

RELACIONES LINEALES DE ENERGIA LIBRE Y METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

José Elguero e Ibon Alkorta

Instituto de Química Médica, Centro de Química Orgánica 'Manuel Lora Tamayo', CSIC,
Juan de la Cierva 3, E-28006 Madrid, España, E-mail: iqmbe17@iqm.csic.es & ibon@iqm.csic.es

Carmen Pardo

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense,
E-28040 Madrid, España, E-mail: chpardo@eucmax.sim.ucm.es

Rosa M. Claramunt, Dionisia Sanz y Pilar Cabildo

Departamento de Química Orgánica y Biología, Facultad de Ciencias, UNED, Senda del Rey, 9, E-
28040 Madrid, España, E-mail: rclaramunt@ccia.uned.es & dsanz@ccia.uned.es

INTRODUCCIÓN GENERAL

PARTE I

Ia. Introducción

Ib. Visión macroscópica y visión microscópica: reglas de aditividad

Ic. El problema de la partición de la energía

Id. El problema de la entropía

II. EFECTOS ELECTRÓNICOS

IIa. Ecuación de Hammett

IIb. Ecuaciones análogas

IIb1. Modificaciones de la ecuación de Hammett

IIb2. Justificación macroscópica de la ecuación de Hammett

IIb3. La escala σ' de Roberts

IIb4. La escala σ^* de Taft

IIc. Separación de los efectos polares y de resonancia: ecuación de Taft-Ehrenson

IIc1. Generalidades

IIc2. Justificación microscópica de la ecuación de Taft-Ehrenson

IId. Crítica de Dewar y tratamiento teórico

IIE. Aplicaciones

IIE1. Infrarrojo (frecuencias)

IIE2. Infrarrojo (intensidades)

Ile3. RMN (^1H)

Ile4. RMN (^{19}F): trabajos de Taft

III. EFECTOS ESTÉRICOS

IIIa. Ecuación de Taft

IIIa1. Tratamiento microscópico de los efectos estéricos

IIIa2. El factor E_s de Taft

IIIa3. El factor δ de Taft

IIIa4. El efecto *orto*: trabajos de Charton

IIIb. Métodos de Westheimer y de Scheraga

IIIb1. Tratamiento microscópico por mecánica clásica

IIIb2. Racemización de los bifenilos: atropoisomería

IIIb3. El efecto arbotante *buttressing*

IIIb4. El efecto engranaje *gear effect*

IIIb5. La barrera a la rotación del propano

IIIc. Cálculos *ab initio*: Allen-Wolfe (efecto *gauche*)

IV. LA MODELIZACIÓN DE LOS DISOLVENTES

IVa. Ecuaciones monoparamétricas

IVb. Ecuaciones multiparamétricas

IVb1. Modelo de Koppel y Palm

IVb2. Modelo de Kamlet y Taft

IVb3. Modelos de Drago y de Catalán

PARTE II

V. Introducción

VI. Metodología de la investigación experimental: diseño de experimentos

VII. El problema de Hotelling

VIII. Aplicaciones

VIIIa. Menschutkin

VIIIb. Bucherer-Bergs

VIIIc. Azida/tetrazol

VIIIId. Ceto/enol.

SABER MÁS

INTRODUCCIÓN GENERAL A LAS PARTES I Y II

Este curso se divide en dos partes. La primera trata de las **Relaciones lineales de energía libre** y la segunda de la **Metodología de la investigación**. Ambas están relacionadas en la medida en que la **Metodología de la investigación** se puede aplicar, y de hecho se ha aplicado frecuentemente al primer tema.

Una primera dificultad con este tema reside en la multiplicidad de denominaciones y el uso frecuente de las iniciales en inglés. Al menos tres denominaciones son usadas simultáneamente:

LFER	Linear Free Energy Relationships	Relaciones lineales de energía libre
ETR	Extra Thermodynamic Relationships	Relaciones extratermodinámicas
CAC	Correlation Analysis in Chemistry	Análisis de correlación en química

Nosotros hemos retenido en el título la primera pero todas son utilizadas hoy día.

PARTE I

Ia. Introducción

El objetivo de este curso es resumir de una manera simplificada algunas nociones fundamentales que todo químico orgánico debe conocer. Se trata de cuestiones muy conocidas pero que, de manera sorprendente, la mayoría de los químicos no utilizan en su trabajo.

La mayoría de ellos basan su razonamiento en una serie de nociones **cualitativas**: efectos inductivos y mesómeros, efectos estéricos, aromaticidad, ... Vamos a tratar de ir un poco más lejos y, en particular, de **cuantificar** algunas de esas nociones.

Los resultados numéricos que los químicos extraen del estudio de las reacciones son bien constantes de equilibrio **K**, bien constantes de velocidad **k**. Aunque las constantes de equilibrio (conformacional, tautómero,...) son más fáciles de determinar, no debemos olvidar que el objetivo principal de la química es la **reactividad**.

Ib. Visión macroscópica y visión microscópica: reglas de aditividad

Aunque Castells prefiere los términos *macrocósmico* (universo) y *microscópico*, todo el mundo usa *macroscópico* y *microscópico*.

Las personas que trabajan en química-física orgánica (physical organic chemistry) han acumulado una enorme colección de datos numéricos sobre constantes de equilibrio y constantes de velocidad. 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 ya la difícil elección entre un conjunto de datos pequeño pero coherente y un gran conjunto de datos algo difuminado.

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

Esta segunda etapa utiliza modelos que permiten separar lo más claramente posible los diversos factores estructurales implicados, es decir, que se sitúa en un plano microscópico. Tiene 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.

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

Reglas de aditividad

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

Tales relaciones de aditividad se sitúan a diferentes niveles de aproximación. Como se trata de una manera muy general de proceder en ciencia, lo vamos a abordar detalladamente.

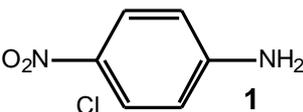
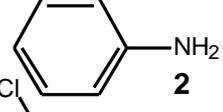
Cuanto más elevado es el nivel de la aproximación (más precisa) tanto mejor se describe el fenómeno pero más complicada es la descripción. Imaginemos que queremos describir el pK_a (basicidad) de las anilinas.

a) 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.

b) 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.

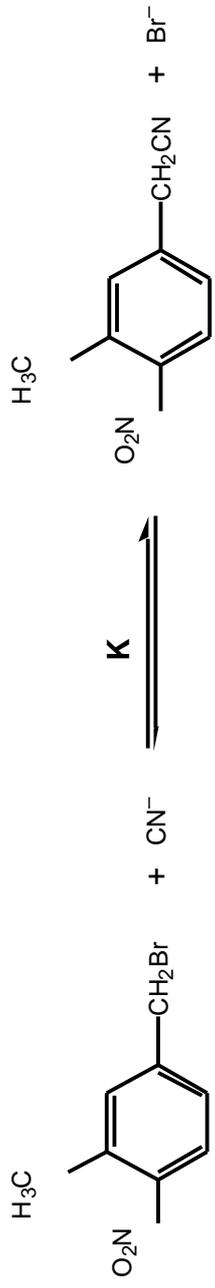
c) Si hay dos sustituyentes, será función de sus naturalezas y posiciones, pero también de su interacción (es decir, que el efecto de un nitro no será el mismo según la naturaleza y posición relativa del otro grupo): ¡necesitaremos miles de cifras!

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. He aquí un pequeño cálculo relacionado con (ver más adelante):

	Modelo	Experimental	
 1	0,8	0,79	Modelo sin interacción Nitro en <i>para</i> = 0,75 cloro en <i>meta</i> = 0,35
 2	0,4	0,41	1, 0,75 en vez de 0,79 (-0,04) 2, 0,35 en vez de 0,41 (-0,06) 3, 1,10 en vez de 1,02 (+0,08)
 3	$0,8+0,4-0,2 = 1,0$	1,02	Modelo con interacción Nitro en <i>para</i> = 0,8 cloro en <i>meta</i> = 0,4 interacción = -0,2
			1, 0,80 en vez de 0,79 (+0,01) 2, 0,40 en vez de 0,41 (-0,01) 3, 1,00 en vez de 1,02 (-0,02)


 Interacción de un Cl
y un NO₂ en *orto*

Los diferentes niveles de descripción corresponden a los diferentes niveles de la química:



Orden **Tipo** **Número de parámetros** **Conclusión**

0 Atómico N tantos como átomos $\text{Br} + \text{C} \longrightarrow \text{C} + \text{Br}$ $\text{K} = 1$ Siempre sera $\text{K} = 1$ (sin tener en cuenta los factores estadísticos). No tiene gran interés: en química orgánica se pueden transferir átomos (o grupos de átomos) de una molécula a otra.

1 Enlace $\text{N! (C-C, C=C, C-C): 3\text{N!}$
 N! representa factorial de N $\begin{array}{c} \text{C} - \text{Br} \\ | \\ \text{C} - \text{CN} \end{array} + \text{C} \equiv \text{N}^- \longrightarrow \begin{array}{c} \text{C} - \text{CN} \\ | \\ \text{C} - \text{CN} \end{array} + \text{Br}^-$ Puramente cualitativo: pero es el fundamento de la química orgánica. Las reacciones pueden ser descritas de una manera razonable como miembros de una clase general mejor que individualmente

2 Entorno próximo $\text{O}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{Br} + \text{CN}^- \longrightarrow \text{O}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{CN}$ Principio de las relaciones cuantitativas y de la noción de efecto de un sustituyente:

3 Interacciones $\text{O}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3) - \text{CH}_2\text{Br} + \text{CN}^- \longrightarrow \text{O}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3) - \text{CH}_2\text{CN}$ Efectos estérico y arbotante ("buttressing")

Ic. El problema de la partición de la energía

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 (*steric effects*).

Esta división tiene un doble objetivo: a) facilitar el cálculo, b) **permitir la previsión**, objetivo final de la química.

Poco a poco, se descubrió que 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): estereoquímica de ciertas reacciones concertadas, diferencia entre ácidos duros y blandos, efecto π , efecto "gauche",... Ha sido necesario añadir un nuevo término E_{OM} que represente explícitamente los orbitales moleculares:

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

La solución global del problema es muy difícil, ya que interviene la **ponderación** de los diferentes términos. A menudo, los trabajos se limitan al estudio de un experimento en el que uno de los términos es tan predominante que los otros pueden ser despreciados. En tales casos, hay que examinar críticamente la elección del experimento.

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.

Id. El problema de la entropía

Ya hemos señalado que el **proyecto** de la química orgánica física es predecir las constantes de equilibrio K de las reacciones reversibles y las constantes de velocidad k de las reacciones irreversibles (o correspondientes a una reacción elemental).

Según la teoría del estado de transición esas dos magnitudes están relacionadas:



$$k = (kT/h) K^\ddagger$$

k = constante de Boltzmann, T = temperatura absoluta en K, κ = **coeficiente de transmisión**, h = constante de Planck.

$$K = e^{-G/RT} \quad G = H - T S$$

$$K^\ddagger = e^{-G^\ddagger/RT} \quad G^\ddagger = H^\ddagger - T S^\ddagger$$

Para calcular teóricamente una constante de equilibrio o una constante de velocidad para una temperatura dada es necesario poder estimar H (o H^\ddagger) y S (o S^\ddagger) (diferencias entre reactivos y productos o entre reactivos y estado de transición).

Pero la entropía de una molécula depende de su estructura de una manera indirecta. En efecto, está determinada por la frecuencia de sus modos de vibración y rotación interna, lo cual puede ser evaluado teóricamente, aunque es mucho más laborioso que los cálculos de H (en particular el cálculo de S^\ddagger de una reacción compleja sigue siendo un desafío). Sin calcular las entropías seremos incapaces de predecir los valores **absolutos** de las constantes de equilibrio o de velocidad.

Afortunadamente, la mayoría de los problemas prácticos de química conciernen menos los valores absolutos de las constantes de equilibrio o de velocidad que las variaciones de esas

cantidades a lo largo de una serie de reacciones íntimamente relacionadas. Dicho de otra manera: **a partir del hecho experimental de que una reacción particular tiene lugar, nuestro objetivo será predecir como variará la constante de equilibrio o de velocidad si cambiamos progresivamente la estructura de las moléculas implicadas.**

Por ejemplo:

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{(kT/h)e^{-G_1^\ddagger/RT}}{(kT/h)e^{-G_2^\ddagger/RT}} = e^{\frac{S_1^\ddagger - S_2^\ddagger}{R}} + e^{\frac{H_2^\ddagger - H_1^\ddagger}{RT}} = e^{\frac{G_2^\ddagger - G_1^\ddagger}{RT}} = e^{\frac{G^\ddagger}{RT}}$$

Pero, como ya hemos dicho, si no somos capaces de calcular S^\ddagger (ni S), tendremos que hacer alguna hipótesis simplificadora.

Hipótesis 1. Si las dos reacciones son similares, se puede suponer que las entropías de activación serán similares, es decir $S^\ddagger \approx 0$.

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

En tal caso, las diferencias de energía pueden ser asimiladas a diferencias de entalpía:

$$RT \ln k_1/k_2 = E^\ddagger - H^\ddagger \quad RT \ln K_1/K_2 = E - H$$

Eso nos permite, si la hipótesis fuese correcta, acceder por el 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 $S^\ddagger \approx 0$.

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

La respuesta 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**.

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

si cuando H^\ddagger , S^\ddagger entonces $H^\ddagger - T S^\ddagger$ permanece constante

En efecto, de las dos partes en las cuales se puede dividir cada uno de los términos en G^\ddagger , el que representa la diferencia, por ejemplo de energía libre, en ausencia de disolvente (G_o^\ddagger) y el que representa la diferencia de energía libre de solvatación entre los reactivos y en estado de transición (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 (H) pero la entropía (S) 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 E (E^\ddagger) calculados teóricamente deben ser comparados con G (G^\ddagger) determinados a una temperatura dada y no con los H (H^\ddagger) calculados mediante estudios en función de la temperatura.

$$\Delta\Delta E \approx \Delta\Delta G$$

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

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.

La tensión estérica aumenta la energía de la molécula (H^\ddagger) y al mismo tiempo disminuye la entropía (S^\ddagger) al disminuir los grados de libertad de las rotaciones y vibraciones internas. Por lo tanto, las dos se añaden en G . Un aumento o una disminución en las tensiones estéricas al pasar de los reactivos a los productos (o de los reactivos al estado de transición) pueden influir profundamente en el equilibrio o en la velocidad de una reacción.

Una manera más rigurosa de tratar los efectos de compensación es por medio de la **temperatura isocinética** β :

$$H^\ddagger = H_o^\ddagger + \beta S_o^\ddagger$$

$$\log K/K_o =$$

$$2,3 \log K/K_o = G$$

$$G = H - T S \qquad H = H_o + S$$

$$G = H_o + S - T S = H_o + (-T) S$$

$$2,3 \log K/K_o = G = H - T S = H_o + (-T) S$$

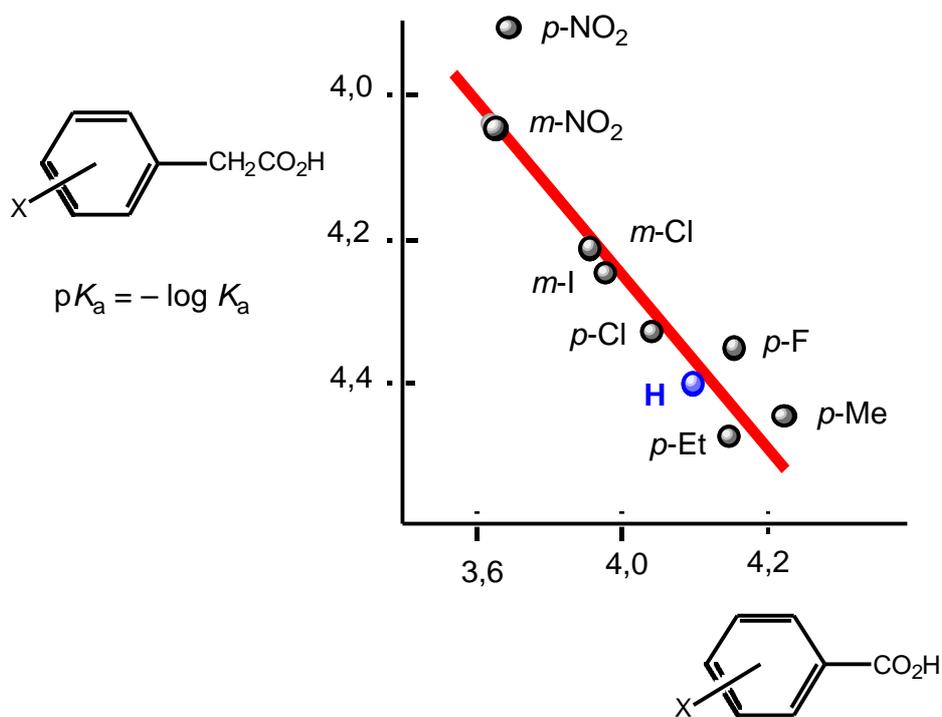
para $T =$, $G = H_o$: el sustituyente no influye en la propiedad

II. EFECTOS ELECTRÓNICOS

Vamos a ilustrar con ejemplos concretos las discusiones precedentes. Adelantemos ya que las ecuaciones de Hammett y de Taft son relaciones de **energía libre**, es decir, que hacen intervenir G (o G^\ddagger) y no H (o H^\ddagger). De ahí su nombre de LFER. (**linear free energy relationships**).

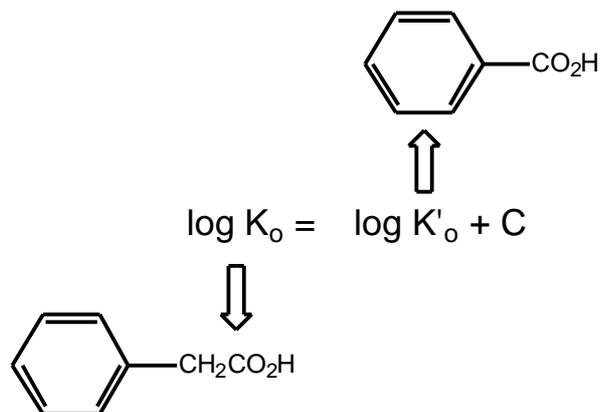
IIa. Ecuación de Hammett

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 pK_a (acidez) de los ácidos benzoicos y fenilacéticos.



Esos puntos siguen aproximadamente una relación de la forma $\log K = A \log K' + C$, A es la pendiente y C la ordenada en el origen. Hammett llamó a la pendiente A, ρ (como reacción, indicando con ello que depende de la reacción considerada).

