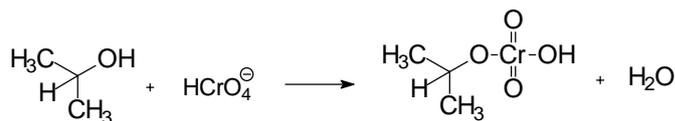
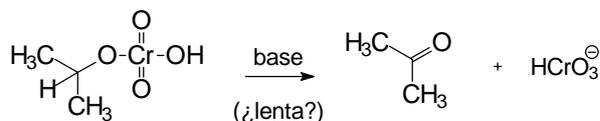


HOJA DE PROBLEMAS 7
PROBLEMAS DE EFECTOS ISOTÓPICOS CINÉTICOS

1. Utilizando como ejemplo la reacción de oxidación del isopropanol con ácido crómico acuoso que se muestra a continuación, define los siguientes términos:



- Etapa limitante de la velocidad
- Reacción de pseudo-primer orden
- Efecto isotópico cinético primario
- Efecto isotópico cinético secundario

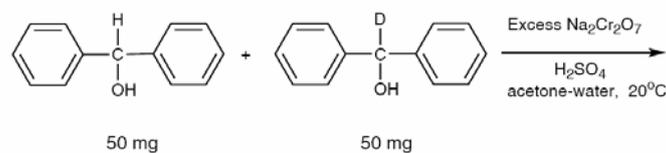


- Para hablar de etapa limitante de la velocidad es necesario considerar una reacción compleja, es decir, un proceso que transcurra a través de, al menos, un intermedio de reacción y, por consiguiente, de dos estados de transición (ET). La etapa limitante es aquella a la que le corresponde el ET de más alta energía. En la reacción del ácido crómico, la segunda etapa de ruptura del éster y oxidación sería la limitante de la velocidad.
 - Supongamos que la reacción de oxidación del isopropanol con ácido crómico es de primer orden en ambos reactivos, es decir, de segundo orden global. Si utilizamos un exceso de ácido, la concentración de éste no variará y la reacción pasaría a ser de pseudo-primer orden en el isopropanol.
 - La variación de velocidad que puede observarse en una reacción cuando uno de los átomos de uno de los reactivos se cambia por un isótopo se denomina efecto isotópico cinético. Generalmente el experimento se hace cambiando H por D en una posición estratégica del reactivo. El efecto isotópico es primario cuando el enlace C-H(D) se rompe en la etapa limitante de la velocidad. Por tanto, un efecto isotópico primario en la reacción de oxidación del esquema se lograría marcando el hidrógeno metínico del isopropanol. Este enlace se rompe en la etapa limitante de la velocidad.
 - El efecto isotópico es secundario cuando el enlace C-H(D) no se rompe en la etapa limitante de la velocidad pero está tan próximo al centro reactivo que puede afectar ligeramente a la velocidad del proceso como consecuencia de, por ejemplo, cambios de hibridación del centro reactivo. El marcaje de los metilos del isopropanol, que no intervienen directamente en la reacción, permitiría observar un efecto isotópico cinético en la reacción señalada.
2. Como hemos visto en un problema anterior las velocidades relativas de la reacción $\text{C-H} + \text{X}\cdot \rightarrow \text{C}\cdot + \text{H-X}$ varían de acuerdo a la naturaleza del halógeno y del átomo de carbono (1°, 2° ó 3°). Cuando la reacción se efectúa sobre un sustrato marcado C-D se observa una disminución de la velocidad respecto del sustrato C-H. Explica:
- Por qué la razón de velocidades ($k_{\text{H}} / k_{\text{D}}$) es mayor en la bromación que en la cloración.
 - Cuál sería un valor aproximado del cociente ($k_{\text{H}} / k_{\text{D}}$) para la bromación del etilbenceno y del cumeno sabiendo que en la misma reacción efectuada sobre el tolueno en CCl_4 a una temperatura dada se ha medido ($k_{\text{H}} / k_{\text{D}}$) = 4.9.
- Como consecuencia de que el deuterio tiene doble masa que el hidrógeno, la energía vibracional más baja del enlace C-D está ligeramente por debajo de la del enlace C-H. Esta diferencia se estima como la mitad de la diferencia entre las frecuencias de vibración en IR de ambos enlaces (3000 cm^{-1} para C-H y 2200 cm^{-1} para C-D) y resulta ser de aproximadamente 1.2 kcal/mol (400 cm^{-1}). Si esta diferencia se repercute totalmente en diferencia de velocidad en una reacción donde el enlace C-H(D) se rompe en la etapa limitante de la velocidad (efecto isotópico primario), el cociente $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ tiene un valor máximo de 7 (aplica la ecuación de Arrhenius y compruébalo). Para obtener valores cercanos a este máximo es necesario que la diferencia de estabilidad de los enlaces C-H y C-D se manifieste lo menos posible en el ET limitante de la velocidad. De otro modo se compensarían, siendo el efecto isotópico nulo ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1$). ¿Cuándo se manifiesta en el ET lo menos posible la vibración C-H(D)? Cuando el ET es lo más simétrico posible, es decir cuando la reacción tiene $\Delta G^\circ = 0$ y, según el postulado de Hammond, el ET se encuentra exactamente “a medio camino” entre reactivos y productos o intermedios. Si comparamos dos reacciones como la cloración (exotérmica; para un C-H primario, -5 kcal/mol) y la bromación (endotérmica; para un C-H primario, 11

