambios de entalpía ΔH , entropía ΔS y energía libre ΔG .

Los principios de la termodinámica establecen que estas variaciones son independientes del camino a través del que transcurra la reacción. Las tres variables termodinámicas están relacionadas entre sí a través de la ecuación

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Si $\Delta G < 0$, el proceso es espontáneo.

Si $\Delta G > 0$, el proceso no es espontáneo.

Si $\Delta G = 0$ los procesos directos e inversos tienen la misma tendencia a producirse, y el sistema está en equilibrio.

Por otra parte, el cambio de energía libre al transformar 1 mol de reactivos a una presión de 1 atm es ΔG^0 (energía libre estándar), y está relacionada con el valor de la constante de equilibrio K a través de la ecuación:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

Donde R es la constante universal de los gases ideales y T la temperatura en grados Kelvin.

La estimación del cambio de energía libre asociado a una reacción química permite el cálculo de la posición del equilibrio y por lo tanto da información sobre la factibilidad de dicha reacción. Un valor positivo de ΔG impone un límite a la extensión en que se produce la reacción, mientras que un valor apreciablemente negativo indica que la reacción está termodinámicamente favorecida.

Los valores de ΔH para una reacción determinada se pueden estimar utilizando los datos de energía de enlace:

$$-\Delta H = \Sigma \text{energía de los enlaces formados} - \Sigma \text{energía de los enlaces rotos}$$

Este cálculo es sólo aproximado ya que los valores de energía de enlace que se encuentran tabulados generalmente consideran que la energía de enlace es independiente del resto de la estructura lo que es una aproximación muy poco precisa.

Un problema adicional en el uso de los datos tabulados es que en general las reacciones ocurren en solución y la presencia del disolvente influye en los valores de los cambios de entalpía, entropía y energía libre.

Variaciones de entropía

En muchas reacciones los efectos entrópicos son pequeños y la espontaneidad del proceso va a estar determinada por las variaciones de entalpía. Sin embargo, en ciertos casos la entropía

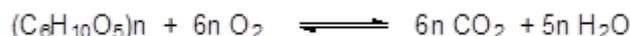
pía puede ser la determinante del proceso. Por ello es interesante tener en cuenta algunos principios para evaluar las variaciones de entropía:

1. En general, los sólidos tienen menores entropías que los líquidos, y éstos que los gases. Así, una reacción en la que todos los reactivos sean líquidos y se genere como producto un gas estará favorecida desde el punto de vista entrópico.
2. Las reacciones en las que se produce un aumento del número de moléculas están favorecidas por la entropía.
3. Una molécula de cadena abierta tiene mayor entropía que la molécula en forma cíclica. Por lo tanto, la apertura de un anillo está favorecida entrópicamente mientras que la ciclación está desfavorecida.

Los datos termodinámicos no consideran el tiempo, por tanto, si no existe un camino de reacción de energía relativamente baja, reactivos que dan lugar a reacciones termodinámicamente favorables pueden coexistir durante periodos de tiempo muy largos sin reaccionar. Es decir, hay que tener en cuenta los factores cinéticos.

Cinética de reacción

Para que una reacción tenga lugar cuantitativamente es necesario un valor negativo de ΔG^0 , pero esto no nos dice nada de la rapidez con la que los reactivos se transforman en productos. Por ejemplo, la reacción de oxidación de la celulosa tiene $\Delta G^0 < 0$



El equilibrio está completamente desplazado hacia la formación de CO_2 y H_2O , sin embargo, sabemos que podemos tener un papel en nuestras manos en contacto con aire por largo tiempo sin que se degrade. Esto es porque la velocidad de la reacción es extremadamente lenta en condiciones ambientales.

Velocidad de las reacciones

Cuando se produce una reacción química, las concentraciones de los reactivos y productos van variando con el tiempo hasta que se produce el equilibrio químico, en el cual las concentraciones de todas las sustancias permanecen constantes. Es un equilibrio dinámico.

Se define velocidad de reacción como “la derivada de la concentración de un reactivo o producto con respecto al tiempo, tomada siempre como valor positivo”.

Velocidad de reacción y energía de activación

Para que una reacción se lleve a cabo deben romperse algunos o todos los enlaces de los reactivos y dar lugar a la formación de los nuevos enlaces en los productos.

En toda reacción orgánica se produce la ruptura y formación de enlaces. Podemos distinguir entre reacciones *concertadas*, en las que la ruptura y la formación de enlaces tienen lugar simultáneamente (transcurren en una sola etapa), y entre las reacciones que transcurren en *varias etapas*.

Podemos representar gráficamente los cambios de energía que se producen durante la reacción usando los perfiles energéticos. En estos se representa la variación de energía total de la reacción en función del avance de la reacción (coordenada de reacción).

Por ejemplo, cuando los reactivos se convierten directamente en productos en una única etapa el perfil de energía tendrá la forma indicada en la Figura 1.

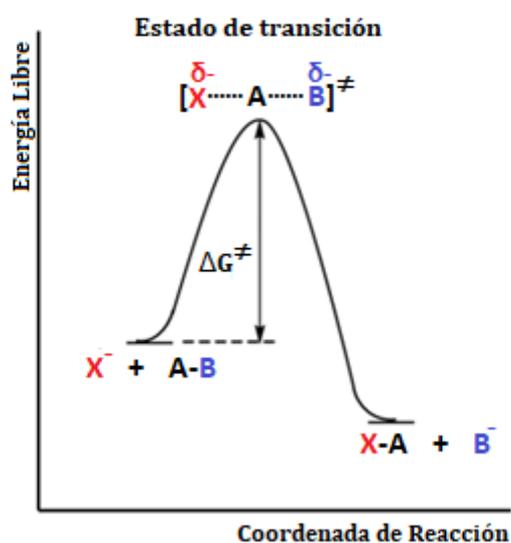
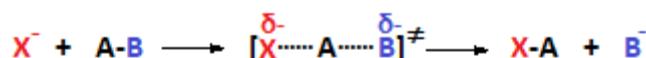


Figura 1. Perfil de energía para una reacción en una etapa

La región de la cima de la barrera energética que separa los estados inicial y final del proceso, recibe el nombre de *estado de transición* y la especie química existente en este punto se denomina complejo activado (a veces también se lo denomina estado de transición). En esta configuración hipotética de muy elevada energía hay enlaces parcialmente rotos y enlaces parcialmente formados.

La diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición es la *energía libre de activación*, ΔG^{\ddagger} , que determina la rapidez con que una reacción tiene lugar a una temperatura dada.

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$$

La entalpía de activación ΔH^{\ddagger} corresponde a la energía necesaria para estirar o incluso romper los enlaces para que la reacción tenga lugar.

La fuente de energía de activación normalmente es el calor, esto es, las moléculas de reactivo absorben la energía térmica de su entorno. Esta energía térmica acelera el movimiento de las moléculas de reactivo, incrementa la frecuencia y la fuerza de sus colisiones, y también agita los átomos y enlaces dentro de las moléculas individuales, por lo que aumenta la probabilidad de que los enlaces se rompan. Una vez que una molécula de reactivo absorbe suficiente energía para alcanzar el estado de transición y tiene la orientación adecuada, puede continuar con la reacción.

La energía de activación de una reacción química se relaciona estrechamente con su velocidad. Cuanto mayor sea la energía de activación, más lenta será la reacción química. Esto se debe a que las moléculas sólo pueden completar la reacción una vez que han alcanzado la cima de la barrera de la energía de activación. Mientras más alta es la barrera, menos moléculas tendrán energía suficiente para superarla en cualquier momento dado.

Es importante destacar que la velocidad de una reacción viene determinada por su energía libre de activación ΔG^\ddagger , mientras que la posición de equilibrio viene determinada por la energía libre de Gibbs ΔG° , la diferencia entre las entalpías libres de los productos y los reactivos (Figura 2).

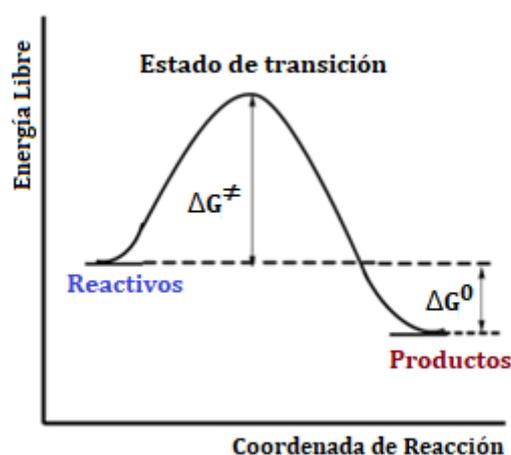


Figura 2. Perfil de energía para una reacción concertada

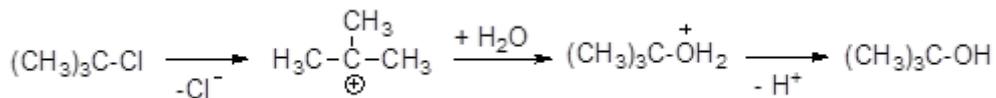
Generalmente se habla de energía de activación haciendo referencia a la entalpía de activación. Sin embargo, esto se aplica únicamente cuando el término entrópico es despreciable con respecto al entálpico, como ya se vio antes.

Un ejemplo de reacción concertada es la que ocurre entre el ion hidróxido con cloruro de metilo, reacción muy general, conocida como S_N2 , que implica probablemente un perfil con formación de un estado de transición, como vimos anteriormente (Figura 2).



Sin embargo, muchas de las reacciones orgánicas tienen lugar a través de varias etapas y durante el transcurso de las mismas se forman intermediarios. Ejemplo de una reacción en dos

pasos, con formación de un intermedio de reacción, sería la solvólisis del cloruro de *t*-butilo, una reacción SN₁ típica.



La reacción pasa por dos máximos de energía, tal como se indica en el perfil energético de la Figura 3.

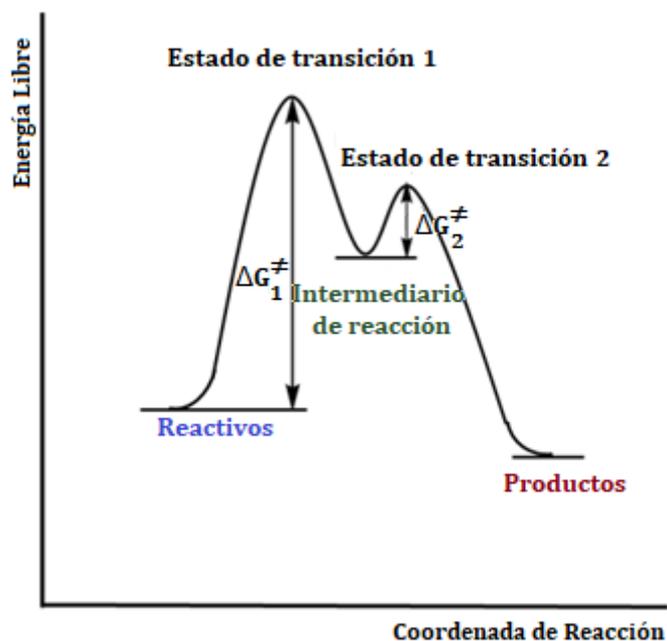


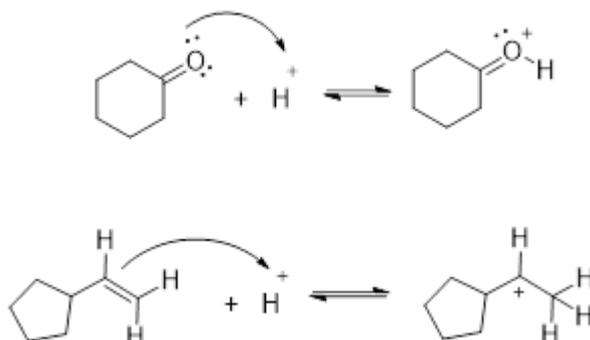
Figura 3. Perfil de energía para una reacción en dos pasos.

Tal como se representa en la Figura 3, la formación del intermedio pasando por el estado de transición 1 es el paso que requiere mayor energía ($\Delta G^\ddagger_1 > \Delta G^\ddagger_2$) y por consiguiente será el más lento (etapa limitante de la velocidad).

Pautas para escribir los mecanismos de las reacciones

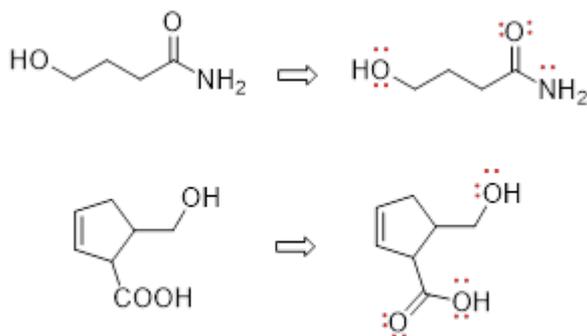
- El mecanismo que se proponga debe explicar “satisfactoriamente” la cinética de la reacción, el comportamiento termodinámico del proceso y fundamentalmente la formación del producto.
- Se debe recordar que el carbono, en su estado básico tiene cuatro enlaces (y sólo cuatro) y obviamente los compuestos orgánicos aislables (que no sean intermediarios) contendrán cuatro enlaces.
- Las flechas curvas utilizadas indican la dirección del “flujo de electrones” que se supone deberá producirse dentro de una estructura para transformarse en la siguiente especie química, que podría ser un intermediario (molécula precursora) o simplemente un

complejo activado. Debe indicarse que el flujo de electrones va de la especie dadora de pares de electrones (base de Lewis, nucleófilo), hacia el aceptor de pares de electrones (ácido de Lewis o electrófilo).



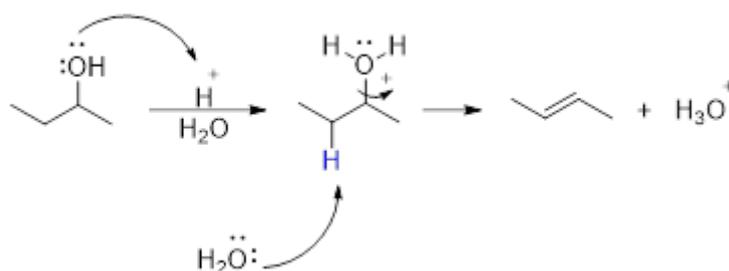
➤ Si el solvente que se utiliza para la reacción química es el agua, la base más fuerte que puede existir en él es el ion hidróxido y el ácido más fuerte es el ion hidronio, H_3O^+ .

➤ Agregar el número suficiente de pares de electrones libres a cualquier heteroátomo (átomos diferentes al carbono e hidrógeno, como O, N, P, S, B, X, etc.) para completar su octeto de electrones. Esto permite identificar la especie que podrá donar electrones o aquella que los aceptará en una determinada molécula. Esto se resume adicionando en los heteroátomos sólo los pares de electrones libres sin compartir (de no enlace).

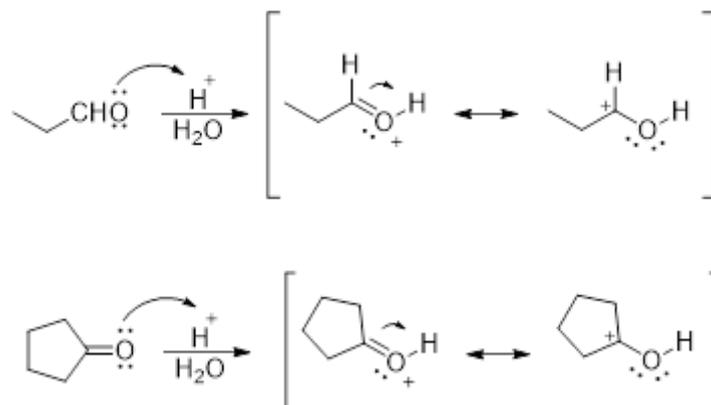


En una solución ácida, las sustancias oxigenadas pueden presentarse del siguiente modo:

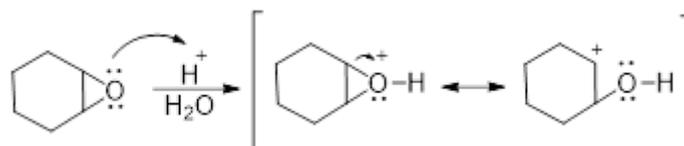
El OH de un alcohol estará protonado con la perspectiva de eliminarse como una molécula de agua y originar un carbocatión, que según su estructura podría también sufrir un reordenamiento siguiendo la regla de Saytzev.



El oxígeno de un carbonilo (aldehído y cetona), también se protona, lo que origina la transformación del enlace π del carbonilo en enlace sigma de un OH y produce una carga positiva en el carbono del carbonilo, que podría sufrir el ataque de un nucleófilo.



El oxígeno de un éter o epóxido, también se halla protonado, con tendencia a originar el rompimiento del enlace C-O, para formar un carbocatión.



Evidencias obtenidas de la catálisis de reacciones

Los catalizadores aumentan (o disminuyen) la velocidad de una reacción sin transformarse. Las condiciones de equilibrio no se alteran ya que afectan por igual a la reacción directa y a la inversa. Por lo tanto, no modifican la entalpía, la entropía ni la energía libre de Gibbs de los reactivos. El efecto de acelerar una reacción surge al transcurrir mediante un camino que requiere menor energía, a través de la formación de un nuevo intermediario más estable. Cambia el mecanismo de reacción, disminuyendo la energía del estado de transición y por ende la energía de activación.

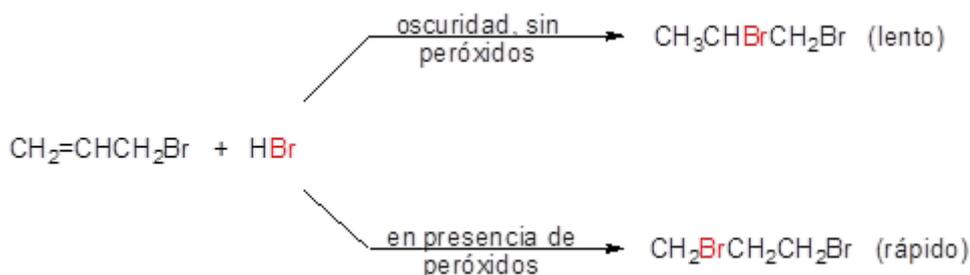
La forma en que la velocidad de una reacción puede ser acelerada o disminuida brinda indicios importantes respecto de su mecanismo.

Cuando las reacciones están sujetas a catálisis ácida, se supone que el intermediario en la reacción es un catión formado por eliminación de una fracción básica (OH^- , OAc^- , etc.) del mismo, o que es simplemente el ácido conjugado de uno de los reactantes.

Si una reacción es catalizada por bases, se supone que transcurre a través de un anión formado por eliminación de un protón de uno de los reactivos (es decir, la base conjugada de uno de ellos), o a través de un aducto formado a partir de la base y uno de los reactivos.

Si la reacción transcurre a través de radicales libres, es posible constatarlo si la misma es acelerada por sustancias tales como peróxidos o azo compuestos, que producen rápidamente radicales libres.

Además, si una reacción es inducida fotoquímicamente, es seguro que ocurre por radicales libres y si es inhibida por ioduro de hidrógeno o hidroquinona, que reducen la concentración activa de radicales libres, puede llegarse a la misma conclusión. Ejemplo:



Métodos teóricos para elucidar mecanismos de reacción

Los cálculos teóricos de orbitales moleculares han sido de gran ayuda en la investigación mecanística. Los cálculos de perfiles de energía potencial proporcionan datos sobre la existencia, estructura y estabilidad de intermedios y estados de transición. Los distintos modelos de reactividad son muy útiles para justificar las reacciones observadas y predecir nuevas:

Aunque la validez de la Mecánica Cuántica sea indiscutible, y por más fiable y completo que sea el cálculo, los resultados se refieren siempre a una (o a unas pocas) entidades moleculares aisladas, y pueden tener muy poco que ver con una reacción en solución.

Estadística y métodos experimentales

Dado que toda técnica experimental tiene limitaciones de exactitud y precisión, sus resultados están sujetos a una incertidumbre o error.

Antes de extraer cualquier conclusión a partir de resultados experimentales, es necesario conocer el grado de confianza de estos mediante un tratamiento estadístico de los datos.

Herramientas para la determinación de mecanismos de reacción

Desde mediados del siglo XX, el desarrollo de metodologías experimentales orientadas a comprender la transformación de reactivos en productos ha acompañado de manera estrecha los avances de la química moderna. Actualmente, se dispone de una amplia variedad de herramientas que permiten obtener información en dos niveles complementarios:

- Primer nivel – Estudio de los productos: Este nivel incluye metodologías experimentales orientadas a la identificación y caracterización de los productos de reacción. Proporciona información fundamental para formular hipótesis sobre posibles rutas mecanísticas. Dentro de este grupo se encuentran los experimentos con trazadores (químicos o isotópicos), los experimentos de cruzamiento (crossover), así como el aislamiento y caracterización de intermedios de reacción, entre otros. Estas técnicas permiten inferir la existencia de ciertos pasos intermedios o rutas alternativas, aunque su alcance está limitado al análisis de productos finales o especies transitoriamente estables.

- Segundo nivel – Estudio del proceso: Este conjunto de herramientas, de carácter más profundo y sofisticado, permite acceder a información directa sobre los eventos que ocurren durante la reacción, especialmente sobre el estado de transición y la etapa determinante de la velocidad. Aunque se basan principalmente en estudios cinéticos, estas metodologías trascienden la mera determinación de la ley de velocidad. Incluyen el análisis de parámetros de activación (entalpía y entropía de activación, ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger), el estudio de efectos isotópicos cinéticos (EIC), los efectos electrónicos mediante correlaciones lineales de tipo Hammett o Taft, y la evaluación de los efectos del solvente sobre la velocidad y el mecanismo. Estas herramientas permiten construir un perfil energético más detallado del proceso, aportando información clave sobre la naturaleza de los estados de transición y las interacciones implicadas.

Los métodos para elucidación de un mecanismo de reacción los podemos dividir entonces en métodos cinéticos y métodos no cinéticos.

Métodos no cinéticos

- Identificación de los productos de reacción
- Determinación de la existencia de intermediarios de reacción
- “Captura” de intermediarios
- Experimentos de cruzamiento (crossover)
- Marcaje isotópico
- Estudios estereoquímicos
- Efecto del disolvente

Métodos cinéticos

- Determinación de la ecuación de velocidad
- Catálisis
- Efectos isotópicos cinéticos
- Efecto del disolvente

Los métodos cinéticos los desarrollaremos en un capítulo aparte.

A continuación, llevaremos a cabo una somera descripción de cada uno de los métodos *no cinéticos*, indicando su utilidad en el estudio de mecanismos de reacciones de orgánicas.

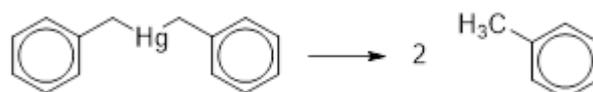
Identificación de los productos de reacción

Carece de sentido iniciar una investigación detallada (por ejemplo, cinética) de una reacción si no se lleva a cabo la determinación cuantitativa de, al menos, el 80% de la masa inicial de reactivos. Debemos tener en cuenta que raramente una reacción transcurre con un rendimiento del 100%. Normalmente se forman, en mayor o menor grado, otros productos, y algunos, en cantidades de trazas. La determinación analítica de estos productos secundarios y trazas puede proporcionar información mecanística muy valiosa.

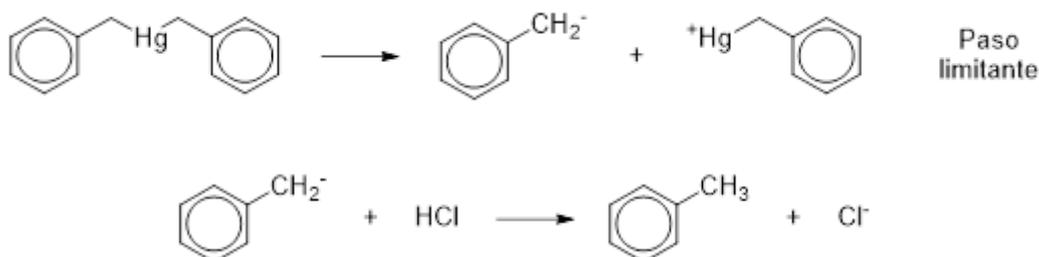
Veamos algunos ejemplos.

Ejemplo 1

Para la siguiente reacción



Experimentalmente se determinó que era de primer orden con respecto al dibencilmercurio y de orden cero con respecto al HCl. Esto dio lugar a proponer el siguiente mecanismo:



En un trabajo posterior se demostró que si la reacción ocurría en atmósfera de nitrógeno transcurría unas 100 veces más lenta, siendo de primer orden con respecto al dibencilmercurio y de primer orden con respecto al HCl. Entonces podemos concluir que los datos iniciales proporcionaron información sobre la autooxidación del dibencilmercurio en medio ácido, reacción que se habría puesto de manifiesto mediante un cuidadoso análisis de los productos de reacción previo al estudio cinético.

Ejemplo 2

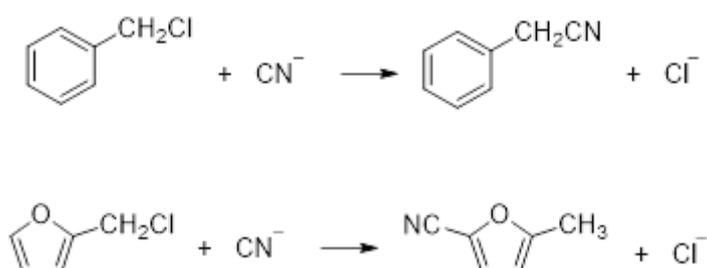
La cloración del tolueno en fase vapor (y luz) da como resultado cloruro de bencilo. En fase líquida y en presencia de cloruro de aluminio los productos de la reacción son *o*-clorotolueno y *p*-clorotolueno. En cada caso seguramente ocurra un mecanismo de reacción diferente, lo que es posible plantear conociendo los productos de reacción en cada caso.

Se debe ser muy cuidadoso en el análisis de productos y rendimientos, ya que muchas generalizaciones han “caído estrepitosamente”, una vez que la estructura de los productos es elucidada.

Ejemplo 3

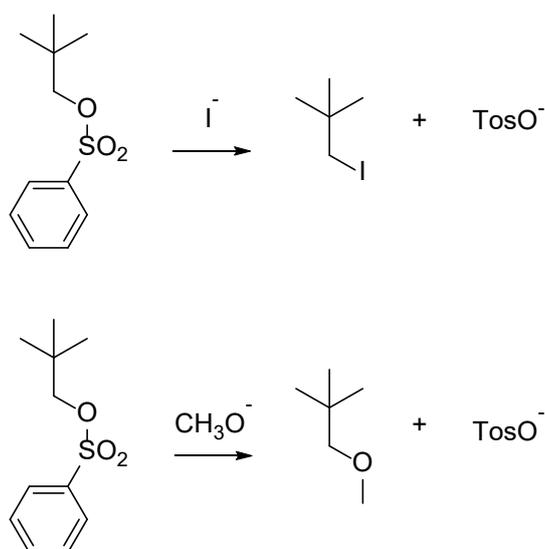
Cuando el cloruro de bencilo se hace reaccionar con NaCN da como resultado un producto de sustitución (Cl^- por CN^-); el cloruro obtenido se puede precipitar con ion Ag^+ .

Pero el cloruro de furfurilo tratado en las mismas condiciones con NaCN, también da como producto cloruro, con lo cual podría afirmarse que el CN^- sustituyó al Cl^- . Sin embargo, esta afirmación sería errónea si no se determinaran los productos de reacción, ya que las reacciones son diferentes, como se muestra a continuación.



Ejemplo 4

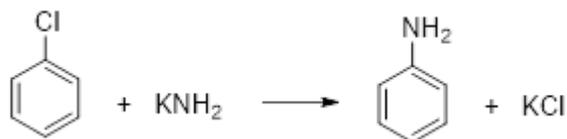
En los ésteres del ácido *p*-toluensulfónico, el anión toluensulfonato (abreviado TosO^-), puede ser reemplazado por el ion yoduro o por metóxido, según se indica en las siguientes reacciones:



De la identificación de la estructura de los productos se concluye que ambas sustituciones son mecanísticamente diferentes, ya que en el primer caso se obtiene el mismo esqueleto carbonado y en el segundo existe un reordenamiento.

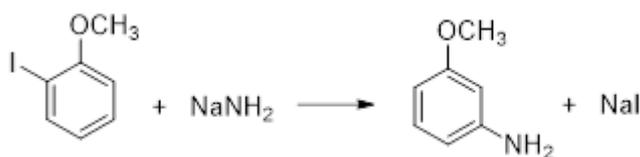
Cuando se lleva a cabo la elucidación de un mecanismo, siempre surge la pregunta “¿qué uniones se rompen durante el transcurso de la reacción y dónde se forman las nuevas?”

En la reacción de sustitución nucleofílica del clorobenceno:

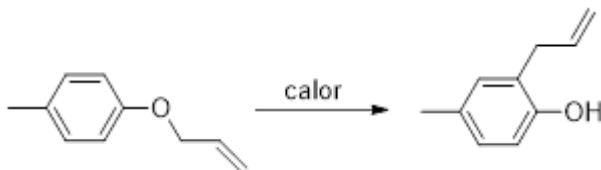


Podría afirmarse que el grupo amino entraría en el lugar que deja el Cl, con lo que se esperaría que la aminación del *o*-iodoanisol diera la *o*-anisidina.

Lo que se observa es la formación de la *o*- y *m*-anisidina:

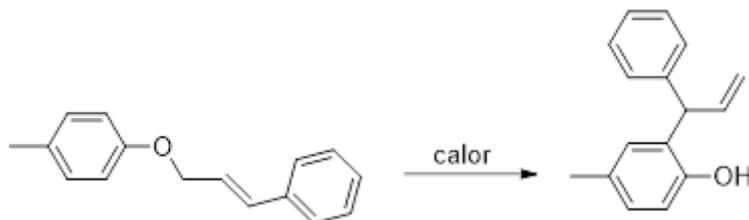


En el reordenamiento de Claisen por calentamiento de éteres, se convierten los alifilfeniléteres en *o*-alilfenoles.



La interrogante en esta transposición es si el átomo de carbono que formaba la unión éter es el mismo por el que resulta unido al anillo bencénico.

Para aclarar este aspecto se realiza la misma reacción con el éter alílico sustituido, como se observa en la siguiente ecuación:



Esta reacción demuestra, que no es el carbono de la unión etérea el que se une al anillo, sino es el que se encuentra unido al anillo bencénico.

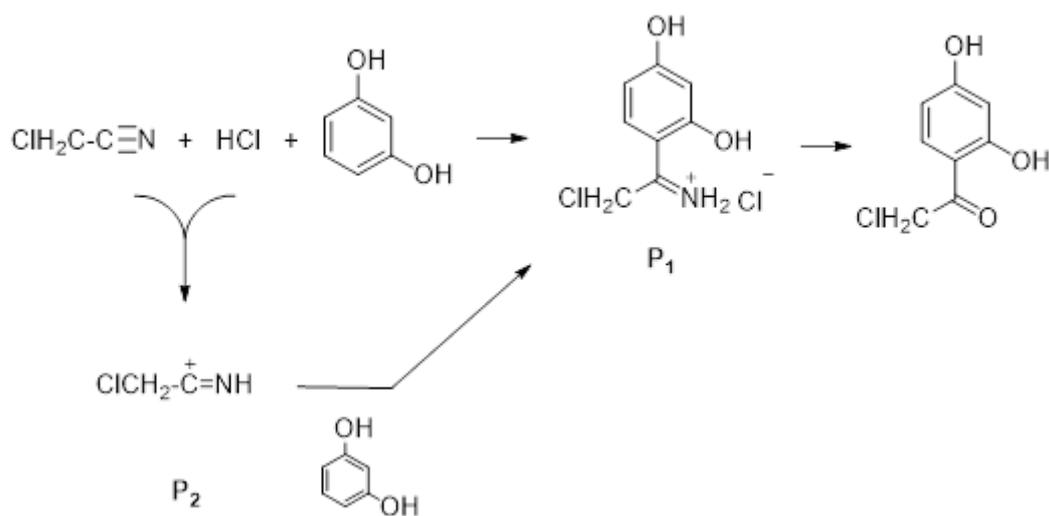
¿Entonces? Vemos que necesitamos hacer uso de otras herramientas para comprender el transcurso de estas reacciones, que propondremos a continuación y luego volveremos a las mismas.

Determinación de la existencia de intermediarios de reacción

En primer lugar, definamos el término *intermediario*: “Intermediario es una especie química transitoria, con una vida media apreciablemente mayor que una vibración molecular que se forma (directa o indirectamente) a partir de los reactivos, y reacciona para dar (directa o indirectamente) los productos de reacción”

Si sospechamos que un determinado compuesto puede ser un intermediario en una reacción dada, el mismo debería poder ser aislado, identificado y vuelto a colocar en el reactor en las condiciones de la reacción. En caso de formarse los productos esperados a una velocidad no menor que la de la reacción “no interrumpida”, se podría concluir que la reacción transcurre a través del intermediario aislado.

Veamos un ejemplo. En la reacción siguiente entre cloroacetnitrilo, resorcinol y HCl para formar el clorhidrato P1, el cloruro de imino P2 es un probable intermediario debido a que se puede obtener por separado a partir del nitrilo y HCl y luego recién hacerlo reaccionar con resorcinol bajo las condiciones de la reacción para obtener el clorhidrato P1.



El reordenamiento de Hofmann permite transformar amidas en aminas con un átomo de carbono menos. La investigación de su mecanismo ha posibilitado aislar por lo menos tres intermediarios: una N-bromoamida, su anión y un isocianato.

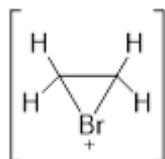


Captura de intermediarios

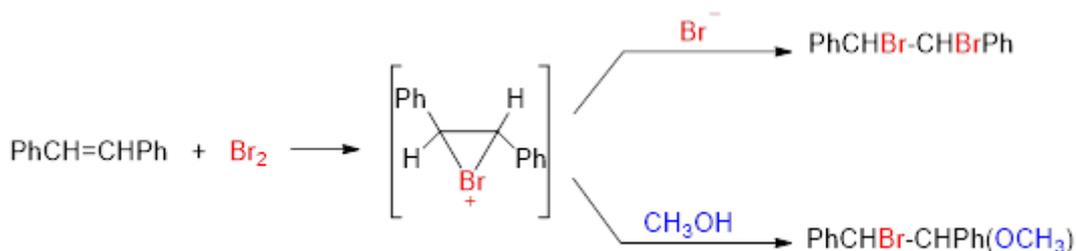
Algunas veces, un intermediario puede detectarse, aunque no aislarse, agregando a la reacción un reactivo “atrapante”. Este último se agrega para que, al combinarse con el interme-

diario, forme un producto cuya presencia (el investigador así supone) no pueda justificarse de otra manera.

La adición de bromo a muchas olefinas en solventes polares pasa a través de un intermedio, cíclico al cual se representa



Una manera de demostrar que existe este ion bromonio intermediario sería sustrayéndolo con un reactivo diferente, por ejemplo, cuando se adiciona bromo al estilbeno en presencia de etanol:



La captura de intermediarios por métodos químicos debe interpretarse con mucho cuidado, ya que la reacción en estudio ha sido alterada por la adición del reactivo atrapante, pese a que el investigador busca que la alteración sea mínima o que la misma se produzca después de la formación del intermediario buscado.

Adición del intermedio sospechado

Si se sospecha la existencia de un intermedio y éste se puede obtener independientemente, el intermedio en cuestión tiene que dar los mismos productos si se lo somete a las mismas condiciones de reacción. Esto sirve como prueba negativa, en caso contrario sólo podría ser una coincidencia:

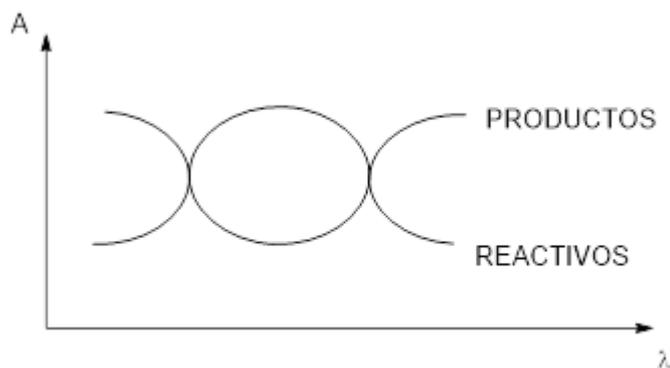
Generación del intermedio sospechado por otro camino

Un intermedio no aislado, generado “in situ” por rutas independientes y sometido a las mismas condiciones de reacción debería dar los mismos productos en todos los casos y en las mismas proporciones.

Detección de intermediarios por métodos espectrométricos

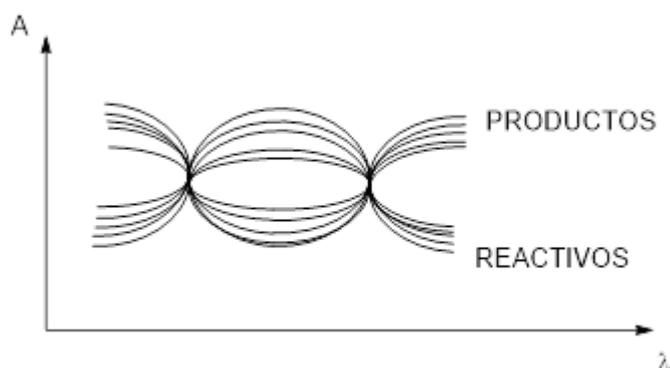
- *Espectroscopia visible y UV*

Si reactivos y productos absorben en el visible o en UV y sus espectros son suficientemente distintos, habrá longitudes de onda a las que los respectivos espectros se corten:



Si durante la reacción no existen en solución otras especies en concentraciones significativas, la absorbancia a aquellas longitudes de onda permanecerá constante, porque la disminución en la concentración de reactivo vendría compensada exactamente por el aumento de concentración de producto.

Al realizar repetidos barridos del espectro a lo largo de la reacción, se obtendrá una imagen característica de los llamados puntos isobésticos.



La ausencia de estos puntos implica que durante la reacción existe alguna especie adicional (quizá un intermediario) que tiene suficiente concentración para que su espectro se superponga.

La presencia de estos puntos indica que la transformación de reactivos en productos se realiza sin una concentración importante de intermediario, pero no prueba que éste no exista.

- *Espectroscopia IR*

Generalmente es muy complejo determinar la presencia de intermediarios por IR, puede obtenerse información valiosa si existen bandas intensas que cambien marcadamente durante la reacción.

- *Espectroscopia de RMN*

Esta espectroscopia presenta una dificultad adicional, y es que los espectros registrados durante la reacción son muy complicados (mezcla de reactivos y producto, más intermedio) dificultando la identificación de intermedios.

- *Espectroscopia de resonancia de spin electrónico (RSE)*

Es útil para la detección de radicales, porque sólo detecta a éstos y tiene elevada sensibilidad.

- *Espectroscopia Raman*

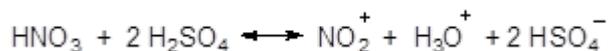
Se usó para detectar, por ejemplo, NO_2^+ en la mezcla sulfonítrica que se usa para nitrar.

- *Espectrometría de Masa*

Sirve para identificar el intermediario capturado.

Otros métodos físicos para determinar intermediarios. Descenso crioscópico

Al disolver pequeñas cantidades de HNO_3 en H_2SO_4 se observó un descenso crioscópico casi 4 veces superior al esperado, lo que mostró la formación de 4 especies, interpretándose como la formación del ion nitronio.



Captura de intermedios. Otros métodos químicos.

En caso de sospechar que el intermediario pudiera ser un carbanión, el mismo podría atraparse en presencia de electrófilos. Asimismo, un ion carbenio debería poder ser fácilmente atrapado con nucleófilos (desde alcoholes hasta iones haluro), etc. En el caso de un carbeno, al ser muy electrófilo reaccionaría rápidamente insertándose en alquenos.

Experimentos de cruzamiento

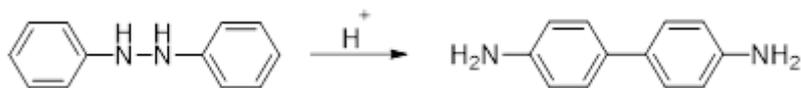
Este tipo de experimentos resultan muy valiosos por ejemplo en el caso de transposiciones, las que se pueden visualizar como procesos en los que un fragmento se separa de su posición en la molécula y se enlaza luego en una posición diferente, bien de la molécula (transposición intramolecular), o de otra molécula de la misma especie química (transposición intermolecular).

Una cuestión mecanística importante es reconocer si los dos fragmentos llegan a estar realmente libres o no antes de volverse a unir, cuestión que suele resolverse con los llamados experimentos de cruzamiento.

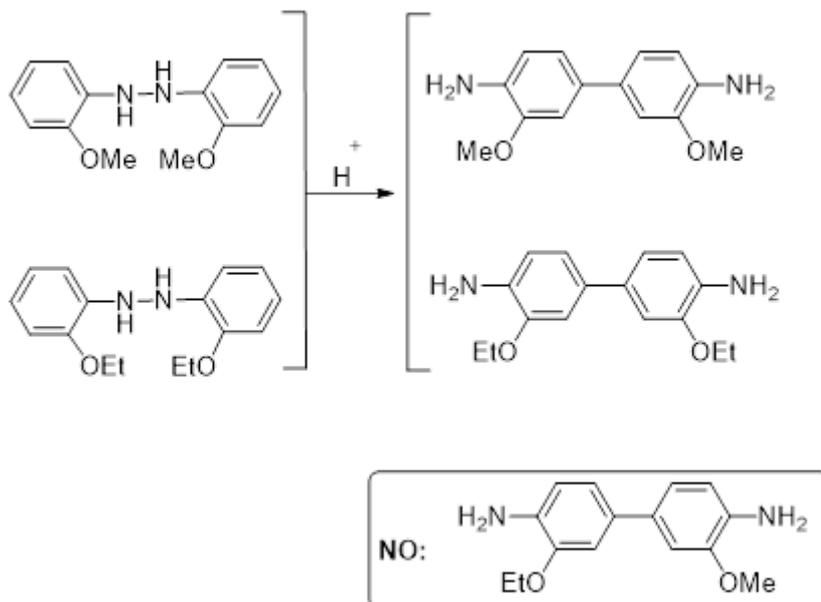
Entonces, las reacciones que ocurren con un reordenamiento molecular, pueden ser procesos donde un fragmento de una molécula se separa de su posición original y se une a una posición distinta de la misma molécula o de otra molécula. Es importante determinar cuál de las dos posibilidades es correcta; es decir, si el mecanismo es intramolecular o intermolecular.

Esta cuestión puede solucionarse, a veces, mediante el empleo de una mezcla de dos reactivos similares (pero no iguales) y el posterior análisis de los productos formados para ver si contienen fragmentos de las dos moléculas distintas de reactivos, y comprobar así si uno de los fragmentos se ha “cruzado” y unido a fragmentos del otro reactivo.

Veamos un ejemplo, la transposición bencidínica



Se procede a diseñar un experimento con una mezcla de hidrazobencenos similares, pero no idénticos, como se observa en las siguientes reacciones:



De estos resultados se infiere que la “nueva” unión (la C-C entre los anillos bencénicos) está casi, o totalmente, formada antes de que la “vieja” ligadura (la N – N) esté completamente abierta, o, si éste no fuera el caso, los dos fragmentos de una molécula dada no se apartan de su influencia mutua durante el tiempo necesario como para que intervenga el fragmento de otra molécula, de ahí que se concluya que la transposición es intramolecular.

Experimentos de marcaje isotópico

Cuando los anteriores métodos no pueden explicar inequívocamente la ruptura y formación de los enlaces en una reacción, se recurre al método de marcaje isotópico; reemplazando un átomo por un isótopo en el lugar que se desea investigar.

Los isótopos son átomos de un mismo elemento que tienen diferente número de neutrones y por lo tanto tienen masas diferentes. El número en superíndice a la izquierda de la designación del elemento se denomina número másico y es la suma del número de protones y neutrones del isótopo.

Los experimentos de marcaje isotópico constituyen una herramienta fundamental en la elucidación de mecanismos de reacción, permitiendo rastrear el recorrido de átomos específicos a lo largo del proceso químico.

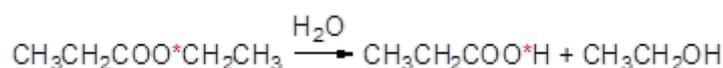
Esta metodología se basa en la incorporación de isótopos radiactivos (^3H , ^{14}C , ^{35}S) o isótopos estables (^2H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O). En el caso de los isótopos radiactivos la detección se realiza midiendo la radiación, siendo el detector Geiger Müller el más utilizado. En el caso de los isótopos estables se utilizan métodos espectroscópicos (IR, RMN o espectrometría de masas).

El marcaje radiactivo siempre es parcial, mientras que el marcaje con isótopos estables puede ser parcial o completo.

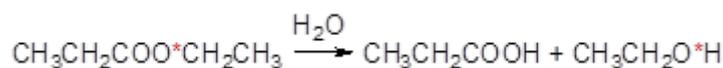
El valor de esta estrategia reside en su capacidad para distinguir entre rutas mecanísticas alternativas. Por ejemplo, si en una reacción se propone la formación de un intermedio cíclico o un reordenamiento concertado, el resultado del marcaje puede confirmar o descartar la participación de dicho intermedio. Asimismo, el marcaje puede revelar si un determinado grupo funcional es conservado, desplazado o redistribuido durante el transcurso de la reacción.

Una vez determinadas las estructuras de los productos de reacción, se debe averiguar qué enlaces se rompieron y cuáles se formaron en la reacción bajo análisis.

Por ejemplo, en la hidrólisis de un éster se puede romper el enlace O-grupo alquilo o el enlace O-grupo acilo:

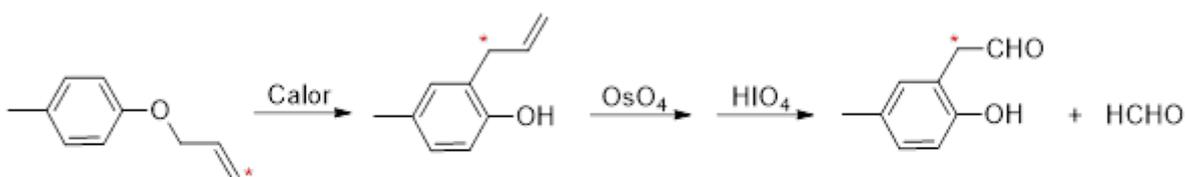


o



El resultado experimental indicó que al utilizar propionato de etilo marcado con un 0,7% de ^{18}O todo el marcaje aparecía exclusivamente en el etanol, por lo tanto, la segunda opción sería la más probable.

Regresemos al mecanismo de reacción del reordenamiento de Claisen anteriormente mencionado. La duda planteada entonces puede resolverse a partir del siguiente experimento:



* Señala átomos marcados

La oxidación degradativa del producto no produce aldehído con carbono marcado, entonces éste se halla unido al anillo aromático.

El segundo caso, donde se tenía dudas, estaba relacionado a la amonólisis del clorobeneno, marcando el C del anillo adecuadamente, se podrá postular el mecanismo de este tipo de reacciones:

se puede plantear que la reacción transcurre a través de un carbocatión plano como intermediario, y el posterior ataque del nucleófilo (agua) por ambas caras conduce a los dos enantiómeros en igual proporción (mezcla racémica).

Por otro lado, si en el producto se sigue observando actividad óptica:



al observarse la inversión de la configuración, se postula que el intermediario contiene a las moléculas de los reactantes en el proceso de formar un nuevo enlace y romper el enlace del grupo que sale. Este es un ejemplo de la llamada *inversión de Walden*, que se presenta cuando el mecanismo es una sustitución nucleofílica bimolecular.

Bibliografía

- Anslyn, E.V.; Dougherty, D.A. (2004) *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books,
- Lowry, T.H.; Richardson, K.S (1987) *Mechanism and theory in Organic Chemistry*. Harper & Row

CAPÍTULO 2

Métodos cinéticos en elucidación de mecanismos de reacción

Matías N. Pila, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Introducción

La determinación de órdenes de reacción y constantes de velocidad, los estudios de intercambio/racemización y los efectos isotópicos, así como la interpretación de los parámetros de activación, dependen en gran medida de las mediciones cinéticas.

La importancia de la cinética química abarca dos aspectos:

- Determinar y comprender el mecanismo por el que tiene lugar una reacción determinada
- Predecir la velocidad que tendrá dicha reacción en condiciones determinadas.

La velocidad de una reacción se encuentra afectada por varios factores, de los cuales los más sobresalientes son:

- Concentración de reactivos
- Temperatura
- Catalizadores
- Estado físico de los reactivos

Un estudio cinético es a menudo la primera herramienta que los químicos consideran al planificar una investigación mecanística, pero es importante recordar que los estudios cinéticos no "prueban" ningún mecanismo de reacción. Más bien, la cinética sólo puede descartar los mecanismos propuestos que no concuerdan con los resultados cinéticos experimentales. Podemos decir que un mecanismo está *respaldado* por los datos cinéticos, pero no podemos decir que el mecanismo está *confirmado* por los datos cinéticos.

También puede extraerse información mecanística cuando se comparan las velocidades de reacciones distintas, pero con sustratos muy relacionados, por ejemplo, con isótopos diferentes o con sustituyentes diferentes. En este caso se habla de la influencia de la sustitución isotópica o de la naturaleza de los sustituyentes en la velocidad de reacción.

Un primer paso en el análisis del proceso es determinar la influencia de distintos factores que lo puedan afectar, procesar los datos experimentales, y extraer conclusiones válidas utilizando métodos estadísticos. Los factores que pueden afectar a la velocidad de una reacción son:

- Concentración de reactivos y productos
- Presencia de oxígeno
- Efecto de la luz

- Presencia de posibles catalizadores
- Presencia de trazas de agua

Las concentraciones de los reactivos y la temperatura influyen casi siempre en la velocidad de una reacción, mientras que otros factores, tales como la presión, la polaridad del medio, la presencia o ausencia de luz, las paredes del recipiente, la concentración de ácido o de base, la presencia de iones metálicos, no siempre tienen injerencia apreciable sobre la velocidad.

De la determinación de las influencias de los distintos factores en la velocidad de una reacción puede extraerse información mecanística muy valiosa, siendo la misma más o menos fiable, según cada caso particular.

Ya vimos que el proceso (conjunto de etapas) por el que se lleva a cabo una reacción se denomina *mecanismo de reacción*.

El mecanismo de reacción describe la ruptura y formación de enlaces y los cambios de las posiciones relativas de los átomos a lo largo de la reacción. Es decir, nos proporciona información de los diferentes pasos o etapas elementales por los que transcurre la reacción. Cada etapa del mecanismo es un *proceso (etapa) elemental*.

Se llama *molecularidad* al número de moléculas que participan en un proceso elemental. Si interviene una sola molécula se dice que la reacción es unimolecular, si intervienen dos moléculas es bimolecular. Si hay una colisión simultánea de tres moléculas se denomina trimolecular.

Los pasos trimoleculares son mucho menos probables y se presentan rara vez. La probabilidad de que choquen cuatro o más moléculas con algún grado de regularidad es aún mucho más remota.

Para reacciones que transcurren en más de un paso, la reacción suele venir expresada por una serie de pasos elementales que es lo que se conoce como mecanismo de reacción.

La suma de los pasos elementales debe dar la reacción global.

La ecuación de velocidad para cada paso elemental se deduce de la molecularidad de cada paso. Es importante recordar, sin embargo, que no podemos deducir el orden de reacción de la estequiometría de la ecuación química ajustada.

La mayoría de las reacciones tienen lugar a través de mecanismos en varias etapas. Uno de los pasos suele ser mucho más lento. La velocidad de la reacción no puede ser mayor que la velocidad de la etapa más lenta.

Ya que el paso más lento determina la velocidad de la reacción a esta etapa se le denomina *etapa determinante (limitante)* de la velocidad de reacción. La velocidad de las etapas más rápidas, anteriores o posteriores a la etapa determinante, no influyen en la velocidad de la reacción. Es decir, el paso determinante de la velocidad gobierna la ecuación de velocidad para la reacción global.

Ensayos preliminares a la determinación de la ecuación de velocidad

El aislamiento e identificación de productos o la determinación de sus rendimientos es una tarea que a menudo puede resultar algo complicada. En estos casos puede hacerse algún

análisis *a tiempo infinito*, es decir, dejando que en alguno de los ensayos cinéticos transcurra mucho tiempo y analizar la mezcla final de la reacción por métodos físicos o químicos.

Por ejemplo, en el caso de las cinéticas que se siguen por espectroscopia UV visible, generalmente realizadas en condiciones muy diluidas, suele utilizarse, a efectos de la identificación de productos, la comparación de un espectro de un ensayo *a tiempo infinito* con el espectro de una mezcla preparada artificialmente con las concentraciones esperadas de los productos.

Los ensayos preliminares pueden consistir en responder las siguientes preguntas:

- ¿Se ha establecido con precisión la estequiometría de la reacción?
- ¿Se han identificado y determinado los rendimientos de los productos mayoritarios y de algunos productos minoritarios que, en su conjunto, signifiquen al menos el 80% de la masa inicial de reactivos?
- ¿Es sensible la reacción a la luz? (para ello se realizar la reacción a plena luz en primera instancia y luego en completa oscuridad).
- ¿Es sensible a trazas de agua? Las trazas de agua en medios supuestamente anhidros pueden tener un efecto muy importante en la velocidad, efecto que puede demostrarse mediante dos formas:

A- llevando a cabo la reacción en pequeñas cantidades de agua añadida deliberadamente.

B- llevando a cabo la reacción en condiciones completamente anhidras, lo que generalmente representa un sofisticado equipamiento, tal como cámara seca, cuidado extremo en que reactivos y solventes estén en condiciones absolutamente anhidras, entre otros.

- ¿Se afecta la reacción en presencia de ácidos o de bases? Se deben agregar trazas para comprobar si ejercen o no efectos sobre la velocidad de la reacción.
- ¿Influyen en la reacción las paredes del recipiente? Se conocen casos en los que trazas de ácidos, bases u otras especies catalíticas provenientes de la superficie del vidrio han ejercido una influencia notable en la reacción. Una posible manera de detectar este efecto es realizar la reacción en un recipiente lleno de vidrio triturado.
- ¿Se afecta la reacción por adición de pequeñas cantidades de sales de metales de transición o reactivos quelantes que eliminen las posibles trazas de iones metálicos? A veces, pequeñas cantidades de iones metálicos tienen efectos catalíticos muy importantes, los que pueden desaparecer al añadir un agente quelante (por ejemplo, EDTA).

Ecuación de velocidad. Reacción irreversible cinéticamente simple. Orden de reacción. Constantes de velocidad

Los estudios cinéticos tienen históricamente una importante contribución a la elucidación de mecanismos de reacción.

Una ecuación de velocidad es una ecuación diferencial que expresa la dependencia de la velocidad de una reacción respecto a las concentraciones de especies químicas implicadas en un intervalo de concentraciones dado. En otro intervalo de concentraciones o, en general, en

condiciones distintas, la ecuación de velocidad puede variar, por lo que es *fundamental mencionar siempre las condiciones experimentales*.

La determinación de la **ecuación de velocidad** lleva a:

- la elección de una técnica analítica adecuada para la especie química cuya concentración se sigue (recordemos que puede ser aparición de producto o desaparición de reactivo) y a la escala de tiempo propia de la reacción.
- la realización de varios ensayos cinéticos (*kinetic runs*) en los que se varíen las concentraciones iniciales de reactivo, intentando mantener constantes todos los demás factores (especialmente la temperatura y la fuerza iónica).
- la elaboración matemática de la ecuación de velocidad mediante el uso de los métodos de los que dispone la Cinética Formal.

La velocidad de una reacción expresa el cambio en el número de moles de reactivos o de productos en el tiempo.

Si el volumen no cambia, podemos expresar la velocidad en términos de la concentración.

Para una reacción genérica



Velocidad media para la formación de B será $v_m = + \frac{\Delta[B]}{\Delta t}$

Velocidad instantánea para la formación de B será $v_i = + \frac{d[B]}{dt}$

La velocidad instantánea se obtiene de la tangente que toca la curva en el punto de interés. Esto nos da la velocidad a cualquier tiempo.

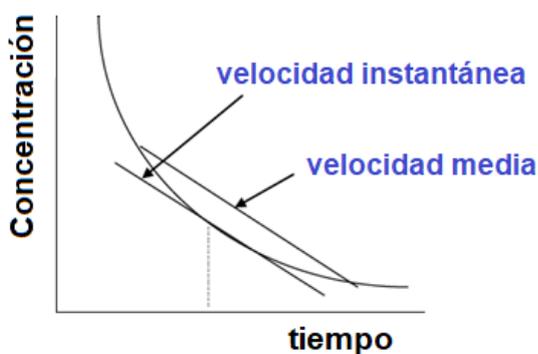


Figura 2.1. Velocidad media y velocidad instantánea

La velocidad media se aproxima a la velocidad instantánea cuando el intervalo de tiempo se acerca a cero.

Si las relaciones estequiométricas no son uno a uno, las velocidades de formación o descomposición individuales no serán iguales. Así, para la reacción:



dado que desaparecen dos moles de HI por mol de yodo e hidrógeno, la velocidad de desaparición de HI es el doble de la de aparición de I₂ e H₂.

$$v_{HI} = 2 \cdot v_{I_2} = 2 \cdot v_{H_2}$$

$$v_{HI} = -\frac{d[HI]}{dt}$$

$$v_{I_2} = \frac{d[I_2]}{dt}$$

Para igualar las velocidades debemos dividir la velocidad de desaparición de HI por dos:

$$v_{HI} = -\frac{1}{2} \cdot \frac{d[HI]}{dt} = \frac{d[I_2]}{dt} = \frac{d[H_2]}{dt}$$

En general, para una reacción



La ecuación de velocidad es

$$v_R = -\frac{1}{a} \cdot \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \cdot \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{c} \cdot \frac{d[C]}{dt} = \frac{1}{d} \cdot \frac{d[D]}{dt}$$

La forma de las ecuaciones de velocidad puede llegar a ser muy complicada, pero a menudo se encuentran comportamientos cinéticos sencillos, que son aquellos en los que en la ecuación de velocidad sólo aparecen términos de concentración como factores (multiplicando o dividiendo) elevados a exponentes racionales.

La reacción



tiene una cinética sencilla si su velocidad depende de las concentraciones de reactivos o productos según una ecuación de velocidad del tipo:

$$v = k [A]^a [B]^b [C]^c [D]^d$$

Los exponentes, llamados *órdenes parciales*, son números racionales. La suma de los órdenes parciales es el *orden global* de la reacción. Los órdenes de reacción pueden ser números positivos o negativos, enteros o fraccionarios y no están ligados a los coeficientes estequiométricos de la reacción (global). Sus valores no dependen de cómo se ajuste la reacción.

El parámetro cinético k, si la ecuación de velocidad es del tipo indicado, se llama *constante específica de velocidad*.

Cuando la reacción es cinéticamente complicada, desaparecen los conceptos de orden de reacción y de constante de velocidad, en esos casos los parámetros que aparecen en la ecuación de velocidad deben llamarse parámetros cinéticos, no constantes de velocidad.

La constante de velocidad k relaciona la velocidad con las concentraciones de los reactivos en la ecuación de velocidad. Las unidades de la constante de velocidad dependen del orden global de reacción. En el caso de ecuaciones en términos de concentraciones molares, las unidades de la constante de velocidad serán: $s^{-1} \cdot mol^{1-n} \cdot L^{n-1}$ donde n es el orden total de reacción.

En la ecuación de velocidad pueden aparecer términos de concentración correspondientes a especies que no intervienen en la estequiometría, las que se denominan catalizadores.

Determinación experimental de la ecuación de velocidad

La ecuación de velocidad indica cómo cambia la velocidad de una reacción a una temperatura específica conforme se modifican las concentraciones de los reactivos. Debemos hacer hincapié en que la constante k debe determinarse experimentalmente.

Existen diferentes métodos para obtener la ley de velocidad de reacción:

- a partir de la integración de las ecuaciones diferenciales de velocidad,
- a partir de las velocidades iniciales evaluadas en diferentes condiciones experimentales,
- a partir de los tiempos medios de reacción.

Ley integral de velocidad

Surge de integrar la ley diferencial de velocidad para un orden de reacción dado. Para ello es indispensable conocer el orden de reacción.

a- Reacciones de orden cero

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^0 = k$$

Integrando la ecuación diferencial para una concentración inicial $[A]_0$ a tiempo cero

$$[A] = [A]_0 - kt$$

La representación de la concentración del reactivo, $[A]$ en función del tiempo dará como resultado una recta de pendiente $-k$.

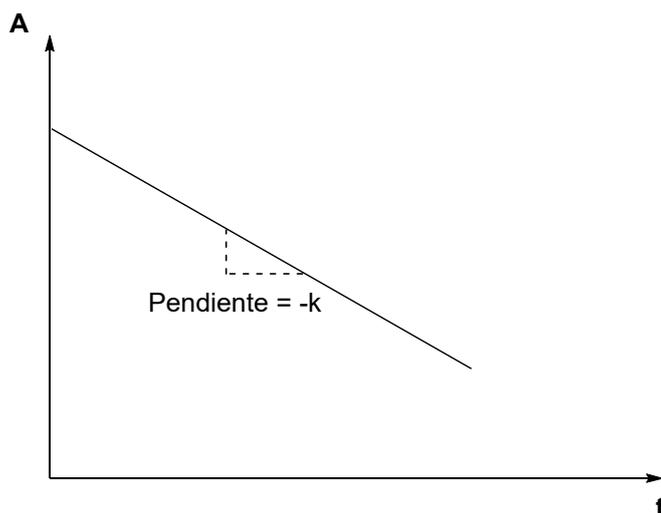


Figura 2.2. Determinación de la constante de velocidad k en una reacción de orden cero

b- Reacciones de primer orden

i- Irreversibles

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^1 = k[A]$$

Integrando la ecuación diferencial y conociendo que $[A]_0$ es la concentración inicial a tiempo cero

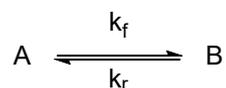
$$-\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = \int_0^t k dt$$

$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = -\int_0^t k dt$$

$$\ln[A] = \ln[A]_0 + k \cdot t$$

Al representar $\ln [A]$ vs t se obtendrá una recta cuya ordenada al origen: $-\ln [A]_0$ y su pendiente: $-k$

ii- Reversibles



Asumiendo que $[A] = [A]_0$ y que $[B] = 0$ al tiempo cero, $[A] + [B] = [A]_0$ a todo tiempo t

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_f \cdot [A] - k_r \cdot [B] = (k_f + k_r)[A] - k_r[A]_0$$

Integrando

$$-\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{(k_f + k_r)[A] - k_r[A]_0} = \int_0^t dt$$

$$\ln\{k_f[A]_0\} - \ln\{(k_f + k_r)[A] - k_r[A]_0\} = (k_f + k_r)t$$

$$\ln\left\{\frac{k_f[A]_0}{(k_f + k_r)[A] - k_r[A]_0}\right\} = (k_f + k_r)t$$

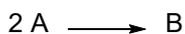
En el equilibrio:

$$k_f[A]_e = k_r([A]_0 - [A]_e), \text{ donde } [A]_e = \frac{k_r[A]_0}{(k_f + k_r)}$$

$$\ln\left\{\frac{[A]_0 - [A]_e}{[A] - [A]_e}\right\} = (k_f + k_r)t$$

c- Reacciones de segundo orden

i- Irreversibles



$$v = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^2$$

De la integración de la expresión anterior resulta:

$$[A]^{-1} = [A]_0^{-1} + kt$$

Al representar $[A]^{-1}$ vs t dará una recta de pendiente k cuya ordenada al origen será $[A]_0^{-1}$

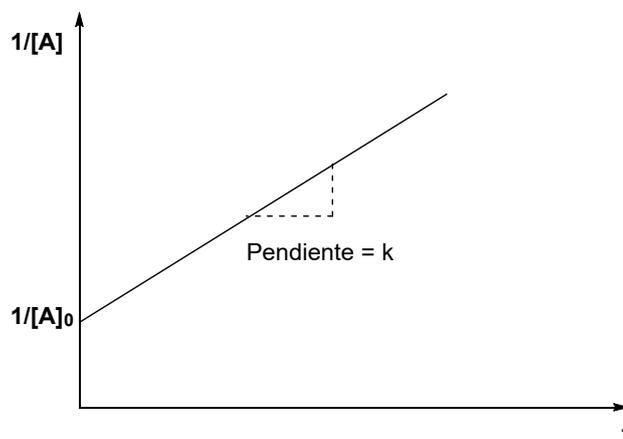


Figura 2.3. Determinación de la constante de velocidad k en una reacción de primer orden

Si la reacción es irreversible (primer orden respecto de A y primer orden respecto de B)



$$-\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt}$$

$$[A] - [A]_0 = [B] - [B]_0$$

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A][B] = k[A]\{[A] - [A]_0 + [B]_0\}$$

Integrando:

$$\frac{1}{[B]_0 - [A]_0} \ln \left\{ \frac{[A]_0([A] - [A]_0 + [B]_0)}{[A][B]_0} \right\} = kt$$

Si $[B]_0$ es mucho mayor que $[A]_0$ y entonces $[B]_0$ mucho mayor que $[A]$

$$\frac{1}{[B]_0} \ln \left\{ \frac{[A]_0[B]_0}{[A][B]_0} \right\} = kt$$

Esta última expresión es idéntica a la de una para una reacción de primer orden exceptuando el factor $[B]_0^{-1}$. La condición $[B]_0$ mucho mayor que $[A]_0$ lleva a las reacciones que siguen cinética de pseudo primer orden y provee un camino muy conveniente para determinar k .

Para determinar el orden de reacción puede recurrirse también al *tiempo medio* de reacción ($t_{1/2}$), definido como el tiempo que debe transcurrir para que la concentración inicial de un reactivo se reduzca a la mitad de su valor: $[A]_{t_{1/2}} = [A]_0/2$

Esta magnitud va a depender del orden de reacción:

Para una reacción de orden 1: $t_{1/2} = \ln 2 / k$

Para una reacción de orden 2: $t_{1/2} = 1/k [A]_0$

Para una reacción de orden global n la ecuación integrada de velocidad es:

$$\frac{(2^{n-1} - 1)}{(n - 1) \cdot [A]_0^{n-1}} = kt_{1/2}$$

La expresión para el tiempo medio es

$$\ln(t_{1/2}) = \ln \frac{(2^{n-1} - 1)}{(n - 1)} - \ln k + (1 - n) \ln[A]$$

El valor de la pendiente m coincide con $m = 1 - n$, de la cual se obtiene $n = 1 - m$.

Para una cinética de primer orden se verifica que el tiempo medio es independiente de la concentración inicial.

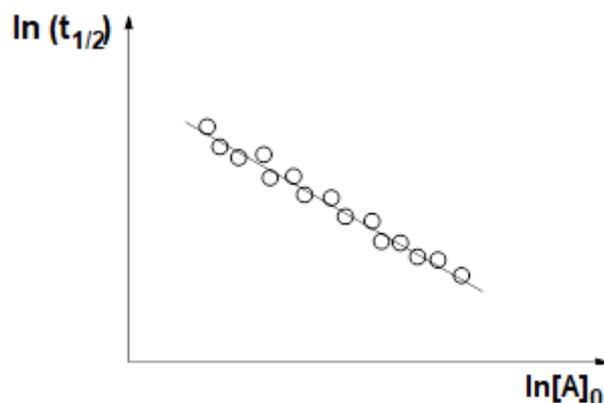


Figura 2.4. Determinación de la constante de velocidad k en una reacción de orden cero

Determinación de órdenes de reacción por el método de aislamiento de Ostwald

Si la velocidad de la reacción depende de más de un componente, las expresiones de las ecuaciones integradas pueden complicarse y es difícil utilizarlas para comparar con los valores experimentales.

Para simplificar la ley de velocidad se emplea el método de aislamiento de Ostwald. El método consiste en planificar las experiencias de forma que la concentración de un reactivo se mantenga constante mientras que la de otro va cambiando. Se consigue haciendo que las concentraciones de todos los reactivos, excepto uno, estén en exceso de forma, que no varíen al transcurrir la reacción, puedan considerarse constantes, y se engloben en una constante aparente.

Por ejemplo, para la reacción



$$v = k[A]^a[B]^b$$

Si $[B]_0 \gg [A]_0$ la concentración de B se mantendrá constante en el transcurso de la reacción
 $[B] = \text{cte} = [B]_0$

Entonces la ecuación de velocidad se expresará

$$v = k[A]^a[B]_0^b$$

$$v = k' [A]^a$$

donde $k' = k [B]_0^b$ es la *constante aparente* de velocidad.

Esto simplifica la ecuación de velocidad, haciendo que ésta dependa sólo de la concentración de un reactivo, [A].

Efecto de la temperatura sobre la cinética de una reacción

Se determinó experimentalmente que la constante de velocidad depende de la temperatura, a través de la *ecuación de Arrhenius* puede calcularse la Energía de Activación E_a de la reacción

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

donde A (factor pre exponencial) y E_a (energía de activación) son dos constantes propias de cada reacción. De acuerdo con esta ecuación, la representación de $\ln k$ frente a $1/T$ debe proporcionar una línea recta de cuya pendiente puede determinarse la E_a .

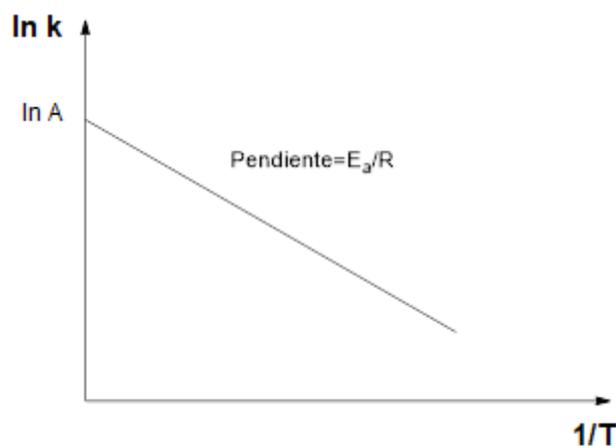


Figura 2.5. Determinación de la energía de activación E_a

Nuestro objetivo es entonces dar una justificación teórica, desde un punto de vista microscópico, de la dependencia de la ley de velocidad de reacción con las concentraciones de reactivo y con la temperatura, así como obtener una expresión que nos permita calcular la constante de velocidad.

Se pueden utilizar aproximaciones diferentes, pero complementarias, para el estudio de las reacciones químicas:

- La *Teoría de Colisiones* que se basa en la Teoría Cinética de Gases.
- La *Teoría del Estado de Transición* o del *Complejo Activado*.
- *Superficies de Energía Potencial y Dinámicas de Reacción*: se basa en herramientas de la Química Cuántica y la resolución de las ecuaciones de movimiento.

A continuación, trataremos las dos primeras.

Teoría de colisiones

Esta teoría fue desarrollada hacia 1920 y parte de los siguientes supuestos para encontrar una expresión para la constante de velocidad:

- i) Las moléculas se tratan como esferas rígidas, caracterizadas por un diámetro d .
- ii) Para que se produzca reacción entre B y C debe producirse una colisión entre ambas moléculas.
- iii) Durante la reacción se mantiene en todo momento la distribución de velocidades moleculares de Maxwell-Boltzmann (que corresponde a una situación de equilibrio).
- iv) A partir de la Teoría Cinética de Gases, el número de colisiones B-C por unidad de tiempo y volumen es:

$$Z_{AB} = \sigma_{AB} \langle v_{AB} \rangle \frac{N_A}{V} \cdot \frac{N_B}{V}$$

donde σ_{AB} es la sección eficaz de colisión, $\langle v_{AB} \rangle$ es la velocidad relativa de las moléculas, σ_{AB} depende del radio medio de las moléculas

$$\langle v_{AB} \rangle = \pi (d_{AB})^2$$

donde

$$d_{AB} = \frac{d_A + d_B}{2}$$

Si cada colisión produjera una transformación de A y B en productos (es decir, si todas las colisiones fuesen eficaces) entonces el número de moléculas de C que desaparecerían por unidad de tiempo y el volumen sería igual a Z_{AB} .

Entonces

$$v = -d[A]/dt = \sigma_{AB} \langle v_{AB} \rangle N_0 [A] [B]$$

Donde N_0 es el número de Avogadro.

Comparando con la ecuación de velocidad:

$$k = \sigma_{AB} \langle v_{AB} \rangle N_0$$

$$\langle v_{AB} \rangle = \sqrt{\frac{8RT}{\pi} \left(\frac{1}{M_A} + \frac{1}{M_B} \right)}$$

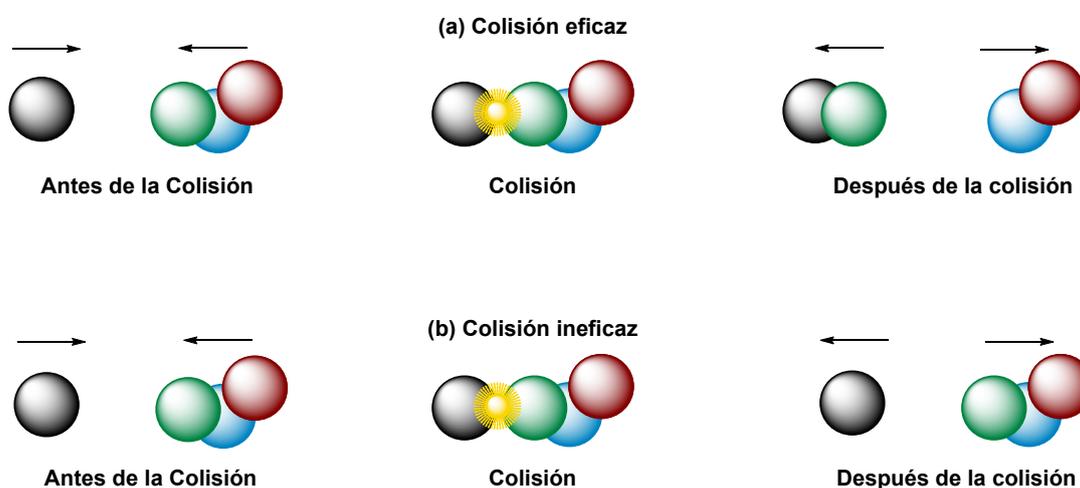
Esta última ecuación implica, erróneamente, una dependencia de la constante de velocidad con la temperatura como $T^{1/2}$, conduciendo a sobreestimaciones muy severas de las velocidades de reacción.

Parece entonces evidente que sólo una pequeña fracción de colisiones dará lugar a reacción. Por ello se hizo necesario agregar un adicional a la Teoría de Colisiones: **Sólo aquellas colisiones con energía cinética suficiente darán lugar a la reacción.**

Este requerimiento energético puede incorporarse de una manera sencilla a través del concepto de sección eficaz. La sección de colisión, constante para dos moléculas dadas, da cuenta de todas las colisiones que pueden producirse entre ellas.

La idea es sustituir esta sección de colisión s por una sección eficaz $\sigma(\varepsilon)$ que dé cuenta sólo de las colisiones eficaces, de manera que si la colisión se produce con una energía ε menor que la mínima necesaria (ε_0 o energía umbral) entonces a efectos de reacción las moléculas no se ven y la sección eficaz sería nula. De esta manera contaríamos sólo las colisiones capaces de dar lugar a reacción.

Colisión entre moléculas



Por último, se introduce otra consideración: **para que una colisión sea eficaz se ha de producir además con una determinada orientación entre los reactivos.**

A partir de estas consideraciones se puede obtener una expresión para la constante de velocidad en términos de la temperatura T , la masa reducida del sistema m , el diámetro medio, la energía necesaria para que la colisión sea efectiva y un factor estérico p relacionado con la orientación efectiva de las moléculas

$$k = p \sqrt{\frac{8RT}{\pi\mu}} N_0 \pi d_{AB}^2 \exp\left(-\frac{E_0}{RT}\right)$$

La teoría de las colisiones produce resultados que concuerdan bien con los datos experimentales en el caso de diversas reacciones bimoleculares en fase gaseosa. Esta teoría también es satisfactoria para reacciones en solución a base de iones simples. La desviación de esta teoría aumenta con la complejidad de las moléculas reaccionantes.

Teoría del estado de transición

Eyring, Polanyi y colaboradores (1930), aplicaron los principios de la mecánica cuántica a este problema, y el resultado se conoce como teoría del complejo activado o teoría del estado de transición.

En esta teoría se sigue suponiendo que la reacción se verifica como resultado de colisiones entre las moléculas reaccionantes. Su postulado consiste en la formación de un complejo activado (o estado de transición) a partir del reactivo, posteriormente este complejo se descompone para formar los productos de reacción.

Esta teoría parte de la hipótesis de que cualquier reacción que se ha conocido como simple o elemental, no lo es completamente, pues hay una reacción parcial primera que transcurre en equilibrio y en donde los reactivos en sus choques forman un complejo, llamado complejo activado, el cual se descompone totalmente en una segunda reacción dando productos.

La teoría supone que el mencionado complejo activado está en equilibrio termodinámico con los reactivos, siendo la etapa la descomposición del complejo activado la que controla la velocidad de la reacción. Esta sería la respuesta al problema propuesto por la teoría de las colisiones con respecto a por qué no todas las colisiones son efectivas en cuanto a producir una reacción.

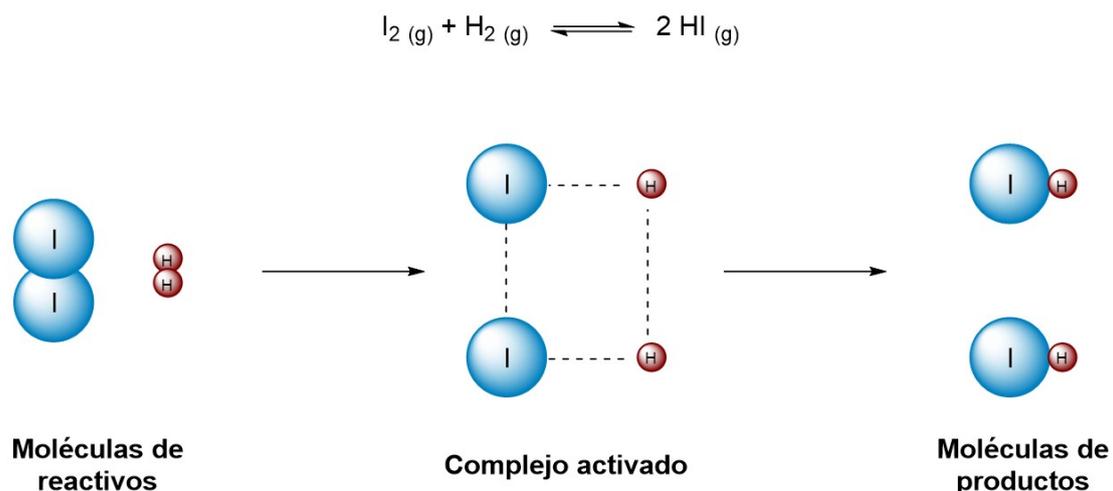


Figura 2.6. Formación del complejo activado

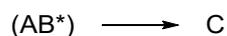
Es decir, si la reacción



es la reacción simple o elemental, la reacción:



es la primera reacción parcial de equilibrio formando el compuesto activado (AB^*), y la reacción



es la segunda reacción de descomposición del producto activado.

En estas condiciones, dado que la etapa que controla la velocidad del proceso es la descomposición del complejo activado, podemos escribir

$$r = K^* C_{(AB)^*}$$

Siendo K^* la constante de la velocidad específica de la reacción

Por el equilibrio de la primera reacción parcial podemos escribir también

$$IK^* = \frac{a_{(AB)^*}}{a_A a_B} = \frac{\gamma_{(AB)^*} C_{(AB)^*}}{\gamma_A \gamma_B C_A C_B}$$

Por lo que

$$C_{(AB)^*} = \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_{(AB)^*}} \cdot IK^* \cdot C_A \cdot C_B$$

Siendo γ_i el coeficiente de actividad de la sustancia.

$$\gamma_i = \frac{a_i}{C}$$

Sustituyendo en la ecuación anterior y teniendo en cuenta la expresión de una constante de equilibrio dada por la termodinámica estadística:

$$K = \frac{K_B T}{h} \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_{(AB)^*}} e^{\frac{-\Delta G^*}{RT}}$$

Pero por la termodinámica sabemos también que:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

entonces

$$K = \frac{K_B T}{h} \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_{(AB)^*}} e^{\frac{\Delta S^*}{R}} e^{\frac{-\Delta H^*}{RT}}$$

Si comparamos esta expresión con la de Arrhenius

$$\text{factor de frecuencia} = A = \frac{K_B T}{h} \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_{(AB)^*}} e^{\frac{\Delta S^*}{R}}$$

$$\text{nivel energético} = E = \Delta H^*$$

La teoría de las colisiones que se ha estudiado anteriormente no ofrece un método para calcular la energía de activación. La teoría del estado de transición sugiere que E es el cambio de entalpía para la formación del complejo activado a partir de los reactivos. Para predecir esta entalpía debemos conocer exactamente la identidad del complejo activado, es decir, tendríamos que conocer su estructura.

Aun así, la predicción de la entalpía a partir de datos de la estructura molecular de las sustancias por medio de datos de mecánica estadística es una operación con incertidumbres, a menos que se trate de las moléculas más simples.

Los coeficientes de actividad dependen mucho de la presión, o de la concentración en reacciones en solución, con lo que el valor de K obtenido depende de dicha magnitud física

Con respecto a la dependencia de la K con la temperatura, según esta teoría es directamente proporcional al factor de frecuencia ν , y, por otro lado, está en el numerador del exponente. Es tanta la influencia en este segundo factor que un aumento de 10°C de temperatura prácticamente duplica el valor de la constante cinética. Por ello es muy difícil evaluar el efecto de la temperatura sobre el factor de frecuencia en base a mediciones de velocidad.

Si comparamos la dependencia de la temperatura con el resto de las teorías vemos que la teoría de colisiones predice que A es proporcional a $T^{1/2}$, mientras que la expresión de Arrhenius implica que A no es afectada por la temperatura.

Normalmente es imposible medir velocidades de reacción con suficiente sensibilidad para evaluar estas diferencias.

Consideremos el caso que A y B chocan y forman un producto intermedio inestable que después se descompone dando el producto

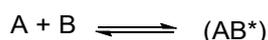


La teoría de las colisiones considera que la velocidad está regida por el número de colisiones energéticas entre los reactantes y prescinde de lo que le ocurre al producto intermedio inestable.

Se supone simplemente que este producto intermedio se descompone rápidamente en productos, de modo que no tiene influencia sobre la velocidad global del proceso.

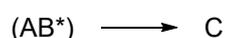
Por el contrario, la teoría del estado de transición considera que la velocidad de reacción está regida por la velocidad de descomposición del producto intermedio. Se supone que la velocidad de formación del producto intermedio es tan rápida que en todo momento su concentración es la de equilibrio, prescindiendo del modo en que pueda formarse.

En consecuencia, la teoría de las colisiones considera que la primera etapa



es la etapa lenta, y es la que controla la velocidad.

La teoría del estado de transición considera que la segunda etapa, la descomposición del complejo activado, es la etapa determinante de la velocidad:



En cierto modo estas dos teorías se complementan.

La expresión

$$K \sim T^m e^{-\frac{E}{RT}}$$

$$K \sim K_0' T^m e^{-\frac{E}{RT}}, \quad 0 \leq m \leq 1$$

resume las predicciones de las versiones más sencillas de las distintas teorías sobre la variación del coeficiente cinético con la temperatura.

Como el término exponencial es mucho más sensible a la temperatura que el término T^m , la variación de K originada por el último está enmascarada y en consecuencia resulta

$$K \sim e^{-\frac{E}{RT}}$$

$$K = K_0 T^m e^{-\frac{E}{RT}}$$

Si comparamos la dependencia de la temperatura con el resto de las teorías vemos que la teoría de colisiones predice que A es proporcional a $T^{1/2}$, la expresión de Arrhenius implica que A no es afectada por la temperatura. Normalmente es imposible medir velocidades de reacción con suficiente sensibilidad para evaluar estas diferencias.

Sensibilidad de reacción con la temperatura: influencia de la energía de activación

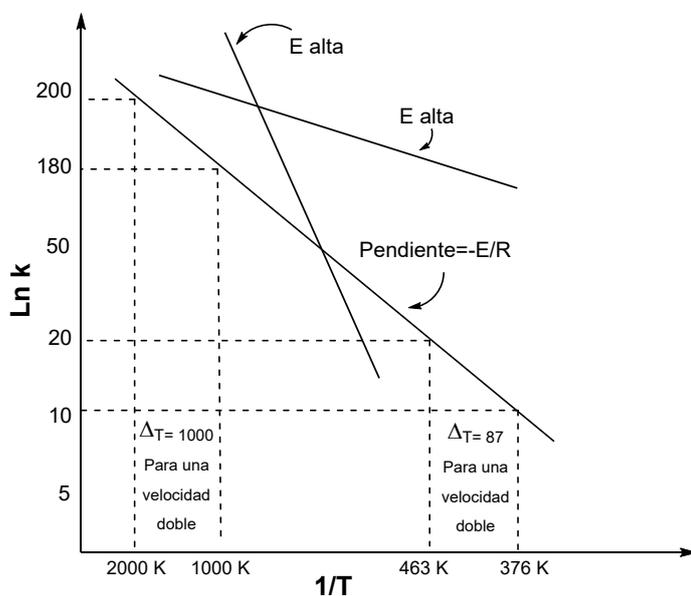


Figura 2.7.

Si se cumple la ecuación de Arrhenius, representando $\ln K$ frente a $1/T$ se obtiene una recta de pendiente grande si E es grande, y pendiente pequeña si E es pequeña.

Las reacciones con energía de activación grande son muy sensibles a la temperatura; las reacciones con energía de activación pequeñas son muy poco sensibles a la temperatura.

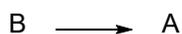
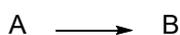
El efecto de la temperatura sobre una reacción es mucho mayor a temperatura baja que a temperatura alta.

Se deduce de la ecuación de Arrhenius que el factor de frecuencia K_0 no afecta a la influencia de la temperatura sobre la reacción. En una reacción real puede haber una pequeña influencia de la temperatura sobre este factor, sin embargo, es muy pequeña y puede despreciarse.

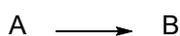
Hipótesis del estado estacionario y del equilibrio previo. Etapa determinante de una reacción química. Reacciones simples (elementales) y complejas

Haremos un breve repaso para tener en cuenta diversos conceptos

Reacciones reversibles:



Reacciones paralelas:



Reacciones consecutivas:



Ahora bien, elucidar un mecanismo de reacción no solamente consiste en encontrar una expresión para la velocidad de reacción en término de las concentraciones de las especies que intervienen, reactivos, productos, catalizadores, pero llevar a cabo este proceso constituye un excelente inicio.

Comparar entonces la expresión obtenida con la dependencia experimental de la velocidad con las mencionadas magnitudes nos indicará si el mecanismo propuesto puede ser una hipótesis adecuada para representar la reacción estudiada.

Consideremos la siguiente reacción consecutiva con una etapa reversible.



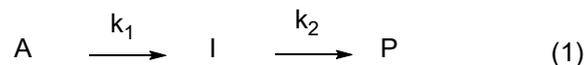
En este caso necesitamos expresar la concentración de cada especie en función del tiempo y de las constantes de velocidad de las reacciones en las que interviene.

La solución matemática exacta surge de las ecuaciones diferenciales para A, B y C.

Las ecuaciones diferenciales que deben plantearse son complejas y su resolución no es simple. Por eso, para encontrar una relación entre las concentraciones y poder escribir la ecuación de velocidad se recurre fundamentalmente a dos hipótesis:

- **Hipótesis del estado estacionario**
- **Hipótesis del pre-equilibrio**

Consideremos una reacción monomolecular consecutiva, donde I es una especie que se produce en el transcurso de la reacción y luego se consume para formar el producto. Lo llamaremos intermediario de reacción.



El mecanismo puede ser descrito por la siguiente serie de expresiones de velocidad:

$$-v_A = \frac{d[A]}{dt} = -k_1 C_A \quad (2)$$

$$v_I = \frac{d[I]}{dt} = k_1 C_A - k_2 C_I \quad (3)$$

$$v_P = \frac{d[P]}{dt} = k_2 C_I \quad (4)$$

Para una reacción en un reactor a volumen constante, encontrándose inicialmente sólo A presente en el mismo, las concentraciones de las especies A, B y C como función del tiempo están gobernadas por la siguiente ecuación de balance de masa para A, B y C:

$$C_P = C_{A_0} - C_A - C_I \quad (5)$$

La ecuación 2 corresponde a la descomposición de A para dar I, en un proceso de primer orden, por lo que la solución al integrar la ec. 2 queda como

$$C_A = C_{A_0} \cdot e^{-k_1 \cdot t} \quad (6)$$

La concentración del intermediario I debe obtenerse a partir de la integración de la ecuación 3, una ecuación diferencial lineal de 1er orden, y expresando la concentración de A por su respectiva expresión dada por la ecuación 6. Se obtiene entonces

$$\frac{dC_I}{dt} + k_2 C_I = k_1 C_{A_0} \cdot e^{-k_1 \cdot t} \quad (7)$$

$$C_I = C_{I_0} \cdot e^{-k_2 \cdot t} + \frac{k_1 C_{A_0}}{k_2 - k_1} \cdot (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_2 \cdot t}) \quad (8)$$

Considerando que la concentración inicial de I es cero, $C_{I0}=0$

$$C_I = \frac{k_1 C_{A0}}{k_2 - k_1} \cdot (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_2 \cdot t}) \quad (9)$$

La concentración de P puede ser determinada al sustituir las ecuaciones 6 y 9 en la ecuación 5.

$$C_P = C_{A0} \cdot \left[1 - \frac{k_2}{k_2 - k_1} \cdot e^{-k_1 \cdot t} - \frac{k_1}{k_2 - k_1} \cdot e^{-k_2 \cdot t} \right] \quad (10)$$

Posibles situaciones que pueden estudiarse para los valores de las constantes en reacciones consecutivas

Las reacciones que involucran más de un paso frecuentemente poseen un paso que es lento comparado con los otros, y la velocidad de reacción se encuentra limitada por la velocidad de esta etapa. El paso lento es llamado paso determinante de la reacción. Esto no ocurre en todas las reacciones, algunas veces las reacciones individuales poseen velocidades comparables.

Evaluaremos dos posibles situaciones: $k_2 \gg k_1$ y $k_1 \gg k_2$.

Si $k_2 \gg k_1$, el paso lento, determinante de la reacción, es la producción de I, una vez formado I éste reacciona rápidamente para dar lugar a P.

En la Figura 2.8 se puede apreciar esta situación. Podemos notar que la concentración de I, C_I se mantiene constante, con un valor pequeño.

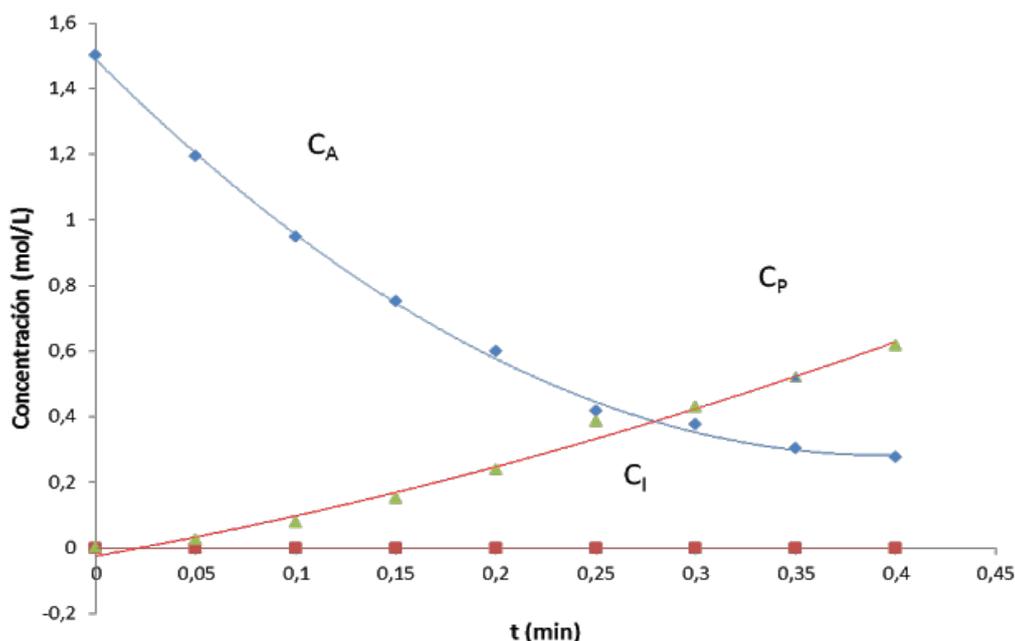


Figura 2.8. Perfil de concentraciones de reactivo (A), intermediario (I) y producto (P) si $k_2 \gg k_1$

La formación de I ocurre rápidamente, su concentración se mantiene constante mientras transcurre la reacción.

Si $k_1 \gg k_2$, la velocidad de formación del intermediario es mucho mayor que la velocidad de formación del producto P. De manera gráfica, podemos notar en la Figura 2.9 que la concentración de I nunca permanece estacionaria, la concentración de I es grande y siempre comparable a C_A y C_P ; por último, C_I siempre cae a cero al terminar la reacción.

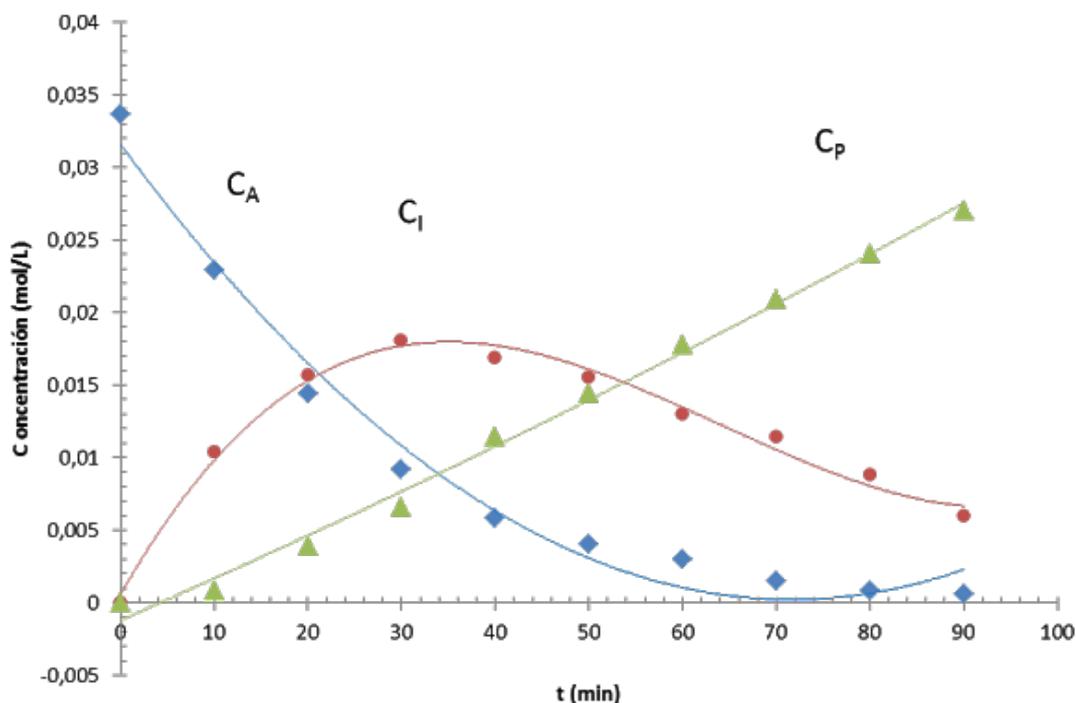


Figura 2.9. Perfil de concentraciones de reactivo (A), intermediario (I) y producto (P) si $k_1 \gg k_2$

En función de estos comportamientos se propuso una hipótesis a fin de elucidar un mecanismo de reacción en el cual se propone uno o más intermediarios de reacción:

➤ **Hipótesis del estado estacionario:**

La velocidad neta de producción del o los intermediarios de reacción es aproximadamente cero. Por lo tanto, la concentración C_I estacionaria del o los intermediarios es prácticamente constante:

$$\frac{dC_I}{dt} = 0$$

Esta hipótesis no puede aplicarse a reactivos y productos, pero puede aplicarse a los intermediarios de reacción. La hipótesis del estado estacionario permite un tratamiento simplificado de las velocidades de reacción si se cumple que la concentración de los intermediarios es mucho menor que la de los reactivos y productos.

Existe un *período de inducción* donde la concentración de los intermediarios aumenta de cero hasta su valor estacionario. Durante el período de inducción no es aplicable la hipótesis del estado estacionario. ¿Cuán largo es el período de inducción? Se estima en el orden del tiempo necesario para que al consumirse entre el 4-10% de la concentración inicial del reactivo, el intermediario alcance una concentración del 99% del valor del estado estacionario.

Para aplicar la hipótesis del estado estacionario consideremos la reacción:



La hipótesis se puede aplicar al intermediario B. Si se considera el mecanismo propuesto, entonces $d[B]/dt \gg 0$. La concentración estacionaria de este intermediario se indicará como $[B]_{ss}$ (aproximación del estado estacionario, ss).

$$\frac{d[B]}{dt} \approx 0 = v_1 - v_2 = k_1 \cdot [A] - k_2 \cdot [B]_{ss}$$

Luego

$$[B]_{ss} = \frac{k_1[A]}{k_2}$$

Como la velocidad del proceso

$$-\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = k_2 \cdot [B]_{ss} = k_1 \cdot [A] = k_1 \cdot [A]_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$$

De la solución exacta, puede obtenerse la concentración estacionaria de B si se supone que $k_2 \gg k_1$.

➤ Hipótesis de pre-equilibrio

Si el mecanismo involucra una etapa reversible



y el equilibrio se alcanza en condiciones tales que B se descompone para formar A con mayor velocidad que la que conduce a C (por ser este ejemplo una cinética de primer orden en cada etapa, entonces, debe esperarse que $k_{-1} > k_2$, si no fuese así, convendría hablar de velocidades, luego $v_{-1} > v_2$).

En estas condiciones, la velocidad de formación de C, que es la velocidad del proceso, depende de la concentración de equilibrio de B durante la reacción. Esta consideración es base para la hipótesis del pre-equilibrio y así poder deducir la ley de velocidad.

En estas condiciones, la constante de equilibrio K_e se expresa como

$$K_e = \frac{[B]}{[A]}, [B] = K_e \cdot [A]$$

la ley de velocidad será entonces:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2 \cdot [B] = k_2 \cdot K_e \cdot [A] = k' \cdot [A] \quad \text{con} \quad k' = k_2 \cdot K_e$$

Reacciones en solución

Hay diferentes reacciones que transcurren en solución y son diversos los factores que afectan a la velocidad además de los considerados en términos generales.

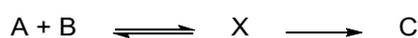
El disolvente puede jugar un papel importante y afectar a la velocidad de reacción, los factores de frecuencia y las energías de activación siempre que interaccionen con los reactivos o complejos activados.

En algunos casos la presencia del solvente puede estabilizar el complejo activado. Por ejemplo, en reacciones fotoquímicas en solución un par de radicales producidos inicialmente pueden, debido a encontrarse rodeados por moléculas del solvente, recombinarse antes de separarse.

Un factor importante a tener en cuenta son las interacciones electrostáticas entre las sustancias intervinientes en la reacción y las moléculas de disolvente. Este factor es importante especialmente en las reacciones en las que intervienen iones o moléculas muy polares, donde estas fuerzas ejercen un efecto predominante sobre el comportamiento cinético.

Además del efecto de la naturaleza del disolvente en reacciones donde intervienen iones, debe considerarse cómo se ve afectada la velocidad de reacción por la **fuerza iónica** del medio reaccionante.

Para analizar este efecto se propone la formación de un intermediario X, que es un complejo formado por la adición de los reactivos A y B:



La velocidad de reacción expresada a través de la formación de productos será:

$$v = k \cdot [X]$$

Entre los reactivos y el intermediario se establece un equilibrio:

$$K = \frac{a_X}{a_A a_B} = \frac{[X]}{[A][B]} \cdot \frac{\gamma_X}{\gamma_A \gamma_B}$$

La constante de equilibrio se expresa en término de las actividades y las actividades como el producto de la concentración por el respectivo coeficiente de actividad γ .

Despejando la concentración del intermediario y reemplazando en la ecuación de velocidad:

$$v = k \cdot K \cdot [A][B] \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_X}$$

Si llamamos

$$k' = k_0 \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_X}$$

y

$$k_0 = k \cdot K$$

aplicando logaritmos:

$$\log(k') = \log(k_0) + \log\left(\frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_X}\right)$$

Los coeficientes de actividad de iones pueden expresarse en términos de la fuerza iónica del medio (I), de la carga del ion y de un parámetro A que depende de la naturaleza dieléctrica del solvente, y de la temperatura

$$\log(\gamma_A) = -AZ_A^2\sqrt{I}$$

$$\log\left(\frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_X}\right) = \log(\gamma_A) + \log(\gamma_B) - \log(\gamma_X)$$

$$\log(k') = \log(k_0) - A\sqrt{I} \cdot [Z_A^2 + Z_B^2 - (Z_A + Z_B)^2] \text{ pues } Z_X = Z_A + Z_B$$

Luego

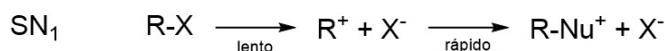
$$\log(k') = \log(k_0) + 2 \cdot Z_A \cdot Z_B A\sqrt{I}$$

La ecuación obtenida indica la dependencia de la constante de velocidad con la carga de las especies intervinientes en la formación del intermediario y de la fuerza iónica del medio.

En el caso de que uno de los reactivos sea una molécula neutra, el producto $Z_A Z_B$ es igual a cero y la constante de velocidad será independiente de la fuerza iónica. En un estudio experimental donde se evalúa la constante de velocidad de reacción a diferentes fuerzas iónicas, se puede interpretar qué especies intervienen en la reacción de acuerdo a la dependencia del $\log k'$ con \sqrt{I} . En el caso de que uno de los reactivos sea una molécula neutra, el producto $Z_A Z_B$ es igual a cero y la constante de velocidad será independiente de la fuerza iónica. Si la pendiente es negativa, indica que el producto $Z_A Z_B < 0$ y las cargas de los iones serán diferentes. Por el contrario, si la pendiente es positiva, el producto $Z_A Z_B > 0$ indica que los iones que intervienen tienen la misma carga.

Solvólisis y pares iónicos

Una contribución extremadamente importante al mecanismo de sustitución nucleofílica fue realizada por Ingold en 1933: SN₁ y SN₂.



$$-\frac{d[\text{RX}]}{dt} = k[\text{RX}]$$



$$-\frac{d[\text{RX}]}{dt} = k[\text{RX}][\text{Nu}]$$

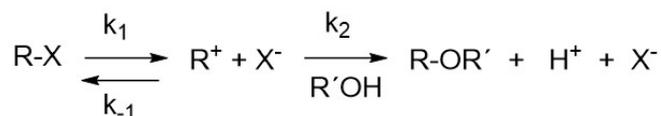
La diferencia en la ley de velocidad para estas dos clases de mecanismos de sustitución provee un camino experimental para distinguir entre ellos en la mayoría de los casos.

Desafortunadamente, las reacciones de solvólisis son una excepción. En los casos en los que el nucleófilo es el solvente, la ecuación de velocidad para una SN₂ es:

$$-\frac{d[\text{RX}]}{dt} = k[\text{RX}][\text{Sv}] = k'[\text{RX}]$$

siendo indistinguible experimentalmente de un proceso SN₁.

Una complicación presentada por las reacciones de solvólisis es que el solvente suele ser un nucleófilo débil, por lo que se puede esperar que el contraión, X⁻, compita eficazmente por el ion carbonio en una reacción SN₁. En otras palabras, uno tiene que permitir la posibilidad de reversibilidad en el primer paso.



$$-\frac{d[\text{RX}]}{dt} = k_1[\text{RX}] - k_{-1}[\text{R}^+][\text{X}^-]$$

$$\frac{d[\text{R}^+]}{dt} = k_1[\text{RX}] - k_{-1}[\text{R}^+][\text{X}^-] - k_2[\text{R}^+] = 0 \quad (e.e)$$

$$[\text{R}^+] = \frac{k_1[\text{RX}]}{k_2 + k_{-1}[\text{X}^-]}$$

k_2 es una constante de velocidad de pseudo primer orden que contiene la concentración del solvente

$$k_2 = k'_2[R'OH]$$

Esta ecuación lleva a las siguientes predicciones:

- Dado que X- se produce en la reacción, al graficar $\ln [RX]/[RX]$ vs tiempo, en lugar de dar una recta perfecta, se observaría una curvatura.
- El agregado de X- disminuiría la constante de velocidad observada.

Determinación de la concentración en función del tiempo

Para determinar la ley de velocidad de una reacción utilizando cualquiera de los métodos descritos anteriormente es necesario seguir la evolución de la concentración de alguno de los reactivos o productos con el tiempo. Existen diferentes métodos que podemos clasificarlos en:

Métodos químicos o discontinuos

Consiste en extraer a diferentes tiempos una muestra de la reacción y valorar la misma a fin de obtener la concentración de reactivo.

La reacción se puede detener por varios procedimientos:

- Enfriando
- Eliminando el catalizador
- Diluyendo
- Añadiendo especies que reaccionen con los reactivos

Métodos físicos o continuos

Consiste en medir una propiedad que dependa de la concentración de un reactivo a lo largo del tiempo, por ejemplo, presión, volumen por métodos electroquímicos: medidas conductimétricas, potenciométricas, entre otras. Estas técnicas son aplicables a reacciones no muy rápidas, para reacciones rápidas se utilizan técnicas específicas.

Ahora, si la propiedad depende de la concentración de varias especies, se genera un problema importante.

Relación entre velocidad y equilibrio: su utilidad en la investigación de mecanismos

En una reacción general



Si la reacción avanza, y reaccionan $a \cdot dn$ moles de A con $b \cdot dn$ moles de B, el cambio de energía libre será:

$$dG = -a \cdot \mu_a dn - b \cdot \mu_b dn + c \cdot \mu_c dn + d \cdot \mu_d dn$$

$$dG = \sum_i \mu_i (v_i dn)$$

Donde μ_i es el potencial químico de la especie i , expresado como

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln a_i$$

μ_i^0 es el potencial químico en condiciones estándar, y a_i es la *actividad* de la sustancia. Para sistemas ideales la *actividad* es la concentración relativa a las condiciones estándar. Así, para gases $a_i = p_i/p_0$ siendo $p_0 = 1 \text{ atm}$; y para soluciones ideales $a_i = C_i/C_0$ siendo $C_0 = 1 \text{ M}$.

El sentido físico del potencial químico es la variación de energía libre del sistema correspondiente a un cambio infinitesimal en el número de moles del constituyente i cuando la presión, temperatura y cantidad de moles de los otros constituyentes se mantienen constantes.

Definimos la energía libre de reacción $\Delta_r G$ como el cambio de energía libre con el avance de la reacción

$$\Delta_r G = \frac{dG}{dn} = \sum_i \mu_i v_i$$

el subíndice r hace referencia a que se trata de una reacción química, distinguiéndose así de un cambio de estado, de un proceso en solución, etc.

Para la reacción anterior,

$$\Delta_r G = c\mu_C^0 + d\mu_D^0 - a\mu_A^0 - b\mu_B^0 + RT \ln \frac{a_C^c a_D^d}{a_A^a a_B^b}$$

$$c\mu_C^0 + d\mu_D^0 - a\mu_A^0 - b\mu_B^0 = \Delta_r G^0$$

es la variación de energía libre asociada a la conversión de cantidades estequiométricas de reactivos en productos en condiciones estándar, y se denomina *energía libre de reacción estándar*.

Así,

$$\Delta_r G = \Delta_r G^0 + RT \ln Q$$

Siendo Q el cociente de reacción, definido como la relación entre actividades (presiones, concentraciones) de productos y reactivos elevadas a sus coeficientes estequiométricos.

$$Q = \frac{a_C^c a_D^d}{a_A^a a_B^b}$$

En equilibrio químico, a temperatura y presión constantes, $dG = 0$, $\Delta_r G = 0$, y el cociente de reacción es la constante de equilibrio K_{eq} , muchas veces denotada simplemente K .

$$\Delta_r G = \Delta_r G^0 + RT \ln \frac{a_{C,eq}^c a_{D,eq}^d}{a_{A,eq}^a a_{B,eq}^b} = 0$$

$$\Delta_r G = \Delta_r G^0 + RT \ln K_{eq} = 0$$

$$\Delta_r G^0 = -RT \ln K_{eq}$$

$$K_{eq} = e^{-\Delta_r G^0 / RT}$$

Las reacciones químicas evolucionan hasta que se alcanza la condición de equilibrio, las concentraciones o presiones de productos y reactivos son tales que el cociente de reacción vale precisamente K_{eq} .

La constante de equilibrio es adimensional y es la que se determina experimentalmente.

Sin embargo, es común usar las constantes de equilibrio de concentración K_c , que son las que se obtienen por determinación de las concentraciones (por ejemplo, por cromatografía gaseosa o espectroscopia) en lugar de las actividades. En realidad, las K_c no son realmente constantes, ya que no dependen sólo de la temperatura, sino también de los valores absolutos de las concentraciones, o sea, del grado de dilución, dependencia que se expresa en función de la fuerza iónica del medio. Cuando se determina un valor de K_c hay que especificar el intervalo de concentraciones en el que dicho valor es prácticamente constante.

En condiciones de dilución infinita, el valor de K_c coincide con K_{eq} para un sistema reactivo dado, y el primero se suele acercar a este último si las condiciones son bastante diluidas, por lo que K_{eq} puede determinarse a veces por extrapolación de valores de K_c .

La relación entre velocidad y equilibrio se establece en la práctica para reacciones reversibles cinéticamente simples que, además, se encuentren en equilibrio termodinámico.

Para la reacción:



La velocidad de la reacción directa es v_d

$$v_d = k_d [A]^a [B]^b$$

Y la velocidad de la reacción inversa es v_i

$$v_i = k_i [C]^c [D]^d$$

En el equilibrio, la velocidad de la reacción directa e inversa se igualan, de modo que

$$k_d[A]^a[B]^b = k_i[C]^c[D]^d$$

$$\frac{k_d}{k_i} = (K_c)^x$$

donde el exponente x depende de cómo se haya definido K_c , pudiendo definirse K_c de forma tal que x sea 1. Bajo un conjunto dado de condiciones, la composición de la mezcla de equilibrio está determinada por las magnitudes de las constantes de velocidad para las reacciones directa e inversa. De esta manera, se establece una relación entre magnitudes cinéticas y una magnitud termodinámica.

Reglas prácticas para la interpretación mecanística de las ecuaciones de velocidad

Un mecanismo particular para una reacción siempre define una única ley de velocidad para la cinética, la inversa no es verdadera. Excepto en los casos más complicados, deducir la ecuación teórica de velocidad correspondiente a un mecanismo ya postulado, es relativamente fácil, pero el problema inverso no es tan sencillo.

En la práctica, el investigador recurre a toda la información experimental disponible y la calculada para postular un mecanismo, pero nos dedicaremos, en este punto, a la información extraíble de la ecuación de velocidad, suponiendo que se conoce la estequiometría de la reacción.

Para una reacción de un solo paso, la ley de velocidad

$$v = k[A]^a[B]^b \dots$$

define un estado transición de composición química $aA + bB + \dots$

Esta conclusión, se deriva a partir de la teoría del estado de transición para reacciones químicas presentado anteriormente



En la ecuación (I) los reactivos, A y B, se supone que están en equilibrio con el complejo activado TS. La constante de equilibrio, K, se define de la forma habitual

$$K = \frac{[TS]}{[A]^a[B]^b}$$

Por lo tanto

$$[TS] = K[A]^a[B]^b$$

De acuerdo a la teoría del estado de transición, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración del complejo activado:

$$v = c. [TS]$$

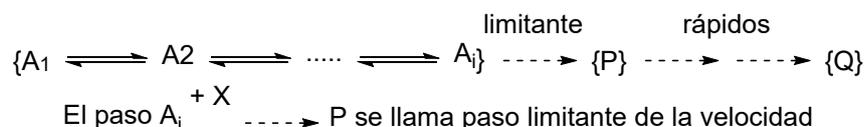
Donde c es una constante de proporcionalidad. Por lo tanto

$$v = c. K. [A]^a [B]^b$$

el cual tiene entonces la forma de la ley empírica de velocidad.

Se pueden considerar algunas reglas prácticas para interpretar las ecuaciones de velocidad. Dichas reglas sólo se cumplen para reacciones cuya cinética es analizable mediante la aproximación del **paso limitante de velocidad**. En ella, asumimos que la velocidad de reacción global está determinada por la velocidad de reacción de la etapa lenta del mecanismo. Para ello la etapa lenta es la transformación directa e irreversible de un agregado cinético en productos, o en intermediarios que rápidamente den productos.