Cuando X = H:



Para un sustituyente R cualquiera: $\log K/K_o = \log K'/K'_o$

Hammett eligió como reacción estándar la ionización de los ácidos benzoicos en agua a 25 °C:

$$= 1 \quad \log K'/K'_o = \quad ==> \quad \log K/K_o = \rho\sigma \quad \log k/k_o = \rho\sigma$$

σ es el parámetro que caracteriza al sustituyente: es una medida del carácter dador ($\sigma < 0$) o aceptor ($\sigma > 0$) del sustituyente. Por definición, $\sigma = 0$ para X = H.

ρ es el parámetro que caracteriza la reacción: es una medida de la sensibilidad de la constante de equilibrio (o de velocidad) a las variaciones del valor de σ del sustituyente. Por definición $\rho = 1$ para la ionización de los ácidos benzoicos en agua a 25 °C.

A partir de esas definiciones se construye todo un edificio de ecuaciones de Hammett basado en valores de ρ (uno por reacción) y de σ (dos por sustituyente según que esté en *meta* o en *para*).

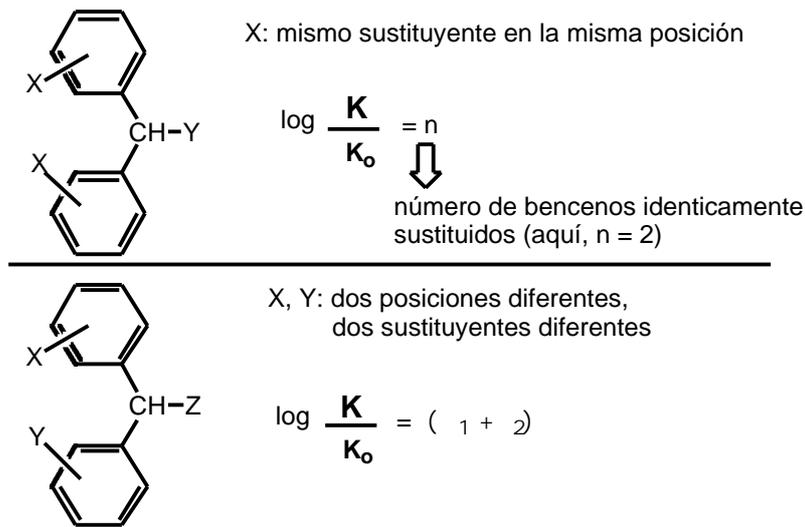
Hine propuso utilizar dos valores diferentes de σ según que los sustituyentes se encontrasen en *meta* o en *para*, pero la correlación no mejora apreciablemente, aunque se pueda demostrar que es más riguroso. Esto constituye un ejemplo de que la aproximación inferior contiene ya una corrección ponderada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

Ejemplo de aditividad: naturaleza aditiva de los coeficientes σ . Los efectos de los sustituyentes en *meta*- o *para*- son aditivos. La mayoría de los bencenos polisustituídos (en posiciones 3, 4 o 5) obedecen la ecuación:

$$\log (K/K_o) = \rho \sum \sigma$$

con tanta precisión como la ecuación de Hammett. Jaffé en 1953 propuso que este tipo de ecuaciones reproduce K y k (3.180 valores) con una precisión del 15% y puede predecir 42.000 valores más.

Otros ejemplos de aditividad:

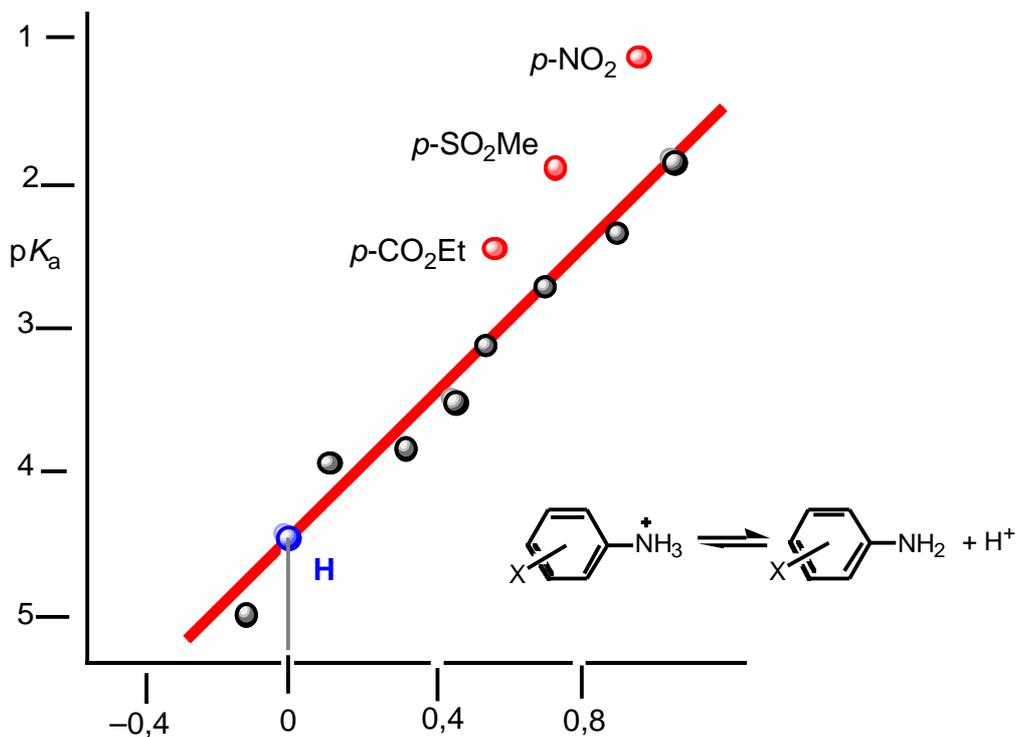


IIIb. Ecuaciones análogas

IIIb1. Modificaciones de la ecuación de Hammett

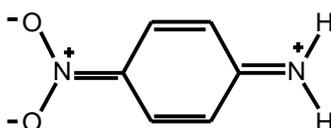
Probablemente la causa más importante de desviaciones de la ecuación de Hammett, como el propio Hammett señaló, es la interacción de resonancia entre el sustituyente y el centro reaccional (entre X e Y).

Esto aparece claramente en el siguiente gráfico en el cual los pK_a de los iones anilinio se representan en función de los ρ (, recordemos, determinados a partir de ácidos benzoicos).



Todos los productos *meta*-sustituídos se encuentran sobre la recta. De los *para*, todos menos tres sustituyentes (puntos rojos) que pueden clasificarse como grupos atractores de electrones por resonancia.

Así, el catión *p*-nitroanilinio es mucho más ácido de lo que predice la relación de Hammett. El equilibrio está desplazado hacia la derecha (hacia la anilina) ya que la base libre está estabilizada por estructuras:



que no se pueden escribir ni para el catión anilinio ni tampoco para los ácidos benzoicos (ni aniones benzoato) que han servido para calcular $\rho(\text{NO}_2)$.

Eso llevó a definir para ciertos sustituyentes en *para* y en el caso de ciertas reacciones, otros valores de ρ que se denominaron ρ^- y ρ^+ . Por ejemplo, para anilinas y fenoles:

ρ^- : se usa para sustituyentes atractores por resonancia

ρ^+ : se usa para sustituyentes dadores por resonancia

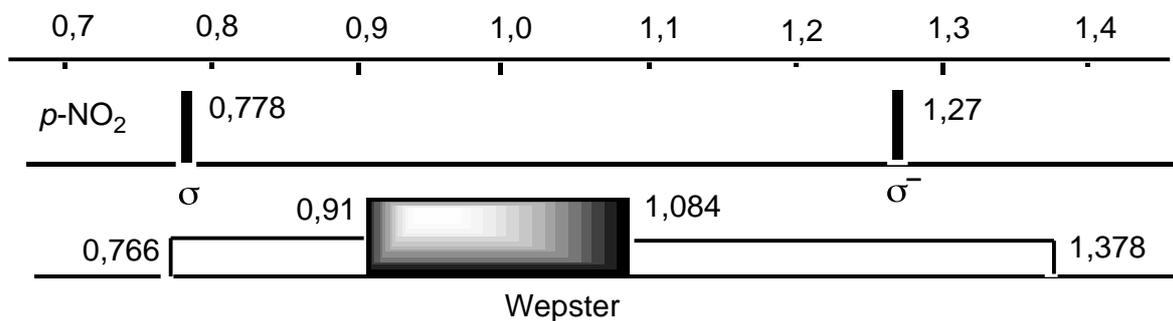
Las diferencias con los valores de ρ pueden ser considerables. Ejemplo: grupo *p*-NO₂, $\rho = +0,778$, $\rho^- = +1,27$; grupo *p*-NH₂: $\rho = -0,66$, $\rho^+ = -1,30$.

– Los valores de las escalas ρ^+ y ρ^- son siempre más grandes en valor absoluto: la resonancia aumenta forzosamente la interacción entre los dos grupos.

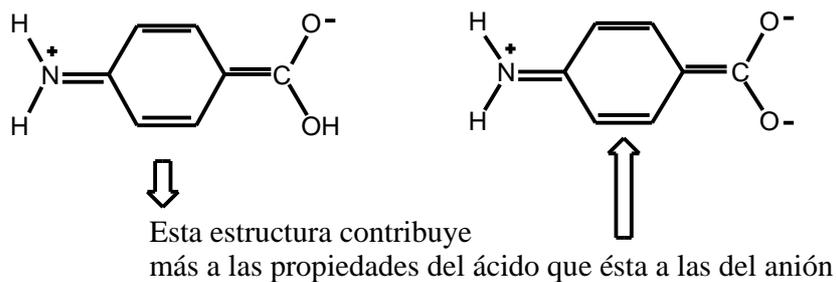
– No hay escala ρ^+/ρ^- para los sustituyentes en *meta*.

De hecho, la dicotomía (reacciones para las cuales el *p*-NO₂ tiene un $\rho = 0,778$ y reacciones para las cuales tiene un $\rho^- = 1,27$) choca con el espíritu científico. Wepster propuso una variación

continua de ρ . En efecto, se encuentran para el grupo nitro una variación casi continua entre 0,776 y 1,378, con 13 de 34 valores en la región de 0,91 a 1,084:



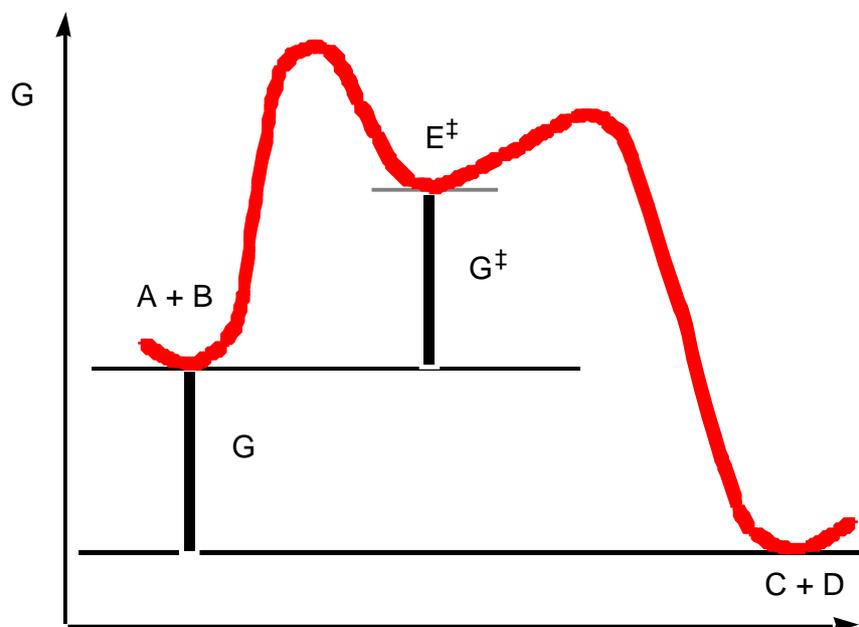
Wepster también puso en duda el valor $\rho(\text{NH}_2) = -0,66$ determinado a partir del $\text{p}K_a$ del ácido p -aminobenzoico ya que podía estar contaminado de un cierto carácter σ^+ .



Elijiendo otro derivado donde la resonancia esté excluida, se encuentra $\rho(\text{NH}_2) = -0,297$. Es la escala ρ^{n} (normalizada) de Wepster.

IIb2. Justificación macroscópica de la ecuación de Hammett

La justificación es posterior a la ecuación de Hammett, que fue descubierta empíricamente.

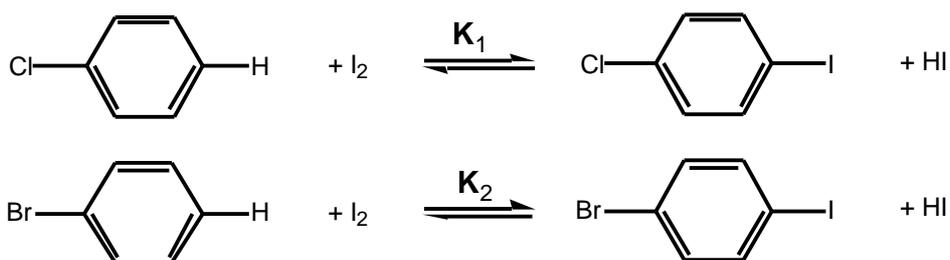


Equilibrio: $K = [A][B]/[C][D]$ (la convención es usar $K = [C][D]/[A][B]$)

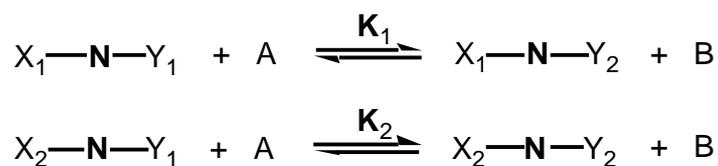
$$G = -RT \ln K$$

Cinética: **hipótesis:** teoría del estado de transición: Si la teoría del estado de transición es una aproximación válida, recordemos que definíamos $K^\ddagger = [A][B]/[E^\ddagger] \implies k$. Por lo tanto, para justificar la ecuación de Hammett basta con justificar K^\ddagger .

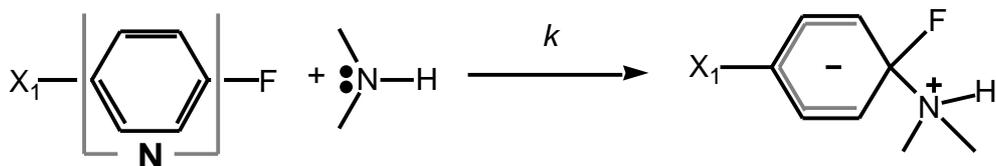
Consideremos dos reacciones paralelas:



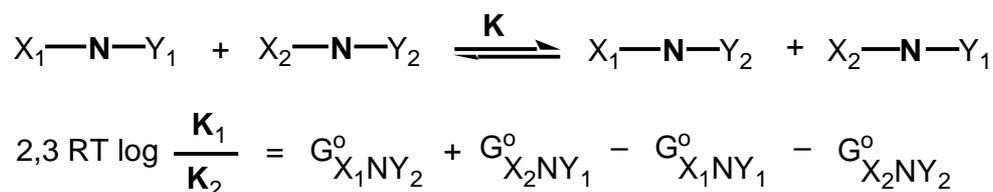
que se pueden representar así:



Si se trata de velocidades de reacción, Y_2 representa el grupo reactivo en la configuración del estado de transición. ¡Eso supone que el fragmento N no se modifica en el estado de transición!



Calcular la relación K_1/K_2 es lo mismo que calcular K para el equilibrio:



Se puede descomponer cada energía libre en una suma de términos, por ejemplo:

$$G_{X_1NY_2}^{\circ} = \overbrace{G_{X_1} + G_N + G_{Y_2}}^{\text{grupos}} + \overbrace{G_{X_1N} + G_{Y_2N} + G_{X_1Y_2}^N}^{\text{interacciones}}$$

$$2,3 RT \log \frac{K_1}{K_2} = G_{X_1} + G_N + G_{Y_2} + G_{X_1N} + G_{Y_2N} + G_{X_1Y_2}^N$$

$$+ G_{X_2} + G_N + G_{Y_1} + G_{X_2N} + G_{Y_1N} + G_{X_2Y_1}^N$$

$$- G_{X_1} - G_N - G_{Y_1} - G_{X_1N} - G_{Y_1N} - G_{X_1Y_1}^N$$

$$- G_{X_2} - G_N - G_{Y_2} - G_{X_2N} - G_{Y_2N} - G_{X_2Y_2}^N$$

$$= G_{X_1Y_2}^N + G_{X_2Y_1}^N - G_{X_1Y_1}^N - G_{X_2Y_2}^N$$

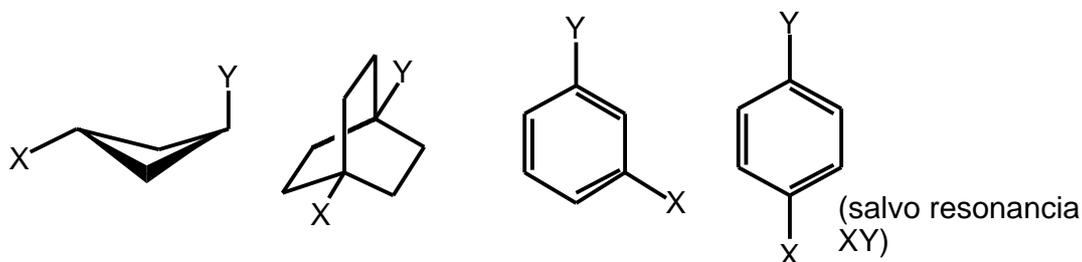
Sólo depende de las interacciones entre X e Y. Los términos G_{XY}^N comprenden tres términos: $G_{XY}^N = G_{\text{polar}} + G_{\text{resonancia}} + G_{\text{estérico}}$.

G_{polar} = efecto inductivo + efecto de polarizabilidad + efecto de campo (efecto electrostático directo)

$G_{\text{resonancia}}$ = resonancia que hace intervenir X e Y (caso de la *p*-nitroanilina)

$G_{\text{estérico}} = \text{impedimento a la libre rotación} + \text{compresión estérica}$

Sea N un grupo relativamente rígido, tal que X e Y sean equidistantes en las cuatro especies X-N-Y y suficientemente alejados para que no haya interacción estérica entre ellos. Supongamos también que no hay interacción de resonancia entre X e Y.