kcal/mol) de alcanos, la más cercana a la condición $\Delta G^\circ = 0$ será la que muestre el mayor efecto isotópico primario. Por tanto, si la bromación tiene un cociente k_H/k_D mayor que la cloración es porque la primera es menos endotérmica que exotérmica la segunda. Esto no está de acuerdo con los valores de entalpía medidos. Por tanto ha de buscarse una explicación alternativa. En el razonamiento anterior no hemos tenido en cuenta otros efectos isotópicos distintos del primario. Si halogenamos el tolueno- d_3 , es decir, con un grupo CD_3 , debemos considerar la presencia de un efecto secundario α doble. Por otra parte, según el postulado de Hammond, la estructura del ET de la bromación debe tener un carácter de radical mucho mayor que en la cloración y, por tanto, los enlaces C-D que sobreviven tienen un mayor carácter sp^2 cuando el atacante es el radical Br. Por ello, el efecto secundario α doble debe ser mayor en la bromación. Esto nos permitiría explicar el dato experimental de que k_H / k_D sea mayor en la bromación que en la cloración. Además, para que eso se cumpla hay que asumir que los efectos primarios de la bromación y la cloración no deben ser tan diferentes para que el efecto secundario α doble sea capaz de establecer la razón observada.

- b. Esta cuestión se refiere a la halogenación bencílica de tolueno, etilbenceno y cumeno (isopropilbenceno) y se puede entender de dos formas:
- La posición bencílica se ha marcado, respectivamente, con CD_3 , CD_2 y CD . Como se ha dicho en el apartado anterior, el efecto isotópico primario depende de la simetría del ET. El ET más simétrico corresponde a la bromación del cumeno (3°) que es la menos endotérmica por ser el intermedio el más estable de los tres. Por tanto, el orden de efectos isotópicos sería cumeno > etilbenceno > tolueno.
 - La posición bencílica se ha marcado con un único deuterio en los tres casos. Por tanto, en el caso del tolueno la reacción se efectúa sobre la especie $Ph-CH_2D$. Existe una probabilidad doble de que el bromo ataque a un C-H respecto del C-D. En el primer caso el efecto isotópico sería secundario y, en el segundo, primario. Por otra parte, el ET corresponde a un intermedio radical 1° , el menos estable y, por tanto, el menos simétrico. En el etilbenceno la probabilidad de ataque C-H o C-D es del 50% y el intermedio 2° se corresponde con un ET más simétrico que el anterior. En el cumeno sólo existe un enlace C-D y el ET debe ser el más simétrico porque el intermedio 3° es el más estable. Por tanto cabe esperar que el orden de efectos isotópicos sea cumeno \gg etilbenceno > tolueno, cualitativamente igual que en el caso anterior.