Esquemáticamente:



La influencia de cualquier factor sobre la velocidad de una reacción no puede indicar nada respecto a los pasos posteriores al paso limitante de la velocidad, por la sencilla razón de que los posibles efectos sobre dichos pasos no se manifestarían en la velocidad.

REGLA 1: Una ecuación de velocidad con varios términos sumandos, indica que en la reacción hay dos o más reacciones en paralelo.

REGLA 2: Con algunas excepciones, la ecuación de velocidad indica la composición atómica y la carga global del conjunto de especies que intervienen en el paso limitante de velocidad. En el numerador de la ecuación aparecen todas las entidades que han de unirse para formar el estado de transición y, en el denominador, todas las que han de eliminarse en los pre-equilibrios.

Esta es la regla básica. Es necesario notar que cada entidad molecular se une o se elimina con un coeficiente igual al exponente de la especie química correspondiente en la ecuación de velocidad. Las especies cuyas concentraciones no cambiaron apreciablemente durante los ensayos cinéticos, bien porque estaban en gran exceso (por ejemplo, el solvente), o bien porque se mantuvieron constantes artificialmente, no aparecen en la ecuación de velocidad, y, por lo tanto, no se contabilizan al aplicar esta regla.

La ecuación de velocidad sólo proporciona información acerca de la composición y carga globales del estado de transición del paso limitante de la velocidad, pero no da ninguna información sobre la **posible estructura** de dicho estado, esta información puede obtenerse por otros métodos, tales como influencia de la temperatura, del solvente, de los sustituyentes, estereoquímica, etc.

REGLA 3: Cuando el orden total de una reacción es mayor que 3, existe algún pre-equilibrio anterior al paso limitante de velocidad.

Esta regla es una consecuencia directa del hecho de que las reacciones elementales de molecularidad mayor que tres son altamente improbables. Si el orden es justamente 3, es probable que también haya algún pre-equilibrio, pero no es tan seguro como en el caso de que sea mayor que 3.

REGLA 4: Si hay factores de concentración en el denominador de la ecuación de velocidad, ha de haber algún pre-equilibrio.

En general, cuando se establece un equilibrio, y el conjunto de especies de uno de los lados del mismo sufre una reacción, no puede saberse por procedimientos puramente cinéticos cuál de los dos lados del equilibrio toma parte en dicha reacción.

REGLA 5: Si alguna concentración aparece en la ecuación de velocidad con un exponente no-entero, existe necesariamente algún pre-equilibrio.

Esto es una consecuencia de que, si la reacción se pudiera interpretar por un mecanismo con único paso, el orden coincidiría con la molecularidad, y no se concibe una molecularidad no-entera. Recordemos que los coeficientes fraccionarios en las ecuaciones químicas representan sólo relaciones estequiométricas vacías de significado cinético.

Los órdenes fraccionarios son muy comunes en reacciones radicalarias en cadena. Es interesante mencionar un caso típico de reacción no-radicalaria en el que también aparecen exponentes fraccionarios, concretamente 1/2. Se trata de las reacciones en las que un sustrato está sujeto a catálisis ácida (o básica) específica por el ion lio (o liato), siendo la única fuente de iones lio (o liato) un ácido (o base) débil.

Por ejemplo:

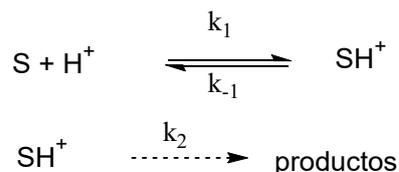
Si AH es el único ácido presente en el medio, su K_a en este medio es muy pequeña, y representamos por H^+ al ion lio correspondiente al disolvente en el que se lleve a cabo la reacción (H_3O^+ , ROH_2^+ , etc.), se tiene que:

$$[H^+] \cong [A^-] \ll [AH]$$

Por lo que, en todo momento

$$[H^+] \cong \sqrt{K_a[AH]}$$

Si el mecanismo es:



$$v = k_2[SH^+] = k_1k_2[S][H^+] = k_1k_2k_a^{1/2}[S][SH]^{1/2}$$

Así, si experimentalmente se observa, en un caso semejante, una ecuación de velocidad del tipo $v=k[S][AH]^{1/2}$, quiere decir, no que hay una catálisis por AH, como parece, sino que hay una catálisis específica por ion lio.

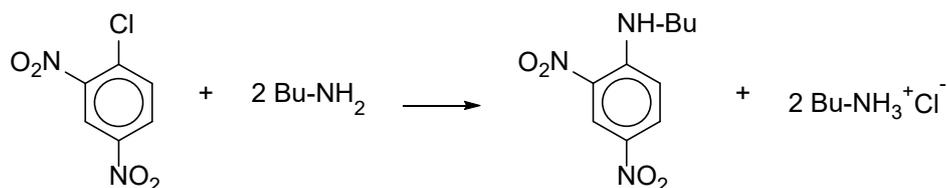
Un fenómeno completamente análogo sucede cuando hay una catálisis específica por ion liato (HO^- , RO^- , etc) generado por disociación básica de una base débil (por ejemplo, una amina): la cinética muestra un orden $\frac{1}{2}$ respecto a la base.

REGLA 6: Si en una reacción ajustada el coeficiente estequiométrico de un reactivo es **mayor** que su orden parcial, hay algún paso posterior al paso limitante de la velocidad (en general, a los que influyen en la cinética) en el que está implícito dicho reactivo.

Por ejemplo, en la bromación de la acetona, uno de los reactivos consumidos, el bromo, mostró un orden cero. La conclusión fue que el bromo intervenía en un paso posterior al paso limitante de la velocidad.

Según esta regla, la comparación entre la estequiometría y la ecuación de velocidad de una reacción indica que ha de haber algún paso posterior al paso limitante de velocidad. Sin embargo, no se concluye nada sobre la naturaleza de dicho paso.

Veamos un ejemplo. En la siguiente reacción:

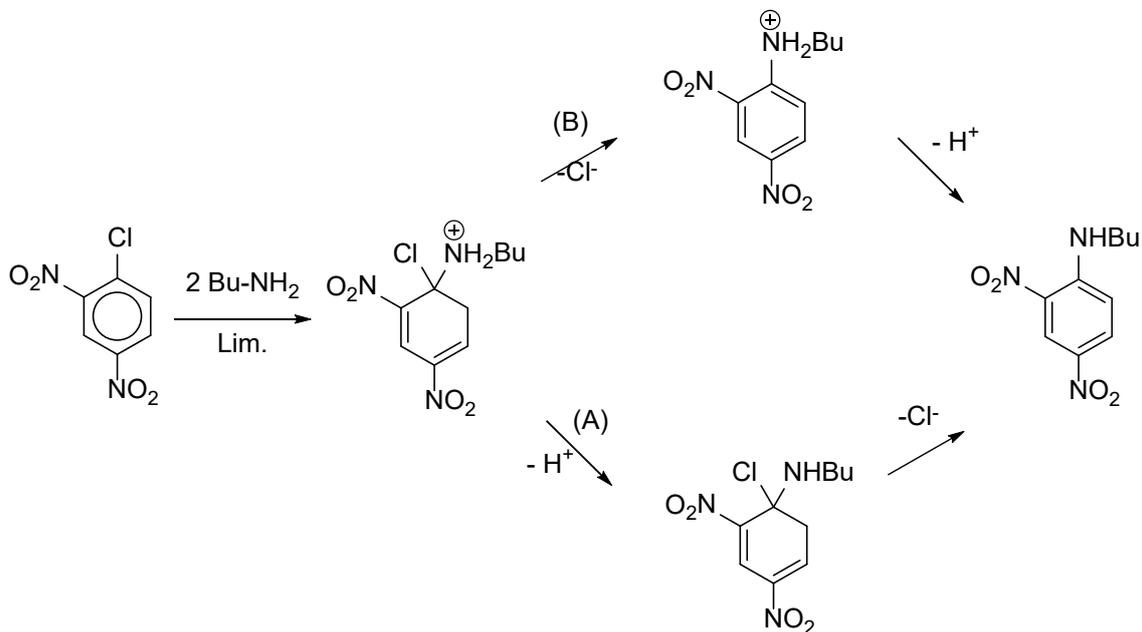


la ecuación de velocidad muestra un primer orden respecto a cada uno de los dos reactivos.

Según la regla 6, debe haber algún paso posterior al paso limitante de la velocidad en el que está implicada la butilamina.

Por comparación con otros casos, es razonable pensar que el paso limitante de la velocidad en esta reacción es la formación del intermedio (I), y que la amina le sustrae un protón en un paso posterior.

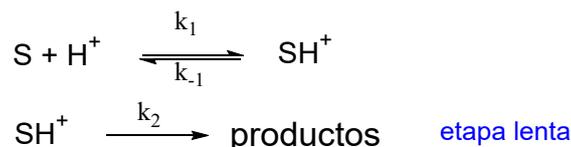
Pero lo que no puede saberse por procedimientos cinéticos, directos o indirectos, es si el arrancamiento del protón tiene lugar antes (ruta A) o después (ruta B) de la expulsión del Cl⁻, es decir, no se puede distinguir entre:



La situación complementaria a aquella para la que se formuló la regla 6 no está tan clara. Si una especie química tiene un coeficiente estequiométrico **menor** que su orden parcial, dicha especie se ha producido, probablemente, como un producto de reacción en el paso limitante de la velocidad, o en un paso posterior. Esta situación es típica de un **catalizador**, el que **no aparece en la estequiometría** de la reacción, pero **su concentración sí aparece en la ecuación de velocidad**.

REGLA 7: Si en una ecuación de velocidad aparecen términos sumandos en el denominador, es posible que la cinética no sea analizable por la aproximación del paso limitante de la velocidad. Pero si se acepta que dicha aproximación es válida, la presencia de términos sumandos en el denominador indica probablemente que un reactivo está distribuido en varias especies químicas y que no se ha formulado la ecuación de velocidad en función de la concentración de una de las especies, sino en función de la concentración global de todas (concentración analítica).

La situación anterior se da a menudo cuando hay equilibrios ácido-base y una de las formas en equilibrio es reactiva y la otra, no. Por ejemplo, en el mecanismo:



Si suponemos que el segundo paso es el paso limitante de la velocidad, que la conversión de S en SH⁺ es importante (k₁ es relativamente grande), y que la ecuación de velocidad se ha

formulado en función de la concentración analítica de S ($[S]_{anal} = [S] + [SH^+]$), una ecuación de velocidad como:

$$v = \frac{d[prod]}{dt} = \frac{[S]_{anal}[H^+]}{1 + k_1[H^+]}$$

es perfectamente compatible con el mecanismo ya que la ecuación teórica de velocidad es:

$$v = k_2[SH^+]$$

$[SH^+]$ se puede deducir igualando la velocidad de las reacciones directa e inversa del pre-equilibrio, de modo que

$$k_1[S][H^+] = k_{-1}[SH^+]$$

$$[SH^+] = \frac{k_1}{k_{-1}} [S] [H^+]$$

A su vez, de la relación de la concentración analítica de S:

$$[SH^+] = [S]_{anal} - [S]$$

Igualando ambas expresiones, despejando $[S]$ y reemplazando en la ecuación de velocidad global teórica se obtiene

$$v = \frac{k_2 k_1}{k_{-1}} \left(\frac{[S]_{anal}[H^+]}{1 + k_1[H^+]} \right)$$

que tiene la forma de la ecuación de velocidad experimental.

Aunque estrictamente las reglas anteriores sólo son válidas para cinéticas analizables con la aproximación del paso limitante de velocidad, en general, en todos los casos puede extraerse información mecanística de la ecuación de velocidad.

Bibliografía

Laidler K.J. (1965). *Chemical Kinetics*. McGraw-Hill.

Moore, J.W, and Pearson, R.G. (1981). *Kinetics and Mechanism*. John Wiley & Sons.

CAPÍTULO 3

Estructura y reactividad

Javier G. Carreras, Matías N. Pila y Patricia E. Allegretti

Información obtenible de la influencia de la temperatura en la velocidad de reacción

La forma de la ecuación de velocidad proporciona información sobre la composición y cargas globales del estado de transición en una reacción, pero no sobre las estructuras de dichos estados de transición. Son los estudios de la influencia de la temperatura sobre la velocidad de reacción los que nos permitirán obtener información sobre las estructuras. Repasemos algunos conceptos y veámoslos ahora desde otro punto de vista.

Ley de Arrhenius. Determinación experimental de los parámetros de Arrhenius

Generalmente una reacción química se acelera cuando aumenta la temperatura. Una regla empírica de Química Orgánica dice que a "grosso modo", cuando la temperatura se aumenta unos 10 °C la velocidad de la reacción en solución se duplica o triplica.

La ley de Arrhenius se expresa:

$$\ln k = \ln A - E_a/(RT) \quad \text{o} \quad k = A \exp(-E_a/RT)$$

Donde E_a es la Energía de activación, y A es un factor pre-exponencial cuyas dimensiones son las mismas que k .

La influencia de T en la constante específica de velocidad k se ajusta razonablemente bien a la ecuación de Arrhenius, por lo que la expresión anterior se transformó en la ley de Arrhenius con amplio soporte experimental.

Si una reacción, en un determinado intervalo dado de temperatura sigue la ley de Arrhenius, una regresión lineal permitirá entonces el cálculo de los parámetros E_a y A , los cuales, por definición, son independientes de la temperatura. (Graficando $\log k$ en función de T^{-1} , o realizando la regresión, la pendiente da como resultado E_a/RT y la ordenada al origen, A).

En algunas ocasiones, particularmente cuando el intervalo de temperatura estudiado es muy grande, una investigación cuidadosa muestra que el modelo lineal de esta ecuación no es completamente adecuado para representar la variación de $\ln k$ con T^{-1} .

Al comparar valores de Energía de activación determinados, para una misma ecuación, en intervalos de temperatura muy distantes entre sí, es relativamente frecuente que E_a varíe de un intervalo a otro, en contra de lo que implica un cumplimiento estricto de la ley de Arrhenius.

$$k = B T^c \exp (-E_a/RT)$$

Esta ecuación empírica tiene justificación teórica e incluye a la ley de Arrhenius como caso particular ($c=0$).

La interpretación mecanística más sencilla de la ley de Arrhenius, todavía esencialmente válida, es la de que las moléculas han de adquirir una cierta E cinética (E_a) para poder reaccionar, representando el término $\exp (- E_a / RT)$ la fracción de moléculas que, en una distribución de Boltzmann, han adquirido dicha energía.

La primera teoría sobre reacciones gaseosas fue la teoría de las colisiones, en la cual la velocidad de una reacción se iguala al número de colisiones (factor de frecuencia) multiplicado por la fracción de colisiones que da como resultado un cambio químico (factor estérico).

Desgraciadamente, las constantes de velocidad calculadas mediante esta teoría son en general demasiado altas y, además, los factores pre-exponenciales calculados son todos muy parecidos, sin mostrar una variación importante con el cambio estructural de los reactivos; todo esto ha hecho que esta teoría no se use en la discusión mecanística de las reacciones, la cual se suele hacer usando la terminología de la teoría del estado de transición.

Eyring y Polanyi en 1931 introdujeron la idea de que una reacción química puede representarse por un camino sobre una superficie (o hipersuperficie) de energía potencial.

En 1935 se formuló una teoría cuantitativa de velocidad conocida como teoría del estado de transición (o del complejo activado, o de las velocidades absolutas). En el marco de esta teoría, un estado de transición o complejo activado es un concepto teórico que corresponde a una configuración atómica con la misma probabilidad de evolucionar hacia los reactivos que hacia los productos.

En la descripción teórica de las reacciones mediante superficies de E potencial, un estado de transición es un punto "silla de montar" que enlaza dos "pozos" (y sólo dos) de E potencial, con una caracterización matemática muy precisa: es un mínimo relativo o un punto de inflexión respecto a todas las posibles direcciones de evolución excepto una, la llamada coordenada de reacción, respecto a la cual es un máximo relativo.

En el marco de la teoría del estado de transición, cada estado de transición está caracterizado por una función de partición Q^\ddagger y el cálculo de la constante de velocidad para una reacción bimolecular elemental



se lleva a cabo mediante la ecuación de Eyring

$$k^0 = k \frac{k_B T}{h} \frac{Q^\ddagger}{Q_A Q_B} \exp(-E_0/RT)$$

donde k_B = constante de Boltzman; h = constante de Planck, las Q son funciones de partición, E_0 es la diferencia entre la energía del estado de transición y la suma de las energías A y B, todas ellas en el punto cero, y k es el llamado coeficiente de transmisión, el que expresa la probabilidad de que el estado de transición evolucione para dar productos y cuyo valor está normalmente entre 0,5 y 1.

Mediante la ecuación de Eyring se han calculado las constantes de velocidad para un número considerable de reacciones en fase gaseosa, obteniéndose una buena concordancia con los valores experimentales, lo que justifica la popularidad de esta teoría.

Influencia de la temperatura en la velocidad de reacción, expresada en forma de los parámetros de Eyring: ΔS^\ddagger ; ΔH^\ddagger ; ΔG^\ddagger

La expresión termodinámica de la ecuación de Eyring en función de las entalpías y entropía de activación queda en la forma:

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$$

Ecuación 1

El factor I incluye la variación de k con el medio de reacción, aunque suele omitirse.

La expresión termodinámica en función de la entalpía y entropía de activación es la siguiente:

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp(\Delta S^\ddagger/R) \exp(-\Delta H^\ddagger/RT)$$

Ecuación 2

Dividiendo por T y aplicando \ln

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT}$$

Ecuación 3

En la mayoría de los casos se considera que E_a y $\ln A$ son independientes de la temperatura, mientras que ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger no lo son. Como las variaciones de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger con la temperatura, en intervalos de temperatura no muy grandes, suelen ser de igual orden de magnitud que sus incertidumbres experimentales, estos parámetros de Eyring se consideran aproximadamente independientes de T .

Derivando la ecuación 3

$$\frac{d(\ln k)}{dT} = \frac{\Delta H^\ddagger}{RT^2} + \frac{1}{T}$$

Para la ecuación de Arrhenius

$$\frac{d(\ln k)}{dT} = \frac{E_a}{RT^2}$$

Comparando ambas ecuaciones surge

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad \text{Ecuación 4}$$

A partir de la ecuación 3 y considerando la 4 se obtiene

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln T - \frac{E_a}{RT} + 1$$

teniendo en cuenta que $\ln k = \ln A - E_a / RT$, tenemos

$$\ln A = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln T + 1$$

y

$$\Delta S^\ddagger = R (\ln A - \ln T - \ln (k_B/h) + 1)$$

En las unidades del Sistema Internacional y utilizando logaritmos decimales:

$$\Delta S^\ddagger \text{ (J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}\text{)} = 19,146 \log (A / T) - 205,9$$

Otra forma de expresar ΔS^\ddagger

$$\Delta S^\ddagger \text{ (J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}\text{)} = \Delta H^\ddagger / T + 19,146 \log (k / T) - 197,5$$

Información extraíble de la Entropía de Activación

De todos los parámetros experimentales la entropía de activación es la que proporciona la información mecanística más rica, la cual se suele interpretar en términos de la estructura del hipotético estado de transición, estado de transición que será el correspondiente al único paso,

si la reacción no tiene intermedios, y el del paso limitante de la velocidad, si se puede hacer esta aproximación.

Para interpretar mecanísticamente el valor de ΔS^\ddagger , hay que considerar la formación del estado de transición desde un punto de vista termodinámico- estadístico.

Cuando una o dos entidades moleculares forman un estado de transición, se modifica tanto la magnitud como la distribución de la energía total.

Las variaciones en la magnitud de la energía se manifiestan en ΔH^\ddagger , mientras que ΔS^\ddagger refleja las modificaciones en las distribuciones de la energía (entropía térmica) y de la masa (entropía configuracional o de mezcla).

Cuanto mayor sea el valor de ΔS^\ddagger , el estado de transición está tanto más "desordenado" con respecto a los reactivos, entendiendo que este "desorden" no es sólo respecto a la distribución de los núcleos sino también, y, frecuentemente en forma predominante, respecto a la distribución cuantizada de la energía.

A efectos entrópicos lo importante es considerar cómo están espaciados los distintos niveles de energía. Este espaciado es muy diferente para las distintas clases en las que se "reparte" la energía, lo que se manifiesta directamente en las frecuencias de absorción de las distintas espectroscopias. Así, la separación entre niveles electrónicos es muy grande, lo que hace que normalmente sólo esté ocupado el nivel inferior (espectroscopia UV-visible); le sigue la separación entre niveles vibracionales (espectroscopia IR); viene después la separación entre niveles rotacionales (espectroscopia de microondas) y, finalmente, la separación entre niveles traslacionales es tan pequeña que, en la práctica existe un continuo de Energía traslacional.

Dentro de la Energía rotacional se suele distinguir la Energía de rotación-interna, es decir, la asociada a las rotaciones de grupos dentro de la molécula (típicamente, rotaciones alrededor de enlaces sencillos), la cual conlleva un espaciado de energía algo mayor que la rotación de la molécula como un todo. La separación de los niveles de todos los tipos de energía se hace menor al aumentar la masa de la entidad molecular.

Está bien establecido que cuanto menor es el espaciado entre niveles energéticos en una entidad molecular, mayor es el número de posibles distribuciones de energía (número de estados microcósmicos = probabilidad termodinámica) correspondientes a una energía total dada (a un estado macroscópico), y, por lo tanto, mayor es la entropía molar de la especie química representada por dicha entidad molecular. Según lo visto anteriormente, toda redistribución de E que sigue el sentido

(electrónica) \longrightarrow (vibracional) \longrightarrow (rotacional) \longrightarrow (traslacional),

conlleva un aumento de entropía y, complementariamente, toda redistribución que siga el sentido opuesto, una disminución.

En la formación de un estado de transición, tiene lugar una redistribución de la E; típicamente tendrá lugar la transformación de libertades de traslación, rotación o rotación interna en vibraciones, o viceversa, lo que permite una justificación cualitativa del signo y valor de la variación de la

entropía de activación, ΔS^\ddagger . Esta interpretación permitió elaborar una serie de reglas empíricas y generales, que, usadas a la inversa, constituyen criterios mecanísticos muy valiosos.

Estas reglas son de aplicación inmediata para reacciones en fase gaseosa y para reacciones en solución en las que no haya reactivos o estados de transición polares, ya que en las reacciones polares los fenómenos de solvatación juegan un papel muy importante y no siempre previsible en la "ordenación" de reactivos y estados de transición, complicando así la aplicación de estas reglas.

Regla 1: reacciones bimoleculares

"Una reacción bimolecular tiene $\Delta S^\ddagger < 0$ y grande (en valor absoluto)".

En el proceso en el que dos especies se unen para formar un estado de transición y varios de rotación se transforman en grados de libertad de rotación interna y en vibraciones. A un proceso bimolecular, por el hecho de serlo, le corresponde un ΔS^\ddagger del orden de -80 J / K mol.

Regla 2: Estados de transición cíclicos

"La formación de un estado de transición cíclico conlleva un $\Delta S^\ddagger < 0$ y mediano" En una reacción monomolecular en la que se forme un estado de transición cíclico, se pierden grados de libertad de rotación, pero no de traslación, lo que justifica el valor de ΔS^\ddagger observado, que suele estar entre -10 y -40 J / K mol.

Regla 3: Relajación de la tensión de anillo

"La apertura de anillos de 3 o 4 carbonos al pasar al estado de transición conlleva un ΔS^\ddagger positivo y pequeño-mediano".

Regla 4: Tensión estérica en el estado de transición

"La presencia de tensión estérica entre sustituyentes en la formación del estado de transición se manifiesta, no sólo en un aumento de ΔH^\ddagger , sino también en una disminución de ΔS^\ddagger ".

La disminución de ΔS^\ddagger se comprende por la mayor necesidad de "ordenación" en el estado de transición para que los sustituyentes se "acomoden" en él (es decir, disminución de las posibilidades de movimiento).

Regla 5: Disociación homolítica de enlace

"La disociación homolítica de un enlace conlleva una entropía de activación positiva y mediana". Los valores de ΔS^\ddagger asociados a las fragmentaciones homolíticas de enlace están entre +20 y +60 J/Kmol.

Regla 6: Estado de transición polar a partir de reactivos no polares

"Cuando se forma un estado de transición polar a partir de reactivos poco o nada polares, ΔS^\ddagger es negativo, dependiendo su valor de la magnitud de la carga creada y del poder solvatan-te del solvente".

En las reacciones en solución, la magnitud de ΔS^\ddagger depende mucho de la posible solvatación diferenciada del estado de transición y de los reactivos, pues la solvatación conlleva una orientación de las moléculas del solvente, lo que significa una pérdida de libertades de traslación o rotación de las mismas. Dado que los iones y, en general, las sustancias muy polares están mucho más solvatadas que las especies neutras, se comprende fácilmente la generalización anterior. El ΔS^\ddagger asociado a la aparición de un par iónico es del orden de -40 a -120 J / K mol.

Regla 7: Estado de transición menos polar que los reactivos

"La formación de un estado de transición poco polar a partir de reactivos polares conlleva una entropía de activación positiva".

Reacciones de solvólisis. Solvólisis catalizada por ácido

Los mecanismos SN_1 y SN_2 , aun tratándose de casos extremos, no pueden distinguirse cinéticamente en las reacciones de solvólisis, dado que el nucleófilo es el propio solvente.

Pero, dado que SN_1 conlleva un proceso monomolecular de tipo disociativo y SN_2 , uno bimolecular de tipo asociativo, es de esperar que, para sustratos similares, una solvólisis SN_1 tenga una ΔS^\ddagger mayor que una solvólisis SN_2 .

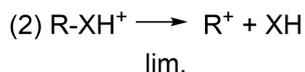
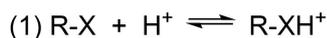
En general, en las reacciones de solvólisis es difícil de interpretar la ΔS^\ddagger , dado que se superponen simultáneamente tres efectos:

- el hecho de que el mecanismo puede ser asociativo (SN_2) o disociativo (SN_1).
- el hecho de que la magnitud de la carga que aparece en el estado de transición puede variar mucho.
- el efecto que la aparición de carga tiene sobre ΔS^\ddagger depende mucho de la polaridad del solvente.

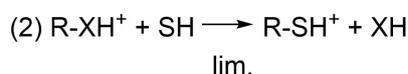
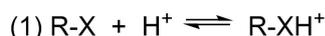
Respecto a este último efecto, el agua ocupa una posición singular; sus moléculas poseen una asociación intermolecular tan fuerte que la aparición de un ion puede llegar a producir más "desorden" que "orden", haciendo que ΔS^\ddagger sea positiva.

Hay un tipo de reacciones de solvólisis en las que, prácticamente se eliminan dos de los efectos sobre ΔS^\ddagger , con lo que este parámetro se convierte en un criterio mecanístico fiable. Se trata de las solvólisis catalizadas por ion liofílico, las que tienen lugar por dos mecanismos extremos que Ingold llamó A1 y A2.

Esquemáticamente, representando al solvente protogénico por SH y al ion liofílico por H^+ , se tiene:

MECANISMO A1

$$\text{en el que: } v = k_1 k_2 [\text{R-X}] [\text{H}^+]$$

MECANISMO A2

$$\text{en el que: } v = k_1 k_2 [\text{R-X}] [\text{SH}] [\text{H}^+]$$

Ambos mecanismos son cinéticamente indistinguibles, pero pueden distinguirse mediante ΔS^\ddagger .

$$\text{En ambos casos } \Delta S^\ddagger = \Delta S_1^0 + \Delta S_2^\ddagger,$$

donde ΔS_1^0 es la misma en los dos mecanismos (en agua es ~ 0).

No obstante, ΔS_2^\ddagger será positiva para el mecanismo A1 y negativa para el A2, sin que tengan mucha importancia los efectos de solvatación, dado que tanto los reactivos como el estado de transición tienen la misma carga positiva.

Los diagramas de energía de Gibbs son macroscópicos, en el sentido de que se construyen para 1 mol de reacción y en ellos sólo se representan magnitudes experimentales: constantes de equilibrio (en forma de ΔG^0) y constantes de velocidad (en forma de ΔG^\ddagger).

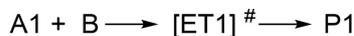
Los perfiles de energía potencial son microcósmicos, en el sentido de que se construyen para una (o unas pocas) entidades moleculares y en ellos sólo se representan magnitudes calculadas, generalmente energías potenciales

Contrariamente a lo que sucede con la entropía de activación de una reacción elemental que es siempre positiva como consecuencia de que el contenido energético del estado de transición siempre es mayor que el de los reactivos, la variación de la entalpía de activación, ΔH^\ddagger de una reacción por pasos puede ser negativa.

Por ejemplo, en una reacción en la que exista un paso limitante de velocidad, ΔH^\ddagger será negativa si la suma de los ΔH^0 de los pre-equilibrios es negativa y mayor, en valor absoluto, que la ΔH^\ddagger del paso limitante de la velocidad. Esta situación no es frecuente, pero se conocen algunos casos, casi todos de Química Inorgánica.

La información mecanística que proporciona la entalpía de activación de una reacción proviene, más que de su valor, de la comparación con las entalpías de activación de otras reacciones relacionadas.

Si al comparar dos reacciones elementales:



Si $\Delta H^\#_1 > \Delta H^\#_2$, caben 2 interpretaciones extremas con toda una gradación de posibilidades intermedias.

- un extremo corresponde a la situación en la que la diferencia en $\Delta H^\#$ se debe exclusivamente a diferencias en el contenido de H^0 entre los respectivos estados de transición.
- otro extremo corresponde a la situación en la que la diferencia en $\Delta H^\#$ se debe exclusivamente a diferencias en el contenido de H^0 entre los conjuntos de reactivos, además de poder darse situaciones intermedias.

Así como la entropía de activación se considera como una medida del desorden en la distribución de la materia y la energía al pasar de los reactivos al estado de transición, la entalpía de activación se considera como una medida de la diferencia energética entre reactivos y estado de transición.

Aunque puede obtenerse mucha información mecanística del estudio de una reacción en varias condiciones, puede obtenerse información adicional determinando la velocidad de una serie de reacciones que tengan la misma ecuación de velocidad y que, supuestamente, transcurran por mecanismos similares.

Se llama **serie de reacciones** a todo conjunto de reacciones estrechamente relacionadas, la única diferencia entre los miembros de la serie suele ser de tipo estructural: la identidad o posición de un sustituyente en un anillo bencénico, la longitud de la cadena alifática, el número de átomos de carbono en un ciclo, etc.

También se considera como serie de reacciones a una misma reacción llevada a cabo en distintos solventes. En principio, no hay limitaciones al grado de modificaciones dentro de una serie, pero lo más práctico es agrupar en una serie a reacciones que transcurran por mecanismos similares, o que transcurran por mecanismos que difieran solamente en un aspecto y de una manera monótona a lo largo de una serie.

Las diferencias entre las constantes de velocidad dentro de una serie de reacciones, interpretadas como diferencias en las respectivas $\Delta G^\#$, pueden deberse a diferencias en las $\Delta H^\#$ o en las $\Delta S^\#$, distinguiéndose cuatro grupos:

- Los cambios en $\Delta G^\#$ se deben principalmente a cambios en las $\Delta H^\#$, siendo las $\Delta S^\#$ prácticamente iguales.
- Los cambios en $\Delta G^\#$ se deben principalmente a cambios en las $\Delta S^\#$, siendo las $\Delta H^\#$ prácticamente iguales.

- Los cambios en ΔG^\ddagger se deben a variaciones aleatorias en las ΔH^\ddagger y las ΔS^\ddagger (caso más general).
- Los cambios en ΔG^\ddagger se deben a cambios en las ΔH^\ddagger y en las ΔS^\ddagger , pero estos parámetros varían en forma paralela, de manera que la representación de ΔH^\ddagger frente a ΔS^\ddagger (o de E_a frente a $\log A$) es lineal.

El significado de la correlación lineal que a veces se encuentra entre las ΔH^\ddagger y las ΔS^\ddagger de una serie de reacciones ha sido un tema ampliamente discutido

$$\Delta H^\ddagger = b \Delta S^\ddagger + \text{cte}$$

b = temperatura a la cual todas las reacciones de la serie tienen lugar a la misma velocidad, por ello se la conoce como **temperatura isocinética** y a la ecuación anterior como **relación isocinética**.

Desde el punto de vista de la investigación de mecanismos, la existencia de una relación isocinética en una serie de reacciones se toma como prueba de que éstas transcurren por un mecanismo similar.

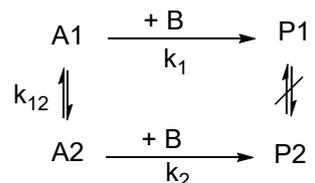
No obstante, se conoce que los errores en la determinación de los parámetros mencionados son mutuamente dependientes, lo que puede derivar en un error importante en la pendiente para todos los miembros de una serie de reacciones.

Se ha demostrado que una relación lineal entre ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger no constituye una prueba decisiva de la existencia de una relación isocinética, lo que fue matemáticamente probado por Exner, quien desarrolló un método para decidir si una serie de reacciones muestra o no una relación isocinética.

Dicho método consiste en el uso de 2 cantidades mutuamente independientes a priori, por ejemplo, **la correlación de constantes de velocidad a dos temperaturas diferentes**. Una relación prácticamente lineal indicaría que la serie de reacciones en estudio muy probablemente transcurran a través del mismo mecanismo.

Principio de Curtin-Hammett

El principio de Curtin-Hammett se aplica cuando la velocidad de interconversión entre intermediarios es significativamente más rápida que la velocidad de transformación de los intermediarios en sus respectivos productos.



A_1 y A_2 están en equilibrio relativamente rápido (típicamente A_1 y A_2 son dos conformaciones límite en un sistema móvil) y pueden reaccionar con un mismo reactivo B (o sin reactivo) para dar dos productos distintos, P_1 y P_2 , que no se interconvierten entre sí (es decir, hay control cinético en la composición de productos).

El principio de Curtin-Hammett establece que:

"La proporción de los dos productos es independiente de la población relativa de A₁ y A₂ en el equilibrio, dependiendo exclusivamente de la diferencia en energía de Gibbs de los correspondientes estados de transición".

O sea que la proporción de productos estará determinada por las alturas relativas de las barreras de energía que conducen a los diferentes productos, y no está significativamente influenciada por las energías relativas de ningún isómero, conformero o intermediario formado antes de los estados de transición más altos de energía.

La existencia del equilibrio entre A₁ y A₂ significa que las concentraciones de A₁ y A₂ están en todo momento en la relación

$$\frac{[A_2]}{[A_1]} = k_{12} = \frac{k_{12}}{k_{21}}$$

pudiéndose representar la constante de equilibrio K₁₂ a través de ΔG⁰₁₂ empleando la relación de Gibbs. En todo momento y, como caso particular, cuando se detenga la reacción:

$$\frac{[P_2]}{[P_1]} = \frac{k_2[A_2]}{k_1[A_1]} = K_{12} \frac{\exp(-\Delta G_2^\ddagger/RT)}{\exp(-\Delta G_1^\ddagger/RT)} = \exp[-(\Delta G_{12}^0 + \Delta G_2^\ddagger + \Delta G_1^\ddagger)/RT] = \exp[(G_1^\ddagger - G_2^\ddagger)/RT]$$

Es importante señalar que este principio sólo hace referencia a la proporción de productos, no a la velocidad con que se forman los mismos, lo que sí depende de las poblaciones relativas de A₁ y A₂ en el equilibrio.

Un gran número de reacciones elementales pueden representarse, a nivel microcósmico, como procesos independientes de ruptura y formación simultáneas de enlaces.

Las reacciones en las que se cumple este principio pueden describirse mediante la representación de la energía de enlace que se rompe y de la energía de enlace que se forma, frente a una coordenada de reacción común. El punto de corte de las dos curvas representa el estado de transición.

Relación de Brönsted: Para una serie de reacciones en las que se cumpla el principio de BEP, hay una relación lineal aproximada entre la energía potencial de la reacción y la energía potencial de activación, lo que, a nivel macroscópico, se manifiesta en una proporcionalidad entre la entalpía de reacción (ΔH⁰) y la entalpía de activación (ΔH[#]) o la energía de activación de Arrhenius (E_a):

$$\Delta H^\ddagger \text{ (o } E_a) = a + b \Delta H^0$$

Así, cuanto más exotérmica es una reacción elemental, menor será su entalpía de activación.

En las reacciones en las que los balances entrópicos (ΔS[#] y ΔS⁰) sean despreciables frente a los entálpicos, se encontrará una ecuación similar a la anterior para las correspondientes energías de Gibbs:

$$\Delta G^\ddagger \text{ (o } E_a) = a + b \Delta G^0$$

lo que se manifestará como correlación lineal entre log de constantes de velocidad y de equilibrio.

Una correlación de este tipo es la Relación de Brönsted, la que puede considerarse como un corolario del Principio de Bell-Evans-Polanyi (BEP). En las reacciones BEP en las que los factores entrópicos sean despreciables, cuanto menor es ΔG^0 y, consecuentemente, menor es ΔG^\ddagger , tanto menor será la diferencia entre las ΔG^\ddagger ; en otras palabras, *cuanto mayor es la reactividad, menor es la selectividad*.

Por ejemplo, si dos sustratos similares, A_1 y A_2 , o dos posiciones de un mismo sustrato, reaccionan con un reactivo común B, la relación entre las constantes de velocidad de las reacciones 1 y 2 expresa la selectividad de la reacción y resulta ser:

$$\ln (k_1/k_2) = - (\Delta G^\ddagger_1 - \Delta G^\ddagger_2) / RT = d \Delta G^\ddagger / RT$$

En las reacciones que siguen esta relación, cuando se aumenta progresivamente la reactividad del reactivo común B (es decir, las ΔG^\ddagger se hacen progresivamente menores), la diferencia de ΔG^\ddagger se hace progresivamente menor, es decir, la selectividad disminuye. En el límite, ambas reacciones estarían controladas por difusión, situación que corresponde a una selectividad nula.

La relación selectividad-reactividad se cumple en las reacciones de SEA.

Se observó esta relación en la composición de los productos de sustitución del benceno y tolueno, y también entre las posiciones para y meta del tolueno.

En otros casos de SEA parece ser que no se cumple la relación, lo que no es de extrañar si se tiene en cuenta que en sus velocidades influyen varios pasos y, por lo tanto, no se pueden considerar como reacciones elementales.

Como tercer corolario del principio de BEP, puede decirse que, si los factores entrópicos son despreciables, cuanto más exotérmica sea una reacción elemental, más "parecido-a-reactivos" será el estado de transición, tanto estructural como energéticamente (en contenido entálpico).

Complementariamente, cuanto más endotérmica sea una reacción, más "parecido-a-productos" será el estado de transición.

Hammond enunció esta idea de manera algo diferente:

"Si dos estados, por ejemplo, un estado de transición y un intermedio inestable, aparecen consecutivamente en una reacción y tienen un contenido de energía parecido, su interconversión implicará sólo una pequeña reorganización de la estructura molecular".

Las limitaciones de este postulado, entre las que se encuentran que se refiere a entalpías y no a energías de Gibbs (por lo que puede no cumplirse si hay entropía de solvatación importante) y que sólo permite comparar estados que sean próximos en energía.

Por ejemplo, Hammond excluyó explícitamente a las reacciones S_N2 porque sus estados de transición suelen ser intermedios, muy lejanos estructural y energéticamente de los reactivos y de los productos.

El éxito mayor del postulado se da en reacciones a través de intermedios de alta energía, pues entonces permite trasladar la discusión del contenido energético de los estados de transición a la discusión del contenido energético de los correspondientes estados intermedios próximos.

Se ha acumulado una enorme colección de datos numéricos acerca de constantes de equilibrio y constantes de velocidad.

Aunque las constantes de equilibrio (conformacional, tautomérica, ...) son más fáciles de determinar, no debemos olvidar que el objetivo principal de la química es la reactividad. Estudiaremos ahora algunas relaciones entre estructura y reactividad.

Relación Estructura-Reactividad: reacciones en solución

Es natural para un científico tratar de encontrar relaciones entre esas magnitudes y una serie de variables, con el objetivo de minimizar el número de datos independientes y de tratar de encontrar reglas de predicción. Señalemos que ya de por sí es muy difícil la elección entre un conjunto de datos pequeño pero coherente y un gran conjunto de datos difuminado.

Cuando en una reacción química se modifican la electronegatividad del sustituyente o el poder ionizante del solvente, se origina una serie de cambios en la velocidad de la reacción o en la posición de su equilibrio.

Si en una reacción similar a una ya estudiada, ocurre una serie de cambios similares a la manera en que se afectó una primera reacción, excepto que *los efectos aumentan o disminuyen en una cantidad que depende solo de los cambios en sustituyentes*, se dice entonces que existe una *Relación Lineal de Energía Libre* (Linear Free Energy Relationship: LFER).

Inicialmente las correlaciones siguieron la vía termodinámica, que consiste en tratar de encontrar una ley empírica aplicable a un conjunto considerado a priori (intuitivamente) como homogéneo. El ejemplo más característico es la ecuación de Hammett.

Si se pudiese resolver la ecuación de Schrödinger para un sistema complejo, podríamos calcular la superficie de energía de una reacción y conocer el camino que la reacción seguiría antes de llevarla a cabo. Como eso es imposible, no nos queda más remedio que dividir la energía en una suma en la que cada uno de sus términos sea más accesible al cálculo.

El problema de la partición de la energía se plantea en dos casos muy diferentes.

I. En una etapa pre-cuántica los químicos encontraron cómodo dividir la energía total de la manera siguiente:

$$E_T = E_e + E_r + E_s$$

donde E_e representa los efectos electrostáticos, E_r los efectos de resonancia, y E_s los efectos estéricos.

Esta división tiene un doble objetivo: facilitar el cálculo y permitir la previsión, objetivo final de la química.

Pero este modelo clásico no daba cuenta del conjunto de los hechos experimentales (para eso sirve un modelo heurístico: para poner en evidencia sus imperfecciones y de ahí llevar a descubrir mejores modelos) tales como la estereoquímica de ciertas reacciones concertadas, la diferencia entre ácidos duros y blandos, el efecto α , el efecto *gauche* entre otros.

Es por ello que ha sido necesario añadir un nuevo término E_{OM} que represente explícitamente los orbitales moleculares:

$$E_T = E_e + E_r + E_s + E_{OM}$$

II. En la etapa cuántica actual se obtiene directamente E_T , pero si se quiere discutir ese valor es necesario descomponerlo en una suma de términos cuya dificultad no es menor que en el caso anterior.

Hipótesis 1. Si las dos reacciones son similares, se puede suponer que las entropías de activación serán similares, es decir $\Delta\Delta S$ será aproximadamente cero.

$$k_1/k_2 = e^{\Delta\Delta H^\ddagger/RT} \quad K_1/K_2 = e^{\Delta\Delta H/RT}$$

Las diferencias de energía pueden ser asimiladas a diferencias de entalpía

$$\Delta\Delta E^\ddagger \approx \Delta\Delta H^\ddagger \quad \Delta\Delta E \approx \Delta\Delta H$$

$$RT \ln k_1/k_2 \approx \Delta\Delta E^\ddagger \quad RT \ln K_1/K_2 \approx \Delta\Delta E$$

Eso nos permitiría, si la hipótesis fuese correcta, acceder a través del cálculo a las velocidades y constantes de equilibrio relativas. Pero las medidas de entropía de muchísimas reacciones demuestran que tal hipótesis no es verdadera y que sólo en muy pocos casos $\Delta\Delta S^\ddagger \gg 0$.

¿Cómo es posible entonces que, en la práctica, se pueda razonar cualitativamente en química orgánica ignorando los factores entrópicos?

La respuesta a este interrogante es que la inmensa mayoría de reacciones orgánicas tienen lugar en disolución.

Hipótesis 2. Si se comparan dos reacciones similares en disolución se puede admitir que los cambios de entalpía y de entropía se compensan

$$\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta\Delta H^\ddagger - T\Delta\Delta S^\ddagger$$

Si cuando $\Delta\Delta H^\ddagger$ disminuye, $\Delta\Delta S^\ddagger$ también disminuye, entonces $\Delta\Delta H^\ddagger - T\Delta\Delta S^\ddagger$ permanece constante.

En efecto, de las dos partes en las cuales se puede dividir cada uno de los términos en $\Delta\Delta$, el que representa la diferencia, por ejemplo, de energía libre, en ausencia de disolvente

($\Delta\Delta G_o^\ddagger$) y el que representa la diferencia de energía libre de solvatación entre los reactivos y en estado de transición ($\Delta\Delta G_s^\ddagger$), el segundo término es predominante (a tal punto, que las reacciones iónicas son prácticamente desconocidas en fase vapor).

La solvatación de un ion disminuye su energía (ΔH) pero la entropía (ΔS) disminuye igualmente, ya que las moléculas de disolvente unidas al ion pierden su libertad de movimiento y los dos términos se compensan.

Esta hipótesis se verifica experimentalmente, razón por la cual los $\Delta\Delta E$ ($\Delta\Delta E^\ddagger$) calculados teóricamente deben ser comparados con $\Delta\Delta G$ ($\Delta\Delta G^\ddagger$) determinados a una temperatura dada y no con los $\Delta\Delta H$ ($\Delta\Delta H^\ddagger$) calculados mediante estudios en función de la temperatura.

$$\Delta\Delta E \approx \Delta\Delta G \quad \Delta\Delta E^\ddagger = \Delta\Delta G^\ddagger$$

Esto trae aparejadas dos consecuencias:

- Si se desea interpretar "teóricamente" velocidades o mecanismos de reacción es mejor hacer medidas sobre muchas reacciones análogas a una temperatura dada que sobre pocas reacciones a muchas temperaturas diferentes.
- El hecho de que la entalpía y la entropía varían en el mismo sentido y, que al ser de signo contrario en la expresión que da la energía libre se compensan, deja de ser válido en los fenómenos de origen estérico

Efecto de los sustituyentes

Una información importante acerca del mecanismo de reacciones en solución se obtiene al estudiar reacciones en las cuales se han introducido diferentes sustituyentes en las moléculas de reactivos.

La presencia de sustituyentes ejerce una influencia sobre las reacciones químicas en parte al provocar un desplazamiento de la densidad electrónica. Los efectos de los sustituyentes sobre las constantes de velocidad, las energías de activación y los factores de frecuencia son de gran importancia al proponer el mecanismo de reacción.

Algunos tipos de reacciones se favorecen por un aumento de la densidad electrónica en una determinada región de la molécula y la presencia de sustituyentes que generen ese efecto harán que aumente la velocidad de reacción, lo que se logra por una disminución de la energía de activación. Por el contrario, si el efecto es opuesto, la reacción se verá desfavorecida.

Reactividad

Del estudio de las reacciones se pueden obtener resultados numéricos para constantes de equilibrio **K**, y constantes de velocidad **k**. Pero el objetivo principal de la química es la **reactividad**.

Es natural tratar de encontrar relaciones entre esas magnitudes y una serie de variables con el objetivo de minimizar el número de datos independientes y de tratar de encontrar reglas de predicción.

Inicialmente las correlaciones siguieron la vía termodinámica que consiste en tratar de encontrar una ley empírica aplicable a un conjunto de datos.

El ejemplo más característico es la **ecuación de Hammett**. Fue solamente después que la correlación fue establecida, cuando se trató de justificar las razones de su existencia.

Cuanto más elevado es el nivel de la aproximación (más precisa) tanto mejor se describe el fenómeno, pero más complicada es la descripción.

La idea básica de partida es que para dos reacciones cualesquiera con dos reactivos aromáticos que solo difieren en el tipo de sustituyente, el cambio en la energía de activación será proporcional al cambio de su energía libre de Gibbs.

Esta noción, que no se deriva de la termoquímica o de la cinética química, fue introducida por Hammett de manera intuitiva.

La ecuación básica es:

$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma \cdot \rho$$

Esta expresión relaciona la constante de equilibrio, K, para una reacción en equilibrio dada con un sustituyente R, y la constante de referencia K_0 cuando R es un átomo de hidrógeno. La *constante de sustituyentes* σ solamente depende del sustituyente específico R y de la *constante de reacción* ρ , dependiendo esta última del tipo de reacción, pero no del sustituyente utilizado.

La ecuación también puede expresarse en función de las constantes de velocidad de reacción, k, de una serie de reacciones con derivados diferentemente sustituidos del benceno:

$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma \cdot \rho$$

En esta ecuación k_0 es la constante de velocidad de referencia para reactivos no sustituidos, y k la del reactivo sustituyente.

Una gráfica de $\log (K / K_0)$ para un equilibrio dado versus $\log (k / k_0)$ para una reacción dada con diferentes sustituyentes daría una relación lineal. Debemos tener en cuenta una serie de consideraciones:

- Los parámetros σ_m y σ_p , que son constantes del sustituyente.
- Los aspectos termodinámicos de las relaciones lineales de energía libre, que explican el origen de estas.
- La interpretación de los valores de ρ , que es la constante de la reacción.
- Las constantes σ^+ y σ^- , las cuales están relacionadas con estructuras resonantes.

Hammett tomó como reacción estándar para evaluar los efectos de los sustituyentes la disociación de ácidos benzoicos sustituidos. En el artículo publicado por Hammett en 1937 se

muestra esta reacción estudiada con 31 sustituyentes diferentes sobre el anillo, y se presentan además 39 reacciones para las cuales es aplicable la ecuación de Hammett.

Las relaciones lineales de energía libre ayudan a:

- Elucidar mecanismos de reacción.
- Predecir velocidades de reacción.
- Predecir la extensión de un equilibrio.
- Descubrir en qué condiciones ocurre un cambio en un mecanismo.

Fue solamente después que la correlación fue establecida, cuando se trató de justificar, de manera tan detallada como posible, las razones de su existencia.

En una segunda etapa se utilizan modelos que permiten separar lo más claramente posible los diversos factores estructurales implicados, es decir, que se sitúan en un plano microscópico.

Posee dos funciones esenciales:

- la primera es un deseo intelectual de comprender el origen de las observaciones,
- la segunda es fijar los límites de la correlación empírica, lo cual puede conducir tanto a un ensanchamiento como a un estrechamiento de los límites establecidos de manera empírica.

Señalaremos desde ahora una de las grandes dificultades de la separación de un fenómeno global en factores que no estén contaminados unos con los otros, nos referimos a lo que se denomina el problema de la ortogonalidad (es decir, dos factores son ortogonales cuando son totalmente independientes el uno del otro).

La sencillez de la forma matemática de muchas relaciones extra termodinámicas, como la ecuación de Hammett, es debida al hecho de que cantidades como la energía libre estándar ΔG o la energía libre estándar de activación ΔG^\ddagger son funciones aditivas de la estructura molecular. Tales relaciones de aditividad se sitúan en diferentes niveles de aproximación. Como se trata de una manera muy general de proceder en ciencia, lo vamos a abordar detalladamente.

Hay diferentes reacciones que transcurren en solución y son diversos los factores que afectan a la velocidad además de los considerados en términos generales.

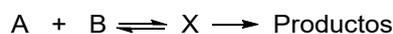
El disolvente puede jugar un papel importante y afectar a la velocidad de reacción, los factores de frecuencia y las energías de activación, siempre que interaccionen con los reactivos o complejos activados.

En algunos casos la presencia del solvente puede estabilizar el complejo activado, por ejemplo, en reacciones fotoquímicas en solución un par de radicales producidos inicialmente pueden, debido a encontrarse rodeados por moléculas del solvente, recombinarse antes de separarse.

Un factor importante a tener en cuenta son las interacciones electrostáticas entre las sustancias intervinientes en la reacción y las moléculas de disolvente. Este factor es importante especialmente en las reacciones en las que intervienen iones o moléculas muy polares, donde estas fuerzas ejercen un efecto predominante sobre el comportamiento cinético.

Además del efecto de la naturaleza del disolvente en reacciones donde intervienen iones debe considerarse cómo se encuentra afectada la velocidad de reacción por la **fuerza iónica** del medio reaccionante.

Para analizar este efecto se propone la formación de un intermediario X, que es un complejo formado por la adición de los reactivos A y B:



La velocidad de reacción expresada a través de la formación de productos será:

$$v = k C_X$$

Entre los reactivos y el intermediario se establece un equilibrio definido por la constante K:

$$K = \frac{a_x}{a_A a_B} = \frac{C_X}{C_A C_B} \frac{\gamma_X}{\gamma_A \gamma_B}$$

Despejando la concentración del intermediario y reemplazando en la ecuación de velocidad

$$v = k K C_A C_B$$

Si llamamos

$$k' = k_0 \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_X} \quad k_0 = k K$$

y aplicando logaritmos

$$\log k' = \log k_0 + \log \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_X}$$

Los coeficientes de actividad de iones pueden expresarse en términos de la fuerza iónica del medio (I), de la carga del ion y de un parámetro A que depende de la naturaleza dieléctrica del solvente, y de la temperatura

$$\log \gamma_A = -AZ_A^2 \sqrt{I}$$

$$\log \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma_X} = \log \gamma_A + \log \gamma_B - \log \gamma_X$$

$$\log k' = \log k_0 - A \sqrt{I} [Z_A^2 + Z_B^2 - Z_X^2] \quad Z_X = Z_A + Z_B$$

Luego

$$\log k' = \log k_0 + 2A Z_A Z_B \sqrt{I}$$

La ecuación obtenida indica la dependencia de la constante de velocidad con la carga de las especies intervinientes en la formación del intermediario y con la fuerza iónica del medio.

En el caso de que uno de los reactivos sea una molécula neutra, el producto $Z_A Z_B$ es igual a cero y la constante de velocidad será independiente de la fuerza iónica. En un estudio experimental donde se evalúa la constante de velocidad de reacción a diferentes fuerzas iónicas, se puede interpretar qué especies intervienen en la reacción de acuerdo a la dependencia del $\log k'$ con \sqrt{I} .

Si la pendiente es negativa, indica que el producto $Z_A Z_B < 0$ y las cargas de los iones serán diferentes. Por el contrario, si la pendiente es positiva, el producto $Z_A Z_B > 0$ indica que los iones que intervienen tienen la misma carga.

Imaginemos que queremos describir el pKa (basicidad) de las anilinas.

➤ *Es función de la naturaleza de los sustituyentes.* Pongamos que existan 20 sustituyentes diferentes (F, Cl, Br, CN, CHO, NO₂, NH₂, NMe₂, OR, ...). Necesitaremos 20 cifras.

➤ *Es función de la naturaleza y de la posición de los sustituyentes.* Como hay tres posiciones (orto, meta, para) necesitaremos $3 \times 20 = 60$ valores.

➤ Si hay dos sustituyentes, será función de sus naturalezas y posiciones, pero también de su interacción (es decir, que el efecto de un nitro no será el mismo según la naturaleza y posición relativa del otro grupo):

¡necesitaremos miles de cifras!

A pesar del rápido aumento del número de parámetros, la mejora de la precisión no es tan espectacular como cabría esperar.

La razón es que la aproximación de nivel inferior ya contiene una corrección ponderada para las interacciones que serán tratadas específicamente en la aproximación inmediatamente superior.

Reglas de aditividad

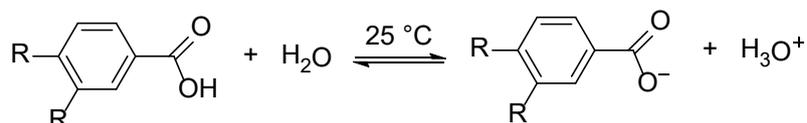
La sencillez de la forma matemática de muchas relaciones como la ecuación de Hammett, es debida al hecho de que cantidades como la energía libre estándar ΔG° o la energía libre estándar de activación ΔG^\ddagger **son funciones aditivas de la estructura molecular**.

En 1935, Hammett encontró que en el caso de los bencenos *meta* y *para* sustituidos se observaba una relación lineal entre los logaritmos de las constantes de equilibrio, o de velocidad, de dos reacciones análogas. Por ejemplo, entre los pKa (acidez) de los ácidos benzoicos y fenilacéticos.

La ecuación de Hammett es un intento para cuantificar los efectos de los grupos electrodonadores o electroattractores sobre el estado de transición de un intermediario durante una reacción. Esta cuantización da una idea de cuán eficiente es un grupo donador o atractor de electrones.

La ecuación se aplica a una serie de compuestos aromáticos que tienen el mismo centro de reacción sobre una cadena lateral y un sustituyente en posición *meta* o *para* respecto a este centro de reacción. Un ejemplo es un grupo de ésteres benzoicos sustituidos.

El punto de inicio para la recolección de las constantes sustituyentes es el equilibrio químico tanto para la constante del sustituyente como para la constante de reacción que se establecen arbitrariamente en 1: la ionización del ácido benzoico (R y R' ambos H) en agua a 25 °C.

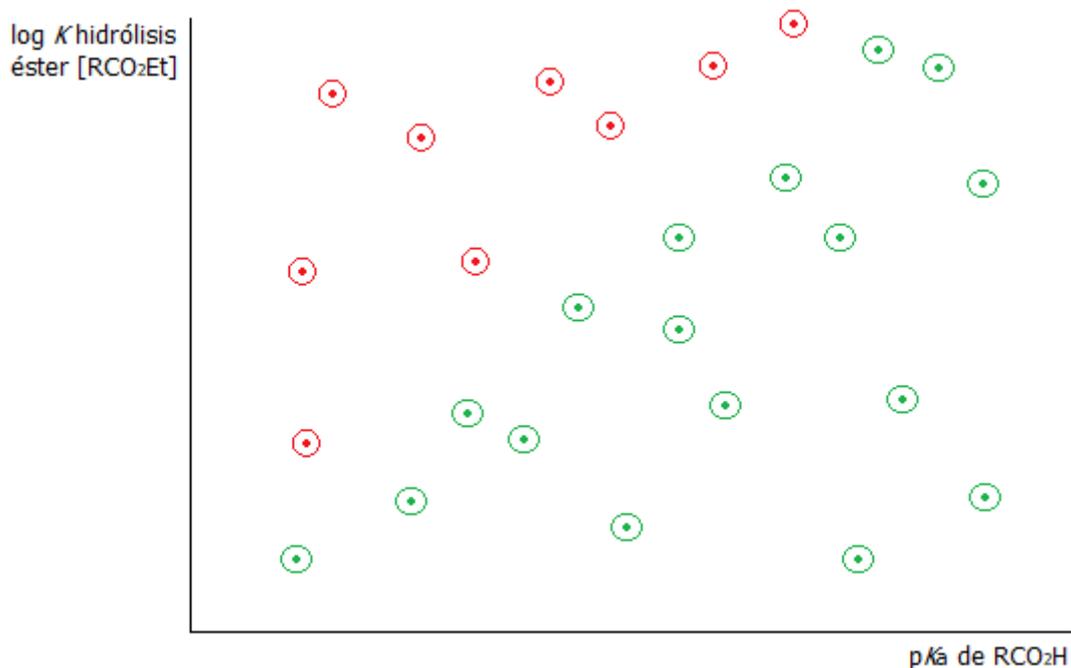


Usó ácidos alifáticos (ácidos acéticos) y aromáticos (benzoicos) sustituidos.

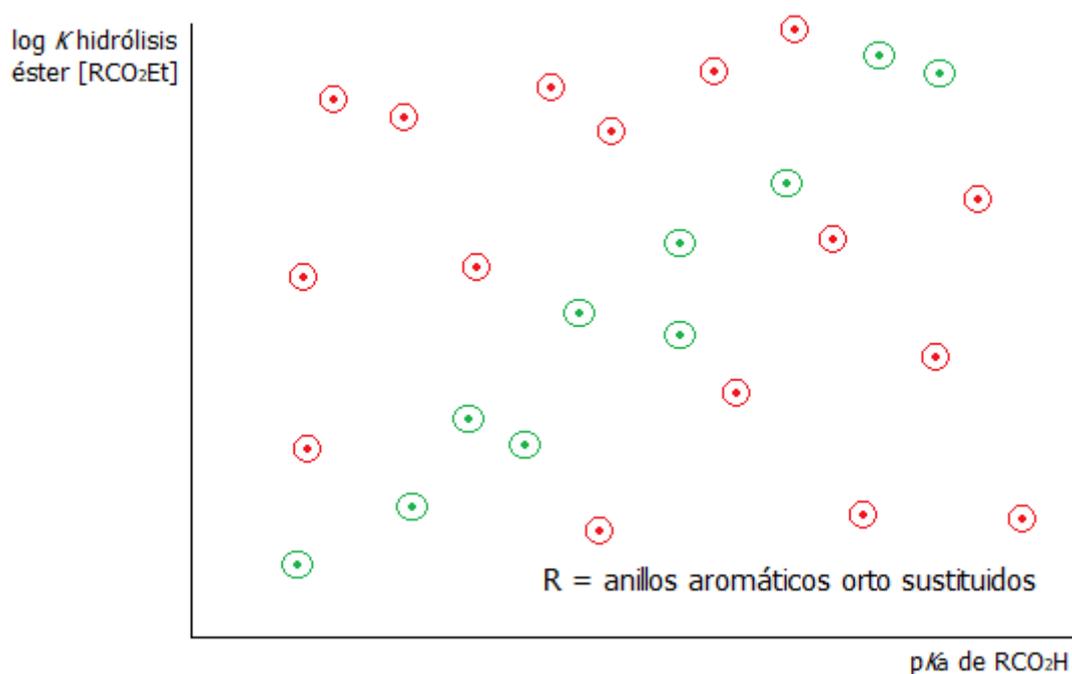
Los puntos de la parte superior de la gráfica pertenecían a ácidos acéticos sustituidos. Para cada valor obtenido de K_0 se determinaron una serie de constantes de equilibrio (K) basándose en el mismo proceso, pero ahora con la variación de los sustituyentes *para* –por ejemplo, el ácido *p*-hidroxibenzoico (R=OH, R'=H) o el ácido 4-aminobenzoico (R=NH₂, R'=H).

De estos valores, combinados en la ecuación de Hammett con K_0 y recordando que $\rho = 1$, se obtiene la constante de sustituyente *para*.

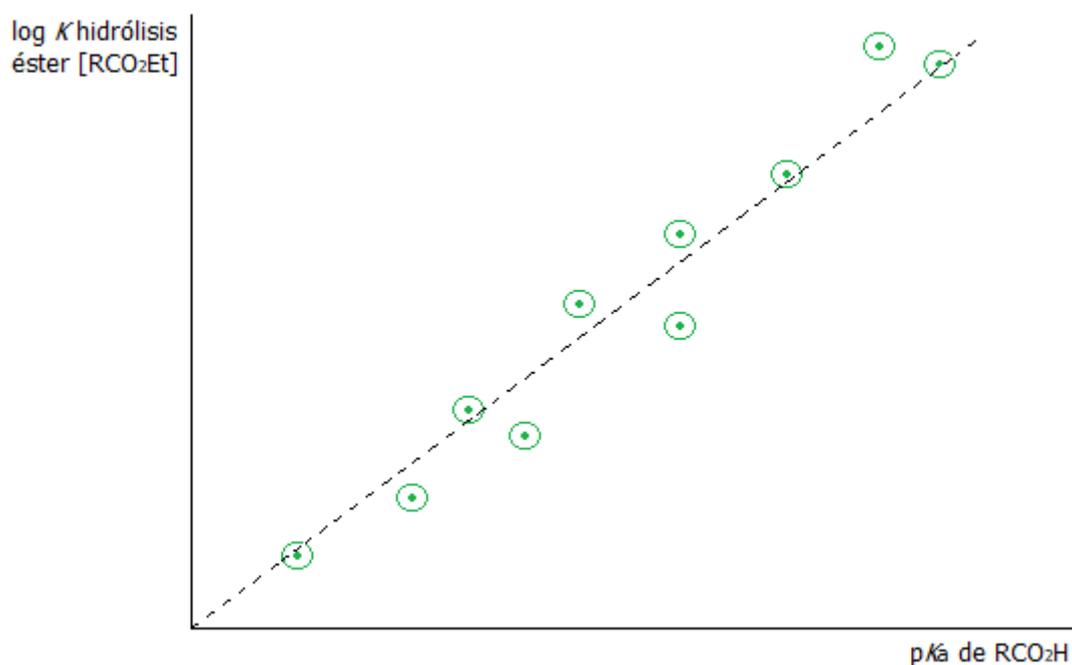
Repitiendo el proceso con sustituyentes *meta* se obtiene la constante de sustituyente en *meta*. Este tratamiento no incluye sustituyentes *orto*-, los cuales pueden introducir efectos estéricos.



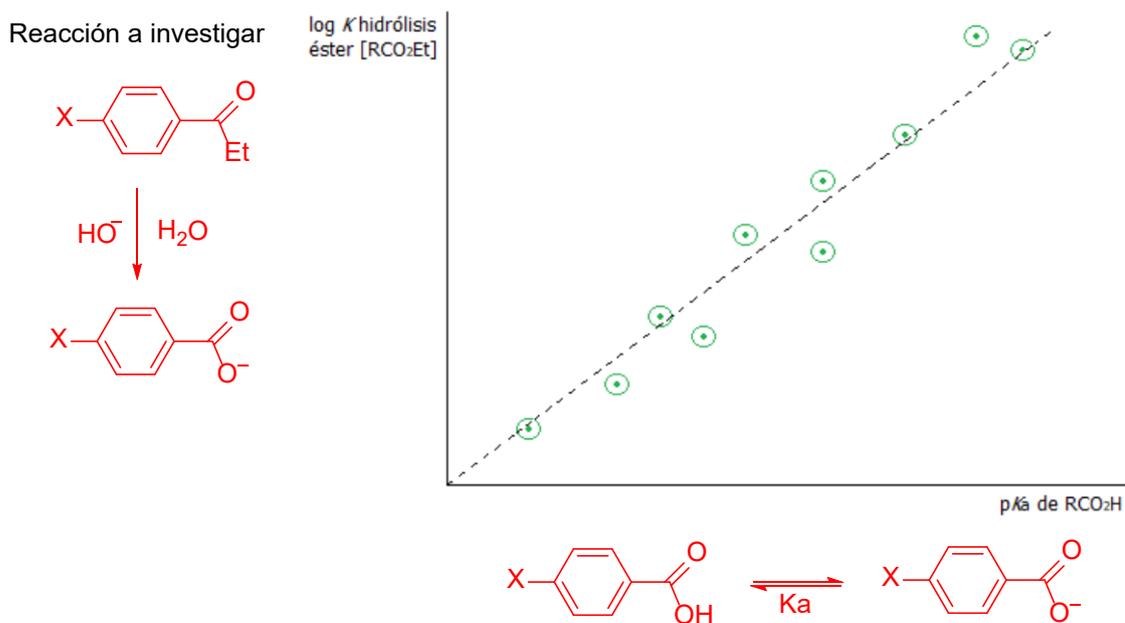
Los compuestos aromáticos remanentes podían ser incluidos en dos grupos: *orto*-sustituidos y *meta*-*para*-sustituidos



Removiendo alifáticos y *orto*-sustituidos (efectos estéricos):



Se encuentra una correlación lineal para aquellos ésteres que no poseen gran impedimento estérico (la libertad conformacional de los compuestos alifáticos y los aromáticos *orto* sustituidos generan impedimento estérico en el centro de reacción).



Según la relación de Hammett una constante de equilibrio o velocidad asociada con uno de estos compuestos puede determinarse a partir del valor para un compuesto sin sustituir (patrón) si se conocen dos parámetros: ρ y σ .

La ecuación para las constantes de velocidad es:

$$\log k = \log k_0 + \sigma\rho$$

donde k_0 es la constante de velocidad para el compuesto patrón.

La relación de Hammett para las constantes de equilibrio es:

$$\log K = \log K_0 + \sigma\rho$$

De los dos parámetros, el valor de σ depende exclusivamente de la naturaleza del sustituyente, mientras que ρ constituye una constante característica de la reacción específica en estudio, cuyo valor puede variar según el tipo de reacción y las condiciones experimentales bajo las cuales esta se lleva a cabo.

El parámetro ρ de la constante de equilibrio de ionización del ácido benzoico en solución acuosa y los ácidos benzoicos sustituidos se elige arbitrariamente como 1, por ello se puede expresar σ como el logaritmo de la relación entre la constante de ionización de un ácido benzoico sustituido y la constante de ionización del ácido benzoico

$$\sigma_X = \log \frac{K_a(X\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOH})}{K_a(\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH})} = \text{p}K_a(\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}) - \text{p}K_a(X\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOH})$$

Usando los valores de σ determinados de esta manera pueden calcularse los valores de ρ para otras reacciones. La ecuación de Hammett puede aplicarse con poco error a un gran número de constantes de velocidad y equilibrio y es muy valiosa para predecir tales valores.

Valores de pKa para diferentes sustancias se correlacionan con la capacidad donora o atractora de electrones de los grupos. Los sustituyentes electrodonores hacen a los ácidos benzoicos correspondientes más débiles. Los electroattractores estabilizan el anión y los hacen ácidos más fuertes. Entonces Hammett definió al parámetro σ que define a un grupo como donador o atractor relativo a H.

Sustituyente X	pKa del p-XC ₆ H ₄ COOH	pKa del m-XC ₆ H ₄ COOH
NH ₂	4.82	4.20
OCH ₃	4.49	4.09
CH ₃	4.37	4.26
H	4.20	4.20
F	4.15	3.86
I	3.97	3.85
Cl	3.98	3.83
Br	3.87	3.80
CO ₂ CH ₃	3.75	3.87
COCH ₃	3.71	3.83
CN	3.53	3.58
NO ₂	3.43	3.47

$\sigma = 0$ el sustituyente no tiene efecto (electrónicamente igual a H)

$\sigma > 0$ sustituyente electrotractor

$\sigma < 0$ sustituyente electrodonador

Mientras más positivo sea σ el grupo será más electrotractor y mientras más negativo sea σ más electrodonador será.

Los efectos inductivos de polarización son mayores en *m* que en *p*, por cercanía, por eso

$\sigma_m > \sigma_p$, mientras que la conjugación es más efectiva en *p* que en *m*, por eso $\sigma_p > \sigma_m$

Sustituyente X	σ_p	σ_m	Comentario
NH ₂	-0.62	0.00	grupos donores de electrones tienen σ negativo
OCH ₃	-0.29	0.11	
CH ₃	-0.17	-0.06	
H	0.00	0.00	no hay valores para orto sustituidos
F	0.05	0.34	$\sigma_p < \sigma_m$ para atractores por efecto inductivo
I	0.23	0.35	
Cl	0.22	0.37	
Br	0.23	0.40	$\sigma_p > \sigma_m$ para sustituyentes conjugados
CO ₂ CH ₃	0.45	0.33	
COCH ₃	0.49	0.37	
CN	0.67	0.62	grupos atractores tienen σ positivo
NO ₂	0.77	0.73	

Los valores de σ reflejados en la tabla revelan ciertos efectos de los sustituyentes.

Para $\rho = 1$, el grupo de sustituyentes que muestran incremento positivo de los valores (se debe notar especialmente los grupos ciano y nitro) causan que la constante de equilibrio aumente en comparación con la referencia del hidrógeno, significando que la acidez del ácido carboxílico (representado a la izquierda de la ecuación) ha aumentado.

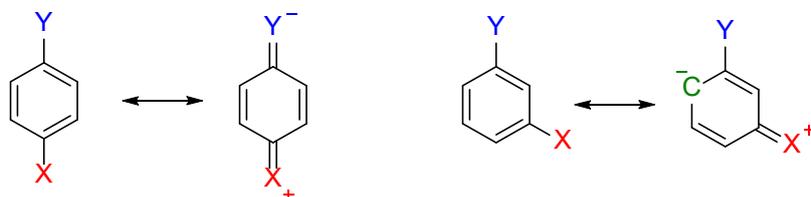
Estos sustituyentes estabilizan la carga negativa en el átomo de oxígeno del carboxilo por un efecto inductivo de electrones (-I) y también por un efecto mesomérico negativo (-M).

El siguiente conjunto de sustituyentes son los halógenos, para los cuales el efecto del sustituyente es aún positivo, pero mucho más modesto.

La razón de esta observación es que, mientras el efecto inductivo es todavía negativo, el efecto mesomérico es positivo, causando una cancelación parcial. Los datos también demuestran que, para esos sustituyentes, el efecto *meta* es mucho más grande que el efecto *para*, debido al hecho de que el efecto mesomérico se reduce en gran medida en un sustituyente *meta*. Con los sustituyentes *meta*, un átomo de carbono teniendo la carga negativa está más lejos del grupo ácido carboxílico.

Este efecto se refleja en el siguiente esquema, donde, para un areno sustituido 1a, una estructura resonante 1b es una quinona con carga positiva en el sustituyente X, liberando electrones y, por lo tanto, desestabilizando el sustituyente Y.

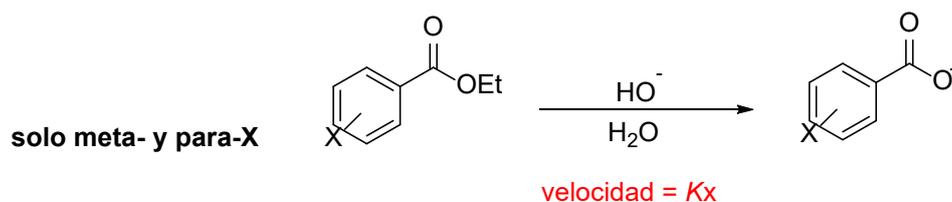
Este efecto desestabilizador no es posible cuando X tiene una orientación *meta*



Otros sustituyentes, como el metoxi o el etoxi, incluso pueden tener signos opuestos para la constante del sustituyente como resultado del efecto inductivo y mesomérico opuesto. Sólo los sustituyentes alquílicos y arílicos son donores de electrones en ambos aspectos. Cuando el signo de la constante de la reacción sea negativo, sólo los sustituyentes cuya constante sea también negativa experimentarán un aumento de las constantes de equilibrio.

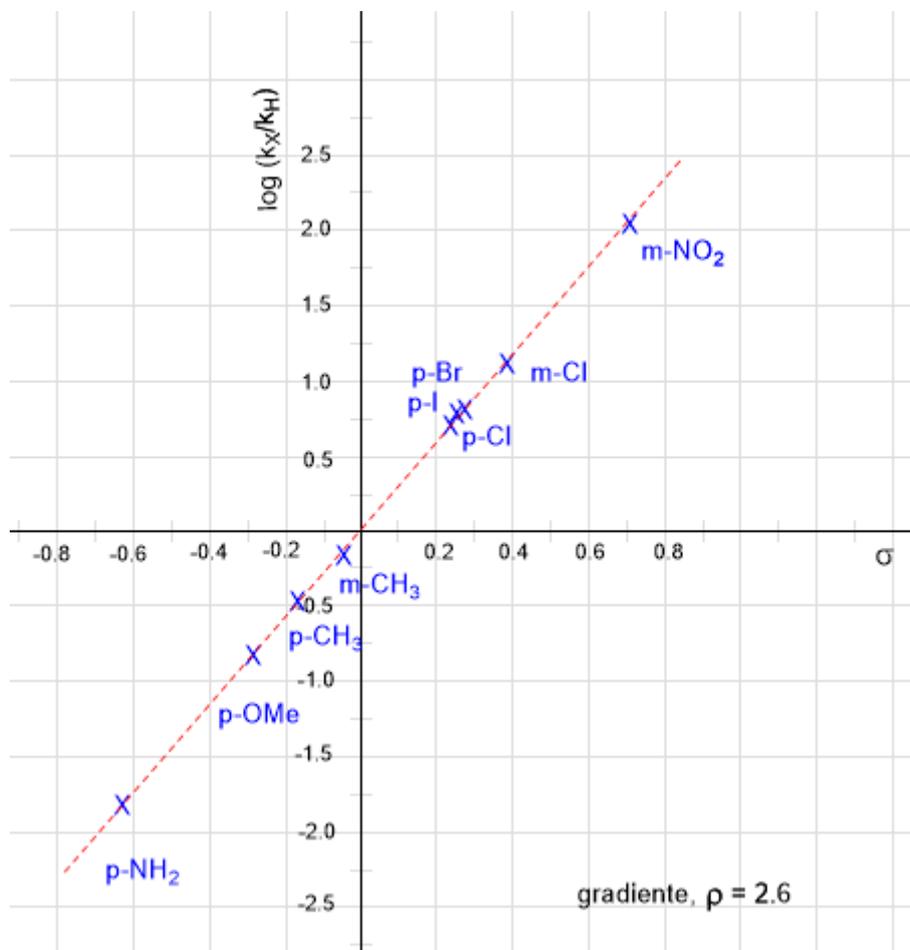
Resumiendo,

Reacción investigada



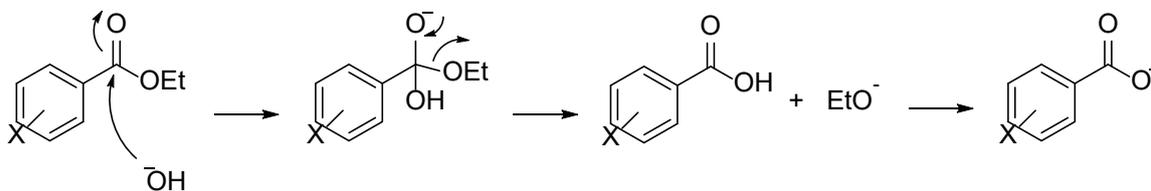
Al graficar $\log k_x/k_H$ en función de σ , siendo k_x =constante de velocidad con un sustituyente X y k_H =constante de velocidad con un sustituyente H, la pendiente de dicha gráfica es ρ y nos

dice que tan sensible es la reacción al efecto del sustituyente, en comparación con la ionización del ácido benzoico.



La reacción responde a efectos del sustituyente en el mismo sentido que la ionización del ácido benzoico.

Carga estabilizada por electroattractores



La constante de velocidad de Hammett mide la sensibilidad de la reacción a los efectos de las densidades electrónicas. Un valor positivo de ρ indica electrones extra (cerca del centro reactivo) en el estado de transición. Un valor negativo de ρ indica menor densidad electrónica en el estado de transición.

La validez de las relaciones de Hammett equivale a la existencia de relaciones lineales entre las energías libres de reacción o activación para la serie de reacciones consideradas. La constante de velocidad puede expresarse en función de la energía libre de activación

$$K = kT/h e^{-\Delta G/R}$$

el logaritmo de K será

$$\log k = \log k T/h - \Delta G/RT$$

Entonces podemos escribir que a la misma temperatura

$$-\Delta G/RT = -\Delta G_0/RT + \sigma\rho$$

Siendo ΔG_0 la energía de activación para la reacción cuando no hay sustituyente (R=H).

Podemos escribir la misma ecuación:

$$\Delta G = \Delta G_0 - RT \sigma\rho$$

dividiendo por ρ

$$\frac{\Delta G}{\rho} = \frac{\Delta G_0}{\rho} - RT \sigma$$

Esta ecuación se aplica para cualquier reacción que intervenga un reactivo que tenga una serie de sustituyentes.

Para una segunda reacción que tenga una constante de reacción diferente:

$$\Delta G' = \Delta G'_0 - RT \sigma\rho'$$

Dividiendo por ρ'

$$\frac{\Delta G'}{\rho'} = \frac{\Delta G'_0}{\rho'} - RT \sigma$$

Y podemos escribir a partir de ellas

$$\Delta G - \frac{\rho}{\rho'} \Delta G' = \text{constante}$$

Demostramos entonces que existe una relación lineal entre las energías libres de una serie homóloga de reacciones.

Hine propuso utilizar dos valores diferentes de ρ según que los sustituyentes se encuentren en *meta* o en *para*, pero la correlación no mejora apreciablemente, aunque se pueda demostrar que es más riguroso. Esto constituye un ejemplo de que la aproximación inferior contiene ya una corrección ponderada de las interacciones que intervienen específicamente en la aproximación inmediatamente superior.

La ecuación de Hammett no se aplica muy bien a compuestos alifáticos, normalmente porque hay alguna interferencia estérica entre el sustituyente y el punto de reacción.

Ecuación de Taft

Taft propuso una relación satisfactoria para compuestos alifáticos:

$$\log k = \log k_0 + \sigma^* \rho^*$$

siendo k la constante de velocidad o equilibrio para la reacción y k_0 la constante para el compuesto patrón, normalmente el derivado metílico, ρ^* la constante de reacción análoga a la de Hammett y σ^* la constante sustituyente polar, que es una medida de la capacidad de atracción de electrones del sustituyente, siendo el efecto puramente polar o inductivo ya que se transmite a través de la cadena alifática.

A diferencia de σ , los valores de σ^* no se definen en función de las constantes de disociación.

Taft llega al valor de σ^* para un determinado sustituyente eligiendo un éster que tenga el sustituyente en alfa respecto al carbonilo y comparando las constantes de velocidad de la hidrólisis ácida y básica de dicho éster.

$$\sigma^* = 1/2,5 [\log (k/k_0) \text{ básico} - \log (k/k_0) \text{ ácido}]$$

El factor 2,5 es un valor arbitrario que se introduce para llevar los valores de σ^* a la misma escala de los valores de σ de Hammett.

La interpretación que se hace de los valores de σ^* es la siguiente:

Se ha observado que los valores de ρ para hidrólisis básica de ésteres benzoicos es grande, pero para hidrólisis ácida es pequeño, lo que significa que las velocidades de las hidrólisis básicas son muy sensibles a la sustitución; por el contrario, no se ven afectadas considerablemente las hidrólisis ácidas.

Por otra parte, las velocidades de hidrólisis ácidas de ésteres alifáticos se ven muy afectadas por los sustituyentes, por eso se considera que los efectos estéricos en las hidrólisis ácidas de ésteres alifáticos, no son por lo observado en este proceso considerables el efecto inductivo y de resonancia. Por lo tanto, la relación k/k_0 en las hidrólisis ácidas de ésteres alifáticos es una medida del efecto estérico del sustituyente.

En cambio, en la hidrólisis básica tanto el efecto inductivo como el estérico son importantes, entonces la relación k/k_0 para la hidrólisis básica es una medida de ambos efectos.

Por lo tanto, la diferencia planteada en la relación de Taft será una medida del efecto inductivo del sustituyente.

Bibliografía

Carey, F.A., Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry Part A*, Second Edition. Plenum Press.

CAPÍTULO 4

Uso de isótopos en determinaciones mecanísticas

Diego D. Colasurdo, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

La diferencia en masa de los isótopos de un elemento constituyente de una molécula, aunque no afecta directamente la naturaleza electrónica del átomo, sí influye de manera notable sobre ciertas propiedades fisicoquímicas, particularmente las propiedades vibracionales de los enlaces en los que participa. Estas modificaciones sutiles, pero detectables, pueden aprovecharse para extraer información mecanística de alto valor sobre una reacción química. En especial, los isótopos no radiactivos de elementos comunes en compuestos orgánicos —como el deuterio (^2H), el carbono-13 (^{13}C), el oxígeno-18 (^{18}O) o el nitrógeno-15 (^{15}N)— han sido empleados extensamente en estudios de mecanismos de reacción.

Como se discutió en el capítulo 1, los isótopos pueden emplearse como trazadores para seguir la trayectoria de los átomos a lo largo de una reacción química. El marcaje isotópico permite identificar la posición de un determinado átomo en los reactivos, productos o intermedios, proporcionando información clave sobre la ruta que sigue la transformación y sobre los procesos de transferencia atómica implicados. Sin embargo, el uso de isótopos no se limita a su función como etiquetas químicamente inertes. Por el contrario, la sustitución isotópica puede inducir modificaciones mensurables en propiedades termodinámicas y cinéticas del sistema reaccionante, las cuales pueden interpretarse con fundamento en modelos fisicoquímicos de base cuántica.

Se habla de **efecto isotópico** cuando la sustitución de uno o más átomos por sus isótopos en una molécula reaccionante produce cambios en el comportamiento químico del sistema. En este contexto, emergen dos fenómenos de especial relevancia para el análisis mecanístico: los **efectos isotópicos cinéticos (EIC)** y los **efectos isotópicos de equilibrio (EIE)**. Ambos se manifiestan como variaciones en magnitudes observables —constantes de velocidad en el caso de los EIC, y constantes de equilibrio en el caso de los EIE— como consecuencia del reemplazo isotópico de un átomo involucrado directamente en el proceso químico.

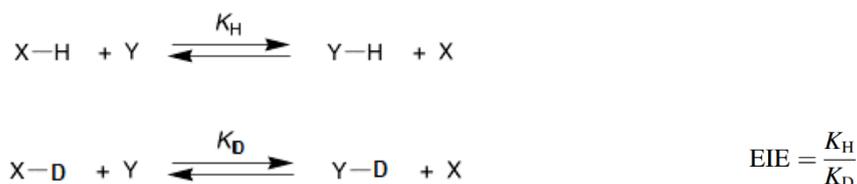
Estas variaciones constituyen una fuente de evidencia experimental particularmente valiosa, que puede utilizarse para diferenciar entre rutas mecanísticas alternativas, predecir geometrías y energías de estados de transición, dilucidar la existencia y naturaleza de intermedios reactivos, así como para evaluar el grado de reversibilidad de determinadas etapas del mecanismo. Así, los efectos isotópicos se convierten en herramientas fundamentales para el estudio detallado de los mecanismos de reacción en sistemas orgánicos y organometálicos, en estrecha complementariedad con los métodos computacionales y espectroscópicos modernos.

Efecto isotópico de equilibrio

Los EIE son variaciones en las constantes de equilibrio de una reacción química causadas por el reemplazo de un isótopo de un elemento por otro.

Los isótopos de mayor masa suelen presentar menores energías vibracionales, lo cual puede influir en la estabilidad relativa de los productos de una reacción y, en consecuencia, en el valor de la constante de equilibrio.

El EIE se define como la razón entre las constantes de equilibrio correspondientes a las reacciones que involucran el reactivo con el isótopo más liviano y el que contiene el isótopo más pesado:



El EIE también puede describirse a través de una reacción de intercambio isotópico entre moléculas que comparten un elemento en común, o entre fases que coexisten en equilibrio. Un ejemplo de ello es el fraccionamiento isotópico que ocurre cuando dos o más sustancias se hallan en equilibrio.

Cuando dos o más especies químicas comparten un elemento común —como oxígeno, hidrógeno, carbono o nitrógeno— y coexisten en equilibrio (ya sea en una misma fase o en fases diferentes), puede producirse un intercambio isotópico entre ellas. Este intercambio no modifica la composición elemental global del sistema, pero sí altera la distribución relativa de los isótopos entre las distintas especies.

Este proceso puede representarse, por ejemplo, mediante una reacción de intercambio isotópico entre dos moléculas A y B que contienen un elemento común X (por ejemplo, H y D, ^{16}O y ^{18}O , etc.)



^0X y ^1X son especies isotópicas del elemento X.

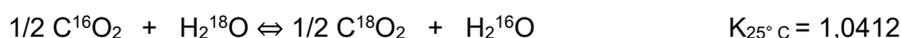
Los isótopos ^0X y ^1X pueden intercambiarse entre los dos componentes hasta alcanzar el equilibrio. El fraccionamiento isotópico resultante se puede describir como una constante de equilibrio que es función de la temperatura y de la presión.

$$K = \frac{[\text{A}^1\text{X}][\text{B}^0\text{X}]}{[\text{A}^0\text{X}][\text{B}^1\text{X}]}$$

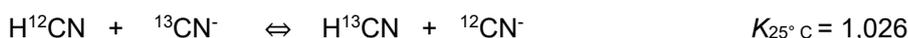
La constante de equilibrio de esta reacción de intercambio refleja la preferencia relativa de los isótopos por cada entorno químico. *Esta constante K*, diferente de la unidad cuando hay fraccionamiento, *es una medida directa del efecto isotópico de equilibrio entre las dos especies*. En otras palabras, el fraccionamiento isotópico observable en el intercambio surge precisamente porque los isótopos tienen diferente estabilidad relativa en cada una de las especies químicas o fases involucradas.

En un equilibrio, el isótopo más pesado será más abundante en la molécula con el mayor número de átomos y prefiere ocupar la posición que contiene los enlaces más fuertes. Este sería el caso del intercambio de los isótopos del hidrógeno entre las moléculas de H₂S y H₂O. La mayor fuerza del enlace H-O comparada con la del H-S conduce a una concentración del D en la molécula de H₂O.

Una importante reacción de intercambio isotópico es la que implica a las moléculas CO₂ y H₂O, donde ¹⁶O y ¹⁸O se intercambian entre las dos moléculas:



Otro ejemplo



Efecto isotópico cinético

El efecto isotópico cinético (EIC) hace referencia al cambio de la velocidad de la reacción cuando se cambia uno de los átomos del sustrato por su isótopo.

Los enlaces formados por los isótopos más livianos son menos energéticos que los de los isótopos pesados y por tanto se rompen con más facilidad. Así durante una reacción química las moléculas que contienen el isótopo liviano reaccionarán con una velocidad ligeramente superior a la de las moléculas pesadas. Más adelante lo justificaremos teóricamente.

El EIC es definido por la relación entre las velocidades de reacción del sustrato con el isótopo liviano (por ej. hidrógeno) y del sustrato con el isótopo pesado (deuterio).

$$EIC = \frac{k_H}{k_D}$$

En general, cuando el efecto isotópico cinético (EIC) es mayor que 1 se lo denomina *EIC normal*, mientras que si es menor que 1 se lo clasifica como un *EIC inverso*. Esta clasificación refleja cómo la sustitución isotópica afecta la velocidad de reacción, dependiendo de la naturaleza del enlace y del isótopo involucrado.

Si bien el hidrógeno y sus isótopos (deuterio y tritio) son los más comúnmente empleados en estudios de efectos isotópicos, también pueden utilizarse isótopos de elementos más pesados,

como el carbono. Por ejemplo, si un átomo de ^{12}C es reemplazado por ^{13}C , el efecto isotópico cinético puede expresarse como la razón entre la constante de velocidad para el sustrato con ^{12}C ($k_{12\text{C}}$) y la correspondiente al sustrato con ^{13}C ($k_{13\text{C}}$), es decir:

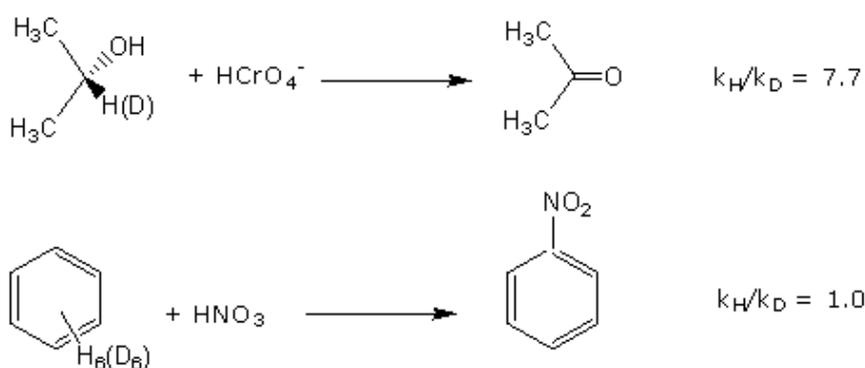
$$EIC = {}^{13}k = \frac{k_{12\text{C}}}{k_{13\text{C}}}$$

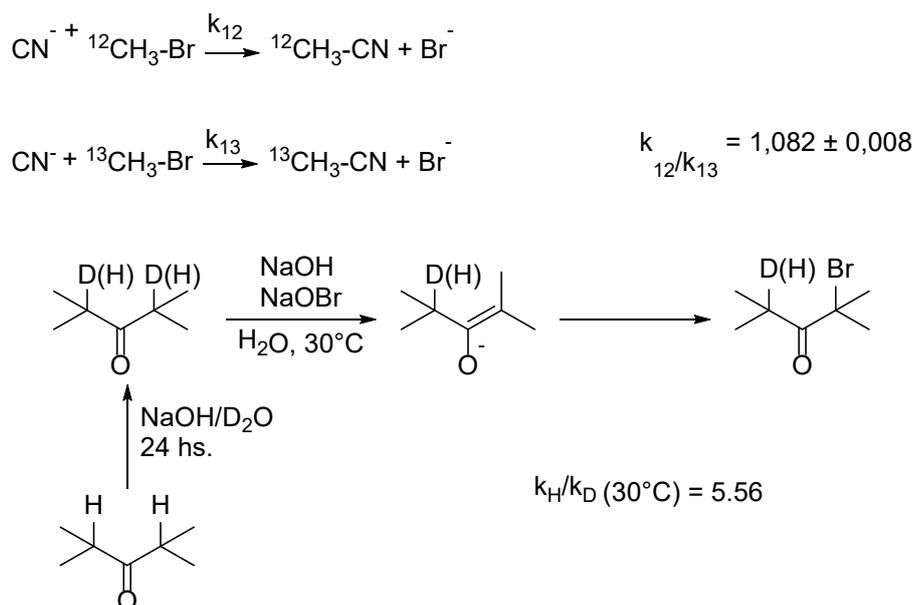
En el caso de los isótopos del hidrógeno, los EIC suelen determinarse por métodos no competitivos, es decir, midiendo primero la velocidad de reacción del compuesto que contiene exclusivamente ^1H , y luego la del compuesto correspondiente con D o T. Esta estrategia es adecuada porque el incremento en masa relativo es considerable: el deuterio posee aproximadamente el doble de la masa del protio, y el tritio casi el triple. Como resultado, las diferencias en las velocidades de reacción son grandes y el error relativo de medición se reduce considerablemente.

Por el contrario, cuando se emplean isótopos de elementos más pesados, como ^{12}C y ^{13}C , la diferencia de masa relativa es mucho menor (alrededor del 8%), y por lo tanto los efectos isotópicos son más sutiles (usualmente en el rango de 0,92–1,08). En estos casos, para minimizar los errores experimentales y obtener resultados más precisos, se recurre a mediciones competitivas, en las que se hace reaccionar simultáneamente una mezcla de compuestos isotópicamente diferenciados y se analiza la relación de consumo o formación de productos mediante técnicas analíticas sensibles (por ejemplo, espectrometría de masas o RMN).

En términos generales, los cambios isotópicos son tanto más pronunciados cuanto mayor es el cambio relativo en masa del átomo sustituido. Por ejemplo, el paso de H a D representa un aumento del 100% en masa, mientras que la sustitución de ^{12}C por ^{13}C implica solo un incremento del 8%. En consecuencia, una reacción que involucra la ruptura de un enlace C–H puede ser de 6 a 10 veces más rápida que una reacción análoga con un enlace C–D, mientras que la diferencia entre reacciones que contienen ^{12}C o ^{13}C es típicamente del orden del 4%.

Veamos algunos ejemplos:





Los efectos isotópicos cinéticos pueden clasificarse en *primarios* y *secundarios*. Un *EIC primario* se manifiesta cuando el átomo isotópicamente marcado participa directamente en la formación o ruptura de un enlace en el paso determinante de la velocidad. En cambio, un *EIC secundario* se presenta cuando el átomo sustituido no se halla directamente involucrado en dicho proceso, pero su presencia afecta la energía del estado de transición debido a efectos electrónicos, inductivos o estéricos.

Cuando la reacción bajo estudio está en competencia con otras reacciones, los efectos isotópicos proporcionan información mecanística que abarca desde las primeras interacciones entre las especies reaccionantes —como el encuentro entre un reactivo y un catalizador, o entre un sustrato y una enzima— hasta la ocurrencia del primer paso irreversible de la reacción. Esto incluye tanto los procesos de reconocimiento molecular y formación de complejos pre-reactivos, como los cambios estructurales que conducen a la superación de la primera barrera energética significativa del sistema. Dado que en una medición competitiva coexisten simultáneamente las especies isotópicamente diferenciadas bajo idénticas condiciones experimentales, cualquier diferencia en la velocidad de consumo puede atribuirse directamente a la influencia del isótopo sobre el perfil energético de la ruta reaccionante. Así, el EIC competitivo actúa como una sonda altamente sensible de los eventos iniciales del mecanismo, permitiendo discriminar si el paso limitante involucra, por ejemplo, la ruptura de un enlace con el átomo isotópicamente sustituido o si existen etapas previas en equilibrio que modulan la expresión del efecto. Este enfoque es particularmente útil en sistemas complejos, como los catalizados por enzimas o metales, donde múltiples estados de enlace y reorganizaciones conformacionales pueden preceder al paso determinante de la velocidad.

En resumen, los efectos isotópicos cinéticos constituyen una herramienta esencial en el análisis mecanístico de reacciones orgánicas e inorgánicas, permitiendo discriminar entre rutas

alternativas, estimar barreras de activación y caracterizar la naturaleza del estado de transición. La elección del isótopo, el diseño del experimento (competitivo o no competitivo) y la interpretación cuantitativa de los datos deben realizarse cuidadosamente, en función de la magnitud esperada del efecto y del tipo de información que se busca obtener.

Teoría de efectos isotópicos

Abordaremos la teoría de los efectos isotópicos cinéticos con un modelo conceptual algo intuitivo, sin entrar en detalles matemáticos. Trataremos al enlace C-H como una molécula diatómica aislada.

Si consideramos, por ejemplo, la disociación térmica de un enlace C-H, la energía electrónica varía en función de la separación internuclear (r) y se puede describir mediante la curva de potencial de Morse de la Figura 4.1. Sin embargo, podemos utilizar el modelo del oscilador armónico, mucho más simple, si la separación internuclear no se aleja demasiado de la distancia de equilibrio (r_e). Como se puede apreciar en la Figura 4.1, el oscilador armónico representa correctamente la vibración de un enlace a distancias próximas a la de equilibrio.

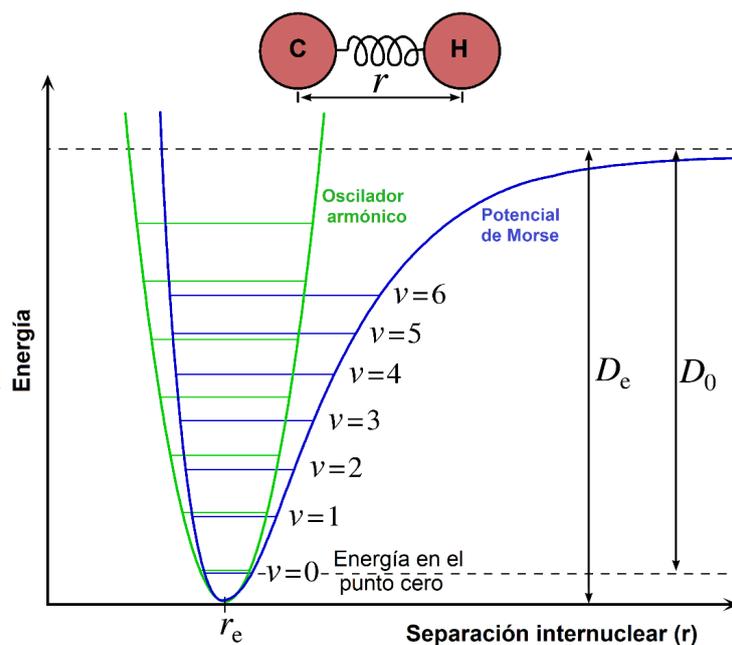


Figura 4.1. Curvas de potencial representando el estado electrónico fundamental

Superpuesto a la curva de energía electrónica hay un conjunto de niveles de energía vibracional ($n = 0, 1, 2, \dots$) con anchos que representan las amplitudes vibratorias del enlace. Resolviendo la ecuación de Schrödinger de un oscilador armónico cuántico hallamos que la energía del nivel vibracional n está dada por la expresión

$$E_n = \left(n + \frac{1}{2} \right) h \cdot \nu$$

siendo h la constante de Planck y ν la frecuencia de estiramiento del oscilador armónico dada por

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

Donde k es la constante de fuerza de la vibración molecular y μ es la masa reducida

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

En este modelo se considera la vibración del enlace como un oscilador armónico, y la separación entre niveles vibracionales es la misma. Como ya mencionamos, un enlace químico no es verdaderamente un oscilador armónico pues la energía potencial aumenta más cuando disminuimos la distancia por debajo de la del equilibrio que cuando la aumentamos. En un oscilador inarmónico los niveles de energía no están igualmente espaciados, acercándose cada vez más en los niveles vibracionales más altos, como se puede apreciar en la Figura 4.1. Aun así, a niveles vibratorios muy bajos la aproximación no es tan mala.

La energía que posee la molécula en el estado vibracional fundamental ($n = 0$) se conoce como energía de punto cero E_0 o ZPE (del inglés *zero point energy*), y disminuye a medida que la masa reducida aumenta.

$$E_0 = \frac{1}{2} h \cdot \nu = \frac{h}{4\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

Cuanto menor sea la energía del punto cero, más energía se necesita para alcanzar la energía de activación para romper un enlace. La energía asociada con la ruptura del enlace (la energía de disociación, denominada D_0) es la diferencia de energía entre el nivel de energía vibracional cero (E_0) y la energía del enlace disociado D_e . Dicho de otra forma, la energía de disociación D_e es mayor que la verdadera energía requerida para la disociación D_0 debido a la energía de punto cero del nivel vibracional más bajo ($\nu = 0$).

Ahora veamos qué cambios observamos si en el enlace C-H considerado reemplazamos el H por D.

Dado que los isótopos son isoelectrónicos, cuando en una molécula reemplazamos un átomo por su isótopo lo único que cambia es la masa, pero podemos suponer que la estructura electrónica es la misma para las dos moléculas. Esto significa que la reacción tendrá lugar en la misma superficie de energía potencial para ambas moléculas.

Como el diagrama de energía potencial no se modifica al pasar de H a D, la constante de fuerza k permanece constante (por definición k es la derivada segunda de la superficie de energía potencial evaluada en el mínimo). Sin embargo, la masa reducida μ es diferente. Como buena aproximación, al pasar de C-H a C-D, la masa reducida aumenta en un factor de

aproximadamente 2. Por lo tanto, la frecuencia de vibración para un enlace C-D debería ser aproximadamente $1/\sqrt{2}$ o 0,71 veces la correspondiente al enlace C-H.

Lo que esto significa es que la energía de punto cero para un sistema C-D es menor que la de un enlace C-H ($E_{0(D)} < E_{0(H)}$), como se ve en Figura 4.2). Dado que la energía es la misma en el límite de disociación del enlace, la energía de enlace es efectivamente mayor para el enlace C-D ($D_{0(D)} > D_{0(H)}$). En otras palabras, el enlace C-D es más fuerte que el enlace C-H.

Por lo tanto, cualquier reacción en la que el enlace C-H se rompa durante o antes del paso determinante de la velocidad será más lenta si el hidrógeno se reemplaza por deuterio. La relación, k_H/k_D debe ser mayor que 1. Esto se conoce como el efecto isotópico cinético primario normal.

Al cambiar un ^{12}C por un ^{13}C este efecto es mucho menor ya que la masa de los isótopos no cambia tanto.

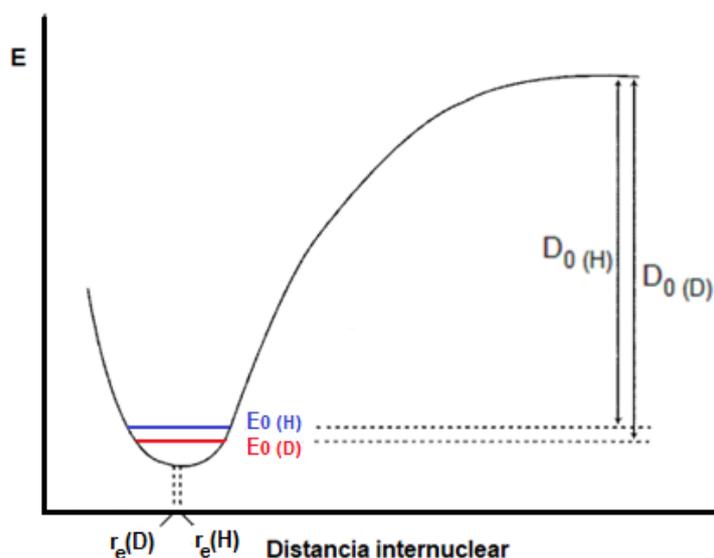


Figura 4.2. Diferencia de energías de disociación para los enlaces C-H y C-D

Es importante tener en cuenta que el reemplazo de isótopos no cambia la estructura electrónica de la molécula o las superficies de energía potencial de las reacciones que puede sufrir la molécula. Sólo la velocidad de la reacción se ve afectada.

¿Qué pasa en el estado de transición?

Consideremos una reacción en la que un enlace C-H se rompe completamente en el estado de transición, y veamos el efecto de reemplazar el hidrógeno por deuterio. Considerando tal enlace como una molécula diatómica que se disocia, hay una sola vibración en el reactivo y ninguna en el estado de transición ya que el enlace con el H o D se ha roto completamente y la vibración del reactivo se desvanece. El grado de libertad vibracional se convierte en traslacional a medida que el enlace se rompe. Es así que la diferencia de energía debida a esta vibración desaparece en el estado de transición. El estado de transición tiene la misma energía de punto cero para las especies protonada y deuterada (Figura 4.3).

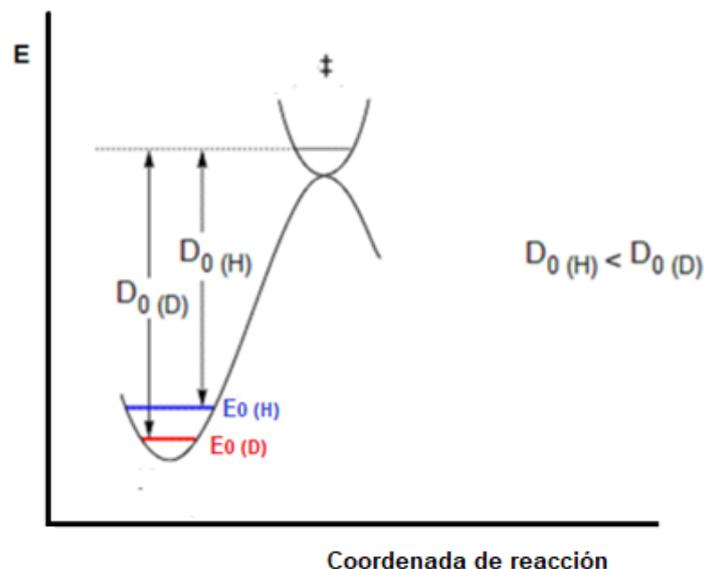


Figura 4.3. Energías de disociación para las especies protonada (C-H) y deuterada (C-D)

Como la molécula deuterada tiene menor energía del punto cero, la energía de activación para llegar al estado de transición es mayor. Que tan grande sea la diferencia, depende de la naturaleza del estado de transición. En general, el átomo más pesado está más fuertemente unido, tiene una más baja E_0 y, por lo tanto, la energía de activación es mayor, puesto que debe empezar desde más abajo; en otras palabras, el compuesto con H reacciona más rápido.

En conclusión, las energías de activación relativas están completamente determinadas por la diferencia de energía de punto cero en el reactivo $\Delta G^\ddagger = \Delta E_0$.

Podemos calcular la diferencia en los valores E_0 para los enlaces C-H y C-D a partir de las masas reducidas y una constante de fuerza estimativa. Alternativamente, podemos determinar la diferencia de energía empíricamente a través de espectroscopia infrarroja. El estiramiento de un enlace C-H en la espectroscopia infrarroja es de unos 3000 cm^{-1} y el del enlace C-D es de alrededor de 2200 cm^{-1} por lo que E_0 se puede estimar como

$$E_{0(H)} = \frac{1}{2} 3000\text{ cm}^{-1} = 1500\text{ cm}^{-1}$$

$$E_{0(D)} = \frac{1}{2} 2200\text{ cm}^{-1} = 1100\text{ cm}^{-1}$$

Luego

$$\Delta E_0 = 1500\text{ cm}^{-1} - 1100\text{ cm}^{-1} = 400\text{ cm}^{-1} \sim 1,15\text{ kcal/mol}$$

Esta diferencia de energía de disociación significa que la energía de activación para la reacción de disociación térmica debe ser $1,15\text{ kcal/mol}$ mayor para la disociación C-D que para la disociación C-H.

Las constantes de velocidad para la disociación C-H (k_H) y para la disociación C-D (k_D) vienen dadas por las siguientes ecuaciones:

$$k_H = A_H e^{-E_{a(H)}/RT}$$

$$k_D = A_D e^{-E_{a(D)}/RT}$$

Los términos $E_{a(H)}$ y $E_{a(D)}$ se componen cada uno de dos partes: una parte electrónica, E_e , que se supone que es la misma para los dos casos, y una parte vibratoria, E_{vib} , que es diferente para cada enlace según el isótopo considerado, como vimos anteriormente. Si el factor preexponencial es el mismo ($A_H = A_D$) la magnitud del efecto isotópico primario dada por k_H/k_D puede calcularse de la siguiente forma

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{e^{-E_{a(H)}/RT}}{e^{-E_{a(D)}/RT}} = \exp \left[\frac{E_{a(D)}}{RT} - \frac{E_{a(H)}}{RT} \right] = \exp \left[\frac{\Delta E_0}{RT} \right]$$

Se puede ver que el efecto isotópico es mayor cuanto menor es la temperatura. A 298 K el efecto isotópico estimado sería

$$\frac{k_H}{k_D} \sim \exp \left[\frac{1,15 \times 10^3 \frac{\text{cal}}{\text{mol}}}{1,987 \frac{\text{cal}}{\text{K mol}} \cdot 298 \text{ K}} \right]$$

$$\frac{k_H}{k_D} \sim 7$$

Por lo tanto, predecimos que en una reacción térmica puramente unimolecular a temperatura ambiente la constante de velocidad para la disociación de un enlace C-H debe ser aproximadamente siete veces mayor que la de la disociación de un enlace C-D. Sin embargo, no siempre se observa este valor en las reacciones donde se rompe un enlace C-H. Hay que tener en cuenta que este modelo simple es demasiado grosero para dar cuenta de la gama observada de efectos isotópicos.

En la mayoría de las reacciones, el enlace de interés no se rompe por completo en el estado de transición. Más bien, se rompe sólo parcialmente y, por lo tanto, la estructura del estado de transición tiene sus propias ZPE. Generalmente, aunque en los estados de transición se produce la ruptura parcial de un enlace también se está produciendo la formación parcial de otro, con lo que en definitiva existen vibraciones de tensión de enlace sensibles al isótopo incorporado, lo que atenúa el valor del EIC observado.

Consideremos la desprotonación de A-H por B (Figura 4.5)

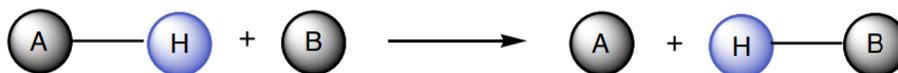


Figura 4.5. Reacción de desprotonación de A-H por B

Teniendo en cuenta el postulado de Hammond, que dice que la estructura del estado de transición se parece más a la estructura de la molécula a la que es más cercano en energía, podemos estimar los modos de vibración en el estado de transición haciendo comparaciones con los modos de vibración de los reactivos y productos. Las constantes de fuerza para el estado de transición serán más similares a las constantes de fuerza presentes en la estructura a la que el estado de transición es más cercano en energía. También debemos identificar el modo vibracional que es la coordenada de reacción, porque esta vibración no contribuirá al efecto isotópico en el estado de transición. Esto se debe a que la coordenada de reacción no es una vibración presente en el estado de transición, sino que define la reacción. Así, para el sistema mostrado en la Figura 4.5 los modos normales de vibración relevantes para el efecto isotópico serán aquellos que están cambiando en el reactivo y desarrollándose en el estado de transición. La vibración que es la coordenada de reacción para esta transformación se representa en la Figura 4.6 a, es la que conduce a la escisión del enlace A-H y la formación del enlace B-H. Esta vibración no contribuye al efecto isotópico, pero todas las demás vibraciones que están cambiando sí lo hacen. Otros modos vibracionales presentes son las dos flexiones mostradas en la Figura 4.6, que ocurren en planos perpendiculares una con respecto a la otra. Sin embargo, también existe un modo de flexión en el reactivo, y los modos de flexión tienen constantes de fuerza significativamente más bajas que los estiramientos. Por lo tanto, las diferencias en las curvas entre los reactivos y los estados de transición normalmente no contribuyen en gran medida a los efectos isotópicos primarios. Si el estado de transición es altamente simétrico se desarrollará una vibración de estiramiento simétrica en el estado de transición que no tiene análogo en el reactivo (Figura 4.6 c). La constante de fuerza de A---H será igual a la de H---B. Esta nueva vibración tiene una gran constante de fuerza porque es un estiramiento y, por lo tanto, tendrá un gran efecto en la magnitud del efecto isotópico. Este es el modo que queremos examinar en detalle en función de la energía libre de la reacción de escisión.

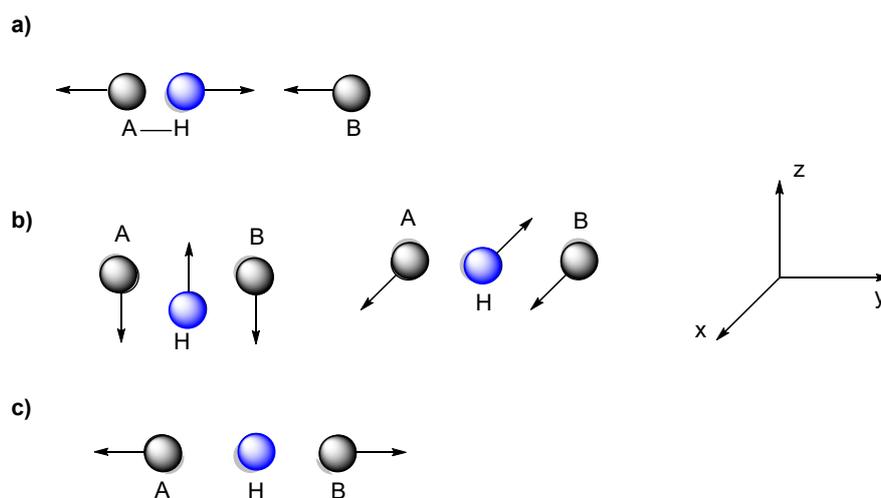


Figura 4.6. Vibraciones en el estado de transición. a) Estiramiento asimétrico (define la coordenada de reacción). b) Flexiones. c) Estiramiento simétrico

Podemos imaginar tres escenarios para una reacción en la que un átomo B sustrae un átomo A (Figura 4.7).