En esas condiciones:

$$G_{XY}^N = G_{\text{polar}} = G_{XY}^{Np} \quad 2,3 RT \log \frac{K_1}{K_2} = G_{X_1Y_2}^{Np} + G_{X_2Y_1}^{Np} - G_{X_1Y_1}^{Np} - G_{X_2Y_2}^{Np}$$

Esos términos de energía libre de origen polar dependen únicamente de X e Y. Se los puede definir así:

$$G_{XY}^{Np} = T_N \cdot x^N \cdot y^N$$

x^N es un parámetro característico del efecto de X a través del grupo N; T_N es una constante de proporcionalidad que mide la eficacia de la transmisión del efecto de un grupo sobre el otro. Es conveniente expresar $T_N = 2,3 RT_N$:

$$2,3 RT \log \frac{K_1}{K_2} = 2,3 RT_N \left(x_1^N y_2^N y_1^N - x_2^N y_1^N - x_1^N y_1^N - x_2^N y_2^N \right)$$

$$\log \frac{K_1}{K_2} = T_N \left(x_1^N - x_2^N \right) * \left(y_2^N - y_1^N \right)$$

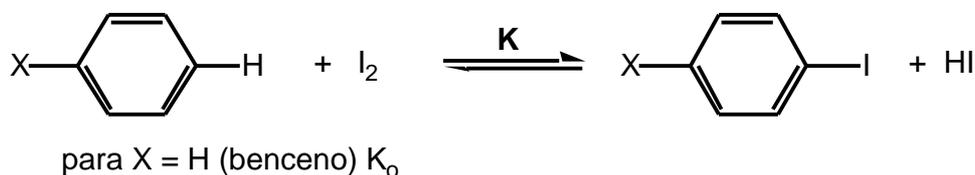
Si elegimos una serie de reacciones determinada (mismo disolvente, misma temperatura, mismos Y_1 e Y_2) y hacemos variar la naturaleza de X: X_1, X_2, \dots, X_i , entonces:

$$N \left(\frac{N}{Y_2} - \frac{N}{Y_1} \right) = \text{Constante} \implies \frac{N}{Y_1 Y_2}$$

Como se trata únicamente de diferencias, podemos fijar un cero arbitrario para ρ . Se elige el hidrógeno:

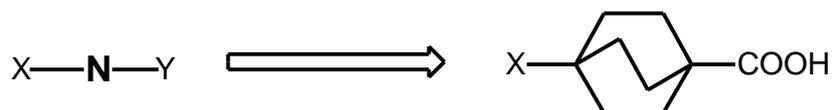
$$\frac{N}{H} = 0 \implies K_0 \quad \log \frac{K}{K_0} = \frac{N}{Y_1 Y_2} \frac{N}{X}$$

En el ejemplo elegido:



IIb3. La escala σ' de Roberts

Roberts y Moreland (1953) eligieron como grupo N el biciclo[2.2.2]octano y como propiedad a medir, la disociación de los ácidos correspondientes:



La analogía con los ácidos benzoicos de Hammett es notable: colinearidad de los enlaces C_4 -X y C_1 -COOH; mismo tamaño; misma rigidez.

Han podido establecer así la siguiente relación:

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho'$$

y han supuesto que ρ' es el mismo que el ρ de los ácidos benzoicos, el cual, por definición (es el

estándar) es igual a 1 (agua, 25 °C). En realidad, la disociación (el pK_a) de los ácidos biciclo[2.2.2] octano-1-carboxílicos 4-sustituidos fue medida a 25 °C en una mezcla agua-alcohol 50% en volumen y, en esas condiciones, los ácidos benzoicos tienen un $\rho = 1,674$.

Por lo tanto $\log (K/K_0) = 1,674 \rho$. A partir de esa ecuación, han determinado valores de ρ para diferentes sustituyentes:

$$\rho_X = \frac{1}{1,674} \log \frac{K_X}{K_0} \quad K_0 = K_X \text{ (para } X = H\text{)}$$

Roberts a supuesto que los ρ así determinados reflejan el **efecto inductivo puro** del sustituyente X. Por lo tanto:

$\rho_I = \rho$	$\rho_R^{(p)} = \rho$	$\rho_R^{(m)} = \rho$
-----------------	-----------------------	-----------------------

Contrariamente a Hammett, Roberts supone que no sólo los sustituyentes en *para*, sino también los que están en *meta* ejercen un efecto de resonancia, es decir $\rho_m - \rho = 0$. El efecto de resonancia será más débil en *meta* que en *para*, aproximadamente la mitad (ρ_R en *para* será el verdadero ρ_R):

$$\rho_R^{(m)} = \rho_R^{(p)} = \rho_R = 1/2$$

En resumen, si se conocen ρ_I y ρ_p (o ρ_m) se puede calcular:

$$\rho_I = \rho \quad \rho_R = \rho_p - \rho = 2(\rho_m - \rho)$$

Y si se conocen ρ_I y ρ_R :

$$\rho = \rho_I \quad \rho_p = \rho_I + \rho_R \quad \rho_m = \rho_I + 0,5 \rho_R$$

Aplicación de los factores ρ . La relación $\log (k/k_0) = \rho \rho$ permitió correlacionar las constantes de velocidad de la reacción de hidrólisis de ésteres y la reacción de los ácidos con difenil-diazometano de una manera satisfactoria.

Ib4. La escala σ^* de Taft

Taft (1953) eligió las reacciones de hidrólisis básica y ácida de los ésteres X-CO₂R (**por primera vez no son K sino k**) para aislar el efecto polar del sustituyente X. Relaciones donde ρ^* representa el efecto polar, S el efecto estérico y R el efecto de resonancia. Por otro lado (**pongan atención en este punto**) k_0 se refiere ahora al sustituyente CH₃ y ya no al H.

$$\text{B (básico): } \log(k/k_0)_B = \rho_B^* \sigma_X^* + S_B + R_B$$

$$\text{A (ácido): } \log(k/k_0)_A = \rho_A^* \sigma_X^* + S_A + R_A$$

Si tenemos en cuenta la similitud de los estados de transición de las hidrólisis ácida y básica,



y el carácter saturado del átomo de carbono que lleva el sustituyente en esos estados, Taft supone que $S_A \approx S_B$ y $R_A \approx R_B$.

Por lo tanto:

$$\log(k/k_0)_B - \log(k/k_0)_A = (\rho_B^* - \rho_A^*) \sigma_X^*$$

$$\sigma_X^* = [1/(\rho_B^* - \rho_A^*)] * [\log(k/k_0)_B - \log(k/k_0)_A]$$

Los efectos polares son **mucho más importantes** en la hidrólisis básica. En el caso de los benzoatos, las ρ de Hammett valen: ρ_B del orden de +2,5 mientras ρ_A es del orden de 0.

Para colocar en la misma escala las constantes k en series alifática y aromática, se toma para $\rho_B - \rho_A = 2,48$:

$$\sigma^* = [1/2,48] * [\log (k/k_0)_B - \log (k/k_0)_A]$$

Se calculan así una serie de constantes σ^* de Taft. Las variaciones de reactividad debidas sólo a efectos polares se encuentran bien reproducidas por la ecuación de Taft:

$$\log (k/k_0) = \rho^* \sigma^*$$

Propiedades de los factores σ^* .

1) Dado que tanto los factores σ^* como los factores ρ^* miden únicamente el efecto inductivo es de esperar que sean proporcionales; en efecto, se ha podido establecer empíricamente la relación $0,45 \sigma^*(XCH_2) = \rho^*(X)$ [$X = H$, $\rho^* = 0$, $X = CH_3$, $\sigma^* = 0$].

2) Los valores σ^* de grupos tales como X/XCH_2 y XCH_2/XCH_2CH_2 permiten calcular que el **factor de atenuación** del efecto de un sustituyente por un grupo metileno es igual a 2,8: $\sigma^*(X) = 2,8 \sigma^*(XCH_2)$, $\sigma^*(XCH_2) = 2,8 \sigma^*(XCH_2CH_2)$. 3) Los efectos medidos por σ^* son prácticamente aditivos: $\sigma^*(CXYZ) = \sigma^*(CH_2X) + \sigma^*(CH_2Y) + \sigma^*(CH_2Z)$.

Comparación de las escalas ρ^* y σ^* .

Estas dos escalas, aproximadamente proporcionales, son redundantes. La escala ρ^* parece preferible por las siguientes razones:

– El sistema de referencia es un ciclo saturado, los efectos estéricos y de resonancia son obligatoriamente nulos.

– Los valores de ρ^* no son valores estadísticos (como los de σ^*) sino valores basados en una referencia precisa: la ionización de los ácidos biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílicos sustituidos en posición 4, a 25 °C en etanol acuoso (50% en volumen).

– Los valores ρ^* son más precisos puesto que: 1) un pK_a es generalmente medido con más precisión que una constante de velocidad y 2) que no se añadirán más que dos errores de medida (K_X y K_0) en vez de tres con σ^* (k_A , k_B y k_0).

Sin embargo, mientras que Roberts dejó de trabajar en su escala, Taft la ha desarrollado considerablemente e incluido en muchos modelos, por lo que a la postre σ^* ha triunfado sobre ρ^* .

IIc. Separación de los efectos polares y de resonancia: ecuación de Taft-Ehrenson

IIc1. Generalidades

La ecuación de Taft-Ehrenson se escribe así:

$$\log (k/k_0) = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R^0$$

donde ρ_I , σ_I , ρ_R y σ_R^0 son cuatro variables independientes. Esta ecuación proporciona excelentes resultados. La ecuación utiliza σ_R^0 en lugar de σ_R . Recordemos que $\sigma_R = \sigma_p - \sigma_I$ mientras que:

$$\sigma_R^0 = \sigma_p^0 - \sigma_I$$

Ello proviene (recordar la crítica de Wepster a propósito del σ_p del grupo nitro) de que los σ_p de Hammett dependen de la reacción considerada. Taft determinó valores de σ_m^0 y σ_p^0 utilizando, en lugar de los ácidos benzoicos, los ácidos siguientes (los grupos CH_2 impiden la conjugación directa entre X y COOH):



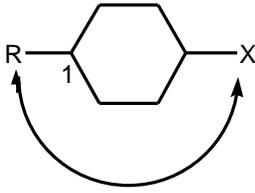
La ecuación de Taft-Ehrenson utiliza como la ecuación de Hammett dos parámetros de sustituyente (σ_I y σ_R^0 en lugar de σ_p y σ_m) pero una constante de reacción suplementaria (ρ_I y ρ_R en lugar de ρ).

IIc2. Justificación microscópica de la ecuación de Taft-Ehrenson

Recordemos que esta ecuación separa claramente los efectos inductivos de los de resonancia (ver esquema siguiente).

1

Efecto: inductivo clásico



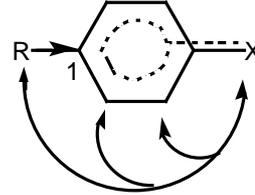
Mecanismos: interacción directa de R con X

1a) Efecto de campo ("field"): I_F

1b) Transmisión por los enlaces sigma: I_σ

2

Efecto: inductivo



De R a C1: tipo **1a** o **1b**: I_π

De C1 a los otros carbonos: deslocalización

Del sistema a X:

resonancia directa

(inducto-electrómero)

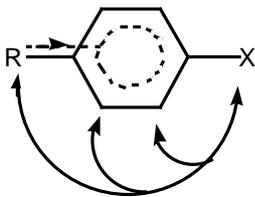


interacción electrostática indirecta

(inducto-mesómero)

3

Efecto: de resonancia o mesómero

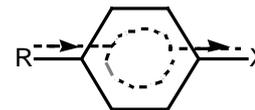


De R a los diferentes carbonos: deslocalización : **R**

De esos carbonos a X por **1a** o **1b**

4

Efecto: de conjugación mútua (efecto electrómero)



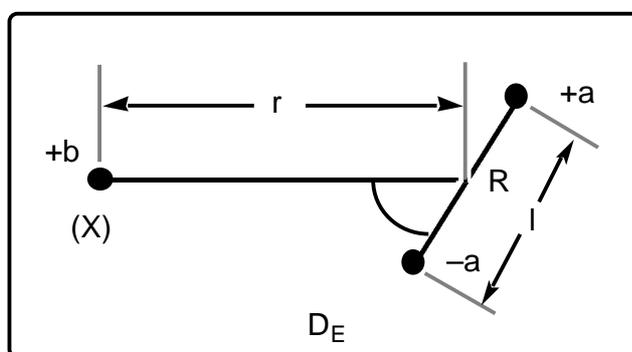
Directo de R a X por deslocalización : **R**

1. Efecto inductivo clásico

Hemos omitido voluntariamente los electrones para conservar solamente el esqueleto. Sin embargo, los electrones intervienen indirectamente modificando la constante dieléctrica efectiva, D_E , que vamos a describir.

a) Efecto de campo I_F

Es el efecto del dipolo del sustituyente R a nivel del centro reaccional X. Se dispone del modelo de Kirkwood-Westheimer:



Si $l \ll r$:

$$I_F \sim \frac{\cos}{D_E \cdot r^2}$$

Corresponde al campo electrostático del dipolo sobre X a través del espacio de la cavidad. D_E es la constante dieléctrica de la cavidad formada por la molécula disuelta en un disolvente. Este efecto explica bastante bien los efectos I. Dewar ha propuesto una versión simplificada que considera R como una carga en lugar de un dipolo ($I_F = 1/D_E r$).

b) Efecto inductivo I

Corresponde a la antigua imagen de Ingold que resulta tan familiar a los químicos orgánicos:



Ya hemos hablado de factores de atenuación (1/2,8 para *). Algunos autores han propuesto para I un factor de atenuación (*falloff factor*) de 0,67 para un carbono sp^2 y de 0,48 para un carbono sp^3 . ¡Al cabo de n enlaces, la atenuación asciende a $n!$!

Esos valores parecen muy exagerados y además no dan cuenta de las diferencias entre productos *cis* y *trans*, que sí explica el efecto de campo:



Para diferenciar los efectos I_F e I , se utilizan moléculas tales como:



3 caminos ($I = 3$)



6 caminos ($I = 6$)

El efecto I depende del número de caminos posibles, I ($I \cdot^n$) mientras que el efecto de campo, I_F , no. El efecto inductivo I depende de la hibridación y el efecto de campo no:



Es conocido que el efecto de campo es mucho más importante que el efecto inductivo y que este último es despreciable más allá del segundo átomo de carbono después del sustituyente.

$$I_F \gg I$$

Ya que la separación de los efectos inductivos y de campo es difícil de realizar, es preferible utilizar el modelo de efecto de campo que puede considerarse que engloba el modelo de efecto inductivo mientras que lo contrario no es razonable.

2. Efecto inductivo I_r

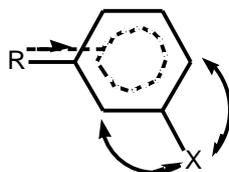
El efecto se transmite de R_1 al carbono C_1 por efecto inductivo (I o de campo I_F). La modificación de la densidad electrónica al nivel de C_1 se transmite a los otros átomos de carbono por deslocalización del sistema π . Finalmente, a su vez X se ve afectado por resonancia con el sistema π o por interacción electrostática con los diversos carbonos.

Este efecto está relacionado con las modificaciones de carga q y de polarizabilidad α de los átomos. El valor de I se puede calcular teóricamente, pero su correlación con ρ_{I_1} no es buena, bien porque la ecuación que lo describe no es adecuada, bien porque este efecto es débil en comparación con el efecto de campo I_F .

3. Efecto mesómero

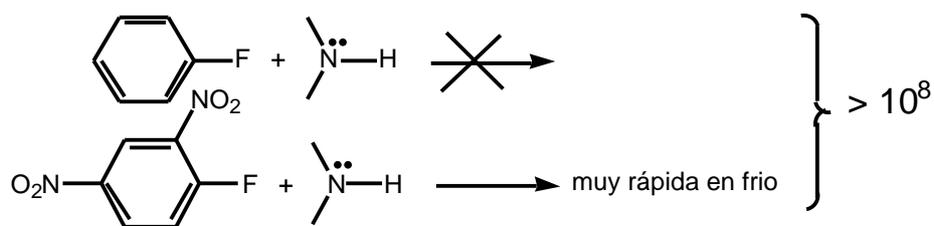
El efecto del grupo R_1 sobre los carbonos es debido a una interacción de resonancia entre el sustituyente y el sistema π del núcleo aromático. La modificación de las cargas sobre los átomos de carbono influye sobre el centro reaccional X por efecto de campo y/o a través de los enlaces π .

Teóricamente se calcula bastante bien el efecto mediado por la modificación de las cargas q , no sólo del átomo que lleva a X , sino igualmente de los átomos de las posiciones adyacentes. La teoría prevé que el efecto no es nulo en posición *meta* [recordar la escala ρ de Roberts: $\rho_R^{(m)} = \rho_m - \rho' = \rho_R^{(p)}, \rho = 1/2]$ lo cual se puede representar así:



4. Efecto electrómero

Este efecto se transmite como el efecto mesómero y se calcula de la misma manera: determinando las diferencias de carga y de polarización producidas por R al nivel de X . Este efecto electrónico es responsable de las desviaciones del parámetro ρ de Hammett, por ejemplo, en el caso de las nitroanilinas, y fue el que obligó a introducir las escalas ρ^+ y ρ^- .



2) La utilidad de la ecuación de Hammett como ayuda para estudiar mecanismos de reacción sufre de las dificultades de relacionar con la naturaleza del estado de transición. Hay que reconocer que las ecuaciones extratermodinámicas dan poca información sobre los mecanismos.

3) El avance de la química teórica está disminuyendo el interés por ese tipo de estudios.

Nota: a pesar de lo fundado de estas críticas, las ecuaciones LFER siguen evolucionando y siendo usadas con mucha frecuencia.

IIe. Aplicaciones

IIe1. Infrarrojo (frecuencias)

[r es el coeficiente de correlación].

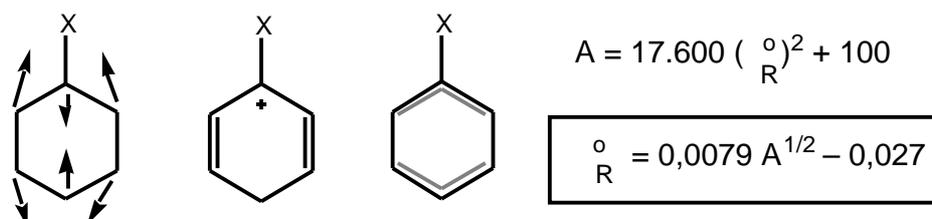
Compuesto	grupo	ecuación	r
p -X-fenol	(OH)	$\rho(\text{OH}) = -0,75 - 17,12 \rho_p$	0,950
m -X-fenol	(OH)	$\rho(\text{OH}) = 0,09 - 13,51 \rho_m$	0,960
p -X-fenol	(OH)	$\rho(\text{OH}) = -0,07 - 12,63 \rho_p^-$	0,980
p -X-benzoico	(OH)	$\rho(\text{OH}) = -0,67 - 12,25 \rho_p$	0,995*
p -X-C ₆ H ₄ -CH ₂ NH ₂	$\nu_a(\text{NH}_2)^{**}$	$\nu_a^- \nu_a^0(\text{NH}_2) = 0,30 + 11,00 \rho^0$	0,994
m -X-C ₆ H ₄ -CH ₂ NH ₂	$\nu_a(\text{NH}_2)$		

p -X-fenol	(OH)	$\rho(\text{OH}) = -1,67 - 13,77 \rho_I - 25,72 \rho_R^0$	0,982
m -X-fenol	(OH)	$\rho(\text{OH}) = -0,29 - 12,42 \rho_I - 7,05 \rho_R^0$	0,968

* El alto coeficiente de correlación es normal si recordamos que ρ_p ha sido calculado a partir de los ácidos benzoicos *para* sustituidos. ** ν_a es la vibración de alargamiento (*stretching*) antisimétrica del grupo NH₂.

