

La relación entre la conformación y la reactividad

F. Rafael Ramos-Morales y Bárbara Gordillo*

Abstract

Organic compounds are a mixture of isomers interconverting with each other by means of rotation around single bonds (conformers) at room temperature.

Individual properties of conformers such as reactivity are properly described by the Curtin-Hammett principle as well as the Winstein-Holness equation. A revision of these principles and some examples are included in this work.

Sinopsis

Este artículo está dirigido a los estudiantes de licenciatura y posgrado en Química. Su contenido podría ser usado como material de apoyo para los profesores de Química Orgánica de nivel superior interesados en enseñar mecanismos de reacción y teoría.

Los dos ejemplos que se presentan en el manuscrito son representativos del campo de aplicación del denominado principio de Curtin-Hammett, que relaciona la conformación con la reactividad molecular. El primero consiste en dar evidencia de un mecanismo de reacción a través de la evaluación de los parámetros cinéticos que la caracterizan. Otros ejemplos recientes se pueden encontrar en (Roth, 1996; Moreno-Mañas, 1992).

En el segundo ejemplo se evalúa una constante de equilibrio conformacional por medio de la ecuación de Winstein-Holness utilizando el así llamado método cinético del análisis conformacional. Este método es una alternativa útil para aquellos casos donde los métodos espectroscópicos modernos no se puedan aplicar debido a la no observación de la descoalescencia de la señales que indica la presencia de un equilibrio conformacional rápido entre conformeros.

Introducción

En el desarrollo de las disciplinas relacionadas con la Química, la aplicación de métodos y técnicas analíticas de gran precisión juegan un papel muy importante para determinar las propiedades moleculares y el mecanismo de los procesos asociados con la estructura química.

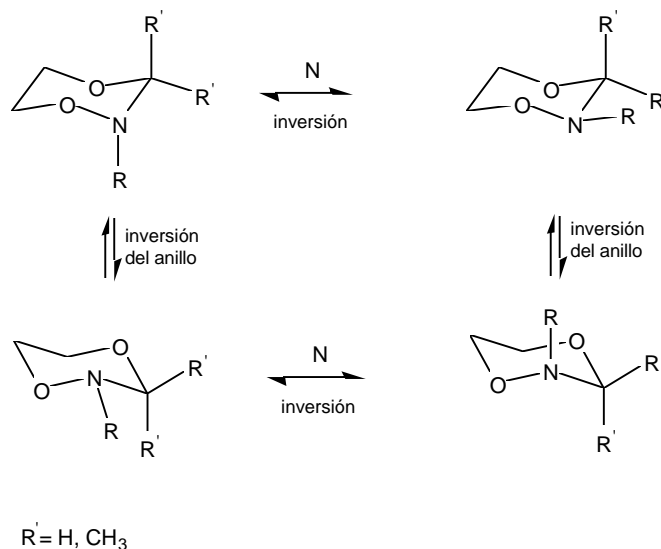


Figura 1. Procesos conformacionales en 1,4,2-dioxazinas.

Los compuestos orgánicos distan mucho de ser uno solo en el sentido formal de pureza; esto es, normalmente son una mezcla de uno o más isómeros conformacionales (aquellos que se interconvierten por rotación alrededor de enlaces sencillos). Esta interconversión no se observa a temperatura ambiente debido a que la velocidad con la que procede es muy alta y, por lo tanto, las propiedades individuales de cada una de las especies isoméricas no son fáciles de determinar. Sin embargo, puesto que los isómeros conformacionales son a menudo diastereómeros (estereoisómeros que no son imágenes en el espejo) sus reactividades y parámetros asociados pueden ser diferentes para cada uno (Oki, 1984). Por ejemplo, nótese en la figura 1 que los distintos procesos conformacionales que ocurren en 1,4,2-dioxazinas generan productos diastereoméricos (Jones, 1974).

A continuación se discutirán los métodos usados en el análisis de la relación conformación-reactividad y se analizarán algunos ejemplos de su aplicación.