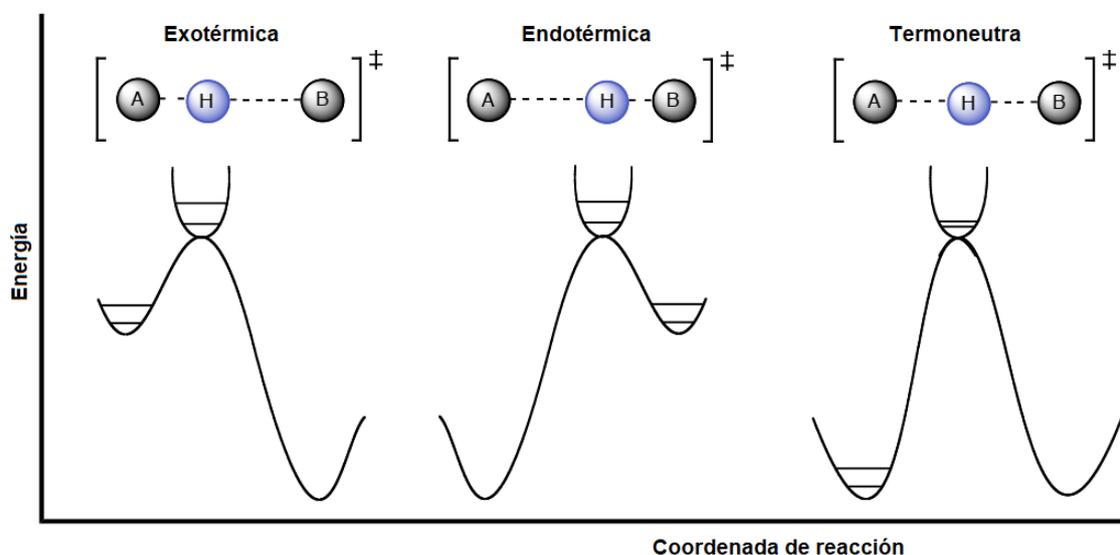


Figura 4.7. Diagramas de energía potencial hipotéticos

- 1) En una reacción muy exotérmica, el estado de transición se parece más a los reactivos. Se lo suele denominar estado de transición temprano (hacia la izquierda en un diagrama de coordenada de reacción).
- 2) En una reacción muy endotérmica, el estado de transición se parece más a los productos. Es un estado de transición tardío (hacia la derecha en el diagrama de coordenada de reacción).
- 3) En una reacción termoneutra, el estado de transición ocurre cerca del centro de un diagrama de coordenadas de reacción.

Analicemos cada caso por separado.

Caso 1) Si la desprotonación es muy exotérmica, el estado de transición se asemeja a los reactivos; es decir, se ha producido muy poca ruptura de enlace en H-A (o D-A) y muy poca formación del enlace H-B (o D-B). Por lo tanto, el enlace que mantiene al hidrógeno en el estado de transición aún se parece mucho al enlace en el reactivo. El estiramiento simétrico recién formado implica casi tanto movimiento del hidrógeno como el estiramiento del enlace en el reactivo. Por lo tanto, se prevé que la magnitud del efecto isotópico sea pequeña, porque la diferencia en la energía del estado de transición para las especies A-H o A-D será casi la misma en la estructura de transición que en el reactivo. Como se muestra en el diagrama hipotético de energía potencial en la Figura 4.8, sólo habrá una muy pequeña diferencia en las energías de activación para las reacciones A-H o A-D. Por lo tanto, $k_H/k_D \sim 1$ para tal proceso.

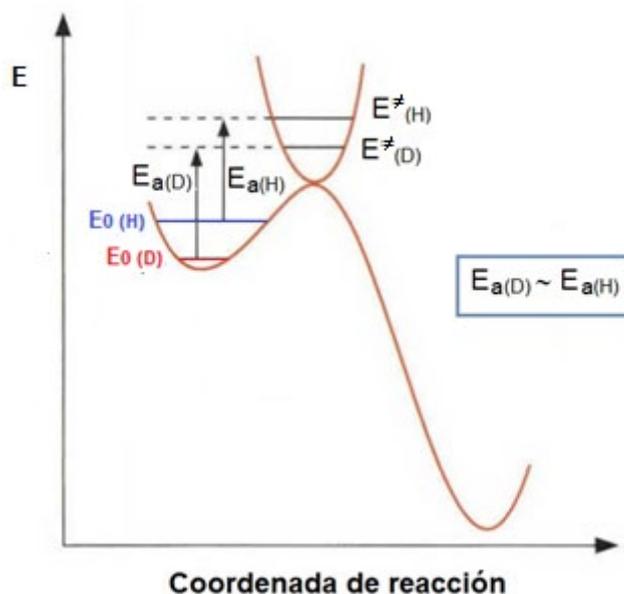


Figura 4.8. Diagrama de energía potencial hipotético para una reacción exotérmica

Caso 2) En una reacción muy endotérmica, la estructura de transición se parece mucho al producto (Figura 4.7). Aunque en el estado de transición el enlace A-H (o A-D) original se romperá casi por completo, el enlace entre H-B (o D-B) se desarrollará casi por completo. Por lo tanto, el estiramiento simétrico en el estado de transición se parece mucho al estiramiento de enlace normal en el producto. Siendo la constante de fuerza del enlace B-H similar a la del enlace A-H, entonces la constante de fuerza para el estiramiento simétrico en el estado de transición también será similar a la del enlace A-H (Figura 4.9). Nuevamente, encontramos poco cambio en las diferencias de energía de punto cero entre el reactivo y el complejo activado, lo que lleva a un pequeño efecto isotópico.

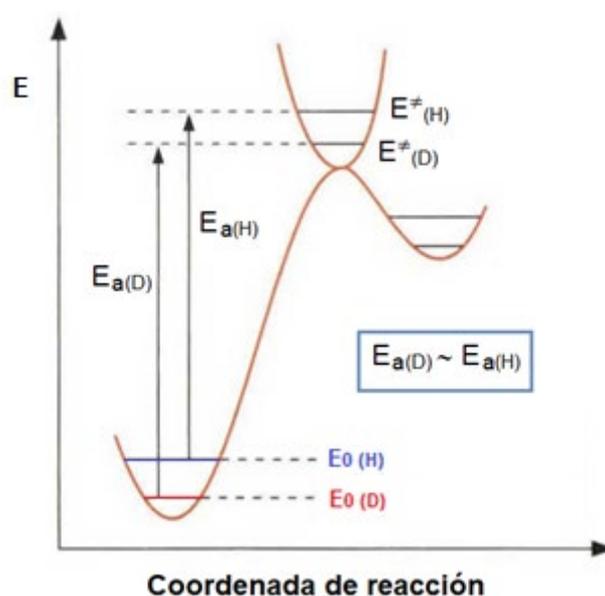


Figura 4.9. Diagrama de energía potencial hipotético para una reacción endotérmica

Como resultado, la energía de activación para extraer un deuterio será muy similar a la de extraer un átomo de hidrógeno, por lo que nuevamente habrá un efecto isotópico cinético muy pequeño.

Caso 3) En una reacción termoneutral, el estado de transición se ubica simétricamente a lo largo de la coordenada de reacción (Figura 4.7). Ahora, el enlace que mantiene el hidrógeno en el estado de transición tiene el hidrógeno compartido casi por igual entre A y B, y el tramo simétrico está centrado alrededor del hidrógeno con poco o ningún movimiento del hidrógeno. Por lo tanto, la frecuencia de este tramo no depende mucho del isótopo. Ahora $E^{\ddagger}_{(D)} \sim E^{\ddagger}_{(H)}$, la energía del estado de transición es la misma ya sea que se extraiga un átomo de hidrógeno o de deuterio. Como se muestra en la Figura 4.10, las energías de activación para la abstracción de H y D diferirán en una cantidad igual a la diferencia en las energías de punto cero de los enlaces C-H y C-D, por lo que debería haber un efecto isotópico cinético significativo, posiblemente acercándose a 7.

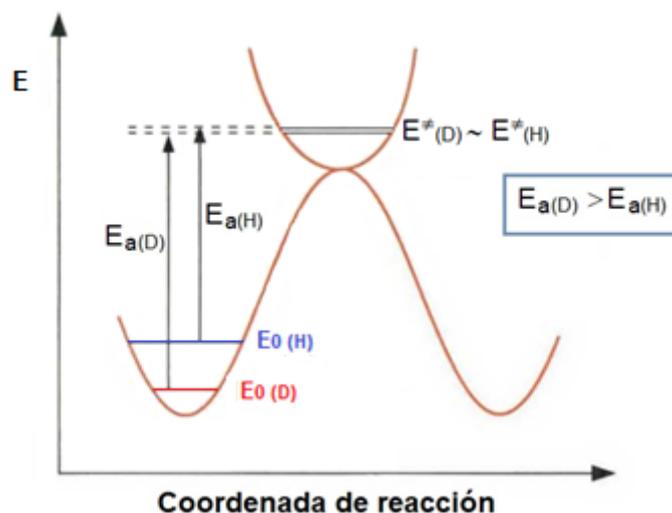


Figura 4.10. Diagrama de energía potencial hipotético para una reacción termoneutra

Esta situación parece describir el efecto isotópico observado en la oxidación de isopropanol (Figura 4.11), usando $\text{CH}_3\text{CDOHCH}_3$ para determinar k_D .

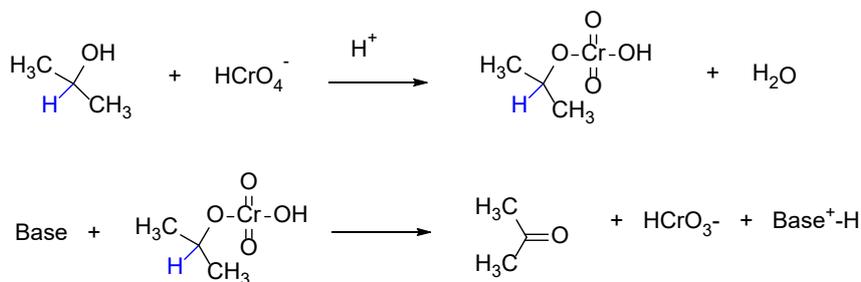


Figura 4.11. Oxidación de isopropanol por ácido crómico

Se ha encontrado que el valor de k_H/k_D para la reacción es de aproximadamente 6, lo que respalda un mecanismo en el que el enlace H-C se rompe en el paso limitante de la velocidad de la reacción.

Otro caso particular sería cuando, por alguna razón, la diferencia en las energías de vibración de punto cero es mayor en los estados de transición que en el estado reactivo, entonces el compuesto con el isótopo más pesado reacciona a una velocidad más rápida, es decir, $k_H/k_D < 1$. Esto se denomina efecto isotópico cinético inverso (Figura 4.12).

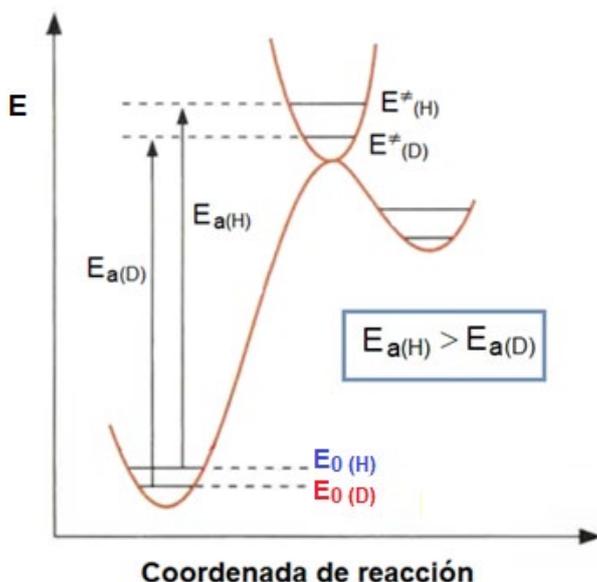


Figura 4.12. Efecto isotópico cinético inverso

En todo el análisis anterior se ha asumido que el estado de transición es esencialmente lineal, pero a menudo las reacciones que involucran transferencias de protones no tienen estados de transición lineales (Figura 4.13).

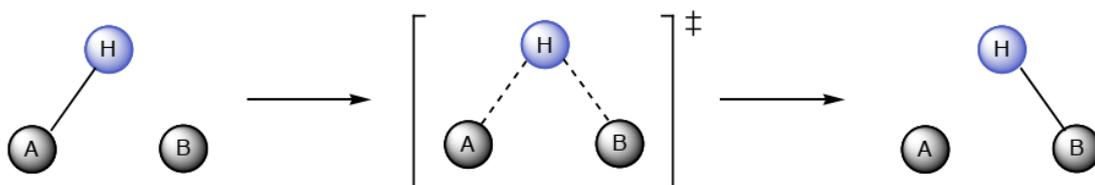


Figura 4.13. Reacción con estado de transición no-lineal

Cuando la transferencia de hidrógeno/deuterio procede a través de un estado de transición que no es lineal, los modos de flexión se vuelven más significativos. Las constantes de fuerza para los movimientos de tijera y flexión son significativamente más bajas que para los movimientos de estiramiento y, por lo tanto, los cambios en las ZPE entre el reactivo y el estado de transición no son tan grandes como para las reacciones que implican cambios en los estiramientos. Esto conduce a magnitudes más bajas para los efectos isotópicos cinéticos primarios. Además,

el hidrógeno en el estiramiento simétrico (Figura 4.14) todavía tiene un movimiento significativo. Por lo tanto, esta vibración aún depende de la masa y disminuirá la magnitud del efecto isotópico en relación con un estado de transición lineal. Por lo tanto, las transferencias de hidrógeno que proceden a través de estados de transición no lineales tienen EIC más bajos.

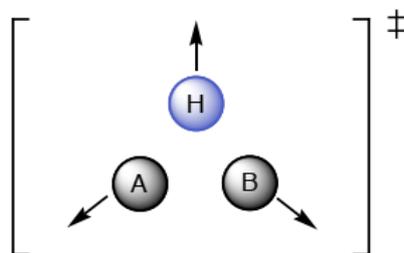


Figura 4.14. Estiramiento simétrico en estado de transición no-lineal

Generalmente, los EIC primarios para las transferencias de protones que se producen mediante estados de transición no lineales son del orden de 2,5 - 3,5.

El tratamiento teórico de los efectos isotópicos depende en gran medida de la Teoría del Estado de Transición (TET) estudiada en el Capítulo 2, que asume una simple superficie de energía potencial para la reacción con una barrera entre los reactivos y los productos, en cuya parte superior reside el estado de transición.

Las pruebas más sólidas acerca de la bondad de la TET provienen de experimentos de efectos cinéticos isotópicos, es decir de estudios del cambio de las constantes de velocidad como consecuencia de la sustitución de un isótopo por otro. Evidentemente, este efecto es más importante cuando la reacción implica la ruptura de un enlace con un átomo de hidrógeno y éste se sustituye por deuterio ya que la masa prácticamente se duplica.

Por supuesto la TET presenta también algunas limitaciones. Las dos limitaciones más importantes de la TET son:

- No tiene en cuenta efectos cuánticos. La teoría está basada en la suposición de que los núcleos atómicos se comportan de acuerdo con la mecánica clásica. Se supone que solo ocurrirá la reacción si los átomos o las moléculas colisionan con suficiente energía para formar la estructura de transición. Sin embargo, de acuerdo con la mecánica cuántica, para cualquier barrera de energía de valor finito, hay una posibilidad de que las partículas puedan atravesar la barrera por *efecto túnel*. Con respecto a las reacciones químicas esto significa que hay una oportunidad de que las moléculas reaccionen incluso si no colisionan con suficiente energía para atravesar la barrera de energía. Mientras se espera que este efecto sea insignificante para reacciones con energías de activación grandes, llega sin embargo a ser un fenómeno más importante para reacciones con barreras de energía relativamente bajas, ya que la probabilidad de efecto túnel aumenta cuanto menor es la altura de la barrera (Figura 4.15). Este efecto túnel hace que se observen efectos isotópicos más elevados que lo esperado, ya que hay un aumento de la velocidad para el isótopo más ligero. La formación de túneles es mucho más probable para los isótopos

más ligeros, y se maximiza a bajas temperaturas donde pocas moléculas tendrán la energía suficiente para superar la barrera (contribución clásica). Así, el reemplazo de H por D reduce drásticamente la velocidad de tales reacciones.

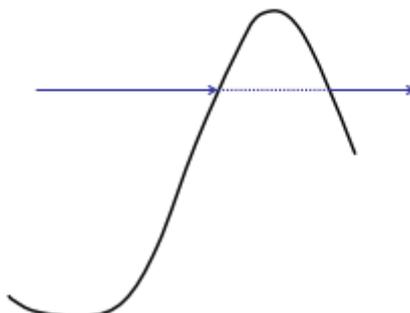
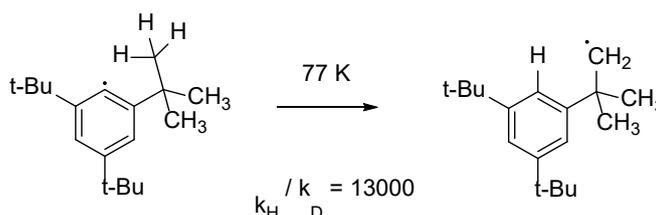


Figura 4.15. Efecto túnel

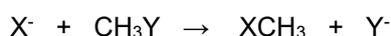
Experimentalmente, el efecto túnel se pone de evidencia al observarse efectos cinéticos isotópicos mayores que los obtenidos mediante la TET.

Por ejemplo, un EIC extraordinariamente grande ha sido medido en la transferencia protónica intramolecular en el radical 2,4,6-tri-ter-butilfenilo.



La tunelización es la principal responsable de esta magnitud inusual. Esto se debe a que el átomo de hidrógeno, más liviano, puede tunelizar (es decir, reaccionar) mucho más fácilmente que un deuterio.

- Otra limitación importante de la TET es que cuenta cualquier cruce del estado de transición como una reacción de reactivos a productos o viceversa. En realidad, una molécula puede cruzar esta "superficie divisoria" y dar la vuelta, o cruzar varias veces y sólo reaccionar realmente una vez (recruzamientos). Habitualmente este tipo de trayectorias puede suponer alrededor de un 10% del total, pero pueden llegar a significar hasta un 50% o más, sobre todo para reacciones en disolución. Imaginemos el caso de una reacción de tipo S_N2



donde en un determinado complejo activado el grupo saliente (Y^-) no se encuentra correctamente solvatado, mientras que sí lo está el nucleófilo. En ese caso, la trayectoria podría volver de nuevo al reactivo para formar de nuevo el anión X^- (Figura 4.16).

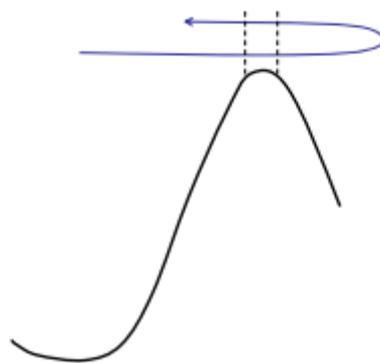


Figura 4.16. Recruzamiento

Ignorar los recruzamientos conduce a sobrestimar la constante de velocidad al utilizar la TET. Puede corregirse este efecto multiplicando la expresión obtenida por un factor que da cuenta de la proporción entre trayectorias que llevan de reactivos a productos y el número total de trayectorias que llegan al estado de transición. Este factor (menor o igual a la unidad) se denomina coeficiente de transmisión (κ), con lo que la expresión para la constante de velocidad quedaría

$$k = \kappa k^{TET}$$

Cuando $\kappa = 1$, no hay recruzamientos y la velocidad determinada mediante la TST es exacta.

Magnitud de los efectos isotópicos cinéticos primarios

El valor del cociente k_H / k_D observado experimentalmente está directamente relacionado con los cambios producidos en la frecuencia de vibración del enlace C-H / C-D al pasar de los reactivos al complejo activado en el estado de transición. Vimos que la magnitud del EIC observado está por tanto relacionada con las diferencias entre las energías en el punto cero de los reactivos y en el estado de transición. Todas las vibraciones de los enlaces que están experimentando transformaciones al pasar de reactivos al estado de transición contribuyen al EIC observado. Por lo tanto, el valor del cociente k_H/k_D obtenido experimentalmente se ve afectado no sólo por la geometría y el grado de ruptura / formación de enlaces en el estado de transición, sino también por la posición del estado de transición en la coordenada de reacción, es decir, depende de si el estado de transición está centrado, si se trata de un proceso exotérmico, o endotérmico, como ya analizamos anteriormente.

Para los efectos isotópicos que involucran elementos distintos del hidrógeno, muchas de las simplificaciones que hemos realizado no son válidas y la magnitud del efecto isotópico puede depender en gran medida de algunos o de todos los factores desatendidos. Por tanto, los efectos

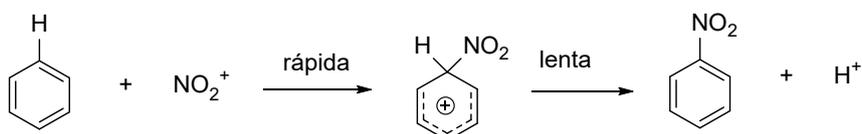
isotópicos cinéticos para elementos distintos del hidrógeno suelen ser mucho más difíciles de racionalizar o interpretar.

La magnitud del cociente k_H/k_D nos da información sobre el mecanismo de reacción. Si el cociente $k_H/k_D = 1$, se concluiría que el enlace en el que se ha efectuado la sustitución H/D no está implicado en la etapa limitante de la velocidad de la reacción. Sin embargo, puede ser que el efecto del isótopo sea demasiado pequeño para medirlo con precisión. Si la relación de k_H/k_D es diferente de uno, se pueden sacar conclusiones más sólidas. Si $k_H/k_D > 1$ se habla de EIC normal y si $k_H/k_D < 1$ se dice que el EIC es inverso.

Si $k_H/k_D \gg 1$ se habla de EIC primario, y la sustitución isotópica X-H/X-D se lleva a cabo en un enlace que se está rompiendo en el estado de transición de la etapa lenta.

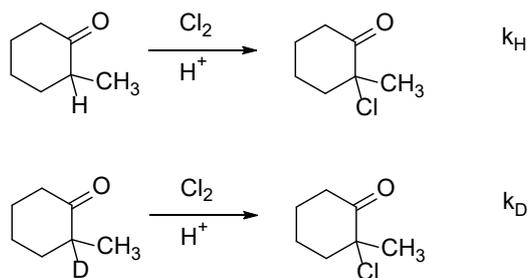
Consideremos como ejemplo la nitración del benceno. En dicha reacción la ruptura del enlace C-H se puede seguir por comparación de las velocidades de nitración empleando benceno y benceno- d_6 en condiciones de reacción análogas. Entonces, si la ruptura del enlace C-H ocurre en la etapa determinante de velocidad, podría esperarse que la velocidad de nitración del benceno deuterado (C_6D_6) sea menor que para el benceno. Por otro lado, si la ruptura del enlace C-H no se produce en la etapa lenta cabría esperar que no hubiera diferencia en las velocidades de nitración de ambos compuestos. Experimentalmente se encuentra que ambos compuestos experimentan la nitración a la misma velocidad, por lo que la ruptura del enlace C-H no interviene en la etapa determinante de la velocidad y el mecanismo concertado debe descartarse.

El hecho de que no se observen diferencias en la velocidad entre el compuesto normal y el deuterado también desecha un mecanismo que proceda en dos etapas con una primera etapa (formación de enlace) rápida y una segunda etapa (rompimiento de enlace) lenta.

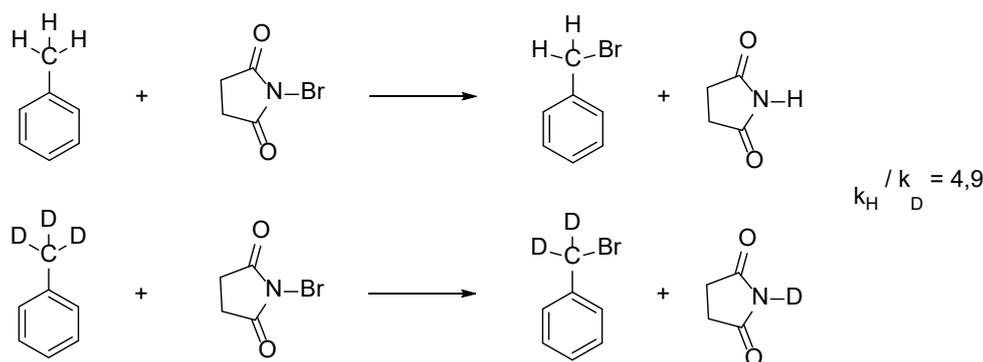


Si bien probablemente se puedan plantear más mecanismos de reacción que cumplan con la ley de velocidad, se han podido descartar varios teniendo en cuenta los resultados del experimento del efecto isotópico. Sin embargo, esto no significa que se haya demostrado que la nitración transcurre según el mecanismo seleccionado. Solo se puede afirmar que este camino está de acuerdo con los datos experimentales, y por lo tanto puede usarse como hipótesis de trabajo hasta que aparezcan otros datos que exijan su modificación o exclusión.

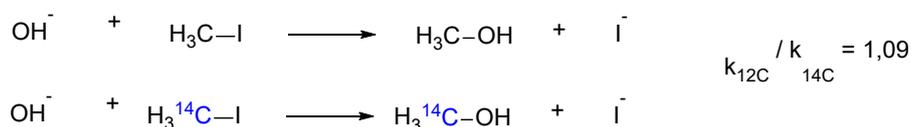
Veamos otros ejemplos. En la reacción de cloración de 2-metilciclohexanona en medio ácido se encontró que el compuesto deuterado en el C-2 reacciona 7,5 veces más lentamente que el análogo sin deutar, por lo que se infiere que la ruptura C-H (o C-D) debe ocurrir antes o durante la etapa determinante de la velocidad.



En la reacción de bromación de tolueno utilizando NBS se observa un efecto isotópico de 4,9.



También se han detectado efectos isotópicos cinéticos primarios con ^{14}C . Por ejemplo, en la siguiente reacción de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ se observan diferencias en las constantes de velocidad al comparar el comportamiento del sustrato marcado con ^{12}C frente al marcado con ^{14}C .

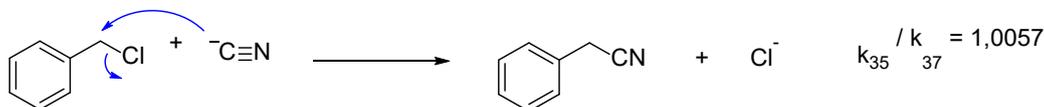


Si bien estas diferencias son pequeñas, son mensurables y reflejan cambios sutiles en la energía del estado de transición al modificarse la masa del átomo involucrado directamente en la ruptura del enlace.

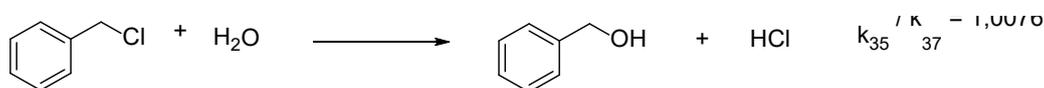
Experimentos similares pueden llevarse a cabo utilizando ^{13}C , y en este caso la razón isotópica relativa ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) puede determinarse con alta precisión mediante espectrometría de masas. Se ha comprobado que, para una misma reacción, los efectos isotópicos asociados al ^{13}C presentan valores de aproximadamente la mitad de los observados con ^{14}C . Esto podría sugerir que el uso de ^{14}C sería preferible debido a la mayor magnitud absoluta del efecto. Sin embargo, la mayor precisión analítica y la facilidad experimental de las mediciones de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ por espectrometría de masas compensan frecuentemente esa desventaja, haciendo del ^{13}C una opción práctica y confiable en numerosos estudios mecanísticos.

También se han observado estos efectos isotópicos en elementos más pesados que el carbono, aunque tales efectos son mucho menores. Por ejemplo, al estudiar el desplazamiento

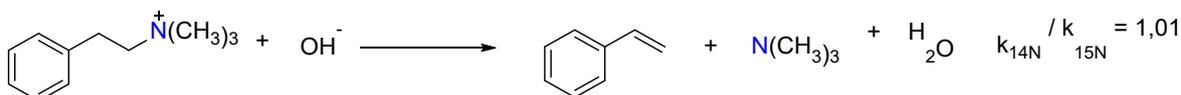
nucleofílico del cloruro de bencilo por ion cianuro, marcando isotópicamente el cloro (^{35}Cl y ^{37}Cl) se obtuvo un efecto isotópico $k_{35}/k_{37} = 1,0057$, lo que indica que el enlace C–Cl se rompe durante el paso determinante de la velocidad, aportando evidencia clara de una transición concertada típica de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$.



En la reacción de solvólisis del mismo sustrato, utilizando agua como nucleófilo, se observó un efecto isotópico de 1,0076. Este incremento es consistente con un cambio en el mecanismo, donde el cloro participa en la etapa lenta de una ionización unimolecular ($\text{S}_{\text{N}}1$), con posible estabilización adicional del estado de transición por solvatación.



Por otro lado, en una reacción de sustitución donde el ion hidróxido reacciona con una sal de amonio marcada en el nitrógeno y desplaza a la trimetilamina, se ha observado un efecto isotópico de $k_{14}/k_{15} \approx 1,01$. Aunque el valor es pequeño, este resultado sugiere que el nitrógeno participa activamente en la etapa determinante de la velocidad, probablemente a través de la ruptura de un enlace C–N.



Efectos isotópicos del solvente

La incorporación de un isótopo en una o más posiciones específicas de una molécula con el fin de medir un efecto isotópico puede representar un desafío desde el punto de vista sintético. No obstante, para el reemplazo de H por D, cuando la posición a deuterar es fácilmente intercambiable con el solvente, basta con agitar el reactivo en un medio prótico deuterado para inducir su deuteración. Por ejemplo, los grupos OH de alcoholes y ácidos carboxílicos, los NH de aminas y amidas, así como los SH de tioles, intercambian rápidamente sus átomos de hidrógeno por deuterio al ser agitados en D_2O o en alcoholes deuterados como CH_3OD .

Reacciones que involucran este tipo de intercambios son excelentes candidatas para estudiar los **efectos isotópicos del solvente**, es decir, los cambios en las velocidades de reacción o en las constantes de equilibrio que se observan al comparar un solvente no marcado con su análogo deuterado. Estos efectos surgen cuando el solvente participa de forma directa en el mecanismo

de reacción, ya sea como reactivo, como medio de solvatación, o bien cuando influye sobre la estabilización del estado de transición.

En muchos casos, el solvente está involucrado en la etapa determinante de la velocidad (por ejemplo, mediante transferencia de protón o participación nucleofílica), y su sustitución isotópica puede generar efectos isotópicos cinéticos medibles. Incluso cuando el solvente no reacciona directamente, su capacidad de solvatación puede diferir entre las versiones normal y deuterada, generando diferencias sutiles pero cuantificables en la energía del estado de transición. Este tipo de efectos, más ligados al entorno que a la reactividad directa, también son considerados dentro de la categoría de efectos isotópicos del solvente.

Según el papel que desempeñe el solvente en la reacción, los efectos isotópicos observados pueden clasificarse como primarios o secundarios, y pueden ser normales ($EIC > 1$) o inversos ($EIC < 1$). Un efecto isotópico cinético primario del solvente se presenta cuando en el paso determinante de la velocidad se produce la ruptura directa de un enlace entre el hidrógeno (o deuterio) del solvente y otro átomo. Por otro lado, si el isótopo se encuentra en una posición cuya participación en dicho paso es indirecta, se habla de efecto isotópico cinético secundario.

Asimismo, puede observarse un efecto isotópico cuando el solvente participa en un equilibrio previo al paso determinante. En tales casos, la sustitución isotópica puede desplazar ese equilibrio, y dependiendo del sentido del desplazamiento, el efecto resultante será normal o inverso. Este tipo de observaciones es particularmente relevante en reacciones ácido-base donde la protonación o desprotonación antecede a la etapa lenta de la transformación.

En los procesos de intercambio isotópico H/D, en general se observa que el deuterio tiende a ocupar preferentemente los sitios asociados con constantes de fuerza mayores, es decir, enlaces más rígidos o centros más básicos. Este comportamiento puede conducir a efectos isotópicos de equilibrio medibles, especialmente cuando los sitios de intercambio involucran centros de distinta naturaleza química, como oxígeno frente a nitrógeno.

En resumen, los efectos isotópicos del solvente constituyen una herramienta útil y sensible para investigar mecanismos de reacción, en particular aquellos en los que la transferencia protónica, la solvatación diferencial o los equilibrios previos al paso determinante desempeñan un papel relevante. El uso de solventes deuterados no solo permite acceder a esta información con relativa facilidad experimental, sino que también contribuye a una mejor comprensión de las interacciones sutiles que modulan la reactividad molecular.

Efectos isotópicos cinéticos secundarios

Ya hemos mencionado que se denomina efecto isotópico cinético secundario (EIC secundario) a aquel que se producen cuando el enlace C–H (o C–D) no se rompe en la etapa limitante de la velocidad, pero el átomo isotópicamente sustituido se encuentra lo suficientemente próximo al centro reactivo como para influir, aunque sea levemente, en la velocidad de la reacción. Esta influencia puede deberse, por ejemplo, a cambios en la hibridación del centro reactivo, a la

participación de dicho enlace en interacciones hiperconjugativas, o a modificaciones en las constantes de fuerza de los enlaces que rodean al sitio de reacción.

Según la proximidad del isótopo al centro reactivo, los EIC secundarios se clasifican convencionalmente en α , β o γ , dependiendo de si el átomo marcado está en la posición directamente implicada en la reacción (α), en una posición adyacente (β), o dos átomos más alejada (γ).

Al igual que en los EIC primarios, se considera que el origen de los EIC secundarios radica en las diferencias en la energía vibracional del sistema, resultado de los cambios en las constantes de fuerza al pasar del estado fundamental de los reactivos al estado de transición del paso determinante de la velocidad. Sin embargo, a diferencia de los efectos primarios, la magnitud de los EIC secundarios suele ser considerablemente menor, y en la práctica sólo pueden detectarse cuando se emplean isótopos ligeros, como el deuterio.

A pesar de su baja magnitud, los EIC secundarios pueden proporcionar información estructural valiosa sobre el estado de transición y sobre el entorno electrónico y geométrico del centro de reacción. Por este motivo, se los considera herramientas útiles en estudios de mecanismos de reacción.

Si bien sería razonable esperar que los EIC secundarios β fueran siempre menores que los α , debido a su mayor distancia respecto al sitio de reacción, esto no es necesariamente así. En algunos casos, como en reacciones de sustitución del tipo S_N1 , los valores de k_H/k_D correspondientes a sustituciones β con deuterio pueden superar la unidad ($k_H/k_D > 1$), indicando un efecto isotópico secundario normal.

Un ejemplo representativo de este fenómeno se observa en la reacción de solvólisis de una serie de tosilatos de ciclopentilo deuterados en posición β (ver Tabla 4.1), donde se registran valores significativos de EIC secundarios.

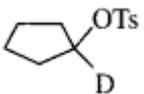
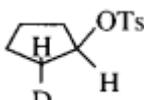
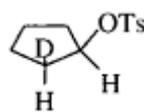
Compuesto	k_H/k_D
	1,15
	1,16
	1,22

Tabla 4.1. Efectos de los isotópicos en la solvólisis del tosilato de ciclopentilo (en relación con la velocidad del tosilato de ciclopentilo)

El cambio de velocidad observado puede racionalizarse con el cambio de hibridación en el centro de reacción al pasar del estado inicial al estado de transición. Tal cambio en la hibridación

también altera las frecuencias vibratorias que, por supuesto, alteran la energía vibratoria de punto cero de la molécula.

Efecto isotópico cinético secundario α . Cambios de hibridación

Al igual que con cualquier EIC, es necesaria una diferencia en las diferencias de ZPE entre el reactivo y el estado de transición para que se manifieste el efecto isotópico. Para entender un efecto secundario, necesitamos considerar todos los cambios en los modos de vibración que ocurren en un enlace cuando un átomo experimenta una rehibridación. Los modos de vibración que tienen las constantes de fuerza más grandes y los que experimentan los cambios más grandes tendrán la mayor influencia en el efecto isotópico.

Cuando un enlace C-H que involucra un carbono con hibridación sp^3 está cambiando a un enlace que involucra un carbono con hibridación sp^2 , sólo hay un número limitado de modos de vibración que están experimentando grandes cambios. Estos modos incluyen estiramientos, así como movimientos de flexión en el plano y fuera del plano (Figura 4.17).

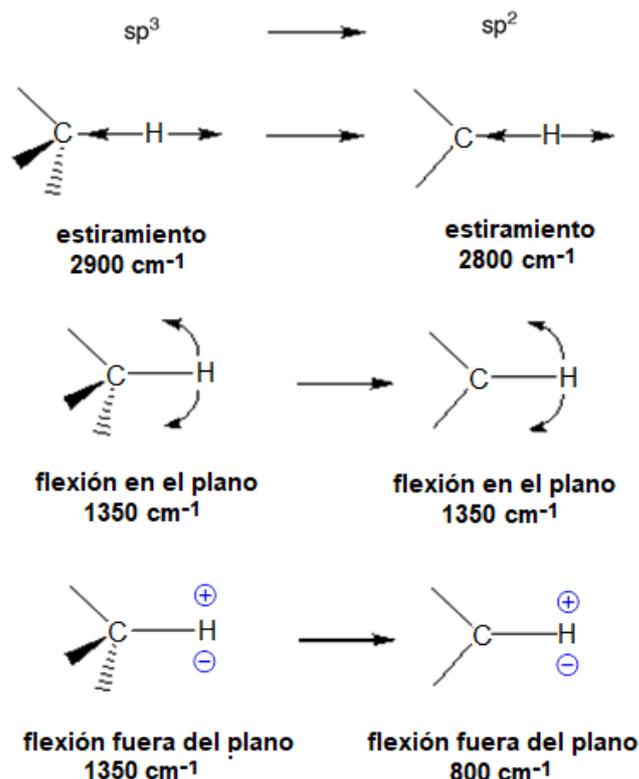


Figura 4.17. Vibraciones de estiramiento y flexión para las hibridaciones sp^3 y sp^2 del carbono

Sabemos que las fuerzas de los enlaces C-H disminuyen en el orden $sp > sp^2 > sp^3$. De manera similar, las constantes de fuerza para las vibraciones de estiramiento siguen esta tendencia. La tendencia también se refleja en los espectros IR, donde las frecuencias de estiramiento tienen el mismo orden. Por lo tanto, hay un cambio en la constante de fuerza para estiramientos de un enlace que experimenta rehibridación, y podríamos predecir un efecto isotópico asociado. Sin embargo, el cambio en la constante de fuerza no es tan grande como

cuando el enlace se rompe, como en un EIC primario. De hecho, el cambio en la constante de fuerza debido a la rehibridación no es lo suficientemente grande como para crear efectos isotópicos significativos. Como se ve en la Figura 4.17 el cambio en la frecuencia de estiramiento es pequeño cuando el carbono cambia de hibridación sp^3 a sp^2 . Las flexiones en el plano tienen esencialmente la misma frecuencia en los carbonos hibridados sp^3 y sp^2 , lo que indica que hay poca diferencia en las constantes de fuerza para estos movimientos. Pero el cambio en la frecuencia de las flexiones fuera del plano es significativo y contribuye al valor del efecto isotópico. La flexión en el plano es un movimiento mucho más rígido para el carbono hibridado sp^2 que la flexión fuera del plano. Esto se debe a que hay poco impedimento estérico para la flexión fuera del plano de un carbono hibridado sp^2 . Esta diferencia en la constante de fuerza para la flexión fuera del plano de un híbrido sp^3 frente a un híbrido sp^2 , significa que habrá una diferencia significativa en las diferencias de ZPE entre los enlaces C-H y C-D en reacciones que implican la rehibridación entre sp^3 y sp^2 (Figura 4.18). Podemos calcular el efecto isotópico esperado de esta diferencia de frecuencia, y encontrar un valor máximo teórico de 1,4. Esta contribución es válida si efectivamente el estado de transición tiene la hibridación sp^2 o está muy cerca. El efecto es menor si el estado de transición es más temprano; para esta clase de reacción el efecto podría llegar a ser de 1,15 a 1,25.

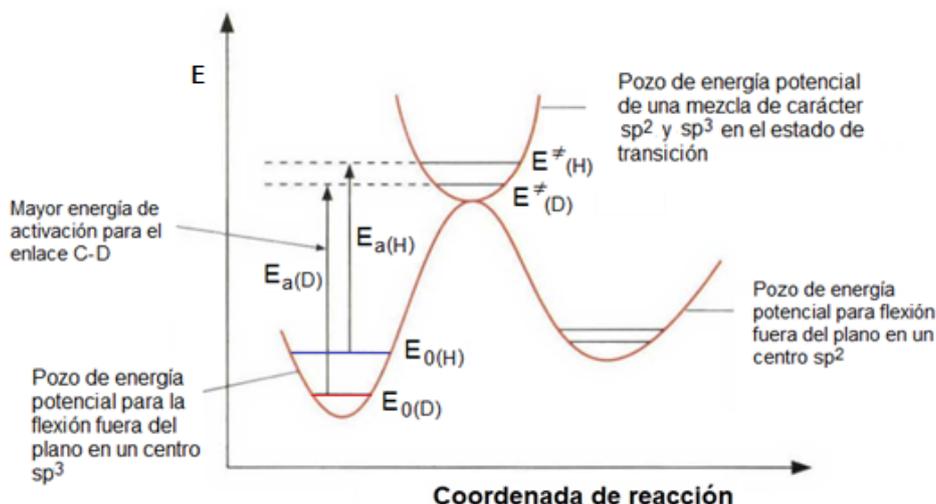


Figura 4.18. Diagrama de energía para una reacción donde se observa efecto isotópico cinético secundario normal debido al cambio en la hibridación de sp^3 a sp^2

Para reacciones en las cuales la hibridación cambia de sp^2 a sp^3 , el efecto es inverso y resulta menor que 1 (Figura 4.19). En el estado de transición se está desarrollando el carácter sp^3 y la vibración de deformación fuera del plano C-H(D) es mayor (más rígida) que en los reactivos. Las diferencias de energía entre los enlaces C-H / C-D son por tanto mucho mayores en el estado de transición que en los reactivos. En consecuencia, la reacción es más rápida con D que con H y se observa un cociente $k_H / k_D < 1$ (EIC inverso). Los valores experimentales suelen oscilar entre 0,8-0,9.

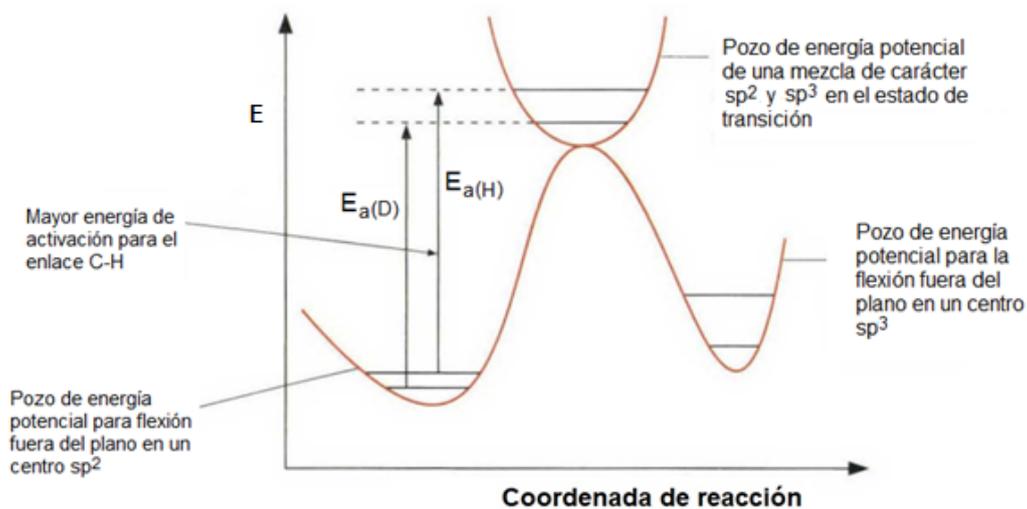
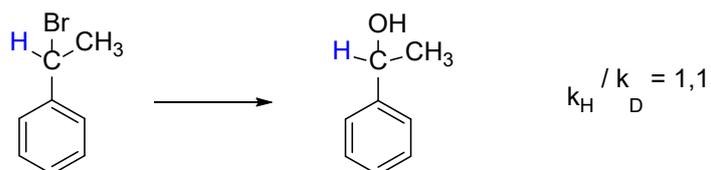


Figura 4.19. Diagrama de energía para una reacción donde se observa efecto isotópico cinético secundario inverso debido al cambio en la hibridación de sp^2 a sp^3

Veamos un ejemplo donde se produce un cambio de hibridación al pasar de reactivos a estado de transición.



La reacción es mediada por un carbocatión intermediario. En el primer estado de transición (etapa lenta) el enlace C-Br se está rompiendo (Figura 4.20) y la hibridación está cambiando de sp^3 a sp^2 .

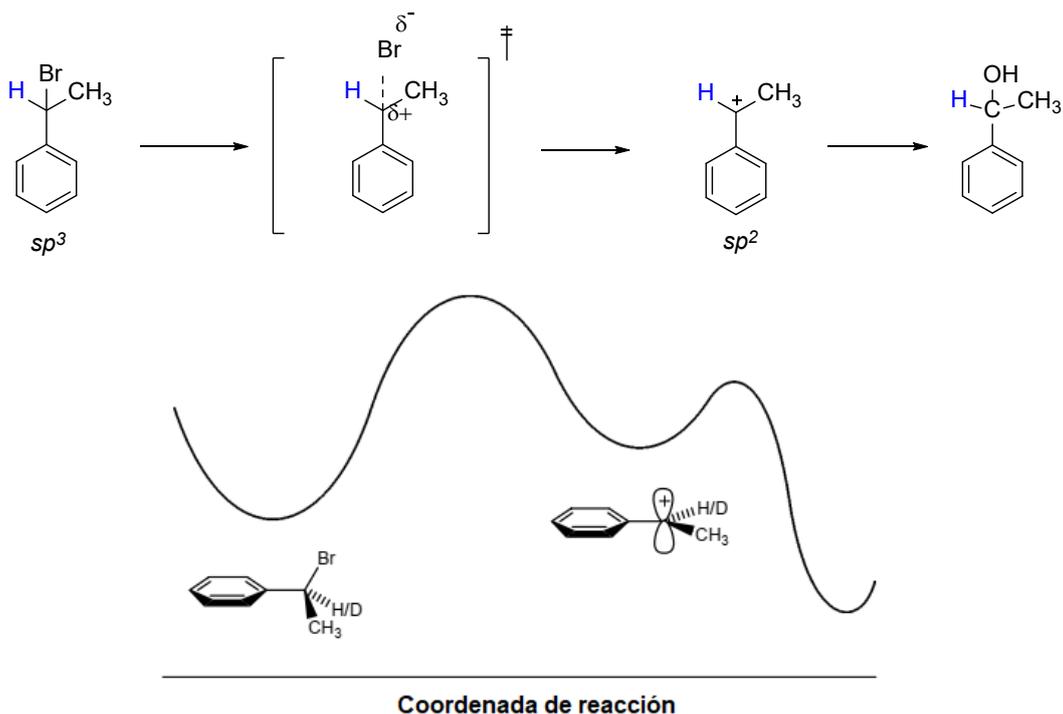


Figura 4.20. Diagrama de energía para una reacción de sustitución SN_1

La diferencia en las frecuencias de las flexiones fuera del plano (Figura 4.21) al cambiar la hibridación origina el EIC secundario observado. Si bien no conocemos las frecuencias en el estado de transición, se supone que su valor estará entre el material de partida y el producto (intermediario carbocatiónico).

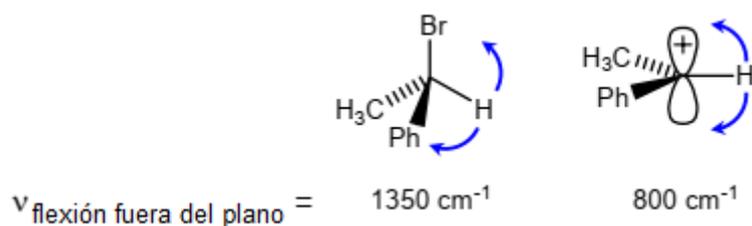


Figura 4.21. Frecuencias de las flexiones fuera del plano para el sustrato y el carbocatión

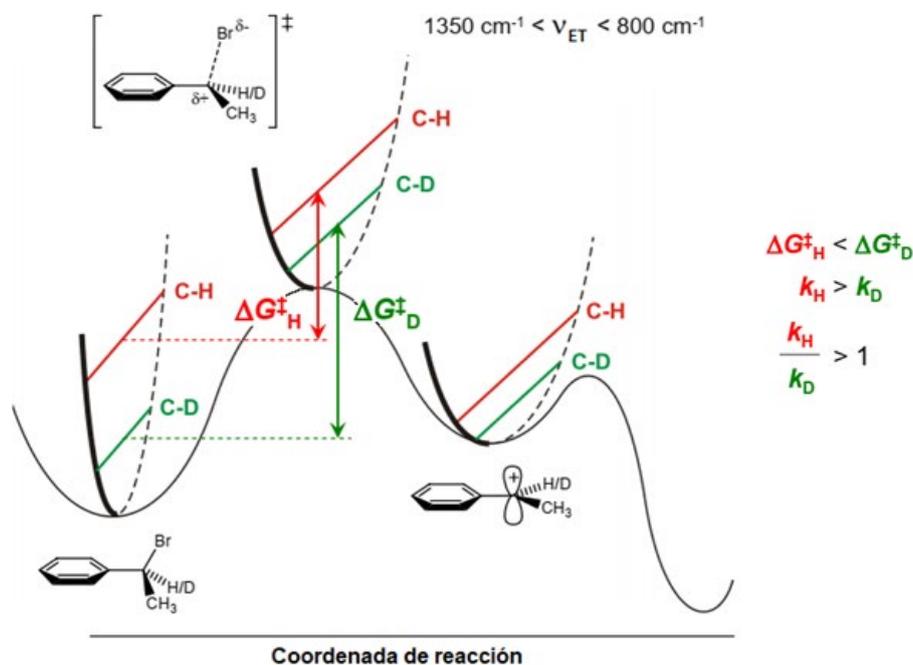
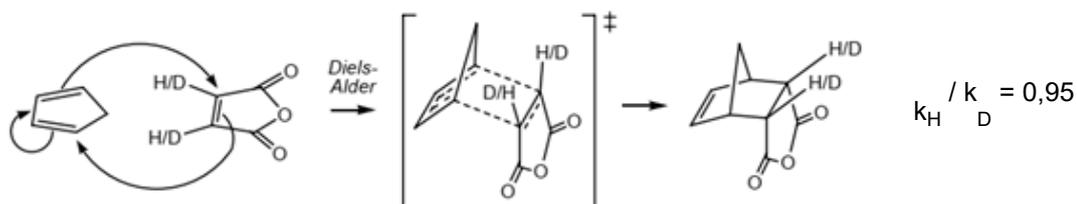


Figura 4.22. Diagrama de coordenada de reacción con efecto isotópico cinético normal

Un efecto isotópico inverso puede observarse cuando la hibridación cambia de sp^2 a sp^3 , por ejemplo, en la siguiente reacción de Diels-Alder.



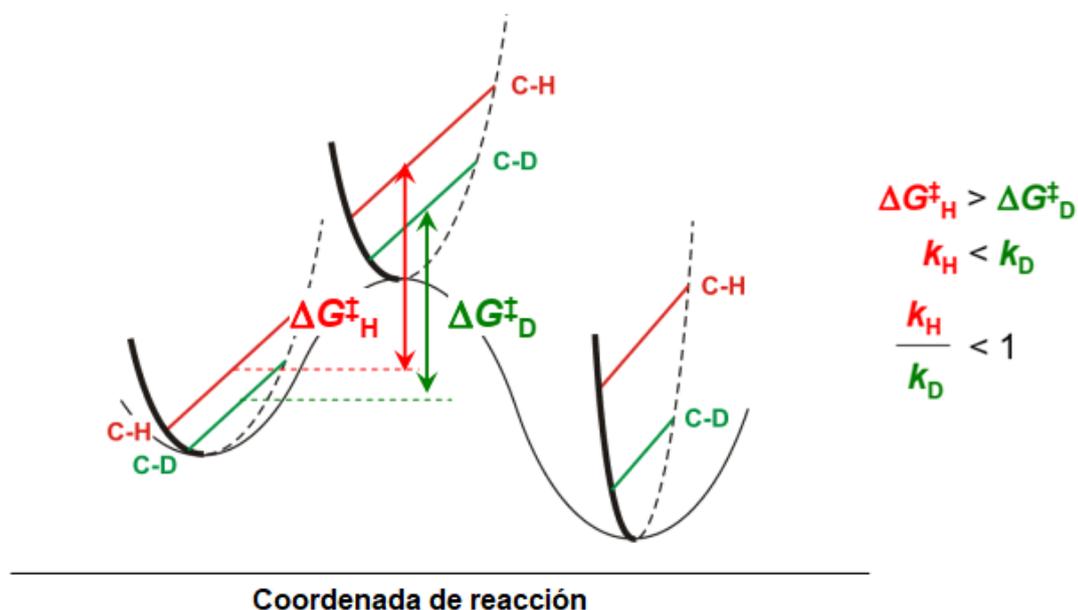
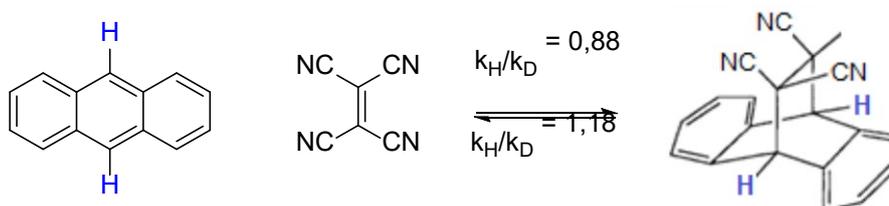


Figura 4.23. Diagrama de coordenada de reacción con efecto isotópico cinético inverso

El EIC secundario normal e inverso del α -deuterio puede ilustrarse mediante la reacción reversible de Diels-Alder que se muestra a continuación

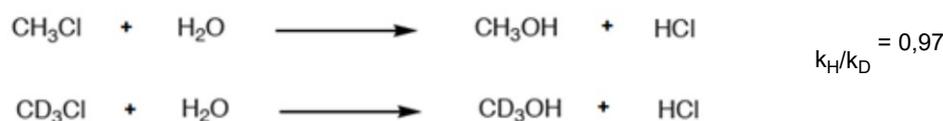
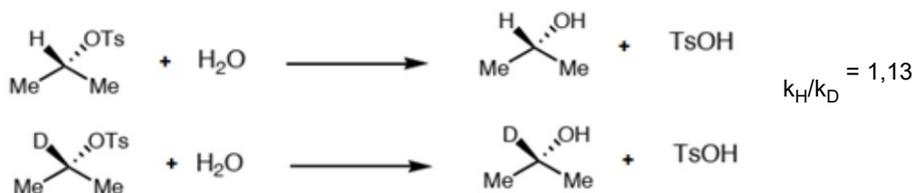


Cabe destacar que el k_H/k_D normal observado (1,18) y el k_H/k_D inverso (0,88) son recíprocos entre sí dentro del error experimental.

Utilidad de los EIC secundarios α

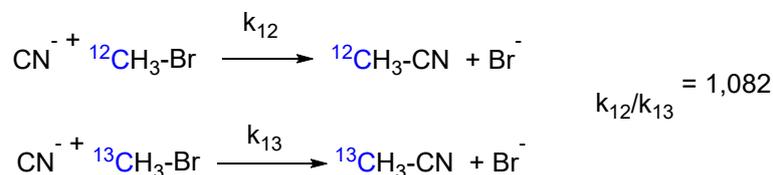
Para las reacciones de sustitución nucleofílica los EIC secundarios en el carbono α proporcionan un medio directo para distinguir entre las reacciones S_N1 y S_N2 .

Las reacciones S_N1 típicamente conducen a grandes efectos isotópicos cinéticos secundarios, acercándose a su máximo teórico en aproximadamente 1,22, mientras que las reacciones S_N2 típicamente producen isotópicos cinéticos secundarios que son muy cercanos o menores que la unidad.

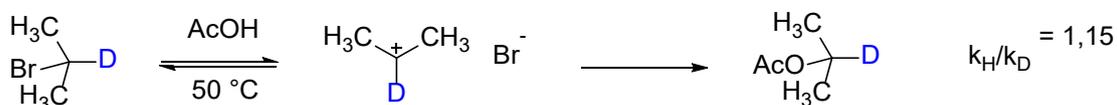
SN₂**SN₁**

Es dable esperar que las constantes de fuerza más pequeñas en el estado de transición produzcan un efecto isotópico cinético secundario normal, y que las constantes de fuerza más grandes en el estado de transición produzcan un efecto isotópico cinético inverso cuando las contribuciones vibratorias de estiramiento dominan el efecto isotópico cinético. Las magnitudes de tales efectos de isótopos secundarios en el carbono α están en gran parte determinadas por las vibraciones C α -H (D).

Por ejemplo, en la reacción de bromuro de metilo con cianuro, se encontró que el efecto isotópico cinético secundario del carbono en el grupo metilo es 1,082.



En la reacción de 2-bromopropano con ácido acético a 50 °C el efecto isotópico cinético secundario del protón, cuando se marcó con deuterio en el C-2, resultó ser de 1,15.



En resumen: un efecto isotópico cinético secundario α es mayor que 1 o normal, cuando en la reacción se pasa de una hibridación sp^3 en los reactivos a sp^2 en el estado de transición, y es menor que 1 o inverso si el cambio en hibridación es de sp^2 en los reactivos a sp^3 en el estado de transición; por lo tanto, este efecto es útil para determinar cambios de hibridación que ocurren antes o durante el paso determinante de velocidad.

La magnitud del efecto isotópico también dependería del grado de cambio de hibridación en el estado de transición.

En el caso de una reacción de solvólisis (S_N1), el paso determinante de la velocidad podría ser la formación de pares iónicos de contacto, la formación de pares de iones separados por solventes, o la formación de iones libres. Se ha sugerido que un EIC secundario α de alrededor de 1,15 implica que el paso determinante de la velocidad es la formación de pares iónicos de contacto, mientras que, si la disociación del par de iones separados por solvente determina la velocidad, el efecto isotópico es mayor, en el rango 1,29-1,35.

Efecto isotópico cinético secundario β . Hiperconjugación

Este tipo de EIC aparece cuando el H/D está presente en un carbono β al sitio de reacción y puede explicarse fácilmente por hiperconjugación. La capacidad de un H/D en posición β para estabilizar un carbocatión adyacente es la causa de este efecto.

Si durante el curso de una reacción aparece en el sustrato un orbital p vacante (como en un carbocatión), y si el átomo de hidrógeno está presente en la posición β con una geometría en la que el enlace C-H puede solaparse con el orbital p (o el p en desarrollo), ocurre la interacción estabilizadora conocida como hiperconjugación. Como un caso extremo, se puede pensar que la hiperconjugación es una escisión parcial del enlace C_{β} -H (Figura 4.24).

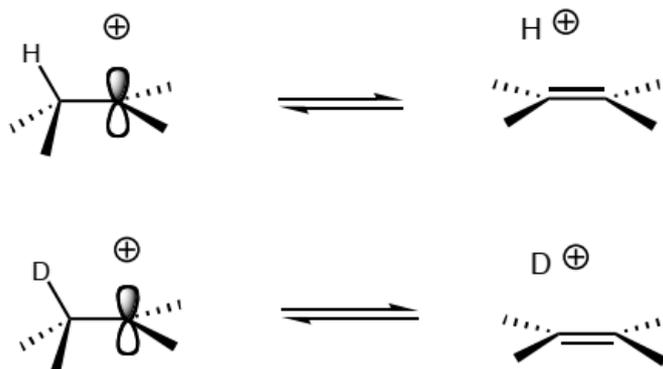


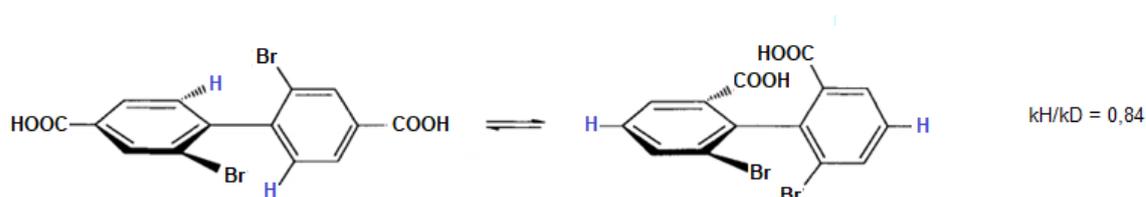
Figura 4.24. Efecto de hiperconjugación

La hiperconjugación debilita el enlace C-H/D y reduce su frecuencia vibratoria asociada. Además, dado que un enlace C-D es más fuerte (debido a la menor energía de punto cero), los enlaces C_{β} -D serán claramente menos efectivos para estabilizar una especie similar al carbocatión (la molécula marcada con deuterio participa en la hiperconjugación en menor medida que la molécula protonada). Como resultado, el porcentaje de solvólisis es menor en el derivado deuterado y en consecuencia se observa un pequeño EIC normal.

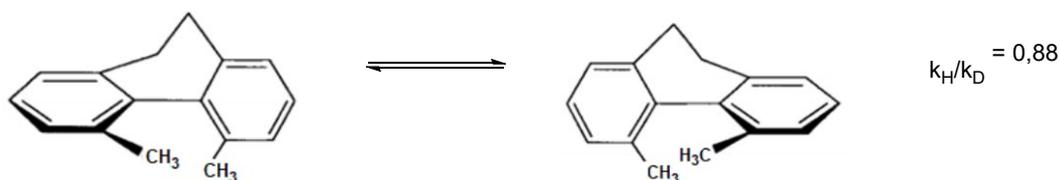
La interpretación anterior asume que el enlace C-H está orientado idealmente para la hiperconjugación con el orbital p vacío en desarrollo. Para que esto sea válido, el enlace C_{β} -H debe ser lo más paralelo posible al orbital p , de modo que la superposición sea efectiva. Si fueran ortogonales, no habría superposición, no habría estabilización por hiperconjugación.

Efectos isotópicos estéricos e inductivos

Tanto los efectos estéricos como los electrónicos son consecuencia de la falta de armonía de la función de energía potencial. En una función de potencial anarmónico, cuanto mayor sea la energía vibratoria, más lejos llevará la vibración al átomo que vibra, lo que significa una separación nuclear promedio mayor. En consecuencia, la longitud de enlace promedio para X-H es mayor que la de X-D, es decir, el átomo de D ocupa menos espacio que el átomo de H tanto en el reactivo como en el estado de transición. Tal aglomeración se manifestará en un efecto isotópico cinético. Podemos considerar la racemización de los derivados de bifenilo *o*-sustituídos que se muestran a continuación como un ejemplo del efecto isotópico estérico.



En la estructura de transición plana, el requisito de espacio más pequeño de los átomos de D en los compuestos deuterados necesita una energía de activación más baja y, por lo tanto, se observa un efecto isotópico cinético inverso.



Los momentos dipolares indican que el momento del enlace C-D es menor que el del enlace C-H. Debido a la separación internuclear promedio más corta, el átomo de D aumenta la densidad de electrones en el carbono, por lo que el átomo de D tiene un efecto inductivo de donación de electrones ligeramente mayor que el átomo de H.

Tal efecto inductivo electrónico es pequeño, y otros efectos pueden enmascarar el efecto isotópico inductivo resultante, mientras que en ausencia de efectos perturbadores puede observarse claramente. Podemos citar un ejemplo: los ácidos carboxílicos deuterados en la cadena de alquilo o arilo resultaron ser ácidos más débiles que sus análogos H-sustituídos, aunque la diferencia en los valores de pK_a , es decir, $\Delta pK_a = pK_a(D) - pK_a(H)$ es muy pequeña (Tabla 4.2).

Ácido	ΔpK_a
D-COOH	0,030
CD ₃ -COOH	0,014
C ₆ D ₅ -COOH	0,010

Tabla 4.2. Diferencia de valores de pK_a entre el ácido carboxílico deuterado en la cadena alquímica/arílica y el ácido sin marcaje isotópico

Interpretación de los EIC

Considerando lo expuesto anteriormente, el diseño experimental y la interpretación de un EIC H/D no parecen excesivamente complejos. Basta con llevar a cabo la sustitución de un enlace C-H que se considere que está implicado en la etapa determinante de la velocidad, por un enlace C-D, medir el cociente de constantes de velocidad k_H/k_D y analizar su magnitud, para obtener una información decisiva sobre el curso del proceso.

Generalmente, la determinación experimental de EIC H/D suele llevarse a cabo mediante tres tipos de experimentos:

- Utilizando compuestos con H/D en reacciones independientes que utilizan condiciones idénticas. En este caso se determinan constantes de velocidad y lo que se obtiene es el cociente k_H/k_D .
- Combinando cantidades equimoleculares de los compuestos H/D en el mismo experimento (experimento intermolecular). En este caso lo que se determina experimentalmente es una relación de los productos obtenidos, es decir un cociente $[PH]/[PD]$ siendo PH y PD los productos.
- Marcando sólo algunas posiciones concretas de la molécula (experimento intramolecular). En este caso también se determina experimentalmente la relación de productos $[PH]/[PD]$.

En los tres tipos de experimentos el valor del cociente obtenido se expresa y se utiliza como k_H/k_D .

Desde el punto de vista de la interpretación de datos, la información que proporcionan los tres experimentos es muy diferente, ya que el caso a) depende de la etapa limitante de la velocidad, mientras que los casos b) y c) dependen fundamentalmente de la etapa que determina la estructura de los productos, que puede o no coincidir con la etapa lenta del proceso.

Por ejemplo, el perfil de reacción puede corresponder a un proceso en el que la activación de un enlace C-H es a la vez la etapa lenta y la que determina la estructura de los productos. En este caso, cualquiera de los experimentos a), b), y c) conducirán a valores de cocientes H/D compatibles con EIC primarios.

Sin embargo, si la etapa determinante de la velocidad de reacción es previa a la activación C-H que determina la estructura de los productos, no se observará EIC alguno en el caso del experimento a) pero los cocientes $[PH]/[PD]$ de los experimentos b) y c) pueden dar lugar a valores $> 1,5$ que se podrían interpretar como EIC primarios claros. En principio habrá tantas situaciones como perfiles de reacción, lo que demuestra que es necesario proceder con cautela.

El empleo de esta herramienta en la elucidación de mecanismos de reacción permite conocer si la unión de un átomo se rompe o no en el estado de transición de la etapa controlante de la velocidad (efecto isotópico primario) o, en forma más general, si la heterólisis se efectúa durante un paso del que depende la marcha cinética de la reacción.

Empleando valores de frecuencia de estiramiento representativos de las uniones que se rompen, se ha calculado la relación de velocidades $k_{AB}/k_{AB'}$, donde B' es el isótopo más pesado.

Para las uniones C-H y O-H a 25°C se obtuvieron los siguientes valores:

$$k_{OH}/k_{OD} = 11,5$$

$$k_{CH}/k_{CD} = 6,9$$

Haciendo la salvedad de que al tener en cuenta los cambios en las frecuencias de vibraciones torsionales, esos datos podrían magnificarse en alguna medida (para k_{CH}/k_{CD} se ha informado un valor máximo de 8 a 25°C).

De todos modos, es inusual encontrar efectos isotópicos tan altos y generalmente se observan valores más pequeños.

Normalmente, un valor de $k_H/k_D > 2$ indica un efecto isotópico primario; sin embargo, un valor menor no asegura lo contrario.

Son causas de reducción del efecto isotópico primario aquellas que producen alguna diferencia entre las energías del punto cero vibracional de los estados de transición en los que participan los distintos isótopos. Por ello, los efectos isotópicos máximos se observarán cuando el estado de transición (tricéntrico para un proceso de transferencia simple) sea simétrico: en ellos las energías del punto cero vibracional serán iguales para ambos isótopos.

Por lo tanto, efectos isotópicos cinéticos primarios disminuidos se encontrarán para estados de transición asimétricos (parecidos a los reactivos o a los productos).

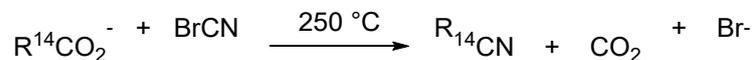
Esto significa que valores pequeños de efecto isotópico podrán estar relacionados, por ejemplo, con un mayor grado de enlace residual con el hidrógeno en el estado de transición.

Se debe tener en cuenta que no siempre el dato experimental de un EIC proporciona información directa sobre el mecanismo y que para la interpretación de los valores de los cocientes k_H/k_D es fundamental saber cómo se han obtenido los datos experimentales. Si obviamos estos hechos corremos el riesgo de interpretar de forma errónea los datos experimentales, poniendo al mismo nivel la información que procede de experimentos muy diferentes que nos están dando luz sobre aspectos distintos del mismo mecanismo.

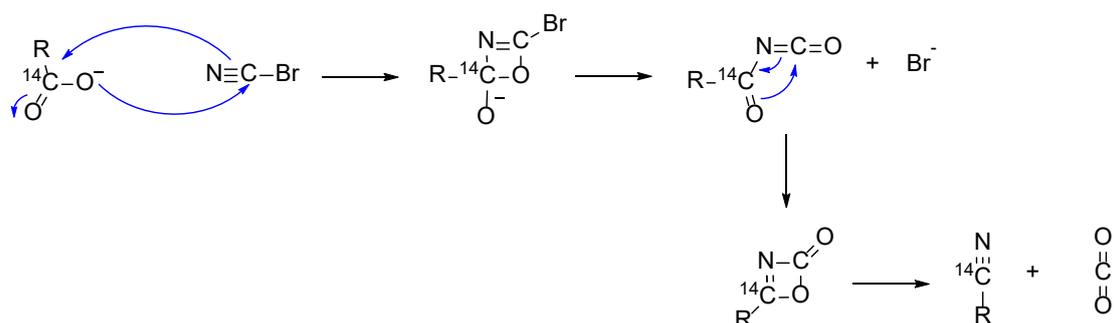
Otras utilidades de los marcajes isotópicos

Los marcajes isotópicos también se pueden utilizar en la elucidación de mecanismos de reacción más allá de los efectos isotópicos cinéticos.

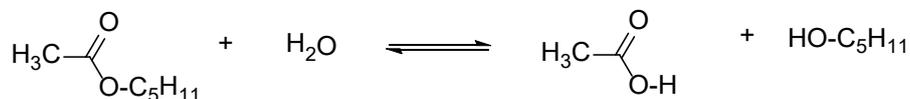
Por ejemplo, la reacción de un carboxilato con bromuro de cianógeno se demostró que no transcurriría a través de un simple desplazamiento del CO_2 por el CN^- , ya que el CO_2 que se desprende no contiene el ^{14}C marcado, por lo que cualquier mecanismo que se proponga debe considerar que el C del nitrilo final proceda del grupo carboxilato de partida.



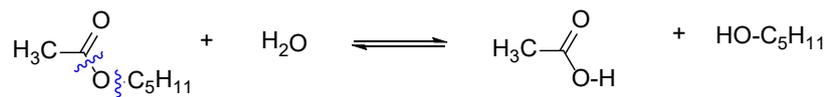
Un posible mecanismo sería



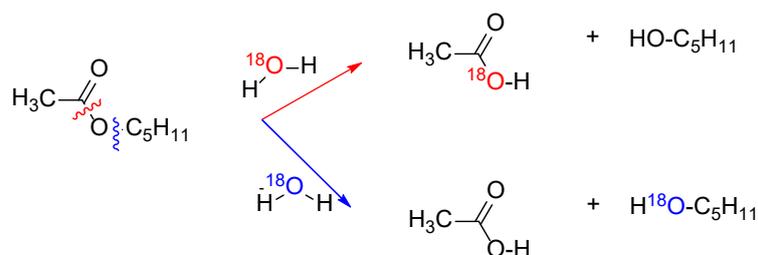
Este mecanismo, si bien es hipotético, se encuentra avalado por el aislamiento de intermedios RCONCO .



La hidrólisis del éster puede implicar la ruptura acilo-oxígeno o alquilo-oxígeno



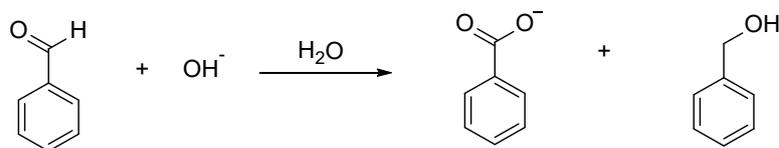
Al utilizar agua enriquecida con ^{18}O , si la ruptura se produce en el acilo-oxígeno en los productos el O marcado estaría en el ácido acético, por el contrario, si la marca aparece en el alcohol amílico es porque la ruptura se produjo en el enlace alquilo-oxígeno.



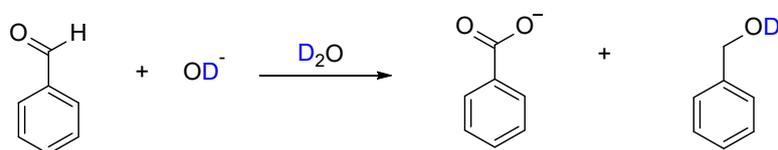
Se encontró el oxígeno marcado en el alcohol amílico, por lo que la ruptura ocurre en el enlace alquilo-oxígeno.

Otros ejemplos se citan a continuación.

En la reacción de Cannizzaro:



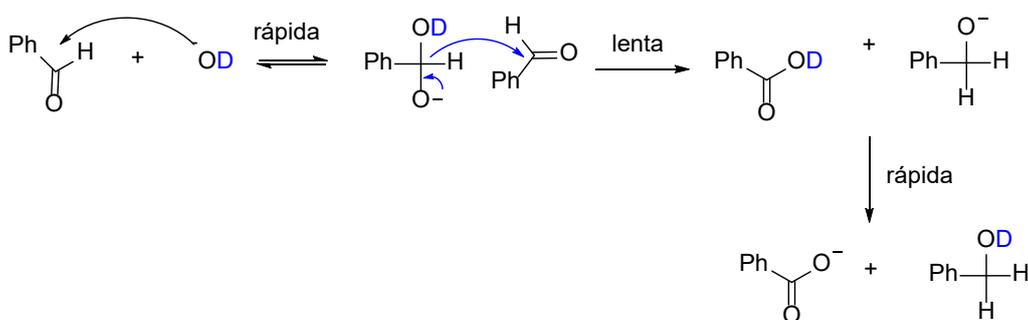
Se plantea si el segundo átomo de H del CH₂ del alcohol bencílico formado proviene de otra molécula de benzaldehído de partida, de una molécula de solvente (agua) o bien de un ion oxhidrilo. Efectuando la reacción en D₂O no se observa incorporación del D al grupo metilénico del alcohol bencílico y sí al grupo oxhidrilo, por lo que el segundo átomo de H del metileno debe provenir de otra molécula de benzaldehído.



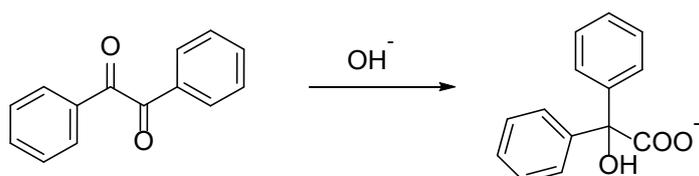
La ecuación de velocidad propuesta teniendo en cuenta los datos experimentales es:

$$v = k [\text{PhCHO}]^2 [\text{OH}^-]$$

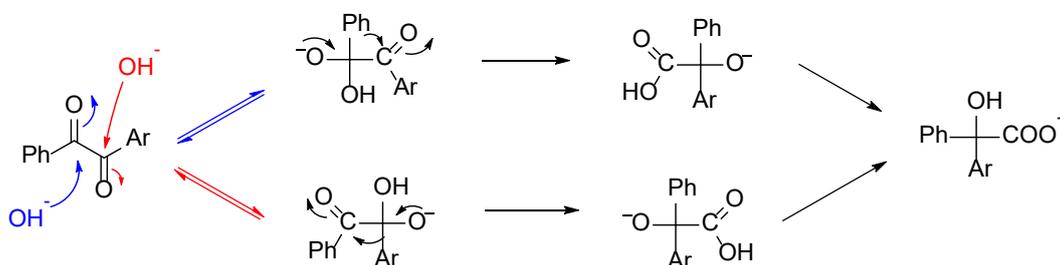
Por lo tanto, se podría plantear el siguiente mecanismo:



En la siguiente reacción de transposición

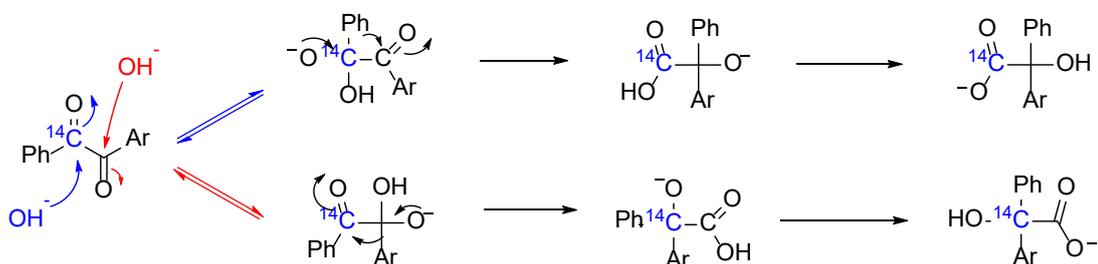


El anión del ácido resultante puede proceder del ataque del ion hidróxido a cualquiera de los dos carbonilos. Para poder diferenciar el ataque nucleofílico tomaremos el caso en que uno de los anillos bencénicos se encuentra sustituido, de modo que lo simbolizaremos Ar.

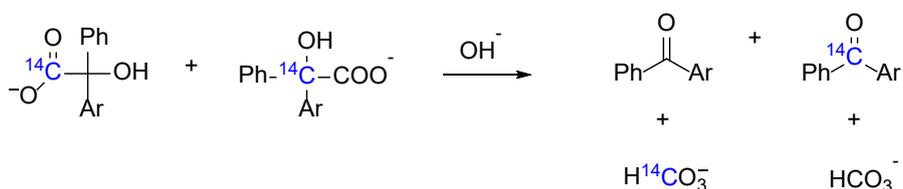


Se plantea la cuestión ¿migra siempre el mismo grupo o, como parece más probable, migran ambos? Y además, ¿cuáles son las aptitudes migratorias de Ph y Ar, o, lo que es lo mismo, qué proporción del producto total se produce por migración de Ar en comparación con el producido por migración de Ph?

Esta última pregunta se puede responder sintetizando la siguiente dicetona marcada con ^{14}C y realizando la transposición a los correspondientes aniones que diferirán ahora en la posición del átomo de C marcado, la que dependerá del grupo Ph o Ar que haya migrado durante su formación



El anión bencilato formado se degrada en frío a PhCOAr que se aísla, se purifica y se compara su actividad específica con la de la dicetona inicial.



Esto nos da una idea de la proporción que se formó por migración de Ar, habiéndose formado el resto por migración de fenilo.

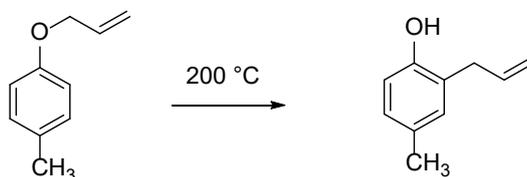
En la tabla 4.3 se muestran las aptitudes migratorias obtenidas para diferentes arilos.

Ar	Aptitud migratoria
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	0,63
<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	0,03
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2,05
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	4,10
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	0,46
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	0,46

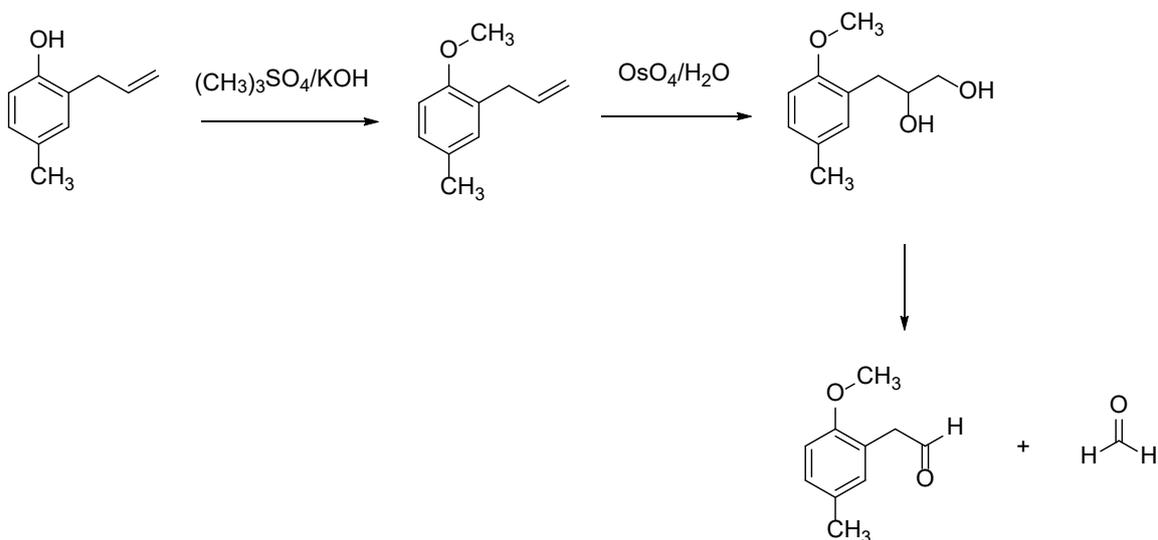
Tabla 4.3. Comparación de aptitud migratoria de diferentes grupos arilos

Información de posibles intermedios

Ejemplo: Transposición de Claisen de fenilaliléteres

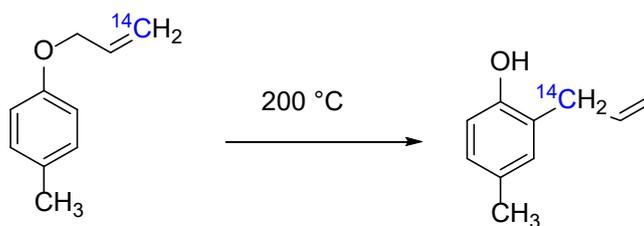


Debe determinarse la proporción de ¹⁴C en el producto transpuesto. Es probable que se encuentre en el C1 o en el C3 del alilo dependiendo de cuál sea el extremo del grupo alilo que haya formado el enlace con el carbono bencénico. Se puede decidir entre las dos posibilidades realizando una ruptura oxidativa selectiva de la molécula.



La separación del formaldehído sólido resultante mostró que no contenía ¹⁴C, por lo tanto, el mismo debería estar en el otro aldehído.

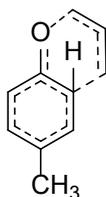
Entonces, el átomo de C terminal del grupo alilo más alejado del O en la sustancia de partida es aquel que está unido con el átomo de C del anillo bencénico en el producto transpuesto.



El mecanismo más concordante con los datos experimentales será del tipo

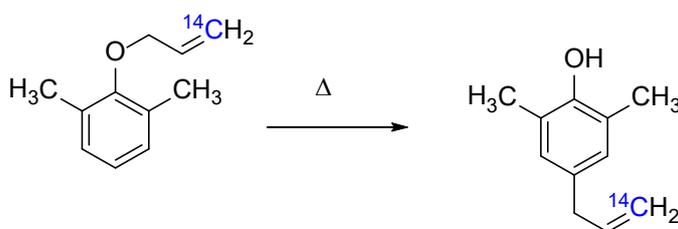


siendo posible plantear un estado de transición cíclico de 6 miembros estéricamente aceptable.



El hecho de que no se produzca dispersión del ^{14}C constituye una prueba más a favor de la intramolecularidad de la transposición, porque si el grupo alilo estuviera libre en algún momento podría esperarse que el posterior enlace con el benceno transcurriera a través de cualquiera de los dos C terminales con la consiguiente “dispersión” del ^{14}C .

Cuando las dos posiciones en orto están bloqueadas se observa que por calentamiento el grupo alilo migra a la posición para. Se observa que en el producto transpuesto el marcaje aparece totalmente en el C terminal del alilo.



Resumen

Efecto isotópico cinético primario

Como hemos ya analizado, el átomo más pesado está más fuertemente unido, tiene una energía del punto cero (ZPE) más baja y por lo tanto la energía de activación es mayor, en otras palabras, el compuesto con H reacciona más rápido que su análogo deuterado.

Un efecto isotópico cinético primario se puede detectar por medidas cinéticas sólo si el enlace unido al átomo marcado isotópicamente se rompe antes o durante la etapa determinante de velocidad.

Algunas generalizaciones con respecto a los valores de efectos isotópicos cinéticos primarios:

- Si $k_{CH} / k_{CD} \approx 1$, no hay efecto isotópico. Esto significa que el enlace C-H (C-D) se rompe después de la etapa determinante de la velocidad, o no se rompe.
 - En estados de transición lineales, el valor del efecto isotópico es indicativo de la posición del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción. Si el EIC es del orden de 6 - 8, indica que se produce un estado de transición simétrico, y si EIC es de 2 - 3, el estado de transición es cercano a los reactivos o a los productos.
 - En estados de transición no lineales el EIC es pequeño, por ejemplo, en el caso de la sustitución electrofílica aromática del benceno. Y el valor del efecto isotópico primario no es indicativo de la posición del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción.

Efecto isotópico cinético secundario

- Si la sustitución isotópica se lleva a cabo lejos del centro reactivo o en enlaces que sólo cambian su hibridación en la etapa lenta del proceso, entonces se habla de EIC secundario. En este caso, los cocientes k_H/k_D son considerablemente inferiores a los primarios, tanto si son normales ($k_H/k_D \sim 1.1-1.2$) como si son inversos ($k_H/k_D \sim 0.8-0.9$). En otros casos, la sustitución de un átomo por su isótopo puede influir en los valores de las constantes de equilibrio K_{eq} (EIC de equilibrio).

Un análisis detallado de los efectos isotópicos revela que hay muchos otros factores que pueden contribuir al efecto general además de los cambios en las vibraciones de enlaces que son los dominantes. Por esta razón no es posible predecir la magnitud de un EIC primario o secundario para una reacción dada. Además, no hay una división numérica nítida entre efectos primarios y secundarios, especialmente en el rango entre 1 y 2. Por esta razón, los efectos isotópicos generalmente se usan en conjunto con otros criterios para efectuar una propuesta de un mecanismo de reacción.

Bibliografía

Anslyn, E.V.; Dougherty, D.A. (2006) *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books, Sausalito.

Gómez-Gallego, M. (2015) Real Sociedad Española de Química An. Quím. 111(1), 29-40.

Gómez-Gallego, M. y Sierra, M. A. (2003) *Organic Reaction Mechanisms, 40 solved cases*. Springer Verlag.

Maskill, H. (2006) *The Investigation of Organic Reactions and their Mechanisms*. Ed. Blackwell.

Melander, L.C.S. y Saunderson, W. (1987) *Reaction Rates of Isotopic Molecules*. R.E. Krieger Publishing Company.

Moore J. W. and Pearson R. G. (1981) *Kinetics and Mechanism*. Wiley Intescience.

CAPITULO 5

Métodos de investigación de intermediarios de reacción

Matías N. Pila, Javier G. Carreras, Patricia E. Allegretti

Una consecuencia del hecho de que la mayoría de las reacciones orgánicas no sean elementales, sino complejas (es decir, que ocurran en varias etapas), es que transcurren a través de uno o más intermediarios. La detección e identificación de estos intermediarios permite obtener información valiosa sobre el mecanismo de la reacción.

La estabilidad de un intermediario —y, por lo tanto, su posible aislamiento— está determinada por el nivel de energía a lo largo de la coordenada de reacción. Si el intermediario posee un nivel de energía bajo en comparación con los estados de transición situados a ambos lados, es razonable suponer que será lo suficientemente estable como para poder aislarse.

Un criterio esencial que debe cumplir cualquier intermediario propuesto o efectivamente aislado es que, en las condiciones de reacción, pueda transformarse en los productos finales con una velocidad al menos comparable a la del proceso global bajo esas mismas condiciones. Aunque este comportamiento no constituye una demostración absoluta de que dicha especie actúe como intermediario, representa una evidencia adicional en su favor.

Si, como ocurre frecuentemente, esto no se cumple, es probable que el intermediario tenga una existencia meramente transitoria. En ese caso, no será posible aislarlo, aunque podría detectarse mediante técnicas espectroscópicas o bien mediante la adición de especies químicas que reaccionen selectivamente con él, permitiendo su atrapamiento. Con base en la experiencia acumulada sobre los intermediarios que participan en la mayoría de las reacciones orgánicas, es posible plantear ciertas hipótesis generales acerca de las especies que pueden, o no, actuar como tales en una reacción determinada.

Así, las reacciones que tienen lugar en fase gaseosa o en disolventes de baja polaridad no suelen proceder a través de intermediarios polares, como los pares iónicos. Esto se debe a que, en dichos medios, se requiere una mayor energía para romper un enlace de manera heterolítica (formando iones) que para hacerlo homolíticamente (formando radicales).

En química, el término *intermedio de reacción*, *intermediario* o *especie intermedia* hace referencia a una especie, habitualmente de baja estabilidad, que aparece y desaparece en el transcurso de un mecanismo de reacción. Estas especies no figuran ni en la ecuación global de la reacción ni en la expresión de la velocidad.

Las especies que se generan como producto de una etapa del mecanismo y se consumen en una etapa subsiguiente se denominan *intermedios de reacción*. De acuerdo con la definición de

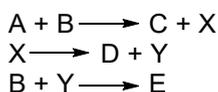
la IUPAC, un intermediario es *una especie química transitoria, con una vida media apreciablemente mayor que una vibración molecular que se forma (directa o indirectamente) a partir de los reactivos, y reacciona para dar (directa o indirectamente) los productos de reacción.*

Las reacciones químicas raramente ocurren de manera completamente aislada; en general, se acompañan —en mayor o menor medida— de reacciones paralelas o consecutivas. Por lo tanto, en el estudio de los intermediarios de una reacción debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que una especie supuestamente identificada como intermediario corresponda, en realidad, a un producto o intermediario derivado de una reacción secundaria.

Por ejemplo, en una hipotética reacción consecutiva (o sucesiva):



cuyo mecanismo fuera el siguiente:



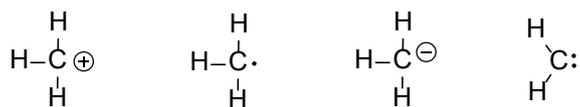
las especies X e Y serían los intermedios de reacción.

Aun cuando los intermediarios reactivos no son compuestos estables, desempeñan un papel fundamental en el estudio de la química orgánica. La mayoría de los mecanismos de reacción incluyen, al menos en una etapa, intermediarios de este tipo. A continuación, se presenta un breve repaso de los posibles intermediarios de reacción.

Según la abundancia o deficiencia electrónica en torno al átomo de carbono reactivo, los cuatro tipos generales de intermediarios son:

- Aquellos que presentan un átomo de carbono con carga positiva (carbocationes),
- Aquellos con un átomo de carbono con carga negativa (carbaniones),
- Radicales libres neutros con un electrón desapareado,
- Carbonos neutros con vacantes para dos electrones (carbenos).

Los *carbocationes* o iones carbonio no tienen electrones no compartidos y están cargados positivamente. Los *radicales libres* tienen un electrón no compartido y son neutros. Los *carbaniones* tienen un par de electrones no compartidos y tienen carga negativa. Los intermediarios reactivos con un átomo de carbono divalente (dos enlaces) son los *carbenos*. Los carbenos tienen dos electrones no compartidos en el átomo de carbono divalente, haciéndolo neutro o sin carga.

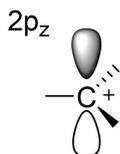


carbocatión radical libre carbanion carbeno

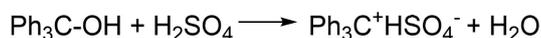
Tipos de intermediarios

Carbocationes

Un *carbocatión*, también denominado *ion carbonio*, es una especie química que contiene un átomo de carbono con carga positiva. Este átomo de carbono con carga positiva está enlazado a otros tres átomos y no tiene ningún par de electrones no compartidos. Al estar dispuestos tres pares de electrones alrededor de dicho átomo presentará hibridación sp^2 , con una estructura plana y ángulos de enlace de unos 120° .



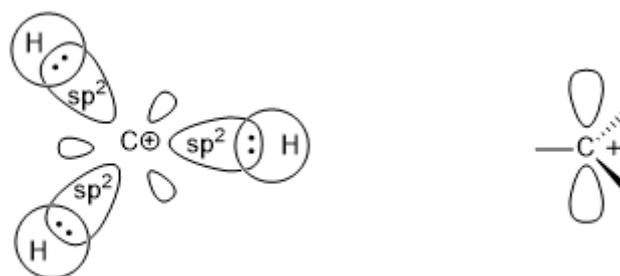
La historia de los carbocationes se remonta a 1891, cuando G. Merling reportó que agregó bromo a tropilideno y calentó el producto para obtener un material cristalino, soluble en agua, C_7H_7Br . No sugirió una estructura; sin embargo, Doering y Knox mostraron convincentemente que era bromuro de tropilio (cicloheptatrienilio). Este ion estaba predicho como aromático por la regla de Huckel. En 1902 se descubrió independientemente que el trifenilmetanol incoloro producía soluciones de un profundo color amarillo en ácido sulfúrico concentrado. Del mismo modo, el cloruro de trifenilmetilo formaba complejos anaranjados con cloruros de aluminio y estaño. En 1902, Adolf von Baeyer reconoció el carácter salino de los compuestos formados.



Los carbocationes son intermediarios reactivos en muchas reacciones orgánicas. Esta idea, propuesta por primera vez por Julius Stieglitz en 1899, fue desarrollada posteriormente por Hans Meerwein en su estudio de 1922 de la transposición de Wagner- Meerwein.

Se encontró que los carbocationes también estaban involucrados en la reacción SN_1 y en la reacción E_1 , y en reacciones de transposición tales como la transposición 1,3 de Whitmore.

El ambiente químico era reacio a aceptar la noción de un carbocatión y, por un largo tiempo, la prestigiosa revista científica *Journal of American Chemical Society* rechazó artículos que los mencionaban.



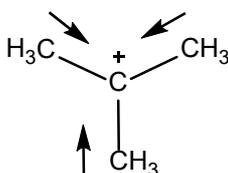
Al átomo de carbono le queda un orbital p sin hibridar que estará vacío y dispuesto perpendicularmente al plano de los enlaces C - H, como puede observarse en el caso del catión metilo (H_3C^+). Como solo tiene seis electrones en su capa de valencia y además una carga positiva, el átomo de carbono del carbocatión presentará una gran reactividad hacia los *nucleófilos* (atracción hacia los núcleos) que son aquellas especies que donan electrones a un núcleo con un orbital vacío. Por lo tanto, podemos decir que un carbocatión es un *electrófilo* (atracción por los electrones) fuerte y un ácido de Lewis.

La mayor parte de los carbocationes reaccionan con el primer nucleófilo con que se encuentra, que con frecuencia puede ser una molécula del propio solvente. Son deficientes en electrones, ya que tienen menos de ocho electrones en la capa de valencia y por ello tienden a ser estabilizados por sustituyentes alquilo.

Un grupo alquilo estabiliza un carbocatión deficiente en electrones de dos maneras:

- 1.- Por efecto inductivo.
- 2.- Por hiperconjugación

El efecto inductivo consiste en una donación de densidad electrónica por parte de los electrones de los orbitales σ de la molécula. El átomo de carbono cargado positivamente retira algo de la densidad electrónica de los grupos alquilo enlazados con él. Esta donación de densidad electrónica por el efecto inductivo de los sustituyentes alquilo la podemos representar por el siguiente esquema.



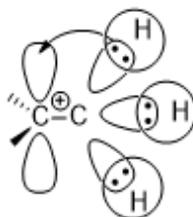
Los sustituyentes alquilo también tienen sus orbitales sp^3 llenos y pueden solaparse con el orbital p vacío del átomo de carbono cargado positivamente estabilizando aún más al carbocatión.

De esta forma, aunque el grupo alquilo gire, algunos de los enlaces σ se encontrará alineado con el orbital p vacío del carbocatión.

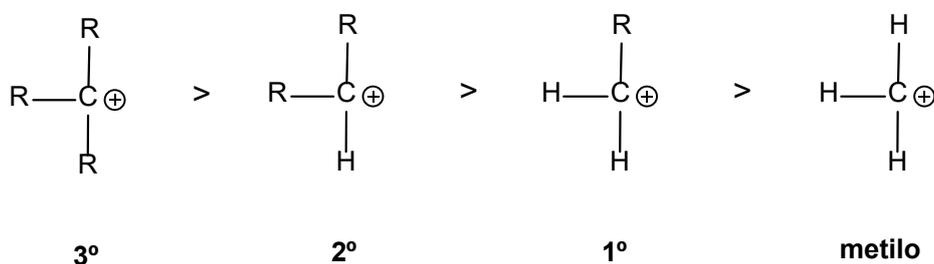
Esta estabilización se consigue debido a que el par de electrones de este enlace σ se extiende ligeramente hacia el orbital p vacío, con lo cual el átomo de carbono deficiente en electrones se

estabiliza. Este tipo de solapamiento entre un orbital p vacío y un enlace σ se conoce con el nombre *hiperconjugación*.

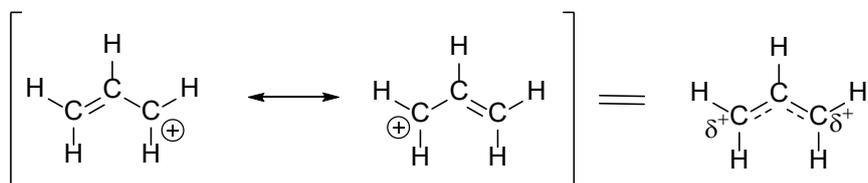
Solapamiento



En general, el orden de estabilidad de carbocationes es el siguiente:



Además, los carbocationes pueden ser estabilizados mediante fenómenos de resonancia. Esta estabilización ocurre cuando existe un doble o triple enlace contiguo al carbono que porta la carga positiva. En tales casos, los orbitales p ocupados del sistema π vecino pueden solaparse eficazmente con el orbital p vacío del carbono deficiente de electrones. Este solapamiento permite la deslocalización de la carga positiva a lo largo del sistema conjugado, reduciendo la densidad de carga localizada y confiriendo una mayor estabilidad al carbocatión. La magnitud de esta estabilización depende de la extensión y la simetría del sistema conjugado involucrado.



Los carbocationes pueden sufrir reacciones de reordenamiento (transposición) para convertirse en otros más estables. En este rearrreglo, un H, alquilo o fenilo migra con su par de electrones desde un carbono adyacente hacia el carbono positivo. La migración de átomos o grupos dentro de una molécula se produce con el objetivo de generar un carbocatión más estable.

La migración ocurre a través de un estado de transición concertado y de baja barrera energética, en el que el grupo migrante se transfiere simultáneamente a medida que se rompe el enlace con su carbono original y se forma el nuevo enlace con el centro carbocatiónico. Este mecanismo concertado explica la rapidez del proceso, que compite eficientemente con otras reacciones que podría sufrir el carbocación original.

La aptitud migratoria o facilidad de migración de distintos grupos durante un reordenamiento de carbocationes es un factor clave para predecir qué grupo se desplazará en un reordenamiento concertado de tipo 1,2. Esta aptitud depende de una combinación de factores electrónicos y estéricos, y se relaciona con la capacidad del grupo migrante para estabilizar la carga positiva en el estado de transición y en el carbocación reordenado. El hidruro es el grupo con mayor aptitud migratoria relativa en la mayoría de los sistemas carbocatiónicos. Su migración se favorece por los siguientes factores:

- Tamaño pequeño: lo que reduce la barrera estérica en el estado de transición.
- Alta densidad electrónica: el hidruro puede estabilizar transitoriamente la carga positiva mediante una eficiente transferencia de electrones hacia el centro carbocatiónico.
- Favorable superposición orbital: debido a su pequeño tamaño y naturaleza s orbital, se logra una buena alineación con el orbital p vacío del carbocación.
- La migración de hidruro es especialmente frecuente en sistemas donde se puede pasar de un carbocación menos estable (primario o secundario) a uno más estable (secundario o terciario).

Los grupos alquilo, como metilo o etilo, también pueden migrar, pero con una aptitud generalmente menor que la del hidruro. La aptitud migratoria decrece con el aumento del tamaño del grupo alquilo debido a factores estéricos y a la menor eficiencia de superposición con el orbital p vacío del carbono positivo.

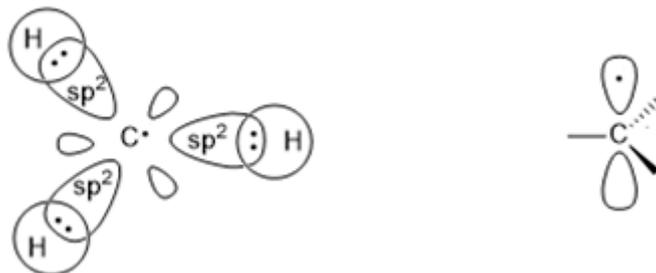
Se observa la siguiente tendencia general de aptitud migratoria: $H^- > CH_3^- > C_2H_5^- > i-Pr^- > >$ feniluro (Ph^-)

En términos generales, los reordenamientos ocurren durante reacciones en las que se forma un carbocación como intermedio, tales como la hidrólisis de halogenuros de alquilo, la adición electrofílica a alquenos o alquinos, y ciertas reacciones de sustitución o eliminación bajo condiciones iónicas.

El reordenamiento de carbocationes puede tener consecuencias sintéticas significativas, ya que puede alterar la conectividad del esqueleto carbonado del producto final. En algunos casos, esto se aprovecha de manera deliberada, como en la síntesis de alcoholes reordenados a partir de alquenos por hidratación ácida. Sin embargo, también puede dar lugar a productos no deseados. Por ejemplo, cuando el 3-pentanol se calienta con HCl acuoso, el carbocación 3-pentilo formado se transpone a una mezcla de 3-pentilo y 2-pentilo. Estos cationes reaccionan con el ion cloruro para producir cerca de 1/3 de 3-cloropentano y 2/3 de 2-cloropentano.

Radicales libres

Al igual que los carbocationes, los radicales libres presentan hibridación sp^2 y por lo tanto tendrán una geometría triangular plana. Sin embargo, a diferencia de los carbocationes, hay que tener en cuenta que el orbital p que no ha hibridado no está vacío, sino que contiene el electrón impar característicos de los radicales libres.



En 1900, Moses Gomberg, profesor de Química en la Universidad de Michigan, llevó a cabo una serie de observaciones sobre la reacción de halogenuros de trifenilmetano con plata y zinc en benceno. A partir de estos experimentos, propuso acertadamente que el responsable de la coloración amarilla del producto altamente reactivo en solución era el radical trifenilmetilo. Este trabajo se considera el punto de partida formal en el estudio de los radicales libres orgánicos.

En 1929, Friedrich Paneth y Wilhelm Hofeditz lograron generar el radical metilo. A diferencia del radical trifenilmetilo, el radical metilo no pudo ser aislado, lo que condujo a la conclusión de que los radicales libres orgánicos pueden existir de manera transitoria. Esta observación sugería que muchas otras reacciones orgánicas podrían involucrar radicales libres como especies intermedias.

En 1933, Morris Kharasch y Frank Mayo publicaron sus experimentos con bromuro de alilo y bromuro de hidrógeno, en los cuales observaron que la presencia o ausencia de oxígeno conducía a la formación de diferentes isómeros. Este fenómeno fue denominado *efecto peróxido* y, en 1936, Kharasch lo explicó mediante una reacción que involucraba como especie intermedia al radical bromo ($Br\cdot$).

En 1934, Frank Rice y Kurt Herzfeld propusieron una clasificación general de las reacciones que involucran radicales libres:

- *Reacciones de iniciación*, cuando se forma un radical libre a partir de especies no radicalarias.
- *Reacciones de propagación*, en las que se conserva el número de radicales y se producen nuevos productos.
- *Reacciones de inhibición*, en las que el número de radicales se mantiene constante, pero sin formación de productos.
- *Reacciones de terminación*, cuando dos radicales se combinan y desaparecen (aniquilan), generando un producto no radicalario.

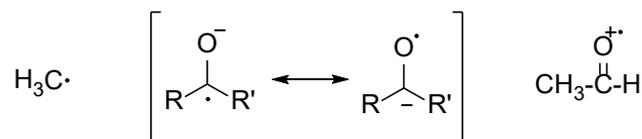
Los radicales pueden sintetizarse en el laboratorio, generarse en la atmósfera por acción de la radiación, y también formarse en organismos vivos (incluido el cuerpo humano) como resultado de procesos metabólicos o del contacto con el oxígeno molecular. Estas especies reactivas actúan alterando las membranas celulares y atacando componentes esenciales como el material genético, incluido el ADN. Su alta reactividad se debe a que poseen un electrón desapareado que es muy susceptible de crear un enlace con otro átomo. Los radicales desempeñan un papel fundamental en numerosos procesos químicos, tales como la combustión, la polimerización, la química atmosférica y diversas reacciones intracelulares.

Dependiendo de cuál sea el átomo central que posee el electrón desapareado, los radicales pueden ser:

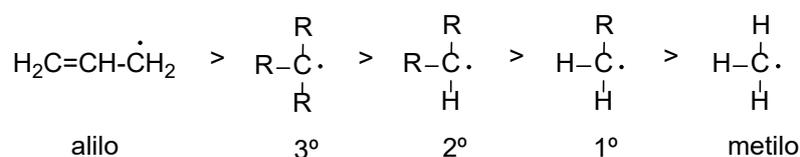
- ✓ *Radicales centrados en el carbono:* como un radical alquilo (por ejemplo, el $\cdot\text{CH}_3$), o arilo. Dentro de los radicales centrados en C conviene distinguir, según sea el carbono que porta el electrón desapareado, entre radicales primarios, radicales secundarios y radicales terciarios. Teniendo en cuenta la estabilización por hiperconjugación y efectos inductivos, los radicales terciarios son más estables que los secundarios, y éstos a su vez son más estables que los primarios.
- ✓ *Radicales centrados en el nitrógeno:* como el radical nitrato $\cdot\text{NO}_3$
- ✓ *Radicales centrados en el oxígeno:* por ejemplo, el radical hidroxilo $\cdot\text{OH}$, muy reactivo.
- ✓ *Radicales centrados en átomo de halógeno:* como el radical cloro $\cdot\text{Cl}$
- ✓ *Radicales centrados en átomo de metal:* como el radical $\cdot\text{SnH}_3$

Además, los radicales pueden clasificarse según su carga global en:

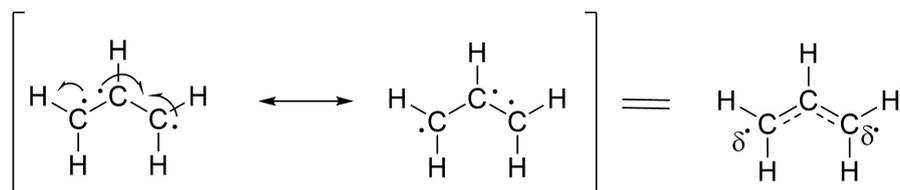
- ✓ Radicales neutros, sin carga neta.
- ✓ Radicales aniónicos, con carga negativa.
- ✓ Radicales catiónicos, con carga positiva.



Tanto los radicales como los carbocationes son especies deficientes en electrones, ya que carecen de un octeto completo alrededor del átomo de carbono. Por esta razón, los radicales libres también presentan carácter electrófilo. Al igual que los carbocationes, los radicales se estabilizan mediante el efecto inductivo y de hiperconjugación aportado por los grupos alquilo, lo que incrementa su estabilidad relativa.



Además, los radicales libres pueden estabilizarse por resonancia. Por ejemplo, en un radical alílico, el solapamiento lateral de orbitales p contiguos permite la deslocalización del electrón desapareado sobre varios átomos, un fenómeno análogo al observado en la estabilización de carbocationes a través de estructuras resonantes. Esta deslocalización electrónica contribuye significativamente a reducir la energía del sistema radicalario.



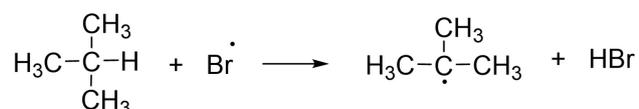
Cabe destacar que, a pesar de no poseer carga formal en el átomo de carbono, los radicales siguen siendo intermedios deficientes en electrones, ya que contienen un número impar de electrones y, por tanto, no alcanzan la configuración electrónica estable de octeto.

La ruptura homolítica de un enlace covalente constituye una vía común para la generación de radicales libres como especies intermedias. Por ejemplo, en la bromación del 2-metilpropano, la reacción se inicia con la disociación homolítica de una molécula de bromo, lo que da lugar a dos radicales bromo (etapa 1). Estos radicales pueden abstraer un hidrógeno del 2-metilpropano, formando un radical isopropilo (etapa 2), el cual reacciona posteriormente con otra molécula de bromo para generar el producto final, bromuro de isopropilo, y regenerar un nuevo radical bromo (etapa 3). Este mecanismo ilustra claramente el carácter cíclico de las reacciones de propagación típicas de las halogenaciones radicalarias.

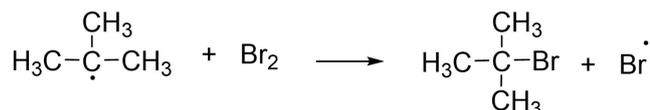
Etapa I



Etapa II



Etapa III



Carbaniones

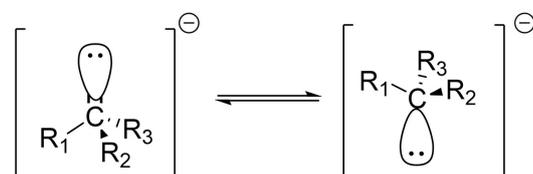
Un carbanión es una especie química caracterizada por la presencia de un átomo de carbono unido mediante tres enlaces a otros átomos y que posee una carga negativa, debido a un par de

electrones no compartido. En consecuencia, dicho carbono presenta cuatro pares de electrones en su entorno (tres pares correspondientes a enlaces sigma y un par no enlazante), por lo cual presenta un exceso de densidad electrónica. Esto confiere al carbanión propiedades nucleofílicas, ya que puede donar ese par de electrones a un electrófilo, y también son bases de Lewis.



Donde B es una base.

Desde el punto de vista estructural, los carbaniones con hibridación sp^3 presentan una geometría piramidal similar a la del amoníaco.

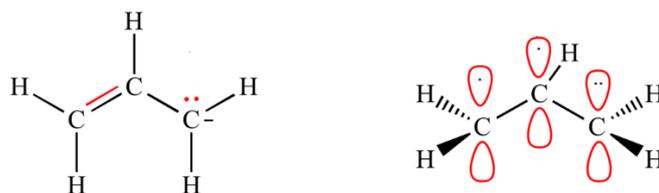


En este caso, uno de los orbitales híbridos sp^3 aloja el par de electrones no enlazante. De este modo, el carbanión metilo (CH_3^-) es isoelectrónico y estructuralmente comparable al amoníaco (NH_3).

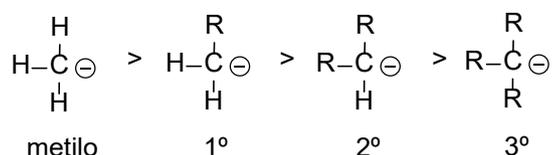


En el carbanión la carga negativa reside sobre un átomo de carbono, menos electronegativo que el nitrógeno, lo cual incrementa significativamente su basicidad y nucleofilicidad. En efecto, un carbanión es tan básico que puede desprotonar al amoníaco.

Además, cuando la carga negativa se encuentra localizada en un átomo de carbono que forma parte de un sistema π conjugado, como un doble o triple enlace adyacente, el par no enlazante puede participar en fenómenos de resonancia. Esto es posible debido a la capacidad del carbono para rehibridarse fácilmente a un estado sp^2 , ubicándose el par solitario en el orbital p no hibridado, lo cual favorece el solapamiento con el sistema π adyacente y permite la deslocalización de la densidad electrónica.



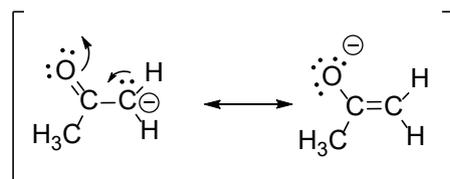
En cuanto a su estabilidad, el elevado exceso de densidad electrónica en torno al carbono cargado negativamente hace que los grupos alquilo y otros grupos con efecto electrón-donador tiendan a desestabilizar al carbanión, a diferencia de lo que ocurre con los radicales libres o los carbocationes, que son especies electrónicamente deficientes y se estabilizan por interacción con estos grupos. En consecuencia, el orden de estabilidad de los carbaniones es opuesto al de los carbocationes y radicales, siendo el metilo más estable que el primario, este más que el secundario, y el terciario el menos estable.