IIe2. Infrarrojo (intensidades)

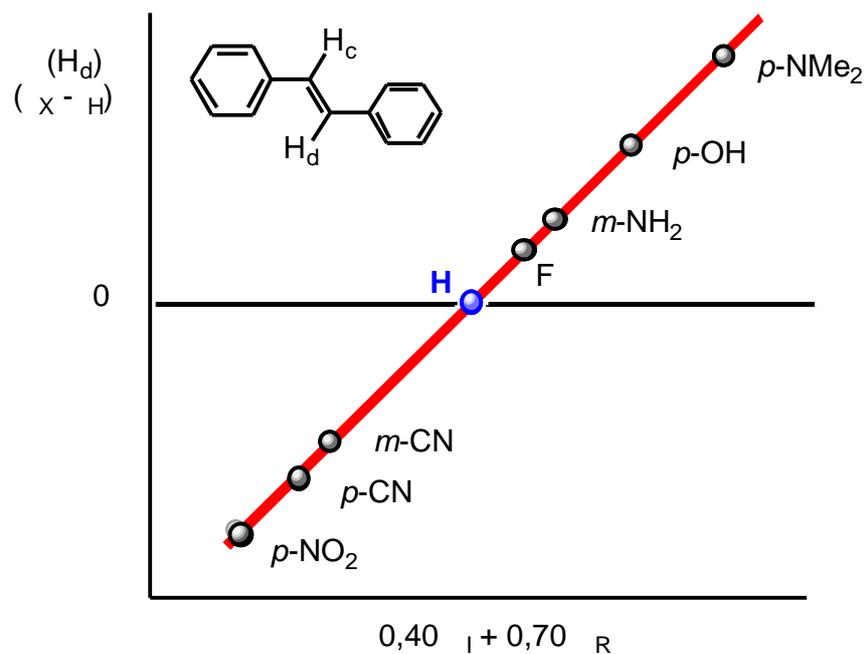
Katritzky encontró (1968) una relación entre la intensidad de la banda de absorción A correspondiente a la vibración ν_{16} de los bencenos monosustituídos (que aparece entre 1600 y 1630 cm^{-1}) y ρ_R .



La relación se cumple para 110 sustituyentes y permite calcular muchos valores nuevos de ρ_R de una manera sencilla.

IIe3. RMN (^1H)

He aquí un ejemplo típico (simplificado):



Otro concierne a la señal del grupo NH₂ de anilinas *o*-, *m*- y *p*-sustituidas (se ha usado la aproximación $\rho_o = \rho_p$) y funciona para compuestos con varios sustituyentes (**aditividad**) pero no para la *orto*-nitroanilina (probablemente debido a un puente de hidrógeno intramolecular).

Se encuentran en la literatura varios cientos de ejemplos que conciernen a todo tipo de núcleos (¹H, ¹³C, ¹⁵N,...) pero merece un tratamiento aparte el flúor.

IIe4. RMN (¹⁹F): trabajos de Taft

Taft observó que los desplazamientos químicos de ¹⁹F en fluorobencenos *meta* sustituidos sólo depende de ρ_I . Eso le llevó a proponer esta espectroscopía (siempre más cómodo que medidas de **K** o de *k*) para determinar nuevos valores de ρ_I . Los fluorobencenos *para* sustituidos muestran una dependencia de ρ_I y de ρ_R . El uso de ambos tipos de compuestos permite determinar los dos parámetros.

$${}^{19}\text{F} = {}^{19}\text{F}(\text{X}) - {}^{19}\text{F}(\text{H})$$

$$\text{Meta: } {}^{19}\text{F}_m = -7,0 \rho_I + 0,60 \quad \text{Para: } {}^{19}\text{F}_p = -29,5 \rho_R - 7,0 \rho_I + 0,60$$

III. EFECTOS ESTÉRICOS

Como ya hemos explicado, la partición de la energía de una molécula o de un proceso reaccional (más exactamente, las diferencias de energía entre los estados inicial y final –equilibrios– o inicial y de transición –velocidades–) se representa clásicamente por:

$$E_T = E_e + E_r + E_s$$

más, eventualmente, un término E_{OM} que traduce los efectos debidos a los orbitales moleculares (especialmente los frontera).

Los dos primeros términos, E_e (electrostático, inductivo) y E_r (resonancia, mesómero) ya han sido examinados. Ahora vamos a estudiar el tercero, los efectos estéricos, E_s .

Recordemos que a propósito de la escala ρ^* de Taft escribimos (M representa el medio que puede ser A –ácido– o B –básico– y S_M los efectos estéricos):

$$\log (k/k_0)_M = \rho^* X^* + S_M + R_M$$

Vamos a estudiar los efectos estéricos de la manera siguiente:

1) De una manera extratermodinámica análoga a la ecuación de Hammett: escalas E_S de Taft y efecto *orto* de Charton.

2) Utilizando métodos de la mecánica clásica: Westheimer-Scheraga, efecto *buttressing* y efecto *gear*.

3) Tratamiento mecanocuántico: efecto *gauche* de Wolfe.

IIIa. Ecuación de Taft

IIIa1. Tratamiento microscópico de los efectos estéricos

Volvamos a la ecuación que nos sirvió para establecer la escala ρ^* de Taft. Recordarán que Taft la había basado en el estudio de las **velocidades** de hidrólisis básica y ácida de ésteres X-CO₂R:



Admitamos las tres premisas siguientes:

① La energía libre de activación relativa, $G^\ddagger \sim \log (k/k_0)$, puede ser tratada como una suma de contribuciones independientes de los efectos polares, de resonancia y estéricos.

② En dos reacciones paralelas, una en catálisis ácida y la otra en catálisis básica, los efectos estéricos y de resonancia serán los mismos.

③ Los efectos polares de los sustituyentes son **mucho más importantes** en medio básico que en medio ácido.

① En medio básico (B): $\log(k/k_0)_B = \rho^* + S_B + R_B$

① En medio ácido (A): $\log(k/k_0)_A = \rho^* + S_A + R_A$

② $S_B - S_A$ y $R_B - R_A$ por lo tanto $S_B + R_B - S_A - R_A = E_S$

③ $\rho_B \gg \rho_A$, por lo tanto $\rho_B - \rho_A = \rho_B = 2,48$

$$\sigma^* = (1/2,48)[\log(k/k_0)_B - \log(k/k_0)_A]$$

En medio ácido (A): $\log(k/k_0)_A = S_A + R_A = E_S$

En medio básico (B): $\log(k/k_0)_B = 2,48 \rho^* + E_S$

Hay que fijarse en que E_S contiene una contribución de resonancia.

La relación $\log(k/k_0)_A = E_S$ puede ser generalizada a:

$$\log(k/k_0) = \delta E_s \text{ [Me: } E_s = 0, \text{ hidrólisis de ésteres: } \delta = 1 \text{]}$$

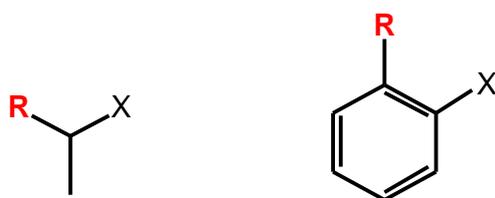
que se parece a la ecuación de Hammett ya que tiene dos términos, uno E_s característico del sustituyente y otro ρ que es una medida de la susceptibilidad de la reacción estudiada a los efectos estéricos de los sustituyentes.

Si se quieren estudiar simultáneamente efectos polares y estéricos entonces se debe usar la siguiente ecuación:

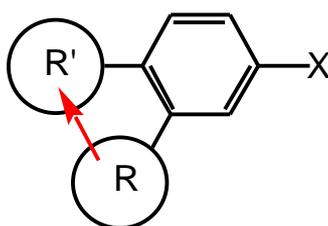
$$\log(k/k_0) = \sigma^* \rho^* + \delta E_s$$

IIIa2. El factor E_s de Taft

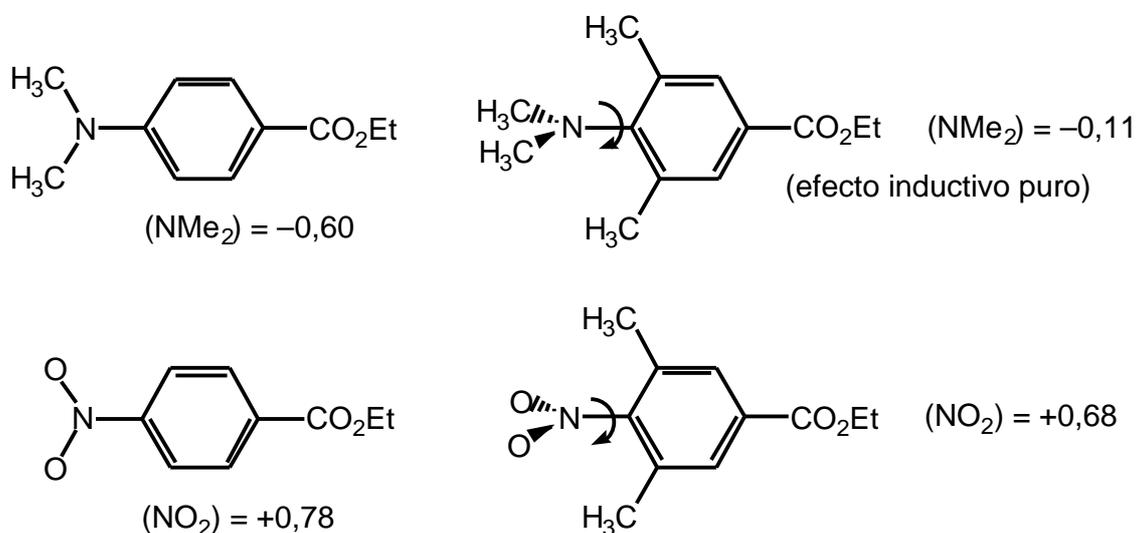
Se aplica igualmente en serie alifática y en serie aromática (efecto *orto*),



es decir a efectos estéricos **primarios**: interacción directa entre el grupo voluminoso y la función estudiada. Recordemos que hay también efectos estéricos **secundarios**, donde un grupo voluminoso perturba el efecto de resonancia de otro grupo:



El ejemplo más conocido de efecto estérico secundario es la **inhibición estérica de la resonancia**. Los dos metilos en *orto* hacen girar a los sustituyente NMe y NO₂ fuera del plano del anillo aromático (más al primero que al segundo) y sólo dejan la parte inductiva:



Los efectos estéricos de los sustituyentes tienen dos orígenes:

- La tensión estérica, energía potencial, H
- Impedimento estérico a los movimientos, energía cinética, S

La segunda contribución es, sin duda, la principal razón del hecho de que la ecuación $\log(k/k_0) = E_S$, sea peor (empíricamente) que la ecuación de Hammett.

A pesar de ello, la escala E_S constituye una de las mejores escalas disponibles para describir la talla efectiva de los grupos. He aquí algunos valores (para $\mathbf{R-CO_2R'}$):

R	H	Me	Et	nPr	iPr	nBu	iBu	tBu	neopentilo
E_S	+1,24	0	-0,07	-0,36	-0,47	-0,39	-0,93	-1,54	-4,0

En el caso de benzoatos sustituidos en *orto*:

R	OMe	OEt	F	Cl	Br	Me	I	NO ₂	C ₆ H ₅
E_S	+0,99	+0,90	+0,49	+0,18	0,00	0	-0,20	-0,75	-0,90

En algunos casos ha sido posible separar las dos contribuciones al efecto estérico. Se trata de datos de hidólisis de $\mathbf{RCO_2R'}$ en donde E_S^\ddagger es la energía de activación estérica total, $H^\ddagger - E^\ddagger$ (polar) es una energía potencial y corresponde a un aumento de la tensión estérica y S^\ddagger es una energía cinética y corresponde a un aumento de la inhibición del movimiento.

Sustituyente R	E_S^\ddagger	$H^\ddagger - E^\ddagger$	S^\ddagger
H	0	0	0
Me	+1,7	0	+1,6
Et	+1,8	0	+1,8
nPr, nBu, nPn	+2,2	0	+2,1
iPr	+2,4	0	+2,5
iBu	+3,0	0	+2,8
sBu	+3,1	+0,5	+2,5
tBu	+3,8	+1,4	+2,2
nPn	+4,1	+1,8	+2,3
C(Et) ₃	+6,8	+4,3	+2,5

Obsérvese cómo los grupos pequeños tienen poca tensión estérica (*steric strain*) pero mucho impedimento a los movimientos (*motion hindrance*).

Hancock (1961) propuso un factor estérico "corregido", E_S^c , que definió así:

$$E_S^c = E_S - h(n - 3)$$

donde E_S es la constante de Taft, h es una constante de reacción (como ρ) para la **hiperconjugación** y n es el número de hidrógenos en posición α . Para la hidrólisis de los ésteres, $h = -0,306$, de tal manera que $E_S^c = E_S + 0,306(n - 3)$:

Sustituyente	n	E_S	E_S^c
Me	3	0	0
Et	2	-0,07	-0,376
iPr	1	-0,47	-1,082
tBu	0	-1,54	-2,458

Eso quiere decir que los efectos estéricos son más importantes ($E_S^c > E_S$) de lo que Taft pensaba, puesto que son compensados parcialmente por la hiperconjugación.

Por ejemplo, para la saponificación de 9 ésteres R-CO₂Me en dioxano acuoso al 40% y 35 °C (r es el coeficiente de correlación y S_d la desviación estándar, (*standard deviation*):

$$\log k = 1,31 + 1,54 \rho + 0,709 E_S, r = 0,992, S_d = 0,076$$

la hiperconjugación está "absorbida" en E_S (1,31 es $\log k_0$, 1,54 es ρ y 0,709 es ρ^*)

$$\log k = 1,36 + 1,48 \rho + 0,471 E_S^c, r = 0,970, S_d = 0,149$$

Es normal que sea peor,

$$\log k = 1,25 + 1,75 \rho + 0,848 E_S^c - 0,383(n - 3), r = 0,998, S_d = 0,043$$

(ahora h vale 0,383). Esta ecuación es mejor que la primera y además separa efectos estéricos y de hiperconjugación.

IIIa3. El factor δ de Taft

Recordemos que δ mide la sensibilidad de la reacción estudiada a los efectos estéricos. He aquí algunos valores de δ :

Reacción	
Hidrólisis ácido-catalizada de benzamidas <i>orto</i> -sustituidas	+0,812
Metanolisis ácido-catalizada de <i>o</i> -naftil ésteres	+1,376
Velocidad de reacción de ICH_3 con 2-alquilpiridinas	+2,065

IIIa4. El efecto *orto*: trabajos de Charton

Charton considera que los valores de E_S para un sustituyente X no son efectos estéricos puros (ortogonales) sino que están contaminados por efectos inductivos $\sigma_{I,X}$ y de resonancia $\sigma_{R,X}$. Se deben pues representar como una suma:

$$E_{S,X} = \alpha \sigma_{I,X} + \beta \sigma_{R,X} + \psi r_{V,X} + h$$

$r_{V,X}$ está relacionado con el volumen del sustituyente. Según su forma, ese término se calcula de otra manera a partir de los radios de van der Waals (h es la constante que definimos anteriormente).

En la serie alifática, $\sigma_{I,X}$ y $\sigma_{R,X}$ son pequeños y $E_{S,X}$ proviene esencialmente de $r_{V,X}$, es decir, que $E_{S,X}$ es realmente un parámetro estérico como pretendía Taft. Por el contrario, para los sustituyentes en *orto* en la serie aromática, los términos $\sigma_{I,X}$ y $\sigma_{R,X}$ son significativos, mientras que el término $r_{V,X}$ ya no lo es. Según Charton, ¡los valores de E_S para los sustituyentes en *orto* no tienen nada que ver con efectos estéricos! La variación de E_S según la reacción considerada proviene, según él, de modificaciones de la relación $E_S / r_{V,X}$.

IIIb. Métodos de Westheimer y de Scheraga

IIIb1. Tratamiento microscópico por mecánica clásica

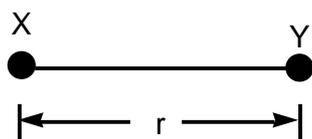
Los métodos de Westheimer y de Scheraga son muy parecidos. Nos bastará pues con describir el método del primero, que es el más conocido.

La ecuación de Westheimer se escribe:

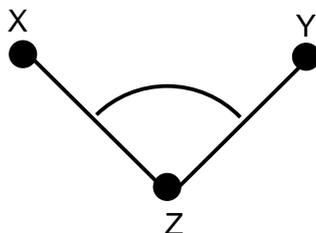
$$E_T = E_r(r) + E_\theta(\theta) + E_\phi(\phi) + E_{NL}(d)$$

E_T = Energía total de la molécula para una geometría dada.

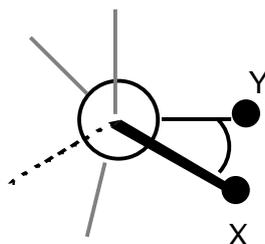
$E_r(r)$ = Energía asociada con el alargamiento de un enlace:



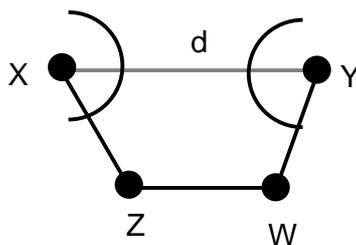
$E(\theta)$ = Energía asociada a la torsión de un ángulo interenlaces (**Energía de Bayer**):



$E(\phi)$ = Energía de torsión (**Energía de Pitzer**):



$E_{NL}(d)$ = Energía asociada a las interacciones de van der Waals entre átomos no enlazados (*non bonding energy*):



El término $E_r(r)$ se modeliza con la ley de Hooke asimilando un enlace a un resorte:

$$E_r(r) = k_r (r - r_e)^2$$

k_r es una constante de fuerza que se deduce del infrarrojo (vibración de valencia o *stretching*). r_e es la longitud normal y r la del compuesto estudiado. Por ejemplo, para un enlace C–C, $r_e = 1,533 \text{ \AA}$ y $k = 300 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{\AA}^2$ (¡300 es muy grande!). La contribución de este término es despreciable: hace falta un aporte de energía unas **100 veces superior** para eliminar una interacción estérica aumentando la longitud de enlace que deformando ángulos de enlace.