Planteamiento de los métodos

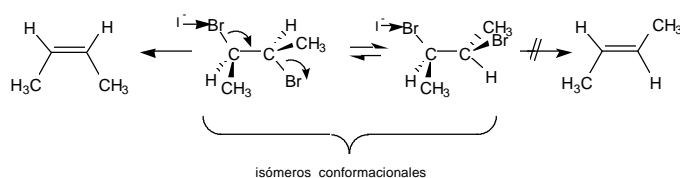
- Principio de Curtin-Hammett
- Ecuación de Winstein-Holness

Para entender mejor la relación de la reactividad con la estructura y la conformación molecular, debemos explicita-

*Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Av. IPN esq. Ticomán, Col. Zacatenco, México D.F. CP 07000, Apdo. Postal 14-740.

Recibido: 28 de marzo de 1996; Aceptado: 9 de junio de 1996.

A. Eliminación anteriplanar (E2) de bromo a partir del 2,3-dibromo butano.



B. Eliminación antiperiplanar en 2-bromo-4-fenil-ciclohexanoles.

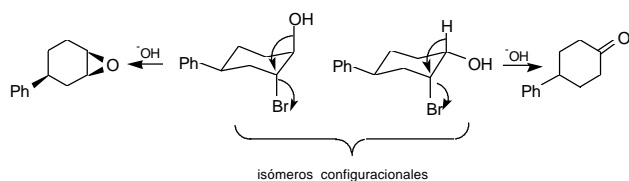
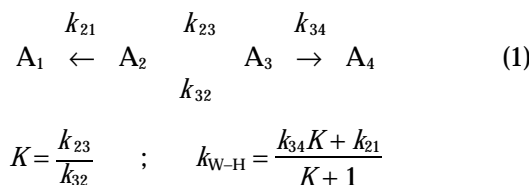


Figura 2. El proceso de eliminación antiperiplanar en especies isoméricas.

mente reconocer qué tanto los estados basales como los estados de transición pueden existir en más de una conformación (sistemas conformacionalmente móviles). En estos sistemas los factores estéricos y estereoelectrónicos influyen en la reactividad y composición del producto de una reacción y dependen ambos de la conformación. En contraste con los sistemas conformacionalmente rígidos en donde la reactividad y la composición del producto se correlacionan directamente con la configuración (Eliel, 1994), ver los ejemplos de la figura 2.

Un modelo cinético simple que ejemplifica el efecto de la conformación sobre la reactividad química se muestra en la siguiente ecuación (Eliel, 1994):



En este ejemplo, dos diferentes conformaciones A_2 y A_3 de la misma molécula reaccionan con constantes de velocidad k_{21} y k_{34} respectivamente para dar los productos A_1 y A_4 . Una variable importante de considerar, es la magnitud de las constantes de velocidad de la interconversión conformacional k_c (k_{23} y k_{32}) en relación con las constantes de velocidad que miden la reactividad de cada uno de los conformeros k_r (k_{21} y k_{34}). El caso más general se presenta cuando las constantes de velocidad de la inversión confor-

macional son mucho mayores que las velocidades de reactividad química, lo que permite establecer las condiciones para el tratamiento de Curtin-Hammett/Winstein-Holness (C-H/W-H) (Eliel, 1957; Seeman, 1983, 1986) en donde esta relación se expresa por:

$$k_c \gg k_r \quad (k_{23}, k_{32} \gg k_{21}, k_{34})$$

La ecuación (1) tiene tres parámetros asociados medibles experimentalmente (Seeman, 1983):

a) la distribución en el equilibrio de A_2 y A_3

$$\frac{[A_3]}{[A_2]} = K$$

b) la proporción de los productos

$$\frac{[A_4]}{[A_1]} = P$$

c) la constante de velocidad empírica de la reacción

$$k_{W-H}$$

El principio de Curtin-Hammett

Este principio fue propuesto por D.Y. Curtin y G.P. Hammett en los años cincuenta, con la idea de proporcionar un tratamiento para diferenciar la distribución de una población conformacional en el estado basal (en equilibrio) de un sistema conformacionalmente móvil con la proporción del producto final de una reacción en donde participan ambos conformeros (Gold, 1983). Es decir, si en una reacción química se obtiene un producto (A_1) a partir de un isómero conformacional (A_2) y otro diferente (A_4) a partir del otro conformero (A_3) (suponiendo que estos dos isómeros se interconvierten rápidamente en relación con la velocidad de formación de los productos y que los productos no se interconvierten), la composición de los productos no depende prácticamente de las proporciones relativas de los isómeros conformacionales en el sustrato, sino de la diferencia en las energías libres de Gibbs (ΔG^\ddagger) de los estados de transición respectivos, figura 3 (Seeman, 1978).