3. Se ha establecido el siguiente experimento (Figura 1) sobre la reacción de oxidación indicada (Esquema 1) para medir un posible efecto isotópico cinético. El resultado de la reacción se monitoriza mediante la extracción de una alícuota cada 20 min en la que la reacción se detiene por la adición de la cantidad suficiente de bisulfito. La alícuota se introduce en un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas (GC-MS) y se observan los picos 184 y 185, correspondientes a los productos de partida. La Figura 1 muestra la evolución de los dos productos. ¿Existe efecto isotópico cinético? Para realizar medidas cuantitativas es necesario tener en cuenta que en el espectro de masas los picos $M^+ + 1$ y $M^+ - 1$ interfieren entre sí en el benzhidrol marcado y sin marcar (Figuras 2 y 3).



Esquema 1

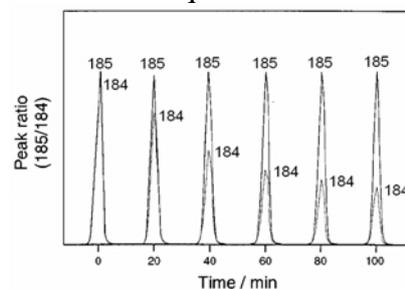


Figura 1

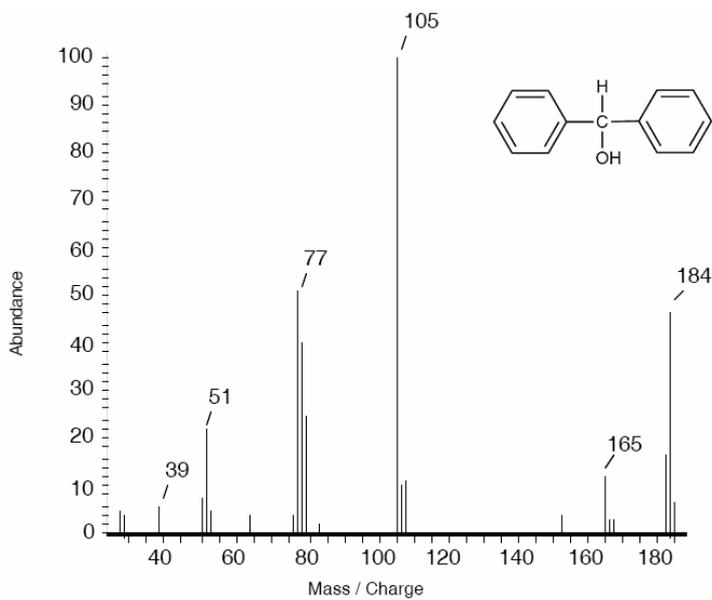


Figura 2

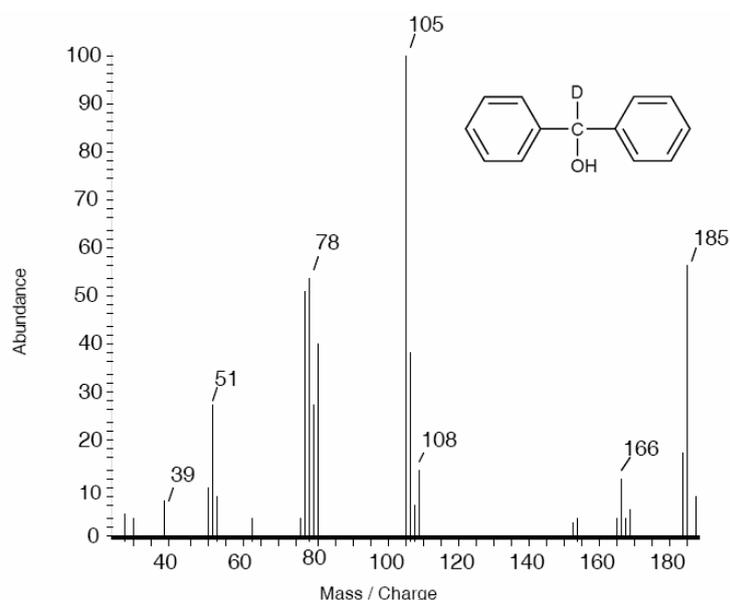


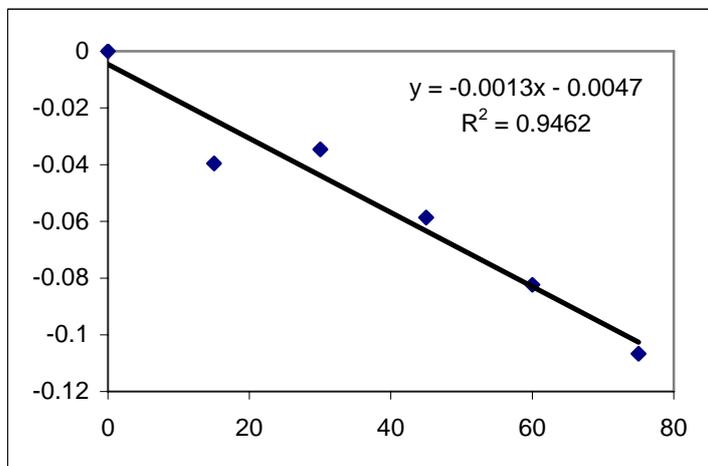
Figura 3

Para ello se introduce en la reacción un estándar interno (difenil éter, $M^+ = 170$) que es inerte en la reacción de oxidación. Así se establecen las correspondientes curvas de calibrado y se puede determinar la concentración de benzidrol de forma exacta. Se toma una alícuota inmediatamente después de la adición de ácido sulfúrico para medir $[\text{benz}]_0$. Los resultados se resumen en la Tabla 1. Determina el efecto isotópico cinético de la reacción.

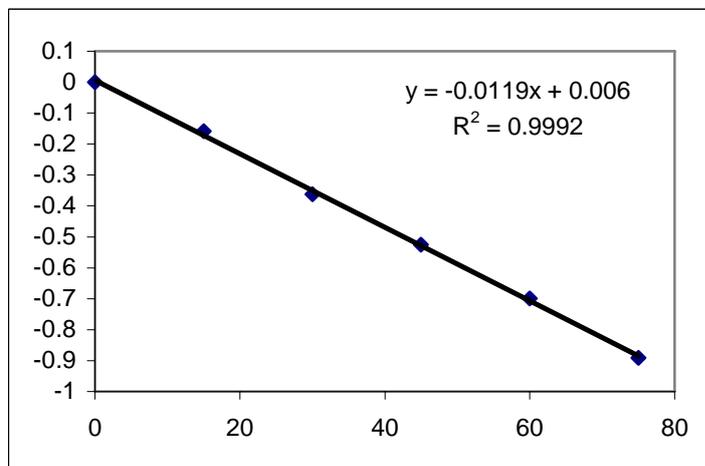
tiempo (min)	$[\text{benz}]$ mg/mL	$[\text{benz-d}]$ mg/mL
0	1.177	1.212
15	1.004	1.165
30	0.819	1.137
45	0.696	1.110
60	0.585	1.084
75	0.483	1.058