El término $E_\theta(\theta)$:

$$E_\theta(\theta) = k_\theta (\tau - \theta)^2$$

donde k_θ es una constante de fuerza que también proviene del infrarrojo, τ es el valor normal del ángulo de valencia ($109^\circ 5'$ para un carbono sp^3) y k (para un sistema C–C–C) vale $0,8 \text{ dinas}\cdot\text{\AA}\cdot\text{radian}^{-2}$.

El término $E_\phi(\phi)$. En el caso de la rotación alrededor de un enlace sencillo:

$$E_\phi(\phi) = V_o/[2(1 + \cos 3\phi)]$$

o más elaborada:

$$E_\phi(\phi) = V_o/[2^n(1 + \cos 3\phi)^n]$$

V_o es la barrera a la rotación del etano ($2,8$ a $3,0 \text{ kcal mol}^{-1}$).

El término $E_{NL}(d)$ viene dado por la fórmula de Hill:

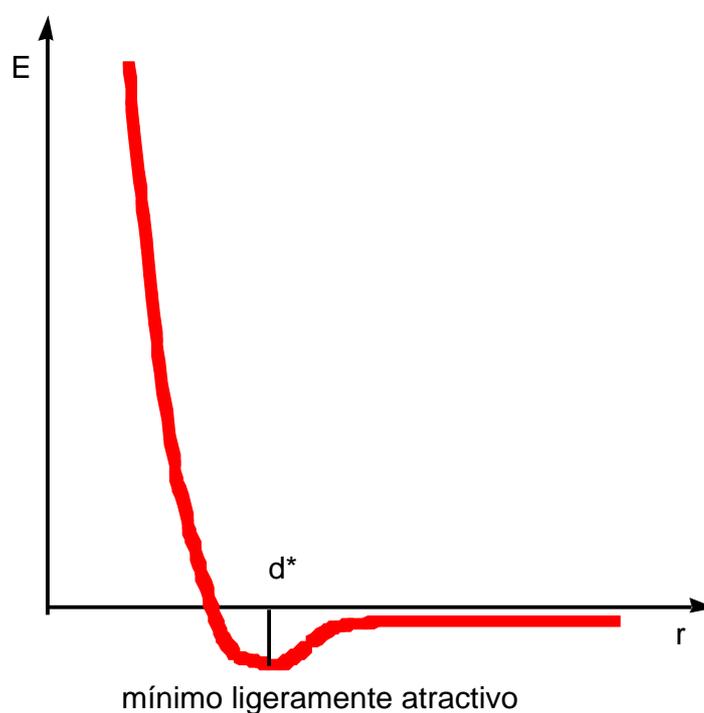
$$E_{NL}(d) = A \exp^{-\mu r} - B/r^6$$

A y B en kcal mol^{-1} ; r en \AA (distancia que separa los átomos considerados) y μ en unidades inversas de una distancia en \AA .

Término repulsivo ($A \exp^{-12r}$): Fuerzas de van der Waals, actúa a distancias inferiores a la suma de los radios de van der Waals. Para este término, también se puede utilizar la fórmula de Lennard-Jones en A/r^{12} .

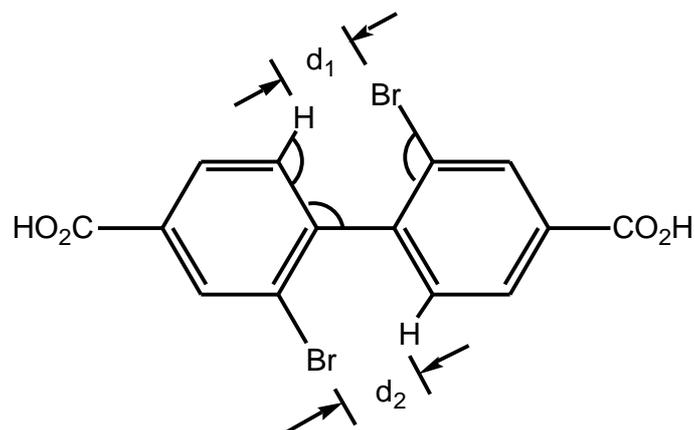
Término atractivo ($-B/r^6$): Fuerzas de dispersión de London, actúa a distancias superiores a la suma de los radios de van der Waals.

Para una interacción C...C: $908.600 \exp^{-4,59r} - 363/r^6$.



IIIb2. Racemización de los bifenilos: atropisomería

El giro entre los dos anillos por rotación alrededor del enlace sencillo tiene la barrera principal, que permite resolver los atropisómeros en sus isómeros ópticos (quiralidad axial), con un estado de transición plano. La racemización no tiene lugar por impedimento estérico del contacto Br/Br):



Se minimiza la energía para las diferentes geometrías:

Stretching (E_r):

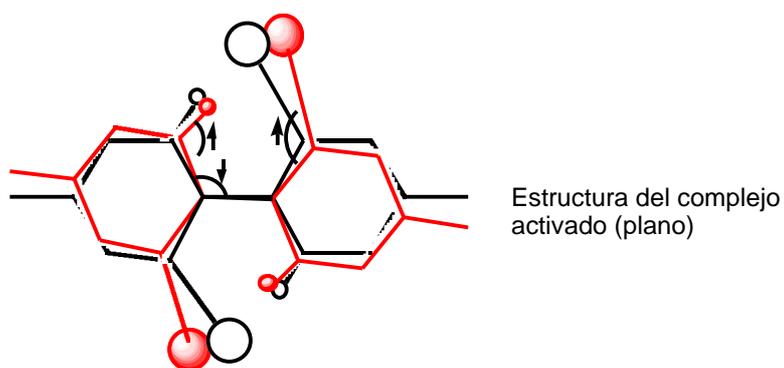
	Por enlace (Å)	Conjunto de enlaces de ese tipo (kcal mol ⁻¹)
Interanular	+0,040	0,65
Compresión CH	-0,020	0,30
Alargamiento CBr	+0,004	<u>0,00</u>
Total		0,95

Bending (E):

	Por enlace (°)	Conjunto de enlaces de ese tipo (kcal mol ⁻¹)
Deformación ángulo	-3,9	0,78
Deformación ángulo CCH	+5,0	0,98
Deformación ángulo CCB	+12,3	7,22
Deformación del benceno		<u>2,46</u>
Total		11,44

Van der Waals (E_{NL}): **5,83**

$E_T = 0,95 + 11,44 + 5,83 = 18,2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Comparar con $E_{\text{experimental}} = 17,3 \text{ kcal mol}^{-1}$.



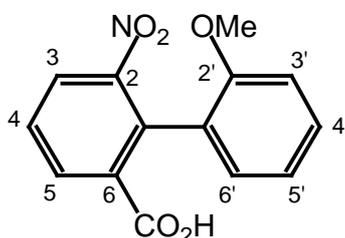
Veamos que pasaría con el valor de la barrera si algunos términos no se pudiesen modificar:

Si no se pudiese modificar alargamientos ni ángulos de enlace (E_r y E), $E_T = 200 \text{ kcal mol}^{-1}$

Si no se pudiese deformar las esferas (no hubiese penetración de los radios de van der Waals), $E_T = 70 \text{ kcal mol}^{-1}$

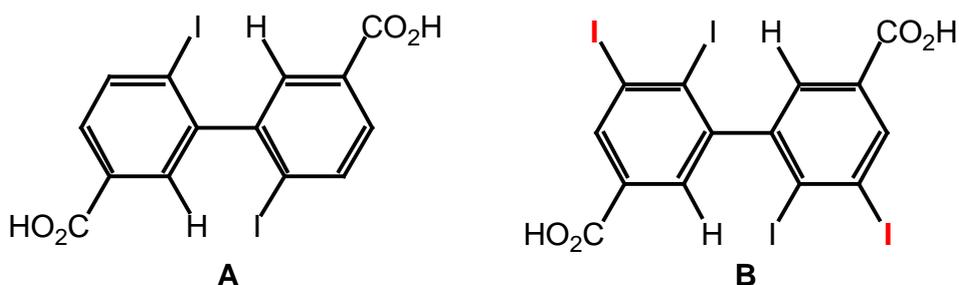
IIIb3. El efecto arbotante "buttressing"

Cuando hay tres grupos voluminosos contiguos, el primero empuja al segundo que empuja al tercero (como los arcos de las catedrales). Por ejemplo, la vida media en minutos de los atropoisómeros siguientes (que han sido resueltos, ver punto anterior):

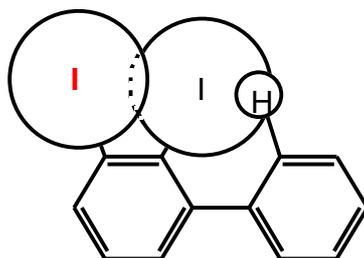


depende de la posición de un grupo metilo: en 3' (332 min.), en 4' (3,6 min.) o en 5' (11,5 min.).

Cuando el metilo está en 3' **empuja** al 2'-metoxi y desestabiliza el estado de transición aumentando la estabilidad del atropoisómero a la racemización.

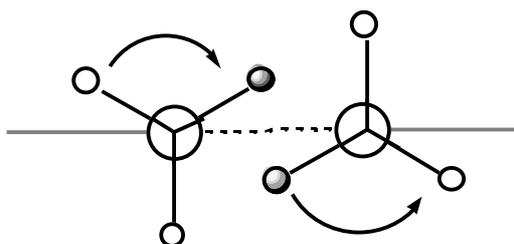


Para los dos derivados **A** y **B**, la relación de velocidades de racemización es $A/B = 30.000$, debido al efecto arbotante de los yodos en posiciones 3 y 3':



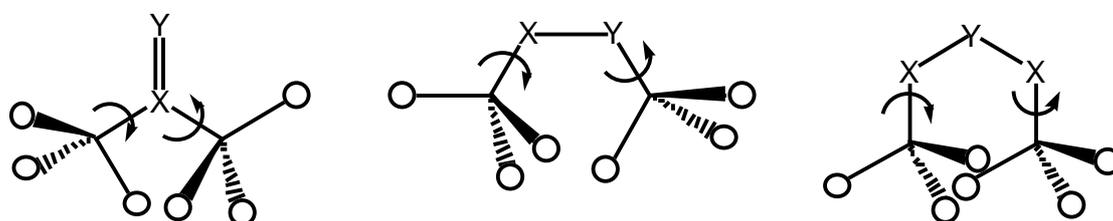
IIIb4. El efecto engranaje *gear effect*

Relacionado con el efecto arbotante está el efecto engranaje, descrito por Roussel. La principal diferencia es que en el caso anterior los grupos eran considerados como esferas (o, al menos, simetría de revolución), mientras que ahora vamos a tener en cuenta su conformación:

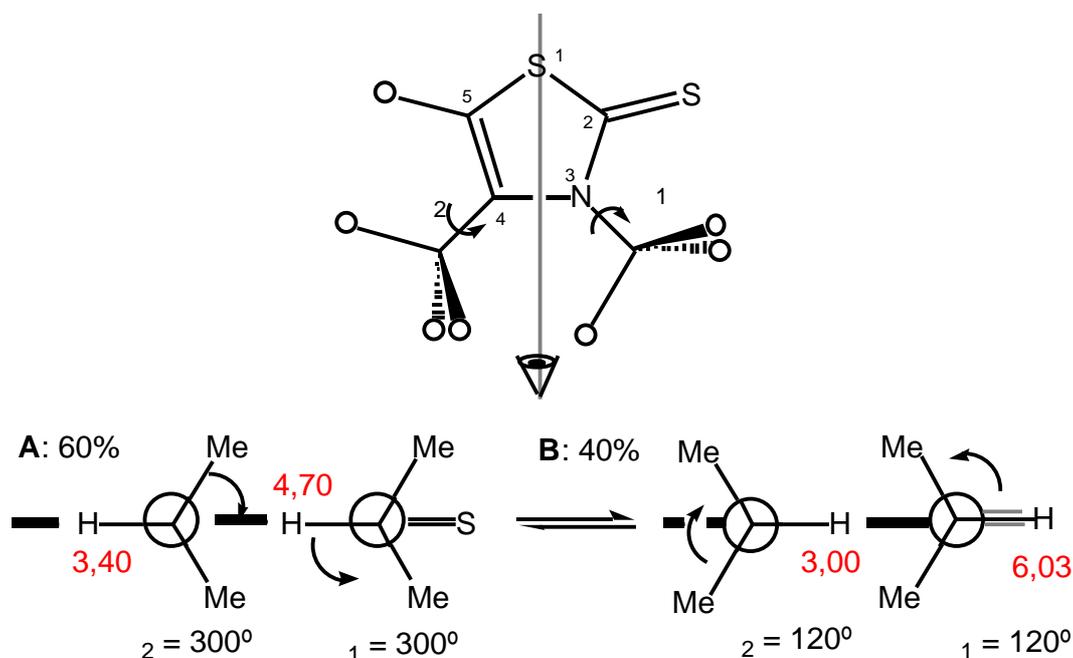


El efecto engranaje es inherente a la disimetría de los grupos alquilo, disimetría que conlleva una importante correlación conformacional entre grupos no enlazados.

Ese efecto se observa en situaciones tales como:

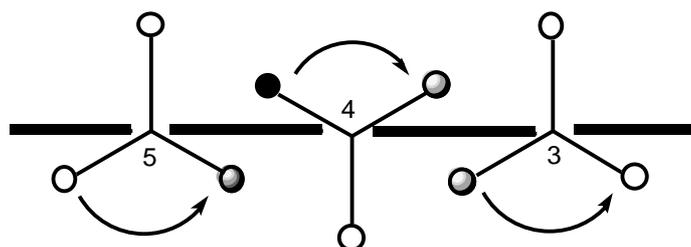


Veamos el caso de las 3,4-dialquil-tiazolintionas, moléculas en las cuales se observó por vez primera el efecto engranaje:



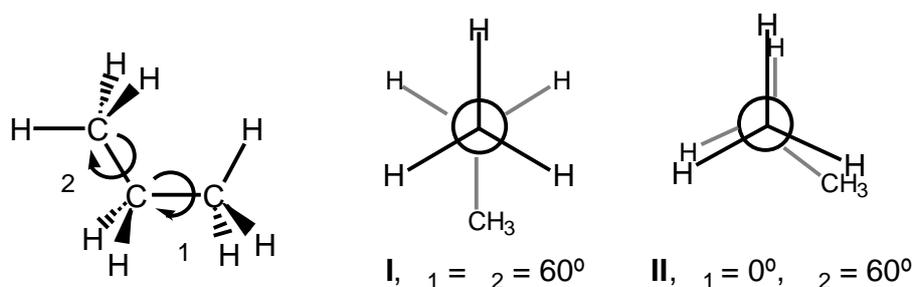
El espectro de ^1H RMN a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (100 MHz) del derivado 3,4-diisopropilo presenta las señales (en rojo) correspondientes a dos conformaciones. Un cálculo de tipo Westheimer indica que esas dos conformaciones son **A** (60%) y **B** (40%): la conformación del grupo R_3 (sobre el nitrógeno) depende de la conformación de R_4 (sobre el carbono): efecto engranaje.

Igualmente, cuando la naturaleza del sustituyente en posición 5 varía, las poblaciones conformacionales de R_3 y la barrera a la interconversión se ven modificadas: el efecto de R_5 se transmite a R_3 a través de R_4 :

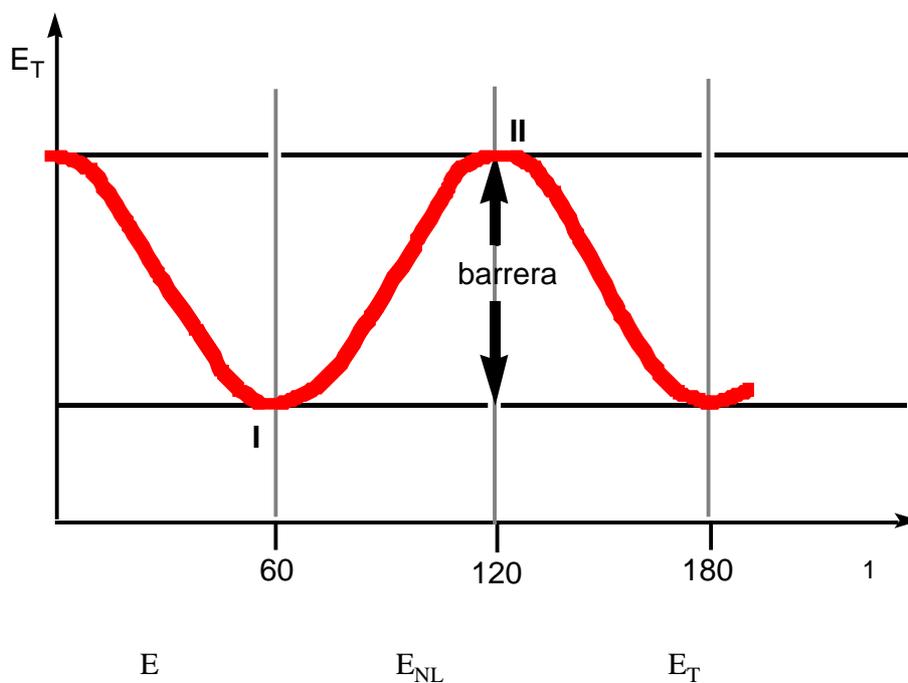


IIIb5. La barrera a la rotación del propano

El método de Westheimer ha sido aplicado a la rotación del propano. Su barrera a la rotación interna corresponde a la diferencia de energía entre los dos isómeros de rotación, **I** y **II**, definidos por los valores de los ángulos diedros α_1 y α_2 :



La conformación $\alpha_1 = \alpha_2 = 0^\circ$ (totalmente eclipsada) está muy desfavorecida y, por lo tanto, es muy poco importante. De todos modos no interviene en la barrera que es necesariamente un **puerto** de energía mínima (en el sentido de un **puerto de montaña** conocido con los nombres de minimax o punto de ensilladura). Además hay que recordar que E_T y E no cambian.