De acuerdo con la figura 3, la proporción de los productos se da por la ecuación.

$$\frac{[A_4]}{[A_1]} = e^{-\Delta G_{ET}^\ddagger / RT} \quad (2)$$

La relación entre el ΔG_{ET}^\ddagger y la población conformacional (K) se puede deducir al considerar que la transformación de cada conformero (A_2 y A_3) en los productos A_1 y A_4 respectivamente, sigue una cinética de primer orden (ecuaciones 3 y 4).

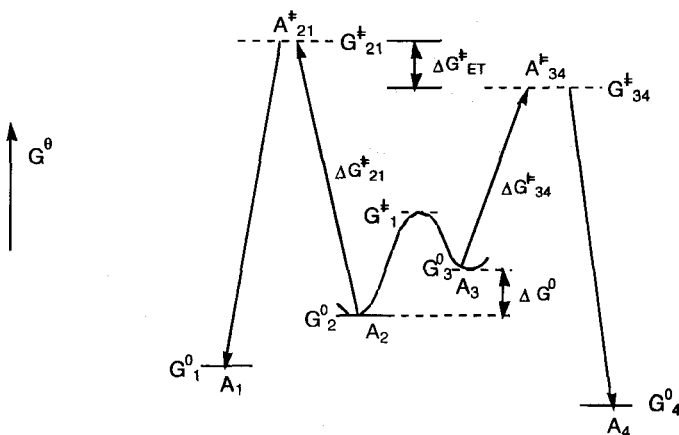


Figura 3. Diagrama energético de un sistema cinético que ejemplifica el efecto de la conformación sobre la reactividad química.

$$\frac{d[A_1]}{dt} = k_{21}[A_2] \quad (3)$$

$$\frac{d[A_4]}{dt} = k_{34}[A_3] \quad (4)$$

De manera que, al dividir la ecuación (4) entre la (3), se obtiene la ecuación (5), e integrando (5), la ecuación (6).

$$\frac{d[A_4]}{d[A_1]} = \frac{[A_3]k_{34}}{[A_2]k_{21}} \quad (5)$$

$$\frac{[A_4]}{[A_1]} = \frac{[A_3]k_{34}}{[A_2]k_{21}} = K \frac{k_{34}}{k_{21}} \quad (6)$$

La ecuación (6) es válida para los sistemas en donde

$$k_{23}, k_{32} \gg k_{21}, k_{34}.$$

Finalmente, para llegar a la expresión clásica de Curtin-Hammett (ecuación 10), sólo es necesario sustituir la ecuación de Gibbs (ecuación 7) y las de Eyring (ecuación 8) y (ecuación 9), y la ecuación (2) en la ecuación (6).

$$K = e^{-\Delta G^0/RT} \quad (7)$$

$$k_{21} = AT e^{-\Delta G_{21}^*/RT} \quad (8)$$

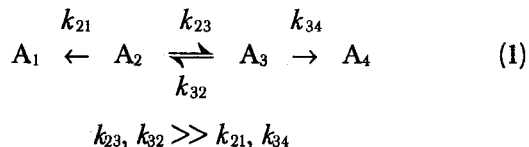
$$k_{34} = AT e^{-\Delta G_{34}^*/RT} \quad (9)$$

$$\Delta G_{ET}^* = \Delta G_{34}^* + \Delta G^0 - \Delta G_{21}^* \quad (10)$$

De esta manera, el principio de Curtin-Hammett provee las bases para entender por qué un producto mayoritario puede provenir de un conformero menos estable (McKenna, 1974).

La ecuación de Winstein-Holness

Como un complemento al tratamiento hecho por Curtin-Hammett a los sistemas que cumplen con la ecuación (1), S. Winstein y N.J. Holness (Winstein, 1955) casi simultáneamente a E.L. Eliel y R.S. Ro (Eliel y Ro, 1956) propusieron otro tratamiento que permite el cálculo de la constante de velocidad total para la formación de los productos A₁ y A₄ en un compuesto que se invierte conformacionalmente.



