

Aula 2 – Efeito isotópico

Aspectos fundamentais do estudo de mecanismos
de reações orgânicas

Anslyn E. V., Dougherty, D., A.; **Modern Physical Organic Chemistry**;
Sausalito: University Science Books, 2006; **Capítulo 8**

Wiberg, K.B. *Chem. Rev.* **1955**, 55, 713

Westheimer, F.H. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 295

Saunders, W.H., Melander, L. *Reaction Rates of Isotopic Molecules*, Wiley, New York, 1981

Dougherty, D.A., Anslyn, E.V. *Modern Physical Organic Chemistry*, University, Sausalito, 2005

Lowry, T.H., Richardson, K.S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper and Row, New York, 1987

1929 Giauque and Johnston discover heavy oxygen isotopes ^{17}O and ^{18}O . Based upon the accurately measured molecular mass of water this result leads to speculation that hydrogen must also have a heavy isotope.

1932 Urey and coworkers reported the first spectroscopic evidence for a heavy isotope of hydrogen. Shortly thereafter Urey reported the enrichment of heavy hydrogen in water upon electrolysis.

1933 Gilbert Lewis and coworkers isolated a pure sample of heavy water

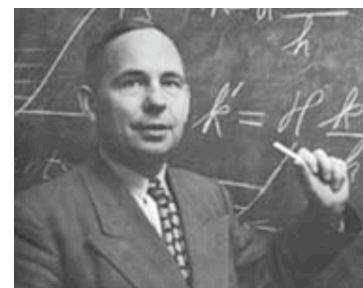
1933 Eyring and Polanyi independently and correctly postulate that protonated and deuterated compounds should react at different rates based upon differences in zero-point energies.

1934 Interest and the availability of deuterated compounds lead to an explosion of research into isotopically labelled molecules. More than 200 papers dealing with the preparation and uses of deuterated compounds were published. Urey is awarded the Nobel Prize for his work on deuterium.



Urey

<u>isotope</u>	<u>natural abundance</u>
^2H	0.0015%
^3H	0.0001%
^{13}C	1.108%
^{15}N	0.365%
^{17}O	0.037%

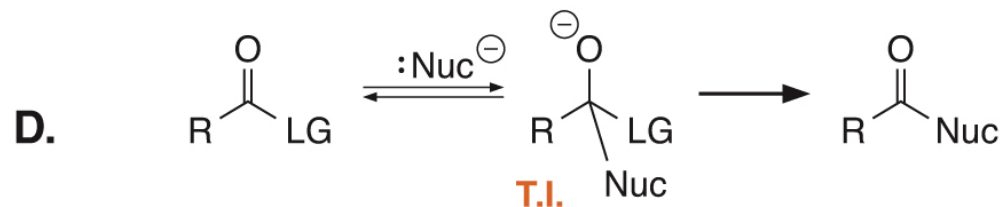
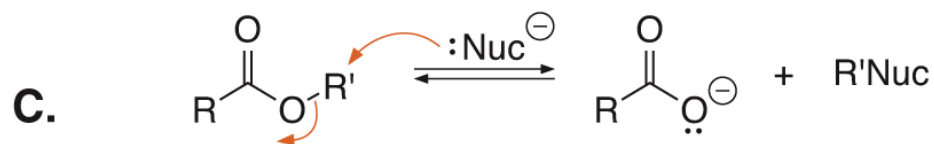
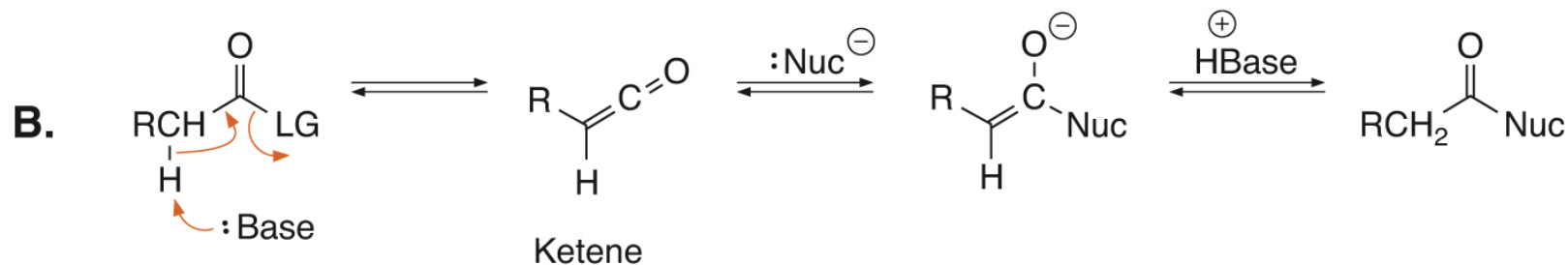
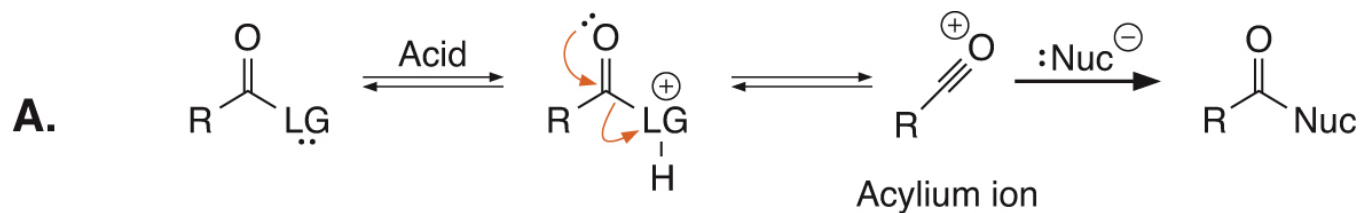


Eyring

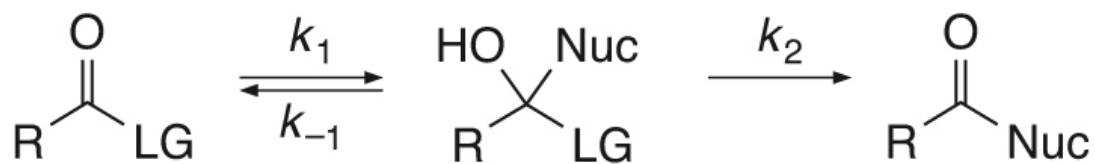
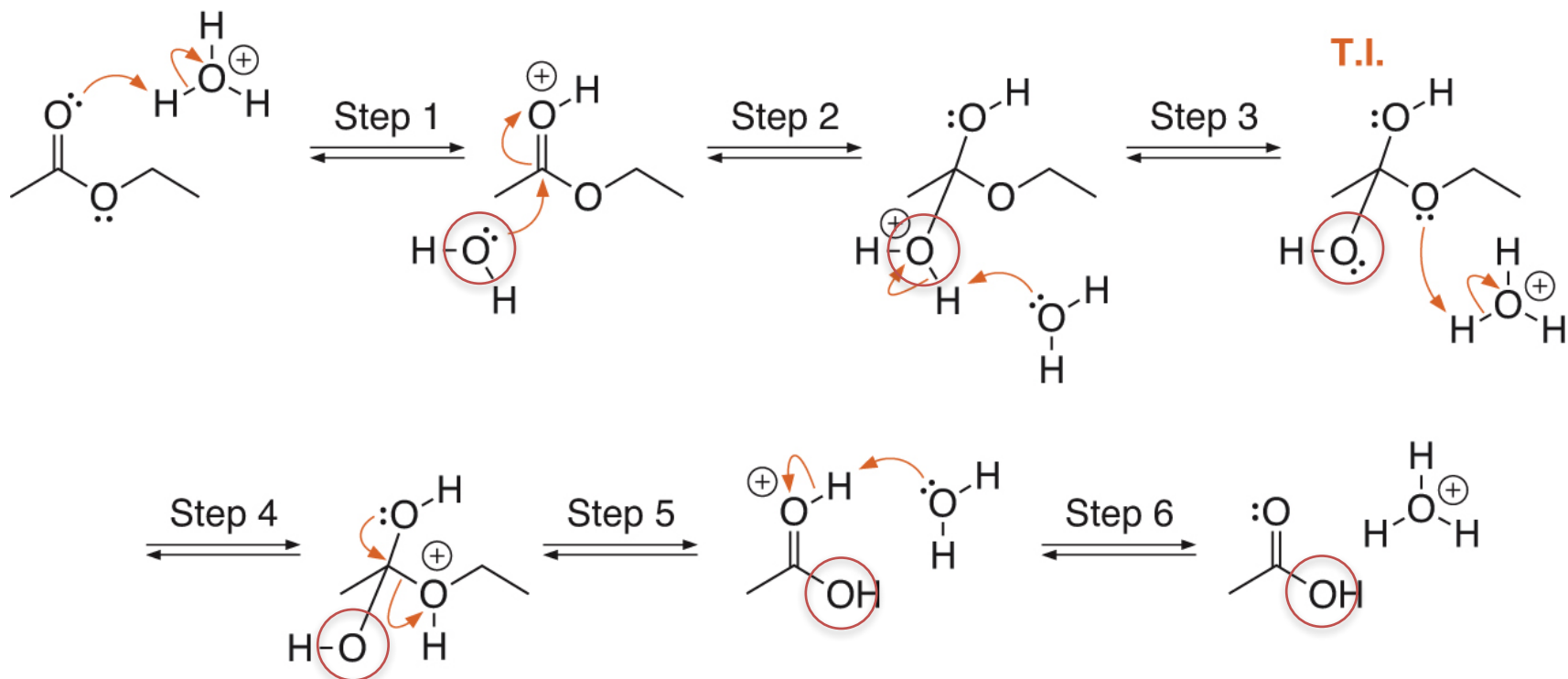
Aspectos gerais

- Substituição de um ou vários átomos do reagente por um isótopo;
- *Métodos não cinéticos*: **marcação isotópica**.
- *Métodos cinéticos*: estudam-se reações que envolvam **quebra, formação ou reibridização de ligações na etapa limitante**;
 - $^1\text{H}/^2\text{H (D)}/^3\text{H (T)}$,
 - $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$,
 - $^{16}\text{O}/^{17}\text{O}/^{18}\text{O}$,
 - ^{19}F , ^{35}S , ^{15}N

Marcação isotópica: aplicação



Cautela com resultados!



Troca isotópica:

evidência do TI

Sem troca isotópica:

não exclui TI se $k_2 \gg k_1$

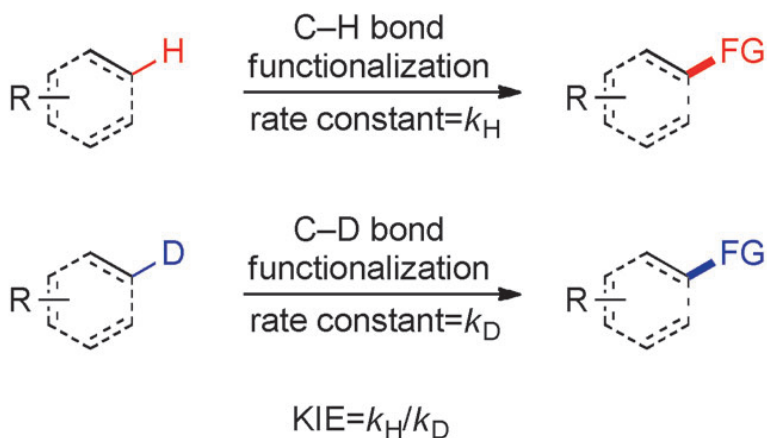
O que é efeito isotópico cinético?

kinetic isotope effect (KIE)

Efeito isotópico cinético (EIC): efeito da substituição isotópica sobre a constante de velocidade (<http://goldbook.iupac.org/K03405.html>).

ou seja, quando moléculas substituídas com isótopos diferentes reagem com velocidades diferentes.

A) KIE determined from two parallel reactions



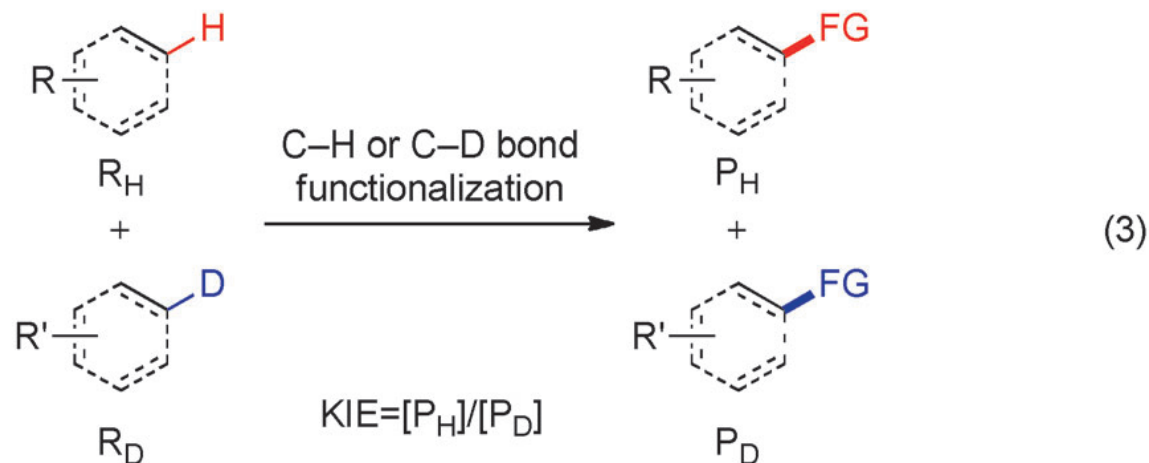
Premissas-chave:

1. A substituição isotópica não afeta a superfície de energia potencial da reação ou a energia de estados eletrônicos.
2. Apenas propriedades que dependem da massa são afetadas, principalmente frequências vibracionais.

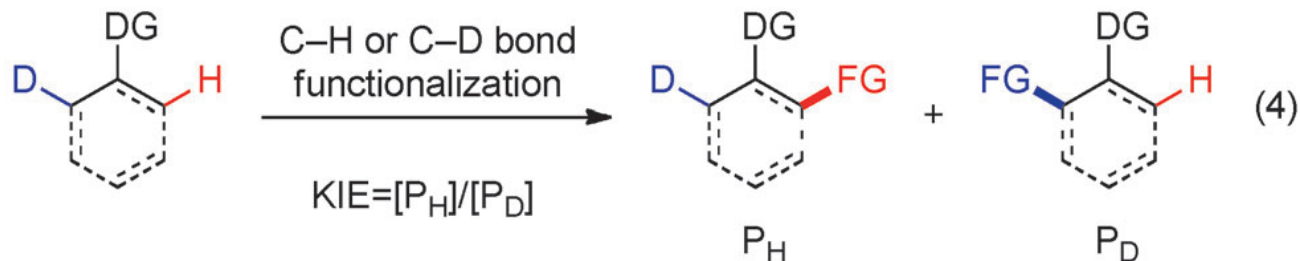
Simmons e Hartwig, Angew Chem Int Ed 51:3066 (2012)

Outros métodos para determinar o EIC: não indicam se a ligação C–H foi quebrada/formada no rds (passo limitante).

B) KIE determined from an intermolecular competition



C) KIE determined from an intramolecular competition



Existem diversas classificações para EIC

Efeito isotópico primário: ligação marcada é formada ou clivada no rds

Efeito isotópico secundário: ligação marcada não é formada ou clivada no rds

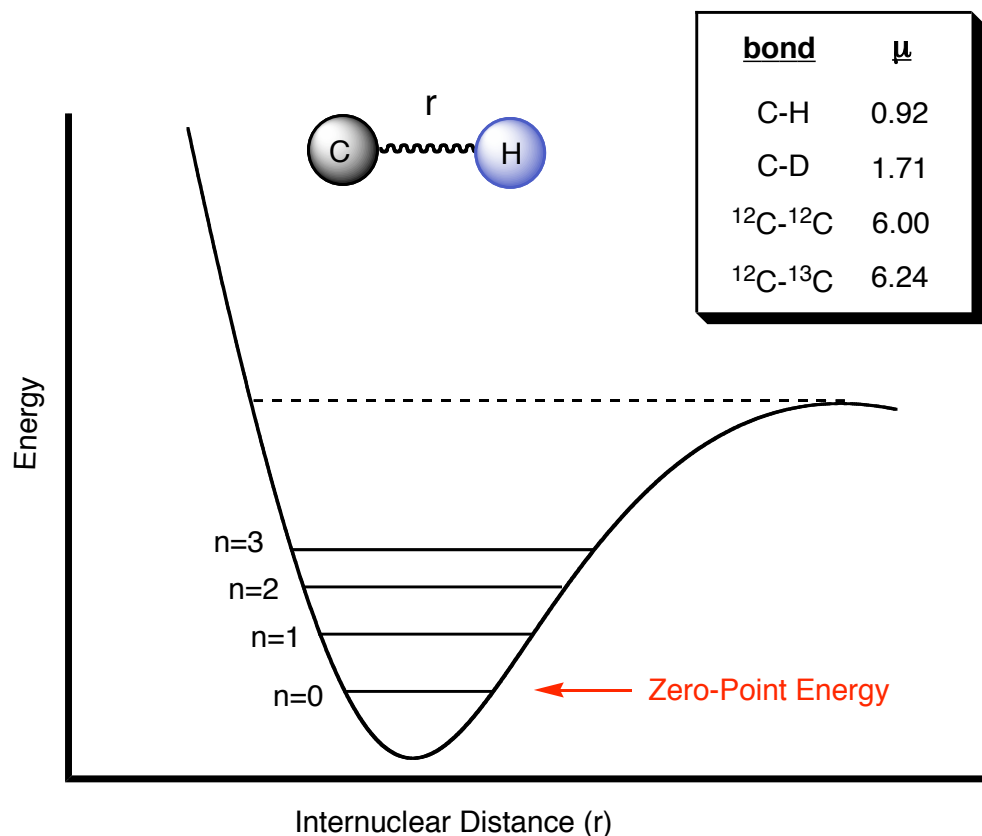
Efeito isotópico normal: $k_H/k_D > 1$

Efeito isotópico inverso: $k_H/k_D < 1$ (ou $k_D/k_H > 1$ pode aparecer na literatura)

Bases físicas do efeito isotópico cinético primário

■ All bonds have quantized vibrational energy levels

■ The vibrational energies (E_n) are dependent on the frequency of the bond stretch (ν), which is in turn dependent on the reduced mass of the two connected atoms (μ).



Three Key Equations

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

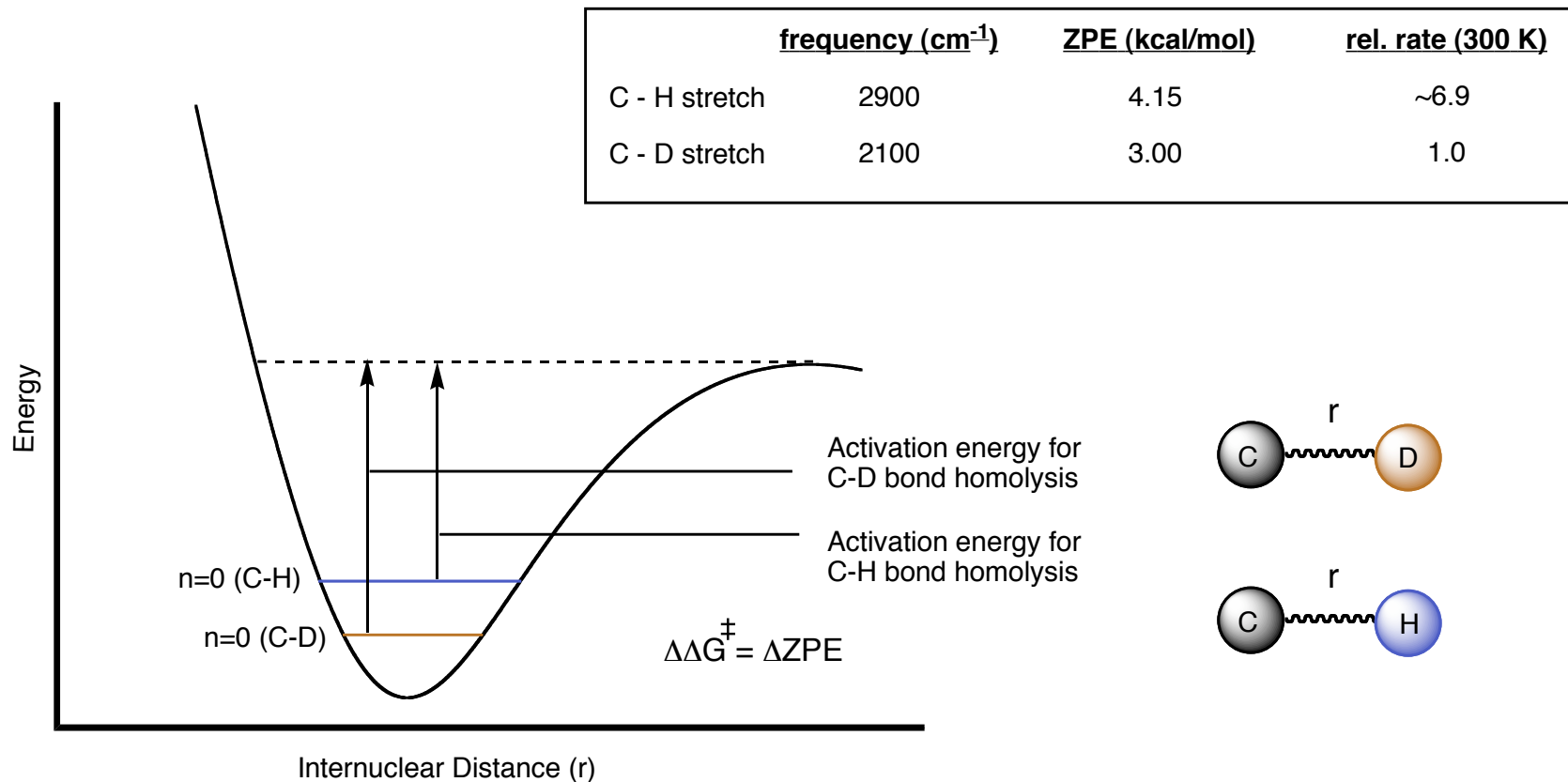
$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

$$E_n = (n + 1) h\nu$$

99.9 % of C-H bonds are in the ground vibrational state ($n=0$) at room temperature

■ The energy the molecule possesses in the ground vibrational state is known as the zero-point energy, and it forms the basis for the reactivity differences between isotopomers.

- Simplest case to treat is the homolytic cleavage of C - H/D bond where the bond is considered to be fully broken at the transition state. Reaction progress followed by observing the C - H/D bond stretch.



- As the C - H/D bond breaks at the transition state the stretch becomes a translation. As a result there is no new stretch in the TS that corresponds to the stretch of ground state bond. For this mechanism, the isotope effect is entirely controlled by the difference in the ground state ZPE's.

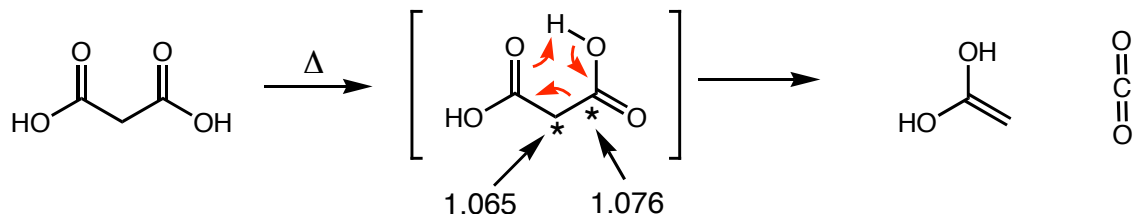
Magnitude do efeito

Nuclide	$k_{\text{light}} / k_{\text{heavy}}$ (at 25 ^o C)
C-H/C-D	6 - 8
C-H/C-T	15 - 16
¹² C / ¹³ C	1.04
¹² C / ¹⁴ C	1.07
¹⁴ N / ¹⁵ N	1.03
¹⁶ O / ¹⁸ O	1.02
³² S / ³⁴ S	1.01
³⁵ Cl / ³⁷ Cl	1.01

Heavy Atom Isotope Effects

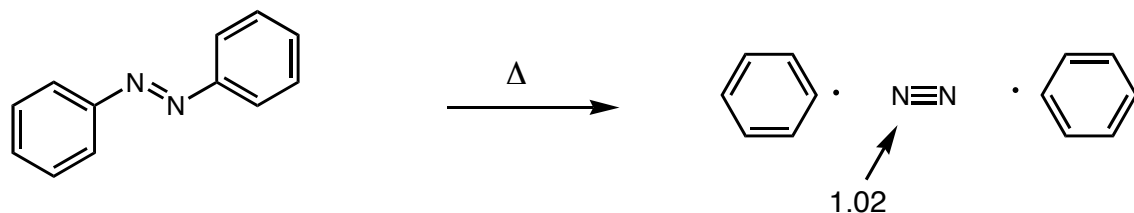
■ Kinetic isotope effects of heavy atoms can also give valuable information about reaction mechanisms, but often the effects are much smaller and more difficult to measure experimentally.

¹²Carbon - ¹⁴Carbon KIE



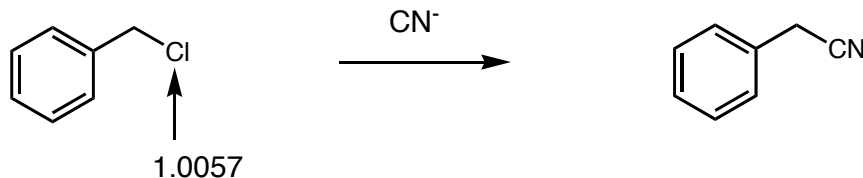
■ Similarity in KIE values at each carbon implies both are breaking in the RDS.

¹⁵Nitrogen KIE



■ Though very small in absolute terms, this value is indicative of a primary KIE

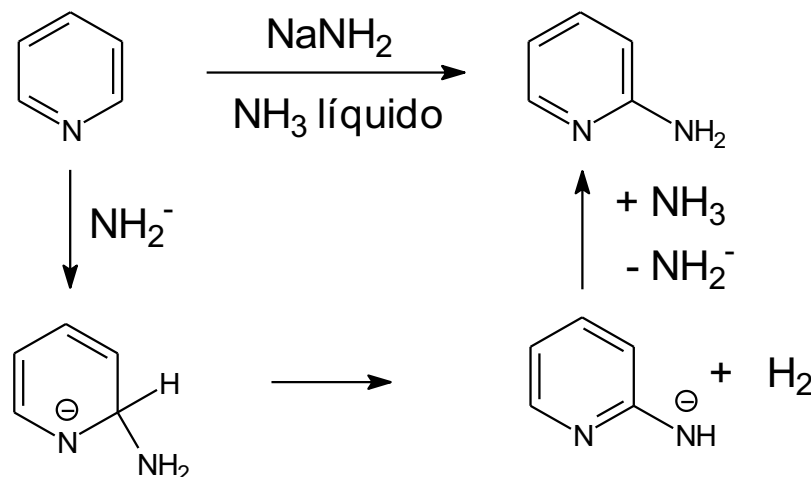
³⁷Chlorine KIE



■ Secondary isotope effects for heavy atoms are so small that they are generally ignored.

Nuclides	C-H/C-D	C-H/C-T	¹² C/ ¹³ C	¹² C/ ¹⁴ C	¹⁴ N/ ¹⁵ N	¹⁶ O/ ¹⁸ O	³² S/ ³⁴ S	³⁵ Cl/ ³⁷ Cl
1° KIE	6-8	15-16	1.04	1.07	1.03	1.02	1.01	1.01

Quando o EIC primário não é observado: e.g., reação de Chichibabin

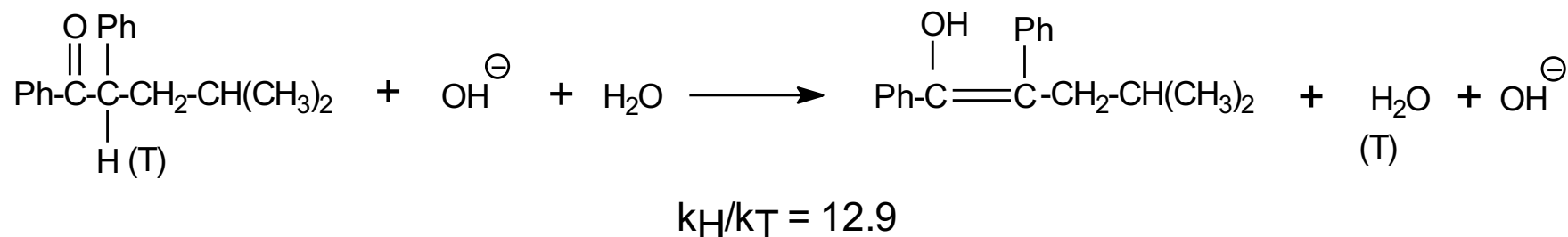
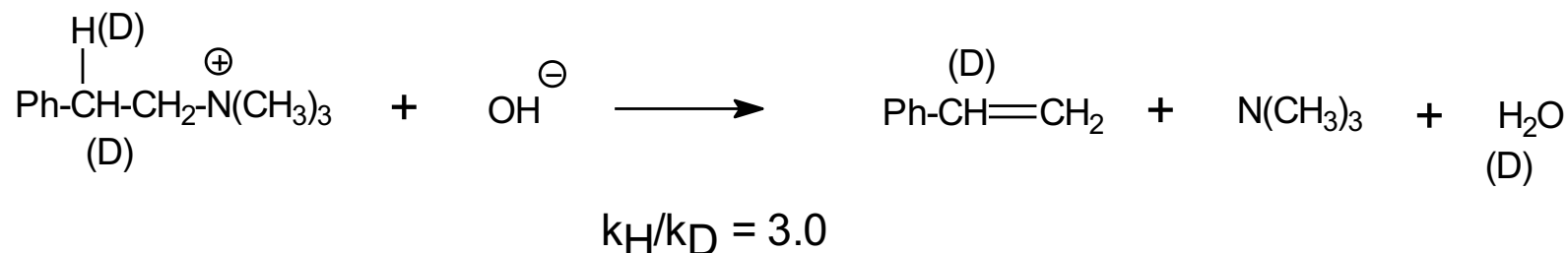


$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.0$$

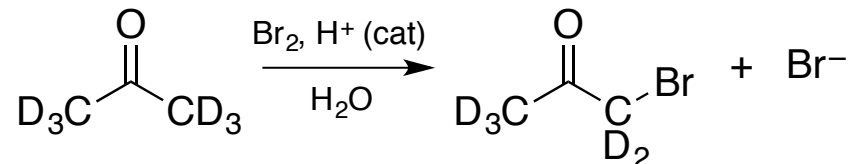
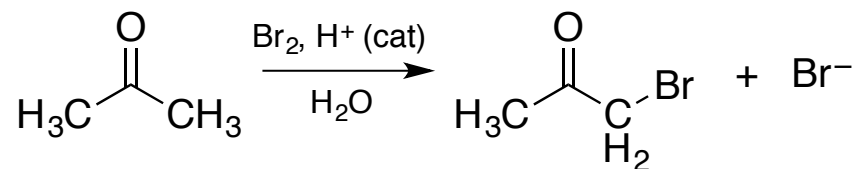
O **EI de 1.0**, ou seja, a **não observação de um efeito isotópico**, indica que neste caso a **abstração de um próton não ocorre no passo limitante**, o que indica que o **passo lento deve ser o primeiro**, a adição do amideto.

OU SEJA:

A observação de um efeito isotópico primário indica que no passo limitante das reações ocorre a clivagem (ou a formação) da ligação C-H ou C-D (C-T)



Quando o EIC primário é observado: e.g., bromação de acetona



$$k_{\text{H}} = 7k_{\text{D}}$$

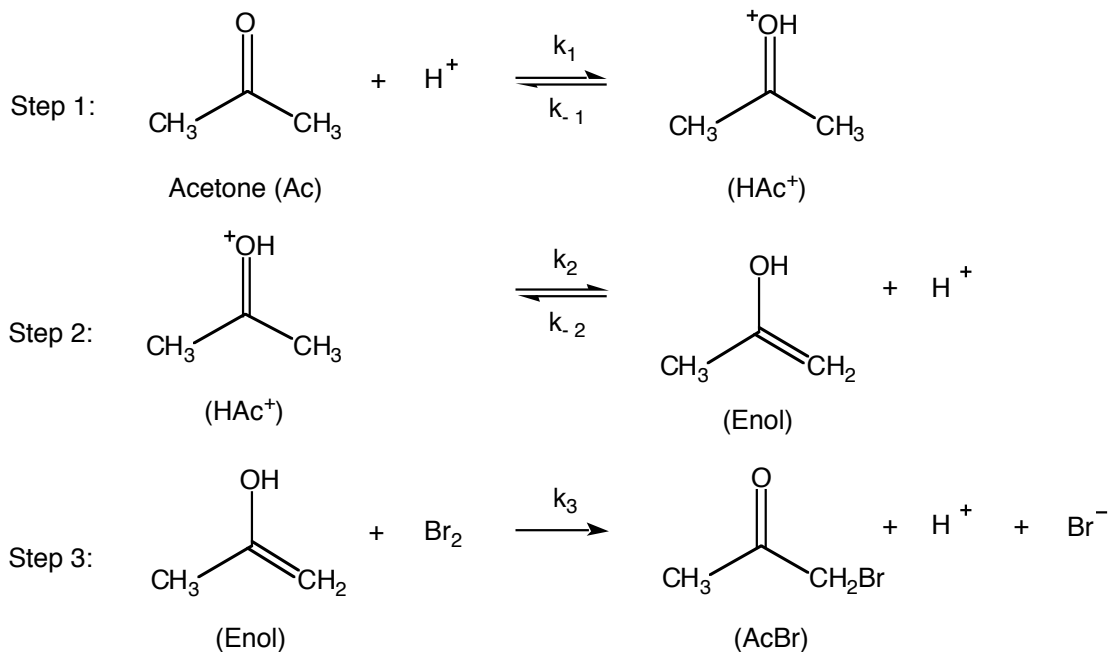
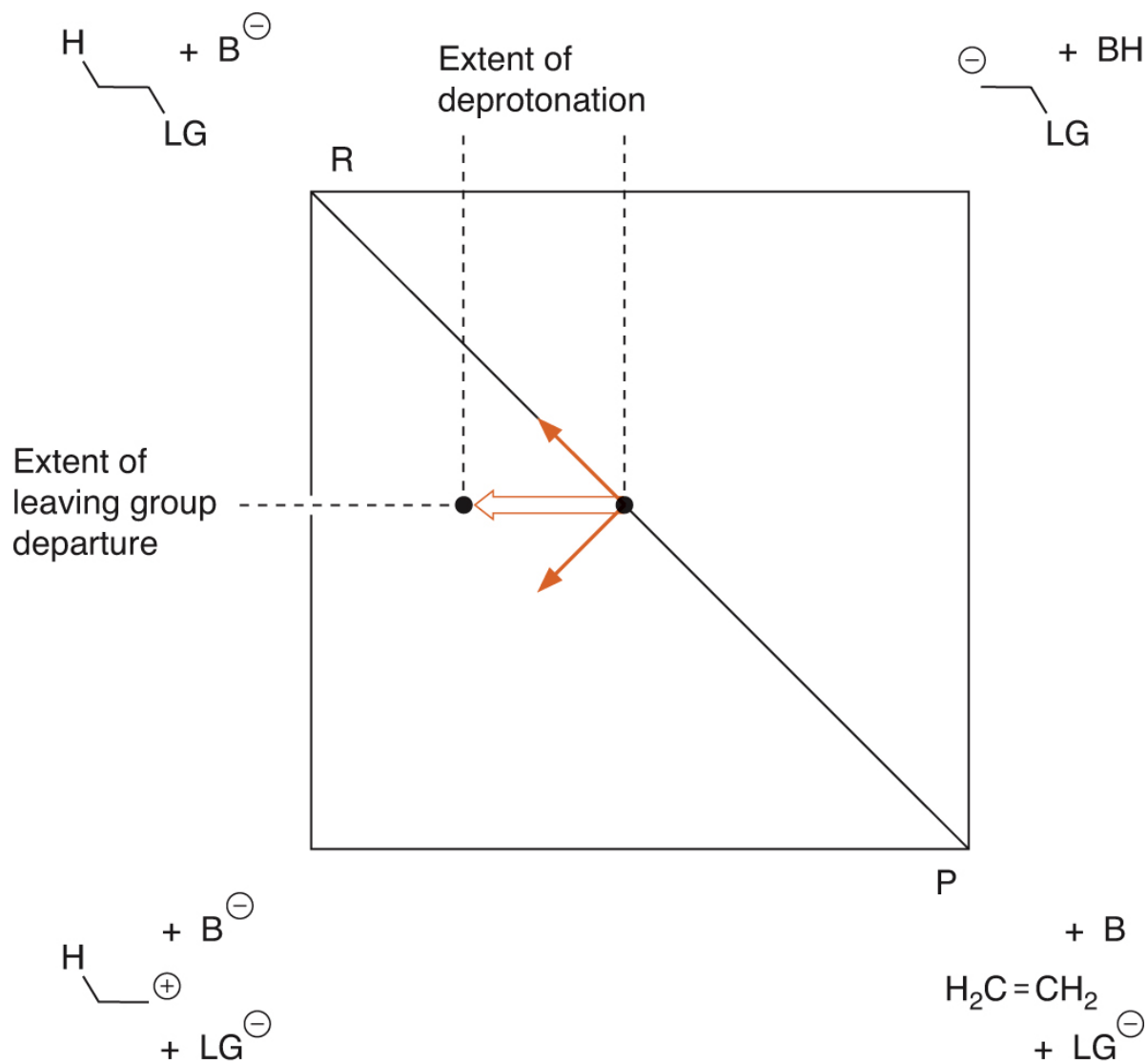


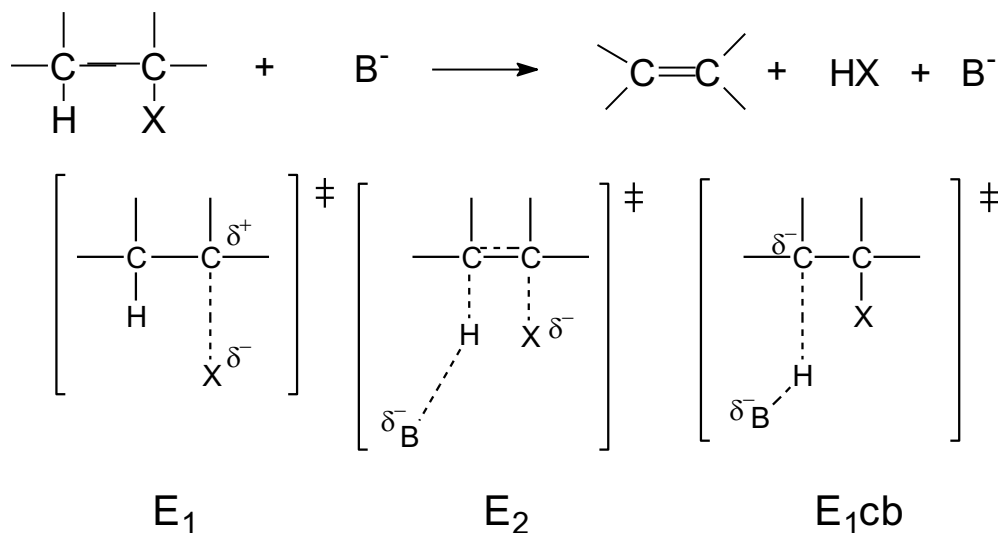
Figure 1: Mechanism for the acid-catalyzed bromination of acetone.*

Quando o E1C primário é observado: e.g., reações de β -eliminação



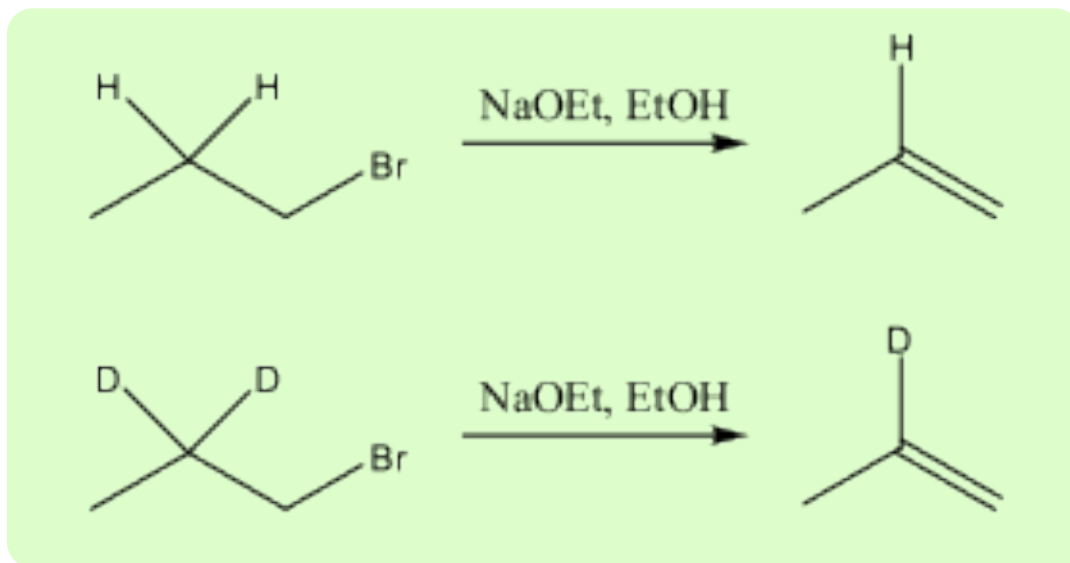
Eliminação E2 – Interpretação da Magnitude do Efeito Isotópico

Estados de transição para os diferentes mecanismos de eliminação:

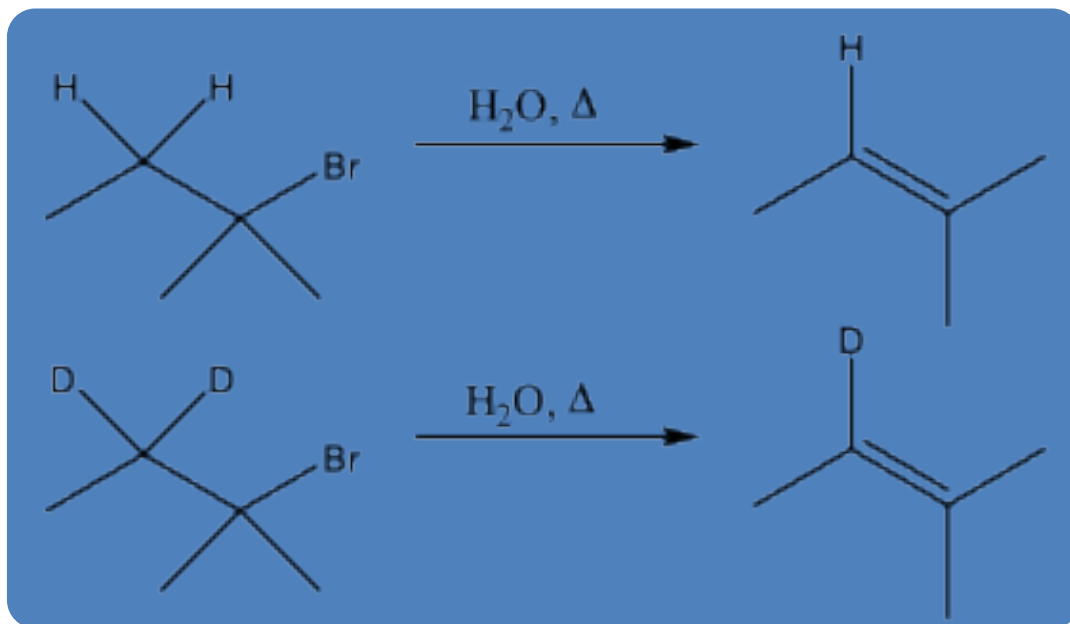


E1: ligação C-X está muito alongada, enquanto que a ligação C-H está intacta;
E1_{CB} (eliminação via base conjugada): ligação C-H está sendo quebrada, enquanto que a ligação C-X mantêm-se intacta;
E2: ambas as ligações quebram da maneira simultânea.

Existem vários mecanismos intermediários entre E1 e E2 e entre E2 e E1_{CB} (mecanismo E2 parecido com E1; mecanismo E2 parecido com E1_{CB}), os quais mostram uma cinética de segunda ordem.



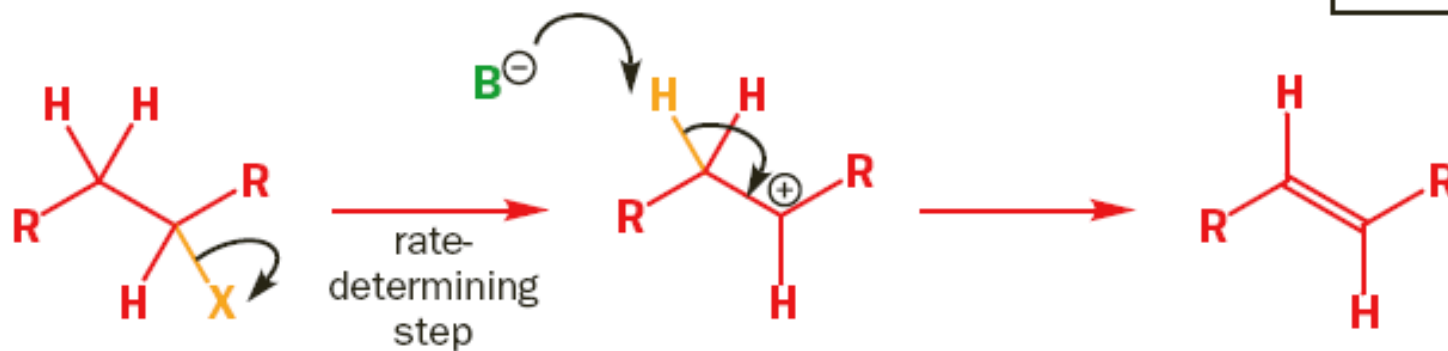
$$\frac{k_H}{k_D} = 6,7$$



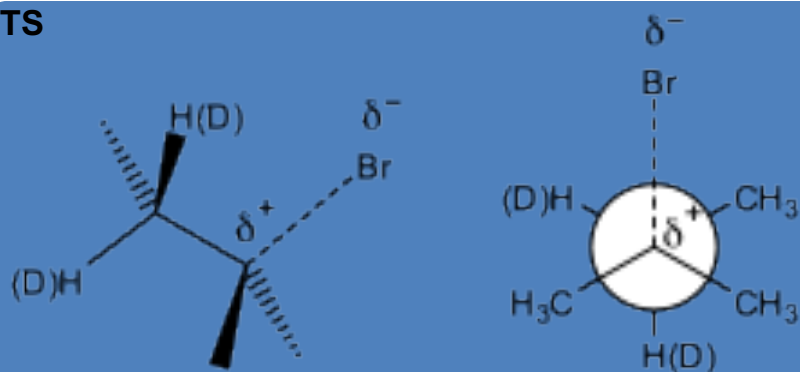
$$\frac{k_H}{k_D} = 1,4$$

general mechanism for E1 elimination

$$\text{rate} = k[\text{alkyl halide}]$$



TS

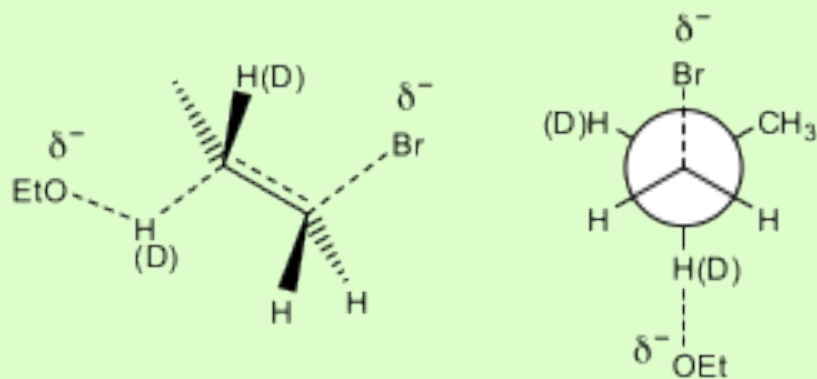


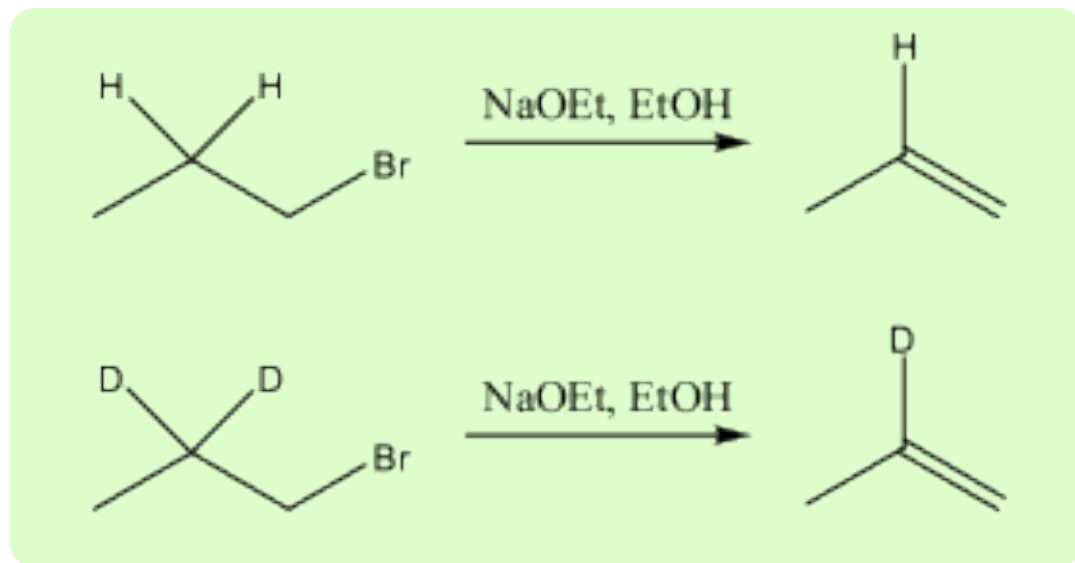
general mechanism for E2 elimination

$$\text{rate} = k[\text{B}^-][\text{alkyl halide}]$$



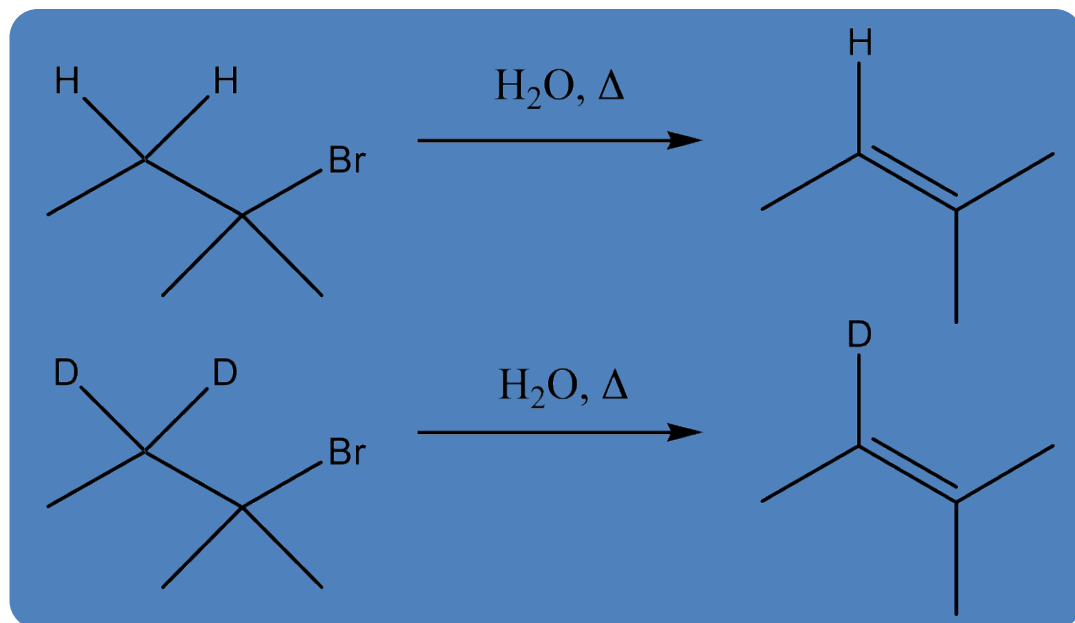
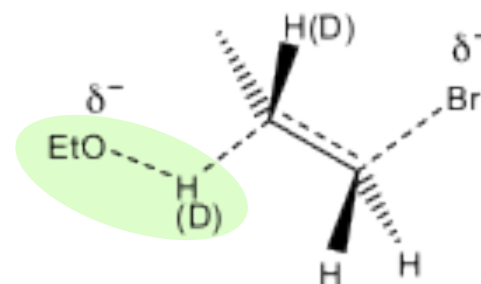
TS





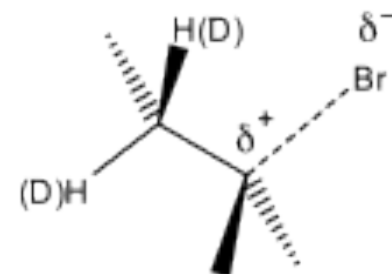
$$\frac{k_H}{k_D} = 6,7 \text{ (EIP)}$$

E₂



$$\frac{k_H}{k_D} = 1,4 \text{ (EIS)}$$

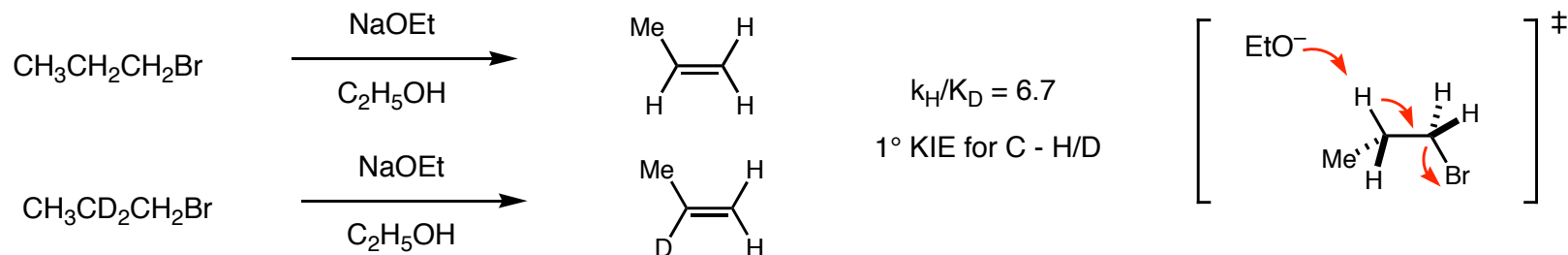
E₁



Reibridização ($sp^3 \rightarrow sp^2$) em β

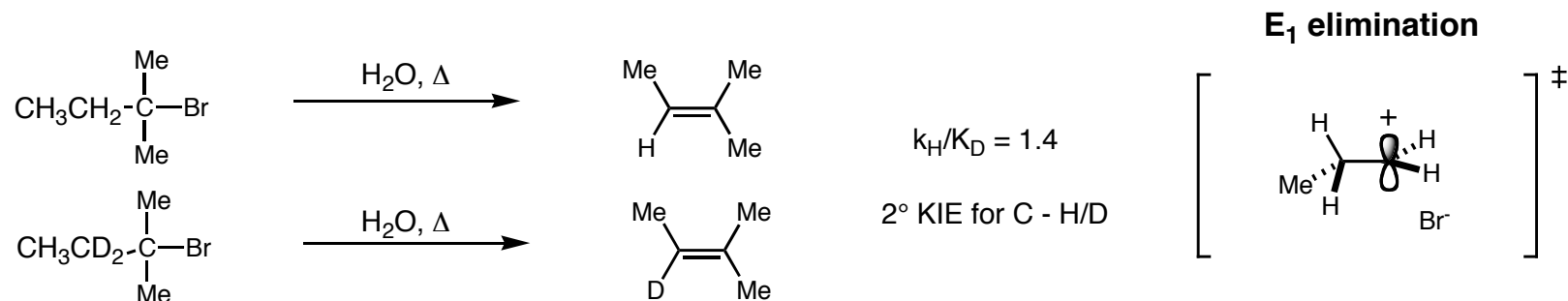
- KIE's give useful information about the rate determining step of the reaction mechanism

Case 1



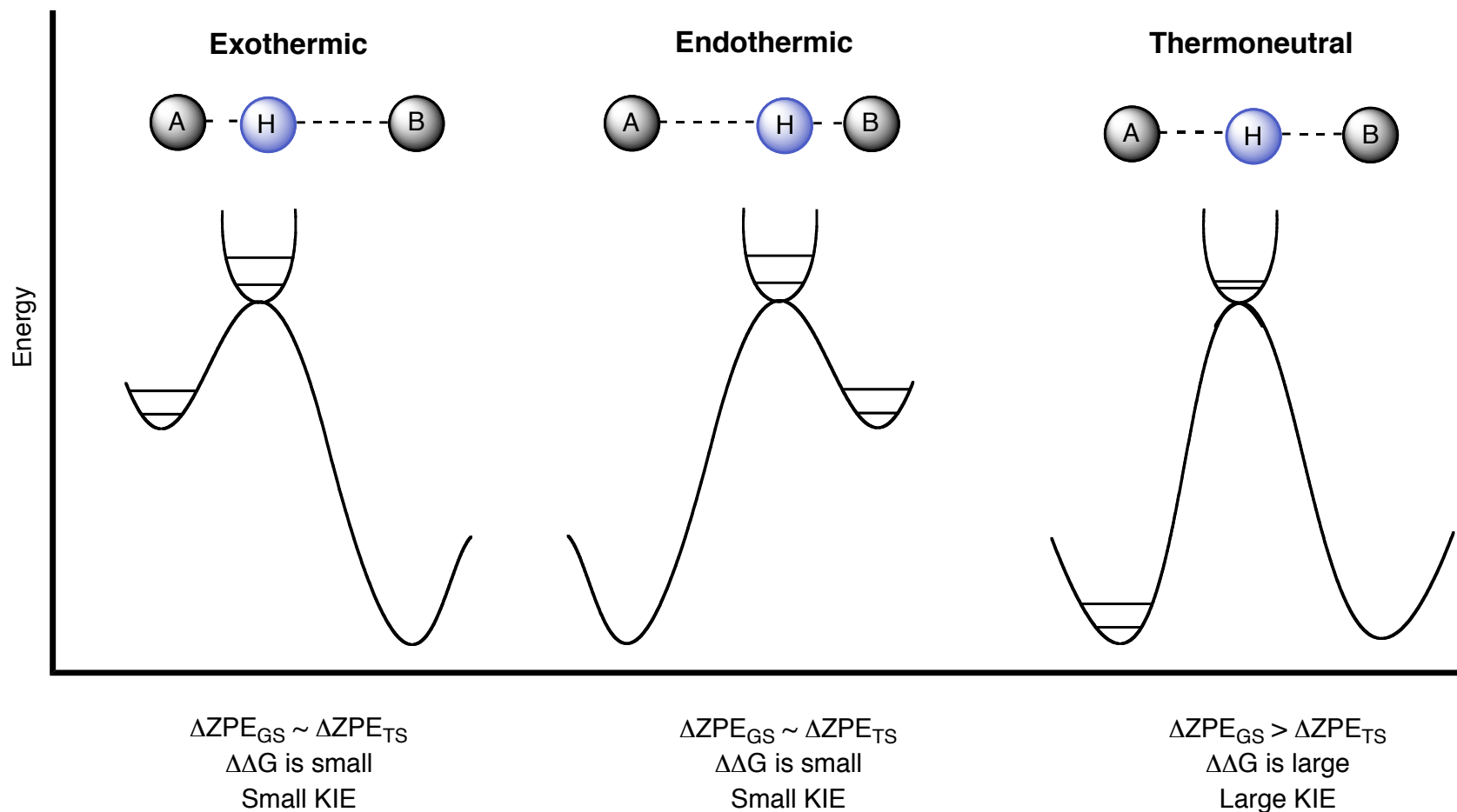
- This KIE is consistent with an E₂ elimination in which the C - H/D bond is broken in the rate determining step.

Case 2



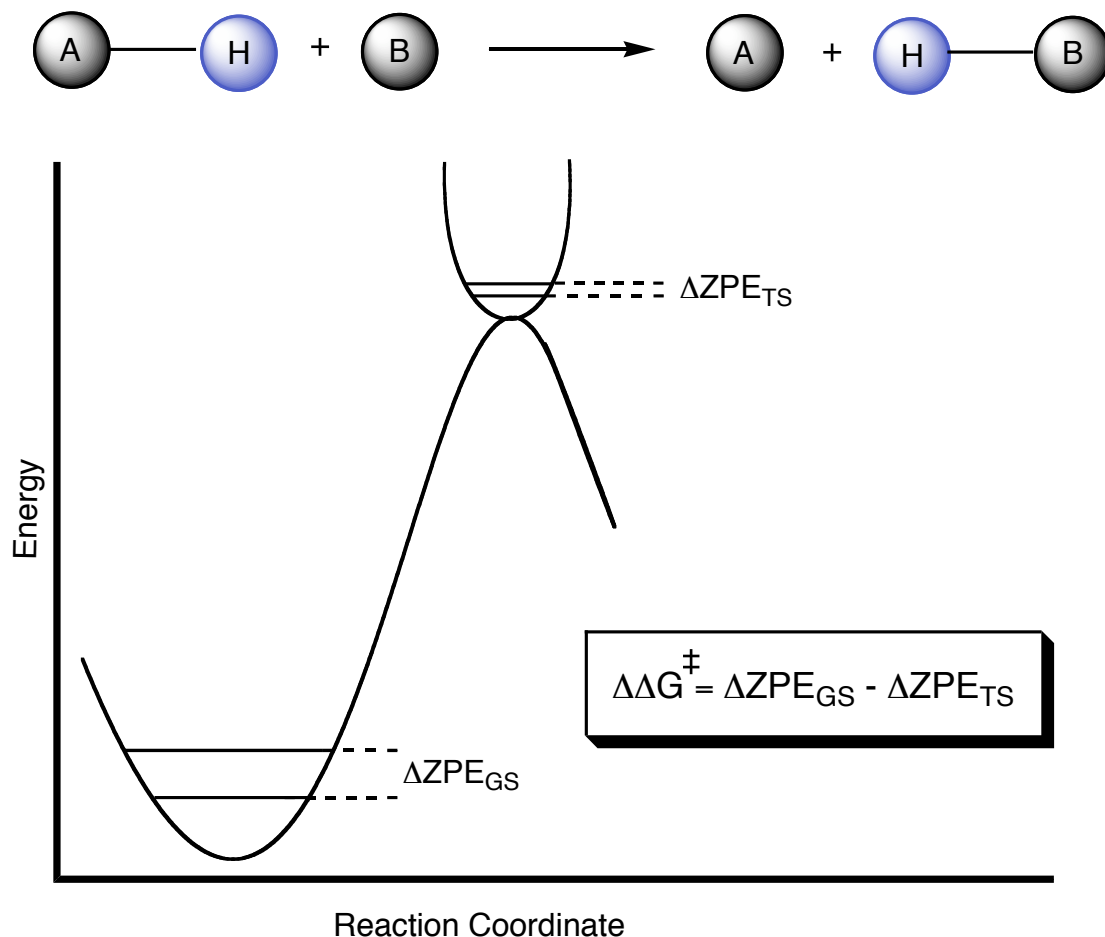
- This KIE is consistent with an E₁ solvolysis in which the C - H/D bond is not broken in the rate determining step.

■ The Hammond postulate states the TS structure most resembles the molecule that it is closest in energy to. Therefore, the position of the TS on the reaction coordinate, and thus the KIE, will depend on the thermodynamic difference in energy between the starting material and the product.



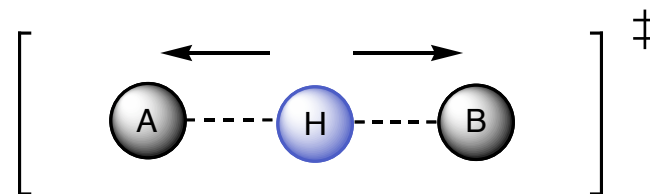
■ In the exothermic and endothermic reactions, the TS is similar to the SM and product respectively. Thus ΔZPE_{TS} is very similar to ΔZPE_{GS} , yielding a small KIE. In the thermoneutral TS the symmetrical stretch is independent of the mass of the isotope, yielding very small values of ΔZPE_{TS} which in turn yield very large KIE's.

- In most reactions the bond of interest is not fully broken at the TS. Rather, it is only partially broken and thus the TS structure has its own ZPE's. Consider the deprotonation of A-H by B.



Important Considerations

1. The A-H stretch in the SM defines the rxn coord. in the TS and does not contribute energetically to the primary KIE.
2. Bending modes have much lower force constants than stretches and consequently contribute very little to the overall primary KIE.
3. The proton is shared between A and B in the transition state, creating a new symmetric stretch that has no analogue in the SM.

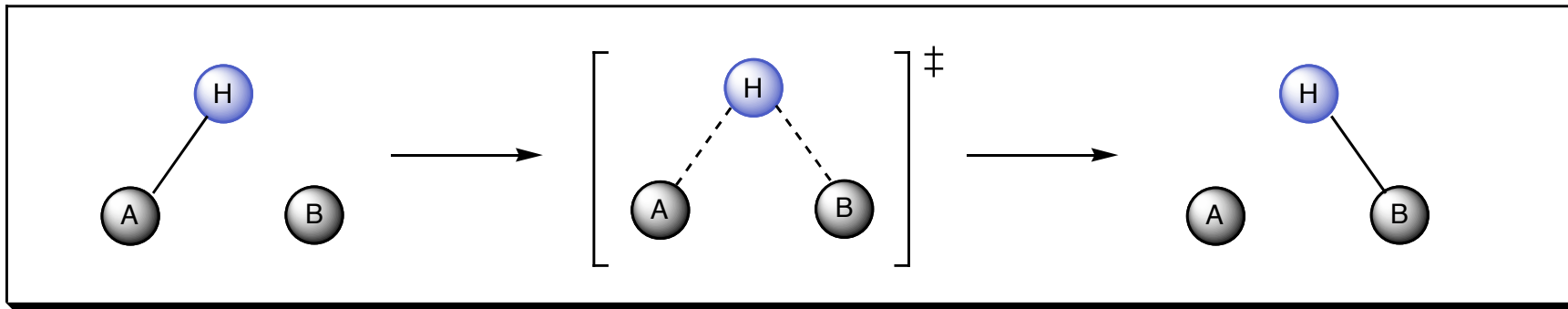


This new vibrational mode has a strong force constant and is the major energetic contributor to the KIE

- The ZPE changes between the ground state and the transition state because the force constant of the bond is changing. The difference in energy between the ΔZPE 's in the ground state and the transition state determine the magnitude of the kinetic isotope effect.

Primary KIE's and Non-Linear Transition States

■ All the analysis so far has assumed that the TS is essentially linear, but very often rxns involving proton transfers do not have linear transition states.

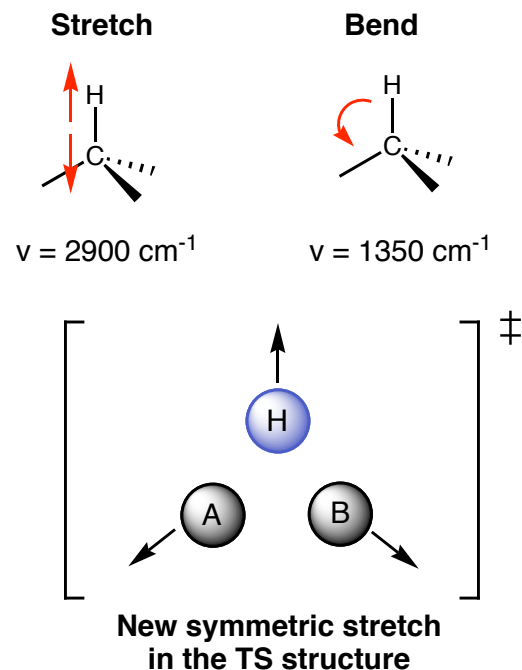


■ In general primary KIE's for nonlinear TS's are lower than those for more linear TS's for two reasons:

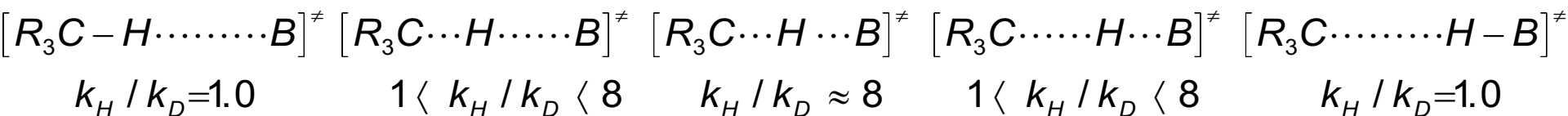
1. In going to a TS with bent bonds, the bending vibrational modes become more important. However, bending modes are much lower energy than stretching modes in linear TS's and thus the KIE's associated with bending are diminished.

2. There is a new symmetrical stretch in TS structure in which the hydrogen atom has a significant range of motion. This makes the frequency of this stretch highly mass dependent.

■ Generally primary KIE's for proton transfers occurring by non-linear TS's are on the order of 2.5 - 3.5.



O EI esperado é **máximo** para um **estado de transição simétrico**, ao passo que, um **EI menor** deve ser observado para um **estado de transição precoce ou tardio**; em casos **extremos** este pode não mais ser observado ($k_H/k_D = 1.0$):



O efeito isotópico máximo teórico pode ser calculado pela equação abaixo

$$\Delta\Delta H_{H/D}^\ddagger = \Delta E_0 = E_{0(C-H)} - E_{0(C-D)} = \frac{hc}{2}(\nu_{C-H} + \nu_{C-D})$$

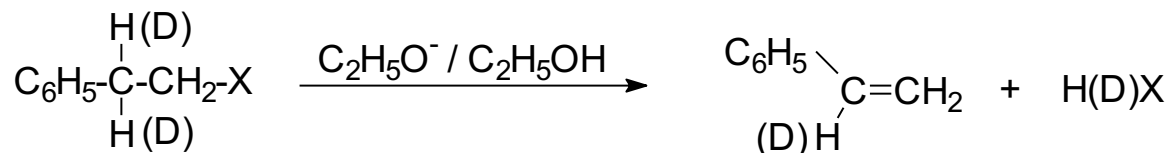
Da diferença máxima de energia de ativação $\Delta\Delta G^\ddagger$ **obtem-se o quociente k_H/k_D** ; este valor **depende da temperatura**.

C-H	k_H/k_D	6,9
C-H	k_H/k_T	16
C-C	k_{12C}/k_{14C}	1,10
C-O	k_{16O}/k_{18O}	1,06
C-S	k_{32S}/k_{35S}	1,015

Da diferença máxima de energia de ativação $\Delta\Delta G^\ddagger$ **obtém-se o quociente k_H/k_D** ; este valor **depende da temperatura**.

LIGAÇÃO	ΔE_0 (cal)	TEMP. (°C)	k_H/k_D	TEMP. (°C)	k_H/k_D
C–H	1100 – 1200	0	8.3	25	6.9
		100	4.7	200	3.4
		300	2.7	500	2.1
N–H	~ 1270	0	10.3	25	8.5
		100	5.5	200	3.9
		300	3.0	500	2.2
O–H	~ 1400	0	12.6	25	10.6
		100	6.6	200	4.4
		300	3.4	500	2.5

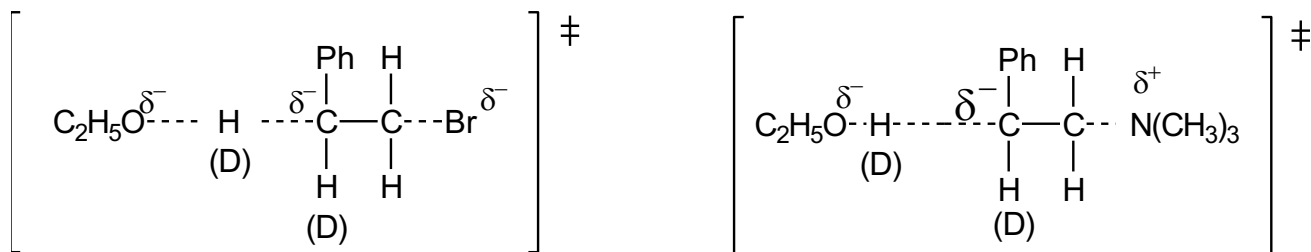
Voltando a uma reação de eliminação β



X	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$
Br	7,1
OTos	5,7
$\text{S}(\text{CH}_3)_3^+$	5,1
F	4,5
$\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$	3,0

- Observamos um **El grande, próximo ao máximo**, para **X = Br** e uma **diminuição do El** na mudança do substituinte X até $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$.
- Isso pode significar que, com este último substituinte, a ligação C-H está **menos rompida ou mais rompida** do que com Br.
- Baseando-se apenas no El não há como decidir entre as duas possibilidades.

- Br é o melhor grupo de partida e a qualidade de grupo de partida está diminuindo na série até o $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$,
- no caso de **Br**, o T.S. deve ser **mais parecido com E1**, e no caso de $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, o T.S. deve ser **mais parecido com E1_{CB}**.



RESUMO:

A observação de um efeito isotópico (EI), na substituição de hidrogênio por deutério, de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ entre 2 e 8 constitui um **efeito isotópico primário**, o que indica que **no passo limitante da reação** ocorre a **clivagem ou a formação de uma ligação C-H**.

Pode-se utilizar também trítio (T) em vez de D, o que leva a um EI máximo de cerca de 12.

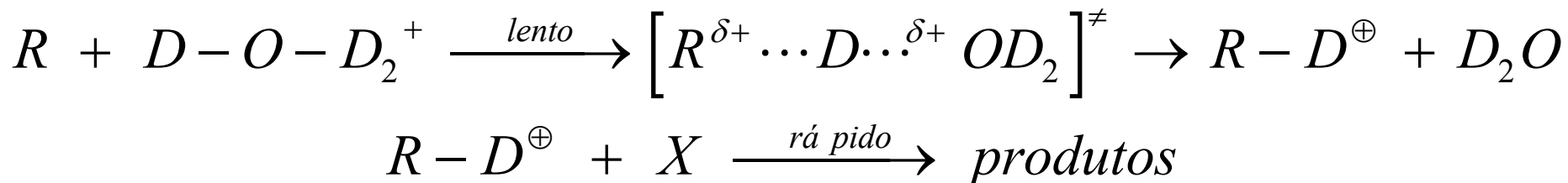
Da **magnitude** do EI pode-se obter informações com respeito a **estrutura do estado de transição**, ou seja, à extensão da clivagem ou formação da ligação C-H no estado de transição.

Efeitos isotópicos com **outros elementos** podem também ser observados, porém, a magnitude do efeito máximo é consideravelmente menor nestes casos.

Efeitos Isotópicos do Solvente

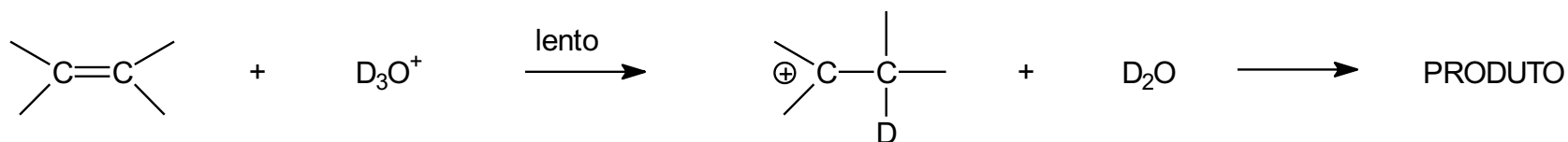
- Estes efeitos isotópicos podem ser observados quando um solvente **prótico** é substituído por um solvente contendo **deutério** (ou trítio).
- De maneira geral, compara-se a velocidade de uma reação em H_2O (ou, menos freqüentemente, em ROH) com a velocidade em D_2O (ou ROD) sob condições idênticas.
- A metodologia limita-se ao estudo de reações nas quais ocorre uma **transferência de próton** em algum passo.
- **Pode-se ter duas situações:**
 - i. a transferência de próton ocorre **no passo limitante**;
 - ii. a transferência de próton ocorre num **pré-equilíbrio rápido**.

(i) Protonação no Passo Limitante



- Como a clivagem da ligação O-H ou O-D ocorre no *passo limitante* espera-se observar um *efeito isotópico primário*.
- No caso de *efeitos isotópicos do solvente* observa-se comumente valores de k_H/k_D entre 2.0 e 8.0.

Exemplo: Adição Eletrofílica a Ligação C=C



$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2 - 4$$

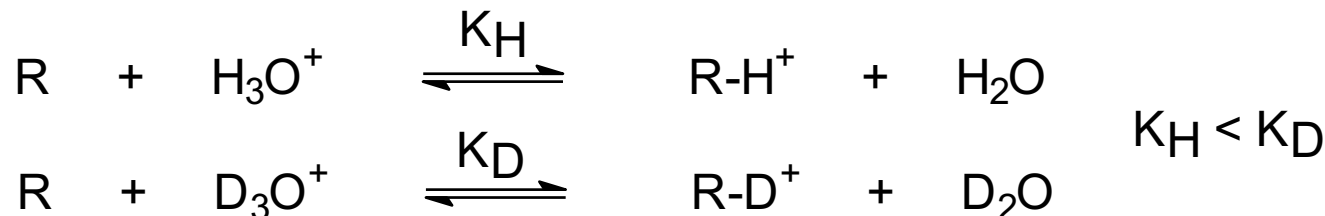
- A observação de um efeito isotópico do solvente nesta reação de adição de água catalisada por ácido a alcenos, indica a *protonação do reagente como o passo lento*.
- Da magnitude do efeito pode-se tirar uma conclusão com respeito à estrutura do estado de transição.

(ii) Protonação em um Pré-Equilíbrio Rápido



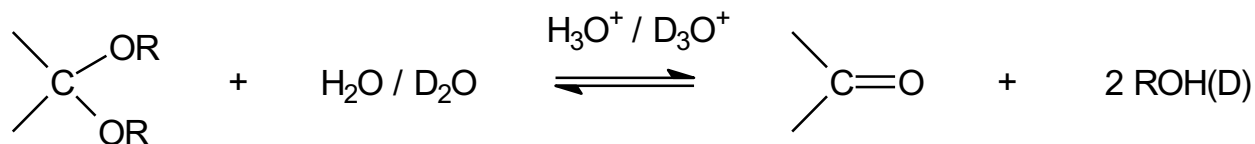
- Neste caso, a transferência de próton ocorre num passo rápido e as reações subsequentes são mais lentas e determinantes da velocidade de reação.
- Isso ocorre principalmente quando o próton é transferido de um hetero-átomo para outro (entre O, S, N). Tais reações são extremamente rápidas, "**controladas por difusão**".
- Nestas reações se observa um *efeito isotópico de solvente inverso*.
- A reação ocorre *mais rapidamente no solvente deuterado* do que no solvente prótico.
- D_2O possui um pK_a mais baixo do que H_2O , ou seja, água deuterada é mais dissociada do que água normal

A **maior acidez de D_3O^+** significa que o **equilíbrio de protonação** de um certo composto está **mais deslocado para a direita com D_3O^+** do que com H_3O^+



- Com isso, a concentração do reagente protonado, o qual vai reagir subsequentemente, é mais alta em D_2O do que em H_2O .
- Consequentemente, a reação vai prosseguir mais rapidamente no solvente deuterado, o que leva a observação de um EI do **solvente inverso**.

Exemplo: Hidrólise de Cetais e Acetais



$$k_{\text{D}}/k_{\text{H}} = 2 \text{ a } 3 \text{ (efeito inverso)}$$

$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 0,66 \text{ a } 0,75$$

- **Em resumo** podemos constatar que através do **efeito isotópico do solvente** pode-se decidir se numa reação a **transferência de próton** ocorre no **passo limitante** ou em um **equilíbrio rápido**.
- A observação de um **El normal** ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} > 1.0$) indica uma transferência de próton no passo lento;
- um **El inverso** ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} < 1.0$ ou $k_{\text{D}}/k_{\text{H}} > 1.0$) indica a protonação em um pre-equilíbrio rápido.

Efeitos Isotópicos Secundários

Em alguns casos pode-se observar um efeito isotópico embora a **reação não envolva a clivagem de uma ligação com o isótopo**.

Estes efeitos são somente observados na substituição de hidrogênio por deutério ou trítio, e somente em casos onde um (ou mais) H foi substituído por deutério ou trítio **na vizinhança do centro reacional**.

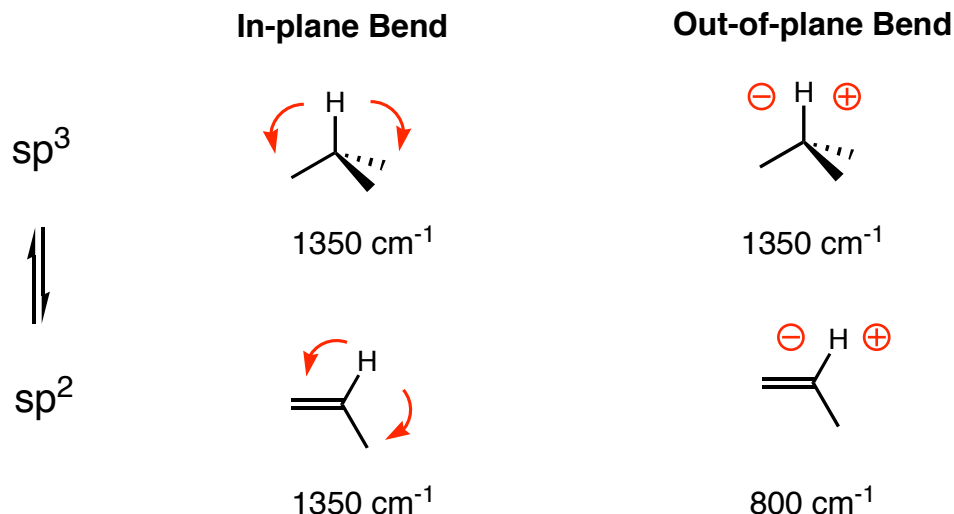
Estes efeitos são **menores** do que os EI primários, e geralmente k_H/k_D **está na ordem de 1.0 a 2.0**.

Efeitos isotópicos secundários podem ser devidos a **reibridização** e a **hiperconjugação**.

■ Secondary KIE arise from rate differences caused by isotopically labelled bonds that are not made or broken in the rate determining step. SDKIE can be normal or inverse.

■ Generally, for deuterium these effects come from changes in hybridization and hyperconjugation.

Streitwieser's Rehybridization Model

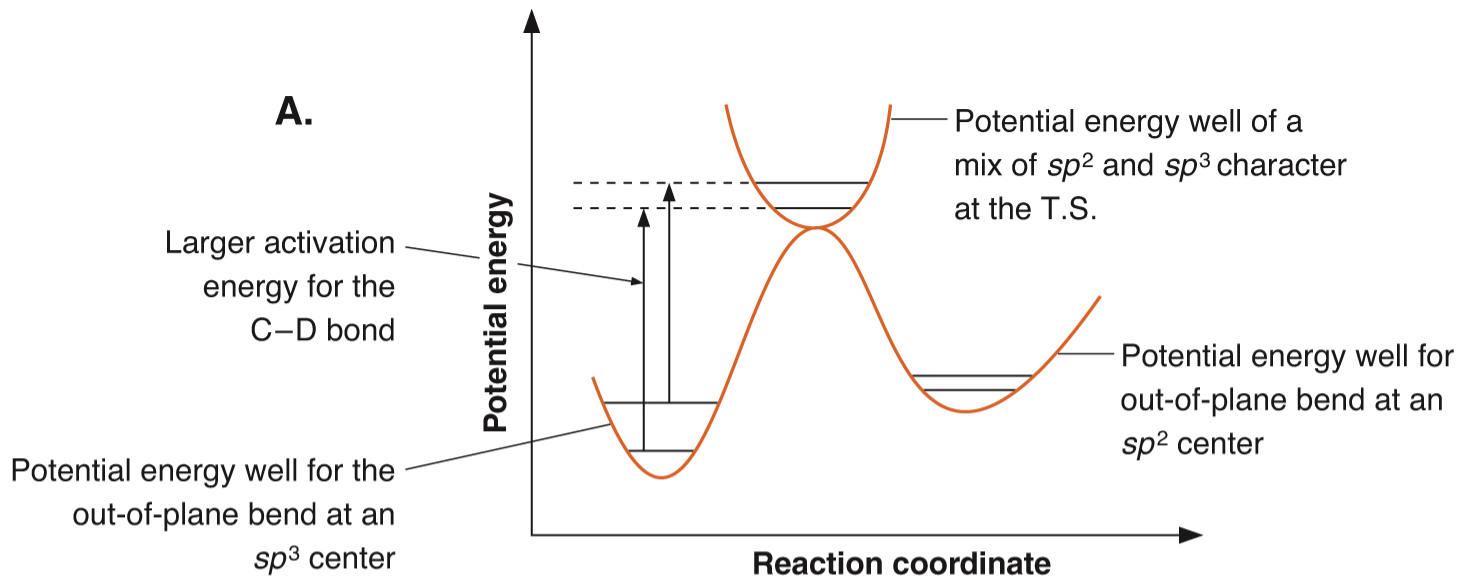


1. The energy difference between the out-of-plane bending modes gives rise to secondary isotope effects.

2. Since bending modes are relatively low-energy, the associated 2° KIE is small, with a theoretical maximum of ~ 1.4

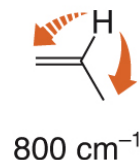
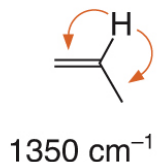
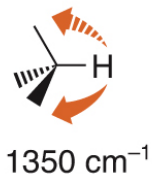
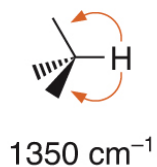
Rule of Thumb		Expected SDKIE
sp^3 to sp^2	The out-of-plane bend weakens as the rxn approaches the TS, making ΔZPE_{TS} is less than ΔZPE_{GS} , giving a normal KIE	1.1 - 1.2
sp^2 to sp^3	The out-of-plane bend strengthens as the rxn approaches the TS, making ΔZPE_{TS} greater than ΔZPE_{GS} , giving an inverse KIE	0.8 - 0.9

A.

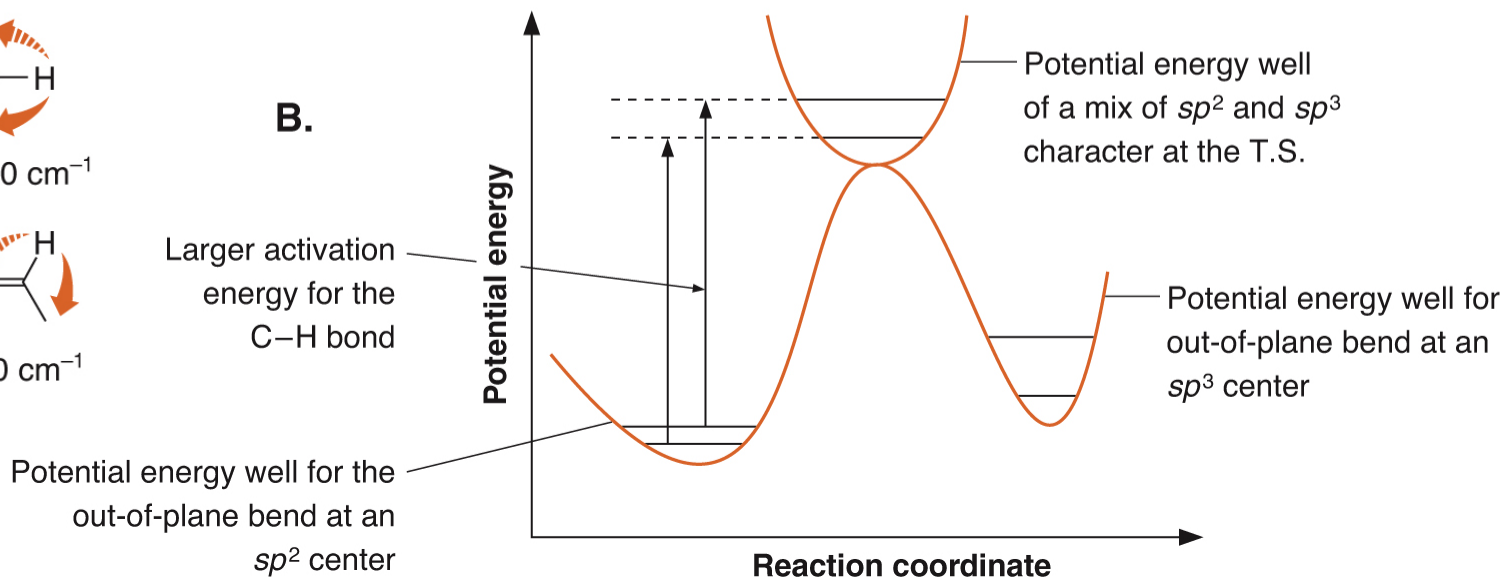


In-plane bend

Out-of-plane bend



B.



Efeitos isotópicos secundários podem ser observados nos casos onde ocorre uma **reibridização no carbono substituído por deutério**.

- Estes EI são também chamados de **efeitos isotópicos secundários α** , porque a **substituição** isotópica foi feita **no carbono onde ocorre a reação**.
- Quando ocorre a **mudança de hibridização de sp^3 para sp^2** observam-se EI's de $1.0 < k_H/k_D < 2.0$, ou seja um **efeito isotópico secundário normal**.
- Quando ocorre a **mudança de hibridização de sp^2 para sp^3** observam-se EI's de $0.87 < k_H/k_D < 1.0$, ou seja um **efeito isotópico secundário inverso**.
- A partir da **magnitude do EI** pode-se tirar uma conclusão com respeito ao **grau de reibridização** ocorrido no estado de transição, ou seja, identificar

Explicação para a Observação de um Efeito Isotópico Secundário na reibridização

No exemplo 1 acima (apostila Willi) ocorre uma **mudança de hibridização** no carbono que contém deutério no estado de transição do passo limitante, observa-se um efeito isotópico, apesar de pequeno (geralmente entre 1.0 e 2.0).

Na **mudança de hibridização sp^3** , (ângulo de ligação de **$109,4^\circ$**) para **sp^2** (ângulo de ligação de **120°**), o **grau de liberdade de vibração da ligação C-H é aumentado** devido ao aumento do ângulo. Este efeito causa uma **maior facilidade para vibrações de dobramentos da ligação C-H**, diminuindo desta maneira a **energia zero de vibração (E_0)** da ligação C(sp^2)-H.

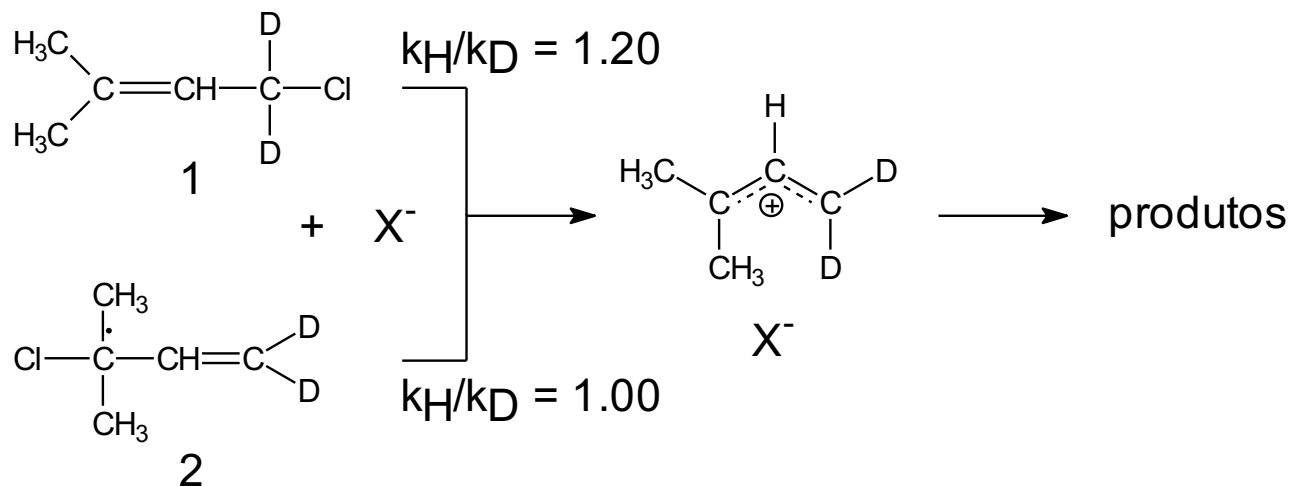
Como a **ligação C-D é mais curta que a ligação C-H**, a **amplitude de vibração da ligação C-D é menor**. Por isso, a **diminuição de E_0** na mudança de hibridização de sp^3 para sp^2 vai ser **maior no caso de uma ligação C-H do que numa ligação C-D**.

A conseqüência disso é que os níveis de energia (E_0) das ligações C-H e C-D vão ficar mais próximos num carbono com hibridização sp^2 do que num carbono com hibridização sp^3 . conforme exposto na **Figura 1** (apostila Willi).

Reibridização no Carbono que Contém o Isótopo

Um efeito isotópico secundário pode ser observado em reações cujos **estados de transição** do **passo limitante** envolvem uma **mudança de hibridização** no carbono substituído por deutério.

Exemplo: Substituição Nucleofílica Alílica:

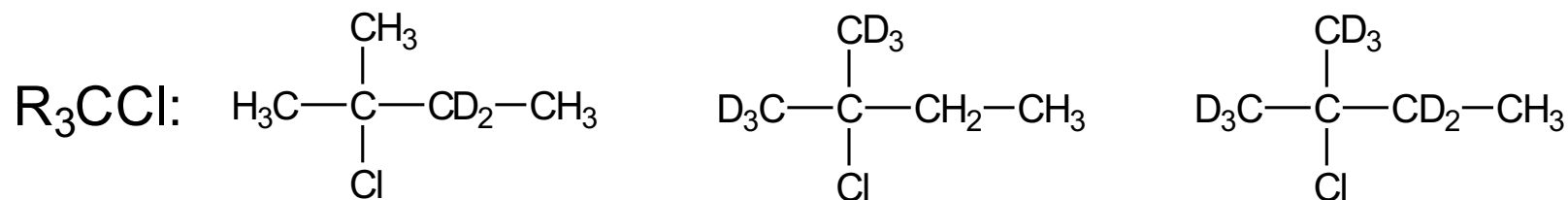
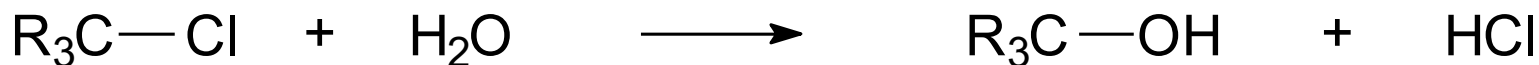


Ambas as reações ocorrem pelo mecanismo S_N1 .

Reação de **1**: **reibridização de sp^3 para sp^2** no carbono com deutério para a formação do carbocátion.

Reação de **2**: hibridização no carbono contendo deutério permanece sp^2 .

Efeito Isotópico Secundário Devido a Hiperconjugação



$$k_H/k_D : \quad \quad \quad 1.40 \quad \quad \quad 1.78 \quad \quad \quad 2.34$$

Uma segunda condição pela qual pode-se observar efeito isotópico secundário é no caso onde um **intermediário de reação pode ser estabilizado por hiperconjugação**.

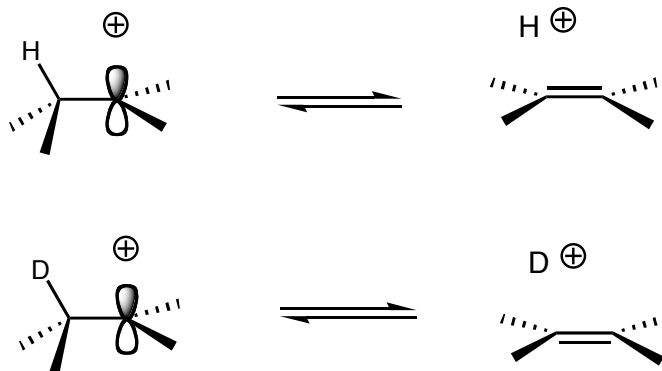
Hidrólise de diferentes haletos terciários, com átomos de deutério no carbono vizinho (carbono β) ao carbono contendo o haleto.

Reagentes com **deutério reagem mais lentamente** do que os análogos com hidrogênio. O **efeito é aditivo**, ou seja, com mais deutérios nos carbonos β , a velocidade fica menor, ou seja o EI é maior.

Não ocorre a quebra de uma ligação C-H(D) e nem reibridização do carbono contendo o isótopo. Porém, no carbono do centro reacional ocorre a formação de um carbocátion no passo limitante da reação.

- The ability of a β -hydrogen/deuterium to stabilize an adjacent carbocation can also effect the SDKIE
- Generally, these effects are normal and can be just as large as the KIE's arising from rehybridization.

Hyperconjugation

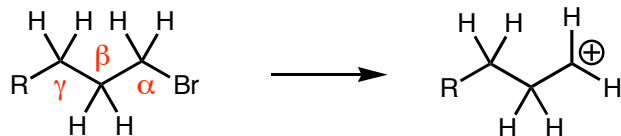


1. Hyperconjugation weakens the C - H/D bond and lowers its associated vibrational frequency

2. Since the deuterium labelled molecule has a stronger bond to carbon, it participates in the hyperconjugation to a lesser extent than the protonated molecule, giving a small normal KIE

Expected $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 1.1 - 1.2$

Systematic Investigation of SDKIE



isotopic substitution

α

$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$

1.1 - 1.2

β

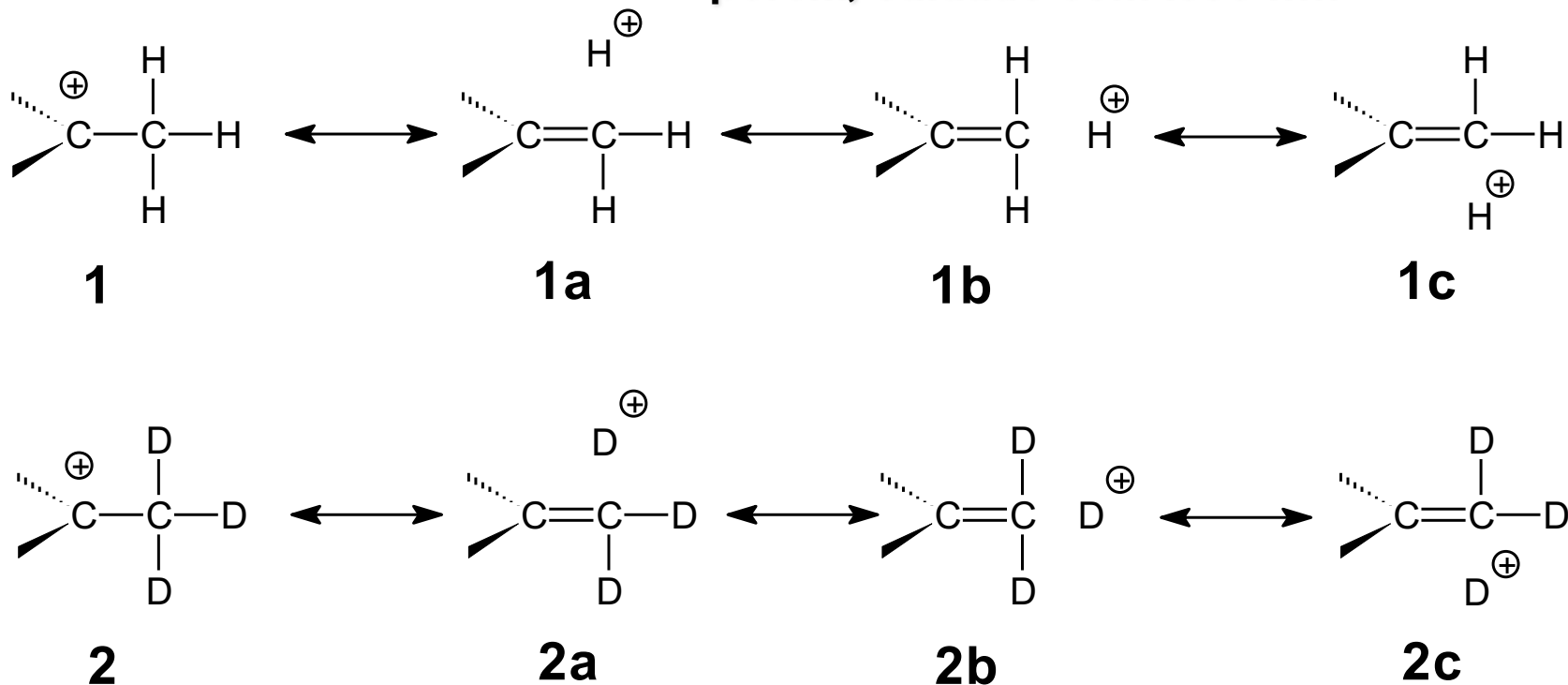
1.15 - 1.25

γ

0.92 - 1.02

SDKIE can probe how sensitive reactions are to changes remote to actual bond making and bond breaking.

Uma outra maneira de explicar o efeito de hiperconjugação é através de **estruturas de ressonância**: **porém, cuidado com isso !!!!!**



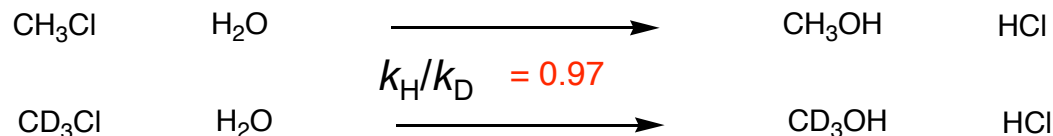
A **quebra da ligação C-D** nas estruturas **2a, 2b etc.** **eleva** mais a sua **energia** e estas estruturas **vão contribuir menos** do que as formas **1a, 1b etc.**.

O efeito de estabilização por hiperconjugação vai ser **menor** no caso de D do que com H.

Secondary Considerations in Secondary Deuterium Kinetic Isotope Effects

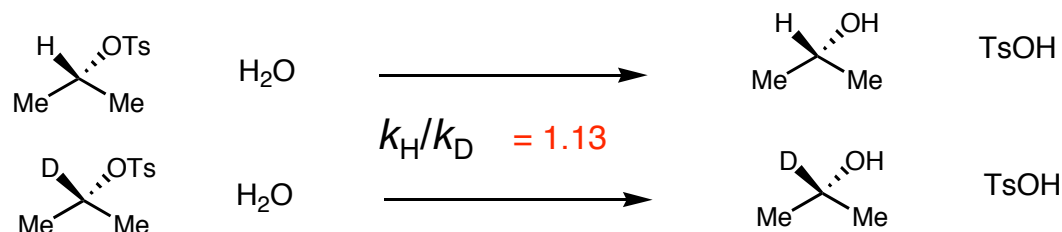
- Differences in the steric demand of C - H/D bonds can influence rates

S_N2 Reactions



- The C-D bond is shorter relative to the C-H bond, allowing the nucleophile a less hindered approach to the electrophile

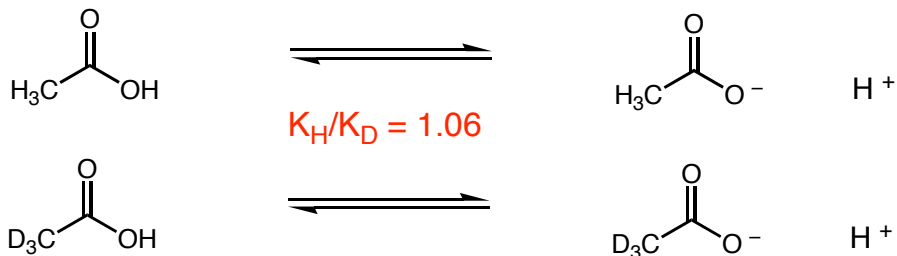
S_N1 Reactions



- The normal KIE found for this reaction implies that it is not going by an S_N2 mechanism. The KIE here mainly arises from changes in hybridization

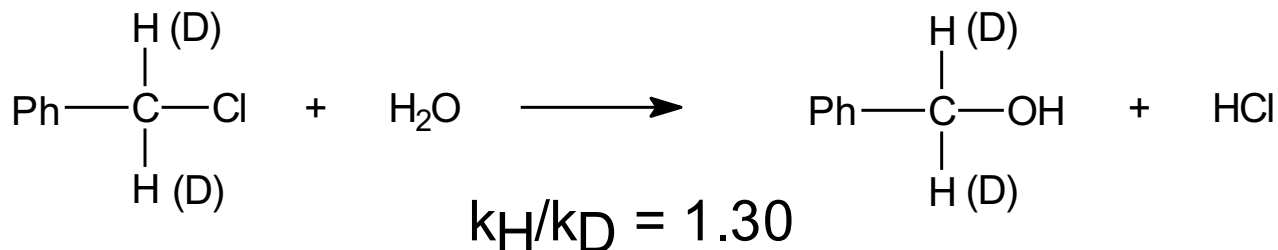
- Inductive effects are also important to consider

Autoionization of carboxylic acids



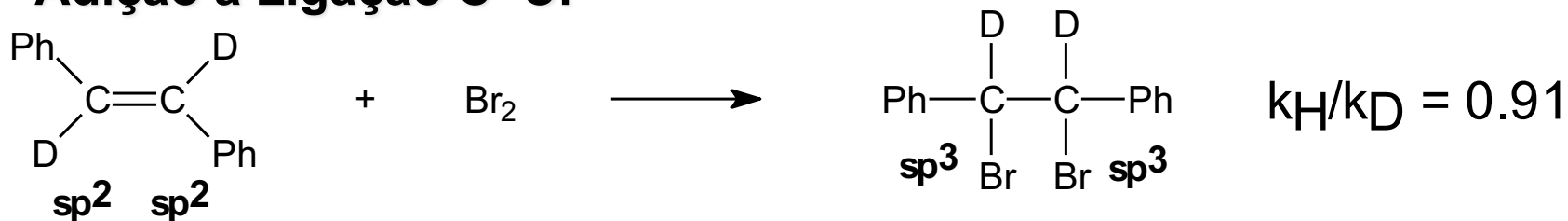
- Hydrogen is slightly more electronegative than deuterium is, leading to an increase in acidity for the protonated isotopomer

Substituição Nucleofílica S_N1:



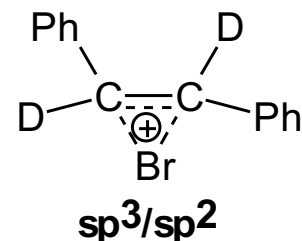
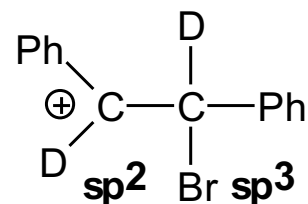
A observação de um efeito **isotópico secundário normal** nesta reação indica uma **mudança de hibridização de sp³ para sp²** no estado de transição do passo limitante. Este fato está de acordo com o mecanismo **S_N1**.

Adição a Ligação C=C:

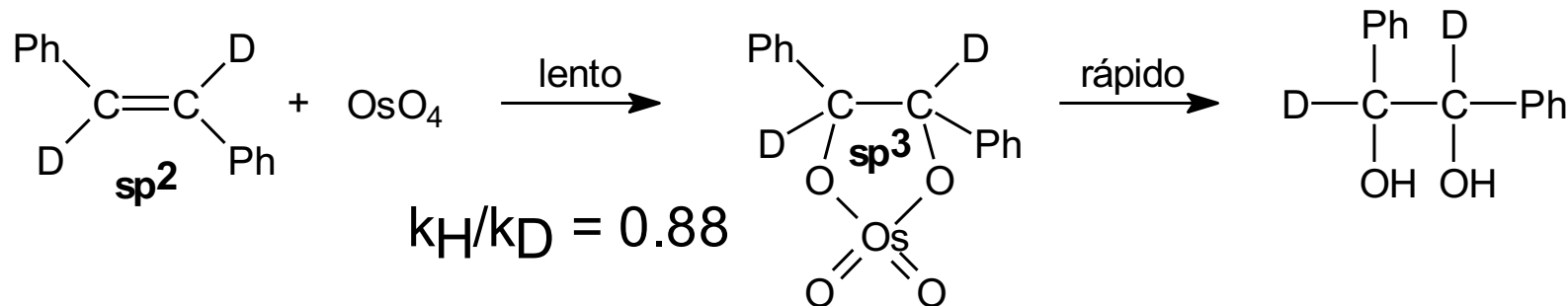


Ocorre obviamente uma **reibridização de sp² para sp³**, suportado pelo **EI secundário inverso** observado; de acordo com ambos os possíveis intermediários mostrados, indicando que a adição é o passo lento da reação.

Possíveis Intermediários:

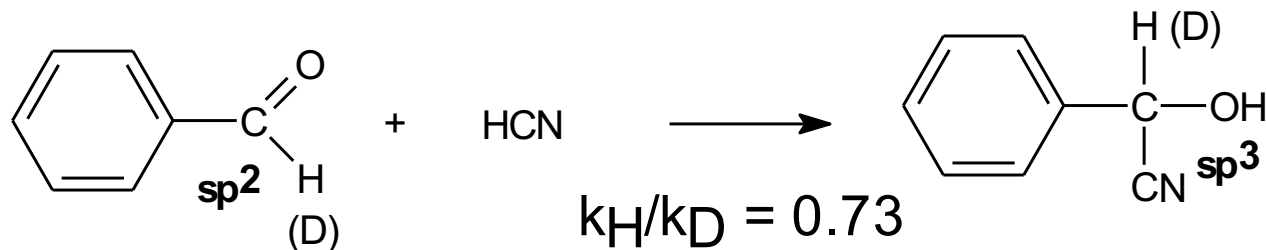


Formação de glicol com tetróxido de ósmio



El de 0.88 observado indica a adição do tetróxido à olefina, como **etapa lenta**. O **menor valor**, comparado com a adição de bromo, pode ser indicativo de um **estado de transição mais tardio** na adição de OsO_4 (maior mudança de hibridização).

Adição Nucleofílica a Compostos Carbonílicos



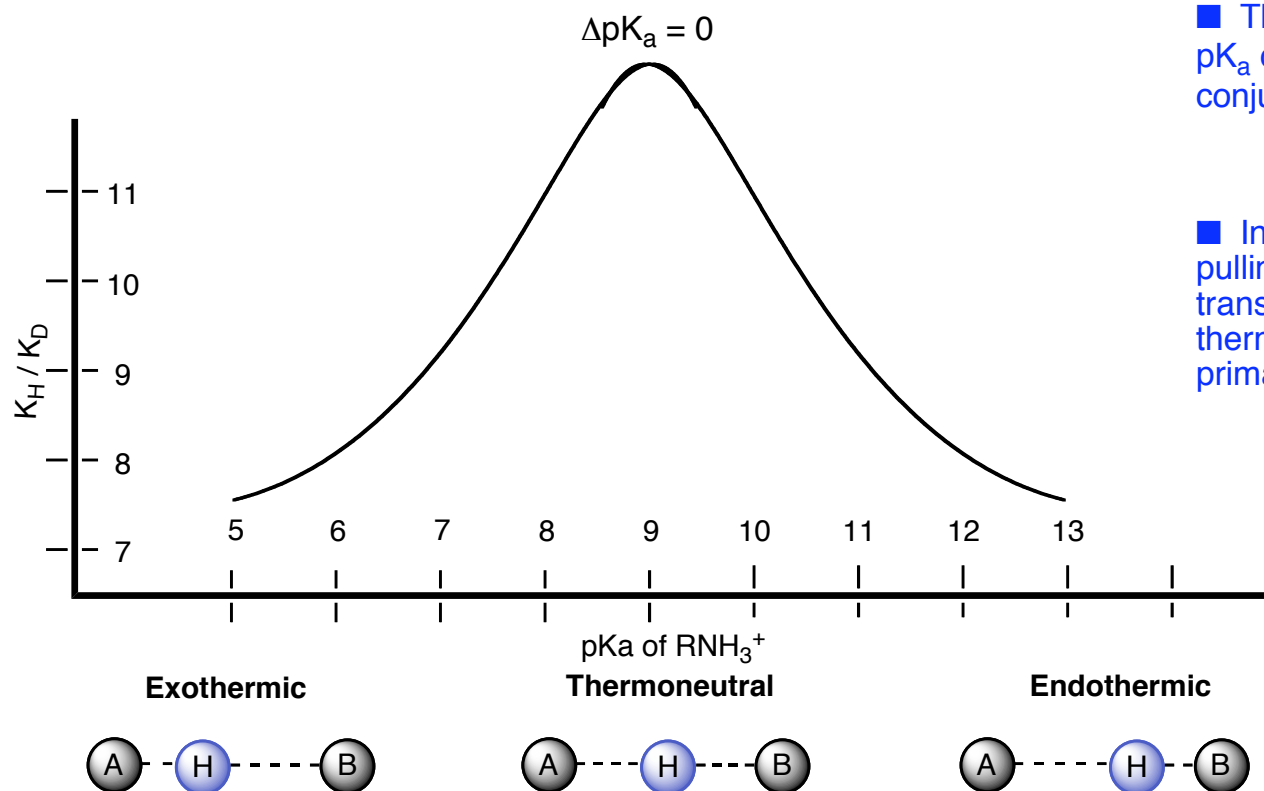
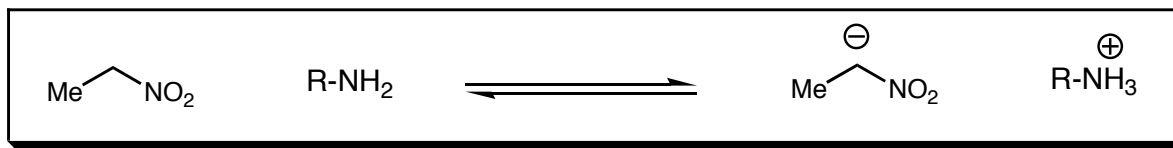
Na adição de HCN a benzaldeído observa-se um **El secundário inverso**, em acordo com uma **reibridização de sp^2 para sp^3** no passo limitante. O **valor baixo** do El indica um **estado de transição tardio**.

FIM DA PARTE FUNDAMENTAL

E INÍCIO DOS TÓPICOS QUE DEVEMOS TER OUVIDO FALAR

Kinetic Isotope Effects in Acid/Base Chemistry

■ This concept was nicely demonstrated by Bruice and coworkers in their work on the KIE's of nitroethane deprotonation by a variety of amine bases.



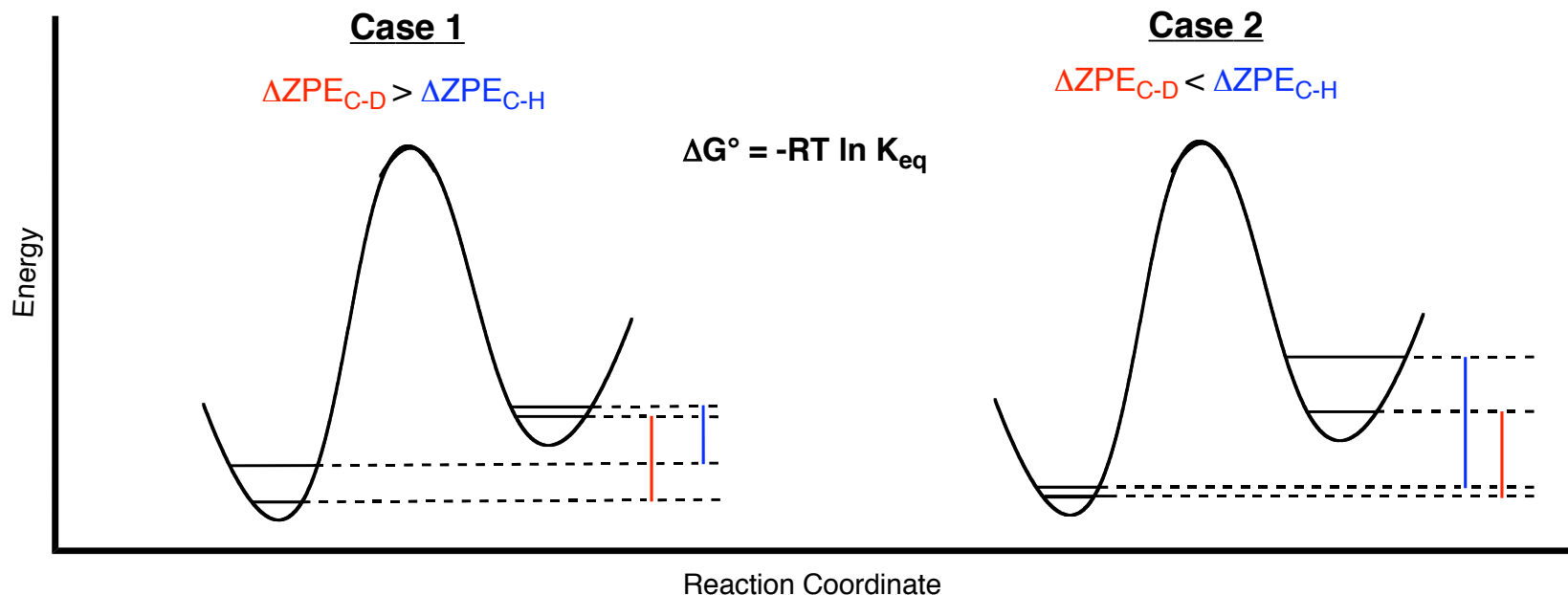
■ The greatest KIE is seen when the pK_a of the nitroethane equals that of the conjugate acid of the amine.

■ In this scenario, both reactants are pulling equally on the proton in the transition state, and the reaction is thermoneutral, giving a very large primary KIE.

KIE's reflect the symmetry of the TS structure, and how it varies with reaction conditions

Equilibrium Isotope Effects

- Isotopic substitution can also change the position of an equilibrium (thermodynamic isotope effect)
- Two cases to consider



Case 1

The difference in ZPE for the deuterated molecules is larger than that for the hydrogenated ones.

Equilibrium will lie further toward the product for the hydrogenated compounds than the deuterated ones.

Case 2

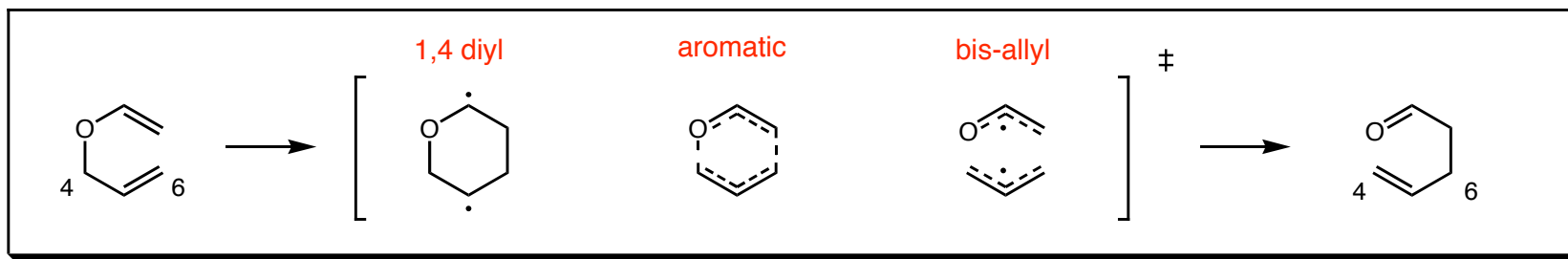
The difference in ZPE for the hydrogenated molecules is larger than that for the deuterated ones.

Equilibrium will lie further toward the product for the deuterated compounds than the hydrogenated ones.

Deuterium prefers the bond with the larger force constant

The Heart of the Beast

- The transition state structures for 3,3 sigmatropic rearrangements were debated for decades.
- For the aliphatic Claisen rearrangement, three limiting possibilities exist.



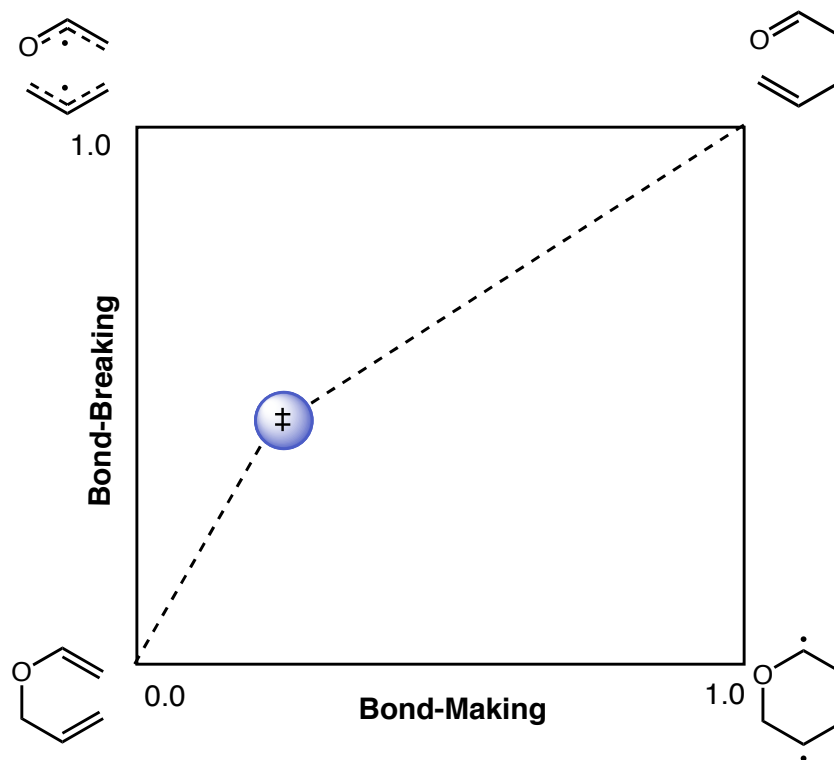
Gajewski and Conrad devised a set of experiments to determine how isotopic substitution effects the rate of the Claisen

Key Assumptions

1. Substitution at C(4) will affect the rate of bond-breaking
2. Substitution at C(6) will affect the rate of bond-making
3. EIE's represent the largest possible 2° KIE

$$\text{BBKIE} = \frac{\text{KIE (C4)} - 1}{\text{EIE (C4)} - 1} = \frac{1.092 - 1.0}{1.27 - 1.0} = 0.33$$

$$\text{BMKIE} = \frac{\text{KIE (C6)} - 1}{\text{EIE (C6)} - 1} = \frac{0.976 - 1.0}{0.84 - 1.0} = 0.15$$



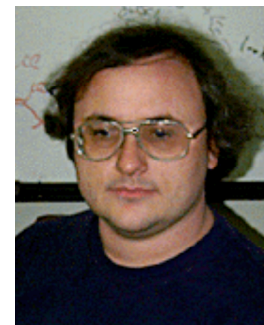
Bond breaking is more advanced at the TS than bond making

The King of Kinetic Isotope Effects

- There are two major drawbacks to using KIE's to examine heavy atom isotope effects

1. Prohibitive expense and difficulty in synthesizing isotopically labelled compounds
2. Getting accurate kinetic data for reactions where even the largest KIE's are very small

- Singleton and coworkers have developed a clever method for precise measurement of ^{13}C and ^2H KIE at natural abundance's simultaneously for every atom in the molecule of interest using high field NMR.



Prof. Dan Singleton
(Texas A&M)

Kinetic Fractionation

$$R / R_0 = (1 - F)^{(1/\text{KIE} - 1)}$$

R / R_0 = ratio of isotope content in recovered reactant relative to the starting material

F = % conversion

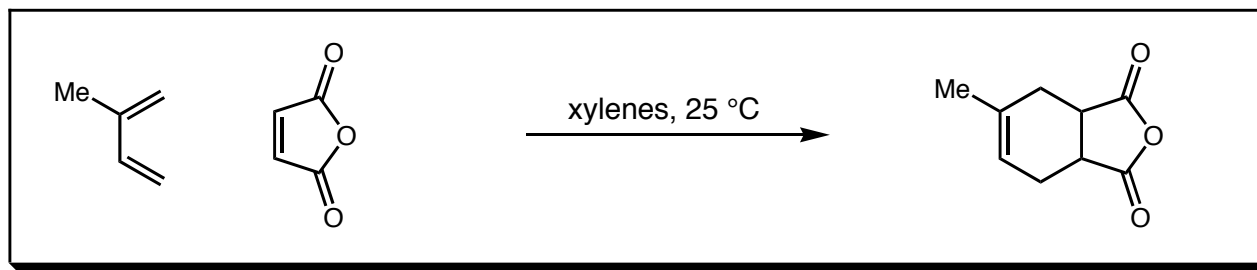
- As the reaction progresses, the starting material becomes enriched in the slower reacting component. As the reaction approaches completion the ratio of R/R_0 becomes very sensitive to the value of the KIE.

- In the NMR it is possible to evaluate each ^{13}C and ^2H individually and simultaneously by using atoms on the molecule of interest that will not have isotope effects as an "internal standard"

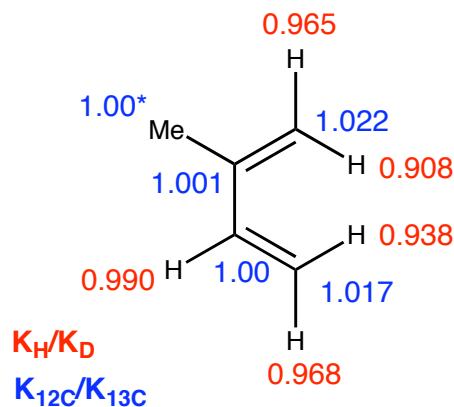
This method is general for nearly every type of reaction, making the study of KIE's a practical tool in elucidating even the most ambiguous mechanisms.

Teaching Old Isotopes New Tricks

- As proof of principle, Singleton studied the Diels–Alder reaction between isoprene and maleic anhydride



- Substitution on the diene methyl group was not expected to affect the rate. Thus it was used as the internal standard



The more pronounced ^2H KIE for C(1) relative to C(4) implies an concerted but asynchronous TS in which bond forming at C(1) is more complete at the transition state than the bond at C(4).

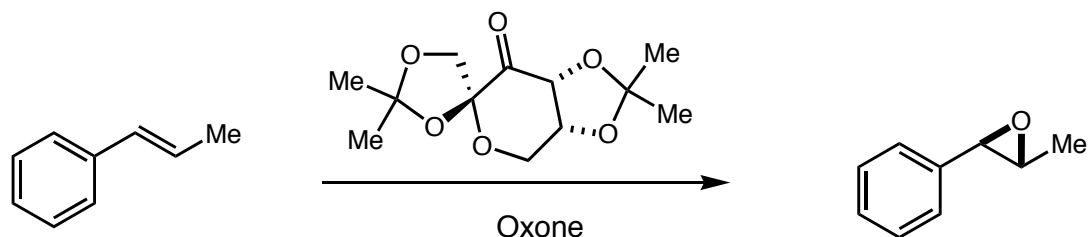
These results refute high level calculations and earlier experimental work on Diels–Alder reactions of isoprene with symmetrical dienophiles, which predicted a completely synchronous TS

Requirements and Limitations

1. Reaction must be scalable, irreversible, and the mechanism cannot change as the reaction progresses.
2. For the error to be small, the reactions must go to high levels of completion and there can be no side reactions.

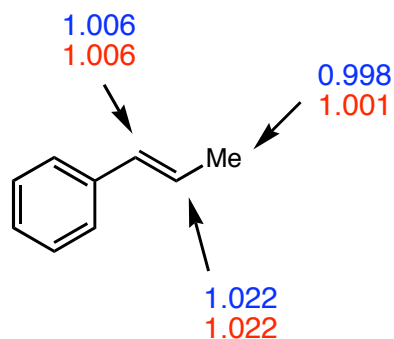
Experimental KIE's and High Level Calculations

■ Computational methods have largely taken over the role of traditional mechanistic investigation. However, often times computational models are unable to distinguish between two TS's that are of approximately the same energy. KIE's can often shed light on these situations



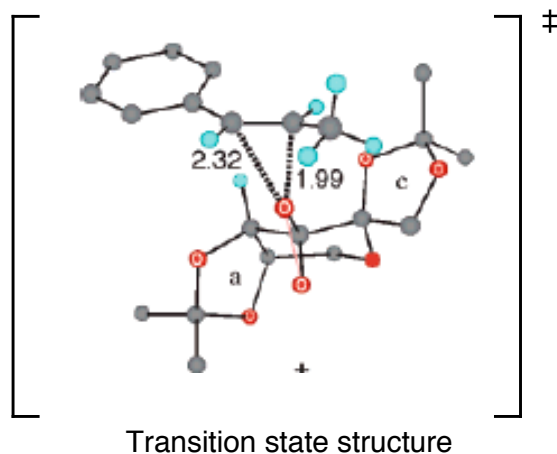
■ High level calculations found ~20 energetically similar TS's for this epoxidation, but was unable to postulate which was operative

■ Singleton compared the theoretical KIE's to the experimental KIE's and was able to show that one TS conformer was likely operative in the Shi epoxidations.



Theoretical KIE

Experimental KIE



Transition state structure

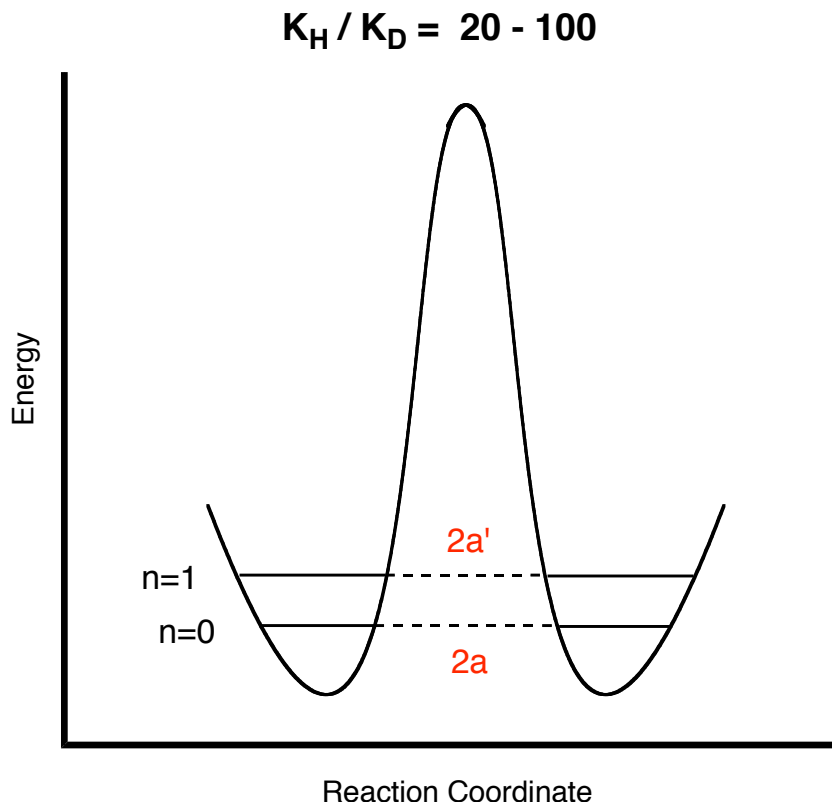
■ ^{13}C KIE show a large degree of asynchronous bond forming in the TS.

■ Singleton was able to examine the theoretical KIE's for each postulated TS and see which matched best

■ The experimental results agree well with the lowest energy TS overall.

Isotope Effects and Tunneling

■ Tunneling is a quantum mechanical phenomenon wherein particles pass directly through an energetic barrier rather than over it. Kinetic isotope effects are a classic way to identify mechanisms that proceed via tunneling



$$k \propto \sqrt{m}$$
$$k \propto \frac{1}{2a}$$

Tunneling is extremely sensitive to the width of the barrier and the mass of the particle tunneling through it

Hallmarks of a Tunneling Reaction

1. Difference in activation energies for H and D must be greater than the difference in their ZPE's
2. Tunneling reactions exhibit little effect of temperature on the rate and proceed rapidly even at temperatures approaching 0 K.
3. Large negative entropy of activation which implies that the TS structure is highly ordered.
4. The heavy atoms in the TS move very little and only the hydrogen is transferred. Analogously, very little nuclear movement can mean a very narrow barrier width.

- Tunneling reaction can give enormous KIE values
- Tunneling contributes to the rate of many reactions involving proton transfers.
- Reactions in excited vibrational states experience narrower barriers, and undergo tunneling more readily.

Conclusions

- Kinetic isotope effects arise from intrinsic differences in the physical properties of isotopes. This is mainly a manifestation of the difference in mass on the vibrational energy levels of the isotopomers.
- Primary kinetic isotope effects arise mainly from differences in zero-point energy
- Secondary deuterium isotope effects arise mainly from changes in hybridization and hyperconjugation
- Tunneling is an important contributor to the rate of many proton (or carbon) transfers reactions and often tunneling reactions exhibit abnormally large kinetic isotope effects
- KIE's provide a uniquely sensitive probe of transition state structures and provide valuable information about the rate determining step in reaction mechanisms
- Recent practical developments make obtaining detailed KIE profiles for reaction by running a single experiment which analyzed by NMR in a routine fashion
- KIE's can be used to partition product mixtures in the synthesis of complex molecules.