Conformación	α	E_{HH}	E_{CH}	E_T	
I	0	-0,970	-0,256	-1,226	
II	3,00	-0,899	-0,014	+2,087	$E = \text{II} - \text{I} = 3,314$

A ese valor calculado de $3,314 \text{ kcal mol}^{-1}$ corresponde un valor experimental de 3,2 a 3,5 kcal mol^{-1} . Como se vé, la barrera se debe esencialmente al término de Pitzer, las interacciones no enlazantes (E_{NL}) juegan un papel menor.

IIIc. Cálculos *ab initio*: Allen-Wolfe (efecto "gauche")

Los cálculos teóricos proporcionan una energía total, E_T . Allen propuso una descomposición de E_T en una suma de cuatro términos:

$$E_T = V_{ne} + V_{nn} + V_{ee} + T$$

V_{ne} = Atracción nuclear - electrónica

V_{nn} = Repulsión nuclear - electrónica

V_{ee} = Repulsión nuclear - nuclear

T = Energía cinética de los electrones

Hay varias maneras de reagrupar esas energías, una de las más interesantes es la de considerar las contribuciones atractivas y repulsivas ($E_T = V_{atr} + V_{rep}$):

$$V_{atr} = V_{ne}$$

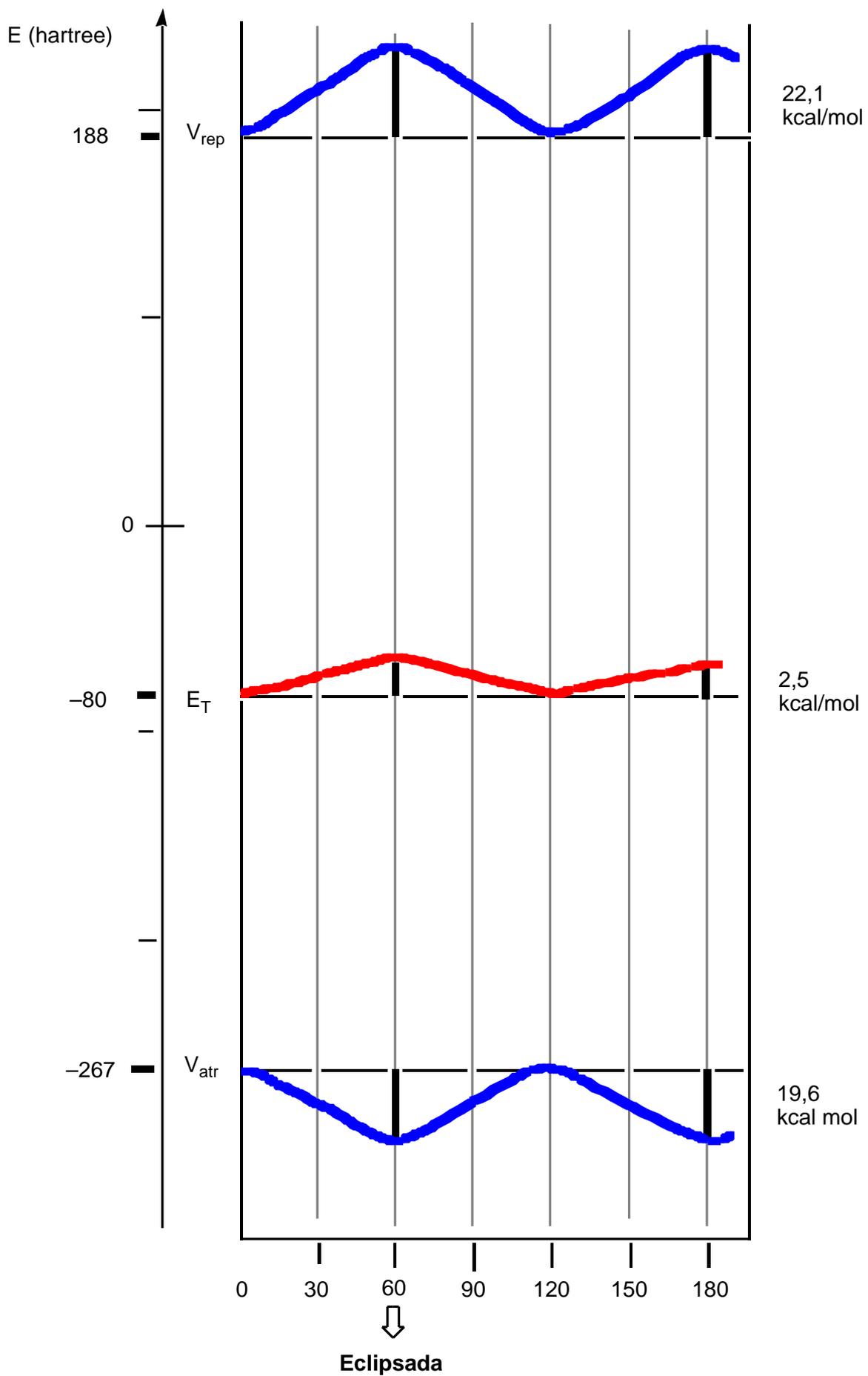
$$V_{rep} = V_{nn} + V_{ee} + T$$

Los resultados energéticos de los cálculos teóricos suelen ser expresados en **hartrees** (que antes se denominaban, unidades atómicas, **a.u.**). Es útil recordar los factores de conversión:

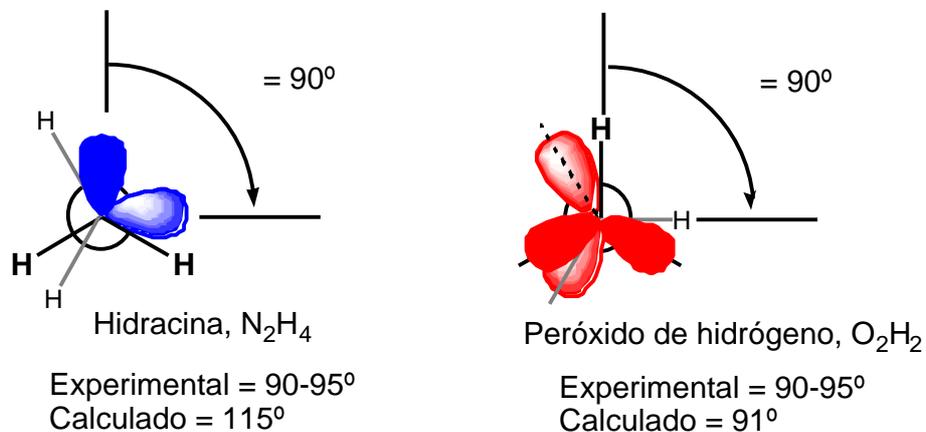
$$1 \text{ hartree} = 627,5095 \text{ kcal mol}^{-1} = 2625,50 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Por ejemplo, en el caso del etano, la barrera a la rotación es la suma de dos términos muy grandes y de signo contrario, lo cual siempre es delicado, aunque en este ejemplo sencillo, el valor calculado, $2,5 \text{ kcal mol}^{-1}$, es próximo del valor experimental. Como la componente repulsiva domina, se dice de la barrera del etano que es una barrera con dominante repulsiva. Es interesante notar que la atracción es máxima (en valor absoluto) para la conformación eclipsada.

La representación siguiente, en que la energía total viene dada en hartrees, obliga a exagerar mucho el perfil de las barreras en kcal mol^{-1} , de otra manera parecerían líneas rectas.



En 1972 Wolfe analizó el origen del efecto *gauche*. En análisis conformacional se conoce con este nombre a la tendencia de una molécula a adoptar la estructura que maximice el número de interacciones sesgadas (*gauche*) entre pares de electrones adyacentes y/o de enlaces polares:



Compuestos como la hidracina, el agua oxigenada y la hidroxilamina presentan este fenómeno que los cálculos de tipo Westheimer o Hendrickson no logran reproducir, tampoco los métodos semi-empíricos, únicamente los cálculos *ab initio* reproducen los valores experimentales de .

IV. LA MODELIZACIÓN DE LOS DISOLVENTES

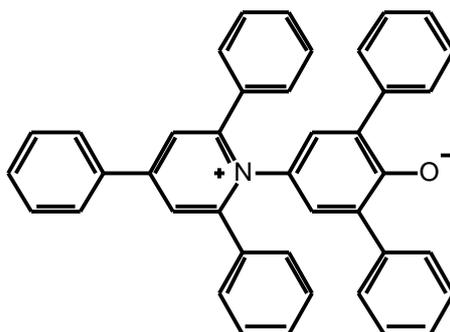
Hasta ahora hemos considerado a los disolventes, o bien constantes o bien por sus efectos en tanto que cavidad isótropa (modelo de Kirkwood-Westheimer) sobre las propiedades de los sustituyentes. Sin embargo, las reacciones usuales en química orgánica tienen lugar en disolución y, todos sabemos, la enorme influencia que tiene la naturaleza del disolvente sobre las constantes de equilibrio y sobre las velocidades de reacción (muchas reacciones sólo tienen lugar en determinados disolventes).

Por ello, ha existido mucho interés en modelizar el efecto del disolvente con ecuaciones inspiradas de la de Hammett.

IVa. Ecuaciones monoparamétricas

La escala más célebre de polaridad de un disolvente es la de Dimroth-Reichardt, $E_T(30)$, que

es una escala determinada por UV usando la variación de la posición de la banda de absorción del siguiente colorante (una betaina):



Las ecuaciones correspondientes serán (**a** es una constante de proporcionalidad):

$$\log (K/K_0) = a E_T(30)$$

$$\log (k/k_0) = a E_T(30)$$

IVb. Ecuaciones multiparamétricas

Naturalmente, la polaridad no es la única propiedad que caracteriza a un disolvente, en particular, su acidez y basicidad juegan un papel muy importante. Eso ha llevado a una serie de autores a proponer escalas multiparamétricas, cuya principal dificultad es evitar la correlación de los descriptores (problema de la ortogonalidad).

IVb1. Modelo de Koppel y Palm

Usa cuatro descriptores, parámetros, más un término constante **A₀**:

$$\mathbf{A} = \mathbf{A}_0 + \mathbf{yY} + \mathbf{pP} + \mathbf{eE} + \mathbf{bB}$$

A es una propiedad cualquiera (log **K**, log **k**, espectroscopía), **A₀** es la ordenada en el origen (**A** = **A₀** para la fase gas, ausencia de disolvente), **Y** es un parámetro que representa la polaridad del disolvente [**Y** = (ε - 1)/(ε + 2), ε es la constante dieléctrica, modelo de Kirkwood], **P** es un parámetro que representa la polarizabilidad del disolvente [**P** = (n² - 1)/(n² + 2), siendo n el índice de refracción], **E** es la acidez en el sentido de Lewis (solvatación electrófila) y **B** la basicidad de Lewis (solvatación nucleófila) . Los valores de **A₀**, **y**, **p**, **e** y **b** se determinan por regresión.

$$E = E_T(30) - 25,57 - 14,39 Y - 9,08 P$$

$$B = \nu_{OD}^0 - \nu_{OD} \text{ (vibración de alargamiento de } CH_3OD \text{ en diferentes disolventes)}$$

IVb2. Modelo de Kamlet y Taft

En su versión inicial y más utilizada se escribe así:

$$A = A_0 + s(\pi^* + d\delta) + a\alpha + b\beta$$

α , β y π^* son parámetros solvatocrómicos que se definen así: α es una escala de acidez por puentes de hidrógeno (*hydrogen-bond donor acidity, HBD*), β es una escala de basicidad por puentes de hidrógeno (*hydrogen-bond acceptor basicity, HBA*), π^* es una escala de polaridad/polarizabilidad (medida por UV sobre las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ –de ahí su nombre– de compuestos nitroaromáticos). Los valores de π^* están comprendidos entre 0,00 para el ciclohexano y 1,00 para el dimetilsulfóxido. El parámetro δ es un término de corrección de la polarizabilidad, que sólo toma tres valores: en general vale 0, salvo en disolventes alifáticos policlorados, $\delta = 0,5$, y en disolventes aromáticos ($\delta = 1,0$).

IVb3. Modelos de Drago y de Catalán

En 1992 Drago aborda el problema de una manera estadística (mínimos cuadrados) y propone el modelo siguiente:

$$\Delta\chi = E_A E_B + C_A C_B + PS' + W$$

$\Delta\chi$ corresponde en los modelos anteriores a $A - A_0$, es decir a un cambio en una propiedad físico-química. S' es un parámetro de polaridad del disolvente y P es la susceptibilidad del soluto a la polaridad. W es la ordenada en el origen, es decir el valor que toma $\Delta\chi$ cuando $E_A = C_A = P = 0$. E (electrostático) y C (covalente) son parámetros introducidos por Drago para describir las interacciones dador-aceptor en química de coordinación (acidez y basicidad de Lewis), E_A y C_B corresponden a interacciones electrostáticas del ácido y de la base y C_A y C_B son parámetros que describen el comportamiento covalente del ácido y de la base.

La contribución de Catalán ha consistido en obtener una serie de parámetros **limpios** es decir no contaminados con otras propiedades del disolvente. Así, ha introducido una escala de polaridad/polarizabilidad (**SPP**) que puede usarse en lugar de π^* , una escala de acidez de disolventes (**SA**) y otra de basicidad (**SB**). Su modelo sería pues:

$$\Delta\chi = \Delta\chi_0 + p\text{SPP} + a\text{SA} + b\text{SB}$$

PARTE II

V. Introducción

En la primera parte hemos presentado una serie de ecuaciones, de menor o mayor complejidad, que se pueden escribir así:

$$\mathbf{y} = \mathbf{a}_0 + \mathbf{a}_1\mathbf{x}_1 + \mathbf{a}_2\mathbf{x}_2 + \mathbf{a}_3\mathbf{x}_3 + \dots + \mathbf{a}_k\mathbf{x}_k + \varepsilon$$

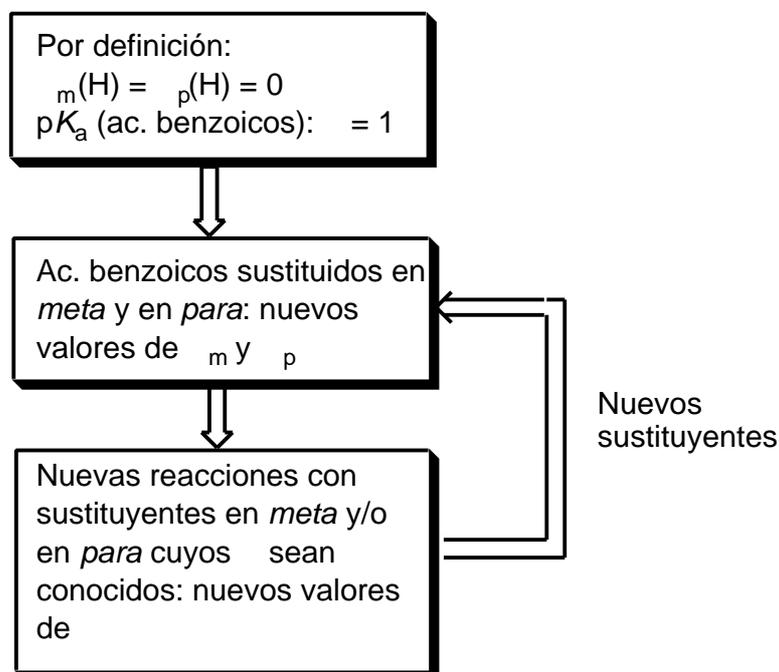
$$\mathbf{y} = \varepsilon + \beta_0 + \beta_j \mathbf{x}_j$$

donde \mathbf{y} es la respuesta experimental que se mide cuando las variables independientes \mathbf{x}_j toman ciertos valores; \mathbf{x}_j son las variables explicativas o independientes ($j = 1, 2, 3, \dots, k$), β_j son los coeficientes a estimar ($\beta = 0, 1, 2, 3, \dots, k$; β_0 es la ordenada en el origen o *intercept*). Finalmente ε representa el error experimental, también llamado residuo o ruido.

En concreto \mathbf{y} puede ser una constante de equilibrio (**K**), de velocidad (**k**) o sus logaritmos. Las variables \mathbf{x}_j son los parámetros de Hammett, de Taft, etc. (ρ , σ , σ^+ , σ^- , E_s, \dots) y β_j (a_1, a_2, \dots, a_k) los coeficientes del modelo (ρ , σ , σ^+ , σ^- , E_s , p , e , b, \dots).

Como ya hemos indicado esos valores se estimaron por regresión siguiendo una secuencia que hemos representado más abajo para la ecuación de Hammett. A medida que el bucle va siendo recorrido, las sustancias estudiadas se van alejando de los compuestos originales y el error se va acumulando. Eso llevó a Svante Wold a tratar todos los valores de ρ y de σ en un análisis estadístico global (regresión no lineal ya que $\rho\sigma$ es un producto) que daba igual peso a la definición original de Hammett que a todos los trabajos posteriores. Eso conduce a un conjunto homogéneo de valores, pero tiene el grave inconveniente que el resultado cambia a medida que se añaden nuevos

datos (nuevos valores de y). El tener un efecto de un flúor en *para*, $(F)_{para}$, que varíe con el tiempo (aunque, a la larga, se debería estabilizar) es algo que repugna al investigador, por lo que esta versión "estadística" ha sido abandonada.



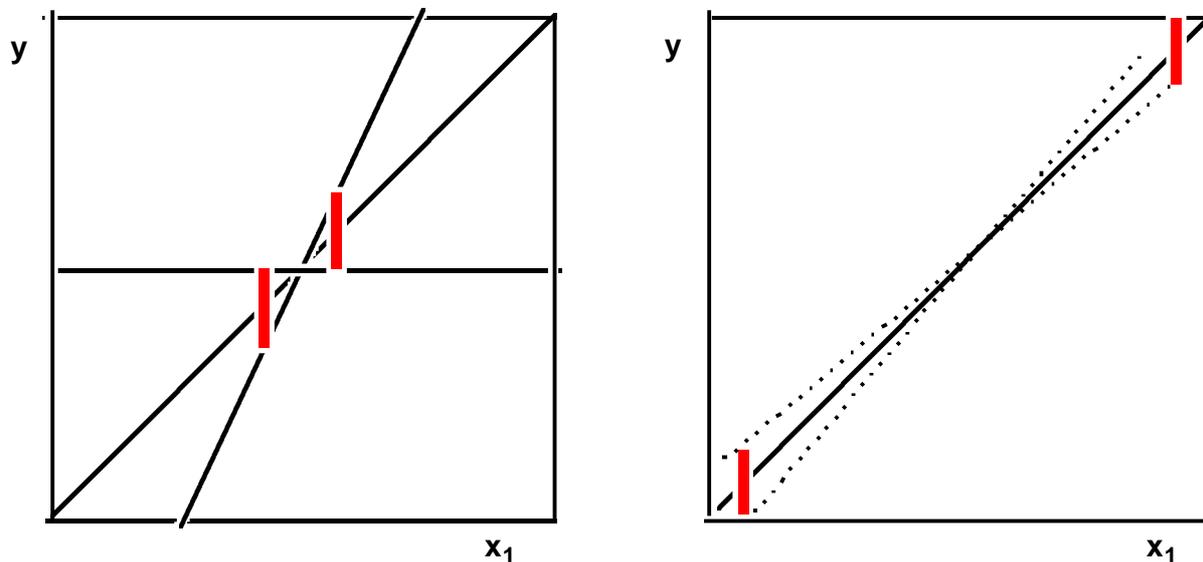
Todo el procedimiento arriba esquematizado se basa en el uso de la regresión ("**en función de lo que se sabe, dar una expresión aproximada de lo que se ignora**"), por lo tanto, unas nociones de los problemas metodológicos asociados a su uso son necesarias.