El tratamiento empieza por considerar que la velocidad total de la formación de los productos se establece por la ecuación (11).

$$\frac{d[\text{produc}]}{dt} = \frac{[A_1]}{dt} + \frac{[A_4]}{dt} = k_{21}[A_2] + k_{34}[A_3] \quad (11)$$

Se define entonces la velocidad empírica total de la reacción (k_{W-H}) por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{d[\text{produc}]}{dt} = \frac{[A_1]}{dt} + \frac{[A_4]}{dt} = k_{W-H}([A_2] + [A_3]) \quad (12)$$

Combinando las ecuaciones (11) y (12) se obtiene la ecuación (13)

$$k_{21}[A_2] + k_{34}[A_3] = k_{W-H}([A_2] + [A_3]) \quad (13)$$

resolviendo para k_{W-H} se obtiene

$$k_{W-H} = \frac{k_{21}[A_2]}{[A_2] + [A_3]} + \frac{k_{34}[A_3]}{[A_2] + [A_3]} \quad (14)$$

por lo tanto:

$$k_{W-H} = \chi_2 k_{21} + \chi_3 k_{34} \quad (15)$$

generalizando

$$k_{W-H} = \sum_i \chi_i k_i \quad (16)$$

en donde

$$\chi_i = \text{fracción molar del conformero } i$$

Para sistemas cinéticos que se ajustan al comportamiento expresado en la ecuación (1) se puede resolver K en función de k_{21} , k_{34} y k_{W-H} de la ecuación (15) generando la ecuación (17).

$$K = \frac{k_{21} - k_{W-H}}{k_{W-H} - k_{34}} \quad (17)$$

Así pues, el propósito específico de la ecuación de Winstein-Holness es proveer un método cinético para el análisis conformacional. Conjuntando los tratamientos de C-H/W-H podríamos decir que ellos tratan de cumplir con dos propósitos fundamentales.

1) deducir de la ecuación (6) los parámetros cinéticos k_{21} y k_{34} que permitan estudiar los mecanismos de las reacciones que se sujeten al principio de Curtin-Hammett [$k_c \gg k_r$ en la ecuación (1)].

2) usar la ecuación de Winstein-Holness (17) como base para la evaluación del equilibrio conformacional de un sistema sujeto al comportamiento mostrado en la ecuación (1) en donde $k_c \gg k_r$.

Estos tratamientos se pueden comprender mejor si los correlacionamos con algunos ejemplos que los involucran.

Ejemplo 1. Determinación de los parámetros cinéticos (k)

Un ejemplo elegante de la aplicación del tratamiento C-H/W-H fue provisto por Seeman y col. (Seeman, 1980; Seeman, 1986). En este trabajo los autores encontraron los parámetros cinéticos que caracterizan a la reacción de yodometilación de 1-metil-2-arilpirrolidonas (figura 4).

En esta reacción se encontró que la velocidad de inversión en el átomo de nitrógeno es mucho mayor que la velocidad de alquilación del mismo, por lo que cumple con el requisito C-H/W-H.

