

# Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D: un clásico en el estudio de reacciones mediadas por metales de transición en el siglo XXI

Mar Gómez Gallego

**Resumen:** A pesar de disponer de las herramientas adecuadas, en los últimos años hemos asistido a la sustitución gradual de la investigación experimental en mecanismos de reacción por una investigación casi exclusivamente computacional. Sin embargo, cada vez se cuestionan más los cursos de reacción computacionales que carecen por completo de evidencias experimentales, lo que pone en primera línea aquellas metodologías clásicas que sean compatibles con la computación y que proporcionen la máxima información con el mínimo coste experimental. Los *Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D (EICs)* se han ido posicionando en los últimos años, adquiriendo poco a poco cada vez mayor protagonismo y convirtiéndose en la herramienta elegida por muchos investigadores para dar cuerpo a sus resultados experimentales/computacionales. Tras hacer una revisión de los fundamentos de los EICs y su interpretación, se discute su papel relevante en el estudio mecanístico de las reacciones de activación C-H y se plantean algunas cuestiones fundamentales sobre la forma en que se determinan experimentalmente.

**Palabras clave:** Efectos isotópicos cinéticos, Mecanismos de reacción, Reacciones mediadas por metales de transición. Activación C-H.

**Abstract:** In spite of having the adequate tools, in the last 20 years we have witnessed the gradual replacement of the experimental mechanistic studies by a computational research. However, fully computational mechanistic studies are now being questioned, which places in the front line those classical methodologies computationally friendly and able to give direct information about a reaction mechanism with the minimum experimental cost. In this regard, *Kinetic Isotope Effects (H/D) (KIEs)* are very well positioned and in fact have become the mechanistic tool of choice for many organometallic researchers. In this article and after a revision of the fundamental concepts, we discuss some relevant aspects of the study of the metal-mediated C-H activation reactions and discuss fundamental questions about their experimental determination.

**Keywords:** Kinetic isotope effects, Reaction mechanisms, Transition metal mediated reactions, C-H Activation.

## 1. INTRODUCCIÓN

Cualquier químico sabe que conocer el mecanismo de una reacción es la única forma de poder controlarla, algo fundamental tanto si se quiere optimizarla para obtener beneficios de ella como si lo que se pretende es inhibirla por tratarse de un proceso competitivo no deseado. Desde mediados del siglo xx el desarrollo de metodologías experimentales para obtener información sobre la transformación de *Reactivos* en *Productos* (Química Orgánica Física o Physical Organic Chemistry) ha sido paralelo a los avances de la química y en particular de la química orgánica.<sup>[1]</sup> De este modo, hoy disponemos de una serie de herramientas bien establecidas (*clásicas*) para el estudio de mecanismos de reacción, que aportan información en dos niveles bien diferenciados. El primero, más básico, está constituido por aquellas metodologías experimentales que se centran en el estudio de los *Productos*, proporcionando datos muy útiles para plantear-formular uno o varios caminos de reacción posibles. En este grupo se incluyen, entre otros, los *Experimentos*

*con Trazadores* (químicos o isotópicos), los *Experimentos de Cruce* y el *Aislamiento y Caracterización de Intermedios de Reacción*. El segundo grupo de herramientas mecanísticas proporciona una información mucho más interesante, ya que aportan datos sobre lo que realmente ocurre *durante* el proceso. En concreto proporcionan información sobre el *Estado de Transición de la Etapa Lenta (plv)*, la etapa que determina el curso de la reacción. Este bloque de herramientas mecanísticas se basa en medidas cinéticas pero va mucho más allá de la simple determinación de la *Ecuación de Velocidad*. Estamos hablando de los *Parámetros de Activación* (Entalpía y Entropía de Activación), de los *Efectos Isotópicos Cinéticos*, de los *Efectos Electrónicos* (correlaciones de Hammett y Taft) e incluso de los *Efectos del Disolvente*. Aunque todas estas herramientas mecanísticas se han desarrollado para el estudio de reacciones en química orgánica, está bien establecido que son igualmente válidas para el estudio de reacciones organometálicas.<sup>[2]</sup>

A pesar de disponer de las metodologías adecuadas, en los últimos 20 años hemos asistido tanto en química orgánica como en química organometálica, a la caída progresiva de la investigación experimental en mecanismos de reacción, hasta unos niveles que han hecho saltar las alarmas sobre el fin de una manera de entender y estudiar la reactividad química. En el caso particular de las reacciones organometálicas es cierto que no siempre son fáciles de estudiar. La presencia de un metal que puede cambiar su estado de oxidación, geometría y ligandos en el curso de una reacción, introduce una complejidad adicional al estudio mecanístico que las reacciones orgánicas no tienen. Es muy frecuente que las reacciones organometálicas presenten cinéticas complejas, o que combinen varios ciclos catalíticos en un mismo proceso, con vías muertas,



Dpto. Química Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Complutense  
C-e: [margg@quim.ucm.es](mailto:margg@quim.ucm.es)

M. Gómez Gallego Recibido: 09/03/2015. Aceptado: 13/03/2015.

e intermedios comunes a varios ciclos. Todos estos factores pueden justificar que exista cierta reticencia a abordar una investigación mecanística que necesariamente requiere un coste extra de tiempo de experimentación y una formación muy específica en los investigadores, pero que no siempre tiene garantía de éxito. A estas reflexiones hay que añadir que los químicos teóricos han sido capaces, en un período de tiempo relativamente breve, de poner a nuestra disposición herramientas computacionales sólidas y que están al alcance de casi todos, con lo que hemos asistido a la sustitución gradual de la investigación experimental en mecanismos de reacción por una investigación casi exclusivamente computacional. En este escenario no puede extrañarnos que hayan surgido voces en diversos foros profetizando el final de la experimentación mecanística y dando la bienvenida a una aproximación teórica de la reactividad en cualquiera de sus niveles (explicativo, predictivo).

A pesar de todo, el abuso de la computación ha tenido un coste. Cada vez se cuestionan más los cursos de reacción que carecen por completo de evidencias experimentales, lo que de alguna manera pone en primera línea aquellas metodologías clásicas que sean capaces de proporcionar la máxima información con el mínimo coste experimental. No resulta sorprendente por tanto, que uno de los clásicos de la investigación mecanística, *los Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D (EICs)*, haya ido adquiriendo poco a poco cada vez mayor protagonismo, convirtiéndose en la herramienta elegida por muchos investigadores para dar cuerpo a sus resultados experimentales/computacionales. Las razones de este resurgimiento son varias. Por una parte los EICs no tienen un excesivo coste experimental y proporcionan información mecanística directa. Por otra, son perfectamente compatibles con la computación, ya que basta con realizar el cálculo de una coordenada de reacción con H/D y comparar los datos teóricos con los obtenidos experimentalmente, para aceptar o rechazar una propuesta mecanística a estudio. Finalmente, y no podemos ser ajenos a ello, en la actualidad una gran parte de la comunidad científica tiene un enorme interés por conocer y controlar de forma eficiente los procesos que impliquen activación de enlaces C-H (X-H), reacciones de transferencia de hidruro, generación de  $H_2$ , etc., todas ellas idóneas para ser estudiadas mediante EICs de H/D. En este artículo, tras hacer un breve resumen de los fundamentos de los EICs, se discute su papel relevante en el estudio mecanístico de las reacciones de activación C-H y se plantean algunas cuestiones fundamentales sobre la forma en que se determinan experimentalmente.

## 2. LAS BASES DE LOS EFECTOS ISOTÓPICOS CINÉTICOS (EICs)<sup>[1]</sup>

La utilidad de los *Efectos Isotópicos Cinéticos* está en proporcionar información sobre los enlaces que se rompen, se forman o se rehibridan en la etapa lenta de una reacción. En consecuencia, los cambios producidos en la velocidad de reacción al reemplazar un átomo (generalmente H) por uno de sus isótopos (generalmente D), proporcionan información muy valiosa sobre esa etapa. Como los EICs

se expresan como cocientes de constantes de velocidad ( $k_{\text{átomo}}/k_{\text{isótopo}}$ ), el efecto producido como consecuencia de la sustitución isotópica tiene que ser lo suficientemente grande como para ser observado experimentalmente con claridad. Por esta razón, los EICs de H/D son, con diferencia, los más estudiados. Claro que se pueden sustituir otros heteroátomos por sus isótopos ( $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{19}F$ , se les denomina *EICs de átomo pesado*), pero experimentalmente dan lugar a cocientes de constantes de velocidad  $k_{\text{átomo}}/k_{\text{isótopo}}$  muy pequeños, requieren técnicas especiales muy precisas para poder medirlos y son difíciles de cuantificar.