Recordemos: **por muy sofisticados que sean nuestros programas de tratamiento de datos y por muy rápidos y potentes que sean nuestros ordenadores, de una colección de datos sesgada, no obtendremos nunca un modelo correcto.**

Para sensibilizar al lector vamos a ilustrarlo con un ejemplo. Se trata de calcular los coeficientes de la ecuación $y = a_0 + a_1x_1$ y se dispone de dos respuestas que contienen un cierto error (barras rojas verticales). Si los experimentos se hacen cerca uno del otro (dibujo de la izquierda) la incertidumbre sobre a_0 y a_1 será enorme, sin embargo, si se hacen en los extremos del dominio experimental (dibujo de la derecha) el error será muy pequeño. Fíjense que esta conclusión es independiente del error de la medida (altura de las barras rojas) y sólo depende de su posición.

Naturalmente si el error es nulo (centro de la barra), entonces y sólo entonces, el resultado es

independiente de la posición, es decir de la metodología de la investigación experimental ("*experimental design*", diseño de experimentos). Es por esa razón por lo que ciertos investigadores son reticentes a usar tratamientos estadísticos de cálculos teóricos que, en principio, no tienen error (pueden contener aproximaciones, pero cada vez que se repiten dan un resultado idéntico).

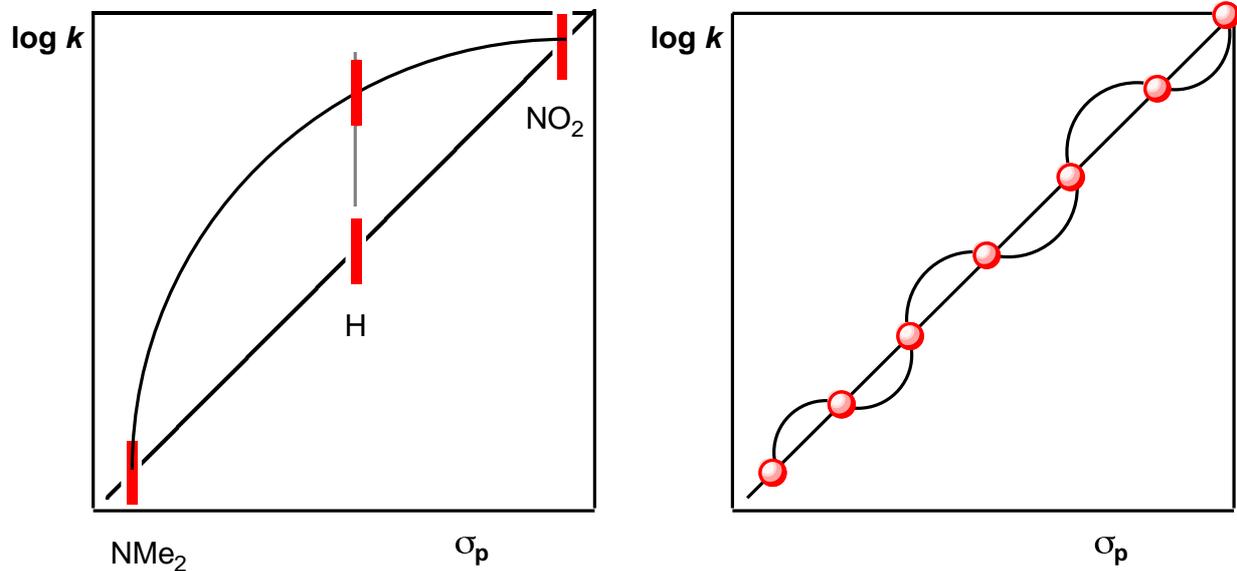


Imaginemos un diálogo entre un experimentador y un metodólogo. El primero quiere conocer el ρ de la reacción correspondiente a una serie de derivados bencénicos que supone obedecen a la ecuación de Hammett ($\log k = \log k_0 + \rho \sigma$). La respuesta del segundo será: mida la velocidad para los derivados $p\text{-NO}_2$ ($\sigma_p = 0,78$) y $p\text{-NMe}_2$ ($\sigma_p = -0,83$) [valores extremos de σ_p para compuestos "sencillos"] y con las medidas de $\log k$ calcule $\log k_0$ y ρ con buena fiabilidad.

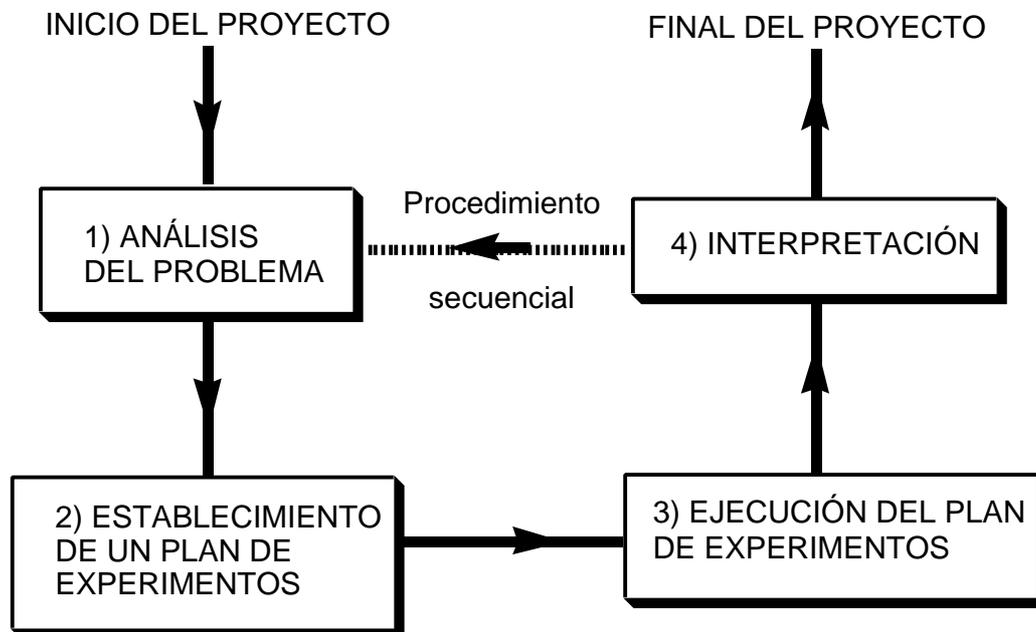
Pero, ¿y si la reacción no sigue la ecuación de Hammett?

Aquí aparece un problema metodológico fundamental. **No se puede demostrar que un modelo es verdadero, sólo se puede demostrar que es falso** (análogo a las tesis de Karl Popper). Por lo tanto, la pregunta "¿Pero y si no sigue la ecuación de Hammett?" no es correcta. Hay que plantear un modelo alternativo: ¿Y si fuese una curva en vez de una recta (por ejemplo, $\log k - \log k_0 = \rho \sigma^2$)?. En ese caso, la respuesta será: hay que hacer un punto en el medio (compuesto no sustituido, $\sigma_p = 0,00$). Haciendo eso, si el punto desvía más allá del error, se podrá demostrar que el modelo no corresponde a una recta, pero si se sitúa sobre la recta, eso no probará que el modelo es verdadero.

Por muchos puntos que se hagan, nunca podrá establecerse un modelo como verdadero: siempre habrá otro modelo (¿una senoide?) que pasará por todos los puntos. A lo sumo habrá que preferir el más sencillo (principio de parsimonia o navaja de Occam).



VI. Metodología de la investigación experimental: diseño de experimentos

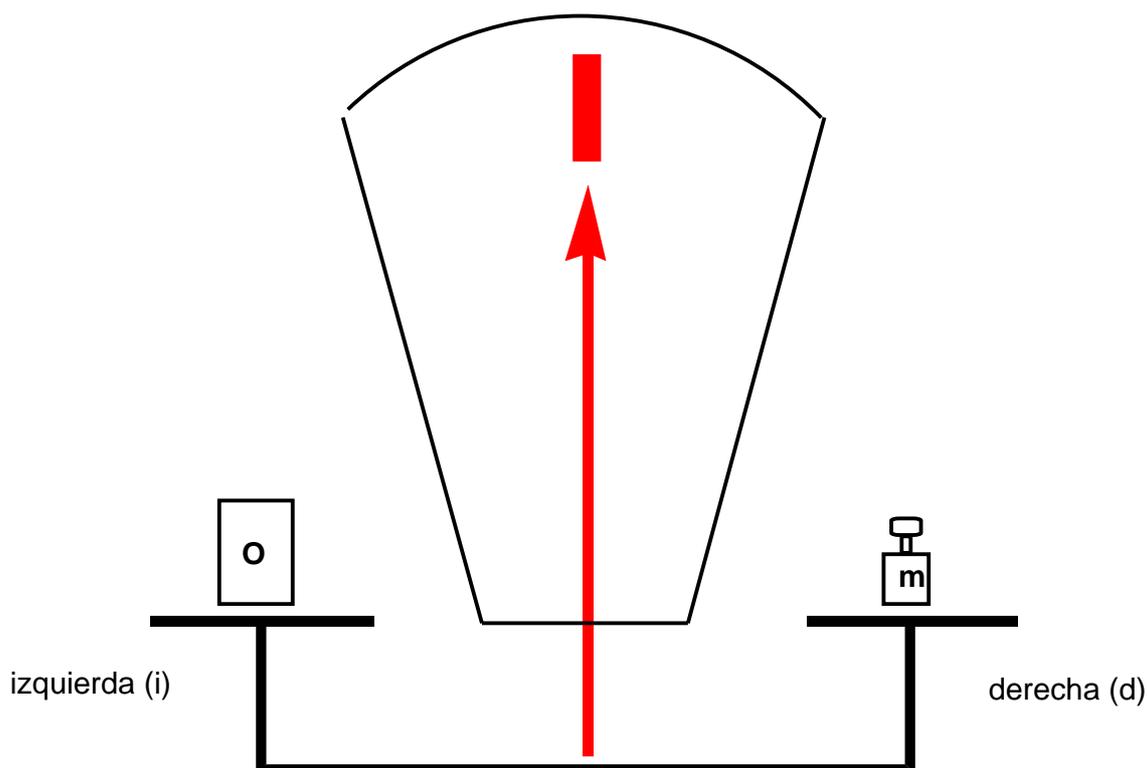


El modelo $y = \varepsilon + \beta_0 + \sum_{j=1}^{j=k} \beta_j x_j$ es lo que se conoce como **función o superficie de respuesta**.

VII. El problema de Hotelling

Uno de los ejemplos más utilizados, por su alto valor pedagógico, para demostrar matemáticamente el efecto de un plan de experimentos sobre los resultados obtenidos es el problema de la pesada de Hotelling (1944). Nosotros vamos a dar aquí una versión muy simplificada del problema y de su resolución.

Se trata de determinar las masas de tres objetos (O_1 , O_2 y O_3) con una balanza de doble plato usando unas "pesas" de masa conocida m . Como hay que determinar el **cero** de la balanza (β_0) y pesar tres objetos, habrá que hacer un número mínimo de 4 medidas. Tenemos la posibilidad de poner los objetos en el plato de la **derecha** o en de la **izquierda** y de pesarlos uno a uno o varios a la vez.



El primer experimentador sólo utiliza un plato de la balanza y procede así:

Pesada número	Estado del sistema	Resultado leído
1	Ningún objeto sobre los platos	y_1
2	O_1 sólo en el plato de la derecha	y_2
3	O_2 sólo en el plato de la derecha	y_3
4	O_3 sólo en el plato de la derecha	y_4

Esto se puede representar también como (matriz D del plan de experimento):

Pesada n°	O_1	O_2	O_3	Resultado
1	no	no	no	y_1
2	derecha	no	no	y_2
3	no	derecha	no	y_3
4	no	no	derecha	y_4

De una manera más condensada se representa así, donde 0 es ausencia del peso, 1 el objeto en el plato de la derecha y -1 el objeto en el plato de la izquierda:

$$D = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

La variancia de y_i , $\text{var}(y_i) = \sigma^2$. σ^2 es una constante relacionada con la balanza y con el observador y mide la dispersión de y_i (tanto más preciso es el individuo, más pequeño es σ^2). Supondremos que σ^2 no varía de un plan a otro.

Si procedemos de esa manera (es, en cierto modo, la manera intuitiva de proceder) es fácil demostrar que obtendremos una estimación de las masas de los objetos O_j con una variancia 2^{-2} .

El experimentador nº 2 también utiliza siempre el mismo plato pero pesa los objetos de dos en dos. He aquí su matriz de experimentos:

$$D = \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} O_1 \quad O_2 \quad O_3 \\ \hline 0 \quad 0 \quad 0 \\ 1 \quad 1 \quad 0 \\ 1 \quad 0 \quad 1 \\ 0 \quad 1 \quad 1 \end{array}$$

Por el simple hecho de pesar dos objetos a la vez, el segundo experimentador obtiene una estimación de las masas de los objetos O_j con una variancia 2^{-2} . ¡Ha multiplicado por dos su eficacia! Para obtener el mismo resultado, el experimentador nº 1 tiene que repetir **ocho veces** su plan de pesada.

El tercero decide utilizar los dos platos de la balanza:

$$D = \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} O_1 \quad O_2 \quad O_3 \\ \hline -1 \quad -1 \quad -1 \\ 1 \quad -1 \quad -1 \\ -1 \quad 1 \quad -1 \\ -1 \quad -1 \quad 1 \end{array}$$

que se interpreta así: la primera vez el experimentador coloca los tres objetos sobre el plato de la izquierda, etc. El cálculo conduce a una estimación de las masas de los objetos O_j con una variancia $2^{-2}/2$. ¡Aún mejor!

¿Que pasaría si en vez de empezar colando los tres objetos sobre el plato de la izquierda se colocan sobre el plato de la derecha? Eso es lo que hace el cuarto experimentador:

$$D = \begin{bmatrix} & O_1 & O_2 & O_3 \\ \hline & 1 & 1 & 1 \\ & 1 & -1 & -1 \\ & -1 & 1 & -1 \\ & -1 & -1 & 1 \end{bmatrix}$$

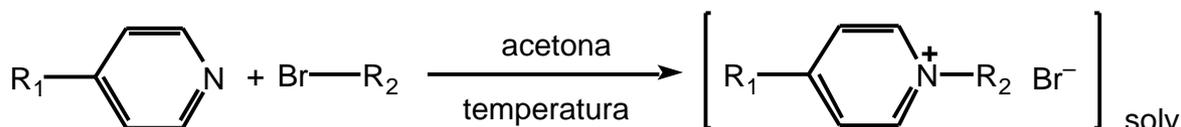
Con el sorprendente resultado de doblar otra vez la calidad de su trabajo ($2/4$).

Para todo problema que se pueda expresar con un modelo se puede encontrar una matriz de experimentos que cumpla con un criterio de **optimalidad** de dicha matriz ("*optimal design*").

VIII. Aplicaciones

VIIIa. Menshutkin

La reacción S_N2 entre aminas terciarias y halogenuros de alquilo para formar sales de amonio cuaternarias, se conoce con el nombre de reacción de Menshutkin. En el caso de piridinas sustituidas en posición 4 (para evitar efectos estéricos en *alfa* u *orto* respecto al N piridínico), la reacción se escribe así:



Para describir el sustituyente R_1 se usaron los parámetros de Taft σ_I y σ_R^+ ; para describir el sustituyente R_2 se usó el parámetro α^{ap} de Niclas y Häussner, válido para un disolvente como acetona. En fin, queda el efecto de la temperatura que se definió como $10^3/T$ (T en °C).