Diversos factores determinan la estabilidad y reactividad de un carbanión:

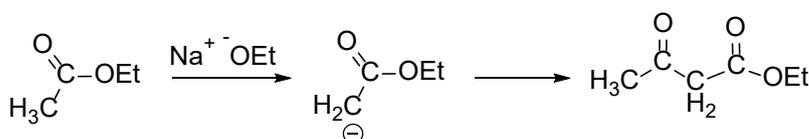
- Efecto inductivo. La presencia de átomos o grupos electronegativos adyacentes estabiliza la carga negativa mediante atracción electrostática.
- Hibridación. A mayor carácter s del orbital que aloja el par solitario, mayor será la estabilización de la carga negativa. Así, la estabilidad decrece en el orden $sp > sp^2 > sp^3$.
- Resonancia. La deslocalización de la carga negativa mediante estructuras resonantes, como ocurre en los enolatos o en los aniones β -dicarbonílicos, incrementa notablemente la estabilidad del carbanión.
- Relación ácido-base: A mayor estabilidad del carbanión, menor es su basicidad, y más fuerte es el ácido conjugado correspondiente.

Los carbaniones son intermediarios fundamentales en múltiples reacciones orgánicas. Se presentan, por ejemplo, en la adición conjugada (reacción de Michael), en la condensación de Claisen o en reacciones organometálicas como las de Grignard y los compuestos organolíticos. En estas reacciones, la estabilización del intermedio carbaniónico puede lograrse por efectos inductivos debido a la presencia de grupos electronegativos cercanos, o por resonancia como es el caso de los enolatos donde el carbonilo estabiliza la carga negativa del carbono adyacente.



De esta forma la carga negativa se deslocaliza sobre el átomo de oxígeno electronegativo del grupo carbonilo.

La condensación de Claisen, que se muestra a continuación, constituye una reacción típica que se desarrolla mediante un carbanión intermedio. El ion etóxido desprotona al acetato de etilo generando un carbanión estabilizado por resonancia. Este carbanión ataca a una segunda molécula de acetato de etilo, desplazando un anión alcoholato y formando el acetoacetato de etilo.



Carbenos

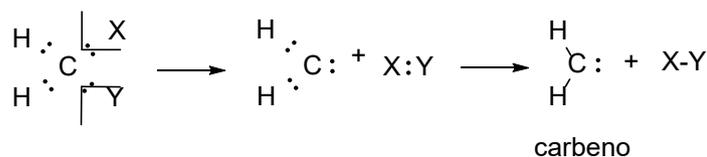
Los carbenos son compuestos derivados del carbono divalente, con fórmula general (R_2C). Se trata de una de las especies intermedias más reactivas en la química orgánica. También se encuentran especies inorgánicas con un gran parecido a los carbenos.

El carbeno más sencillo y común es el metileno: CH_2 . En un carbeno, alrededor del átomo de carbono hay un sexteto de electrones y no un octeto.

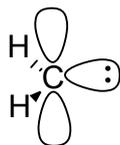
Un proceso para producir carbenos consiste en originar un carbanión que posteriormente pueda expulsar un ion haluro (Cl o Br).

Por ejemplo, si partimos del cloroformo, una base fuerte puede sustraer el protón de la molécula del cloroformo ($CHCl_3$) para dar lugar a un carbanión que está estabilizado inductivamente. Este carbanión puede expulsar un ion cloruro dando lugar al diclorocarbeno.

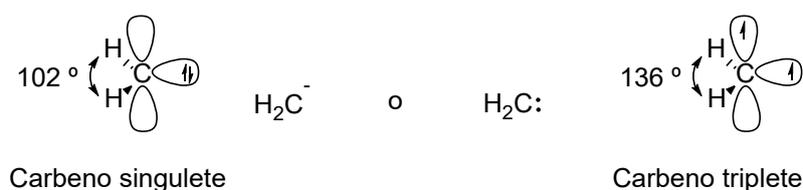
Los carbenos se suelen producir por una fisión homolítica de la siguiente forma:



Aunque no son tan frecuentes como los otros intermediarios, los carbenos juegan un papel importante en numerosas reacciones orgánicas.

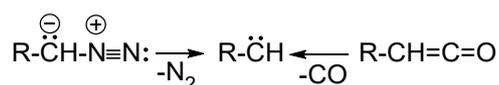


Su estructura obedece a dos disposiciones diferentes, la angular y la lineal. En la disposición angular el carbono tiene hibridación sp^2 ; se forman dos orbitales moleculares enlazantes entre orbitales de los radicales R y dos de los tres orbitales atómicos híbridos del carbono. Los dos electrones que no dan enlaces se sitúan apareados en el tercer orbital atómico híbrido del carbono, dejando vacío el orbital atómico no hibridado $2p_z$. El carbeno se presenta en estado de “singlete”. En la disposición lineal el carbono presenta hibridación sp ; se forman dos orbitales moleculares enlazantes entre los dos orbitales atómicos híbridos del carbono y los que aportan los dos radicales R. Los dos electrones que no forman enlace se sitúan desapareados en los orbitales atómicos sin hibridar del carbono $2p_y$ y $2p_z$. El carbeno se presenta en estado de “triplete”.

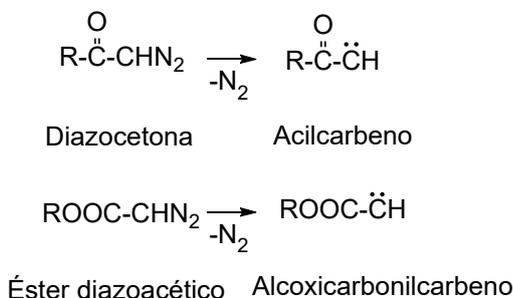


La formación del carbeno es posible mediante las reacciones siguientes:

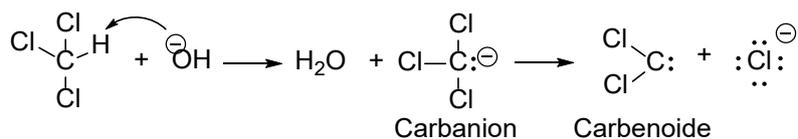
- Los carbenos se producen en la ruptura térmica o fotoquímica de diazoalcanos



Por este camino se forman carbenos sustituidos, como acilcarbenos y alcoxicarbonilcarbenos

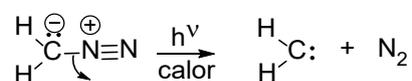


El proceso lo podemos esquematizar de la siguiente forma:

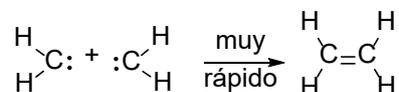


En el carbeno como podemos ver, el átomo de carbono presenta una hibridación sp^2 con geometría triangular plana, con un orbital p sin hibridar que estará vacío y un orbital sp^2 ocupado por un par de electrones solitarios. Como consecuencia de disponer de un orbital p vacío donde puede alojar un par de electrones, podrá reaccionar como un *electrófilo* y, por disponer de un par de electrones que puede ceder también, podrá reaccionar como un *nucleófilo*.

➤ El carbeno metileno se puede formar a partir de diazometano CH_2N_2 por calentamiento o irradiación. La molécula de diazometano se rompe para dar lugar a una molécula estable de nitrógeno y a un carbeno muy reactivo.

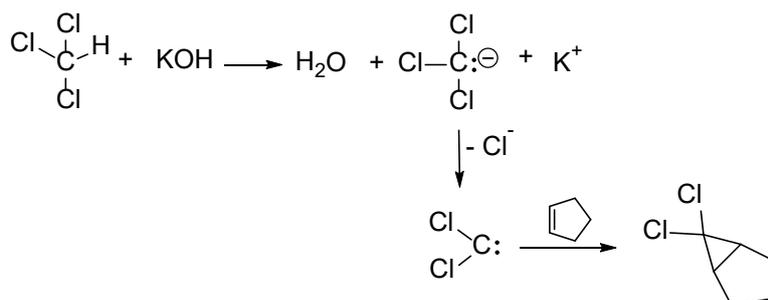


Los carbenos nunca se han purificado, ni se han podido preparar en altas concentraciones, ya que, al ser una especie muy reactiva, cuando se encuentran dos carbenos, reaccionarán entre sí de forma inmediata, dando lugar a la formación de un alqueno.



Los carbenos y los carbenoides se utilizan tanto en algunos procesos de síntesis de algunos compuestos como en el estudio de los mecanismos de reacción. En estos casos los carbenos se generan en presencia del compuesto con el que deben reaccionar, de manera que puedan hacerlo de forma inmediata, para evitar que puedan reaccionar entre sí, por cuya razón la concentración del carbeno siempre es baja. Tampoco aquí hay carga sobre el átomo de carbono, pero éste es deficiente en electrones y divalente.

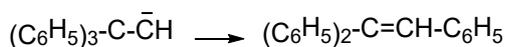
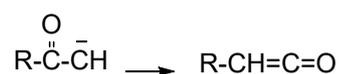
En el ejemplo que se muestra a continuación, se genera diclorocarbena a partir de cloroformo y de una base fuerte, luego se añade el ciclopenteno para formar el producto bicíclico observado.



Las reacciones que producen los carbenos inestables se basan en la tendencia a transformar su sexteto en octeto, pudiéndose dividir en tres grupos:

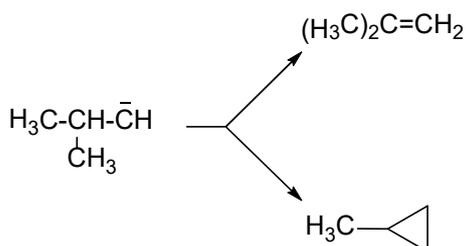
➤ **Isomerizaciones**

Se estabiliza el carbeno por migración intramolecular de iones hidruro con formación de alqueno



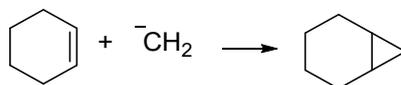
➤ **Reacciones de inserción**

Los alquilcarbenos ramificados poseen la capacidad de estabilizarse, además de por isomerización a alquenos, mediante ciclación a derivados ciclopropanicos, con lo que se produce una inserción del carbono del carbeno en un enlace C-H, por ejemplo

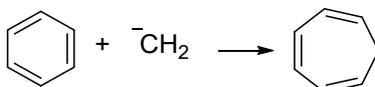


➤ **Reacciones de adición**

Los carbenos como electrófilos reaccionan con nucleófilos, se adicionan al doble enlace C=C con formación de derivados de ciclopropano.



Este tipo de reacción se denomina adición 1,1 cis. Con compuestos aromáticos se produce una expansión del anillo.



Nitrenos

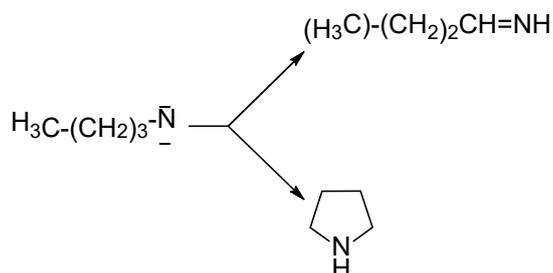
Los nitrenos, R-N, son análogos nitrogenados de carbenos, y la mayor parte de lo que hemos dicho acerca de carbonos también se aplica a ellos. Estas especies son demasiado reactivas como para poder aislarlas en condiciones normales, aunque los cálculos "ab initio" muestran que los nitrenos son algo más estables que los carbenos con una diferencia de entalpía de 25-26 kcal mol⁻¹.

También podemos considerar las estructuras singlete y triplete:

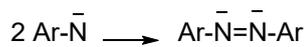


Los nitrenos se obtienen como productos intermedios no aislables en la ruptura fotoquímica de azidas. Tienen tendencia a estabilizarse transformando su sexteto en octeto, igual que carbenos. También se puede conseguir mediante isomerizaciones, reacciones de inserción o adición a nucleófilos, aunque predominan los dos primeros tipos de reacciones.

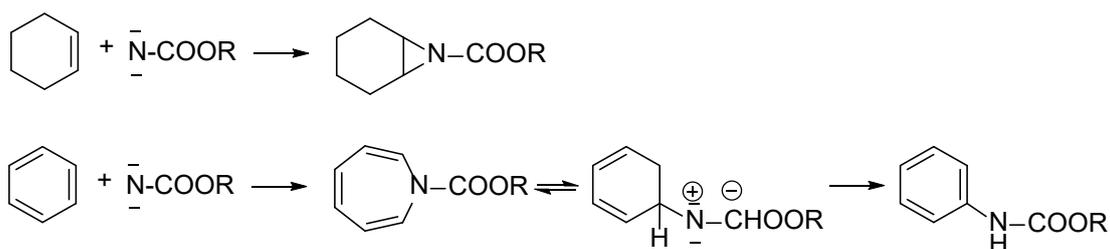
Por desplazamiento de hidruro en la posición α se producen isomerizaciones a iminas o, en posiciones adecuadas para ciclarse, productos cíclicos, por ejemplo:



Una reacción característica de los arilnitrenos es su dimerización a azobencenos

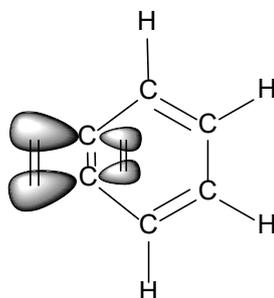


Las reacciones de adición a nucleófilos dan un compuesto bicíclico con ciclohexeno y con benceno, una expansión del anillo a un anillo de 7, el que sufre parcialmente una transposición, originando un N-feniluretano.



Bencino

El bencino es un intermedirio que contiene un triple enlace en un anillo de aromático.

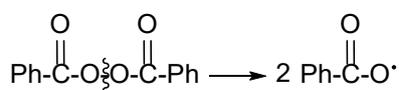


La tensión que resulta disminuye a medida que el anillo se agranda.

En el bencino, la nueva “unión π ” que se ha formado en el plano del anillo supone la superposición de orbitales híbridos sp^2 .

A partir del conocimiento acumulado sobre los intermediarios que participan en la mayoría de las reacciones orgánicas, es posible formular ciertas hipótesis generales acerca de la viabilidad de formación de determinados intermedios bajo condiciones específicas.

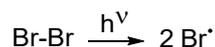
En particular, el medio de reacción ejerce una influencia determinante sobre el tipo de intermedirio que puede estabilizarse y, en consecuencia, sobre el mecanismo más probable de la reacción. En medios polares las rutas iónicas (carbocationes, carbaniones o pares iónicos) son viables y frecuentemente observadas. Las reacciones que tienen lugar en fase gaseosa o en solventes de baja polaridad no transcurren normalmente a través de intermedios polares, ni pares iónicos. Esto es porque en estos medios se necesita mayor energía para romper homolíticamente un enlace y formar un par iónico que para hacerlo homolíticamente dando radicales. Predomina la química radicalaria, a menudo iniciada por agentes generadores de radicales (iniciadores) como el peróxido de benzoilo, o también por calentamiento o irradiación con luz..



Por calentamiento



O fotoquímicamente

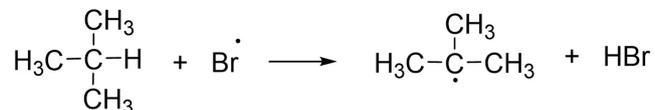


Estas reacciones, una vez iniciadas, son muy rápidas, ya que se produce una reacción en cadena que se mantiene por sí misma, el ataque de un radical iniciador sobre la sustancia de partida origina otro radical que continúa el proceso, por ejemplo,

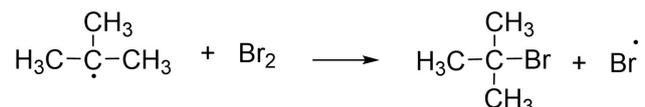
Etapa I



Etapa II



Etapa III



Dichas reacciones son muy sensibles a la acción de inhibidores (generalmente fenoles o difenilamina) que reaccionan fácilmente con radicales e impedirán su iniciación o detendrán la reacción en cadena. Por ello, las reacciones radicalarias se caracterizan por un período de inducción en el que los radicales añadidos o engendrados se van eliminando selectivamente por algún inhibidor ya presente en la mezcla de reacción hasta que éste último se consume, y luego sí los radicales serán capaces de propagar la reacción.

Análisis de intermediarios

En general, la participación de intermedios de reacción se puede demostrar mediante los siguientes procedimientos:

- Aislamiento
- Detección
- Captación (Trapping)

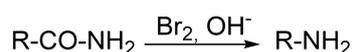
Aislamiento de intermediarios

La prueba más convincente de la participación de una especie como intermedio en una reacción consiste en su aislamiento y la subsiguiente demostración que puede convertirse en los productos finales a una velocidad por lo menos tan rápida como el proceso global en las mismas condiciones.

A veces se puede aislar de la mezcla de reacción un intermedio relativamente estable si ésta se detiene tras un tiempo corto o si se lleva a cabo en condiciones muy suaves.

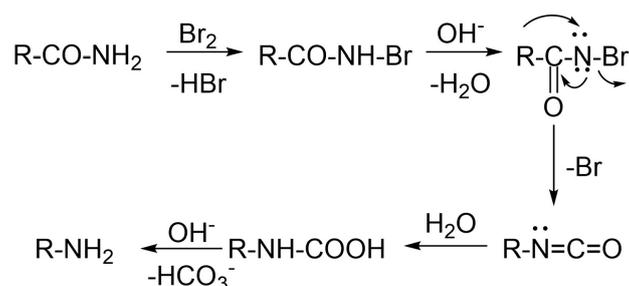
Si el intermedio aislado, sometido a las condiciones de reacción iniciales, se convierte en los mismos productos con una **velocidad no menor** que la correspondiente a los reactivos iniciales, se tiene una prueba fuerte de que la reacción inicial transcurre a través del intermedio aislado.

No obstante, esta prueba no es conclusiva, dado que el producto aislado podría haberse formado en una reacción alternativa y, por coincidencia, podría formar el mismo producto final de la reacción en estudio.



Con algunas amidas, y en condiciones adecuadas, se ha conseguido aislar las especies R-CO-NH-Br, R-N=C=O y [R-CO-NBr]⁻ Na⁺, las cuales en las condiciones de reacción se transforman en la amina final, con una velocidad no inferior a la correspondiente al sustrato amida.

Esta reacción es un caso, no muy frecuente, en el que se han aislado tres de los intermedios del mecanismo postulado, que es el siguiente:



Otros ejemplos de intermedios de reacción aislados son los de Wheland en las sustituciones electrofílicas aromáticas, y los de Meisenheimer en las nucleofílicas.

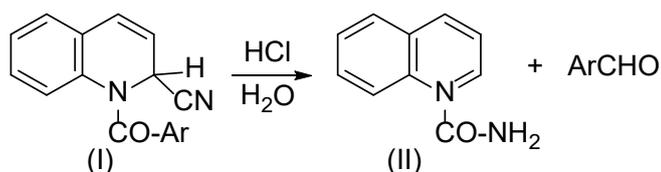
El aislamiento real de los intermediarios es un hecho bastante raro. Para estabilizar los intermediarios se deben elegir sustituyentes apropiados, atractores de electrones para intermediarios con carga negativa o densidades electrónicas altas, y grupos donantes de electrones para intermediarios con carga positiva o densidades electrónicas bajas.

Adición del intermedio sospechado

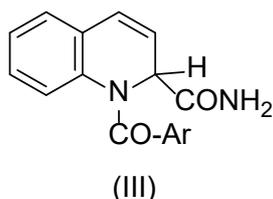
Si se sospecha la existencia de un intermediario y éste se puede obtener independientemente, el intermedio en cuestión tiene que dar los mismos productos si se lo somete a las mismas condiciones de reacción.

Esto sirve como prueba negativa, en caso contrario sólo podría ser una coincidencia.

Por ejemplo, en la reacción de Reissert, compuestos del tipo (I), se tratan con ácido y se obtienen compuestos del tipo (II) y aldehídos aromáticos:



Dado que la hidrólisis de nitrilos bajo determinadas condiciones puede conducir a amidas, se supuso que los compuestos como (III) podrían ser los intermediarios de reacción.



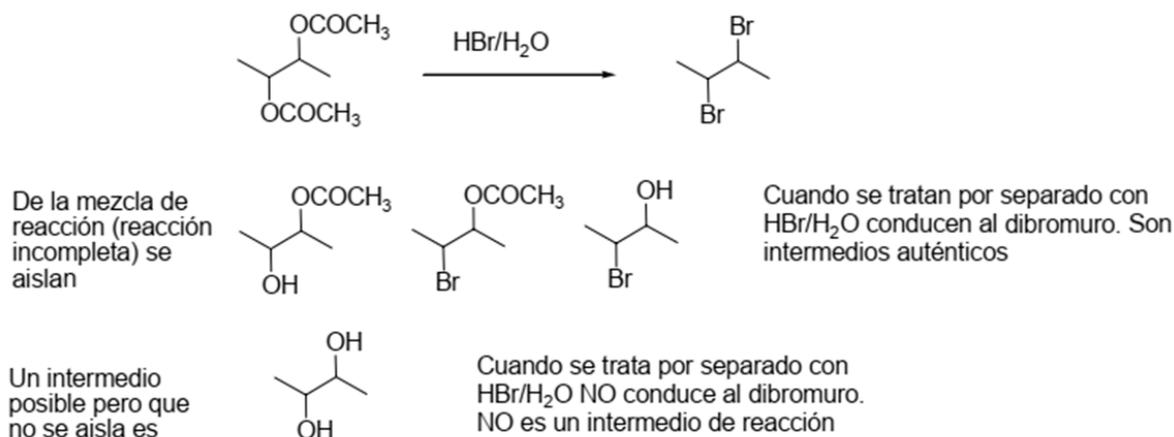
Generación del intermediario sospechado por otro camino

Un intermediario no aislado, generado *in situ* por rutas independientes y sometido a las mismas condiciones de reacción debe dar los mismos productos en todos los casos y en las mismas proporciones.

Se pensaba que en la metilación de Friedel-Crafts de hidrocarburos aromáticos se formaba como intermediario el ion CH_3^+ . Sin embargo, las cantidades relativas de los tres xilenos producidos en la metilación del tolueno dependían mucho de la naturaleza del haluro. Se encontró una relación de xilenos *para:meta* 1:7 cuando se usó bromuro de metilo, y de 3:3 cuando se usó ioduro de metilo en condiciones similares.

Esto significa que el ion CH_3^+ libre no es un intermediario en la reacción, aunque quizá lo sea un par iónico en el que el átomo de halógeno juegue algún papel.

Otro ejemplo, la reacción de sustitución del diacetato del 2,3-butanodiol con ácido bromhídrico acuoso conduce a 2,3-dibromobutano y se sospechaba que el 2,3-butanodiol podría ser un intermediario de la reacción, pero no pudo aislarse. Dado que es un compuesto asequible, se hizo la reacción con ácido bromhídrico acuoso y no se obtuvo 2,3-dibromobutano, por lo que se concluyó que el 2,3-butanodiol no puede ser un intermediario de la reacción de sustitución estudiada.

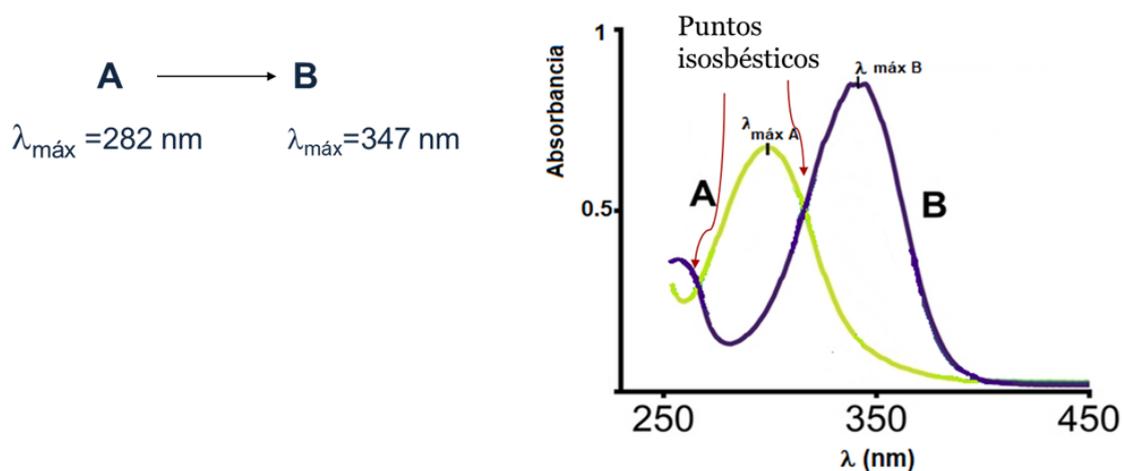


Detección de intermediarios por técnicas físicas

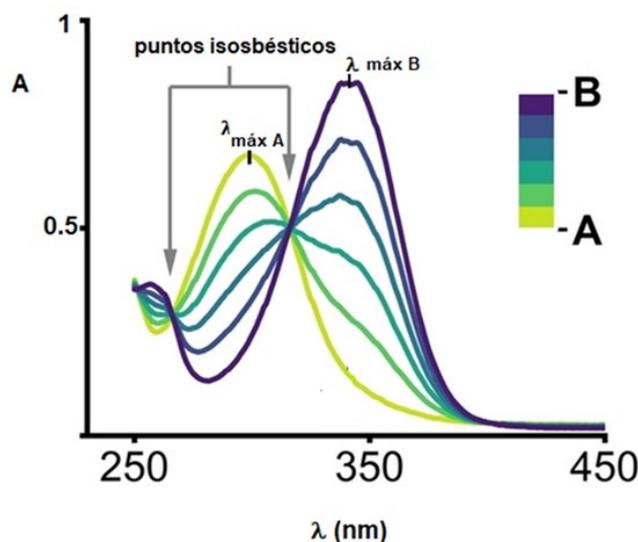
Si el intermedio no es suficientemente estable para ser aislado, pero se encuentra en concentración suficiente, puede ser detectado en el curso de la reacción por diferentes métodos, principalmente espectroscópicos (UV, IR, RMN, etc.). Los radicales libres han sido detectados por resonancia del spin electrónico.

Espectroscopia visible y UV

Si reactivos y productos absorben en el visible o en UV y sus espectros son suficientemente distintos, habrá longitudes de onda a las que los respectivos espectros se corten como vimos en el capítulo introductorio.



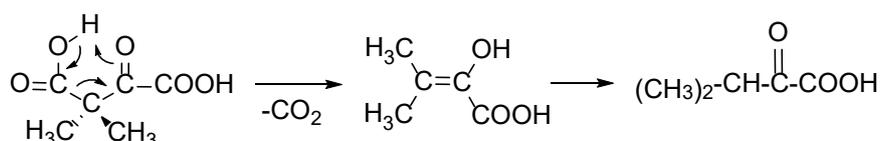
Si durante la reacción no existen en solución otras especies en concentraciones significativas, la absorbancia a aquellas λ permanecerá constante, porque la disminución en la concentración de reactivo vendría compensada exactamente por el aumento de concentración de producto. Al realizar repetidos barridos del espectro a lo largo de la reacción, se obtendrá una imagen característica de los llamados puntos isobéuticos.



La **ausencia** de puntos isobéuticos implica que durante la reacción existe alguna especie adicional (quizá un intermediario) que tiene suficiente concentración para que su espectro se haga aparente, superponiéndose al de reactivos y productos, o bien suficiente para que la aparición de productos no compense exactamente la desaparición de reactivos, aunque esta especie adicional no absorba en el intervalo analizado del espectro. La **presencia** de estos puntos indica que la transformación de reactivos en productos se realiza sin una concentración importante de intermediario, pero no prueba que éste no exista.

Aunque no se presenten puntos isobéuticos, la espectroscopia UV-visible puede ser muy útil para detectar intermedios, además de que esta técnica sea de las más usadas para seguir la cinética de las reacciones.

Ejemplo: La reacción de descarboxilación del ácido 2-oxo-butanodioico se siguió por espectroscopia UV, observándose que la absorción original del sustrato a 335 nm ($\epsilon=38$) disminuye y se reemplaza por una absorción a 240 nm ($\epsilon=7500$), atribuida a la especie enol. Esta última absorción cambia lentamente a otra a 310 nm debida al α -cetoácido que se obtiene como producto. En su momento, esta absorción constituyó una prueba más a favor de la presencia del enol intermediario.



Espectroscopia infrarroja (IR)

Generalmente es muy complejo determinar la presencia de intermediarios por IR. Puede obtenerse información valiosa si existen bandas intensas que cambien marcadamente durante la reacción.

Los intermedios pueden postularse por la desaparición/aparición de determinados grupos, enlaces, etc, en los reactivos y en los productos, pudiendo hacerse algunas deducciones acerca de su probable estructura.

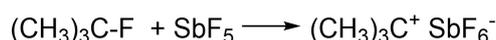
En el estudio de la formación de oximas al tratar cetonas con hidroxilamina, se observó que la banda de tensión C=O de la cetona desaparecía muy rápidamente, mientras que la banda de tensión C=N correspondiente al producto aparecía mucho más lentamente. Esto probaba que el compuesto carbonílico original no se convertía directamente en oxima, sino que existía un intermedio sin grupo carbonilo (identificado después como el aducto R₂-C(OH)-).

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Esta espectroscopia presenta una dificultad adicional, y es que los espectros registrados durante la reacción son muy complicados (mezcla de reactivos y producto/s, más intermediario/s) dificultando la identificación de intermediarios. En algunos casos se ha utilizado esta técnica, pero en condiciones tan diferentes de las normales de reacción que las conclusiones pueden no ser válidas.

La espectroscopia RMN ha sido muy útil en la detección de iones carbenio.

Al disolver el fluoruro de terbutilo en exceso de SbF₅ aparece una única señal en el espectro de ¹HRMN a campo mucho más bajo, atribuible a los 9 protones equivalentes del catión terbutilo:



Una técnica que usa un instrumento común de RMN es la CIDNP ("*chemically induced dynamic nuclear polarization*"). Cuando se encuentra este fenómeno en un producto de una reacción, significa **que al menos una porción** (no necesariamente todo) del producto se formó a través de un radical. Aunque la presencia de CIDNP siempre significa que está implicado un radical como intermedio, la ausencia de la misma no prueba que no hay intermedio radicalario.

Espectroscopia de resonancia de spin electrónico (RSE)

Hemos visto alguna de las características que identifican una reacción radicalaria pero los métodos más directos para su identificación se basan en el hecho de que los radicales tienen un electrón impar, o sea, son paramagnéticos.

El spin de dicho electrón impar da lugar a un momento magnético que puede orientarse en el mismo sentido o en sentido contrario al campo aplicado, estos dos estados corresponden a dos

niveles de energía diferentes y la transición entre ellos produce líneas de absorción características en la región de microondas del espectro.

La utilización de estas señales se conoce como espectroscopia de resonancia de spin electrónico, es capaz de detectar intermediarios radicalarios en concentraciones tan pequeñas como del orden de 10^{-12} M y de proporcionar valiosa información acerca de su estructura. Esto proviene del hecho de que las señales observadas tienen una estructura fina debido a la interacción del electrón impar con núcleos que tengan momento magnético como ^1H y ^{13}C .

Es útil para la detección de radicales porque sólo detecta a éstos y tiene elevada sensibilidad (detecta radicales con concentraciones de hasta 10^{-12} M y proporciona espectros muy informativos con concentraciones de hasta 10^{-9} M)

Esta técnica se usó tanto para radicales atrapados en matrices sólidas (Kr o Ne congelados) como para detectar radicales en el curso de reacciones en solución.

Espectroscopia Raman

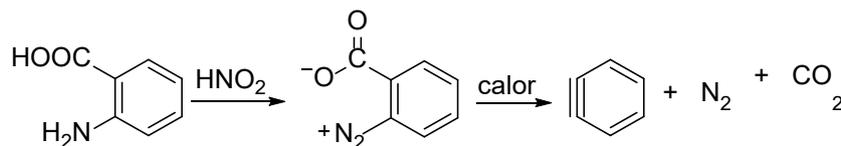
Se usó para detectar, por ejemplo, NO_2^+ en la mezcla sulfonítrica que se usa para nitrar, tal como vimos en el capítulo introductorio.

Espectrometría de Masa

Ejemplo

Al calentar la sal de diazonio proveniente del ácido antranílico, se obtuvo un espectro de masa muy sencillo, cuyos picos principales eran m/z 28, 44 y 76.

Esto se interpretó de la siguiente manera:

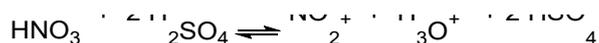


y esta reacción se utiliza hoy día como método de generación de benceno por termólisis.

Descenso crioscópico

Cualquier medida física puede aportar pruebas respecto a la existencia de intermedios. Una de las técnicas que más información proporcionó, además de las espectroscopias, fue el descenso crioscópico del ácido sulfúrico.

Así por ejemplo, al disolver pequeñas cantidades de HNO_3 en H_2SO_4 se observó un descenso crioscópico casi 4 veces superior al esperado, lo que mostró la formación de 4 especies, interpretándose como la formación del ión nitronio:



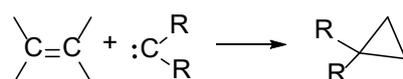
Captura de intermedios. Otros métodos químicos

Cuando los intermediarios son demasiado inestables se pueden “atrapar” con otras especies reactivas. Se añade el reactivo *trampa* a la mezcla de reacción y luego se identifica el producto. Se supone que al combinarse con el intermediario forma un producto cuya presencia no puede justificarse de otra manera.

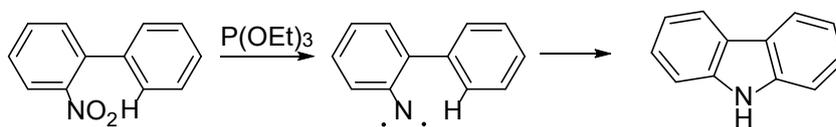
Este método tiene una limitación importante: el reactivo capturante no debe afectar al curso de la reacción en estudio, es decir, no debe reaccionar ni con los reactivos ni con los productos de la reacción; la mejor prueba de que la anterior condición se cumple es la ausencia de modificación alguna en la cinética de desaparición de los reactivos.

Los métodos de captura son muy diversos y se basan en el conocimiento acumulado sobre la química de las distintas especies reactivas intermedias.

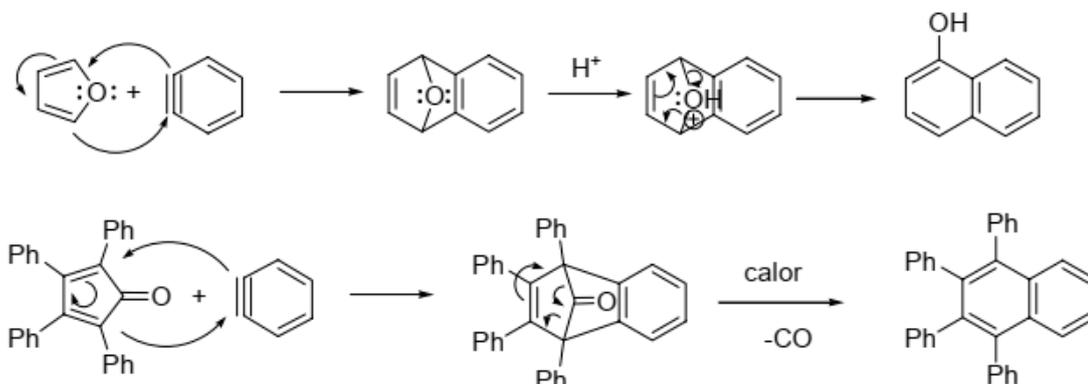
Carbenos: son muy electrófilos y reaccionan rápidamente insertándose en alquenos.



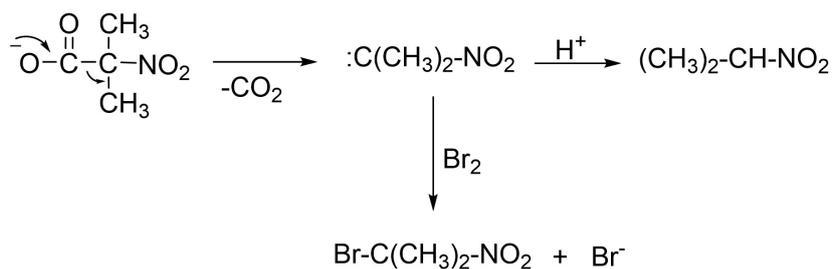
Nitrenos, análogos nitrogenados de los carbenos, se han sugerido como intermedios en varias reacciones.



Bencinos: se pueden capturar por reacción de Diels-Alder, empleando por ejemplo furano como dieno

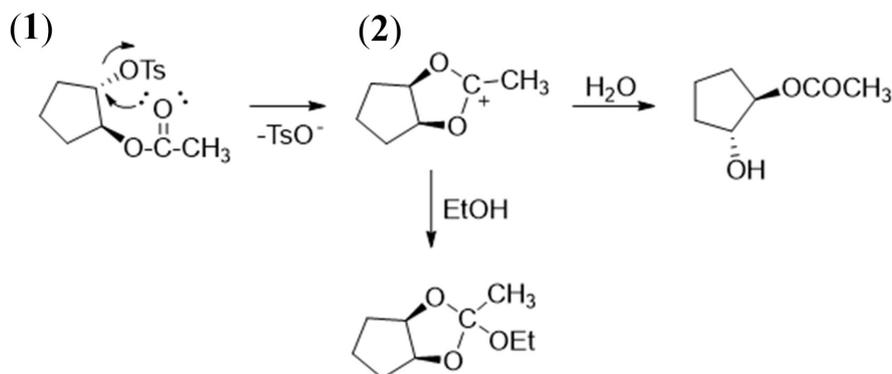


Carbaniones: pueden atraparse en presencia de electrófilos. Ejemplo:



Carbocationes: se pueden atrapar fácilmente con nucleófilos (desde alcoholes hasta iones haluro). Ejemplo:

Se pensaba que la solvólisis del diéster (1) tenía carbocatión (2) como intermediario. Una prueba a favor de esta suposición fue que (2) pudo atraparse añadiendo etanol:

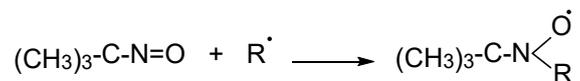


La presencia de **radicales** como intermedios puede ponerse de manifiesto por espectroscopia de RSE, por experimentos de CIDNP y por aislamiento de trazas de sus dímeros.

Complementariamente, los radicales pueden capturarse fácilmente por adición de compuestos que reaccionen con radicales, dando radicales más inertes, como son el óxido nítrico y la benzoquinona. Generalmente no es fácil aislar el producto de la captura de un radical, lo único que se puede demostrar con uno de estos "barredores" de radicales ("radical scavenger") es que **hay** radicales, no cuál es su estructura.

La técnica conocida como "**captura de spin**" ("spin trapping") permite identificar el radical atrapado sin necesidad de aislar el producto de la captura. La técnica consiste en la adición al sistema reactivo de una molécula que al reaccionar con el radical genere otro radical menos reactivo, cuya estructura pueda estudiarse por RSE, obteniéndose así la información acerca de la estructura del radical inicial.

Una de las sustancias más usadas en esta técnica es el 2-metil-2-nitrosopropano:



Al considerar la velocidad de la reacción radicalaria, la adición de barrenderos de radicales disminuye dicha velocidad, por lo que se los llama inhibidores.

Complementariamente, la naturaleza radicalaria de una reacción se pone de manifiesto cuando aumenta su velocidad luego de la adición de **iniciadores de radicales**, entre los que se encuentran los peróxidos, los azocompuestos (el azoisobutironitrilo es el más usado) y la luz.



Finalmente, existe un procedimiento químico para investigar el tipo de intermedio implicado en una reacción, que se basa en el distinto comportamiento que tienen los radicales, los iones carbenio y los carbaniones, como iniciadores de la polimerización de alquenos. Los aniones inician la formación exclusivamente de polimetacrilato de metilo; los iones carbenio dan sólo poliestireno y los radicales originan un copolímero formado por cantidades aproximadamente iguales de unidades de estireno y de metacrilato de metilo.

El procedimiento consiste en adicionar una mezcla equimolecular de estireno y metacrilato de metilo al sistema reactivo y, cuando la reacción ha finalizado, se precipita el polímero formado con metanol y se analiza su composición elemental.

Métodos de competencia en la formación de productos

Si bien los métodos que trataremos tienen un fundamento cinético, se basan en los datos sobre la composición de la mezcla producto de reacción, y no en determinaciones cinéticas propiamente dichas.

Antes de obtener conclusiones cinéticas a partir de datos sobre la composición de productos, es esencial demostrar que existe **control cinético** de la composición de productos. Este término caracteriza las condiciones que llevan a una proporción de productos determinada exclusivamente por las velocidades relativas de las reacciones paralelas que conducen a su formación.

Por el contrario, si se establece un equilibrio entre algunos de los productos (por ejemplo, entre 2 o más isómeros), las proporciones de los mismos vienen determinadas completamente por relaciones termodinámicas y las condiciones se llaman entonces de **control termodinámico** de la composición de productos.

La discrepancia velocidad-producto como prueba de la existencia de un intermedio

Este método consiste en analizar los efectos que provoca la adición de un nuevo reactivo sobre la velocidad de reacción y la distribución de productos, comparando los resultados con aquellos obtenidos previamente en ausencia de dicho aditivo. El objetivo es detectar indicios de la existencia de un intermedio en el mecanismo de reacción.

Si todas las etapas del proceso transcurren de manera concertada, es decir, sin la formación de intermedios estables o detectables, entonces la incorporación de un nuevo reactivo al sistema puede producir, en términos generales, dos resultados:

- Que no se observe ningún cambio, ni en la velocidad de desaparición del sustrato ni en la composición de productos. Este escenario ocurre si el nuevo reactivo es significativamente menos reactivo que el sustrato original y, por lo tanto, no participa de manera competitiva en el proceso.
- Que se produzca un aumento en la velocidad de desaparición del sustrato, acompañado de un cambio proporcional en la distribución de productos. Esta situación tiene lugar cuando el nuevo reactivo compite eficazmente con el original por el sitio de reacción, lo que implica que posee una reactividad comparable o superior a la del reactivo inicial.

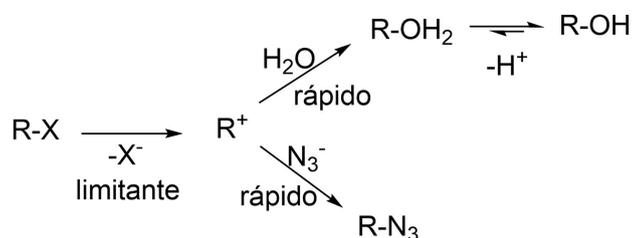
No obstante, en ciertas ocasiones se observan efectos que no pueden explicarse en el marco de un mecanismo concertado. En particular, pueden presentarse las siguientes situaciones:

- Un cambio en la composición de productos sin una variación apreciable en la velocidad de reacción.
- Una modificación en la velocidad de reacción sin alteraciones en la distribución de productos.

Este desacoplamiento entre la velocidad de desaparición del sustrato y la composición de productos se conoce como discrepancia velocidad-producto, y constituye una evidencia poderosa a favor de la existencia de un intermedio reactivo.

El caso más habitual es el de una modificación en la naturaleza de los productos sin que se registre un cambio en la velocidad global de la reacción. Un ejemplo paradigmático se encuentra en las reacciones de solvólisis, actualmente reconocidas como procesos que siguen un mecanismo tipo SN1. En estos sistemas, la adición de azida sódica no afecta la velocidad de reacción, pero da lugar a la formación de cantidades apreciables del correspondiente derivado azídico.

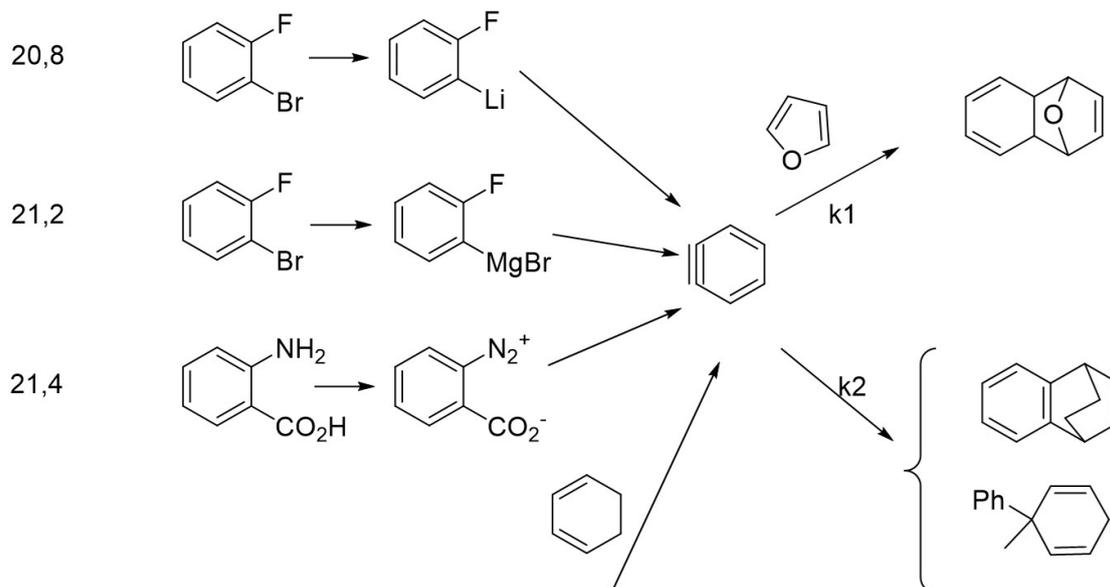
Este hallazgo se interpreta como una fuerte evidencia de que el mecanismo implica un carbocación como intermedio. En efecto, la velocidad de la reacción está determinada por la lenta formación del carbocación (paso limitante), mientras que el ion azida compete con el solvente en el segundo paso (captura del carbocación), el cual no influye sobre la velocidad global de la reacción, pero sí altera la distribución de productos.



Relación de productos como prueba de la existencia de un intermediario común

En ciertos casos, no es factible la determinación experimental de la velocidad de reacciones que presumiblemente involucran intermediarios, lo que imposibilita la aplicación del criterio de discrepancia entre la velocidad de reacción y la distribución de productos. Como estrategia alternativa, puede generarse el intermedio postulado a partir de precursores distintos, en presencia de uno o más reactivos capaces de reaccionar competitivamente con dicho intermedio para dar lugar a diferentes productos. Es fundamental que estos reactivos no interactúen directamente con los precursores empleados para formar el intermedio, a fin de evitar interferencias en el análisis. Esta competencia puede manifestarse, por ejemplo, entre un intermedio bidentado y un único reactivo, o bien entre un intermedio monodentado y múltiples reactivos monodentados. Por ejemplo:

k_1/k_2



Pruebas cinéticas de la presencia de un intermedio

La forma que tenga la ecuación de velocidad de una reacción (es decir, las concentraciones que aparezcan y sus respectivos órdenes) proporciona mucha información mecanística.

Esta información puede simplemente exigir la existencia de algún intermedio, pero normalmente dice también algo sobre la naturaleza química del mismo.

El ejemplo más clásico de una prueba cinética a favor de la existencia de un intermedio es el de la bromación de la acetona en medio ácido. Se encontró que la cinética era de primer orden con respecto a la acetona y de primer orden con respecto a la concentración de ácido, pero de orden cero con respecto al bromo. Como el bromo interviene en la reacción, el hecho que su concentración no influya en la velocidad de esta indica que debe existir al menos una etapa en la que no interviene el bromo, y una posterior en la que sí interviene pero que no influye en la velocidad de reacción.

Es decir, existe un intermedio que, por la forma de la ecuación de velocidad, parece ser la forma protonada de la acetona.

CAPÍTULO 6

Catálisis

*Javier G. Carreras, Diego D. Colasurdo
y Patricia E. Allegretti*

Introducción

En numerosas reacciones químicas, la velocidad del proceso puede verse significativamente modificada por la presencia de ciertas sustancias que permanecen inalteradas al finalizar la reacción. Estas sustancias se denominan catalizadores. Un **catalizador** es una especie química que **acelera** (catalizador positivo) o **retarda** (catalizador negativo o inhibidor) la velocidad de una reacción química sin consumirse en el proceso.

En 1902, Ostwald definió al catalizador como *toda especie química que participa en una reacción dada incrementando la velocidad, pero sin destruirse o incorporarse a los productos y sin modificación alguna de los factores energéticos de la reacción*. Según su formulación, el catalizador participa en la transformación facilitando una vía alternativa con menor energía de activación, sin modificar los factores energéticos globales del sistema. A nivel molecular, las entidades catalíticas **se regeneran al finalizar cada ciclo**, lo que permite su participación repetida en múltiples eventos reactivos.

Posteriormente, en 1911, Bell propuso una definición cinética más rigurosa: un catalizador es todo reactivo cuya concentración aparece en la ecuación de velocidad con un orden superior al que le correspondería según su coeficiente estequiométrico. Esta formulación hace énfasis en el comportamiento cinético distintivo del catalizador frente a los reactivos ordinarios.

Una definición contemporánea y ampliamente aceptada establece que:

"Un catalizador es una sustancia que incrementa la velocidad de una reacción química sin alterar la variación global de energía de Gibbs (ΔG°) del proceso, y sin consumirse durante el mismo."

Es fundamental diferenciar un catalizador de un *iniciador*. Un iniciador es una especie química que, al añadirse en pequeñas cantidades, activa o desencadena reacciones en cadena, pero se consume irreversiblemente durante el proceso. A su vez, debe distinguirse la catálisis de los fenómenos de *promoción*, observados principalmente en medios ácido-base, donde ciertas especies (por ejemplo, iones H^+ u OH^- , presentes en concentraciones constantes gracias a tampones o exceso estequiométrico) aumentan la velocidad de reacción, pero se consumen. En estos casos, aunque el mecanismo pueda estar relacionado con la catálisis, el fenómeno no se considera catálisis estricta, dado que la especie promotora no se regenera.

El catalizador no intercambia energía con el sistema ni realiza trabajo sobre él durante su participación en la reacción. En consecuencia, no altera el equilibrio termodinámico del proceso, lo que implica que la constante de equilibrio permanece invariable en presencia o ausencia del catalizador. Su acción se limita exclusivamente al aspecto cinético: modifica la velocidad de reacción al disminuir la energía de activación y alterar las constantes de velocidad de las etapas directa e inversa. Sin embargo, no modifica las funciones de estado del sistema, tales como la energía libre de Gibbs (ΔG), la entalpía (ΔH) o la entropía (ΔS), ni influye en el valor de la constante de equilibrio. Por tanto, el catalizador acelera la llegada al equilibrio sin modificar su posición.

Afecta	No afecta
<ul style="list-style-type: none"> • constante de velocidad de la reacción directa e inversa k y k^{-1} • energía de activación 	<ul style="list-style-type: none"> • constante de equilibrio K • ΔG, ΔH y ΔS

Un catalizador baja la energía de activación de Gibbs, proveyendo así un mecanismo diferente para la reacción, el cual ocurre a una mayor velocidad (Figura 6.1). Este aumento en la velocidad aplica a ambas direcciones, reacción directa e inversa.

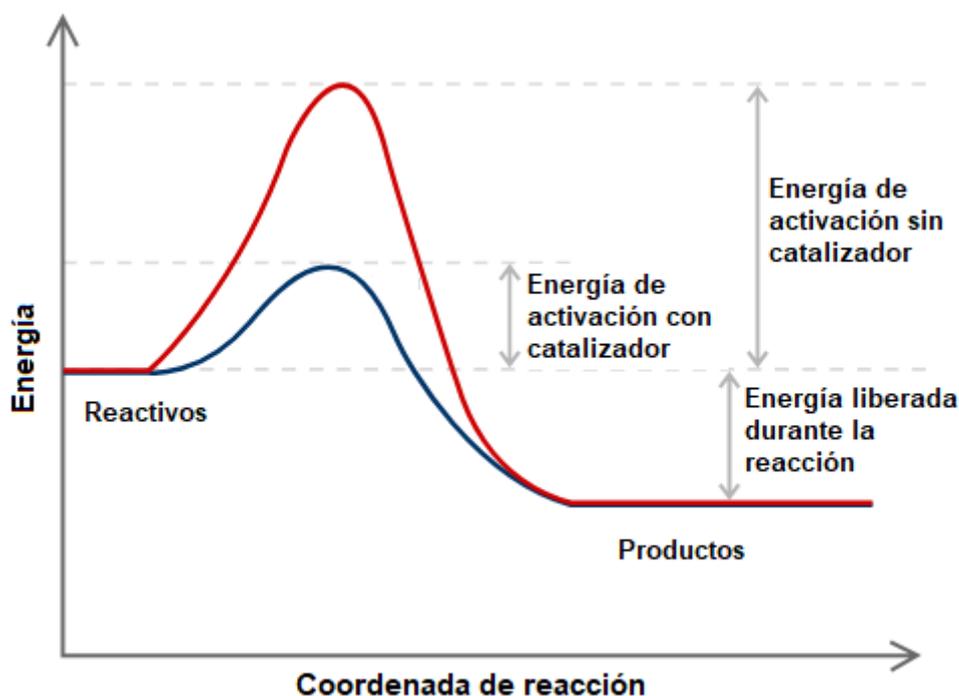


Figura 6.1. Diagrama de coordenada de reacción en presencia y ausencia de catalizador

Los catalizadores se pueden clasificar en heterogéneos y homogéneos. Un catalizador heterogéneo es aquel que no se disuelve en la solución y, por lo tanto, la catálisis tiene lugar en

una fase separada de la solución (típicamente, la superficie del catalizador). Un ejemplo es la reducción de alquenos con H_2 catalizada por Pd/C. Un catalizador homogéneo es aquel que se disuelve en la solución y, por lo tanto, se pueden emplear técnicas espectroscópicas y cromatográficas normales para explorar el mecanismo e identificar los intermediarios. Los ácidos y las bases suelen pertenecer a esta categoría, al igual que la mayoría de las enzimas y de las especies organometálicas.

Los fenómenos de catálisis y, por tanto, el poder atribuir a una especie la propiedad de catalizador, dependen de una serie de características que se especifican a continuación.

a) Normalmente se dice que el catalizador no participa en la reacción porque se recupera sin haberse consumido al completarse la reacción. Sin embargo, el catalizador sí participa en la reacción, interviene en su mecanismo y se regenera.

b) En las reacciones catalizadas, pequeñas cantidades de catalizador pueden producir un efecto considerable sobre una gran cantidad de reactivos.

c) Los catalizadores incrementan la velocidad de reacción, pero no son capaces de provocar o de iniciar la reacción. El catalizador normalmente contribuye a facilitar la evolución de la reacción mediante un mecanismo diferente que sólo debe superar una barrera de potencial de menor altura. Y ello sin influir sobre el valor de potencial de reacción que depende sólo de las energías de Gibbs de reactivos y productos de la reacción.

d) Por razón semejante, los catalizadores tampoco pueden hacer variar el valor de la constante de equilibrio de una reacción. Como no influyen sobre el valor de la variación de la energía de Gibbs o potencial de reacción, no modifican el valor de la constante termodinámica de equilibrio.

Debido a que la constante de equilibrio K es el cociente entre las constantes de velocidad de las reacciones directa e inversa ($K=k_1/k_{-1}$), un catalizador, por tanto, debe afectar en la misma proporción tanto la velocidad de la reacción directa como la de la reacción inversa.

e) La acción de los catalizadores puede clasificarse como general o específica. Se habla de **catálisis general** cuando un catalizador es capaz de actuar sobre múltiples reacciones, independientemente de que estas sean química o cinéticamente similares. Este comportamiento, aunque posible en sistemas homogéneos, no es lo más habitual. Por el contrario, en la mayoría de los casos, los catalizadores presentan un comportamiento altamente **específico**, mostrando eficacia únicamente frente a una reacción particular. Esta especificidad es una característica distintiva de los catalizadores heterogéneos y, de manera aún más acentuada, de las enzimas.

Junto con la catálisis **homogénea** (en la que el catalizador y los reactivos se encuentran en la misma fase) y la **heterogénea** (donde se hallan en fases distintas), existe un tercer tipo de catálisis de enorme relevancia: la **catálisis enzimática**. Este tipo de catálisis es característica de las reacciones bioquímicas y está mediada por enzimas, que son proteínas de elevada especificidad catalítica. Las enzimas suelen encontrarse disueltas en el medio en forma de dispersión coloidal, formando parte integral del sistema reactivo.

Un fenómeno adicional observado frecuentemente en sistemas en solución es la **autocatálisis**, que ocurre cuando uno de los productos de la reacción actúa como su propio

catalizador. En estos casos, la reacción se inicia lentamente, pero a medida que la concentración del producto-catalizador aumenta, la velocidad del proceso se incrementa progresivamente. La autocatálisis es particularmente relevante en procesos con comportamientos sigmoideos y en mecanismos de retroalimentación química o biológica.

Frecuentemente, el efecto del catalizador se manifiesta sobre los valores de las constantes de velocidad. Y este efecto suele ser proporcional a la concentración del catalizador, esto es

$$v = k [C]$$

donde k es función de la concentración del reactivo. En este caso, la velocidad de la reacción en ausencia del catalizador será cero. Sin embargo, hay muchos ejemplos en los que es necesario introducir un término adicional independiente de la concentración del catalizador, de modo que

$$v = k [C] + v_0$$

Es decir, la reacción no catalizada, a concentración cero del catalizador, posee una velocidad v_0 .

Catálisis homogénea

La *catálisis homogénea* se produce cuando los reactivos y el catalizador se encuentran en la misma fase, ya sea líquida o gaseosa. Este tipo de catálisis es frecuente en medios homogéneos, como soluciones acuosas u orgánicas, y puede clasificarse en tres grandes categorías:

- Catálisis ácido-base
- Catálisis organometálica (especialmente mediada por complejos de metales de transición)
- Catálisis enzimática

Mecanismo general

Aunque, por definición, un catalizador no se consume ni se altera al finalizar una reacción, su participación en el proceso químico es activa y fundamental. Durante la reacción, el catalizador forma intermedios transitorios con uno o varios sustratos, los cuales posteriormente se transforman en productos regenerando el catalizador.

Cuando hay un solo reactivo, suele formarse un complejo catalizador-sustrato. Si hay más de un reactivo, pueden generarse complejos más elaborados que involucren múltiples moléculas

del sustrato. Estos complejos intermedios son efímeros y no se acumulan: se descomponen para dar lugar a los productos y liberar nuevamente al catalizador.

A pesar de la diversidad de mecanismos catalíticos posibles, la mayoría comparte una arquitectura común:

1. Formación del complejo catalizador-sustrato (etapa inicial)
2. Transformación del complejo hacia productos (etapas intermedias o lenta)
3. Regeneración del catalizador (etapa final)

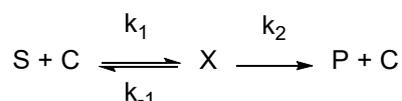
Este esquema general se aplica tanto a reacciones homogéneas como heterogéneas. El análisis cinético de estas etapas se simplifica habitualmente mediante una de las dos aproximaciones clásicas:

- Aproximación de la etapa determinante de la velocidad (EDV): Se supone que la/s etapa/s inicial/es de formación de complejos catalizador-sustrato está/n en equilibrio rápido, y que la etapa limitante es la descomposición del complejo para dar productos, mientras se regenera el catalizador. La velocidad de reacción queda entonces determinada por la constante de velocidad de esa etapa lenta y la concentración del complejo intermedio.
- Aproximación del estado estacionario (AEE): Se asume que la concentración del complejo intermedio catalizador-sustrato es muy baja y se mantiene prácticamente constante durante la reacción, debido a su rápida conversión en productos. Esta hipótesis permite simplificar las ecuaciones cinéticas asociadas al mecanismo.

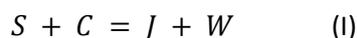
En ambos casos, el desarrollo cinético debe conducir a una ecuación global en la que figure la concentración total del catalizador, lo que facilita su aplicación y validación experimental.

Esquemas mecanísticos típicos

En muchos casos, como en las reacciones enzimáticas o en algunas catálisis superficiales, el complejo formado es de **adición directa** entre el sustrato (S) y el catalizador (C), generando un complejo de adición intermedio (X) que posteriormente se transforma en producto (P):



En otros sistemas, como en la catálisis ácido-base o ciertas reacciones enzimáticas, el complejo no es meramente un aducto entre S y C, sino que implica la formación simultánea de dos especies: el complejo (J) y una segunda especie (W):



Dependiendo de la estabilidad relativa del complejo intermedio J, se pueden distinguir dos situaciones:

- Complejo de Arrhenius: Cuando el complejo se puede volver a convertir en catalizador y sustrato a una velocidad que sea significativamente mayor que la velocidad a la que tiene lugar la reacción (II), esto es, el equilibrio (I) es mucho más rápido que la conversión a producto (II), se puede calcular la velocidad global a partir de la concentración de J en equilibrio, multiplicada por la constante de velocidad de la etapa II.
- Complejo de van't Hoff: Si la velocidad de formación y descomposición de J son comparables, se puede aplicar la aproximación del estado estacionario, considerando que la concentración de J permanece aproximadamente constante durante el transcurso de la reacción.

Energía de activación y efecto del catalizador

El catalizador actúa disminuyendo la energía de activación del proceso, facilitando una ruta alternativa de menor barrera energética. Este efecto se representa comúnmente mediante diagramas de coordenada de reacción, como se muestra esquemáticamente en la Figura 6.2. Los inhibidores, en cambio, pueden interferir en el mecanismo catalítico destruyendo el catalizador o bloqueando la formación de intermediarios, reduciendo así la velocidad global de la reacción. No es que los inhibidores hagan que la reacción ocurra por una ruta de mayor energía: esto no reduciría la velocidad, ya que la reacción seguiría ocurriendo a través de otro mecanismo alternativo de menor energía.

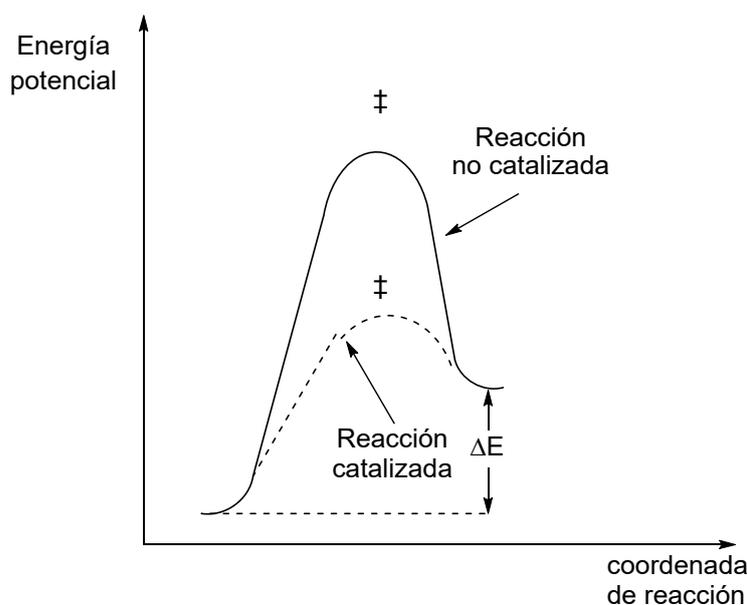


Figura 6.2. Efecto de un catalizador en el diagrama de reacción

Clasificación de los mecanismos de catálisis homogénea

Los procesos de catálisis homogénea en solución pueden agruparse en los siguientes tipos, según la naturaleza de las especies catalíticas y el tipo de interacción con el sustrato:

- *Catálisis por transferencia de electrones.* Involucra catalizadores iónicos que actúan mediante procesos redox.
- *Catálisis específica ácido-base.* Participan exclusivamente como catalizadores los iones H^+ o OH^- , originados por la ionización de ácidos o bases fuertes, sin que los respectivos aniones de estos ácidos, o los cationes de estas bases, presenten capacidad catalítica.
- *Catálisis general ácido-base.* Involucra catalizadores que actúan como ácidos o bases de Brønsted, distintos de H^+ u OH^- , transfiriendo protones al sustrato o desde él.
- *Catálisis electrofílica y nucleofílica.* Se basa en la formación de un enlace dativo entre el sustrato y el catalizador cuando uno cede un par de electrones (base de Lewis) y el otro lo acepta (ácido de Lewis). Este tipo de catálisis incluye la participación de iones metálicos, capaces de coordinarse con el sustrato (ligando) mediante la formación de complejos.

Catálisis por transferencia de electrones

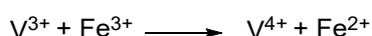
Las reacciones de transferencia de carga entre iones, originadas por la transferencia de electrones, responden a estequiometrías de tipo redox:



Estas reacciones pueden seguir diversos mecanismos, dependiendo de si evolucionan a través de complejos de esfera interna o externa. En estos mecanismos, las moléculas del solvente que conforman las esferas de solvatación, así como otras especies iónicas presentes en el medio, juegan un papel fundamental.

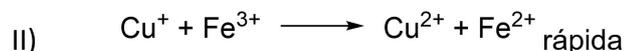
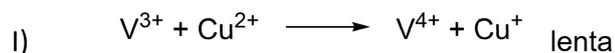
En tales condiciones, determinadas especies iónicas, diferentes de los reactivos o productos, pueden actuar como catalizadores, facilitando el desarrollo de la reacción. Frecuentemente, se trata de iones de elementos con múltiples estados de oxidación, algunos de los cuales pueden ser inestables o poco estables en la disolución y bajo las condiciones en que se lleva a cabo la reacción.

Por ejemplo, la siguiente reacción redox es catalizada por iones Cu^{2+} :



Se ha demostrado que la velocidad de reacción es proporcional a las concentraciones de los iones V^{3+} y Cu^{2+} , y es independiente de la concentración de los iones Fe^{3+} . Este comportamiento

puede explicarse mediante un mecanismo en dos etapas, donde el paso lento es el determinante de la velocidad global.



La reacción directa presenta dificultades asociadas a la formación del complejo de transición y a la reorganización de las esferas de solvatación en los productos iónicos, requiriendo por ello una considerable energía de activación. La forma más inestable del ion Cu^{2+} contribuye a disminuir esta barrera energética, justificando así el efecto catalítico observado.

Catálisis ácido base

La catálisis ácido-base es el tipo de catálisis en fase homogénea más relevante. Se da cuando en algún paso importante para la cinética de la reacción tiene lugar la adición (o sustracción) de un protón. Como el catalizador debe regenerarse al final de la reacción, hay algún otro paso rápido donde el protón se pierde (o adiciona). Así, tanto la catálisis ácida como la básica requieren de la presencia simultánea de ácidos y bases de Brønsted.

Un ácido AH es una sustancia capaz de ceder un protón para formar su base conjugada A^- .

Una base B es la sustancia capaz de recibir un protón para formar su ácido conjugado BH^+ .

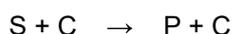
Las propiedades ácido-base del solvente siempre tienen influencia en las reacciones catalíticas.

- ✓ Si el solvente es **protogénico** (capaz de donar protones) podrá existir una concentración importante de iones **liato** (OH^- en agua, RO^- en ROH, AcO^- en AcOH, etc).
- ✓ Si el solvente es **protofilico** (capaz de aceptar protones), podrá existir una concentración importante de iones **lionio** (H_3O^+ en agua, ROH_2^+ en ROH, AcOH_2^+ en AcOH, PyH^+ en Py, etc), en general representado por H^+ .

Un solvente anfiprótico, puede fijar un protón para formar un ion lionio o perder un protón para formar un ion liato.

Los iones lionio y liato son el ácido más fuerte y la base más fuerte que pueden existir en un solvente dado.

Consideremos una reacción elemental genérica catalizada por ácidos o bases:



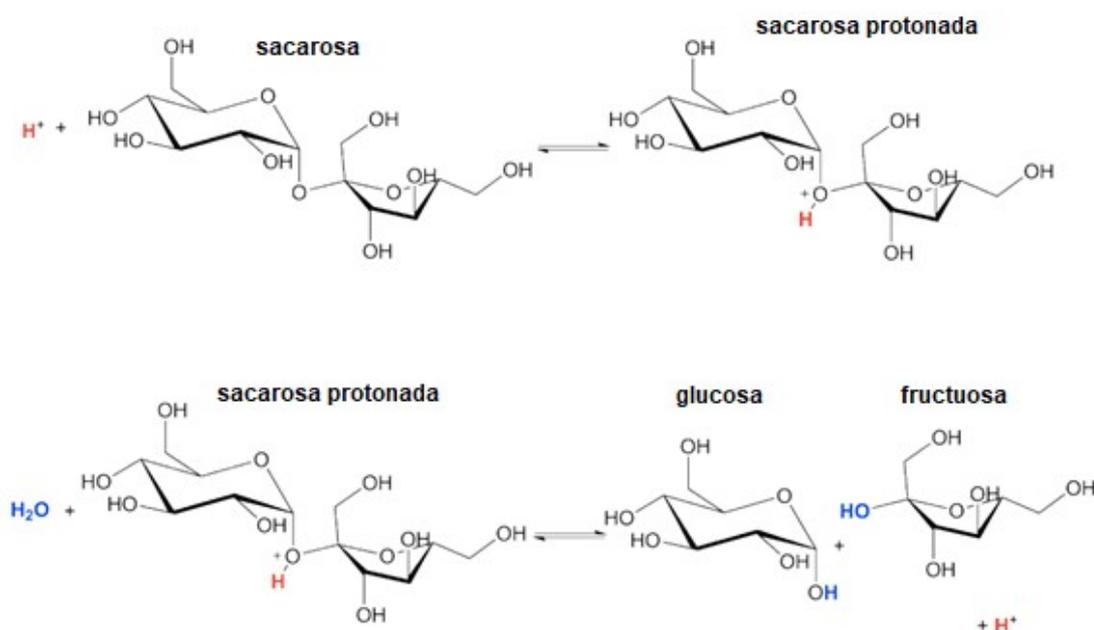
Siendo S el sustrato, P el producto y C la/s especie/s catalítica/s (protones (H^+), ácidos (AH), hidroxilos (OH^-) y bases (A^-)).

Dependiendo de las especies químicas que actúan como ácido (o base), se pueden distinguir dos tipos de catálisis ácidas (o básicas):

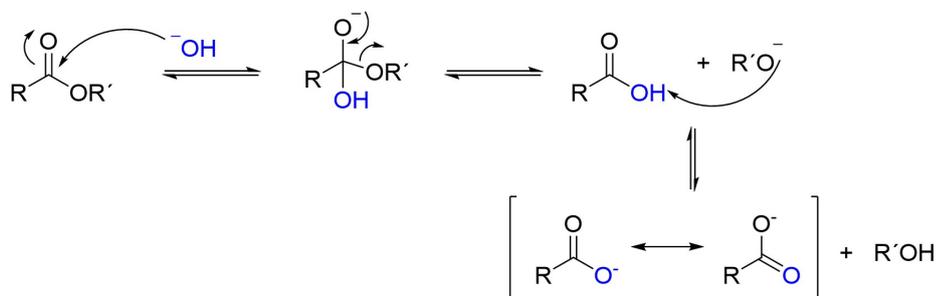
- **Catálisis ácido-base específica**, en la cual los catalizadores activos son exclusivamente los iones H^+ (H_3O^+) u OH^- , o aquellos generados por la disociación del solvente. La transferencia protónica ocurre en un rápido preequilibrio. La ley de velocidad depende **solo** de la concentración de iones hidronio o hidróxido.
- **Catálisis ácido-base general**, donde intervienen ácidos o bases de Brønsted distintos de los anteriores. La transferencia protónica ocurre en el paso determinante de la velocidad. La constante de velocidad observada depende de **todas** las especies ácidas (o básicas) presentes.

Ejemplos característicos:

Un ejemplo de catálisis ácida se presenta en la hidrólisis de la sacarosa:



Un ejemplo de catálisis básica, por iones OH^- , se da en la hidrólisis de ésteres:

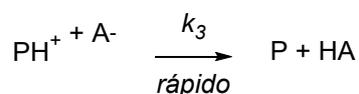
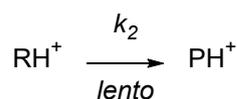
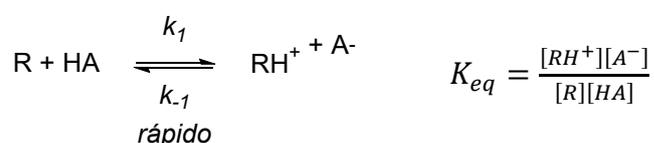


Catálisis ácida específica

Cuando se da la catálisis ácido-base en solución acuosa, los efectos más importantes son los provocados por los iones hidronio o hidroxilo de la solución. Pero, en general, se define **ácido específico** a la forma protonada del solvente en el que se lleva a cabo la reacción. Ejemplos: en H_2O , H_3O^+ ; en CH_3CN , CH_3CNH^+ ; y en DMSO , $\text{CH}_3\text{SO}(\text{H}^+)\text{CH}_3$.

En la catálisis ácida específica estas especies serán los únicos catalizadores efectivos presentes. Este tipo de catálisis surge cuando el ácido participa en un equilibrio previo al paso lento de la reacción.

Para la reacción $\text{R} + \text{HA} \rightarrow \text{P} + \text{HA}$, un mecanismo representativo de la catálisis ácida específica sería:



Teniendo en cuenta la etapa lenta de la reacción, la velocidad de aparición de P estará dada por la expresión:

$$\frac{d[\text{P}]}{dt} = k_2[\text{RH}^+]$$

Despejando $[\text{RH}^+]$ de la ecuación de K_{eq} y reemplazando se obtiene:

$$\frac{d[\text{P}]}{dt} = k_2 \frac{K_{eq}[\text{R}][\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Teniendo en cuenta la constante de disociación del ácido:

$$K_{a_{HA}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+]}{K_{a_{HA}}}$$

Podemos reescribir:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2 K_{eq} [R][H_3O^+]}{K_{a_{HA}}}$$

$$K_{eq} = \frac{[RH^+][A^-]}{[R][HA]} = \frac{K_{a_{HA}}}{K_{a_{RH^+}}}$$

$$\frac{K_{eq}}{K_{a_{HA}}} = \frac{1}{K_{a_{RH^+}}}$$

Reemplazando

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2 [R][H_3O^+]}{K_{a_{RH^+}}}$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{obs} [R]$$

$$k_{obs} = \frac{k_2 [H_3O^+]}{K_{a_{RH^+}}}$$

$$\log k_{obs} = \log \frac{k_2}{K_{a_{RH^+}}} + \log [H_3O^+]$$

$$\log k_{obs} = \log \frac{k_2}{K_{a_{RH^+}}} - pH$$

Así, en una disolución suficientemente ácida la representación de $\log k_{obs}$ frente al pH es una línea recta de pendiente -1 (Figura 6.4).

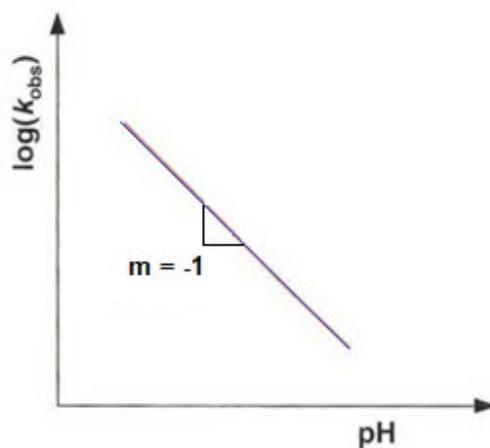


Figura 6.4. Dependencia de $\log(k_{obs})$ con el pH con para una reacción catalizada por un ácido específico.

Si mantenemos el pH constante y cambiamos la concentración del ácido HA no hay cambio en las k_{obs} (Figura 6.5).

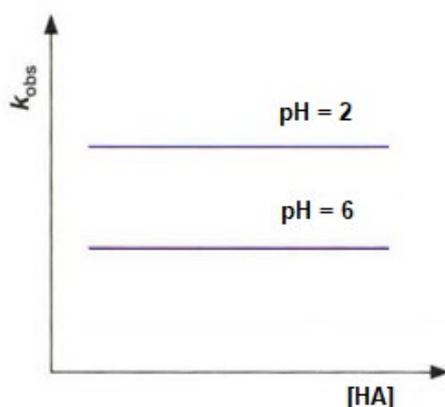
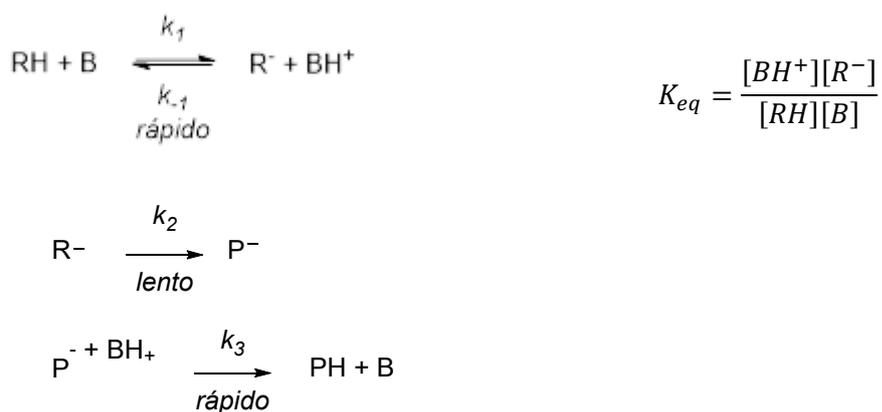


Figura 6.5. Dependencia de la k_{obs} con la concentración de un ácido HA añadido a pH constante para una reacción catalizada por un ácido específico.

Catálisis básica específica

Se llama base específica a la forma deprotonada del solvente en el que se lleva a cabo la reacción: OH^- en agua, RO^- en ROH, AcO^- en AcOH, etc.

La catálisis básica específica surge cuando la base participa en un equilibrio previo al paso lento de la reacción. De forma análoga a la analizada para la catálisis ácida específica, en una disolución suficientemente básica un mecanismo representativo de la catálisis básica específica sería el siguiente.



Teniendo en cuenta la etapa limitante:

$$\frac{d[\text{PH}]}{dt} = k_2[\text{R}^-]$$

De la expresión de la K_{eq} se despeja $[R^-]$

$$[R^-] = \frac{K_{eq}[RH][B]}{[BH^+]}$$

Reemplazando

$$\frac{d[PH]}{dt} = \frac{k_2 K_{eq}[RH][B]}{[BH^+]}$$

Considerando que $K_{eq}K_{a_{BH^+}} = K_{a_{RH}}$

$$K_{eq} = \frac{[R^-][BH^+]}{[RH][B]} = \frac{K_{a_{RH}}}{K_{a_{BH^+}}}$$

Siendo la constante ácida de RH:

$$K_{a_{RH}} = \frac{[R^-][H_3O^+]}{[RH]}$$

$$\frac{d[PH]}{dt} = \frac{k_2 K_{eq} K_{a_{BH^+}} [RH]}{[H_3O^+]}$$

Sabemos que

$$K_{eq}K_{a_{BH^+}} = K_{a_{RH}}$$

$$\frac{d[PH]}{dt} = \frac{k_2 K_{a_{RH}} [RH]}{[H_3O^+]}$$

Por lo que

$$\frac{d[PH]}{dt} = k_{obs}[RH]$$

Siendo

$$k_{obs} = \frac{k_2 K_{a_{RH}}}{[H_3O^+]}$$

$$\log k_{obs} = \log k_2 K_{a_{RH}} - \log[H_3O^+]$$

$$\log k_{obs} = \log (k_2 K_{a_{RH}}) + pH$$

La representación $\log k$ frente al pH dará entonces una recta de pendiente igual a +1 (Figura 6.6).

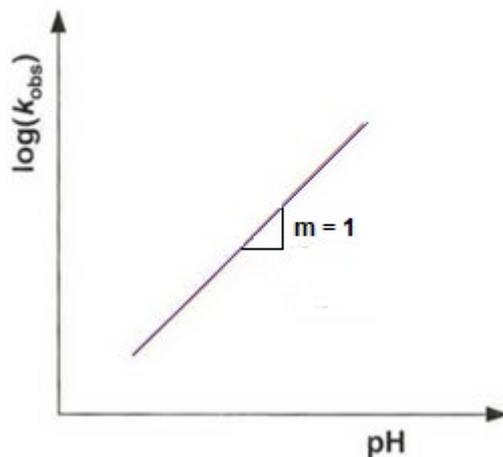


Figura 6.6. Dependencia de $\log(k_{obs})$ con el pH con para una reacción catalizada por una base específica.

Si mantenemos el pH constante y cambiamos la concentración de la base B, no hay cambio en las k_{obs} (Figura 6.7).

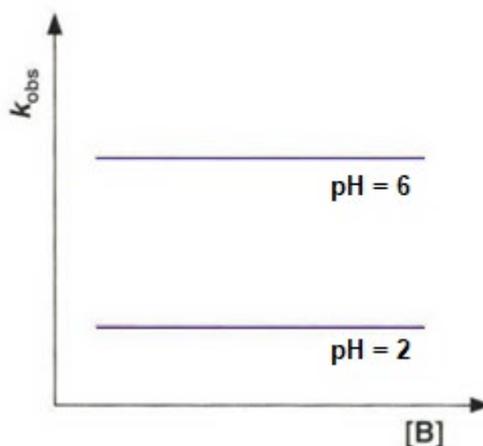


Figura 6.7. Dependencia de la k_{obs} con la concentración de una base B añadida a pH constante para una reacción catalizada por una base específica.

La característica distintiva de la catálisis específica (ácida o básica) es que la velocidad depende del pH y no de la concentración de diversos ácidos (o bases). Esto siempre significa que ocurre un equilibrio que involucra al ácido o la base antes del paso que determina la velocidad, y que el ácido o la base no está involucrado en el paso que determina la velocidad.

Catálisis general

La catálisis ácido-base general implica la transferencia de un protón hacia o desde una molécula del sustrato durante el paso lento de la reacción, no en un equilibrio previo. Por ello, es de esperar que esta catálisis pueda también verse afectada por otros ácidos y bases distintos de H_3O^+ y OH^- . Este hecho se ha podido comprobar mediante experimentos.

Supongamos que en la solución hay un ácido HA, su base conjugada A^- , los iones hidronio e hidroxilo, la constante de velocidad en este caso general podrá tener la forma

$$k = k_0 + k_{H^+}[H_3O^+] + k_{OH^-}[OH^-] + k_{HA}[HA] + k_{A^-}[A^-]$$

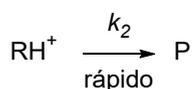
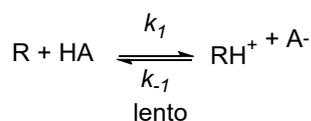
En un caso experimental como este habría que calcular cinco constantes, lo cual puede hacerse variando sistemáticamente las concentraciones de las especies.

Catálisis ácida general

Se refiere al proceso en el cual la velocidad de la reacción depende de la concentración de especies ácidas en la solución.

Dos procesos pueden dar lugar a una catálisis ácida general. En el primero, se transfiere un protón desde un ácido, AH, a un sustrato, R, en el paso limitante de la velocidad de la reacción. Esta transferencia puede ocurrir en el paso limitante de la velocidad en una reacción de dos pasos, o el protón puede transferirse durante una reacción de un solo paso que conduce directamente al producto protonado, RH^+ .

Si el ácido participa en el paso lento de la reacción:



$$\frac{d[P]}{dt} = k_1[HA][R]$$

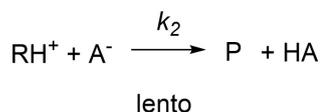
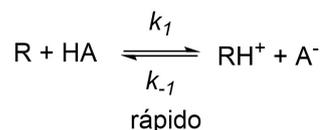
$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_1[A^-][H_3O^+][R]}{K_{aHA}}$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{obs}[R]$$

Se dice que la reacción está sujeta a catálisis ácida general porque los ácidos en general, no sólo H^+ , catalizan la reacción. Si hay más de un ácido disponible para transferir protones, entonces la velocidad es una suma de las velocidades individuales de la catálisis ácida de todos los ácidos presentes.

$$\frac{d[P]}{dt} = \sum_i k_1 [HA_i][R]$$

Si la catálisis ácida general implica una transferencia inicial rápida de protones de AH a R, seguida de una lenta transferencia de protones (paso limitante de velocidad) desde el sustrato protonado a la base conjugada de un ácido, dado que el sustrato se protona antes del paso limitante de la velocidad, el proceso también puede denominarse catálisis ácido específico-base general.



La ecuación de velocidad será:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 [A^-][RH^+]$$

$$K_{a_{HA}} = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[AH]}$$

$$[A^-] = K_{a_{HA}} \frac{[AH]}{[H_3O^+]}$$

$$K'_{eq} = \frac{[RH^+]}{[R][H_3O^+]}$$

La ecuación de velocidad se puede reescribir:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 [A^-][RH^+] = k_2 K'_{eq} [R][H_3O^+][A^-] = k_2 K_{a_{HA}} K'_{eq} [R][AH]$$

El producto $k_2 K_{a_{HA}} K'_{eq}$ se puede escribir como k_{HA} , la constante de velocidad experimental observada para la catálisis por AH, por lo que la ecuación de velocidad queda:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{HA} [R][AH]$$

Si hay más de un ácido presente, entonces la velocidad de reacción es la suma de las velocidades de cada una de las velocidades catalizadas por ácido generales individuales, tal como vimos en el caso anterior.

No debemos esperar que una reacción dada muestre sólo catálisis ácida (o básica) general o catálisis ácida (o básica) específica. En principio, las reacciones pueden estar sujetas a más de un tipo de catálisis. Por ejemplo, se determinó que la expresión de la velocidad catalítica para la reacción de yodo con acetona en soluciones tampón era:

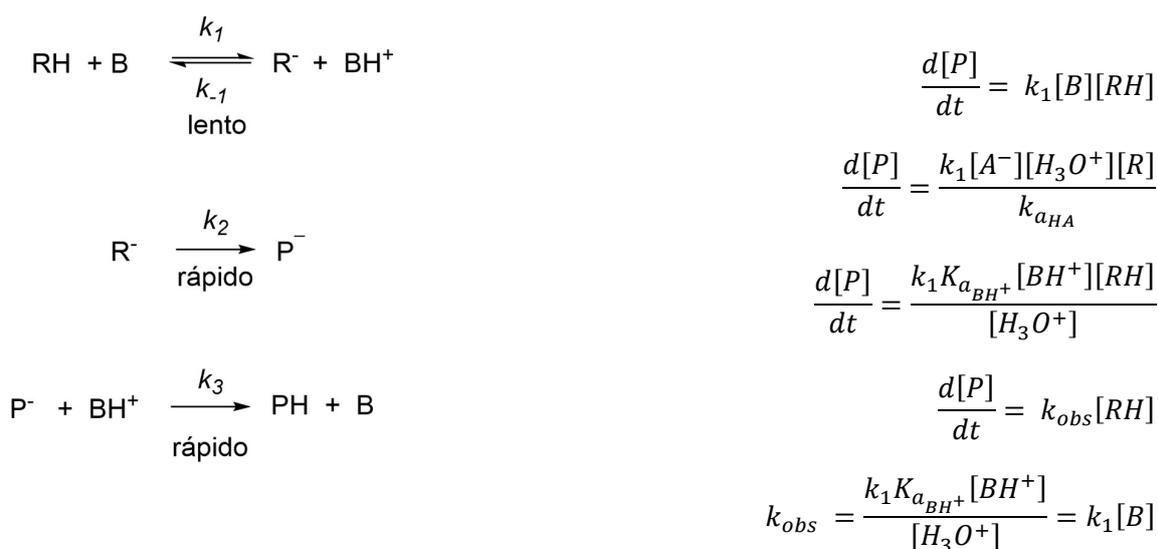
$$k = k_{H_2O} [H_2O] + k_H [H^+] + k_{OH} [OH^-] + k_A [A^-] + k_{AH} [AH]$$

donde k_{H_2O} es la constante de velocidad para la reacción no catalizada o catalizada por agua, y $[AH]$ y $[A^-]$ son las concentraciones de las formas protonadas y desprotonadas del catalizador ácido. Por lo tanto, se encontró que esta reacción estaba sujeta a catálisis ácida tanto general como específica y a catálisis básica tanto general como específica. Por lo general, en tales reacciones, sin embargo, se pueden elegir rangos de pH y concentraciones de catalizador en los que predomine la catálisis ácida o básica.

Catálisis básica general

Se refiere al proceso en el cual la velocidad de la reacción depende de la concentración de bases en la solución. La base participa en el paso lento de la reacción.

Del mismo modo que para la catálisis ácida general, se puede deducir la expresión de la ecuación de velocidad para un mecanismo representativo.



En la Figura 6.8. se muestran las gráficas cinéticas para catálisis general. a) Catálisis ácida.
b) Catálisis básica

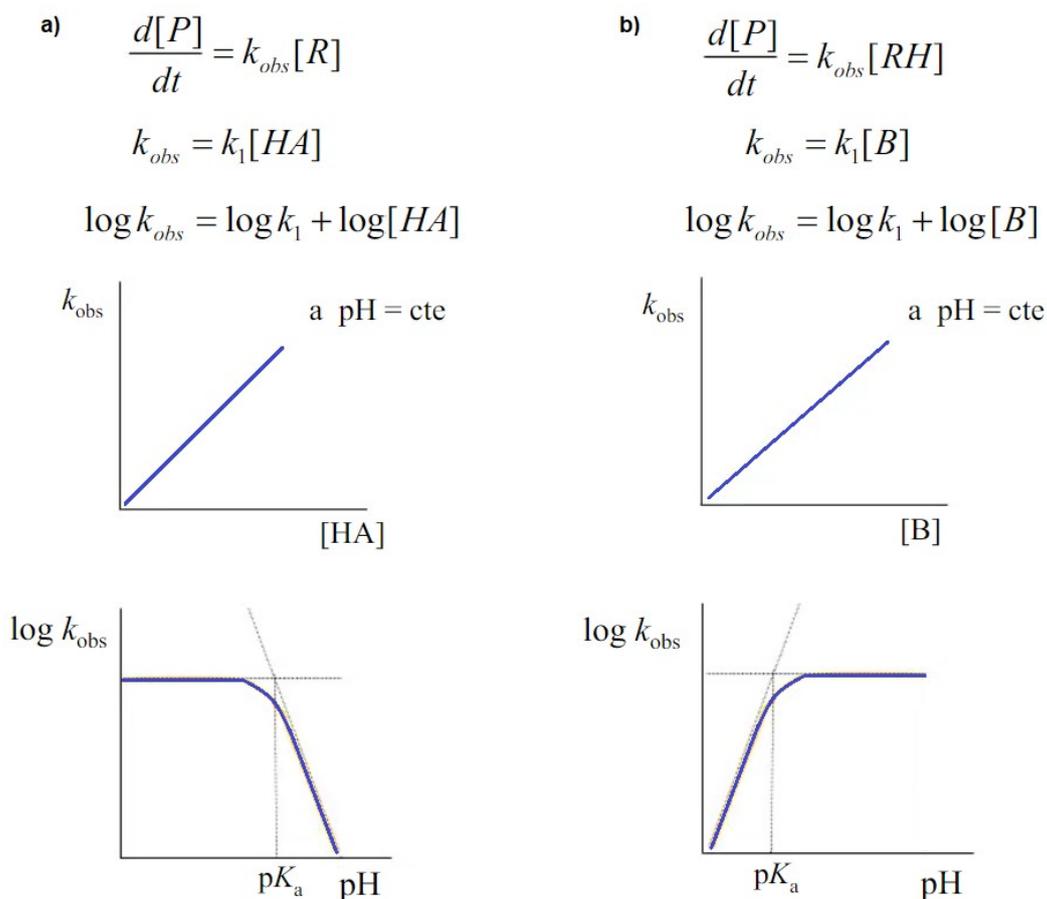


Figura 6.8. Gráficas cinéticas para catálisis general. a) Catálisis ácida. b) Catálisis básica

El tipo de catálisis se puede determinar a través de la dependencia de la k_{obs} con el pH. La catálisis específica mostrará una dependencia lineal, en tanto que si se trata de catálisis general se observará un cambio de pendiente, el cual ocurre cerca del pK_a del ácido o del ácido conjugado de la base. La dependencia cinética con la concentración de ácido o base es también muy diferente según el tipo de catálisis.

En la catálisis específica la K_{obs} no cambia con la concentración de ácido, mientras que, en la catálisis general, la k_{obs} se incrementa con la concentración de ácido o base.

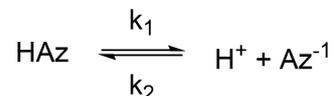
La catálisis ácido-base surge cuando un ácido o una base participan en el paso lento de la reacción, por lo tanto, las velocidades de estas reacciones deberán depender de la reactividad del ácido o base utilizados como catalizadores.

Por ejemplo, sería razonable pensar que en una reacción catalizada por ácido la k_{obs} fuera mayor si se utiliza un ácido fuerte. Ácidos más fuertes donarían más fácilmente su protón en el paso lento de la reacción. Similarmente, en una reacción catalizada por base, bases fuertes deberían dar valores de k_{obs} mayores.

En la catálisis ácido-base, se debe tener en cuenta el efecto que la fuerza iónica ejerce sobre la disociación de ácidos y bases débiles, lo que se denomina efecto salino secundario. El grado de disociación de un ácido débil varía al variar la concentración de sales en disolución, y puesto que la velocidad de reacción depende de la concentración de ion hidrógeno, que a su vez

procede de la disociación del ácido, es evidente que la velocidad de reacción dependerá de la concentración de sal.

La teoría del efecto salino secundario se puede desarrollar con ayuda de la teoría de Debye-Hückel. Supongamos que se tiene un ácido HAz en equilibrio con su base conjugada Az^{z-1} ,

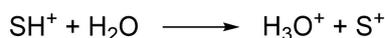


Despejando $[H^+]$ en función de la K de disociación, de las concentraciones del ácido y de su base conjugada y de los coeficientes de actividad, tomando logaritmos y aplicando la ley límite de Debye-Hückel a los coeficientes de actividad, resulta:

$$\log[H^+] = \log k_a + \log[HAz][Az^{z-1}] - 2A(z-1)I^{1/2}$$

El efecto salino secundario puede aumentar o disminuir la constante de velocidad, dependiendo del signo de z. Si z vale cero, que es el caso más común, al aumentar I aumenta $[H^+]$ y, por tanto, la velocidad.

Entonces, repasando lo visto, los mecanismos de una catálisis ácida en soluciones acuosas suponen usualmente dos etapas: la primera en la que tiene lugar una transferencia protónica al sustrato S, y la segunda, una transferencia protónica desde el sustrato protonado SH^+ . La transferencia protónica inicial puede partir de un ion hidronio H_3O^+ o de alguna otra especie ácida presente, representada por BH^+ . En la segunda, la transferencia protónica desde SH^+ puede ser a una molécula de agua o alguna especie básica B presente. La especie a la que SH^+ transfiere el protón, en la segunda etapa es de importancia primordial en cuanto se refiere a las leyes cinéticas que se derivan. Si la transferencia es a una molécula de disolvente, es decir, si el proceso es



se dice que el mecanismo es protolítico. Si, por el contrario, la transferencia protónica en la segunda etapa es a una molécula de soluto



el mecanismo se llama prototrópico. En este último caso se da catálisis general. Sin embargo, en el caso de un mecanismo protolítico, la catálisis puede ser específica o general, según las circunstancias.

En toda reacción en la que se produce catálisis ácida o básica generales existen dos parámetros susceptibles de determinación experimental: la constante de velocidad de la reacción catalizada k, y la constante de equilibrio K_A o K_B , correspondientes a la ionización del ácido o base catalizadores.

$$k_a = G_A K_A^\alpha \quad k_b = G_B K_B^\beta$$

Donde K_A y K_B son las constantes de ionización del ácido A y de la base B respectivamente, G_A , G_B , α y β son constantes características de la reacción, el solvente, y la temperatura. α y β son positivos y toman valores entre 0 y 1. Se ha demostrado que estas relaciones se ajustan bastante bien a los datos de varias reacciones catalíticas con ácidos y bases de varios tipos.

Para cualquier reacción catalizada por un ácido (catálisis general), un valor de $\alpha=1$ indica que el ácido transfiere completamente su protón al reactivo en el paso lento de la reacción. En el otro extremo si $\alpha=0$, no hay sensibilidad a la fuerza del ácido. Esto indica que el ácido no está donando su protón en el paso lento de la reacción. Valores de entre 0 y 1 indican situaciones intermedias.

Similarmente, un valor β de 1 indica que la desprotonación del reactivo por la base general ocurre completamente en el paso lento de la reacción. Un valor de $\beta=0$ significa que no ocurre desprotonación del reactivo en el paso lento de la reacción. Valores de β entre 0 y 1 reflejan magnitudes de desprotonación intermedias.

La comprobación de las relaciones de Brønsted-Pedersen se ha logrado en numerosas reacciones catalizadas por diversos ácidos o por diversas bases, según mecanismos de catálisis ácida o básica generales. La Figura 6.9 muestra un ejemplo de la catálisis ácida general: la reacción de deshidratación del dihidrato del acetaldehído ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})_2$) en acetona como solvente.

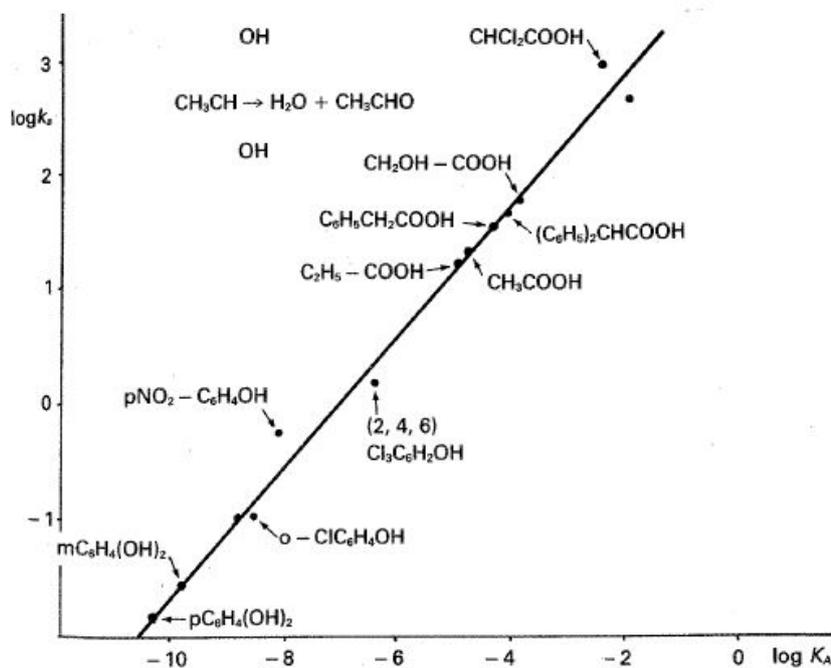


Figura 6.9. Representación del logaritmo del factor catalítico frente al logaritmo de las constantes de ionización para la catálisis ácida general de la reacción de deshidratación del dihidrato de acetaldehído.

El cumplimiento de las relaciones de Brønsted-Pedersen es una prueba determinante de la existencia de catálisis ácida o básica generales.

Funciones de acidez

En disoluciones acuosas diluidas, la acidez del medio se evalúa adecuadamente mediante la medición del pH, dado que los coeficientes de actividad de las especies iónicas son cercanos a la unidad. Sin embargo, en soluciones más concentradas, esta aproximación pierde validez, ya que las actividades difieren significativamente de las concentraciones debido a las intensas interacciones iónicas. En tales casos, el pH deja de ser una medida confiable de la acidez efectiva del medio.

Para caracterizar la fuerza ácida en estos sistemas no ideales, se recurre a funciones de acidez, tales como la función de acidez de Hammett (H_0), que se determinan experimentalmente. Estas funciones se obtienen, por ejemplo, a partir de estudios espectrofotométricos que cuantifican la razón de concentraciones entre las formas protonada y desprotonada de ciertos indicadores adecuados, permitiendo así evaluar la disponibilidad efectiva de protones en el medio más allá de la simple concentración analítica de H^+ .

La función de acidez mejor conocida, H_0 , se basa en el equilibrio



siendo la correspondiente constante de equilibrio:

$$K = \frac{[BH^+]}{[B][H^+]} = \frac{\gamma_{BH^+}}{\gamma_B \gamma_{H^+}}$$

donde γ es el correspondiente coeficiente de actividad. Si BH^+ y B son las especies que pueden distinguirse espectrofotométricamente, se podrá medir el cociente $[BH^+]/[B]$, y en soluciones más diluidas también puede medirse K . Tomando logaritmos y reorganizando,

$$\log K - \log [BH^+][B] = -\log(a_{H^+})\gamma_B\gamma_{BH^+}$$

Hammett definió como función de acidez H_0 como:

$$H_0 = -\log(a_{H^+})\gamma_B\gamma_{BH^+}$$

El significado de la función se desprende de su correlación con las velocidades de reacción en el caso de un proceso en que haya un preequilibrio del mismo tipo de la reacción.

Es de esperar que haya una correlación entre $\log k$ y H_0 , de modo que al representar uno frente al otro debe obtenerse una línea recta de pendiente -1.

Una buena correlación lineal entre el logaritmo de una constante de velocidad y una función de acidez constituye una prueba a favor de un determinado tipo de mecanismo.

La relación entre la estructura de un ácido o base general y la constante de velocidad se conoce como la *ley de catálisis de Brønsted*.

Entonces, todos los problemas cinéticos tienen un doble aspecto. En primer lugar, se trata de estudiar la reacción desde un punto de vista experimental para hallar la ecuación cinética a la que responde la velocidad. Esta ecuación nos da las especies químicas cuya concentración influye en la velocidad. En segundo lugar, se trata de plantear un mecanismo (es decir un sistema de ecuaciones diferenciales) cuya solución nos lleve a la ecuación cinética hallada experimentalmente. Entonces decimos que el mecanismo propuesto es compatible con los datos experimentales.

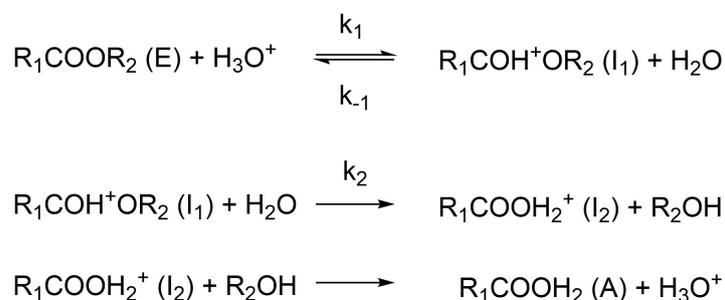
Desde un punto de vista experimental:

Cuando se estudia una reacción susceptible de ser catalizada por ácidos o bases, se procede generalmente a estudiar la reacción a pH constante para encontrar una ecuación cinética, y a continuación se estudia la influencia que el pH pueda tener en la constante (o constantes) de velocidad (k) de la ecuación cinética obtenida.

En el caso más general se encontraría que k responde a la siguiente expresión:

$$k = k_0 + k_{H^+}[H^+] + k_{OH^-}[OH^-]$$

No resulta fácil generalizar sobre mecanismos de catálisis ácido-base. No obstante, con mucha frecuencia nos encontraremos etapas del mecanismo que implican la transferencia de un H^+ de una molécula de reactivo al catalizador, o a la inversa. Este tipo de etapas de transferencia protónica tienen especial importancia en química orgánica, y en mucha de las etapas de los mecanismos de reacciones catalizadas por enzimas. Aquí vamos a ver algunos ejemplos procedentes de la química orgánica.



Resultando una ecuación cinética correspondiente a catálisis ácida específica.

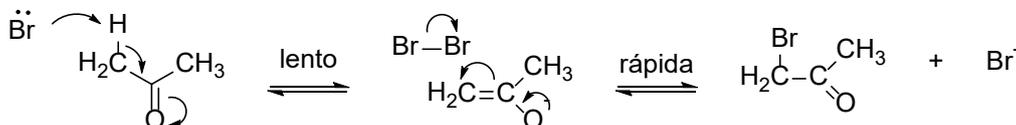
En el ejemplo anterior se puede comprobar que, si se introduce una etapa adicional entre la primera y la segunda, en la que el intermedio I_1 se convierte en I' siendo esta última molécula la que choca con H_2O en la tercera etapa para generar R_2OH e I_2 , el resultado obtenido al aplicar la aproximación del estado estacionario es la misma ecuación cinética obtenida anteriormente.

Este resultado se puede generalizar. La introducción de etapas que supongan la isomerización de especies intermedias no cambia la ecuación cinética resultante de la aplicación del estado estacionario. De forma que la identificación de especies intermedias requiere métodos adicionales a los aquí descritos, que permitan detectar directa o indirectamente dichas especies.

Otro ejemplo es la bromación de la acetona catalizada por bases efectuada en solución buffer acético/acetato, donde la velocidad de reacción está dada por:

$$Velocidad = k_{OH^-}[OH^-][MeCOMe] + k_{MeCO_2^-}[OH^-][MeCOMe]$$

Y el mecanismo propuesto para la reacción es el siguiente:



Catálisis electrofílica y nucleofílica

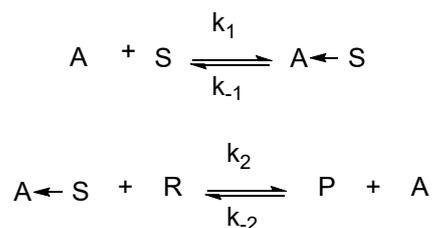
Las bases de Lewis (con pares electrónicos no compartidos) pueden formar enlace covalente coordinado o dativo con los ácidos de Lewis (con deficiencia electrónica) dando lugar a complejos ácido-base de Lewis. Desde un punto de vista mecanístico, el átomo aceptor de electrones es un centro electrofílico, y la base de Lewis un centro nucleofílico.

Catalizadores electrofílicos son especies como BF_3 , AlCl_3 , TiCl_4 , ZnCl_2 , monocaciones como Li^+ , Na^+ , K^+ , iones di y trivalentes Mg^{+2} , Ca^{+2} , Zn^{+2} , Sc^{+3} , cationes de metales de transición y complejos (con las capas 3d, 4d o 5d incompletas), cationes lantánidos Ce^{+3} , Yb^{+3} , también otros ácidos de Lewis no-metálicos como halógenos o compuestos carbonílicos.

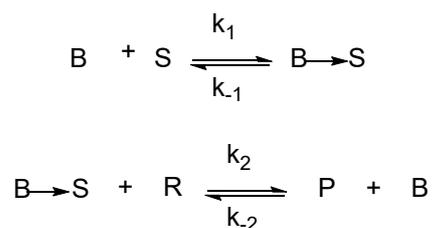
Catalizadores nucleofílicos típicos son agua, amoníaco, ciertos alcóxidos, haluros, y heterociclos bases de Lewis como la piridina y el imidazol.

Estos procesos catalíticos se inician con las reacciones de formación de complejos sustrato-catalizador a través de enlaces dativos y suelen finalizar con la regeneración del catalizador.

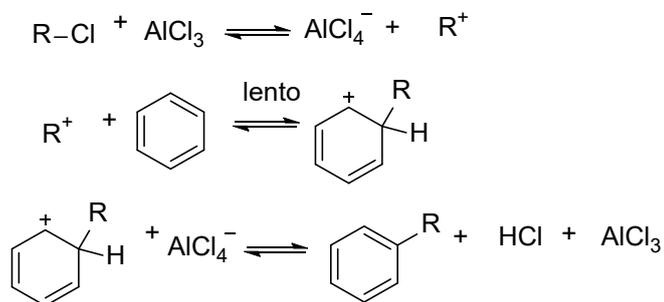
Catálisis electrofílica



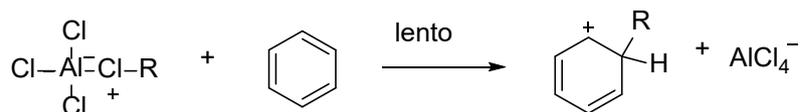
Catálisis nucleofílica



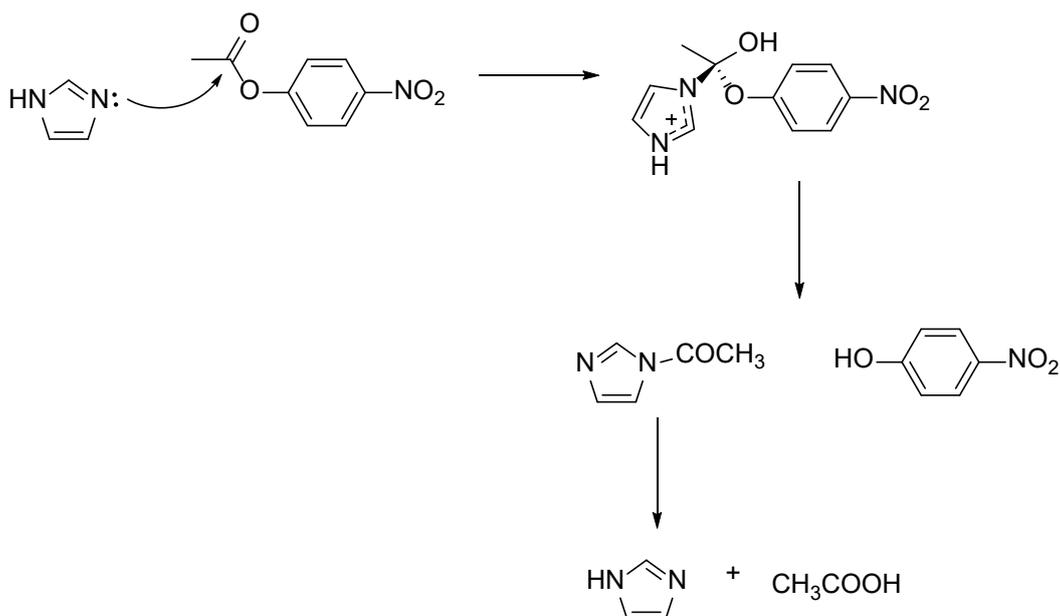
Un ejemplo de catálisis electrofílica es la alquilación de Friedel y Craft, una sustitución electrofílica aromática, donde el electrófilo es un carbocatión generado por reacción del halogenuro de alquilo con el catalizador ácido de Lewis (AlCl_3).



En algunos casos, la reacción no transcurre a través del carbocatión libre, sino que el grupo alquilo es transferido directamente al anillo aromático desde el complejo polar formado entre el AlCl_3 y el halogenuro de alquilo. En ambos casos el AlCl_4^- es mejor grupo saliente que el Cl^- .



Un ejemplo de catálisis nucleofílica es la hidrólisis de ésteres en presencia de imidazol. El imidazol es una molécula prácticamente neutra ($\text{pK}_a \sim 7$) pero muy nucleofílica y cataliza la hidrólisis de ciertos ésteres como el acetato de 4-nitrofenilo.



Catálisis heterogénea

La *catálisis heterogénea* se produce entre dos fases, por ejemplo: sólido-gas o líquido-sólido. Se debe destacar que, en el caso de catálisis heterogénea, en la interfase entre un sólido y un gas, las etapas de formación de complejos catalizador-reactivo constituyen en realidad fenómenos de adsorción.

En este tipo de catálisis, la especie o mezcla que produce el incremento de la velocidad de una determinada reacción pertenece a una fase distinta a la del sistema reactivo y la acción de estos catalizadores heterogéneos tiene lugar en las interfases que separan la fase de la que forman parte los reactivos, y muchas veces los productos, de la fase que forma o contiene al catalizador. Los procesos por catálisis heterogénea se producen en sistemas reactivos gaseosos, mientras el catalizador es un bloque sólido compacto o poroso, o está dividido en pequeñas porciones para incrementar la extensión de la interfase gas-sólido. Esta forma de catálisis heterogénea es la más frecuente, la mejor estudiada desde los puntos de vista experimental y teórico; y la que mayor importancia tiene en la práctica, puesto que constituye el método que ha hecho posibles y rentables muchos procesos de síntesis y transformación de interés en el campo de la industria química. Ejemplos como la síntesis del ácido sulfúrico, amoníaco o ácido nítrico, la hidrogenación del carbono para la preparación de carburantes líquidos o los procesos de cracking de hidrocarburos pesados, son muestra de procesos logrados una vez descubiertos los catalizadores heterogéneos apropiados a cada una de estas reacciones.

Sin embargo, también pueden producirse catálisis heterogéneas cuando el sistema es líquido y el catalizador sólido, tanto cuando se trate de reactivos orgánicos, como cuando intervengan disoluciones en las que estén presentes especies iónicas.

Como en las otras formas de procesos catalíticos, la catálisis heterogénea debe iniciarse por la reacción entre el catalizador y uno o varios reactivos para la formación de los complejos sustrato-catalizador. Pero estos complejos se localizan en la interfase y resultan de procesos de adsorción, preferentemente quimiadsorción de los reactivos sustratos en la superficie del catalizador. El papel de la adsorción en los procesos de catálisis heterogénea es primordial y viene a constituir la base de todos los mecanismos catalíticos. En razón a estas uniones de los sustratos, que son las especies que se adsorben, y el catalizador, que es el adsorbente, resulta un compuesto superficial, o adsorbato, de estequiometría no definida, pero que es la causa de que se produzca una considerable disminución de la energía de activación y con ello el incremento de la velocidad.