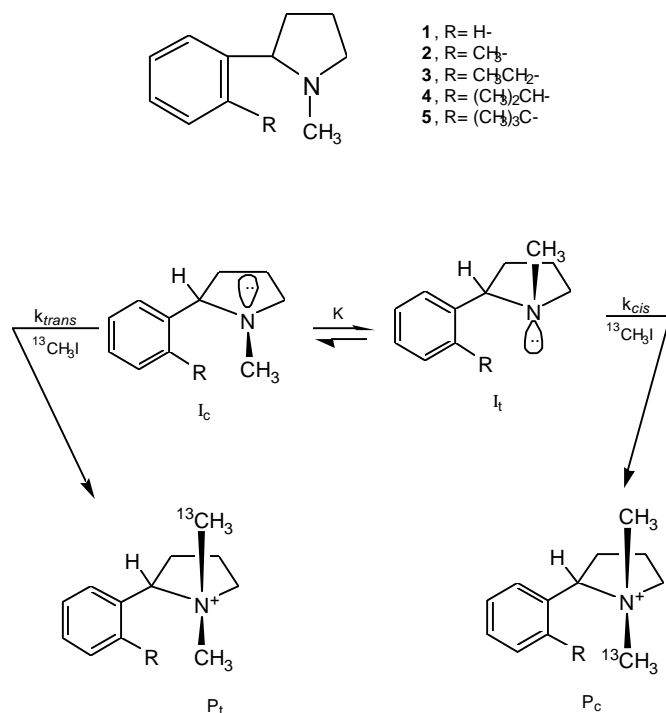


Figura 4. Yodometilación de 1-metil-2-arilpirrolidonas.

La relación de los productos (P) y de los invertómeros (I) está dada por las ecuaciones 18 y 19 respectivamente.

$$\frac{[P_c]}{[P_t]} = K \frac{k_{cis}}{k_{trans}} \quad (18)$$

$$K = \frac{[I_t]}{[I_c]} \quad (19)$$

Para poder determinar k_{cis} y k_{trans} se evaluaron por medio de experimentos independientes tres parámetros:

a) la proporción del producto

$$\frac{[P_c]}{[P_t]} = P \quad (\text{determinada por RMN de } ^{13}\text{C})$$

b) la constante de velocidad empírica k_{W-H} determinada por conductimetría

$$k_{W-H} = \chi_{(I_{cis})} k_{trans} + \chi_{(I_{trans})} k_{cis} \quad (\chi = \text{fracción molar}), y$$

c) la constante de equilibrio K determinada por la reacción irreversible de apagamiento de las pirrolidonas con un ácido fuerte

$$K = \frac{[I_t]}{[I_c]}$$

En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos para las diferentes pirrolidonas sustituidas.

Debido a factores de tipo estérico y estereoelectrónico (Forster, 1977; Charton, 1978), la constante de equilibrio K , que refleja la distribución de los invertómeros, favorece al invertómero *trans* (I_t) aun para la pirrolidona no sustituida (1) como se puede apreciar de la tabla 1. El producto de la yodometilación del invertómero *cis* (I_c) es el denominado P_{trans} ó P_t , mientras que el del invertómero *trans* es el producto P_{cis} o P_c . Siendo el invertómero *trans* (I_t) el más poblado, se pudiera esperar que el producto P_c fuera el favorecido en todos los casos; sin embargo, esto sólo se cumple parcialmente ya que para la pirrolidona (1) el porcentaje del producto P_c es apenas del 63%, para las pirrolidonas (2-4) es de

Tabla 1. Parámetros C-H/W-H obtenidos para la reacción de yodometilación de 1-metil-2-arilpirrolidonas.

Compuesto	k_{W-H} (rel)	P_c/P_t	K
1	24	1.72	17
2	6.1	1.40	> 30
3	4.9	1.30	> 30
4	4.2	1.30	> 30
5	1.0	0.28	> 40

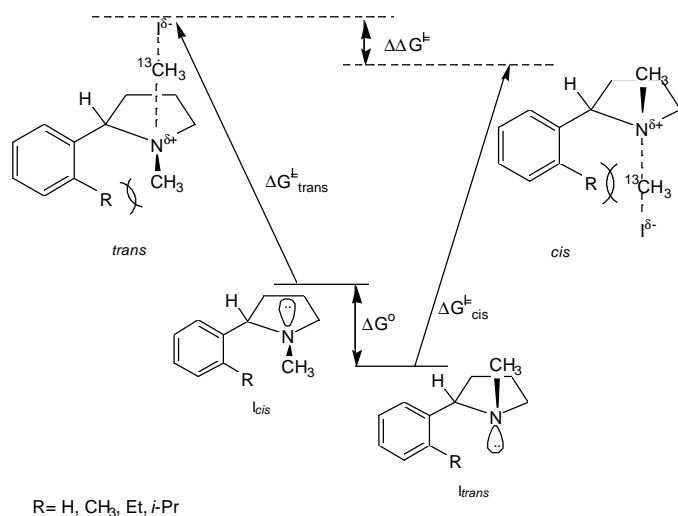


Figura 5. Diagrama energético en la yodometilación de pirrolidonas.

aproximadamente 57% y para la pirrolidona más impedida estéricamente (R = *t*-butilo) (5) es de sólo el 22%.