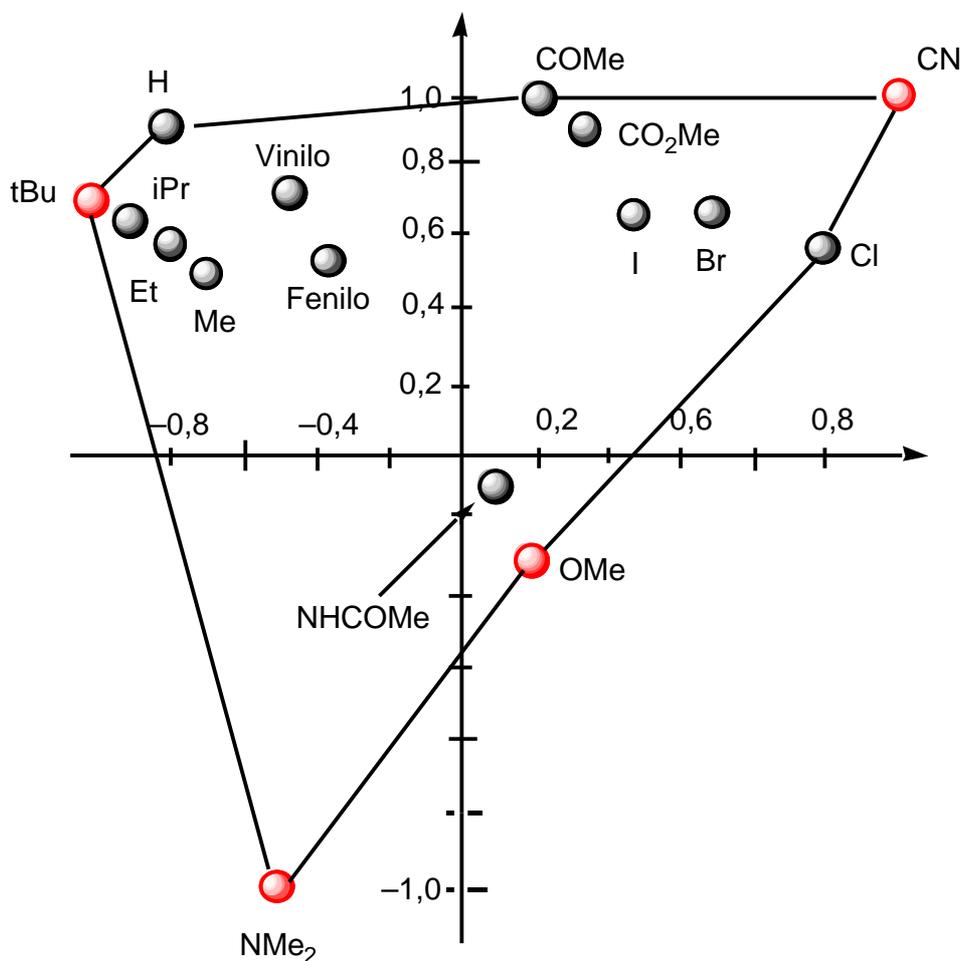
Se puede postular un modelo completo que relacione $\log k$ con todos los parámetros y todas sus interacciones. Un modelo tan complicado sólo es posible contemplarlo si se usa un diseño de experimentos para reducir el número de medidas a su estricto mínimo.

$$\log k = a_0 + a_1\sigma_I + a_2\sigma_R^+ + a_3\alpha^{ap} + a_4(10^3/T) + a_{12}\sigma_I\sigma_R^+ + a_{13}\sigma_I\alpha^{ap} + a_{14}\sigma_I(10^3/T) + a_{23}\sigma_R^+\alpha^{ap} + a_{24}\sigma_R^+(10^3/T) + a_{34}\alpha^{ap}(10^3/T) + a_{123}\sigma_I\sigma_R^+\alpha^{ap} + a_{124}\sigma_I\sigma_R^+(10^3/T) + a_{134}\sigma_I\alpha^{ap}(10^3/T) + a_{234}\sigma_R^+\alpha^{ap}(10^3/T) + a_{1234}\sigma_I\sigma_R^+\alpha^{ap}(10^3/T)$$

Gracias al programa NEMROD se construyó una matriz óptima de 16 experimentos, se llevaron a cabo los experimentos y se calcularon los coeficientes del modelo. A título de ilustración hemos representado el espacio de R_1 . Previamente se ha procedido al escalado de las variables x_1 y x_2 . Este procedimiento, también llamado codificación o **normación**, se hace mediante la fórmula que transforma las variables naturales (x_1 , x_2 , x_3 , $10^3/T$) en variables normadas y hace que estas últimas se sitúen todas en la zona de $-1,000$ a $1,000$:

$$x_i = (\text{variable natural} - \text{centro}) / \text{rango de variación}, r_i$$

En el espacio x_1, x_2 , los sustituyentes R_1 ocupan una porción del plano. El programa ha seleccionado los 4 sustituyentes marcados en rojo:

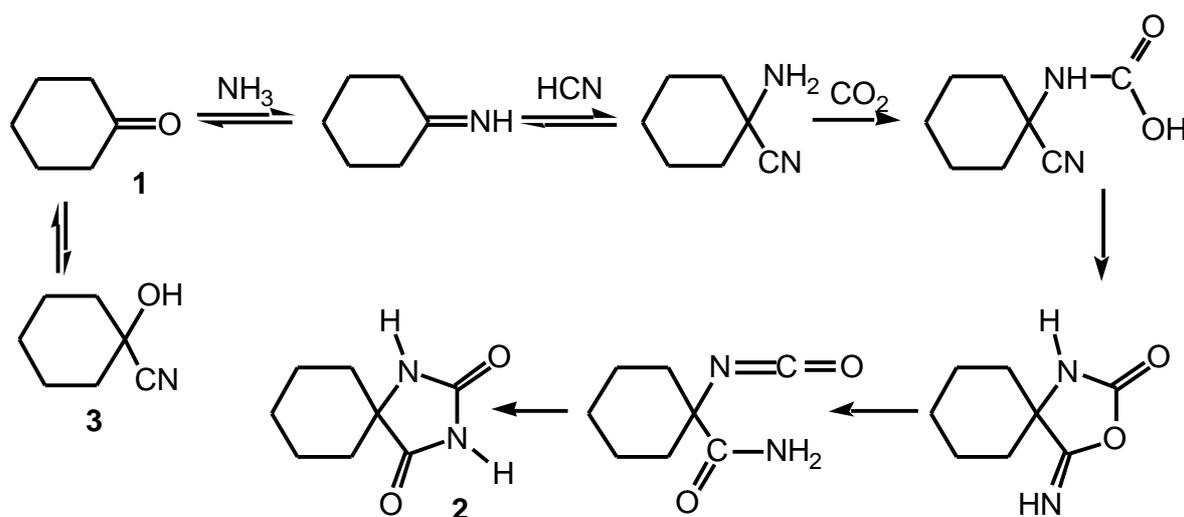


Debe quedar claro que el programa trabaja sobre un conjunto de puntos candidato, con sustituyentes R_1 y R_2 (y temperaturas) razonables **antes de empezar la parte experimental**. Los

puntos arriba representados corresponden a piridinas 4-sustituidas que el experimentador pensaba (o sabía) que se podían sintetizar. Constituían un espacio aceptable (en el caso ideal, un círculo), por lo que se procedió a la selección. El programa detecta (en espacios multidimensionales) situaciones inaceptables por las propiedades de la matriz de experimentos.

VIIIb. Bucherer-Bergs

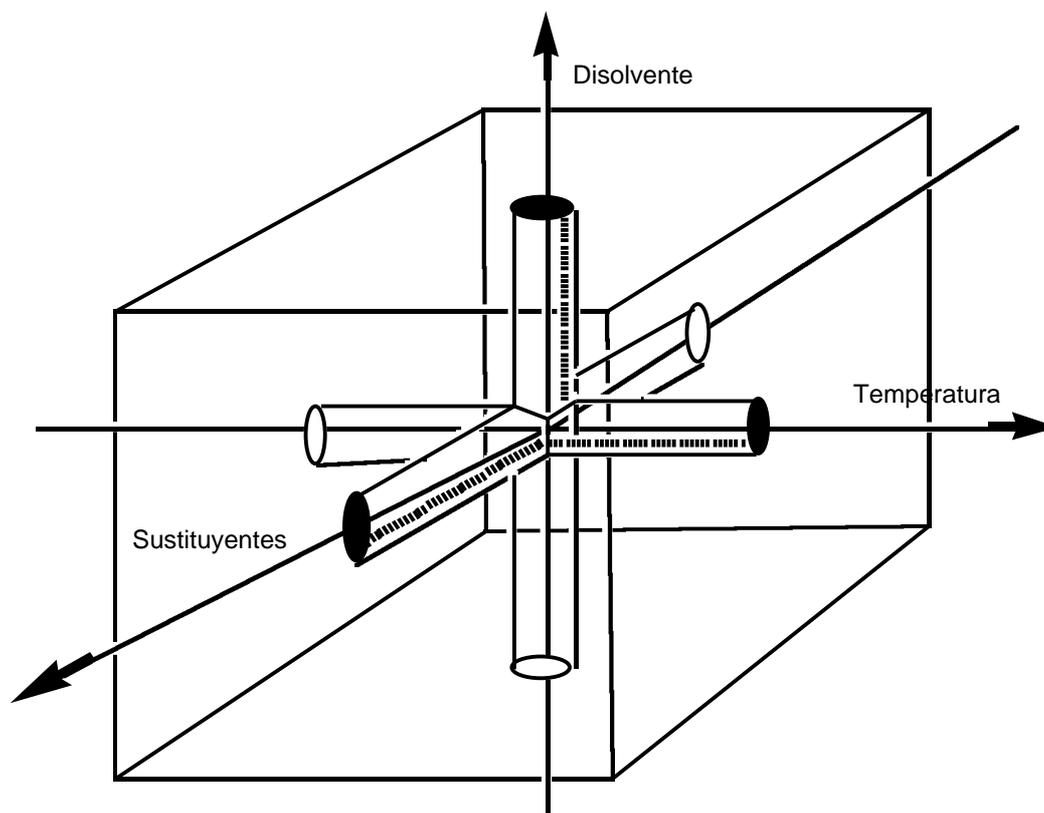
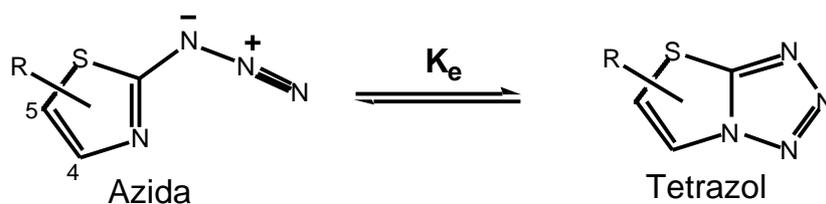
La reacción de Bucherer-Bergs es la manera más conocida de sintetizar hidantoinas. Por ejemplo, en el caso de la ciclohexanona:



Una matriz factorial fraccionaria de sólo 16 experimentos ha permitido el estudio del efecto de siete factores sobre el rendimiento de **2** (que varía entre 14 y 83%) y al mismo tiempo encontrar las mejores condiciones experimentales para preparar ese compuesto. Esta estrategia es muy superior a una optimización por el método Simplex.

VIIIc. Azida/tetrazol

Valores de 46 constantes de equilibrio azida/tetrazol, en el caso del tiazolo[3,2-*d*]tetrazol, han sido analizados usando un modelo lineal de primer grado (términos en $b_i x_i$) así como un modelo lineal con interacciones de primer orden (términos en $b_{ij} x_i x_j$).



Es un trabajo sobre la imposibilidad de realizar un estudio adecuado si la metodología no se usa **antes** de realizar los experimentos. Después de tres estudios **factor por factor**, es decir la influencia sobre K_e de los sustituyentes, de la temperatura y del disolvente (los tubos en el dibujo), se quisieron postular dos modelos, uno lineal de primer grado y otro lineal comprendiendo términos de interacción:

$$\log K_e = \log K_0 + \rho_4 \sigma_m + \rho_5 \sigma_p + yY + bB + t(10^3/T)$$

$$\log K_e = \log K_0 + \rho_4 \sigma_m + \rho_5 \sigma_p + yY + bB + t(10^3/T) + a_{12} \sigma_m \sigma_p + a_{13} \sigma_m Y + a_{14} \sigma_m B + a_{15} \sigma_m (10^3/T) + a_{23} \sigma_p Y + a_{24} \sigma_p B + a_{25} \sigma_p (10^3/T) + a_{34} YB + a_{35} Y(10^3/T) + a_{45} B(10^3/T)$$

En dichas ecuaciones se usan para describir R los coeficientes de Hammett, σ_m y σ_p , según que esté en posición 4 ó 5 del tiazol, los coeficientes **Y** y **B** de Palm para describir el disolvente y ($10^3/T$, T en °C) para definir la temperatura.

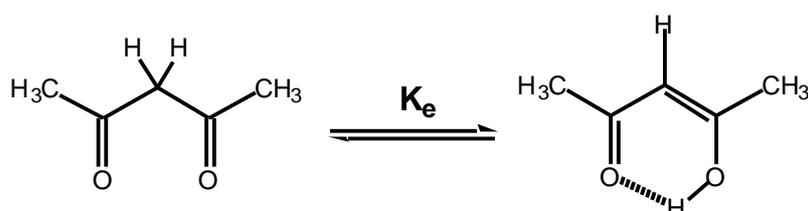
Como debe ser ya evidente, para explorar el dominio experimental (el volumen del cubo) hay que situar los puntos en los vértices del cubo ¡no en el interior de los tres tubos! Desgraciadamente, en este ejemplo se habían hecho los experimentos antes de la reflexión metodológica y, por lo tanto, no era posible obtener coeficientes fiables para ningún modelo. A pesar de ello, la utilización de métodos como la regresión cresta (*ridge regression*) o el análisis de la inflación, se pudo, en parte, corregir los defectos.

VIII d. Ceto/enol.

La metodología de diseños óptimos, en su variante **informativa** ha sido aplicada a dos modelos empíricos de disolvente, el de Koppel y Palm y el de Kamlet y Taft. Se obtienen así una serie de conjuntos de tamaño creciente, que son soluciones óptimas, que pueden usarse en química orgánica física.

Por ejemplo, para el primer modelo (en **Y**, **P**, **B**, **E**) la solución óptima comprende siete disolventes: tetracloruro de carbono, yodobenceno, dioxano, diisopropilcetona, dimetilsulfóxido, metanol y alcohol bencílico. Si se restringe la elección a un subconjunto de 45 disolventes corrientes, los siete disolventes son: metanol, alcohol bencílico, tetracloruro de carbono, nitrobenceno, dioxano, acetona y dimetilsulfóxido. Para el modelo de Kamlet y Taft (en π^* , β , α), la solución óptima comprende cuatro disolventes: *tert*-butanol, alcohol bencílico, tetracloruro de carbono y dimetilsulfóxido.

Esta metodología se ha aplicado al estudio del equilibrio ceto/enol de la acetilacetona:



La determinación de K_e en diez disolventes elegidos con el criterio de *D*-optimalidad, llevó a la conclusión que ambos modelos son parecidos, siendo una más preciso (Koppel-Palm) y otro más robusto (Kamlet-Abboud-Taft).

SABER MÁS

Parte I

- N. B. Chapman, J. Shorter, Eds. *Advances in Linear Free Energy Relationships*, Plenum Press, London and New York, **1972**.
- N. B. Chapman, J. Shorter, Eds. *Correlation Analysis in Chemistry*, Plenum Press, London and New York, **1978**.
- Ch. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1990**.
- R. M. Claramunt, Tema 3, *Relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) en el diseño de fármacos*, en "Fármacos y Medicamentos", UNED, Madrid, 2003.
- J. Elguero y otros: Recherches dans la serie des azoles. **XXXV**. Relations basicité- structure dans la série du pyrazole. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 5009. Recherches dans la série des azoles. XL. Relations basicité-structure dans la série des pyrazolines-2. 1re partie: Pyrazolines non *N*-substituées et *N*-méthylées, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 2054. Recherches dans la série des azoles. LXXXVIII. Etude cinétique du mécanisme de bromation de *N*-aryl pyrazolines, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 4132. ρ -Values of *N*-substituted azoles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 449. Equilibre acido-base dans les diazoazoles, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1609. Etude de l'équilibre azido/tetrazole dans la série du thiazolo[2,3-*e*]tetrazole. **III**. Effets des substituants, *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, 14, 1299. Proton, carbon-13, and fluorine-19 NMR study of *N*-arylpyridinium salts: Attempted calculations of the ρ_I and ρ_R values for *N*-pyridinium substituents, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1981**, 46, 584. Studies on the azole series. Part **101**. Determination by ^{19}F NMR spectroscopy of the ρ_I and ρ_R parameters of *N*-substituted azoles. *J. Chem. Res.*, **1981**, 364. Effet des substituants aromatiques en RMN du carbone-13: Extension du modèle de Smith et Proulx aux composés heterocycliques et analyse statistique des résultats, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1987**, 96, 603. Effects of the heteroaromatic moiety on spectroscopic properties, $\text{p}K_a$ and reactivity of azoles: a chemometric study. *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 3, 651. Correlación de propiedades RMN de pirazoles *N*-sustituídos con parámetros electrónicos del sustituyente. *Afinidad*, **1993**, 50,

383. The solvatochromism of sterically hindered stilbazolium betaines and its relationship to Reichardt's $E_T(30)$ scale: the problem of the measurement of the polarity vs. the acidity of alcohols. *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 2445. Empirical modelling of solvent polarity scales. *Gazz. Chim. Ital.*, **1996**, 126, 307.

Parte II

R. Phan Tan Luu, D. Feneuille, D. Mathieu, *Methodologie de la recherche expérimentale*, Laboratoire de Prospective Réactionnelle et d'Analyse de l'Information, Aix-en-Provence, **1976**.

G. E. P. Box, W. G. Hunter, J. S. Hunter, *Statistics for Experimenters*, Wiley, New York, **1978**.

G. E. P. Box, N. R. Draper, *Empirical Model-Building and Response Surfaces*, Wiley, New York, **1987**.

J. Elguero, *El empleo de las matemáticas en la investigación farmacéutica*, *Anal. Real Acad. Farm.*, **1981**, 47, 137-146.

R. Carlson, *Design and Optimization in Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, **1992**.

R. Phan Tan Luu, J. Elguero y otros: Plans d'expériences. I. Analyse du mécanisme de formation des diméthyl-1,3 et -1,5 pyrazoles par action de la méthylhydrazine sur la diméthoxy-4,4 butanone-2 en présence d'acide. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1977**, 1163. Plans d'expériences. III. Analyse d'un cas d'alcoylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. *An. Quím.*, **1979**, 75, 729. Etude de l'équilibre azido/tétrazole dans la série du thiazolo[3,2-d] tétrazole. IV. Etude simultanée des effets de solvant, des substituants et de la température sur la constante d'équilibre: termes principaux et termes d'interaction. *An. Quím.*, **1980**, 76, 211. Application des méthodes modernes de construction de matrices d'expériences optimales. I. Examen critique des résultats cinétiques obtenus par Pivovarov, Istomin et collaborateurs dans la solvolysé des bases de Mannich dinitrés. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1980**, 89, 267. Application des méthodes modernes de construction de matrices d'expériences optimales aux modèles Free-Wilson, *Eur. J. Med. Chem.*, **1983**, 18, 359. Application of the modern methods of building optimum experimental matrices. II. A study of the Menschutkin reaction, *J. Chim. Phys.*, **1981**, 78, 805. Utilisation des plans factoriels fractionnaires pour l'étude de la réaction de Bucherer-Bergs: synthèse de la cyclohexane spirohidantoïne. *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 21, 1527. Application of experimental design methodology to the study of the synthesis of nucleosides. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1988**, 97, 867. Application of optimal design methodology to the phase transfer catalytic benzylation of malononitrile. *Chemometrics Intelligent Lab. Systems*, **1990**, 9, 287. Statistical analysis of solvent scales.

Part 1. *An. Quím. Int. Ed.*, **1997**, 93, 71. Statistical analysis of solvent scales. Part 2. *An. Quím. Int. Ed.*, **1997**, 93, 295. The "informative" approach to statistical analysis of aromatic substituent parameters. *An. Quím. Int. Ed.*, **1997**, 93, 371. Aromatic Photosubstitution. III. Application of the experimental design methodology to the study of the photocyanation of 1-nitronaphthalene. *Mod. Chem.*, **1999**, 136, 525.

Direcciones útiles en la red:

<http://wulfenite.fandm.edu/Data%20/Data.html>

http://www.outplay.com/technotes/qsar_full.htm

<http://www.chem.swin.edu.au/modules/mod4/qsarwebp4.html>

gear effect: http://chirbase.u-3mrs.fr/chirbase/pub/gear_eff.htm