Actúan como catalizadores heterogéneos muchos metales, sobre todo de transición, en su estado metal o elemento libre y otras sustancias sólidas, que normalmente son óxidos metálicos. Por el efecto de la quimiadsorción, se forman enlaces en el adsorbato que pueden ser de diversos tipos como Pt-H, PtO₂, Ni-H, etc., de carácter preferentemente covalente, o uniones del tipo enlace de hidrógeno, entre iones O₂⁻ de la red cristalina del óxido y compuestos con grupos polares -OH, -NH₂, etc.

La acción de los catalizadores heterogéneos es puramente superficial y está comprobado que su actividad catalítica aumenta con la superficie del catalizador. Por esta razón, todo aquello que contribuya a incrementar su superficie permite mayor capacidad catalítica a igual de masa de catalizador. Esta es la explicación de la destacada actividad de los materiales porosos, como el gel de sílice o la conocida esponja de platino.

Y por la misma razón, cuando algunas especies extrañas se adsorben sobre el catalizador y forman adsorbatos más estables que los que puedan formar los sustratos, la actividad catalítica disminuye o incluso puede desaparecer. Las sustancias que provocan estos efectos son los venenos de los catalizadores, y entre ellos se incluyen especies inorgánicas como Cl_2 , Br_2 , I_2 , CO , SH_2 , S_2C , PH_3 , As_2O_3 , etc., u orgánicas como HCN , tiofeno ($\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$), mercaptanos, etc. Algunos de estos venenos inhabilitan a los catalizadores de forma permanente, sin que sea posible su recuperación. Son los venenos irreversibles, como SH_2 o PH_3 para con el platino. En cambio, los venenos reversibles permiten la regeneración del catalizador, después de un tratamiento térmico o químico adecuados. Tal ocurre, por ejemplo, con el platino envenenado con CO o S_2C . La acción de estos venenos debe considerarse como un efecto de inhibición.

Otras veces son los productos de las reacciones los que inhiben la acción del catalizador, lo que se supone que es debido a que después de formarse en la superficie, permanecen retenidos en la misma algún tiempo, bloqueando una parte de esta, que queda inactiva a efectos catalíticos. Si estas uniones se hacen permanentes o de desorción muy lenta, pueden incluso comportarse como auténticos venenos del catalizador. Sin embargo, la acción de los venenos e inhibidores no siempre es perjudicial. En algunas ocasiones se ha utilizado para favorecer una determinada reacción. Por ejemplo, se conoce que el óxido de torio puede provocar a la vez la deshidratación de algunos alcoholes a olefinas o la deshidrogenación a aldehidos (o cetonas). Pero, si previamente se trata el catalizador con vapor de agua, sus moléculas bloquean por enlaces de hidrógeno los iones O_2^- de la red e inhiben el proceso de deshidratación, dejando casi libres los átomos de torio, lo que es posible puesto que se trata de un elemento de elevado volumen atómico, para que sólo se realice la reacción de deshidrogenación.

Etapas de un proceso de catálisis heterogénea

La reacción catalizada ocurre propiamente en la interfase entre el sistema gaseoso reactivo y el catalizador sólido. Para que una reacción de esta naturaleza pueda producirse se han de cubrir los siguientes procesos o etapas:

- 1° Transporte de los reactivos hasta la interfase.
- 2° Difusión de las moléculas de los sustratos a través de la capa de paso.
- 3° Adsorción de los sustratos sobre el catalizador.
- 4° Reacción de superficie.
- 5° Desorción de los productos de reacción.
- 6° Difusión de los productos a través de la capa de paso.
- 7° Transporte de los productos hasta el seno de la fase gas.

Se trata de una sucesión de procesos, y determinará la velocidad de reacción el más lento o los más lentos de todos ellos. Normalmente los procesos 1° y 7° suelen ser rápidos. Además, se pueden favorecer mediante una adecuada agitación o circulación del sistema gaseoso, de forma que se facilite su homogeneización. Pero esto no evita los procesos de difusión 2° y 6°, porque en las inmediaciones de la interfase son más intensas las interacciones entre las moléculas de la fase fluida y los átomos o iones situados en la superficie del sólido, que siempre tienen carácter más o menos insaturado, en razón a sus posiciones superficiales. En estas inmediaciones se forma siempre una capa de moléculas del fluido, en cierto modo inmobilizadas, que no se altera aún con fuerte agitación. En esa capa, de un espesor de pocos Å, existe un gradiente de concentración de las especies que han de atravesarla, bien en el sentido fase gas a superficie, o bien en sentido contrario, cuyo desplazamiento corresponde siempre a un típico fenómeno de difusión.

Cuando es el proceso 2°, el más lento y el que determina la velocidad de reacción, se dice que el proceso total está *controlado por difusión*.

El proceso 3° suele ser, normalmente, muy rápido, porque el equilibrio de adsorción se establece en un tiempo muy corto y se mantiene a lo largo de todo el proceso de reacción. Pero conviene puntualizar que este proceso es sólo de hecho instantáneo, cuando se trata de fisisorción, pero tiene una evolución de tipo cinético si lo que se produce es una quimiadsorción. La velocidad de quimiadsorción se incrementa con la temperatura, según una ley de variación semejante a la prevista por la Ecuación de Arrhenius para las reacciones químicas. Es en esta etapa donde se forma el complejo sustrato-catalizador, por lo que la quimiadsorción es de hecho una etapa necesaria para que sea efectiva la catálisis heterogénea. No se excluyen, pese a todo, algunas excepciones poco frecuentes, en las que parece que la acción catalítica es posible con sólo fisisorción. La adsorción va siempre acompañada de desprendimiento de calor, la entalpía de adsorción ΔH_{ad} , será, por tanto, negativa. Pero es muy típico de los procesos de quimiadsorción que la entalpía de adsorción sea menos negativa y la energía de activación de adsorción más positiva, a medida que la concentración superficial es mayor, hecho relacionado con la no homogeneidad de la superficie.

El proceso 5° de desorción también suele ser rápido y nunca determinante de la velocidad de reacción. Pero no es instantáneo, sino a veces incluso más bien lento, lo que es motivo de retrasos, porque parte de la superficie del catalizador queda bloqueada temporalmente por las moléculas de los productos de reacciones todavía no desorbidos, con posibles efectos de inhibición e incluso de envenenamiento, a lo que se ha aludido ya en la sección precedente.

Por último, el proceso 4° es propiamente el de reacción, porque en él se produce la transformación de los reactivos en productos. Este proceso puede ser realizado exclusivamente por el sustrato quimiadsorbido cuando se trata de su descomposición en especies más sencillas; puede ocurrir entre el sustrato adsorbido y moléculas de los otros reactivos, a medida que van llegando de la fase gaseosa a la superficie, o pueden interaccionar en la misma superficie dos o más reactivos, cuando todos éstos han sido previamente adsorbidos. Esto es la causa de que existan diferentes tipos de mecanismos de catálisis heterogénea. Cuando

cualquiera de estas etapas es la que determina la velocidad, se dice que la catálisis está controlada por reacción. También son posibles situaciones intermedias, con lo que la velocidad queda controlada por difusión y reacción, con mayor o menor contribución de cada una.

De forma general, es fácil distinguir cuándo una reacción está controlada por difusión o por reacción, porque, como es sabido, la difusión es un proceso que requiere una energía de activación muy baja, inferior normalmente a 5kJmol^{-1} , mientras las reacciones superficiales se producen siempre por encima de los $10\text{a}20\text{kJmol}^{-1}$, en los ejemplos más favorables. El efecto que producen estas energías de activación sobre las constantes de velocidad k_c , se puede representar con ecuaciones análogas a la de Arrhenius:

$$k_c = A e^{(-E_a/RT)} \text{ o } \ln(k_c) = \ln(A) - E_a/RT$$

De forma que las representaciones gráficas de $\ln k_c$, frente a $1/T$ deben conducir a líneas rectas de pendiente negativa, y de los valores de estas pendientes se pueden estimar las energías de activación. Si la reacción está controlada por difusión, la pendiente debe ser muy pequeña, de forma que la recta será casi paralela al eje de abscisas. Si la reacción está controlada por la reacción superficial, la pendiente será mayor. Y si la reacción no está catalizada y se produce preferentemente en la fase gas, la pendiente ha de ser mucho mayor, por ser mucho mayor la energía de activación.

Tipos de catalizadores heterogéneos

Las reacciones susceptibles de ser catalizadas heterogéneamente pueden clasificarse en:

i. *Óxido-reducción*. En estas reacciones se da la transferencia electrónica de un reactivo a otro a través del catalizador, el cual debe ser capaz de aceptar o ceder con facilidad los electrones.

Catalizadores de este tipo son los metales de transición (platino, níquel, cobre, paladio, cobalto, hierro, plata, etc.) u óxidos semiconductores (Cr_2O_3 , V_2O_5 , MnO , ZnO , NiO , etc.).

Entre las reacciones de este tipo de mayor importancia industrial están:

– Hidrogenaciones, catalizadas principalmente por metales, como la síntesis del amoníaco (Haber-Bosch), la hidrogenación de las parafinas inferiores en superiores, etc.

– Deshidrogenaciones, catalizadas principalmente por óxidos, como la obtención de olefinas a partir de parafinas, la del tolueno a partir de heptano, etc.

– De oxidación, catalizadas principalmente por óxidos, como la oxidación del SO_2 a SO_3 (ácido sulfúrico), del NH_3 a NO (base de la síntesis del ácido nítrico), etc.

- De polimerización de olefinas.

ii. *Ácido-base de Lewis*. Como catalizadores se utilizan ácidos y bases de Lewis como la sílice (SiO_2), la alúmina (Al_2O_3), P_2O_5 , MnO_2 , etc. Las reacciones así catalizadas más notables son:

– De hidratación, como la del acetileno a acetaldehído, de olefinas a alcoholes, etc.

– De deshidratación, como las de condensación de alcoholes con NH_3 para dar aminas, etc.

– De isomerización de hidrocarburos.

- De adición para obtener derivados halogenados a partir de olefinas, por ejemplo.
- De craqueo del petróleo para obtener hidrocarburos bajos a partir de altos.

Energía de activación de las reacciones heterocatalizadas

El efecto energético de los catalizadores heterogéneos sobre la energía de activación de la reacción se puede interpretar con un esquema como el de la Figura 6.10, que se fundamenta en las ideas de la Teoría del estado de transición también aplicable a las reacciones catalizadas.

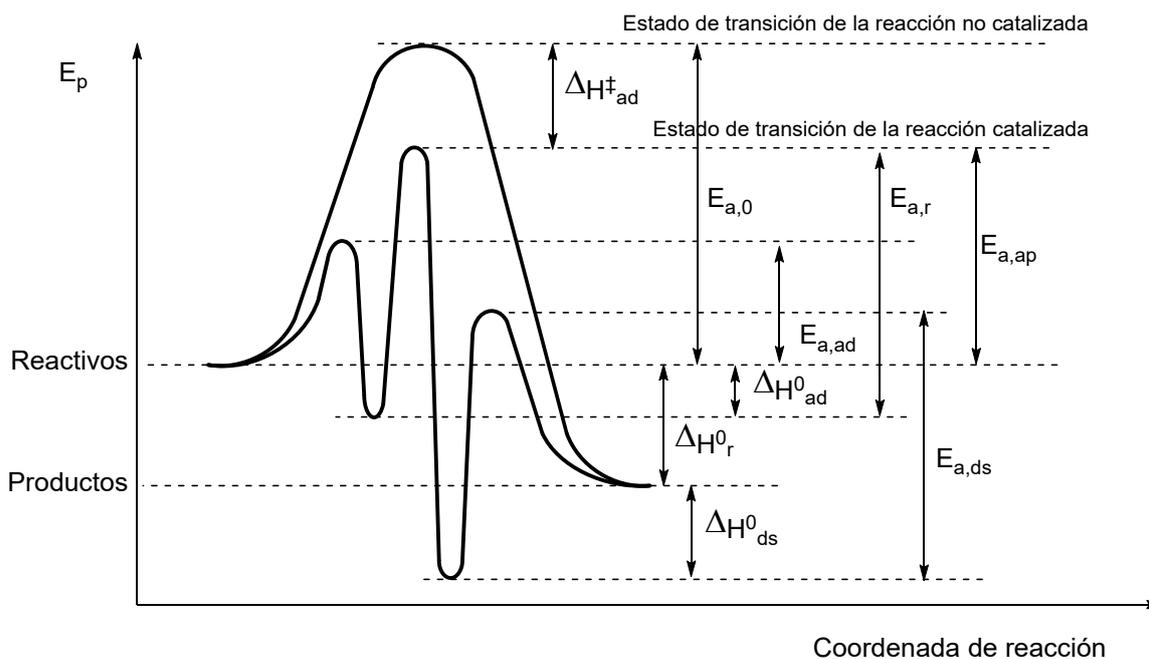


Figura 6.10. Barreras de potencial en una reacción catalizada heterogéneamente.

ΔH_{0r} = Entalpía de reacción < 0

ΔH_{0ad} = Entalpía de adsorción del sustrato

ΔH_{ad}^\ddagger = Entalpía de adsorción

ΔH_{0ds} = Entalpía de desorción de los productos de la reacción

$E_{a,0}$ = Energía de activación de la reacción no catalizada, en la fase de gaseosa

$E_{a,ad}$ = Energía de activación de adsorción del sustrato

$E_{a,v}$ = Energía de activación verdadera

$E_{a,ap}$ = Energía de activación aparente

$E_{a,ds}$ = Energía de activación de desorción

Como se puede observar, la energía de activación de la reacción catalizada es inferior a la de la reacción no catalizada en la fase gaseosa, lo que se ha comprobado de forma general. Pero conviene distinguir entre lo que se denomina energía de activación verdadera y energía de activación aparente, $E_{a,ap}$. Esta última se deduce directamente del estudio de la velocidad de reacción a diferentes temperaturas, una vez comprobado el cumplimiento de la ecuación de Arrhenius. Esta energía de activación representa la diferencia entre el estado inicial del sistema

y el estado de transición, que se supone adsorbido también en la superficie del catalizador. En la misma Figura 6.10 puede advertirse que,

$$E_{a,0} - E_{a,ap} = -\Delta H_{ad}^{\ddagger}$$

y de esta forma se pueden estimar las entalpías de adsorción del estado de transición. Se comprueba que el efecto acelerante de los catalizadores heterogéneos se debe a la adsorción del estado de transición en la superficie del catalizador.

En cambio, la energía de activación verdadera, $E_{a,v}$, se refiere a la diferencia entre el nivel energético alcanzado una vez formado el adsorbato sustrato-catalizador y el estado de transición de la reacción catalizada. Asimismo,

$$E_{a,v} = E_{a,ap} - \Delta H_{0ad}$$

de forma que, conocido experimentalmente $E_{a,ap}$ y ΔH_{0ad} , es posible la estimación de esta energía de activación verdadera.

En relación con los distintos tipos de cinéticas formales que pueden presentar las reacciones catalizadas heterogéneamente, se podrán deducir las correspondientes ecuaciones de velocidad como consecuencia lógica del tipo de mecanismo cinético que presenten, y que, como se ha comentado, incluyen o pueden incluir procesos de difusión, adsorción y reacción.

Biocatálisis o catálisis enzimática

Características de la catálisis enzimática

Las reacciones catalizadas por enzimas se caracterizan generalmente por cuatro aspectos:

- i. El incremento de velocidad es enorme (del orden de 10^6 a 10^{12} veces).
- ii. Presentan una especificidad alta, entendiéndose por especificidad que la enzima es capaz de catalizar selectivamente la reacción de ciertos compuestos llamados sustratos; sin embargo, no actúa frente a otras moléculas.
- iii. Tienen carácter de catálisis microheterogénea, en el sentido de que, si bien es formalmente homogénea, el catalizador es una macromolécula que posee algunos puntos activos en los que se cataliza la reacción de manera análoga a como ocurre en la catálisis heterogénea.
- iv. Presentan un pH óptimo y una temperatura óptima.

En la actualidad, es bien conocido que todas las enzimas están formadas por moléculas de proteína. Asimismo, una enzima puede tener uno o más sitios activos donde la reacción con el sustrato tiene lugar. Un sitio activo suele contener solamente unos pocos residuos de aminoácidos, sin embargo, el resto de la molécula de proteína se requiere para mantener la integridad de la estructura tridimensional. Se ha propuesto que la especificidad de una enzima se puede explicar en términos de la teoría llave-cerradura. Así, el sitio activo se supone que tiene

una estructura rígida, como si fuese una cerradura, mientras que la molécula de sustrato tiene la estructura complementaria y funcionaría como una llave (Figura 6.11). En ciertos aspectos esta teoría ha sido modificada para tener en cuenta la flexibilidad de las proteínas en disolución y para explicar los fenómenos de cooperatividad, no obstante, puede ser en principio un símil adecuado.

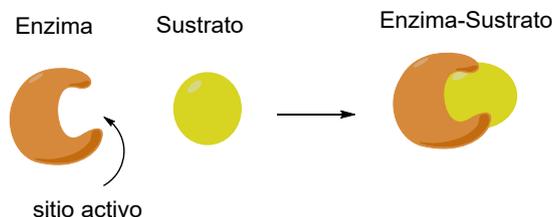


Figura 6.11. Esquema de la unión de un sustrato al sitio activo de una enzima.

Inhibición de la catálisis enzimática

Un inhibidor es una sustancia que, cuando interactúa con una enzima, origina una disminución de la actividad catalítica.

En la naturaleza existen muchos inhibidores de enzimas que tienen como misión controlar el metabolismo dentro de la célula. Por ejemplo, la actividad de muchas enzimas es regulada por un mecanismo de tipo retroalimentario o *feedback*, por el cual el producto final de una ruta metabólica actúa como inhibidor específico de la primera enzima de la cadena:



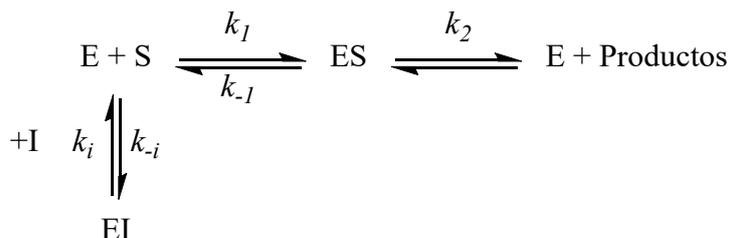
Desde un punto de vista farmacéutico, son de gran importancia también los inhibidores sintéticos, como ocurre en la actualidad con algunos fármacos. Además, los inhibidores son una poderosa herramienta en el estudio de los mecanismos de reacción enzimáticos, naturaleza del sitio activo, etc.

Hay dos tipos de inhibidores: reversibles e irreversibles. En la inhibición reversible se forma un complejo de adición, no covalente, entre la enzima y el inhibidor, existiendo un equilibrio entre la enzima y el inhibidor. Por su parte en la inhibición irreversible se forma un enlace covalente entre la enzima y el inhibidor, la inhibición aumenta progresivamente con el paso del tiempo y se puede alcanzar una inhibición completa si la concentración del inhibidor irreversible supera la de la enzima.

Tipos de inhibición reversible

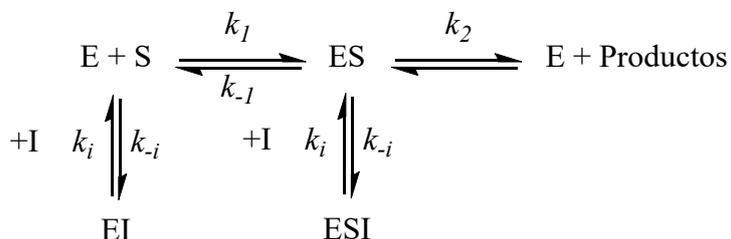
Existen principalmente cuatro tipos de inhibición reversible que se discuten a continuación.

Inhibición competitiva. El sustrato y el inhibidor compiten por el mismo sitio activo de la enzima, las reacciones que se producen son:



El complejo EI no forma productos, es lo que se llama un complejo no reactivo.

Inhibición no competitiva clásica. En este tipo de inhibición se admite que el inhibidor, I, puede formar complejos tanto con la enzima libre (E) como con el complejo enzima-sustrato (ES); el mecanismo sería el siguiente:



Bibliografía

- Atkins, P., de Paula, J. (2008). *Química Física*. Editorial Médica Panamericana.
- Atkins, P., de Paula, J. (2010). *PHYSICAL CHEMISTRY*. Oxford University Press.
- Ball, D. W. (2004). *Fisicoquímica*. Thomson.
- Chang, R. (2008). *Fisicoquímica*. Mc Graw Hill Interamericana.
- Espenson J. H. (1981) *CHEMICAL KINETICS AND REACTION MECHANISMS*. McGraw-Hill.
- Laidler, K. J., Meiser, J. H. (2005) *Fisicoquímica*. CECSA.
- Levine I. N. (1996) *Fisicoquímica*. McGraw-Hill.

CAPITULO 7

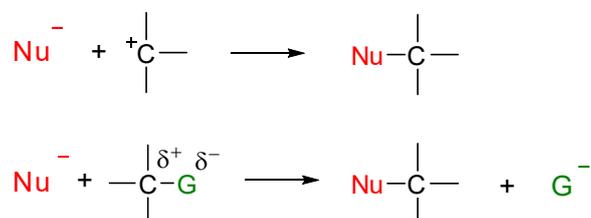
Reacciones de sustitución nucleofílica y de eliminación

Matías N. Pila y Patricia E. Allegretti

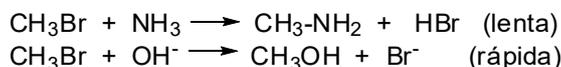
Repaso general

Un nucleófilo es una especie química que le transfiere un par de electrones a un electrófilo para formar un enlace químico en una determinada reacción. Todas las moléculas o iones con un par de electrones libres o al menos un enlace π pueden actuar como nucleófilos. Como los nucleófilos tienen pares libres de electrones, son por definición bases de Lewis.

La nucleofilia (o a veces la fuerza nucleofílica) se refiere al carácter nucleofílico de una sustancia y se utiliza para comparar la afinidad de los átomos y su poder nucleofílico. Las sustituciones nucleofílicas, son aquellas reacciones en las que un nucleófilo es atraído por una carga positiva parcial o total.



Por convención, es el nucleófilo el que ataca al carbono electrofílico. Es frecuente encontrar nucleófilos iónicos, pero también existen numerosos ejemplos de nucleófilos neutros. La característica general de estos nucleófilos es la presencia de pares electrónicos solitarios sobre el átomo que ataca.



En la primera reacción el amoníaco actúa como nucleófilo-especie neutra, pero con pares solitarios sobre el nitrógeno, desplazando al bromo del carbono y formando una amina. En la segunda reacción el ion hidróxido actúa como nucleófilo desplazando al bromo y formando un alcohol. Se observa que la primera reacción es más lenta que la segunda, en conclusión, el amoníaco es peor nucleófilo que el ion hidróxido. La nucleofilia es un concepto cinético y se mide comparando constantes de velocidad.

Factores que afectan a la nucleofilia

- Carga

- basicidad
- polarizabilidad
- impedimentos estéricos del nucleófilo
- naturaleza del solvente

En general la nucleofilia aumenta con la carga negativa, la basicidad y la polarizabilidad, y disminuye con el impedimento estérico y con la mayor solvatación (mejor es utilizar un disolvente polar aprótico que sólo solvata cationes). Ejemplos:

Efecto de carga

Las especies cargadas son mejores nucleófilos que las neutras

- $\text{HO}^- > \text{H}_2\text{O}$;
- $\text{NH}_2^- > \text{NH}_3$

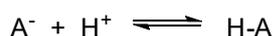
Efecto de la basicidad

- $\text{NH}_3 > \text{H}_2\text{O}$;
- $\text{NH}_2^- > \text{HO}^-$;
- $\text{CH}_3\text{S}^- > \text{Cl}^-$

Posición en la tabla periódica. La nucleofilia aumenta al bajar en la tabla periódica y al movernos a la izquierda.

Resonancia.- La resonancia disminuye la nucleofilia. La deslocalización de los pares solitarios disminuye la capacidad de ataque del nucleófilo. Por ejemplo, $\text{OH}^- > \text{CH}_3\text{COO}^-$ el ión acetato es peor nucleófilo que el ión hidróxido debido a la deslocalización de la carga sobre ambos oxígenos.

Nucleofilia y basicidad

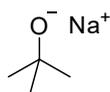


En ambas reacciones la especie básica ataca al hidrógeno. En general, nucleofilia y basicidad están relacionadas. Pero no siempre una buena base es un buen nucleófilo.

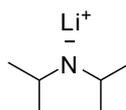
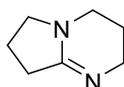
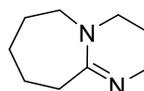
Cuando se comparan especies donde el átomo atacante es el mismo, nucleofilia y basicidad siguen la misma tendencia:



Por tanto, el HO^- es más básico y más nucleofílico que el F^- , y el H_3N es más básico y más nucleofílico que el H_2O . En un mismo *grupo* de la tabla periódica, nucleofilia y basicidad no siguen la misma tendencia. Así I^- es mejor nucleófilo que F^- pero peor base. El impedimento estérico hace que una base fuerte y voluminosa no sea buen nucleófilo, por ejemplo, las siguientes bases



terbutóxido de sodio

diisopropilamido de litio
(LDA)1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
(DBN)1,8-diazabicyclo[4.5.0]undec-7-eno
(DBU)

Por otro lado, debemos tener en cuenta que el solvente puede solvatar al nucleófilo disminuyendo su nucleofilia.

Nucleófilos duros y blandos

La atracción entre nucleófilos y electrófilos está gobernada por dos interacciones

- atracción electrostática por cargas positivas y negativas
- solapamiento orbital entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO del electrófilo

De la combinación de ambas interacciones surgen reacciones exitosas, que el factor dominante sea una u otra depende de los nucleófilos y electrófilos involucrados.

Nucleófilos duros son aquellos cuyas reacciones son dominadas por atracciones electrostáticas, y *nucleófilos blandos* aquellos cuyas reacciones son dominadas por interacciones HOMO-LUMO.

Aquellos nucleófilos que poseen átomos electronegativos pequeños, como por ejemplo el oxígeno, tienden a reaccionar como nucleófilos duros (control electrostático). Ejemplos de nucleófilos duros son los elementos del segundo período de la tabla periódica que poseen altas densidades de carga, los compuestos organolíticos, amiduros, alcóxidos, enolatos de monoésteres, tetrahidruro de aluminio y litio.

Por otro lado, los nucleófilos que contienen átomos grandes, tales como azufre, fósforo, yodo o selenio, tienden a reaccionar como nucleófilos blandos (control orbital). Ejemplo de ello son los elementos del tercer período en adelante y muchos de ellos no poseen carga y sus orbitales son de alta energía y difusos, tales como organocupratos de cobre y litio, aminas, alcoholes, tioles, tiolatos, ioduros, bromuros, cloruros, acetoacetato de etilo.

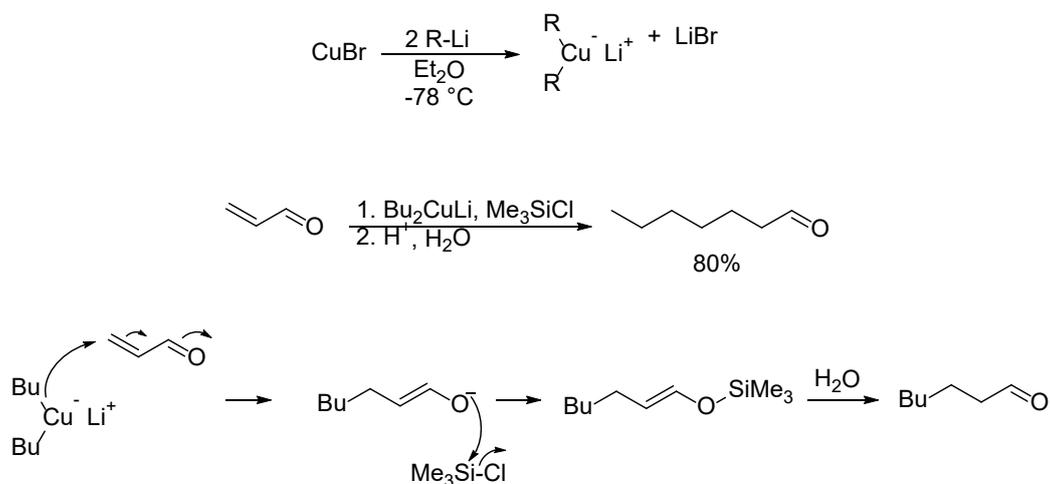
Nucleófilos duros tienden a reaccionar con electrófilos duros, mientras que nucleófilos blandos tienden a reaccionar con electrófilos blandos.

El concepto de nucleófilo duro y nucleófilo suave se introdujo como consecuencia de que algunos nucleófilos reaccionan directamente con el carbonilo (adición 1,2), mientras que otros lo hacen de manera conjugada 1,4. Al igual que con los carbonilos, la naturaleza dura o suave tiene que ver con la densidad electrónica sobre el átomo nucleofílico, por ejemplo los nucleófilos duros son los que tienen una alta densidad electrónica y tienden a reaccionar con carbonilos duros (baja

densidad electrónica), mientras que los nucleófilos suaves presentan una menor densidad electrónica y tienden a reaccionar con electrófilos suaves.

El agua (nucleófilo duro) reacciona con aldehídos (electrófilo duro) para formar hidratos o hemiacetales, mientras que no tiende a reaccionar con el ion bromuro (nucleófilo suave), sin embargo, éste sí reacciona con alquenos (nucleófilo suave). Recordemos entonces que las reacciones entre especies “duras” son dominadas por cargas y efectos electrostáticos, mientras que reacciones entre especies “suaves” son dominadas por efectos orbitarios.

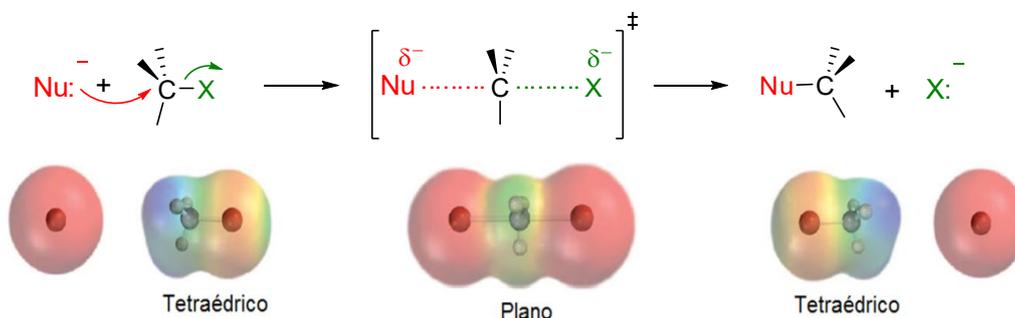
Los organocupatos son más blandos que los reactivos de Grignard porque el cobre es menos electropositivo que el magnesio, entonces el enlace C-Cu está menos polarizado que el enlace C-Mg, teniendo entonces el carbón menor carga parcial negativa.



La sustitución nucleofílica alifática puede proceder por dos mecanismos distintos: $\text{S}_{\text{N}}2$ y $\text{S}_{\text{N}}1$.

Sustitución nucleofílica bimolecular $\text{S}_{\text{N}}2$

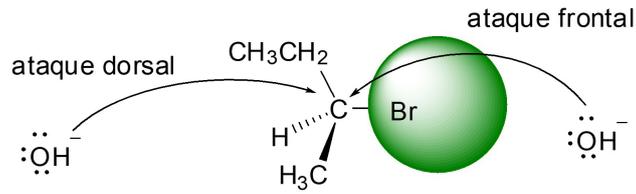
Como ya hemos estudiado, la sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$ sucede en una etapa, de modo que la ruptura y formación de enlaces ocurren simultáneamente, de una manera concertada.



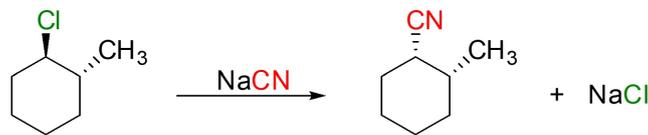
Se dice que es bimolecular porque el sustrato y el nucleófilo, intervienen en el ET de la reacción

$$v = k.[\text{RX}].[\text{Nu}^-]$$

Desde el punto de vista estereoquímico

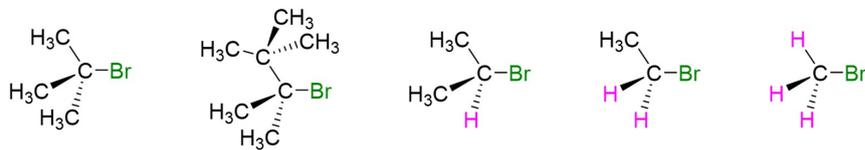
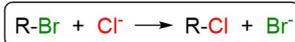


El ataque dorsal es más favorable que el frontal debido a que se minimizan las repulsiones entre el nucleófilo y el grupo saliente, entonces la S_N2 es una reacción **estereoespecífica**, forma un sólo estereoisómero, debido a que el ataque del nucleófilo es exclusivamente dorsal.

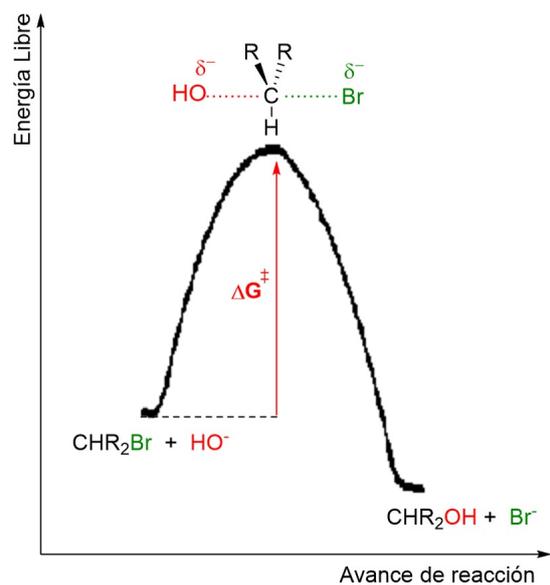
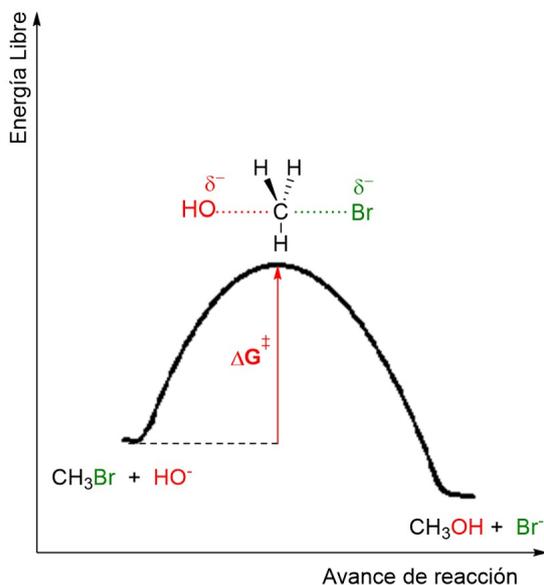


Efecto de la estructura del sustrato

El mecanismo S_N2 supone el ataque del nucleófilo por el lado opuesto al grupo saliente, ataque dorsal. Las cadenas carbonadas impiden esta cara del sustrato, produciéndose una disminución de velocidad a medida que aumenta el número de cadenas carbonadas.

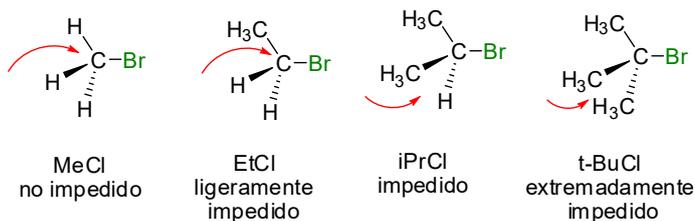


Reactividad relativa	Terciario	Neopentilo	Secundario	Primario	Metilo
	<1	1	500	40.000	2.000.000

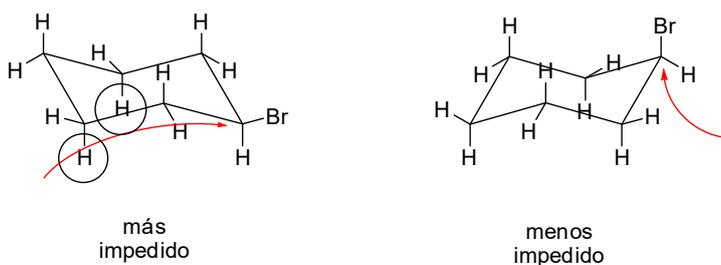
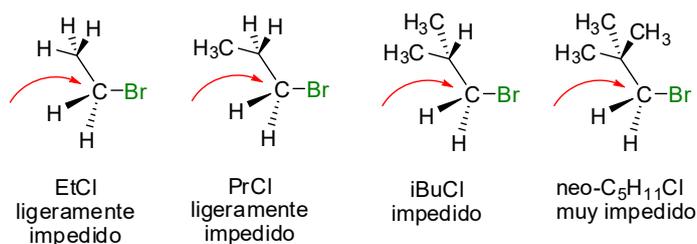


Recordar que los efectos estéricos en las reacciones S_N2 son muy importantes.

Ramificación en α :

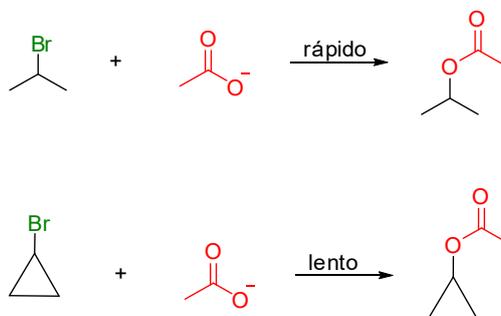


Ramificación en β :

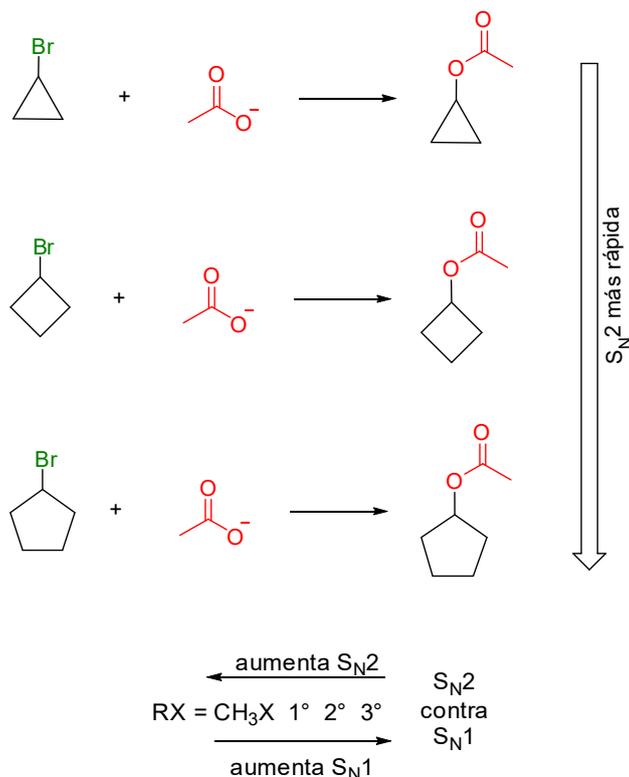


La conformación con el grupo saliente en posición axial representa menor impedimento estérico para el ataque dorsal del nucleófilo. Al aumentar el número de cadenas carbonadas en torno al carbono α , resulta más complicado el ataque del nucleófilo, llegando a ser inviable en el caso del sustrato terciario, en estos casos los tres metilos que rodean el carbono a impiden totalmente la aproximación del nucleófilo y la S_N2 no tiene lugar.

Los sustratos cíclicos tensionados reaccionan más lentamente mediante el mecanismo S_N2 que los sustratos acíclicos. Así, el bromuro de isopropilo reacciona más rápido con el ion acetato que el bromuro de ciclopropilo.

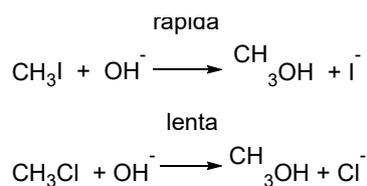


En sustratos cíclicos, la S_N2 es más lenta cuanto más tensionado sea el ciclo. Los ciclos de tres miembros reaccionan más lento que los de cuatro y los de cinco lo hacen a una velocidad próxima a lo acíclicos.



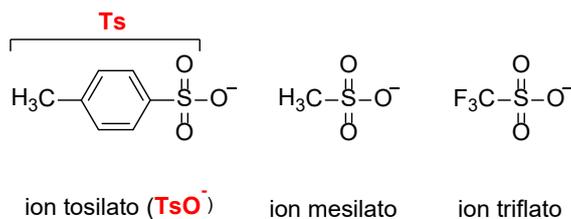
El grupo saliente

Los mejores grupos salientes son las especies menos básicas, puesto que se enlazan débilmente al carbono

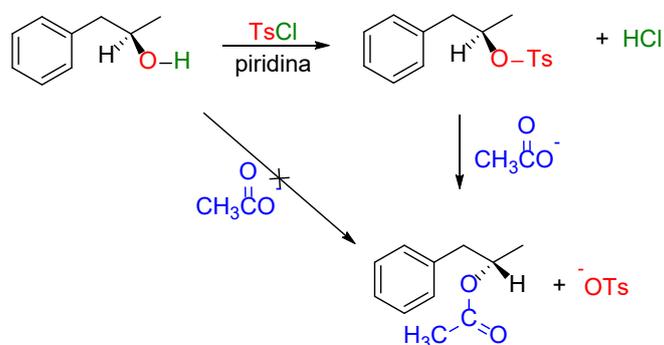
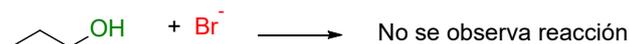


Los buenos grupos salientes aumentan la velocidad de la sustitución nucleófila. El grupo saliente tiene la misión de abandonar el sustrato al mismo tiempo que ataca el nucleófilo. Los mejores grupos salientes son las especies menos básicas, puesto que se enlazan débilmente al carbono. En la tabla periódica los mejores grupos salientes se encuentran a la derecha y abajo.

Existen grupos salientes que actúan a través del oxígeno, átomo mucho más básico que los halógenos, aprovechando la resonancia, que disminuye considerablemente la basicidad del grupo. Un ejemplo de este tipo es el ión tosilato.

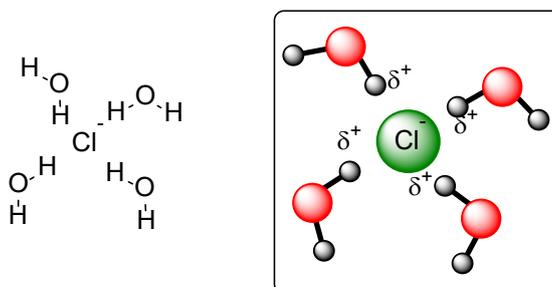


El -OH no se comporta como grupo saliente por ser muy básico, pero al protonarlo se transforma en agua, que si tiene aptitud como grupo saliente.

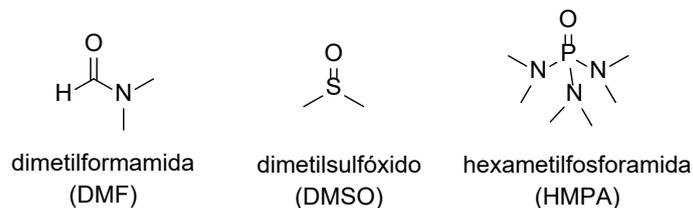


Efecto del solvente

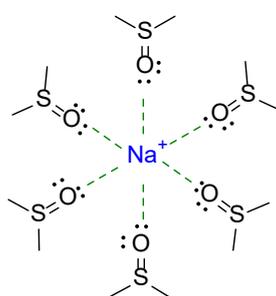
Los solventes polares apróticos son particularmente útiles para una reacción de sustitución bimolecular, ya que disuelven compuestos iónicos y solvatan cationes, pero no aniones. Los solventes más adecuados para la $\text{S}_{\text{N}}2$ son los apróticos polares. Estos solventes consiguen disolver los reactivos, que generalmente son muy polares, pero rodean poco el nucleófilo dejándole libertad para atacar al sustrato. Una $\text{S}_{\text{N}}2$ en un disolvente prótico, como agua o alcoholes, es miles de veces más lenta que en disolvente aprótico. No se emplean disolventes apróticos apolares debido a la escasa solubilidad tanto de sustrato como de nucleófilo en este tipo de disolventes.



Los puentes de hidrógeno rodean los iones cloruro disminuyendo su nucleofilia, en general los solventes más utilizados para S_N2 son DMF, DMSO y HMPA.



La porción con densidad positiva del solvente aprótico está muy protegida como para poder acercarse a un anión, por lo tanto, solamente puede solvatar cationes.



Evidencias experimentales de una S_N2

Evidencias cinéticas

- 1) La reacción presenta una cinética de segundo orden:

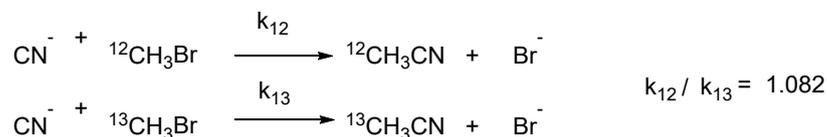
$$v = k[\text{RX}][\text{Nu}^-]$$

- 2) La velocidad no sólo depende de la concentración del nucleófilo sino también de su naturaleza.

- 3) La velocidad aumenta con solventes polares apróticos.

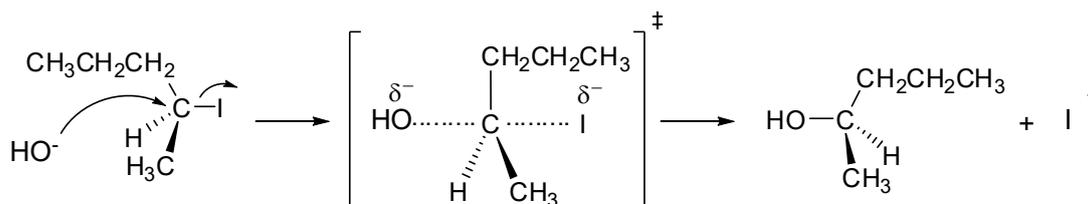
4) Si el nucleófilo se encuentra en *gran exceso* (por ejemplo, si es el propio disolvente) la cinética es de *pseudo-primer orden*.

- 5) El efecto isotópico cinético secundario es pequeño



Evidencias estereoquímicas

1) *Inversión de la configuración* cuando la sustitución se lleva a cabo sobre un átomo de carbono estereogénico.

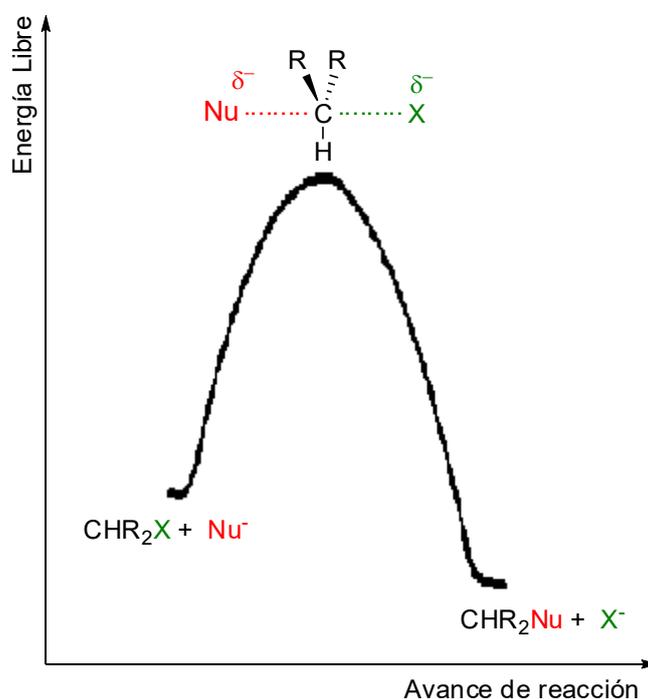


(S)-2-iodopentano

(R)-2-pentanol

Entonces se debe medir la pureza óptica del reactivo de partida y del producto de la reacción, para lo cual se torna necesario conocer la rotación de una muestra ópticamente pura de cada uno de ellos.

2) *Sensibilidad a los efectos estéricos*: cuanto menos impedido estéricamente, mayor velocidad de reacción.



Sustitución nucleofílica unimolecular

Consideremos la reacción de hidrólisis del bromuro de *ter-butilo*:



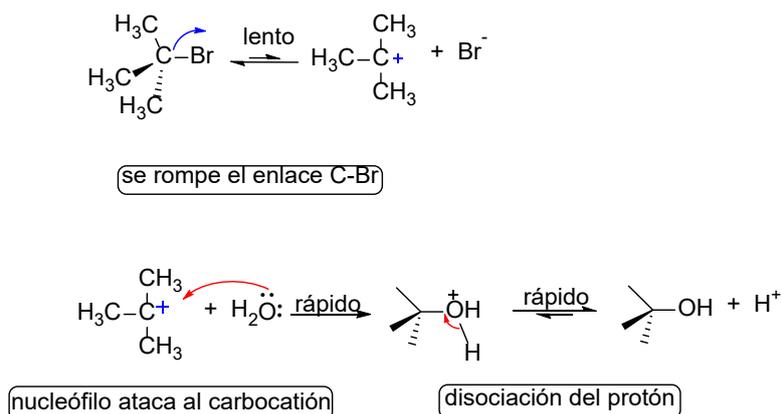
Un sustrato tan impedido, con un nucleófilo tan pobre y con solvente prótico se esperaba que no reaccionara. Sorprendentemente la reacción ocurrió con muy buen rendimiento e incluso 1 millón de veces más rápida que si se hubiese usado CH_3Br .

Estudios cinéticos indicaron que la velocidad de la reacción dependía sólo de la concentración del bromuro de *ter-butilo*. *Cambiar el nucleófilo por uno más fuerte tampoco causaba cambio en la velocidad de la sustitución*, ni esta velocidad dependía de la concentración del nucleófilo...

Dedujeron entonces que la reacción es un proceso de primer orden con respecto al RX y de orden cero con respecto al nucleófilo.

$$v = k [(CH_3)_3 CBr]$$

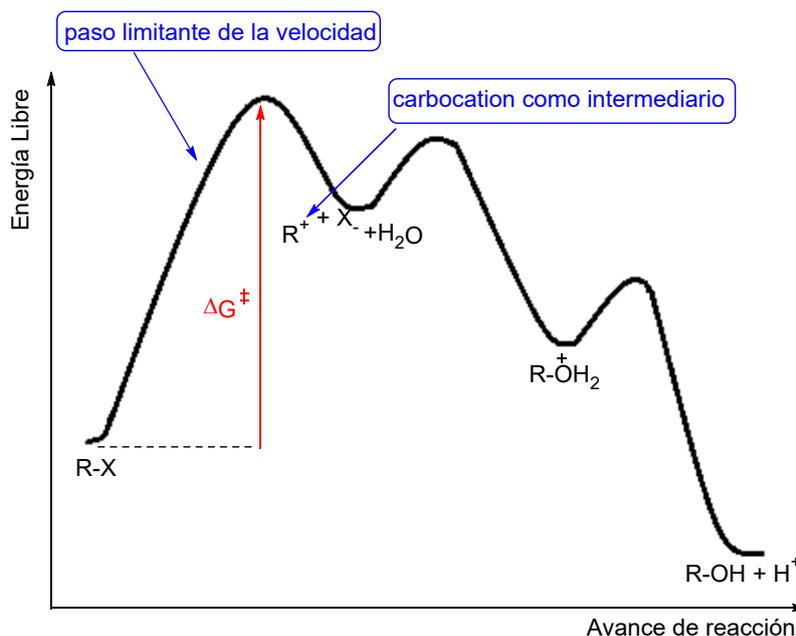
La sustitución S_N1 sucede en dos o tres etapas:



La energía necesaria para el primer paso (disociación) la suministra el proceso de solvatación de los iones formados. Es la etapa lenta y la que determina la velocidad de la reacción. El nucleófilo no participa en la etapa limitante de la velocidad, por lo que cualquier cambio (naturaleza o concentración) no producirá cambios en la velocidad de la reacción.

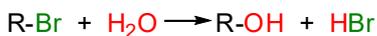
En la segunda etapa el carbocatión es atacado por el nucleófilo. Cuando el nucleófilo es neutro hay una tercera etapa de desprotonación.

Diagrama de energía



Efecto de la estructura

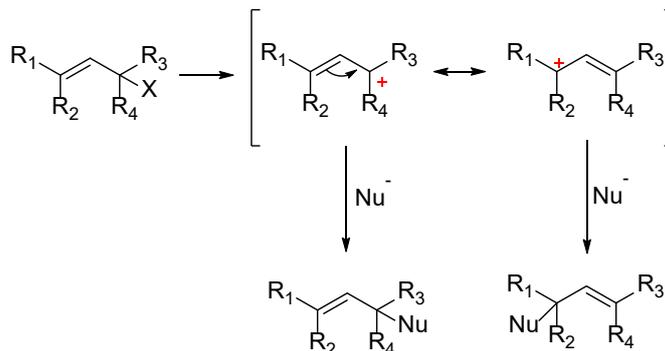
Dado que la etapa determinante de la velocidad es la formación del carbocatión, los sustratos que conduzcan a carbocationes más estables serán los preferidos para la S_N1



Reactividad relativa	Metilo	Primario	Secundario	Terciario
	<1	1	12	1.200.000

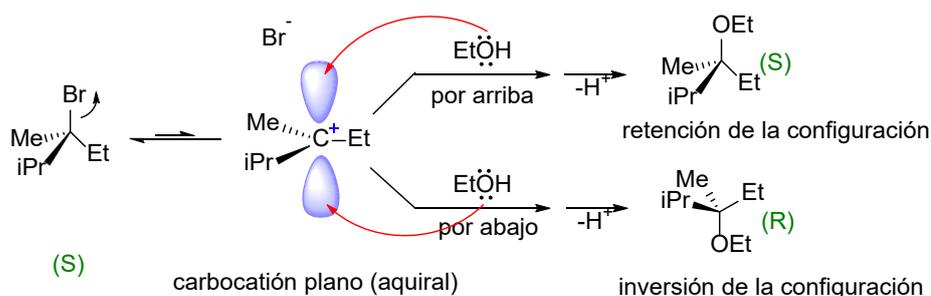
Cualquier factor que establezca a un intermediario con alta energía también estabilizará el estado de transición que conduce a ese intermediario, disminuyendo así la energía de activación (Postulado de Hammond).

En el caso de sustratos alílicos, los cationes de tipo alílico son ambidentados y pueden ser atacados por el nucleófilo en las dos posiciones donde se concentra la carga positiva:



Estereoquímica de las reacciones S_N1

Cuando el grupo saliente se aparta de un centro de quiralidad en un halogenuro ópticamente activo, el carbono con carga positiva que resulta tiene hibridación sp^2 y ya no es un centro quiral.



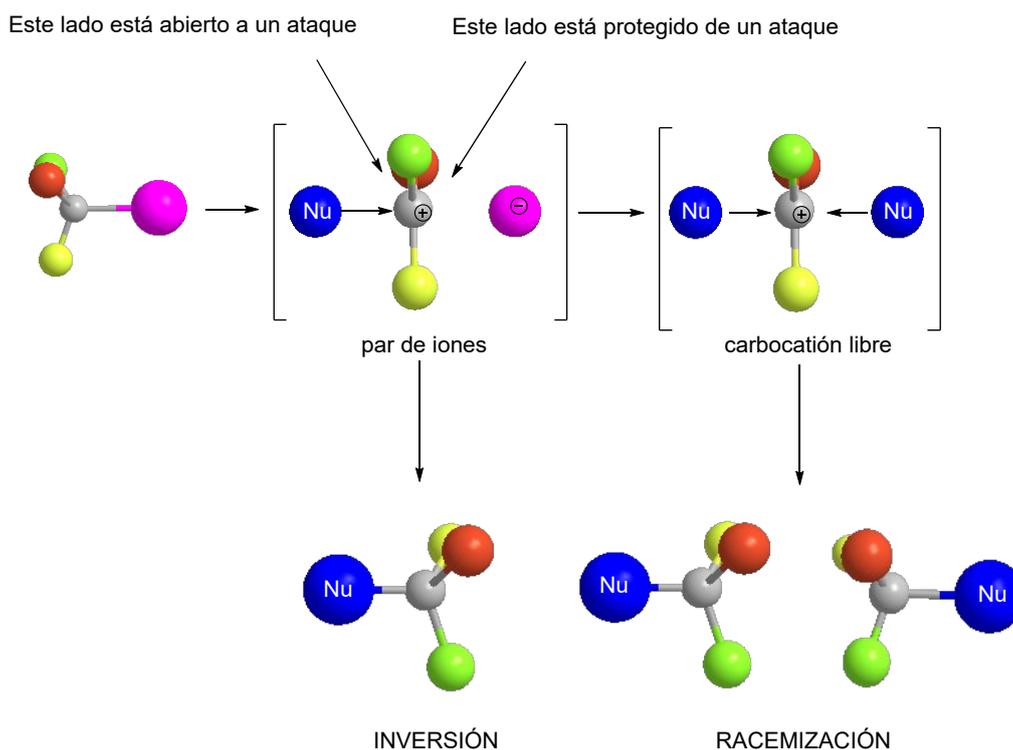
Por lo que se obtendrá una mezcla de los 2 estereoisómeros. Se dice que hay racemización.

Formación de mezclas racémicas

El carbocatión formado por pérdida del bromo es plano con hibridación sp^2 y tiene dos caras que son atacadas con igual probabilidad por el nucleófilo (caras enantiotópicas).

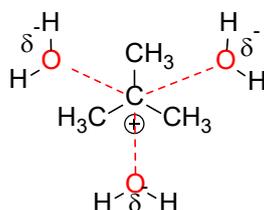
En el ejemplo que sigue el ataque por la cara de arriba produce el enantiómero S, mientras que la entrada del nucleófilo por la cara de abajo genera el R. Ambos productos se obtienen en la misma proporción formando una mezcla racémica carente de actividad óptica.

La racemización es un caso extremo. Puede haber una mayor proporción del producto invertido: si el grupo saliente se encuentra cerca del carbocatión estorbará la entrada al nucleófilo por ese lado, por lo que el ataque dorsal estaría menos impedido hasta que se aleje el saliente.



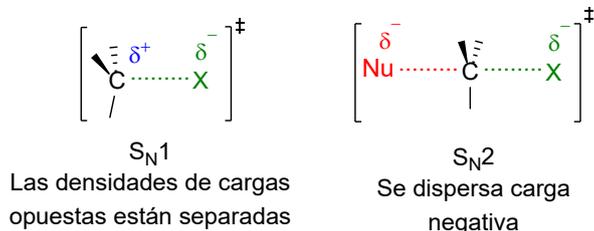
Efecto del solvente en una S_N1

Los disolventes polares aceleran la reacción S_N1 . El estado de transición de la primera etapa es muy polar y se estabiliza por interacciones con el disolvente, por otro lado, los iones formados (grupo saliente y carbocatión) también se estabilizan rodeándose de moléculas de disolvente. El agua y los alcoholes capaces de formar puentes de hidrógeno estabilizan fuertemente el estado de transición del primer paso, así como el carbocatión formado, y son muy adecuados para este tipo de reacción. Se llaman solventes próticos, son los mejores ya que favorecen la ionización del RX solvatando efectivamente tanto al catión como al anión por interacciones ión-dipolo o por puentes de H.

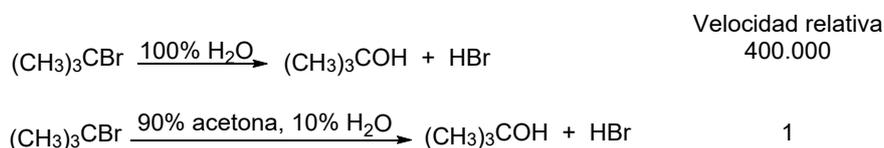


Como el nucleófilo no interviene en la etapa lenta de la reacción, su solvatación no influye en la velocidad de la reacción.

Debido a la polaridad del estado de transición que conduce al intermediario de reacción, los solventes polares aumentan la velocidad de reacción S_N1 , al igual que en la S_N2 .

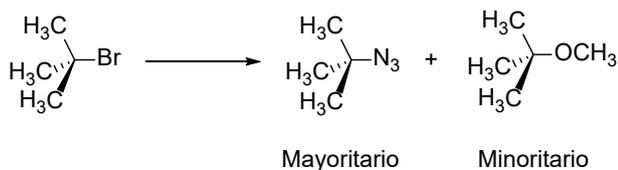


En la S_N1 , el efecto de cambiar un solvente aprótico por uno prótico es muy notable:

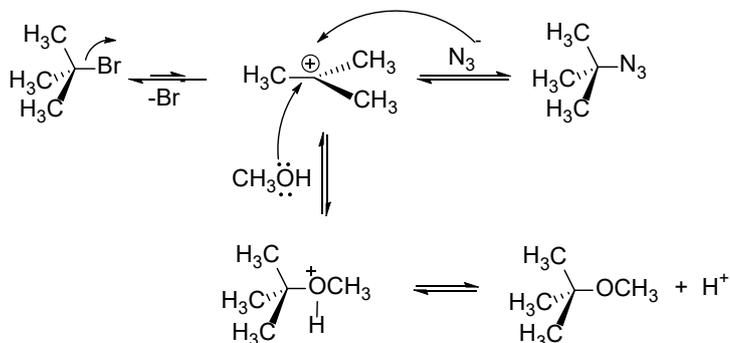


Reacción de competencia

Cuando dos o más nucleófilos compiten por el ataque a un carbocatión, la concentración y nucleofilia de cada uno determina la distribución final de productos. El mejor nucleófilo da el producto mayoritario y el peor el producto minoritario.

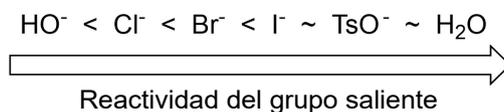


Mecanismo



Efecto del grupo saliente

La pérdida del grupo saliente ocurre en la etapa determinante de la velocidad, por ello no es sorprendente que la velocidad de esta reacción aumente al mejorar la aptitud de dicho grupo saliente. Mientras mejor grupo saliente, más rápida será la reacción ya que disminuye la energía de activación del primer paso.



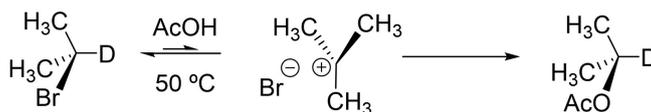
El orden es el mismo que para la $\text{S}_{\text{N}}2$ ya que, en ambos casos, el grupo saliente está involucrado directamente en el paso limitante de la velocidad, pero el efecto es aún mayor.

Evidencias experimentales de $\text{S}_{\text{N}}1$

- 1.- Estas reacciones ocurren en dos (o tres) pasos.
- 2.- Hay formación de un intermediario reactivo (carbocatión).
- 3.- La velocidad de reacción depende de la concentración del sustrato

$$v = k \cdot [\text{RX}]$$

- 4.- Se favorecen en presencia de disolventes polares próticos.
- 5.- La reacción se favorece en sustratos terciarios y secundarios muy impedidos.
- 6.- En sustratos quirales, ocurre una racemización.
- 7.- En ocasiones ocurren transposiciones.
- 8.- Existen reacciones de competencia (eliminaciones).
9. Se observan efectos isotópicos cinéticos secundarios (1,15 si se forman pares iónicos íntimos, y entre 1,29-135 si los iones están separados por el solvente).



$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1,15 \text{ a } 50 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Medida de la nucleofilia

Se han diseñado muchos esquemas para tratar de cuantificar la fuerza nucleofílica relativa. Los datos empíricos se obtienen midiendo la velocidad de reacción de un gran número de reacciones que involucran una gran cantidad de nucleófilos y electrófilos. Los nucleófilos que presentan el llamado efecto alfa generalmente se omiten en este tipo de tratamiento. Se han usado diferentes ecuaciones.

➤ Ecuación Swain-Scott

El primer intento que se ideó para medir nucleófilos fue la aplicación de la ecuación de Swain-Scott obtenida en 1953 (*Correlación cuantitativa de tasas relativas. Comparación del ion hidróxido con otros reactivos nucleófilos frente a haluros de alquilo, ésteres, epóxidos y haluros de acilo*).

$$\text{Log}_{10}(k/k_0) = sn$$

Esta relación de energía libre se relaciona con la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden (en agua a 25 ° C) de una reacción, llamada k , normalizada a la velocidad de reacción, k_0 , de una reacción estándar con el agua como nucleófilo, con una constante nucleofílica para un nucleófilo dado y una constante de sustrato s que depende de la sensibilidad de un sustrato al ataque nucleofílico (definido como 1 para el bromuro de metilo).

Este tratamiento da lugar a los siguientes valores para aniones nucleófilos típicos: acetato 2,7, cloruro 3,0, azida 4,0, hidróxido 4,2, anilina 4,5, ioduro 5,0 y tiosulfato 6,4.

Las constantes de sustrato típicas son 0,66 para tosilato de etilo, 1,00 para 2,3-epoxipropanol, 0,87 para cloruro de bencilo y 1,43 para cloruro de benzoílo. La ecuación predijo que, en un desplazamiento nucleofílico en el cloruro de bencilo, el anión azida reacciona 3000 veces más rápido que el agua.

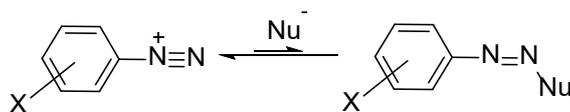
➤ **La ecuación de Ritchie**

La ecuación de Ritchie se obtuvo en 1972, y es otra relación de energías libres

$$\text{log}_{10}(k/k_0) = N^+$$

donde N^+ es el parámetro dependiente de nucleófilo y k_0 es la constante de la velocidad de reacción para el agua. En esta ecuación, ningún parámetro dependiente del sustrato aparece como estaba s en la ecuación de Swain-Scott. La ecuación establece que dos nucleófilos reaccionan con la misma reactividad relativa independientemente de la naturaleza del electrófilo, que es una violación del principio de reactividad-selectividad. Por esta razón, esta ecuación se llama razón de selectividad constante.

En la publicación original, los datos se obtuvieron mediante reacciones nucleofílicas seleccionadas con carbocationes electrofílicos seleccionados, como diazonio



Los valores típicos de Ritchie de N^+ (en metanol) son: 0.5 para el metanol, 5.9 para el anión cianuro, 7.5 para el anión metoxi, 8.5 para el anión azida, y 10.7 para el anión tiofenol. Los valores para las reactividades relativas del catión son -0.4 para el catión verde de malaquita, +2.6 para el catión fenilo.

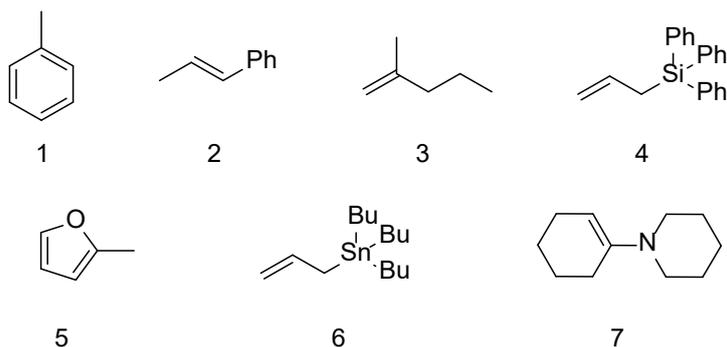
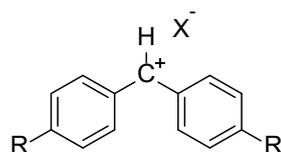
➤ **Ecuación de Mayr-Peace**

La ecuación de Mayr-Patz se remonta a 1994

$$\text{Log}(k) = s(N + E)$$

La velocidad de reacción de segundo orden k a 20°C para una reacción se relaciona con el parámetro nucleófilo N y un parámetro electrofílico E . La constante s se define como 1 con 2-

metil-1-penteno como nucleófilo. Muchas de las constantes se han derivado de la reacción de los iones benzhidrilos como electrófilos



Los valores típicos de E son +6.2 para R = cloro , + 5.90 para R = hidrógeno , 0 para R = metoxi y -7.02 para R = dimetilamina .

Los valores típicos de N con s entre paréntesis son -4.47 (1.32) para la sustitución electrofílica aromática a tolueno (1), -0.41 (1.12) para la adición electrofílica a 1-fenil-2-propeno (2) y 0,96 (1) para la adición a 2-metil-1-penteno (3), -0,13 (1,21) para la reacción con trifenilalilsilano (4), 3,61 (1, 11) para la reacción con 2-metilfurano (5), +7.48 (0,89) para la reacción con isobuteniltritbutilstanona (6) y +13,36 (0,81) para la reacción con enamina 7.

➤ Ecuación unificada

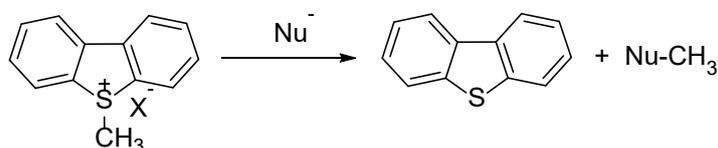
En un esfuerzo por unificar las ecuaciones descritas anteriormente, la ecuación de Mayr se reescribe de la siguiente manera

$$\log(k) = S_E S_N (N + E)$$

donde S_E es el parámetro colgante electrofílico dependiente y N el parámetro colgante dependiente de nucleófilo. Esta ecuación puede a su vez reescribirse de diferentes maneras: con $S_E = 1$ para carbocationes esta ecuación es igual a la ecuación original de Mayr-Patz 1994, con $S_N = 0.6$ la ecuación se convierte para la mayoría de los nucleófilos en

$$\log(k) = 0,6 S_E N + 0,6 S_E E$$

El rango de reacciones orgánicas también incluye reacciones SN2



Con $E = -9.15$ para el ion S-metildibenzotiofeno, los valores nucleofílicos típicos de $N(s)$ son 15.63 (0.64) para la piperidina, 10.49 (0.68) para el metóxido, y 5, 20 (0,89) para agua. En resumen, la nucleofilia hacia los centros sp^2 o sp^3 sigue el mismo patrón.

o la ecuación original de Scott-Swain escrita como:

$$\log(k) = \log(k_0) + S_E N$$

con $S_E = 1$ para el carbocatión, $N = 0.6$, entonces la ecuación es la siguiente:

$$\log(k) = 0,6 N + 0,6 E$$

o la ecuación original de Ritchie escrita como:

$$\log(k) - \log(k_0) = N^+$$

Dos nuevos índices de reactividad fueron desarrollados dentro del marco conceptual de la Teoría del Funcional de la Densidad. Estos nuevos descriptores, denominados índice de susceptibilidad electrofílica e índice de susceptibilidad nucleofílica, fueron probados para el reproducir las tendencias de reactividad química.

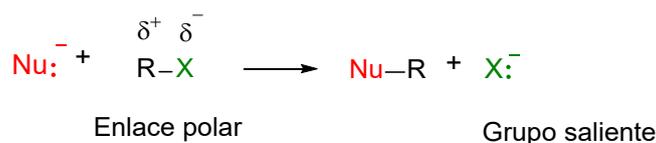
Sustitución nucleofílica alifática: dualidad de mecanismos

En la década de 1930 se realizaron estudios cinéticos de la sustitución nucleofílica con diversos sustratos, detectándose que, al igual que el metilo, los sustratos primarios reaccionan con una cinética de segundo orden, mientras que los sustratos terciarios, como el t-butilo, lo hacen con una cinética de primer orden. Los sustratos secundarios exhiben un comportamiento intermedio: a veces de segundo orden; otras, de primer orden, y a menudo, una mezcla de ambos.

Aparte del orden cinético, los estudios de la velocidad revelaron las reactividades relativas de los diversos sustratos. A una concentración dada de un nucleófilo, por ejemplo OH^- , se observó que la reactividad variaba aproximadamente como sigue:



Ingold y Hughes utilizaron en 1935 estos dos conjuntos de hechos orden cinético y reactividad relativa para elaborar una teoría amplia de la sustitución nucleofílica alifática. La piedra angular de su teoría fue que la *sustitución nucleofílica alifática puede proceder por dos mecanismos distintos*, a los que denominaron S_N2 y S_N1 . Sustratos diferentes reaccionan con órdenes cinéticos distintos porque están reaccionando por mecanismos diferentes: algunos, como el metilo, por el S_N2 ; otros, como el t-butilo, por el S_N1 .



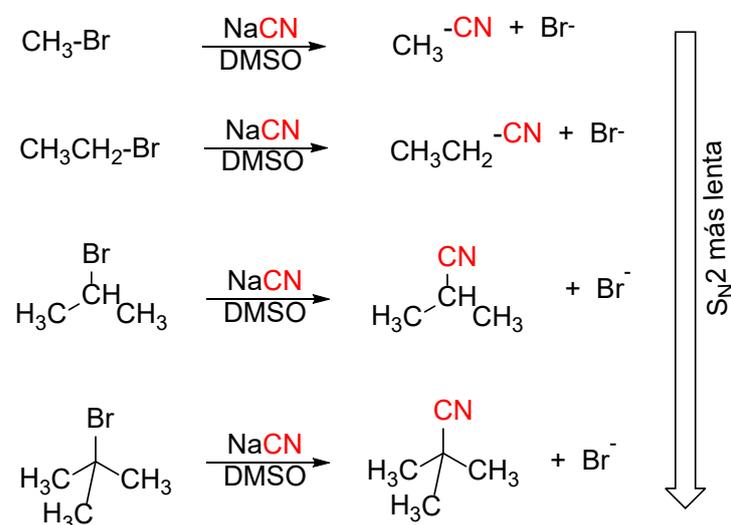
El nucleófilo reemplaza a un átomo o grupo de átomos (grupo saliente). Cuando es el mismo solvente el que actúa como nucleófilo la reacción se denomina SOLVÓLISIS.

Existe una importante diferencia de velocidad entre los sustratos; bromuro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de isopropilo y bromuro de tert-butilo cuando reaccionan con un nucleófilo en las mismas condiciones:

➤ Debido a que el mecanismo cambia en este punto, de S_N2 a S_N1 , la reactividad pasa por un mínimo con sustratos secundarios.

➤ A medida que se procede a lo largo de una serie lógica, la aparición de un mínimo o un máximo en una propiedad reactividad, acidez, actividad antibacteriana sugiere que operan dos factores opuestos.

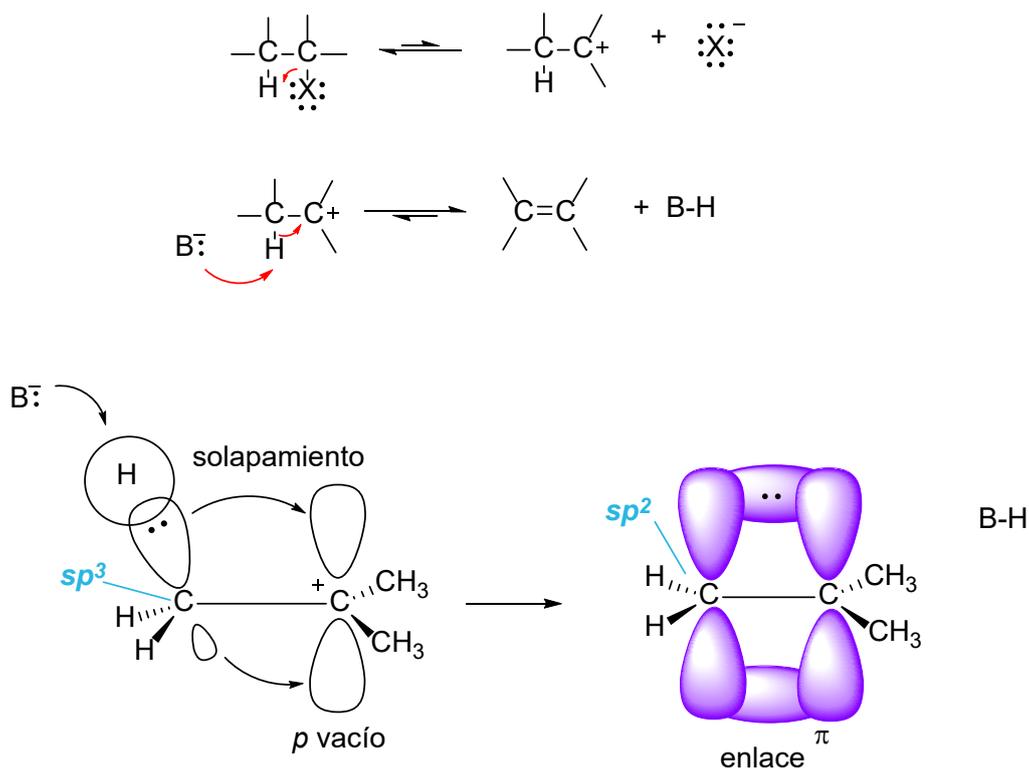
➤ A medida que se avanza en la serie, decrece la reactividad del mecanismo S_N2 de CH_3 a 1° , y en 2° es tan baja que comienza a contribuir la reacción S_N1 de forma significativa; la reactividad aumenta fuertemente, ahora por S_N1 , a 3° .



Reacciones de eliminación

Eliminación unimolecular E_1

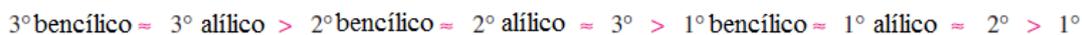
Al igual que en S_N1 , la reacción E_1 implica un **carbocatión** intermedio. El primer paso de la reacción es la ionización de la molécula para formar el carbocatión (etapa lenta). En un segundo paso (rápido), una base abstrae un protón del átomo de carbono adyacente al C^+ y se forma un enlace π :



El enlace π sólo se puede formar si el orbital p vacío del carbocatión y el enlace C-H que se va a romper se encuentran paralelos.

Reactividad en la E₁

Puesto que el paso determinante de la velocidad de una reacción E₁ es la formación del carbocatión intermediario, los halogenuros de alquilo tienen las siguientes reactividades relativas:

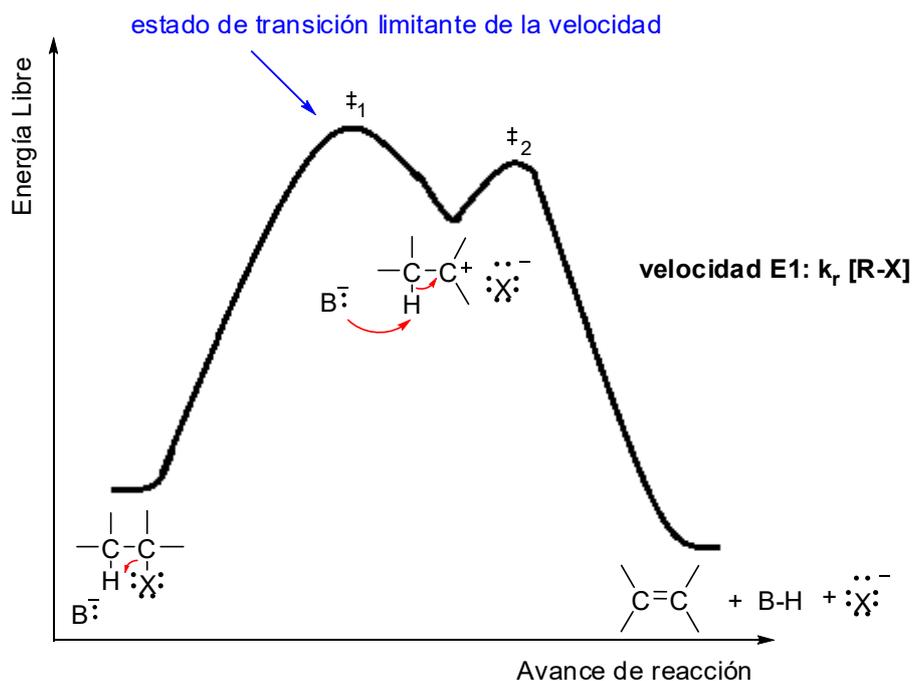


Más reactivos

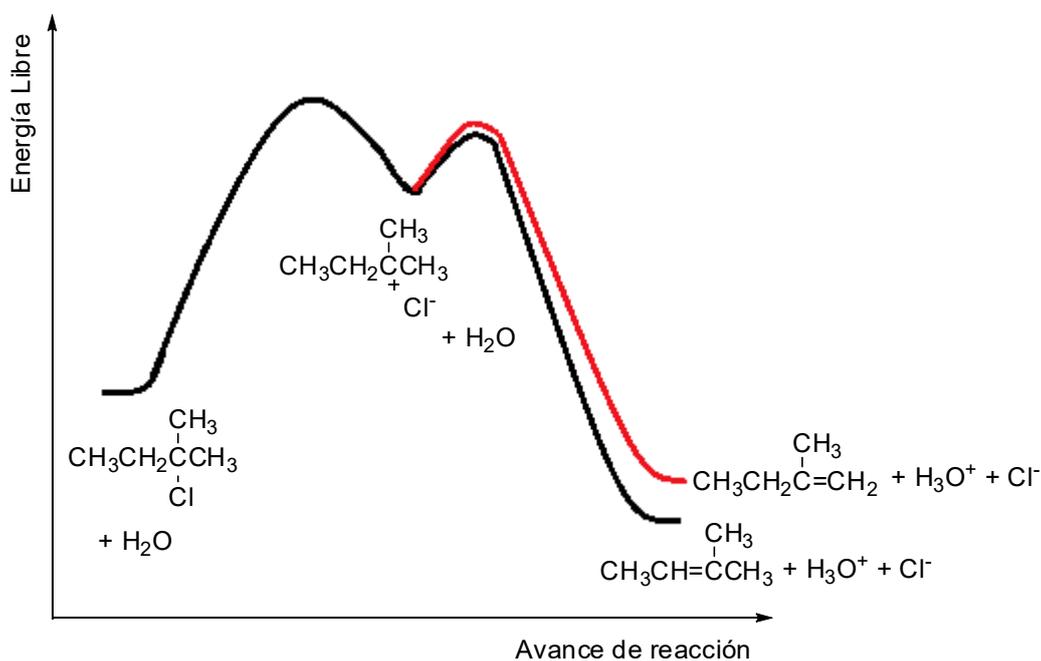
Menos reactivos

Los solventes polares próticos favorecen la reacción. Los mejores grupos salientes aumentan la velocidad de reacción porque disminuye la energía del estado de transición que da lugar a la formación del carbocatión. Se observan efectos isotópicos cinéticos secundarios, pero no primarios.

Diagrama de energía en una E₁



Formación de más de un producto

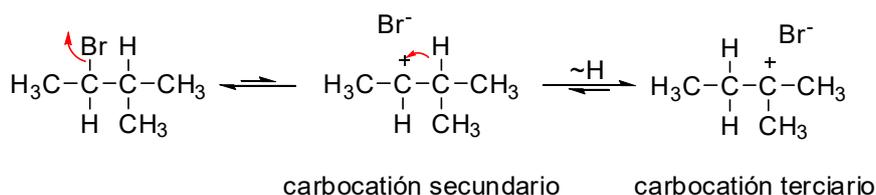


Es la formación del carbocatión intermedio el paso que controla la velocidad. La formación del alqueno tiene lugar en un segundo paso, rápido, y esta etapa también está regida principalmente por la estabilidad del alqueno.

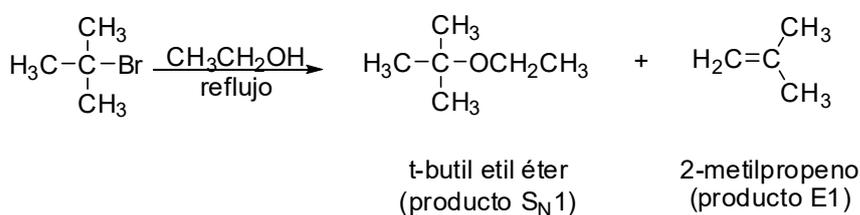
Transposiciones en una E₁

Al igual que en otras reacciones mediadas por un carbocatión intermedio, en la E₁ se pueden producir reordenamientos

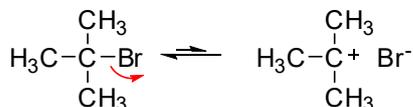
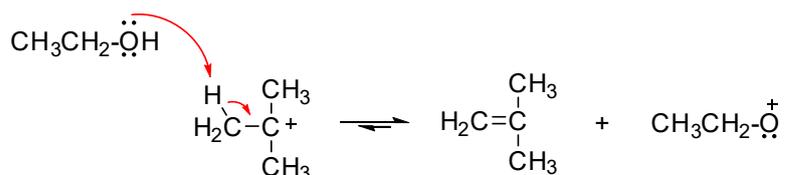
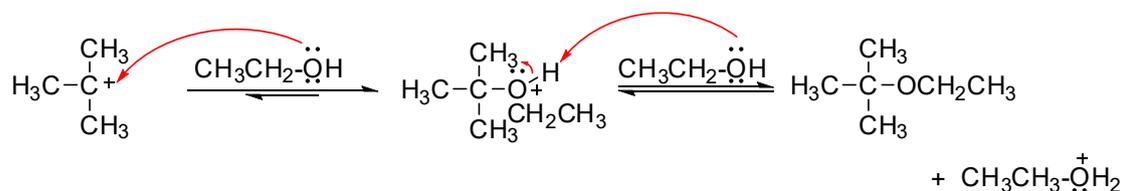
Formación del carbocatión y reordenamiento



Cuando la reacción conlleva intermedios carbocatiónicos, habrá una posibilidad de reordenamientos, por lo que se obtendrá la mezcla de productos

Competencia entre S_N1 y E_1 

Paso 1: ionización para formar un carbocatión

Paso 2: abstracción de un H por parte del disolvente como base (reacción E_1)o bien: ataque nucleofílico del disolvente (reacción S_N1)

Relación de productos S_N1 vs E_1 en la Hidrólisis de 2-halo-2-metilpropanos 25°C

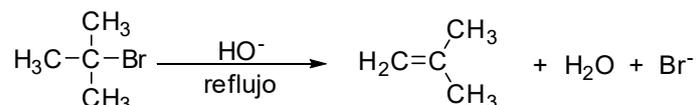
$(CH_3)_3C-X$	$S_N1 : E_1$
-Cl	95 : 5
-Br	95 : 5
-I	96 : 4

La naturaleza del grupo saliente **no afecta** a la relación sustitución: eliminación, ya que el carbocatión formado es el mismo en todos los casos. La relación de productos puede modificarse utilizando una **base fuerte**, pero en ese caso el mecanismo de reacción que conduce al alqueno será diferente. Las bases fuertes (tales como hidróxidos $-OH$, o alcóxidos, $-OR$), pueden atacar a los haloalcanos antes de que se forme el carbocatión.

Eliminación bimolecular E_2

Ocurre cuando un sustrato reacciona con una **base fuerte**, antes de que se forme un carbocatión.

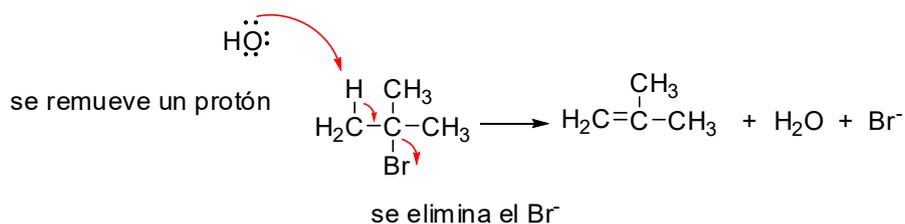
Ej:



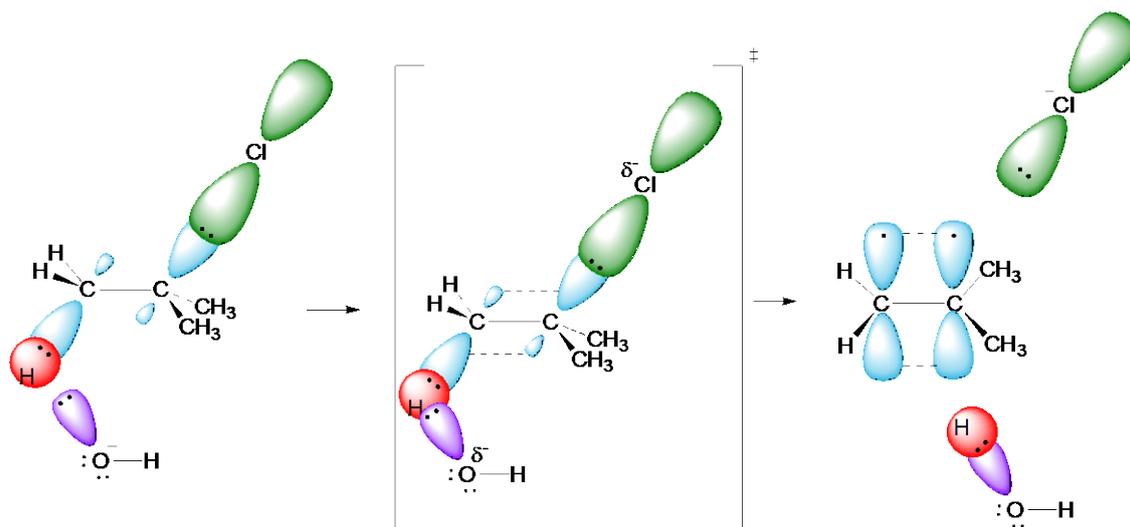
La velocidad de una reacción E_2 depende de la concentración del sustrato y de la base.

$$\text{velocidad} = k[\text{RX}][\text{base}] \quad 2^\circ \text{ orden}$$

La reacción es **concertada** (en un paso):



La eliminación bimolecular E_2 transcurre sin intermedios y consta de un único estado de transición en el que la base abstrae el protón, el grupo saliente se va y los dos carbonos implicados se rehibridizan desde sp^3 a sp^2 dando lugar a la formación del doble enlace por solapamiento de orbitales p.



Cuando salen el hidrógeno y el halógeno, los orbitales sp^3 cambian su hibridación a orbitales p , y para que éstos se puedan solapar los dos orbitales sp^3 deben estar paralelos.

Reactividad hacia la E_2

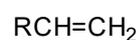
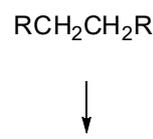
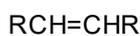
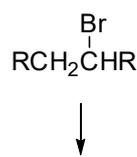
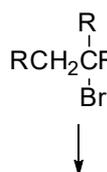
Para un mismo grupo alquilo, la reactividad del halogenuro será mayor en el caso del yoduro, ya que es mejor grupo saliente.

Reactividad:



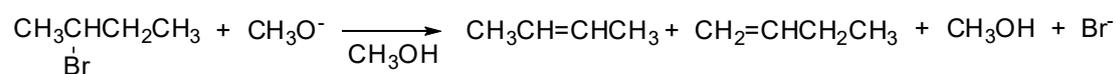
Para un mismo haluro la reactividad será

halogenuro de alquilo terciario > halogenuro de alquilo secundario > halogenuro de alquilo primario



Regioselectividad en la E_2

Cuando hay dos posibles productos de eliminación generalmente se obtiene una mezcla de productos:

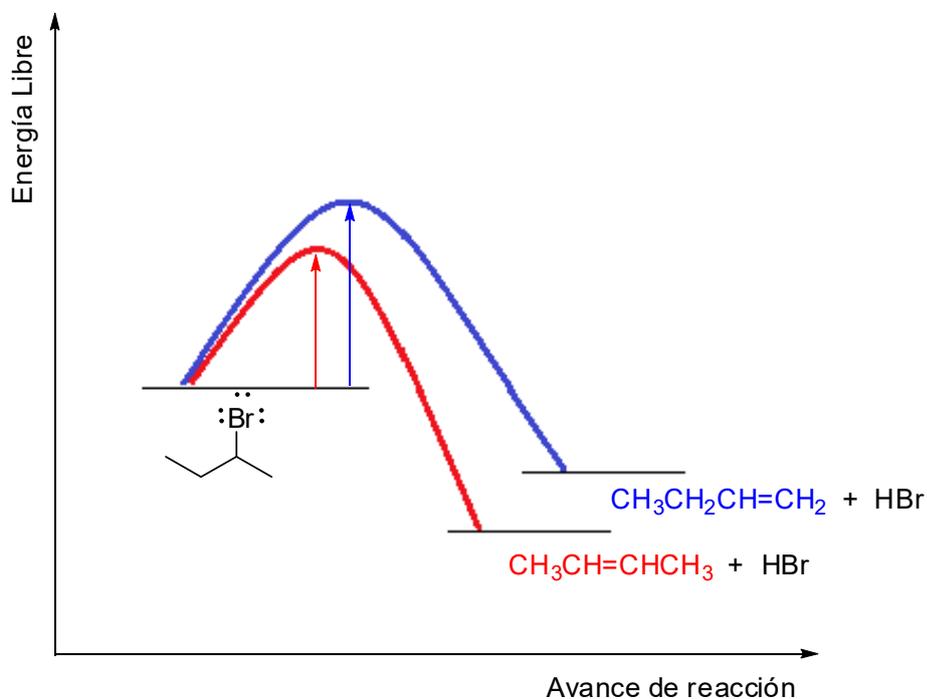
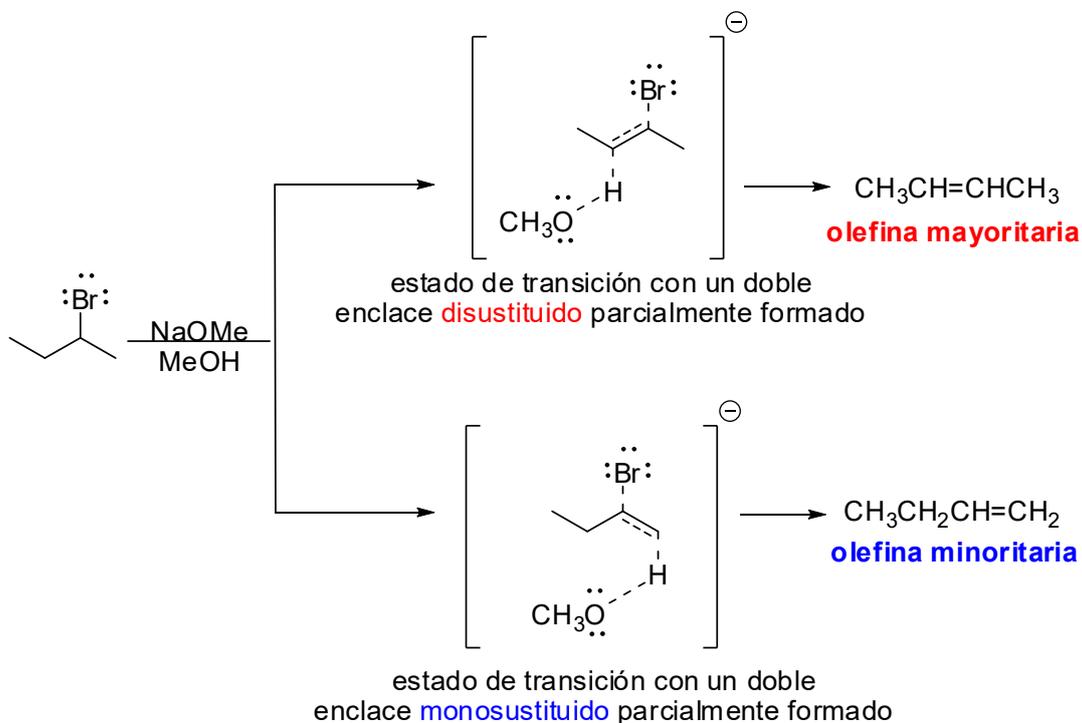


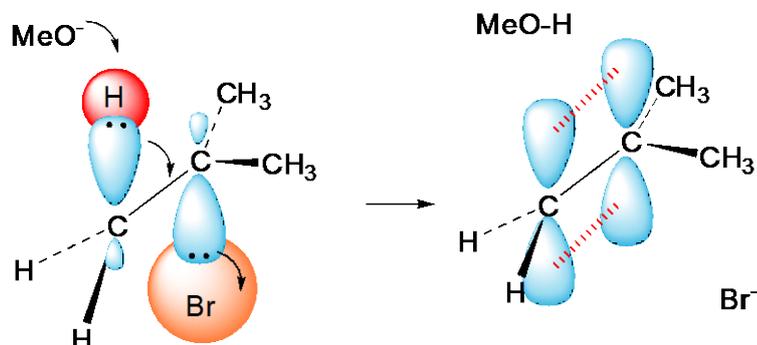
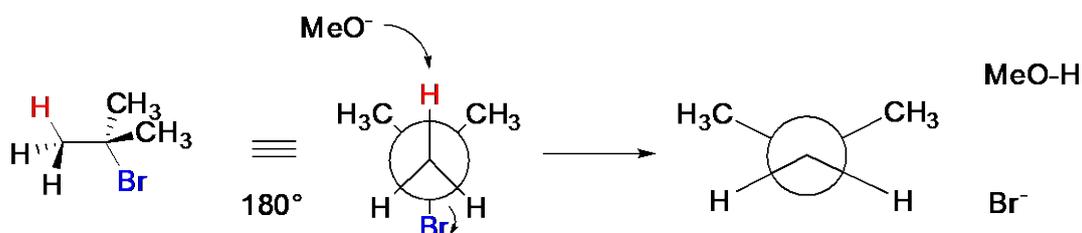
2-bromobutano

2-buteno
80% mezcla de *E* y *Z*

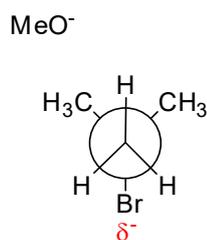
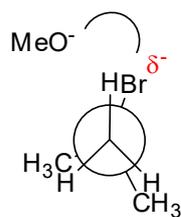
1-buteno
20%

Mayoritariamente se obtiene el alqueno más estable, el más sustituido (regla de Zaitsev). Además, el alqueno más sustituido se obtiene más **rápido** porque posee una menor energía del estado de transición.



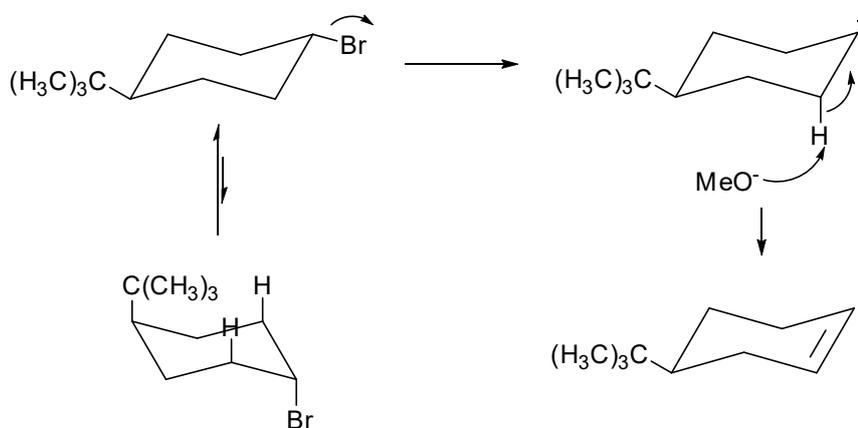
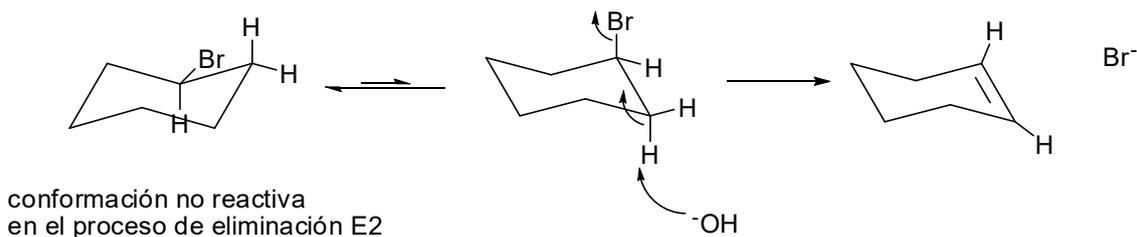
Eliminación antiperiplanar**Vista frontal de un proceso de eliminación E2****Proyección de Newman de una reacción E2**

El estado de transición sin-coplanar está menos favorecido que el estado de transición anti-coplanar porque presenta interacciones de tipo estérico y de tipo electrónico

E2 anti-coplanar**E2 syn-coplanar****E₂ en ciclohexanos**

Una E₂ requiere que la disposición de los enlaces implicados en la reacción sea *anti-coplanar*, por lo que sólo puede tener lugar si el protón que va a ser capturado por la base y el grupo saliente están en una disposición ***trans-diaxial***.

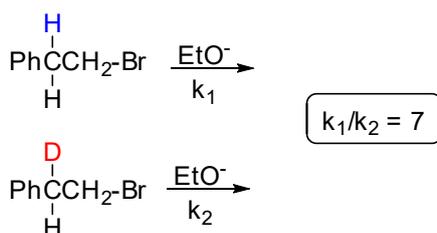
Reacción de eliminación E2 en el bromociclohexano



Para E₂ requiere una conformación de muy alta energía, donde el Br y un grupo tan voluminoso como el *t*-butilo están en posiciones axiales, se prefiere E₁ a pesar de que el nucleófilo es básico.

E₂ y el efecto isotópico cinético

- El cambio de un átomo de H por D representa un 100% de incremento en masa.
- Un enlace C-H es más débil que un enlace C-D por alrededor de 5 kJ/mol. Por lo tanto, se rompe más fácil y más rápido.
- Al reemplazar por D los H del carbono vecino al grupo saliente, la velocidad de la reacción disminuye considerablemente porque la ruptura del enlace C-D ocurre en la etapa determinante de la velocidad: "Efecto isotópico cinético primario".
-

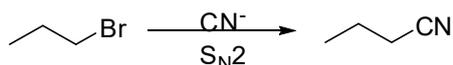


En estados de transición lineales, el valor del efecto isotópico es indicativo de la posición del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción:

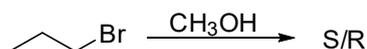
- Si el efecto isotópico es entre 6 y 8, indica que se produce un estado de transición simétrico, y
- si es menor (2 a 3), el estado de transición es cercano a los reactivos o a los productos.

Resumen

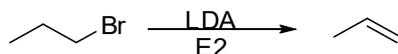
Los sustratos primarios dan SN2 con buenos nucleófilos, como son: I⁻, Cl⁻, Br⁻, NH₃, N₃⁻, CN⁻, HS⁻, CH₃S⁻, OH⁻, CH₃O⁻, NH₂⁻.



Los sustratos primarios no reaccionan con nucleófilos malos: agua, alcoholes y ácido acético.

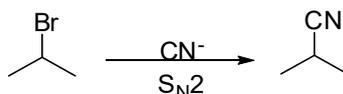


Los sustratos primarios dan E2 con bases impedidas: *tert*-butóxido de potasio y LDA

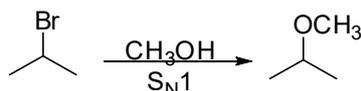


Sustratos secundarios: Del carbono α arden dos cadenas

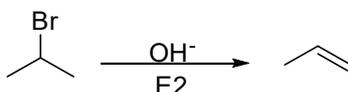
Los sustratos secundarios dan SN2 con nucleófilos buenos que no sean bases fuertes, como: I⁻, Cl⁻, Br⁻, NH₃, N₃⁻, CN⁻, HS⁻, CH₃S⁻



Los sustratos secundarios dan SN1 con nucleófilos malos: agua, alcoholes y ácido acético

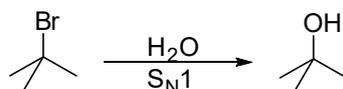


Los sustratos secundarios dan E2 con bases fuertes e impedidas: OH⁻, CH₃O⁻, NH₂⁻, ^tBuO⁻, LDA

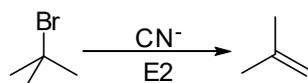


Sustratos terciarios: Del carbono α arden tres cadenas

Los sustratos terciarios dan SN1 con bases débiles: I⁻, Cl⁻, Br⁻, agua y alcoholes



Los sustratos terciarios eliminan mayoritariamente con el resto de especies: CN⁻, NH₃, HS⁻, N₃⁻, CH₃S⁻, OH⁻, CH₃O⁻, NH₂⁻, ^tBuO⁻, LDA



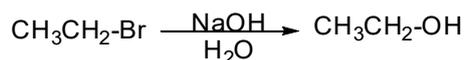
Las bases fuertes, OH⁻, CH₃O⁻ y NH₂⁻, y las impedidas, ^tBuO⁻ y LDA, dan 100% de E2. El resto de las bases dan mezclas E1, E2, aumentando el porcentaje de E2 con la fortaleza de la base.

Las reacciones de sustitución pueden transformar un grupo funcional en otro. En esta clase de reacciones el centro nucleófilo es un átomo de carbono unido a un heteroátomo. Estas reacciones siguen rutas tanto SN1 como SN2.

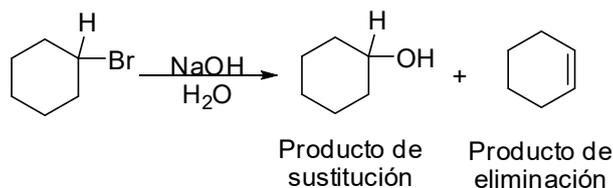
Ejemplos de reacciones de sustitución nucleofílica alifática**Transformaciones de haluros de alquilo en alcoholes**

Se pueden emplear reacciones de sustitución nucleofílica para intercambiar el átomo de halógeno por otro sustituyente. La sustitución del halógeno de un halogenuro de alquilo por diversos nucleófilos proporciona acceso a muchos grupos funcionales.

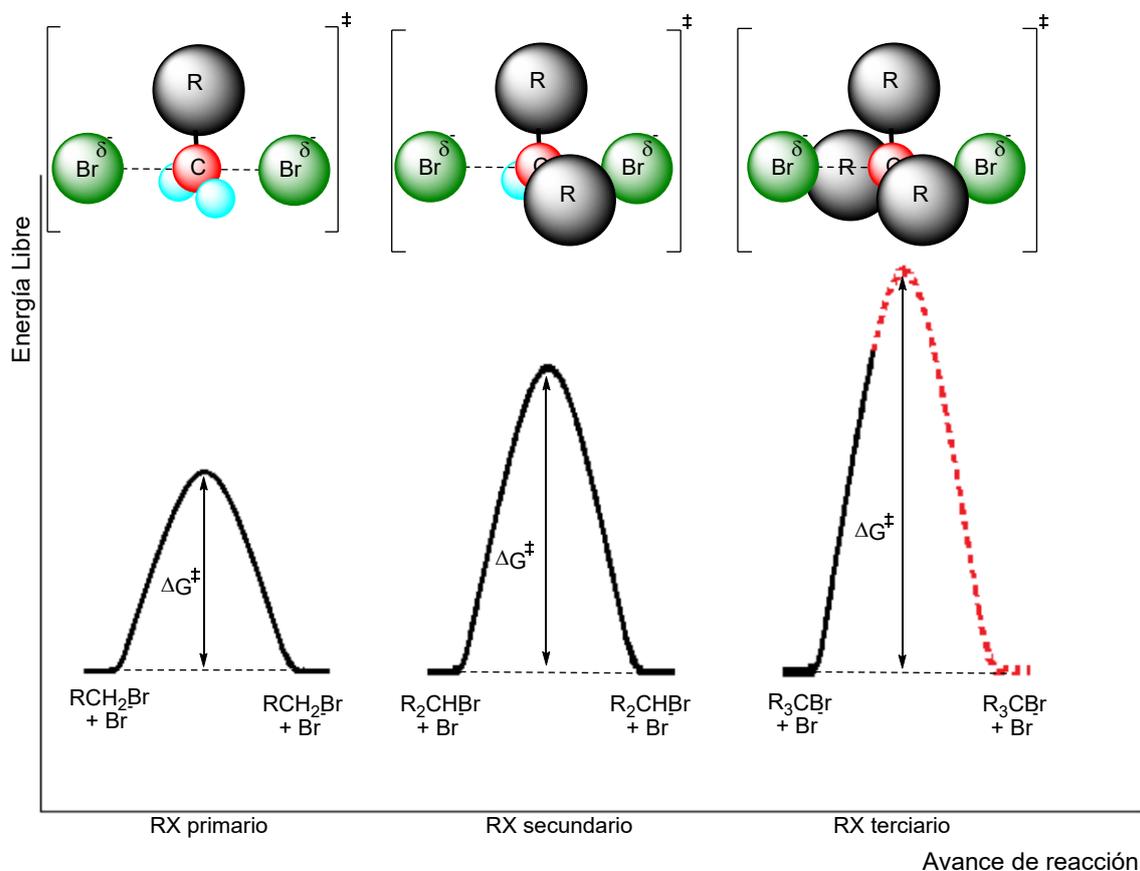
Sustitución de un halógeno para formar alcoholes por un mecanismo SN2. Todos los tipos de halogenuros de alquilo sufren sustitución para formar alcoholes. Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios reaccionan con el ion hidróxido en una reacción SN2 con producción de alcoholes primarios y secundarios.



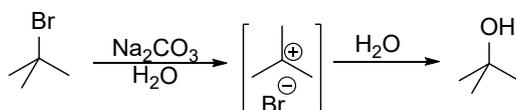
Existe un problema potencial asociado a las reacciones de sustitución: todos los nucleófilos son también bases, por lo tanto, hay competencia entre reacciones de sustitución y reacciones de eliminación.



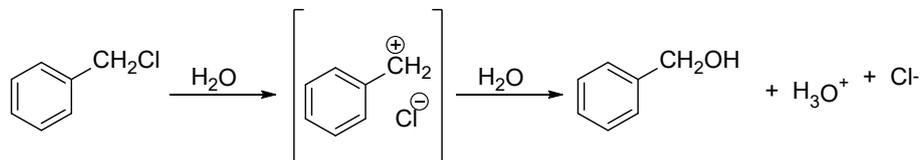
Impedimento estérico en el ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ a haluros de alquilo primarios, secundarios y terciarios. La Figura 7.1 compara las energías libres de activación de las reacciones de sustitución nucleófila bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) en un átomo de carbono primario, secundario y terciario. Se puede ver que en el caso del terciario el estado de transición es el más congestionado.



Sustitución de un halógeno para formar alcoholes por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. Los halogenuros de alquilo terciarios sufren reacciones de eliminación cuando se tratan como nucleófilos fuertemente básicos, como el ion hidróxido. Cuando un halogenuro de alquilo se calienta en agua en ausencia de una base fuerte, pierde un ion halogenuro para formar un carbocatión.



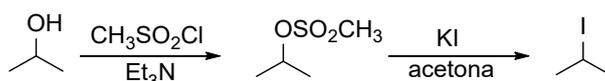
El carbocatión reacciona después con agua para producir un alcohol. En esta reacción el halogenuro de alquilo se transforma en el alcohol por una reacción SN1. Las reacciones de los halogenuros bencílicos y alílicos con nucleófilos débiles siguen una ruta SN1 porque los intermedios catiónicos se estabilizan por conjugación con el sistema de electrones π adyacente.



Con haluros de bencilo y alilo, si el nucleófilo es fuerte y en disolvente polar aprótico el mecanismo es SN2 ya que el sustrato es primario

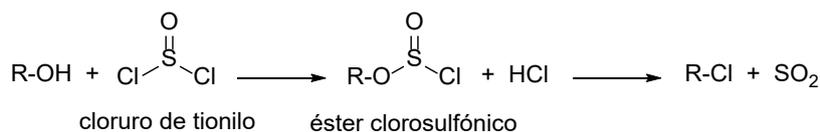
Transformaciones alcoholes en haluros de alquilo

Existen varios métodos para transformar alcoholes en halogenuros de alquilo: Halogenuros de alquilo a partir de alcoholes a través de ésteres sulfónicos. La sustitución del grupo sulfonato por el ion halogenuro se lleva a cabo por un mecanismo SN2, por lo tanto, la técnica es aplicable sólo a alcoholes primarios y secundarios.

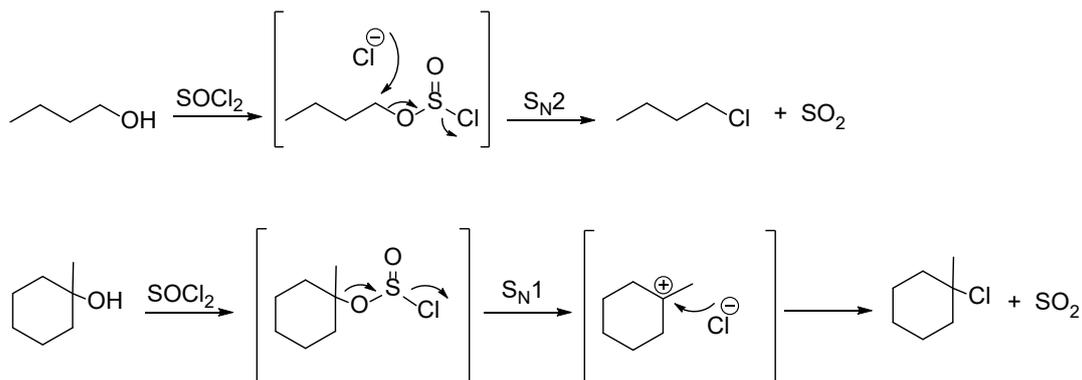


Cloruros de alquilo a partir de alcoholes por tratamiento con cloruro de tionilo

Un método sencillo para formar cloruros de alquilo, y que funciona con alcoholes primarios, secundarios y terciarios, es la reacción de los alcoholes con cloruro de tionilo.