Desde el punto de vista del mecanismo de una reacción, las conclusiones más sólidas de los EICs se obtienen a partir de la *magnitud* del cociente  $k_H/k_D$  (es decir, la variación del cociente  $k_H/k_D$  respecto a la unidad). Si el cociente  $k_H/k_D = 1$ , no existe efecto isotópico y en conclusión 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. Valores de  $k_H/k_D > 1$  o  $k_H/k_D < 1$  se denominan respectivamente efectos isotópicos *normal* o *inverso*. Cuando la sustitución isotópica X-H/X-D se lleva a cabo en un enlace que se está rompiendo en la *plv*, se observan cocientes  $k_H/k_D \gg 1$  y se habla de *EIC primario*. Sin embargo, 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  $K_{\text{eq}}$  (*EICs de equilibrio*). Finalmente, los cambios producidos en la velocidad de una reacción cuando la sustitución isotópica se realiza en el disolvente, se denominan *EICs de disolvente*.

### 2.1. El Origen de los EICs

El origen de todos los efectos isotópicos reside en la diferencia en la energía del punto cero (ZpE) que existe entre un enlace no marcado (p.e. X-H) y uno marcado (p.e. X-D). La frecuencia de vibración de un enlace está relacionada con su constante de fuerza ( $k$ ) y con su masa reducida ( $m_r$ ), que se ve afectada considerablemente por la sustitución de un átomo ligero (p.e. H) por un átomo pesado (p.e. D) (eq. 1). En consecuencia, la frecuencia de vibración del enlace X-D es menor que la de un enlace X-H. La Figura 1a representa el potencial de Morse para un enlace C-H/C-D y en ella se define la frecuencia de vibración del enlace como coordenada de reacción. Como la ZpE está relacionada con la frecuencia de vibración de enlace (eq. 2), se observa claramente en la Figura 1a que la ruptura de un enlace C-D requiere mayor energía que la de un enlace C-H, lo que se traduce en un cambio claro en la constante de velocidad de la reacción. Las ecuaciones 1 y 2 explican también por qué los *EICs de átomo pesado* son tan difíciles de medir. Para cualquier otro átomo distinto del H, las diferencias entre las masas reducidas  $m_{\text{átomo}}$  y  $m_{\text{isótopo}}$

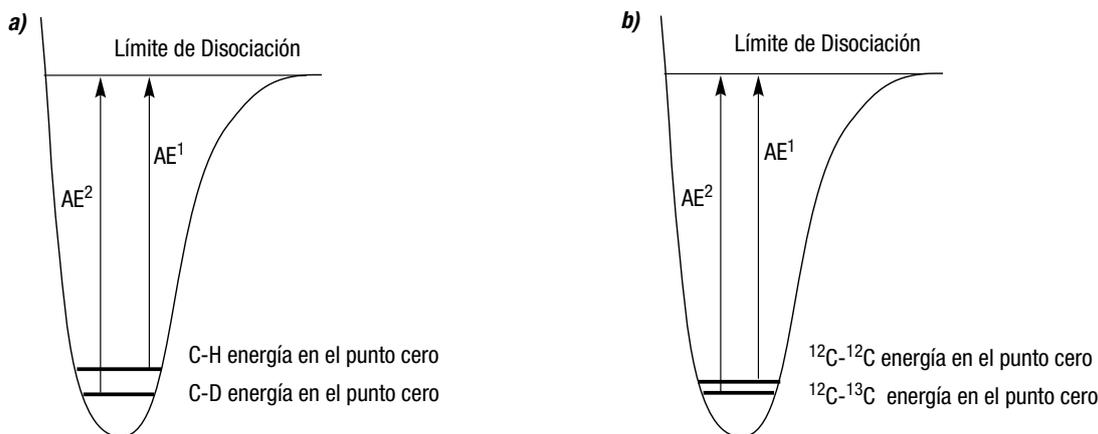


Figura 1.

son muy pequeñas, lo que da lugar a valores de  $ZpE$ s muy similares entre los enlaces no marcado/marcado, y en consecuencia a energías de activación muy similares en ambos casos (Figura 1b).

$$v = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m_r}} \quad \text{siendo } m_r = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (1)$$

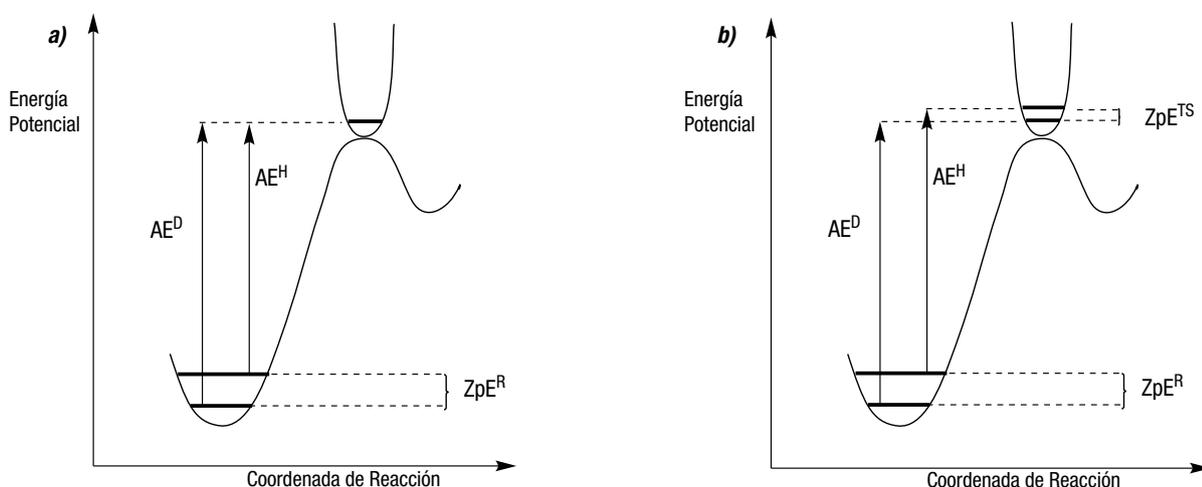
$$e_n = \left( n + \frac{1}{2} \right) h\nu \quad \text{siendo } n = 0 \quad (2)$$

En una *situación ideal* (Figura 2a), el enlace C-H está totalmente roto en el estado de transición (TS), por lo que la vibración de tensión del enlace en el reactivo ya ha desaparecido por completo. En otras palabras, la constante de fuerza asociada al enlace ( $k$  en eq 1) ha desaparecido en el TS. En este caso, la diferencia entre las energías de activa-

ción necesarias para romper los enlaces C-H/C-D coincide con la diferencia que existe entre las energías del punto cero ( $ZpE$ ) en los reactivos. En esta *situación ideal* se observaría el máximo efecto isotópico posible, un valor de  $k_H/k_D$  que se estima entre 6.5-7 (298 K).<sup>[3]</sup> Como es lógico, los valores de  $k_H/k_D$  que se observan experimentalmente no son tan altos, ya que la ruptura completa de un enlace C-H en el estado de transición no es habitual. Por regla general, 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.