Es claro aquí que la proporción de los productos no refleja la proporción de los invertómeros en el equilibrio. La disminución en la velocidad (k_{W-H}) observada conforme aumenta el tamaño del sustituyente (tabla 1), sugiere que los estados de transición se encuentran fuertemente influenciados por el impedimento estérico generado entre el sustituyente R y el grupo atacante ($^{13}\text{CH}_3\text{I}$), como se muestra en la figura 5.

El tratamiento de C-H/W-H permitió la evaluación de k_{cis} y k_{trans} como se muestra en la Tabla 2.

Los valores en la tabla 2 muestran que k_{cis} es invariablemente más pequeña que k_{trans} . Efectivamente el estado de transición *cis* presenta un impedimento estérico mayor que el *trans*, y por lo tanto demanda más energía (figura 5). Cuando R = H, Me, Et, *i*-Pr, la diferencia energética ($\Delta\Delta G^\ddagger$) en el estado de transición favorece, sin embargo, al producto

Tabla 2. Parámetros cinéticos obtenidos para la reacción de yodometilación de 1-metil-2-arilpirrolidonas.

Compuesto	k_{cis}	k_{cis} (rel)	k_{trans}	k_{trans} (rel)
1	2.0×10^{-3}	71	2.0×10^{-2}	5.0
2	4.6×10^{-4}	16	9.8×10^{-3}	2.5
3	3.6×10^{-4}	13	8.0×10^{-3}	2.0
4	3.0×10^{-4}	11	6.9×10^{-3}	1.7
5	2.8×10^{-5}	1	4.0×10^{-3}	1

cis; esto posiblemente se debe a que en el estado basal el invertómero más poblado es el *trans*. Por el contrario, cuando R = *t*-butilo, la barrera energética (ΔG_{cis}^\ddagger) se vuelve demasiado grande para ser vencida y el producto *trans* es entonces el preferido.

Ejemplo 2. Determinación de la K de equilibrio conformacional por medio del método cinético del análisis conformacional

Para el tiempo en el que la ecuación de Winstein-Holness fue desarrollada (ca. 1955) los métodos usados en el análisis conformacional eran realmente escasos, por lo que el análisis cinético representaba una alternativa útil.

Dada la imposibilidad de medir directamente la K del equilibrio conformacional de ciclohexanol, debido a su rápida inversión, Eliel y Lukach (Eliel, 1957) usaron el método cinético del análisis conformacional (figura 6) para conseguirlo.

Nótese en la figura 6 el empleo de los modelos de conformación rígida o anclada que simulan la reactividad de los isómeros conformacionalmente móviles.

Los parámetros cinéticos encontrados para estas reacciones son los siguientes:

$$K_a = 2.89 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$K_e = 10.5 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$K_{W-H} = 8.37 \times 10^{-5} \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$$

La constante k_{W-H} se refiere a la reacción de ciclohexanol con anhídrido acético.

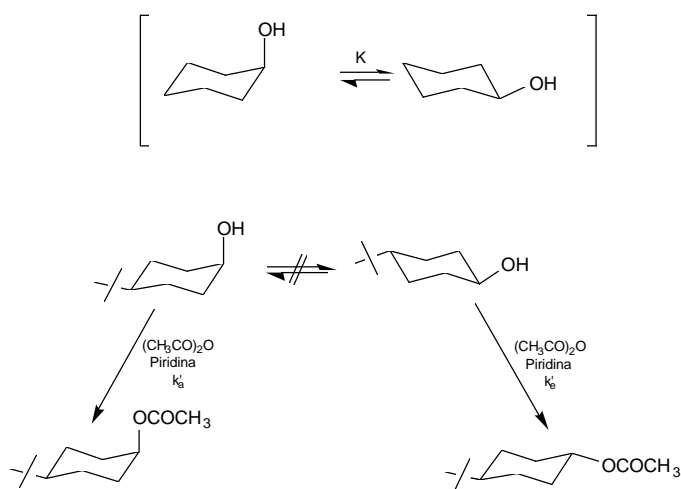


Figura 6. Uso del método cinético del análisis conformacional para determinar la K de equilibrio conformacional de ciclohexanol.

De esta manera, el uso de la ecuación de Winstein-Holness:

$$k_{W-H} = \chi_a k_a + \chi_e k_e \quad (15)$$

o la equivalente desarrollada por Eliel y Ro (Eliel, 1956):

$$K = \frac{k_{21} - k_{W-H}}{k_{W-H} - k_{34}} \quad (17)$$

permitieron determinar la constante del equilibrio conformacional de ciclohexanol ($K = 2.4$); es decir, en el equilibrio, el hidroxilo del ciclohexanol prefiere la posición ecuatorial por 0.52 kcal/mol a temperatura ambiente (ver también Eliel, 1966).

Debido al empleo de los modelos de conformación rígida para estudiar la reactividad de los conformeros móviles, algunos autores (ver McKenna, 1974 y referencias incluidas ahí) han cuestionado su validez por el hecho de que los grupos usados para anclar la conformación del anillo de ciclohexano, como en este caso el grupo *t*-butilo, pueden distorsionar el anillo, y por lo tanto la reactividad del 4-*t*-butilciclohexanol, por ejemplo, no sería igual a la del ciclohexanol (ecuación 20).

$$K = \frac{k_a - k_{W-H}}{k_{W-H} - k_e} \approx \frac{K_a - k_{W-H}}{k_{W-H} - K_e} \quad (20)$$

Debido a este inconveniente y al uso reciente de los métodos modernos del análisis conformacional, como por ejemplo la RMN dinámica, el método cinético del análisis conformacional ha caído en desuso; sin embargo, sus bases han dado origen a la postulación de un método más generalizado (Eliel, 1965; Eliel, 1994) para evaluar la constante de un equilibrio conformacional. Este método relaciona el equilibrio conformacional con otras propiedades moleculares tales como el desplazamiento químico (δ) o las constantes de acoplamiento (J) en la RMN (ecuación 21).

Así, debido a su origen, esta ecuación es conocida como la ecuación de Eliel.

$$K = \frac{P_1 - P_{\text{obs.}}}{P_{\text{obs.}} - P_2} \quad (21)$$

en donde:

$$P_{\text{obs.}} = \chi_1 P_1 + \chi_2 P_2$$

$$(P = \delta \text{ ó } J)$$

Nota. Los autores agradecen los comentarios de los árbitros que ayudaron a enriquecer este manuscrito.

Referencias

- Charton, M. J., *J. Org. Chem.*, **43**, 3995-4001, 1978
 Eliel, E.L. y Ro, R.S., *Chem. Ind.*, 251-252, 1956.
 Eliel, E.L. y Lukach, C.A., *J. Chem. Soc.*, **79**, 5986-5991, 1957.
 Eliel, E.L., Allinger, N.L., Angyal, S.J. y Morrison, G.A., *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965.
 Eliel, E.L. y Biros, F.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3334-3343, 1966.
 Eliel, E.L., Wilen, S.H. y Mander, L.N., *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994, capítulos 10 y 11.
 Forster, H. y Vogtle, F., *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **16**, 429, 1977.
 Gold, V., *Pure Appl. Chem.*, **55**, 1281-1371, 1983.
 Jones, R.A.Y., Katritzky, A.R., Martin, A.R. y Saba, S., *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1561-1568, 1974.
 McKenna, J., *Tetrahedron*, **30**, 1555-1562, 1974.
 Moreno-Mañas, M., Galvez, N., Lloris, M.E., Marquet, J. y Siani, A. C., *Tetrahedron*, **48**, 3603-3610, 1992.
 Oki, M., *Acc. Chem. Res.*, **17**, 154-159, 1984.
 Roth, M., Damm, W. y Giese, B., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 351-354, 1996.
 Seeman, J.I. y Farone, W.A., *J. Org. Chem.*, **43**, 1854-1864, 1978.
 Seeman, J.I., Secor, H.V., Hartug, H. y Galzarano, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7741-7747, 1980.
 Seeman, J.I., *Chem. Rev.*, **83**, 83-134, 1983.
 Seeman, J.I., *J. Chem. Educ.*, **63**, 42-48, 1986.
 Winstein, S. y Holness, N. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5562-5578, 1955.