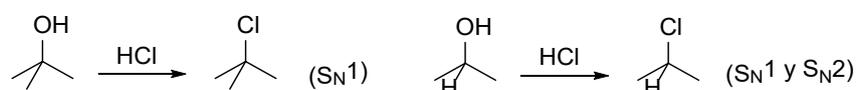


Los alcoholes primarios sufren una reacción SN2. Los alcoholes terciarios siguen una ruta SN1. Los alcoholes secundarios siguen rutas SN1 y SN2. Se favorece una ruta SN2 cuando se agrega una base como la piridina a la mezcla de la reacción.

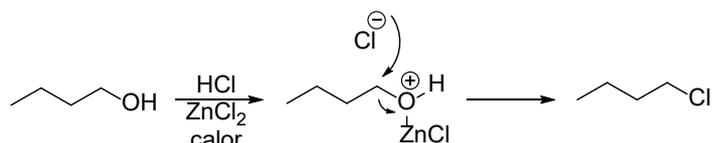


Halogenuros de alquilo a partir de alcoholes por tratamiento con haluros de hidrógeno

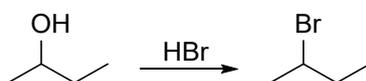
Los alcoholes primarios, secundarios y terciarios se convierten también en cloruros de alquilo por tratamiento con HCl concentrado.



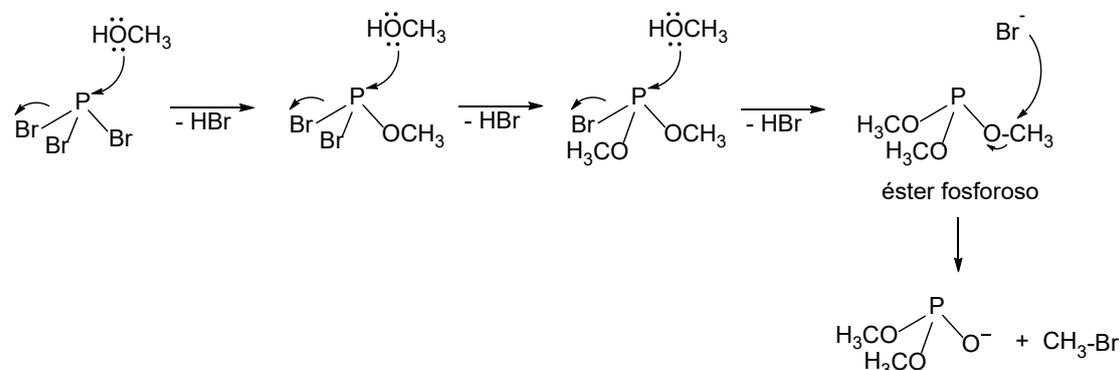
El ácido clorhídrico desempeña dos funciones en estas reacciones: una, transfiere un protón al átomo de oxígeno del alcohol y genera un grupo saliente aceptable (H_2O) y dos, es una fuente de ion cloruro, el nucleófilo. Los alcoholes terciarios reaccionan por un camino $\text{S}_{\text{N}}1$. Los alcoholes secundarios, por ambas rutas. La velocidad de reacción aumenta de manera espectacular con el grado de sustitución. Los alcoholes terciarios se transforman muy rápidamente. La adición del ácido de Lewis ZnCl_2 aumenta la velocidad. La formación de un complejo del $^+\text{ZnCl}$ con el oxígeno del grupo hidroxilo crea un grupo saliente aún mejor que el que se forma por protonación del oxígeno.



La reacción con HBr es mejor porque el HBr es un ácido más fuerte que el HCl y además el Br^- es un nucleófilo más fuerte que el Cl^- .

**Halogenuros de alquilo a partir de alcoholes por tratamiento con trihalogenuros de fósforo**

La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ de tres equivalentes del alcohol con el reactivo conduce a la formación de un éster fosforoso con tres enlaces fósforo-oxígeno. El ion bromuro efectúa después un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ y produce el bromuro de alquilo.

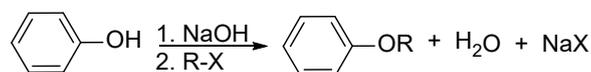
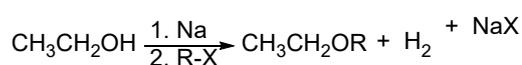
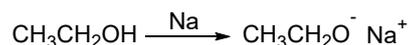


El poder de halogenación es mayor en PCl_5 que en SOCl_2 y este a su vez es mayor que PCl_3 . Los subproductos que obtenemos con estos agentes halogenantes son diferentes.

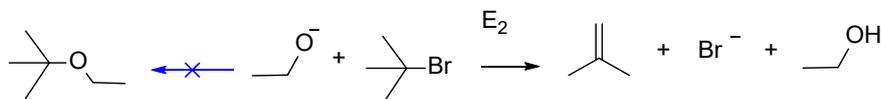
Interconversión de alcoholes y fenoles en éteres

- Síntesis de Williamson

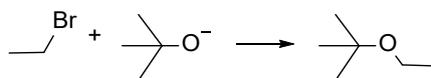
Los iones alcóxido son buenos nucleófilos y desplazan los iones halogenuro de los halogenuros de alquilo, con la consiguiente formación de un nuevo enlace carbono-oxígeno. Los alcóxidos se producen por tratamiento de alcoholes con una base o un metal alcalino.



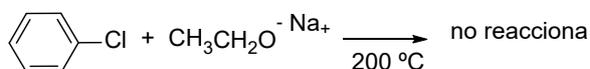
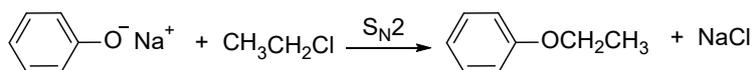
Con los halogenuros terciarios la síntesis de Williamson fracasa por completo ya que predomina la reacción de eliminación porque los alcóxidos son bases fuertes; con halogenuros secundarios los rendimientos de éteres suelen ser bajos porque hay reacciones de eliminación en competencia.



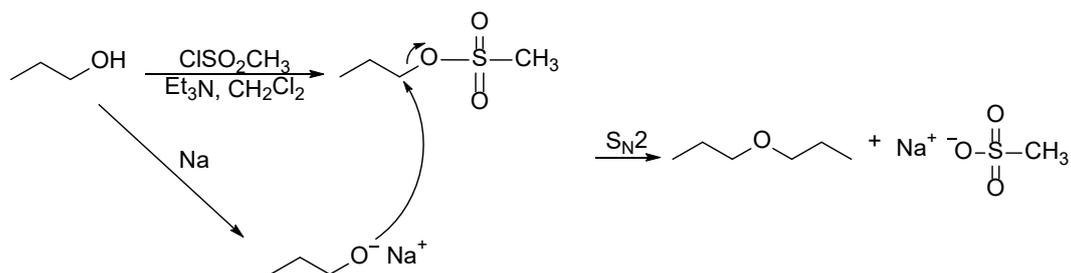
Es conveniente hacer hincapié en que en estas reacciones es preferente preparar la sal sódica del alcohol más sustituido y emplear el halogenuro menos ramificado. Se debe a que compiten las reacciones de sustitución y eliminación, dando la ruta alternativa más cantidad de olefina.



El fenil etil éter puede prepararse a partir del fenóxido y del cloruro de etilo pero no a partir del etóxido y del clorobenceno. En este caso el fallo se debe a la inercia del clorobenceno (no sustituido en orto- o para- con grupos nitro) frente al desplazamiento nucleófilo.

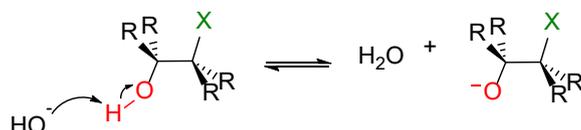


Los éteres sulfónicos se pueden emplear en la síntesis de Williamson de éteres.

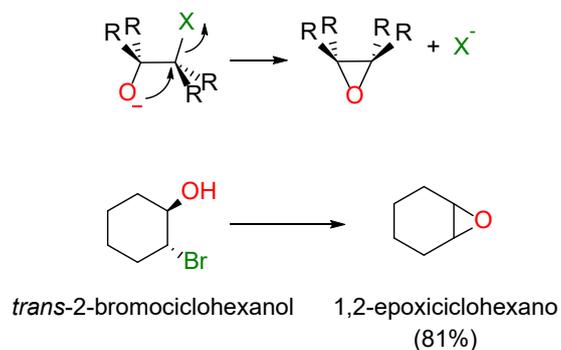


- Formación de éteres cíclicos a partir halohidrinas.

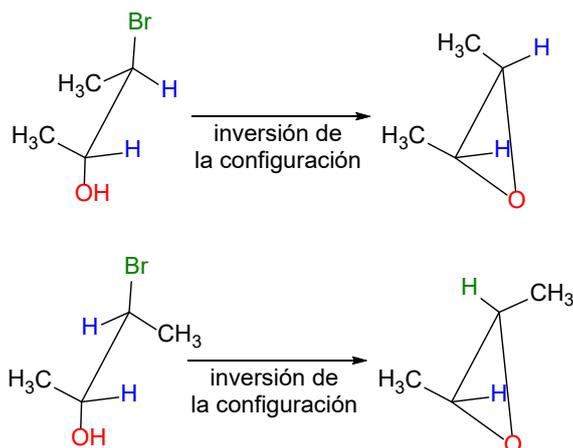
Las halohidrinas se convierten fácilmente en epóxidos (éteres cíclicos) por tratamiento con bases. La reacción con base lleva a la función alcohol de la halohidrina a un equilibrio con su correspondiente alcóxido:



Como una síntesis de éteres de Williamson intramolecular el oxígeno del alcóxido ataca al carbono que lleva el grupo saliente haluro, dando un epóxido. El nucleófilo se acerca al carbono por el lado opuesto al enlace con el grupo saliente:



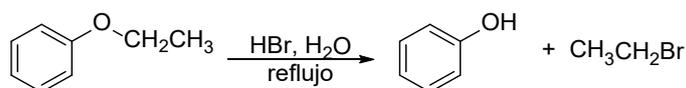
La reacción de sustitución nucleófila intramolecular tiene lugar con inversión de la configuración en el carbono que lleva el grupo saliente.



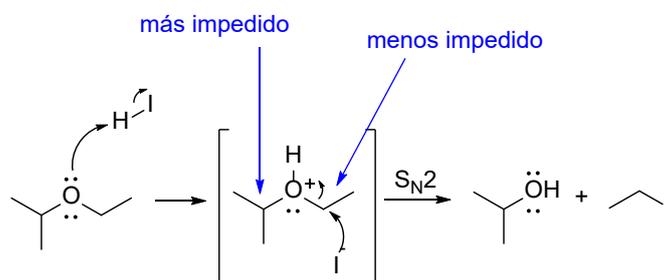
Apertura de éteres a alcoholes/halogenuros de alquilo

- Ebullición con hidrácidos

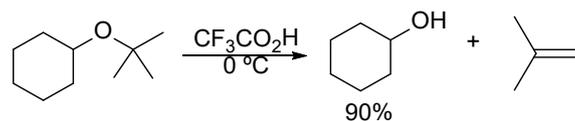
Los éteres no reaccionan con muchos de los reactivos utilizados en química orgánica, lo que explica su amplio uso como disolventes en las reacciones. Los halógenos, los ácidos diluidos, las bases y los nucleófilos no afectan a la mayor parte de los éteres. De hecho, sólo los ácidos fuertes los rompen.



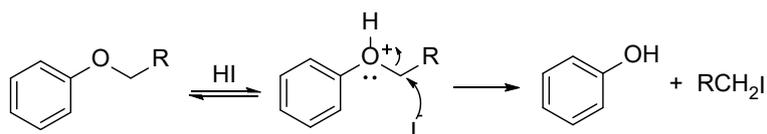
Además del H^+ , el HBr también rompe los éteres, pero no lo hace el HCl . Las rupturas ácidas de los éteres son típicas de las reacciones de sustitución nucleofílica. Los éteres de alquilo primarios y secundarios reaccionan por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, donde I^- o Br^- ataca al éter protonado en el sitio con menor impedimento. Esto suele derivar en la ruptura selectiva en un alcohol sencillo y un halogenuro de alquilo sencillo. Por ejemplo:



Los éteres terciarios, bencílicos y arílicos se rompen por un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{E}1$ porque estos sustratos pueden producir carbocationes estables como intermedios. Con frecuencia estas reacciones son rápidas y se efectúan a temperaturas moderadas. Por ejemplo:

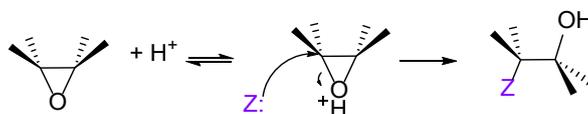


En la ruptura de los feniléteres no se forma nunca el halogenuro de arilo, ya que los fenoles no sufren reacciones de sustitución nucleófila aromática. La sustitución tiene lugar en el lado alquílico saturado

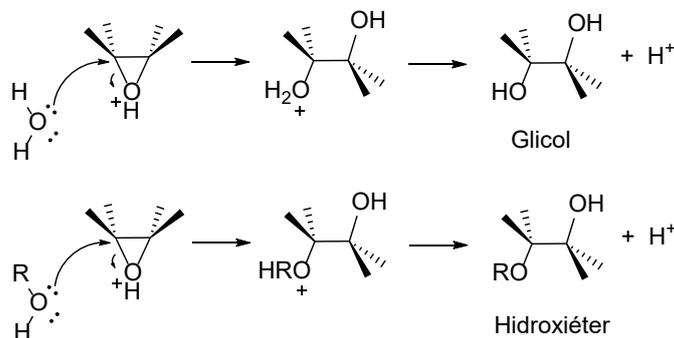


• Aperturas de epóxidos

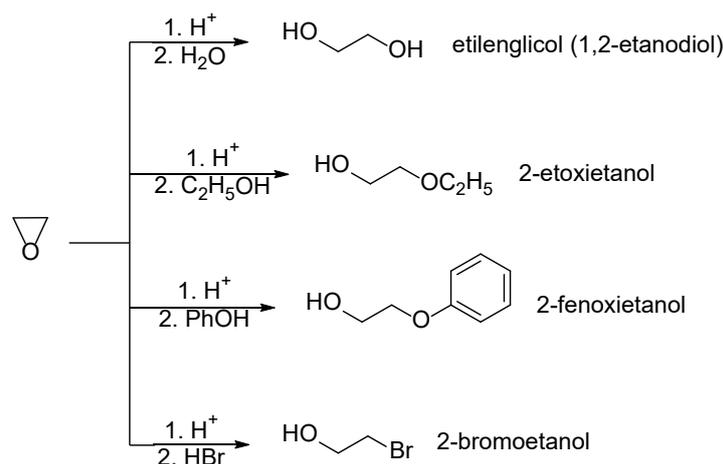
La alta reactividad de los epóxidos se debe a la gran tensión que hay en el anillo C-O-C. Los ángulos de enlace en el anillo tienen un promedio de 60°, son considerablemente más pequeños de lo normal en un carbono tetraédrico. Los enlaces son más débiles que en un éter ordinario, y la molécula es menos estable. La apertura de epóxidos puede estar catalizada por ácidos, y por bases. Algunas de las reacciones más importantes son: apertura de epóxidos por catálisis ácida.



Como los otros éteres, un epóxido puede convertirse por acción de un ácido en un epóxido protonado, que puede ser atacado por cualquier agente nucleófilo.

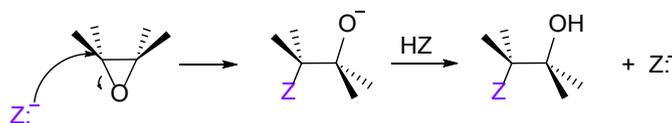


Una característica importante de las reacciones de epóxidos es la formación de compuestos que contienen dos grupos funcionales. Así la reacción con agua da lugar a un glicol; la reacción con un alcohol da lugar a un compuesto que es a la vez éter y alcohol.

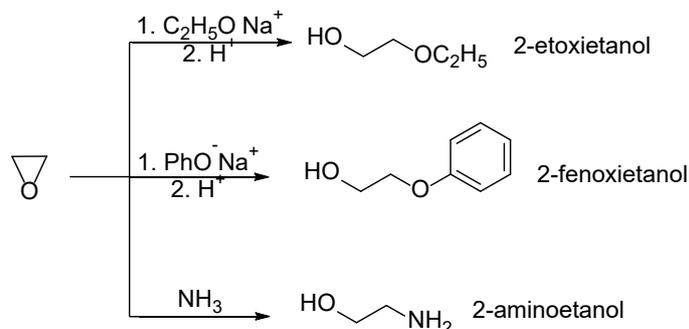


• Ruptura de epóxidos por catálisis básica

A diferencia de los éteres ordinarios, los epóxidos pueden ser rotos bajo condiciones alcalinas.

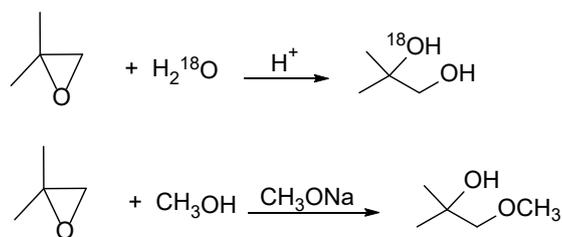


Aquí es el epóxido en sí mismo, no el epóxido protonado el que sufre el ataque del nucleófilo. La menor reactividad del epóxido no protonado es compensada con la mayor basicidad y la mayor fortaleza del agente nucleófilo: alcóxido, fenóxido....



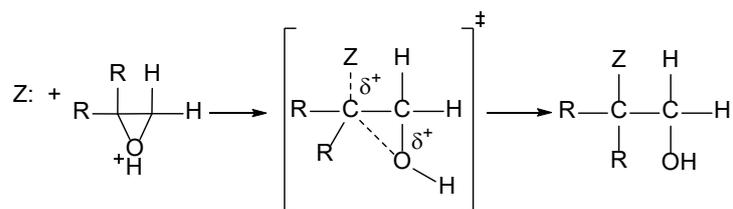
Orientación de la apertura de los epóxidos

Hay dos átomos de carbono en un anillo de epóxido y, en principio, cada uno de esos carbonos puede sufrir un ataque nucleofílico. En un epóxido simétrico, como el óxido de etileno, los dos carbonos son equivalentes y el ataque se produce al azar. Pero en un epóxido asimétrico los carbonos no son equivalentes, y el producto que se obtiene depende de cual tenga más preferencia por ser atacado. El carbono que será atacado depende principalmente de si la reacción es catálisis ácida o básica. Consideremos dos reacciones del óxido de isobutileno.



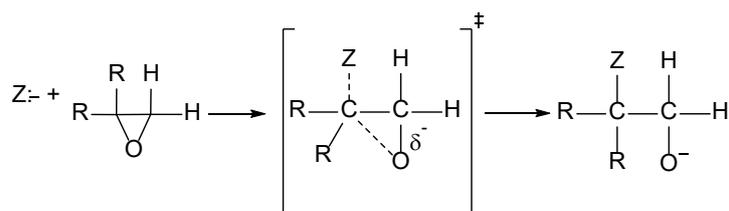
El nucleófilo ataca al carbono más sustituido en la ruptura de catálisis ácida, y al menos sustituido en la ruptura de catálisis básica. El tipo de mecanismo involucrado en ambas reacciones es el S_N2 . La ruptura del enlace C-O y el ataque del nucleófilo se producen en un sólo paso. En una reacción S_N2 el carbono pierde electrones que se lleva el grupo saliente, y gana electrones procedentes del nucleófilo, y como resultado no se convierte en un apreciable estado de transición positivo o negativo; los factores electrónicos no son importantes, y los factores estéricos controlan la reactividad. Pero en la ruptura por catálisis ácida de un epóxido, el enlace C-O es débil debido a la tensión angular del anillo, y se ve aún más debilitado por la protonación: el grupo saliente es un hidroxilo alcohólico débilmente básico. El nucleófilo, por otra parte, es débil (agua, alcohol, fenol). Aunque en el estado de transición hay tanto ruptura como formación de enlaces, la ruptura de enlaces ha avanzado más que la formación; el grupo saliente se ha llevado los electrones en un grado mucho mayor con el que el nucleófilo los ha traído al carbono, con lo cual el carbono ha adquirido una carga positiva considerable. El impedimento estereo, por otra parte, es relativamente poco importante, porque tanto el grupo saliente como el nucleófilo están lejos. La estabilidad del estado de transición está determinada principalmente por factores electrónicos, no por factores estéricos. Se puede decir que estas reacciones tienen un considerable carácter S_N1 . El ataque no se produce en el carbono menos sustituido, pero sí en el carbono que mejor puede estabilizar la carga positiva.

Ruptura S_N2 catalizada por ácidos



el enlace se rompe en una extensión mayor de la que se forma, lo que origina una carga parcial positiva sobre el carbono

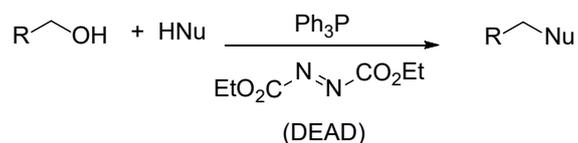
En la ruptura por catálisis básica el grupo saliente es más débil, un oxígeno alcóxido fuertemente básico, y el nucleófilo es un nucleófilo bueno (hidróxido, alcóxido, fenóxido). La ruptura y formación de enlaces está casi equilibrada, y la reactividad está controlada en una forma más usual por los factores estéricos. El ataque se produce sobre el carbono menos sustituido.

Ruptura S_N2 catalizada por bases

la ruptura y formación de enlaces está equilibrada: no se desarrolla ninguna carga sobre el carbono

Reacción de Mitsunobu

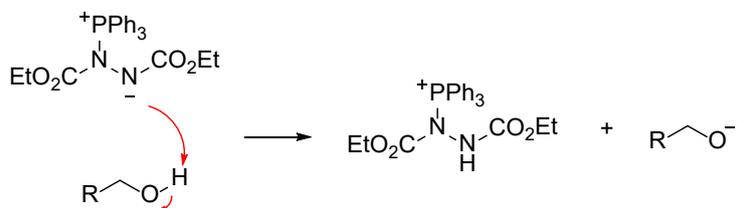
La reacción de Mitsunobu nos permite utilizar un alcohol directamente, sin necesidad de transformar el -OH en un buen grupo saliente, y llevar a cabo una reacción S_N2. En esta reacción el alcohol es el electrófilo, y el nucleófilo puede ser cualquiera que elijamos. Además, intervienen otros dos reactivos: la trifenilfosfina (Ph₃P) y el azobisdicarboxilato de dietilo (DEAD).



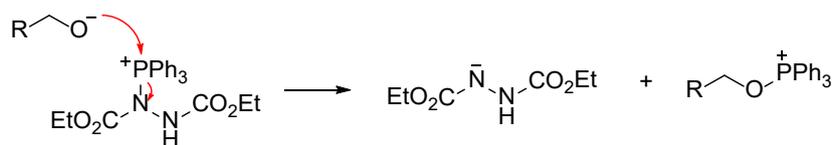
La fosfina se adiciona al débil enlace pi N=N para dar un anión estabilizado por uno de los grupos éster.



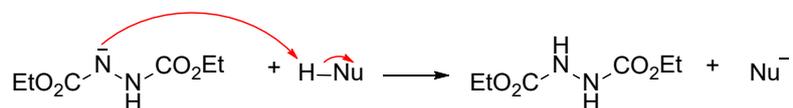
Este anión es suficientemente básico para arrancar un protón del alcohol y formar un alcóxido.



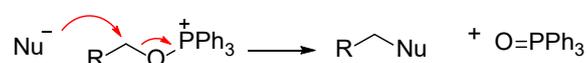
El alcóxido que se ha formado ataca al átomo de fósforo cargado positivamente y desplaza a un anión nitrogenado estabilizado con el grupo éster.



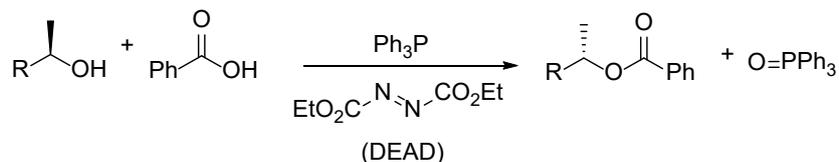
Este anión arranca un protón del nucleófilo



Finalmente, este anión del nucleófilo ataca al derivado de fósforo del alcohol en un proceso SN2 con desplazamiento del óxido de fósforo como grupo saliente



La gran ventaja de la reacción de Mitsunobu es que permite sustituir un -OH por un nucleófilo con inversión de la configuración.



Transformaciones haluros de alquilo-tioles y sulfuros

Síntesis de tioles

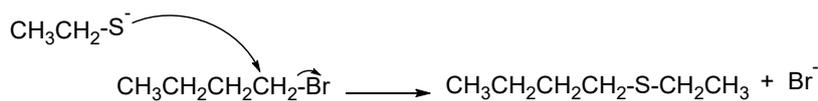
Los tioles pueden ser preparados vía reacción SN2 entre hidrosulfuro de sodio (NaSH) y un haluro de alquilo apropiado.



Esta reacción puede ocurrir incluso en sustratos secundarios sin competición de reacciones E2 porque el ion hidrosulfuro (HS⁻) es un excelente nucleófilo y una base débil.

Síntesis de sulfuros (tioéteres)

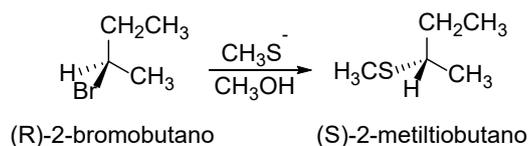
Los sulfuros o tioéteres, que son los análogos con azufre de los éteres, pueden obtenerse a partir de los tioles en reacciones de sustitución nucleófila análogas a la síntesis de Williamson de éteres, siguiendo un proceso SN2 y utilizando ion tiolato como nucleófilo.



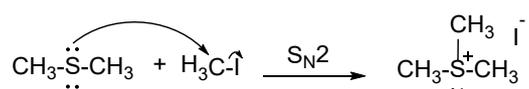
Los tioles son más ácidos que el agua, por lo tanto, los iones tiolato se generan fácilmente mediante la reacción de un tiol con hidróxido sódico acuoso.



Al ser el azufre más voluminoso y más polarizable que el oxígeno sus electrones de valencia están retenidos con menos fuerza por el núcleo, ya que se encuentran en orbitales más distantes del mismo, por lo que los iones tiolato son incluso mejores nucleófilos que los iones alcóxido. La reacción funciona bien con haluro de metilo y haluros de alquilo primarios. Los tiolatos son nucleófilos tan efectivos que los haluros de alquilo secundarios con frecuencia reaccionan para dar lugar a productos de sustitución SN2 con buenos rendimientos. Cuando el tiolato ataca a un centro quiral se produce inversión de la configuración.



Los sulfuros son nucleófilos relativamente fuertes y atacan a los haluros de alquilo no impedidos para dar lugar a sales de sulfonio.



Las sales de sulfonio son buenos agentes alquilantes debido a que el grupo saliente es un sulfuro neutro

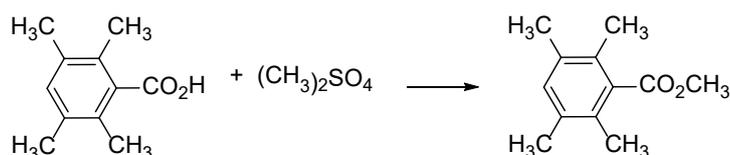
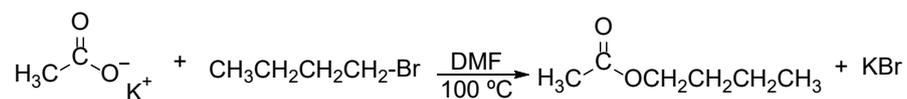


Las sales de sulfonio son agentes alquilantes comunes en los sistemas biológicos, por ejemplo, la activación de la metionina por parte del ATP transcurre a través de la sal de sulfonio S-adenosilmetionina (SAM), un agente metilante biológico.

Anión carboxilato como nucleófilo

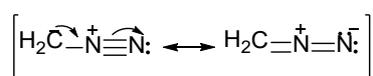
Sobre halogenuros de alquilo

La alquilación del átomo de oxígeno de una sal de ácido carboxílico constituye una ruta hacia los ésteres.

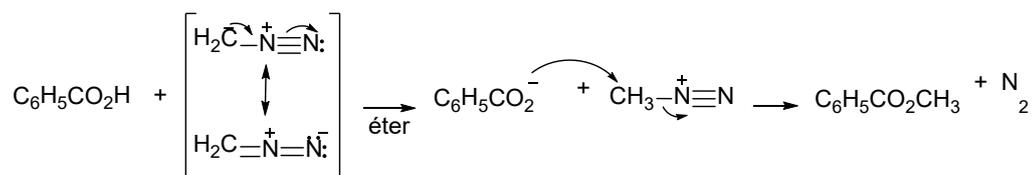


Sobre el diazometano

El diazometano es un interesante agente alquilante que puede utilizarse para preparar ésteres metílicos a partir de ácidos carboxílicos. La molécula de diazometano se representa adecuadamente en forma de un híbrido de resonancia.



En presencia de una fuente de protones, el diazometano se convierte en un agente metilante muy reactivo. Su elevada reactividad es el resultado de la presencia de un excelente grupo saliente: el nitrógeno gaseoso.

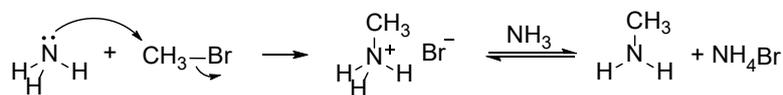


El diazometano es un gas tóxico que se utiliza normalmente en solución etérea a baja temperatura. En ciertas circunstancias, explota violentamente.

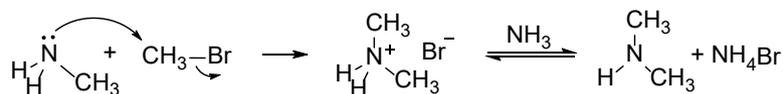
Síntesis de aminas

Por reacción de amoníaco, aminas o aniones nitrogenados, el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, por eso las alquilaminas son más nucleófilas que los alcoholes. Existen

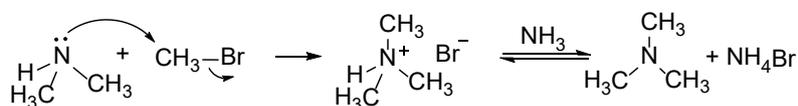
diferencias entre los nucleófilos del nitrógeno y los del oxígeno: el NH_3 y la alquilamina reaccionan fácilmente como moléculas neutras con los halogenuros de alquilo en una reacción por un proceso $\text{S}_\text{N}2$, mientras los nucleófilos del oxígeno han de convertirse en alcóxidos primero. Al reaccionar un alquilo primario o secundario con amoníaco se produce una amina primaria, difícil de aislar ya que reacciona de nuevo con el halogenuro de alquilo.



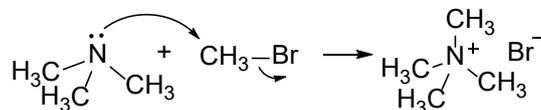
El producto inicial, la sal de amonio, no es nucleofílica (carece de pares no electrónicos sobre el nitrógeno). Sin embargo, el intercambio de protones entre la sal y el amoníaco produce la metilamina, la cual ya posee un par de electrones solitario. Dicha metilamina es un nucleófilo (tiene pares electrónicos) y reacciona con el CH_3Br para formar bromuro de dimetilamonio.



De modo que este mecanismo se repite hasta que se reemplazan todos los hidrógenos por metilos, para formar la trimetilamina.

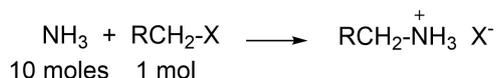


La cual puede sufrir una reacción de sustitución al reaccionar con el bromuro de metilo y dar bromuro de tetrametilamonio; el cual no tiene hidrógenos, con lo que no se puede crear una amina nucleofílica por desprotonación. En estas reacciones las transferencias de protones son muy rápidas.

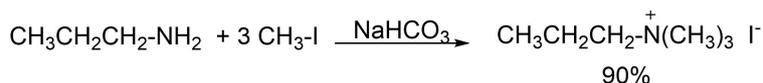


La conversión global se compone de cuatro etapas, cada una con su propia velocidad de reacción. La velocidad de estas reacciones de alquilación disminuye a medida que aumenta el grado de sustitución en el nitrógeno. Sin embargo, es difícil controlar la alquilación del nitrógeno para obtener sólo la amina primaria, secundaria o terciaria. Algunas aplicaciones sintéticas de este método: para conseguir la formación selectiva de un producto se han de controlar las condiciones de reacción. Por ejemplo, para preparar aminas primarias (RNH_2), se podría emplear un exceso de amoníaco, ya que la concentración de éste permanece más alta que la del producto a

lo largo de la reacción. Además, la velocidad de alquilación del NH_3 es mucho mayor que la de la metilamina.

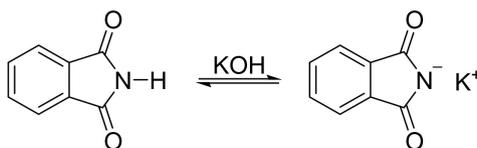


Para sales de tetralquilamonio: fuerte exceso de haluro de alquilo. Por ejemplo:

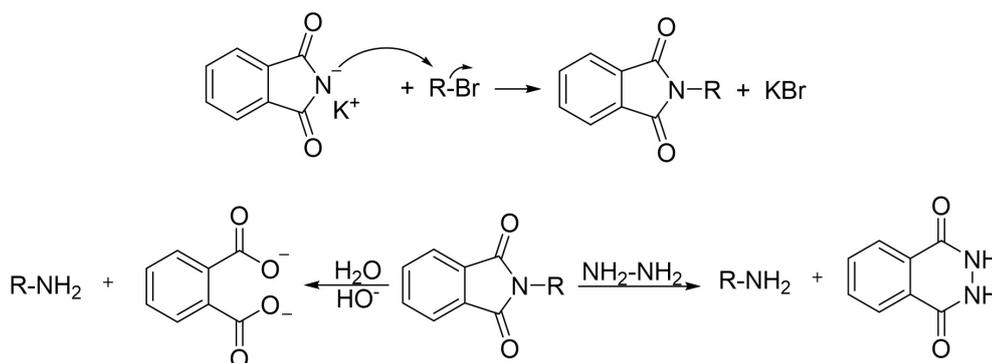


Síntesis de Gabriel

En la síntesis de Gabriel se emplea ftalmida en vez de NH_3 . El anión formado por desprotonación de ftalmida reacciona como nucleófilo en un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$. En la ftalmida el nitrógeno no es nucleofílico porque su par solitario está deslocalizado por el sistema de enlaces p. No obstante, su protón es ácido y por eso la ftalmida se desprotona con KOH para crear el anión.



El anión ftalmida se comporta como nucleófilo cuando ataca a un halogenuro de alquilo (RX) o a un tosilato (ROT s) primario o secundario, con uno terciario daría fundamentalmente el producto de eliminación.

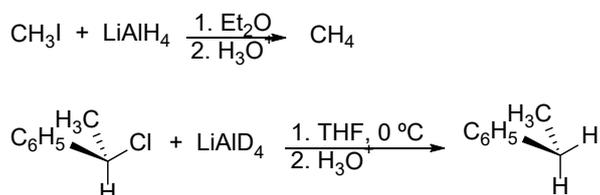


La reacción de la N-alquilftalmida con hidrazina ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$), libera la amina primaria. La dificultad para controlar la alquilación de una amina sencilla se evita en la síntesis de Gabriel con la construcción de un sistema en el cual el producto no sufre con facilidad la reacción que le dio origen. Algunos ejemplos son:

Procesos de reducción mediante reacciones de sustitución nucleófila

Reacciones de hidrogenólisis por acción de iones hidruro

Permite convertir un grupo funcional en un hidrocarburo. El proceso sigue un mecanismo SN₂ y transcurre normalmente con una inversión de configuración.



Los epóxidos, se abren produciendo alcoholes. En esta reacción SN₂, el hidruro ataca sobre el átomo de carbono menos impedido.



La utilidad del hidruro de litio y aluminio queda limitada cuando existen en la molécula otros grupos que también podrían reducirse. El borohidruro sódico es una fuente de hidruro menos reactiva que resulta de utilidad con halogenuros bencílicos y terciarios y con tosilatos.



Procesos que implican modificación del esqueleto carbonado

Las reacciones que forman enlaces C-C son de gran importancia en síntesis orgánicas porque son capaces de convertir compuestos orgánicos en otros de mayor tamaño. La formación de un nuevo enlace C-C mediante una reacción SN₂ requiere un carbanión como nucleófilo.



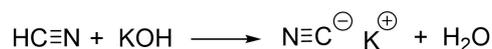
Los carbaniones son nucleófilos y bases fuertes, y reaccionan por un mecanismo SN₂. Se obtienen buenos rendimientos de productos de sustitución sólo con haluros o tosilatos primarios. Con sustratos secundarios y terciarios dan fundamentalmente productos de eliminación. Uno de los métodos más comúnmente usado para preparar carbaniones consiste en la abstracción de un protón a partir de un carbono por una base fuerte en una reacción de tipo ácido-base

Vamos a centrarnos en las siguientes reacciones de sustitución nucleófila que dan lugar a nuevos enlaces C-C: Síntesis de nitrilos. Reacciones con acetiluros metálicos. Reacciones de

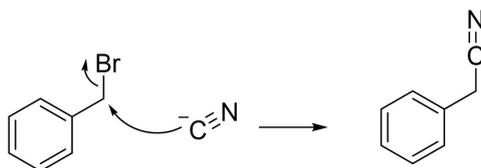
sustitución nucleófila con carbaniones. Reacciones de sustitución nucleófila con compuestos organometálicos.

Síntesis de nitrilos

El HCN es tóxico, soluble en H₂O y gaseoso a temperatura ambiente. Por esto es preferible usar sales estables, como el cianuro de potasio o sodio, las cuales, aunque tóxicas, son sólidos no volátiles. De este modo:



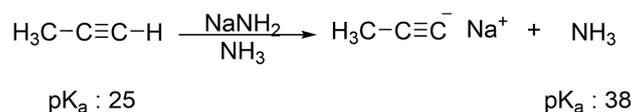
Los aniones cianuro son buenos nucleófilos, y reaccionan con halogenuros de alquilo y ésteres sulfónicos con formación de enlaces C-C.



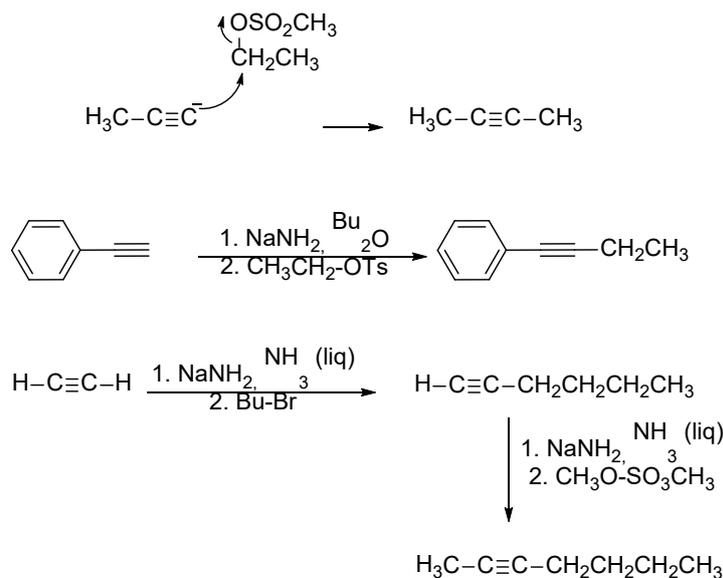
Es un método para alargar la cadena carbonada en un átomo de carbono; además de introducir un grupo nitrilo que se puede transformar en otros grupos funcionales.

Reacciones con acetiluros metálicos

Es un método empleado para alargar la cadena en dos o más átomos de carbono. Es un proceso S_N2. Para formar un acetiluro se sigue la siguiente reacción:

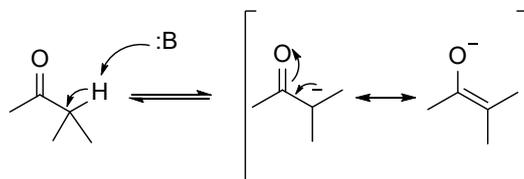


Los aniones acetiluro son buenos nucleófilos, y reaccionan con los halogenuros de alquilo y los ésteres sulfónicos con formación de enlaces C-C. Por ejemplo, el siguiente proceso se lleva a cabo mediante un mecanismo S_N2:

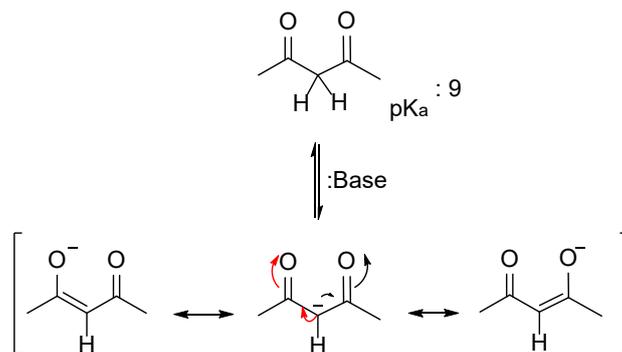


Reacciones de sustitución nucleófila con carbaniones

El aumento de acidez de los compuestos β -dicarbonílicos es debido a que el anión enolato resultante está estabilizado por deslocalización de la carga negativa sobre dos grupos carbonilo. Como ya se ha indicado la sustitución mediante un nucleófilo del carbono es uno de los métodos principales para la construcción de nuevos esqueletos carbonados. También hemos visto que una de las maneras de obtener carbaniones era por abstracción de un protón unido a un carbono por acción de una base. Tanto la velocidad de desprotonación como la estabilidad del carbanión resultante están favorecidas por la presencia de sustituyentes que puedan estabilizar la carga negativa. Los aldehídos, cetonas y derivados de ácido carboxílico (ésteres, amidas, etc.) que tiene protones en el carbono en α respecto al grupo carbonilo pueden ser desprotonados para formar aniones que reciben el nombre de aniones enolato.



La formación de aniones enolato es relativamente simple cuando dos grupos adyacentes pueden estabilizar la carga negativa. Estos compuestos se dice que tienen metilenos activos.

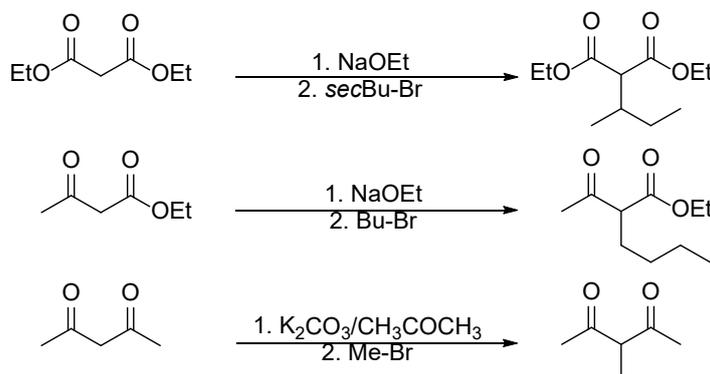


En la Tabla 7.2 se indican las constantes de acidez para algunos compuestos β -dicarbonílicos.

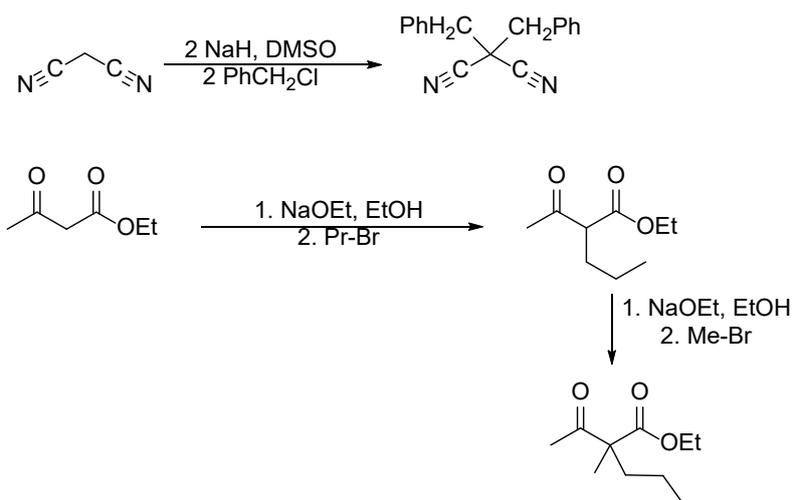
Sustrato	Nombre	pK_a
$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$	malonato de dietilo	13
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	acetoacetato de etilo	11
$(\text{CN})_2\text{CH}_2$	malononitrilo	11
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{C}_2\text{H}_5$	2,4-pentanodiona	9
$\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	cianoacetato de etilo	9
$(\text{NO}_2)_2\text{CH}_2$	dinitrometano	4

Tabla 7.2. Valores de pK_a para algunos compuestos β -dicarbonílicos.

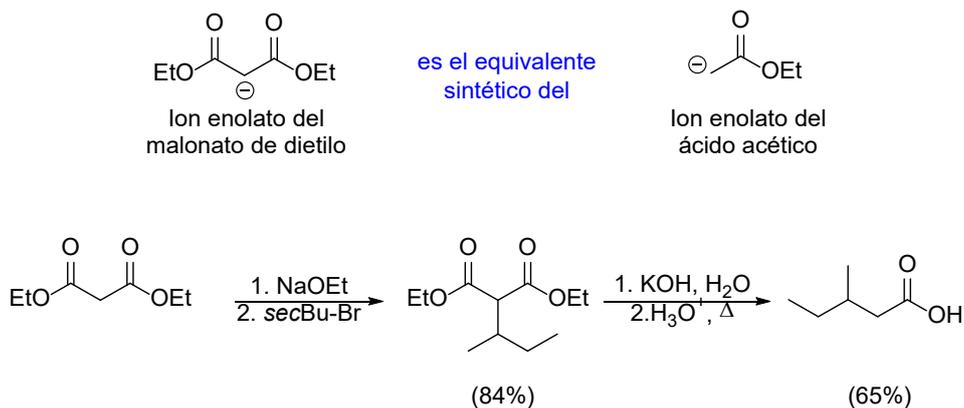
Cuando el sustrato es un éster se utiliza para la formación del enolato el alcóxido correspondiente a la porción alcohólica del éster.



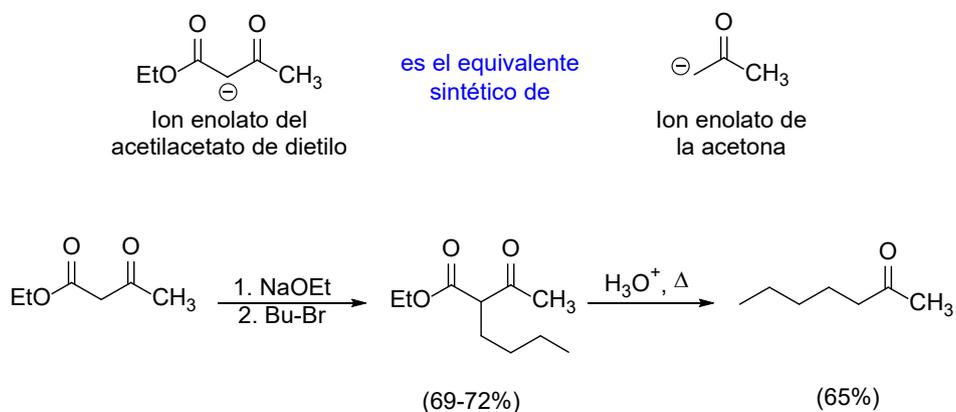
Cuando existen dos átomos de hidrógeno ácidos sobre el mismo carbono son posibles la monoalquilación y la dialquilación. El control de las cantidades de reactivos permite llevar a cabo la dialquilación con el mismo reactivo o dos monoalquilaciones sucesivas con dos agentes alquilantes diferentes.



La descarboxilación del producto alquilado amplía las posibilidades sintéticas de las reacciones de alquilación de enolatos. La descarboxilación de ésteres malónicos da ácidos acéticos sustituidos, se dice que el malonato de dietilo es el equivalente sintético del ácido acético:

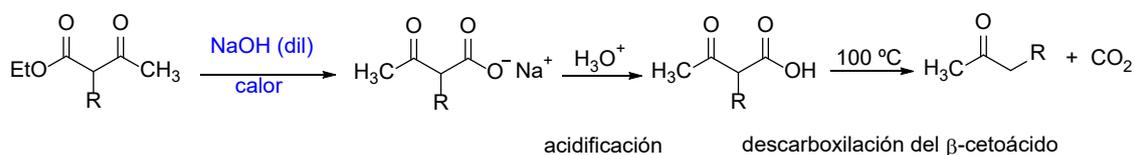


La descarboxilación de ésteres acetilacéticos proporciona metilcetonas sustituidas, por ello se dice que el acetilacetato de etilo es el equivalente sintético de la acetona:

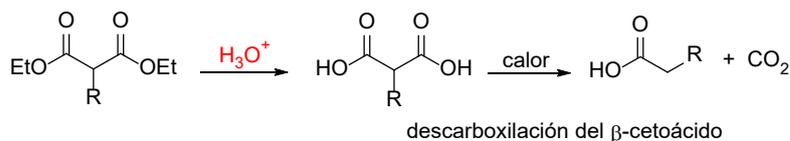


Se utilizan dos métodos alternativos para efectuar la descarboxilación: saponificación del éster seguida de calefacción en medio ácido.

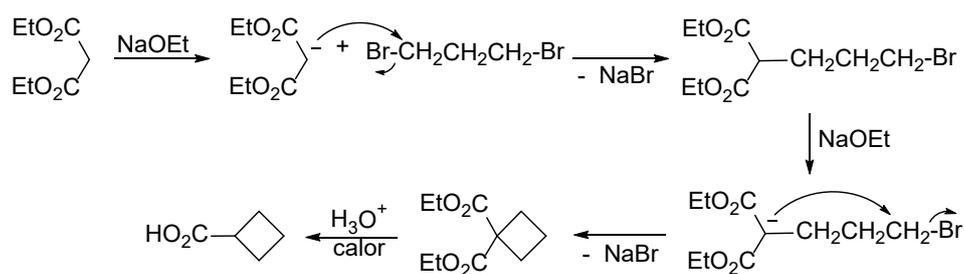
hidrólisis básica



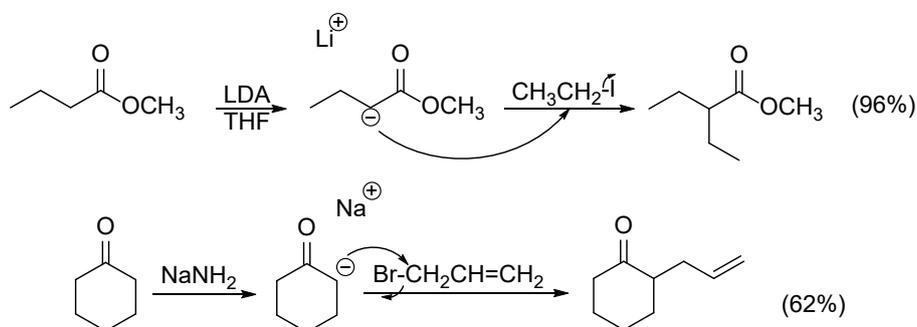
hidrólisis ácida



La dialquilación de un anión enolato mediante la utilización de un dihalogenoalcano constituye una excelente ruta hacia compuestos cíclicos. El segundo paso es una alquilación intramolecular y se encuentra favorecida respecto a la reacción con una segunda molécula de anión.

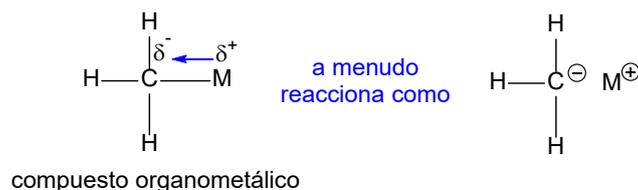


Incluso los compuestos que tienen un sólo grupo promotor de acidez pueden también alquilarse. Es necesario utilizar una base suficientemente fuerte para convertir todo el sustrato en anión y añadir luego el agente alquilante. En estos casos se suele utilizar diisopropilamido de litio (LDA), que es una base muy fuerte e impedida estéricamente.

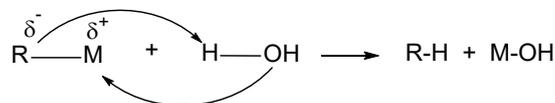


Reacciones de sustitución nucleófila con compuestos organometálicos

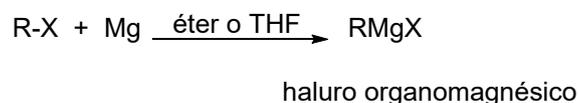
En los compuestos organometálicos, debido a que el metal es menos electronegativo que el carbono, el enlace está polarizado en la dirección opuesta a la de la mayoría de los compuestos orgánicos, es decir, el extremo negativo del dipolo está sobre el carbono y el extremo positivo sobre el metal. Aunque el enlace carbono-metal es covalente, muchos compuestos organometálicos reaccionan como si fueran carbaniones y son útiles como nucleófilos del carbono.



Los organometálicos más frecuentemente utilizados son los organomagnésicos (reactivos de Grignard) y los organolitícos. Estos compuestos además de nucleófilos fuertes son también bases fuertes y reaccionan con cualquier compuesto que tenga un hidrógeno unido a un átomo electronegativo tales como oxígeno, nitrógeno, o azufre mediante reacciones ácido-base. En presencia de agua, sufren hidrólisis, a menudo violenta, por lo tanto, deben ser utilizados en condiciones anhidras.



Los organolitícos y los organomagnésicos se forman por tratamiento de un halogenuro de alquilo (metílico, alquílico: 1º, 2º y 3º, cicloalquílico, alquenílico o arílico) con un metal en éter o THF como disolventes.



Los átomos metálicos de los compuestos de organomagnesio y organolitio se coordinan bien con los átomos de oxígeno de los éteres, por lo que el tetrahidrofurano (THF) o el éter etílico son buenos disolventes para formar organometálicos y para sus reacciones posteriores.

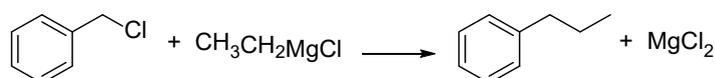
Aplicación a la síntesis de hidrocarburos

Reacción de Grignard

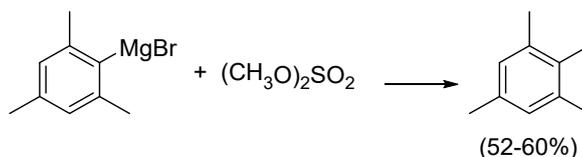
Estos reactivos son útiles para la prolongación de cadenas hidrocarbonadas.



Un reactivo de Grignard tiene cierto carácter de carbanión y aunque no reaccione con la mayoría de los halogenuros de alquilo, sí lo hace con los más «activos» como los de metilo, alilo o de bencilo.

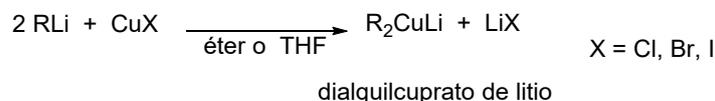


También se producen alquilaciones con reactivos de Grignard sintéticamente útiles con sulfatos y sulfonatos de alquilo.



Reacción con dialquilcupratos de litio

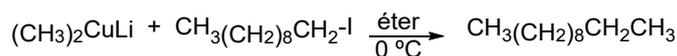
El reactivo organocúprico más utilizado es el dialquilcuprato de litio, que se obtiene por transmetalación, es decir, por reacción de un compuesto organometálico con una sal inorgánica, en la cual el sustituyente carbonado se transfiere de un metal a otro.



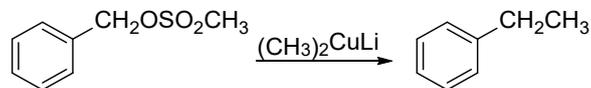
Los organocupratos más utilizados son aquellos en los que el grupo alquilo es primario. Los dialquilcupratos de litio reaccionan con los haluros de alquilo para dar alcanos.



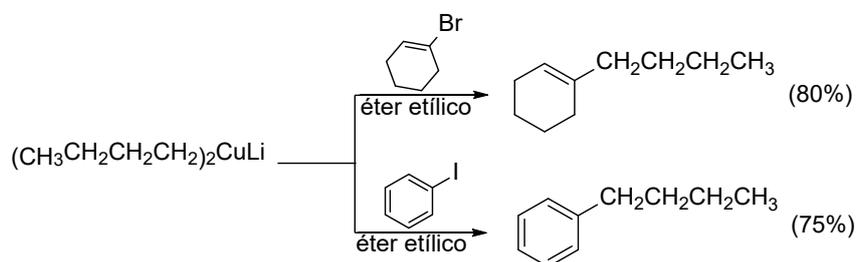
Los haluros de alquilo primarios, especialmente los yoduros, son los mejores sustratos.



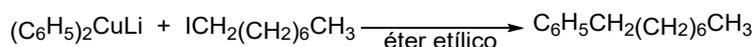
Los ésteres *p*-toluensulfonato son sustratos adecuados y son algo más reactivos que los haluros.



Estos organocupratos reaccionan también con haluros de vinilo y de arilo a pesar de que estos compuestos son muy poco reactivos frente al ataque nucleófilo.

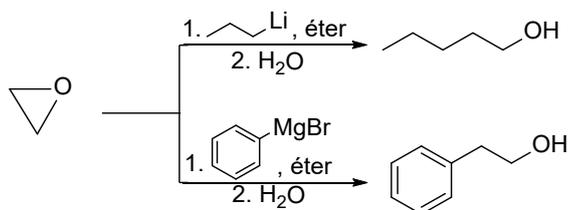


Los diarilcupratos de litio se preparan de la misma forma que los dialquilcupratos de litio y sufren reacciones comparables con los haluros de alquilo primario:



Aplicación a la síntesis de alcoholes

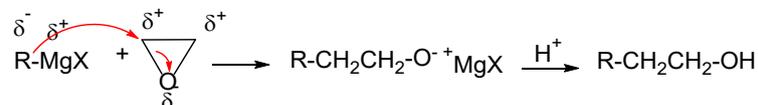
Los compuestos organolíticos y organomagnésicos atacan nucleofílicamente a uno de los carbonos del epóxido y debido a que el anillo está altamente tensionado se rompe formando un nuevo enlace carbono-carbono y un alcóxido metálico. La posterior acidificación produce el alcohol.



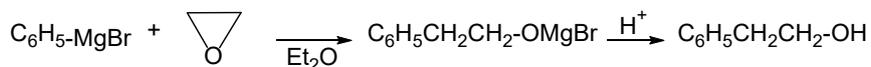
Permite la síntesis de un alcohol a partir un compuesto de organolitio o de Grignard y un epóxido. Y como el reactivo de Grignard se puede obtener de la siguiente manera:



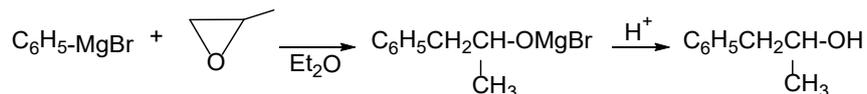
Este método nos permite extender la cadena en dos o más eslabones.



Por ejemplo:



Con epóxidos asimétricamente sustituidos el ataque del reactivo de Grignard se produce en el carbono menos sustituido, formándose el alcohol más sustituido.



Bibliografía

- Brown H.P; Foote C.S.; Iverson V.L.; Anslyn E.A. (2012). *Organic Chemistry*, 6ª ed. Brooks/Cole Cengage Learning.
- Ingold, C.K (1953). *Structure and mechanism in organic chemistry*. London: G Bell and Sons.
- Calvin D. Ritchie (1972). *Acc. Chem. Res*, 5(10), 348-354.
- Mayr, H., Bug T., Gotta, M.F., Hering, N., Irrgang, B., Janker, B., Kempf, B., Loos R., Ofial, A.R., Remennikov, G. y Schimme, H. (2001). *J. Am. Chem. Soc*, 123(39), 9500-9512.
- Phan, T.B , Breugst, M.; Mayr, H. (2006). *Angewandte Chemie*, 45(23), 3869 – 3874.
- Pine, S.H.; Hendrickson, J.B.; Cram D.J.; Hammond G.S. (1982). *Química Orgánica*. McGraw-Hill.
- Swain, C.G. Scott C.B. (1953). *J. Am. Chem. Soc*, 75(1), 141-147.

CAPÍTULO 8

Mecanismos de las adiciones nucleofílicas al carbonilo

Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti

Los orbitales π y π^* del grupo carbonilo (C=O) presentan una configuración análoga a la del doble enlace carbono-carbono (C=C), aunque con una simetría reducida. En particular, los dos electrones del enlace π se localizan en el orbital molecular enlazante π . La distribución electrónica resultante refleja una mayor densidad electrónica en las proximidades del átomo de oxígeno, debido a su mayor electronegatividad, en comparación con el entorno del átomo de carbono, que posee un carácter más electropositivo. (Figura 8.1).

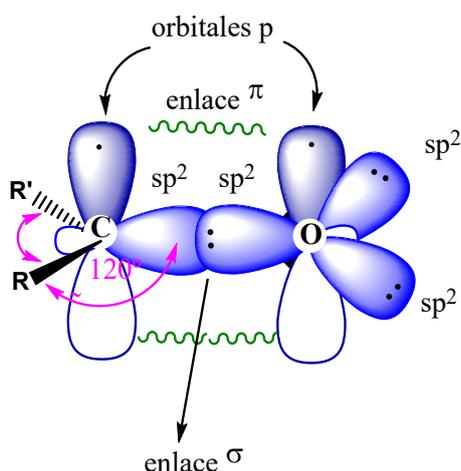


Figura 8.1. Dibujo de orbitales del grupo carbonilo (se omiten los orbitales sp^2 que enlaza al C con R y R').

Dado que el oxígeno es más electronegativo que el carbono, la densidad electrónica en el grupo carbonilo (C=O) se distribuye de manera desigual. Esta polarización se manifiesta claramente al considerar las estructuras de resonancia que representan al grupo carbonilo, donde una de ellas refleja una separación formal de cargas. (Figura 8.2).

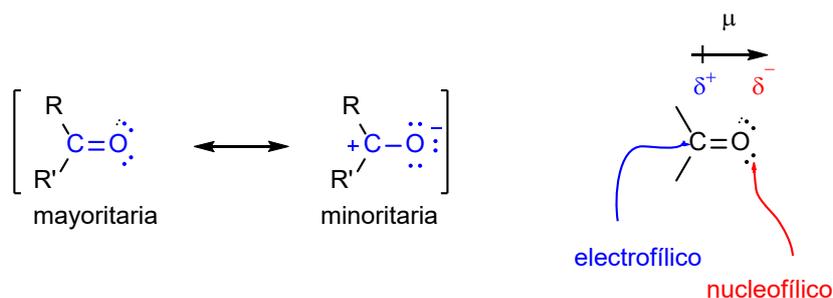


Figura 8.2. Resonancia y polaridad del carbonilo.

La primera estructura de resonancia del grupo carbonilo es la que más contribuye al híbrido resonante, ya que maximiza el número de enlaces y minimiza la separación de cargas. No obstante, la segunda estructura, aunque menos representativa, resulta clave para interpretar el relativamente alto momento dipolar observado en los compuestos carbonílicos, al reflejar una separación formal de cargas entre los átomos de oxígeno y carbono.

En términos de estructura orbital, como ya se ha mencionado, el doble enlace C=O del grupo carbonilo es análogo al de los alquenos (C=C), ya que en ambos casos se forma mediante la superposición lateral de orbitales p. Sin embargo, el enlace C=O es ligeramente más corto y fuerte que el doble enlace C=C, como consecuencia de la mayor polarización inducida por la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el oxígeno. (Tabla 8.1).

	Longitud de enlace / Å	Energía de enlace / kcal/mol
Enlace C=O de cetona	1,23	178
Enlace C=C de alqueno	1,34	146

Tabla 8.1 Comparación de propiedades de enlace para la insaturación C=O y C=C

La polarización del grupo carbonilo también justifica la reactividad característica de los aldehídos y las cetonas. La segunda estructura de resonancia del grupo C=O revela una distribución de cargas que asigna un carácter electrofílico al átomo de carbono y un carácter nucleofílico al átomo de oxígeno, lo que condiciona los sitios preferenciales de ataque durante las reacciones químicas.

Esta polarización también da lugar a interacciones dipolo-dipolo entre moléculas de aldehídos y cetonas, lo que se traduce en puntos de ebullición más elevados en comparación con hidrocarburos o éteres de masa molecular similar. Sin embargo, debido a la ausencia de enlaces O-H o N-H en su estructura, estos compuestos no pueden formar enlaces de hidrógeno entre sí. Por esta razón, sus puntos de ebullición son, en general, inferiores a los de los alcoholes o aminas de masa molecular comparable.

A pesar de ello, la presencia de dos pares de electrones no compartidos en el átomo de oxígeno permite que las cetonas y aldehídos actúen como aceptores de enlaces de hidrógeno. En consecuencia, pueden establecer interacciones por puente de hidrógeno con moléculas que sí posean enlaces O-H o N-H, como es el caso del agua o los alcoholes. (Figura 8.3).

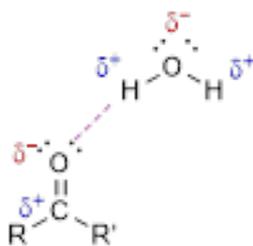


Figura 8.3. Puentes de hidrógeno entre compuestos carbonílicos y agua

Gracias a su capacidad para formar enlaces de hidrógeno como aceptores, los compuestos carbonílicos actúan como buenos disolventes de sustancias polares, como los alcoholes. En particular, los aldehídos y las cetonas de bajo peso molecular presentan una apreciable solubilidad en agua, ya que pueden interactuar mediante puentes de hidrógeno con las moléculas del disolvente.

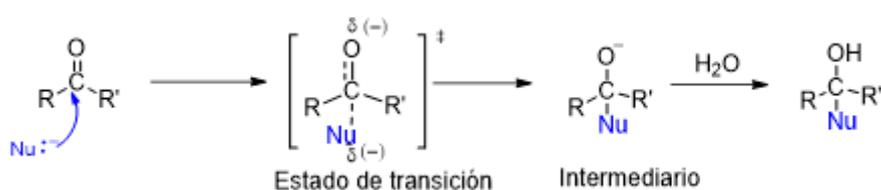
Reacciones de adición nucleofílica al grupo carbonilo

La reactividad del grupo carbonilo se origina en la marcada diferencia de electronegatividad entre el átomo de oxígeno y el de carbono, lo que genera una fuerte polarización del enlace C=O. La transformación más característica de este grupo funcional es la adición nucleofílica, en la cual un nucleófilo y un protón se incorporan al sistema mediante un ataque al doble enlace carbono-oxígeno.

El carbono carbonílico, de carácter electrofílico, presenta hibridación sp^2 y una geometría trigonal plana, lo que lo hace accesible desde ambas caras del plano molecular, sin impedimentos estéricos significativos.

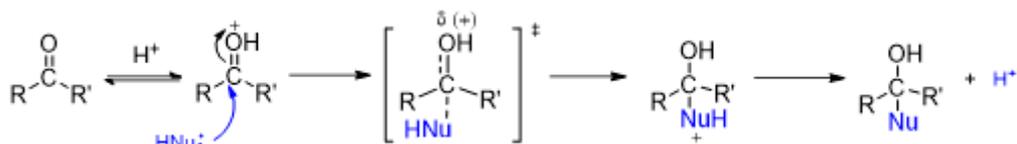
Durante la reacción, el nucleófilo ataca al átomo de carbono del grupo carbonilo, desplazando el par de electrones π hacia el oxígeno y generando un ion alcóxido. Este proceso implica una reconfiguración de la hibridación del carbono desde sp^2 a sp^3 . En una etapa posterior, el ion alcóxido se protona, dando lugar al producto final de la adición nucleofílica.

En el caso de nucleófilos fuertes, el mecanismo propuesto consta de dos etapas, siendo la primera (la adición nucleofílica propiamente dicha) la etapa determinante de la velocidad de reacción.



Una característica distintiva de las reacciones de adición nucleofílica al grupo carbonilo es que también pueden intervenir nucleófilos débiles, siempre que la reacción se lleve a cabo en presencia de un ácido de Lewis. En estas condiciones, uno de los pares de electrones no enlazantes del átomo de oxígeno se coordina con el ácido de Lewis, dando lugar a un complejo ácido-base que presenta una marcada activación electrofílica del carbono carbonílico. Este complejo activado puede ser atacado incluso por nucleófilos de baja reactividad.

Para estos casos, se postula un mecanismo en dos etapas: un preequilibrio inicial de activación (por coordinación o protonación), seguido de una segunda etapa, más lenta y determinante de la velocidad, en la que tiene lugar el ataque nucleofílico.



Adición nucleofílica al grupo carbonilo desde el punto de vista de los orbitales moleculares

Desde el enfoque de los orbitales moleculares, la reacción entre un nucleófilo y un compuesto carbonílico ocurre mediante la interacción entre el orbital de mayor energía ocupado del nucleófilo (HOMO) y el orbital de menor energía desocupado del carbonilo (LUMO), que corresponde al orbital antienlazante π^* .

El ataque nucleofílico sobre el orbital π^* del grupo carbonilo no ocurre en dirección perpendicular al plano del doble enlace C=O, sino que tiene lugar con un ángulo aproximado de 107° . Este ángulo de ataque puede interpretarse como un compromiso geométrico entre dos factores: el máximo solapamiento entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO del carbonilo, y la minimización de la repulsión con la densidad electrónica del enlace π . (Figura 8.4).

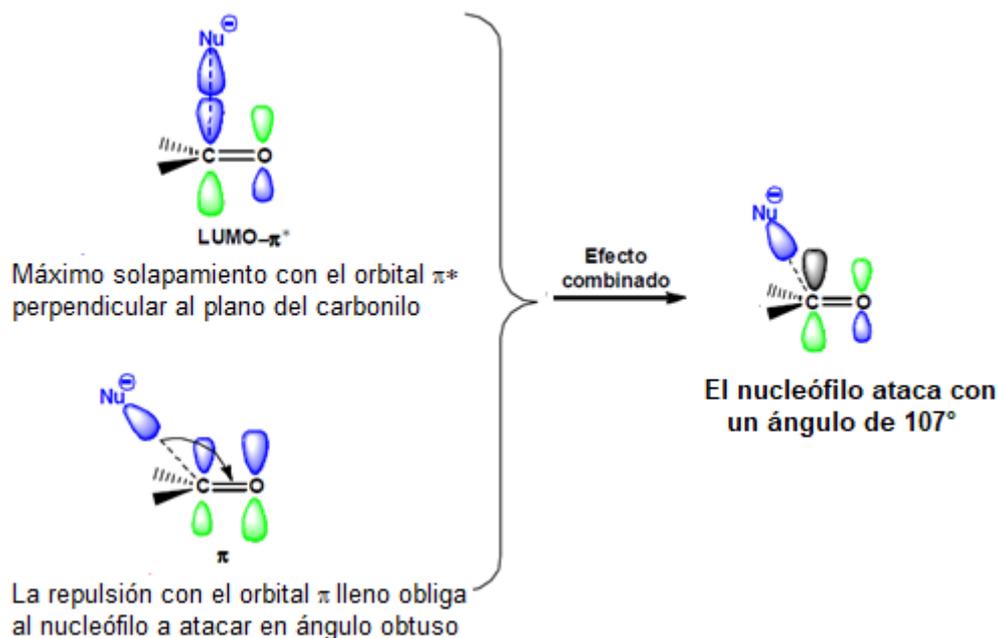


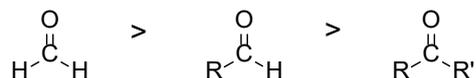
Figura 8.4. Ángulo de ataque del nucleófilo al carbonilo

El orden de reactividad en las reacciones de adición nucleofílica al grupo carbonilo puede interpretarse en función de factores estéricos y electrónicos. En general, los aldehídos son más reactivos que las cetonas, ya que presentan un menor impedimento estérico —al poseer solo un sustituyente alquilo o arilo junto al grupo carbonilo— y, al mismo tiempo, el carbono carbonílico exhibe un mayor carácter electrofílico.

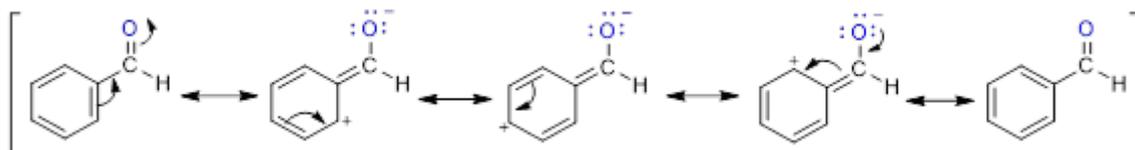
Desde el punto de vista electrónico, los grupos alquilo o arilo actúan como donadores de densidad electrónica por efecto inductivo y de resonancia, reduciendo así la carga parcial positiva sobre el carbono del carbonilo y, por ende, su reactividad frente a nucleófilos.

El efecto estérico se hace especialmente evidente en la formación del intermediario tetraédrico, donde los sustituyentes alrededor del nuevo centro sp^3 se aproximan espacialmente. A medida que aumenta el volumen de estos sustituyentes, las interacciones estéricas se intensifican, desestabilizando el intermediario. Según el postulado de Hammond, esta desestabilización se traduce en un aumento de la energía de activación de la reacción.

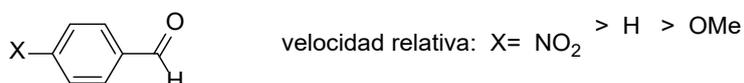
El orden de reactividad general frente a nucleófilos es:



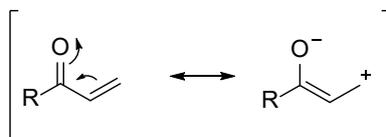
En el caso de que algún sustituyente sea un grupo fenilo, éste pareciera estabilizar aún más al reactivo por efecto de resonancia, causando así una menor reactividad como electrófilo.



Los sustituyentes en un anillo de benceno pueden acelerar o retardar la reacción de adición. Los sustituyentes atractores de electrones favorecerán la reacción, mientras que los donores la retardan.

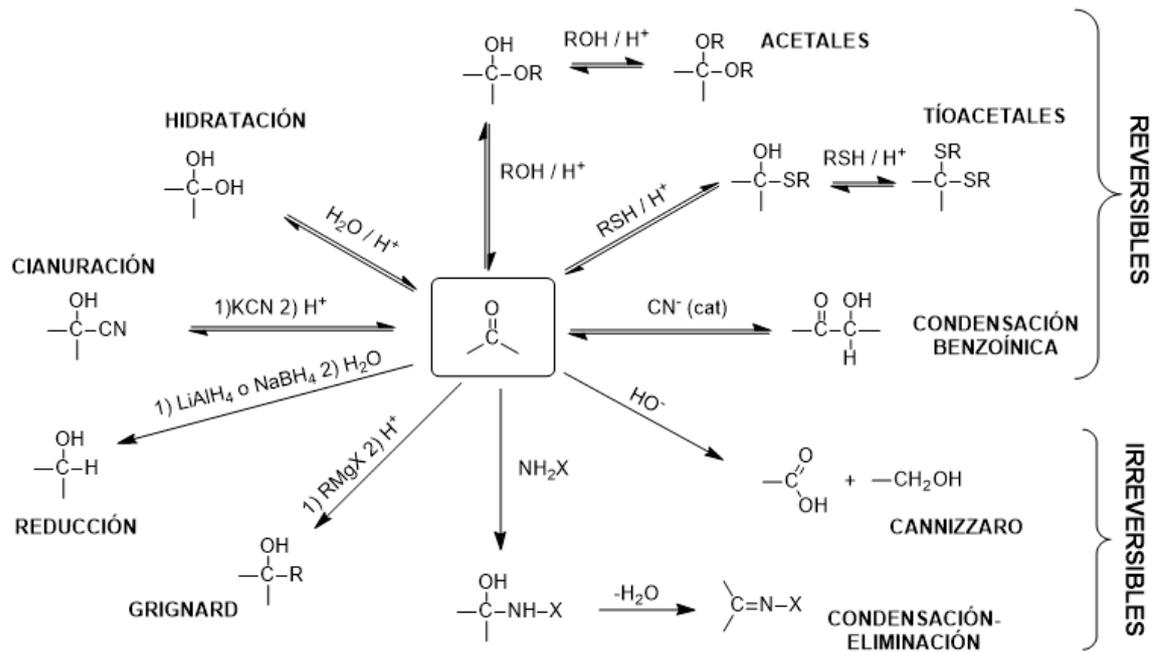


Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados y aromáticos presentan menor reactividad que los aldehídos y cetonas alquílicos. Esto es debido a su estabilización por resonancia:

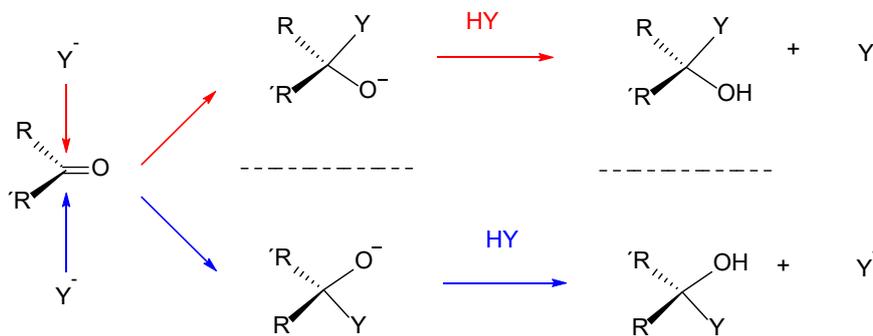


En Química Orgánica I y II ya se han visto las principales reacciones de adición nucleofílica a aldehídos y cetonas.

En el siguiente cuadro se resumen dichas reacciones, haciendo distinción entre aquellas que son reversibles de las irreversibles.

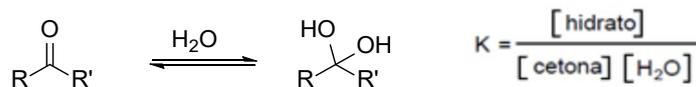


Cabe recordar que, en el caso de una adición nucleofílica a un carbonilo no simétrico, se genera un estereocentro.

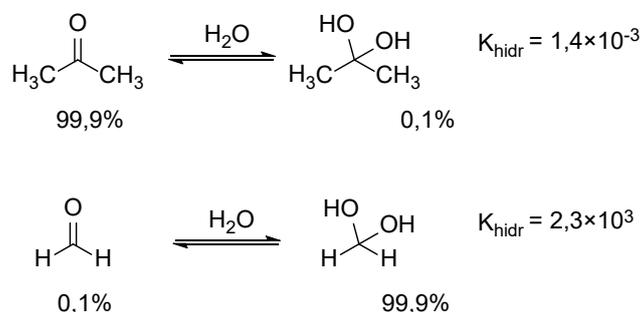


Adición de agua: formación de hidratos

En disolución acuosa, una cetona o un aldehído se encuentran en equilibrio con su forma hidratada, un diol geminal resultante de la adición de una molécula de agua al grupo carbonilo.



Los aldehídos tienden a hidratarse con mayor facilidad que las cetonas, debido a los mismos factores estéricos y electrónicos previamente discutidos: menor impedimento espacial y mayor electrofilia del carbono carbonílico.

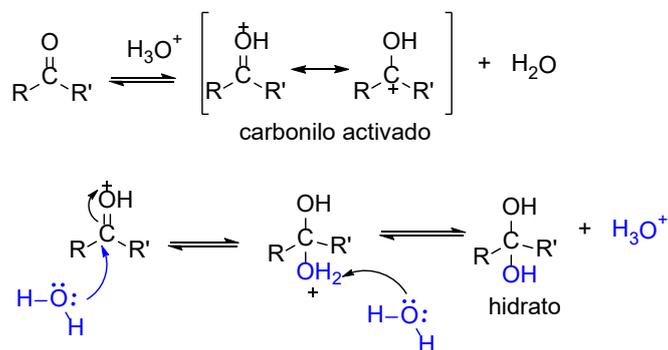


Los sustituyentes de carácter fuertemente aceptor de electrones desestabilizan al grupo carbonilo, incrementando su electrofilia y favoreciendo así su hidratación. Por ejemplo, el cloral (tricloroacetaldehído) presenta una constante de equilibrio de hidratación incluso superior a la del formaldehído, y al reaccionar con agua forma un hidrato cristalino estable. Esta elevada reactividad se debe al intenso efecto inductivo del grupo triclorometilo ($\text{Cl}_3\text{C}-$), que desestabiliza considerablemente la forma carbonílica, desplazando el equilibrio hacia la formación del diol geminal.

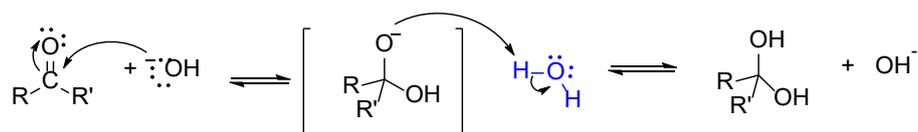
La hidratación del grupo carbonilo es un proceso relativamente lento en agua pura, pero puede acelerarse significativamente mediante catálisis ácida o básica.

En condiciones de *catálisis ácida*, el oxígeno del grupo carbonilo se protona, generando un ion oxonio activado. Esta especie protonada es más susceptible al ataque nucleofílico por parte de una molécula de agua. La posterior desprotonación del intermedio tetraédrico conduce a la formación del gem-diol, que constituye la forma hidratada del compuesto carbonílico.

Los pasos mecanísticos de la reacción de hidratación se indican a continuación.



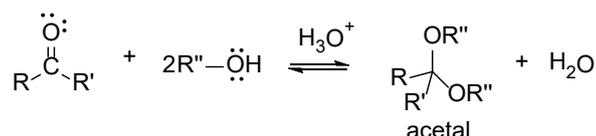
En cambio, en la *catálisis básica* el nucleófilo atacante va a ser el ion hidróxido, ya que es mejor nucleófilo que el agua.



Se ha observado catálisis ácida y básica, tanto general como específica.

Adición de alcoholes

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con alcoholes en presencia de un ácido para formar acetales. En este proceso, dos moléculas de alcohol se adicionan al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua. La reacción requiere catálisis ácida, ya que la activación del carbonilo por protonación es esencial para que el grupo sea suficientemente electrofílico y permita la formación del intermedio hemiacetal, paso previo a la obtención del acetal definitivo.

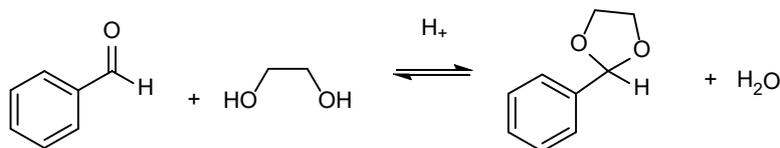


La constante de equilibrio y la reactividad en la formación de acetales están influenciadas por factores electrónicos y estéricos, pero en este caso también interviene de manera significativa el aspecto entrópico.

En particular, la formación de acetales a partir de cetonas suele presentar una constante de equilibrio desfavorable. Esto se debe a que en la reacción se combinan tres moléculas de reactivos (una cetona y dos alcoholes) para formar dos moléculas de producto (acetal y agua), lo que implica una disminución en el desorden del sistema, es decir, una entropía negativa ($\Delta S < 0$).

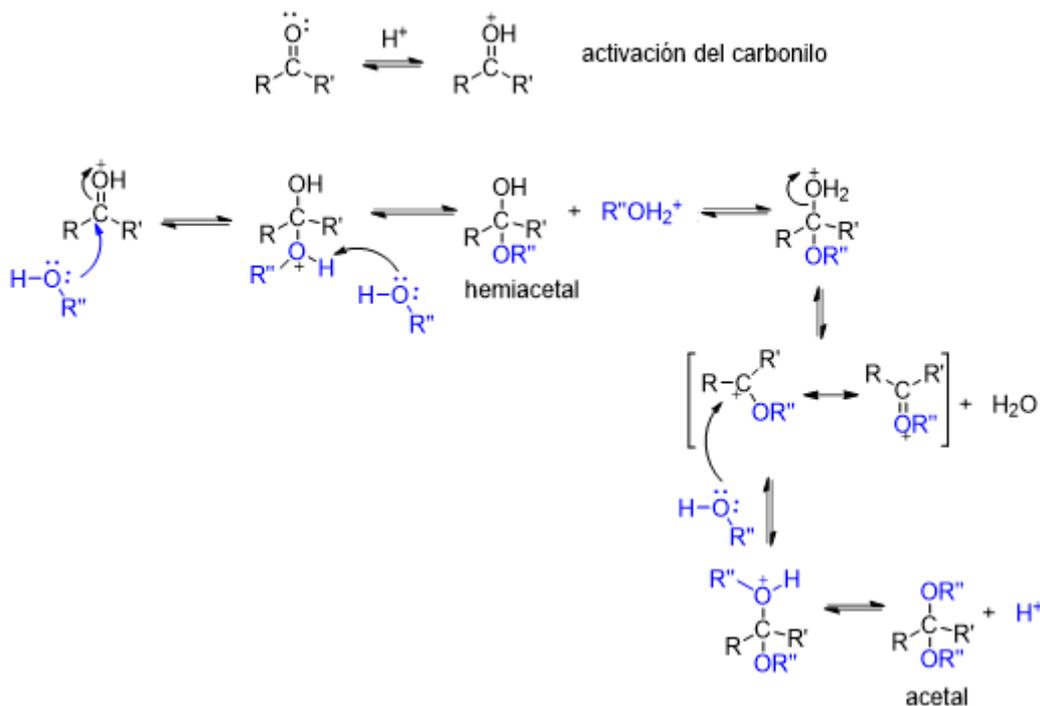
En el caso de los aldehídos, aunque también se produce una disminución de entropía, la reacción suele ser suficientemente exotérmica como para que el equilibrio se desplace hacia la formación del acetal.

Por otro lado, la formación de acetales cíclicos no sufre la penalización entrópica mencionada. En estos casos, las dos moléculas de reactivo generan dos moléculas de producto, por lo que tanto la entropía estándar (ΔS°) como la entropía de activación (ΔS^\ddagger) presentan valores menos negativos, favoreciendo la reacción.



Mecanismo de la reacción catalizada por ácidos:

El primer paso del mecanismo es la activación del grupo carbonilo mediante protonación por el catalizador ácido. Esta protonación incrementa la electrofilia del carbono carbonílico, permitiendo que el alcohol (un nucleófilo relativamente débil) pueda atacarlo eficazmente.



Todos los pasos de la reacción son reversibles, lo que implica que el rendimiento del acetal está determinado por la posición del equilibrio. Para favorecer la formación del producto, es habitual emplear el alcohol como disolvente, asegurando así un gran exceso de uno de los reactivos y desplazando el equilibrio hacia la derecha.

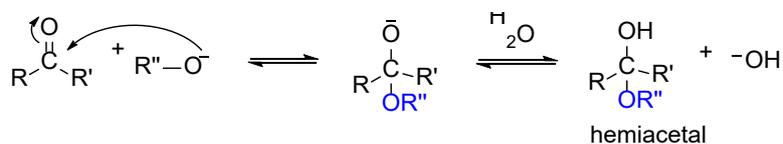
Alternativamente, el equilibrio puede forzarse hacia los productos mediante la eliminación del agua generada, ya sea por destilación azeotrópica o mediante el uso de un agente desecante.

La hidrólisis del acetal, proceso inverso, se ve favorecida en condiciones ácidas en presencia de un gran exceso de agua, lo que desplaza el equilibrio hacia la regeneración del grupo carbonilo.

Mecanismo de la reacción catalizada por bases:

En condiciones neutras o básicas, la reacción entre un aldehído o una cetona y un alcohol se detiene en la formación del hemiacetal. Esto se debe a que, para que el hemiacetal reaccione con un segundo equivalente de alcohol y forme el acetal, es necesario eliminar un grupo hidroxilo. Sin embargo, el ion hidroxilo (OH^-), que actuaría como grupo saliente, es una base fuerte y por tanto un mal grupo saliente en reacciones de sustitución nucleofílica.

Es por esta razón que, los acetales son estables en medios alcalinos y su hidrólisis solo puede llevarse a cabo en presencia de ácido, lo que posibilita la reversión al compuesto carbonílico mediante la activación del grupo éter y la regeneración del grupo carbonilo.



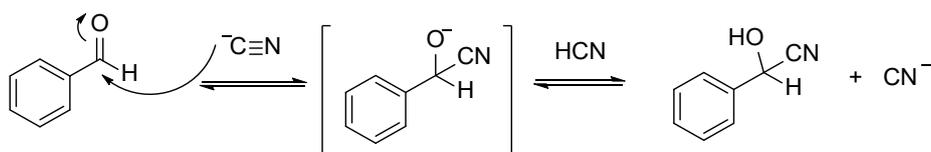
Adición de cianuro de hidrógeno: formación de cianohidrinas

El cianuro de hidrógeno (HCN), al ser un ácido débil, tiene como base conjugada al ion cianuro (CN^-), el cual actúa como una base moderadamente fuerte y un nucleófilo eficaz. Este anión puede atacar a grupos carbonilo, tanto en aldehídos como en cetonas, dando lugar a productos de adición conocidos como **cianohidrinas**.



La adición nucleofílica del ion cianuro al grupo carbonilo ocurre de forma favorable en los aldehídos y en la mayoría de las cetonas, con excepción de aquellas fuertemente impedidas estéricamente. La reacción está catalizada por bases, siendo el propio ion cianuro el catalizador en este caso.

El mecanismo consiste en la adición nucleofílica del CN^- al carbono del grupo carbonilo, generando un ion alcóxido intermedio que posteriormente se protona para dar la cianohidrina.



La formación de cianohidrinas es un proceso reversible y la posición del equilibrio depende de la naturaleza del compuesto carbonílico. En general, las constantes de equilibrio siguen la tendencia de reactividad: formaldehído > otros aldehídos > cetonas.

Condensación con amoníaco y sus derivados

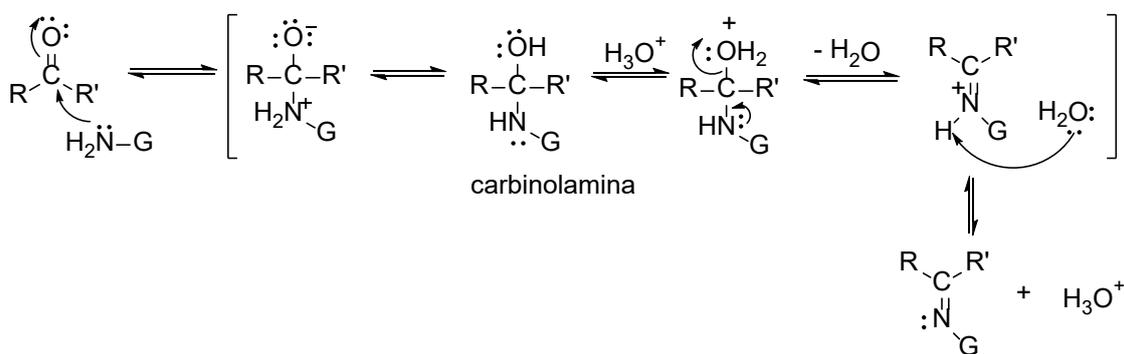
El amoníaco y las aminas primarias reaccionan con aldehídos y cetonas para formar **iminas**, también conocidas como bases de Schiff. Esta transformación se lleva a cabo mediante

un mecanismo en varias etapas que involucra la formación de un intermedio tetraédrico, seguido de la eliminación de agua.

El proceso es reversible y, en soluciones acuosas ácidas, las iminas pueden hidrolizarse regenerando el compuesto carbonílico original y la amina correspondiente.

El mecanismo de formación de iminas comienza con la adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo, generando un intermedio cargado que, tras una serie de transferencias protónicas, da lugar a una carbinolamina. Este intermedio inestable se transforma en la imina final mediante una etapa de protonación y posterior eliminación de agua.

Todos los pasos involucrados en la conversión del grupo carbonilo en imina se indican a continuación:



Dependiendo de los reactivos y de las condiciones experimentales, el paso de adición que lleva a la formación de la carbinolamina o el paso de deshidratación pueden constituir la etapa limitante de la velocidad del proceso global.

El pH del medio resulta un factor crítico en la cinética de formación de iminas. Los pasos iniciales del mecanismo (adición nucleofílica y formación de la carbinolamina) están catalizados por ácido. Sin embargo, si el medio es excesivamente ácido, la amina se encuentra completamente protonada, transformándose en un catión alquilamonio. En esta forma, la especie pierde su carácter nucleofílico, lo cual inhibe el paso inicial del mecanismo.

La Figura 8.5 muestra la variación de la constante de velocidad observada para la reacción entre hidroxilamina y acetona en función del pH. El gráfico indica que el valor óptimo de pH para obtener una velocidad de reacción elevada se encuentra en torno a 4,5, lo cual representa un equilibrio adecuado entre la activación del grupo carbonilo y la disponibilidad del nucleófilo no protonado.

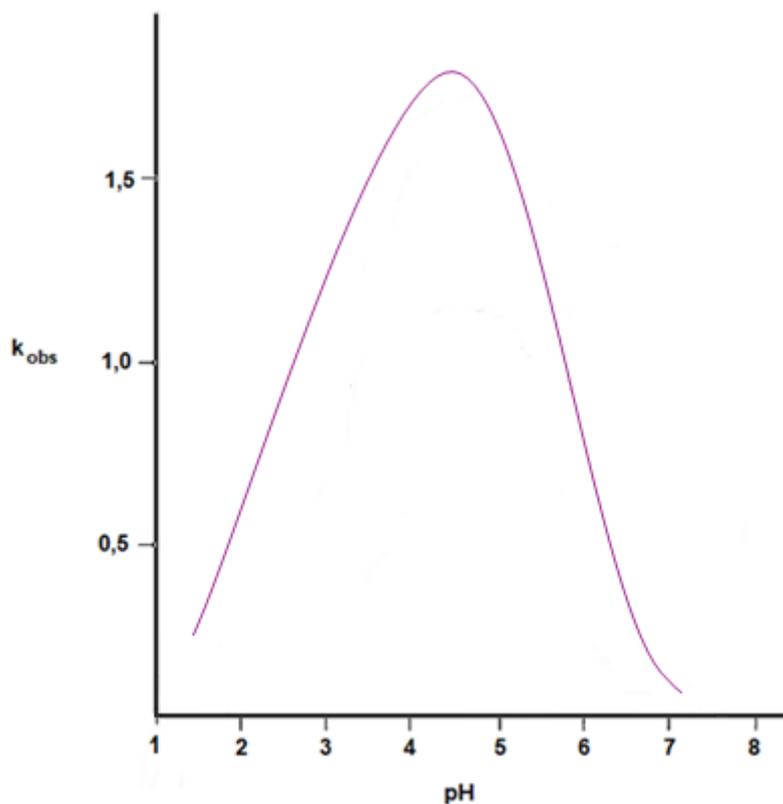
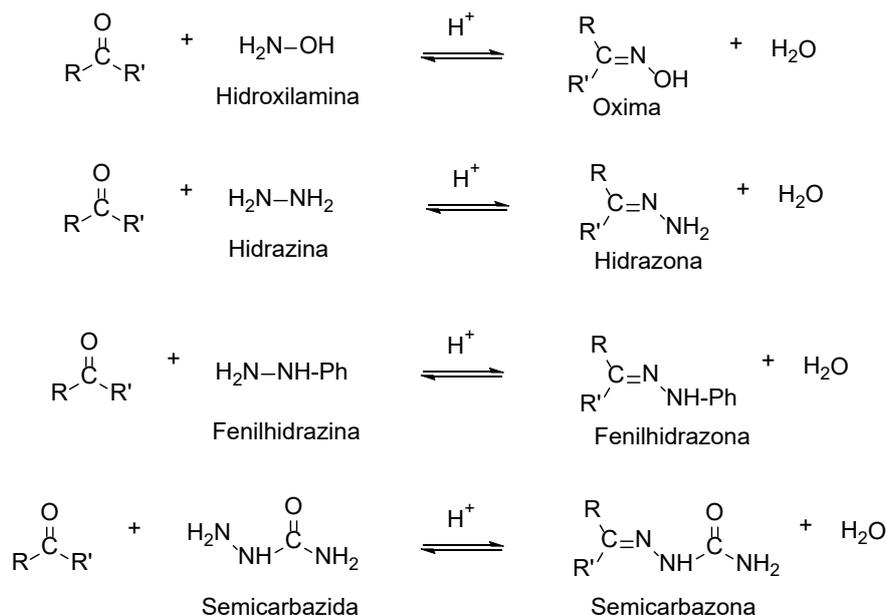


Figura 8.5. Efecto del pH en la constante de velocidad para la reacción de hidroxilamina con acetona.

Entre pH 7 y aproximadamente pH 5, el paso limitante de la velocidad es la deshidratación ácido-catalizada de la carbinolamina. En este intervalo, la constante de velocidad aumenta a medida que disminuye el pH, ya que la mayor acidez favorece la eliminación de agua.

No obstante, por debajo de pH 5, la etapa determinante del proceso se convierte en la adición de hidroxilamina no protonada al grupo carbonilo. A medida que el pH disminuye, la concentración de hidroxilamina libre (forma nucleofílica) decrece, debido a su protonación, lo que provoca una disminución en la velocidad de reacción. Como consecuencia, la curva que representa la constante de velocidad observada en función del pH presenta una forma característica de campana.

Otros compuestos nitrogenados con fórmula general $\text{NH}_2\text{-G}$, tales como la hidroxilamina, la hidrazina y la semicarbazida, reaccionan de manera análoga al amoníaco y a las aminas primarias con aldehídos y cetonas, formando los correspondientes derivados de condensación a través del mismo mecanismo general.



La adición de G-NH₂ es irreversible en todos los casos, siendo la ecuación de la velocidad:

$$v = k [R_2CO] [NH_2G]$$

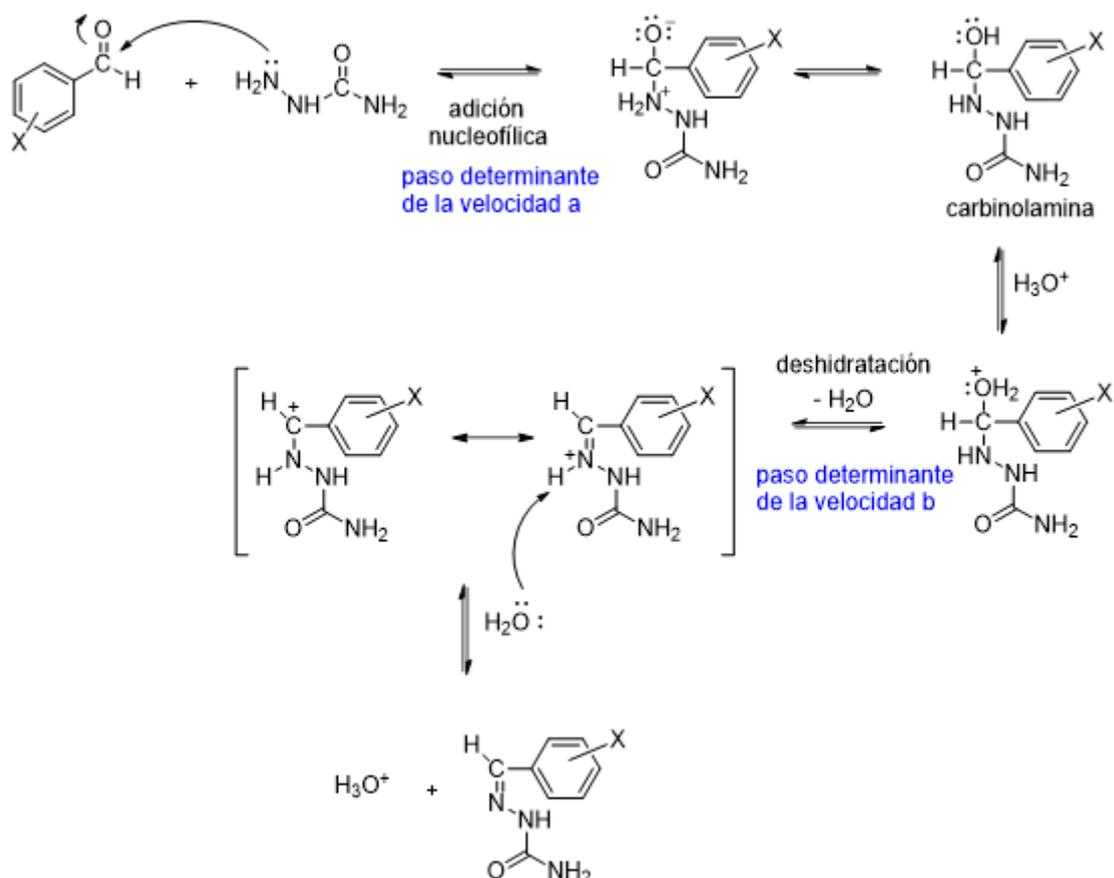
Es importante recordar que tanto la constante específica como la velocidad de reacción dependen del pH del medio. Estudios espectroscópicos en el infrarrojo han demostrado que, a pH bajo, la velocidad de desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonilo (C=O) coincide con la velocidad de aparición de la banda de la imina (C=N), lo que indica una conversión directa entre ambos estados. En cambio, a pH alto, la desaparición del grupo carbonilo ocurre rápidamente, mientras que la formación de la imina se da a una velocidad mucho menor, lo que sugiere la acumulación de un intermedio. Esto implica la existencia de un valor de pH óptimo, específico para cada sistema, en el cual la velocidad de reacción alcanza su máximo.

El mecanismo de formación de la semicarbazona aromática a partir de la reacción entre semicarbazida y benzaldehído ha sido investigado en detalle por Funderburk et al. Los resultados experimentales sugieren que la reacción puede presentar dos posibles etapas determinantes de la velocidad:

a) la adición nucleofílica inicial al grupo carbonilo, que conduce a la formación del intermedio de carbinolamina.

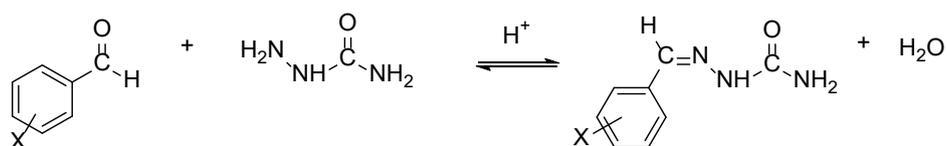
b) la posterior deshidratación del intermedio para dar la semicarbazona.

La etapa limitante depende de las condiciones experimentales, particularmente del pH, y determina el perfil cinético observado.



Uno de estos pasos (la adición nucleofílica **a** o la deshidratación **b**) actúa como etapa determinante de la velocidad, ya que ambos implican la formación o ruptura de enlaces entre átomos pesados. En contraste, los demás pasos involucrados en el mecanismo son, en general, procesos de transferencia de protones, que son significativamente más rápidos y reversibles bajo condiciones habituales.

En un artículo publicado en *Journal of Chemical Education*, Ikeda et al. desarrollaron una experiencia de laboratorio didáctica, orientada a estudiantes de grado, en la que se estudia el mecanismo de formación de semicarbazonas aromáticas mediante la ecuación de Hammett. Para ello, analizaron el efecto de distintos sustituyentes sobre la velocidad de reacción entre semicarbazida y una serie de benzaldehídos sustituidos en posición meta y para.



La formación de la semicarbazona puede monitorearse espectrofotométricamente mediante el aumento de absorbancia característico en el rango de 280 a 320 nm, observable tras la mezcla de las soluciones de semicarbazida y del correspondiente benzaldehído. Esta señal se asocia a la aparición del sistema conjugado del grupo imina en la semicarbazona.

Aunque se conoce que estas reacciones siguen una cinética de segundo orden a pH 1,7 (dependiente de las concentraciones tanto del compuesto carbonílico como de la semicarbazida), en el experimento realizado por Ikeda et al. se utilizó una concentración de semicarbazida tal que estuviera presente en un exceso superior a 1000 veces respecto al benzaldehído. De este modo, se establecieron condiciones de **pseudoprimer orden**, lo que permite simplificar la ley de velocidad a:

$$v = k_{obs} [\text{benzaldehído}]$$

Los datos cinéticos de absorbancia versus tiempo los ajustaron según la ecuación

$$A_t = (A_0 - A_\infty)e^{-k_{obs}t} + A_\infty$$

donde k_{obs} es la constante de velocidad de pseudo primer orden observada, A_t es la absorbancia en el tiempo t , A_∞ representa la absorbancia constante al final de la reacción ($t = \infty$) y A_0 es la absorbancia al comienzo de la reacción ($t = 0$).

Con los datos cinéticos construyeron el diagrama de Hammett

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X$$

donde k_X es la constante de velocidad del benzaldehído sustituido, k_H es la constante de velocidad del benzaldehído no sustituido, ρ es la constante de reacción y σ_X es la constante del sustituyente.

A pH 1,75 obtuvieron una gráfica de Hammett lineal, y a partir de la pendiente de la recta determinaron un coeficiente ρ de +0,90, valor que está en excelente acuerdo con otros valores publicados en bibliografía (Figura 8.6).

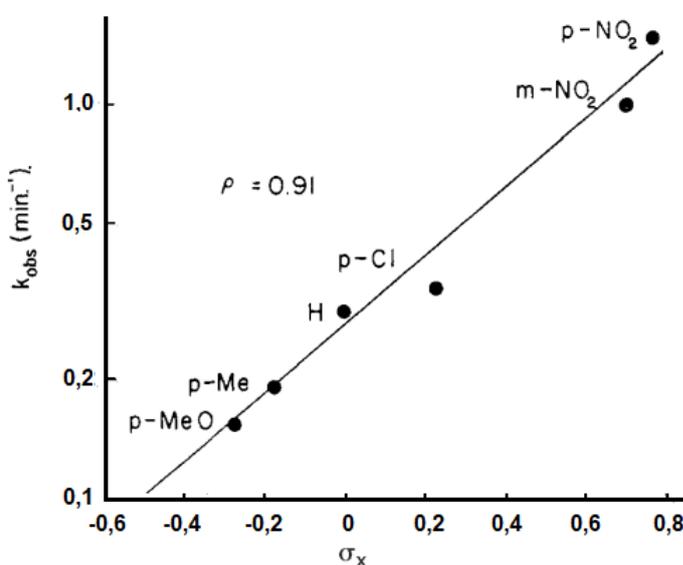


Figura 8.6. Diagrama de Hammett, $\log k_{obs}$ vs σ_x , para la formación de semicarbazona a pH = 1,7.

Una comparación de $\rho = +0,90$ para la formación de semicarbazona, con $\rho = +1,00$ para disociaciones de ácido benzoico indica que la magnitud de los efectos electrónicos es similar para dos sistemas muy diferentes.

El valor positivo de ρ es coherente con el hecho de que el primer paso es relativamente lento y determina la velocidad en condiciones fuertemente ácidas (paso determinante de la velocidad **a**). A pH 1,7 una significativa cantidad de semicarbazida protonada no reactiva existe en solución ($pK_a \text{ H}_2\text{NC(O)NHNH}_3^+ = 3,82$). Por lo tanto, la concentración eficaz de semicarbazida nucleófila disponible para la reacción se atenúa significativamente.

El ataque al carbono carbonílico por parte del grupo amino de la semicarbazida ocurre más rápido con un grupo aceptor de electrones *meta* o *para* al aldehído.

Esta observación implica la desestabilización del estado fundamental, mediante la cual dichos grupos (p. ej., *m*-NO₂, *p*-CN) alejan la densidad de electrones del carbono del carbonilo, aumentando su carácter positivo y activándolo aún más como electrófilo. En general, los grupos atradores de electrones reducen la energía de activación asociada con el paso determinante de la velocidad **a** y se observa una aceleración de la velocidad para los sustituyentes con valores de σ_x más positivos, lo que lleva a $\rho = +0,90$. A pH 1,7 el paso de deshidratación es relativamente rápido. El grupo hidroxilo de la carbinolamina se convierte en su ácido conjugado, lo que permite que el H₂O actúe como un buen grupo saliente.

La misma reacción llevada a cabo a pH 6,5 produce un gráfico cóncavo hacia abajo, indicativo de un cambio en el paso determinante de la velocidad que resulta de las diferentes contribuciones electrónicas de los sustituyentes. (Figura 8.7).

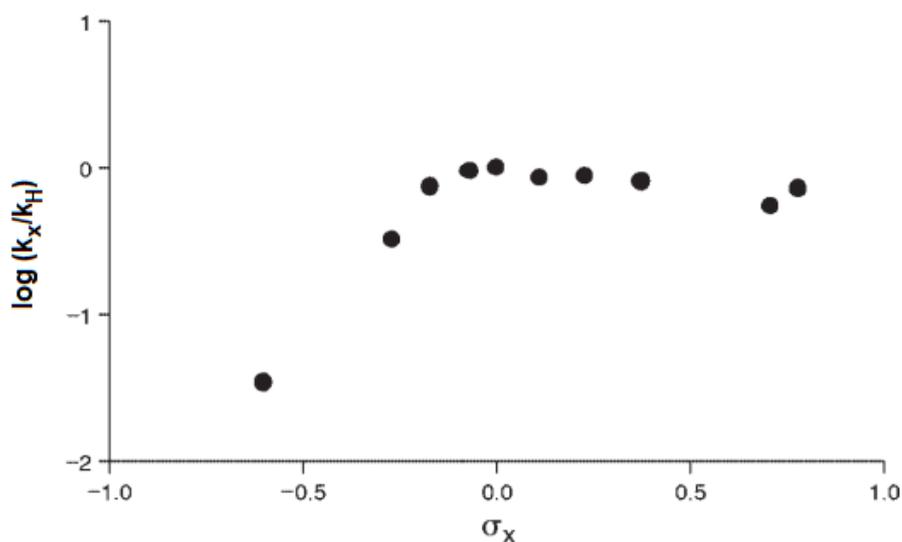


Figura 8.7. Diagrama de Hammett, $\log k_{obs}$ vs σ_x , para la formación de semicarbazona a pH = 6,5

Con sustituyentes donores de electrones, el paso de deshidratación sigue siendo relativamente rápido y la adición nucleofílica determina la velocidad ($\rho =$ positivo). Sin embargo, los grupos atradores de electrones aceleran la adición nucleofílica, pero ralentizan la deshidrata-

ción, que ahora determina la velocidad (paso determinante de la velocidad **b**). El paso de deshidratación implica la acumulación de carga positiva más cerca del anillo aromático, ya que el ion iminio generado se representa mediante dos formas de resonancia.

Por lo tanto, el paso determinante de la velocidad **b** se ralentizará por grupos atractores de electrones fuertes y ρ es negativo en el lado derecho de la gráfica de Hammett.

Según las investigaciones de Anderson *et al.*, a pH 3,9 la velocidad depende del sustituyente, pero la gráfica presenta una inflexión. (Figura 8.8).

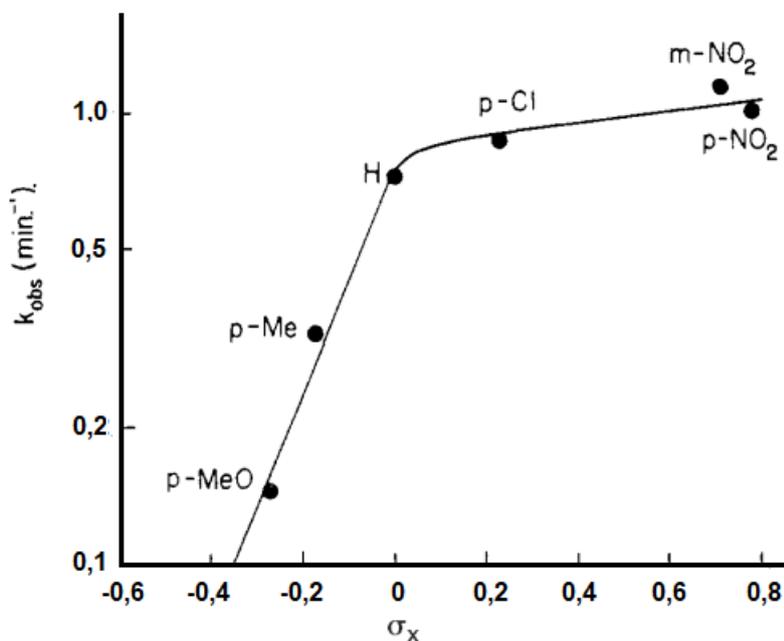
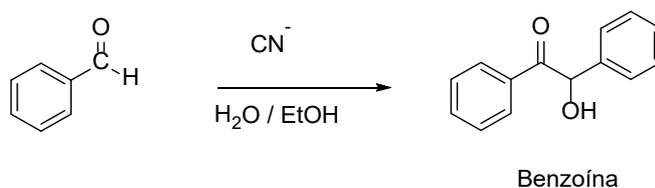


Figura 8.8. Diagrama de Hammett, $\text{Log } k_{obs}$ vs σ_x , para la formación de semicarbazona a $\text{pH} = 3,9$

A pH 8 también se obtiene una gráfica de Hammett lineal pero el ρ pasa a ser 0,07, o sea, la velocidad es prácticamente independiente del sustituyente.