## 2.2. La magnitud de los EICs H/D: EICs primarios

El valor del cociente  $k_H/k_D$  observado está directamente relacionado con los cambios producidos en la frecuen-



$ZpE^R$  = Diferencia de Energía de los reactivos H/D en el punto cero

$ZpE^{TS}$  = Diferencia de Energía en el complejo activado H/D en el punto cero

Figura 2.

cia de vibración de enlace C-H/C-D al pasar de los reactivos al complejo activado en el estado de transición. La coordenada de reacción representada en la Figura 2b es representativa para un EIC primario típico. Como el enlace C-H/C-D se está rompiendo en el complejo activado, las energías ZpEs de los enlaces C-H y C-D no son tan diferentes. De hecho son mucho más próximas que en los reactivos. En consecuencia, la energía de activación del enlace C-H ( $AE^H$ ) es menor que la energía de activación del enlace C-D ( $AE^D$ ), lo que da lugar a una reacción más rápida ( $k_H/k_D > 1$ ). La magnitud del EIC observado está por tanto relacionada con las diferencias entre las energías en el punto cero de los reactivos ( $ZpE^R$ ) y en el estado de transición ( $ZpE^{TS}$ ). 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 y formación de enlaces en el TS sino también por la posición del estado de transición en la coordenada de reacción, es decir, depende de si el TS está centrado, si se trata de un proceso exotérmico, (TS temprano), o endotérmico (TS tardío).

### 2.3. EICs H/D Secundarios

Hablamos de EICs secundarios cuando la sustitución isotópica se realiza en un enlace que no se rompe en la plv, pero que experimenta un cambio significativo en el proceso. Generalmente cambios en la hibridación ( $Csp^3$  a  $Csp^2$ ,  $Csp^2$  a  $Csp$  y al contrario), o la existencia de

hiperconjugación (p.e. la generación de un carbocatión en posición contigua al enlace C-H/C-D), pueden dar lugar a cocientes  $k_H/k_D$  de magnitud mucho más pequeña que en el caso de los EICs primarios pero lo suficientemente grandes como para ser observables.

Los procesos de rehibridación en el estado de transición son los ejemplos más clásicos para discutir los EICs secundarios, tanto *normales* como *inversos*. Como se indica en la Figura 3, el cambio de hibridación  $Csp^3$  a  $Csp^2$  afecta fundamentalmente a la vibración de deformación fuera del plano de un enlace C-H que es mucho más rígida en el caso del  $Csp^3$  ( $1350\text{ cm}^{-1}$ ) que en el del  $Csp^2$  ( $800\text{ cm}^{-1}$ ). Por tanto, la sustitución de H/D en un enlace que está cambiando de hibridación  $Csp^3$  a  $Csp^2$  causa notables diferencias entre las ZpEs de los reactivos. Sin embargo, como se indica en la Figura 3, en el TS se está desarrollando el carácter  $Csp^2$  que da lugar a vibraciones de deformación de los enlaces mucho menos rígidas que en reactivos. En consecuencia, lo que determina un cambio en la velocidad observable es la diferencia entre las ZpEs de los reactivos. En esta situación se observan cocientes  $k_H/k_D > 1$ , generalmente valores comprendidos entre 1.1-1.2.

La situación contraria se recogen en la Figura 4. Ahora se está desarrollando el carácter  $sp^3$  en el estado de transición 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 TS 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.

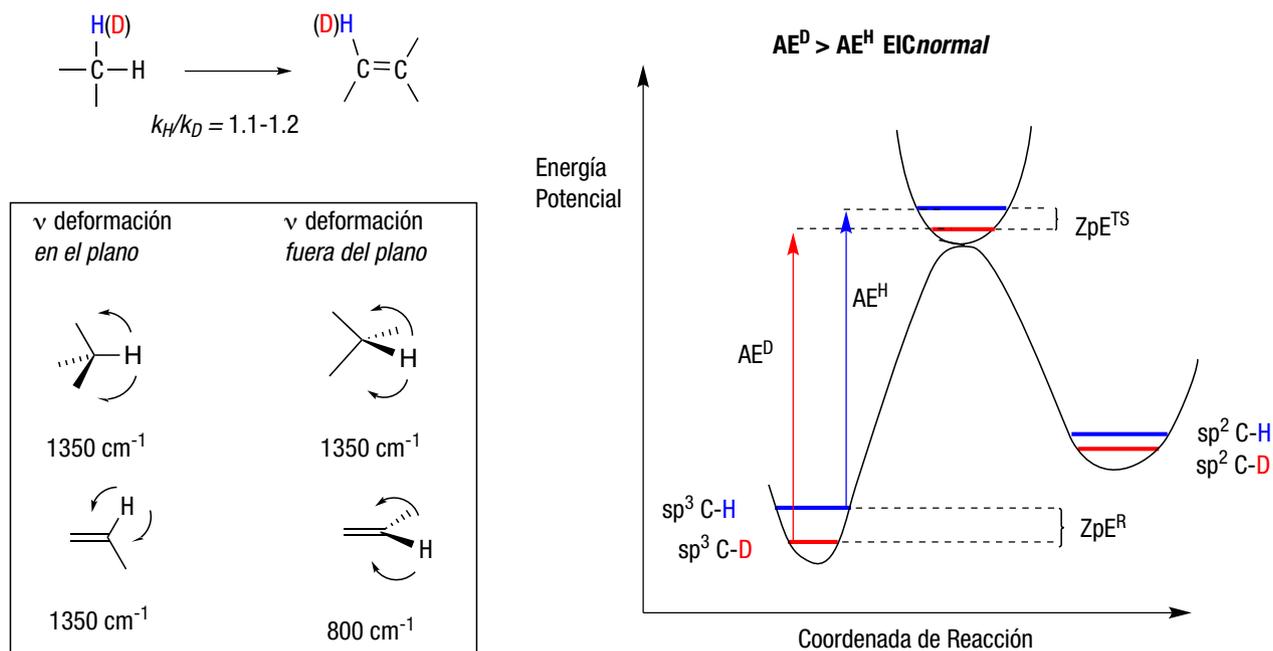


Figura 3. EIC secundario normal. Los enlaces C-H/C-D no se rompen durante el proceso pero el átomo de carbono cambia su hibridación ( $Csp^3$  a  $Csp^2$ )

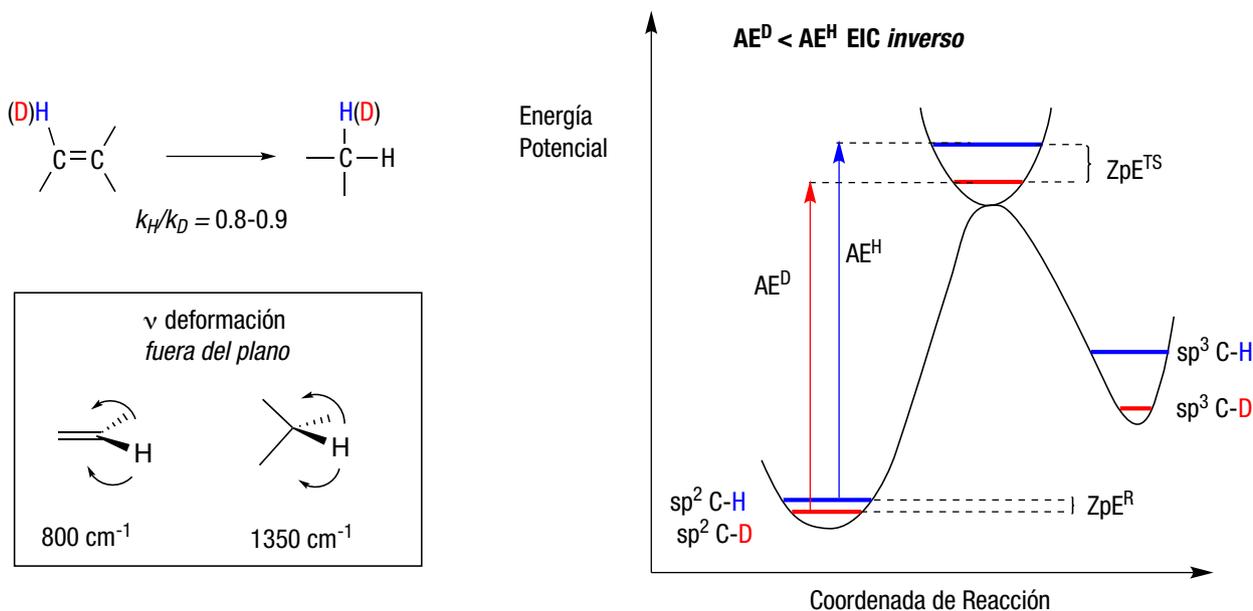
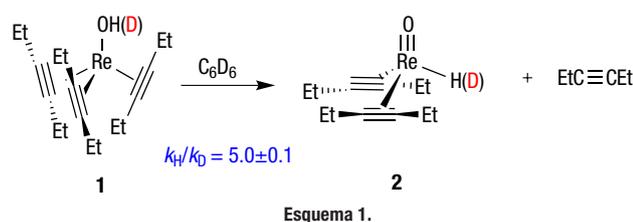