Los resultados de las representaciones gráficas son los siguientes:

bencidrol-*d*

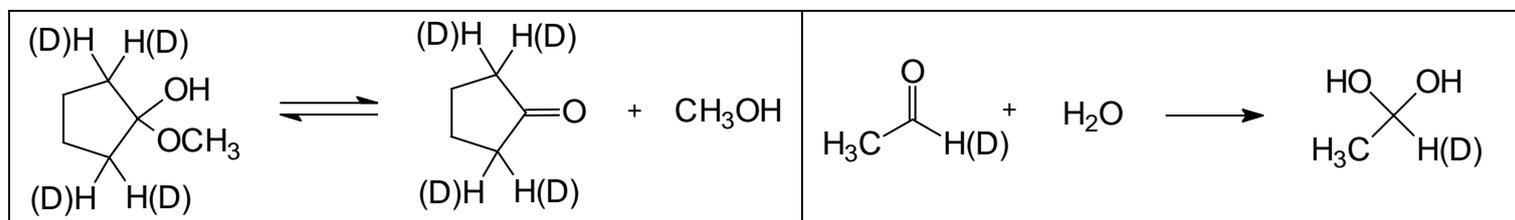


bencidrol



El cociente de las dos pendientes nos permite obtener el efecto isotópico (k_H / k_D) = 8.5-9.2, dependiendo de que se despreje o no el 2º punto de la serie de datos del compuesto deuterado. Como ya se veía en el seguimiento simultáneo de los picos 185 (compuesto deuterado) y 184, la desaparición más rápida de este último indicaba la existencia de un efecto isotópico. El valor obtenido indica que el efecto es de tipo primario y que el ET debe ser muy simétrico dada la cuantía tan importante.

- Indica la clase de efecto isotópico (primario o secundario, α o β) que se debe esperar en las reacciones siguientes:

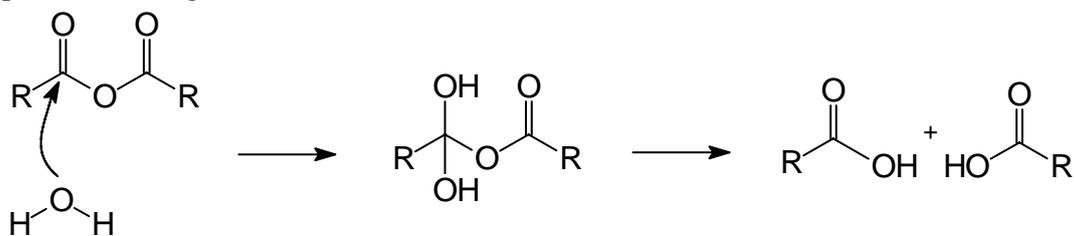


¿Podrías predecir un valor aproximado de los efectos isotópicos esperados?

En ningún caso se puede hablar de efecto isotópico primario porque en ninguna de las dos reacciones el enlace C-H(D) se rompe. En el caso de la ciclopentanona, el efecto es secundario de tipo β (el H(D) está dos enlaces más allá del centro de reacción), mientras que en el del acetaldehído el efecto es secundario α (un enlace más allá del centro de reacción). Los efectos β son en general muy pequeños y los α dependen del cambio de hibridación del carbono reaccionante. Si el carácter s disminuye, como en el caso del acetaldehído ($sp^2 \rightarrow sp^3$), el efecto isotópico puede ser inverso, es decir, menor que 1.

5. ¿Crees que el hecho de usar agua pesada afectaría a la velocidad de hidrólisis del anhídrido acético? ¿Cómo llamarías al efecto del agua pesada en caso de haberlo? Propón un experimento práctico que permita hacer las mediciones pertinentes de este hipotético efecto.

La hidrólisis de un anhídrido debe transcurrir probablemente a través de un mecanismo de adición-eliminación, es decir, en dos etapas donde el agua es el nucleófilo atacante:

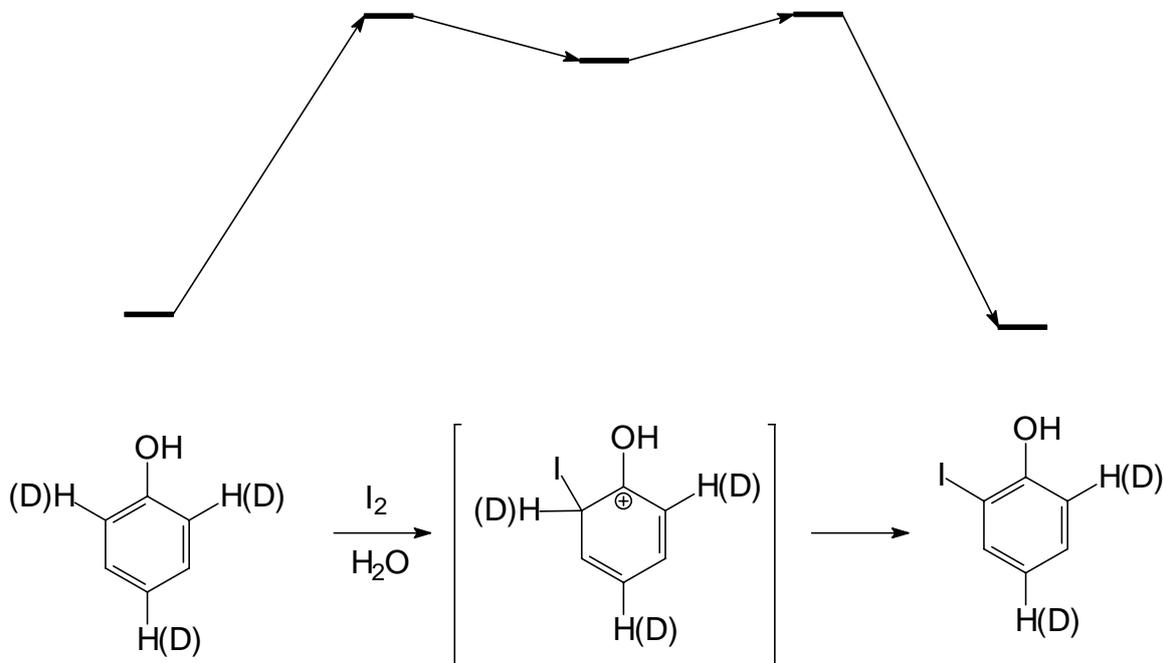


Si la primera etapa es la limitante, debería observarse un efecto isotópico porque un enlace O-H(D) del agua debe romperse. Este efecto isotópico se denominaría del disolvente. Aunque el agua esté en exceso y la reacción fuera, por tanto, de pseudo-primer orden en el anhídrido, la presencia del agua pesada debería dar lugar a una k_{obs} más pequeña ($v_{\text{H}}/v_{\text{D}} = k_{\text{obs}}[\text{anhídrido}]/k_{\text{obs}}'[\text{anhídrido}] = k_{\text{obs}}/k_{\text{obs}}'$).

Los anhídridos absorben en el UV en la zona 240-270 nm pero los ácidos carboxílicos no. Así que podría seguirse la reacción por UV, controlando la desaparición de la absorción del anhídrido con el tiempo. También podría seguirse mediante medidas conductimétricas o del pH del medio.

6. En el estudio de la iodación del fenol, la constante de velocidad para la reacción del 2,4,6- d_3 -fenol con iodo en disolución acuosa fue de $3.1 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, mientras que la constante para el compuesto sin deuterar fue de $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.
- ¿Cuál es la cuantía y el tipo del efecto isotópico?
 - Propón un mecanismo que sea compatible con el orden de reacción y el efecto isotópico observados.
 - Sabiendo que también se observan efectos isotópicos similares en la sulfonación del benceno y en la ciclodeshidratación de la 2-anilino-2-penten-4-ona, ¿puedes decir por qué se observan efectos isotópicos en estas reacciones y no en la mayoría de las reacciones de $S_{\text{E}}\text{Ar}$?