Condensación benzoínica

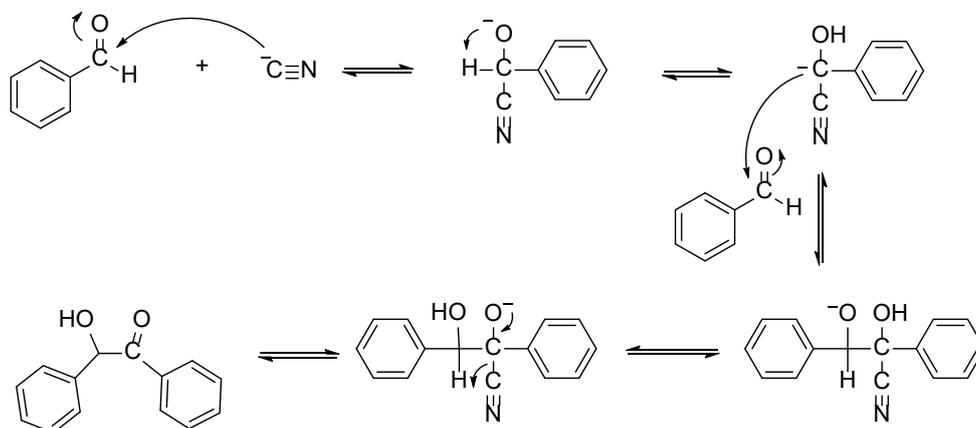
La condensación benzoínica es la reacción típica de aldehídos aromáticos y glicoxales (aunque también posible para alifáticos). El producto obtenido es una α -hidroxicetona o acilofina.



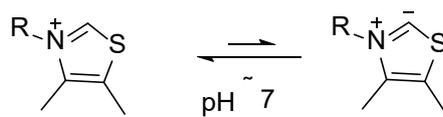
Siendo la ecuación de velocidad:

$$v = k [\text{benzaldehído}]^2 [\text{CN}^-]$$

El mecanismo propuesto para esta reacción es el siguiente:



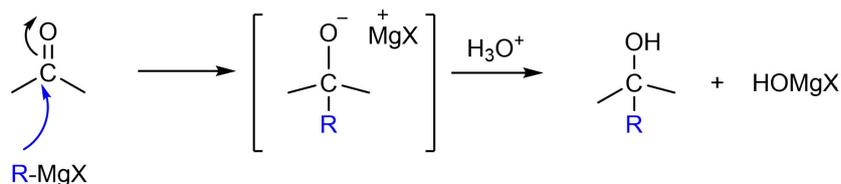
El catalizador de esta reacción, además de cianuro, puede ser una sal de N-alkiltiazolio:



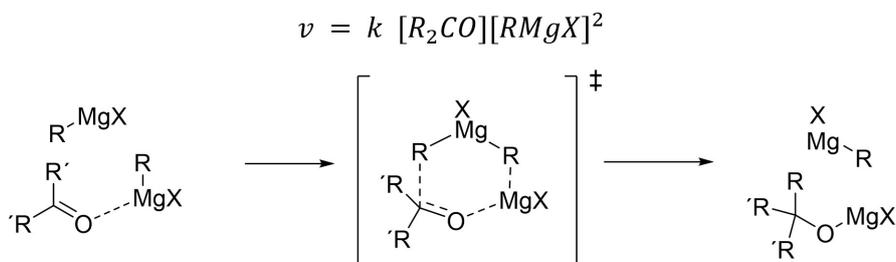
Adición de compuestos organometálicos

Las adiciones nucleofílicas de compuestos organometálicos al grupo carbonilo constituyen herramientas fundamentales en síntesis orgánica, ya que permiten la formación de enlaces carbono-carbono (reacciones de construcción). Reactivos como los compuestos de Grignard, los organolitícos y los acetiluros metálicos se adicionan al grupo carbonilo generando un ion alcóxido, el cual tras protonación origina un alcohol. Estas adiciones son, en general, irreversibles.

Reactivos de Grignard. Representados habitualmente como RMgX , su estructura en solución etérea es considerablemente más compleja y aún objeto de estudio. Se ha comprobado la existencia de diversas especies en equilibrio, tales como formas monoméricas, diméricas y oligoméricas, cuya distribución depende del disolvente, del halógeno y de los sustituyentes orgánicos unidos al magnesio.

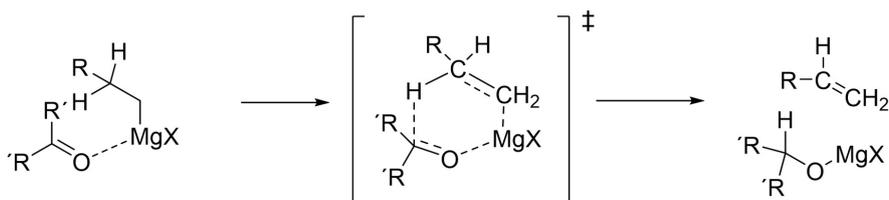


En muchos casos se ha encontrado que la velocidad es:

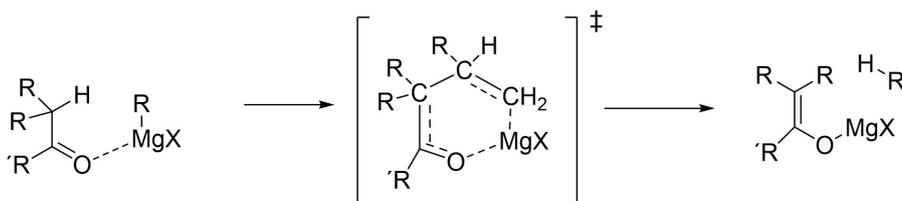


El agregado de MgX_2 acelera la reacción.

Los reactivos de Grignard con un hidrógeno en la posición beta tienen tendencia a producir alquenos:

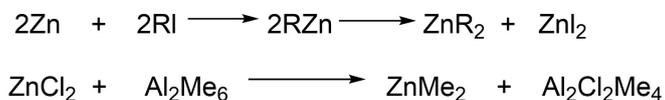


En el caso de las cetonas impedidas estéricamente, tienden a enolizarse, entonces:



Otros reactivos organometálicos. Además de los compuestos de Grignard, los reactivos organolíticos (RLi) son ampliamente utilizados. También se emplean compuestos de dialquilzinc y dialquilmadmio, aunque con menor frecuencia.

Diorganozinc. Los compuestos de diorganozinc pueden prepararse a partir de zinc metálico (preferentemente en forma de aleación Zn-Cu) y yoduros de alquilo:

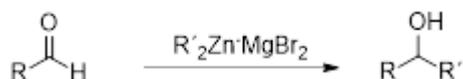


Los compuestos de alquilzinc son altamente pirofóricos, inflamándose espontáneamente al contacto con el aire, y se hidrolizan con facilidad. En contraste, los compuestos de alquilmadmio muestran una menor reactividad frente al oxígeno atmosférico. Ambos tipos de compuestos, debido a su moderada acidez de Lewis, forman complejos estables con aminas, en particular con aminas bidentadas o quelantes.

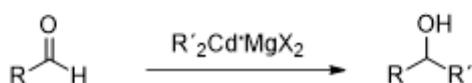
En términos electrónicos, el enlace Zn-C presenta un mayor carácter carbaniónico que el enlace Cd—C. Por ejemplo, en la adición de compuestos de alquilzinc a cetonas, se observa una reactividad significativa bajo condiciones suaves.



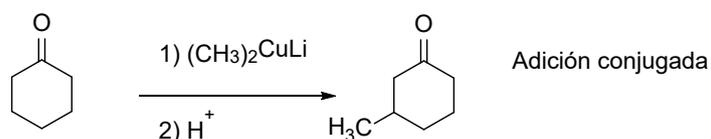
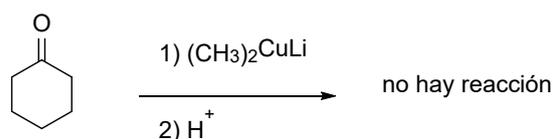
Estos reactivos pueden generarse *in situ* a partir de reactivos de Grignard y ZnBr_2 , o mediante la reconstitución de R_2Zn en presencia de MgBr_2 , seguido de su reacción con aldehídos o cetonas.



Los compuestos organocádmicos, por su parte, son sensibles al aire, la luz y la humedad. Su reactividad hacia compuestos carbonílicos, iminas y nitrilos es generalmente inferior a la de los compuestos de alquilzinc. Así, el dietilmadmio reacciona muy lentamente con benzaldehído, aunque su reactividad puede incrementarse en presencia de sales metálicas, como sales de magnesio, especialmente cuando se genera *in situ*.



En cuanto a los **organocupratos** (R_2CuLi), estos reaccionan selectivamente con compuestos carbonílicos α,β -insaturados, adicionándose al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ conjugado. No presentan reactividad frente a grupos carbonilo aislados ni hacia dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ no conjugados.



Adición de iluros: la reacción de Wittig

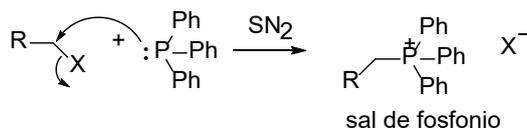
Esta reacción constituye uno de los métodos más importantes para la síntesis de alquenos.



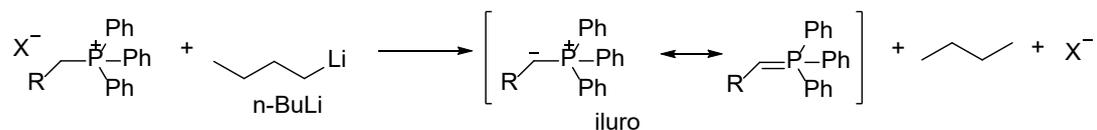
El carbanión estabilizado por fósforo es una sal interna conocida como iluro de fósforo, en la cual el átomo de fósforo presenta una carga positiva formal y el átomo de carbono adyacente, una carga negativa formal. Esta distribución de cargas confiere al iluro un carácter zwitteriónico.

Los iluros de fósforo se obtienen a partir de trifenilfosfina y haluros de alquilo, mediante un proceso de dos etapas:

Primera etapa: formación del haluro de trifenilfosfonio, a través de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre la trifenilfosfina y un haluro de alquilo (generalmente metílico, primario o secundario). Dado que las fosfinas son buenos nucleófilos y bases relativamente débiles, la reacción de eliminación no compete significativamente en estas condiciones.



Segunda etapa: la carga positiva sobre el fósforo aumenta la acidez de los hidrógenos del carbono adyacente. Estos protones pueden ser sustraídos mediante bases fuertes como n-butil litio en éter o THF, alcóxidos en su alcohol conjugado (RO^-/ROH), o bases en DMSO. La desprotonación conduce al iluro de fósforo.



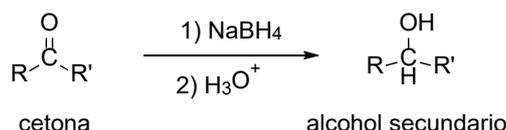
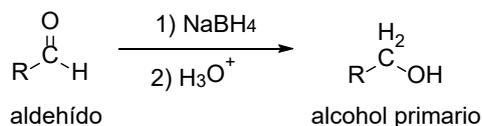
El iluro puede representarse mediante dos estructuras resonantes:

1. Una forma iónica, con cargas separadas en el fósforo y el carbono.
2. Una forma neutra, con un enlace doble $\text{P}=\text{C}$.

La estructura neutra implica una expansión del octeto del fósforo a diez electrones, lo cual puede justificarse por la participación de orbitales d del átomo de fósforo. Sin embargo, el enlace π entre fósforo y carbono es débil, por lo que la estructura con cargas formales es la contribuyente dominante al híbrido de resonancia.

En la práctica, el iluro raramente se aísla. En su lugar, se genera in situ y se hace reaccionar directamente con un aldehído o una cetona, dando lugar a la reacción de Wittig.

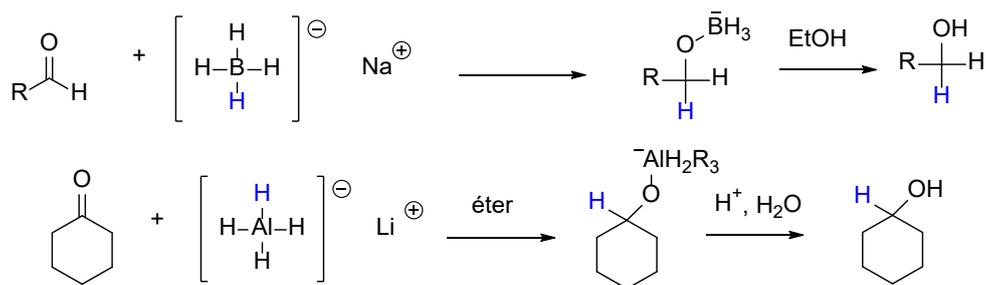
palmente a la reducción de aldehídos, cetonas y cloruros de ácido, sin afectar ésteres, amidas ni ácidos carboxílicos.



La reducción de compuestos carbonílicos también puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica, un método ampliamente empleado en la industria química. No obstante, en el ámbito de laboratorio, se suelen preferir los reactivos hidruros por su mayor facilidad de manejo y control experimental.

Aunque los detalles mecanísticos de la reducción del grupo carbonilo mediante hidruros son complejos, ya que el ion hidruro (H^-) no existe como especie libre en solución, los reactivos como NaBH_4 y LiAlH_4 actúan como equivalentes de hidruro, transfiriendo un nucleófilo de hidrógeno al carbono electrofílico del carbonilo.

El paso clave de esta transformación es una adición nucleofílica del hidruro al grupo carbonilo, que genera un intermedio alcóxido. Una vez completada esta etapa, se realiza una etapa de hidrólisis mediante la adición de agua o ácido diluido, que protona el alcóxido y conduce a la formación del alcohol como producto final.

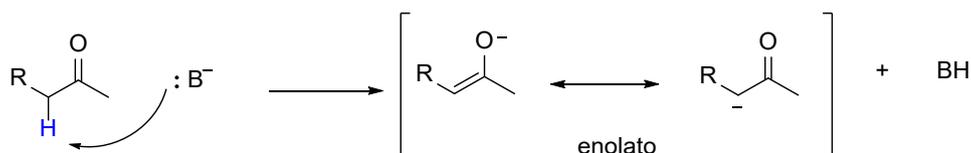


Enolización de aldehídos y cetonas

Los hidrógenos presentes en los átomos de carbono adyacentes al grupo carbonilo (posición α) son relativamente ácidos, debido a la estabilización de la base conjugada por resonancia. Estos protones pueden ser abstraídos mediante el empleo de bases apropiadas, dando lugar a una reacción ácido-base.

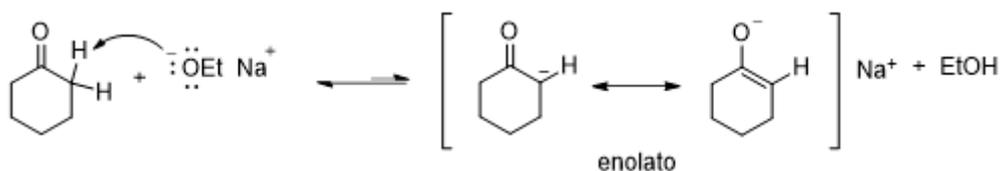
Como resultado, el compuesto carbonílico se transforma en un anión enolato, una especie cargada negativamente que presenta carácter nucleofílico y puede reaccionar con una amplia variedad de electrófilos.

En el esquema de reacción que se presenta a continuación, se muestra la formación del enolato a partir del compuesto carbonílico. El enolato resultante deslocaliza la carga negativa entre el átomo de oxígeno y el carbono α , lo que le confiere una reactividad distintiva en síntesis orgánica.



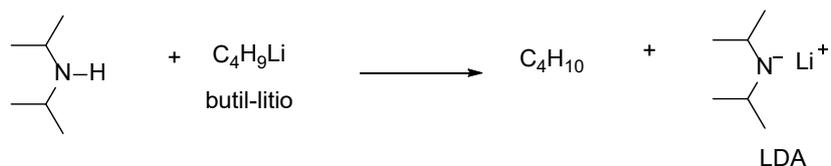
El pKa asociado a la eliminación de un protón en posición α de un aldehído o una cetona es, en general, del orden de 20, lo que indica que estas especies son notablemente menos ácidas que el agua (pKa \approx 15,7) o los alcoholes (pKa \approx 16-19). Como consecuencia, su desprotonación por bases conjugadas de estos últimos, como el ión hidróxido o el ión alcóxido, produce un equilibrio ácido-base poco desplazado hacia la formación del anión enolato.

Por ejemplo, cuando se añade ciclohexanona a una solución de etóxido de sodio en etanol, se establece un equilibrio ácido-base en el cual la formación del enolato es desfavorecida. Esto se debe a que se enfrenta un ácido débil (la ciclohexanona) con una base moderada (el etóxido), por lo que el equilibrio se mantiene mayoritariamente del lado del compuesto carbonílico sin desprotonar.

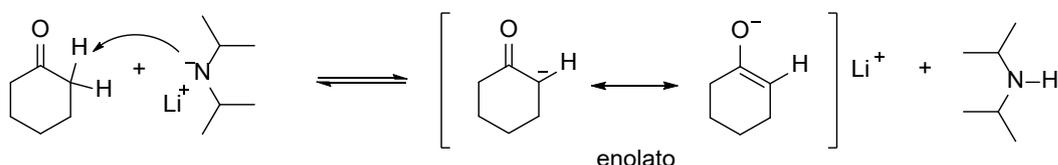


Aunque la concentración de ión enolato en el equilibrio puede ser baja, se puede aprovechar su nucleofilia inherente para realizar reacciones con electrófilos. Si este segundo paso es irreversible o presenta una constante de equilibrio elevada, el equilibrio global se desplazará hacia la formación del producto, favoreciendo la formación del enolato.

En ciertos casos, es necesario convertir cuantitativamente el compuesto carbonílico en su correspondiente enolato. Para lograrlo, se emplean bases mucho más fuertes que el ion hidróxido o los alcóxidos. Una de las más utilizadas es el diisopropilamido de litio (LDA), que se genera mediante una reacción ácido-base entre diisopropilamina y butil-litio.

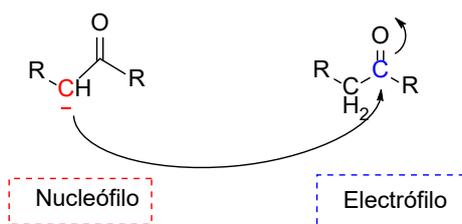


La diisopropilamina presenta un pKa cercano a 40, lo que indica que es considerablemente menos ácida que un aldehído o una cetona. El LDA actúa como una base extremadamente fuerte, pero poco nucleofílica, debido a la presencia de grupos isopropilo voluminosos que dificultan su aproximación a centros electrofílicos, como el carbono de un carbonilo, o su participación en reacciones tipo S_N2 . Cuando el LDA reacciona con una cetona, extrae cuantitativamente el protón en posición α , generando el enolato lítico correspondiente.

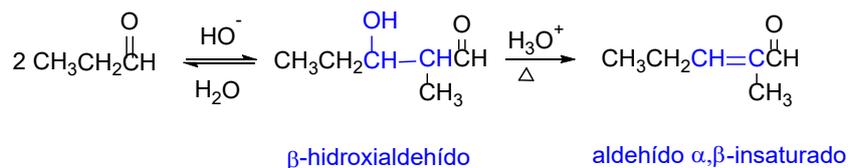


Reacción de condensación aldólica

El tratamiento de aldehídos y cetonas con bases como hidróxidos o alcóxidos conduce a una solución en equilibrio que contiene tanto el compuesto carbonílico como su correspondiente enolato. En estas condiciones, puede tener lugar la formación de un nuevo enlace carbono-carbono, mediante la adición nucleofílica del enolato (nucleófilo fuerte) al grupo carbonilo de otra molécula del compuesto de partida.

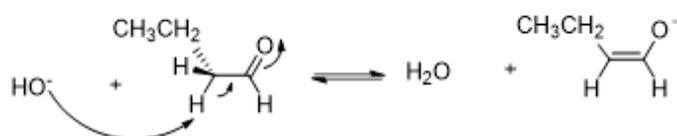


El producto resultante es un β -hidroxialdehído o β -hidroxicetona, conocidos en conjunto como aldoles, ya que contienen simultáneamente un grupo aldehído o cetona y un grupo alcohol. Esta transformación se conoce como reacción de adición aldólica, y todos sus pasos son reversibles. Los productos β -hidroxicarbonílicos suelen sufrir con facilidad una deshidratación (pérdida de agua), especialmente en condiciones ácidas o básicas, para formar compuestos carbonílicos α,β -insaturados, que presentan una conjugación entre el grupo carbonilo y el doble enlace recién formado.

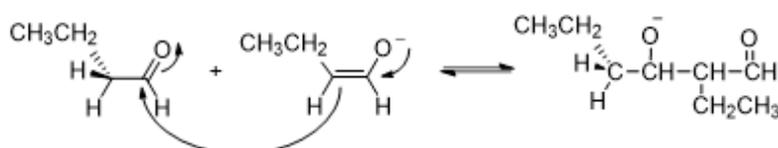


La reacción puede llevarse a cabo utilizando cantidades catalíticas de base, ya que ésta no se consume en el transcurso del proceso. Su función es generar el ion enolato, especie clave que inicia la reacción.

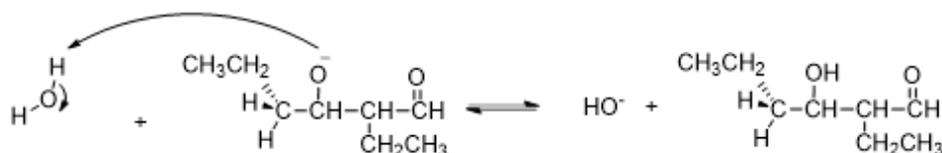
Paso 1: La base, en este caso el ion hidróxido, convierte una parte del butanal en su enolato, sustrayendo un protón del carbono α.



Paso 2: El enolato se adiciona de forma nucleofílica al grupo carbonilo.

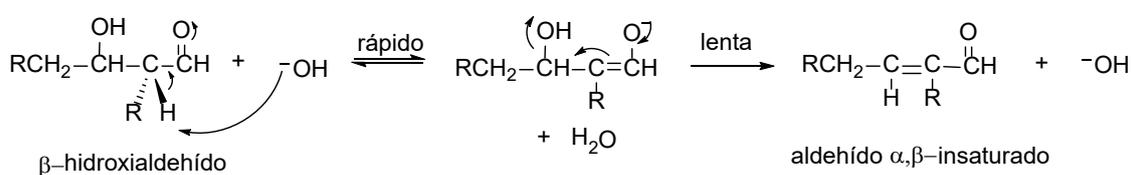


Paso 3: El ion alcóxido formado en el paso 2 toma un protón del agua y forma el producto de la adición aldólica.



En ocasiones, la deshidratación del producto aldólico ocurre espontáneamente bajo las mismas condiciones en que se lleva a cabo la reacción de adición. Esta eliminación de agua catalizada por base está facilitada por la acidez del protón en posición α del β-hidroxicarbonílico formado.

El mecanismo comienza con la abstracción del protón α por parte de la base, generando un ion enolato. Este intermedio puede luego eliminar un ion hidróxido (OH⁻) para dar lugar a un producto α,β-insaturado, más estable debido a la conjugación entre el grupo carbonilo y el doble enlace recién formado.

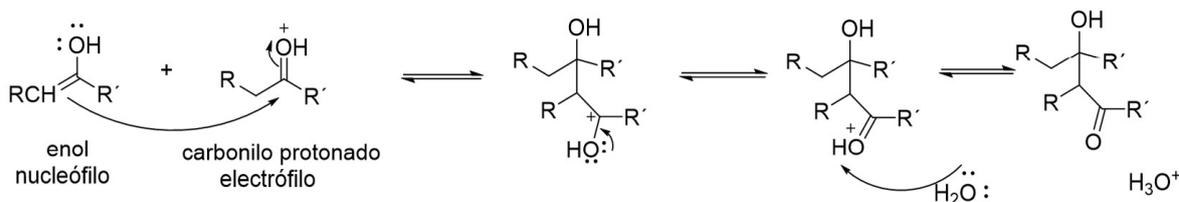


El ion hidróxido (OH^-) no es un buen grupo saliente en una eliminación tipo E2, pero puede liberarse en un paso fuertemente exotérmico como el de la deshidratación aldólica. Esto se debe a que la eliminación genera un intermedio estabilizado por deslocalización de carga negativa y produce un compuesto conjugado, lo que proporciona una importante fuerza impulsora. Esta etapa exérgica ayuda a desplazar el equilibrio de la condensación aldólica hacia la derecha. Este tipo de eliminación, en la que primero se forma un intermedio aniónico y luego se pierde el grupo saliente, se clasifica como una eliminación E1cB (*Elimination Unimolecular conjugate Base*).

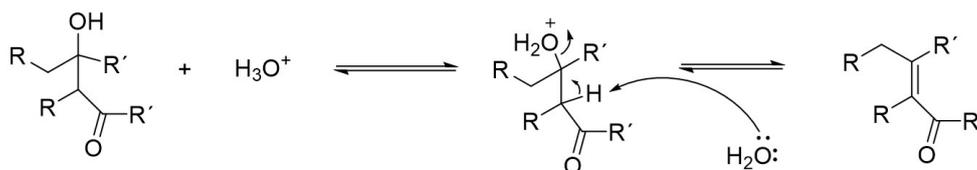
Dado que la condensación aldólica es una reacción reversible, las concentraciones de producto en equilibrio pueden ser bajas. Para aumentar el rendimiento de la reacción, es útil eliminar alguno de los productos, como el agua, lo cual desplaza el equilibrio hacia la formación del compuesto α,β -insaturado.

Además, las condensaciones aldólicas pueden llevarse a cabo bajo catálisis ácida. En este caso, el nucleófilo es el enol, que ataca al carbonilo protonado, en lugar del ion enolato que participa bajo catálisis básica.

El mecanismo de la condensación aldólica en medio ácido se indica a continuación.



El producto se puede deshidratar en condiciones ácidas

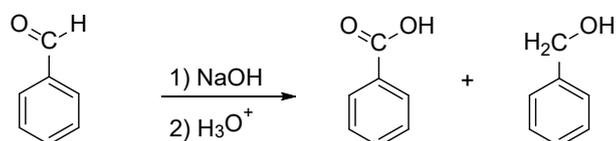


Condensaciones aldólicas cruzadas

Si se mezclan dos compuestos carbonílicos en presencia de una cantidad catalítica de base (como NaOH acuosa en etanol) o de ácido, ambos pueden formar sus respectivos enolatos (en medio básico) o enoles (en medio ácido). Por ejemplo, al mezclar propanal y etanal en disolución etanólica con una pequeña cantidad de NaOH acuosa, se obtienen cuatro productos de reacción posibles debido a la combinación cruzada de los reactivos:

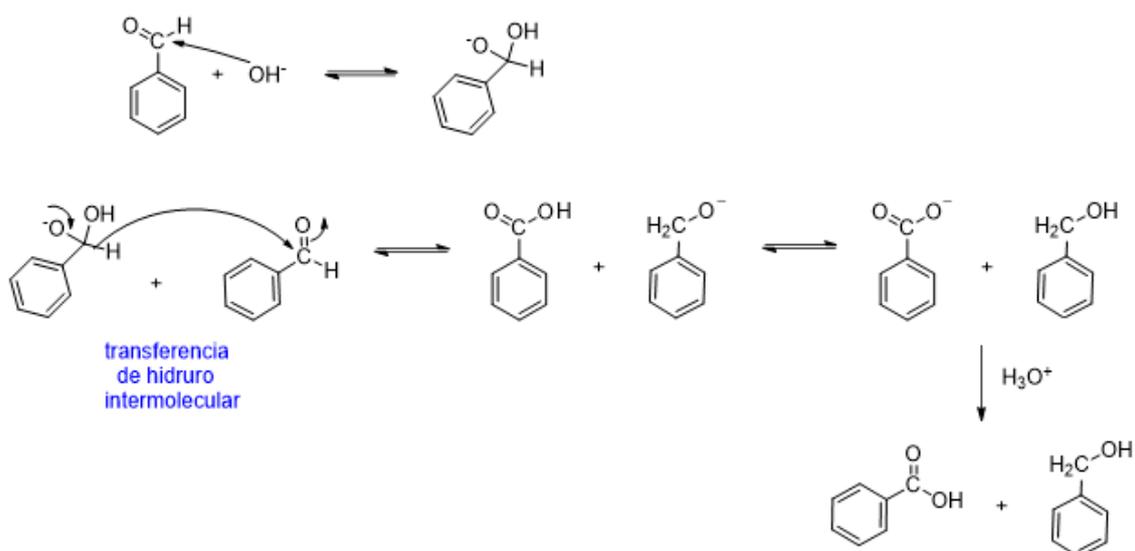
Reacción de Cannizzaro

Esta reacción ocurre solamente en el caso de aldehídos que no contengan hidrógenos en posición alfa al carbonilo. Es una reacción de desproporción catalizada por bases. Así, el benzaldehído se oxida a ácido benzoico y se reduce a alcohol bencílico.

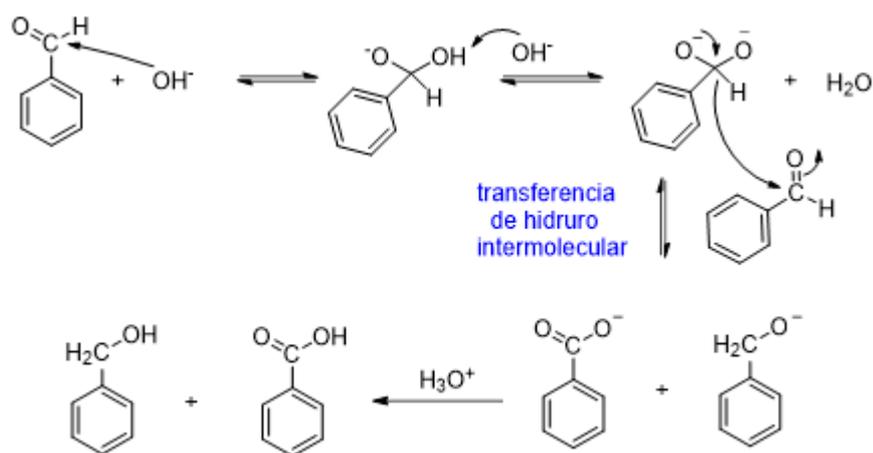


Existen dos propuestas mecanísticas para explicar dicha reacción:

Mecanismo 1.



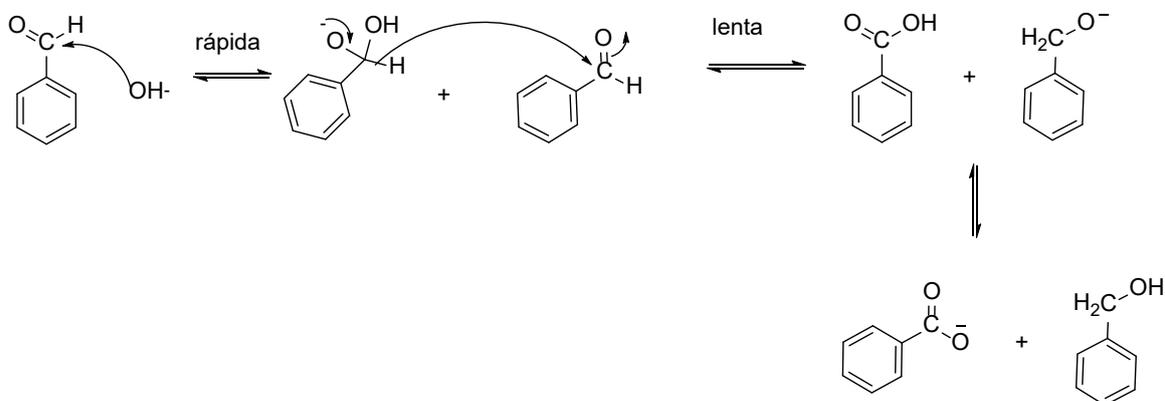
Mecanismo 2. Dianion.



Experimentalmente, se determinó la velocidad de reacción para el benzaldehído:

$$v = k [\text{benzaldehído}]^2 [\text{OH}^-]$$

Lo que sugiere:

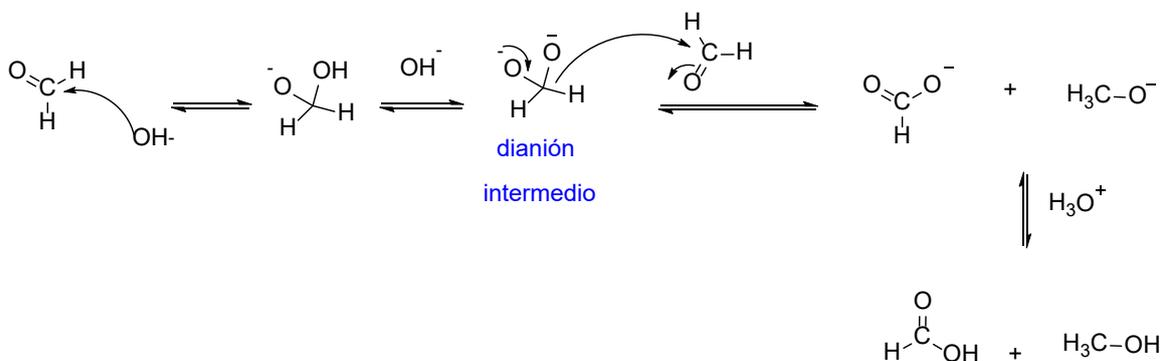


Sin embargo, cuando la reacción se efectuó con D_2O no se observó el marcaje isotópico en el alcohol bencílico.

Por otra parte, al determinar la velocidad de reacción para el caso del formaldehído:

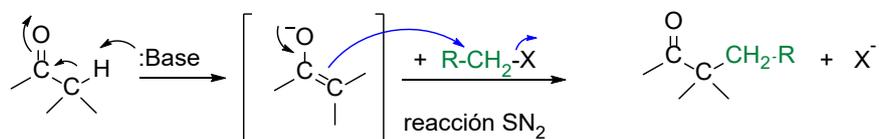
$$v = k [\text{formaldehído}]^2 [\text{OH}^-]^2$$

Que se condice con el mecanismo que incluye el dianión intermediario:



Alquilación de enolatos

En principio, la alquilación de enolatos no es más que una sustitución nucleofílica bimolecular, ($\text{S}_{\text{N}}2$).



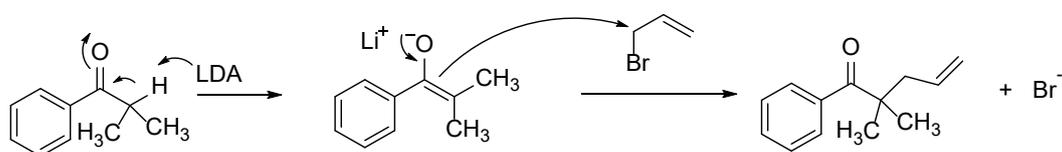
El anión hidróxido o los alcóxidos no pueden emplearse como bases en el proceso de alquilación por dos motivos:

a) En primer lugar porque estas bases no convierten completamente a las cetonas en sus enolatos, y la cetona sin reaccionar, que es un compuesto electrofílico, competiría con el halogenuro de alquilo en la reacción con el enolato, dando una condensación aldólica.

b) En segundo lugar porque el ion hidróxido o los iones alcóxido son bases nucleofílicas y podrían atacar al halogenuro de alquilo.

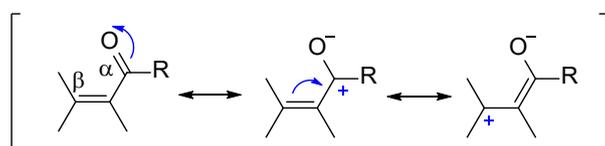
Por ello, la base que hay que emplear para la enolización de cetonas en los procesos de alquilación es el LDA (diisopropilamido de litio).

A continuación, se dan los pasos mecanísticos implicados en el proceso de alquilación de la fenilisopropilcetona con bromuro de alilo.

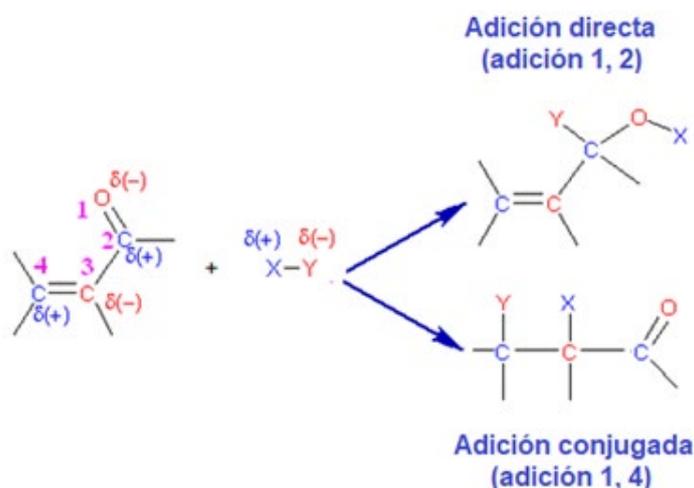


Adiciones conjugadas a compuestos carbonílicos α, β -insaturados

Los compuestos carbonílicos α, β -insaturados presentan dos centros electrofílicos en los carbonos C-2 y C-4, tal y como se pone de manifiesto en sus estructuras resonantes:

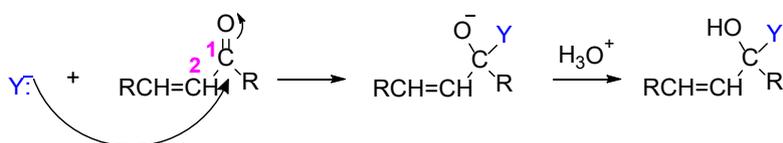


Si reacciona con la parte electrofílica del grupo carbonilo, produciendo una modificación en dicho grupo funcional, se denomina adición 1,2 (o directa), y si se adiciona al carbono β , se denomina adición 1,4 (o conjugada).

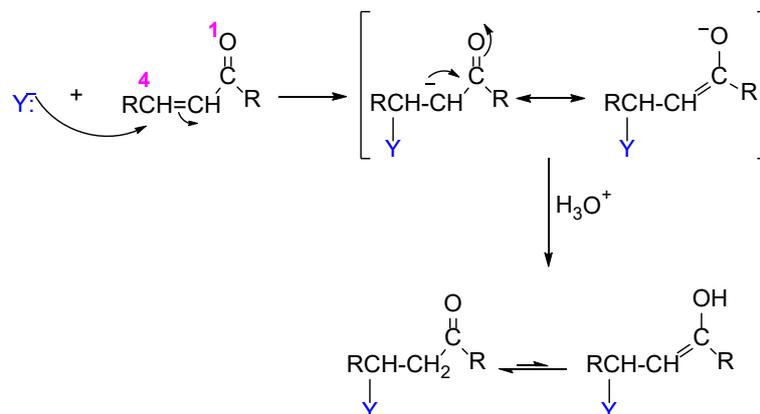


Dependiendo del tipo de reactivo nucleofílico predominará una u otra adición. Los compuestos organolíticos, dan adiciones directas, los organocupratos R_2CuLi (reactivo de Gilman) dan reacciones de adición conjugada, y los reactivos de Grignard proporcionan mezclas de los productos de adición directa y conjugada.

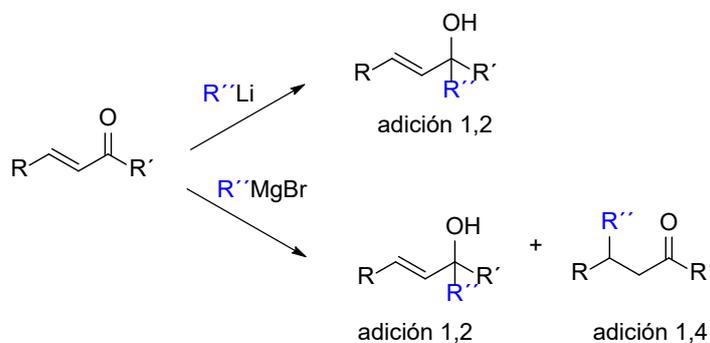
Adición directa



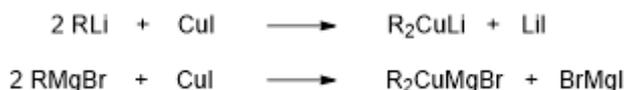
Adición conjugada



Ejemplo:

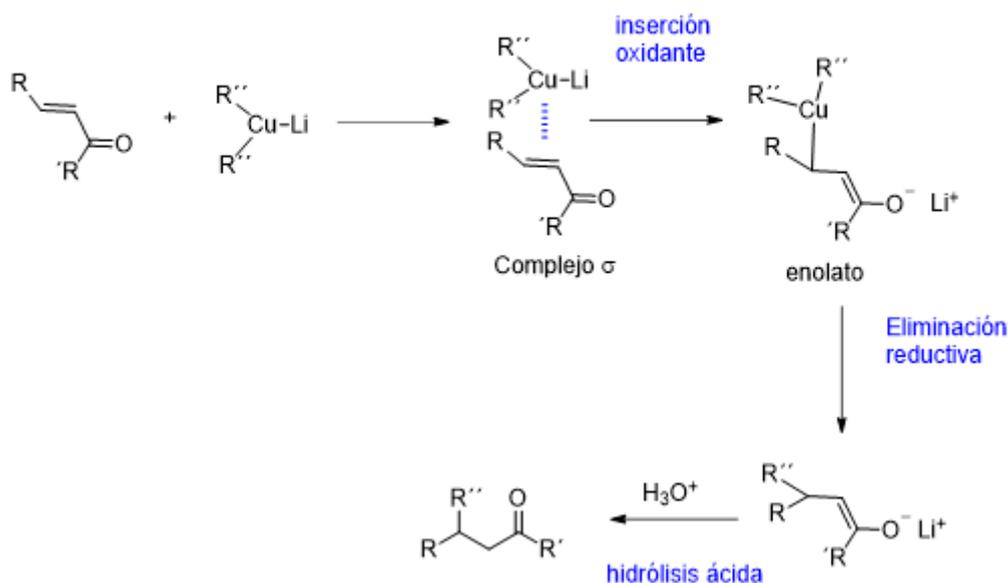


Los organocupratos, de fórmula estequiométrica R_2CuLi o $R_2CuMgBr$, se obtienen por transmetalación de los reactivos RLi o $RMgBr$ con sales de cobre (I), como el yoduro cuproso CuI . En el esquema que se da a continuación se indica la estequiometría de las reacciones de transmetalación de reactivos organolíticos y de reactivos de Grignard con sales cuprosas, como el yoduro cuproso (CuI).



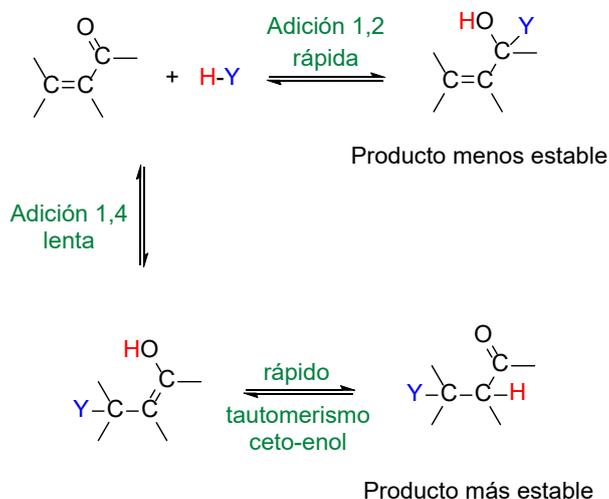
El mecanismo de la adición conjugada de reactivos organocupratos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados se inicia con la formación de un complejo π entre el R_2CuLi y el doble enlace. A continuación, se produce una inserción oxidativa de cobre que forma un enolato. La eliminación reductiva de RCu crea finalmente el enlace C-C.

El producto de la reacción de adición conjugada del reactivo organocuprato es un enolato. Normalmente, la mezcla de reacción se somete a la hidrólisis ácida de forma que el producto que se obtiene es el de la adición formal de R'' y de H al doble enlace del sistema carbonílico insaturado original.



El problema de los sustratos carbonílicos α,β -insaturados es saber qué nucleófilos se adionarán de forma conjugada (adición 1,4) y cuáles lo harán de forma directa (adición 1,2).

El producto de adición conjugada es el producto de control termodinámico puesto que en esta reacción se preserva el doble enlace $C=O$ y se destruye el doble enlace $C=C$, menos estable que el primero.



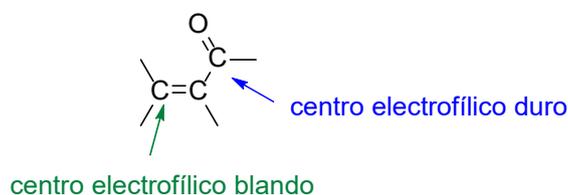
La preferencia de los reactivos nucleofílicos por atacar de forma directa o de forma conjugada se ha explicado mediante la teoría de los centros reactivos duros y blandos: los nucleófilos blandos tienden a atacar el centro electrofílico blando mientras que los nucleófilos duros atacan preferentemente al centro electrofílico duro.

Un reactivo nucleófilo se define como duro si la densidad electrónica está muy concentrada en una determinada zona de la estructura. Por ejemplo, un reactivo organolítico es un nucleófilo duro porque el enlace C-Li está muy polarizado hacia el carbono y éste no tiene ninguna posibilidad de deslocalizar la densidad electrónica.

En general, las bases muy fuertes suelen ser nucleófilos duros. Por el contrario, si una especie nucleofílica deslocaliza la densidad electrónica, el nucleófilo se clasifica como blando, siendo este el caso de los organocupratos. Al ser el cobre menos electropositivo que el litio, el enlace C-Cu es más covalente que el enlace C-Li, y el átomo de carbono no soporta la elevada concentración de densidad electrónica que tiene que soportar en el reactivo organolítico. En general, las bases débiles son nucleófilos blandos.

Los aniones de malonato y de acetilacetato son también nucleófilos blandos porque la densidad electrónica se encuentra eficazmente deslocalizada sobre los átomos de oxígeno de los dos grupos carbonilo.

De igual forma se pueden clasificar a los electrófilos como duros y blandos. En un sustrato carbonílico α, β -insaturado el C-2 es el centro electrofílico duro porque está directamente unido al átomo de oxígeno y, por tanto, el efecto inductivo electrón-atrayente se deja sentir mucho más que en el átomo de carbono C-4, que es el centro electrofílico blando.



Hay que señalar que las adiciones conjugadas no son exclusivas de los compuestos carbonílicos conjugados con un doble enlace. Los compuestos carbonílicos conjugados con triple enlace, así como los nitrilos α, β -insaturados, los nitrocompuestos α, β -insaturados, los ésteres y las amidas conjugadas también pueden experimentar adiciones 1,4.

En la Tabla 8.2 se da una clasificación de los sustratos según su tendencia a ser atacados de forma 1,2 o de forma 1,4 (electrófilos duros y blandos respectivamente).

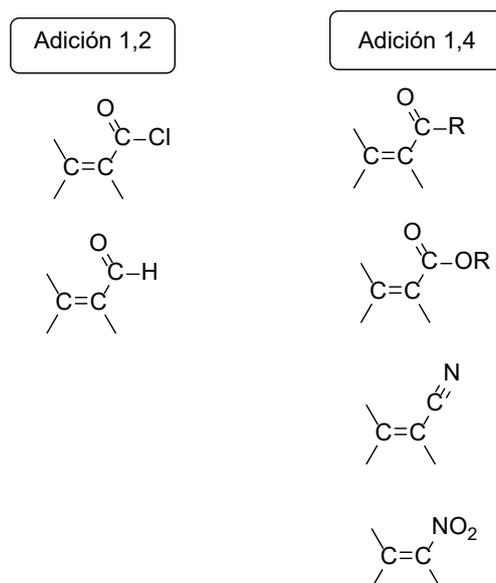


Tabla 8.2 Clasificación de electrófilos como duros y blandos

En la Tabla 8.3 se da una clasificación de los nucleófilos como duros y blandos.

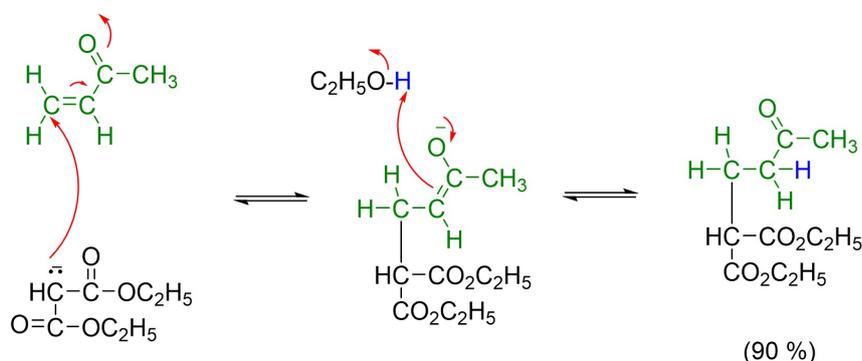
nucleófilos duros	nucleófilos blandos
RLi	R_2CuLi
NH₂⁻	aminas
RO⁻	alcoholes
Aniones de monoésteres	Tioles y tiolatos
	cianuro
	haluros
	Anión del malonato
	Anión de acetilacetato

Tabla 8.3. Clasificación de nucleófilos como duros y blandos

Si se combina un sustrato electrofílico de la columna de la derecha (Tabla 8.2) con un nucleófilo de la columna de la derecha de la tabla anterior, se obtendrá, de forma casi exclusiva, el producto de adición conjugada. Si, por el contrario, se combina un sustrato de la columna de la izquierda (Tabla 8.2) con un nucleófilo de la columna de la izquierda de la Tabla 8.3, el producto de la adición será casi exclusivamente el producto de adición directa 1,2. Si las combinaciones son cruzadas se podrán obtener mezclas de los productos de adición directa 1,2 y de la adición conjugada 1,4.

Adición de enolatos a sistemas carbonílicos α,β -insaturados

Los enolatos se adicionan a un sistema carbonílico α,β -insaturado de forma conjugada y se denomina reacción de *adición de Michael*.

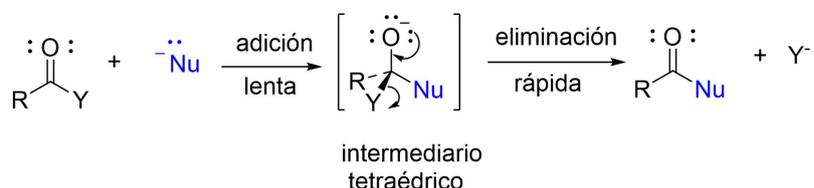


Sustitución nucleofílica: ácidos carboxílicos y derivados

La reacción más característica de los ácidos carboxílicos y que los diferencia de los aldehídos y cetonas es la reacción de sustitución nucleofílica, mediante la cual los ácidos carboxílicos se convierten en sus derivados.

Los derivados de los ácidos carboxílicos se relacionan muy de cerca con los ácidos carboxílicos y los nitrilos; son compuestos en los cuales un grupo acilo está unido a un átomo o a un sustituyente electronegativo que puede actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución. Se conocen muchos tipos de derivados de ácido, los más comunes son haluros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres y amidas. Los ésteres y las amidas son comunes en el laboratorio y en bioquímica, mientras que los haluros de ácido y los anhídridos de ácido sólo se utilizan en el laboratorio. Los tioésteres y los fosfatos de acilo se encuentran principalmente en bioquímica. Existe similitud estructural entre los anhídridos de ácido y los fosfatos de acilo.

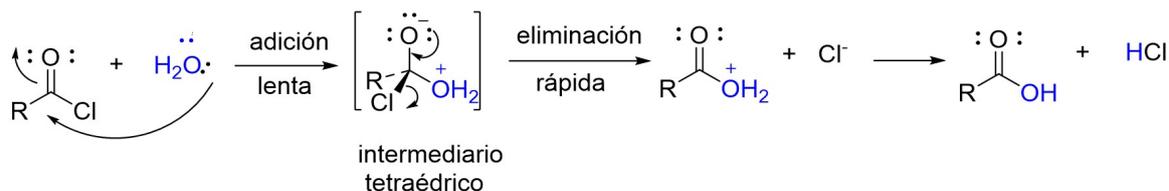
La química de todos los derivados de ácido es similar y está dominada por una sola reacción, la de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.



donde Y = Cl, Br, I (halogenuro de ácido); OR' (éster); OCOR' (anhídrido) o NHR' (amida).

La primera parte del proceso anterior es idéntica a la que tiene lugar sobre el grupo carbonilo de los aldehídos y cetonas. Es en la segunda parte donde difieren ambos mecanismos. El intermedio tetraédrico formado en el ataque del nucleófilo a un grupo carbonilo de aldehído o cetona normalmente acepta un protón para dar lugar al producto de adición estable. Por el

contrario, el intermedio tetraédrico formado en la adición del nucleófilo al grupo carbonilo de los ácidos y sus derivados, elimina un grupo saliente, lo que provoca la regeneración del doble enlace carbono-oxígeno y por tanto un producto de sustitución. Los ácidos carboxílicos y sus derivados se comportan mecanísticamente del modo que se acaba de explicar porque contienen buenos grupos salientes, o porque la protonación los convierte en buenos grupos salientes. Por ejemplo, los cloruros de ácido reaccionan eliminando un ion cloruro, que es una base débil y por tanto un buen grupo saliente. La reacción de los cloruros de ácido con el agua es un buen ejemplo de este proceso de adición nucleofílica-eliminación.

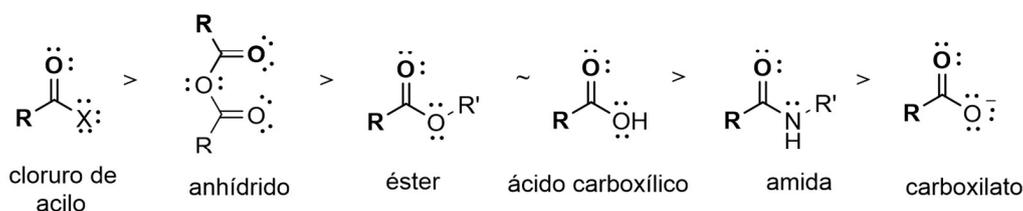


Un derivado de ácido presentará una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo siempre y cuando el grupo recién adicionado en el intermediario tetraédrico sea una base tan o más fuerte que el grupo que estaba unido al grupo acilo en el reactivo.

Los aldehídos y cetonas no experimentan el proceso de adición nucleofílica-eliminación. Si un aldehído o una cetona reaccionase mediante un proceso de adición nucleofílica-eliminación, el intermedio tetraédrico debería expulsar un ión hidruro (H^-) o un ión alcanuro (R^-). Ambos son compuestos muy básicos y por tanto muy malos grupos salientes.

La reacción del haloformo, constituye uno de los pocos ejemplos en los que un ión alcanuro puede actuar como grupo saliente. Este caso está justificado porque el anión trihalometano (X_3C^-) es muy poco básico y por tanto un buen grupo saliente.

El orden de reactividad de los derivados de ácido para los procesos de adición nucleofílica-eliminación es:



El orden de reactividad se explica teniendo en cuenta la basicidad del grupo saliente, los efectos electrónicos sobre el carbonilo y las repulsiones estéricas que tienen mayor efecto al formarse el intermedio tetraédrico.

Cuando reaccionan los cloruros de ácido, el grupo saliente es el ion cloruro. Los anhídridos expulsan un ácido carboxílico o un ion carboxilato. Los ésteres reaccionan eliminando un alcohol y las amidas eliminan amoníaco o una amina. De todos estos compuestos el menos básico es el ion cloruro y, por tanto, los cloruros de ácido son los derivados de ácido más reactivos.

Por el contrario, el amoniaco o las aminas son, de entre todos los grupos salientes anteriores, los más básicos y, por tanto, las amidas son los derivados de ácido menos reactivos.

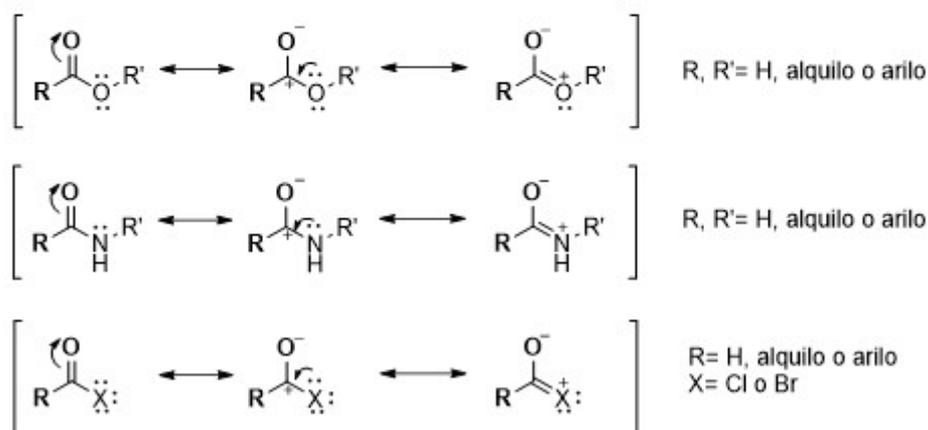
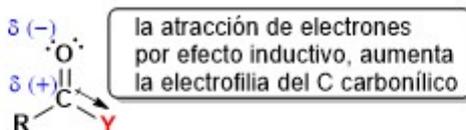
Ordenando según basicidad a estos grupos salientes se obtiene:

base más débil

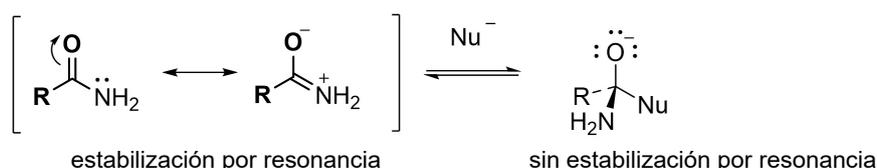


base más fuerte

La estabilización por resonancia también afecta a la reactividad de los derivados de ácido.

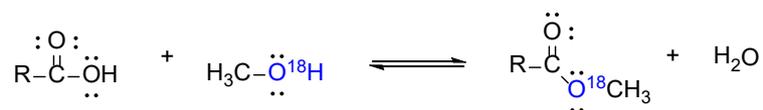


Por ejemplo, una parte de la estabilización por resonancia de las amidas se pierde cuando el grupo carbonilo resulta atacado por un nucleófilo.



En los ésteres la estabilización por resonancia es menor que en las amidas porque la estructura resonante que presenta separación de cargas coloca una carga positiva sobre el oxígeno, mientras que en las amidas la estructura resonante con separación de cargas coloca la carga sobre el nitrógeno, que es menos electronegativo que el oxígeno. Este razonamiento también contribuye a explicar la mayor reactividad de los ésteres en comparación con las amidas.

La estabilización por resonancia en un anhídrido es semejante a la de un éster, pero el aporte de densidad electrónica del oxígeno se tiene que repartir entre dos grupos carbonilo y, por tanto, cada grupo carbonilo está menos estabilizado que el grupo carbonilo de un éster, en consecuencia, los anhídridos son más reactivos que los ésteres.



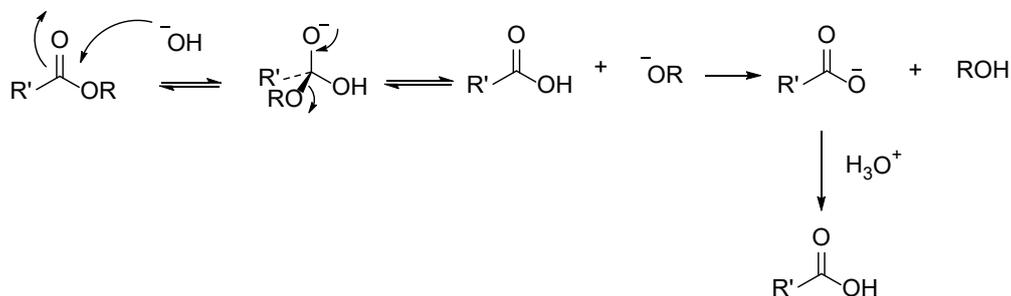
Este resultado es consistente con el mecanismo de esterificación presentado anteriormente.

La reacción de esterificación es totalmente reversible. Si se sigue el mecanismo en la forma directa se tiene la reacción de esterificación catalizada por ácido. Si se sigue el mecanismo desde el final en forma inversa se tiene el mecanismo de la reacción de hidrólisis, catalizada por ácido, de los ésteres.

Si se desea esterificar un ácido hay que utilizar un exceso de alcohol y, si es posible, eliminar el agua de la reacción. Si se desea hidrolizar un éster hay que emplear un exceso de agua, por ejemplo, sometiendo a reflujo el éster en una disolución acuosa de HCl o H₂SO₄ diluidos.

Los ésteres se pueden hidrolizar no sólo en medio ácido, sino también en medio básico. El proceso de hidrólisis básica de los ésteres se denomina saponificación.

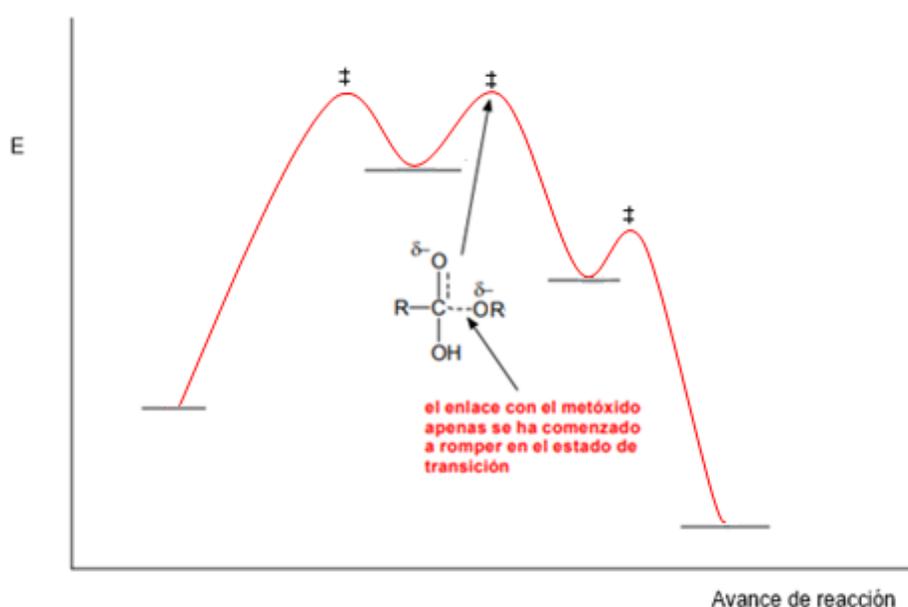
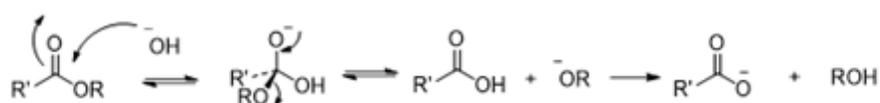
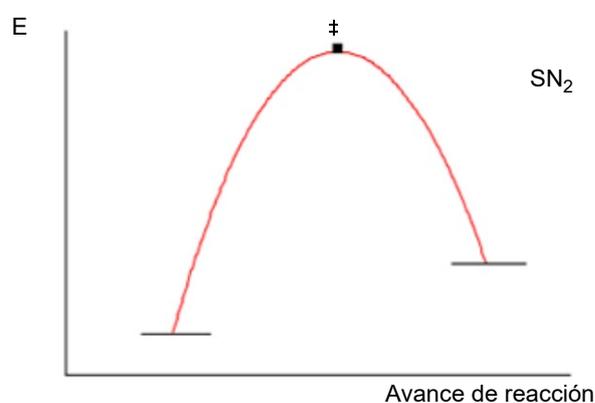
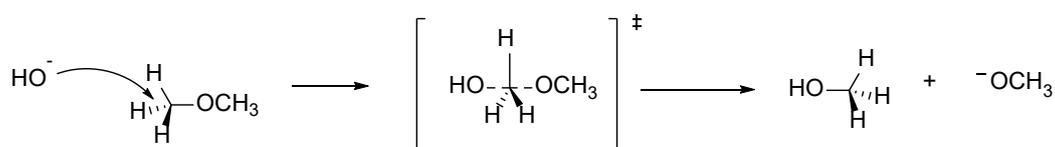
Esta reacción, al contrario que el proceso de esterificación de Fischer es irreversible. El ion hidróxido ataca al carbonilo del éster formando un intermedio tetraédrico. Cuando se regenera el grupo carbonilo se produce la eliminación del ion alcóxido y se forma un ácido carboxílico. Una rápida transferencia de protón forma el carboxilato y el alcohol. Este último paso es muy exotérmico y desplaza los dos equilibrios anteriores del proceso de saponificación hacia su terminación, haciendo que el proceso sea irreversible.



En el segundo paso del mecanismo de saponificación se produce la pérdida de ion alcóxido. En el estudio de las reacciones de eliminación (E₁ y E₂) y sustitución (SN₁ y SN₂) se afirmó que las bases fuertes como el ion hidróxido o los alcóxidos no son buenos grupos salientes porque son muy básicos. ¿Cómo es posible explicar la eliminación de un grupo saliente básico, como RO⁻, en el anterior mecanismo? Las diferencias entre los mecanismos explican por qué estas bases fuertes pueden servir como grupos salientes en la reacción de saponificación, pero no en la reacción de sustitución SN₂. El mecanismo de la reacción SN₂ tiene lugar en un sólo paso. Este paso no es muy endotérmico ni muy exotérmico. El enlace con el grupo saliente está parcialmente roto en el estado de transición, de modo que la velocidad de la reacción es muy sensible a la naturaleza del grupo saliente. Con un mal grupo saliente, como un alcóxido, esta reacción es muy lenta. En la reacción de saponificación, el enlace con el grupo saliente se rompe en un segundo paso del mecanismo. Este segundo paso es muy exotérmico y por tanto el estado de transición de este segundo paso se

asemejará al reactivo y no al producto de la reacción (Postulado de Hammond). En este estado de transición el enlace con el grupo saliente apenas se ha comenzado a romper. En general, una base fuerte puede funcionar como grupo saliente si se elimina en un paso muy exotérmico, convirtiendo un intermedio inestable y con carga negativa, en una molécula estable.

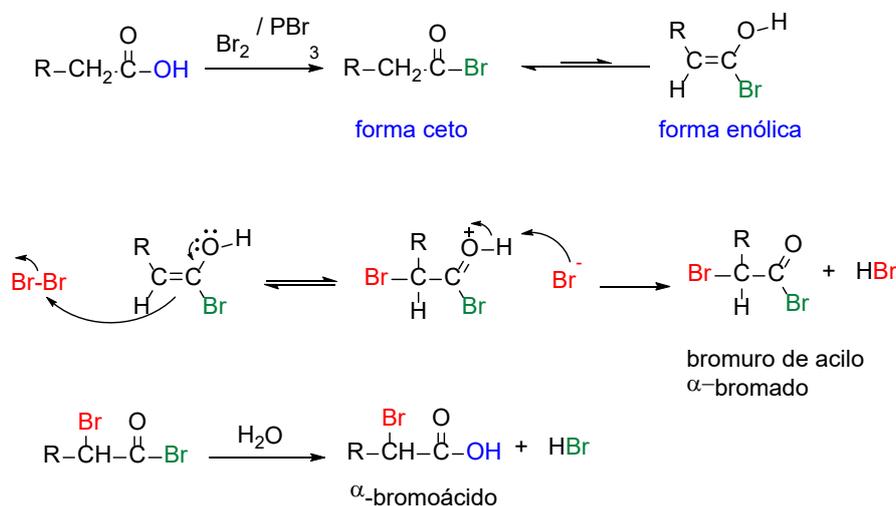
A continuación, se comparan las gráficas de la energía de la reacción para un proceso S_N2 y para una reacción de saponificación de un éster metílico. En la reacción S_N2 el metóxido se aleja en un paso ligeramente endotérmico, y el enlace con el metóxido se rompe casi totalmente en el estado de transición. En la reacción de saponificación el metóxido se aleja en un segundo paso exotérmico con un estado de transición semejante a los reactivos. El enlace del metóxido apenas se ha comenzado a romper en el estado de transición.



α -Halogenación de ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos se pueden convertir en α -bromoácidos o α -cloroácidos mediante reacción con fósforo rojo y bromo, o cloro. Esta reacción se conoce con el nombre de reacción de halogenación de Hell-Volhard-Zelinsky y consiste en tratar al ácido carboxílico con una mezcla de fósforo rojo y bromo (o cloro), lo que genera un bromuro de α -bromoacilo (o cloruro de α -cloroácido), seguida de hidrólisis al α -bromoácido (o del α -cloroácido).

Los ácidos carboxílicos tienen muy poca tendencia a enolizarse y no reaccionan con halógenos ni siquiera en presencia de un catalizador ácido. Sin embargo, los bromuros y los cloruros de ácido son débilmente enólicos y como la mezcla de fósforo y bromo contiene algo de tribromuro de fósforo, parte del ácido carboxílico se convierte en el correspondiente bromuro de ácido. El enol derivado del bromuro de ácido es el que experimenta la halogenación para dar el bromuro de α -bromoácido. La hidrólisis de este compuesto proporciona el α -bromoácido.



Condensación de Claisen

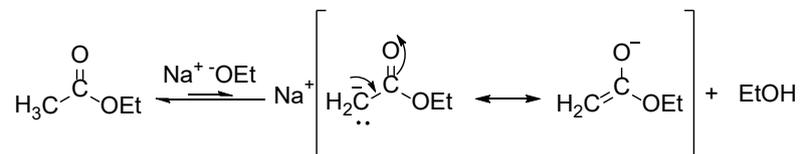
El pKa de un éster está alrededor de 25, y es por tanto ligeramente menos ácido que los aldehídos y que las cetonas, que tienen un pKa de alrededor de 20. Los ésteres, a pesar de que son menos ácidos que los aldehídos y que las cetonas, también se pueden enolizar mediante el uso de bases adecuadas.

Así como los aldehídos y cetonas pueden experimentar reacción de condensación aldólica, la autocondensación de ésteres permite obtener β -cetoésteres, con la particularidad de que el enolato ahora da una sustitución nucleofílica de acilo (no una adición), y la reacción se conoce como condensación de Claisen.

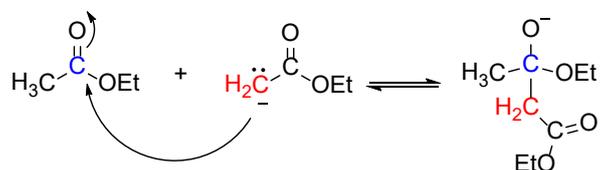
Cuando el acetato de metilo se trata con una disolución metanólica de metóxido sódico y la mezcla de reacción se acidifica se obtiene el acetilacetato de metilo.

El mecanismo que explica la formación del β -cetoéster se inicia con la enolización parcial del acetato de metilo por reacción con la base NaOMe. El ion enolato ataca al carbonilo del éster que queda sin enolizar y genera un intermedio tetraédrico. Este intermedio elimina el anión metóxido formando un β -cetoéster.

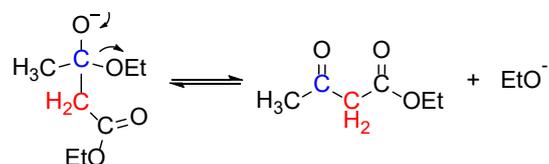
1º Paso: formación del enolato.



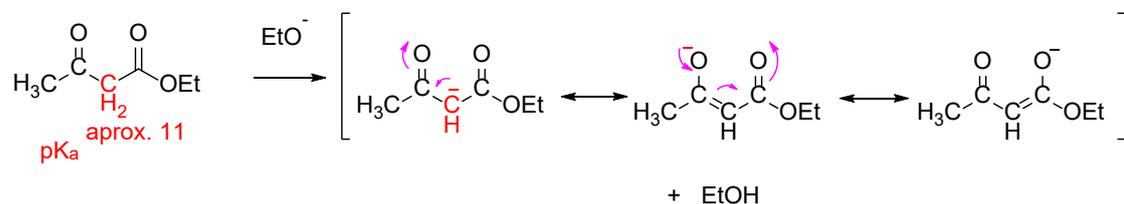
2º Paso: adición nucleofílica.



3º Paso: eliminación.



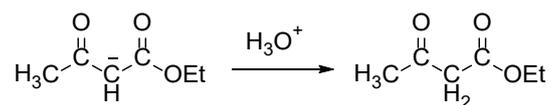
4º Paso: desprotonación (controla el equilibrio). La desprotonación del β -cetoéster es la fuerza impulsora de la reacción de condensación de Claisen. La desprotonación es muy exotérmica, haciendo exotérmica la reacción general.



En una disolución que contenga el anión metóxido el β -cetoéster, sustancia relativamente ácida ($\text{pK}_a \approx 11$), reaccionará desprotonándose rápida y cuantitativamente.

Después de completar la reacción de condensación de Claisen se agrega ácido diluido y el enolato del β -cetoéster se protona rápidamente dando lugar al β -cetoéster neutro.

5º Paso: protonación por agregado de agua acidulada (aislamiento).

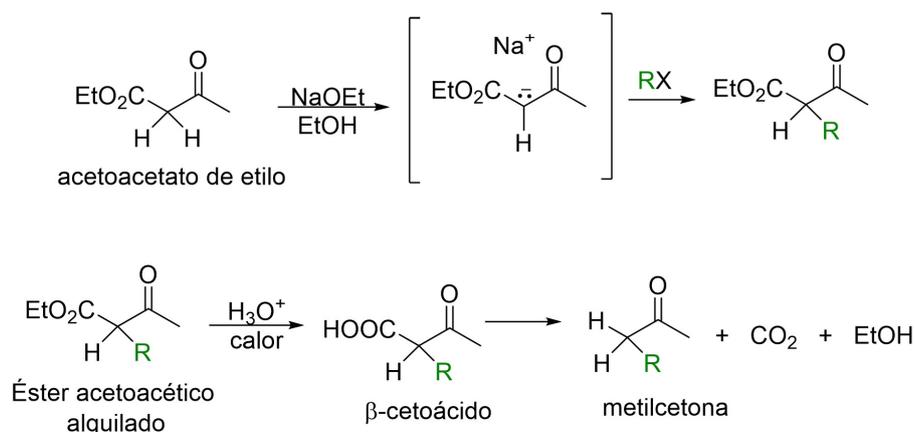


Alquilación de β-cetoésteres. Síntesis acetilacética

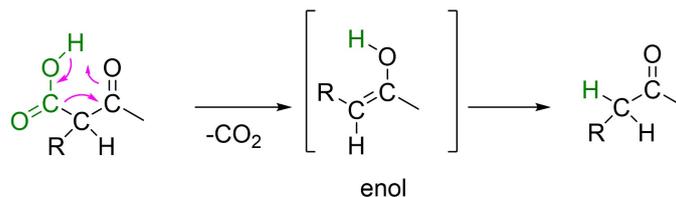
El metileno central de los compuestos β-dicarbonílicos contiene hidrógenos mucho más ácidos que los hidrógenos del agua y de los alcoholes. Esta mayor acidez es el resultado de la mayor estabilidad del correspondiente anión enolato, puesto que la base conjugada de los compuestos β-dicarbonílicos deslocaliza la carga negativa sobre dos grupos carbonilo en lugar de uno solo.

El acetilacetato de etilo es semejante a la acetona, pero con un grupo éster adicional, lo que explica su mayor acidez. De hecho, el acetilacetato de etilo se puede convertir completamente en su base conjugada empleando el anión etóxido en el proceso de enolización. El enolato que se forma en este proceso es un buen nucleófilo y puede reaccionar con un reactivo electrofílico, por ejemplo, un haluro o tosilato de alquilo estéricamente no impedido, mediante una reacción de tipo S_N2.

Si el compuesto resultante de la reacción S_N2 se somete a una reacción de saponificación con NaOH (o KOH) acuosa, diluida, se transforma en un β-cetocarboxilato sódico (o potásico). La acidificación de la mezcla de saponificación convierte al β-cetocarboxilato en un ácido β-cetocarboxílico.



Los β-cetoácidos no son estables y cuando se calientan experimentan un proceso de descarboxilación a través de un estado de transición cíclico de seis eslabones, que los convierte en cetonas.



El resultado de este proceso es la síntesis de una metilcetona. Por ejemplo, a partir del acetilacetato de etilo se puede obtener la 2-heptanona.

Síntesis malónica

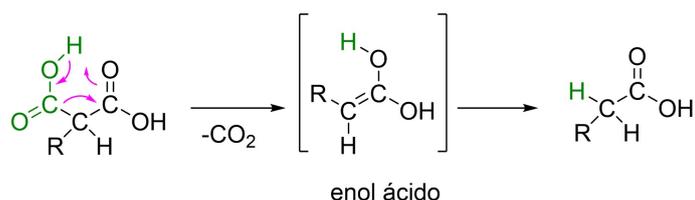
Es un buen método de síntesis de ácidos carboxílicos a partir de un halogenuro de alquilo y éster malónico. Se emplea para la obtención de derivados sustituidos del ácido acético. El malonato de dietilo, un compuesto β-dicarbonílico, se ioniza completamente cuando reacciona con etóxido sódico. El anión enolato resultante se puede emplear para la creación de un nuevo enlace carbono-carbono mediante una reacción de alquilación SN₂ con un haluro o tosiloato de alquilo estéricamente no impedido.



Al calentarse con HCl acuoso, el éster malónico alquilado (o dialquilado) experimenta la hidrólisis de sus dos grupos ésteres, dando ácido malónico que sufre descarboxilación:



Los ácidos malónicos son inestables y, a través de un estado de transición cíclico de seis eslabones, se descarboxilan para producir CO₂ y la forma enólica del ácido carboxílico, que rápidamente se tautomeriza a la forma carbonílica.



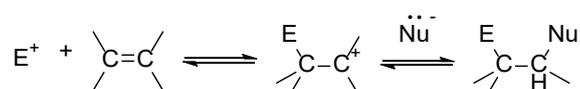
Bibliografía

- Anderson, B.M.; Jencks, W.P. (1960). *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1773-1777.
 Funderburk L.H.; Jencks W.P. (1978). *J. Am. Chem. Soc.*, **100**(21), 6708-6714.
 Ikeda G.K.; Jang K.; Mundle S; Dicks A. P. (2006). *J. Chem. Educ.*, **83**(9), 1341.

núcleo atómico del carbono, será más fácilmente polarizable que el par electrónico del enlace σ , a esta causa se debe la reactividad característica de los compuestos no saturados. Los electrones π constituyen el flanco más accesible del doble enlace $C=C$ y de acuerdo con lo predecible, se ha confirmado que protegen a la molécula de los ataques por nucleófilos. Por lo tanto, no sorprende observar que las reacciones características de estos sistemas se inicien por especies deficientes en electrones.

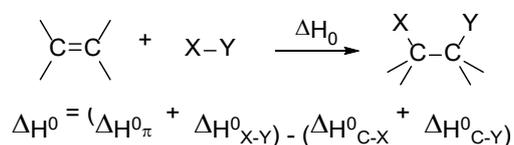
Así, en las reacciones que transcurren en solventes polares intervienen preferentemente iones y en solventes no polares, son los radicales los que participan, especialmente si interviene la luz u otros radicales.

Veremos a continuación reacciones en las que reactivos electrofílicos se enlazan a átomos ricos en electrones de diferentes sustratos. Los electrones π de sustratos con dobles enlaces y triples enlaces carbono-carbono proporcionan zonas ricas en electrones.



Se debe tener en cuenta que la adición electrofílica ocasiona un cambio estructural sobre enlaces múltiples opuesto al de la eliminación.

Las reacciones de adición son exotérmicas y, por lo tanto, son termodinámicamente favorables. Sin embargo, en general no se producen espontáneamente.



En la Tabla 9.1 pueden leerse los valores estimados para ΔH^0 de algunas reacciones de adición.

X-Y	ΔH^0_{X-Y}	ΔH^0_{C-X}	ΔH^0_{C-Y}	ΔH^0
H-H	104	98	98	-27
F-F	37	110	110	-118
Cl-Cl	58	85	85	-47
Br-Br	46	71	71	-31
I-I	36	57	57	-13
H-F	128	98	110	-15
H-Cl	103	98	80	-10
H-Br	80	98	71	-24
H-I	64	98	57	-26
H-OH	119	98	92	-6

Tabla 9.1 valores estimados para ΔH^0 de algunas reacciones de adición

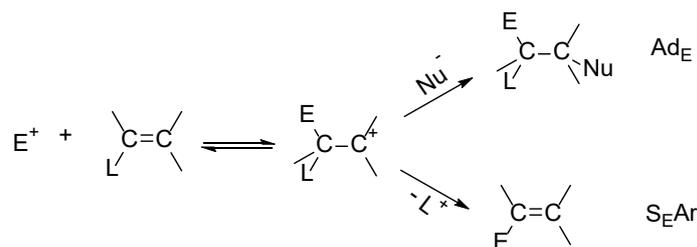
En el caso de la reacción de adición de bromo a un alqueno, si el ataque del Br^+ naciente para formar un catión fuera la etapa determinante de la velocidad, cabría esperar que la presencia de sustituyentes donores de electrones en los átomos de carbono del doble enlace facilitara la adición. En cambio, la entrada de aceptores de electrones disminuirá marcadamente la velocidad de la reacción.

Veremos a continuación reacciones en que reactivos electrofílicos se enlazan a átomos ricos en electrones de distintos sustratos.

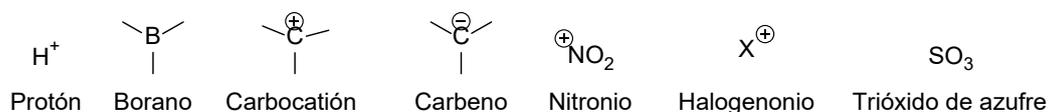
Mecanismo de la reacción

Cuando reaccionan un electrófilo con un doble enlace se forma normalmente un carbocatión intermedio, el cual puede reaccionar posteriormente de dos formas:

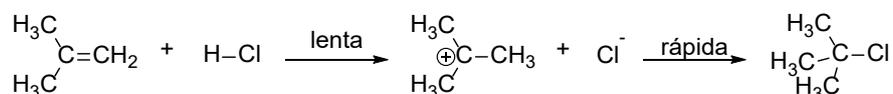
- 1) la adición de un nucleófilo completaría la adición electrofílica a un enlace múltiple,
- 2) la pérdida de un átomo o grupo regeneraría el doble enlace, verificándose una sustitución (SEAr).



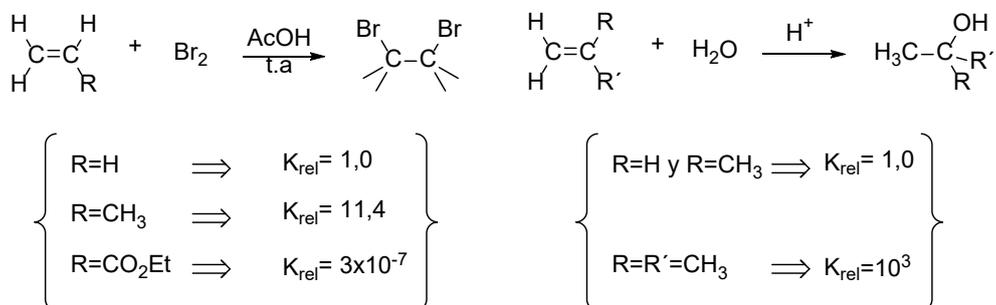
Los electrófilos que intervienen en las adiciones electrofílicas pueden estar cargados positivamente o ser neutros, o también pueden generarse en el proceso de reacción.



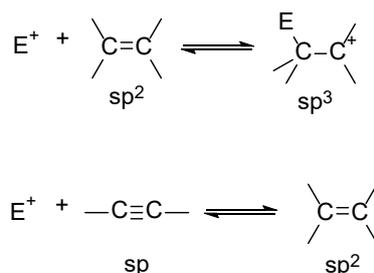
La reacción de adición electrofílica es una reacción de segundo orden, siendo que el paso limitante de la velocidad es la formación del enlace σ entre el electrófilo y el átomo de carbono del doble enlace, generando un carbocatión, el que reacciona rápidamente en una segunda etapa con el nucleófilo para dar el producto final.



Si la adición del electrófilo es el paso que controla la velocidad, es dable esperar que un aumento de la densidad electrónica sobre el enlace múltiple favorezca la reacción. Entonces, los grupos donores de electrones aumentan la reactividad, y los grupos atractores la disminuyen. Por ejemplo:



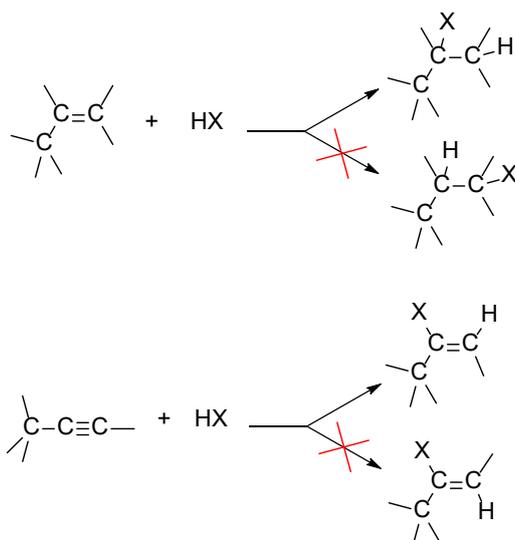
Los alquinos son menos reactivos frente a la adición electrofílica que los alquenos sustituidos similarmente. El catión vinílico intermedio formado no es tan estable como el carbocatión saturado, y se forma más difícilmente, de ahí su menor reactividad.



Por otro lado, los carbonos acetilénicos tienen un mayor carácter “s” (hibridación sp). Los alquinos tienen mayor afinidad por los electrones que los dobles enlaces y menor tendencia a funcionar como nucleófilo, al tener los electrones más retenidos.

Estereoquímica de la reacción

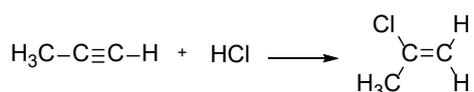
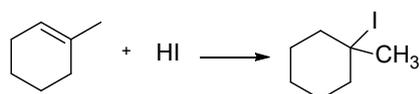
La mayor parte de dobles y triples enlaces no están simétricamente sustituidos por lo que la adición de un electrófilo a estos grupos podría ocurrir en dos direcciones posibles. Aunque, normalmente ocurre en una sola dirección.



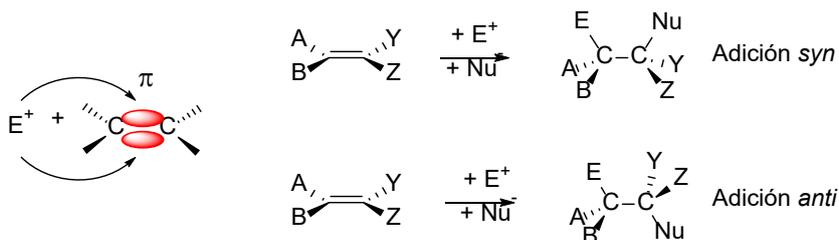
Proceso regioespecífico, el reactivo se adiciona al doble enlace en una sola dirección de las dos posibles.

Proceso regioselectivo, una de las direcciones se halla favorecida frente a la otra, pero no es única.

En cuanto a la orientación, Markovnikov la observó tempranamente (siglo XIX) proponiendo que la adición de un ácido (HX) sobre un enlace múltiple carbono-carbono procede de tal forma que el protón se adiciona al átomo de carbono que ya soportaba el mayor número de átomos de hidrógeno. En términos más generales, hoy día se fórmula como: *El electrófilo se adiciona al enlace múltiple de manera que se forma el carbocatión más estable.*



La densidad electrónica asociada a un enlace π de un alqueno es máxima por encima y por debajo del plano del doble enlace y la aproximación más favorable del electrófilo es por una de estas regiones ricas en electrones, perpendicular al plano del doble enlace.

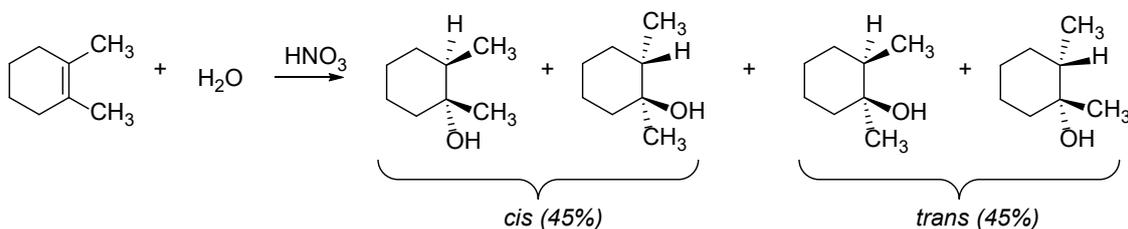


Muchas reacciones de adición son estereoselectivas, y algunas estereoespecíficas.

Ejemplo: La estereoespecificidad *anti* observada para la adición de bromo a un doble enlace, se ha atribuido a la formación de un ion bromonio cíclico intermedio. La hidroxilación estereoespecífica *syn* con KMnO_4 implica la formación de un estereociclo intermedio.



Otras reacciones proceden con poca selectividad estereoquímica, como la hidratación.

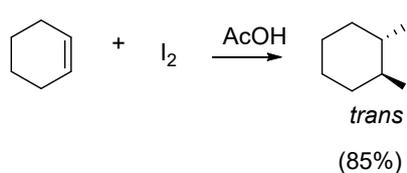
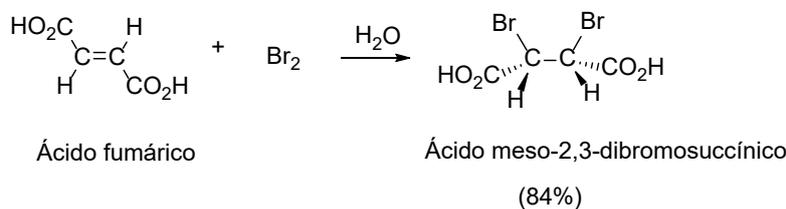


Como se observa, el curso estereoquímico de la adición es variable y depende del sustrato y del reactivo.

Haluros de alquilo por adición

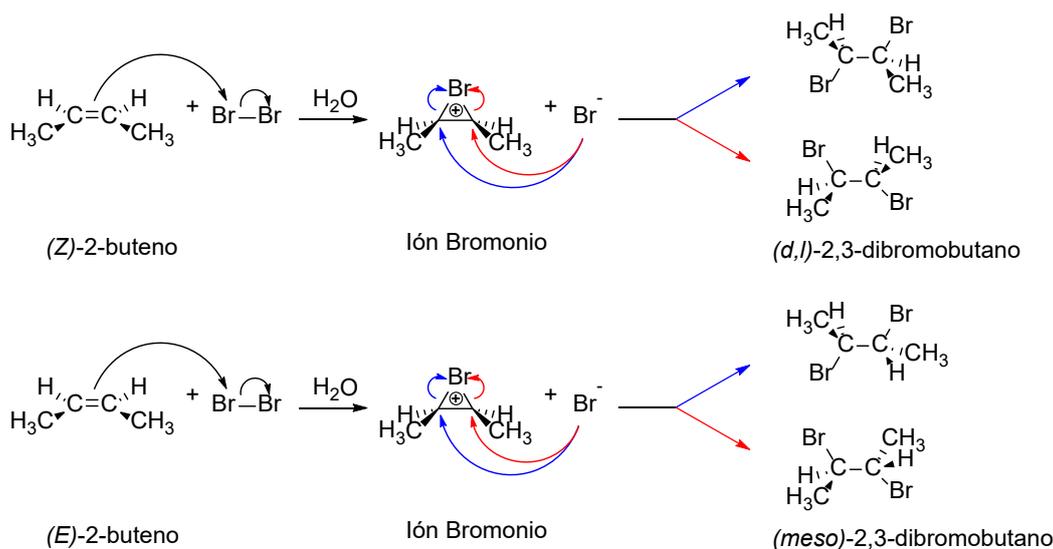
Adición de halógenos

Tanto los halógenos como haluros de hidrógeno se adicionan fácilmente a dobles enlaces y alquinos para dar haluros de alquilo.

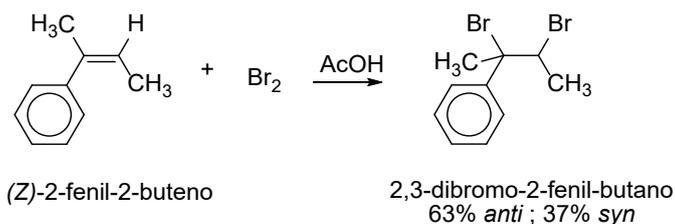


- **Adición de Bromo**

Estas reacciones son estereoespecíficas y proceden por adición *anti*.



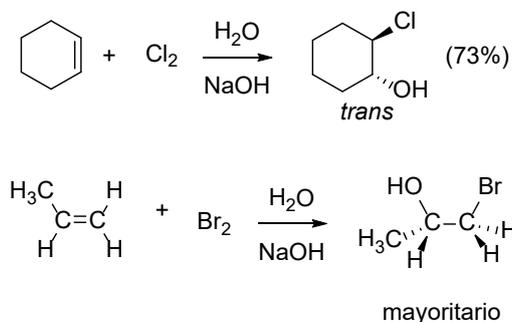
Si el doble enlace está conjugado, la adición del electrófilo dará lugar a un carbocatión abierto estable por resonancia, el ion bromonio parece no formarse. La estereoselectividad disminuye a medida que el carbocatión contribuya al intermedio. Ejemplo:



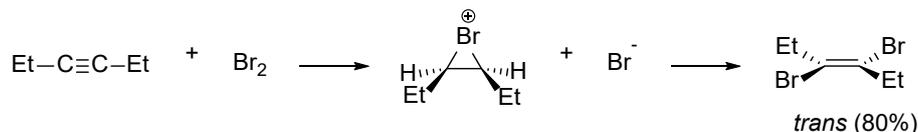
El caso de la adición de cloro es similar a la de bromo, se ha propuesto la existencia de un ion cloronio intermedio para explicar la estereoquímica observada.

- **Adición de halógeno/agua**

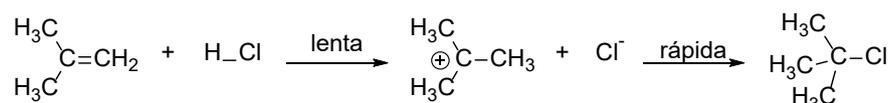
Este tipo de adición da lugar a las halohidrinas, la adición de $X(\delta^+)-\text{OH}(\delta^-)$ es regioespecífica, y sigue el mecanismo esperado para una adición electrofílica de X^+ .



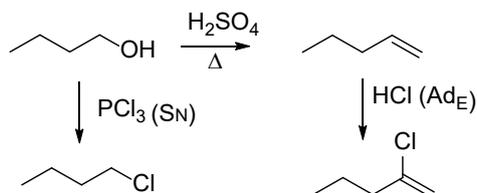
En el caso de alquinos, la adición electrofílica ocurre con halógenos, y su estereoselectividad anti se explica mediante un intermedio tipo ion bromonio.



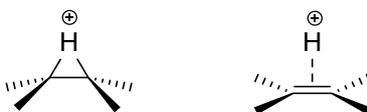
Adición de halogenuros de hidrógeno



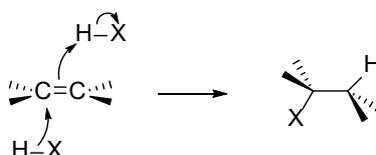
Debido a su regioespecificidad constituye una ruta hacia halogenuros de alquilo secundarios a partir de alcoholes primarios.



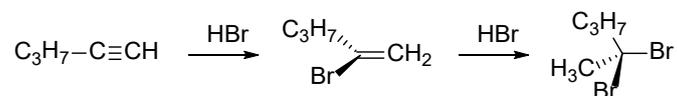
La adición de HX con estereoquímica *anti* predomina en el caso de dobles enlaces aislados, como en el caso de halógenos. Mientras que, en los alquenos conjugados, ambos tipos de adiciones tienen lugar. El origen de la selectividad *anti* para la adición electrofílica de HX a alquenos no está clara, pero por similitud con los halógenos, algunos químicos han propuesto un ion protonio.



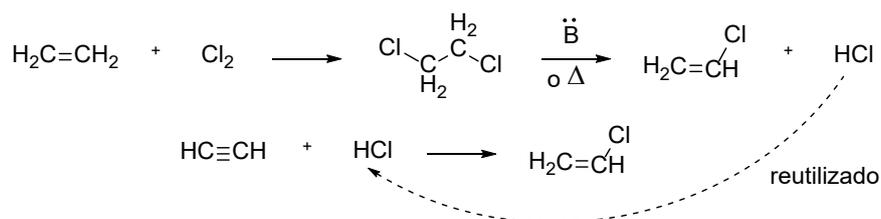
Datos cinéticos de algunas de estas reacciones revelan que el paso que controla la velocidad implica dos moléculas de HX por una molécula de doble enlace lo que implica una cinética termolecular, lo que explicaría la adición “anti”, suponiendo que cada molécula H-X se aproxima por un lado del doble enlace.



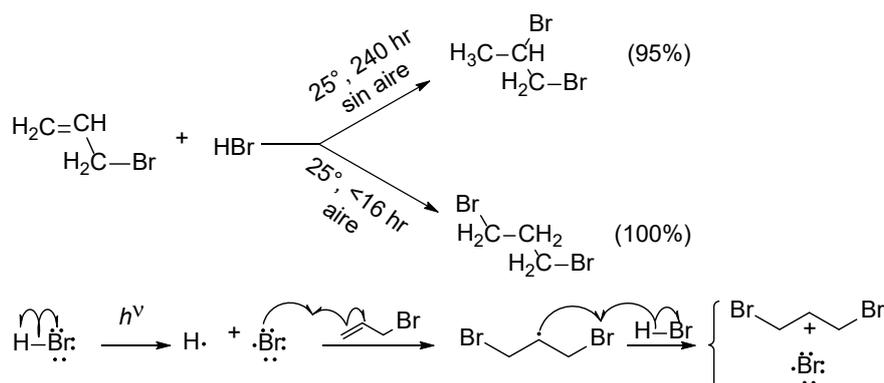
Para los alquinos, la reacción no se para en el monoadducto sino que se adiciona un segundo mol del reactivo formando un dihalogenuro saturado.



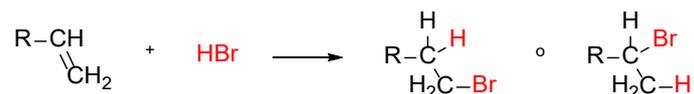
En la producción industrial de cloruro de vinilo, se hace uso de una combinación de halogenación, deshidrohalogenación e hidrohalegenación.



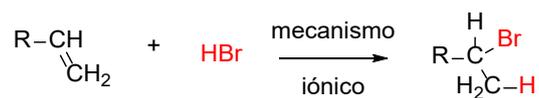
En el caso de HBr se obtienen los dos posibles R-Br, esto es debido al “efecto peróxido”.



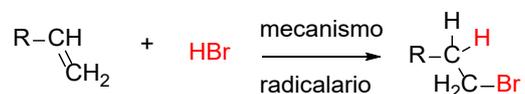
La bibliografía primitiva de Química Orgánica contenía serias discrepancias sobre el modo de adición de HBr a las olefinas terminales. En algunos casos, la regla de Markovnikov parecía mantenerse y en otros no. A menudo, los químicos añadían HBr al mismo alqueno y obtenían resultados contradictorios.



En la década de 1930 este aparente dilema se resolvió al descubrirse que el HBr, pero no el HCl o el HI, podía adicionarse a los alquenos mediante dos mecanismos diferentes. Cuando se emplean reactivos puros se favorece la adición de HBr mediante el mecanismo iónico que conduce a la adición Markovnikov normal.

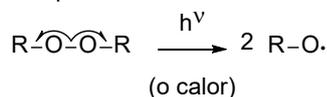


Por otra parte, los reactivos impuros conducen a una adición anormal mediante un mecanismo radicalario.

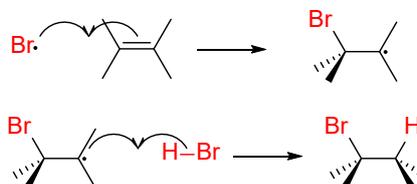


¿Qué mecanismo explica la adición anti-Markovnikov de HBr a los alquenos cuando se emplea HBr impuro? Los reactivos impuros suelen contener trazas de peróxidos (ROOR) que generan fácilmente radicales RO·. Estas especies químicas son las responsables de iniciar las reacciones radicalarias en cadena que explican la adición anormal de HBr a los alquenos. Como ya se ha visto, las reacciones radicalarias en cadena constan de tres etapas bien diferenciadas: iniciación, propagación y terminación. En la etapa de iniciación, el calentamiento o la irradiación fotoquímica provoca la homólisis del enlace O-O de los peróxidos. A continuación, el radical RO· reacciona con HBr para generar ROH y un átomo de bromo. En el primer paso de la etapa de propagación el átomo de bromo se adiciona al alqueno para dar lugar a un radical centrado en el carbono. En el segundo paso, el radical carbonado reacciona con HBr para formar el bromuro de alquilo y un átomo de bromo que inicia un nuevo ciclo radicalario. Las etapas de iniciación y propagación radicalaria de un alqueno se resumen en el siguiente esquema:

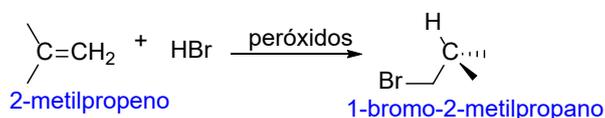
1°. Etapa de iniciación



2°. Etapa de propagación

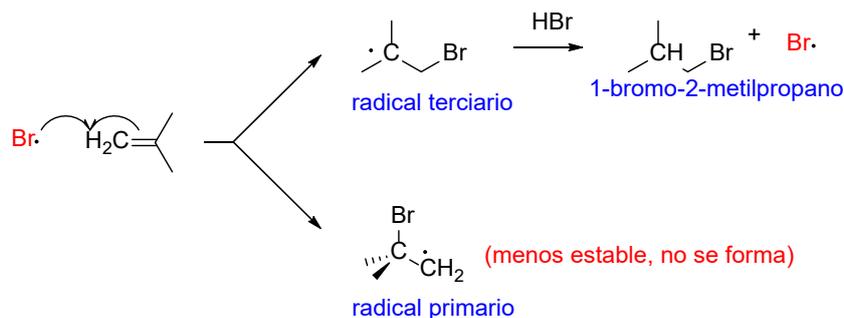


Para comprender con mayor claridad este mecanismo, consideremos el siguiente ejemplo: la formación de 1-bromo-2-metilpropano a partir de la reacción entre 2-metilpropeno y HBr en presencia de peróxidos.

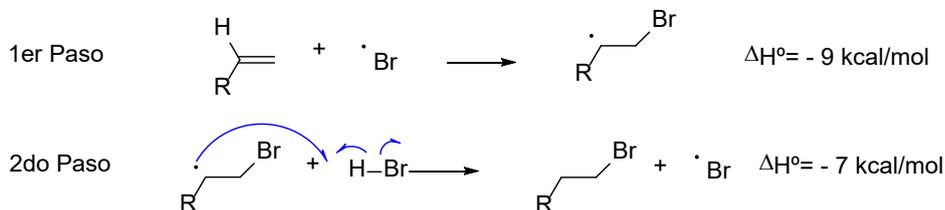


Vamos a centrarnos en la etapa de propagación.

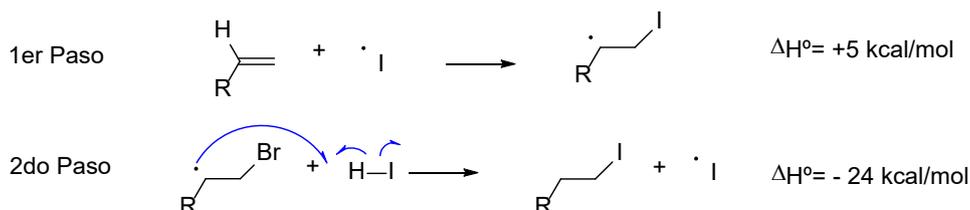
Cuando el radical bromo se adiciona al doble enlace del 2-metilpropeno (primer paso de la etapa de propagación) se pueden formar dos radicales. Uno de ellos es terciario y el otro es primario. El átomo de bromo se adiciona al doble enlace dando lugar al radical más estable, que es el radical terciario. Cuando este radical reacciona con HBr se obtiene el 1-bromo-2-metilpropano, en el que el átomo de hidrógeno se ha unido al carbono más sustituido del doble enlace, formándose por tanto el producto anti-Markovnikov.



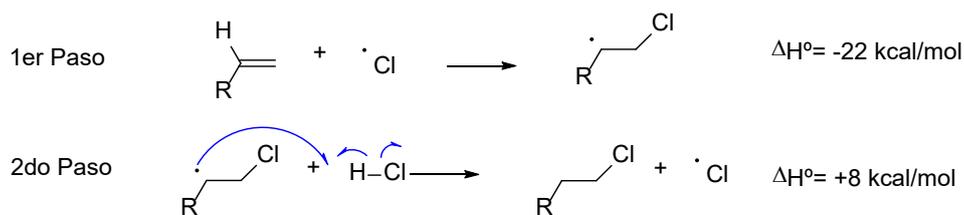
La reacción de halogenación radicalaria de alquenos ocurre con HBr, pero no con HCl o HI. La explicación se encuentra en la termoquímica de los dos pasos de la etapa de propagación. En la reacción con HBr ambos pasos son exotérmicos y poseen bajas energías de activación.



Cuando se estudia la termoquímica de la adición radicalaria de HI a los alquenos se encuentra que el primer paso de la etapa de propagación es endotérmico, debido a que el enlace carbono iodo que se forma en este paso es un enlace muy débil. Las reacciones de radicales libres en cadena funcionan mejor cuando los pasos de propagación son exotérmicos. Un paso endotérmico corresponde a una reacción lenta y reversible que rompe la cadena.

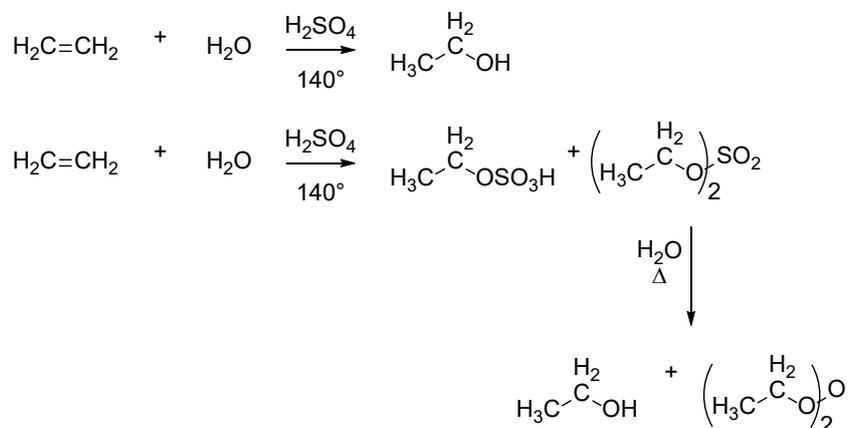


Por el contrario, la reacción de adición radicalaria de HCl al doble enlace no tiene lugar porque el segundo de la etapa de propagación es endotérmico y lento.



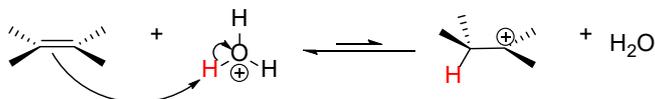
Reacciones de hidratación

Cuando un alqueno reacciona con agua en presencia de un catalizador fuertemente ácido se obtiene un alcohol. A este proceso se le denomina reacción de hidratación de alquenos porque formalmente se agregan los elementos del agua al doble enlace.

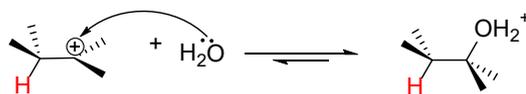


En las reacciones de hidratación de alquenos se emplean ácidos fuertes no nucleofílicos, como el H_2SO_4 o el H_3PO_4 . La reacción es:

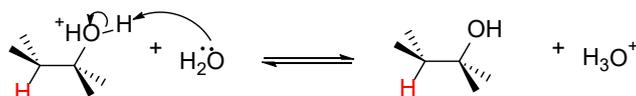
1. Protonación del doble enlace



2. Ataque nucleofílico del H_2O al carbocatión



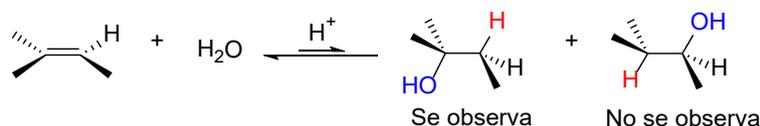
3. Pérdida del protón



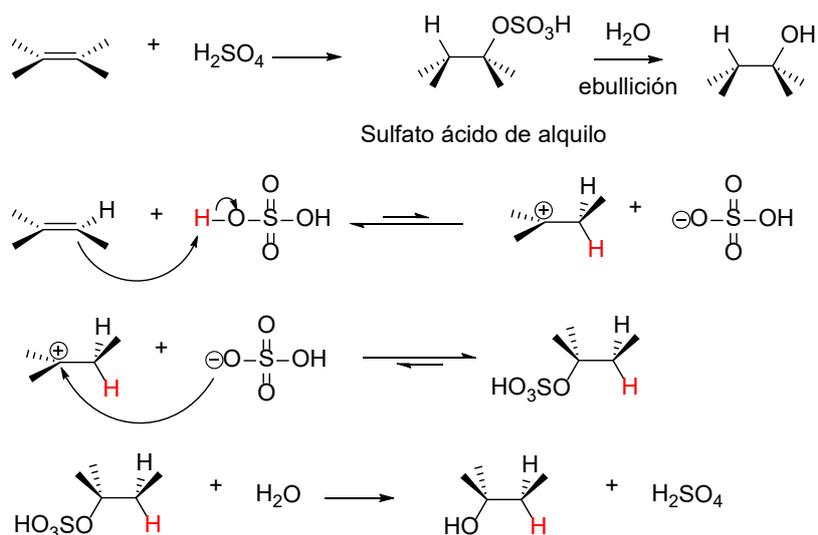
En el paso 1 se produce la protonación del doble enlace. Este paso es idéntico al primer paso de la adición de HBr , HCl o HI .

En el segundo paso el agua ataca al carbocatión. El agua es el solvente de la reacción y por tanto es la especie que tiene más probabilidad de colisionar con el carbocatión. En el tercer paso se produce la transferencia de protón desde el alcohol protonado a una molécula de agua, regenerándose el catalizador que se ha consumido en el primer paso.

Las reacciones de hidratación de alquenos catalizadas por ácidos también siguen la regla de Markovnikov:



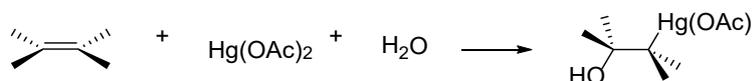
Muchos alquenos no se hidratan tan fácilmente en ácidos acuosos diluidos debido a que son poco solubles en el medio de reacción. En otros casos el equilibrio favorece al alqueno en vez de al alcohol. Para favorecer el proceso de hidratación con orientación Markovnikov se pueden emplear dos métodos eficientes.



Hidratación mediante el método de oximercuriación-desmercuriación

La reacción consta de un primer paso de oximercuriación y un segundo de desmercuriación reductiva.

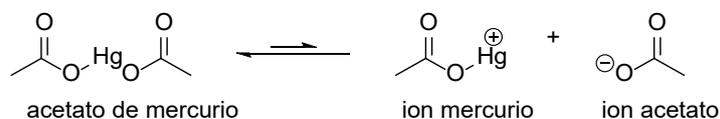
1º. El paso de oximercuriación se lleva a cabo tratando el alqueno con $\text{Hg}(\text{OCOCH}_3)_2$ (acetato de mercurio $\text{Hg}(\text{OAc})_2$) en un solvente orgánico que contiene agua. La estequiometría de este proceso es:



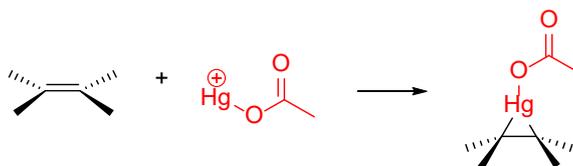
La solución del acetato de mercurio provoca su disociación parcial generándose un ion mercurio cargado positivamente que es el electrófilo del proceso. A fin de aumentar la producción

del alcohol (desplazamiento del equilibrio hacia los productos) se agrega un exceso de agua a la reacción. El mecanismo de la reacción consta de tres pasos:

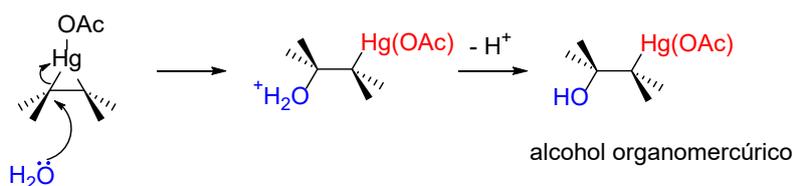
1) Disociación de la sal de mercurio.