Figura 4. EIC secundario *inverso*. Los enlaces C-H/C-D no se rompen durante el proceso pero el átomo de carbono cambia su hibridación (Csp<sup>2</sup> a Csp<sup>3</sup>)

### 3. INTERPRETACIÓN DE EICs

#### 3.1. Información directa

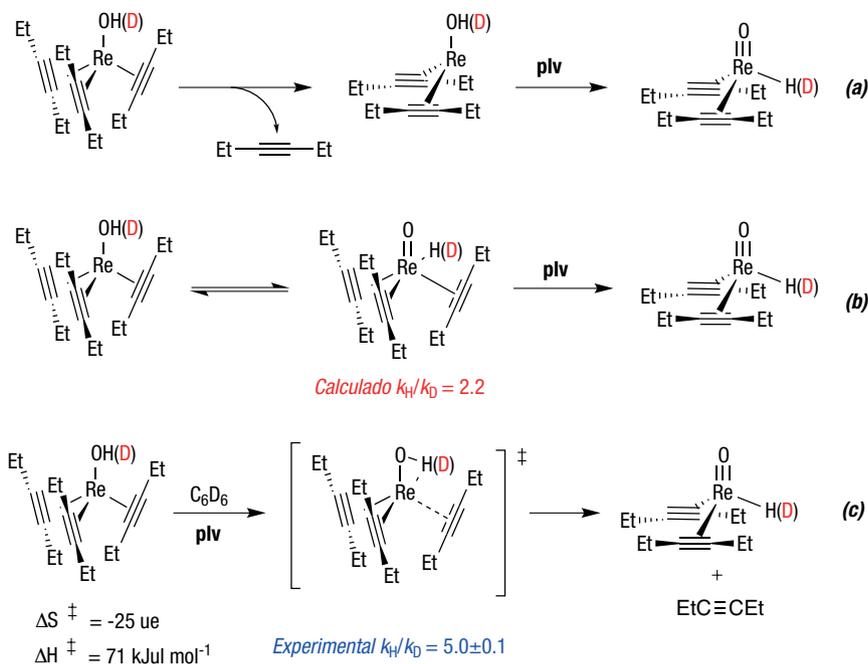
Considerando lo expuesto en el apartado anterior, el diseño experimental y la interpretación de un Efecto Isotópico Cinético H/D no parecen excesivamente complejos. Basta con llevar a cabo la sustitución de un enlace C-H que se considere que está implicado en la plv, por un enlace C-D, medir el cociente de constantes de velocidad  $k_H/k_D$  y analizar su magnitud, para obtener una información decisiva sobre el curso del proceso. Un ejemplo sencillo de interpretación directa de EICs lo tenemos en la isomerización espontánea del complejo de renio **1** al oxo-hidruro de renio **2** (Esquema 1). La reacción sigue una cinética de primer orden y se observa el cociente  $k_{OH}/k_{OD} = 5 \pm 0.1$ , un valor que claramente corresponde a un EIC primario.<sup>[4]</sup>



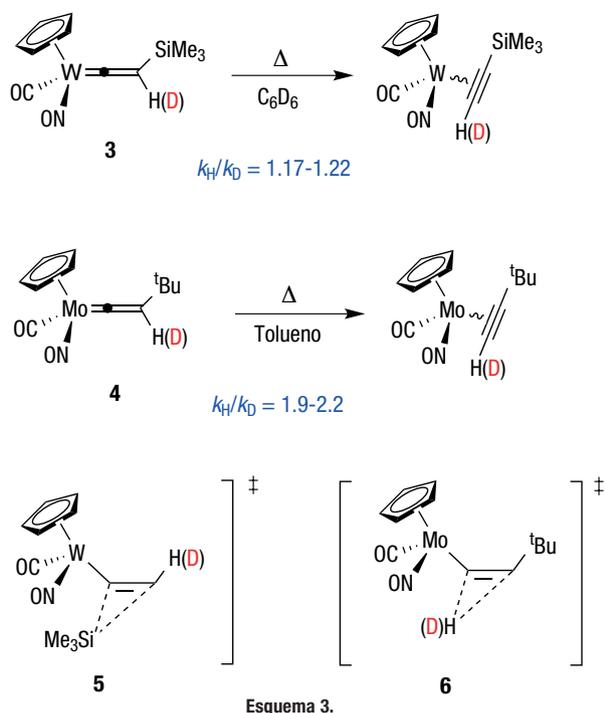
De las propuestas mecanísticas compatibles con este resultado (Esquema 2), el hecho de que la reacción no se vea afectada cuando se lleva a cabo en presencia 3-hexino (1 M) descarta la pérdida inicial de ligando seguida de migración de hidrógeno propuesta en la *ruta a*. Por otra parte, la migración de hidrógeno (rápida) seguida de una lenta extrusión de ligando de la *ruta b*, queda descartada por comparación del EIC calculado ( $k_H/k_D = 2.4$ ) con el experimental ( $k_H/k_D = 5 \pm 0.1$ ), lo que deja como meca-

nismo más razonable el propuesto en la *ruta c*, es decir la lenta migración de hidrógeno previa o simultánea a la extrusión del ligando. La elevada magnitud del EIC observado en este ejemplo es poco habitual, aunque cocientes  $k_H/k_D$  elevados suelen ir asociados a estados de transición muy centrados en la coordenada de reacción y bastante rígidos, algo perfectamente compatible en este caso con los valores de los parámetros de activación del proceso ( $\Delta S^\ddagger = -25$  ue;  $\Delta H^\ddagger = 71$  k Jul mol<sup>-1</sup>).

Experimentalmente, los valores de  $k_H/k_D$  comprendidos entre 1.5-3 son mucho más frecuentes. La isomerización térmica de los complejos  $\eta^1$ -vinylideno de W y Mo **3** y **4** a los correspondientes  $\eta^2$ -alquinos<sup>[5]</sup> permite discutir sobre este aspecto (Esquema 3). En ambos casos la isomerización de ambos complejos en disolventes apróticos (tolueno) permite obtener EICs claros y muy significativos. En el caso del complejo de Mo, los valores  $k_H/k_D$  experimentales oscilan entre 1.9-2.2, típicamente en el rango de los EICs primarios. Sin embargo, para el complejo de W, los valores de  $k_H/k_D$  obtenidos son mucho más bajos (1.17-1.22). Claramente no se trata de EIC primarios, y se encuentran en el rango esperado para EICs secundarios asociados a cambios de hibridación comentados en el apartado 2.3. Considerar que el cambio de hibridación es relevante en el TS del proceso tiene sentido considerando que los enlaces C-H marcados pasan de ser Csp<sup>2</sup> en reactivos a Csp en productos. Los datos de EICs indican claramente que a pesar de la aparente similitud entre los dos procesos los cursos de reacción son diferentes. En el caso del complejo de Mo, se produce la migración 1,2- de H en el estado de transición **6** (EIC primario) mientras que en el caso del complejo de W se produce la migración 1,2- del TMS (TS **5**). En el proceso, el C $\beta$  del  $\eta^1$ -vinylideno cambia de hibridación de sp<sup>2</sup> a sp (EIC secundario normal). El desplazamiento del metal y la posterior  $\pi$ -coordinación dan lugar a los complejos  $\eta^2$ -alquino obtenidos.



Esquema 2.

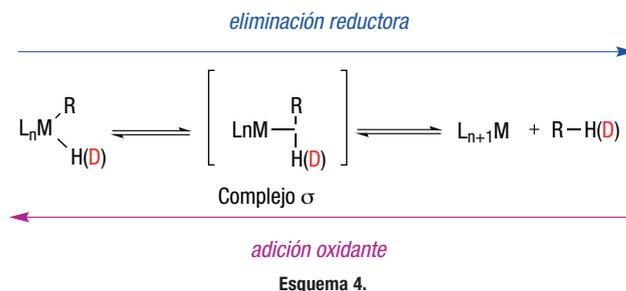


Esquema 3.

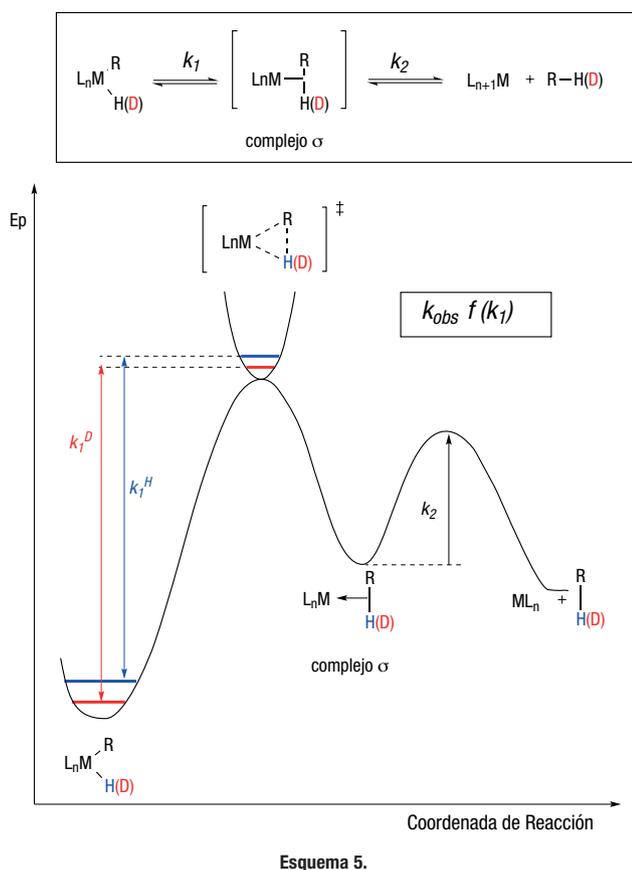
### 3.2. Reacciones de Activación C-H: EICs de Equilibrio

Las reacciones de activación C-H mediadas por complejos de metales de transición pueden considerarse ideales para el estudio de los Efectos Isotópicos Cinéticos H/D. La descripción detallada de cómo se han utilizado los EICs para establecer los diferentes mecanismos de activación C-H propuestos (activación electrófila, adición oxidante, metátesis de enlace-s, adición-1,2 a enlaces múltiples M-L,

entre otros)<sup>[6]</sup> queda fuera del objetivo del presente artículo, aunque utilizaremos el mecanismo de adición oxidante como modelo para discutir la interpretación de EICs en reacciones que transcurren en varios pasos. Está bien establecido que la *adición oxidante* de un enlace C-H a una especie metálica (insaturada) M-L es una reacción en dos etapas, representadas en el Esquema 4 como un proceso reversible (*adición oxidante/eliminación reductora*). Visto como *adición oxidante* la primera consiste en la asociación del hidrocarburo al metal (lo que requiere la generación previa de una vacante de coordinación en el complejo metálico), formándose un complejo intermedio ( $\sigma$ -alcano en el caso de hidrocarburos alifáticos,  $\eta^2$ -areno en el caso de hidrocarburos aromáticos). La segunda etapa consiste en la ruptura oxidante del enlace C-H del fragmento hidrocarbonado. El proceso contrario, *eliminación reductora*, consiste en un acoplamiento reductivo con generación del complejo intermedio, seguido de la disociación del hidrocarburo. La mayoría de los estudios mecanísticos se han llevado a cabo sobre la *eliminación reductora* a partir de complejos metal hidruro de alquilo o arilo. Los estudios mecanísticos sobre el proceso contrario son mucho menos frecuentes.<sup>[6]</sup>

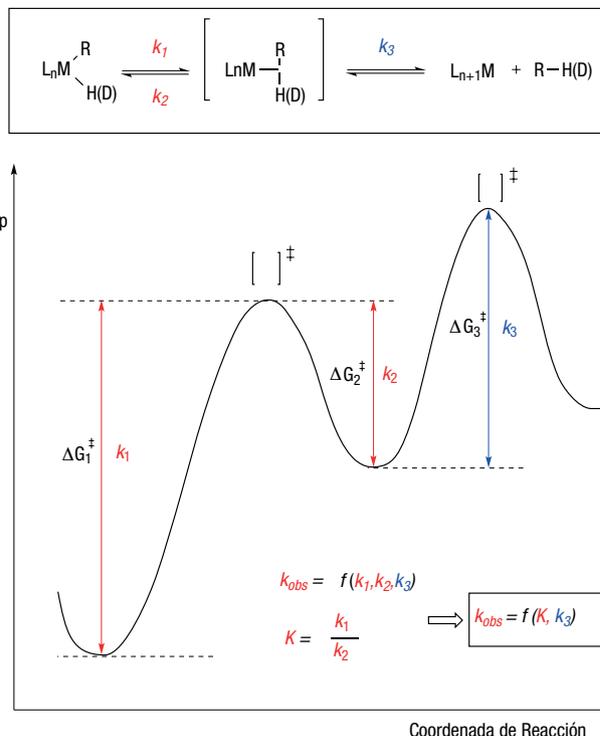


Consideremos la secuencia de *eliminación reductora* del Esquema 4. Como en cualquier proceso que transcurre en varias etapas, los perfiles de reacción serán distintos dependiendo de cuál sea la determinante de la velocidad de reacción. Si la etapa lenta es la primera, el perfil de reacción será como el del Esquema 5. La constante de velocidad del proceso ( $k_{obs}$ ) dependerá solo de  $k_1$  (formación del complejo  $\sigma$ ) y no de su evolución posterior ( $k_2$ ). En esta situación, la magnitud del EIC observado ( $k_H/k_D$ ) dependerá de las diferencias entre las energías en el punto cero (ZpE) entre reactivos y estado de transición, como para cualquier EIC primario.



La situación cambia si la evolución del complejo  $\sigma$  es la determinante de la velocidad. En este caso, el perfil de reacción será similar al del Esquema 6. La constante de velocidad del proceso ( $k_{obs}$ ) no dependerá solo de  $k_3$  (la etapa lenta) sino también de lo que ocurra en el equilibrio previo ( $K = k_2/k_1$ ).

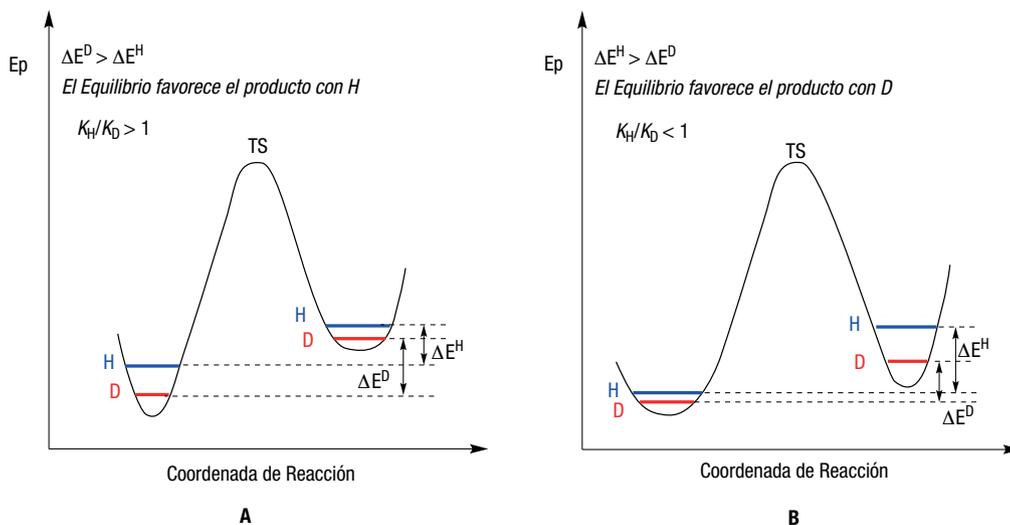
¿Cómo afecta a este hecho la sustitución H/D? ¿Se ve afectado un equilibrio por el cambio de isótopo H/D? La respuesta a estas cuestiones se presenta en el Esquema 7. Como se puede observar por la forma de las curvas de Morse de las especies en equilibrio, la figura A representa una situación en la que se pasa de un enlace X-H más fuerte a uno más débil. En este caso, el equilibrio favo-



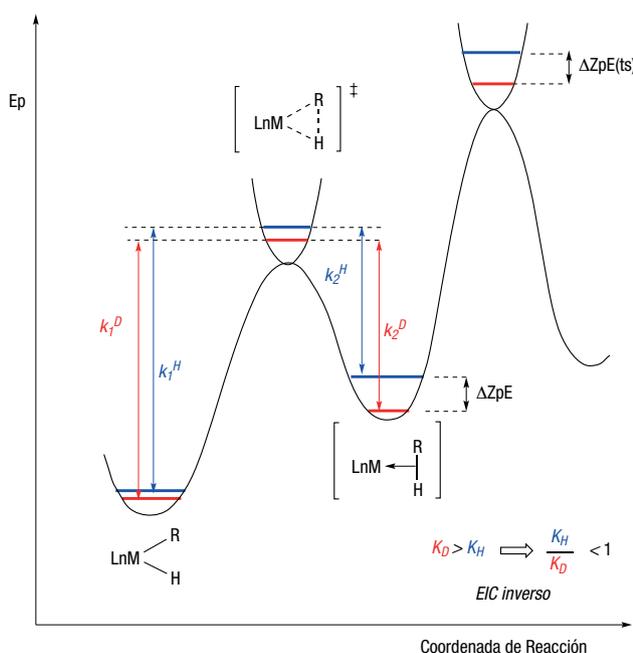
rece al isótopo ligero, es decir el cambio H/D hace que el equilibrio esté menos desplazado hacia la derecha. La figura B representa la situación contraria, se pasa de un enlace más débil a uno más fuerte. Ahora el equilibrio favorece al isótopo pesado, es decir, el equilibrio estará más desplazado hacia la derecha en el caso del sustrato deuterado.

Para aplicar estos principios al perfil de reacción del Esquema 7, será preciso en primer lugar considerar la fortaleza de los enlaces implicados en la primera etapa del proceso. La formación del complejo  $\sigma$  supone el paso de un enlace M-H a un enlace C-H, es decir, en el equilibrio se produce un aumento de la fortaleza del enlace. Como se indica en el Esquema 8 (análogo a lo discutido en la figura B del Esquema 7), el equilibrio está más desplazado hacia la formación del complejo  $\sigma$  intermedio en el caso del sustrato deuterado, lo que da lugar a un cociente de las constantes del pre-equilibrio  $K_H/K_D < 1$ . El paso siguiente, la disociación del hidrocarburo, es la etapa limitante de la velocidad del proceso pero aquí no se producen modificaciones en la fortaleza del enlace C-H/C-D formado previamente. De este modo, la  $k_{obs}$  vendrá determinada por lo que ha ocurrido en la etapa previa y experimentalmente se observará que el proceso transcurre a mayor velocidad en el caso del sustrato deuterado. En definitiva, se observará un cociente  $k_H/k_D < 1$  (EIC inverso).

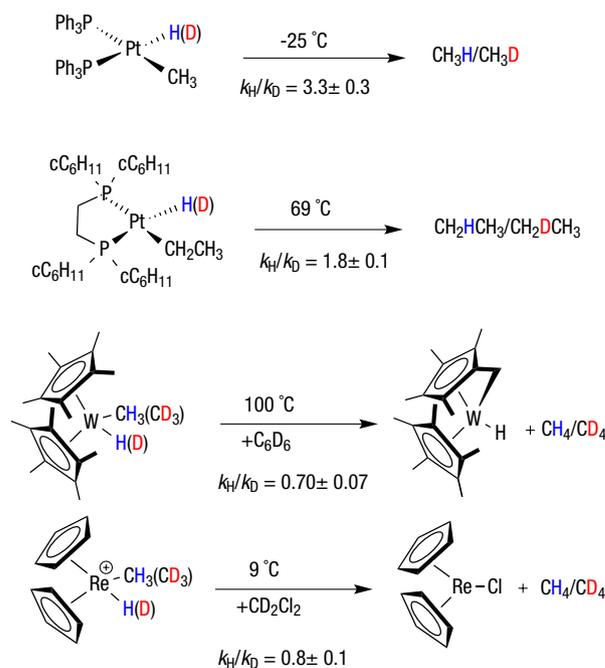
Este análisis detallado de los efectos isotópicos cinéticos en un proceso por etapas permite entender el hecho experimental de que muchas reacciones de activación



Esquema 7.



Esquema 8.



Esquema 9. Ejemplos de EICs primarios e inversos en reacciones de activación C-H

C-H den lugar a valores de EIC claramente primarios, mientras que otras, aparentemente similares, conducen a EICs inversos (Esquema 9).<sup>[6,7]</sup> Los valores de  $k_H/k_D$  de las reacciones del Esquema 9 son un ejemplo claro de procesos que tienen mecanismos iguales pero que se diferencian en la etapa lenta. Los ejemplos del Esquema 9 muestran además que si bien la interpretación de los cocientes  $k_H/k_D > 1.5$  como EICs primarios es inmediata, otros valores de cocientes  $k_H/k_D \neq 1$  (p.e.  $k_H/k_D$

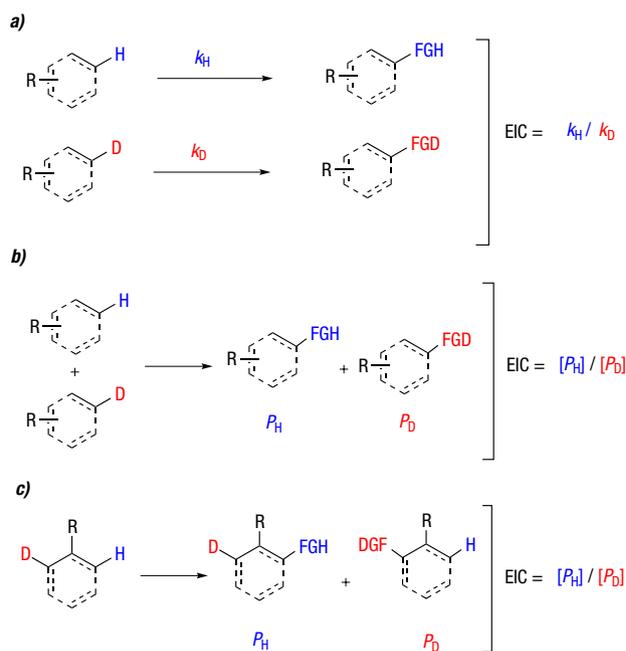
1-1.3 ó  $k_H/k_D < 1$ ) no se pueden interpretar a la ligera y necesitan un análisis más profundo de cómo transcurre cada proceso. La evaluación de la fortaleza de los enlaces que se forman y se rompen e incluso la reflexión acerca de si la etapa lenta coincide o no con la determinante de la formación de los productos, son decisivas a la hora de interpretar un dato de EIC obtenido experimentalmente. Este aspecto se discute con detalle en el siguiente apartado.

#### 4. DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE EICs

Tan importante como la interpretación de los valores de los cocientes  $k_H/k_D$  es el diseño de experimentos adecuados que aseguren que se obtiene una información fiable. Sin embargo, si acudimos a la literatura científica, es muy frecuente que un estudio mecanístico basado en EICs combine datos procedentes de diversos experimentos que se han realizado de formas muy diferentes. Un ejemplo lo tenemos en el estudio del mecanismo de la reacción de activación C-H del Esquema 10. Por un lado, el cociente  $k_H/k_D = 0.51$  (un EIC inverso), procede de un *experimento intermolecular* realizado con los complejos de Rodio **7** (H) y **8** (D) en el mismo matraz de reacción. Por otra parte, un *experimento intramolecular* con el sustrato parcialmente deuterado **9** da lugar a un valor del cociente  $k_H/k_D$  muy diferente (1.4). La cuestión a discutir es si ambos datos son realmente significativos y sobre todo qué información proporcionan sobre el mecanismo de la reacción.

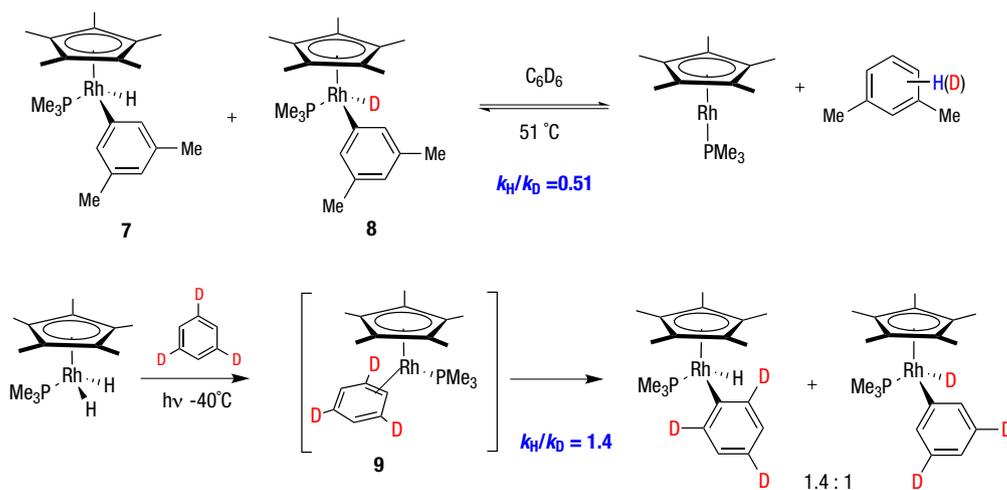
Generalmente, la determinación experimental de EICs H/D suele llevarse a cabo mediante tres tipos de experimentos (Esquema 11): *a*) Utilizando compuestos con H/D en *reacciones independientes* que utilizan condiciones idénticas. En este caso se determinan constantes de velocidad y lo que se obtiene es un cociente  $k_H/k_D$ . *b*) Combinando cantidades equimolares de los compuestos H/D en el mismo experimento (*experimento intermolecular*). En este caso lo que se determina experimentalmente es un ratio de los productos obtenidos, es decir un cociente  $[P_H]/[P_D]$ . *c*) Marcando sólo algunas posiciones concretas de la molécula (*experimento intramolecular*). En este caso también se determina experimentalmente la relación de productos  $[P_H]/[P_D]$ . De forma sorprendente, 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 del Esquema 11 es muy diferente, ya que el caso *a*) de-

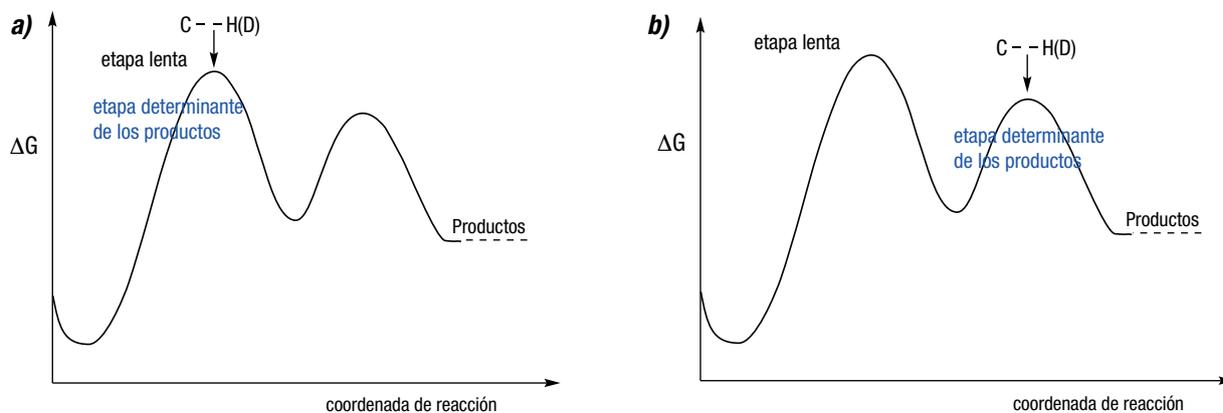


Esquema 11.

pende 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 del Esquema 12a corresponde 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 EICs 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 (perfil del Esquema 12b), no se observará EIC



Esquema 10.

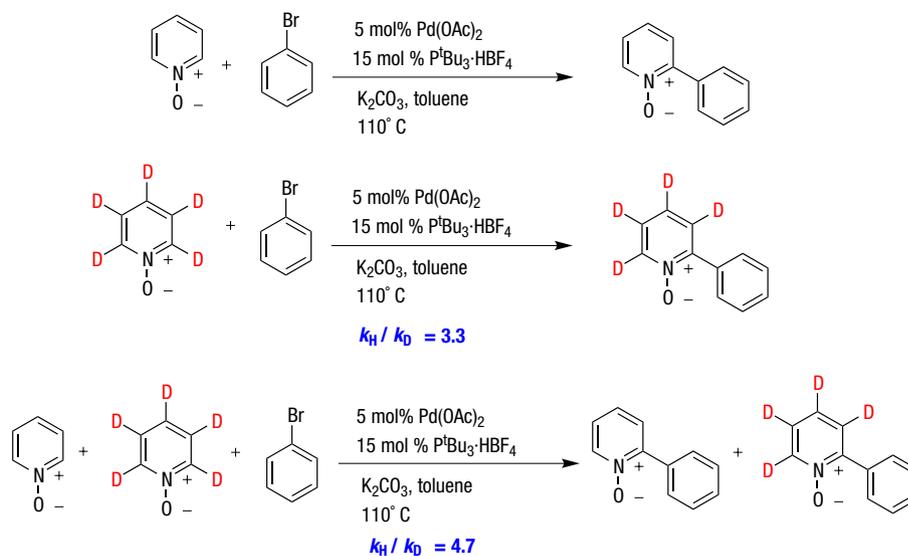


Esquema 12.

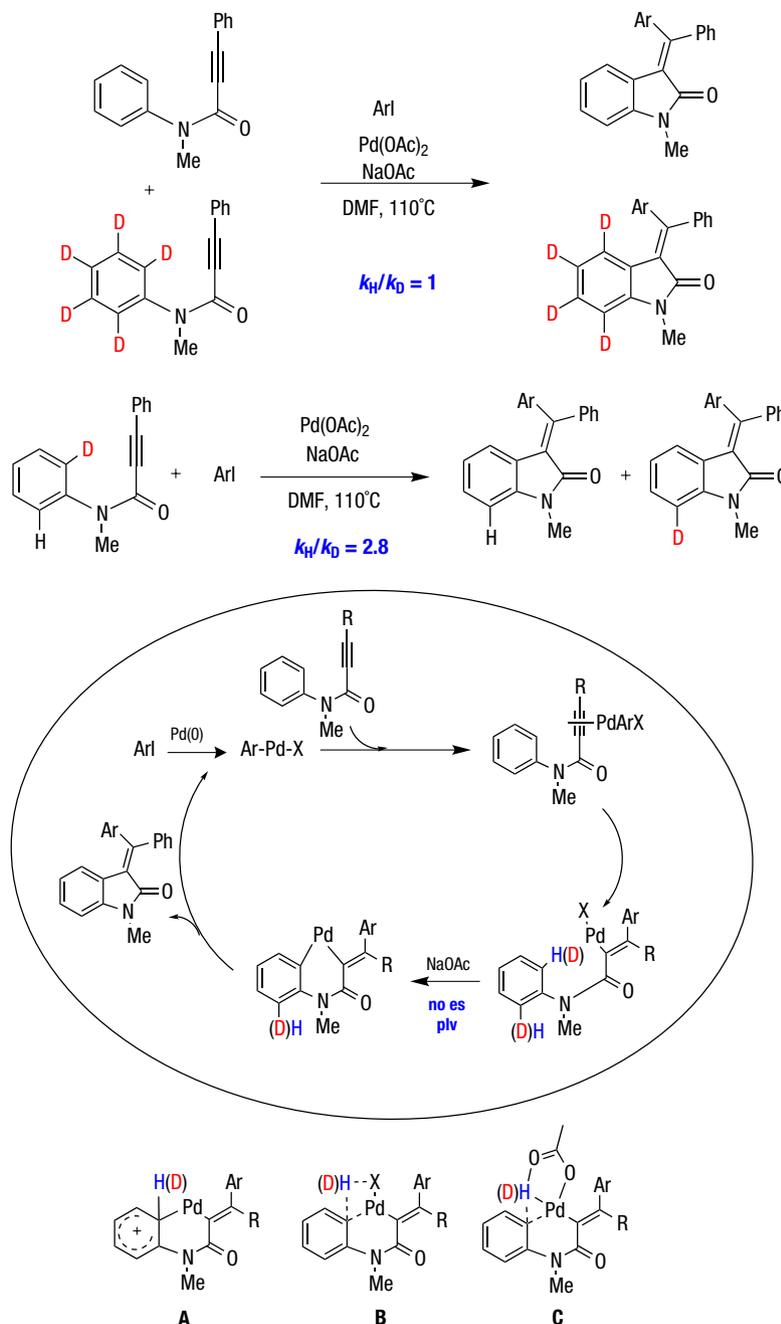
alguno en el caso del experimento *a*) pero los cocientes  $[P_H]/[P_D]$  de los experimentos *b*) y *c*) pueden dar lugar a valores  $> 1.5$  que se podrían interpretar como EICs primarios claros. En principio habrá tantas situaciones como perfiles de reacción, lo que demuestra que es necesario proceder con cautela e investigar la procedencia de un dato antes de utilizarlo para obtener conclusiones sobre un mecanismo.<sup>[8]</sup>

La arilación de *N*-óxidos de piridina del Esquema 13 podría servir de ilustración al perfil del Esquema 12a.<sup>[9]</sup> El experimento realizado en paralelo con los sustratos con H y D conduce a un cociente  $k_H/k_D = 3.3$ , un EIC primario muy claro que indica que la ruptura del enlace C-H en posición 2 del *N*-óxido de piridina se produce en la etapa lenta del proceso. El experimento intermolecular, combinando los dos *N*-óxidos con H y D en la misma reacción da lugar a una relación de productos  $[P_H]/[P_D] = 4.7$  lo que confirma que es esa etapa también la que determina la formación de los productos.

Por el contrario, la interpretación mecanística de los datos experimentales obtenidos en la reacción de carbociclación del Esquema 14 no es tan inmediata.<sup>[10]</sup> El experimento *intermolecular* indica que no hay efecto isotópico cinético ( $k_H/k_D = 1.0$ ), pero el *intramolecular* conduce a un valor  $k_H/k_D = 2.8$ . Este dato, lejos de indicar que se trata de un EIC primario, está diciendo que si bien la ruptura del enlace C-H en posición 2 del anillo aromático no está implicada en la etapa lenta del proceso, sí lo está en la determinante de la formación de los productos. Esta información es de gran utilidad a la hora de entender el curso de la reacción. Como se indica en el Esquema 14, la formación del paladaciclo debe ser necesariamente posterior a la etapa lenta del proceso y se deja para la discusión cuál de las estructuras A, B ó C es más relevante a la hora de formar el paladaciclo intermedio. Esta etapa es decisiva a para la formación del producto de reacción como se demuestra mediante el cociente  $k_H/k_D = 2.8$  obtenido en el experimento intramolecular.



Esquema 13.



Esquema 14.

## CONCLUSIONES

Aunque se trata de una metodología clásica, los Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D (EICs), se han posicionado como una de las herramientas más útiles para sustentar un curso de reacción en procesos mediados por metales de transición. La compatibilidad con los estudios computacionales y el hecho de que proporcionen información con el mínimo coste experimental, han convertido a los EICs en la herramienta elegida por muchos investigadores en química organometálica para interpretar el mecanismo de reacciones que no son siempre fáciles de estu-

diar. Sin embargo, a la hora de utilizarlos hay que tener en cuenta que no siempre el dato experimental de un EIC proporciona información directa sobre el mecanismo y que tan importante como la interpretación de los valores de los cocientes  $k_H/k_D$  es saber cómo se han obtenido los datos experimentales. Si obviamos estos hechos (como autores, como referees o en la búsqueda de información en la bibliografía) 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.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2006**. b) *The Investigation of Organic Reactions and their Mechanisms*, Maskill, H. Ed.; Blackwell, **2006**. c) Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Organic Reaction Mechanisms, 40 solved cases*; Springer Verlag, Berlín, **2003**. d) Maskill, H. *The Physical Basis of Organic Chemistry*, Oxford Science Publications, **1995**.
- [2] Blum, S. A.; Tan, K. L.; Bergman, R. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4127.
- [3] Melander, L. C. S.; Saunders: W. *Reaction Rates of Isotopic Molecules*; Krieger: Malabar, FL, **1987**.
- [4] Tahmassebi, S. K.; McNeil, W. S.; Mayer, J. M. *Organometallics* **1997**, *16*, 5342.
- [5] Ipaktschi, J.; Mohsseni-Ala, J.; Uhlig, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4313.
- [6] Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857.
- [7] a) Jones, W. D. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 140. b) Churchill, D. G.; Janak, K. E.; Wittenberg, J. S.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1403.
- [8] Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.
- [9] Sun, H. Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180.
- [10] Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4927.

**XXXV Reunión  
A Coruña  
19 a 23 Julio 2015  
Bienal RSEQ**

**CONFERENCIANTES  
PLENARIOS**

**Richard R. Schrock**  
Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA  
*Premio Nobel de Química 2005*

**Avelino Corma Canós**  
Instituto de Tecnología Química de Valencia, España  
*Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2014*

**Samuel I. Stupp**  
Northwestern University, Illinois, USA

**Tomás Torres Cebada**  
Universidad Autónoma de Madrid, España

**Luis M. Liz-Marzán**  
CIC biomaGUNE, San Sebastián, España

**SIMPOSIOS**

**S1.** Sistemas Luminiscentes: Caracterización y Aplicaciones  
**S2.** Nanociencia y Materiales Moleculares  
**S3.** Catálisis Organometálica como Solución a Retos Sintéticos  
**S4.** Enseñanza, Historia y Divulgación de la Química  
**S5.** Derivados de Metales Representativos: Estructura, Reactividad y Propiedades Únicas  
**S6.** Avances en Organocatálisis Asimétrica  
**S7.** Metodología Sintética y Síntesis Total  
**S8.** Química Sostenible  
**S9.** Síntesis, Caracterización y Propiedades de Materiales Emergentes

**S10.** Química en la Frontera con la Biología  
**S11.** Polímeros para Aplicaciones Avanzadas  
**S12.** Más Allá de la Química del Grafeno y sus Aplicaciones  
**S13.** Productos Naturales en la Señalización Química en Sistemas Biológicos  
**S14.** Aplicaciones Científico-Tecnológicas del Análisis Térmico  
**S15.** Ingeniería Química y Medioambiente  
**S16.** Química y Cristalografía: Materia y Vida con Precisión Atómica

<http://www.bienal2015.cienciasudc.es/es>

**Organizadores:**

UNIVERSIDADE DA CORUÑA 1989 2014  
UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
XUNTA DE GALICIA  
Deputación DA CORUÑA  
RSEQ Real Sociedad Española de Química