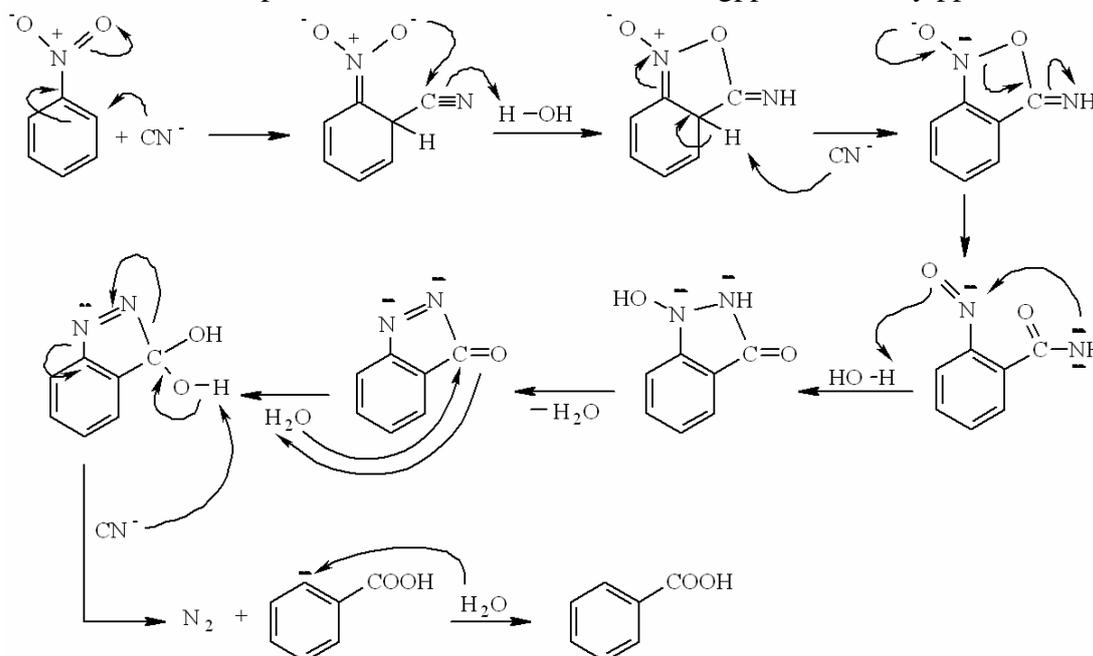
La cuantía del efecto isotópico es 3.9. El efecto isotópico es primario. Las unidades de la constante de velocidad indican que se trata de una cinética de segundo orden. Un mecanismo compatible podría ser el siguiente:



Para que la reacción sea de 2º orden y se observe un cierto efecto isotópico, las etapas de adición y eliminación deben tener ETs de energía semejante y así ninguna sea totalmente determinante de la velocidad de reacción global. Esto mismo debe suceder en la sulfonación del benceno y en la ciclodeshidratación de la 2-anilino-2-penten-4-ona. Sin embargo la mayoría de las reacciones de S_EAr, en las que no se observa efecto isotópico, deben tener el primer ET mucho más alto en energía de manera que el enlace C-H(D) no se rompe en la etapa limitante de la velocidad y el efecto isotópico es así “invisible”.

7. Propón un mecanismo para la reacción de von Richter, en la que el nitrobenzono se transforma en ácido benzoico por la acción del cianuro. Sugiere experimentos de marcaje isotópico que te permitan dar apoyo experimental a la propuesta mecanística.

Visita <http://clem.msced.edu/~wiederm/advorgppt/casehistory.ppt>



La introducción de cianuro marcado (C¹⁵N) debe dar lugar a N₂ marcado en uno de los nitrógenos. Lo mismo debería suceder si se marca el nitrobenzono con ¹⁵N. Si se marcaran los dos, el nitrógeno debería aparecer totalmente marcado.

El marcaje con deuterio de las posiciones 2, 4 y 6 del nitrobenzono conduciría a un ácido benzoico marcado en las posiciones 3 y 5.

El marcaje con ¹⁷O del nitrobenzono debería conducir a un ácido benzoico marcado con un solo ¹⁷O.