2) El ion mercurio, electrofílico, resulta atacado por el doble enlace dando lugar a un ion mercurinio cíclico, que es un catión organometálico con un anillo de tres miembros:



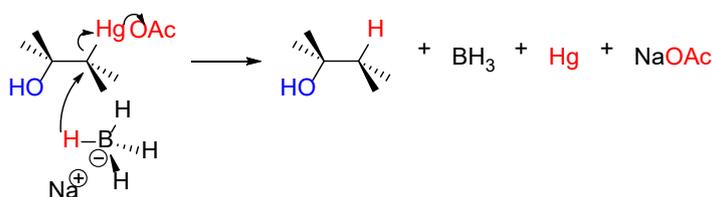
3) El agua, el nucleófilo del proceso, ataca al ion mercurinio para formar un alcohol organomercurio:



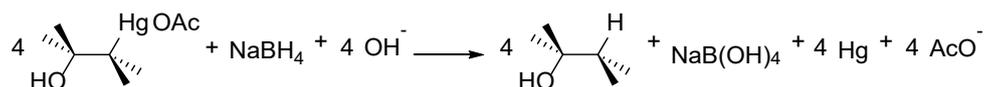
Luego de esta reacción de mercuriación, le sigue la etapa de la desmercuriación reductiva. Para ello, el alcohol organomercurio se hace reaccionar con NaBH_4 , un agente reductor, lo que convierte al compuesto organometálico en el alcohol. La reacción ajustada de este proceso se indica a continuación:

Mecanismo del paso de desmercuriación:

La desmercuriación se explica mediante el ataque de un anión hidruro, proporcionado por el NaBH_4 , al carbono al que está unido el mercurio. Este ataque nucleofílico genera mercurio y el anión acetato:

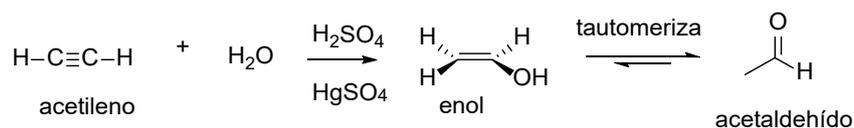


La reacción de oximercuriación-desmercuriación también sigue la orientación Markovnikov. A pesar de que se puede formular al ion mercurinio intermedio como un catión cíclico, en realidad tiene una considerable carga positiva sobre el átomo de carbono más sustituido que es el que resulta atacado regioselectivamente por el nucleófilo:

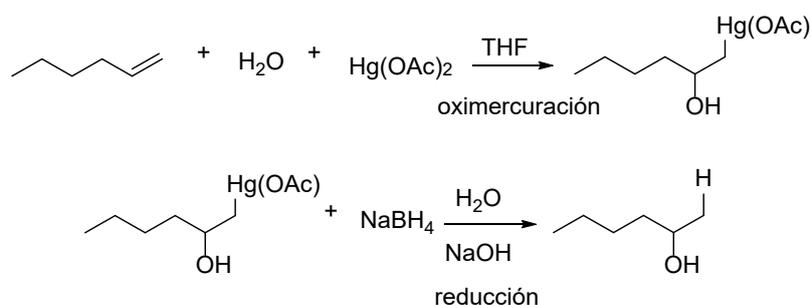


Los alquinos adicionan agua con orientación Markovnikov, de manera lenta, sin embargo, en presencia de sales mercúricas la reacción tiene lugar.

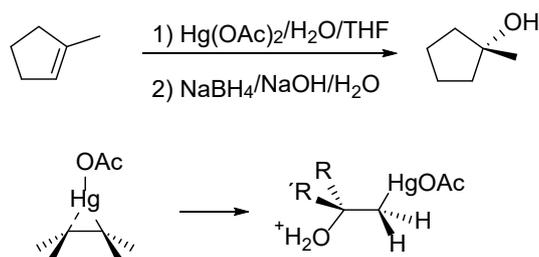
El producto obtenido inicialmente: alcohol vinílico se tautomeriza para dar el carbonilo correspondiente.



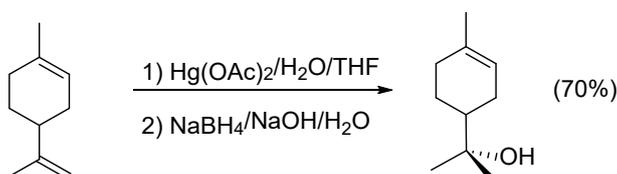
Entonces, en resumen, la oximercuración-reducción consiste en una hidratación con orientación Markovnikov de un alqueno. La oximercuración es la adición electrofílica de acetato mercúrico acuoso a un doble enlace. La reducción efectúa la desmercuración y produce un alcohol.



La oximercuración es regioespecífica (orientación Markovnikov) y estereoespecífica (adición anti), atribuible a la formación de un ion mercurinio intermedio.

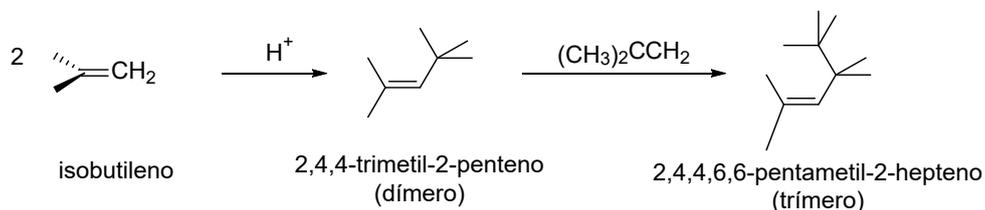


El tamaño del reactivo acetato mercúrico puede ser incluso responsable de la inhibición al doble enlace más impedido en dienos no conjugados.

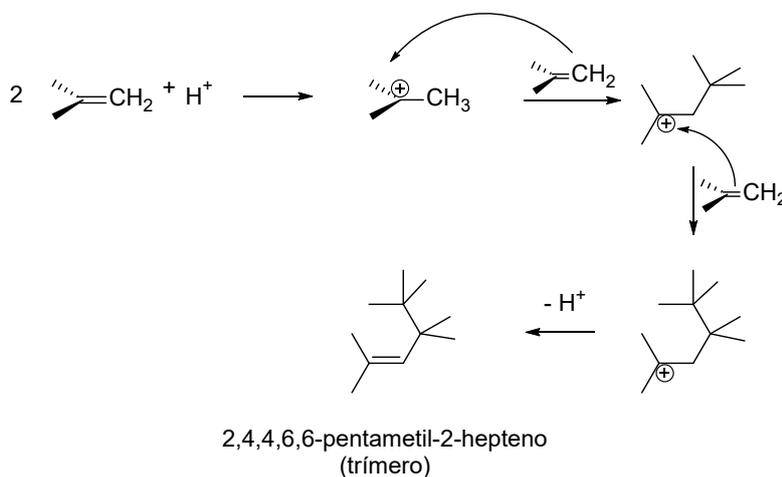


Adición de alquenos

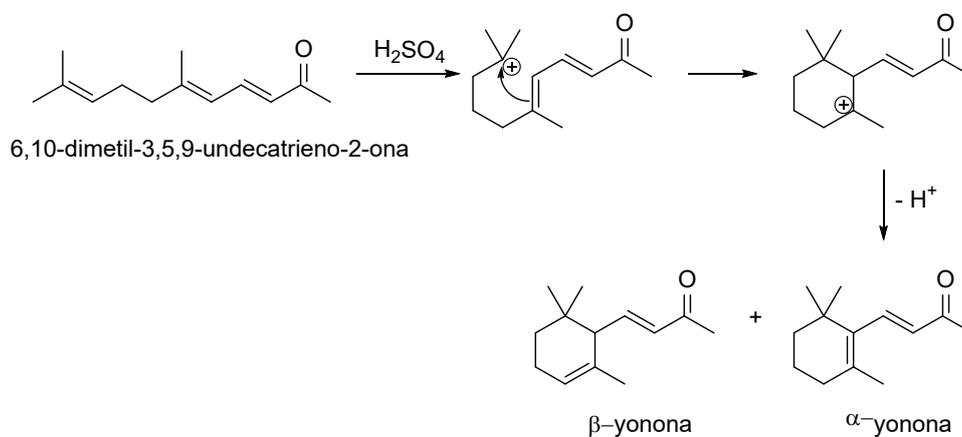
La adición de un alqueno a otro igual o diferente es el primer paso de muchas reacciones de polimerización.



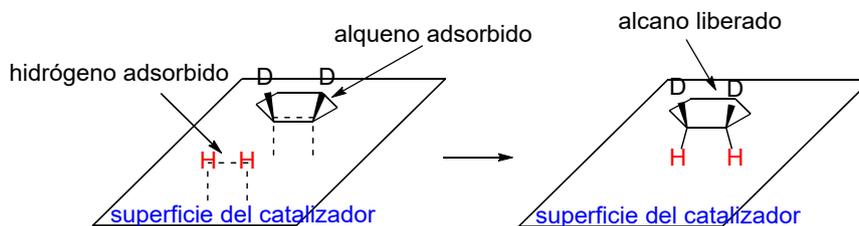
El proceso, denominado polimerización catiónica, es catalizado por: H_2SO_4 , H_3PO_4 o por un ácido de Lewis: Cl_3Al o F_3B .



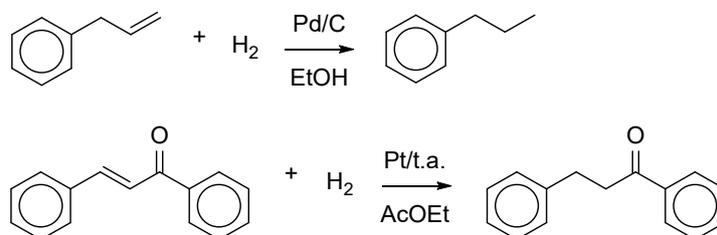
Una aplicación de laboratorio es la ciclación.



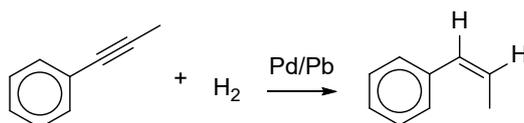
en el enlace π del alqueno, y finalmente el producto hidrogenado se libera del catalizador. Ambos átomos de hidrógeno se adicionan a la misma cara del doble enlace que está en contacto con el catalizador.



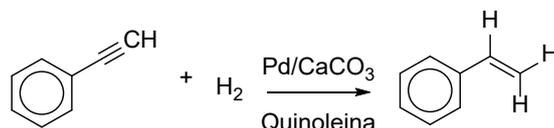
Los dobles y triples enlaces aislados se reducen más fácilmente que los alquenos conjugados y sistemas aromáticos. Los grupos aldehídos y cetonas se reducen lentamente en presencia de paladio o platino, los derivados de ácidos carboxílicos sólo lo hacen a elevadas temperaturas.



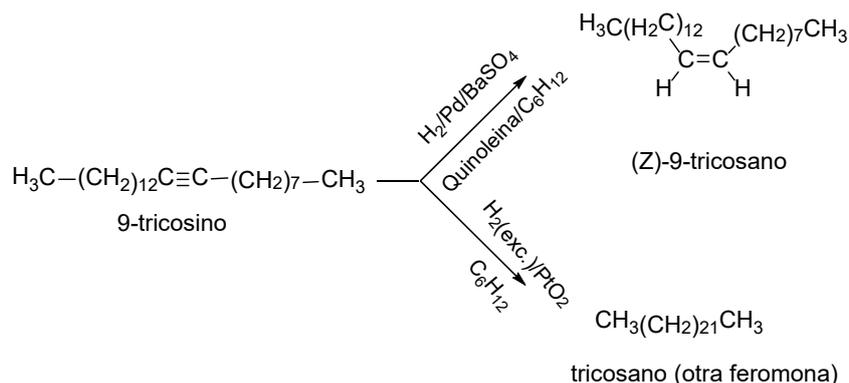
Los triples enlaces se hidrogenan más fácilmente o más rápidamente que los dobles, con lo que para hacer hidrogenaciones selectivas y pararnos en la etapa del doble enlace y no obtener el alcano, tendremos que utilizar catalizadores modificados.



También se usan los “catalizadores envenenados”.



La reacción se detiene al consumir un equivalente de hidrógeno. Para reducir anillos aromáticos se requieren temperaturas elevadas (más de 100°) y presiones de hidrógeno altas (> 100 atm).



Otras adiciones “syn”

Otra serie de reacciones donde dos átomos de una molécula electrofílica atacan juntos, es aquella en la que la molécula puede situarse sobre el orbital π del doble enlace y formar dos enlaces σ con los dos carbonos del mismo lado, dando lugar a una *syn* adición.

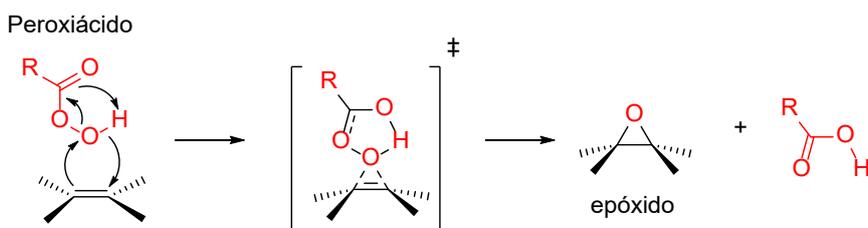


Entre estas reacciones están: hidroxilación con tetróxido de osmio, con permanganato potásico, ozonólisis, hidrobromación. Tanto el tetróxido de osmio, como el permanganato potásico atacan a dobles enlaces produciendo adición electrofílica.

Epoxidación-hidroxilación (cis)

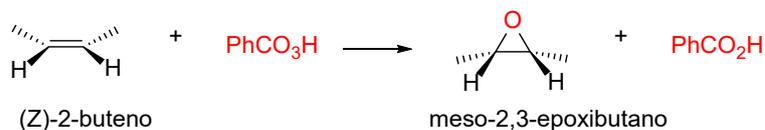
El oxígeno se adiciona a dobles enlaces para formar epóxidos u oxiranos.

Los reactivos que permiten transformar los alquenos en oxaciclopropanos (epóxidos u oxiranos) son los peroxiácidos (perácidos): ácidos carboxílicos carboxílicos con un átomo adicional de oxígeno en un enlace peroxi $-\text{O}-\text{O}-$. La epoxidación de un alqueno es una oxidación porque se agrega un átomo de oxígeno a la molécula. El peroxiácido reacciona con el alqueno mediante una reacción electrofílica concertada en la que los enlaces se rompen y se forman al mismo tiempo. La reacción entre la olefina y el peroxiácido tiene lugar mediante un único paso mecanístico y los productos del proceso son el epóxido y el ácido carboxílico.

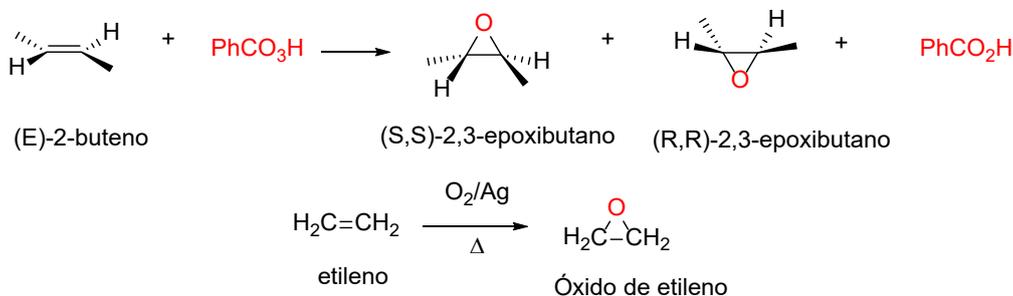


El ácido peroxibenzoico (PhCO_3H) y el ácido *m*-cloroperoxibenzoico ($m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$) son dos de los perácidos más empleados en procesos epoxidación de olefinas. Como la reacción de

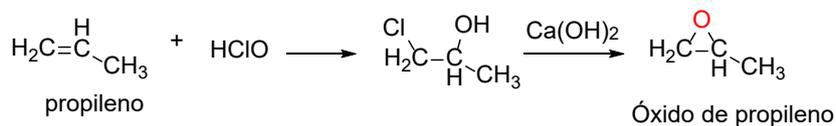
epoxidación tiene lugar en un sólo paso, la estereoquímica presente en el alqueno se retiene en el epóxido. Por ejemplo, la epoxidación del (Z)-2-buteno origina el *meso*-2,3-epoxibutano, un compuesto ópticamente inactivo.



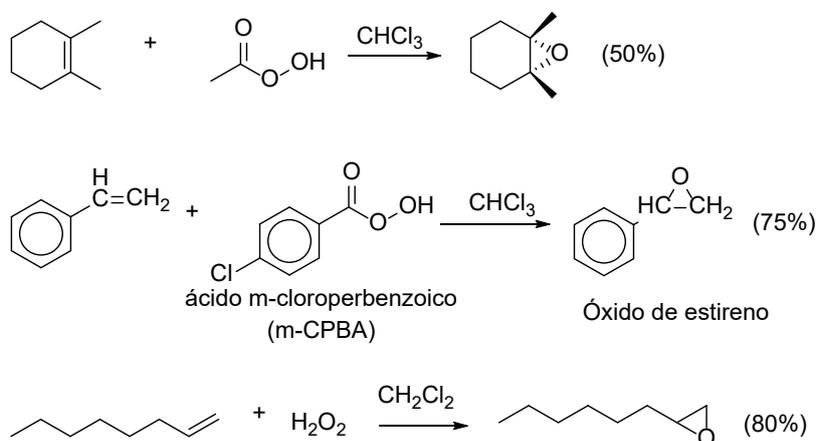
Por el contrario, la epoxidación del (E)-2-buteno da lugar a una mezcla constituida por un 50% del (R,R)-2,3-epoxibutano y un 50% del (S,S)-2,3-epoxibutano. Como la mezcla está constituida por proporciones exactamente iguales de dos compuestos que son enantioméricos, la mezcla carece de actividad óptica.



El óxido de propileno se obtiene vía clorohidrina.



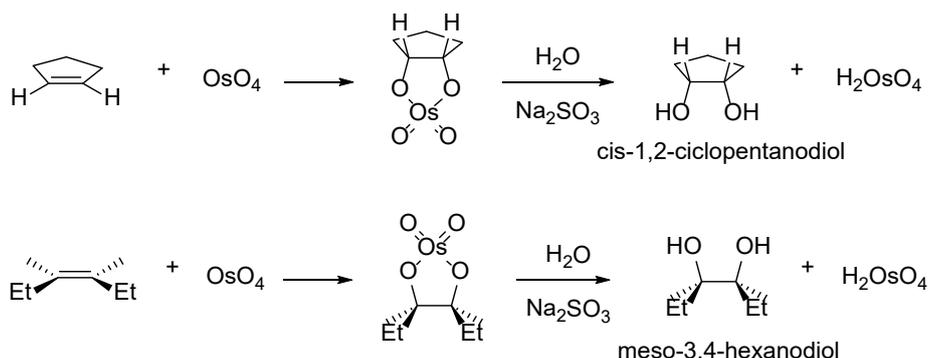
En el laboratorio la preparación de epóxidos se realiza vía perácidos (peroxiacidos) o bien con agua oxigenada.



Hidroxilación de alquenos

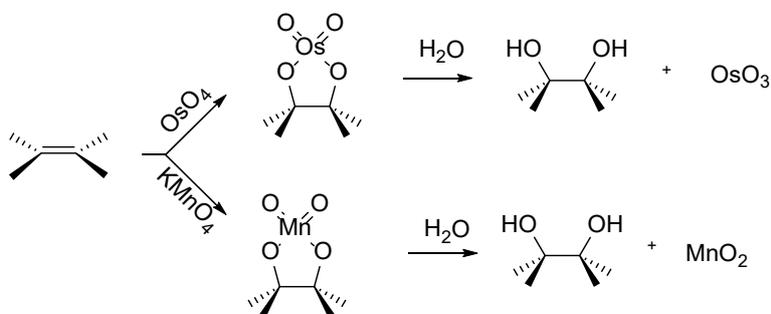
El tetróxido de osmio (OsO_4) se adiciona al doble enlace de los alquenos para formar un osmiato cíclico. El éster de osmiato se transforma en un 1,2-diol (glicol) mediante reacción con sulfito sódico (Na_2SO_3) acuoso.

La ruptura y formación de enlaces en el proceso de adición del OsO_4 tiene lugar de forma concertada. Los dos enlaces carbono-oxígeno se forman simultáneamente y por tanto se añaden a la misma cara del doble enlace dando lugar a productos con estereoquímica *syn*.

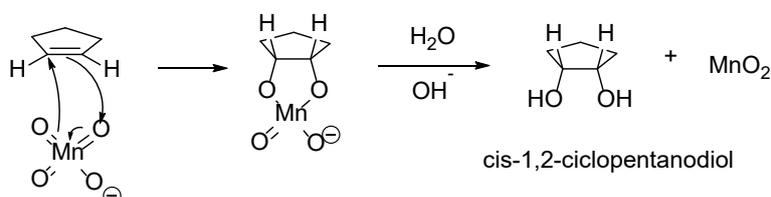


Son reacciones en condiciones suaves, y por tanto se suelen usar para hidroxilaciones a dobles enlaces, sin provocar oxidación de otros grupos.

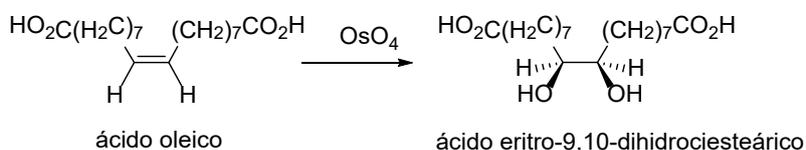
La dihidroxilación de alquenos también se puede conseguir mediante la reacción con una solución acuosa básica diluida y fría de permanganato potásico (KMnO_4).



El anión permanganato se adiciona al doble enlace mediante un mecanismo similar al del OsO_4 , formando un éster cíclico que resulta hidrolizado en el medio acuoso básico. El permanganato potásico es más barato y de manejo seguro, pero tiene el inconveniente de que puede oxidar a otros grupos presentes en la molécula, por lo que su uso sintético es muy limitado.



La oxidación con permanganato proporciona un ensayo químico sencillo para detectar la presencia de un alqueno. Cuando el alqueno se adiciona a una solución acuosa de permanganato de potasio de color morado la solución cambia su color a marrón debido a la formación del MnO_2 .

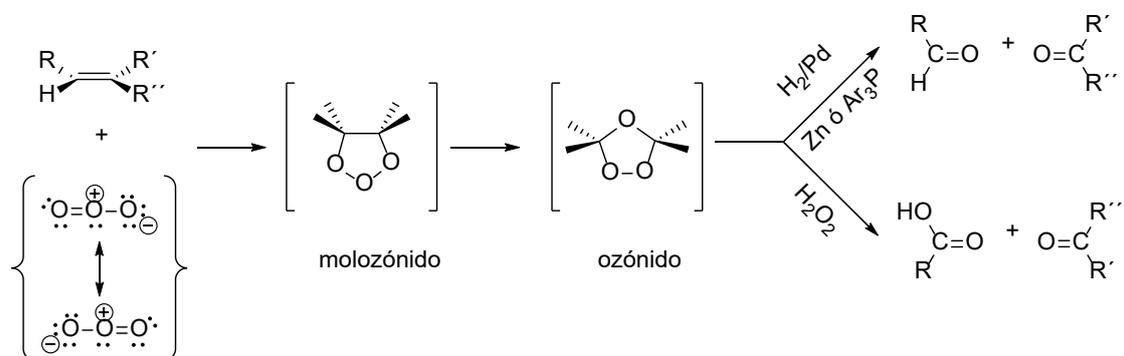


Ozonólisis

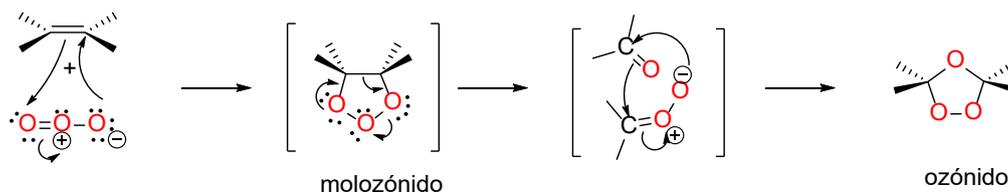
Recordemos que el ozono es la forma de oxígeno de alta energía que se forma cuando la luz ultravioleta o una descarga eléctrica pasan a través de oxígeno gaseoso. La luz ultravioleta de origen solar convierte al oxígeno de las capas altas de la atmósfera en ozono. En la estratosfera el ozono se forma constantemente a partir del oxígeno mediante la absorción de la radiación ultravioleta que llega del sol. En un proceso de equilibrio, el ozono vuelve a absorber radiación solar y se rompe generando oxígeno. El ozono es mucho más reactivo que el oxígeno porque su contenido energético supera en 32 kcal/mol al del oxígeno. El ozono se puede describir mediante un híbrido de resonancia de dos estructuras resonantes en las que el átomo central de oxígeno contiene una carga positiva y cada uno de los átomos exteriores lleva una carga negativa.



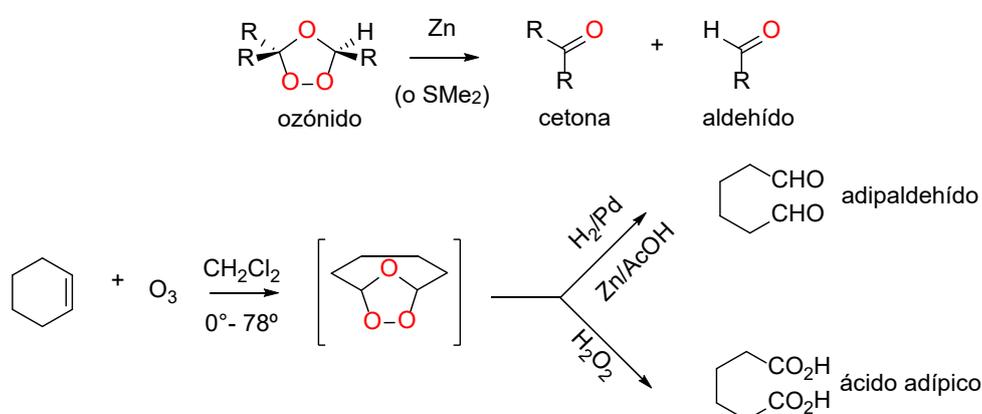
El ozono se adiciona a dobles enlaces para formar molozónidos que se transponen rápidamente a ozónidos. Estos no se aíslan, puesto que son explosivos. La utilidad de la reacción es como técnica degradativa de alquenos para dar compuestos carbonílicos.



Los alquenos reaccionan con el ozono para formar un compuesto cíclico denominado ozónido primario o molozónido. El molozónido tiene dos enlaces peróxido y es bastante inestable y se transpone inmediatamente, aunque a muy bajas temperaturas, para generar un compuesto denominado ozónido, como se pone de manifiesto en el siguiente esquema:



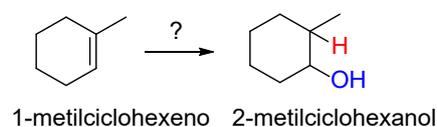
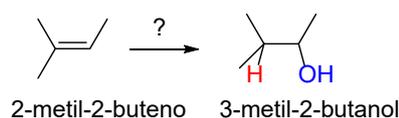
La energía de un enlace C-O es de 92 kcal/mol, aproximadamente. La energía de un enlace O-O es de 40 Kcal/mol, aproximadamente. La fuerza impulsora de la conversión del molozónido en el ozónido es la formación de un mayor número de enlaces C-O a expensas de la ruptura de enlaces O-O. Los ozónidos no son estables y generalmente se reducen inmediatamente con un agente reductor como zinc o sulfuro de dimetilo (SMe_2). Los productos de esta reacción son aldehídos y cetonas.



El ozónido evoluciona para dar compuestos carbonílicos: aldehídos o cetonas, por descomposición reductiva; o para dar ácidos o cetonas, por descomposición oxidativa.

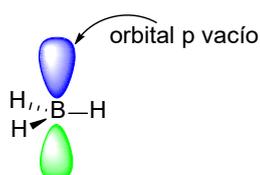
Hidroboración

La hidroboración-oxidación es un método para la hidratación anti-Markovnikov de alquenos. La obtención del 3-metil-2-butanol o el 2-metilciclohexanol por hidratación del 2-metil-2-buteno o del 1-metilciclohexeno, no se pudo conseguir mediante los métodos descritos anteriormente de hidratación catalizada por ácidos o mediante el proceso de oximercuriación-desmercuriación.

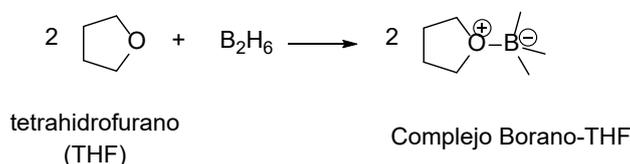


Estos alcoholes se pueden obtener empleando un proceso en dos etapas, una primera denominada hidroborcación, lo que genera un trialquilborano, seguida de una reacción de oxidación del trialquilborano con H_2O_2 en medio básico. Como reactivo para la hidroborcación de alquenos se puede emplear el diborano (B_2H_6), un dímero compuesto por dos moléculas de borano (BH_3). El enlace del diborano no es común y se puede describir mediante enlaces con tres centros con protones entre ellos. El diborano está en equilibrio con una pequeña cantidad de borano, BH_3 .

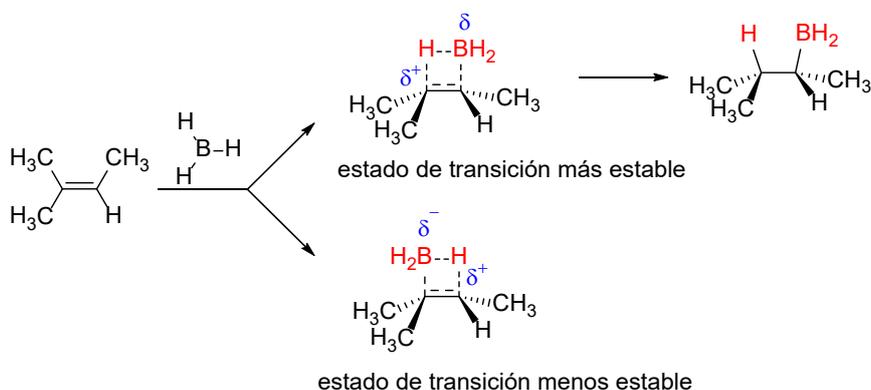
El borano (BH_3) es un compuesto deficiente en electrones porque el átomo de boro está rodeado de tres pares de electrones y por tanto le falta un par de electrones para completar el octeto, actuando fácilmente como electrófilo.



El diborano es un gas tóxico, inflamable y explosivo y, por lo tanto, poco práctico para su manipulación en los laboratorios. En su lugar se suele emplear el complejo boranotetrahidrofurano ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$). Este complejo reacciona como el diborano y tiene la ventaja de que sus soluciones se manejan con mucha más facilidad. Es por tanto el reactivo que se emplea comúnmente en las reacciones de síntesis orgánica cuando se desean efectuar reacciones de hidroborcación.



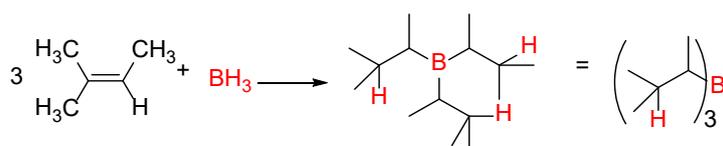
Para entender la regioselectividad en la adición de BH_3 a los enlaces dobles, supongamos que se lleva a cabo la hidroborcación del 2-metil-2-buteno. En el estado de transición de la reacción, cuando el boro del BH_3 comienza a unirse a uno de los átomos de carbono del doble enlace se empieza a generar una carga positiva parcial sobre el otro átomo de carbono del doble enlace: esta carga resultará tanto más estabilizada cuanto más sustituido sea el carbono sobre el que se está generando.



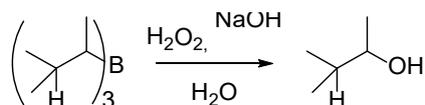
El estado de transición más estable, que es el que, en condiciones de control cinético da lugar al producto mayoritario de la reacción, es el que coloca la carga positiva parcial sobre el átomo de carbono terciario

Al mismo tiempo que la densidad electrónica π del doble enlace comienza a atacar al átomo de boro de la molécula de BH_3 , uno de los átomos de hidrógeno del borano comienza a formar un enlace con el otro átomo de carbono del alqueno.

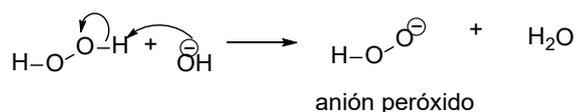
Cada uno de los enlaces B-H del borano puede agregarse a un doble enlace de una molécula de alqueno. La primera adición forma un alquilborano, la segunda un dialquilborano y la tercera un trialquilborano. La estequiometría del proceso es:



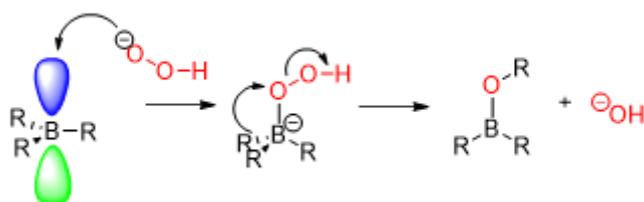
El segundo paso del proceso de hidratación es la oxidación del trialquilborano con H_2O_2 en medio de NaOH acuoso. Formalmente esta reacción sustituye el enlace C-B por el enlace C-OH, como se indica a continuación:



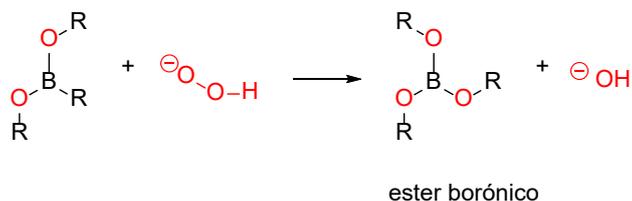
El mecanismo que explica la transformación del trialquilborano en el alcohol se inicia con la formación del anión hidropéroxido, por ionización del H_2O_2 en medio básico:



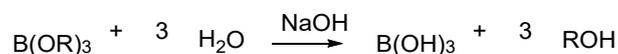
El anión hidropéroxido (HOO^-) es una especie nucleofílica y uno de sus pares electrónicos libres llena el orbital p vacío del átomo de boro del trialquilborano, originando una especie tetrahédrica de boro que experimenta un proceso de transposición, como se indica en el siguiente esquema mecanístico:



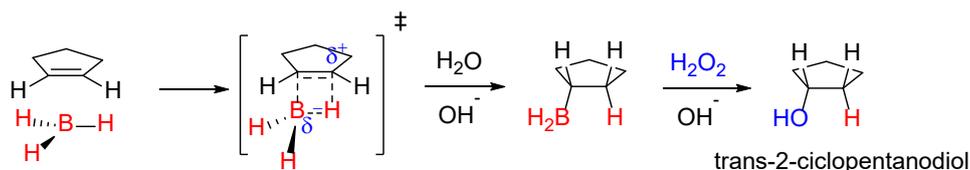
El proceso de adición de HOO^- seguido de transposición se repite dos veces más, dando lugar a un éster borónico (B(OR)_3).



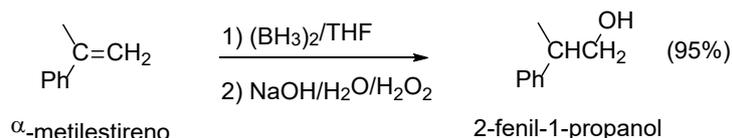
La fuerza impulsora de este proceso es la formación de los enlaces B-O, relativamente fuertes. El exceso de NaOH provoca la hidrólisis del éster borónico dando lugar al ácido bórico (B(OH)_3) y al alcohol ROH.



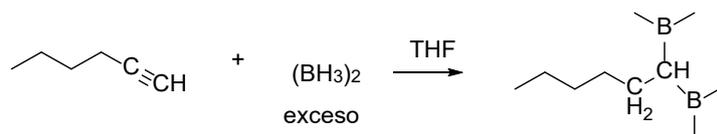
El proceso de hidratación del alqueno mediante el método de hidrobtoración oxidación no sigue el enunciado original de la regla de Markovnikov y, por tanto, al producto de la reacción se le denomina alcohol anti-Markovnikov. Sin embargo, el proceso de hidrobtoración sigue la comprensión del razonamiento que hay detrás de esta regla, puesto que el átomo de boro electrofílico se adiciona al extremo menos sustituido del doble enlace. La adición simultánea de boro e hidrógeno al doble enlace conduce a una adición *syn*: los átomos de boro y de hidrógeno se adicionan desde el mismo lado. Por ejemplo, la hidrobtoración-oxidación del 1-metilciclopenteno proporciona estereoespecíficamente el *trans*-2-metilciclopentanol.



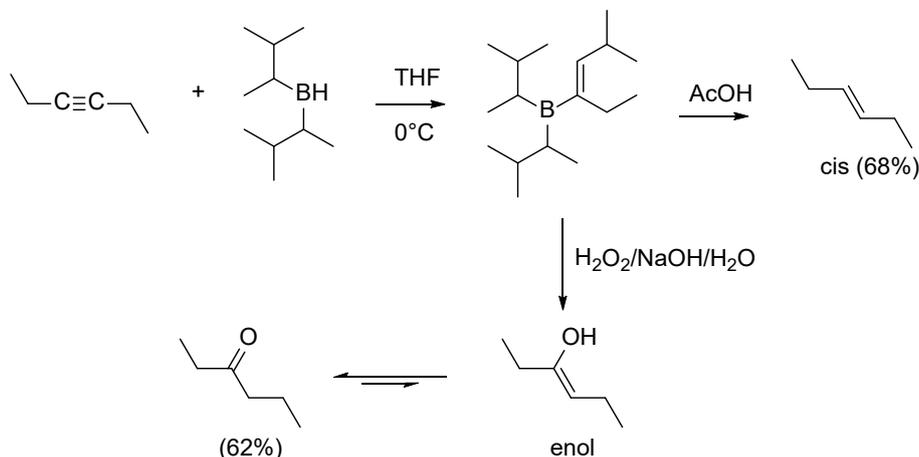
En suma, la secuencia de reacciones hidrobtoración-oxidación de alquenos, para dar alcoholes anti-Markovnikov es un proceso regioselectivo y estereoespecífico.



Los alquinos también experimentan hidrobtoración, en especial los terminales, y en ciertos casos los internos, adicionando dos moles para producir gem-dibora-derivados.

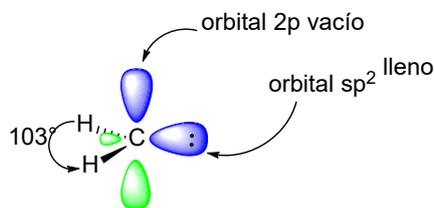


No obstante, se suelen adicionar para dar organoboranos vinílicos, para originar alquenos o carbonilos.



Adición de carbenos

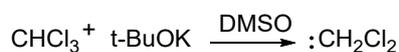
Recordemos que los carbenos son intermedios de reacción, altamente reactivo, sin carga que contienen un átomo de carbono divalente. El carbeno más sencillo es el CH_2 y se denomina metileno, como al grupo $-\text{CH}_2-$ en una molécula. La estructura electrónica de un carbeno se explica admitiendo una hibridación sp^2 en el carbono, de forma que la geometría del carbeno es trigonal. El orbital p está vacío y el par electrónico libre se encuentra en uno de los orbitales híbridos sp^2 . Como el carbeno tiene un par electrónico libre y un orbital p vacío puede reaccionar como electrófilo y como nucleófilo.



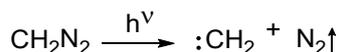
estructura orbitalica del metileno

Se preparan por varios métodos.

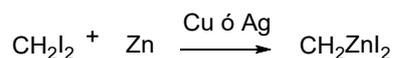
- 1,1-eliminación de ciertos halogenoalcanos en medio básico fuerte.



- Fotólisis de compuestos diazo.



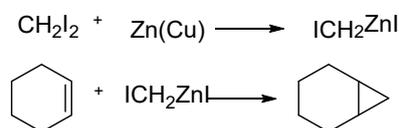
- Obtención de carbenoides, que actúan como carbenos.



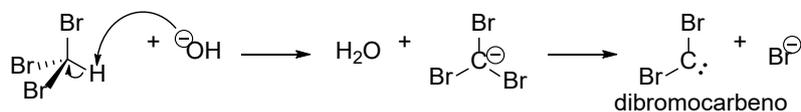
Cuando el carbeno reacciona con el doble enlace π rico en electrones, exhibe su comportamiento electrofílico, adicionándose con estereoespecificidad *syn*. La reacción del carbeno con alquenos genera ciclopropanos:



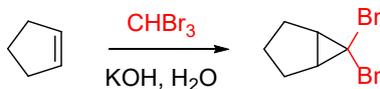
Un mejor método para la ciclopropanación de alquenos lo constituye la denominada reacción de Simmons-Smith. El reactivo se prepara agregando CH_2I_2 (ioduro de metileno) al par zinc-cobre, que es polvo de zinc activado con una impureza de cobre. El reactivo que se genera en este proceso, ICH_2ZnI , se asemeja al carbeno, por eso con frecuencia se le denomina carbenoide.

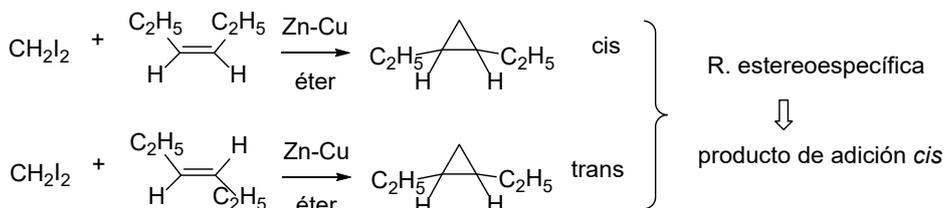
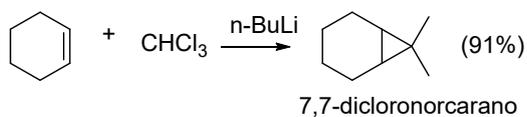
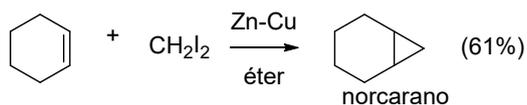


A partir de compuestos halogenados también es posible la formación de especies carbenoides. Por ejemplo, cuando el bromoformo CHBr_3 se trata con una solución acuosa de KOH al 50% se genera un carbeno denominado dibromocarbano.



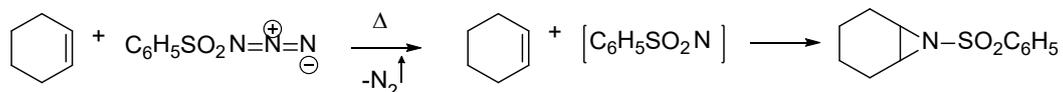
El dibromocarbano se adiciona a alquenos dando lugar a dibromociclopropanos.





Adición de nitrenos

Esta reacción ha sido poco investigada, ya que los nitrenos sufren fácilmente reagrupamientos, no adiciones. Sin embargo, sulfonil-nitrenos se forman a partir de diazocompuestos por calentamiento de sulfonil-azidas.



Bibliografía

- Anderson, B.M.; Jencks, W.P. (1960). *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1773–1777.
 Funderburk L.H.; Jencks W.P. (1978). *J. Am. Chem. Soc.*, **100**(21), 6708–6714.
 Ikeda G.K.; Jang K.; Mundle S; Dicks A. P. (2006). *J. Chem. Educ.*, **83**(9), 1341.

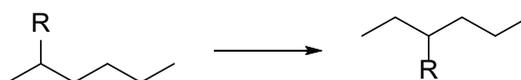
CAPÍTULO 10

Mecanismos de las Transposiciones

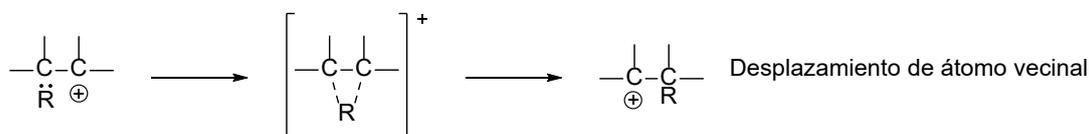
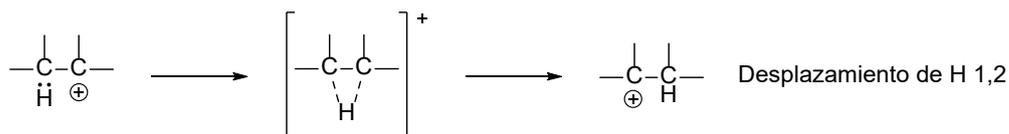
*Diego D. Colasurdo, Javier G. Carreras
y Patricia E. Allegretti*

Las reacciones de transposición constituyen una amplia clase de transformaciones en química orgánica en las que el esqueleto de carbono de una molécula experimenta un reordenamiento intramolecular, generando un isómero estructural del compuesto original. En estos procesos, es frecuente que un grupo sustituyente migre desde un átomo a otro dentro de la misma molécula.

Un caso particular de este tipo de reacciones es la transposición [1,2], también conocida como reordenamiento [1,2], en la cual un sustituyente se desplaza desde un átomo a otro adyacente, es decir, separados por un solo enlace. No obstante, en ciertos casos pueden observarse migraciones a posiciones más alejadas, aunque con menor frecuencia. Estas reacciones, típicamente intramoleculares, implican la formación de un nuevo esqueleto molecular y se incluyen dentro de la familia general de las reacciones de rearrreglo.



Cuando el grupo que migra en una reacción de *transposición* [1,2] es un átomo de hidrógeno, el proceso se denomina desplazamiento de hidruro [1,2]. En cambio, si el sustituyente que se transfiere es un grupo alquilo, la nomenclatura se establece en función del anión correspondiente al alquilo migrante. Por ejemplo, se habla de transposición de metiluro [1,2] cuando migra un grupo $-\text{CH}_3$, o de transposición de etiluro [1,2] en el caso de un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. Estos reordenamientos son típicos en reacciones que involucran intermedios carbocatiónicos, donde la migración del grupo se produce para estabilizar el centro cargado.



En muchos casos, las transposiciones [1,2] se producen con el fin de generar un intermedio carbocatiónico más estable. Por ejemplo, un carbocatión primario puede reordenarse para convertirse en uno secundario o terciario, y un secundario puede transformarse en uno terciario, lo que implica una ganancia en estabilidad electrónica.

Frank Whitmore, de la Universidad Estatal de Pensilvania, describió este proceso como la migración de un átomo de hidrógeno o de un grupo alquilo con su par de electrones desde un carbono vecino, que al perder dicho grupo adquiere la carga positiva. Si migra un hidrógeno, se denomina desplazamiento de hidruro [1,2]; si lo hace un grupo alquilo, se trata de un desplazamiento de alquilo [1,2]. Estos representan los mecanismos más comunes de transposición intramolecular, donde el grupo migrante se traslada a un átomo adyacente.

También existen transposiciones intermoleculares, aunque menos frecuentes. Es importante destacar que estos procesos no siempre pueden representarse con precisión mediante las clásicas flechas curvas utilizadas para indicar el movimiento de electrones. En casos como la *transposición de Wagner-Meerwein*, se postula una transferencia continua del grupo migrante a lo largo del enlace, sin formación o ruptura iónica neta. En reacciones pericíclicas, la descripción más adecuada se basa en la interacción de orbitales moleculares, lo que ofrece una representación más fiel del proceso que los mecanismos de transferencia electrónica puntuales, aunque estos últimos puedan ser útiles como aproximación didáctica.

Entre las reacciones de transposición más relevantes en Química Orgánica se destacan tres grandes clases: los reordenamientos [1,2], las reacciones pericíclicas y la metátesis de olefinas. Los reordenamientos [1,2] suelen iniciar con la formación de un intermediario reactivo, como los siguientes:

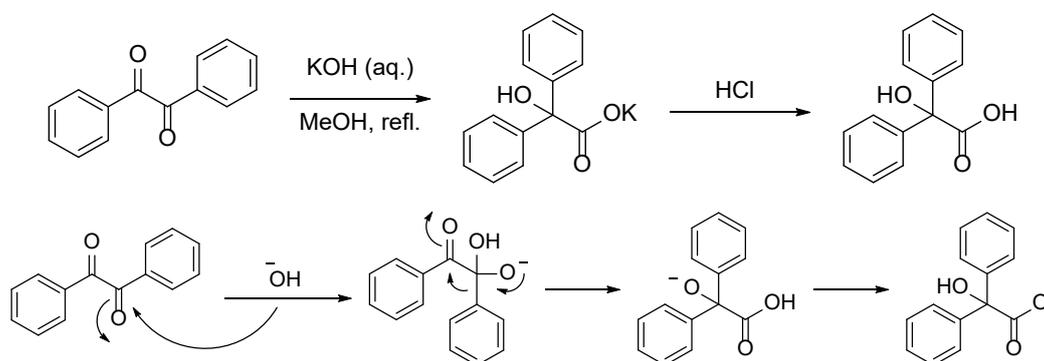
- Carbocationes, generados por heterólisis, ya sea en un contexto de reordenamiento nucleofílico o anionotrópico.
- Carbaniones, típicos de reordenamientos electrofílicos o cationotrópicos.
- Radicales libres, formados por homólisis.
- Nitrenos, especies reactivas neutras con un par de electrones desapareado.

La fuerza impulsora de la migración en la segunda etapa del reordenamiento suele ser la formación de un intermedio más estable. Por ejemplo, un carbocatión terciario es más estable que uno secundario; por ello, la reacción S_N1 del bromuro de neopentilo con etanol genera como producto el éter etílico de terc-pentilo a través de una transposición carbocatiónica.

Los reordenamientos que involucran carbocationes son considerablemente más comunes que aquellos mediados por carbaniones o radicales. Esta tendencia puede explicarse mediante la regla de Hückel: un estado de transición cíclico carbocatiónico que involucra dos electrones cumple con la aromaticidad y, por ende, está estabilizado. En contraste, un estado de transición aniónico con cuatro electrones resulta antiaromático y, por lo tanto, desestabilizado. Los estados de transición radicalarios pueden presentar distintos grados de estabilización, dependiendo de su estructura electrónica.

La transposición carbocatiónica [1,2] más destacada es la reacción de Wagner-Meerwein, tratada anteriormente. En cambio, una transposición [1,2] carbaniónica típica es el reordenamiento del ácido bencílico.

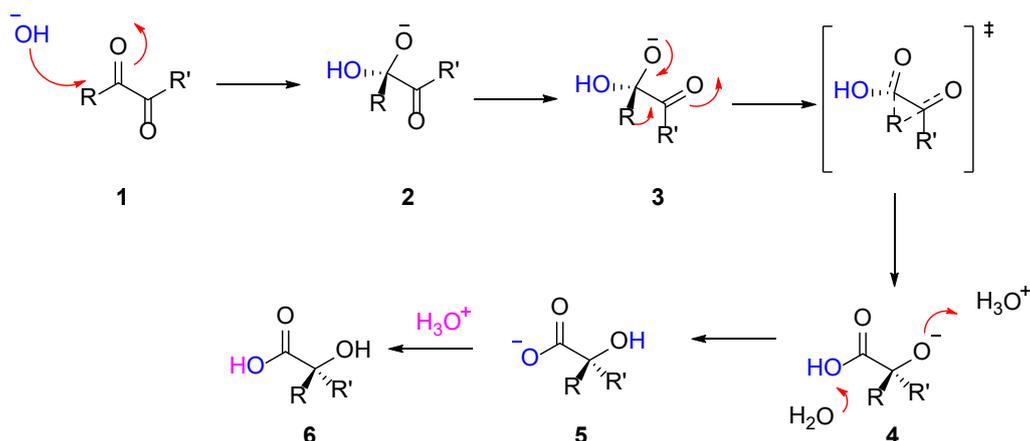
La *transposición de ácido bencílico* consiste en la conversión de 1,2-difeniletanodiona (benzilo) en ácido 2,2-difenil-2-hidroxietanoico (ácido bencílico) en medio básico, generalmente con hidróxido de potasio. Esta transformación, descrita por Justus von Liebig en 1838, representa un caso general para 1,2-diarilcetonas, que permite obtener ácidos α -hidroxicarboxílicos. La reacción guarda analogía mecánica con otros procesos como la reacción de Cannizzaro y la transposición pinacólica, ya que involucra migraciones en medio básico y redistribución de electrones.



En este caso, no hay evidencia experimental que sugiera una transposición por etapas, lo que indica que la reacción ocurre de manera concertada, es decir, en un solo paso sin formación de intermediarios discretos. Se trata de una transposición [1,2] representativa, aunque con una particularidad significativa: en lugar de la habitual migración de un carbocatión, se produce la migración de un carbanión, un fenómeno menos frecuente.

El mecanismo comienza con una adición nucleofílica del anión hidróxido a uno de los grupos cetónicos, generando un intermediario tipo hidroxialcóxido (2). Posteriormente, se requiere una rotación conformacional que permite adoptar una geometría favorable (conformero 3), en la cual el grupo R se alinea adecuadamente para migrar hacia el segundo grupo carbonilo. Esta migración ocurre de forma concertada con la tautomerización del grupo hidroxilo original de regreso al estado de cetona. Este paso recuerda a una sustitución nucleofílica acíclica intramolecular.

Estudios computacionales muestran que, cuando R es un grupo metilo, se observa una acumulación de carga negativa en el estado de transición de hasta -0,22 unidades de carga formal, y una distancia interatómica de aproximadamente 209 pm entre el grupo metilo y el nuevo centro de enlace. Estos datos respaldan la existencia de una transición concertada con migración parcial de densidad electrónica.

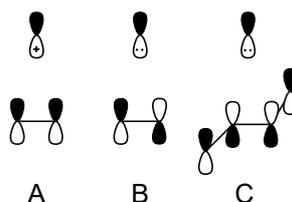


En el mecanismo de la transposición bencílica, el grupo carboxilato generado en el intermedio 4 es menos básico que el anión hidroxilo presente, lo que favorece la transferencia de protón hacia este último, dando lugar al intermedio 5. Este puede ser posteriormente protonado para generar el producto final: el ácido α -hidroxicarboxílico (compuesto 6).

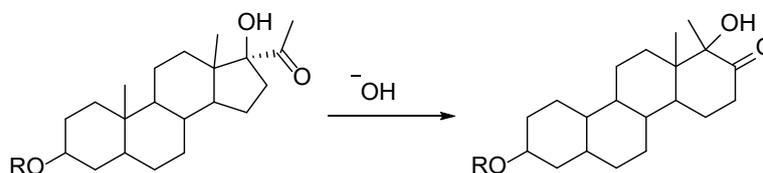
Estudios teóricos han demostrado que una descripción precisa del mecanismo requiere considerar la participación de cuatro moléculas de agua, las cuales cumplen un rol crucial en la estabilización de la carga negativa acumulada durante el proceso, así como en la facilitación del transporte protónico necesario para la conversión del intermedio 4 al intermedio 5. Esta hidratación cooperativa es fundamental para la viabilidad termodinámica y cinética del reordenamiento.

Desde el punto de vista de la teoría de orbitales moleculares, esta transposición presenta características no triviales. A diferencia de una transposición carbocatiónica clásica, como la reacción de Wagner-Meerwein, donde un orbital vacío del carbocatión (LUMO) interactúa favorablemente con el HOMO de simetría adecuada del enlace C-C (Esquema A), en el caso de una transposición carbaniónica, el orbital ocupado con un par de electrones no debería, en principio, interactuar eficientemente con el orbital LUMO de tipo π antienlazante*, debido a la presencia de un nodo en el centro de enlace (Esquema B).

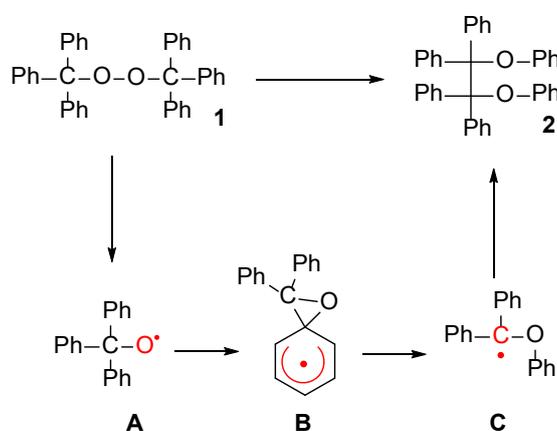
Sin embargo, estudios de orbitales moleculares muestran que en una dicetona 1,2, el LUMO se comporta como un sistema de cuatro electrones sin nodo central, lo que permite una transición concertada y de simetría permitida (Esquema C). En este contexto, la transposición bencílica cumple con los requisitos de la regla de Woodward-Hoffmann, ya que en el estado de transición participan seis electrones, en concordancia con la regla de Hückel para sistemas aromáticos.



Una variación de esta reacción ha sido reportada en ciertos esteroides. En particular, durante la transposición de los D-homoesteroides, se observa la expansión de un anillo de ciclopentano a un anillo de ciclohexano mediante la adición de una base.



El primer reordenamiento radicalario [1,2] registrado fue descrito en 1911 por Heinrich Otto Wieland, quien reportó la conversión de bis(trifenilmetil)peróxido (1) a α -tetrafeniletano.

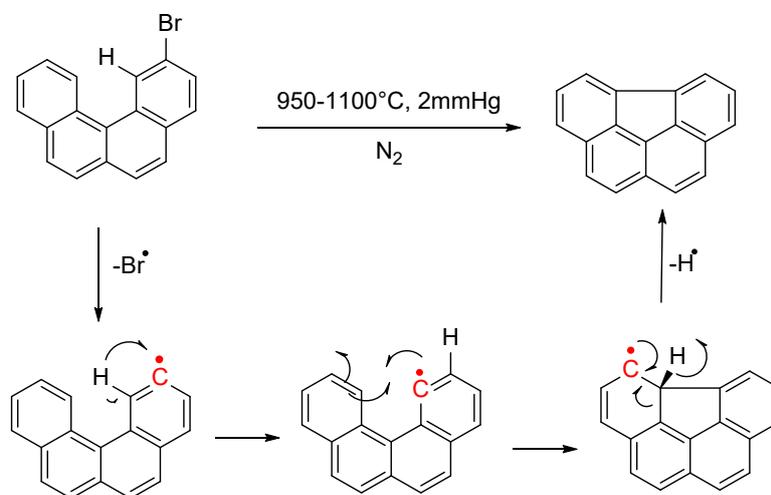


Este proceso transcurre a través de la formación de un radical trifenilmetoxilo (intermediario A), seguido de una transposición a un radical difenilmetoximetil (intermediario C) y su posterior dimerización.

Sin embargo, la función exacta del intermediario ciclohexadienilo (intermediario B) en esta reacción aún no ha sido dilucidada completamente. No está claro si dicho intermediario actúa como un estado de transición o como un intermediario reactivo estable, debido a que no ha sido posible su detección directa mediante espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica (EPR), técnica comúnmente utilizada para la identificación de especies radicalarias.

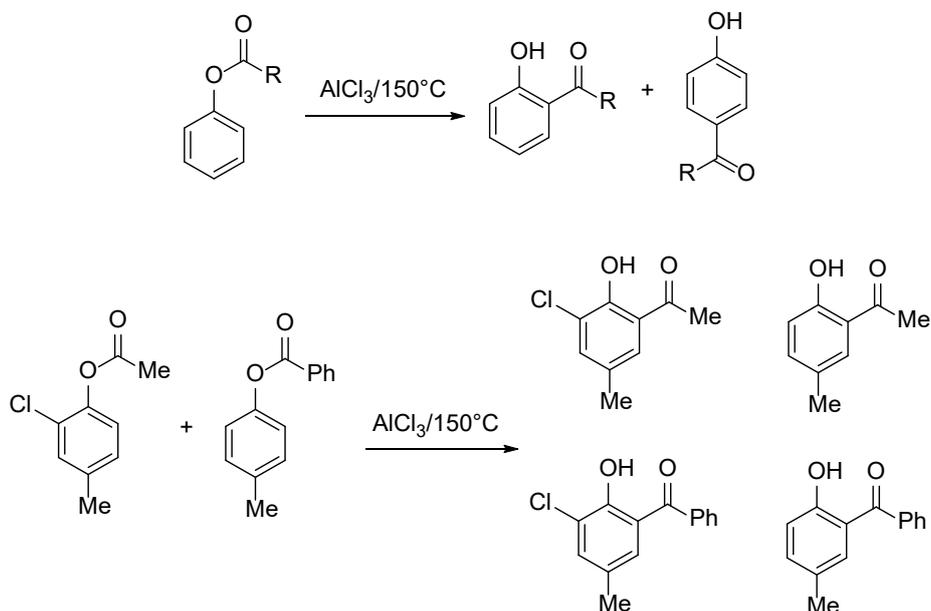
Un caso menos frecuente de desplazamiento radical [1,2] se observa durante la pirólisis en fase gaseosa de ciertos compuestos aromáticos policíclicos. La energía requerida para que un radical arilo lleve a cabo un desplazamiento [1,2] es considerablemente alta, superior a 60 kcal/mol (aproximadamente 250 kJ/mol). Sin embargo, esta energía es menor que la necesaria para la abstracción de un protón y la formación de un arino, que puede superar los 82 kcal/mol (cerca de 340 kJ/mol). En contraste, para radicales de tipo alqueno, la vía preferente es la abstracción de un protón, conduciendo a la formación de un alquino.

Por otro lado, los *reordenamientos [1,3]* implican el desplazamiento sobre tres átomos de carbono consecutivos y presentan mecanismos y características distintas a los desplazamientos [1,2]. Por ejemplo:



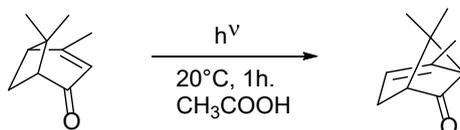
Los reordenamientos radicalarios y desplazamientos moleculares constituyen procesos fundamentales en la química orgánica, responsables de modificaciones estructurales clave en una amplia variedad de compuestos. Mientras que los desplazamientos [1,2] y [1,3] abarcan transformaciones que implican la migración de radicales o grupos funcionales a lo largo de cadenas carbonadas o anillos, existen reacciones más específicas que involucran mecanismos particulares y condiciones definidas.

En este contexto, la *transposición de Fries* representa un ejemplo clásico en la química de ésteres fenólicos, donde bajo la influencia de un ácido de Lewis, el grupo éster se fragmenta y el grupo carbonilo migra para unirse directamente al anillo aromático, aunque el mecanismo preciso que rige este proceso permanece parcialmente desconocido.



Por otra parte, la reacción fotoquímica de desplazamiento [1,3], como la conversión de verbenona a crisantenona, ilustra cómo la irradiación puede inducir la reordenación de terpenos, dando lugar a importantes cambios en la estructura y propiedades moleculares.

Estas transformaciones específicas amplían la comprensión y aplicación de los reordenamientos moleculares, consolidando su relevancia tanto en síntesis orgánica como en la modificación de compuestos naturales.

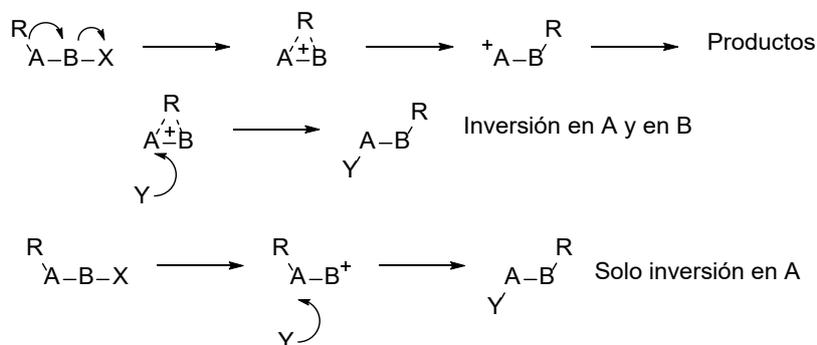


Tipos de transposiciones

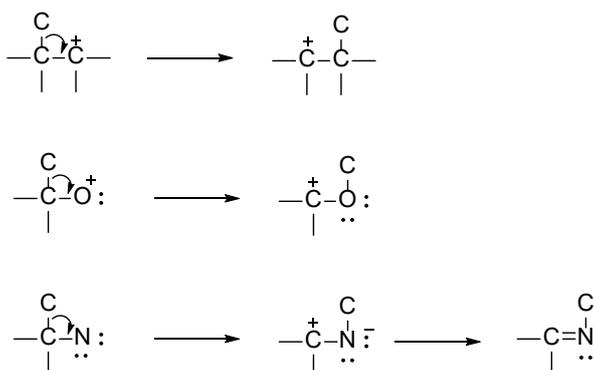
Las transposiciones moleculares pueden clasificarse según el tipo de mecanismo y las especies involucradas en el proceso.

Nucleofílicas

Son las transposiciones más comunes y frecuentes en química orgánica. Estas reacciones implican el ataque de un nucleófilo que facilita la migración de grupos funcionales dentro de la molécula, resultando en una reorganización estructural eficiente y controlada.



En este tipo de transposiciones, un átomo de carbono o hidrógeno migra acompañado de su par electrónico hacia otro átomo con octeto incompleto, generalmente carbono, nitrógeno u oxígeno.



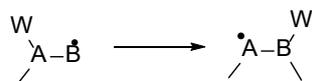
Cuando el átomo migrante es carbono, se han logrado aislar intermediarios carbocatiónicos estables, lo que permite un estudio detallado de su estructura y reactividad.



En contraste, en los casos donde el átomo receptor es oxígeno o nitrógeno, la formación de intermediarios con octeto incompleto no se produce de forma aislada. En estas situaciones, el proceso ocurre de manera concertada, integrándose simultáneamente con otro paso reactivo que estabiliza la estructura intermedia y evita la acumulación de especies altamente inestables.

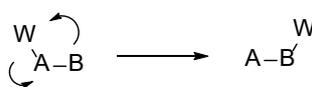
Radicalarias

Aunque menos comunes que las nucleofílicas, se conocen algunas transposiciones radicalarias. Estas son relativamente raras en comparación con las que involucran carbocationes y, en general, están restringidas a migraciones de grupos arilo. La migración de estos grupos aromáticos se favorece en presencia de impedimentos estéricos en el radical inicial y está influenciada por el número y la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo.



Electrofilicas

Las transposiciones electrofílicas son extremadamente raras y se presentan con poca frecuencia en la práctica sintética. Su estudio y caracterización aún son limitados debido a la inestabilidad y alta reactividad de los intermediarios electrofílicos involucrados.



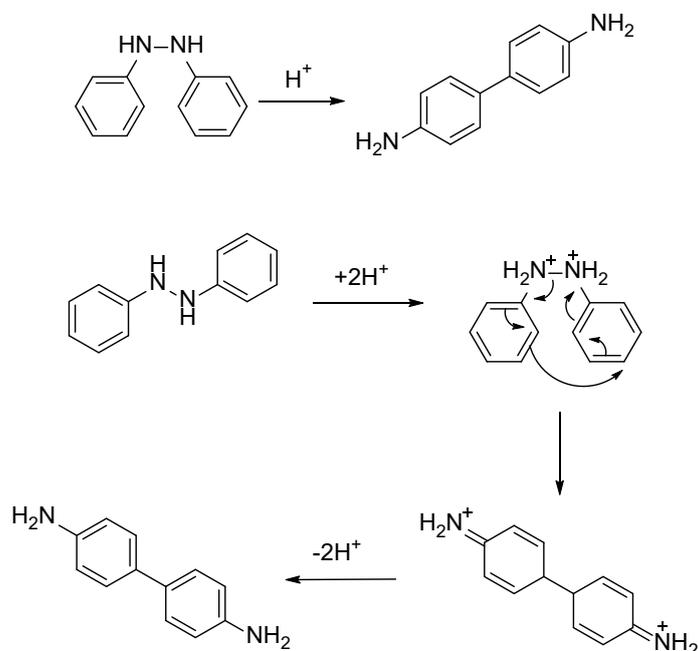
Respecto a la naturaleza de las transposiciones, estas pueden ser intramoleculares o intermoleculares. Como se abordó en el capítulo introductorio, los experimentos de cruce resultan herramientas valiosas para distinguir entre estos dos tipos, ya que permiten establecer si la migración ocurre dentro de la misma molécula o involucra transferencia entre diferentes moléculas.

A continuación, se analizarán algunas de las transposiciones más relevantes en Química Orgánica.

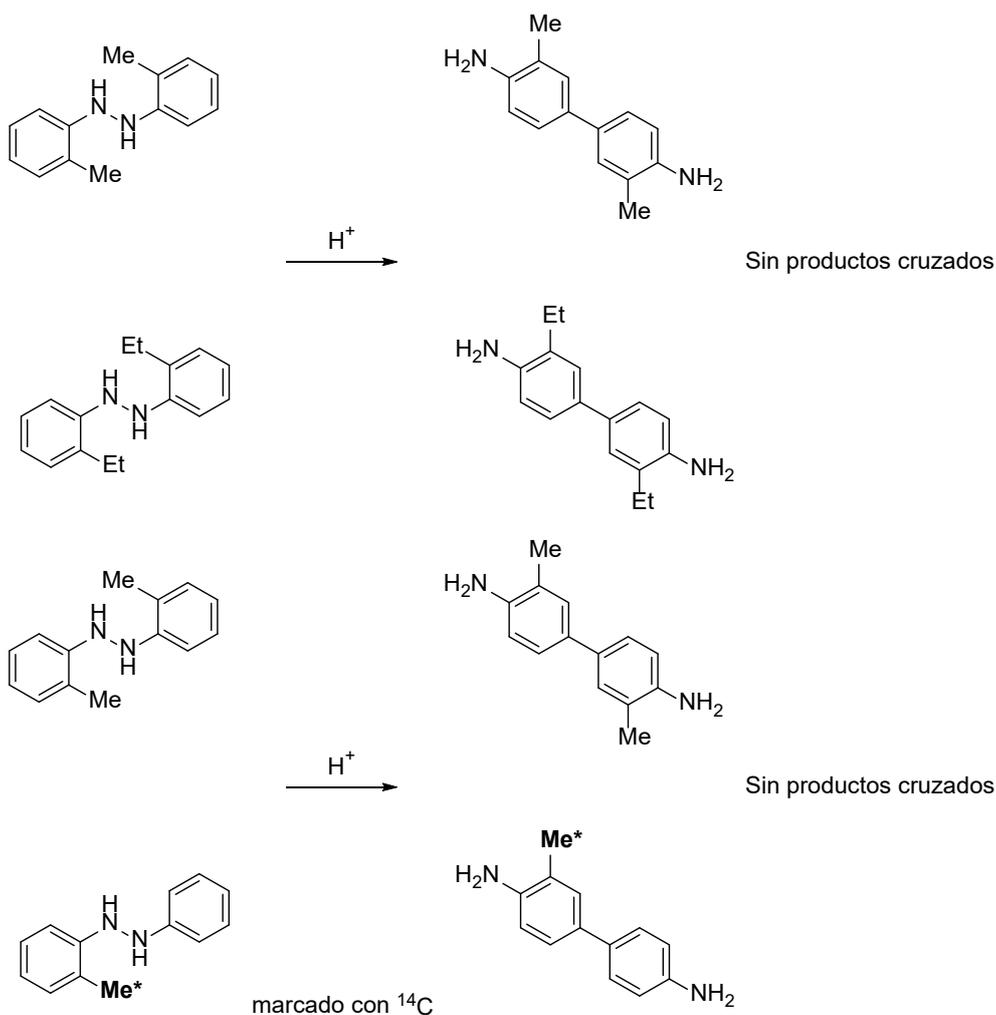
Transposición bencídínica

Esta transformación se clasifica como una *transposición sigmatrópica [5,5]*, un tipo específico de reordenamiento molecular en el que un enlace sigma se desplaza a lo largo de una estructura conjugada, acompañando el movimiento simultáneo de electrones en enlaces pi.

El término “[5,5]” indica que tanto el grupo migrante como el sitio de recepción se encuentran separados por cinco átomos dentro del sistema conjugado, lo que determina la naturaleza y el mecanismo concertado del reordenamiento. Estas transposiciones suelen ocurrir mediante un mecanismo pericíclico, caracterizado por un movimiento sincronizado de electrones que conduce a una reorganización estructural sin formación de intermediarios reactivos discretos.



Con el fin de determinar si el mecanismo de la transposición es intra o intermolecular, se llevaron a cabo experimentos de cruzamiento. Los resultados obtenidos no mostraron evidencia de cruzamiento, lo que indica que la reacción procede mediante un mecanismo estrictamente intramolecular.

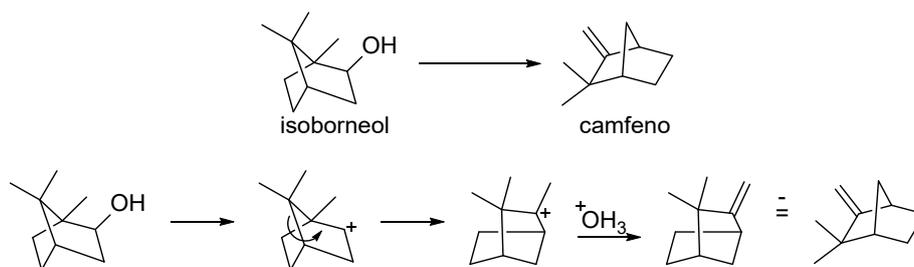


Transposición de Wagner-Meerwein

Se trata de un reordenamiento molecular característico de sistemas carbocatiónicos, en el cual un grupo alquilo o arilo migra desde un átomo de carbono a un carbocatión adyacente. Este tipo de transposición es típicamente inducido por medios ácidos y se observa con frecuencia en la transformación de alcoholes terciarios o secundarios en presencia de ácidos fuertes, que generan el carbocatión intermediario a partir del correspondiente alcohol.

El proceso se considera una transposición [1,2], ya que implica la migración del grupo desde un carbono al carbono adyacente que porta la carga positiva. La reacción está impulsada por la estabilización del carbocatión y permite la formación de productos más estables a través del reordenamiento de la cadena carbonada.

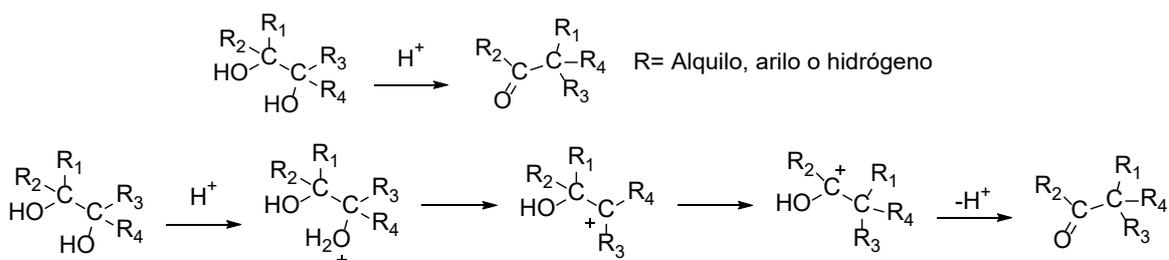
Un ejemplo representativo es la conversión de ciertos alcoholes cicloalquílicos en isómeros más estables tras su tratamiento con ácido, donde la migración de un grupo metilo o hidruro contribuye a la formación de un carbocatión terciario más estable. Este tipo de transposición es especialmente relevante en síntesis orgánica, en particular en la química de terpenos y esteroides, donde tales reordenamientos juegan un papel clave en la construcción de esqueletos moleculares complejos.



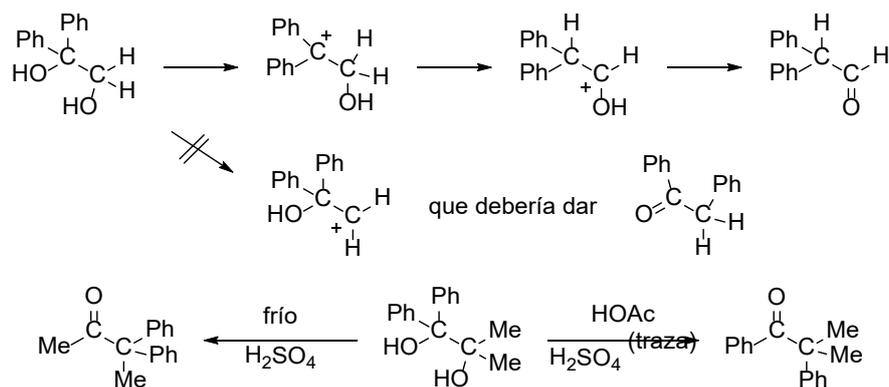
Transposición pinacólica

Es una reacción catalizada por ácidos que transforma un 1,2-diol (glicol vecinal) en una cetona o aldehído, a través de un mecanismo que involucra la formación de un carbocatión intermedio y la migración de un grupo adyacente. El proceso comienza con la protonación de uno de los grupos hidroxilo, seguida de la pérdida de agua y la generación de un carbocatión. Posteriormente, ocurre una transposición [1,2], en la que un grupo alquilo, arilo, hidrógeno u otro sustituyente migra hacia el centro carbocatiónico, estabilizando la carga y conduciendo a la formación del producto carbonílico.

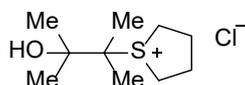
Cuando los glicoles se tratan con ácidos, pueden sufrir esta transposición para formar aldehídos o cetonas. Sin embargo, en ciertos casos, también es posible la obtención de productos de eliminación, dependiendo de las condiciones de reacción. La transposición pinacólica ha sido llevada a cabo con diversos grupos migrantes, incluidos alquilo, arilo, hidrógeno e incluso etoxicarbonilo (COOEt). En la mayoría de los casos, cada carbono del diol está al menos mono o disustituido con grupos alquilo o arilo, siendo más común la aplicación de esta reacción en glicoles tri- o tetrasustituidos, donde la estabilidad del carbocatión y la orientación del reordenamiento están mejor definidas.



La estereoselectividad en esta reacción puede controlarse utilizando iniciadores como el trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), lo que permite inducir una estereodiferenciación en el producto final. La identidad del grupo que migra depende de varios factores, entre ellos la naturaleza electrónica y estérica del sustrato y las condiciones experimentales. En particular, los grupos H, R (alquilo) y Ar (arilo) presentan diferentes aptitudes migratorias, siguiendo en general el orden: arilo > hidruro > alquilo, en función de su capacidad para estabilizar la carga positiva en el estado de transición.

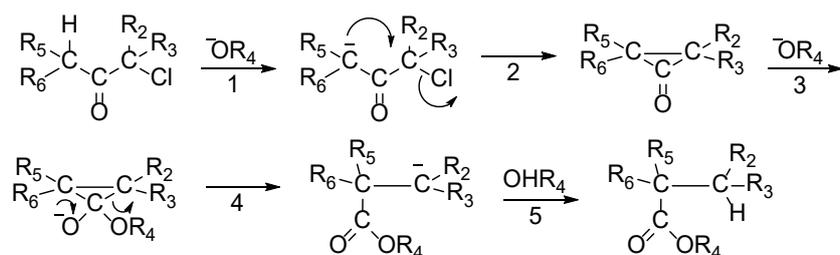


En un estudio llevado a cabo en medio ácido (HCl) utilizando un glicol tetrasustituido con cuatro grupos metilo, se logró aislar un intermediario cíclico de tipo tetrahidrotiofeno, lo que sugiere que, en algunos casos, pueden intervenir estructuras intermediarias o transicionales complejas, particularmente cuando hay átomos heterocíclicos o nucleófilos disponibles en el medio.

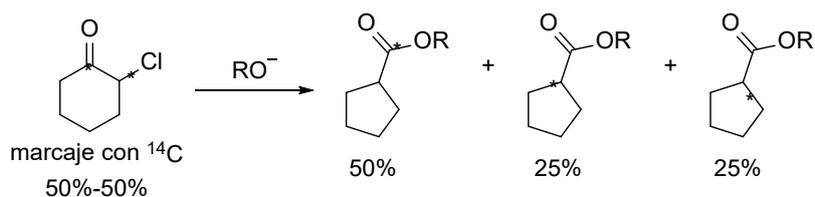


Transposición de Favorskii

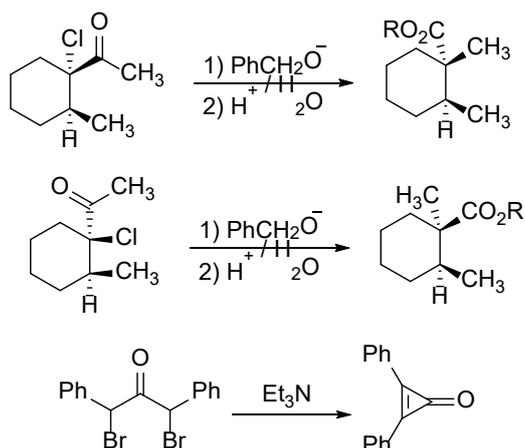
Esta transposición es una reacción característica de α -halocetonas (que contienen cloro, bromo o yodo en posición α respecto al carbonilo), las cuales reaccionan con iones alcóxido para dar como producto final un éster. Esta transformación también puede llevarse a cabo con α -hidroxicetonas, en condiciones adecuadas, mediante una vía análoga que involucra la formación de una especie aniónica reactiva.



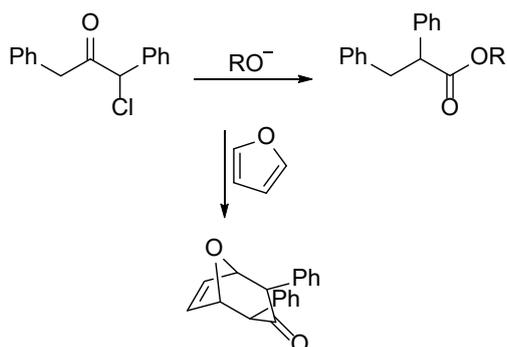
En el caso de cetonas cíclicas α -halogenadas, la reacción conduce a una contracción de anillo, lo que la convierte en una herramienta sintética útil para la obtención de compuestos carbocíclicos de menor tamaño. El mecanismo implica la formación de un intermedio ciclopropanico —producto de una desprotonación y posterior cierre intramolecular del sistema en el carbono α — que puede posteriormente abrirse y reaccionar con el nucleófilo presente, típicamente un alcóxido.



A continuación, se muestran algunos ejemplos:

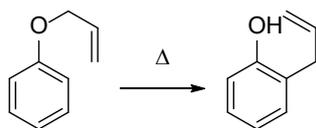


La existencia de intermedios de tipo ciclopropano en esta transposición ha sido confirmada mediante atrapamientos químicos, utilizando distintos agentes reactivos que permiten interceptar y caracterizar estas especies transitorias. Esta evidencia respalda un mecanismo que involucra una etapa de ciclización transitoria, fundamental para la contracción del sistema cíclico y la posterior formación del producto

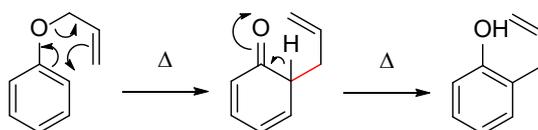


Transposición de Claisen

Se trata de una reacción pericíclica concertada en la que los alilfeniléteres, al ser calentados, sufren una reordenación que involucra el movimiento sincronizado de seis electrones, dando lugar a la formación de un nuevo enlace carbono-carbono. Esta transformación es un ejemplo clásico de *reacción sigmatrópica [3,3]*, y se considera el primer caso documentado de este tipo, descubierto por Rainer Ludwig Claisen en 1912.



El mecanismo transcurre de manera completamente concertada, es decir, sin formación de intermediarios discretos: los enlaces se rompen y forman de manera simultánea a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, altamente ordenado. Se trata de una reacción exotérmica y estereoespecífica, cuya cinética es de primer orden. Las reglas de Woodward-Hoffmann predicen que la reordenación ocurre por una vía suprafacial, conservando la estereoquímica del sistema original.



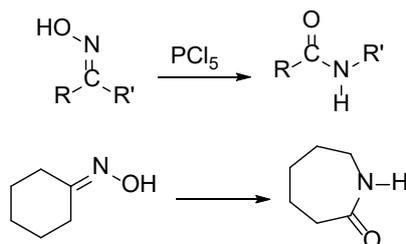
En el caso de alilviniléteres, el calentamiento del compuesto inicia la reordenación sigmatrópica, que da como resultado una cetona o aldehído γ , δ -insaturado. Aunque el intermedio generado inmediatamente tras el reordenamiento es de alta energía, este se tautomeriza rápidamente hacia el producto carbonílico más estable.

La naturaleza intramolecular de la transposición ha sido confirmada mediante experimentos de cruzamiento, que no mostraron productos mixtos, descartando mecanismos intermoleculares. Esta evidencia respalda un proceso intramolecular concertado, típico de las reacciones pericíclicas.

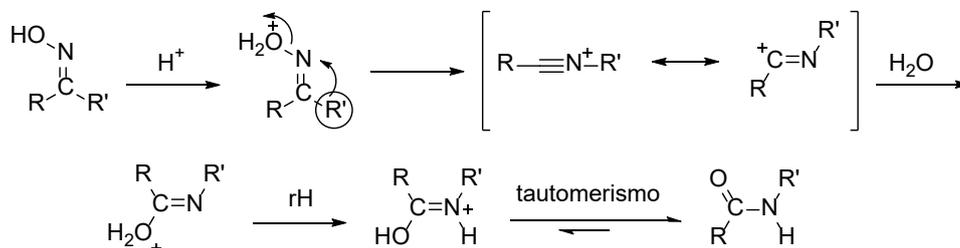
Transposición de Beckmann

Es una reacción característica de las oximas, que al ser tratadas con determinados agentes deshidratantes como pentacloruro de fósforo, ácido sulfúrico concentrado, ácido fórmico, dióxido de azufre, cloruro de tionilo, o incluso superficies sólidas como sílica gel, sufren un reordenamiento que conduce a la formación de amidas sustituidas.

Cuando la oxima proviene de una cetona cíclica, la transposición da lugar a una expansión del anillo, con formación de una lactama (amida cíclica), lo que convierte esta transformación en una herramienta sintética valiosa para la generación de macrociclos nitrogenados.

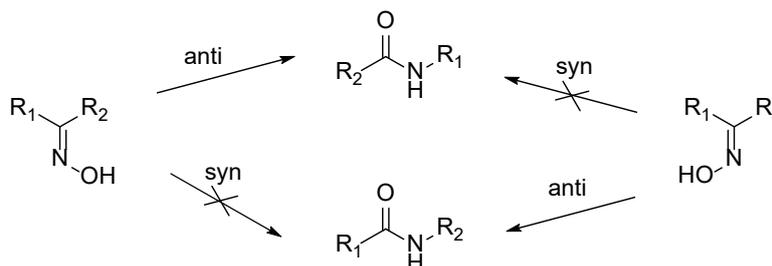


Desde el punto de vista mecanístico, la migración del grupo ligado al carbono de la función C=N se produce en general desde la posición anti, respecto al grupo hidroxilo de la oxima. Esta preferencia ha sido empleada como método para asignar la configuración estérica (anti/syn) de las oximas; sin embargo, dicha interpretación puede resultar ambigua en algunos casos.



En ciertas situaciones, se ha observado una migración aparentemente syn, pero que en realidad ocurre tras una isomerización previa de la oxima, lo que restaura la orientación anti antes de la transposición propiamente dicha.

Esta migración específica, estereoelectrónicamente controlada, constituye una de las características distintivas de la transposición de Beckmann y permite tanto aplicaciones estructurales como sintéticas, especialmente en la obtención de lactamas de interés farmacológico e industrial.



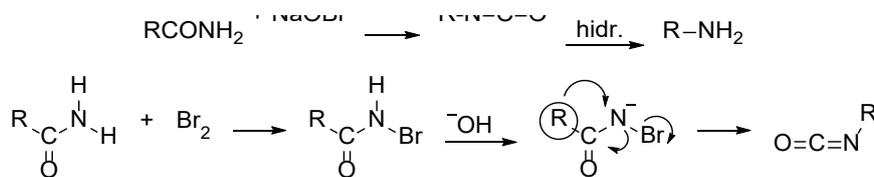
Transposición de Hofmann

Esta transposición es una reacción clásica de reordenamiento en la que una amida primaria no sustituida se transforma en una amina primaria, con pérdida de un átomo de carbono. Esta reacción se lleva a cabo mediante el tratamiento de la amida con hipobromito de sodio (NaOBr) en medio alcalino.

El proceso implica inicialmente la formación de una N-haloamida, que ha sido aislada experimentalmente y constituye un intermediario clave. A continuación, se produce una migración [1,2] del grupo alquilo (o arilo) desde el carbono carbonílico al nitrógeno, acompañada de la expulsión del ion bromuro y la generación de un isocianato intermedio. Bajo las condiciones acuosas de reacción, el isocianato se hidroliza rápidamente, dando lugar a la amina primaria correspondiente y liberando dióxido de carbono como subproducto.

La utilidad sintética de esta transposición radica en la posibilidad de convertir amidas en aminas con reducción controlada de la longitud de la cadena carbonada, lo cual es de particular interés en la modificación de esqueletos moleculares. Además, la reacción es altamente selectiva

y procede a través de un mecanismo concertado que evita la formación de carbocationes o radicales libres.



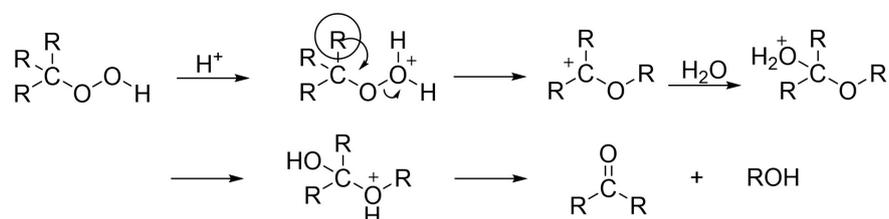
Transposición de hidroperóxidos

La transposición de hidroperóxidos constituye una transformación importante dentro de la química de los peróxidos orgánicos. En esta reacción, los hidroperóxidos (ROOH), donde R puede ser un grupo alquilo, arilo o incluso un hidrógeno, sufren un reordenamiento estructural bajo la acción de un protón (catálisis ácido de Brønsted) o de un ácido de Lewis. La etapa clave del proceso es una transposición [1,2], que implica la migración de un grupo desde el carbono portador del grupo peróxido hacia el oxígeno, acompañada por la ruptura del enlace O-O.

Esta reacción puede extenderse a ciertos peroxiésteres, aunque con menor frecuencia. En sistemas que contienen simultáneamente grupos alquilo y arilo, se observa una preferencia migratoria por el grupo arilo, debido a su capacidad superior para estabilizar la carga en el estado de transición mediante efectos de resonancia.

Una de las ventajas de esta transformación es que no se requiere la preparación y aislamiento previo de los hidroperóxidos. La reacción puede realizarse in situ, a partir de alcoholes tratados con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en presencia de un ácido, lo que simplifica notablemente las condiciones experimentales.

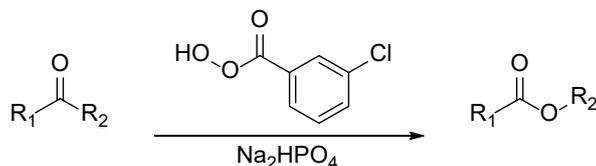
El mecanismo finaliza con la hidrólisis de un hemiacetal inestable, que se forma como intermedio transitorio tras la migración. Además, se ha logrado aislar y caracterizar intermediarios clave, como los alcoxicarbocationes, mediante espectroscopía de RMN en medios superácidos (mezclas de fluorosulfonato de hidrógeno, HSO₃F, y pentafluoruro de antimonio, SbF₅), a temperaturas muy bajas. Estos estudios han proporcionado evidencia estructural directa del mecanismo propuesto.



Trasposición de Baeyer-Villiger

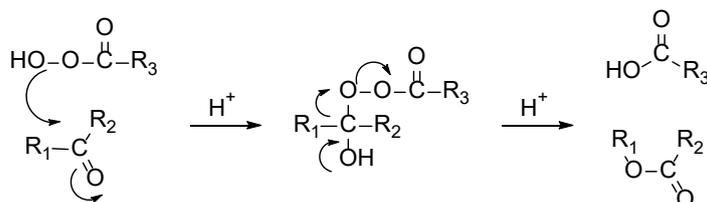
La transposición de Baeyer-Villiger es una reacción de oxidación y reordenamiento estructural en la que una cetona se convierte en un éster, o bien una cetona cíclica en una lactona, mediante tratamiento con un perácido o con peróxido de hidrógeno. Esta transformación fue desarrollada

a finales del siglo XIX por Adolf von Baeyer y Victor Villiger, y constituye un caso representativo de transposición nucleofílica concertada mediada por oxígeno.



Entre los reactivos más comúnmente empleados se encuentran el ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), el ácido peroxiacético, el ácido peroxitrufluoroacético, y el peróxido de hidrógeno, en presencia de catalizadores o tampones como bicarbonato de sodio o hidrogenofosfato de sodio. Estos últimos se utilizan para evitar procesos secundarios como la transesterificación o la hidrólisis.

El mecanismo se inicia con la adición nucleofílica del oxígeno peroxídico al carbonilo, lo que genera un intermedio tetraédrico conocido como intermedio de Criegee, análogo al propuesto para otras transposiciones tipo peróxido. El paso clave es una migración concertada del grupo adyacente al grupo carbonilo hacia el oxígeno, acompañada de la salida del ácido carboxílico correspondiente. Este reordenamiento ocurre sin pérdida de configuración cuando el carbono migrante es quiral, por lo que se trata de una reacción estereoespecífica y regioselectiva.



La selectividad de la migración está gobernada por la capacidad del grupo migrante para estabilizar una carga positiva en el estado de transición. Se ha propuesto la siguiente tendencia de migración:

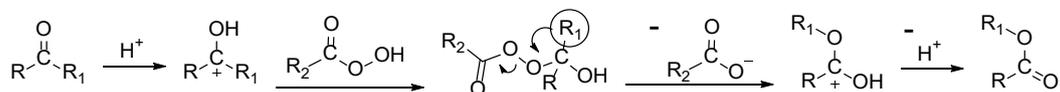
H > alquilo terciario > ciclohexilo > alquilo secundario ≈ arilo > alquilo primario > metilo.

A nivel mecanoelectrónico, la migración requiere que el grupo R-C que migra lo haga en una conformación antiperiplanar (ángulo diedro de 180° respecto al enlace O-O), para maximizar la superposición entre el enlace σ saliente y la orbital σ^* del enlace oxígeno-oxígeno. Este paso es facilitado por una red de enlaces de hidrógeno en la que suelen intervenir dos o tres moléculas de perácido, que estabilizan y orientan el protón involucrado en la transferencia.

En el caso de cetonas asimétricas, migra preferentemente el grupo con mayor capacidad para estabilizar la carga positiva en el estado de transición, mientras que, en cetonas cíclicas, la reacción da lugar a lactonas. La migración de grupos altamente electrondonores o ricos en electrones, como arilos o vinilos, puede conducir a productos especiales como formiatos, o a reacciones análogas como la *oxidación de Dakin*. Esta última es un caso particular de oxidación Baeyer-

Villiger, en la que arilaldehídos orto- o para-hidroxilados reaccionan con H_2O_2 en medio básico para formar benzenodioxoles y aniones carboxilato.

Estudios mecanísticos han demostrado la presencia de un efecto isotópico cinético primario al sustituir los grupos metilo por ^{14}C en compuestos como la acetona, lo que indica que la ruptura del enlace C-R es parte del paso determinante de la velocidad.



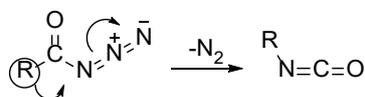
Transposición de Curtius-Schmidt

La transposición de Curtius-Schmidt es una reacción térmica en la que las acilazidas (R-CO-N_3) sufren una pirólisis para dar lugar a isocianatos, con desprendimiento de nitrógeno molecular (N_2). Esta transformación es altamente eficiente, ya que se desarrolla en ausencia de agua, lo que favorece rendimientos elevados y minimiza reacciones secundarias, como la hidrólisis prematura del intermedio isocianato.

La reacción puede aplicarse a una amplia variedad de ácidos carboxílicos, que son primero convertidos a acilazidas mediante tratamiento con azida de sodio y cloruros de acilo u otros agentes activantes. Durante el calentamiento, se produce una migración [1,2] del grupo R (alquilo, arilo o incluso hidrógeno) desde el carbono carbonílico hacia el nitrógeno, con expulsión de N_2 y formación del isocianato correspondiente.

El isocianato resultante puede ser posteriormente transformado mediante reacciones de atrapamiento con nucleófilos como agua (para formar aminas), alcoholes (uretanos) o aminas (ureas). Cabe señalar que cuando el grupo migrante es hidrógeno, el producto resultante (isocianato de hidrógeno) es altamente inestable y se descompone rápidamente, lo que limita esta variante de la reacción.

La transposición de Curtius se considera una herramienta versátil y valiosa en síntesis orgánica para la obtención de aminas primarias, especialmente cuando se requiere una vía libre de agua y compatible con condiciones anhidras.



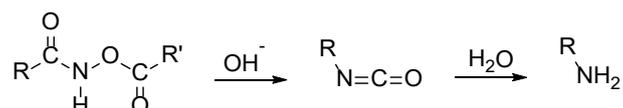
Transposición de Lossen

Se trata de una reacción en la que los derivados O-acilados de ácidos hidroxámicos (como O-acilhidroxamatos) se transforman en isocianatos por acción de bases o, en algunos casos, simplemente por calentamiento. Esta transposición comparte similitudes estructurales y mecanísticas con otras reacciones de formación de isocianatos, como las de Hofmann y Curtius.

El mecanismo se inicia con la desprotonación del grupo hidroxámico, lo que activa el sistema para una posterior migración [1,2] del grupo acilo hacia el nitrógeno, acompañada de la expulsión

del grupo saliente (generalmente un anión carboxilato o similar). Este paso concertado da lugar a la formación del intermedio isocianato, que puede ser atrapado in situ o sometido a transformaciones posteriores, como hidrólisis a aminas, reacciones con alcoholes para dar uretanos, o con aminas para formar ureas.

La reacción es útil para la obtención de aminas primarias con pérdida de un átomo de carbono, y ha sido empleada en la síntesis de compuestos nitrogenados de interés farmacológico. Además, puede realizarse en condiciones suaves, lo que la convierte en una herramienta atractiva en síntesis orgánica.

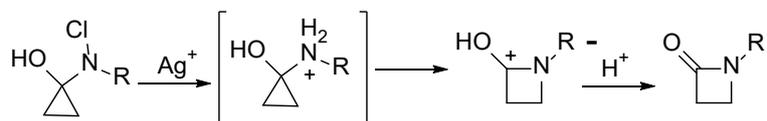


Transposición de Stieglitz

Este tipo de reordenamiento que ocurre principalmente en N-haloaminas y N-hidroilaminas, y que da lugar a compuestos nitrogenados reestructurados mediante migraciones concertadas. En particular, algunas N-haloaminas bicíclicas experimentan esta transposición durante su solólisis en presencia de sales de plata, típicamente nitrato de plata (AgNO_3).

El mecanismo de la reacción comienza con la salida del halógeno (generalmente cloruro), facilitada por la coordinación del anión haluro a la plata. Esto genera un intermediario de tipo nitrenio o catiónico-nitrogenado, que reordena mediante una migración [1,2] de un grupo alquilo o arilo desde el carbono adyacente hacia el nitrógeno. La reacción es análoga a la transposición de Wagner-Meerwein, pero en este caso el centro migratorio es un átomo de nitrógeno, en lugar de un carbono cargado positivamente.

La transposición de Stieglitz ha sido empleada en la síntesis de aminas secundarias y terciarias altamente funcionalizadas, y se ha observado especialmente en sistemas policíclicos o rígidos, donde la migración puede verse favorecida por factores estéricos o electrónicos. Aunque su uso es menos extendido que otras transposiciones más clásicas, posee valor mecanístico y sintético en contextos específicos, particularmente cuando se requiere un reordenamiento controlado de grupos alrededor de un centro nitrogenado.



Transposición de Wolff

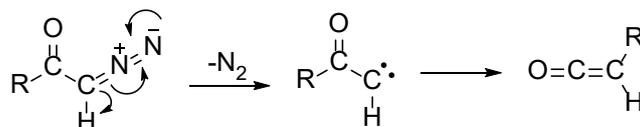
La transposición de Wolff es una reacción clave en la síntesis de Arndt-Eistert, mediante la cual un halogenuro de acilo se transforma en un ácido carboxílico con un carbono adicional en la cadena. Este proceso constituye una estrategia altamente eficiente para la homologación de

ácidos carboxílicos, es decir, para la expansión controlada de esqueletos carbonados en una unidad metilénica (-CH₂-).

El procedimiento se desarrolla en varias etapas. En primer lugar, el halogenuro de acilo se convierte en una diazocetona mediante tratamiento con diazometano. Luego, en la etapa clave, esta diazocetona es sometida a calentamiento en presencia de agua y óxido de plata (Ag₂O), o alternativamente benzoato de plata en trietilamina. Es en esta segunda etapa donde tiene lugar la transposición de Wolff, que implica la generación de un carbeno acílico como intermedio reactivo.

El mecanismo propuesto comienza con la extrusión de nitrógeno molecular (N₂) desde la diazocetona, lo que conduce a la formación de un intermedio de tipo carbeno (R-CO-CH:). Este carbeno sufre entonces una reorganización [1,2] concertada, en la que el grupo acilo migra hacia el centro carbeno, originando una cetonacarbene o ceteno intermedio, que reacciona con el nucleófilo presente (agua o alcohol) para dar finalmente el ácido carboxílico o el éster, respectivamente.

Esta reacción es particularmente útil en síntesis orgánica porque permite aumentar el tamaño de la cadena carbonada en una unidad sin perturbar otras funcionalidades sensibles. Además, su aplicación es general para numerosos ácidos carboxílicos, siendo uno de los métodos más eficientes para la homologación controlada de estos compuestos.



Transposición de Wittig

La transposición de Wittig es una reacción que implica el reordenamiento de éteres mediante el tratamiento con organolíticos fuertes, como alquil-litios (por ejemplo, fenil litio) o bases potentes como el amiduro de sodio (NaNH₂). Esta transformación permite convertir un éter en un alcohol reorganizado, a través de la formación de un intermedio tipo carbanión, seguido de una migración [1,2].

El mecanismo propuesto comienza con la abstracción de un protón α al oxígeno del éter por la base fuerte, lo que genera un carbanión estabilizado por el oxígeno (oxianión). Este intermedio sufre entonces una migración concertada de un grupo alquilo unido al oxígeno hacia el carbono carbaniónico, con ruptura del enlace C-O y formación de un nuevo alcohol reorganizado.

La selectividad de la migración está influida por la capacidad del grupo migrante para estabilizar el estado de transición, y sigue el siguiente orden general de aptitudes migratorias:



Esta jerarquía refleja tanto efectos electrónicos como estéricos, donde los grupos con mayor capacidad de estabilización del intermedio carbaniónico (como alilo y bencilo, por resonancia) tienden a migrar con mayor facilidad.

La transposición de Wittig representa una herramienta útil para la reorganización estructural de éteres, especialmente en síntesis dirigida o en estudios mecanísticos. Si bien su aplicación es más limitada en comparación con otras transposiciones más conocidas, permite acceder a productos que serían difíciles de obtener por vías más directas.



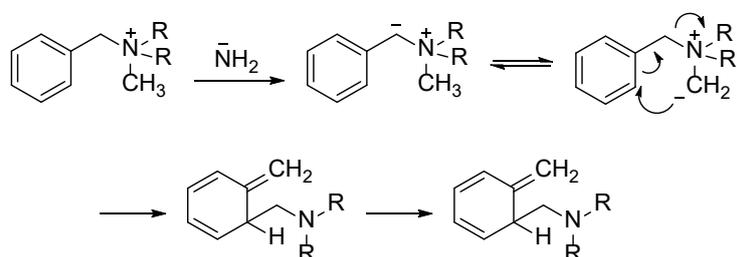
Transposición de Sommelet - Hauser

Se trata de una reacción característica de ciertas sales cuaternarias de amonio bencílicas, que al ser tratadas con amiduro de sodio (NaNH_2) en solventes apróticos, como amoníaco líquido o THF, sufren una migración intramolecular generando aminas bencílicas terciarias. Esta reacción constituye una vía efectiva para la funcionalización en posición orto del anillo aromático.

El mecanismo involucra la formación de un iluro mediante desprotonación del metileno bencílico adyacente al nitrógeno cuaternario. Este iluro sufre luego una reorganización [2,3] sigmatrópica, en la cual el grupo alquilo originalmente unido al nitrógeno migra hacia la posición orto del anillo aromático, desplazando un electrón π del sistema aromático y formando un nuevo enlace C-C. El producto resultante es una amina bencílica terciaria, funcionalizada orto respecto al grupo inicial.

Una particularidad de esta transposición es su carácter reiterativo: como el producto sigue siendo una amina terciaria, puede ser nuevamente alquilada para formar una nueva sal cuaternaria, la cual puede volver a sufrir la transposición bajo las mismas condiciones. Este ciclo puede continuar hasta que todas las posiciones orto del anillo queden bloqueadas por sustituyentes, lo que limita la propagación de la reacción.

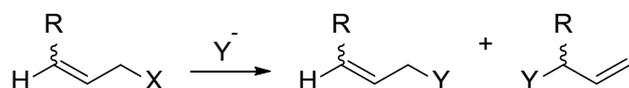
Esta reacción permite una introducción selectiva y escalonada de grupos alquilo en la posición orto de anillos aromáticos, siendo útil tanto en síntesis orgánica como en el diseño de ligandos funcionalizados y moléculas bioactivas.



Transposición alílica

La transposición alílica es una reacción característica de los sustratos alílicos que, al ser tratados con nucleófilos bajo condiciones de sustitución nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}1$), pueden dar lugar a reordenamientos estructurales en la posición del doble enlace. Este proceso da como resultado una mezcla de productos isómeros, producto de la resonancia del intermedio carbocatiónico.

El mecanismo inicia con la formación de un carbocatión alílico estabilizado por resonancia, en el cual la carga positiva se deslocaliza entre dos carbonos adyacentes. Esto permite que el nucleófilo ataque en cualquiera de las dos posiciones posibles, lo que genera una mezcla de productos con distinta ubicación del grupo saliente y del nucleófilo, típicamente en las posiciones 1 y 3 del sistema alílico.



Como hemos visto, las transposiciones moleculares constituyen un conjunto amplio y diverso de reacciones que implican la migración concertada o secuencial de átomos o grupos funcionales dentro de una molécula, dando lugar a productos estructuralmente reorganizados. A lo largo de este recorrido se ha podido observar que, si bien las transposiciones pueden clasificarse de acuerdo con el tipo de especie intermedia involucrada (carbocatiónica, radicalaria, nucleofílica, carbenoide o pericíclica), todas comparten una característica central: la relocalización interna de enlaces sigma, generalmente asistida por la ruptura de un enlace π o por la acción de una base, ácido o reactivo oxidante.

Desde un punto de vista mecanístico, se distingue entre transposiciones que siguen un proceso concertado (como las sigmatrópicas o pericíclicas: Claisen, Cope, bencidínica) y aquellas que transcurren mediante intermedios discretos, como carbocationes (Wagner-Meerwein, pinacólica), nitrenos (Stieglitz), carbenos (Wolff), o acil-nitrenos (Curtius, Lossen, Hofmann). Esta diferencia no es menor, ya que determina aspectos clave como la estereoespecificidad, la regioselectividad y la posibilidad de control sintético de la transformación.

Un aspecto recurrente en muchas de estas reacciones es la existencia de una jerarquía de aptitudes migratorias, condicionada por factores electrónicos (capacidad de estabilizar una carga positiva o negativa en el estado de transición), estéricos (tamaño del grupo migrante), y conformacionales (orientación antiperiplanar o requisitos geométricos particulares). Estos elementos explican por qué grupos como alilo, bencilo, arilo y alquilo terciario presentan una mayor facilidad de migración en la mayoría de los sistemas.

Desde el punto de vista sintético, las transposiciones tienen un valor estratégico significativo. Algunas permiten reordenamientos selectivos sin modificar el número de carbonos (como la pinacólica o la Beckmann), mientras que otras posibilitan la expansión o contracción de anillos (Wolff, Favorskii, Beckmann), o incluso la homologación de estructuras mediante la incorporación de un carbono adicional (Arndt-Eistert). Asimismo, transposiciones oxidativas como Baeyer-Villiger o la de hidroperóxidos se destacan por su aplicación en la funcionalización de cetonas, alcoholes y aldehídos.

En conclusión, el estudio de las transposiciones no solo enriquece el conocimiento mecanístico dentro de la Química Orgánica, sino que aporta herramientas concretas para el diseño racional de rutas sintéticas, especialmente cuando se busca acceder a esqueletos moleculares reorganizados de manera eficiente, regioselectiva y predecible.

Bibliografía

Liebig, J. (1838). Ueber Laurent's Theorie der organischen Verbindungen. *Annalen der Chemie*, 25, 1-31.

Ballard, D. A. and Dehn, W. M. (1941). Benzilic acid. *Org. Synth. Coll.*, 1, 89.

Whitmore, F. C. (1932). The common basis of molecular rearrangements. *J. Am. Chem. Soc.*, 54(8), 3274-3283.

Brooks, M. A.; Scott L. T. (1999). 1,2-Shifts of Hydrogen Atoms in Aryl Radicals. *J. Am. Chem. Soc.*, 121(23), 5444-5449.

Erman, W. F. (1967). *J. Am. Chem. Soc.*, 89(15), 3828.

Los autores

Coordinadora

Allegretti, Patricia Ercilia

Licenciada en Química (UBA, 1980) y Doctora en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP) (1994). Es Profesora Titular Dedicación Exclusiva y Profesora Asociada en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha publicado varios libros y dictado varios cursos de posgrado. Tiene categoría I en el Programa de Incentivos. Actualmente es directora de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP, en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen más de 80 publicaciones en revistas científicas internacionales, más de 90 presentaciones a congresos, varios libros y dos capítulos de libros. Ha dirigido y codirigido varias tesis doctorales de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP). E-mail: pallegre@quimica.unlp.edu.ar.

Autores

Carreras, Javier Gonzalo

Licenciado en Química (UBA, 2020), actual becario doctoral de CONICET se encuentra realizando su trabajo de tesis en la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP, en el área Química Orgánica. Es ayudante diplomado en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Participa de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP. E-mail: gonzalocarreras@quimica.unlp.edu.ar

Colasurdo, Diego Damián

Licenciado en Química (2015) y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata- Área Química (FCE-UNLP) (2020). Es Jefe de Trabajos prácticos en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha publicado un libro docente y ha participado como colaborador en tres cursos de posgrado. Desde 2015 es integrante de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen 7 publicaciones en revistas

científicas internacionales, 16 presentaciones a congresos nacionales e internacionales, un libro científico y dos capítulos de libro. E-mail: diego.colasurdo@quimica.unlp.edu.ar.

Pila, Matías Nicolás

Licenciado en Química (2015) y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP) (2020). Es Ayudante Diplomado en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha publicado un libro y ha participado como colaborador en 2 cursos de posgrado. Desde 2017 es integrante de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen 6 publicaciones en revistas científicas internacionales, 13 presentaciones a congresos y un libro. E-mail: mpila@quimica.unlp.edu.ar.

Ruiz, Danila Luján

Licenciada en Química (2006) y Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP) (2009). Es Profesora Adjunta y Jefa de Trabajos Prácticos en asignaturas de la División de Química Orgánica (FCE-UNLP). Ha dictado 2 cursos de posgrado. En 2015 ingresó a la carrera del investigador de CONICET, y actualmente pertenece a la categoría de adjunto. Desde 2021 es directora de un proyecto de investigación acreditado y subsidiado por la UNLP en la temática de remediación de aguas contaminadas. Sus contribuciones científicas incluyen 18 publicaciones en revistas científicas internacionales, más de 40 presentaciones a congresos, dos libros y un capítulo de libro. Ha co-dirigido tres tesis doctorales de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP), y actualmente se encuentra dirigiendo una y co-dirigiendo otra. E-mail: druiz@quimica.unlp.edu.ar.

Allegretti, Patricia Ercilia

Mecanismos de reacción en química orgánica / Patricia Ercilia Allegretti ; Javier Gonzalo Carreras ; Coordinación general de Patricia Ercilia Allegretti. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2025.

Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-950-34-2560-2

1. Geoquímica Orgánica. I. Carreras, Javier Gonzalo II. Allegretti, Patricia Ercilia , coord. III. Título. CDD 547

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata

48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina

+54 221 644 7150

edulp.editorial@gmail.com

www.editorial.unlp.edu.ar

EduLP integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2025

ISBN 978-950-34-2560-2

© 2025 - EduLP

e
exactas

**EduLP**
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA