

Departamento de Química Física

Facultad de Química

Universidad de Santiago de Compostela



Formación, estabilidad y reactividad de las N-cloraminas derivadas de la Taurina en disolución acuosa.

Tesis Doctoral

Química Física

Santiago de Compostela

Paula Calvo Sabugueiro



D. Juan Manuel Antelo Cortizas, Catedrático del Departamento de Química Física de la Universidad de Santiago de Compostela, y D. Juan Crugeiras Martínez, Profesor Titular del mismo Departamento,

Informan:

Que la presente memoria, titulada “Formación, estabilidad y reactividad de las N-cloraminas derivadas de la taurina en disolución acuosa”, que para optar al grado de Doctora en Ciencias Químicas presenta Dña Paula Calvo Sabugueiro, ha sido realizada en el Departamento de Química Física de la Universidad de Santiago bajo nuestra dirección.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autorizan su presentación en la Comisión de Tercer Ciclo de la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, firmamos el presente informe en Santiago de Compostela, a 6 de junio de 2012

Fdo. Juan Manuel Antelo Cortizas

Fdo. Juan Crugeiras Martínez

Agradecimientos

Después de varios años trabajando en esta tesis, llegó el momento de agradecer a toda la gente que contribuido, de forma directa o indirecta, a la finalización de este trabajo.

Primero, quiero agradecer a D. Juan M. Antelo Cortizas que me diera la oportunidad de llevar a cabo este trabajo, gracias por abrirme las puertas de tu laboratorio.

Estoy especialmente agradecida a D. Juan Crugeiras Martínez y Dña. Ana M^a Ríos Rodríguez gracias por la confianza depositada en mi, muchísimas gracias por vuestra ayuda, sugerencias y recomendaciones. Trabajar con vosotros ha sido un honor.

Gracias a todos los amigos que siempre han estado ahí, gracias por vuestro afecto y por animarme cuando lo necesité.

Y por último pero no por ello menos importante, gracias a mi familia, gracias por vuestro apoyo y paciencia en momentos difíciles, por convencerme de que el esfuerzo valió la pena.

INDICE

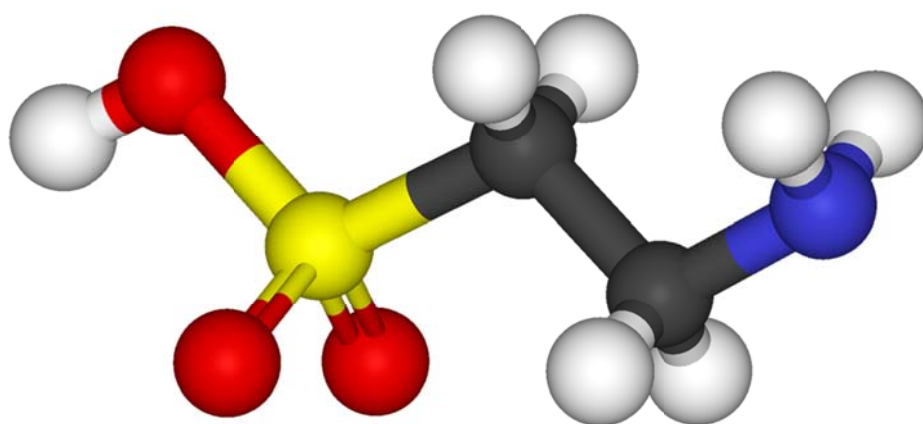
| | | |
|-------------------|--|-----------|
| CAPITULO 1 | INFORME BIBLIOGRAFICO | 1 |
| 1.1. | Función biológica de N-halocompuestos | 3 |
| | <i>Introducción</i> | 3 |
| | <i>Mecanismos de acción de las peroxidasas</i> | 5 |
| | <i>Productos resultantes de la oxidación de los iones cloruro</i> | 6 |
| | <i>Propiedades físicas y químicas de compuestos de "Cl⁺" de interés biológico</i> | 8 |
| | <i>Oxidación enzimática y no enzimática de iones haluro</i> | 10 |
| 1.2. | Química de N-halocompuestos en medio acuoso | 11 |
| | 1.2.1. Especiación en disolución acuosa | 13 |
| | 1.2.2. Formación de N-halocompuestos | 18 |
| | <i>Reacciones de transferencia del halógeno</i> | 22 |
| | <i>Cinética de desproporción de N-haloaminas. Formación de N,N-dihaloaminas</i> | 28 |
| | <i>N-Bromo-N-cloraminas</i> | 33 |
| | 1.2.3. Estabilidad de N-halocompuestos | 35 |
| | <i>N-haloaminas del amoníaco (NH₂X, NHX₂, NX₃)</i> | 35 |
| | <i>Estabilidad de N-haloalquilaminas</i> | 43 |
| 1.3. | Modelos para el estudio de la reactividad química | 49 |
| | 1.3.1. Consideraciones generales sobre mecanismos de reacción | 49 |
| | <i>Transferencia electrónica simple y doble</i> | 49 |
| | <i>Clasificación de las reacciones</i> | 52 |

| | |
|---|-----------|
| <i>Diagramas de energía-coordenada de reacción</i> | 54 |
| 1.3.2. Efectos estructurales sobre la reactividad | 57 |
| <i>Aproximación de Leffler</i> | 57 |
| <i>Efectos polares y estéricos de los sustituyentes</i> | 58 |
| <i>Ecuación de Hammett</i> | 60 |
| <i>Efectos resonantes</i> | 61 |
| <i>Efectos inductivos</i> | 63 |
| <i>Efectos polares y estéricos. Ecuación de Taft</i> | 64 |
| <i>Ecuación de Bronsted</i> | 66 |
| <i>Ecuación de Bronsted extendida</i> | 68 |
| 1.3.3. Escalas de nucleofilia | 69 |
| <i>Correlación de Swain-Scott</i> | 70 |
| <i>Correlación de Ritchie</i> | 72 |
| 1.3.4. Efectos isotópicos | 74 |
| 1.3.5. Tiempos de vida de los intermedios de reacción. Influencia sobre el mecanismo | 81 |
| <i>Adición reversible al grupo carbonilo</i> | 81 |
| <i>Diagramas de coordenadas de reacción multidimensionales</i> | 85 |
| 1.4. Reacciones de adición nucleófila | 87 |
| 1.4.1. Ataque nucleófilo sobre átomos de carbono saturados | 87 |
| 1.4.2. Ataque nucleófilo sobre heteroátomos | 89 |
| <i>Halógenos</i> | 89 |
| <i>Nitrógeno</i> | 95 |

| | |
|--|------------|
| CAPITULO 2 REACCION DE DESPROPORCION DE LA N-CLOROTAURINA | 97 |
| <i>Procedimiento experimental</i> | 100 |
| 2.1. Reacción de desproporción de la N-clorotaurina | 103 |
| <i>Método cinético</i> | 103 |
| <i>Equilibrio de desproporción</i> | 106 |
| <i>Resultados experimentales y discusión</i> | 108 |
| 2.2. Reacción de la N,N-diclorotaurina con taurina | 115 |
| <i>Método cinético</i> | 115 |
| <i>Resultados y discusión</i> | 117 |
| <i>Correlación de Bronsted</i> | 122 |
| CAPITULO 3 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA EN N-CLORAMINAS: EVIDENCIAS DE UN CAMBIO DE MECANISMO AL AUMENTAR LA REACTIVIDAD DEL NUCLEÓFILO | 127 |
| <i>Procedimiento experimental</i> | 131 |
| <i>Método cinético</i> | 133 |
| <i>Ion Bromuro</i> | 134 |
| <i>Ion Yoduro</i> | 135 |
| <i>Ion Tiocianato</i> | 135 |
| <i>Ion Azida</i> | 136 |
| <i>Ion Sulfito</i> | 137 |
| <i>2-Mercaptoetanol</i> | 138 |
| <i>2-(metiltio)etanol</i> | 139 |
| <i>Cálculos mecanocuánticos</i> | 140 |

| | |
|--|------------|
| <i>Resultados</i> | 141 |
| <i>Discusión</i> | 151 |
| <i>Mecanismo de adición de nucleófilos a la N-clorotaurina</i> | 152 |
| <i>Posibilidad de un mecanismo de transferencia electrónica (ET)</i> | 159 |
| <i>Correlaciones Estructura-reactividad</i> | 163 |
| CAPITULO 4 BARRERAS CINÉTICA Y TERMODINÁMICA PARA LA TRANSFERENCIA DE CLORO ENTRE AMINAS EN DISOLUCIÓN ACUOSA | 167 |
| <i>Procedimiento experimental</i> | 172 |
| <i>Método cinético</i> | 173 |
| <i>Bencilamina</i> | 174 |
| <i>Dimetilamina</i> | 175 |
| <i>pK_a de la N-clorobencilamina protonada</i> | 176 |
| <i>Resultados</i> | 179 |
| <i>Transferencia de Cloro a la Bencilamina</i> | 179 |
| <i>Transferencia de Cloro a la Dimetilamina</i> | 185 |
| <i>Discusión</i> | 189 |
| <i>Mecanismo de reacción</i> | 189 |
| <i>Barreras intrínsecas</i> | 196 |
| CAPITULO 5 CONCLUSIONES | 203 |
| ANEXO I DATOS DE LA REACCION DE DESPROPORCION DE LA N-CLOROTAURINA | 207 |
| <i>Reacción de desproporción de la N-clorotaurina</i> | 209 |
| <i>Reacción de la N,N-diclorotaurina con la taurina</i> | 211 |

| | | |
|------------------|--|------------|
| ANEXO II | DATOS PARA LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA EN N-CLORAMINAS | 213 |
| | <i>Ion Bromuro</i> | <i>215</i> |
| | <i>Ion Yoduro</i> | <i>217</i> |
| | <i>Ion Tiocianato</i> | <i>220</i> |
| | <i>Ion Azida</i> | <i>224</i> |
| | <i>Ion Sulfito</i> | <i>226</i> |
| | <i>2-Mercaptoetanol</i> | <i>232</i> |
| | <i>2-(metiltio)etanol</i> | <i>238</i> |
| ANEXO III | DATOS PARA LA TRANSFERENCIA DE CLORO ENTRE AMINAS EN DISOLUCIÓN ACUOSA | 249 |
| | <i>Bencilamina</i> | <i>251</i> |
| | <i>Dimetilamina</i> | <i>256</i> |
| ANEXO IV | ARTICULOS PUBLICADOS / ACEPTADOS | 261 |
| RESUMEN | | 269 |



Capítulo 1:

Informe bibliográfico

1.1. Función biológica de N-halocompuestos

Introducción

Las peroxidases constituyen un grupo de enzimas que se caracterizan por tener estructuras y mecanismos de acción similares. Comparadas con otras enzimas, son catalizadores extraordinariamente versátiles dada la variedad de sustratos cuya oxidación pueden catalizar. Así, las peroxidases pueden catalizar la oxidación de iones haluro inorgánicos y muchos compuestos orgánicos incluyendo fenoles y aminas aromáticas.

La mieloperoxidasa (MPO), es el componente mayoritario de dos tipos de glóbulos blancos en los humanos, los monocitos y los neutrófilos o células polimorfonucleares. Estos leucocitos reconocen los microorganismos por medio de diversos receptores que actúan estimulando la migración de las células al sitio de infección, promoviendo la fagocitosis de los microorganismos y estimulando la producción de sustancias microbicidas que destruyen los microorganismos.

Un segundo mecanismo microbicida que utilizan los leucocitos activados tiene lugar durante el estallido respiratorio, que consiste en reducir el oxígeno molecular a intermedios reactivos de oxígeno (ROI), como radicales superóxido (O_2^-), utilizando la forma reducida del NADPH. El superóxido experimenta una reacción de desproporción para dar oxígeno (O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y este último es usado por el enzima MPO para convertir los iones haluro normalmente muy poco reactivos, en ácidos hipohalosos que son agentes oxidantes relativamente fuertes y tóxicos para las bacterias. Cuando se produce una activación intensa de los leucocitos, se liberan ROI, óxido nítrico y enzimas lisosómicas, que pueden lesionar los tejidos normales del huésped.

La principal reacción catalizada por MPO en condiciones fisiológicas es la oxidación del ion Cl^- por H_2O_2 para dar ácido hipocloroso (HOCl), oxidante muy reactivo, que también puede actuar como agente clorante. Este agente puede participar en posteriores reacciones no enzimáticas como la oxidación y cloración de componentes celulares y también puede reaccionar con sustancias presentes en el medio que modulan sus efectos biológicos. Por ejemplo, el HOCl clora el amoníaco y

las aminas para dar las correspondientes cloraminas, que también tienen actividad oxidante y clorante. Las cloraminas actúan como formas portadoras y de depósito o reserva del "Cl⁺" formado en la oxidación de los iones Cl⁻ catalizada por MPO.

El papel más importante del HOCl y de las cloraminas en los leucocitos es, mediar la toxicidad del sistema MPO/H₂O₂/Cl⁻ sobre las células que son el blanco de estos agentes oxidantes, generalmente microorganismos que han invadido los tejidos.¹ El sistema MPO también está implicado en funciones de los leucocitos como modificaciones químicas de los componentes del plasma y tejidos, eliminación de células huésped anormales y procesos inflamatorios.^{2,3,4}

Se pueden enumerar una serie de ventajas en el uso de estos agentes oxidantes por parte del sistema inmunológico de los organismos. En primer lugar, aunque el H₂O₂ es un agente oxidante fuerte, no reacciona fácilmente con moléculas biológicas en ausencia de catalizadores. Además, los leucocitos y la mayoría de las células poseen enzimas que eliminan rápidamente el H₂O₂ convirtiéndolo en O₂ y/o H₂O. Por el contrario, el HOCl y las cloraminas reaccionan rápidamente con moléculas biológicas, y no se conoce un mecanismo enzimático específico para eliminar estos oxidantes. En segundo lugar, la producción de diferentes oxidantes permite a los leucocitos producir una gran variedad de modificaciones químicas. Así, aunque H₂O₂, HOCl, y cloraminas son todos agentes oxidantes, cada uno puede participar en reacciones químicas diferentes y esta diversidad es la que hace que disminuya la probabilidad de que surja una población de microorganismos resistente a este ataque oxidante. En tercer lugar, la formación de cloraminas regula la toxicidad y especificidad del ataque oxidativo. Por ejemplo, las membranas biológicas son impermeables para ciertas cloraminas, sin embargo el H₂O₂ se difunde rápidamente a través de ellas.

El número de oxidantes producidos por los leucocitos estimulados puede ser mayor que los descritos hasta ahora, ya que la MPO también cataliza la oxidación de

¹ S. J. Klebanoff, in *Advances in Host Defense Mechanisms*, Vol. 1, J. I. Gallin, y A. S. Fauci, Eds., Raven Press, New York, 111, 1982.

² R. A. Clark, *Adv. Inflamm. Res.*, **5**, 107, 1983.

³ S. T. Test, y S. J. Weiss, *Adv. Free Radical Biol. Med.*, **2**, 91, 1986.

⁴ D. B. Learn, y E. L. Thomas, *J. Clin. Invest.*, **82**, 789, 1988.

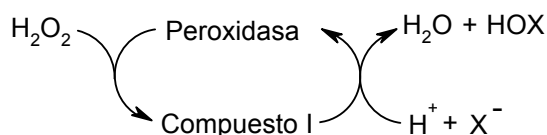
iones bromuro, yoduro, y tiocianato. De hecho, estos iones tienen incluso mayor afinidad por la enzima y compiten de forma efectiva con los iones Cl^- cuando la concentración de estos es inferior al del nivel existente en el plasma humano (0,1M). La oxidación de iones bromuro, yoduro, y tiocianato también puede tener lugar a través de un proceso no enzimático, ya que el HOCl y las cloraminas pueden oxidar estos iones.

Mecanismos de acción de las peroxidasas

Los iones haluro forman una serie en la que el potencial de reducción del semipar $\text{X}_2/2\text{X}^-$ aumenta en la serie $\text{I}_2 < \text{Br}_2 < \text{Cl}_2 < \text{F}_2$, de forma que el F_2 es el oxidante más fuerte, por lo que el ion F^- es el más difícil de oxidar dentro de esa serie, y el ion I^- el más fácilmente oxidable. El ion SCN^- tiene propiedades químicas similares a las de los haluros y por su potencial de reducción ocuparía una posición intermedia entre el Br^- y I^- .

La especificidad de las peroxidasas sobre los iones haluro esta relacionada con sus correspondientes potenciales de oxidación. Por ejemplo la enzima MPO cataliza la oxidación de los haluros a halógeno, excepto el ión F^- , para el cual no se conocen enzimas que catalicen su oxidación.

El primer paso en el mecanismo enzimático de las peroxidasas es la reacción de la enzima con un peróxido, siendo el H_2O_2 el sustrato fisiológico más probable, pero estas enzimas también reaccionan con peróxidos orgánicos (ROOH). La reacción con peróxidos convierte la forma nativa de la enzima en el denominado compuesto I, cuya estructura química no se conoce, pero no es un complejo enzima-sustrato clásico en el sentido de que no contiene todos los átomos de hidrógeno y oxígeno del H_2O_2 . El compuesto I de la enzima peroxidasa es el agente oxidante responsable de la oxidación de los iones haluro (Esquema 1).



Esquema 1. Ciclo catalítico de las peroxidasas en la oxidación de haluros.

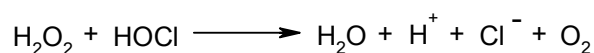
En la Esquema 1 se ilustra la oxidación de iones haluro a ácido hipohaloso, HOX, pero este es sólo uno de los mecanismos posibles, ya que la forma oxidada del haluro que es liberada por el centro activo de la peroxidasa no ha sido identificado todavía. Esto se debe a que las distintas formas del halógeno en estado de oxidación +1 (X_2 , XOH, XO^- , X_3^-) alcanzan rápidamente las correspondientes concentraciones de equilibrio.

Productos resultantes de la oxidación de los iones cloruro

En el caso en el que $X = Cl$ en el Esquema 1, el ácido hipohaloso formado sería el HOCl, cuyo pK_a es 7,5, por lo que a valores fisiológicos de pH (pH 5,0–8,0) habrá una cantidad importante de iones hipoclorito (ClO^-). También estarán presentes en el medio pequeñas concentraciones de Cl_2 y Cl_3^- , concentraciones que estarán gobernadas por las correspondientes constantes de equilibrio. Todas estas especies (HOCl, ClO^- , Cl_2 , Cl_3^-) se caracterizan por tener el átomo de cloro en un estado de oxidación +1.

La detección de HOCl como producto en experimentos realizados con MPO no es un problema fácil de resolver, ya que el HOCl ataca cofactores tales como grupos hemo o residuos aromáticos y átomos de azufre de las cadenas laterales de aminoácidos, inactivando la enzima.⁵

Por otra parte, aunque el H_2O_2 actúa como un agente oxidante en la oxidación de Cl^- , también reduce al HOCl:



El resultado de esta reacción es que el H_2O_2 se consume, pero no se acumula la forma oxidada del Cl^- . Durante un tiempo esta reacción atrajo gran interés ya que se pensó que podría producirse como intermedio una forma de O_2 más reactiva, conocida como oxígeno singlete 1O_2 , que podría contribuir a la actividad

⁵ J. E. Harrison, J. Schultz, *J. Biol. Chem.*, **251**, 1371, 1976.

antimicrobiana. Estudios posteriores demostraron que esta especie no podría producirse porque el HOCl reacciona más rápido con moléculas biológicas que con H₂O₂, y que si tal reacción tuviese lugar, la especie ¹O₂ se formaría sólo en condiciones fuertemente alcalinas.^{6,7,8,9}

Un método para determinar de forma cuantitativa los productos resultantes de la oxidación del Cl⁻ catalizada por MPO consiste en capturar el producto añadiendo una sustancia que reaccione rápidamente con el HOCl, y así proteger la MPO de la inactivación.

Cuando los microorganismos están expuestos al sistema H₂O₂, Cl⁻ y MPO, la reacción de HOCl con los componentes microbianos protege a la MPO frente a la inactivación y evita la reacción del HOCl con H₂O₂, permitiendo la producción de HOCl suficiente para eliminar los microorganismos.¹⁰ Por lo tanto, los microorganismos pueden considerarse como un cuarto componente esencial en la actividad antimicrobiana del sistema MPO/H₂O₂/Cl⁻.

Un tipo de compuestos de captura del HOCl de gran utilidad en estudios sobre MPO, y que pueden ser los más importantes en condiciones fisiológicas, son los compuestos de nitrógeno, particularmente el amoníaco y las aminas primarias. El HOCl reacciona con estos compuestos para dar las correspondientes N-cloraminas. La cloración de amoníaco da lugar a la monocloramina (NH₂Cl) y las aminas alifáticas dan las monocloraminas derivadas (RNHCl). Las cloraminas son fuertes oxidantes y agentes clorantes, aunque son menos reactivas que el HOCl y no son reducidas por el H₂O₂.⁽¹¹⁾ El amoníaco y las aminas protegen la MPO de la inactivación, lo que indica que las cloraminas no atacan a la enzima.^{12,13}

⁶ J. E. Harrison, B. D. Watson, y J. Schultz, *FEBS Lett.*, **92**, 327, 1978.

⁷ A. M. Held, y J. K. Hurst, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **81**, 878, 1978.

⁸ A. M. Held, D. J. Halko, y J. K. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5732, 1978.

⁹ J. R. Kanofsky, J. Wright, G. E. Miles-richardson, y A. I. Tauber, *J. Clin. Invest.*, **74**, 1489, 1984.

¹⁰ E. L. Thomas, *Infect. Immun.*, **3**, 522, 1979.

¹¹ E. L. Thomas, *Infect. Immun.*, **3**, 522, 1979.

¹² T. Stelmaszynska, y J. M. Zgliczynski, *Eur. J. Biochem.*, **35**, 305, 1974.

¹³ J. M. Zgliczynski, R. J. Selvaraj, B. B. Paul, T. Stelmaszynska, P. K. F. Poskitt, y A. J. Sbarra, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **154**, 418, 1977.

En el rango fisiológico de pH (pH 5 a 8), el amoníaco y las aminas primarias existen como mezcla de las formas protonada y no protonada, $\text{NH}_4^+ / \text{NH}_3$ y $\text{RNH}_3^+ / \text{RNH}_2$, aunque las especies protonadas son las que se encuentran en mayor concentración. Sin embargo, la cloración de estas aminas da lugar a una disminución drástica del pK_a de la cloramina y ahora las formas neutras, tales como la NH_2Cl , son las que se encuentran en mayor proporción. Por lo tanto, la cloración convierte los compuestos de nitrógeno en derivados más lipofílicos.^{14,15}

Cuando la concentración de compuestos de nitrógeno (amoníaco, aminas, aminoácidos, ...) es mayor que la cantidad de HOCl, está favorecida la formación de cloraminas con un solo enlace N-Cl. Sin embargo, también se pueden formar derivados con múltiples enlaces N-Cl, las di- y tricloraminas (NHCl_2 y NCl_3), dependiendo del pH del medio, relación $[\text{HOCl}]/[\text{RNH}_2]$ y concentración de Cl^- .⁽¹⁶⁾ Estos aspectos serán analizados con más detalle en apartados posteriores del informe bibliográfico.

Propiedades físicas y químicas de compuestos de "Cl" de interés biológico.

El ácido hipocloroso tiene propiedades físicas y químicas diferentes de las que presentan las cloraminas, lo que indica que su actividad en sistemas biológicos también será diferente. En la mayor parte de las reacciones químicas, el orden de reactividad en agua para estos compuestos es $\text{HOCl} > \text{RNCl}_2 > \text{NH}_2\text{Cl} > \text{RNHCl}$. Sin embargo, este orden de reactividad no refleja las diferencias de toxicidad encontradas entre estos compuestos. Esto se debe probablemente a que la toxicidad no viene determinada sólo por la reactividad química del grupo N-Cl, sino también por las propiedades físicas de la molécula de cloramina. Por ejemplo, la NH_2Cl es un agente citotóxico y bactericida¹⁷ más fuerte que la dicloramina derivada de la taurina ($\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NCl}_2$), lo cual puede deberse a que es un oxidante lipofílico que se difunde rápidamente a través de la barrera hidrofóbica de las membranas biológicas,

¹⁴ E. L. Thomas, M. B. Grisham, y M. M. Jefferson, *Methods Enzymol.*, **132**, 569, 1986.

¹⁵ E. L. Thomas, *Infect. Immun.*, **25**, 110, 1979.

¹⁶ E. L. Thomas, M. B. Grisham, y M. M. Jefferson, *Methods Enzymol.*, **132**, 569, 1986.

¹⁷ D. B. Learn, E. L. Thomas, *J. Clin. Invest.*, **82**, 789, 1988.

entra en la célula y puede oxidar sustancias presentes en el interior de esta. Por el contrario, los derivados clorados de la taurina son más hidrofílicos, y no pasan a través de las membranas biológicas, por lo que presentan una toxicidad muy baja.¹⁸

Debido a que el HOCl reacciona rápidamente con compuestos de nitrógeno y otras muchas sustancias, es difícil determinar si el HOCl es directamente responsable de la toxicidad del sistema MPO.

En condiciones fisiológicas, la concentración de compuestos de nitrógeno es grande. Por ejemplo, la concentración de aminas primarias en el suero humano es 50mM, y de NH_4^+ es 1mM. Para una cantidad significativa de HOCl sería difícil evitar que reaccione con compuestos de nitrógeno. Por esta razón, es probable que la NH_2Cl y otras cloraminas medien la toxicidad del sistema MPO/ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cl}^-$ *in vivo*.

Las reacciones de HOCl y cloraminas con moléculas biológicas pueden clasificarse como oxidaciones o cloraciones. Esta clasificación parece útil en la descripción de modificaciones químicas de componentes celulares. Sin embargo, esta clasificación es arbitraria en términos químicos y se basa solamente en la estabilidad de derivados clorados. Por ejemplo, el HOCl y las cloraminas oxidan los tioles (RSH) a disulfuros (RSSR). Los enlaces S-Cl se forman como intermedios, pero se hidrolizan rápidamente y sufren reducción parcial.¹⁹ En medio acuoso no se observa la incorporación estable de átomos de cloro en derivados S-Cl. La incorporación estable se obtiene en los enlaces N-Cl de la mayor parte de las cloraminas, pero las monocloraminas derivadas de α -aminoácidos se descomponen dando lugar a Cl^- , NH_4^+ , CO_2 y aldehídos.^{20,21}

El HOCl y las cloraminas también reaccionan con muchos compuestos orgánicos para dar derivados con enlaces C-Cl estables. A diferencia de los N-cloroderivados, los C-cloroderivados no actúan como agentes oxidantes y clorantes,

¹⁸ E. L. Thomas, *Infect. Immun.*, **25**, 110, 1979.

¹⁹ R. M. Silverstein, y L. P. Hager, *Biochemistry*, **13**, 5069, 1974.

²⁰ J. M. Zgliczynski, T. Stelmaszynska, J. Domanski, y W. Ostrowski, *Biochem. Biophys. Acta*, **235**, 419, 1971.

²¹ R. J. Selvaraj, B. B. Paul, R. R. Strauss, A. A. Jacobs, y A. J. Sbarra, *Infect. Immun.*, **9**, 255, 1974.

por lo que no se produce transferencia de "Cl⁺" de los C-cloroderivados a nucleófilos como el NH₃, I⁻, SCN⁻, etc.

Se encontró que la taurina es particularmente efectiva y útil atrapando el HOCl. Debido a que las cloraminas de la taurina reaccionan lentamente con los componentes bactericidas, la taurina obstruye la actividad bactericida del sistema MPO/H₂O₂/Cl⁻.⁽²²⁾ Los leucocitos contienen de 20 a 30 mM de taurina en el citosol, y se propone que los leucocitos utilizan taurina para atrapar el HOCl de los fagolisosomas.²³

Oxidación enzimática y no enzimática de iones haluro

La concentración total de iones haluro y SCN⁻ en el plasma humano se reparte de la siguiente manera: 0,1 M de Cl⁻, 50 μM de Br⁻, de 20 a 120 μM de SCN⁻ y 0,1 μM de I⁻, concentraciones que pueden reducirse a la mitad por unión de estos iones a los componentes del plasma.

Cuando la concentración de iones cloruro se corresponde con la existente en el plasma, constituye el sustrato preferencial de la MPO, pero también puede producirse la oxidación indirecta de otros iones, ya que tanto el HOCl como las cloraminas pueden oxidar a los iones Br⁻ y I⁻ para dar los mismos productos que se obtendrían en la oxidación catalizada por la MPO. Estos productos, HOBr y I₂, son agentes oxidantes fuertes, con una importante actividad citotóxica y microbicida. Se han detectado productos bromados y yodados cuando se incuban leucocitos aislados con Br⁻ y I⁻, productos que consisten principalmente en derivados C-bromados o C-yodados de los residuos de tirosina presentes en las proteínas.

Por otra parte, mientras que la reacción del HOCl con H₂O₂ no da ¹O₂ en condiciones fisiológicas, la reducción de HOBr por H₂O₂ puede dar ¹O₂. Se sabe que cuando los eosinófilos se incuban con Br⁻ en concentraciones de dos a cuatro veces mayor que los niveles de Br⁻ en el plasma,²⁴ producen cantidades muy pequeñas pero detectables de ¹O₂. Los niveles fisiológicos de I⁻ y SCN⁻ probablemente evitarán

²² S. J. Klebanoff, *Smin. Hematol.*, **12**, 117, 1975.

²³ E. L. Thomas, *Infect. Immun.*, **25**, 110, 1979.

²⁴ J. R. Kanofsky, H. Hoogland, R. Wever, y S. J. Weiss, *J. Biol. Chem.*, **263**, 9692, 1988.

la formación de $^1\text{O}_2$ por competencia con Br^- para la oxidación catalizada por peroxidasa, y por reducción del HOBr . Por lo tanto, el papel del $^1\text{O}_2$ en la actividad antimicrobiana de los leucocitos no se ha resuelto todavía de forma clara.

1.2. Química de N-halocompuestos en medio acuoso

La reacción de las disoluciones acuosas tanto de cloro como de bromo con compuestos orgánicos nitrogenados tiene gran importancia en los procesos de control de calidad del agua,²⁵ la industria alimentaria²⁶ y los mecanismos de defensa de los organismos frente a las infecciones.²⁷

El poder desinfectante del cloro puede ser explicado por la gran cantidad de reacciones que tienen lugar cuando se disuelve en agua. En general, las sustancias químicas más importantes que reaccionan con el cloro y que se hallan presentes en aguas naturales y residuales son: amoníaco y aminas, aminoácidos, proteínas, otros compuestos orgánicos, nitritos, hierro y manganeso, sulfuro de hidrógeno y cianuros.²⁸

La utilización del cloro como agente desinfectante se debe fundamentalmente a la pequeña cantidad necesaria para la desinfección (entre 1 y 16 mg/l en aguas potables y de 10 a 64 mg/l en aguas residuales), y bajo coste que supone la obtención a gran escala de este gas. Sin embargo, aspectos ambientales relacionados con la cloración pueden alterar esta situación. La formación de cloraminas, relativamente estables y tóxicas sobre el ecosistema acuático, y otros compuestos orgánicos clorados, principalmente cloroformo, que ha sido asociado con una alta incidencia de cáncer, han llevado a la búsqueda de tratamientos alternativos o complementarios a la cloración que reduzcan estos efectos.²⁹ Dentro de este grupo

²⁵ G. C. White, *Handbook of Chlorination*, 2nd Ed., Van Nostrand Reinhold, New York, 1986.

²⁶ R. F. Christman, in *Water Chlorination, Environmental Impact and Health Effects*, R. L. Jolley, W. A. Brungs, R. B. Cumming, V. A. Jacobs, Eds., Ann Arbor Science, Ann Arbor, 1980, Vol. 3, 305–314.

²⁷ C. L. Ritter, T. M. Otead, D. Malejka – Giganti, *Anal. Biochem.*, **174**, 65–72, 1988.

²⁸ G. C. White, *Water Chlorination*, **1**, 1, 2nd Ed., 1972.

²⁹ *Bromine Compounds, Chemistry and Applications*, D. Price, B. Iddon, B. J. Wakefield, Eds., Elsevier Science Publishers, 1988.

de sustancias o procedimientos alternativos utilizados en la desinfección de aguas, se encuentran el ozono y el ClO_2 , el bromo, yodo, permanganato potásico, ferrato Fe(IV) , radiación ionizante y luz ultravioleta. Sin embargo, la información disponible sobre los efectos que estas sustancias ejercen sobre la salud y el medio ambiente es extremadamente limitada.³⁰

Por otra parte, las aminas, aminoácidos, proteínas y otros compuestos orgánicos e inorgánicos de nitrógeno constituyen la mayor parte de los compuestos biológicamente activos que se encuentran en la naturaleza. Esta situación determina la gran importancia que tienen en los procesos de cloración de aguas, las reacciones del cloro con los iones bromuro, con el amoníaco y con el nitrógeno orgánico.

Excepto en aguas altamente contaminadas las concentraciones de nitrógeno orgánico son, generalmente, mucho mayores que las de nitrógeno amoniacal. La fracción mayor corresponde al material proteico, constituyendo del 17 al 50% del nitrógeno orgánico, de la cual solamente un pequeño porcentaje consiste en aminoácidos libres.³¹ El enlace peptídico es relativamente resistente a la cloración por lo que las reacciones iniciales más rápidas con el cloro tienen lugar, probablemente, con los iones bromuro, con el grupo amino terminal nucleofílico de las cadenas peptídicas, con los grupos laterales reactivos de ciertos aminoácidos, con los aminoácidos libres y con alquilaminas, originándose una mezcla de N-haloaminas.³²

Un aspecto importante a tener en cuenta en relación con los procesos que tienen lugar cuando se cloran aguas es la estabilidad y la reactividad de los compuestos N-clorados y N-bromados que se forman en dichos procesos. En este sentido, uno de los parámetros más importantes a evaluar es la influencia del pH del

³⁰ J. C. Orme, C. S. Mullin, E. V. Ohanian, in *Water Chlorination Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*, R. L. Jolley, L. W. Condie, J. D. Johnson, S. Katz, R. A. Minear, J. S. Mattice, V. A. Jacobs, Eds., Lewis Publishers, 1990, Vol. 6, 75–86.

³¹ R. G. Qualls, J. D. Johnson, in *Water Chlorination, Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*, R. J. Jolley, R. J. Bull, W. P. Davis, S. Katz, M. H. Roberts, V. A. Jacobs, Eds., Publishers, 1985, Vol. 5, 723–736.

³² W. R. Haag in *Water Chlorination, Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*, R. J. Jolley, W. A. Brungs, R. B. Cumming, V. A. Jacobs, Eds., Ann Arbor Science, Ann Arbor, 1980, Vol. 3, 193–201.

medio, puesto que la estabilidad y la proporción en la que se forman las distintas N-bromaminas presenta una marcada dependencia del mismo.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la química de las N-cloro y N-bromaminas tiene también especial interés en el campo de la biología y la bioquímica, ya que estudios recientes indican que estos agentes oxidantes pueden ser producidos por eosinófilos y otros leucocitos.^{33,34} Estas haloaminas tienen una importante acción microbicida y, además, juegan un papel importante en el metabolismo de los compuestos nitrogenados.

Existe también un grupo de enzimas en algunas macroalgas, las bromoperoxidasas, que catalizan la oxidación de los iones bromuro por el peróxido de hidrógeno para formar bromo y ácido hipobromoso libres. Aunque la función del HOBr formado por estas macroalgas no se conoce con exactitud, algunos autores proponen que forma parte del mecanismo de defensa contra infecciones provocadas por hongos y bacterias.³⁵

1.2.1. Especiación en disolución acuosa

Antes de pasar a resumir los aspectos cinéticos más importantes de estas reacciones conviene hacer un análisis termodinámico de los equilibrios que tienen lugar en disolución acuosa entre las distintas haloaminas y estudiar las condiciones de existencia de cada una de ellas.

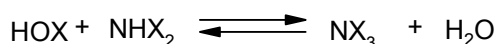
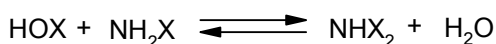
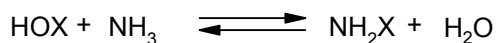
Tanto el cloro como el bromo son ligeramente solubles en agua, conduciendo a la formación de otras especies diferentes del $X_2(aq)$, tal como HOX, XO^- y X_3^- cuyas respectivas proporciones dependen de la temperatura, pH y concentración de haluro.

En presencia de amoníaco se forman las correspondientes N-haloaminas de acuerdo con las ecuaciones:

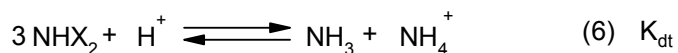
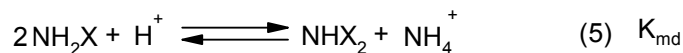
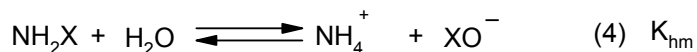
³³ E. L. Thomas, M. B. Grisham, M. M. Jefferson, *Methods Enzymol*, **132**, 569–585, 1986.

³⁴ S. J. Weiss, S. T. Test, C. M. Eckmann, D. Roos, S. Regiani, *Science*, **234**, 200–203, 1986.

³⁵ R. Wever, M. G. M. Tromp, B. E. Krenn, A. Marjani, M Van Tol, *Environ. Sci. Technol.*, **25**, 446–449, 1991.



cada una de ellas con una diferente estabilidad. Por lo tanto, el tipo de N-haloaminas formado depende de la relación halógeno/amoníaco y del pH del medio. Soulard, Bloc y Hatterer^{36,37} realizaron un estudio espectrofotométrico UV de las haloaminas formadas al mezclar las disoluciones acuosas de halógeno y amoníaco, permitiéndoles obtener los diagramas de existencia de las diferentes especies en función del pH y del logR (R = [Halógeno inicial] / [Amoníaco inicial]). Este comportamiento puede interpretarse utilizando un modelo en el que están implicadas reacciones reversibles entre los diferentes compuestos, despreciando su descomposición. Las reacciones que controlan las concentraciones de las especies son:



³⁶ M. Soulard, F. Bloc, A. Hatterer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2300–2310, 1981.

³⁷ M. Soulard, F. Bloc, A. Hatterer, *Rev. Fr. Sci. Eau*, 3, 113–136, 1984.

Tabla 1: Constantes de equilibrio para la hidrólisis de la monocloramina, desproporción de la monocloramina y desproporción de la dihaloamina para formar la trihaloamina.

| | Cl | Br |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| K_{hm} | $4 \times 10^{-7} M$ | $1 \times 10^{-7} M$ |
| K_{md} | $5,2 \times 10^6 M^{-1}$ | $8 \times 10^7 M^{-1}$ |
| K_{dt} | $1,7 \times 10^4 M^{-1}$ | $1,5 \times 10^5 M^{-1}$ |

Estos equilibrios, junto con la ley de conservación de la masa para N y X^+ conducen a un sistema de 8 ecuaciones no lineal con 8 incógnitas, que se resuelve por iteración. Los valores experimentales de las constantes obtenidas a 25°C se resumen en la Tabla 1.

A partir de los valores obtenidos para las constantes de equilibrio, se pueden construir las gráficas de $\%X^+$ frente al pH, que nos proporcionan información sobre el intervalo de pH al cual existe cada una de las especies de halógeno positivo. Como puede verse en la Figura 1, la monohaloamina, NH_2X , es la especie predominante en medio alcalino; en medio neutro se obtiene la monohaloamina pero con una alta proporción de dihaloamina, NHX_2 ; mientras que la trihaloamina NX_3 es la especie predominante en medio ácido.

También se pueden contrastar en estos diagramas las diferencias de comportamiento entre el bromo y el cloro. Se puede observar que mientras para el bromo las N-bromoaminas están totalmente hidrolizadas en medio ácido, siendo la especie predominante el Br_2 , en el caso del cloro las especies predominantes en medio ácido son la tricloramina, dicloramina y $HOCl$; y sólo a valores de pH muy ácidos el Cl_2 se convierte en la especie predominante.

Este sistema reversible ideal no se ajusta completamente a los hechos observados, ya que deben tenerse en cuenta las velocidades de formación e interconversión de las distintas haloaminas por un lado, y las reacciones de descomposición irreversibles por otro.

Las velocidades de formación de haloaminas dependen del pH y son generalmente altas, mientras que las reacciones de descomposición de las haloaminas formadas son relativamente lentas.

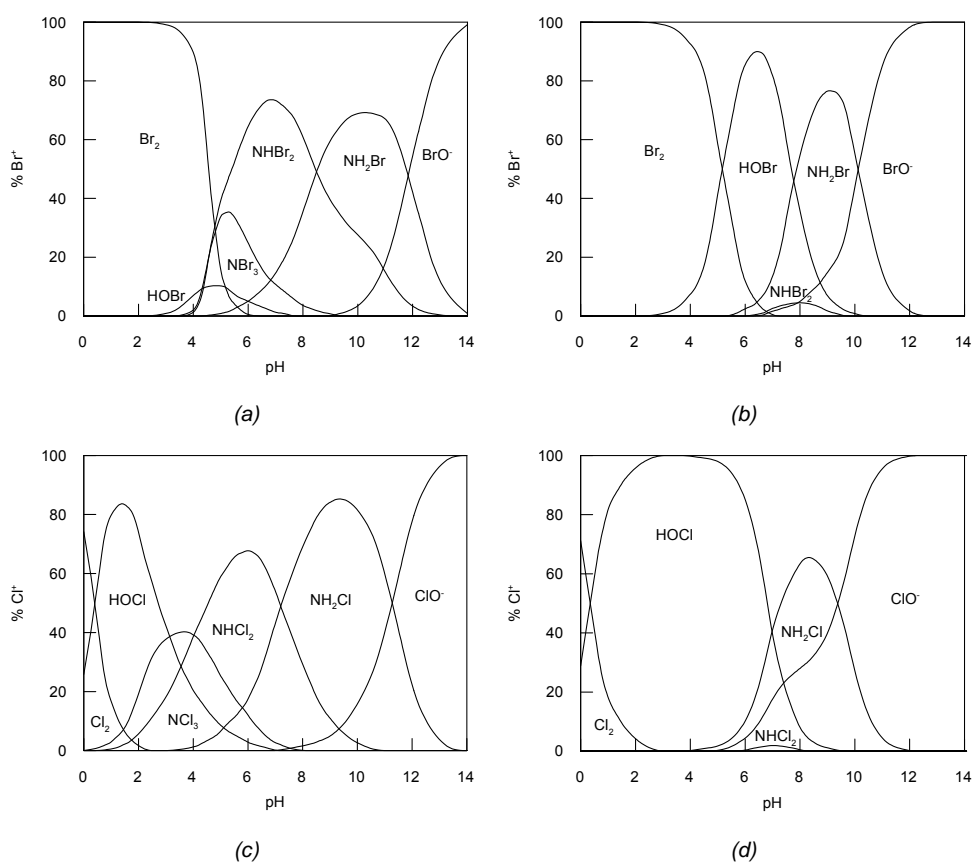
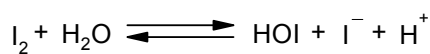


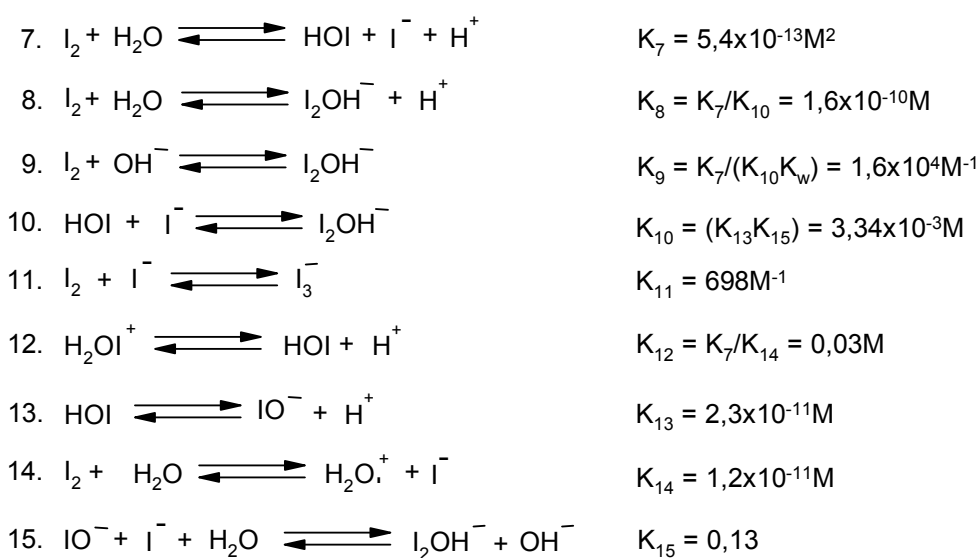
Figura 1: Especiación de los compuestos X^+ en disolución acuosa en función del pH. $[Br^-] = 1 \times 10^{-3} M$; (a) $[Br]_i = 1 \times 10^{-4} M$, $R = 1$; (b) $[Br]_i = 1 \times 10^{-7} M$, $R = 0,1$; (c) $[Cl]_i = 1 \times 10^{-4} M$, $R = 1$; (d) $[Cl]_i = 1 \times 10^{-7} M$, $R = 1$.

La hidrólisis del yodo juega un papel importante en muchos procesos redox y en reacciones de sustitución. La hidrólisis del yodo, para un pH comprendido entre 2 y 7, se representa a través del equilibrio:



Una fracción significativa del yoduro producido, reacciona con el yodo para dar triyoduro, dependiendo la cantidad de triyoduro formada de la concentración inicial de yodo.

Otras reacciones de equilibrio necesarias para una descripción más completa de esta reacción de hidrólisis a diferentes valores de pH son las dadas en las siguientes ecuaciones:^{38,39,40,41}



Haciendo uso de las reacciones 8 y 10–13 del esquema anterior, como equilibrios independientes se realiza el cálculo de las concentraciones de equilibrio representadas en la Figura 2.

³⁸ T. L. Allen, R. M. Keefer, *J.A.C.S.*, **77**, 2957 (1955).

³⁹ J. N. Friend, *Text Book of Inorganic Chemistry*, Charler Griffin and Co. London (1928).

⁴⁰ R. P. Bell, E. Galles, *J. Chem. Soc.*, 2734 (1951).

⁴¹ Y. Chia, PhD Thesis, University of California, Berkeley (1958).

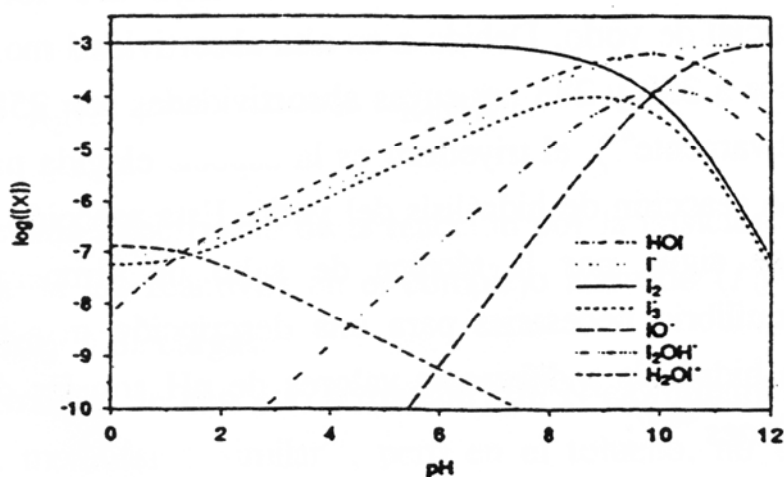
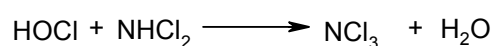
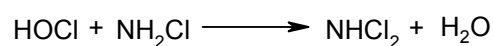
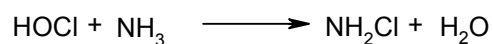


Figura 2: Especiación del yodo en disolución acuosa en función del pH.

Para valores de $\text{pH} < 2$, la protonación del HOI es significativa y la hidrólisis de yodo no depende del pH para valores de $\text{pH} < 10$. En este caso la reacción de hidrólisis del yodo viene dada por la reacción 8. Para valores de $\text{pH} > 7$ la concentración de yodo empieza a decrecer significativamente y la de I_2OH^- aumenta. A valores de $\text{pH} > 9,5$ el ácido hipoyodoso empieza a desprotonarse. A $\text{pH} > 7$, la desproporción de HOI produce IO_3^- e I^- ; estas especies perturban el sistema de equilibrio, pero sólo a tiempos muy cortos. En el intervalo de pH entre 2 y 7 el proceso de equilibrio es claro y viene dado por el equilibrio 7 del esquema anterior.

1.2.2. Formación de N-halocompuestos

Las disoluciones acuosas de cloro, al igual que las disoluciones acuosas de bromo, reaccionan con el amoníaco y otras sustancias orgánicas nitrogenadas presentes en el agua para formar N-cloroderivados. Con amoníaco, por ejemplo, se forman secuencialmente NH_2Cl , NHCl_2 y NCl_3 a través de las reacciones:



La formación de las distintas especies está condicionada por la relación de concentraciones cloro/amoníaco, influyendo también el tiempo de reacción, la temperatura, así como el pH del medio de reacción. Así, para valores de pH por debajo de 3 se obtiene fundamentalmente la tricloramina, a valores de pH entre 4 y 5 se forma la dicloramina y el producto que se genera fundamentalmente a pH>8 es monoclорamina.^{42,43}

Además de la reacción con amoníaco, tanto el hipoclorito como el cloro reaccionan con aminas alifáticas primarias y secundarias. En el caso de las aminas alifáticas primarias se forman mono- y di-cloraminas (RNHCl y RNCl₂ respectivamente), mientras que en el caso de las aminas alifáticas secundarias sólo es posible la formación de la monoclорamina (R¹R²NCl). La velocidad de la reacción también es rápida y aumenta con el carácter nucleófilo de la amina que ataca al átomo de cloro del HOCl.

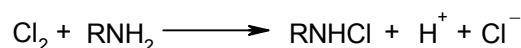
A partir de la monoclорamina, por reacción con el hipoclorito, se pueden generar di- y tricloraminas, siendo la velocidad de reacción mucho menor debido al menor carácter nucleófilo de las monoclорaminas.

Todos los N-clorocompuestos se forman en unos segundos después de mezclar las disoluciones acuosas diluidas de cloro y compuesto nitrogenado. Una vez formados, todos estos compuestos se descomponen a través de un proceso más lento que el de su formación, pudiendo sufrir un proceso de eliminación para dar las iminas correspondientes, que a su vez por hidrólisis originan compuestos carbonílicos, constituyendo este proceso un método útil para la obtención de compuestos carbonílicos.

⁴² R. E. Corbett, W. S. Metcalf, F. G. Soper, *J. Chem. Soc.*, 1927, 1953.

⁴³ R. Chapin, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2113, 1929.

Margerum et al.⁴⁴ estudiaron la cinética de formación de N-cloraminas utilizando el cloro como agente clorante. La reacción, cuya velocidad es muy rápida, se puede indicar como:



Esta reacción, cuya velocidad está próxima al control por difusión, se hace más lenta en medio ácido, ya que en estas condiciones la amina existe preferentemente en la forma protonada no reactiva.

Cuando se hace pasar a medio ácido una monocloramina preparada en medio básico, se produce una reacción de segundo orden formándose una dicloramina. Esta es la reacción de desproporción. Gray et al.⁴⁵ estudiaron la desproporción de N-clorometilamina, NH_2Cl , N-cloro- β -alanina y N-cloroglicilglicina acidificando una disolución de monocloramina. Tras este estudio se llegó a la conclusión de que la cantidad de dicloramina que se forma depende de la cantidad de monocloramina inicial.

La formación de N-cloroetanolamina fue investigada por Antelo et al.⁴⁶ quienes proponen que la velocidad de reacción depende de las concentraciones de " Cl^+ " y amina totales, así como de la constante de ionización del ácido hipocloroso, siendo la constante de velocidad de orden dos de la reacción entre la amina neutra y el ácido hipocloroso $1,27 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Estos autores también estudian la reacción entre el hipoclorito y dietanolamina encontrando la siguiente dependencia de la constante de velocidad con el pH: $\log k_{\text{exp}} = 0,930\text{pH} - 11,2$ para el intervalo de pH comprendido entre 6,5 y 12⁴⁷ y $\log k_{\text{exp}} = \text{pH} - 12,2$ a $\text{pH} > 12$,⁴⁸ estos resultados les llevan a postular que las formas reaccionantes son el hipoclorito y la forma protonada de la amina.

⁴⁴ D. E. Margerum, J. R. Gray, R. Hultman, Chlorination and the formation of N.chlorocompounds in water treatment in A.C.S. Symp. Series nº 82 Organometals and Organometalloids. Occurrence and Fate Environment, F. E. Brickman and J. M. Bellman Eds. (Washington, D. C.), *Am. Chem. Soc.*, 278, 1978.

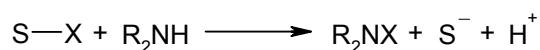
⁴⁵ D. W. Margerum, E. T. Gray, R. P. Huffman, *ACS. Symposium Series*, **82**, 278–290, 1978.

⁴⁶ J. M. Antelo, F. Arce, F. Barbadillo, J. Casado, A. Varela, *Environm. Sci. Technol.*, **22**, 75, 1980.

⁴⁷ C. Castro García, Tesina de licenciatura, Universidad de Santiago de Compostela, Noviembre 1989.

⁴⁸ J. M. Antelo, F. Arce, F. Barbadillo, J. Casado, A. Varela, *Rev. Port. Quim.*, **22**, 75, 1980.

La reacción entre un agente halogenante S-X y un compuesto nitrogenado R₂NH de acuerdo con la ecuación:



puede ser considerado como un desplazamiento electrófilo de H por X. Cuando la reacción es de control químico mayoritariamente, la reactividad de un agente halogenante con un compuesto nitrogenado dado es de esperar que esté relacionada directamente con el carácter electrófilo del agente halogenante.

Las N-bromoaminas se forman más rápidamente que las N-cloraminas análogas. Las constantes de velocidad que se encuentran en la Tabla 2 indican que la constante de velocidad específica para la reacción del HOX con el NH₃ es 15 veces mayor para X = Br que para X = Cl. Este orden de reactividad para el HOBr y HOCl es el esperado teniendo en cuenta la secuencia del carácter electrófilo de los ácidos hipohalosos HOX, que siguen el orden HOI>HOBr>HOCl debido al incremento de electronegatividades y descenso de la polarizabilidad en el mismo orden. Un razonamiento análogo puede hacerse para el caso del ion hipobromito que es varios órdenes de magnitud más reactivo que el ion hipoclorito. La ley de velocidad observada para la N-cloración no parece indicar que el hipoclorito sea una especie reactiva a pH<13. Además, el átomo de Br puede delocalizar parte de la densidad electrónica total del complejo activado en sus orbitales d mejor que el átomo de cloro, proporcionando así una estabilidad adicional al estado de transición.

Tabla 2: Constantes de velocidad para la formación de N-haloaminas en disolución acuosa.

| Compuesto | HOCl | | | HOBr | | | |
|------------------------------------|--------|----------------------|--------------------------|--------|------------------------|----------------------|------------------------|
| | T (°C) | $k_2 / M^{-1}s^{-1}$ | $k_{obs} / M^{-1}s^{-1}$ | T (°C) | $k_a / M^{-1}s^{-1}$ | $k_b / M^{-1}s^{-1}$ | $k_2 / M^{-1}s^{-1}$ |
| NH ₃ | 5 | $3,5 \times 10^6$ | $3,3 \times 10^3$ | 5 | $5,3 \times 10^7$ | $2,6 \times 10^4$ | $6,6 \times 10^4$ |
| NH ₃ | 20 | $4,7 \times 10^6$ | $2,1 \times 10^4$ | 20 | $7,5 \times 10^7$ | $7,6 \times 10^4$ | $2,9 \times 10^5$ |
| (CH ₃) ₂ NH | 25 | $3,3 \times 10^8$ | $4,3 \times 10^4$ | 20 | $\leq 3,0 \times 10^9$ | | $\leq 6,0 \times 10^5$ |
| Glicina | 25 | $1,3 \times 10^8$ | $1,7 \times 10^5$ | 20 | $3,8 \times 10^8$ | $2,1 \times 10^5$ | $4,6 \times 10^5$ |
| Glutamato | | | | 20 | $3,5 \times 10^8$ | $5,0 \times 10^4$ | $3,0 \times 10^5$ |

La reacción entre un agente halogenante S–X y un compuesto nitrogenado también puede ser considerada como un desplazamiento nucleofílico del grupo S– del agente halogenante por el compuesto nitrogenado. Si la reacción es de control químico, entonces la velocidad de la reacción de un dador de halógeno dado con una serie de compuestos nitrogenados debe estar relacionado directamente con el carácter nucleófilo de los compuestos nitrogenados. Como la nucleofilia del nitrógeno frente a “X⁺” se espera que siga una tendencia paralela a la basicidad del nitrógeno frente al H⁺, cabría esperar una relación lineal de energía libre de la forma:

$$\log k_a = pK_b + \log A$$

que correlacionase las velocidades específicas de N-halogenación (k_a) con las basicidades de los compuestos nitrogenados (K_b).

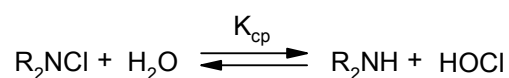
Reacciones de transferencia de halógeno

Las reacciones de transferencia del halógeno son aquellas en las que el halógeno en estado de oxidación +1 es transferido de una molécula a otra.

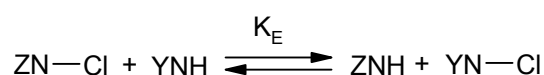
Para el bromo los estudios realizados sobre este tipo de reacciones son muy limitados, y los resultados existentes son meramente cualitativos. Así, Johannesson

encontró que a pH = 8 el equilibrio entre la N-bromodimetilamina y NH_2Br está muy desplazado hacia la formación de la N-bromodimetilamina.⁴⁹

Para el caso del cloro son numerosos los estudios realizados; así, Higuchi y Hussain^{50,51,52,53} partiendo del hecho de que las moléculas orgánicas que contienen nitrógeno pueden ser oxidadas a N-Cl derivados por una amplia gama de agentes clorantes, y debido a que los N-cloroderivados son ellos mismos agentes clorantes, han hecho un intento de clasificarlos considerando su capacidad para transferir "Cl⁺" a otro sustrato. Con este propósito han definido el potencial de cloro, pK_{cp} , de un N-clorocompuesto como $\text{pK}_{\text{cp}} = -\log K_{\text{cp}}$, donde K_{cp} es la constante de equilibrio de hidrólisis del compuesto N-clorado para dar ácido hipocloroso:



La determinación directa de los valores de K_{cp} es posible sólo en unos pocos casos ya que, como el equilibrio suele estar totalmente desplazado hacia la izquierda, las medidas directas se hacen prácticamente imposibles. En estos casos, es más conveniente medir constantes de equilibrio, K_{E} , para las reacciones de transferencia de cloro y referir los resultados al ácido hipocloroso.



Teniendo en cuenta las definiciones de pK_{cp} y K_{E} se obtiene la expresión:

$$\text{pK}_{\text{cp}}^{\text{YN-Cl}} = \text{pK}_{\text{cp}}^{\text{ZN-Cl}} + \log K_{\text{E}}$$

⁴⁹ Johannesson, *J. Chem. Soc.*, 2998 (1959).

⁵⁰ T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Chem. Soc. B*, 546–549, 1967.

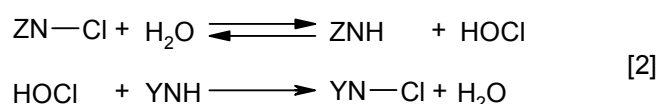
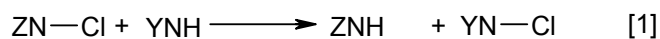
⁵¹ T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Chem. Soc. B*, 1031–1036, 1968.

⁵² T. Higuchi, A. Hussain, A. H. Pitman, *J. Chem. Soc. B*, 626–631, 1969.

⁵³ I. H. Pitman, H. Dawn, T. Higuchi, A. A. Hussain, *J. Chem. Soc. B*, 1230–1232, 1969.

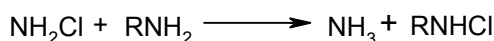
pudiendo así calcular el "potencial de cloro" de un N-clorocompuesto conociendo K_E para un equilibrio particular y pK_{cp} del otro N-clorocompuesto.

En lo que se refiere al aspecto cinético, los mecanismos que se plantean son dos. Uno de ellos consiste en la transferencia directa de "Cl⁺" [1], mientras que el segundo es un mecanismo en dos etapas que consiste en la hidrólisis del N-clorocompuesto inicial para dar HOCl que posteriormente reacciona con el compuesto nitrogenado para dar el otro N-clorocompuesto [2].



Higuchi y Hasegawa⁵⁴ postulan que la principal vía de intercambio de cloro es la transferencia directa de "Cl⁺", y no la hidrólisis del N-clorocompuesto y posterior reacción del HOCl formado.

P. Snyder y D. W. Margerum han realizado un estudio cinético de la transferencia de cloro de la cloramina a aminas, aminoácidos y péptidos.⁵⁵



llegando a la conclusión de que la reacción tiene lugar a través de un ataque nucleófilo de la amina no protonada sobre el cloro de la cloramina protonada, aumentando la constante de velocidad linealmente a medida que aumenta el carácter nucleófilo de la amina y alcanzando un valor límite de $(2,4 \pm 0.1) \times 10^8 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ para aminas más básicas que el amoníaco.

También Antelo y col.⁵⁶ en un estudio cinético sobre la cloración de aminas secundarias mediante la N-clorosuccinimida explican los resultados obtenidos

⁵⁴ T. Higuchi, J. Hasegawa, *J. Phys. Chem.*, **69**, 796–799, 1965.

⁵⁵ M. P. Snyder, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545–2550, 1982.

postulando un mecanismo en el cual el proceso determinante de la velocidad consiste en un intercambio directo de cloro positivo entre la N-clorosuccinimida y la amina.

Ferriol y col.^{57,58} llegan a la conclusión de que el mecanismo de transferencia de cloro desde la cloramina a otro nitrógeno amínico puede tener lugar a través de dos vías. La primera consiste en un proceso de catálisis ácida general en el que están implicadas la NH_2Cl y la amina no protonada, y la segunda ruta que es cinéticamente indistinguible de la primera, consiste en la interacción entre la cloramina protonada (NH_3Cl^+) y el nitrógeno amínico neutro.

Sin embargo R. A. Isaac y J. C. Morris^{59,60} encontraron que la monocloramina puede reaccionar a través de los mecanismos planteados anteriormente, y predominará uno u otro dependiendo de las condiciones de reacción. Así, para concentraciones de cloramina y nitrógeno orgánico de aproximadamente 10^{-4}M , la formación del compuesto N-clorado tiene lugar principalmente a través de la reacción directa de la NH_2Cl y el sustrato nitrogenado. Sin embargo, a concentraciones del orden de 10^{-5}M , tanto la hidrólisis de NH_2Cl como la reacción directa son importantes en la transferencia de " Cl^+ " a compuestos nitrogenados orgánicos.

Mecanismos similares de transferencia de " X^+ " se han postulado para otras reacciones de halógenos en estado de oxidación +1. Así, mecanismos de este tipo se han planteado para las reacciones de oxidación de los iones yoduro,⁶¹ bromuro,⁶² cianuro,⁶³ nitrito^{64,65} y sulfito⁶⁶ mediante el ácido hipocloroso, en los que se produce

⁵⁶ J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, M. C. García López, M. Sánchez, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **20**, 397–409, 1988.

⁵⁷ M. Ferriol, J. Gazet, R. Rizk–Ouaini, M. Th. Saugier–Cohen Adad, *Inorg. Chem.*, **28**, 3308–3813, 1989.

⁵⁸ M. Ferriol, J. Gazet, M. Th. Saugier–Cohen Adad, *Int. J. Chem. Kinet.*, **23**, 315–329, 1991.

⁵⁹ R. A. Isaac, J. C. Morris, *Environ. Sci. Technol.*, **17**, 738–742, 1983.

⁶⁰ R. A. Isaac, J. C. Morris, *Environ. Sci. Technol.*, **19**, 810–814, 1985.

⁶¹ J. C. Nagy, K. Kumar, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **27**, 2773–2780, 1988.

⁶² K. Kumar, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **26**, 2706–2711, 1987.

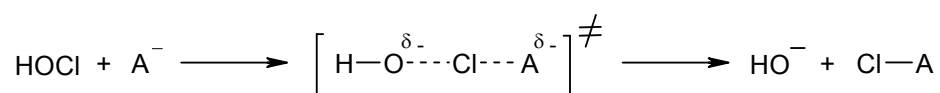
⁶³ C. M. Gerritsen, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **29**, 2757–2762, 1990.

⁶⁴ J. M. Cachaza, J. Casado, A. Castro, M. A. López Quintela, *Can. J. Chem.*, **54**, 3401–3406, 1976.

⁶⁵ D. W. Johnson, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **30**, 4845–4851, 1991.

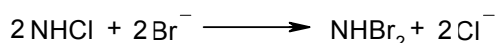
⁶⁶ K. D. Fogelman, D. M. Walker, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **28**, 986–993, 1989.

un ataque nucleófilo al cloro, seguido de la ruptura del enlace Cl–O y pérdida de OH⁻. De forma general esta reacción puede representarse como:



La teoría de repulsión de pares electrónicos de la capa de valencia predice una estructura lineal para este estado de transición, donde hay 10 electrones en torno al átomo de cloro.^{67,68} El hecho de que estas reacciones sean tan favorables se atribuye a la facilidad del cloro para expandir su capa de valencia y la facilidad del OH⁻ para actuar como grupo saliente. El resultado neto de esta reacción es la transferencia de Cl⁺ del HOCl a la especie nucleófila para formar Cl–A.

La cloramina oxida a los iones bromuro y yoduro a Br⁺ y I⁰ respectivamente. En un primer estudio de la reacción de cloramina con bromuro, Johson⁶⁹ et al. postulan que el producto más probable de esta reacción es la dibromamina según:



Un trabajo posterior de estos autores⁷⁰ establece que la reacción tiene lugar a través de la forma protonada de la cloramina obteniéndose como producto de la reacción la bromocloramina (NHBrCl).

El mecanismo de la reacción de la monocloramina con yoduro ha sido establecido por Kumar et al.⁷¹ quienes observan que la reacción de NH₂Cl y CH₃NHCl con yoduro sufre catálisis ácido-base general, y proponen un mecanismo consistente

⁶⁷ R. J. Gillespie, *J. Chem. Ed.*, **47**, 18–23, 1970.

⁶⁸ R. F. W. Bader, R. J. Gillespie, P. J. MacDougall, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7329–7336, 1988.

⁶⁹ G. W. Inman, J. D. Johson, *Water Chlorination: Environ. Impact. and Health Eff.*, **2**, 235 Ann Arbor Science, Michigan, 1978.

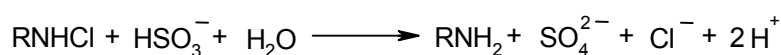
⁷⁰ T. Trofe, G. W. Jr. Inman, J. D. Johson, *Environ. Sci. Technol.*, **14**, 544, 1980.

⁷¹ K. Kumar, R. A. Day, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **25**, 4344, 1986.

en la transferencia de "Cl⁺" para dar ICl como intermedio, el cual reacciona rápidamente con I⁻ para dar I₂ y I₃⁻.⁽⁷²⁾

En el estado de transición la transferencia de "Cl⁺" al I⁻ está asistida por ácidos generales, que actúan cediendo un protón al átomo de nitrógeno de la cloramina a medida que esta transfiere el cloro al yoduro.

Stambro y Lenkevich⁷³ estudian la reacción de sulfito con diversas cloraminas orgánicas en el intervalo de pH de 4,9 a 9,8 con tampón fosfato y establecen la siguiente estequiometría para la misma:



La velocidad de la reacción aumenta al disminuir el pH y la reactividad presenta la secuencia H₂SO₃>>HSO₃⁻>>SO₃²⁻.

Posteriormente Yiin et al.⁷⁴ estudian la reacción de NH₂Cl con sulfito evaluando el efecto de los ácidos sobre la misma. Observan un efecto catalítico por parte de los tampones, y postulan un mecanismo para la reacción en el que tanto el ácido que actúa como tampón como el propio sulfito catalizan la transferencia de Cl⁺ desde la amina al sulfito originando clorosulfato que se hidroliza rápidamente^{75,76} para dar los productos SO₄²⁻, Cl⁻ y H⁺.

La reacción de la cloramina con grupos sulfhidrilos tiene gran importancia debido a que juega un importante papel en el proceso de inactivación de los microorganismos por parte de este compuesto. Dependiendo de la relación SH/NH₂Cl la oxidación tiene lugar en mayor o menor grado: para relaciones menores de 2, la reacción es reversible y se detiene en la formación de disulfuro; sin embargo, para

⁷² D. W. Margerum, P. N. Dickson, J. C. Nagy, K. Kumar, P. Bowers, K. D. Fogelman, *Inorg. Chem.*, **25**, 4900, 1986.

⁷³ W. D. Stambro, J. M. Lenkevich, *Int. J. Chem. Kinet.*, **16**, 251, 1984.

⁷⁴ B. S. Yiin, D. M. Walker, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **26**, 3435, 1987.

⁷⁵ F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 4ed. Wiley New York, 1980.

⁷⁶ J. A. Cimura, E. A. Robinson, *Can. J. Chem.*, **46**, 1715, 1968.

relaciones mayores, la reacción es irreversible y va más allá de la formación de disulfuro.⁷⁷

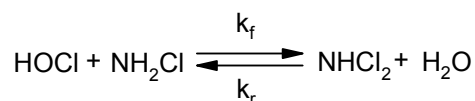
Cinética de desproporción de N-haloaminas. Formación de N,N-dihaloaminas

Los primeros estudios sobre el proceso de formación de dicloraminas en disolución fueron realizados por Chapin,⁷⁸ quien estableció que su formación tiene lugar cuando se clora una disolución de amonio de pH 4,4 a 8,5 o se acidifica una disolución de monocloramina. Posteriormente Corbett y Metcalf⁷⁹ realizaron un estudio espectrofotométrico de las diversas especies que se forman al hacer reaccionar amoníaco con hipoclorito en disolución acuosa a distintos valores de pH, observando que la especie predominante en el intervalo de pH 3–5 es la dicloramina.

Recientemente, diversos autores han estudiado con detalle esta reacción a fin de establecer el mecanismo a través del cual transcurre. De estos estudios puede concluirse que la dicloramina puede originarse por cloración de la monocloramina, cuando hay exceso de cloro en la disolución, o por desproporción de la monocloramina a valores de pH ácidos.^{80,81,82,83,84}

El mecanismo más aceptado consiste en un ataque nucleófilo del nitrógeno de la cloramina sin protonar sobre el átomo de cloro de la cloramina protonada o del ácido hipocloroso, resultando como balance final de la reacción una transferencia de Cl^+ .

En presencia de ácido hipocloroso la dicloramina se forma según la ecuación:



⁷⁷ J. G. Jacangelo, V. P. Olivieri, K. Kawata, *Wat. Res.*, **21**, 1339, 1987.

⁷⁸ R. M. Chapin, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2112–2117, 1929.

⁷⁹ R. E. Corbett, W. S. Metcal, F. G. Soper, *J. Chem. Soc.*, 1927–1929, 978.

⁸⁰ E. T. Gray, D. W. Margerum, R. P. Huffman, *ACS. Symp. Ser.*, **82**, 264–277, 1978.

⁸¹ D. W. Margerum, E. T. Gray, R. P. Huffman, *ACS. Symp. Ser.*, **82**, 278–290, 1978.

⁸² R. L. Valentine, C. T. Jafvert, *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 691–696, 1988.

⁸³ J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez Barro, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **21**, 343–354, 1989.

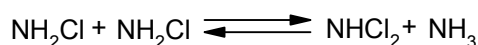
⁸⁴ J. M. Antelo, F. Arce, M. Parajó, P. Rodríguez, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **24**, 991–997, 1992.

Tabla 3: Constantes de velocidad para la reacción de N-cloraminas con HOCl

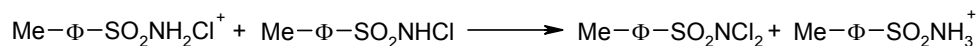
| CLORAMINA | $k_f / M^{-1}s^{-1}$ | k_r / s^{-1} |
|--------------------|----------------------|----------------------|
| NH ₂ Cl | 150 | $6,5 \times 10^{-7}$ |
| N-Cl-metilamina | 352 | $4,7 \times 10^{-8}$ |
| N-Cl-β-alanina | 278 | $1,6 \times 10^{-9}$ |
| N-Cl-glicilglicina | 8.7 | |

Margerum et al.⁸⁵ realizaron un estudio de esta reacción a $\mu = 0,5M$ (NaClO₄) utilizando como sustratos monocloramina, metilcloramina, N-cloro-β-alanina, y N-cloroglicilglicina, obteniendo para las constantes k_f y k_r los valores que se resumen en la Tabla 3.

La reacción de desproporción de la cloramina consiste en la transferencia de cloro de una molécula de cloramina a otra:



Higuchi et al.⁸⁶ estudiaron el proceso de formación de la dicloramina T a partir de cloramina-T en disolución acuosa a un pH comprendido entre 2,5 y 6,7. Como resultado de los datos cinéticos obtenidos, proponen un mecanismo que consiste en la transferencia de "Cl⁺" desde la monocloramina protonada a la neutra:



obteniendo para la constante de velocidad de orden dos la siguiente ecuación deducida del mecanismo propuesto:

⁸⁵ D. W. Margerum, E. T. Gray, R. P. Huffman, *ACS. Symp. Ser.*, **82**, 278–290, 1978.

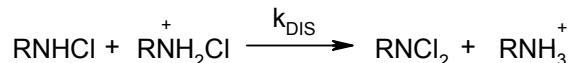
⁸⁶ T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Chem. Soc. B*, 546–549, 1967.

$$k_D = k'_D \left[\frac{K_a}{K_a + [H^+]} \right] \left[\frac{[H^+]}{K_a + [H^+]} \right]$$

donde K_a es la constante de ionización de la cloramina-T ($2,82 \times 10^{-5} M$).

A partir de los datos experimentales se calcula un valor para la constante $k'_D = 90 M^{-1} s^{-1}$ a $25^\circ C$.

Gray et al.⁸⁷ estudian las reacciones de desproporción de NH_2Cl , N-cloro-metilamina, N-cloro- β -alanina, N-cloro-glicina y N-cloro-glicilglicina en el intervalo de $[H^+]$ comprendido entre $0,102 M$ y $3,11 \times 10^{-3} M$ a $25^\circ C$ y $\mu = 0,5 M$ ($NaClO_4$). A partir de la dependencia de la constante de velocidad con el pH establecen un mecanismo en el que la etapa determinante consiste en el ataque nucleófilo de una molécula de cloramina neutra sobre una de cloramina protonada.



Este mecanismo conduce a la siguiente ecuación de velocidad:

$$\frac{d[RNHCl]_T}{dt} = k_{DIS} [RNHCl][RNH_2Cl^+] = \frac{k_{DIS} K_H [H^+] [RNHCl]_T^2}{2(1 + K_H [H^+])^2}$$

A partir de esta ecuación se calculan los valores de las constantes de desproporción, k_{DIS} , y las constantes de protonación de las cloraminas, K_H , que se resumen en la Tabla 4.

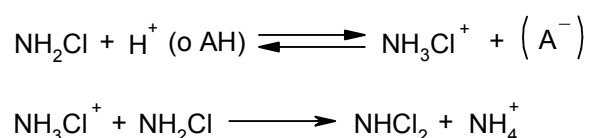
El proceso de catálisis ácido-base general de la reacción de desproporción de la NH_2Cl en presencia de sulfato y de fosfato en el intervalo de pH 3–4 fue estudiado por Valentine y Jafvert.⁸⁸ Estos autores observan que la reacción presenta catálisis ácida general y proponen el siguiente mecanismo para el proceso:

⁸⁷ E. T. Gray, D. W. Margerum, R. P. Huffman, *ACS. Symp. Ser.*, **82**, 264–277, 1978.

⁸⁸ R. L. Valentine, C. T. Jafvert, *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 691–696, 1988.

Tabla 4: Constantes de velocidad de desproporción y equilibrio de protonación de N-cloraminas

| CLORAMINA | $k_{DIS} / M^{-1}s^{-1}$ | K_H / M^{-1} |
|--------------------|--------------------------|----------------|
| NH ₂ Cl | 980 | 28 |
| N-Cl-Metilamina | 60 | 36 |
| N-Cl-β-Alanina | 330 | 2,4 |
| N-Cl-Glicina | 1200 | 0,37 |
| N-Cl-Glicilglicina | 1100 | 0,21 |



A partir de este mecanismo se deduce la siguiente ecuación de velocidad:

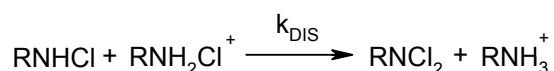
$$\frac{d[NH_2Cl]}{dt} = -2k_{obs} [NH_2Cl]^2$$

donde $k_{obs} = \sum_i k_i [HA_i]$, representando por HA_i las diferentes especies dadores de protones, y k_i los coeficientes cinéticos de las distintas especies.

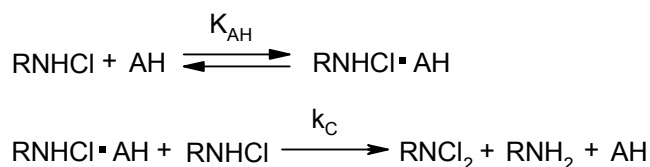
A partir de los datos cinéticos experimentales se calculan los valores de k_i para el $H_2PO_4^-$, H_3PO_4 , H^+ y HSO_4^- obteniendo los siguientes resultados 0,25, 870, $6,35 \times 10^3$ y $1,72 M^2s^{-1}$ respectivamente.

El análisis de los resultados obtenidos en el cálculo de k_i permite establecer la existencia de una correlación de Bronsted entre las constantes de velocidad y las constantes de acidez de los ácidos correspondientes.

Antelo et al.^{89,90} realizan un estudio de la reacción de desproporción de las N-Cl-alquilaminas, encontrando que en ausencia de tampón la reacción tiene lugar a través de las formas neutra y protonada de la cloramina.



Sin embargo, se ha observado que la constante de velocidad de esta reacción aumenta al incrementar la concentración de la disolución reguladora utilizada para mantener constante el pH. Este aumento se atribuye a un proceso de catálisis ácida general, y los resultados experimentales pueden justificarse mediante un mecanismo en el cual la cloramina forma un par de encuentro con la forma ácida de la sustancia utilizada como tampón, seguida de una etapa lenta que consiste en la transferencia de cloro de una molécula de cloramina a otra:



A partir de este mecanismo se obtiene para la constante de velocidad observada la siguiente expresión:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_{\text{DIS}} K_{\text{H}} [\text{H}^+]}{(1 + K_{\text{H}} [\text{H}^+])^2} + \frac{k_{\text{C}} K_{\text{AH}} [\text{H}^+] [\text{T}_\text{P}]_{\text{T}}}{(1 + K_{\text{H}} [\text{H}^+])^2 (K_{\text{a}} + [\text{H}^+])}$$

donde el primer término corresponde al proceso no catalizado, y el segundo al proceso catalizado, K_{a} es la constante de disociación de la forma ácida del tampón, y $[\text{T}_\text{P}]_{\text{T}}$ es la concentración total de tampón.

Inman y Johnson⁹¹ han investigado la desproporción de la N-bromamina por el método de velocidades iniciales a pH 7–8,5 y han propuesto un mecanismo similar

⁸⁹ J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez Barro, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **21**, 343–354, 1989.

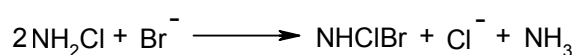
⁹⁰ J. M. Antelo, F. Arce, M. Parajó, P. Rodríguez, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **24**, 991–997, 1992.

a los anteriores con una vía de ataque nucleófilo directo de NH_2Br sobre NH_3Br^+ y otra vía catalizada por los tampones de fosfato usados.

Pasquini et al.⁹² estudian esta misma reacción, pero utilizando una técnica de salto de pH, llegando a la conclusión de que los datos absorbancia-tiempo se ajustan a la ecuación integrada de orden uno. Coinciden con Inman y Johnson en que existe una dependencia de la velocidad con la concentración de tampón utilizado para producir el salto de pH en la disolución de monobromoamina, y a partir de esta dependencia y de la variación de la velocidad con el pH establecen un mecanismo cuya etapa determinante puede consistir en a) catálisis ácida general de la hidrólisis de NH_2Br ; b) catálisis ácida específica de la hidrólisis de NH_2Br y c) hidrólisis de NH_2Br . La segunda etapa consiste en la reacción rápida del bromo sin combinar con NH_2Br para dar NHBr_2 .

N-Bromo-N-cloraminas

En el estudio de la reacción de descomposición de la monocloramina en presencia de iones bromuro Trofe et al.⁹³ encuentran evidencias cinéticas y espectroscópicas de la existencia de una haloamina mixta, la N-bromo-N-cloramina (NHBrCl), que es el producto mayoritario de esta reacción:



La ecuación de velocidad obtenida empíricamente es de la forma:

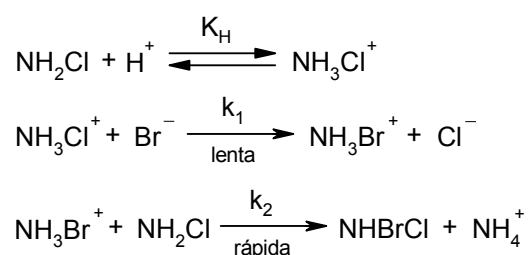
$$-\frac{d[\text{NH}_2\text{Cl}]}{dt} = k_{\text{obs}} [\text{NH}_2\text{Cl}] [\text{Br}^-] [\text{H}^+]$$

⁹¹ G. W. Inman, J. D. Johnson, *Environ. Sci. Technol.*, **18**, 219–224, 1984.

⁹² S. Pasquini, Cristina, M. T. Azure, H. J. Workman, E. T. Gray, in *Water Chlorination, Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*, R. J. Jolley, R. J. Bull, W. P. Davis, S. Katz, M. H. Roberts, V. A. Jacobs, Eds. Lewis Publishers, 1985, Vol. 5, 763–774.

⁹³ T. W. Trofe, G. W. Inman, J. D. Johnson, *Environ. Sci. Technol.*, **14**, 544–549, 1980.

A partir del estudio de la influencia de los distintos reactivos sobre la constante de velocidad, proponen un mecanismo que les permite justificar todos los resultados experimentales observados, y que se compone de las siguientes etapas:

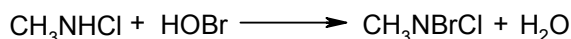


Teniendo en cuenta este mecanismo se deduce la siguiente ecuación de velocidad:

$$-\frac{d[\text{NH}_2\text{Cl}]}{dt} = 2k_1K_H [\text{NH}_2\text{Cl}][\text{Br}^-][\text{H}^+]$$

y, comparando esta expresión con la ecuación de velocidad obtenida empíricamente, se obtiene que $k_{\text{obs}} = 2k_1K_H$. Como $K_H = 28 \text{ M}^{-1}$,⁽⁹⁴⁾ se obtiene para la constante de velocidad k_1 un valor de $5,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 25°C .

Casi simultáneamente Haag^{95,96} y Haag y Jolley⁹⁷ hacen un estudio que pone de manifiesto la existencia de estas haloaminas mixtas. Haag⁹⁸ prepara la N-bromo-N-clorometilamina haciendo reaccionar la N-clorometilamina con ácido hipobromoso:



⁹⁴ E. T. Gray, D. W. Margerum, R. P. Hoffman, *ACS. Symp. Ser.*, **82**, 264–277, 1978.

⁹⁵ W. R. Haag, in *Water Chlorination, Environmental Impact and Health Effects*, R. L. Jolley, W. A. Brungs, R. B. Cumming, V. A. Jacobs, Eds., Ann Arbor Science, Ann Arbor, 1980, Vol. 3, 193–201.

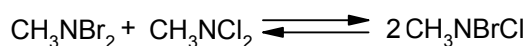
⁹⁶ W. R. Haag, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **42**, 1123–1127, 1980.

⁹⁷ W. R. Haag, R. J. Jolley, in *Water Chlorination, Environmental Impact and Health Effects*, W. A. Brungs, J. A. Cotruvo, R. B. Cumming, J. S. Mattice, V. A. Jacobs, Eds., Ann Arbor Science, Ann Arbor, 1983, Vol. 4 (I), 77–83.

⁹⁸ W. R. Haag, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **42**, 1123–1127, 1980.

caracterizando las propiedades físicas y espectroscópicas (UV, IR, RMN) de estas N-haloaminas mixtas.

Por otra parte, Haag encuentra que en disoluciones concentradas de CH_3NBrCl , rápidamente se establece el equilibrio:⁹⁹



obteniendo para la constante de equilibrio el valor de $4,01 \pm 0,04$, lo cual indica que el equilibrio está ligeramente desplazado hacia la formación de la N-Br, N-Cl-metilamina, y que la diferencia de energía entre reactivos y productos es muy pequeña.

1.2.3. Estabilidad de N-halocompuestos

N-haloaminas del amoníaco (NH_2X , NHX_2 y NX_3)

En lo que respecta a la estabilidad de las N-bromoaminas, la información que existe es muy limitada, aunque en los últimos años han aparecido algunas contribuciones importantes al estudio de la estabilidad e hidrólisis de las bromaminas amoniacales.^{100,101,102} Sin embargo, debido a la complejidad y solapamiento de los mecanismos implicados en la formación, interconversión y descomposición de las N-bromoaminas, estos estudios fueron realizados en la mayor parte de los casos mediante métodos de velocidades iniciales, y en aquellos casos en los que los datos absorbancia-tiempo se ajustan a una ecuación integrada se selecciona un

⁹⁹ W. R. Haag, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **42**, 1123–1127, 1980.

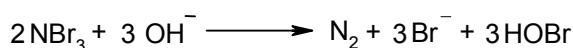
¹⁰⁰ S. Pasquini Cristina, M. T. Azure, H. J. Workman, E. T. Gray, in *Water Chlorination, Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*, R. J. Jolley, R. J. Bull, W. P. Davis, S. Katz, M. H. Roberts, V. A. Jacobs, Eds., Lewis Publishers, 1985, Vol. 5, 763–774.

¹⁰¹ G. W. Inman, T. L. LaPointe, J. D. Johnson, *Inorg. Chem.*, **15**, 3037–3042, 1976.

¹⁰² E. T. Gray, H. J. Workman, in *Water Chlorination: Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*, R. J. Jolley, L. W. Condie, J. D. Johnson, S. Katz, R. A. Minear, J. S. Mattice, V. A. Jacobs, Eds., Lewis Publishers, 1990, Vol. 6, 833–847.

determinado intervalo de reacción. Aún así resulta muy difícil obtener un mecanismo que permita justificar el comportamiento experimental observado.

Inman et al. realizaron el estudio cinético de la descomposición de la tribromoamina en el intervalo de pH 6–8 mediante el método de velocidades iniciales. La estequiometría obtenida para esta reacción es:

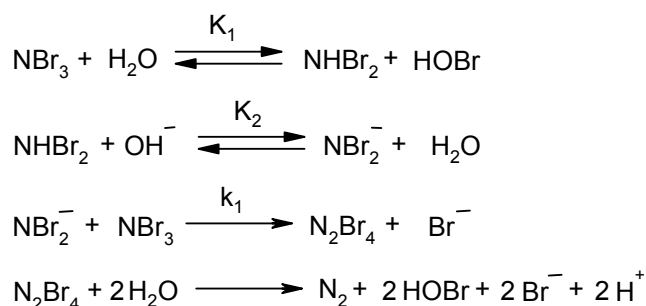


La ecuación de velocidad experimental para este proceso de descomposición es:

$$-\frac{d[\text{NBr}_3]}{dt} = k_a \frac{[\text{NBr}_3]^2 [\text{OH}^-]}{[\text{HOBr}]} + k_b [\text{NBr}_3]^2$$

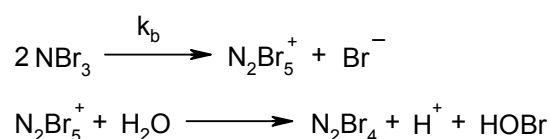
obteniendo para las constantes k_a y k_b los valores de $1,07 \times 10^4$ y $0,34 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ a 20°C .

El primer término de esta ecuación de velocidad es coherente con un mecanismo en el cual la etapa determinante de la velocidad va precedida por un equilibrio entre el NBr_3 , NHBr_2 , HOBr , NBr_2^- y OH^- . El ion hidróxido puede atacar a las especies NBr_3 o NHBr_2 para formar NBr_2^- que seguidamente reacciona con NBr_3 :



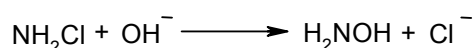
El segundo término de la ecuación de la velocidad experimental es de segundo orden respecto a la concentración de NBr_3 , independiente de la

concentración de iones bromuro y del pH, y corresponde a la descomposición de la tribromoamina en medio ácido.



Pasquini et al.¹⁰³ estudiaron la reacción de descomposición de las distintas bromaminas en disolución acuosa, encontrando que en el intervalo en el que las especies predominantes son la monobromoamina y la dibromoamina, la reacción sigue una cinética de segundo orden; mientras que en las condiciones en las que la especie predominante es la tribromoamina, la reacción sigue una cinética de primer orden, y presenta un comportamiento intermedio cuando en la mezcla de reacción están presentes en cantidades apreciables la tribromoamina y la dibromoamina. Sin embargo, no llegan a postular un mecanismo que permita justificar este comportamiento experimental observado tan complejo.

En lo que se refiere a la estabilidad de los derivados clorados, la monocloroamina en disolución acuosa sufre procesos de descomposición catalizados por ácidos y por bases.¹⁰⁴ McCoy aisla la oxima derivada de la ciclohexanona de una mezcla de reacción de cloroamina y ciclohexanona en medio básico, este resultado lo interpreta como evidencia de que se forma hidroxilamina como producto inicial de la hidrólisis.¹⁰⁵

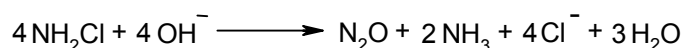


¹⁰³ S. Pasquini Cristina, M. T. Azure, H. J. Workman, E. T. Gray, in *Water Chlorination, Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*, R. J. Jolley, R. J. Bell, W. P. Davis, S. Katz, M. H. Roberts, V. A. Jacobs, Eds., Lewis, Publishers, 1985, Vol. 5, 763–774.

¹⁰⁴ J. Kleinberg, M. Tecotzky, L. F. Audrieth, *Anal. Chem.*, **26**, 1388–1389, 1954.

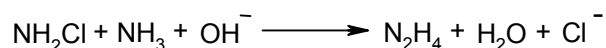
¹⁰⁵ R. E. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1447–1448, 1954.

Ambar y Yagil¹⁰⁶ realizan un estudio cinético de la hidrólisis de la cloramina en medio alcalino y establecen la siguiente estequiometría para la reacción:

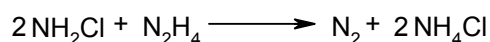


Confirman la formación de hidroxilamina como intermedio de la reacción, formándose esta especie a través de una sustitución nucleófila del OH^- por el Cl^- .

Una de las reacciones más importantes de la monocloramina desde el punto de vista comercial es la que tiene lugar en disolución alcalina con NH_3 para formar hidracina mediante la llamada síntesis Raschig.¹⁰⁷



A su vez la monocloramina puede reaccionar con la hidracina formada¹⁰⁸ de acuerdo con la ecuación:



La cinética de formación de hidracina a partir de cloramina y amoníaco ha sido objeto de numerosas investigaciones. Raschig¹⁰⁹ propone la formación del intermedio NH a partir de NH_2Cl y el ataque de esta molécula al NH_3 para formar hidracina.

Audrieth et al.¹¹⁰ sugieren que el NH se forma por descomposición de la base conjugada de la cloramina, NHCl^- ; y la hidracina es el resultado de la reacción de cualquiera de estas dos especies con NH_3 :

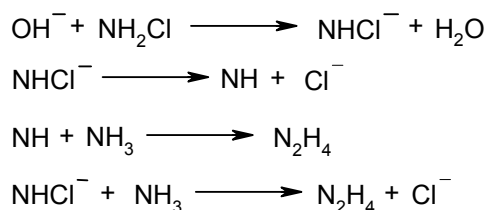
¹⁰⁶ M. Ambar, G. Yagil, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1790–1796, 1962.

¹⁰⁷ F. Raschig, *Chem. Ber.*, **40**, 4580, 1907.

¹⁰⁸ M. Ferriol, J. Gazet, M. T. Cohen-Adad, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **I**, 180–184, 1984.

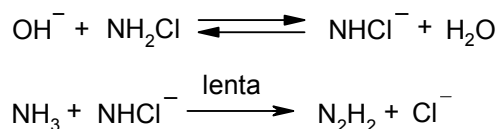
¹⁰⁹ F. Raschig, *Chem. Ber.*, **40**, 4580, 1907.

¹¹⁰ L. F. Audrieth, E. Colton, M. M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1428–1431, 1954.



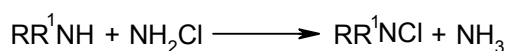
Yagil y Ambar¹¹¹ postulan un mecanismo consistente en dos etapas independientes, una catalizada por base y la otra independiente de la base. La etapa no catalizada consiste en el ataque nucleófilo del NH_3 sobre la cloramina.

La etapa con catálisis consiste en la formación, a través de un equilibrio rápido, del ion NHCl^- que, a continuación, es atacado por el amoníaco para formar hidracina:



Delalu et al.^{112,113} estudian el proceso de formación de hidracina y de dimetilhidracina asimétrica confirmando el mecanismo propuesto por Yagil.

A valores de pH neutros o ligeramente básicos la reacción de cloraminas y aminas da lugar a la transferencia de cloro de un sustrato nitrogenado a otro:



En cuanto a la dicloramina, los estudios realizados reflejan que esta es mucho más inestable que la monocloramina. Morris et al.¹¹⁴ proponen un mecanismo

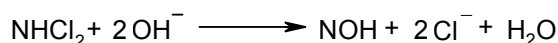
¹¹¹ G. Yagil, M Ambar, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1797–1803, 1962.

¹¹² H. Delalu, A. MArchand, M. Ferriol, R. Cohen-Adad, *J. Chim. Phys.*, **78**, 247, 1981.

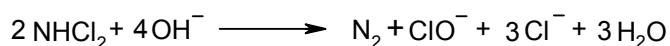
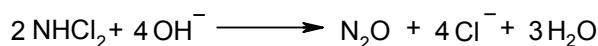
¹¹³ H. Delalu, J. Said, R. Cohen-Adad, *J. Chim. Phys.*, **77**, 277, 1980.

¹¹⁴ J. C. Morris, I. W. Weil, Meeting of ACS Division Water, Air and Waste Chemistry, 15, 4, 1969.

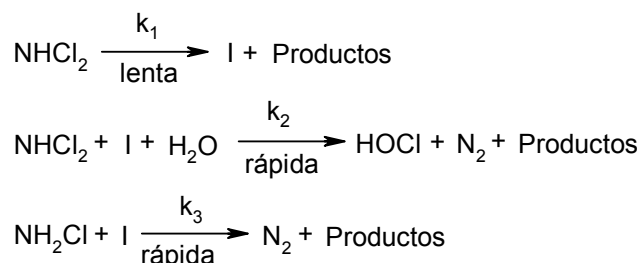
para su reacción de descomposición en el que interviene el nitroxilo NOH, que se forma en la primera etapa según la reacción:



el nitroxilo se descompone posteriormente para dar N_2O y N_2 pudiéndose escribir la reacción global de descomposición de la dicloramina de la forma:



Leao y Selleck,¹¹⁵ dentro de un esquema que trata de explicar la pérdida de cloro oxidante en el proceso de cloración de aguas, establecen el siguiente mecanismo de descomposición de dicloramina:



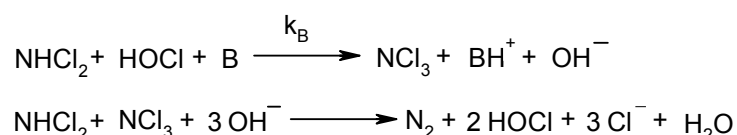
La reacción 1 es la etapa limitante, está catalizada por el OH^- y origina un intermedio de vida corta I y productos estables (H^+ , Cl^-) que dependen de la estructura del intermedio. Se han propuesto varios intermedios para esta reacción, tales como NCl_2^- ,⁽¹¹⁶⁾ o NCl .⁽¹¹⁷⁾

¹¹⁵ S. L. Leao, R. E. Selleck, in *Water Chlorination, Environmental Impact and Health Effects*, R. L. Jolley, W. A. Brungs, J. A. Cotruvo, R. B. Cumming, J. S. Mattice, V. A. Jacobs, Eds., Ann Arbor Science, Ann Arbor, 1986, Vol. 4 (I), 139–149.

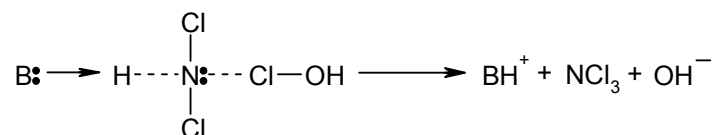
¹¹⁶ W. L. Jolley, *J. Phys. Chem.*, **60**, 507–508, 1956.

Hand y Margerum¹¹⁸ estudian también la estabilidad de disoluciones de dicloramina y observan que esta especie es relativamente estable en disolución a pH 4–5 en presencia de NH_2Cl y NH_4^+ (trazas de NH_3 inhiben la descomposición), pero la presencia de NCl_3 la hace menos estable. Estas observaciones las explican a partir de dos mecanismos.

El primero de ellos es el que tiene lugar cuando existe hipoclorito en disolución y consiste en una reacción autocatalítica de orden uno respecto a la concentración de dicloramina que presenta catálisis básica general. Este mecanismo se muestra en el siguiente esquema:



La primera etapa de este mecanismo resulta del ataque nucleófilo del nitrógeno de la dicloramina al cloro del ácido hipocloroso con un desplazamiento simultáneo del protón de la dicloramina por parte de la base.



El efecto inhibitorio del NH_3 se debe a que este reacciona con el HOCl y no se forma NCl_3 .

A partir de este mecanismo se deduce la siguiente ecuación de velocidad:

$$-\frac{d[\text{NHCl}_2]}{dt} = k_{\text{obs}} [\text{NHCl}_2]$$

¹¹⁷ R. E. White, P. Kovacic, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7284–7288, 1974.

¹¹⁸ V. C. Hand, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **22**, 1449–1456, 1983.

donde $k_{\text{obs}} = k_B [\text{HOCl}] [\text{B}]$.

Los estudios cinéticos efectuados permiten calcular el valor de k_B para HPO_4^{2-} , OCl^- , CO_3^{2-} , OH^- y NH_3 y se comprueba que existe una correlación entre estos valores y los de pK_a de los ácidos correspondientes.

La otra vía de descomposición de la dicloramina que proponen y que tiene lugar cuando hay NH_3 en disolución, es la reacción inversa a la desproporción.¹¹⁹ Esta reacción es de orden uno respecto a la concentración de NHCl_2 , y se acelera al aumentar la concentración de NH_4^+ y el pH. Se trata de un proceso cinco veces más lento que el anterior.

El mecanismo de reacción consiste en un ataque nucleófilo del NH_3 sobre el cloro de la dicloramina. El ion OH^- también puede atacar a la cloramina, originándose NH_2Cl , lo que da lugar a la dependencia del pH encontrada experimentalmente.

La ecuación de velocidad deducida del mecanismo es:

$$-\frac{d[\text{NHCl}_2]}{dt} = k_{\text{obs}}^{\text{NH}_2\text{Cl}} [\text{NHCl}_2]$$

donde:

$$k_{\text{obs}}^{\text{NH}_2\text{Cl}} = k_{\text{NH}_4^+} [\text{NH}_4^+] + k_0 [\text{OH}^-]$$

Jafvert y Valentine,¹²⁰ estudian la descomposición de la dicloramina en presencia de exceso de NH_3 . Consideran el mismo esquema de reacción que Leao¹²¹ y obtienen para k_1 un valor de $9,7 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Comprueban asimismo, que la presencia de fosfato no tiene incidencia sobre la velocidad de reacción, resultado que confirma la hipótesis de que hay dos mecanismos de descomposición de la dicloramina, ambos catalizados por el OH^- , uno de ellos tiene lugar cuando existe un

¹¹⁹ V. C. Hand, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **22**, 1449–1456, 1983.

¹²⁰ C. T. Jafvert, R. L. Valentine, *Water Res.*, **21**, 967–973, 1987.

¹²¹ S. L. Leao, R. E. Selleck, in *Water Chlorination, Environmental Impact and Health Effects*, R. L. Jolley, W. A. Brungs, J. A. Cotruvo, R. B. Cumming, J. S. Mattice, V. A. Jacobs, Eds., Ann Arbor Science, Ann Arbor, 1983, Vol. 4 (I), 139–149.

exceso de NH_3 y el otro, predominante en presencia de cloro, presenta, además, catálisis básica general.

Estabilidad de N-haloalquilaminas

La reacción de oxidación de aminas mediante la utilización de halógenos ha sido una reacción muy estudiada, especialmente desde el punto de vista sintético. Por ejemplo Deno y Fruit¹²² estudiaron la reacción de oxidación de aminas terciarias con bromo, con el fin de explorar el potencial sintético de esta reacción. A partir del limitado estudio realizado por estos autores sobre el mecanismo de reacción, se postula que en la etapa lenta tiene lugar la pérdida de un protón del átomo de carbono en posición α al grupo amino y la transferencia del par electrónico libre del nitrógeno al bromo.

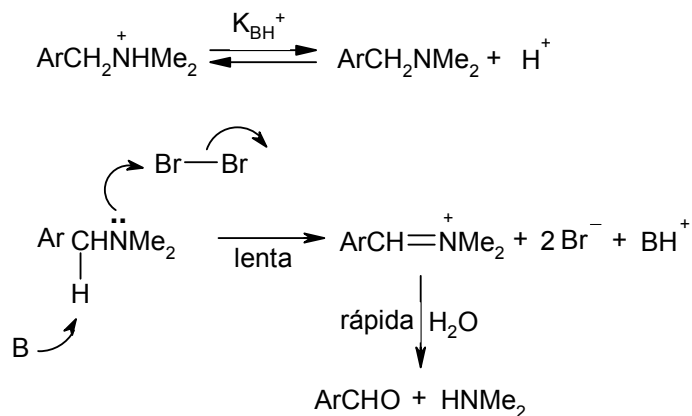
La utilidad sintética y las limitaciones de esta reacción también han sido discutidas por estos autores, valorando las ventajas e inconvenientes de la misma. Entre las ventajas de esta reacción se encuentran la sencillez de los reactivos y las condiciones de reacción, rendimientos generalmente muy buenos, y también el hecho de que la reacción fue bastante rápida para las aminas estudiadas. Sin embargo esta reacción también tiene algunas desventajas, y son la baja selectividad con aminas asimétricas, competencia de la bromación de anillos aromáticos, y la adición de bromo a los enlaces no saturados.

Lee y Srinivassan¹²³ hicieron un estudio cinético de la reacción de oxidación de diversas bencildimetilaminas sustituidas mediante el bromo en disolución acuosa de ácido acético al 50%, encontrando que los grupos que retiran carga disminuyen la velocidad de la reacción, la reacción está sujeta a un proceso de catálisis básica general y la sustitución de deuterio en la posición α desciende la velocidad de la reacción en un 30% aproximadamente, lo cual indica que el enlace $\alpha\text{-C-H}$ se rompe en la etapa lenta de la reacción. Todos estos resultados son coherentes con un mecanismo en el que en la etapa determinante de la velocidad se produce la pérdida

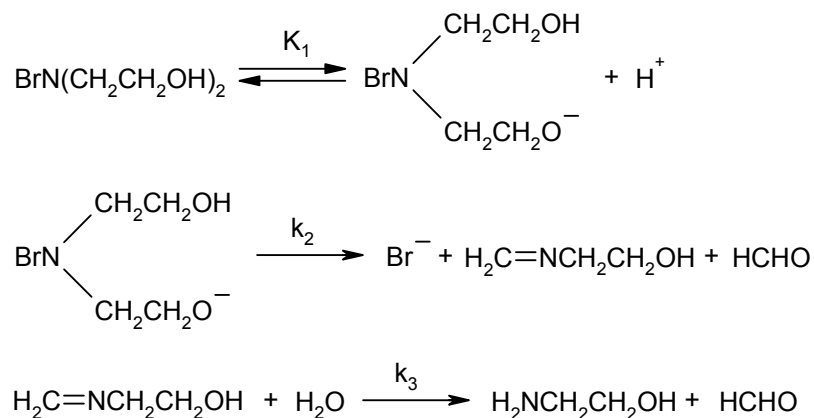
¹²² N. C. Deno, R. E. Fruit, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3502–3506, 1968.

¹²³ D. G. Lee, R. Srinivassan, *Can. J. Chem.*, **51**, 2546 – 2554, 1973.

del protón en la posición α simultánea con una transferencia electrónica del nitrógeno al oxidante:

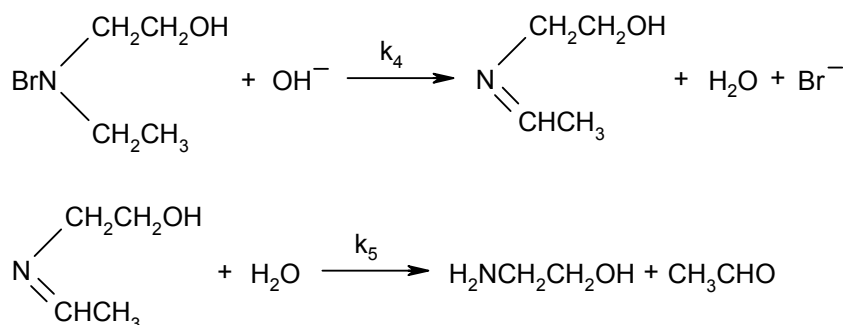


Antelo et al. hacen un estudio cinético de la reacción de descomposición de N-Br-alcoholaminas en disolución acuosa y a $\text{pH} > 8$, postulando para la reacción de descomposición de la N-Br-dietanolamina el siguiente mecanismo.¹²⁴



mientras que para la descomposición de la N-Br-etiletanolamina el mecanismo propuesto es el siguiente:

¹²⁴ J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, M. J. Forneas, M. E. Sánchez, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **18**, 1249–1258, 1986.



Del mecanismo propuesto para la reacción de descomposición de la N-Br-dietanolamina se deduce para la constante de velocidad experimental la siguiente ecuación:

$$k_{\text{exp}} = \frac{K_1 k_2}{[\text{H}^+]}$$

con lo que: $\log k_{\text{exp}} = \log (K_1 k_2) + \text{pH}$

De forma análoga obtienen para la constante de velocidad experimental de descomposición de la N-Br-etiletilanolamina la siguiente expresión:

$$k_{\text{exp}} = \frac{k_4 K_w}{[\text{H}^+]}$$

por lo tanto: $\log k_{\text{exp}} = \log (k_4 K_w) + \text{pH}$

Estos mecanismos planteados les permiten justificar para cada caso la dependencia lineal que presenta $\log k_{\text{exp}}$ con el pH, así como los productos de reacción.

Mecanismos análogos se han postulado para la reacción de descomposición de las correspondientes N-Cl-alcoholaminas.^{125,126} Sin embargo, en estas últimas la velocidad de descomposición es mucho menor.

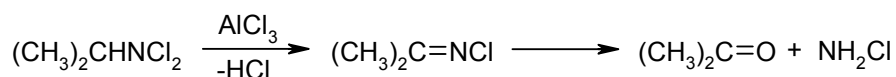
¹²⁵ J. M. Antelo, F. Arce, J. Casado, R. Castro, M. E. Sánchez, A. Varela, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **93**, 35–41, 1984.

¹²⁶ J. M. Antelo, F. Arce, D. Casal, P. Rodríguez, A. Varela, *Tetrahedron*, **45**, 3955–3966, 1989.

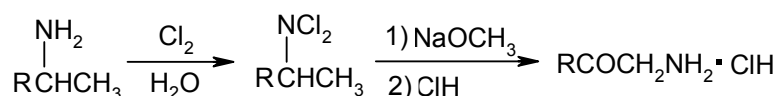
Hoffman, Bartsch, Cho et al. realizaron un estudio cinético de la formación de iminas producida por bases, variando sistemáticamente los factores que pueden causar alteraciones en la estructura del estado de transición (disolvente, fuerza de la base, grupo saliente y sustituyentes). Estos autores obtienen información sobre la influencia de estos factores mediante el uso de parámetros del estado de transición; desarrollando, además, métodos para localizar los estados de transición en diagramas de More O'Ferrall-Jencks, mediante los cuales describen los cambios en la estructura del estado de transición.^{131,132}

En lo que se refiere a las dihaloaminas, estas han sido utilizadas como precursores en las reacciones de síntesis de numerosos compuestos orgánicos.

La deshidrohalogenación de las dicloraminas da lugar a las correspondientes cloroiminas,¹³³ que por hidrólisis conducen a la formación de los correspondientes compuestos carbonílicos. Este procedimiento ha sido utilizado para preparar acetona tratando N,N-dicloroisopropilamina con cloruro de aluminio en agua:¹³⁴



Baumgarten et al.^{135,136} las utilizan como precursores en la síntesis de α -aminocetonas obteniendo estos compuestos mediante el reordenamiento de N,N-dicloraminas con MeONa y HCl.



¹³¹ R. V. Hoffman, R. A. Bartsch, B. R. Cho, *Acc. Chem. Res.*, **22**, 211–217, 1989 y referencias que se citan.

¹³² R. A. Bartsch, B. R. Cho, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2252–2257, 1989.

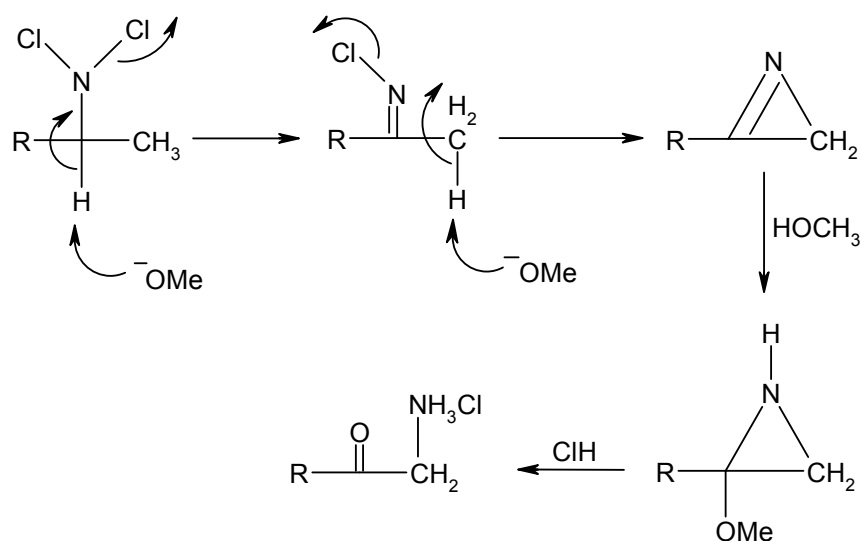
¹³³ C. M. Shorts, *J. Org. Chem.*, **33**, 1008–1011, 1968.

¹³⁴ P. Kovacic, M. K. Lowery, *J. Org. Chem.*, **34**, 911–917, 1969.

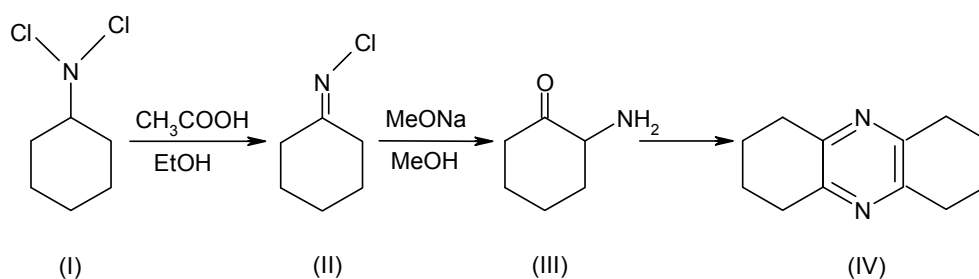
¹³⁵ H. E. Baumgarten, J. H. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 459–463, 1960.

¹³⁶ H. E. Baumgarten, F. A. Bower, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4561–4564, 1954.

Para esta reacción estos autores postulan el siguiente mecanismo:



Este reordenamiento de N,N-dicloraminas para dar una imina y posteriormente un grupo carbonilo ha sido utilizado también por Alt y Knowles¹³⁷ en la obtención de 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidrofenaquina a partir de N,N-diclorociclohexilamina, postulando para esta reacción el siguiente mecanismo:

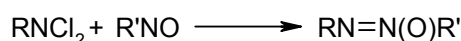


El intermedio (II) ha sido aislado por estos investigadores, lo que confirma el mecanismo propuesto.

¹³⁷ G. H. Alt, W. S. Knowles, *J. Org. Chem.*, **25**, 2047–2048, 1960.

Por otra parte este mecanismo ha sido confirmado por Oae et al.¹³⁸ quienes realizaron el estudio de la degradación de la N,N-dicloro-1,2-difeniletilamina marcando isotópicamente el carbono α y siguiendo su evolución durante el proceso de reacción.

Las N,N-dicloraminas han sido utilizadas también como precursores de azoxicompuestos mediante la condensación con nitrosocompuestos. Utilizando este método Nelson et al.¹³⁹ y Sullivan et al.¹⁴⁰ obtienen excelentes resultados. La reacción que tiene lugar se representa por la ecuación:



La reacción análoga tiene lugar en el caso de N,N-dibromocompuestos y, en general, estos últimos proporcionan rendimientos considerablemente más altos que los N,N-diclorocompuestos análogos.¹⁴¹

1.3. Modelos para el estudio de la reactividad química

1.3.1. Consideraciones generales sobre mecanismos de reacción

Transferencia electrónica simple y doble

Según Ingold¹⁴² los mecanismos pueden dividirse, en general, en dos tipos: aquellos que tienen lugar a través de la ruptura de un enlace por transferencia de un par de electrones (ruptura heterolítica) y aquellos que tienen lugar por transferencia de un electrón (ruptura homolítica) (Esquema 2).

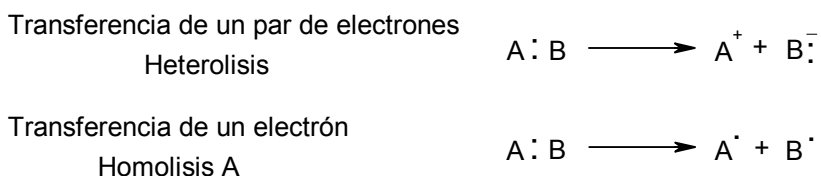
¹³⁸ S. Oae, N. Furukawa, *Bull. Chem. Soc Japn.*, **38**, 62–66, 1965.

¹³⁹ V. Nelson, A. Serianz, P. Kovacic, *J. Org. Chem.*, **41**, 1751–1754, 1976.

¹⁴⁰ F. R. Sullivan, E. Luck, P. Kovacic, *J. Org. Chem.*, **39**, 2976, 1976.

¹⁴¹ V. Nelson, A. Serianz, P. Kovacic, *J. Org. Chem.*, **41**, 1751–1754, 1976.

¹⁴² C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 1st edn., G. Bell, London, 1953.



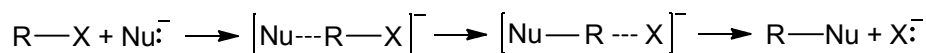
Esquema 2. Tipos de mecanismos.

Esta división sigue todavía vigente, pero hay un importante solapamiento entre estos dos tipos, y radicales aniónicos y catiónicos están implicados en muchas reacciones en disolución. En general, las reacciones que tienen lugar en disolventes polares suelen producirse a través de mecanismos que implican una ruptura heterolítica, ya que en este caso se produce una importante estabilización de los iones por solvatación, mientras que en el caso de reacciones en fase gas lo más frecuente es la ruptura homolítica de un enlace. La distinción entre un mecanismo en el que se produce la transferencia de un par electrónico y el que tiene lugar a través de la transferencia de un electrón (SET – single electrón transfer) puede no estar delimitada de forma clara, ya que una reacción aparentemente heterolítica puede implicar la transferencia de un electrón a través de un mecanismo de esfera interna, que no evidencia la formación de radicales libres o incluso radicales dentro de una caja de disolvente formando un par de encuentro.

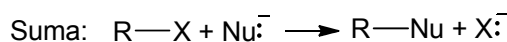
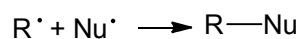
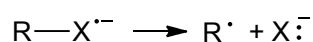
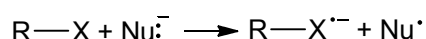
En el esquema 3 se muestran procesos de transferencia electrónica simple a través de mecanismos de esfera interna y de esfera externa para reacciones de sustitución nucleófila.¹⁴³

¹⁴³ R. A. Rossi, A. B. Pierini, y S. M. Palacio, *J. Chem. Ed.*, **66**, 720, 1989.

Esfera interna:



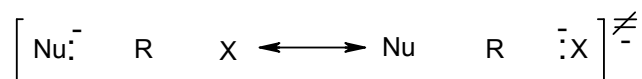
Esfera externa:



Esquema 3. Procesos de transferencia electrónica simple (SET) a través de mecanismos de esfera interna y de esfera externa.

La posibilidad de distinguir entre un proceso que tiene lugar a través de la transferencia de un par de electrones y un proceso de transferencia electrónica simple (SET) implica el poder diferenciar procesos en los que la transferencia electrónica y la ruptura y formación de enlaces tienen lugar en etapas, y procesos en los que estas etapas tienen lugar de forma concertada. Aunque la terminología "esfera interna"/"esfera externa" se ha aplicado originalmente a reacciones de transferencia electrónica en las que estaban implicados complejos metálicos, puede aplicarse también a reacciones orgánicas. La formación y ruptura de enlaces en reacciones que transcurren a través de un mecanismo de esfera externa tienen lugar en una serie de etapas distintas de la transferencia electrónica. Si todas estas etapas transcurren de forma concertada, la reacción tiene lugar a través de un mecanismo de transferencia electrónica de esfera interna (Esquema 3), mecanismo difícil de distinguir de un mecanismo S_N2 clásico que implica la transferencia de un par de electrones.

El estado de transición de una transferencia electrónica simple de $Nu:^-$ a X se puede representar por híbridos de resonancia como se muestra en el esquema siguiente:



La redistribución de las configuraciones electrónicas en el paso de reactivos a productos tiene lugar instantáneamente cuando los núcleos, cuyo movimiento es más lento que el de los electrones, adoptan una determinada configuración intermedia entre reactivos y productos. El que la transferencia electrónica tenga lugar depende de la reorganización del disolvente y de otros modos vibracionales a parte de la tensión R—X, pero no es adecuado, en general, considerar la transferencia electrónica y la ruptura de un enlace como dos procesos independientes.

Es difícil establecer si en una reacción S_N2 normal se transfieren uno, dos, o una cantidad fraccionaria de electrones. La hipótesis convencional hasta hace unos años ha sido que dos electrones siempre “van juntos”, sin embargo desde mediados de los 80 se ha generado una importante controversia sobre este tema y se ha propuesto^{144,145} que los electrones pueden moverse de uno en uno (Esquema 3), particularmente en el caso de nucleófilos que son miembros de un par redox reversible de un solo electrón.

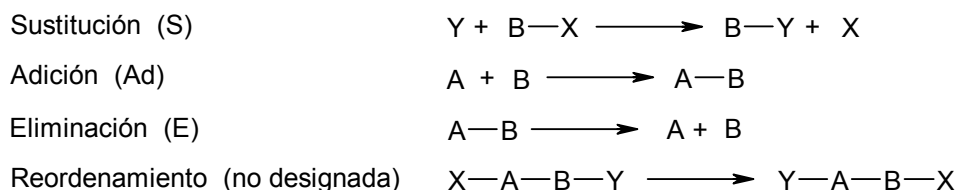
Clasificación de las reacciones

Hasta el momento se ha discutido la forma en que pueden tener lugar los cambios en enlaces individuales dentro de una molécula, sin embargo en la mayor parte de las reacciones químicas tienen lugar cambios importantes en al menos dos enlaces. Basándose en la estequiometría y no en el mecanismo, Ingold¹⁴⁶ clasificó las reacciones en cuatro tipos principales (Esquema 4): sustitución, adición, eliminación y reordenamiento.

¹⁴⁴ S. S. Shaik, *Progr. Phys. Org. Chem.*, **15**, 197, 1985.

¹⁴⁵ F. G. Bordwell, y C. A. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5470, 1987.

¹⁴⁶ C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 1st edn., G. Bell, London, 1953.



Esquema 4. Clasificación de las reacciones según Ingold.

Es importante señalar que esta clasificación hace referencia a las características estructurales de reactivos y productos. El esquema de representación simbólica propuesto por Ingold para designar distintos tipos de reacciones ha sido muy útil, y su uso está bastante extendido. Sin embargo, con bastante frecuencia se añaden términos adicionales que son difíciles de interpretar. Así, Ingold describe de forma clara una reacción S_N2 como una reacción que transcurre a través de una única etapa en la cual dos moléculas sufren simultáneamente un cambio de covalencia, pero a esta terminología se le han añadido otros términos y en la bibliografía encontramos reacciones " S_{N2ip} (ion pair)" o " S_{N2} intermediate", términos cuyo significado no está del todo claro.¹⁴⁷

Con el fin de disponer de un sistema de nomenclatura unificado la IUPAC ha propuesto una nueva simbología diseñada específicamente para describir mecanismos de reacción. Este nuevo sistema de nomenclatura describe un mecanismo a través del número y la secuencia de etapas de la reacción, y proporciona una forma sencilla de identificar el número de especies individuales a lo largo del camino de reacción. La descripción detallada de este sistema de nomenclatura se recoge en la referencia 148.⁽¹⁴⁸⁾

Aunque esta nueva nomenclatura ha generado una gran controversia, y tiene numerosos oponentes, cada vez es más utilizada, por lo que realizaremos un breve análisis de sus fundamentos y aplicación. En primer lugar, para su aplicación es necesario saber cuáles son los átomos donde tiene lugar la principal reorganización electrónica durante la reacción. La etapa de ruptura de un enlace se denomina por D y la de formación por A, procesos que se denominan cambios primitivos y

¹⁴⁷ W. P. Jencks, *J. Phys. Org. Chem.*, **9**, 337–340, 1996.

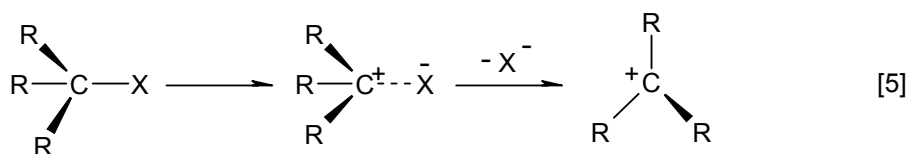
¹⁴⁸ R. D. Guthrie, y W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **22**, 343–349, 1989.

proporcionan un marco general para la representación simbólica. Se utiliza el carácter “+” para indicar que la etapa disociativa está separada de la etapa de adición. También es necesario indicar la dirección del flujo de electrones, lo cual se hace teniendo en cuenta si el enlace del átomo central se rompe para dar como grupo saliente un nucleófilo o un electrófilo. En el primer caso al símbolo del proceso primitivo se le añade el subíndice N, mientras que en el segundo caso se le añade el subíndice E.

Utilizando esta nomenclatura, el mecanismo S_N2 se simboliza por A_ND_N , y el mecanismo S_N1 se simboliza como D_N+A_N . Esta simbología es general, ya que en ella sólo se indica la dirección de la ruptura del enlace y no el tipo de átomo implicado.

Diagramas de energía-coordenada de reacción

La descripción clásica de la formación y ruptura de enlaces en una reacción química normalmente se centra sólo en los átomos implicados directamente en esa reacción, aunque durante este proceso fundamental tienen lugar otros cambios. Por ejemplo, en la etapa de ionización en un mecanismo tipo S_N1 que implica la formación de un intermedio tricoordinado a partir de un reactivo tetracoordinado (esquema [5]), la dirección del movimiento de tensión del enlace C–X se denomina comúnmente “coordenada de reacción”. Sin embargo, además del movimiento C–X están implicados otros muchos cambios, como la longitud de enlace R–C y el ángulo de enlace R–C–R. Aunque estos procesos son relativamente menos importantes y suelen ignorarse en la descripción de la coordenada de reacción, la descripción detallada del mecanismo requiere el conocimiento del grado de acoplamiento de estos cambios.



La mayoría de las reacciones químicas implican por lo menos dos pasos principales: formación y ruptura de enlaces. Las pocas reacciones en las que sólo se

produce un cambio importante en un enlace, generalmente tienen lugar en fase gas. Una reacción que tiene lugar a través de un mecanismo constituido por una única etapa, sin formación de especies intermedias, se dice que transcurre a través de un mecanismo concertado; de lo que se deduce que en un mecanismo de este tipo existirá un único estado de transición. En el caso de reacciones en disolución, la difusión de los reactivos para formar un par de encuentro y la separación por difusión de los productos no se pueden considerar como etapas dentro del mecanismo químico.

El que un mecanismo sea concertado no quiere decir que el grado de formación y disociación de enlaces sea el mismo, es decir, no tiene por que tener lugar de forma sincrónica. El acoplamiento entre la ruptura y formación de un enlace es útil para transmitir energía y por esta razón facilita la reacción.^{149,150} Por ello, un mecanismo concertado puede ofrecer un cambio energéticamente más favorable que su equivalente en etapas. Aunque para una reacción en disolución no es posible determinar las energías para todos los puntos de la coordenada de reacción, la descripción de los mecanismos de reacción se realiza frecuentemente mediante diagramas de energía potencial, que pueden ser bidimensionales (Figura 3) o tridimensionales (Figura 4).

¹⁴⁹ C. F. Bernasconi, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **27**, 119, 1992a.

¹⁵⁰ C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 9, 1992b.

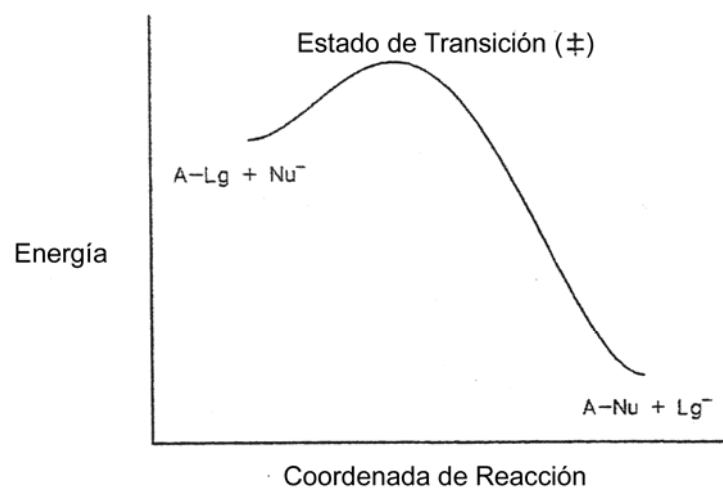


Figura 3. Diagrama de energía potencial bidimensional para la reacción: $A-Lg + Nu^- \rightarrow A-Nu + Lg^-$ que implica los dos cambios principales en los enlaces.

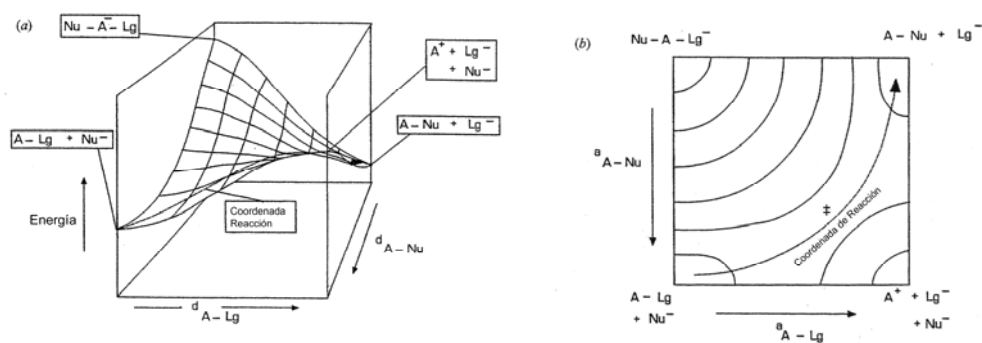


Figura 4. Diagrama de energía potencial tridimensional. (a) vista en perspectiva; (b) mapa de contorno de energía. Estos mapas y diagramas registran cambios de energía dentro del complejo de encuentro reactivo.¹⁵¹

¹⁵¹ J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.*, **68**, 1643, 1990.

1.3.2. Efectos estructurales sobre la reactividad

La información disponible sobre la estructura de los estados de transición procede fundamentalmente de la observación de los cambios de reactividad que se producen como resultado de la variación de algún parámetro estructural de la molécula. La magnitud del cambio en la reactividad depende de la proximidad del cambio estructural al centro reactivo de la molécula. El alejamiento de este cambio estructural, por ejemplo mediante la interposición de una cadena alquílica, reduce su efecto y por tanto su utilidad a la hora de obtener información sobre el mecanismo de una determinada reacción.

Paralelamente a este método, basado en la introducción de un cambio interno en la molécula, se ha desarrollado un método análogo basado en la correlación del efecto de parámetros externos con la reactividad. Este método tiene el inconveniente de que el parámetro a variar es una propiedad macroscópica (presión, constante dieléctrica, etc.) y su efecto sobre el centro de reacción es menos directo que el que produce un cambio en la estructura molecular de los reactivos. En general, la información sobre el estado de transición obtenida a partir del estudio de la influencia de efectos internos es más decisiva que la que puede obtenerse a partir del estudio de efectos externos.

La aplicación de ambos, modificación de parámetros estructurales y modificación de parámetros externos, se lleva a la práctica correlacionando la energía libre de la reacción que estamos investigando con la de una reacción estándar. Cuando estas correlaciones son lineales, como ocurre con bastante frecuencia, se suelen designar mediante el acrónimo inglés LFER (relaciones lineales de energía libre).

Aproximación de Leffler

Se puede obtener información sobre las estructuras de los estados de transición a partir del estudio de la influencia de distintos parámetros estructurales, y de reacción (sustituyentes, disolvente, etc.) sobre la velocidad de reacción y el

equilibrio.^{152,153} La introducción de un sustituyente modifica la energía de un reactivo, y en el caso de reactivos o productos estos cambios energéticos son conocidos o pueden determinarse, pero no para estados de transición. La estrategia que se utiliza habitualmente para sortear este problema consiste en la medida de diferencias, teniendo en cuenta que un cambio en la constante de velocidad de una reacción originado por un cambio de sustituyente está determinado por el efecto que este cambio de sustituyente tiene sobre los reactivos comparado con el efecto del cambio de sustituyente sobre el estado de transición. Así, un incremento en la constante de velocidad puede ser el resultado de una desestabilización de los reactivos, una estabilización del estado de transición, o una combinación de ambos efectos.

En un diagrama de energía libre en el que se represente la velocidad de reacción frente a parámetros de equilibrio, la pendiente es un “coeficiente de semejanza”¹⁵⁴ ya que, en una escala de 0 a 1, relaciona la estructura del estado de transición con la de productos y reactivos.

Efectos polares y estéricos de los sustituyentes

La introducción de un sustituyente polar cambia la energía del estado de transición de una reacción, ya que modifica la magnitud de la carga originada por los cambios producidos en los enlaces durante la reacción.¹⁵⁵ Así, sustituyentes que retiran carga electrónica tendrán tendencia a acelerar reacciones en las que se produzca un incremento de carga negativa en el centro de reacción al avanzar en la coordenada de reacción de reactivos al estado de transición. Para que estos efectos polares puedan producirse, se requiere que el sustituyente polar esté colocado en el lugar adecuado de la molécula de forma que el efecto se pueda transmitir al centro de reacción, bien a través de la cadena de enlaces, bien a través del espacio, o bien a través del disolvente.

¹⁵² J. E. Leffler, *Science*, **117**, 340, 1953.

¹⁵³ J. E. Leffler, E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, John Wiley, New York, 1963.

¹⁵⁴ A. Pross, y S. S. Shaik, *New J. Chem.*, **13**, 427, 1989.

¹⁵⁵ J. Hine, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4877, 1960.

La influencia de la polaridad de los sustituyentes sobre la velocidad de reacción se utiliza con bastante frecuencia como herramienta en el estudio cinético de mecanismos de reacción, para lo cual se han desarrollado una serie de métodos o procedimientos tales como las correlaciones de Hammett, las correlaciones de Taft, las correlaciones de Charton, etc. Todos estos métodos tienen el mismo fundamento, y únicamente se diferencian en el tipo de reacción que se toma como referencia. En la Tabla 5 se recogen distintas correlaciones junto con la reacción utilizada como referencia en cada una de ellas. Por lo tanto, el criterio más importante a la hora de escoger uno u otro método viene determinado por la similitud entre la reacción de referencia y la reacción objeto de estudio.

Tabla 5. Resumen de las relaciones lineales de energía libre más útiles.

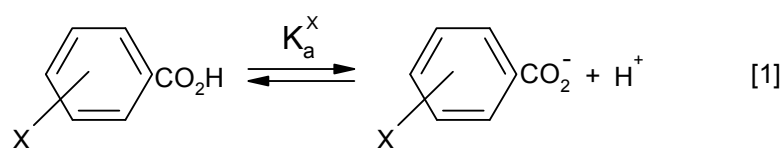
| Nombre | Ecuación | Reacción estándar |
|----------|--|---|
| Hammett | $\log k = \rho \sigma + C$ | |
| Roberts | $\log k = \rho' \sigma' + C$ | |
| Grob | $\log k = \rho_1^Q \sigma_1^Q + C$ | |
| Charton | $\log k = \rho_1 \sigma_1 + C$ | $RCH_2CO_2H \rightleftharpoons RCH_2CO_2^- + H^+$ |
| Taft | $\log k^R/k^{Me} = \rho^* \sigma^* + \delta E$ | $RCO_2Et + OH^- \longrightarrow RCO_2^- + EtOH$ $RCO_2Et + H_3O^+ \longrightarrow RCO_2H + EtOH$ |
| Bronsted | $\log k = \beta pK_a + C$ | $H-A \longrightarrow H^+ + A^-$ |
| Hansch | $\log k = a \pi + C$ | Partición n-octanol-agua |

Los *coeficientes de semejanza* obtenidos a partir de las correlaciones descritas anteriormente pueden utilizarse para obtener información estructural sobre

el estado de transición, por comparación con valores obtenidos en un gran número de reacciones estudiadas y cuyo mecanismo es conocido.

Ecuación de Hammett

Las correlaciones lineales entre el logaritmo de las constantes de velocidad y los valores de pK_a de ácidos benzoicos sustituidos fueron descubiertas independientemente por Hammett y Burkhardt en los años 30^(156,157,158) y, desde entonces han sido utilizadas de forma habitual para la estimación de la polaridad relativa de sustituyentes. La medida de la polaridad, que se expresa a través del parámetro σ de Hammett, viene determinada por el efecto de dicho sustituyente sobre la constante de equilibrio de disociación de ácidos benzoicos sustituidos (Ecuación [1a]) y la ecuación de Hammett viene dada por la ecuación [1b]:



$$\sigma = \log K_a^X - \log K_a^H = pK_a^H - pK_a^X \quad [1a]$$

$$\log k^X = \rho \sigma + C \quad [1b]$$

El parámetro ρ indica la sensibilidad de la reacción al cambio de los sustituyentes y su magnitud, nos proporciona una medida del cambio que se produce en la carga del centro de reacción en relación a la ionización de ácidos benzoicos ($\rho = 1,0$). Hay que tener presente que al proceder de esta forma estamos utilizando implícitamente información de valores de ρ para reacciones conocidas. También debe tenerse en cuenta que en el caso de que la reacción objeto de estudio sea muy

¹⁵⁶ L. P. Hammett, H. L. Pfluger, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4079, 1933.

¹⁵⁷ L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 96, 1937.

¹⁵⁸ G. N. Burkhardt, W. G. K. Ford, y E. Singleton, *J. Chem. Soc.*, 17, 1936.

distinta de la reacción que se toma como referencia, este parámetro ρ no tiene una relación directa con la estructura del estado de transición.

En aquellos casos en los que se realicen varias sustituciones en una misma molécula, el valor de σ puede obtenerse a partir de la suma de los valores de σ de todos los sustituyentes presentes, ya que estos efectos polares suelen ser aditivos. El uso de la correlación de Hammett debería restringirse a sistemas en los que los sustituyentes están unidos al centro de reacción a través de anillos aromáticos, teniendo cierta cautela en el caso de sistemas con sustituyentes en la posición orto, ya que pueden producirse efectos estéricos sobre la reacción que no son tenidos en cuenta en la reacción de referencia.

Efectos resonantes

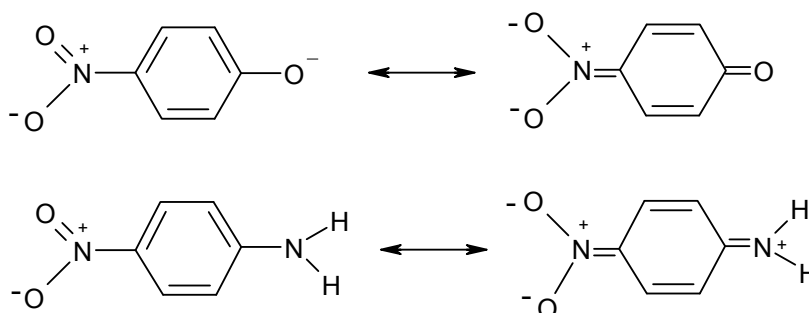
La transmisión de un efecto polar a través de un anillo aromático puede implicar efectos inductivos (I) y efectos resonantes (R), por lo que el valor del parámetro σ de Hammett puede expresarse como la suma de la contribución de ambos efectos (Ecuación 2). La constante para los sustituyentes en la posición meta, σ_m , no tiene una contribución de resonancia apreciable ($\sigma_R = 0$), por lo que en este caso $\sigma_I \approx \sigma_m$.

$$\sigma = \sigma_I + \sigma_R \quad [2]$$

Existe un importante número de reacciones y equilibrios que dan una correlación muy pobre con el parámetro σ de Hammett. Tal es el caso de la ionización de fenoles o iones anilino, donde existe una importante estabilización de la forma básica por resonancia, pero no de la forma ácida (Esquema 6), y los valores de pK_a para estas sustancias no se correlacionan bien con los valores de σ definidos a través de la ecuación [1]. Sin embargo, las constantes de velocidad para reacciones en las que se genera una carga negativa sobre un oxígeno fenólico generalmente se correlacionan bien con el pK_a del fenol correspondiente, por lo que se puede definir un nuevo parámetro, σ^- , a través de la ecuación:

$$\sigma^- = \left(\text{p}K_a^{\text{PhOH}} - \text{p}K_a^{\text{XC}_6\text{H}_4\text{OH}} \right) / (2,23)$$

donde el valor 2,23 que aparece en el denominador es un factor de normalización, y corresponde al valor de ρ para la ionización de fenoles sustituidos en la posición meta frente a los valores de σ de Hammett.



Esquema 6. Efecto de la interacción por resonancia en la ionización de fenoles y anilinas.

Tampoco se obtienen buenas correlaciones con el parámetro σ de Hammett para reacciones en las que se genera una carga positiva en el centro de reacción, y esta está estabilizada por resonancia mediante grupos dadores de carga. En este caso se define un nuevo parámetro, σ^+ , que se obtiene tomando como referencia la reacción de solvólisis de ArCMe_2Cl en 90% de acetona/agua a 25 °C, y cuyo valor viene dado por la ecuación:

$$\sigma^+ = (\log k_X - \log k_H) / (-4,54)$$

donde el valor de -4,54 que aparece en el denominador corresponde al valor de ρ obtenido para la reacción de solvólisis estándar con distintos sustituyentes en posición meta.

Se han desarrollado distintos métodos para cuantificar la contribución de los efectos resonantes, y uno de ellos es el propuesto por Yukawa y Tsuno.¹⁵⁹ Estos

¹⁵⁹ Y. Yukawa, y Y. Tsuno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **32**, 971, 1959.

autores proponen una ecuación multiparamétrica (Ecuación [3]), que es una extensión de la ecuación de Hammett, en un intento de cuantificar el papel de los efectos resonantes sobre la reactividad de los derivados bencénicos sustituidos en las posiciones meta y para.

$$\log(k/k_0) = \rho \left[\sigma + r (\sigma^+ - \sigma) \right] \quad [3]$$

En esta ecuación, el parámetro r proporciona información sobre la importancia de los efectos resonantes en la escala $(\sigma^+ - \sigma)$. Este concepto también se ha extendido a reacciones en las que se genera una carga negativa, y se ha propuesto una ecuación similar a la ecuación [3]¹⁶⁰ sustituyendo el parámetro σ^+ por el σ^- anteriormente definido.

Efectos inductivos

La ecuación [2] considera que los efectos resonantes y los efectos inductivos son independientes, y pueden separarse empleando reacciones estándar en las que no existan efectos resonantes. Los métodos siguientes, (ecuaciones [4]–[6]), han sido utilizados para obtener valores de σ en los que únicamente existe la contribución correspondiente a los efectos polares inductivos:

$$\text{Roberts y Moreland}^{161}: \sigma' = (\text{p}K_a^H - \text{p}K_a^X)/1,46 \quad [4]$$

$$\text{Grob}^{162}: \sigma_I^Q = \text{p}K_a^H - \text{p}K_a^X \quad [5]$$

Charton¹⁶³ definió una escala de valores de σ , denominada σ_I , a partir de las constantes de ionización de ácidos acéticos sustituidos. Esta escala de σ ha sido muy

¹⁶⁰ A. A. Humffray, J. J. Ryan, *J. Chem. Soc. (B)*, 468, 1967.

¹⁶¹ J. D. Roberts, and W. J. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2167, 1953.

¹⁶² C. A. Grob, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 264, 1976.

¹⁶³ M. Charton, *J. Org. Chem.*, **29**, 1222, 1964.

utilizada, y existen en la bibliografía valores de σ_1 para un gran número de sustituyentes.

$$\sigma_1 = (\rho K_a^H - \rho K_z^X) / 3,95 \quad [6]$$

Los denominadores que aparecen en las ecuaciones [4]–[6], y que aparentemente son arbitrarios, corresponden a factores de normalización utilizados para que los valores de los parámetros σ obtenidos utilizando distintas reacciones de referencia den valores relativamente próximos a los valores de σ originalmente definidos por Hammett. Los efectos resonantes tienen una contribución muy pequeña en estos valores de σ así definidos.¹⁶⁴

La existencia de diferentes definiciones de σ da lugar a cierta confusión a la hora de aplicar estas correlaciones, por lo que se han intentado unificar obteniendo un valor medio de σ aplicando las ecuaciones de Hammett a una serie de reacciones de referencia para las cuales los efectos resonantes no deberían ser importantes. Los valores medios de σ obtenidos a partir de estas correlaciones constituyen un conjunto de coeficientes que tienen en cuenta efectos puramente inductivos (σ^I).

Efectos polares y estéricos. Ecuación de Taft

Los valores de σ analizados hasta el momento incluyen efectos resonantes e inductivos de los sustituyentes, pero no tienen en cuenta la influencia de efectos estéricos. Taft desarrolló una escala que refleja la influencia de la distribución espacial de los sustituyentes sobre distintas reacciones. Definió así un parámetro que refleja la naturaleza polar de los sustituyentes, σ^* , y un parámetro estérico, E_s , tomando como referencia la reacción de hidrólisis de ésteres R-CO₂Et.¹⁶⁵ En el caso en el que los efectos polares y estéricos sean mutuamente independientes, la influencia de los sustituyentes puede describirse mediante la Ecuación [7].

$$\log(k^R/k^{Me}) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s \quad [7]$$

¹⁶⁴ H. van Bekkum, P. E. Verkade, y B. M. Wepster, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **78**, 815, 1959.

¹⁶⁵ J. Shorter, *Advances in Linear Free Energy Relationships*, N.B. Chapman, y J. J. Shorter (eds) Plenum, London, Capítulo 2, p. 71, 1972.

Donde σ^* y E_S son las constantes polar y estérica características de cada sustituyente, y ρ^* y δ son las constantes de reacción correspondientes, que indican la sensibilidad de la reacción a estos efectos.

Se considera que los estados de transición para la hidrólisis de ésteres catalizada por ácidos y para la catalizada por bases tienen los mismos requisitos estéricos, y por lo tanto los parámetros de sensibilidad δ_H y δ_{OH} en las ecuaciones [8] y [9] son idénticos.

$$\log(k_H^R/k_H^{Me}) = \rho_H^* \sigma^* + \delta_H E_S \quad [8]$$

$$\log(k_{OH}^R/k_{OH}^{Me}) = \rho_{OH}^* \sigma^* + \delta_{OH} E_S \quad [9]$$

Estas dos ecuaciones pueden combinarse para dar la ecuación [10]

$$\log(k_{OH}^R/k_{OH}^{Me}) - \log(k_H^R/k_H^{Me}) = (\rho_{OH}^* - \rho_H^*) \sigma^* \quad [10]$$

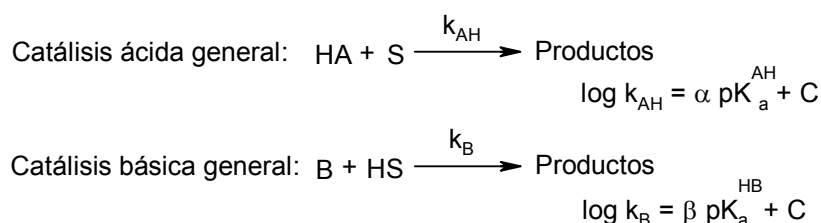
A la diferencia $\rho_{OH}^* - \rho_H^*$ se le asigna el valor de 2,48 ya que de esta manera los valores de σ^* determinados mediante la Ecuación [10] tienen valores similares a los del parámetro σ de Hammett. Como el valor de ρ_H para la hidrólisis de benzoatos de etilo catalizada por ácidos está próximo a cero, el valor de E_S para distintos sustituyentes puede determinarse asignando un valor arbitrario de $\delta_H = 1$ para esta reacción. Así, para una reacción en la que predominen los efectos estéricos, el valor de δ vendrá definido a través de la Ecuación [11]. La obtención de un valor de $\delta > 1$ en una reacción, indica que los efectos estéricos son más importantes que los existentes en la reacción de hidrólisis de benzoatos de etilo, mientras que un valor de $\delta < 1$ indica un requerimiento estérico menor.

$$\log(k_H^R/k_H^{Me}) = \delta E_S \quad [11]$$

Dada la gran variedad de valores de σ que se han propuesto para dar cuenta del efecto polar de los sustituyentes, la elección de uno u otro dependerá del parecido entre la reacción objeto de estudio y la reacción estándar que se utiliza para la definición de los valores de σ . Así, los valores de σ de Hammett se utilizan preferentemente en el caso de reacciones en las que el sustituyente a variar está unido a un anillo bencénico, mientras que los valores de σ^* y de E_s de Taft son más útiles en estudios donde el efecto estérico es importante como ocurre en los sistemas alifáticos. El gran número de valores de σ_1 de Charton disponibles a partir de valores de pK_a de ácidos acéticos, hace que este también sea un parámetro útil en el estudio de reacciones en los que intervienen sistemas alifáticos.

Ecuación de Bronsted

En el estudio de reacciones de transferencia protónica Bronsted¹⁶⁶ encontró que la representación del logaritmo de la constante de velocidad frente al pK_a del ácido que actúa como dador de protones, o frente al pK_a del ácido conjugado de la base que actúa como aceptor de protones, eran lineales. Las pendientes de las rectas resultantes de estas representaciones se suelen denotar mediante los símbolos α y β , para la catálisis ácida general y la catálisis básica general respectivamente (Esquema 7). Los valores de estas pendientes nos dan información sobre la sensibilidad de la reacción a la fuerza del ácido o de la base que actúan como catalizadores.

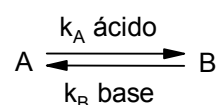


Esquema 7. Ecuaciones de Bronsted para procesos de catálisis ácida general y catálisis básica general.

¹⁶⁶ J. N. Bronsted, *Chem. Rev.*, **5**, 23, 1928.

En cuanto al significado de α y β , estos parámetros reflejan el grado de transferencia protónica en el estado de transición correspondiente a la etapa lenta determinante de la velocidad. Esto puede comprobarse mediante el análisis de los valores de α para una reacción de catálisis ácida general hipotética. Si α es igual a la unidad, entonces el cambio de una unidad en el valor del pK_a del ácido dará lugar a una variación de diez veces en la constante de velocidad. Esto ocurrirá cuando el ácido haya transferido totalmente el protón al reactivo en el estado de transición, ya que los valores de pK_a se definen a través de un proceso de transferencia de un protón del ácido al agua. En el otro extremo tenemos el valor de $\alpha = 0$, situación en la cual la reacción no es sensible a la fuerza del ácido, lo cual indica que el protón no es transferido en la etapa lenta determinante de la velocidad. Por lo tanto α toma valores entre 0 y 1, que reflejan distintos grados de transferencia protónica en el estado de transición. De forma análoga, un valor de $\beta = 1$ refleja una situación en la que la base ha retirado totalmente el protón del reactivo en el estado de transición, y un valor de $\beta = 0$ corresponde a una situación en la que el reactivo no pierde el protón en la etapa lenta determinante de la velocidad. Valores intermedios de β reflejan distintos grados de transferencia protónica en el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad.

Cuando las ecuaciones de Bronsted se aplican a las etapas directa e inversa de un equilibrio, aparece una restricción adicional. Para un proceso sencillo de equilibrio, tal como el que se recoge a continuación,



el principio de reversibilidad microscópica requiere que las ecuaciones de Bronsted sean de aplicación tanto al proceso directo (de catálisis ácida) como al inverso (de catálisis básica). Teniendo en cuenta que cualquier constante de equilibrio se puede expresar a través del cociente de las constantes de velocidad para el proceso directo y para el proceso inverso, entonces debe cumplirse que $\alpha + \beta = 1$.

Ecuación de Bronsted extendida

Un tipo de relación lineal de energía libre cuyo uso está muy generalizado, es la denominada representación de Bronsted o ecuación de Bronsted extendida, que relaciona la acidez o la basicidad con otros tipos de reacciones. La razón de que el uso de esta LFER esté tan extendido se debe, en parte, a que esta relación juega un papel importante en el estudio de los procesos de catálisis ácido-base en enzimología. También se utiliza en el estudio de los procesos de sustitución nucleófila y como medida de la capacidad de un grupo para actuar como grupo saliente.

En cuanto a su uso para el estudio de las reacciones de sustitución nucleófila, reseñar que las primeras correlaciones entre nucleofilia y reactividad se centraban únicamente en el pK_a del ácido conjugado del nucleófilo. Para una serie de nucleófilos con similares propiedades electrónicas y estéricas, y utilizando el mismo disolvente, se puede obtener una buena correlación de la reactividad con la basicidad del nucleófilo que se puede expresar mediante la siguiente ecuación:

$$\log k = \beta_{\text{Nuc}} pK_a + \log C$$

A esta ecuación se la suele denominar relación de Bronsted, y en ella se utiliza el pK_a en lugar de la constante característica de los sustituyentes; k es la constante de velocidad de la reacción objeto de estudio, β_{Nuc} es un factor de sensibilidad, y $\log C$ es la ordenada en el origen de esta representación y no tiene significado físico. La representación de $\log k$ frente al pK_a del ácido conjugado del nucleófilo da una línea recta cuando la basicidad es el factor dominante que determina cómo la estructura del nucleófilo afecta a la velocidad de reacción. En aquellas reacciones en las que $\beta_{\text{Nuc}} = 1$, el cambio en la basicidad se refleja totalmente en la nucleofilicidad, lo cual indica que un nucleófilo que es 100 veces más básico que otro, será también 100 veces más reactivo.

Otro parámetro importante, y que está directamente relacionado con el anterior es β_{LG} . De la misma forma que el carácter nucleófilo (o nucleofilicidad) se correlaciona directamente con la basicidad, la facilidad con la que un grupo saliente puede actuar como tal puede correlacionarse en muchos casos con la acidez de su

ácido conjugado. Para correlacionar la nucleofugacidad (capacidad de un grupo de átomos para actuar como grupo saliente) con el pK_a se utiliza el mismo tipo de ecuación que la utilizada para correlacionar la nucleofilicidad con el pK_a :

$$\log k = \beta_{LG} pK_a + \log C \quad [12]$$

En este caso de la pendiente se obtiene β_{LG} , que nos da una medida de la sensibilidad de una reacción a la acidez del ácido conjugado del grupo saliente. Como la facilidad de un grupo saliente para actuar como tal aumenta al disminuir el pK_a del ácido conjugado, de la ecuación [12] se puede deducir que β_{LG} toma valores negativos.

A la hora de realizar el análisis de un mecanismo de reacción es bastante importante el poder disponer de ambos índices, ya que su comparación proporciona información sobre la magnitud relativa del avance del ataque nucleófilo y la expulsión del grupo saliente en la etapa determinante de la velocidad.

1.3.3. Escalas de nucleofilia

El concepto de reacciones ácido-base de Lewis ha sido muy útil para la comprensión cualitativa de reacciones químicas. La observación general de que las reactividades de las bases (ácidos) de Lewis dependen del ácido (base) de Lewis de referencia ha llevado a un amplio estudio de los factores responsables de este comportamiento.

Los aspectos cuantitativos de la teoría ácido-base de Bronsted están relativamente bien entendidos, aunque de forma incompleta. Las constantes de equilibrio para la formación de ácidos conjugados a partir de bases de Bronsted y el protón proporcionan una escala de basicidad o acidez cuantitativa única, así todas las reacciones toman como referencia los mismos estados estándar. La interpretación cuantitativa incompleta de las reacciones ácido-base de Bronsted surge a partir de las variaciones en los coeficientes de actividad de los distintos ácidos y sus bases conjugadas. Así, el hecho de que el ion metóxido es una base más débil que el ion fluorenyl en disolución de metanol mientras que en una disolución de dimetilsulfóxido

ocurre lo contrario,¹⁶⁷ es directamente atribuible a las diferentes interacciones del disolvente con los distintos pares de ácido y base conjugada.

Se ha podido encontrar la procedencia del problema de la variación de la fuerza de las bases de Bronsted, pero la situación con respecto a la fuerza de los ácidos y bases de Lewis es más compleja. Por ejemplo, el amoníaco y el ion cianuro en agua tienen casi la misma basicidad frente al protón, pero el ion cianuro en agua es más de 10^6 veces más básico frente al ion metilmercurio que el amoníaco¹⁶⁸ en agua.

La misma disparidad en la comprensión entre las reacciones ácido-base de Bronsted y Lewis tiene lugar con respecto a las velocidades de las reacciones. Las reacciones ácido-base de Bronsted normalmente se relacionan por la correlación de Bronsted del logaritmo de la velocidad frente al logaritmo de la basicidad o acidez y se han encontrado factores que rigen las velocidades de tales reacciones.^{169,170} Se ha hecho un progreso menor con respecto a las reacciones ácido-base de Lewis. Algunos de los intentos para entender las velocidades y equilibrio de estas reacciones se recogen a continuación. Cualitativamente, parece que varios factores, incluyendo basicidad de Bronsted, polarizabilidad, y solvatación, son importantes, aunque los intentos encontrados para determinar la importancia cuantitativa de estos factores tienen un éxito limitado.

Con el fin de distinguir entre bases y ácidos de Bronsted y Lewis, los términos nucleófilo y electrófilo, respectivamente, se utilizan para las especies de Lewis y los términos no modificados de base y ácido para las especies de Bronsted.

Correlación de Swain–Scott

El primer intento en el tratamiento cuantitativo de reactividades nucleófilas se centró principalmente en las reacciones S_N2 .

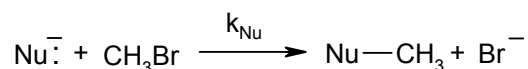
¹⁶⁷ C. D. Ritchie, "Solute–Solvent Interactions", J. F. Coetzee and C. D. Ritchie, Ed. Marcel Dekker, New York, N. Y., 1969, Chapter 4.

¹⁶⁸ R. G. Pearson, H. Sobel, y J Songstad, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 319–326, 1968.

¹⁶⁹ M. Eigen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **3**, 1, 1964.

¹⁷⁰ C. D. Ritchie, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 6749, 1969.

Swain y Scott utilizaron una aproximación de energía libre basada en la siguiente reacción:¹⁷¹



Esta reacción formalmente es una transferencia de CH_3^+ entre el nucleófilo entrante, Nu^- , y el bromuro, bastante parecida a la transferencia protónica entre bases. El cambio en la energía libre de activación se atribuye a un parámetro n (nucleofilia), obtenido mediante la ecuación:

$$\log(k/k_0) = n s \quad [13]$$

donde k_0 y k son las constantes de velocidad para la reacción del sustrato con un nucleófilo estándar (agua) y con los distintos nucleófilos respectivamente; n es una constante característica del nucleófilo, Nu^- , y definida como 0,00 para el agua; y s es la constante del sustrato que expresa la sensibilidad de la velocidad a la nucleofilia, es un parámetro característico del sustrato y está definido como 1 para el bromuro de metilo en agua a 25°C.

La ecuación de Swain–Scott, Ecuación [13], da buenos resultados en la correlación de reacciones de ataque sobre átomos de carbono saturados¹⁷² en disolventes próticos y puede resultar de utilidad en un sentido cualitativo para reacciones sobre átomos de azufre^{173,174,175,176} y fósforo.¹⁷⁷ A veces la correlación de reactividad sobre otro tipo de centros falla, tal como ocurre en el caso del grupo carbonilo.¹⁷⁸ El carbono carbonílico soporta una carga parcial positiva y por lo tanto es

¹⁷¹ C. G. Swain, y C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 141–147, 1953.

¹⁷² K. Bowden, y R. S. Cook, *J. Chem. Soc. (B)*, 1529, 1968.

¹⁷³ J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1540, 1954; **78**, 1819, 1956.

¹⁷⁴ J. L. Kice, y E. Legan, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3912, 1973.

¹⁷⁵ J. L. Kice, G. J. Kasperek, y D. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5516, 1969.

¹⁷⁶ O. Rogne, *J. Chem. Soc. (B)*, 1056, 1970.

¹⁷⁷ H. J. Bestman, *Angew. Chem. Int. Edn.*, **4**, 645, 1965.

¹⁷⁸ R. F. Hudson, y M. Green, *J. Chem. Soc.*, 1055, 1962.

“más duro” que el carbono saturado, de forma que tiene un orden de reactividad diferente.

Posteriormente, Pearson y col.¹⁷⁹ llevaron a cabo un estudio similar utilizando como centros electrófilos de referencia el yoduro de metilo y *trans*-[Pt(py)₂Cl₂] en metanol a 25°C. En este caso se toma $n_{\text{CH}_3\text{I}} = 0$ para el CH₃OH y $s = 1$ para el CH₃I.

Se eligió el yoduro de metilo como un ejemplo de centro electrófilo moderadamente débil y el Pt(py)₂Cl₂ como un ejemplo de centro electrófilo muy débil.¹⁸⁰ La característica de un centro electrófilo débil es que reacciona rápidamente con nucleófilos altamente polarizables o blandos. Mientras que para centros electrófilos duros los mejores nucleófilos son las bases fuertes.

Las nucleofilias determinadas para el yoduro de metilo y para el bromuro de metilo presentan una relación lineal, con algunas desviaciones:

$$n_{\text{CH}_3\text{I}} = 1,4 n_{\text{CH}_3\text{Br}} \quad [14]$$

La Ecuación [14] muestra un aumento de la reactividad hacia el yoduro de metilo. Esto parece ser una consecuencia del efecto simbiótico.¹⁸¹ Un estado de transición que posee un grupo entrante débil y un grupo saliente débil tiene una estabilización extra. Como el ion yoduro es más débil que el ion bromuro, la pendiente de la ecuación [14] es mayor de la unidad.

Correlación de Ritchie

Los parámetros de Swain–Scott expresan la nucleofilia en un contexto limitado, ya que es una cuantificación que depende en gran medida del disolvente. Además en estas reacciones el ataque nucleófilo está acompañado de la ruptura de un enlace con el grupo saliente lo que llevó a Ritchie a sugerir que las reacciones S_N2 no son un buen modelo para el estudio de la nucleofilia.¹⁸² Ritchie propuso una

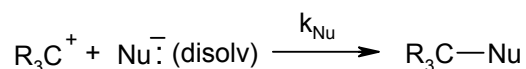
¹⁷⁹ R. G. Pearson, H. Sobel, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 319–326, 1968.

¹⁸⁰ R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533, 1963; *Science*, **151**, 172, 1966.

¹⁸¹ R. G. Pearson, y J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1827, 1967.

¹⁸² C. D. Ritchie, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 348–354, 1972.

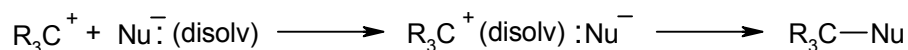
escala, N_+ , de reactividades de sistemas nucleófilo/disolvente como un todo sobre carbocationes (Ecuación [15]).



$$\log k_{Nu} = \log k_0 + N_+ \quad [15]$$

donde k_{Nu} es la constante de velocidad para la reacción de un carbocatión con un sistema nucleófilo dado (es decir, un nucleófilo dado en un disolvente determinado, k_0 es la constante de velocidad para la reacción del mismo catión con la molécula de agua y en disolución acuosa ($Nu^- = \text{agua}$), y N_+ es un parámetro característico del nucleófilo e independiente del catión. Una característica importante de esta correlación es la ausencia de un parámetro de susceptibilidad. Esta relación se cumple también para otros sustratos como compuestos carbonílicos¹⁸³ y compuestos aromáticos deficientes en electrones,¹⁸⁴ entre otros.

Parece que una serie bastante numerosa de electrófilos del tipo carbocatión, como iones tropilio, iones diazonio, ésteres así como cationes trifenilmetilo, cumplen la ecuación [15] a pesar de las grandes diferencias en velocidades absolutas. Este resultado, aunque aparentemente parece violar el principio de reactividad-selectividad, lo que pone de manifiesto es la complejidad de estos sistemas aparentemente sencillos. La etapa lenta en esta reacción puede ser la formación de un par iónico con reorganización del disolvente bajo fuerzas electrostáticas.^{185,186}



Ritchie estudió la reactividad de diferentes combinaciones entre cationes y nucleófilos observando la existencia de correlación según la ecuación [15], en donde

¹⁸³ C. D. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1170–1179, 1975.

¹⁸⁴ C. D. Ritchie, y M. Sawada, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3754–3761, 1977.

¹⁸⁵ A. Pross, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 776, 1976.

¹⁸⁶ N. S. Isaacs, y K. Javaid, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 839, 1983.

las reactividades de los nucleófilos son independientes de la estructura y reactividad del catión, hecho que refuerza la conclusión de que los valores de N_+ son medidas de una propiedad "inherente" de los sistemas nucleófilos. *A priori*, se sospecha que esta propiedad debe estar asociada con la solvatación del nucleófilo.

Los valores de N_+ de la Tabla 6 muestran como el poder nucleófilo está influenciado por el medio; el ion cianuro, por ejemplo, es casi 10^6 veces más reactivo en DMF que en agua. Los disolventes polares apróticos como la dimetilformamida, debido a su pobre capacidad para solvatar aniones, disminuirán menos la reactividad del nucleófilo de lo que lo harían disolventes de enlace de hidrógeno como alcohol o agua. Este efecto es paralelo a los cambios en los coeficientes de actividad de aniones nucleófilos debido a influencias del disolvente.

Tabla 6. Valores de N_+

| SISTEMA | N_+ | SISTEMA | N_+ |
|---|-------------------|--------------------------------------|-------|
| Agua | 0,00 (referencia) | MeO ⁻ /metanol | 7,5 |
| Metanol | 0,5 | N ₃ ⁻ /metanol | 8,5 |
| CN ⁻ /agua | 3,8 | CN ⁻ /DMSO | 8,6 |
| PhSO ₂ ⁻ /metanol | 3,8 | CN ⁻ /DMF | 9,4 |
| OH ⁻ /agua | 4,5 | PhSO ₂ ⁻ /MeOH | 10,7 |
| N ₃ ⁻ /agua | 5,4 | PhSO ₂ ⁻ /DMSO | 13,1 |
| CN ⁻ /metanol | 5,9 | | |

1.3.4. Efectos isotópicos

El estudio de la influencia que una sustitución isotópica tiene sobre la cinética de una reacción nos puede proporcionar importante información sobre la validez o no de un determinado mecanismo de reacción. La información que nos proporciona este tipo de estudios nos permite saber si un enlace se forma, se rompe o sufre algún cambio en la etapa lenta determinante de la velocidad de la reacción. Cuando los

enlaces que sufren algún cambio son los que corresponden a un átomo unido al hidrógeno, el efecto de reemplazar ^1H por ^2H (\equiv D, Deuterio) suele producir un cambio importante en la velocidad de reacción y pueden medirse de forma rutinaria. También pueden estudiarse efectos isotópicos en los que están implicados otros átomos, pero los efectos suelen ser muy pequeños y difíciles de cuantificar.

Todos los efectos isotópicos tienen su origen en la diferencia en las frecuencias de varios modos vibracionales de una molécula que surgen cuando un isótopo es sustituido por otro. Analizaremos en primer lugar el efecto de la sustitución isotópica sobre un enlace que se rompe durante la etapa determinante de la velocidad de una reacción, que se conoce como **efecto isotópico primario**.

Las contribuciones rotacional, traslacional y electrónica a la energía total de una molécula son prácticamente independientes de la sustitución isotópica, por lo que el cambio en la masa producido como consecuencia de una sustitución isotópica tiene un efecto muy pequeño sobre la energía total de una molécula. Por otra parte, las contribuciones vibracionales a la energía tienen una fuerte dependencia de la sustitución isotópica, y, tal como se mencionó anteriormente, los efectos isotópicos resultan principalmente de las diferencias en las frecuencias de vibración que se producen cuando un isótopo de un átomo se sustituye por otro en la molécula.

La sustitución isotópica no cambia la superficie de energía potencial electrónica, su único efecto consiste en la modificación de las masas nucleares. El efecto sobre frecuencias vibracionales surge porque estas son inversamente proporcionales a la masa reducida. Para realizar una estimación de la magnitud del efecto de la sustitución isotópica podemos considerar el modelo del oscilador armónico como primera aproximación, por lo que la energía de los distintos niveles vibracionales de la molécula vendrá dada por la ecuación:

$$E_n = (n+1/2)h\nu$$

donde n es el número cuántico vibracional. El nivel vibracional más bajo es el que corresponde a $n = 0$, y es el único poblado a temperaturas muy bajas. Su energía, conocida como energía del punto cero, es $E_0 = h\nu/2$. Si la vibración se representa a

través del modelo del oscilador armónico, para una molécula R-A, la frecuencia de vibración viene dada por la ecuación:

$$\nu = 1/(2\pi) \cdot (k/\mu)^{1/2}$$

donde k es la constante de fuerza del enlace y μ la masa reducida, $\mu = m_R m_A / (m_R + m_A)$. Consideremos en primer lugar el caso en que $A = H$ y $A^* = D$, ya que corresponde a una situación en la que el efecto es importante y, por lo tanto, uno de los más utilizados en la práctica. Como $m_R \gg m_H$ para la mayor parte de los fragmentos moleculares R, se pueden expresar las masas reducidas por:

$$\mu_{R-H} \approx m_H, \quad \text{y} \quad \mu_{R-D} \approx m_D$$

Como la constante de fuerza del enlace, k , es independiente del isótopo, la relación entre las frecuencias vibracionales en el punto cero es:

$$\frac{\nu_{R-H}}{\nu_{R-D}} \approx \sqrt{\frac{m_D}{m_H}} = \sqrt{2}$$

En el caso en que los enlaces R-H y R-D se hayan disociado totalmente en el estado de transición, la diferencia en las energías de activación será igual a la diferencia entre las energías del punto cero: $E_a^H - E_a^D = E_0^D - E_0^H$. Por lo tanto, a partir de la ecuación de Arrhenius se puede obtener la siguiente expresión para la relación de constantes de velocidad:

$$\frac{k_H}{k_D} = \exp \left[\frac{h(1 - 1/\sqrt{2})\nu_{R-H}N_A}{2RT} \right]$$

Consideremos en primer lugar que el átomo del grupo R unido al H o al D es un átomo de carbono. Un enlace C-H alifático tiene una frecuencia de tensión típica de $8,7 \times 10^{13} \text{ s}^{-1}$ o 2900 cm^{-1} . La sustitución de este valor en la ecuación anterior nos proporciona un valor de $k_H/k_D = 7,8$, que correspondería a un efecto isotópico máximo

para un proceso en el que el enlace C–H esté totalmente dissociado en el estado de transición. En la mayor parte de los casos no se alcanza este valor límite ya que el enlace no se rompe totalmente en el estado de transición, y la magnitud del efecto isotópico dependerá del grado de disociación del enlace en el estado de transición. Un cálculo similar para enlaces O–H y N–H da valores de k_H/k_D de 10,6 y 8,5, respectivamente.

Cuando la sustitución isotópica se realiza en una posición de la molécula que no interviene directamente en la reacción, el efecto isotópico suele ser mucho menor y se denomina **efecto isotópico secundario**. Al igual que en el caso anterior, el origen de este efecto isotópico está en la diferencia en las energías del punto cero entre los reactivos y el estado de transición.

Si la sustitución isotópica se realiza en las moléculas de disolvente, al efecto cinético resultante se le denomina **efecto isotópico del disolvente**. El más estudiado es el que resulta de la sustitución de $^1\text{H}_2\text{O}$ por $^2\text{H}_2\text{O}$ (D_2O). Estos dos disolventes tienen propiedades significativamente diferentes, por ejemplo, sus respectivos puntos de fusión son 0°C y $3,82^\circ\text{C}$, los puntos de ebullición 100 y $101,42^\circ\text{C}$, y sus productos iónicos $1,00 \times 10^{-14}$ y $1,54 \times 10^{-15}$. Las diferencias en los puntos de fusión y ebullición ponen de manifiesto la existencia de ciertas diferencias estructurales entre estos disolventes, mientras que la diferencia en pK_w indica que D_2O es un ácido más débil que el H_2O .

Los efectos isotópicos del disolvente pueden ser difíciles de interpretar, ya que son el resultado de distintas contribuciones.^{187,188,189,190} Una de estas contribuciones puede ser un efecto del medio, que probablemente es muy pequeño ya que H_2O y D_2O tienen una polaridad similar. Si en la reacción objeto de estudio intervienen un ácido o una base, su pK_a será diferente en H_2O y D_2O , la

¹⁸⁷ R. L. Schowen, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **9**, 275, 1972.

¹⁸⁸ K. B. J. Schowen, *Transition States of Biochemical Processes*, R. L. Schowen, y R. D. Gandour (eds), Plenum, New York, p. 225, 1978.

¹⁸⁹ A. J. Kresge, R. A. More O'Ferrall, y M. F. Powell, *Isotopes in Organic Chemistry*, E. Buncl, y C. C. Lee (eds), Elsevier, Amsterdam, p. 177, 1987.

¹⁹⁰ D. M. Quinn, y L. D. Sutton, *Enzyme Mechanism from Isotope Effects*, P. F. Cook (ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991.

concentración de especies reactivas también será distinta, y esto puede representar una contribución importante al efecto isotópico observado. Si un enlace O–H u O–D del disolvente se rompe en la etapa lenta determinante de la velocidad, entonces tenemos también la contribución de un efecto isotópico primario al efecto isotópico del disolvente.

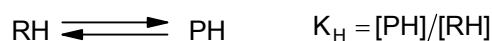
De lo visto anteriormente se puede concluir que los efectos isotópicos del disolvente pueden ser el resultado de la combinación de efectos isotópicos primarios y secundarios. Dada la dificultad de realizar un planteamiento teórico riguroso para el tratamiento de los efectos isotópicos del disolvente, se ha desarrollado una aproximación fenomenológica. Definimos el factor de fraccionamiento, Φ_i , como la relación entre D y H en la posición i del reactivo relativa a la relación entre D y H en el disolvente, es decir,

$$\Phi_i = \frac{[D]_i/[H]_i}{[D]_s/[H]_s}$$

si la fracción molar de D en el disolvente la denotamos por x , entonces $x = [D]_s/([D]_s+[H]_s)$, o bien, $[D]_s/[H]_s = x/(1-x)$. Sustituyendo en la ecuación anterior queda,

$$\Phi_i = \frac{[D]_i}{[H]_i} \frac{1-x}{x} \quad [16]$$

Consideremos, en primer lugar, el equilibrio en H_2O entre un reactivo RH y un producto PH,



y en D_2O ,



El efecto isotópico del disolvente sobre el equilibrio se define como:

$$\frac{K_H}{K_D} = \frac{[PH][RD]}{[PD][RH]} \quad [17]$$

A partir de la ecuación 16 podemos definir los factores de fraccionamiento para las posiciones R y P, resultando:

$$\Phi_R = \frac{[RD]}{[RH]} \frac{1-x}{x} \quad [18a]$$

$$\Phi_P = \frac{[PD]}{[PH]} \frac{1-x}{x} \quad [18b]$$

Combinando estas dos ecuaciones con la anterior obtenemos para el efecto isotópico del disolvente:

$$\frac{K_H}{K_D} = \frac{\Phi_R}{\Phi_P} \quad [19]$$

Para generalizar este resultado para obtener el efecto isotópico en mezclas H₂O/D₂O, definimos la constante de equilibrio K_x a través de la ecuación:

$$K_x = \frac{[PH] + [PD]}{[RH] + [RD]} \quad [20]$$

Por sustitución de las definiciones de K_D y K_H en la ecuación [20], y utilizando las ecuaciones [18a] y [18b] y [19] se obtiene:

$$K_x = K_H \frac{(1-x + x\Phi_P)}{(1-x + x\Phi_R)} \quad [21]$$

La extensión de estos resultados al estudio de las velocidades de reacción se basa en la consideración de equilibrio que se realiza en la teoría del estado de transición,

obteniéndose un resultado similar donde las constantes de equilibrio en la ecuación [21] son reemplazadas por constantes de velocidad. Kresge¹⁹¹ ha generalizado este razonamiento, obteniendo la ecuación:

$$\frac{k_x}{k_H} = \frac{\prod^P (1 - x + x\Phi_P)}{\prod^R (1 - x + x\Phi_R)} \quad [22]$$

donde en el denominador aparece un término de la forma $(1 - x + x\Phi_i)$ para cada posición de los reactivos en la que existan protones que puedan intercambiar con el disolvente, y términos análogos en el numerador para cada una de las posiciones del estado de transición. Si el factor de fraccionamiento de una determinada posición no cambia, su contribución se simplifica, y si el disolvente actúa como reactivo el término correspondiente desaparece, ya que el factor de fraccionamiento del disolvente es, por definición, igual a la unidad.

Los factores de fraccionamiento pueden medirse en el caso de especies estables,¹⁹² pero no en el caso de los estados de transición, para los cuales hay que postular un valor sobre la base de un determinado modelo. La ecuación [22] en la práctica no se utiliza para predecir el valor del efecto isotópico del disolvente, si no que, una vez conocido el valor del efecto isotópico del disolvente, el ajuste de los datos de k_x frente a x nos permite obtener información sobre el número de protones implicados en la etapa determinante de la velocidad y su papel en el mecanismo de reacción.^{193,194}

¹⁹¹ A. J. Kresge, *Pure Appl. Chem.*, **8**, 243, 1964.

¹⁹² A. J. Kresge, *Pure Appl. Chem.*, **8**, 243, 1964.

¹⁹³ B. D. Batts, V. Gold, *J. Chem. Soc. A*, 984, 1969.

¹⁹⁴ R. L. Schowen, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **9**, 275, 1972.

1.3.5. Tiempos de vida de los intermedios de reacción. Influencia sobre el mecanismo

La relación entre los tiempos de vida de los intermedios y la naturaleza de los mecanismos, en etapas o concertado, ha sido objeto de estudio por W. P. Jencks y colaboradores. Si un intermedio se descompone a través de un proceso unimolecular con una constante de velocidad mayor que 10^{13} s^{-1} , (frecuencia vibracional límite), o desaparece a través de una etapa bimolecular con una constante de velocidad mayor que $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (velocidad de difusión límite), entonces ese intermedio debe evitarse y la reacción en la que está implicado debe considerarse como concertada.¹⁹⁵ Por otra parte si un intermedio tiene un tiempo de vida relativamente grande bajo ciertas condiciones de reacción, entonces puede existir. El problema mecanicista que se plantea consiste en saber si un determinado intermedio está implicado en una reacción, o si su formación se evita a través de una etapa concertada de menor energía. Aun cuando esa etapa no sea “forzada”. Esta cuestión no está limitada únicamente a reacciones catalizadas por ácidos o bases, aunque aquí analizaremos algunas reacciones de este tipo, ya que son las de mayor interés para el análisis de nuestros resultados. En estos ejemplos veremos como las magnitudes relativas de los coeficientes de Bronsted constituyen una importante herramienta a la hora de proponer un mecanismo.

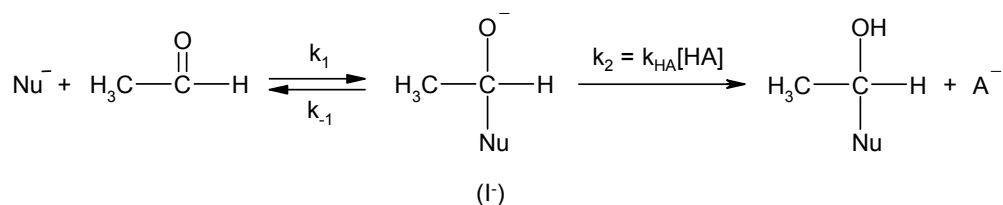
Adición reversible al grupo carbonilo

Se han estudiado una gran cantidad de reacciones de adición de nucleófilos al grupo carbonilo así como sus procesos inversos (eliminación). Normalmente estas reacciones están catalizadas por ácidos y/o bases. Se puede escribir un mecanismo general en dos etapas, tal como se muestra en el siguiente esquema:^{196,197}

¹⁹⁵ W. J. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 425, 1976.

¹⁹⁶ W. J. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 425, 1976.

¹⁹⁷ W. J. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 161, 1980.



Para un nucleófilo dado el mecanismo está determinado por el tiempo de vida del intermedio, I⁻; que a su vez depende de la capacidad para actuar como grupo saliente de Nu⁻ (k₋₁), y la velocidad de protonación de I⁻ (k_{HA} [HA]). Cuando el nucleófilo es fuerte, y por tanto mal grupo saliente no es expulsado rápidamente de I⁻, siendo la protonación de I⁻ más rápida que el proceso inverso a la adición nucleófila, por tanto k₁ es la etapa determinante de la velocidad y no se observa catálisis.

La introducción de grupos que retiran carga en el nucleófilo aumenta la facilidad de Nu⁻ para actuar como grupo saliente y k₋₁ aumenta. Como ΔG[‡]₋₁ se hace menor, la etapa dos es ahora, la determinante de la velocidad. Así, cuando I⁻ se hace suficientemente inestable hacia el proceso inverso, los tampones ácidos (HA) pueden aumentar la velocidad total de la reacción por captura del intermedio o por competencia con k₋₁. A pequeñas concentraciones de tampones ácidos débiles, aumenta la velocidad de la reacción por aumento de la velocidad de la etapa dos. Estos ácidos presentan catálisis ácida general con un valor de α pequeño. A grandes concentraciones de HA y para ácidos fuertes, la etapa dos es muy rápida (k_{HA} ≈ 5x10⁹ M⁻¹s⁻¹) siendo la etapa uno la determinante de la velocidad. La catálisis ácida desaparece y α tiende a cero. La representación de Bronsted es una curva de Eigen como se puede ver en la Figura 5.

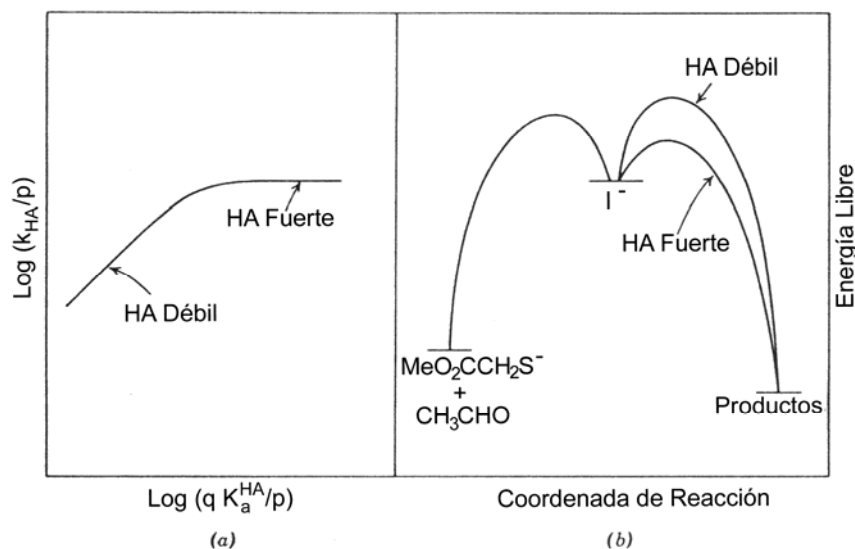


Figura 5. (a) Esquema del diagrama de Bronsted–Eigen para la reacción de adición de metilmercaptoacetato al acetaldehído catalizada por ácidos generales.¹⁹⁸ (b) Diagrama de energía libre frente a la coordenada de reacción para el mismo proceso mostrando un cambio en la etapa determinante de la velocidad.

El mecanismo de captura, con su curva de Eigen, es corriente para reacciones catalizadas por ácidos y bases que transcurren en varias etapas. Jencks^{199,200,201,202} observó que muchas de estas reacciones tienen la característica de que la etapa de transferencia protónica de control por difusión es la determinante de la velocidad, mientras que la reacción total es lenta debido a la existencia de un equilibrio previo que es desfavorable.

Para los nucleófilos que son mejores grupos salientes que los anteriores, k_{-1} es tan grande que el tiempo de vida de I^- se hace muy corto respecto a los procesos difusionales. Esto provoca un cambio de mecanismo, del de captura del intermedio por el ácido a un mecanismo en el que se produce una asociación previa del ácido

¹⁹⁸ H. F. Gilbert, y W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7931, 1977.

¹⁹⁹ W. J. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 425, 1976.

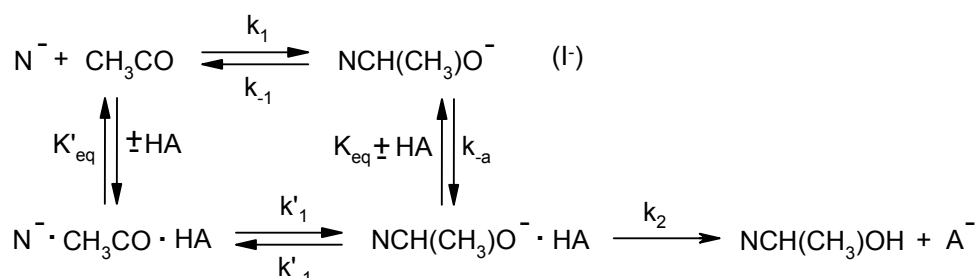
²⁰⁰ W. J. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 161, 1980.

²⁰¹ W. J. Jencks, *Chem. Soc. Rev.*, **10**, 345, 1981.

²⁰² J. P. Richard, y W. J. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4689, 1982; 4691, 1982; **106**, 1383, 1396, 1984.

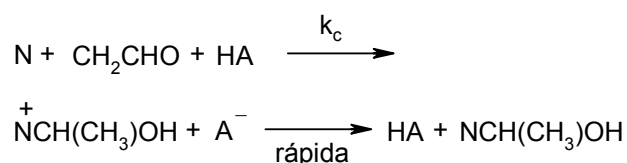
HA a través de enlaces de hidrógeno facilitando así la formación del intermedio de adición con el nucleófilo a través de un camino de menor energía. Este tipo de mecanismo se conoce con el nombre de mecanismo de preasociación.²⁰³

En el siguiente esquema se representa la competencia entre los mecanismos de captura y preasociación:



El intermedio I^- es tan inestable que se sigue un camino de menor energía ($\text{K}'_{\text{eq}}k'_1$) hacia el intermedio más estable ($\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}^- \cdot \text{HA}$) evitando así la formación del intermedio I^- . Se observa catálisis general por HA. El coeficiente de Bronsted para ácidos de $\text{pK}_a < 10$ es pequeño. Con ácidos débiles k_2 es determinante de la velocidad, y α aumenta.

Para los nucleófilos neutros, que son relativamente más débiles y mejores grupos salientes, la barrera para k_1 es probablemente muy pequeña y el intermedio zwitteriónico, I^\pm , no tiene existencia independiente. En este caso, el ataque nucleófilo y la protonación por HA se convertirá en un proceso concertado como se muestra en el siguiente esquema:

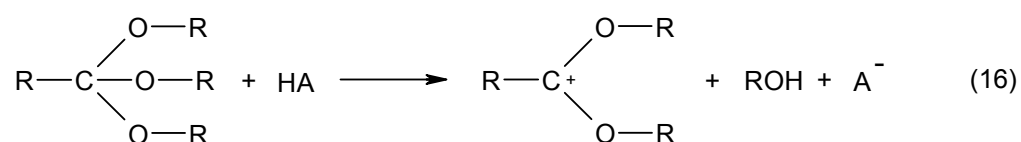


El coeficiente de Bronsted tiene un valor más alto que en los casos anteriores.

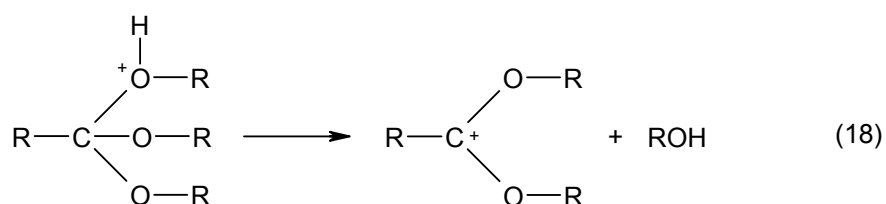
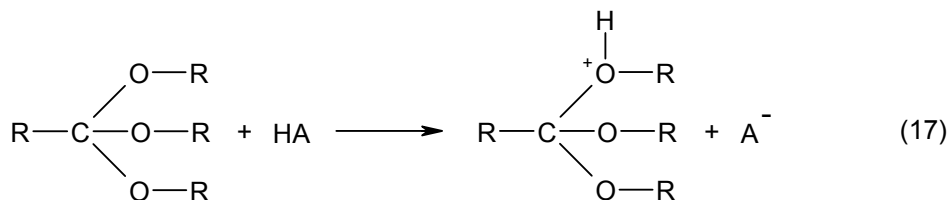
²⁰³ W. P. Jencks, y K. Salvensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1419, 1971.

Diagramas de coordenadas de reacción multidimensionales

Se puede obtener una visión diferente de las reacciones concertadas y en etapas, a partir de diagramas en los que se representa la relación entre la energía y los distintos cambios que tienen lugar en los enlaces. Un ejemplo de este tipo de diagramas lo constituyen los denominados diagramas de More O'Ferrall-Jencks. La utilización de estos diagramas puede ilustrarse mediante el análisis de un ejemplo concreto, como puede ser la reacción de hidrólisis de ortoésteres catalizada por ácidos, que transcurre a través de un mecanismo en el cual se forma un carbocatión en la primera etapa:



En esta reacción hay implicados dos cambios importantes en lo que se refiere a enlaces: (1) la transferencia protónica del ácido a un átomo de oxígeno de un grupo éter del sustrato, y (2) ruptura de un enlace carbono-oxígeno del sustrato. Estos cambios pueden tener lugar simultáneamente en una única etapa, tal como se muestra en la reacción (16), o bien en dos etapas, representadas por las reacciones (17) y (18). Estas dos posibilidades mecanicistas pueden visualizarse en un diagrama de More O'Ferrall-Jencks como el que se recoge en la Figura 6.



En esta figura (figura 6) los reactivos, el ácido y el ortoéster (SOR), se sitúan en la posición designada como A en la esquina superior derecha del diagrama; y los productos, el dialcoxicación (S^+), el alcohol y la base conjugada del ácido, se sitúan en la posición designada como C en la esquina inferior izquierda del diagrama. En la esquina superior izquierda, designada como B, se sitúan los intermedios de reacción para el proceso en etapas. El camino $A \rightarrow B$ representa la coordenada correspondiente a la transferencia protónica, y en el camino $B \rightarrow C$ se representan los cambios que tienen lugar en el enlace carbono-oxígeno. La energía se representaría en el eje perpendicular al plano que definen las dos coordenadas descritas anteriormente, pero suelen utilizarse líneas de contorno de igual energía tal como se muestra en la figura 6. El mecanismo en etapas para el paso de reactivos a productos seguiría los bordes de este diagrama, partiendo de A hacia el intermedio B a través de un estado de transición 1, y posteriormente de B hacia los productos C a través de otro estado de transición 2. Sin embargo, si la reacción tiene lugar a través de un mecanismo concertado, la reacción va de reactivos a productos a través de la diagonal pasando por un único estado de transición.

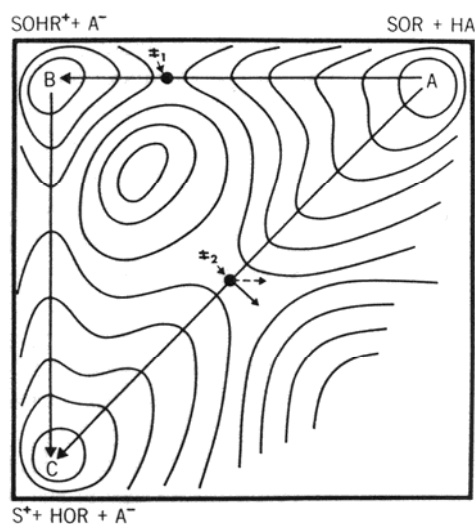


Figura 6. Diagrama de More O'Ferrall-Jencks para la reacción de hidrólisis de ortoésteres.

Este tipo de diagramas, como el que acabamos de describir, son utilizados con mucha frecuencia como ayuda para determinar mecanismos de reacción y analizar la estructura de los estados de transición.

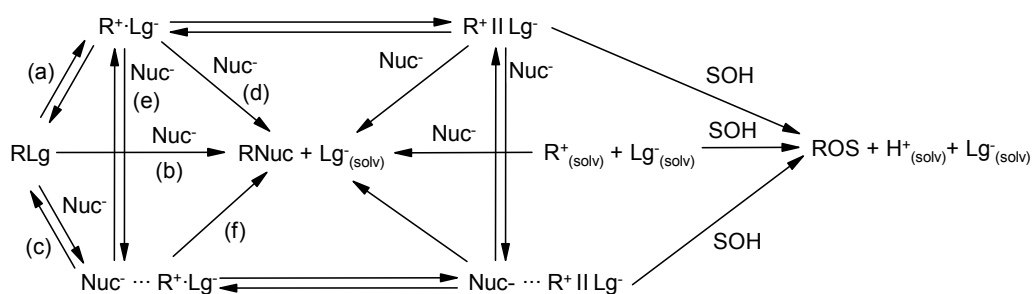
1.4. Reacciones de adición nucleófila

1.4.1. Ataque nucleófilo sobre átomos de carbono saturados

Para las reacciones de sustitución nucleófila sobre átomos de carbono alifáticos Ingold y Hughes describieron dos mecanismos principales, un proceso concertado S_N2 ($A_N D_N$) y un proceso en etapas S_N1 ($D_N + A_N$). Tal como hemos visto en el apartado anterior, reacción concertada es aquella en la que la ruptura y formación de enlaces tiene lugar en una única etapa elemental, y por lo tanto existirá un único estado de transición. Si además, el grado de ruptura y formación de enlaces en el estado de transición ha tenido lugar en la misma extensión, el proceso se denomina sincrónico. Para un proceso S_N1 la situación es más complicada, ya que

tiene lugar en dos etapas. En la primera de ellas tiene lugar la formación de un carbocatión, que posteriormente sufre un ataque nucleófilo.

Hoy en día se sigue utilizando esta clasificación realizada inicialmente por Ingold y colaboradores. Sin embargo, se sabe que la mayor parte de las reacciones nucleófilas que transcurren a través de un intermedio catiónico no se ajustan perfectamente a la descripción realizada por Ingold para las reacciones S_N1 , sino que tienen características intermedias entre las que corresponden a un mecanismo S_N1 y a un mecanismo S_N2 . La complejidad de los mecanismos de sustitución nucleófila alifática se pone de manifiesto en el Esquema 8 elaborado por Winstein²⁰⁴ sobre la base de esquemas más simples desarrollados por Hughes, Ingold, y otros.²⁰⁵ En este esquema se tiene en cuenta la posible formación de distintos tipos de pares iónicos: pares iónicos de contacto, representados por $R^+ \cdot Lg^-$, y pares iónicos separados por una molécula de disolvente, representados mediante $R^+ \parallel Lg^-$.



Esquema 8. Sustitución nucleófila sobre átomos de carbono saturado.

El sustrato RLg puede sufrir una reacción S_N2 directa ($A_N D_N$) que sería la que tiene lugar a través del proceso (b), o se puede ionizar sin asistencia del nucleófilo a través de la reacción S_N1 ($D_N + A_N$) representada por el proceso (a). Entre estos dos mecanismos límite hay una situación intermedia, que corresponde al proceso (c) y en el cual un nucleófilo asiste la ionización. La complicación de este esquema surge del

²⁰⁴ T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper Collins Publishers, 3rd Ed. 1987.

²⁰⁵ N. Isaacs, *Physical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, 2nd Ed. 1995.

hecho de que la sustitución puede tener lugar en cualquiera de las tres formas en las que se encuentra el carbocatión: par iónico, par iónico separado por el disolvente y el carbocatión libre.

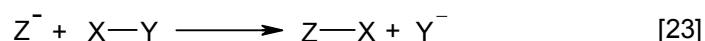
Por otra parte Sneen y Larsen^{206,207,208} sugieren que el esquema es aún más complejo, y de acuerdo con sus hipótesis, las reacciones que aparentemente transcurren a través de un mecanismo S_N2 en realidad tienen lugar a través de una etapa limitante que consiste en un ataque nucleófilo sobre un par iónico. Sin embargo, esta hipótesis ha sido descartada por el hecho de que la ionización de haluros de alquilo primarios tiene una barrera de activación comprendida entre 15 y 40 kcal mol⁻¹ (63–170 kJ mol⁻¹), barrera que es más alta que la observada.^{209,210}

Este comportamiento complejo que se observa en las reacciones de sustitución nucleófila, nos sugiere la existencia de un continuo de reactividad entre lo que nosotros designamos como un mecanismo S_N1 “puro” y un mecanismo S_N2 “puro”, y para un determinado proceso el mecanismo va a depender del disolvente y de las estructuras de los reactivos.

1.4.2. Ataque nucleófilo sobre heteroátomos

Halógenos

El conjunto de reacciones que se clasifican como sustituciones nucleófilas pueden representarse mediante la siguiente ecuación:



²⁰⁶ R. A. Sneen, J. W. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 362, 1969.

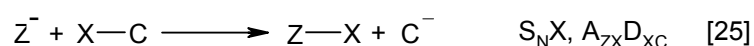
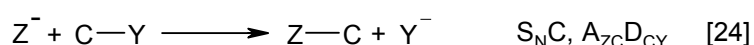
²⁰⁷ R. A. Sneen, J. W. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6031, 1969.

²⁰⁸ R. A. Sneen, *Acc. Chem. Res.*, **6**, 46, 1973.

²⁰⁹ M. H. Abraham, D. J. McLennan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 873, 1977.

²¹⁰ D. J. McLennan, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 281, 1976.

donde Z es un nucleófilo y X–Y una molécula de sustrato. En el caso concreto de sustratos que contienen un átomo de carbono pueden darse dos situaciones, que son las que se reflejan en las ecuaciones [24] y [25]:



Estas dos posibilidades ponen de manifiesto la existencia de dos centros electrófilos en la reactividad de compuestos que contengan el enlace C–X frente a distintos nucleófilos. Sin embargo, cuando se habla de sustituciones nucleófilas generalmente se quiere indicar la situación correspondiente a la ecuación [24], que es la reacción de sustitución nucleófila en el carbono analizada en el apartado anterior. Este tipo de reacciones en particular ha sido objeto de investigaciones teóricas y experimentales durante mucho tiempo, y son reacciones que describen en detalle la mayor parte de los libros de texto, que sin embargo no suelen mencionar la otra posibilidad.

La segunda situación, que es la indicada en la ecuación [25], representa la reacción de sustitución nucleófila sobre un átomo X, en la cual el átomo de carbono juega el papel de grupo saliente. Este tipo de reacciones fueron designadas por N.S. Zefirov y D. I. Makhon'kov²¹¹ como reacciones X-fílicas ($S_N X, A_{ZX} D_{XC}$). Algunas reacciones de este tipo, como las reacciones de transferencia protónica (reacciones protofílicas, $A_{ZH} D_{HC}$), consistentes en la abstracción de un protón han sido muy estudiadas, sin embargo otro tipo de reacciones X-fílicas como por ejemplo, las reacciones halogenofílicas donde X es un átomo de halógeno son mucho menos familiares.

²¹¹ N. S. Zefirov, y D. I. Makhon'kov, *Chem. Rev.*, **82**, 615–624, 1982.

En el caso del enlace C–X, tal como se refleja en la ecuación [25], la reacción tiene lugar a través de la formación de un carbanión, por lo que la presencia de sustituyentes sobre el carbono que estabilicen este carbanión favorecen las reacciones X-fílicas. En la bibliografía no se han encontrado ejemplos para los que X = F,^{212,213} hecho que puede asociarse con la fuerza del enlace C–F, y con la carga parcial negativa existente sobre el átomo de flúor en la mayor parte de las moléculas. En realidad la dirección de la polarización del enlace carbono-halógeno (C^{δ+}—Hal^{δ-}) no es favorable para estos procesos “halogenofílicos”. Los datos experimentales muestran que el orden de reactividad para estos procesos normalmente es: I > Br >> Cl.^{214,215,216} Sin embargo, el orden de reactividad de los halógenos no se conserva en todos los casos, y, además, depende de la naturaleza del nucleófilo utilizado. Por ejemplo, en la reacción de α-halosulfonas con un gran número de nucleófilos, el orden de reactividad es Br > I >> Cl.^{217,218} Esto puede explicarse en función de la fortaleza de los enlaces que se forman y se rompen (C–Hal, Hal–Z) en el estado de transición.

Una situación más favorable se encuentra en los sistemas en los que los halógenos se encuentran unidos directamente a un átomo de nitrógeno o a un átomo de oxígeno, ya que en estos casos la diferencia de electronegatividades no es tan grande. Así, se ha puesto de manifiesto que para compuestos que tienen el grupo N–F son posibles reacciones de sustitución nucleófila sobre el átomo de flúor.²¹⁹

Tanto los agentes fluorantes de este tipo (N–F) como aquellos en los que el flúor está unido a un átomo de oxígeno (O–F) se consideran habitualmente como agentes fluorantes electrófilos (F^{δ+}). Sin embargo, la implicación de un átomo de flúor

²¹² J. F. Liebman, B. B. Jarvis, *J. Fluorine Chem.*, **5**, 41, 1975.

²¹³ J. F. Liebman, *J. Fluorine Chem.*, **5**, 55, 1975.

²¹⁴ R. Tanaka, M. Rodgers, R. Simonaitis, S. I. Millar, *Tetrahedron*, **27**, 2651, 1971.

²¹⁵ I. Taeko, S. I. Millar, *J. Org. Chem.*, **43**, 871, 1978.

²¹⁶ R. Tanaka, S. A. Zheng, K. Kawagushi, T. J. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1714, 1980.

²¹⁷ B. B. Jarvis, B. A. Marien, *J. Org. Chem.*, **41**, 2182, 1976.

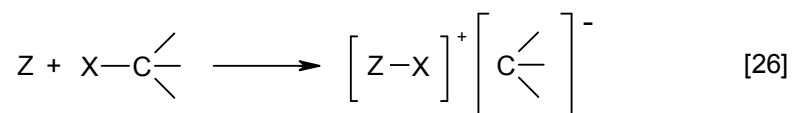
²¹⁸ B. B. Jarvis, B. A. Marien, *J. Org. Chem.*, **42**, 2676, 1977.

²¹⁹ Juan M. Antelo, Juan Crugeiras, J. Ramón Leis, y Ana Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2071–2076, 2000.

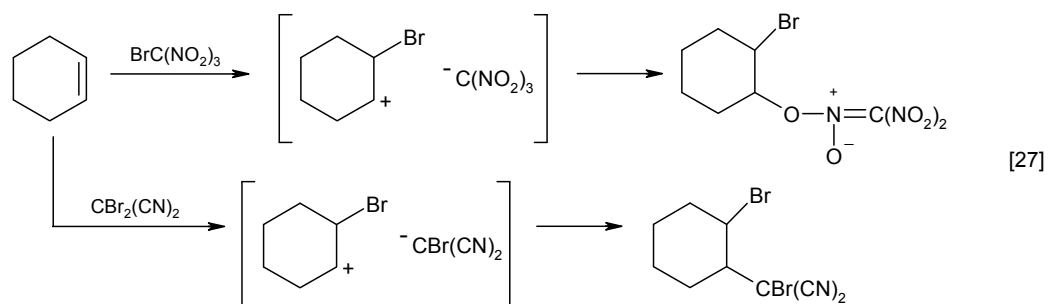
con una carga parcial positiva en la reacción con nucleófilos ha sido objeto de un importante debate en la bibliografía. El valor más alto de electronegatividad en la escala de Pauling para el átomo de flúor no permite justificar la polaridad del enlace ($N^{\delta-}-F^{\delta+}$) propuesta para explicar la capacidad de estos compuestos para transferir "F⁺" a centros nucleófilos. Una situación similar, aunque no tan drástica, se encuentra en el caso de agentes clorantes tales como las N-cloraminas, en las cuales la electronegatividad del átomo de cloro es ligeramente superior a la del nitrógeno. En este caso la reactividad observada presenta una gran similitud con la observada en el caso del flúor.

Estas reacciones son sensibles al cambio en la estructura del nucleófilo. A partir de datos experimentales se puede concluir que los nucleófilos blandos son más reactivos frente a los halógenos.

Es importante destacar que los compuestos no cargados pueden actuar como nucleófilos en reacciones X-fílicas (Ecuación [26]). En este caso la reacción tiene lugar con separación de carga y formación de un par iónico (ecuaciones [25] y [26]).

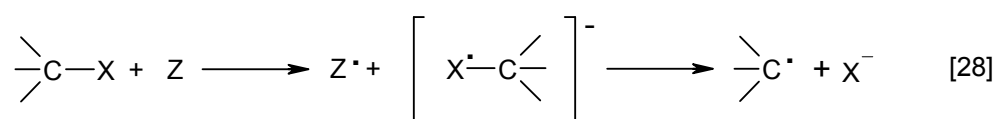


Algunos casos de adición electrófila al doble enlace también pueden considerarse como reacciones X-fílicas, siendo la siguiente ecuación un ejemplo:



Hay que señalar que la asignación del mecanismo X-fílico, frecuentemente sólo se basa en las estructuras de los compuestos inicial y final sin un examen cuidadoso de las etapas del mecanismo. Por ejemplo, las etapas X-fílicas han sido proporcionadas por el aislamiento del producto debido a la transferencia de un halógeno “positivo” desde un átomo de carbono del sustrato al nucleófilo con la formación de un carbanión.

En la mayor parte de los casos no se conoce bien el mecanismo. Se ha propuesto un mecanismo de transferencia electrónica simple (SET) tal y como se muestra en la Ecuación [28]. Este mecanismo fue postulado basándose en la estructura de los productos de reacción, pero son necesarios estudios especiales para distinguir este camino mecanicista.

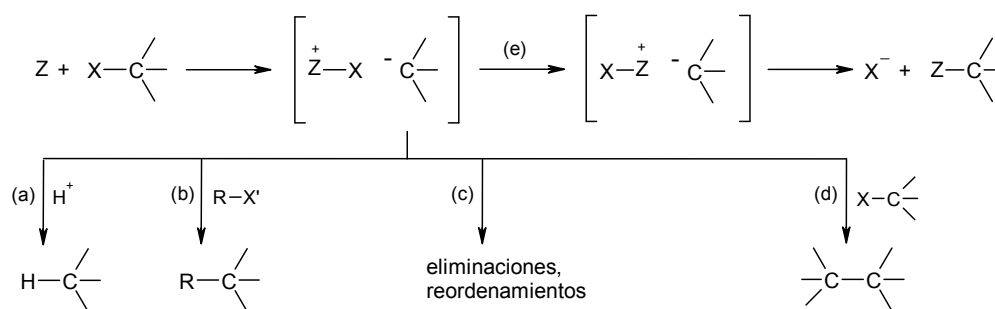


Las reacciones X-fílicas tienen gran importancia desde el punto de vista sintético, ya que su uso puede estar relacionado con el método de: (i) “X-ación (por ejemplo, halogenación, cianación)” de los grupos nucleofílicos y (ii) la generación de un carbanión y su utilización con fines sintéticos.

De acuerdo con las ecuaciones [26] y [27], es posible efectuar una transferencia de X a nucleófilos cargados y no cargados. En el primer caso da lugar a

la formación de un enlace C–X en un compuesto neutro; en el segundo caso el resultado es la formación de un ion **onium (quasi-onium)**.

La evolución de un carbanión depende de su estructura y reactividad, así como de la presencia de reactivos adicionales en el medio de reacción. Si el carbanión formado es suficientemente estable y débilmente nucleófilo, el resultado de la reacción será el aislamiento de la sal de este carbanión con su contraión. Sin embargo, en la mayoría de los casos este no es resultado debido a la gran reactividad de las especies carbaniónicas.



Esquema 9

Normalmente el carbanión es atrapado por un protón, que puede ser extraído de cualquier especie dadora de protones. El resultado de esta etapa es la reducción del enlace C–X del sustrato (Esquema 9, etapa (a)). La adición de agentes alquilantes electrófilos da lugar a los productos de alquilación del carbanión (Esquema 9, etapa (b)). El ataque X-fílico con formación de carbanión puede estar seguida por α o β eliminación del ion haluro o algún otro grupo saliente (Esquema 9, etapa (c)) o por un reordenamiento del carbanión.

También se observó que existe la posibilidad de que se produzca la dimerización (Esquema 9, etapa (d)). En este caso el carbanión intermedio puede reaccionar con una segunda molécula de sustrato para dar un dímero como producto de sustitución.

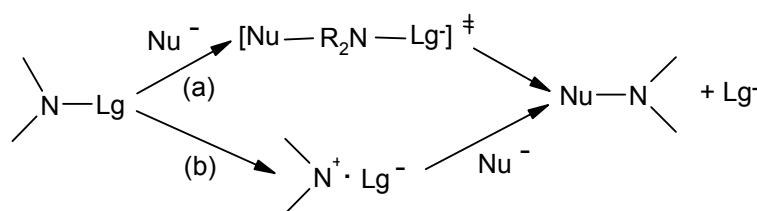
Por último, el resultado de un proceso X-fílico para un nucleófilo no cargado, es la formación de un par iónico (Esquema 9), que sufre reorientación de las especies

cargadas (Esquema 9, etapa (e)) para dar un nuevo par iónico seguido de la formación de un producto de sustitución que es idéntico al formado por una sustitución clásica. Si el carbanión es de naturaleza bidentada, este mecanismo puede dar un producto en el que el grupo nucleófilo se une con otro centro reactivo de este carbanión. Por lo tanto, la gran variedad en la reactividad de los procesos X-fílicos proporciona una herramienta útil para la síntesis de moléculas orgánicas.

Nitrógeno

A pesar de tener un par de electrones no compartido, el nitrógeno trivalente puede actuar como electrófilo. De hecho, se han estudiado reacciones de sustitución nucleófila sobre átomos de nitrógeno análogas a las que tienen lugar sobre átomos de carbono sp^3 , aunque los estudios cinéticos existentes son muy limitados.^{220,221,222,223,224}

Las dos posibilidades límite se muestran en el Esquema 10, donde el camino (a) corresponde a la reacción concertada, en la cual se produce el ataque nucleófilo y la salida del grupo saliente al mismo tiempo, y el (b) corresponde a una etapa de ionización en el que se forma un par iónico que posteriormente es atacado por un nucleófilo. Ambas posibilidades han sido estudiadas, y para ambas existen ejemplos en la bibliografía.^{225,226}



Esquema 10

²²⁰ J. S. Helmick, K. A. Martin, J. L. Heinrich, y M. Novak, *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, 3459, 1991.

²²¹ J. S. Helmick, y M. Novak, *J. Amer. Soc.*, **56**, 2925, 1991.

²²² J. H. Krueger, P. F. Blanchet, A. P. Lee, y B. A. Sudbury, *Inorganic Chem.*, **12**, 2714, 1973.

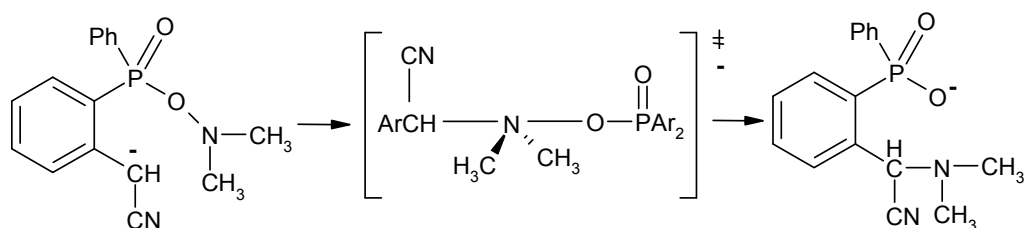
²²³ J. H. Krueger, B. A. Sudbury, y P.F. Blanchet, *J. Amer. Chem. Soc.*, **96**, 5733, 1974.

²²⁴ B. A. Sudbury, y J. H. Krueger, *Inorganic Chem.*, **13**, 1736, 1974.

²²⁵ M. Panda, M. Novak, J. Magoniski, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4524, 1989.

²²⁶ R. Ulbrich, M. Famulok, F. Bosold, G. Boche, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1689, 1990.

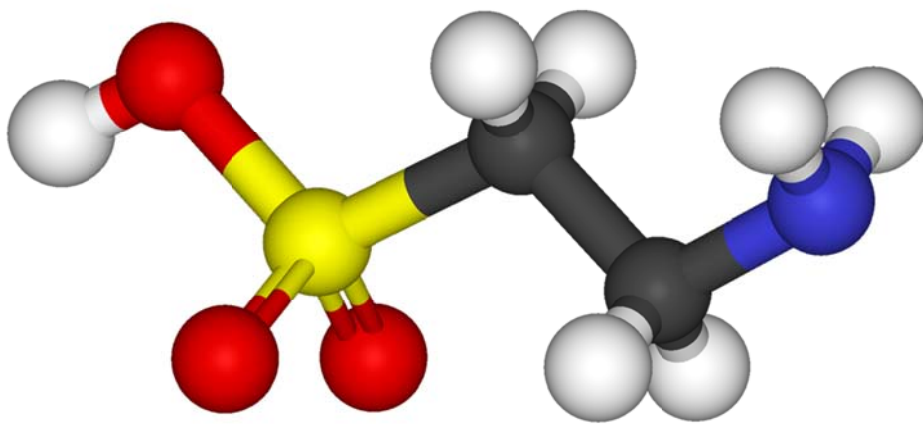
La primera evidencia experimental de una reacción de sustitución nucleófila S_N2 sobre un átomo de nitrógeno neutro lo proporcionaron los estudios de Beak y Li²²⁷ sobre la reacción que se muestra en el Esquema 11.



Esquema 11

A partir de los resultados obtenidos en una serie de experimentos en los que realizaron distintas sustituciones isotópicas, llegan a la conclusión de que la transferencia del nitrógeno tiene lugar de forma concertada, proponiendo para el estado de transición una estructura bipiramidal trigonal como la que se recoge en el Esquema 11. La geometría de este estado de transición es similar a la de una reacción de sustitución nucleófila S_N2 clásica.

²²⁷ P. Beak, J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2796, 1991.



Capítulo 2:

Reacción de desproporción de la N-clorotaurina

2. Reacción de desproporción de la N-clorotaurina

El interés en la química de las N-cloraminas se ha incrementado en la última década como resultado de estudios que indican que estos agentes oxidantes son producidos por neutrófilos, monocitos, y probablemente también por eosinófilos y otros tipos de leucocitos.^{1,2,3} Estos constituyen un grupo importante de sustancias oxidantes producidas por los leucocitos y, junto otras especies oxidantes, juegan un papel importante en la defensa de los organismos frente a las infecciones.⁴

Las N-cloraminas se forman por reacción del HOCl con la amina correspondiente,^{5,6,7} siendo bastante estables en medio neutro o ligeramente básico. Sin embargo, en condiciones más básicas se descomponen dando como productos de reacción un aldehído, amoníaco e ion cloruro.^{8,9} En medio ácido tiene lugar la reacción de desproporción de las N-cloraminas dando lugar a las N,N-dicloraminas. Estas reacciones de desproporción han sido estudiadas por varios autores^{10,11,12,13,14}

¹ J. Everse, K. E: Everse, M. B. Grisham, *Peroxidases in Chemistry and Biology*, Vol. I Chapter 4, CRC Press., Inc., 1991.

² S. L. Hazen, A. d'Avignon, M. M. Anderson, F. F. Hsu, y J. W. Heinecke, *J. Biol. Chem.*, **273**, 4997–5005, 1998.

³ A. N. Mayeno, A. J. Curran, R. L. Robers, y C. S. Foote, *J. Biol. Chem.*, **264**, 5660–5668, 1984.

⁴ J. Everse, K. E: Everse, M. B. Grisham, *Peroxidases in Chemistry and Biology*, Vol. I Chapter 4, CRC Press., Inc., 1991.

⁵ I. Weil, y J. C. Moris, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1664, 1949.

⁶ D. W. Margerum, E. T: Gray, y R. P. Huffman, in *Organometals and Organometalloids, Occurrence and Fate in the Environment*, ed. F. E. Brinckman and J. M. Bellama, ACS Symposium Series 82, American Society, Washintong D. C., p. 278, 1978.

⁷ J. M. Antelo, F. Arce, y M Parajó, *Int. J. Chem. Kinet*, **27**, 637, 1995.

⁸ P. Kovacic, M. K. Lowery, y K. W: Field, *Chem. Rev.*, **70**, 639, 1970.

⁹ R. V. Hoffman, R. A. Bartsch, y B. R. Cho, *Acc. Chem. Res.*, **22**, 211, 1989.

¹⁰ E. T. Gray, D. W. Margerum, y R. P. Huffman, in *Organometals and Organometalloids, Occurrence and Fate in the Environment*, ed. F. E. Brinckman and J. M. Bellama, ACS Symposium Series 82, American Society, Washintong D. C., p. 264, 1978.

¹¹ R. L. Valentine, y C. T. Jafvert, *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 691, 1988.

¹² J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez, y A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **21**, 343, 1989.

¹³ J. M. Antelo, F. Arce, M. Parajó, y P. Rodríguez, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **101**, 1031, 1992.

¹⁴ J. M. Antelo, F. Arce, M. Parajó, P. Rodríguez, y A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **24**, 991, 1992.

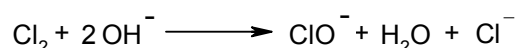
aunque el mecanismo por el cual las N-cloraminas dan lugar a las N,N-dicloraminas todavía no está claro.

En este trabajo se estudiará la reacción de formación de derivados N-clorados de la taurina (TauNH_2), así como de su estabilidad, ya que tiene gran importancia desde el punto de vista bioquímico. Se han elegido estos derivados de la taurina, la N-clorotaurina (TauNHCl) y la N,N-diclorotaurina (TauNCl_2), por ser los componentes más importantes que se forman por reacción del cloro generado por el sistema $\text{MPO}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cl}^-$ con la taurina, aminoácido que se encuentra en el organismo en concentraciones mayores que los demás aminoácidos.^{15,16}

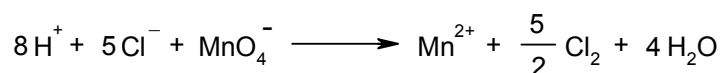
Se intentará establecer el mecanismo de la reacción de desproporción de la N-clorotaurina para dar N,N-diclorotaurina. Este proceso puede ser reversible en ciertas condiciones pudiendo estudiarse también en sentido inverso, es decir la reacción de la N,N-diclorotaurina con la taurina, lo cual nos va a permitir obtener la correspondiente constante de equilibrio.

Procedimiento experimental

La disolución de hipoclorito sódico se preparó haciendo pasar una corriente de cloro sobre una disolución de NaOH 0,5M; mediante este proceso se forma ácido hipocloroso o hipoclorito según la reacción:



La corriente de cloro se obtuvo haciendo gotear HCl sobre KMnO_4 según la reacción:



¹⁵ L. A. Márquez, y H. D. Dunford, *J. of Biol. Chem.*, **269**, 7950–7956, 1994.

¹⁶ C. R. Chinake, R. H. Simoyi, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 10490–10497, 1998.

El gas que se desprende se lava haciéndolo pasar por una disolución de KMnO_4 y por agua destilada, tal como se indica en la Figura 1.

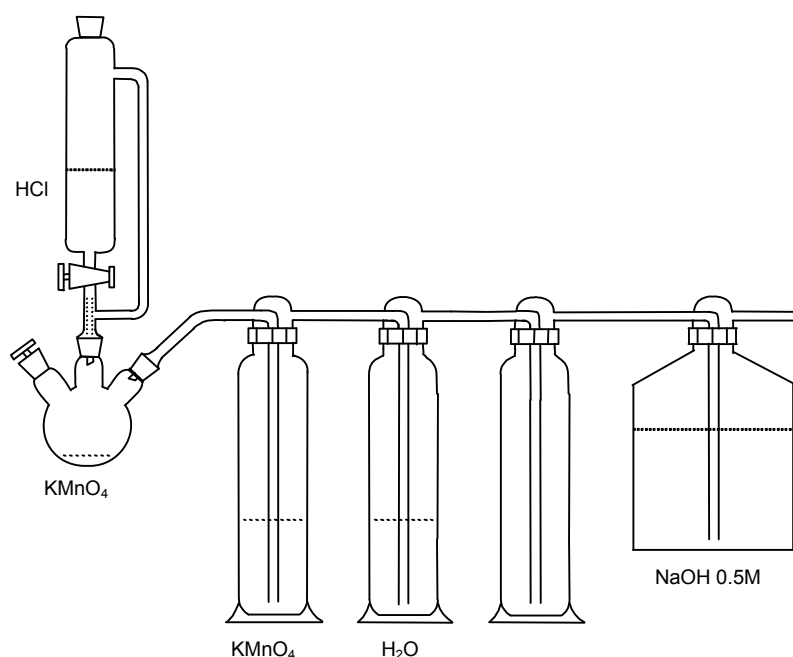


Figura 1. Montaje para la obtención de hipoclorito sódico.

La disolución de hipoclorito así obtenida se guardó en un frasco color topacio y en la nevera, añadiéndole NaOH sólido para elevar el pH a un valor entre 12 y 13 para evitar su descomposición.

A partir de esta disolución se prepararon las disoluciones diluidas utilizadas en las distintas experiencias cinéticas; determinando su concentración por medida directa de la absorbancia a 292nm y teniendo en cuenta que el coeficiente de absorción molar a dicha longitud de onda es $350\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Las disoluciones de taurina y de NaClO_4 utilizada para mantener la fuerza iónica constante se prepararon por pesada directa del producto comercial de mayor pureza disponible.

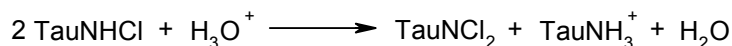
La disolución de NaOH se preparó por pesada directa del producto comercial, que fue valorada con biftalato potásico utilizando fenolftaleína como indicador. Así

mismo, se preparó una disolución de HClO_4 a partir del producto comercial que fue valorada con la disolución de NaOH previamente valorada, utilizando fenolftaleína como indicador.

Las disoluciones tampón de acetatos sustituidos fueron preparados pesando cantidades adecuadas del correspondiente ácido acético sustituido (ácido dicloroacético, ácido monocloroacético, ácido metoxiacético o ácido acético) y de NaOH para conseguir el pH deseado. Las disoluciones tampón de fosfato y hexafluoroisopropanol fueron preparadas por neutralización de la forma ácida con NaOH .

La disolución de N-clorotaurina se preparó directamente añadiendo taurina en exceso y las cantidades adecuadas de agua, NaClO_4 e hipoclorito a un pH de 8–9. En estas condiciones la formación de la N,N-diclorotaurina es despreciable. La reacción de formación de la N-clorotaurina es rápida completándose en unos segundos desde su mezclado y agitación.¹⁷ La absorbancia a 250nm de una disolución de N-clorotaurina a un pH de 9,31 disminuye menos de un 1% después de 100 horas, lo que indica que las disoluciones de N-clorotaurina así preparadas, son estables durante varios días.

La preparación de la N,N-diclorotaurina se llevó a cabo considerando que en medio ácido tiene lugar la reacción de desproporción de la monoclorotaurina, que se produce según la reacción:



Para seguir la formación de la N,N-diclorotaurina se preparó la cloramina en medio básico y a esta disolución se le añadió la cantidad necesaria de ácido o tampón, con el fin de conseguir el pH adecuado para que se produzca la reacción de desproporción (pH = 2–2,5). Esta reacción es relativamente rápida, y se completa en menos de una hora. La N,N-diclorotaurina se preparó diariamente, y se comprobó que estas disoluciones son razonablemente estables observando que la absorbancia de

¹⁷ I. Weil, y J. C. Morris, *J. AM. Chem. Soc.*, **71**, 1664, 1949.

una disolución de N,N-diclorotaurina a 301nm y un pH de 1,88 disminuye menos del 5% después de 100 horas.

Los espectros de las especies implicadas en la reacción y las cinéticas se realizaron en un espectrofotómetro de doble haz Kontron Uvikon 930 conectado a un ordenador, que recogía los datos absorbancia-tiempo almacenándolos en un disquete para su análisis posterior. El espectrofotómetro utilizado posee un portacubetas termostatado con agua procedente de un termostato Kontron Thermocontroller 900. Las cubetas empleadas son de 1 cm de paso de luz y de cuarzo para poder medir en la zona ultravioleta. También para estas medidas de absorbancia en el caso de reacciones rápidas, se empleó un espectrofotómetro de flujo detenido secuencial modelo Applied Photophysics DX17MV, con un programa para el tratamiento de datos.

Todas las medidas de pH se realizaron con un pHmetro digital modelo PHM82 Standard de la casa Radiometer Copenhagen provisto de un electrodo combinado (vidrio/calomelanos saturado de KCl) Radiometer GK2401C. Este pHmetro se calibró utilizando disoluciones tampón comerciales marca Crison de pH 4,01, 7,00 y 9,21 a 25°C. Todas las experiencias se realizaron manteniendo la fuerza iónica constante mediante la adición de la cantidad de NaClO₄ necesaria para que la fuerza iónica fuese 0,5M. El medio de reacción se mantuvo a 25,0±0,1°C.

2.1. Reacción de desproporción de la N-clorotaurina

Método cinético

El estudio de la reacción de desproporción de la N-clorotaurina se llevó a cabo mezclando en una cubeta las cantidades adecuadas de taurina, agua, perclorato sódico e hipoclorito, se agitaba la mezcla consiguiendo la formación de la N-clorotaurina. Esta disolución de N-clorotaurina se termostataba (unos 10 ó 15 minutos) en el portacubetas del espectrofotómetro a la temperatura a la que se iba a llevar a cabo la reacción (25°C). Por otro lado, se mantenía termostatado el ácido o tampón utilizado, que se añadía a la cubeta una vez termostatada ésta, se agitaba y empezaba a contar el tiempo a partir del momento en que se produce la adición del

ácido o tampón. En todas las experiencias realizadas la concentración inicial de clorotaurina fue $2,0 \times 10^{-3} \text{M}$.

En el estudio cinético de la reacción de desproporción de la N-clorotaurina se ha empleado una técnica espectrofotométrica convencional en la mayoría de los casos, registrando los valores de absorbancia del medio de reacción a distintos tiempos a la longitud de onda correspondiente al máximo de la banda de absorción del producto, es decir de la N,N-diclorotaurina formada ($\lambda = 301 \text{nm}$, $\epsilon = 277 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) como se puede ver en la Figura 2. Para valores de $[\text{H}^+] < 0,1 \text{M}$ donde la reacción se hace muy rápida, se ha utilizado un espectrofotómetro de flujo detenido que posee dos jeringas para introducir las disoluciones en un baño termostatzado sin que se mezclen entre sí: en una se introduce la disolución de N-clorotaurina y en la otra el ácido o tampón y el perclorato sódico para mantener la fuerza iónica constante. El aparato inyecta volúmenes iguales de las dos disoluciones en la célula donde se produce la reacción. Las concentraciones que resultan en la mezcla reaccionante serán la mitad de las concentraciones inyectadas.

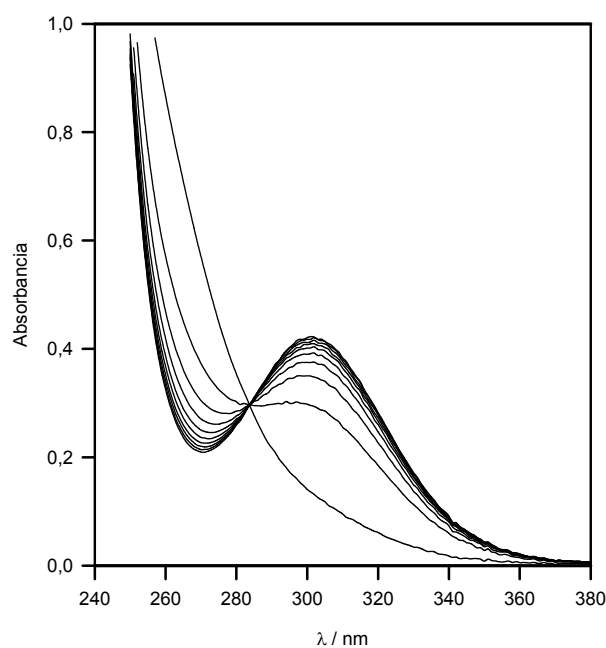


Figura 2. Espectro de desproporción de la N-clorotaurina a 25°C.
 $[\text{TauNHCl}] = 2,0 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{ClCH}_2\text{COOH}] = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 2,79$;
 $\mu = 0,50 \text{M}$ $\Delta t = 6 \text{ min}$.

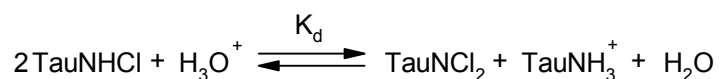
La información bibliográfica existente establece que la reacción de desproporción de la N-clorotaurina es de orden dos respecto a la concentración de clorotaurina, de acuerdo con esta información y con los resultados obtenidos en los estudios espectrofotométricos, se procedió a la obtención de los valores de las constantes de velocidad realizando el ajuste de los datos absorbancia-tiempo a una ecuación integrada de orden dos:

$$\frac{1}{(A_t - A_\infty)} = \frac{2 a k_{\text{obsd}}}{(A_0 - A_\infty)} t + \frac{1}{(A_0 - A_\infty)}$$

Los valores de k_{obsd} que se obtienen en todos los casos son el promedio de varias experiencias cinéticas. Para obtener estos promedios y las desviaciones estándar de los mismos se emplea una hoja de cálculo Microsoft Excel 5, obteniéndose unos errores para k_{obsd} que son siempre menores del 3%.

Equilibrio de desproporción

El equilibrio de desproporción de la N-clorotaurina tiene lugar según el siguiente esquema:



Espectrofotométricamente, se determinó la constante de equilibrio de desproporción de la N-clorotaurina a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$ midiendo la absorbancia a 250nm de mezclas en equilibrio a distintos valores de pH. Las reacciones empezaban al añadir la N-clorotaurina a una disolución de tampón fosfato cuyo pH varía entre 1,8–9. Las mezclas de reacción se dejan toda la noche hasta alcanzar el equilibrio y será entonces, cuando se realicen las medidas de pH y de absorbancia a 250nm.

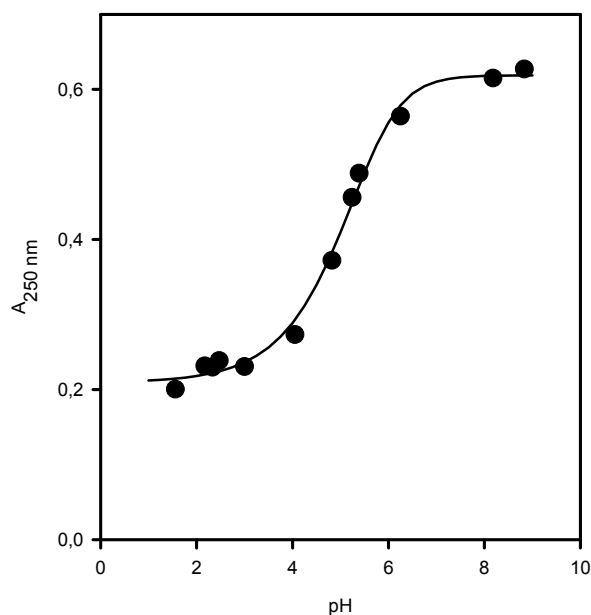


Figura 3. Determinación de la constante de equilibrio para la desproporción de la N-clorotaurina. $[\text{TauNHCl}]_0 = 2,0 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{TauNH}_2] = 2,0 \times 10^{-2} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

La Figura 3 muestra la dependencia de la absorción de las mezclas de N-clorotaurina y N,N-diclorotaurina en equilibrio a 250nm en una disolución tampón de fosfato de concentración $2,0 \times 10^{-3} \text{M}$ a distintos valores de pH. La relación entre la absorción a 250nm y la concentración de H_3O^+ viene dada por la ecuación:

$$A_{250\text{nm}} = A_{\text{min}} - \frac{b}{[\text{H}_3\text{O}^+]} + \left(\frac{b^2}{[\text{H}_3\text{O}^+]^2} + \frac{ab}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \right)^{1/2} \quad [1]$$

donde a y b vienen dadas por las ecuaciones [2] y [3] respectivamente, A_{min} es el mínimo de absorción a 250nm, $[\text{TauNHCl}]_0$ es la concentración inicial de N-clorotaurina, $[\text{TauNH}_2]_T$ es la concentración total de taurina y $\epsilon_{\text{TauNHCl}}$ y $\epsilon_{\text{TauNCl}_2}$ son

los coeficientes de absorción molar de la N-clorotaurina y la N,N-diclorotaurina respectivamente.

$$a = 2[\text{TauNHCl}]_0 (\epsilon_{\text{TauNHCl}} - \epsilon_{\text{TauNCl}_2} / 2) \quad [2]$$

$$b = [\text{TauNH}_2]_T (\epsilon_{\text{TauNHCl}} - \epsilon_{\text{TauNCl}_2} / 2) / (4 K_d) \quad [3]$$

Mediante un ajuste de regresión no lineal de la ecuación [1] se obtiene un valor de $0,82 \pm 0,02$ para el parámetro a y de $(9,6 \pm 1,4) \times 10^{-7}$ para b y a partir de estos parámetros y de las concentraciones de $[\text{TauNH}_2]_T$ y $[\text{TauNHCl}]_0$ se determinó K_d obteniéndose un valor de $(1,07 \pm 0,15) \times 10^6 \text{M}^{-1}$.

Resultados experimentales y discusión

Se ha investigado la influencia del exceso de amina utilizado en la síntesis de N-cloraminas para ver su efecto sobre k_{obsd} . Dado que la amina es un producto de la reacción de desproporción, el estudio de la influencia de este reactivo permitirá establecer si en las condiciones de trabajo utilizadas tendremos o no una reacción de equilibrio. Para ello, se procedió al estudio de la influencia de la concentración de esta especie variando la concentración de la misma entre $3,0 \times 10^{-3}$ y $5,0 \times 10^{-2} \text{M}$ y manteniendo constante el resto de los reactivos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la concentración de taurina no tiene un efecto significativo sobre la constante de velocidad observada y por tanto, en las condiciones de trabajo empleadas no hay un equilibrio entre las formas mono y diclorada de la amina.

También se ha estudiado la influencia de la concentración de protones sobre la constante de velocidad observada, $(k_2)_{\text{obsd}}$ ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$), de la desproporción de la N-clorotaurina a 25°C y $\mu = 0,50 \text{M}$ variando la concentración de ácido perclórico desde $0,05$ hasta $0,50 \text{M}$. A la vista de los resultados obtenidos, Fig. 4, se puede observar

una dependencia no lineal de $(k_2)_{\text{obsd}}$ con la concentración de H_3O^+ , comportamiento similar al encontrado para otras N-cloraminas.^{18,19,20}

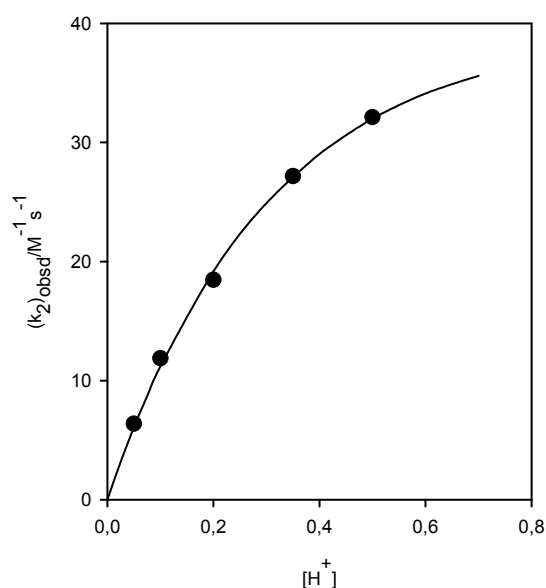


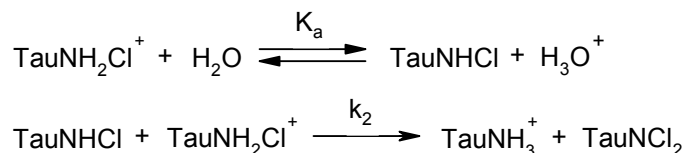
Figura 4. Influencia de la concentración de ácido sobre la constante de velocidad de desproporción de la N-clorotaurina. $[\text{TauNHC}]_0 = 2,0 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

Estos resultados están de acuerdo con que el proceso en ausencia de tampones, transcurre a través de un mecanismo de catálisis ácida específica. Este mecanismo implica la protonación de la cloramina en un equilibrio previo a la etapa determinante de velocidad, y el posterior ataque nucleófilo por parte del átomo de nitrógeno de una molécula de cloramina protonada, tal como se indica en el Esquema 1.

¹⁸ E. T. Gray, D. W. Margerum, y R. P. Huffman, in *Organometals and Organometalloids, Occurrence and Fate in the Environment*, ed. F. E. Brinckman and J. M. Bellama, ACS Symposium Series 82, American Chemical Society, Washintong, D. C., p. 264–277, 1978.

¹⁹ R. L. Valentine, y C. T. Jafvert, *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 691, 1988.

²⁰ J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez, y A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **21**, 343, 1989.



Esquema 1

La relación entre la constante de velocidad de segundo orden observada y la concentración de protones que se deduce a partir del Esquema 1 viene dada por la ecuación [4] donde f_{TauNHCl} y $f_{\text{TauNH}_2\text{Cl}^+}$ son las fracciones de N-clorotaurina no protonada y protonada respectivamente.

$$(k_2)_{\text{obsd}} = k_2 f_{\text{TauNHCl}} f_{\text{TauNH}_2\text{Cl}^+} = \frac{k_2 K_a [\text{H}_3\text{O}^+]}{(K_a + [\text{H}_3\text{O}^+])^2} \quad [4]$$

Ajustando los datos obtenidos experimentalmente a la ecuación [4], se obtiene un valor para la constante de acidez del ácido conjugado de la N-clorotaurina de $K_a = (1,14 \pm 0,09)\text{M}$, y para la constante de velocidad de segundo orden para la desproporción de la N-clorotaurina de $k_2 = (1,51 \pm 0,07) \times 10^2 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$. El valor de $\text{p}K_a$ de la N-clorotaurina no ha sido medido, pero el obtenido en este estudio es próximo a cero.

Los experimentos realizados a distintas concentraciones de perclorato sódico en el medio de reacción manteniendo constantes las demás condiciones nos han permitido hacer un estudio de la influencia de la fuerza iónica. Se produce una disminución del pH al aumentar la fuerza iónica. Esa variación del pH se atribuye a la influencia de la fuerza iónica sobre el coeficiente de actividad de los protones y sobre la constante de disociación del tampón. Los resultados obtenidos muestran que hay una variación muy pequeña de la constante de velocidad, inferior al 14% para un cambio de 5 veces en la fuerza iónica. Lo cual parece indicar que esta variación se debe al cambio de pH que origina la variación de la fuerza iónica del medio.

Para estudiar la existencia de un proceso de catálisis ácido-base general, se han realizado experiencias a distintos valores de pH variando la concentración total de ácido metoxiacético/metoxiacetato entre 0,10 y 0,50M mientras se mantenía

constante el pH del medio de reacción así como, la concentración de N-clorotaurina, temperatura y fuerza iónica.

La representación de la constante de velocidad observada para la desproporción, frente la concentración total de tampón da una línea recta como se puede ver en la Figura 5A. Las pendientes de las rectas aumentan con la fracción ácida del tampón lo que pone de manifiesto la existencia de un proceso de catálisis ácida general. Sin embargo, un análisis del mecanismo propuesto en el Esquema 1 indica la existencia de una molécula de N-clorotaurina protonada y otra no protonada, por lo tanto $(k_2)_{obsd}$ depende de la fracción de N-clorotaurina en su forma protonada y no protonada como muestra la ecuación [4]. Haciendo un ajuste de $k_2 = (k_2)_{obsd} / (f_{TauNHCl} f_{TauNH_2Cl^+})$ frente la concentración total de tampón metoxiacetato (Figura 5B) se puede ver que la catálisis observada aumenta con la fracción base.

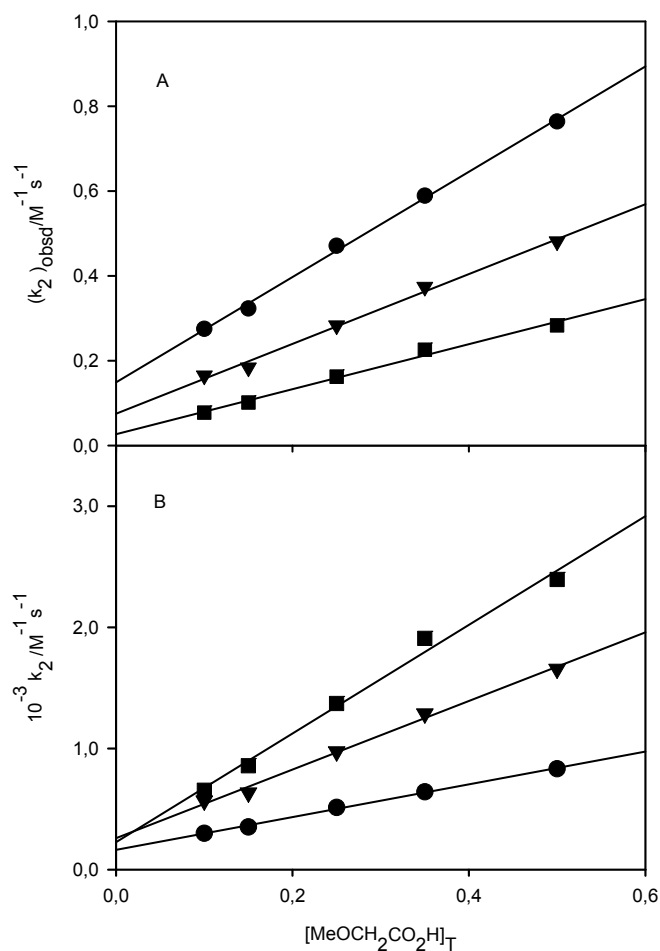
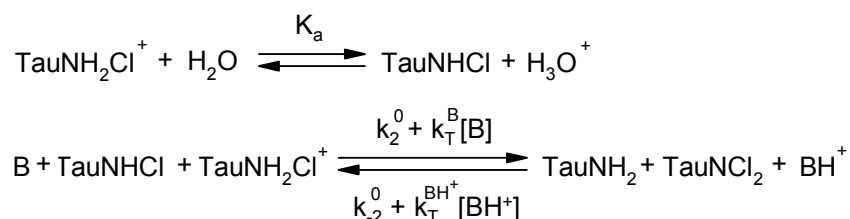


Figura 5 (A) Influencia de la concentración de ácido moxiacético/metoxiacetato sobre k_{obsd} a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$; \bullet pH = 2,98; \blacktriangledown pH = 3,48; \blacksquare pH = 3,87. (B) Ajuste de k_2 frente a la concentración total de tampón para los datos de la gráfica (A).

Para corroborar estas observaciones experimentales, se llevaron a cabo estudios en presencia de otros acetatos sustituidos, obteniéndose siempre una dependencia lineal de k_2 con la concentración total de tampón. Estos resultados sugieren que la etapa limitante de la velocidad es la pérdida de un protón asistida por una base general como se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2

La ley de velocidad que se deduce de este esquema viene dada por la ecuación [5], donde k_T^{B} es la constante de velocidad de tercer orden para la reacción entre TauNHCl y $\text{TauNH}_2\text{Cl}^+$ catalizada por bases.

$$-\frac{d[\text{TauNHCl}]_T}{dt} = 2 \left(k_2^0 + k_T^{\text{B}} [\text{B}] \right) f_{\text{TauNHCl}} f_{\text{TauNH}_2\text{Cl}^+} [\text{TauNHCl}]_T^2 \quad [5]$$

Las constantes catalíticas del tampón, $(k_T^{\text{B}})_{\text{obsd}} (\text{M}^{-2}\text{s}^{-1})$ se obtienen a partir de las pendientes de la representación lineal de k_2 frente a la concentración total de tampón de acuerdo con la ecuación [6],

$$k_2 = k_2^0 + (k_T^{\text{B}})_{\text{obsd}} [\text{buff}] \quad [6]$$

donde $k_2^0 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ es la constante de velocidad de segundo orden para la reacción catalizada por el disolvente al pH del experimento.

Los valores de $k_T^{\text{B}} (\text{M}^{-2}\text{s}^{-1})$ para la reacción catalizada por bases se obtienen a partir de las pendientes de los ajustes de $(k_T^{\text{B}})_{\text{obsd}} (\text{M}^{-2}\text{s}^{-1})$ frente la fracción de base, f_{B} , como se puede ver en la Figura 6, o como una media de los valores de $(k_T^{\text{B}})_{\text{obsd}} / f_{\text{B}}$.

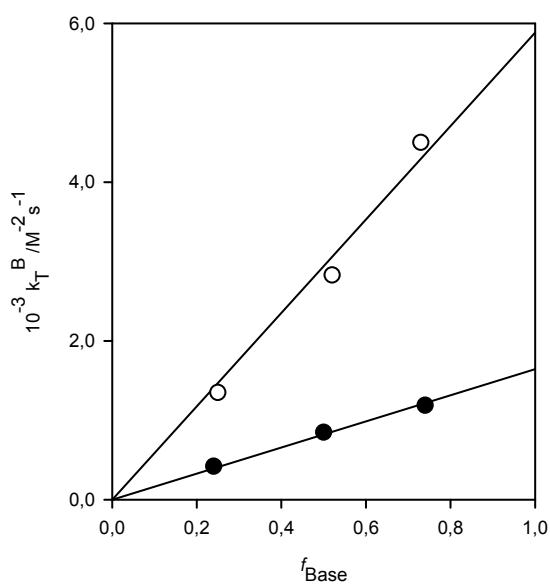


Figura 6. Ajuste de la constante de velocidad de tercer orden para la desproporción de la N-clorotaurina frente a la fracción de base.

Los resultados obtenidos en este estudio se pueden resumir en la Tabla 1 junto con los valores de pK_a a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$.

Tabla 1. Valores de la constante de velocidad de desproporción de la N-clorotaurina obtenidos para distintas bases.

| Base | pK_a | $k_T^B / \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ |
|--|--------|---------------------------------------|
| H_2O | -1,74 | $2,72 \pm 0,12$ |
| $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2^-$ | 1,26 | $(3,6 \pm 0,4) \times 10^2$ |
| $\text{ClCH}_2\text{CO}_2^-$ | 2,70 | $(1,65 \pm 0,03) \times 10^3$ |
| $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}_2^-$ | 3,45 | $(5,9 \pm 0,2) \times 10^3$ |
| CH_3CO_2^- | 4,60 | $(2,41 \pm 0,11) \times 10^3$ |

Los valores de k_2^0 se obtienen como las ordenadas del ajuste de k_2 frente a la concentración de tampón a $\text{pH} \leq 3$. A este pH, el proceso es independiente del mismo obteniéndose un valor de $k_2^{\text{H}_2\text{O}} = (1,7 \pm 0,3) \times 10^2 \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$ como la media de los valores de las ordenadas para los experimentos realizados a $\text{pH} \leq 3$ para la reacción entre la clorotaurina y la clorotaurina protonada catalizada por agua. Este valor concuerda bastante bien con el obtenido a partir de la influencia de concentración de ácido. A $\text{pH} > 3$ se observa un pequeño aumento en el valor de k_2^0 al aumentar el pH que se debe probablemente, a la catálisis por el ion hidroxilo. Sin embargo, el gran error asociado a los valores de k_2^0 no permiten determinar con precisión el valor de la constante catalítica para la reacción catalizada por OH^- .

2.2. Reacción de la N,N-diclorotaurina con taurina

Método cinético

La reacción de la N,N-diclorotaurina con la taurina se estudió añadiendo en una cubeta las cantidades adecuadas de los reactivos según el siguiente orden: taurina, agua y perclorato sódico. Esta disolución se termostató en el portacubetas del espectrofotómetro durante 10 ó 15 minutos a la temperatura a la que se iba a llevar a cabo la reacción (25°C). Una vez termostatada esta, se añadió la N,N-diclorotaurina previamente obtenida, se agitó y comenzó a contar el tiempo a partir del momento en que se produjo la adición de la N,N-diclorotaurina. La concentración inicial de N,N-diclorotaurina utilizada en todas las experiencias realizadas fue $2,5 \times 10^{-4} \text{ M}$.

En el espectro de la mezcla de reacción se observa que la banda correspondiente a la N,N-diclorotaurina ($\lambda = 301 \text{ nm}$) va desapareciendo, mientras se va formando otra banda en torno a los 250nm que corresponde a la monoclorotaurina formada en la reacción (Figura 7). Para el estudio cinético de la reacción inversa, se ha empleado la misma técnica espectrofotométrica que en la reacción de desproporción, registrando los valores de absorbancia del medio de reacción a distintos tiempos a dos longitudes de onda, una correspondiente al máximo de la

banda de absorción del producto, la N-clorotaurina ($\lambda = 250 \text{ nm}$, $\epsilon = 367 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), y la otra, la correspondiente al máximo de la banda de absorción del producto de partida, es decir la N,N-diclorotaurina ($\lambda = 301 \text{ nm}$, $\epsilon = 277 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

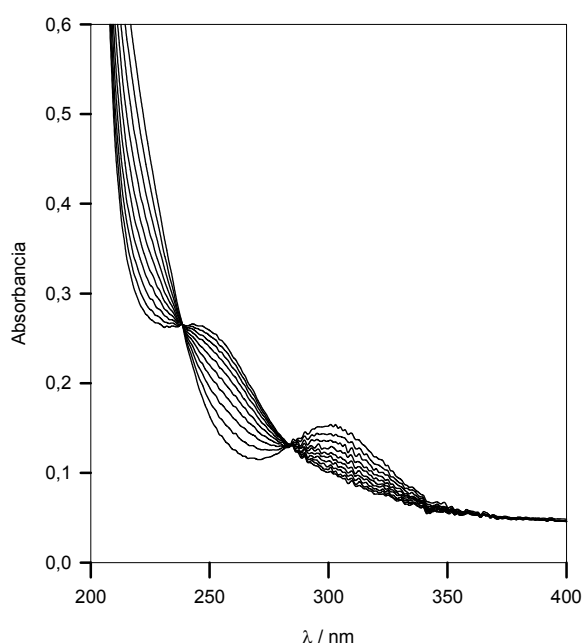


Figura 7. Espectro de la mezcla de reacción en medio alcalino a distintos tiempos. $[\text{TauNCl}_2] = 2,5 \times 10^{-4} \text{ M}$; $[\text{TauNH}_2] = 0,10 \text{ M}$; $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] = 0,10 \text{ M}$; $\text{pH} = 7,1$; $\mu = 0,50 \text{ M}$; $\Delta t = 6 \text{ min}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

La información bibliográfica existente, establece que la reacción de formación de clorotaurina a partir de diclorotaurina es de orden uno con respecto a la concentración de diclorotaurina. Así, de acuerdo con esta información y con los resultados obtenidos en los estudios espectrofotométricos se calcularon los valores de las constantes de velocidad realizando el ajuste de los datos absorbancia-tiempo a una ecuación integrada de orden uno.

$$\ln(A_\infty - A_t) = \ln(A_\infty - A_0) - k_{\text{obsd}} t$$

Los valores de k_{obsd} que se obtienen en todos los casos son el promedio de varias experiencias cinéticas. Para obtener estos promedios y las desviaciones estándar de los mismos se emplea una hoja de cálculo Microsoft Excel 5, obteniéndose unos errores para k_{obsd} que son siempre menores del 3%.

Resultados y discusión

El estudio cinético de la reacción de la N,N-diclorotaurina con la taurina se llevó a cabo en presencia de taurina cuando esta se utiliza como disolución reguladora. Para ello se realizaron varias experiencias a distintos valores de pH variando la concentración total de tampón entre 0,07M y 0,30M mientras se mantenía constante el pH del medio así como la concentración de diclorotaurina.

En la Figura 8 se puede observar que la k_{obsd} no varía de forma lineal con la concentración total de taurina lo que indica que la reacción es de orden superior a uno con respecto a la concentración de taurina. En cambio, el ajuste de $k_{\text{obsd}} / [\text{TauNH}_2]_{\text{T}}$ frente a la concentración de taurina son lineales y sugieren que la ecuación de velocidad tiene la forma:

$$k_{\text{obsd}} = a[\text{TauNH}_2]_{\text{T}} + b[\text{TauNH}_2]_{\text{T}}^2$$

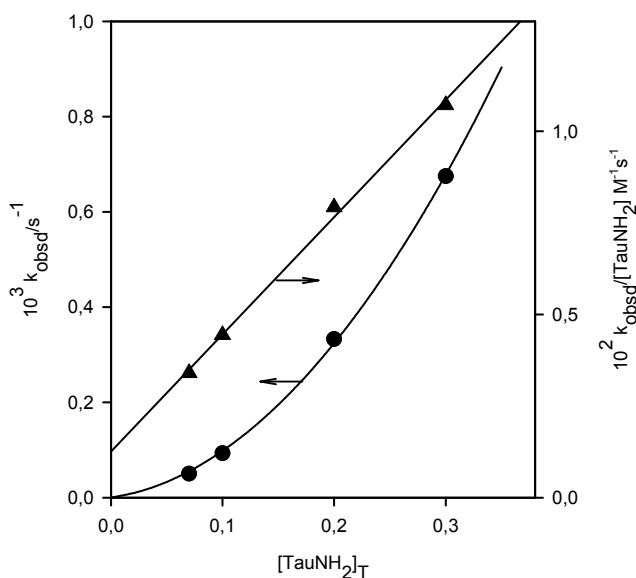


Figura 8. Influencia de la concentración de taurina sobre la constante de velocidad observada de primer orden. $[\text{TauNCl}_2] = 2,5 \times 10^{-4} \text{M}$; $\text{pH} = 8,48$.

En principio, si la reacción de desproporción era un proceso catalizado por bases generales, es de esperar que la reacción inversa sea un proceso de catálisis ácida general, tal como se indicó en el Esquema 2.

La ecuación de velocidad que se deduce del Esquema 2 viene dado por la ecuación [7]

$$k_{\text{obsd}} = [\text{TauNH}_2] \left(k_{-2}^0 + k_{\text{T}}^{\text{BH}^+} [\text{H}_3\text{O}^+] \right) \quad [7]$$

donde $[\text{TauNH}_2]$ es la concentración de taurina en forma básica, k_{-2}^0 ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) es la constante de velocidad de segundo orden para la reacción catalizada por el disolvente y $k_{\text{T}}^{\text{BH}^+}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$) es la constante catalítica del tampón. Si la taurina actúa como ácido general a través de una forma protonada, TauNH_3^+ , catalizando la

reacción, la ecuación [7] se transforma en la ecuación [8], donde $f_{\text{TauNH}_3^+}$ es la fracción de taurina presente en forma ácida.

$$\frac{k_{\text{obsd}}}{[\text{TauNH}_2]} = k_{-2}^0 + k_T^{\text{TauNH}_3^+} f_{\text{TauNH}_3^+} [\text{TauNH}_2]_T \quad [8]$$

La representación de $k_{\text{obsd}} / [\text{TauNH}_2]$ frente a la concentración de taurina total para la reacción de la N,N-diclorotaurina con la taurina en presencia de disoluciones reguladoras a distintos valores de pH se puede ver en la Figura 9. A partir de las ordenadas obtenidas del análisis de regresión lineal se obtienen los valores de k_{-2}^0 , que aumentan al disminuir el pH. La dependencia lineal de k_{-2}^0 con la $[\text{H}_3\text{O}^+]$ nos permite obtener un valor de $k_{-2}^{\text{H}_2\text{O}} = (7,9 \pm 0,5) \times 10^{-4} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ para la reacción catalizada por agua y de $k_T^{\text{H}_3\text{O}^+} = (1,6 \pm 0,2) \times 10^5 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ para la catálisis de esta reacción por H_3O^+ (ecuación [9]).

$$k_{-2}^0 = k_{-2}^{\text{H}_2\text{O}} + k_T^{\text{H}_3\text{O}^+} [\text{H}_3\text{O}^+] \quad [9]$$

La representación de las pendientes de las rectas de la Figura 9 frente a $f_{\text{TauNH}_3^+}$ nos permite obtener una línea recta, de cuya pendiente se obtiene un valor para $k_T^{\text{TauNH}_3^+} = (3,5 \pm 0,3) \times 10^{-2} \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$.

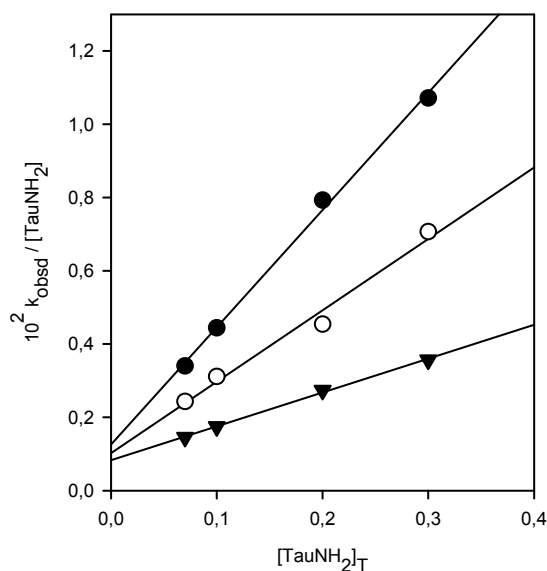


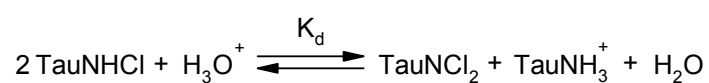
Figura 9. Representación de $k_{\text{obsd}} / [\text{TauNH}_2]$ frente $[\text{TauNH}_2]_T$ para la reacción de la N,N-diclorotaurina con taurina utilizando taurina como tampón. ● pH = 8,48; ○ pH = 8,96; ▼ pH = 9,36.

La catálisis por ácido acético se estudió variando su concentración entre 0,05M y 0,40M a pH = 9,00 en presencia de tampón de taurina al 50% de base libre. La reacción también se llevó a cabo en disoluciones reguladoras de fosfato y hexafluoroisopropanol variando su concentración entre 0,02M y 0,20M en presencia de un tampón de taurina al 50% de base libre y a un pH de 7,2 y 9,2 respectivamente. En todos los casos se observó que la pseudoconstante de primer orden, k_{obsd} , tiene una dependencia lineal con $[\text{BH}^+]$, comportamiento que concuerda bastante bien con la ecuación [7]. Los valores de las constantes catalíticas para estos ácidos generales se obtuvieron a partir de las pendientes de los ajustes de k_{obsd} frente $[\text{BH}^+]$ y la concentración de taurina no protonada. En la tabla 2 se recogen los valores de las constantes catalíticas correspondientes a los tampones estudiados, así como sus valores de $\text{p}K_a$.

Tabla 2. Valores de las constantes catalíticas de los distintos tampones utilizados a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$

| Ácido | pK _{BH} | $k_T^{\text{BH}} / \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ |
|---|------------------|--|
| H ₃ O ⁺ | 1,74 | $(1,6 \pm 0,2) \times 10^5$ |
| CH ₃ CO ₂ H | 4,60 | 90 ± 2 |
| H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,73 | 10,9 ± 0,3 |
| (CF ₃) ₂ CHOH | 9,30 | 0,326 ± 0,010 |
| ⁻ O ₃ S(CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺ | 9,06 | $(3,5 \pm 0,3) \times 10^{-2}$ |
| H ₂ O | 15,74 | $(1,42 \pm 0,09) \times 10^{-5}$ |

El valor de la constante de velocidad para la reacción catalizada por agua de la N-clorotaurina y su forma protonada, $k_2^{\text{H}_2\text{O}}$, y el valor de la reacción inversa catalizada por H₃O⁺, $k_T^{\text{H}_3\text{O}^+}$, pueden utilizarse para calcular la constante de equilibrio de la reacción del esquema 2, obteniéndose un valor de $k_2^{\text{H}_2\text{O}} / k_T^{\text{H}_3\text{O}^+} = (1,1 \pm 0,2) \times 10^{-3}\text{M}$. Combinando este valor con las constantes de acidez de la taurina protonada, $K_a = 8,71 \times 10^{-10}\text{M}$, y de la N-clorotaurina $K_a = 1,14\text{M}$ se ha obtenido la constante de equilibrio de desproporción de la N-clorotaurina:



cuyo valor es $K_d = (1,1 \pm 0,2) \times 10^6\text{M}$; valor que es del mismo orden que el obtenido para la reacción de desproporción de N-cloraminas alifáticas mediante un método espectrofotométrico.²¹

²¹ E. T. Gray, D. W. Margerum, y R. P. Fuman, A. C. S. *Symp. Ser.*, **82**, 264–277, 1978.

Correlación de Bronsted

Haciendo una correlación de Bronsted en la que se representa el logaritmo de las constantes catalíticas de los ácidos carboxílicos utilizados en la reacción de la N-clorotaurina y la N-clorotaurina protonada, k_T^B (círculos), y de los ácidos generales utilizados en la reacción de la N,N-diclorotaurina con la taurina, k_T^{BH} (triángulos), frente su pK, se obtienen rectas de pendiente $\beta = 0,55 \pm 0,03$ y $\alpha = 0,48 \pm 0,03$ respectivamente. El círculo vacío corresponde a la constante de velocidad para la reacción de la N-clorotaurina y su forma protonada catalizada por H_2O , y el triángulo vacío a las constantes de velocidad para el proceso inverso catalizado por H_3O^+ y el H_2O actuando como un ácido. Los valores de las constantes de velocidad de tercer orden para las reacciones catalizadas por agua se calcularon dividiendo k_2^0 y k_{-2}^0 entre 55,5M. Las desviaciones del punto correspondiente al agua en la correlación es normal en este tipo de representaciones.²² La suma de los exponentes de Bronsted es $\alpha + \beta = 1,03 \pm 0,04$, resultado que se corresponde bastante bien con el valor de 1,00 que es el esperado para la dependencia del logaritmo de la constante de equilibrio con el pK_a .²³

²² A. J. Kresge, *Chem. Soc. Rev.*, **2**, 475, 1973.

²³ R. P. Bell, *The Proton in Chemistry*, Chapman and Hall, London, 1973.

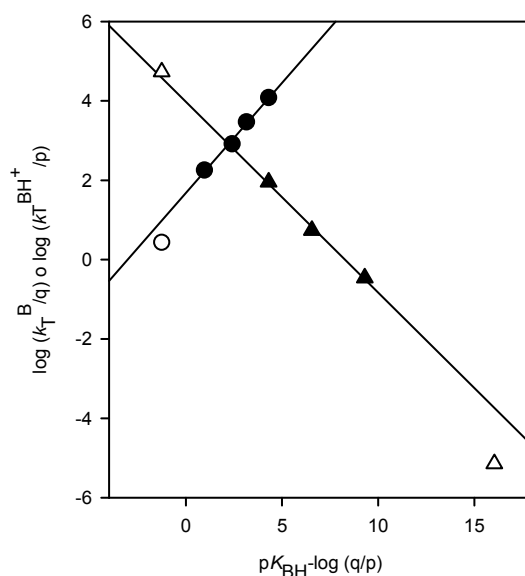


Figura 10. Representación de Bronsted para la reacción de desproporción de la N-clorotaurina catalizada por bases (●) y para el proceso inverso, la reacción de la N,N-diclorotaurina con la taurina (▲).

El hecho de que la reacción de la N-clorotaurina y su forma protonada sea de catálisis básica general sugiere que la transferencia protónica tiene lugar en la etapa lenta determinante de la velocidad. Estos resultados experimentales están de acuerdo con un mecanismo en etapas que implica un equilibrio rápido que da lugar a la N,N-diclorotaurina protonada como intermedio seguido de una etapa lenta que sería la transferencia protónica al medio. Sin embargo, las dicloraminas protonadas deben ser extremadamente ácidas. Se sabe que el pK_a de N-cloramias protonadas está unas 10 unidades de pK_a por debajo del correspondiente a las aminas protonadas de las que derivan, encontrándose en bibliografía valores próximos a cero para distintas cloramias.^{24,25}

²⁴ J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, M. Sánchez, y A. Varela, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **98**, 85, 1989.

²⁵ J. M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, E. T. Gray, y P. Yebra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 651–655, 1999.

Suponiendo que la sustitución de un segundo átomo de hidrógeno por un átomo de cloro tiene un efecto similar, el pK_a de la molécula de N,N-dicloramina protonada sería -10. Por lo tanto su desprotonación en disolución acuosa sería, según la teoría de Eigen²⁶, un proceso controlado por difusión. Estos argumentos sugieren que el intermedio propuesto es demasiado inestable para tener un tiempo de vida significativo en disolución acuosa y evidencian la existencia de un mecanismo concertado, en el cual la desprotonación de una molécula de cloramina neutra y la transferencia de cloro tienen lugar simultáneamente.

El valor del parámetro β de Bronsted para la desproporción de la N-clorotaurina es de 0,55, lo que indica que el protón está transferido en un 50% en el estado de transición (Figura 11). Desafortunadamente, los resultados experimentales obtenidos para este proceso no proporcionan medidas de la extensión de la transferencia de cloro en el estado de transición, por lo que no se tiene información de si estos dos procesos, la transferencia protónica y de cloro, tienen lugar al mismo tiempo a lo largo de la coordenada de reacción.^{27,28}

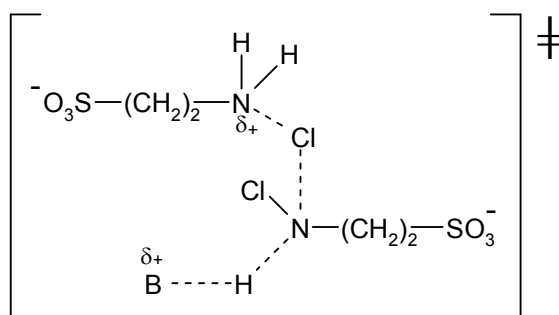


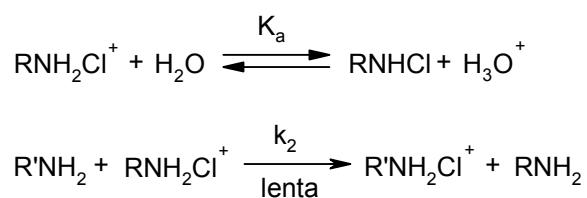
Figura 11. Estado de transición propuesto para la reacción de desproporción de la N-clorotaurina

²⁶ M. Eigen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **3**, 1, 1964.

²⁷ C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 301, 1987.

²⁸ C. F. Bernasconi, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **27**, 119, 1992.

El mecanismo propuesto para esta reacción se diferencia de los encontrados para la transferencia de cloro desde una cloramina a una amina.²⁹ Este último, implica una protonación rápida de la cloramina en un equilibrio previo a la etapa lenta determinante de la velocidad, y el posterior ataque nucleófilo de la amina sobre el átomo de cloro (Esquema 3).

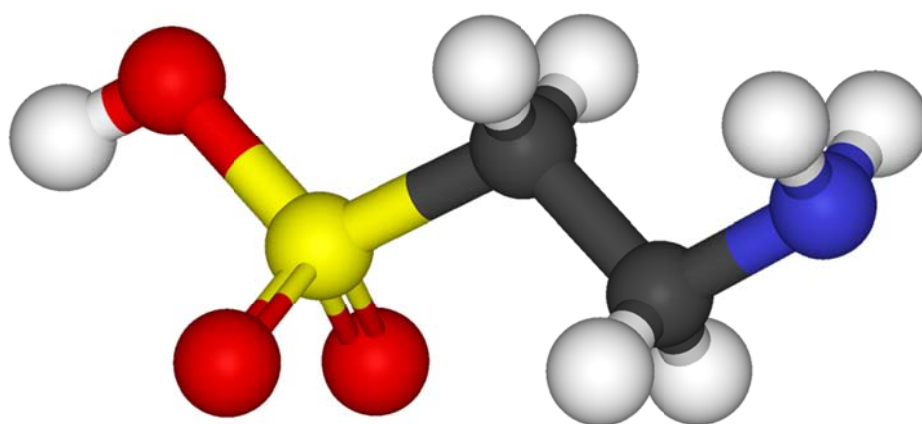


Esquema 3

Esta reacción da lugar a una cloramina protonada de pK_a mucho mayor que el de la N,N-dicloramina protonada, la cual puede existir como intermedio real en disolución acuosa. La gran inestabilidad de las N,N-dicloraminas protonadas respecto a la cesión de un protón al disolvente es la principal razón por la que la reacción de desproporción de cloraminas tiene lugar a través de un mecanismo concertado.³⁰

²⁹ M. P. Snyder, y D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545, 1982.

³⁰ W. P. Jencks, *Chem. Rev.*, **72**, 705, 1972.



Capítulo 3:

Reacciones de sustitución nucleófila en N-cloraminas: Evidencias de un cambio de mecanismo al aumentar la reactividad del nucleófilo

3. Reacciones de sustitución nucleófila en N-cloraminas: Evidencias de un cambio de mecanismo al aumentar la reactividad del nucleófilo

Existen en la bibliografía un gran número de estudios en los que se pone de manifiesto que los N-clorocompuestos formados *in vivo* juegan un papel importante en el sistema inmunológico de los seres vivos.¹ Los fagocitos activados generan un gran número de oxidantes muy reactivos, dentro de los que se incluye el ácido hipocloroso (HOCl), un producto generado por el sistema mieloperoxidasa–H₂O₂–Cl⁻. El HOCl es el principal agente microbicida en los neutrófilos, pero una producción excesiva puede dañar los tejidos. La taurina (⁻O₃SCH₂CH₂NH₃⁺), un aminoácido que contiene azufre y que está presente en el plasma humano y en las células, actúa como principal atrapador del HOCl formando la cloramina de la taurina (⁻O₃SCH₂CH₂NHCl)² que es más estable y un oxidante más débil. Estas especies ejercen un efecto protector en los neutrófilos y ayudan a conservar el potencial bactericida por períodos prolongados. Estudios recientes sugieren que la clorotaurina puede actuar como un modulador fisiológico de inflamaciones, inhibiendo la producción de agentes proinflamatorios.³

El gran número de estudios existentes en bibliografía sobre las funciones biológicas de la clorotaurina, hoy en día un área de investigación muy activa, muestra el importante papel que juega este N-cloroaminoácido en el sistema inmunológico humano.^{4,5} Por el contrario, existen pocos estudios de la reactividad química de este compuesto, a pesar de su importancia en biología y medicina. Aunque las

¹ E. L. Thomas, D. B. Learn in *Peroxidases in Chemistry and Biology*, J. Everse, K. E. Everse, M. B. Grisham, Eds. CRC Press: Boca Raton, Vol. 1, pp 83, 1991.

² L. A. Marquez, H. B. Dunford, *J. Biol. Chem.*, **269**, 7950–7056, 1994.

³ J. Marcinkiewicz, A. Grabowska, J. Bereta, T. Stelmaszyńska, *J. Leukoc. Biol.*, **58**, 667–674, 1995; A. Grabowska, B. M. Chain, *Immunology*, **94**, 325–330, 1998.

⁴ W. Gottardi, M. Hagleitner, M. Nagl, *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 689–697, 2001; M. Koprowski, J. Marcinkiewicz, *Centr. Eu. J. Immunol.*, **27**, 69–74, 2002.

⁵ G. B. Schuller–Levis, E. Park, *FEMS Microbiol. Lett*, **226**, 195–202, 2003; G. B. Schuller–Levis, E. Park, *Neurochem. Res.*, **29**, 117–126, 2004.

propiedades químicas de la clorotaurina han sido analizadas recientemente,⁶ son escasos los estudios cinéticos y de reactividad existentes. La reactividad de esta y otras cloraminas con tioles se ha estudiado previamente,⁷ sin embargo este estudio es parcial y no se ha establecido un mecanismo detallado para este proceso. Esta información es importante para determinar la capacidad de los N-clorocompuestos para oxidar los grupos tiol en proteínas y, por lo tanto alterar sus propiedades funcionales.

Las reacciones de sustitución nucleófila constituyen uno de los tipos de reacciones más estudiadas en química física orgánica, aunque los mayores esfuerzos se han dirigido hacia el estudio de reacciones de sustitución nucleófila en átomos de carbono. En un estudio reciente se ha puesto de manifiesto la carencia de información sobre el mecanismo de reacciones nucleófilas que implican el ataque de un nucleófilo sobre un átomo de halógeno.⁸ En este capítulo de la Tesis se tratará de estudiar e interpretar los mecanismos de las reacciones de transferencia del halógeno y cómo se ven afectadas por cambios en la naturaleza de los reactivos. En concreto, se estudiará la reacción de la N-clorotaurina con distintos nucleófilos. La transferencia de cloro de la N-clorotaurina al nucleófilo necesita la protonación del átomo de nitrógeno antes o durante la etapa de transferencia, lo que evita la formación de un nitranton de taurina inestable ($pK_a \sim 30$). La reacción puede estar sujeta a catálisis ácida específica, con protonación previa del átomo de nitrógeno de la cloramina en una etapa inicial de equilibrio, o a catálisis ácida general cuando hay transferencia protónica significativa durante el ataque nucleófilo sobre el átomo de cloro.

En estudios previos de oxidación del ion yoduro por cloraminas catalizada por ácidos,^{9,10} se propuso que la adición del ion yoduro al cloro tiene lugar a través de un

⁶ W. Gottardi, M. Nagl, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **335**, 411–421, 2002.

⁷ A. V. Peskin, C. C. Winterbourn, *Free Radic. Biol. Med.*, **30**, 572–579, 2001; A. V. Peskin, C. C. Winterbourn, *Free Radic. Biol. Med.*, **35**, 1252–1260, 2003; A. V. Peskin, C. C. Winterbourn, *Free Radic. Biol. Chem.*, **40**, 45–53, 2006

⁸ J. Grinblat, M. Ben-Zion, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10738–10739, 2001.

⁹ K. Kumar, R. A. Day, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **25**, 4344–4350, 1986.

¹⁰ J. M. Antelo, F. Arce, J. Campos, M. Parajó, *Int. J. Chem. Kinet.*, **28**, 391–396, 1996; J. M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, C. Miraz, M. Parajó, *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 355–360, 1997.

mecanismo que implica simultáneamente la transferencia protónica y de cloro en el estado de transición en la etapa determinante de la velocidad. Esta conclusión se basó en la observación de una débil catálisis por tampones de esta reacción de transferencia de cloro. En este estudio, no se ha encontrado una catálisis significativa por ácidos generales para la reacción de la N-clorotaurina con ion yoduro y con otros nucleófilos menos reactivos. Por el contrario, se han encontrado evidencias de que la transferencia de cloro a estos nucleófilos catalizada por ácidos tiene lugar a través de un mecanismo en el que está implicada la cloramina protonada en el átomo de nitrógeno como intermedio. También se ha encontrado que el aumento de la reactividad del nucleófilo da lugar a un cambio de mecanismo hacia un mecanismo concertado, lo cual se atribuye a la ausencia de un tiempo de vida significativo del intermedio protonado en presencia del nucleófilo.

Procedimiento experimental

La sal sódica de la N-clorotaurina se preparó por reacción de taurina con cloramina T en etanol¹¹ obteniéndose una pureza del 98–99%. A partir de esta se prepararon diariamente las disoluciones de N-clorotaurina necesarias para realizar las distintas experiencias cinéticas.

Las disoluciones de NaBr, NaI, NaSCN, NaN₃, Na₂SO₃, HOCH₂CH₂SCH₃, HOCH₂CH₂S⁻ y de NaClO₄ utilizado para mantener la fuerza iónica constante, se prepararon por pesada directa del producto comercial de la mayor pureza disponible. Las disoluciones stock de sulfito de sodio se prepararon diariamente, y su concentración se determinó inmediatamente después de su uso en los experimentos cinéticos mediante yodometría.¹²

La disolución de NaOH se preparó por pesada directa del producto comercial, y posteriormente valorada con biftalato potásico utilizando fenolftaleína como indicador. Así mismo, las disoluciones de HClO₄ se prepararon a partir del producto

¹¹ Gottardi, Waldemar (Austria). Ger. Offen., 1992. Patente nº DE 4041703.

¹² I. M. Kolthoff, R. Belcher, V. A. Stenger, G. Matsuma *In Volumetric Analysis*; Interscience Publishers Ltd.: London, Vol. III, 1957.

comercial y fueron posteriormente valoradas con la disolución de NaOH previamente valorada, utilizando fenolftaleína como indicador.

Los siguientes tampones se utilizaron para mantener constante el pH del medio en los estudios de la reacción de la N-clorotaurina con distintos nucleófilos: cloroacetato, pH 2,5–3,2; metoxiacetato, pH 3,2–4,0; acetato, pH 4,5–5,2; fosfato, pH 5,8–7,2; ácido N-2-hidroxietil-piperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES), pH 7,6; borato, pH 8,2–9,6; taurina, pH 9,0; 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP), pH 8,6–9,9; carbonato, pH 9,4–10,3. En algunos experimentos con ion azida, el nucleófilo también se utilizó como disolución tampón (pH 5,0). Las disoluciones reguladoras de acetatos sustituidos se prepararon pesando las cantidades adecuadas del correspondiente ácido acético sustituido (ácido monocloroacético, ácido metoxiacético o ácido acético), y de NaOH para conseguir el pH deseado. Las disoluciones tampón de fosfato, HEPES, bórico, taurina, HFIP y carbonato fueron preparadas por neutralización de la forma ácida. La disolución tampón de ion azida se preparó añadiendo la cantidad de HClO₄ necesaria para obtener el pH deseado.

El óxido de deuterio (99,9%D) y el cloruro de deuterio (35% w/w, 99,5%D) utilizados para preparar las disoluciones necesarias para realizar los efectos isotópicos fueron suministrados por Aldrich.

Los espectros de las especies implicadas en las distintas reacciones y las cinéticas se realizaron en un espectrofotómetro Cary 500 conectado a un ordenador que recogía los datos absorbancia–tiempo almacenándolos en un disquete para su análisis posterior. El espectrofotómetro utilizado posee un portacubetas termostatado con agua procedente de un termostato. Las cubetas utilizadas son de 1 cm de paso de luz. También para estas medidas de absorbancia en el caso de reacciones rápidas, se empleó un espectrofotómetro de flujo detenido secuencial modelo Applied Photophysics DX17MV, con un programa para el tratamiento de datos.

Todas las medidas de pH se realizaron con un pHmetro digital modelo PHM82 Standard de la casa Radiometer Copenagen provisto de un electrodo combinado (vidrio/calomelanos saturado de KCl) Radiometer GK2401C. Este pHmetro se calibró utilizando disoluciones tampón comerciales marca Crison de pH 4,01; 7,00 y 9,21 a 25°C. En las reacciones estudiadas utilizando una técnica

espectrofotométrica convencional, el pH se determinó al final de la reacción. En los experimentos cinéticos de reacciones rápidas, para los cuales se utilizó un espectrofotómetro de flujo detenido, el pH se midió en disoluciones idénticas a las utilizadas en los experimentos realizados en el mencionado equipo. Los valores de pD se obtuvieron sumando 0,4 unidades a la lectura observada en el pH-metro. Los valores de pK_a aparentes de los nucleófilos a 25°C y $\mu = 0,50\text{ M}$ dados por: $(pK_a)_{\text{NuH}} = \text{pH} - \log ([\text{Nu}] / [\text{NuH}])$ se determinaron a partir del pH de la disolución y de las concentraciones estequiométricas de $[\text{Nu}]$ y $[\text{NuH}]$. Todas las experiencias se realizaron manteniendo la fuerza iónica constante mediante la adición de la cantidad de NaClO_4 adecuada para que la fuerza iónica fuese $0,5\text{M}$. El medio de reacción se mantuvo a $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Método cinético

En el estudio cinético de la reacción de la N-clorotaurina con distintos nucleófilos se ha utilizado una técnica espectrofotométrica de flujo detenido en la mayor parte de los casos, registrando los valores de absorbancia del medio de reacción a distintos tiempos a la longitud de onda adecuada en cada uno de los casos. En la unidad de manejo de muestras de este espectrofotómetro hay dos jeringas para introducir las disoluciones en un baño termostatado sin que se mezclen entre sí. En una de las jeringas se introduce la disolución de N-clorotaurina y en otra el ácido o tampón junto al nucleófilo correspondiente y el perclorato sódico para mantener la fuerza iónica constante. El aparato inyecta volúmenes iguales de las disoluciones en la célula donde se produce la reacción. Las concentraciones en la mezcla reaccionante resultan ser la mitad de las concentraciones inyectadas.

En el caso de la reacción de N-clorotaurina con ion bromuro, para valores de $[\text{H}^+] < 1,00 \times 10^{-4}\text{ M}$ y en el caso de la reacción con tiocianato para valores de $[\text{H}^+] < 10^{-9,5}\text{M}$ donde la reacción se hace más lenta, se ha utilizado una técnica espectrofotométrica convencional. En los estudios llevados a cabo con esta técnica se sigue un procedimiento similar: en la cubeta se mezclaban cantidades adecuadas de los reactivos según el siguiente orden: disolución del nucleófilo correspondiente, agua, perclorato sódico y el ácido o tampón correspondiente. Esta disolución se

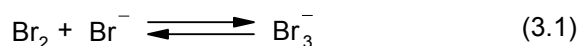
termostataba (unos 10 ó 15 minutos), en el portacubetas del espectrofotómetro a la temperatura a la que se iba a llevar a cabo la reacción (25°C). Una vez termostatada, se añade la N-clorotaurina, se agitaba y comenzaba a contar el tiempo.

En todas las medidas cinéticas se utilizó el método de aislamiento, con una concentración de nucleófilo muy superior a la de N-clorotaurina. Los pares de datos absorbancia–tiempo se ajustaban perfectamente a la ecuación integrada de primer orden [3.1], y los valores de la pseuconstante de velocidad de primer orden, k_{obsd} , eran reproducibles en un margen del 5%.

$$\ln(A_{\infty} - A_t) = \ln(A_{\infty} - A_0) - k_{\text{obsd}}t \quad [3.1]$$

a) *Ion Bromuro*

La información bibliográfica existente indica que a una longitud de onda de 266nm hay un máximo de absorción debido al ion tribromuro ($\epsilon_{\text{Br}_3^-} = 40900\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)¹³ formado rápidamente según el equilibrio (3.1) por reacción del ion bromuro en exceso con el bromo formado en la mezcla de reacción.



El espectro de la N-clorotaurina presenta una banda de absorción con un máximo en torno a los 250nm. La longitud de onda adecuada para seguir la reacción de la N-clorotaurina con ion bromuro es 266nm, pues ahí se tiene un máximo apreciable y la variación de absorbancia de dicho máximo durante el transcurso de la reacción es bastante grande.

Todas las experiencias se llevaron a cabo utilizando una concentración de N-clorotaurina de $2 \times 10^{-5}\text{M}$ manteniendo la fuerza iónica constante 0,5M añadiendo la cantidad necesaria de perclorato sódico y a una temperatura de 25°C.

¹³ R. C. Beckwith, T.X. Wang, y D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **35**, 995–1000, 1996.

(b) Ion Yoduro

La información bibliográfica existente indica la presencia de dos bandas de absorción claras que aparecen a longitudes de onda de 287nm ($\epsilon_{I_3^-} = 40000M^{-1}cm^{-1}$)¹⁴ y 353nm ($\epsilon_{I_3^-} = 26400M^{-1}cm^{-1}$)¹⁵ en el espectro de reacción debidas a la formación del ion triyoduro.

El estudio de la reacción de la N-clorotaurina con este ion se llevó a cabo a 287nm ya que, a esa longitud de onda no absorbe apreciablemente ninguna de las especies presentes en el medio de reacción y la variación de absorbancia es óptima para su medida experimental.

Todas las experiencias se llevaron a cabo a una concentración de N-clorotaurina de $2 \times 10^{-5}M$, fuerza iónica constante 0,5M añadiendo la cantidad adecuada de $NaClO_4$ y a 25°C.

(c) Ion Tiocianato

Para llevar a cabo las medidas cinéticas de la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato se realizaron los espectros de la N-clorotaurina, del tiocianato y de la mezcla de reacción, encontrándose que la banda correspondiente a dicha mezcla se superpone con el máximo de absorbancia de la cloramina (Figura 3.1), por lo que se ha elegido como longitud de onda para el seguimiento de la reacción 270nm, que pertenece a la banda de la N-clorotaurina ($\epsilon_{TauNHCl} = 367M^{-1}cm^{-1}$), por ser la región del espectro donde se observa una mayor diferencia de absorbancia.

¹⁴ R. C. Troy, M. D. Kelley, J. C. Nag, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **30**, 4838–45, 1991.

¹⁵ Krisham Kumar, Richard A. Day, y Dale W. MArgerum, *Inorg. Chem.*, **25**, 4344–4350, 1986.

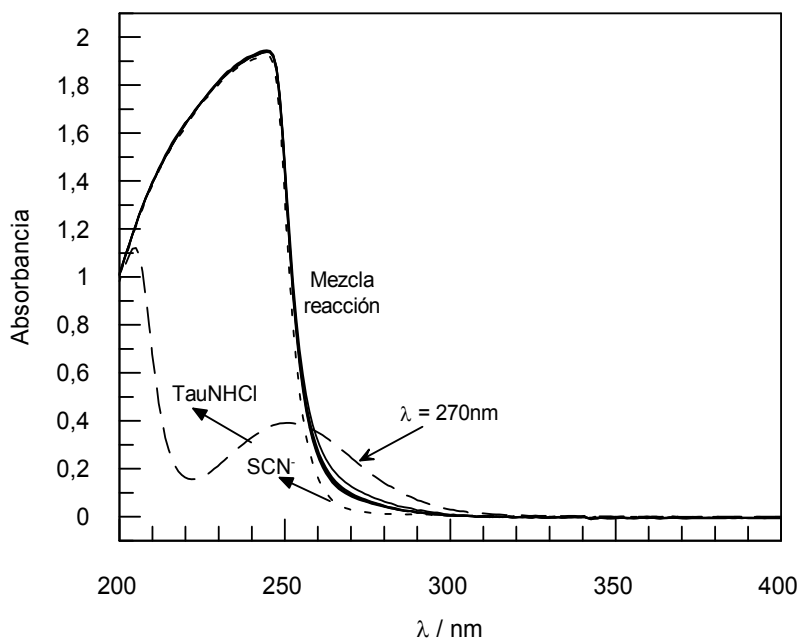


Figura 3.1. Espectro de la mezcla de reacción de la N-clorotaurina con tiocianato a distintos tiempos. $[\text{TauNHCl}] = 1 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{NaSCN}] = 5 \times 10^{-2} \text{M}$; $[\text{TauNH}_2] = 1 \times 10^{-2} \text{M}$; $\text{pH} = 9,70$; $\mu = 0,5 \text{M}$; $\Delta t = 5 \text{min}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

Todas las experiencias se llevaron a cabo utilizando una concentración de N-clorotaurina de $1 \times 10^{-3} \text{M}$; fuerza iónica constante 0,5M añadiendo la cantidad adecuada de perclorato sódico y temperatura de 25°C .

(d) Ion Azida

El estudio de la reacción de la N-clorotaurina con este ion se llevó a cabo por competencia con yoduro de forma que las medidas de absorbancia-tiempo se realizaron a la longitud de onda correspondiente al ion triyoduro $\lambda = 287 \text{nm}$ ($\epsilon_{\text{I}_3^-} = 40000 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$).¹⁶

Todas las experiencias se realizaron utilizando una concentración de N-clorotaurina de $1 \times 10^{-5} \text{M}$; una concentración de NaI de $2 \times 10^{-4} \text{M}$ a una temperatura

¹⁶ R. C. Troy, M. D. Kelley, J. C. Nag, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **30**, 4838–45, 1991.

de 25°C y manteniendo la fuerza iónica constante 0,5M añadiendo la cantidad de NaClO₄ necesaria.

(e) Ion Sulfito

Para llevar a cabo el estudio de este ion se realizaron los espectros de la N-clorotaurina, del ion sulfito y de la mezcla de reacción encontrándose que a 287nm la variación de absorbancia es adecuada para el seguimiento de la reacción (Figura 3.2).

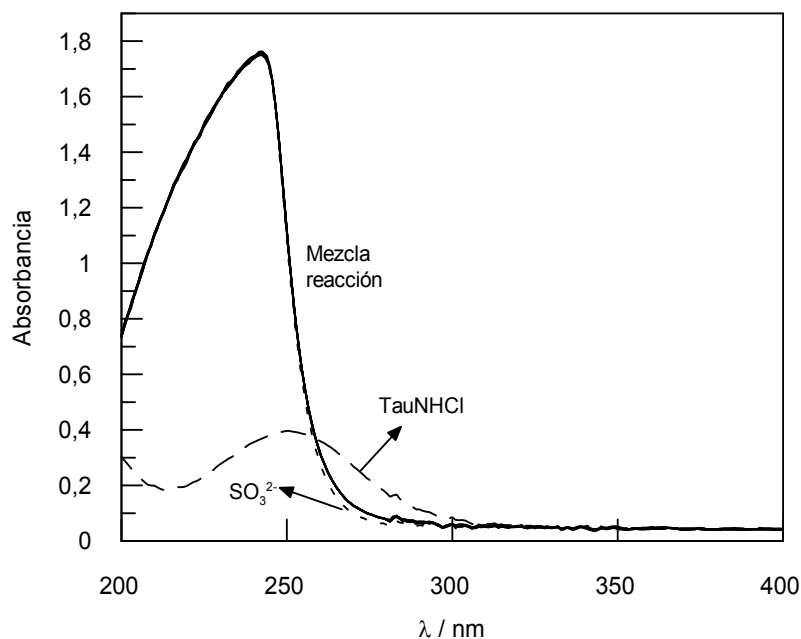
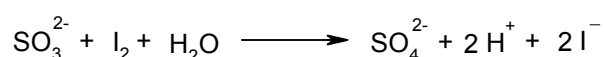


Figura 3.2. Espectro de la mezcla de reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito a distintos tiempos. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [Na₂SO₃] = 5×10^{-2} M; [Na₂HPO₄] = 0,05M; pH = 7,30; Δt = 0,3min; T = 25°C.

Todas las experiencias se realizaron utilizando una concentración de N-clorotaurina de 2×10^{-4} M excepto las influencias de tampones de ácido metoxiacético, ácido acético y las influencias de sulfitos a distintos valores de pH donde se utilizó una concentración de N-clorotaurina de 5×10^{-4} M mientras se mantenía constante la fuerza iónica (0,5M) y la temperatura del medio de reacción a 25°C.

Las disoluciones de sulfito se oxidan fácilmente en presencia de O₂. Esta descomposición también puede ser causada por determinados microorganismos. Por otra parte, una vez iniciada la descomposición, esta se acelera cuando la disolución es expuesta a la luz. Debido a esto, una vez realizadas las medidas de absorbancia-tiempo se valoraron las disoluciones mediante un método yodométrico.¹⁷

El yodo reacciona con el ion sulfito de acuerdo con la ecuación:



Para obtener buenos resultados en estas valoraciones han de utilizarse disoluciones diluidas, debe adicionarse la disolución de sulfito sobre la de yodo y evitar lo más posible la exposición de sulfito al aire. El indicador clásico en las yodometrías es la disolución de almidón.

(f) 2-Mercaptoetanol

Con el fin de llevar a cabo el estudio de la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol se realizó el espectro de las especies implicadas en ella así como de la mezcla de reacción encontrándose que la longitud de onda adecuada para el seguimiento de este proceso es 250nm.

¹⁷ I. M. Kolthoff, R. Belcher, V. A. Stenger, G. Matsuma *In Volumetric Analysis*; Interscience Publishers Ltd.: London, Vol. III, 1957.

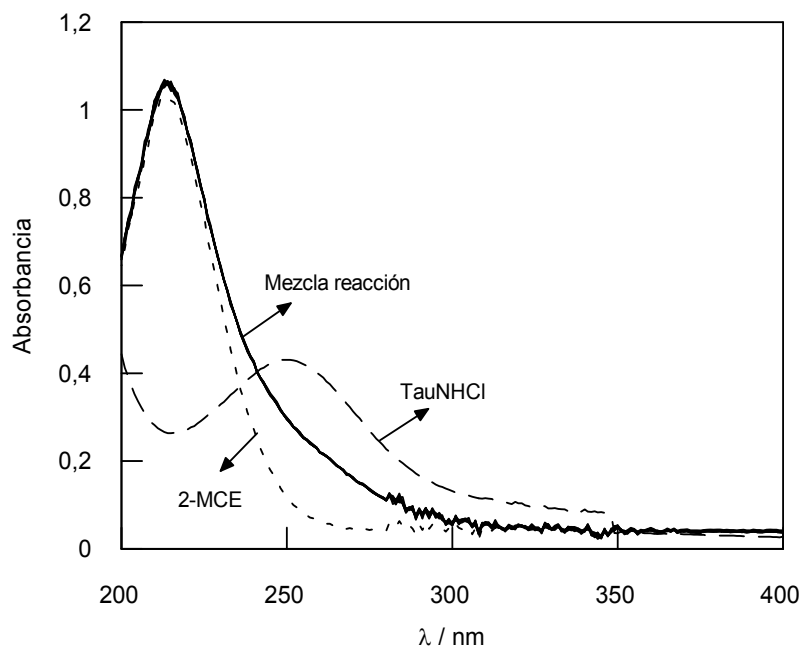


Figura 3.3. Espectro de la mezcla de reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol a distintos tiempos. $[\text{TauNHCl}] = 5 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{2-MCE}] = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] = 5 \times 10^{-2} \text{M}$; $\text{pH} = 6,84$; $\Delta t = 6 \text{min}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

Todas las experiencias se realizaron utilizando una concentración de N-clorotaurina de $5 \times 10^{-4} \text{M}$, manteniendo la fuerza iónica constante 0,5M y el medio de reacción a una temperatura de 25°C .

(g) 2-(metiltio)etanol

Se realizaron los espectros de todas las especies implicadas así como de la mezcla de reacción de la N-clorotaurina con 2-(metiltio)etanol encontrándose que la longitud de onda adecuada para el estudio de esta reacción es 240nm.

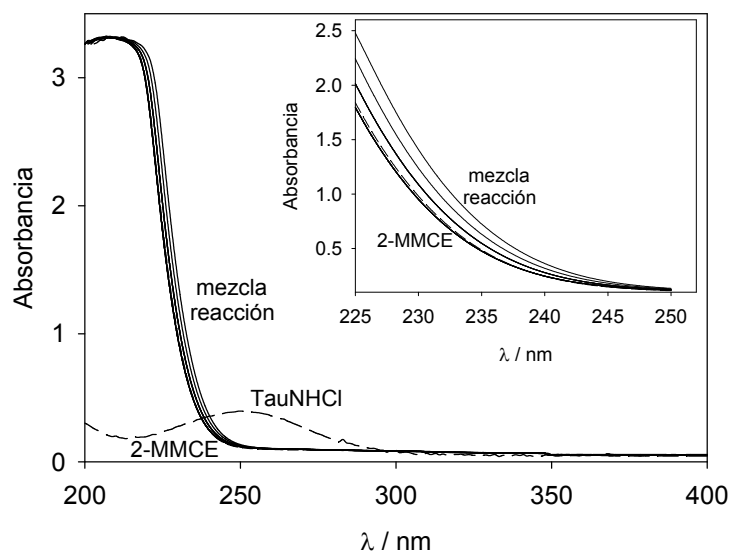


Figura 3.4. Espectro de la mezcla de reacción de la N-clorotaurina con 2-(metilthio)etanol a distintos tiempos. $[\text{TauNHCl}] = 5 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{2-MMCE}] = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{Na}_2\text{HPO}_4] = 5 \times 10^{-2} \text{M}$; pH = 6,98; $\Delta t = 6 \text{min}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

Todas las experiencias fueron realizadas utilizando una concentración de N-clorotaurina de $5 \times 10^{-4} \text{M}$ manteniendo constante la fuerza iónica 0,5M y la temperatura del medio de reacción a 25°C .

Cálculos mecanocuánticos

Todos los cálculos se realizaron utilizando el programa Gaussian 03.⁽¹⁸⁾ Las geometrías moleculares se optimizaron utilizando el método DFT/UB3LYP y las bases 6-31 + G(d). Los cálculos de frecuencia se llevaron a cabo para caracterizar todos los puntos estacionarios como mínimos o estados de transición sobre la superficie de energía potencial. Los cálculos DFT/UB3LYP con diferentes bases (6-311G**, CEP121g o aug-cc-pVTZ) y los cálculos MP2/6-31G* dieron prácticamente los mismos resultados. Los efectos del disolvente se simularon a 300,0 K mediante el

¹⁸ M. J. Frisch et al. *Gaussian 2003*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.

modelo PCM (modelo del continuo polarizable) utilizando un radio de Pauling para los átomos de soluto con un coeficiente de escala de 1,21 y la superficie interna de la cavidad particionada en 70 elementos.

Resultados

Para todos los iones estudiados se observó la existencia de una relación lineal entre la pseudoconstante de velocidad de primer orden, k_{obsd} , y la concentración de nucleófilo:

$$k_{\text{obsd}} = (k_2)_{\text{obsd}} [\text{Nu}^-]_{\text{T}} \quad [3.2]$$

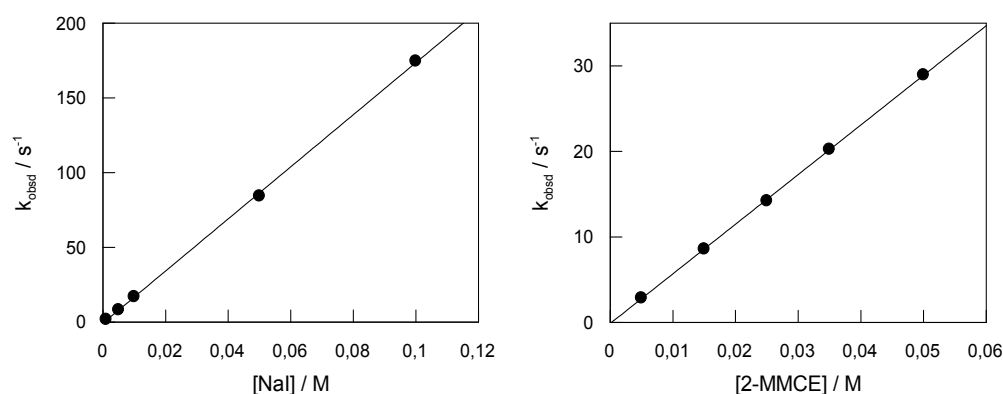


Figura 3.5. Influencia de la concentración de nucleófilo sobre la constante de velocidad observada. (●) Ion yoduro: $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5} \text{M}$; $[\text{Na}_2\text{HPO}_4] = 0,05 \text{M}$; $\mu = 0,5 \text{M}$; $\lambda = 287 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$; (■) 2-(metiltio)etanol: $[\text{TauNHCl}] = 5 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{Na}_2\text{HPO}_4] = 0,05 \text{M}$; $\text{pH} = 6,55$; $\mu = 0,5 \text{M}$; $\lambda = 240 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

Así, las constantes de velocidad observadas de segundo orden, $(k_2)_{\text{obsd}}$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$), para las reacciones de Br^- , N_3^- ; SCN^- ; I^- ; $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$ con N-clorotaurina, en presencia de disoluciones reguladoras a 25°C y fuerza iónica 0,5M, fueron determinadas a partir de las pendientes de los ajustes lineales de la pseudoconstante de primer orden, k_{obsd} (s^{-1}) frente la concentración total de nucleófilo o como $(k_2)_{\text{obsd}} = k_{\text{obsd}} / [\text{Nu}^-]_{\text{T}}$. Las constantes de velocidad $(k_2)_{\text{obsd}}$ para

la reacción de Br^- , N_3^- ; SCN^- ; I^- y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ con N-clorotaurina en presencia de disolución tampón de concentración entre 0,02 y 0,05M son iguales a las constantes de velocidad $(k_2)_0$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) para la reacción catalizada por el disolvente, ya que para ninguno de estos nucleófilos se produce un cambio significativo en $(k_2)_{\text{obsd}}$ al aumentar la concentración de tampón hasta 0,4M. La Figura 3.6. muestra la variación de la velocidad con el pH para la reacción de Br^- , N_3^- , SCN^- y I^- con N-clorotaurina. Los valores de $(k_2)_0$ para el ion bromuro, tiocianato e ion yoduro decrecen al aumentar el pH de acuerdo con la ecuación [3.3].

$$(k_2)_0 = (k_{\text{Nu}})_{\text{H}} [\text{H}_3\text{O}^+] \quad [3.3]$$

El ajuste de $(k_2)_0$ frente $[\text{H}_3\text{O}^+]$ para cada uno de estos nucleófilos es lineal y a partir de la pendiente se obtiene el valor de la constante de velocidad de tercer orden, $(k_{\text{Nu}})_{\text{H}}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$), para la reacción del nucleófilo con N-clorotaurina catalizada por el ion hidronio (Tabla 3.1). Las líneas que pasan por los puntos de la Figura 3.6 se determinaron a partir de los valores de $(k_{\text{Nu}})_{\text{H}}$ utilizando la forma logarítmica de la ecuación [3.3].

Tabla 3.1. Valores de las constantes de tercer orden para la reacción catalizada por ácidos de los distintos nucleófilos con N-clorotaurina^a en disolución acuosa.

| Nucleófilo | p(K _a) _{NuH} ^b | n ^c | N ₊ ^d | (k _{Nu}) _H (M ⁻² s ⁻¹) ^d | (k _{NuH}) _H (M ⁻² s ⁻¹) ^e |
|--|--|-------------------|-----------------------------|---|--|
| HOCH ₂ CH ₂ S ⁻ | 9,7 | 6,95 ^h | 8,87 | (2,1±0,5)x10 ¹⁰ | (5,0±0,1)x10 ⁶ |
| SO ₃ ²⁻ | 6,7 | 5,67 | 8,01 | (5,6±0,8)x10 ⁹ | (1,4±0,2)x10 ⁸ |
| I ⁻ | -12 ^g | 4,93 | 4,0 | (4,6±0,1)x10 ⁹ (8,5±0,2)x10 ⁹ (D ₂ O) | |
| HOCH ₂ CH ₂ SCH ₃ | -5 ^g | | | (2,0±0,2)x10 ⁹ | |
| SCN ⁻ | 0,9 ^g | 4,80 | | (1,7±0,1)x10 ⁹ | |
| N ₃ ⁻ | 4,5 | 3,92 | 7,54 | (4,8±0,5)x10 ⁶ | |
| Br ⁻ | -10 ^g | 4,02 | 2,2 | (7,8±0,4)x10 ³ (2,6±0,1)x10 ⁴ (D ₂ O) | |

^a A 25°C y $\mu = 0,5M$ (NaClO₄). ^b pK_a aparente del ácido conjugado del nucleófilo, determinado en condiciones experimentales como se describió en la sección experimental. ^c Valores de n de Swain-Scott en agua a partir de la referencia 19,⁽¹⁹⁾ excepto otra indicación. ^d Parámetros de N₊ de Ritchie tomados de la referencia 20.⁽²⁰⁾ ^e Constante de velocidad de tercer orden para la reacción catalizada por el ion hidronio de la forma básica del nucleófilo con clorotaurina, determinado como se describió en el texto. ^f Constante de velocidad de tercer orden para la reacción de catálisis ácida específica de la forma ácida del nucleófilo con clorotaurina. ^g Datos de la referencia 21.⁽²¹⁾ ^h Se asume que es el mismo valor que para el ion propanotiolato (ref. 22)⁽²²⁾, basándose en el parecido en reactividad de estos dos aniones tiol frente a una quinona sencilla.⁽²³⁾

¹⁹ J. Koskikallio, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 1477–1489, 1969.

²⁰ J. P. Richard, M. M. Toteva, J. Crugeiras, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1664–1674, 2000.

²¹ R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6109–6114, 1986.

²² J. P. Richard, M. M. Toteva, J. Crugeiras, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1664–1674, 2000.

²³ M. M. Toteva, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11073–11083, 2000.

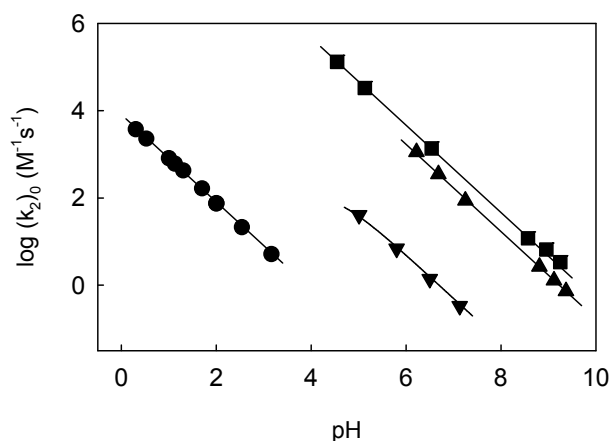


Figura 3.6. Variación de $(k_2)_0$ ($M^{-1}s^{-1}$) para la reacción de (●) Br^- , (▼) N_3^- , (▲) SCN^- y (■) I^- con N-clorotaurina a $25^\circ C$ y $\mu = 0,5M$. Las líneas para el ion bromuro, ion tiocianato e ion yoduro se calcularon a partir de los valores de $(k_{Nu})_H$ ($M^{-2}s^{-1}$, Tabla 3.1) utilizando la forma logarítmica de la ecuación [3.3]. La línea para el ion azida se calculó utilizando la ecuación [3.4] y los valores de $(k_{Nu})_H$ y $(K_a)_{NuH}$ dados en la Tabla 3.1.

En estudios realizados con ion azida, donde fue posible trabajar a valores de pH próximos al $p(K_a)_{NuH}$, el valor de $(k_{Nu})_H$ ($M^{-2}s^{-1}$, de la Tabla 3.1) se determinó como la media de los valores de $(k_2)_0 / [H_3O^+]f_{Nu}$, donde f_{Nu} es la fracción de nucleófilo presente en la forma básica. La línea de la Figura 3.6 se calculó de acuerdo con la ecuación [3.4], utilizando los valores de $(k_{Nu})_H$ y $(K_a)_{NuH}$ dados en la Tabla 3.1.

$$(k_2)_0 = (k_{Nu})_H [H_3O^+] \left[\frac{(K_a)_{NuH}}{(K_a)_{NuH} + [H_3O^+]} \right] \quad [3.4]$$

Las constantes de tercer orden ($(k_{Nu})_D$, $M^{-2}s^{-1}$) para la reacción de Br^- y I^- con N-clorotaurina catalizada por D_3O^+ en D_2O a $25^\circ C$ y $\mu = 0,5M$, fueron determinadas como la media de los valores de $(k_2)_0 / [D_3O^+]$ (ecuación [3.3]) y se recogen en la Tabla 3.1.

La dependencia de las constantes de velocidad observadas de segundo orden con el pH para la reacción de N-clorotaurina con el dianion sulfito, extrapolado a concentración de tampón cero ($(k_2)_0$, $M^{-1}s^{-1}$), se muestra en la Figura 3.7. La región lineal de pendiente -1,0 en la zona de pH inferior a 4,5 corresponde a la reacción catalizada por ácido de HSO_3^- con clorotaurina (Esquema 3.1), detectada en condiciones en las que más del 99% del nucleófilo está protonado. El valor de la constante de velocidad de tercer orden $(k_{Nu})_H$ ($M^{-2}s^{-1}$) (Tabla 3.1) para esta reacción se calculó como la media de los valores de $(k_2)_0 / [H_3O^+]f_{NuH}$ a pH < 4,5 donde f_{NuH} es la fracción de nucleófilo presente en forma ácida.

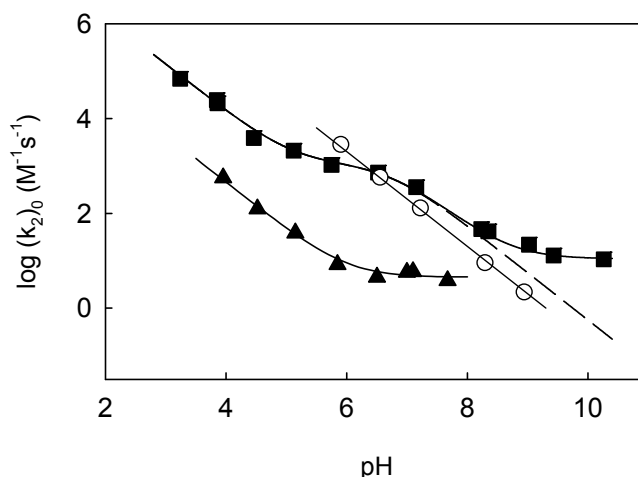
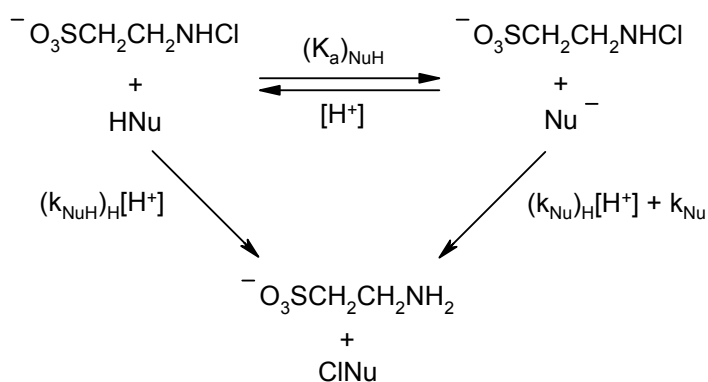


Figura 3.7. Variación de $(k_2)_0$ ($M^{-1}s^{-1}$) con el pH para la reacción de (■) sulfito, (▲) 2-mercaptoetanol y (○) 2-(metiltio)etanol con N-clorotaurina a 25°C y $\mu = 0,5M$. El ajuste para el ion sulfito se realizó utilizando la ecuación [3.5] y los valores de $(k_{NuH})_H$, $(k_{Nu})_H$, k_{Nu} y $(K_a)_{NuH}$ de la tabla 3.1. La línea para el 2-mercaptoetanol muestra el ajuste de los datos a la ecuación [3.5], y la línea para el 2-(metiltio)etanol se calculó a partir de los valores de $(k_{Nu})_H$ (Tabla 3.1) utilizando la forma logarítmica de la ecuación [3.3].

Para valores de pH superiores a 4,5 la reacción del dianion sulfito con clorotaurina empieza a ser significativa, siendo esta la única reacción que se observa a pH > 6. La constante de velocidad $(k_{Nu})_H$ (Tabla 3.1) para la reacción catalizada por

ácido de SO_3^{2-} con clorotaurina se determinó como la pendiente del ajuste lineal de $[(k_2)_0 - (k_{\text{NuH}})_H [\text{H}_3\text{O}^+] f_{\text{NuH}}] / f_{\text{Nu}}$ frente $[\text{H}_3\text{O}^+]$, de acuerdo con la ecuación [3.5], que se deriva del Esquema 3.1.

$$(k_2)_0 = (k_{\text{NuH}})_H [\text{H}_3\text{O}^+] f_{\text{NuH}} + ((k_{\text{Nu}})_H [\text{H}_3\text{O}^+] + k_{\text{Nu}}) f_{\text{Nu}} \quad [3.5]$$



Esquema 3.1

El perfil de pH para la reacción de sulfito con la cloramina catalizada por ácido a un valor de $\text{pH} \gg (\text{p}K_{\text{a}})_{\text{NuH}}$, debería tener pendiente -1 como muestra la línea de puntos de la Figura 3.7. Esta línea representa los valores de $(k_2)_0$ para la reacción de sulfito con N-clorotaurina, calculados a partir de la ecuación [3.5] siendo $k_{\text{Nu}} = 0$ y utilizando los valores de $(k_{\text{NuH}})_H$ y $(k_{\text{Nu}})_H$ de la Tabla 3.1. En esta zona de pH, los valores experimentales de $(k_2)_0$ se hacen independientes del mismo, hecho que concuerda con la existencia de una etapa no catalizada para la reacción de SO_3^{2-} con la N-clorotaurina, k_{Nu} (Esquema 3.1), la cual implica que una molécula de agua actúa como ácido. Se obtuvo un valor de $k_{\text{Nu}} = 11,0 \pm 0,5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ calculado como la media de los valores de $[(k_2)_0 - (k_{\text{Nu}})_H [\text{H}_3\text{O}^+] f_{\text{Nu}}] / f_{\text{Nu}}$ determinados para reacciones a $\text{pH} > 9,0$, para los que la contribución de la reacción de HSO_3^- con N-clorotaurina catalizada por ácido es despreciable. El ajuste para la reacción de sulfito con la cloramina de la

Figura 3.2 se realizó utilizando la ecuación [3.5] y los valores de $(k_{\text{NuH}})_{\text{H}}$, $(k_{\text{Nu}})_{\text{H}}$ y $(K_{\text{a}})_{\text{NuH}}$ que se recogen en la Tabla 3.1. y el valor de k_{Nu} dado anteriormente.

La Figura 3.8 muestra el efecto del aumento de la concentración de tampones sobre las constantes de velocidad observadas de segundo orden normalizadas, $(k_2)_{\text{obsd}} / (k_2)_0$, para la reacción de sulfito con N-clorotaurina. Hasta valores de pH de 4,5, la reacción que se observa corresponde únicamente al ataque nucleófilo del HSO_3^- sobre el átomo de cloro catalizado por ácidos y $(k_2)_{\text{obsd}}$ es independiente de la concentración de tampón hasta una concentración de éste de 0,15M. A valores de pH superiores, la reacción del ion sulfito con N- clorotaurina, empieza a ser significativa, y la reacción observada está sujeta a catálisis por tampones (ver Figura 3.8). Las constantes de velocidad de tercer orden $(k_3)_{\text{buffer}}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$) para la catálisis por tampones de la reacción del ion sulfito con N- clorotaurina se calcularon como las pendientes de los ajustes lineales de $(k_2)_{\text{obsd}}$ frente la concentración de tampón. Las constantes catalíticas determinadas a distintas composiciones de tampón dieron el mismo valor de $(k_{\text{Nu}})_{\text{AH}}$, constante de velocidad de tercer orden para la reacción del ion sulfito con clorotaurina catalizada por ácidos generales, después de dividir entre la fracción de sulfito y la fracción de tampón presente como forma ácida, de acuerdo con la ecuación [3.6]. En la Tabla 3.2. se recogen los valores de las constantes de velocidad obtenidas para los distintos ácidos generales.

$$(k_3)_{\text{buffer}} = (k_{\text{Nu}})_{\text{AH}} f_{\text{AH}} f_{\text{Nu}} \quad [3.6]$$

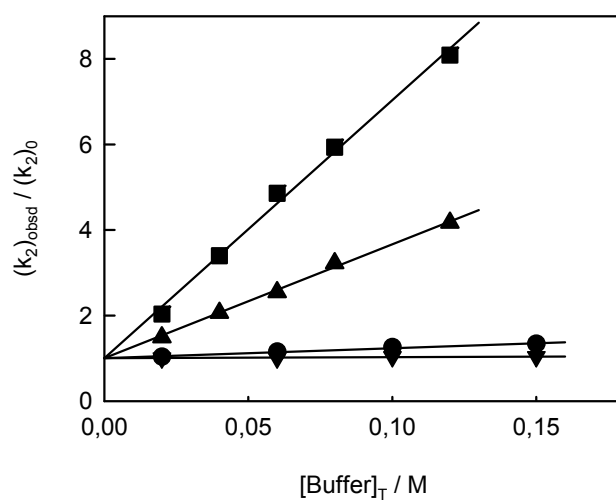


Figura 3.8. Dependencia de la constante de velocidad observada de segundo orden normalizada, $(k_2)_{\text{obsd}}/(k_2)_0$, para la reacción de sulfito con N-clorotaurina con la concentración de total de tampón a 25°C y $\mu = 0,5\text{M}$. (▼) Tampón acetato, pH = 4,5. (●) Tampón acetato, pH = 5,1; (▲) Tampón fosfato, pH = 5,8. (■) Tampón fosfato, pH = 6,5.

Tabla 3.2. Constantes de velocidad de tercer orden para la catálisis ácida general de la reacción del ion sulfito con N-clorotaurina en agua a 25°C y $\mu = 0,5M$

| Catalizador | pK _a ^a | (k _{Nu}) _{AH} (M ⁻² s ⁻¹) ^b |
|---|------------------------------|--|
| CH ₃ COOH | 4,6 | (1,1±0,1)x10 ⁶ |
| H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,5 | (2,1±0,1)x10 ⁵ |
| Ácido Bórico | 8,9 | (1,43±0,05)x10 ³ |
| HCO ₃ ⁻ | 9,8 | (3,5±0,6)x10 ² |

^a Valores de pK_a aparentes para los ácidos generales en condiciones experimentales de este trabajo calculados mediante: $pK_a = pH - \log ([A^-] / [AH])$, determinados a partir del pH de las disoluciones reguladoras y la relación de concentración $[A^-] / [AH]$. ^b Constante de velocidad de tercer orden para la reacción del ion sulfito con N-clorotaurina catalizada por ácidos, determinada como se describió en el texto.

Las constantes de velocidad de segundo orden independientes de la concentración de tampón, (k₂)₀, para la reacción entre 2-mercaptoetanol y N-clorotaurina se determinaron por extrapolación de las constantes de velocidad observadas de segundo orden a concentración de tampón cero. El perfil de pH para esta reacción a $pH \ll p(K_a)_{NuH}$ muestra dos zonas diferenciadas (ver Figura 3.7). Una región con pendiente -1,0 a valores de pH inferiores a 5, que corresponde a la reacción catalizada por ácidos de RSH con N-clorotaurina (Esquema 3.1). La constante de velocidad de tercer orden (k_{NuH})_H que se muestra en la Tabla 3.1 para este nucleófilo se calculó como la pendiente del ajuste lineal de (k₂)₀ frente [H₃O⁺] de acuerdo con la ecuación [3.7] que se deriva del Esquema 3.1 cuando [H₃O⁺] >> (K_a)_{NuH} y k_{Nu} no es significativa. La otra zona aparece para valores de pH superiores a 7,0, donde se observa que la constante de velocidad es independiente del pH, y corresponde a la reacción catalizada por ácido del anion tiolato con la cloramina, (k_{Nu})_H en el Esquema 3.1. El valor de (k_{Nu})_H que se muestra en la Tabla 3.1. se calculó como la media de los valores de (k₂)₀-(k_{NuH})_H [H₃O⁺] a pH > 6 y el valor de (K_a)_{NuH} dado en la Tabla 3.1.

$$(k_2)_0 = (k_{\text{NuH}})_H [\text{H}_3\text{O}^+] + (k_{\text{Nu}})_H (K_a)_{\text{NuH}} \quad [3.7]$$

Para la reacción de 2-mercaptoetanol con clorotaurina en tampones de acetato a valores de pH comprendidos entre 4–5 no se observa catálisis apreciable. Sin embargo, para esta reacción a un valor de pH > 5,5 aparece una fuerte catálisis por tampones, donde la reacción observada se debe esencialmente al ataque nucleófilo del anion tiolato. La Figura 3.9. muestra los ajustes de $(k_2)_{\text{obsd}}$ frente a la concentración total de tampón fosfato para la reacción de la clorotaurina con el tiol a distintas fracciones de tampón. Las pendientes de estos ajustes, $(k_3)_{\text{buffer}}$, son las constantes de velocidad de tercer orden para la catálisis por tampones de esta reacción. Se obtuvo un valor de $(k_{\text{Nu}})_{\text{AH}} = (4,0 \pm 0,5) \times 10^6 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ como la media de los valores de $(k_3)_{\text{buffer}} / f_{\text{AH}} f_{\text{Nu}}$, de acuerdo con la ecuación [3.6].

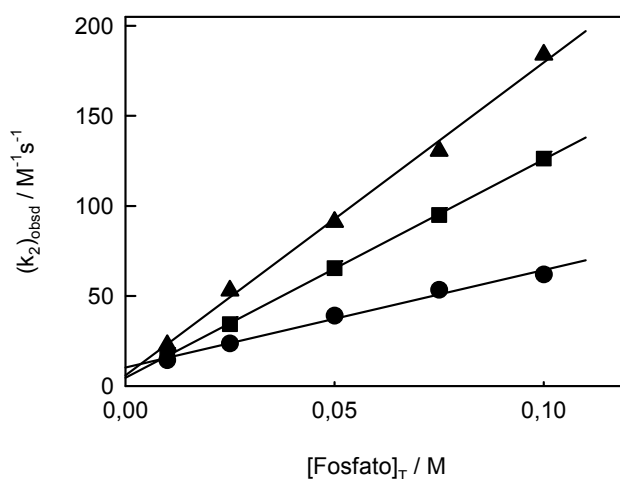


Figura 3.9. Catálisis de la reacción de 2-mercaptoetanol con N-clorotaurina por tampón fosfato a 25°C y $\mu = 0,5\text{M}$. (▲) 80% base libre, pH = 7,10. (■) 50% base libre, pH = 6,49. (●) 20% base libre, pH = 5,86.

Las constantes de velocidad de segundo orden dependientes del pH, $(k_2)_0$ ($M^{-1}s^{-1}$), para la reacción de N-clorotaurina con 2-(metiltio)etanol se muestran en la Figura 3.7. Los valores de $(k_2)_0$ aumentan con la concentración de H_3O^+ de acuerdo con la ecuación [3.3], obteniéndose un valor para la constante de velocidad de tercer orden para la reacción de este nucleófilo con la N-clorotaurina catalizada por el ion hidronio (Tabla 3.1) de $(k_{Nu})_H = (2,0 \pm 0,2) \times 10^9 M^{-2}s^{-1}$, que se calculó como la pendiente del ajuste lineal de $(k_2)_0$ frente $[H_3O^+]$. El ajuste de la Figura 3.7 se realizó a partir del valor de $(k_{Nu})_H$ utilizando la forma logarítmica de la ecuación [3.3].

Discusión

La información bibliográfica existente sobre la química de N-cloraminas indica que en disolución acuosa, estas transfieren un átomo de cloro a nucleófilos tales como aminas,²⁴ el ion yoduro,^{25,26} el ion sulfito²⁷ y tioles²⁸. Sin embargo, algunos trabajos sobre la reacción de cloraminas con aminas en disolución acuosa concluyen que esta reacción tiene lugar a través de dos etapas competitivas: (1) transferencia de cloro a la amina dando lugar a una nueva cloramina; (2) ataque nucleófilo sobre el átomo de nitrógeno para formar una hidracina sustituida.²⁹ Aunque estos estudios sugieren que la sustitución nucleófila sobre el átomo de nitrógeno puede ser significativa para estos N-clorocompuestos en determinadas condiciones, en este estudio de la reacción de distintos nucleófilos con N-clorotaurina no se han encontrado evidencias para la reacción sobre el átomo de nitrógeno. Además, la catálisis ácida observada en la reacción de adición de nucleófilos a la N-clorotaurina

²⁴ B. S. Yiin, D. M. Walker, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **26**, 3435–3441, 1987.

²⁵ M. P. Snyder, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545–2550, 1982; J. Yoon, J. N. Jensen, *Environ. Sci. Technol.*, **27**, 403–409, 1993.

²⁶ J. M. Antelo, F. Arce, J. Campos, M. Parajó, *Int. J. Chem. Kinet.*, **28**, 391–396, 1996; J. M. Antelo, F. Arce, J. Crueiras, C. Miraz, M. Parajó, *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 355–360, 1997.

²⁷ J. M. Antelo, F. Arce, P. Calvo, J. Crueiras, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2109–2114, 2000.

²⁸ J. R. Keeffe, A. J. Kresge In *Techniques of Chemistry: Investigation of Rates and Mechanism of Reactions*, C. F. Bernasconi, Ed. Wiley: New York, pp 747–790, 1986.

²⁹ M. Ferriol, J. Gazet, R. Rizk-Ouaini, M.-T. Saugier-Cohen Adad, *Inorg. Chem.*, **28**, 3808–3813, 1989; M. Elkhatib, A. Marchand, L. Peyrot, J. J. Counioux, H. Delalu, *Int. J. Chem. Kinet.*, **29**, 89–98, 1997; M. Elkhatib, L. Peyrot, R. Metz, R. Tenu, F. Elomar, H. Delalu, *Int. J. Chem. Kinet.*, **34**, 575–584, 2002.

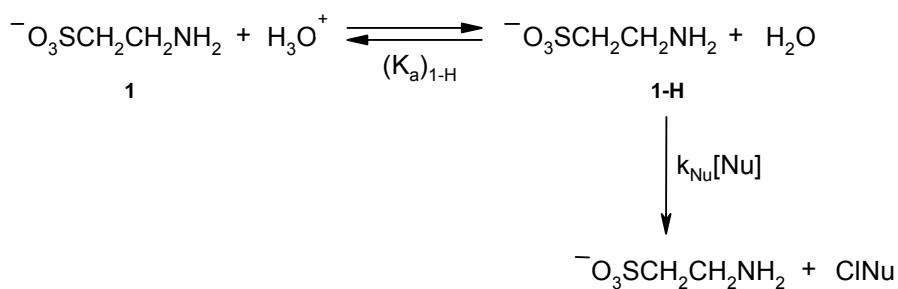
presentada en este trabajo es compatible con el requisito de que la protonación sobre el átomo de nitrógeno tenga lugar antes o durante la transferencia de cloro. Tal catálisis no sería de esperar para el ataque nucleófilo sobre el átomo de nitrógeno actuando el ion cloruro como grupo saliente.

Mecanismo de adición de nucleófilos a la N-clorotaurina.

El perfil de pH de las Figuras 3.6 y 3.7 muestra que las reacciones de Br^- , N_3^- , SCN^- , I^- y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ con N-clorotaurina tienen lugar a través de una reacción de catálisis ácida específica. El hecho de no encontrar catálisis por ácidos generales junto con los efectos isotópicos inversos del disolvente en estos procesos catalizados por ácidos, $(k_{\text{Nu}})_{\text{H}} / (k_{\text{Nu}})_{\text{D}} = (0,30 \pm 0,02)$ para el ion bromuro y $(0,54 \pm 0,02)$ para el ion yoduro (Tabla 3.1), indica que estas reacciones tienen lugar a través de un mecanismo que implica la protonación de la N-clorotaurina en una etapa rápida de preequilibrio (Esquema 3.2).³⁰ De acuerdo con este mecanismo, las correlaciones que se muestran para Br^- , SCN^- y I^- en la Figura 3.6 y para $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ en la Figura 3.7, a un valor de $\text{pH} = (\text{p}K_{\text{a}})_{\text{TauNHCl}^+}$ tenderían a pendiente cero como resultado de la completa protonación del sustrato. Para el ion bromuro no se observó la saturación de la catálisis ácida hasta alcanzar una concentración 0,50M de ácido perclórico. Esto está de acuerdo con el valor obtenido recientemente para la constante de acidez de la N-clorotaurina protonada en agua a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$ de $(K_{\text{a}})_{\text{TauNHCl}^+} = (1,14 \pm 0,09)\text{M}$, determinado en el estudio de la desproporción de esta cloramina en disolución acuosa, descrito en el capítulo 2 de esta memoria. En la Tabla 3.3 se recogen los valores de la constante de velocidad de segundo orden, k_{Nu} ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$), para las reacciones de Br^- , N_3^- , SCN^- , I^- y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ con N-clorotaurina protonada, calculados a partir de los valores observados de $(k_{\text{Nu}})_{\text{H}}$ (Tabla 3.1) y $(K_{\text{a}})_{\text{TauNHCl}^+} = 1,14\text{M}$ utilizando la relación: $(k_{\text{Nu}})_{\text{H}} = (k_{\text{Nu}})_{\text{H}} (K_{\text{a}})_{\text{TauNHCl}^+}$ (Esquema 3.2).

³⁰ J. R. Keeffe, J. A. Kresge In *Techniques of Chemistry: Investigation of Rates and Mechanism of Reactions*; C. F. Bernasconi, Ed. Wiley: New York, pp 747–790, 1986.

Diversos estudios de adición nucleófila del anion tiocianato a haluros de alquilo³¹ y carbocationes³² muestran una reacción preferente de este nucleófilo ambidentado sobre el átomo de azufre, con relaciones k_S / k_N en el intervalo de 10^2 a 10^4 . La gran reactividad de este nucleófilo con la N-clorotaurina protonada, (Tabla 3.3) está de acuerdo con que la reacción transcurre a través del átomo de azufre del SCN^- para dar clorotiocianato, CISCN, que es un producto inestable que se descompone rápidamente para formar tiocianógeno.³³



Esquema 3.2

³¹ A. Fava, A. Iliceto, S. Bresadola, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4791–4794, 1965.

³² R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14126–14132, 2003.

³³ J. J. Barnett, M. L. McKee, D. M. Stanbury, *Inorg. Chem.*, **43**, 5021–5033, 2004.

Tabla 3.3. Constantes de velocidad de segundo orden, k_{Nu} , para la adición de nucleófilos a la N-clorotaurina protonada, 1-H, en agua a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$.

| Nucleófilo | $k_{\text{Nu}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ | |
|--|--|-------------------|
| | 1-H ^a | 2 ^b |
| I ⁻ | $5,2 \times 10^9$ | 68 |
| HOCH ₂ CH ₂ SCH ₃ | $2,3 \times 10^9$ | |
| SCN ⁻ | $1,9 \times 10^9$ | |
| HSO ₃ ⁻ | $1,6 \times 10^8$ | |
| HOCH ₂ CH ₂ SH | $5,7 \times 10^6$ | 0,12 ^c |
| N ₃ ⁻ | $5,5 \times 10^6$ | $5,5 \times 10$ |
| Br ⁻ | $8,9 \times 10^3$ | 1,4 |

^a Constante de velocidad de segundo orden para la reacción de nucleófilo con N-clorotaurina protonada, determinada como se describió en el texto. ^b Constante de velocidad de segundo orden para la adición del nucleófilo a la quinona 4-[bis(trifluorometil)metileno]ciclohexa-2,5-diona (2), tomada de la referencia 34.⁽³⁴⁾ ^c Datos de la referencia 35.⁽³⁵⁾

Los perfiles de velocidad de la Figura 3.7 muestran que la reacción del sulfito y 2-mercaptoetanol con la cloramina tiene lugar por dos caminos. Las zonas lineales de los perfiles a valores de pH bajos corresponden a la reacción catalizada por ácido de la forma protonada de estos nucleófilos (HSO₃⁻ y HOCH₂CH₂SH) con la N-clorotaurina. La ausencia de catálisis por ácidos generales en ambas reacciones en esta región de pH está de acuerdo con la existencia de un preequilibrio de protonación del sustrato seguido de la reacción de la forma ácida de los nucleófilos con la N-clorotaurina protonada (Esquema 3.2). Las constantes de velocidad de segundo orden para esta última etapa, $k_{\text{Nu}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$, determinadas como se indicó anteriormente, se recogen en la Tabla 3.3. A valores de pH superiores, el mecanismo predominante para la reacción de estos nucleófilos de azufre con N-clorotaurina es la

³⁴ J. P. Richard, M. M. Toteva, J. Crueiras, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1664–1674, 2000.

³⁵ M. M. Toteva, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11073–11083, 2000.

reacción catalizada por ácido de SO_3^{2-} y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$. Estas reacciones presentan una fuerte catálisis ácida general, que sugiere que en la etapa determinante de la velocidad se transfiere un protón.

El ataque nucleófilo sobre la cloramina neutra generaría un nitranion fuertemente básico ($\text{pK}_a \sim 30$). Por lo tanto, la catálisis ácida general de la reacción de SO_3^{2-} o $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$ con la N-clorotaurina no puede atribuirse a la captura del nitranion formado inicialmente por la forma ácida del tampón. La reacción tiene lugar a través de un mecanismo de preasociación en el que el ataque nucleófilo sobre el átomo de cloro debe tener lugar en presencia de un catalizador ácido. Este mecanismo podría ser concertado o en etapas (Esquema 3.3). Es probable que la barrera de activación del mecanismo en etapas para la transferencia protónica del catalizador al nitroanion ($\Delta\text{pK}_a \sim 20$) dentro del complejo intermedio sea despreciable. Si no hay barrera para esta transferencia protónica, el intermedio no puede existir y la reacción debe transcurrir a través de un mecanismo concertado en el que la protonación de la cloramina en el átomo de nitrógeno y la transferencia del átomo de cloro tienen lugar en una sola etapa (Esquema 3.4). La Figura 3.10 muestra la correlación de Bronsted para la reacción de catálisis ácida del dianion sulfito con la N-clorotaurina, para la que se obtiene un coeficiente de Bronsted de $\alpha = (0,74 \pm 0,07)$. Esto sugiere que la transferencia protónica al átomo de nitrógeno es aproximadamente del 70% en el estado de transición.

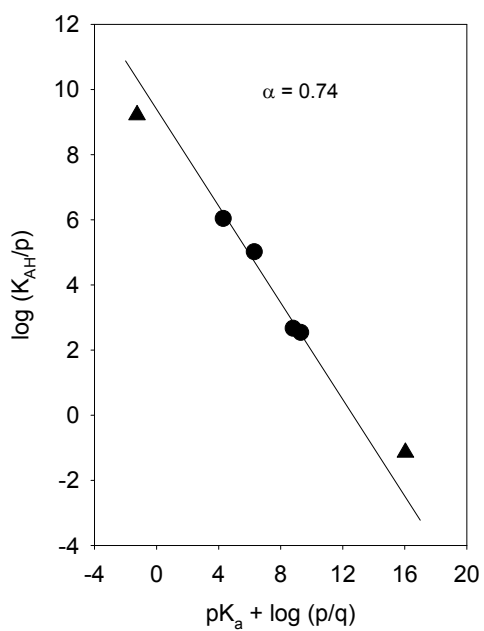
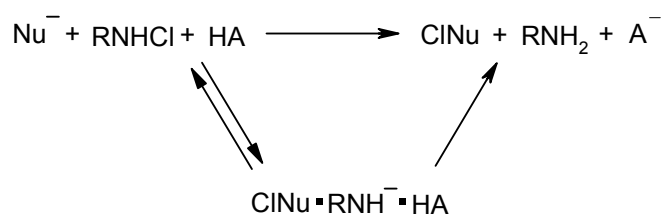
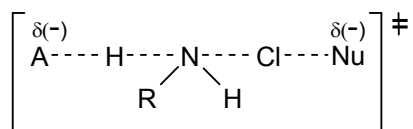


Figura 3.10. Correlación de Bronsted para la reacción del ion sulfito con la N-clorotaurina.



Esquema 3.3



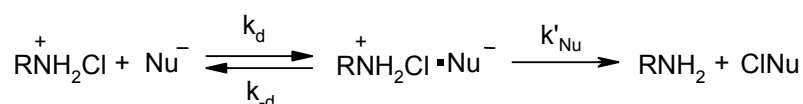
Esquema 3.4

Los datos de la Tabla 3.3 muestran que los valores de k_{Nu} están próximos al valor de $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, que puede considerarse como el valor límite para un proceso bimolecular controlado por difusión, y que sería lo que ocurre en el caso de los nucleófilos más reactivos. Así, el valor de k_{Nu} para la reacción del ion yoduro con la N-cloramina protonada sugiere que la reacción de este nucleófilo es de control por difusión, y es consistente con una constante de velocidad k'_{Nu} para la reacción dentro del complejo de encuentro mayor que k_{d} , la constante de velocidad correspondiente a la separación por difusión del par iónico (Esquema 3.5). Los valores de $K_{\text{as}} = k_{\text{a}} / k_{\text{d}} \leq 1,0 \text{ M}^{-1}$ para la asociación débil de los dos iones en agua para formar un complejo de encuentro³⁶ y $k_{\text{d}} = 5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para la reacción controlada por difusión del ion yoduro da un valor de $k_{\text{d}} \geq 5 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ y, por lo tanto, $k'_{\text{Nu}} \geq 10^{11} \text{ s}^{-1}$ para este nucleófilo. Esto sugiere que la constante de velocidad k'_{Nu} para la reacción de la N-clorotaurina protonada con especies más nucleófilas podría alcanzar el valor de 10^{13} s^{-1} , que es del orden de la frecuencia de vibración de un enlace. La correlación de $\log k_{\text{Nu}}$ para las reacciones controladas químicamente de la N-clorotaurina protonada con $\log k_{\text{Nu}}$ para el ataque de los mismos nucleófilos sobre el átomo de flúor en Selectfluor (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniobis(2,2,2)octano bis(tetrafluoroborato))³⁷ da un buen ajuste lineal con una pendiente de 1,6. De acuerdo con esta correlación, podemos predecir que las constantes de velocidad para la reacción de la N-clorotaurina protonada con I^- y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$ serían 30 y 10^5 veces superiores, respectivamente, que para el SCN^- . La constante de velocidad estimada para el colapso del par iónico, $[\text{RNH}_2\text{Cl}^+ \cdot \text{Nu}^-]$, es $k'_{\text{Nu}} \geq 10^{11} \text{ s}^{-1}$ para el ion yoduro y $k'_{\text{Nu}} \geq 10^{14} \text{ s}^{-1}$ para el anion tiolato. El último valor sugiere que no existe barrera química para el colapso de la N-clorotaurina protonada en presencia de este nucleófilo fuerte. Esto es consistente con un cambio a mecanismo concertado, el cual

³⁶ *Ion Association*; C. W. Davies, Butterworth & Co.; London, pp 77–87, 1962.

³⁷ J. Crugeiras, A. Ríos, E. Riveiros, Resultados sin publicar.

se cumple por la ausencia de un tiempo de vida significativo para la cloramina protonada cuando está en contacto con el ion tiolato.³⁸



Esquema 3.5

Las observaciones experimentales presentadas en este trabajo, no están de acuerdo con las conclusiones de estudios previos de la reacción de ion yoduro con distintas N-cloraminas.^{39,40} Se ha propuesto, basándose en la observación de una catálisis por tampones muy débil, que el mecanismo implica una transferencia protónica del ácido general al nitrógeno a medida que el átomo de cloro se transfiere al ion yoduro. Sin embargo, la mayoría de las cloraminas previamente estudiadas son menos reactivas que la N-clorotaurina, ya que tienen grupos salientes más básicos. Por lo tanto, para estas cloraminas menos reactivas habría una barrera significativa para la transferencia del átomo de cloro al ion yoduro desde la cloramina protonada. Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que el mecanismo será concertado sólo cuando no exista la cloramina protonada en presencia del nucleófilo, y por tanto la reacción del ion yoduro con cloraminas menos reactivas que la clorotaurina tendrá lugar a través de un mecanismo en etapas tal y como se muestra en el Esquema 3.2. Actualmente se está realizando un estudio más amplio sobre la reacción de cloraminas con ion yoduro con el fin de determinar si el débil efecto catalítico previamente observado puede atribuirse a la catálisis ácida general de la reacción de adición.

³⁸ W. P. Jencks, *Chem. Soc. Rev.*, **10**, 345–375, 1981; J. P. Richard, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1383–1396, 1984.

³⁹ K. Kumar, R. A. Day, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **25**, 4344–4350, 1986.

⁴⁰ J. M. Antelo, F. Arce, J. Campos, M. Parajó, *Int. J. Chem. Kinet.*, **28**, 391–396, 1996; J. M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, C. Miraz, M. Parajó, *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 355–360, 1997.

Posibilidad de un mecanismo de transferencia electrónica (ET)

Estudios recientes sobre la reacción de transferencia de flúor de N-fluorocompuestos a distintos nucleófilos han centrado su análisis en dos posibilidades mecanicistas: que la reacción tenga lugar a través de un mecanismo de sustitución nucleófila sobre el átomo de flúor, o bien un mecanismo de transferencia electrónica.^{41,42,43,44} Differding y col. han estudiado el mecanismo de fluoración electrófila utilizando un radical ciclable, encontrando que no existen radicales libres implicados en la formación de los productos fluorados.⁴⁵ Estos autores demostraron que las constantes de velocidad observadas para la fluoración de distintos nucleófilos mediante N-fluorosacarina, son mucho más rápidas que las constantes de velocidad para las correspondientes reacciones hipotéticas de transferencia electrónica, calculadas estas últimas a partir de la teoría de transferencia electrónica. Estos estudios les permitieron concluir que la reacción de sustitución nucleófila sobre el átomo de flúor es el único camino posible para estas reacciones de fluoración.⁴⁶ Además, se ha encontrado que la reducción electroquímica de este N-fluorocompuesto sigue un mecanismo disociativo con transferencia electrónica y ruptura del enlace N-F simultáneamente, para dar una sultama radicalaria centrado en el nitrógeno e ion fluoruro.⁴⁷ Esto respalda la conclusión de que la fluoración de nucleófilos por N-F tiene lugar a través de un mecanismo S_N2. Estudios realizados con anterioridad en nuestro grupo han sugerido que la fluoración de nucleófilos como el ion yoduro, ion tiocianato e ion bromuro por N-fluorobencenosulfonamida en disolución acuosa tiene lugar a través de un ataque nucleófilo directo sobre el átomo

⁴¹ E. Differding, G. M. Ruegg, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3815–3818, 1991.

⁴² E. Differding, M. Whreli, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3819–3822, 1991

⁴³ T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8563–8575, 1990.

⁴⁴ S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **64**, 5264–5279, 1999; P. T. Nyffeler, S. Gonzalez-Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 192–212, 2005.

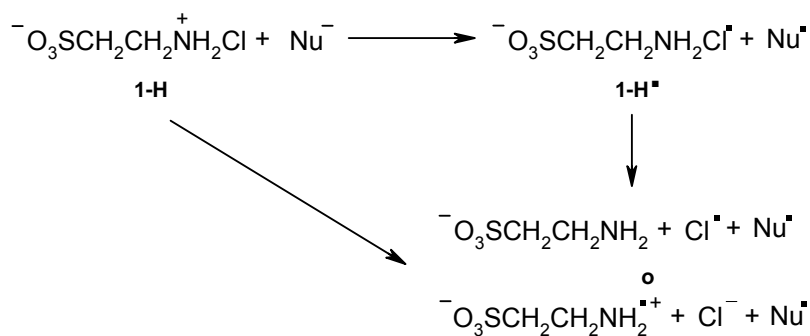
⁴⁵ E. Differding, G. M. Ruegg, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3815–3818, 1991.

⁴⁶ E. Differding, M. Wehrli, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3819–3822, 1991.

⁴⁷ C. P. Andrieux, E. Differding, M. Robert, J-M Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6592–6599, 1993.

de flúor, estando la reactividad nucleófila sobre este centro determinada en gran medida por la facilidad de oxidación del nucleófilo.⁴⁸ En nuestro caso es importante determinar si la reacción de nucleófilos sobre el átomo de cloro transcurre a través de una sustitución nucleófila directa o por una transferencia electrónica inicial del nucleófilo al electrófilo para formar intermedios radicalarios seguido de un acoplamiento radicalario.

La reducción de la clorotaurina protonada por transferencia de un electrón del nucleófilo implica la ruptura del enlace N–Cl, y la reacción puede transcurrir por un mecanismo concertado o en dos etapas sucesivas a través del radical intermedio ${}^{-}\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{Cl}^{\bullet}$, (1–H[•]) (Esquema 3.6). El último camino sólo es posible si el radical amina tiene un tiempo de vida en disolución acuosa mayor que la vibración de un enlace. Independientemente del camino por el que tenga lugar la reducción, la ruptura por reducción de la clorotaurina protonada puede dar lugar a la formación del radical cloro, que se acoplará con Nu[•] para formar ClNu. Otro mecanismo alternativo sería el que da lugar a un radical centrado en el nitrógeno y el ion cloruro, en tal caso la cloración solamente puede tener lugar por sustitución directa sobre el átomo de cloro.



Esquema 3.6

⁴⁸ J. M. Antelo, J. Crueiras, J. R. Leis, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2071–2076, 2000.

Para investigar si un mecanismo de transferencia electrónica puede dar lugar a productos clorados, se han realizado una serie de cálculos mecano-cuánticos para analizar la estabilidad en disolución acuosa del radical amina formado por transferencia electrónica a la clorotaurina protonada y la naturaleza de los productos formados después de la reducción. La Figura 3.11 muestra el perfil de energía potencial para la ruptura del correspondiente radical en fase gas, obtenido a partir de cálculos DFT, utilizando el método UB3LYP en combinación con la base 6-31 + G(d), junto con la geometría del mínimo optimizada.

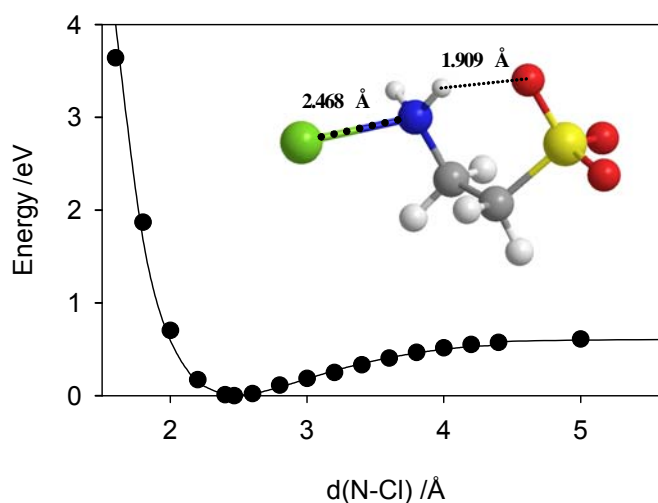


Figura 3.11. Energía potencial en fase gas de la forma reducida de la clorotaurina protonada, (UB3LYP/6-31 + G(d)), frente la distancia de enlace N-Cl. En el interior: geometría optimizada de 1-H + e⁻ en fase gas.

En este diagrama sólo se observa un mínimo de energía poco profundo a la distancia de enlace nitrógeno-cloro de 2,47Å. Esta distancia de enlace es mayor de la esperada para estos dos átomos y muestra que el radical 1-H[•] es una especie inestable. La gran distancia del mínimo de energía corresponde a un complejo con una energía de disociación de 58,8 kJ/mol en el que, la densidad electrónica de spin

está distribuida casi por igual entre el átomo de nitrógeno (0,45) y el átomo de cloro (0,52), soportando este último la mitad de la carga negativa. La distancia de 1,909Å entre uno de los átomos de oxígeno del grupo SO₃ y un hidrógeno unido al átomo de nitrógeno es consistente con la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular. Experimentalmente se han encontrado complejos parecidos entre los fragmentos formados por transferencia disociativa de un electrón en la reducción de haloalcanos en disolventes polares.⁴⁹ A distancias N–Cl mayores, el átomo de nitrógeno tiende a acumular carga negativa y esto, junto con la pequeña densidad de spin sobre este átomo apoya la conclusión de que la amina (taurina), y no un radical centrado en el nitrógeno, se forma por reducción de un electrón de la clorotaurina protonada en fase gas (ver Tabla II 74 en el anexo II). La energía calculada para los dos posibles productos, obtenida sumando las energías de los dos fragmentos, muestra que la ruptura por reducción de la N-clorotaurina protonada en fase gas para dar ion cloruro y un radical centrado en el nitrógeno es menos favorable que la ruptura para dar radical cloro y la amina en aproximadamente 38 kJ/mol. La optimización de la geometría del radical amina da lugar a la transferencia de un protón del grupo amino al sulfonato, que está unido al nitrógeno por un enlace de hidrógeno. Sin embargo, cálculos realizados utilizando un modelo de solvatación PCM (Polarizable Continuum Model) muestran que el comportamiento en agua es distinto. Las interacciones que causan el aumento de la distancia del complejo en fase gas desaparecen en disolución acuosa y la ausencia de un mínimo de energía sugiere que la reducción de la N-clorotaurina protonada en este disolvente tiene lugar a través de un mecanismo concertado. Los resultados de estos cálculos, utilizando las geometrías optimizadas en fase gas, indican que a medida que aumenta la distancia de enlace N–Cl la carga negativa se acumula en el cloro, mientras que toda la densidad de spin está localizada en el nitrógeno. Esta observación está de acuerdo con la formación del radical amina y el ion cloruro por reducción de N-clorotaurina protonada en disolución acuosa. Este resultado coincide con estudios experimentales recientes que muestran

⁴⁹ L. Pause, M. Robert, J–M Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9829–9835, 2000; L. Pause, M. Robert, J–M Saveánt, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11908–11916, 2001; A. Cardinale, A. A. Isse, A. Gennaro, M. Robert, J–M Saveánt, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13533–13539, 2002.

que los N-clorocompuestos se reducen para dar un radical centrado en el átomo de nitrógeno e ion cloruro.⁵⁰ Los intentos realizados en este trabajo por optimizar completamente la geometría de este sistema en disolución acuosa no tuvieron éxito, pero resultados intermedios sugieren que un protón migra del nitrógeno al oxígeno y se forma un enlace de hidrógeno entre este hidrógeno y el átomo de nitrógeno. De hecho, la optimización de la geometría tanto en fase gas como en disolución acuosa del hipotético radical amina, $^{-}O_3SCH_2CH_2NH_2^{\bullet+}$, da lugar a la transferencia de un protón desde el grupo amino al grupo sulfonato para dar $HO_3SCH_2CH_2NH^{\bullet}$, en una conformación que permite la formación de un enlace de hidrógeno con el nitrógeno. En disolución acuosa, el radical nitrógeno y el ion cloruro son aproximadamente 40 kJmol^{-1} más estables que la amina y el radical cloro. En conclusión, el hecho de que la transferencia electrónica a la N-clorotaurina protonada en disolución acuosa de lugar a la formación de ion cloruro proporciona la evidencia de que la cloración por N-clorotaurina protonada tiene lugar por sustitución nucleófila en el átomo de cloro.

Correlaciones Estructura–reactividad

Estudios previos sobre reacciones de compuestos electrófilos de cloro y flúor han mostrado una gran sensibilidad de los N-halocompuestos al carácter nucleófilo del atacante, y las pendientes de las correlaciones de Swain–Scott observadas para estas reacciones están en un intervalo de $s = 4\text{--}5$.^{51,52} El aumento de k_{Nu} observado en la reacción de nucleófilos con N-clorotaurina protonada (Esquema 3.2) de $8,9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para el ion bromuro a $5,2 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para el ion yoduro (Tabla 3.3) también es mucho mayor que el esperado por las escalas de nucleofilia de Swain–Scott y Ritchie.^{53,54,55,56} Sin embargo, la constante de velocidad para la reacción de la

⁵⁰ M. D. Rees, M. J. Davies, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3085–3097, 2006; C. L. Hawkins, M. J. Davies, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1937–1945, 1998; C. L. Hawkins, M. J. Davies, *Biochem. J.*, **332**, 617–625, 1998.

⁵¹ J. M. Antelo, J. Crugeiras, J. R. Leis, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2071–2076, 2000.

⁵² C. M. Gerritsen, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **29**, 2757–2762, 1990.

⁵³ C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 141–147, 1953.

⁵⁴ J. Koskikallio, *Acta Chem. Scand*, **23**, 1477–1489, 1969.

N-clorotaurina protonada con $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ es 400 veces mayor que para la reacción con $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, efecto similar a la diferencia observada en la reactividad de CH_3SCH_3 y CH_3SH con la metil quinona 4-[bis(trifluorometil)metileno]ciclohexa-2,5-diona.⁵⁷ Además, el incremento de reactividad de la cloramina protonada al pasar de $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ al $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$, estimado en 3×10^7 veces basándonos en una comparación de la reactividad de estos nucleófilos con el Selectfluor,⁵⁸ no es muy distinta de la diferencia de reactividad de 2×10^7 veces obtenida para la adición de estos dos nucleófilos a la misma quinona.⁵⁹ Estos datos sugieren una selectividad nucleófila parecida en el caso del ataque de nucleófilos de azufre sobre el átomo de cloro y la adición de nucleófilos de azufre a carbocationes. Sin embargo, el ion bromuro reacciona con la N-clorotaurina protonada 600 veces más lentamente que el $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, mientras que este mismo nucleófilo es aproximadamente 10 veces más reactivo que el $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ con carbocationes.^{60,61} También, la diferencia de al menos 6×10^5 veces en reactividad observada entre el ion yoduro y el ion bromuro para la reacción con la N-clorotaurina protonada es mucho mayor que las 50 veces de diferencia en reactividad de estos nucleófilos frente a carbocationes. Por lo tanto, la gran selectividad nucleófila observada para la sustitución nucleófila sobre el halógeno, basada en las reactividades de un pequeño número de nucleófilos de azufre e iones haluro, podría ser debida a la anómala reactividad de los iones haluro. Actualmente se está estudiando la reactividad de algunos N-halocompuestos con un gran número de nucleófilos con el fin de caracterizar completamente la reactividad de estos sustratos con respecto a la sustitución nucleófila sobre el átomo de cloro. El ion azida es menos reactivo que el ion yoduro y el anion tiocianato, mostrando un comportamiento frente a la N-clorotaurina protonada parecido al encontrado para

⁵⁵ (a) R. G. Pearson, *J. Org. Chem.*, **52**, 2131–2136, 1987; (b) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6109–6114, 1986.

⁵⁶ C. D. Ritchie, *Can. J. Chem.*, **64**, 2239–2250, 1986.

⁵⁷ M. M. Toteva, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11073–11083, 2000.

⁵⁸ J. Crugeiras, A. Ríos, E. Riveiros, Resultados sin publicar.

⁵⁹ M. M. Toteva, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11073–11083, 2000.

⁶⁰ M. M. Toteva, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11073–11083, 2000.

⁶¹ J. P. Richard, M. M. Toteva, J. Crugeiras, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1664–1674, 2000.

haluros de alquilo. Sin embargo, su reacción con la N-clorotaurina protonada es unas 2900 veces más rápida que la esperada a partir del valor de n para este nucleófilo. Se han encontrado desviaciones positivas mayores para la adición de estas especies a carbocationes, pero el origen del aumento de la reactividad nucleófila que presenta el ion azida en algunas reacciones todavía no está claro.⁶²

Los resultados que se presentan en este trabajo no proporcionan una descripción cuantitativa clara de la estructura de transición para la reacción de nucleófilos con la cloramina protonada. La transferencia de cloro al nucleófilo implica dos cambios en los enlaces, y la naturaleza de la coordenada de reacción puede analizarse utilizando un diagrama de energía de More O'Ferrall⁶³–Jencks⁶⁴ (Figura 3.12), en el que el eje y representa la formación del enlace Cl–Nu y el eje x la ruptura del enlace N–Cl. La ruptura del enlace nitrógeno–cloro daría lugar a la formación de la especie Cl^+ (esquina 2), una especie altamente inestable, que ha sido excluida como un posible intermedio en disolución acuosa.⁶⁵ La esquina 4 representa un hipotético intermedio que se formaría por la adición del nucleófilo al átomo de cloro. Se sabe que los halógenos forman fácilmente especies hipervalentes estables y existen numerosos estudios teóricos sobre la naturaleza del enlace en estas moléculas.⁶⁶ La elevada energía esperada de la esquina 2 en relación a la esquina 4 sugiere que la coordenada de reacción está localizada en la mitad izquierda superior del diagrama.

⁶² J. P. Richard, M. M. Toteva, J. Crujeiras, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1664–1674, 2000.

⁶³ R. A. More O'Ferrall, *J. Chem. Soc. (B)*, 274–277, 1970.

⁶⁴ W. P. Jencks, *Chem. Revs.*, **72**, 705–718, 1972.

⁶⁵ C. G. Swain, D. R. Grist, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3195–3200, 1972.

⁶⁶ O. Kh. Poleshchuk, V. Branchadell, B. Brycki, A. V. Fateev, A. C. Legon, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **760**, 175–182, 2006; J.–W. Zou, Y.–J. Jiang, M. Guo, G.–X. Hu, B. Zhang, H.–C. Liu, Q.–S. Yu, *Chem. Eur. J.*, **11**, 740–751, 2005; R. Ponec, G. Yuzhakov, D. L. Cooper, *Theor. Chem. Acc.*, **112**, 419–430, 2004; A. Karpfen, *Theor. Chem. Acc.*, **110**, 1–9, 2003; M. L. Munzarová, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4787–4795, 2002.

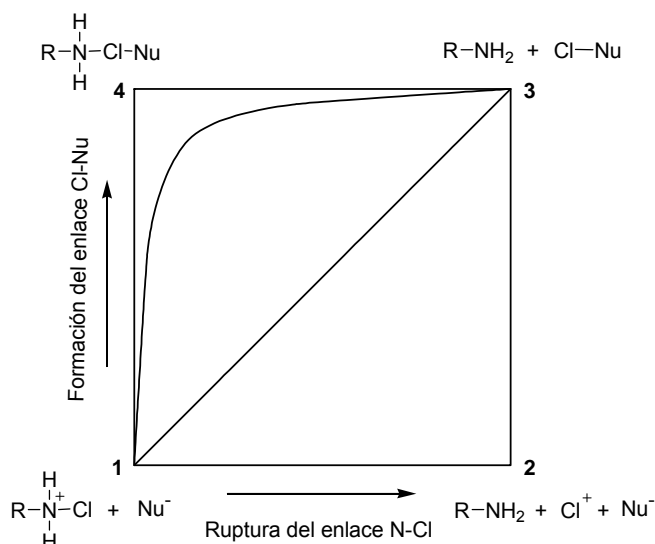
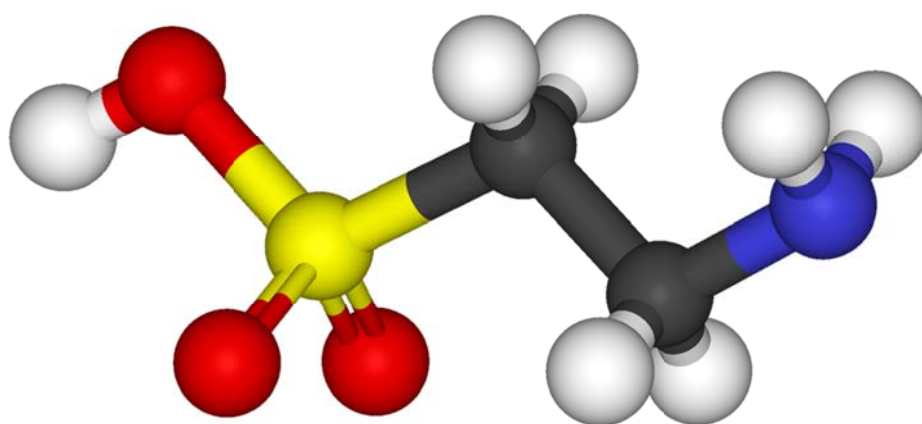


Figura 3. 12. Diagrama de More O'Ferrall-Jencks para la reacción de transferencia de cloro desde la N-clorotaurina protonada a nucleófilos, mostrando el desequilibrio entre la adición del nucleófilo y la salida del grupo saliente.

Las energías aproximadas de reactivos, productos y los dos hipotéticos intermedios para la reacción de ion bromuro con N-clorotaurina protonada en disolución acuosa se determinaron a partir de cálculos *ab initio* en el nivel UB3LYP/6-31 + G(d) utilizando el modelo PCM para simular los efectos del disolvente. La optimización de la geometría de la N-clorotaurina en agua da lugar a una conformación *trans* como el único mínimo de energía. Los resultados que se muestran corresponden a este conformero. Aunque las energías absolutas que se recogen en la Tabla II 76 del Apéndice II, no se corrigieron por efectos de superposición de base (BSSE) y no se han calculado las energías del punto cero de las diferentes especies implicadas, los resultados reflejan la gran diferencia de estabilidad entre los dos hipotéticos intermedios de la Figura 3.12. La esquina 2 está representada aproximadamente 170 kcal/mol por encima de reactivos y productos, mientras que la esquina 4 está aproximadamente 15 kcal/mol por debajo. Esto indica un mecanismo de reacción concertado que va a través de un estado de transición altamente desequilibrado (Figura 3.12) en el que la formación del enlace al nucleófilo tiene lugar antes que la ruptura del enlace de la amina saliente.



Capítulo 4:

Barreras cinética y termodinámica para la transferencia de cloro entre aminas en disolución acuosa

4. Barreras cinética y termodinámica para la transferencia de cloro entre aminas en disolución acuosa

Las N-cloraminas juegan un papel significativo en procesos biológicos importantes. Aparecen como intermedios en la oxidación de biomoléculas iniciada por el sistema mieloperoxidasa/H₂O₂/Cl⁻, sistema implicado en la repuesta microbicida de células fagocíticas.^{1,2,3} Recientemente, se ha sugerido que la cloramina de la lisina es la especie clorante responsable de la conversión de triptófano libre en 7-clorotriptófano en el centro activo de la halogenasa RebH dependiente de flavina.^{4,5} Las N-cloraminas se forman *in vivo* por reacción de HOCl con los grupos amino de aminoácidos, péptidos y proteínas.⁶ En general estos N-clorocompuestos tienen un tiempo de vida mayor que el HOCl y mantienen su capacidad clorante y oxidante, siendo capaz de reaccionar con una gran variedad de grupos nucleófilos de sustratos biológicos. En los últimos años, se han hecho esfuerzos significativos para identificar los posibles blancos de las N-cloraminas en sistemas biológicos.^{7,8,9,10,11,12} Sin embargo, se sabe relativamente poco sobre el mecanismo de la transferencia de cloro desde N-cloraminas a otros sustratos.^{13,14,15,16}

¹ J. Takeshita; J. Byun; T.Q. Nhan; D. K. Pritchard; S. Pennathur; S. M. Schwartz; A. Chait; J. W. Heinecke, *J. Biol. Chem.*, **281**, 3096–3104, 2006.

² P. A. Kulcharyk; J. W. Heinecke, *Biochemistry*, **40**, 3648–3656, 2001.

³ D. I. Pattison, M. J. Davies, *Curr. Med. Chem.*, **13**, 3271–3290, 2006.

⁴ E. Yeh, L.C. Blasiak, A. Koglin, C. L. Drennan, C. T. Walsh, *Biochemistry*, **46**, 1284–1292, 2007.

⁵ S. Flecks, E. P. Patallo, X. Zhu, A. J. Ernyei, G. Seifert, A. Schneider, C. Dong, J. H. Naismith, K-H. van Pee; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 9533–9536, 2008.

⁶ C. L. Hawkins, D. I. Pattison, M. J. Davies; *Amino Acids*, **25**, 259–274, 2003.

⁷ A. V. Peskin, C. C. Winterbourn; *Free Radical Biol. Med.*, **30**, 572–579, 2001.

⁸ A. V. Peskin, C. C. Winterbourn; *Free Radical Biol. Med.*, **35**, 1252–1260, 2003.

⁹ A. V. Peskin, R. G. Midwinter, D. T. Harwood, C. C. Winterbourn; *Free Radical Biol. Med.*, **37**, 1622–1630, 2004.

¹⁰ W. A. Prutz, R. Kissner, W. H. Koppenol; *Arch Biochem Biophys*, **393**, 297–307, 2001

¹¹ D. I. Pattison, M. J. Davies, *Biochemistry*, **44**, 7378–87, 2005.

¹² F. A. Summers, P. E. Morgan, M. J. Davies, C. L. Hawkins, *Chem. Res. Toxicol.*, **21**, 1832–1840, 2008.

¹³ M. P. Snyder, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545–2550, 1982.

¹⁴ K. Kumar, R. A. Day, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **25**, 4344 – 50, 1986.

En el capítulo anterior de esta tesis se ha visto que la transferencia de átomos de cloro de las N-cloraminas a nucleófilos de azufre o a iones haluro requiere la protonación de la cloramina sobre el átomo de nitrógeno antes o durante la etapa limitante de velocidad, evitando así la formación de un nitranion inestable.¹⁷ La mayor parte de estas reacciones tienen lugar a través de un mecanismo de catálisis ácida específica, consistente con la protonación de la cloramina en una etapa inicial de equilibrio. Sin embargo, algunas de estas reacciones están sujetas a una catálisis ácida general, que indica que la transferencia del átomo de cloro está asistida por la transferencia de un protón al átomo de nitrógeno de la cloramina en la etapa limitante de la velocidad. En este trabajo, se ha seguido la sugerencia de Jencks^{18,19,20} en la que los mecanismos de reacción están determinados por los tiempos de vida de los posibles intermedios de reacción y los cambios observados en el mecanismo han sido analizados en términos del tiempo de vida estimado de la cloramina protonada en presencia del nucleófilo. Los resultados muestran que a medida que el nucleófilo es más reactivo, se alcanza un punto en el que no hay barrera química para el colapso del complejo $[RNH_2Cl^+ \cdot Nu]$, para formar productos y, por lo tanto, la reacción se hace concertada. En este capítulo de la tesis se ampliará este trabajo y se mostrarán los resultados del estudio de la reacción de la N-clorotaurina ($^-O_3S(CH_2)_2NHCl$) con diferentes aminas con el propósito de mostrar un cambio en el mecanismo al aumentar el carácter nucleófilo del átomo de nitrógeno. Este trabajo se llevó a cabo por las siguientes razones:

1. Un análisis de la información mecanicista existente en la bibliografía sobre la reacción de cloraminas con aminas en disolución acuosa, muestra importantes discrepancias entre las conclusiones alcanzadas en diferentes estudios.

¹⁵ B. S. Yiin, D. M. Walker, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **26**, 3435 – 41, 1987.

¹⁶ P. Calvo, J. Crujeiras, A. Ríos, M. A. Ríos, *J. Org. Chem.*, **72**, 3171 – 3178, 2007.

¹⁷ P. Calvo, J. Crujeiras, A. Ríos, M. A. Ríos, *J. Org. Chem.*, **72**, 3171–3178, 2007.

¹⁸ W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 425–32, 1976.

¹⁹ W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 161–9, 1980.

²⁰ W. P. Jencks, *Chem. Soc. Rev.*, **10**, 345–75, 1981.

Snyder y Margerum²¹ han propuesto un mecanismo de catálisis ácida específica para la transferencia de cloro desde la cloramina (NH_2Cl) a la metilamina y aminoácidos, y han concluido que estas reacciones tienen lugar a través de un mecanismo en etapas que implica la cloramina protonada. Los estudios realizados por Isaac y Morris^{22,23} son más limitados, ya que en ellos se describe la reacción de la cloramina con aminas pero sin investigar la existencia de catálisis ácida general. En estudios posteriores, Ferriol et al.^{24,25} muestran la presencia de catálisis ácida general para la reacción de cloramina con metilamina y otras aminas, y sugieren que estas reacciones transcurren a través de un mecanismo concertado que podría tener lugar simultáneamente con un proceso en etapas en el que estaría implicado el equilibrio de protonación de la cloramina. Por estos motivos podemos concluir que el mecanismo a través del cual tienen lugar estas reacciones no está caracterizado de forma adecuada. Los datos disponibles no proporcionan ninguna evidencia para la desaparición de la barrera para el colapso de la cloramina protonada en presencia de una amina suficientemente nucleófila. En este capítulo de la tesis, se mostrará que a medida que la amina se hace más reactiva se producirá el cambio de un mecanismo en etapas a un mecanismo concertado, en el que la protonación de la cloramina y la transferencia del átomo de cloro a la amina tienen lugar en una única etapa.

2. La transferencia del átomo de cloro entre átomos de nitrógeno de aminas es una reacción reversible para la que es posible determinar experimentalmente las correspondientes constantes de velocidad y de equilibrio. Esto, permite hacer una estimación del valor de la barrera intrínseca de Marcus para la transferencia de cloro entre aminas, valor que puede ser comparado con el de aproximadamente 1 kcal mol⁻¹ para la transferencia directa del protón entre átomos electronegativos.²⁶ Se ha encontrado tan solo un estudio en la bibliografía que proporciona valores

²¹ M. P. Snyder, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545–2550, 1982.

²² R. A. Isaac, J. C. Morris, *Environ Sci Technol*, **17**, 738–742, 1983.

²³ R. A. Isaac, J. C. Morris, *Environ Sci Technol*, **19**, 810–814, 1985.

²⁴ M. Ferriol, J. Gazet, R. Rizk-Ouaini, M. T. Saugier-Cohen Adad, *Inorg. Chem.*, **28**, 3808–3813, 1989.

²⁵ M. Ferriol, J. Gazet, M. T. Saugier-Cohen Adad, *Int. J. Chem. Kinet.*, **23**, 315–29, 1991.

²⁶ J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12886–12890, 1996.

de barreras intrínsecas para reacciones de transferencia de halógeno.²⁷ Sorprendentemente, este estudio revela que la transferencia de bromo entre carbaniones es intrínsecamente más rápida que la correspondiente reacción de transferencia protónica y muestra además, la existencia de la anomalía nitro, característica típica de la transferencia protónica. En este capítulo se mostrará que los valores de las barreras intrínsecas para la transferencia de halógeno entre átomos electronegativos son menores que los equivalentes para la transferencia de halógeno que implica un átomo de carbono, estos resultados plantean una cuestión sobre el origen de las similitudes observadas entre las reacciones de transferencia protónica y de halógeno.

3. Una descripción detallada de los mecanismos de reacción de N-cloraminas con moléculas nucleófilas pequeñas, utilizados como modelos de grupos reactivos en biomoléculas más complejas, podría ayudarnos a entender el papel que juegan las N-cloraminas en los sistemas biológicos.

Procedimiento experimental

La sal sódica de la N-clorotaurina se preparó por reacción de taurina con cloramina T en etanol. A partir de esta se prepararon diariamente las disoluciones de N-clorotaurina necesarias para realizar las distintas experiencias cinéticas.

El óxido de deuterio y cloruro de deuterio (35% w/w) utilizados en los estudios de los efectos isotópicos son del 99,9% D y 99,5% D respectivamente y fueron suministrados por Aldrich. Las sales inorgánicas y los reactivos orgánicos utilizados son de la mayor pureza comercial y se utilizaron sin purificar.

Las disoluciones de tampón fosfato se prepararon mezclando las cantidades adecuadas de NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4 para alcanzar la relación ácido/base deseada. Estas disoluciones se prepararon en agua manteniendo la fuerza iónica 0,50M añadiendo la cantidad adecuada de NaClO_4 . El pH de las disoluciones se mantuvo constante utilizando tampón fosfato de concentraciones comprendidas entre 0,03–0,15 M (pH 5,8–7,1).

²⁷ J. Grinblat, M. Ben-Zion, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10738–9, 2001.

Los espectros de las especies implicadas en las distintas reacciones y las cinéticas se realizaron en un espectrofotómetro Cary 100 conectado a un ordenador que recogía los datos absorbancia–tiempo almacenándolos en un disquete para su análisis posterior. El espectrofotómetro utilizado posee un portacubetas termostatado mediante un sistema Peltier. Las cubetas utilizadas son de 1 cm de paso de luz y de cuarzo para poder medir en la zona ultravioleta. También para estas medidas de absorbancia en el caso de reacciones rápidas, se empleó un espectrofotómetro de flujo detenido secuencial modelo Applied Photophysics DX17MV, con un programa para el tratamiento de datos.

Todas las medidas de pH se realizaron con un pHmetro digital modelo PHM82 Standard de la casa Radiometer Copenagen provisto de un electrodo combinado (vidrio/calomelanos saturado de KCl) Radiometer GK2401C. Este pHmetro se calibró utilizando disoluciones tampón comerciales marca Crison de pH 4,01; 7,00 y 9,21 a 25°C. En las reacciones estudiadas utilizando una técnica espectrofotométrica convencional, el pH se determinó al final de la reacción. Los valores de pD se obtuvieron sumando 0,4 unidades a la lectura observada en el pHmetro. Todas las experiencias se realizaron manteniendo la fuerza iónica constante mediante la adición de la cantidad de NaClO₄ necesaria para que la fuerza iónica fuese 0,5M. El medio de reacción se mantuvo a 25,0±0,1°C.

Se determinó el pK_a aparente de la bencilamina en agua a 25°C y fuerza iónica 0,5M (NaClO₄) por valoración potenciométrica de una disolución de amina de concentración 10⁻³M con HClO₄ obteniéndose un valor de pK_{BH} = 9,48±0,04.

Método cinético

En el estudio cinético de la reacción de la N-clorotaurina con distintas aminas se ha utilizado una técnica espectrofotométrica convencional. En los estudios llevados a cabo con esta técnica se ha utilizado el siguiente procedimiento: en la cubeta se mezclaban cantidades adecuadas de los reactivos según el siguiente orden: disolución de la amina correspondiente, agua, perclorato sódico y el ácido o tampón correspondiente. Esta disolución se termostataba (unos 10 ó 15 minutos), en el portacubetas del espectrofotómetro a la temperatura a la que se iba a llevar a cabo la

reacción (25°C). Una vez termostatada, se añade la N-clorotaurina, se agitaba y comenzaba a contar el tiempo.

Todos los experimentos cinéticos se llevaron a cabo en agua a 25°C y manteniendo la fuerza iónica 0,5M añadiendo la cantidad necesaria de NaClO₄. En todas las experiencias cinéticas se utilizó un exceso de concentración de taurina y amina de por lo menos 10 veces con respecto a la concentración de N-clorotaurina con el fin de asegurar condiciones de pseudo primer orden tanto para el proceso directo como inverso. Las reacciones se iniciaron diluyendo 100 veces una disolución acuosa de cloramina en la mezcla de reacción para tener una concentración final de sustrato entre 0,3–3 mM. La transferencia de cloro de la N-clorotaurina a aminas se siguió por espectrofotometría convencional monitorizando los cambios de absorbancia a las siguientes longitudes de onda: bencilamina 230nm y dimetilamina 280nm. Las constantes de velocidad de primer orden observadas, $k_{\text{obsd}}(\text{s}^{-1})$, se determinaron a partir de los ajustes de absorbancia–tiempo a una función exponencial simple y el valor es reproducible en $\pm 5\%$.

(a) Bencilamina

Para llevar a cabo el estudio de esta amina se realizaron los espectros de la N-clorotaurina, de la bencilamina y de la mezcla de reacción encontrándose que a 230nm la variación de absorbancia es adecuada para el seguimiento de la reacción.

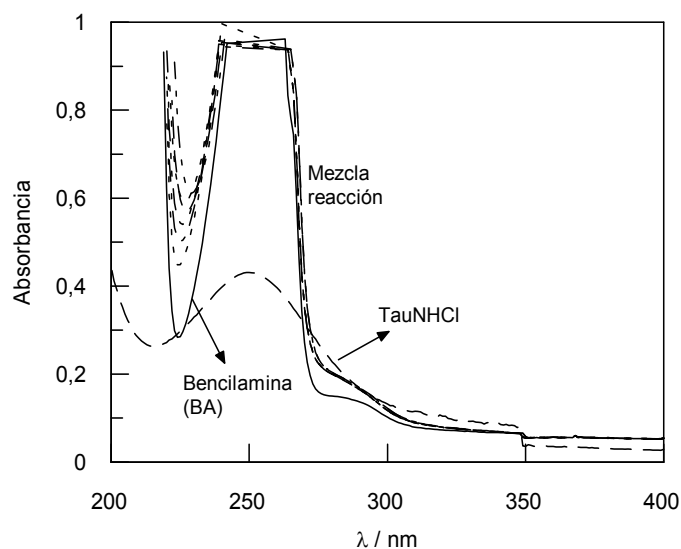


Figura 4.1. Espectro de la mezcla de reacción de la N-clorotaurina con bencilamina a distintos tiempos. $[\text{TauNHCl}] = 5 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{BA}] = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{fosfato}]_{\text{T}} = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{TauNH}_2] = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $\text{pH} = 6,40$; $\Delta t = 5 \text{min}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

Todas las experiencias se realizaron utilizando una concentración de N-clorotaurina de $3 \times 10^{-4} \text{M}$, manteniendo constante la fuerza iónica (0,5M) y la temperatura del medio de reacción a $25,0^\circ \text{C}$.

(b) Dimetilamina

Con el fin de llevar a cabo el estudio de la reacción de la N-clorotaurina con dimetilamina se realizó el espectro de las especies implicadas en ella, así como de la mezcla de reacción encontrándose que la longitud de onda adecuada para el seguimiento de este proceso es 280nm, correspondiente a la formación de la clorodimetilamina.

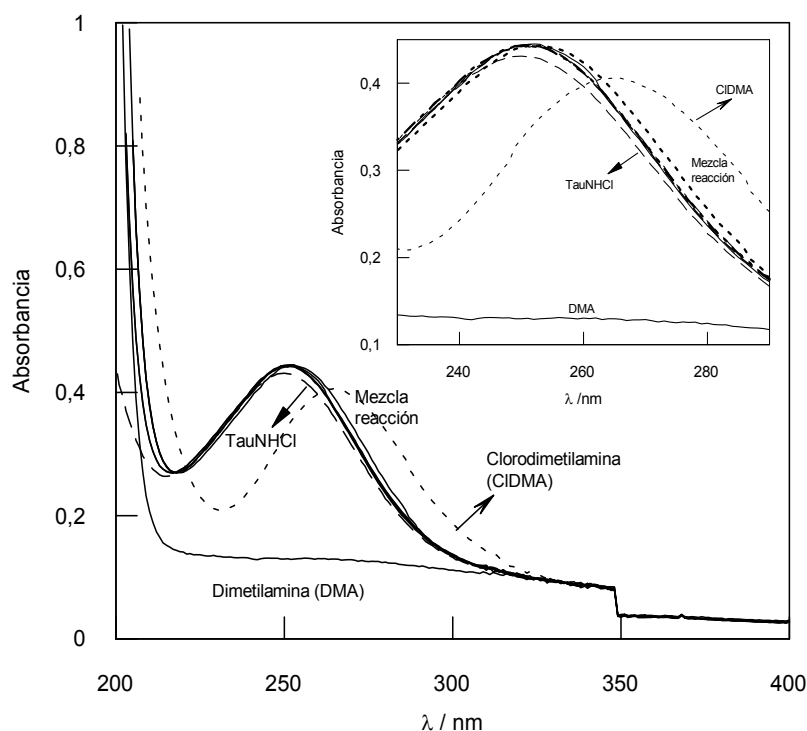


Figura 4.2. Espectro de la mezcla de reacción de la N-clorotaurina con dimetilamina a distintos tiempos. $[\text{TauNHCl}] = 1 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{DMA}] = 5 \times 10^{-2} \text{M}$; $[\text{fosfato}]_{\text{T}} = 5 \times 10^{-2} \text{M}$; $\text{pH} = 6,79$; $\Delta t = 0,3 \text{min}$; $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Todas las experiencias se realizaron utilizando una concentración de N-clorotaurina de $1 \times 10^{-3} \text{M}$, manteniendo la fuerza iónica constante $0,5 \text{M}$ y el medio de reacción a una temperatura de 25°C .

pK_a de la N-clorobencilamina protonada

Se determinó el pK_{a} del ácido conjugado de la N-clorobencilamina a 25°C y fuerza iónica constante $0,5 \text{M}$ a partir de un estudio cinético similar al realizado para la reacción de desproporción de la N-clorotaurina descrita en el capítulo 2 de esta tesis.²⁸ Se preparó una disolución $5 \times 10^{-3} \text{M}$ de N-clorobencilamina añadiendo la cantidad apropiada de NaOCl a una disolución $7,5 \times 10^{-3} \text{M}$ de amina a $\text{pH} 8-9$. Las cinéticas de desproporción de la N-clorobencilamina para dar N,N-diclorobencilamina

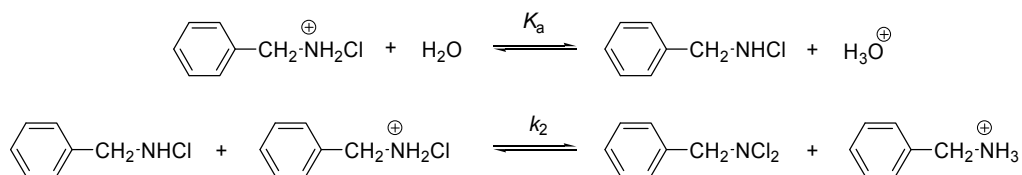
²⁸ J. M. Antelo, F. Arce, P. Calvo, J. Crugeiras, A. Ríos, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 2109–2114, 2000.

se iniciaron añadiendo un volumen adecuado de N-clorocompuesto a una disolución de ácido perclórico (0,01–0,5M) obteniéndose una mezcla de reacción que contiene una concentración de sustrato $0,3 \times 10^{-3} \text{M}$.

En el estudio de estas reacciones se utilizó una técnica espectrofotométrica convencional siguiendo el aumento de la absorbancia a una longitud de onda de 245nm. A partir de un ajuste no lineal de los datos obtenidos a la ecuación integrada de orden dos (ecuación 4.1), se calcularon las constantes de velocidad observadas de segundo orden, $(k_2)_{\text{obsd}} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$.

$$A = A_{\infty} - \frac{(A_{\infty} - A_0)}{1 + 2 [\text{TauNHCl}]_0 (k_2)_{\text{obsd}} t} \quad (4.1)$$

En la Figura 4.3 se muestra la dependencia de $(k_2)_{\text{obsd}}$ para la desproporción de la N-clorobencilamina en agua a 25°C y fuerza iónica constante 0,50M con la concentración de protones. La dependencia no lineal observada es consistente con el mecanismo propuesto en el capítulo 2 de esta tesis para la desproporción de la N-clorotaurina (Esquema 4.1), que implica la transferencia de un átomo de cloro desde la cloramina protonada a una molécula de cloramina neutra para formar la dicloramina.



Esquema 4.1

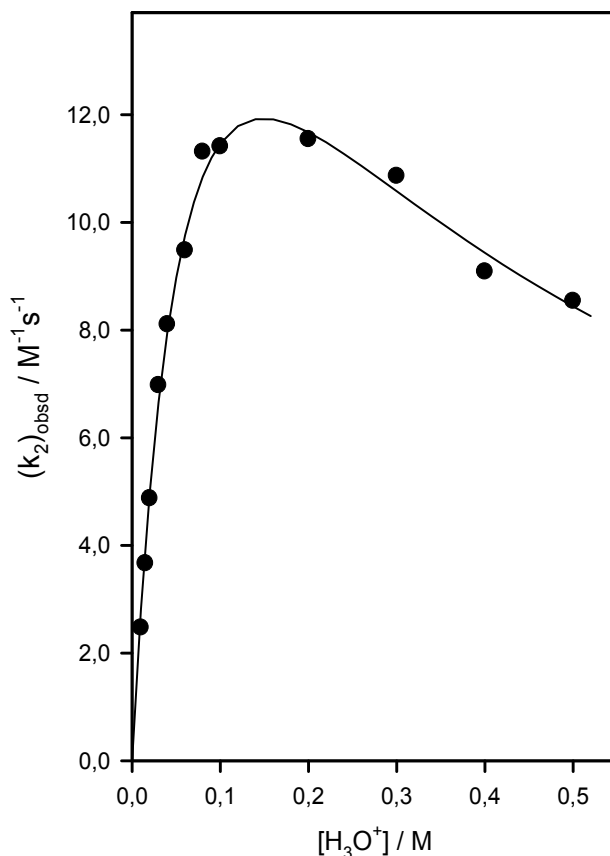


Figura 4.3. Dependencia de la constante de velocidad observada de segundo orden para la desproporción de la N-clorobencilamina, $(k_2)_{\text{obsd}}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$, con la concentración de protones en disolución acuosa a 25°C y $\mu = 0,5$ (NaClO_4).

La línea de la Figura 4.3. muestra el ajuste de los datos experimentales a la ecuación 4.2., que se deduce a partir del esquema 4.1. De este ajuste se obtiene la constante de velocidad de segundo orden para la reacción de desproporción de la N-clorobencilamina, k_2 , y la constante de acidez del ácido conjugado de esta cloramina, K_a , obteniéndose un valor de $47,8 \pm 0,5 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $0,149 \pm 0,004 \text{M}$ respectivamente.

$$(k_2)_{\text{obsd}} = \frac{k_2 K_a [\text{H}_3\text{O}^+]}{(K_a + [\text{H}_3\text{O}^+])^2} \quad (4.2)$$

Resultados

Transferencia de Cloro a la Bencilamina

Las constantes de velocidad observadas de primer orden, $k_{\text{obsd}}(\text{s}^{-1})$, para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina en presencia de una concentración $5 \times 10^{-3} \text{M}$ de taurina a pH constante de 6,5 mantenido con una disolución reguladora 0,1M de tampón fosfato, muestra una dependencia lineal con la concentración total de bencilamina. La representación gráfica de k_{obsd} frente a la concentración total de amina $[\text{RNH}_2]_{\text{T}}$ es lineal (●, Figura 4.4A) tiene una ordenada positiva, característica de una reacción reversible de primer orden en ambas direcciones. Esto indica que la reacción tiene lugar a través de un proceso de equilibrio, donde la constante de velocidad $k_{\text{obsd}}(\text{s}^{-1})$ para la reacción de transferencia de cloro reversible es, por lo tanto, igual a la suma de las constantes de velocidad para el proceso directo e inverso (ecuación 4.3). La Figura 4.4A muestra la dependencia de $k_{\text{obsd}}(\text{s}^{-1})$ con la concentración de bencilamina en presencia de concentraciones fijas de taurina para el proceso de transferencia de cloro. A partir de los valores de las pendientes de estas líneas rectas se puede obtener la constante de velocidad de segundo orden $(k_{\text{RNH}_2})_{\text{obsd}} = (6,0 \pm 0,2) \times 10^{-2} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ para la formación de la N-clorobencilamina en el proceso directo. Los valores de las ordenadas, $(k_{\text{r}})_{\text{obsd}}(\text{s}^{-1})$, aumentan al aumentar la concentración de taurina de acuerdo con la ecuación 4.4 La pendiente del ajuste lineal de $(k_{\text{r}})_{\text{obsd}}$ frente a la concentración de taurina total (Figura 4.4B) da un valor de $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}} = (7,4 \pm 0,2) \times 10^{-2} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ para la formación de N-clorotaurina a partir de N-clorobencilamina y taurina en el proceso inverso.

$$k_{\text{obsd}} = ((k)_{\text{RNH}_2})_{\text{obsd}} [\text{RNH}_2]_{\text{T}} + (k_{\text{r}})_{\text{obsd}} \quad (4.3)$$

$$(k_{\text{r}})_{\text{obsd}} = ((k)_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}} [\text{TauNH}_2]_{\text{T}} \quad (4.4)$$

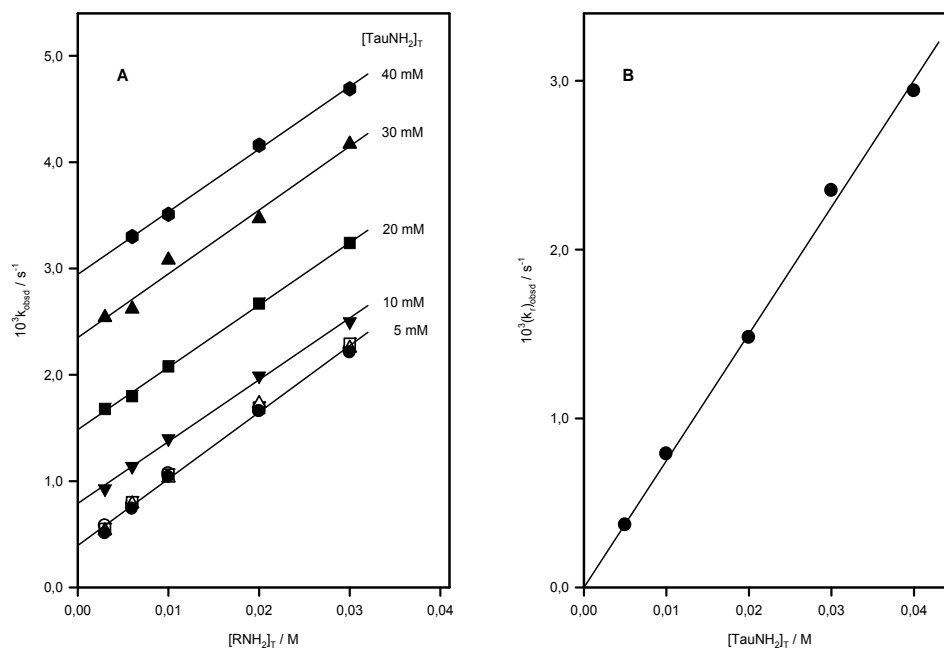


Figura 4.4. (A) Dependencia de $k_{\text{obsd}}(\text{s}^{-1})$ con la concentración de amina para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina a pH = 6,5 en presencia de distintas concentraciones de taurina y disolución reguladora de fosfato en agua a 25°C y $\mu = 0,5\text{M}$. (\circ) $[\text{fosfato}]_{\text{T}} = 0,03\text{M}$, (\square) $[\text{fosfato}]_{\text{T}} = 0,05\text{M}$; (\bullet , ∇ , \blacksquare , \blacktriangle , \blacklozenge) $[\text{fosfato}]_{\text{T}} = 0,1\text{M}$; (\triangle) $[\text{buff}] = 0,15\text{M}$. **(B)** Dependencia de $(k_r)_{\text{obsd}}(\text{s}^{-1})$ con la concentración total de taurina para la reacción de N-clorobencilamina con taurina a pH = 6,50 (mantenido con tampón fosfato 0,1M) en agua a 25°C y $\mu = 0,5\text{M}$.

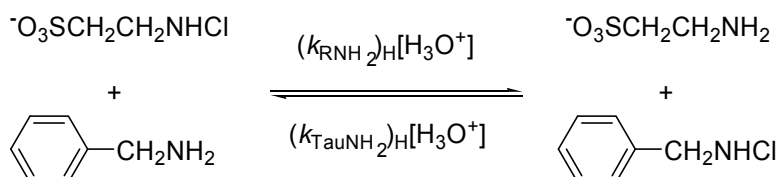
En la Figura 4.4.A también se observa que k_{obsd} no depende de la concentración de tampón fosfato con una fracción de base libre del 50% a pH = 6,5 y 25°C manteniendo la fuerza iónica 0,50M. La ausencia de un aumento significativo de k_{obsd} al aumentar la concentración de tampón de 0,03M a 0,15M indica que no hay catálisis ácido-base general para la transferencia de cloro tanto para el proceso directo como para el inverso. En la Tabla 4.1. se recogen los valores de las constantes de velocidad de segundo orden $(k_{\text{RNH}_2})_{\text{obsd}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$, ecuación 4.3) y $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$, ecuación 4.4) obtenidos a partir de las pendientes y ordenadas, respectivamente, de los ajustes lineales de k_{obsd} frente $[\text{RNH}_2]_{\text{T}}$ a valores de pH de 5,8; 6,5 y 7,1. Un análisis de los datos que se recogen en esta tabla muestra que no

hay un cambio significativo en las constantes de velocidad de segundo orden al variar el pH en un intervalo de 5,8–7,1. Esta dependencia del pH se debe a la reacción catalizada por ácido de la amina neutra con la cloramina (Esquema 4.2) en una región de pH en la que la amina está prácticamente protonada, y el aumento de la fracción de amina reactiva al aumentar el pH se ve compensada con la correspondiente disminución de la $[H_3O^+]$.

Tabla 4.1. Valores de las constantes de velocidad observadas de segundo orden para la reacción reversible de la N-clorotaurina con bencilamina en disolución acuosa a pH 5,7–7,1 (tampón fosfato) a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$.

| $[\text{Buffer}]_{\text{T}} / \text{M}$ | f_{B} | pH | $(k_{\text{RNH}_2})_{\text{obsd}}^{\text{a}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ | $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}}^{\text{b}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ |
|---|----------------|------|--|--|
| 0,03 | 0,2 | 5,81 | $(6,2 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(7,9 \pm 0,5) \times 10^{-2}$ |
| 0,05 | | 5,82 | $(6,4 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(7,1 \pm 0,5) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | | 5,83 | $(6,4 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(7,7 \pm 0,6) \times 10^{-2}$ |
| 0,15 | | 5,85 | $(6,6 \pm 0,3) \times 10^{-2}$ | $(7,4 \pm 0,9) \times 10^{-2}$ |
| 0,03 | 0,5 | 6,45 | $(6,1 \pm 0,1) \times 10^{-2}$ | $(8,4 \pm 0,4) \times 10^{-2}$ |
| 0,05 | | 6,47 | $(6,4 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(8,0 \pm 0,5) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | | 6,47 | $(6,0 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(7,4 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ |
| 0,15 | | 6,58 | $(6,4 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(7,7 \pm 0,8) \times 10^{-2}$ |
| 0,03 | 0,8 | 7,08 | $(6,0 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(7,9 \pm 0,5) \times 10^{-2}$ |
| 0,05 | | 7,13 | $(6,1 \pm 0,2) \times 10^{-2}$ | $(7,5 \pm 0,5) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | | 7,21 | $(6,2 \pm 0,1) \times 10^{-2}$ | $(8,0 \pm 0,3) \times 10^{-2}$ |
| 0,15 | | 7,30 | $(6,0 \pm 0,3) \times 10^{-2}$ | $(7,7 \pm 0,9) \times 10^{-2}$ |

^a Constantes de velocidad observadas para la transferencia de cloro de la N-clorotaurina a la bencilamina, determinadas como las pendientes de los ajustes lineales de k_{obsd} frente a $[\text{RNH}_2]_{\text{T}}$. ^b Constantes de velocidad observadas para el proceso inverso, la transferencia de cloro de la N-clorobencilamina a la taurina, determinadas como las pendientes de los ajustes lineales de $(k_r)_{\text{obsd}}$ frente a $[\text{TauNH}_2]_{\text{T}}$ o como $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}} = (k_r) / [\text{TauNH}_2]_{\text{T}}$.

**Esquema 4.2.**

A valores de $\text{pH} \ll (\text{p}K_{\text{a}})_{\text{RNH}_3^+}$ la ecuación 4.5 obtenida a partir del esquema 4.2 se simplifica para dar la ecuación 4.6. A partir de esta ecuación y utilizando la media de los valores de $(k_{\text{RNH}_2})_{\text{obsd}}$ determinada a distintos valores de pH y $(K_{\text{a}})_{\text{RNH}_3^+} = 3,31 \times 10^{-10} \text{M}$ para la constante de acidez aparente para la bencilamina protonada se obtiene un valor de $(k_{\text{RNH}_2})_{\text{H}} = (1,87 \pm 0,06) \times 10^8 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ (Tabla 4.1) para la reacción de la bencilamina con N-clorotaurina catalizada por ácidos. Del mismo modo, utilizando la media de los valores de $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}}$ y $(K_{\text{a}})_{\text{TauNH}_3^+} = 8,71 \times 10^{-10} \text{M}$ para la constante de acidez aparente de la taurina protonada²⁹ se puede calcular la constante de velocidad de tercer orden para la reacción inversa de taurina con N-clorobencilamina catalizada por ácidos, obteniéndose un valor de $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{H}} = (8,84 \pm 0,06) \times 10^7 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ (Tabla 4.2)

$$((k)_{\text{RNH}_2})_{\text{obsd}} = ((k)_{\text{RNH}_2})_{\text{H}} [\text{H}_3\text{O}^+] f_{\text{RNH}_2} \quad [4.5]$$

$$((k)_{\text{RNH}_2})_{\text{obsd}} = ((k)_{\text{RNH}_2})_{\text{H}} (K_{\text{a}})_{\text{RNH}_3^+} \quad [4.6]$$

²⁹ J. M. Antelo, F. Arce, P. Calvo, J. Crugeiras, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 2109–2114, 2000

Tabla 4.2. Constantes de velocidad de tercer orden para la transferencia de cloro de la N-clorotaurina a aminas catalizada por ácido a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$ (NaClO_4).

| Amina | $(k_{\text{RR}'\text{NH}})_\text{H}^{\text{a}}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$) | $(k_{\text{TauNH}_2})_\text{H}^{\text{b}}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$) | $(k_{\text{RR}'\text{NH}})_{\text{H}_2\text{PO}_4^-}^{\text{c}}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$) | $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{H}_2\text{PO}_4^-}^{\text{d}}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$) |
|--|---|--|--|---|
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ (en H_2O) | $(1,87 \pm 0,06) \times 10^8$ | $(8,84 \pm 0,06) \times 10^7$ | | |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ (en D_2O) | $(3,3 \pm 0,3) \times 10^8$ | $(1,9 \pm 0,3) \times 10^8$ | | |
| $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ | $(9,0 \pm 1,3) \times 10^7$ | $(1,1 \pm 0,2) \times 10^5$ | $(2,63 \pm 0,08) \times 10^3$ | $(3,91 \pm 0,12)$ |

^a Constante de velocidad de tercer orden para la transferencia de cloro de la N-clorotaurina a aminas catalizada por el ion hidronio. ^b Constante de velocidad de tercer orden para la transferencia de cloro de la correspondiente N-cloramina a la taurina catalizada por el ion hidronio. ^c Constante de velocidad de tercer orden para la transferencia de cloro de la N-clorotaurina a aminas catalizada por el anion fosfato. ^d Constante de velocidad de tercer orden para la transferencia de cloro de la correspondiente N-cloramina a la taurina catalizada por anion fosfato.

Las medidas cinéticas realizadas en un tampón de fosfato en D_2O a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$ dan un valor para las constantes de velocidad de $(k_{\text{RND}_2})_{\text{obsd}} = (3,2 \pm 0,3) \times 10^{-2} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ para la reacción de N-clorotaurina con bencilamina y $(k_{\text{TauND}_2})_{\text{obsd}} = (4,8 \pm 1,0) \times 10^{-2} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ para la reacción de N-clorobencilamina con taurina. A partir de la ecuación 4.6 se determinan las constantes de velocidad de tercer orden para las reacciones de transferencia de cloro catalizadas por ácido para los procesos directo e inverso (Esquema 4.2) obteniéndose un valor de $(k_{\text{RND}_2})_{\text{D}} = (3,3 \pm 0,3) \times 10^8 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ y $(k_{\text{TauND}_2})_{\text{D}} = (1,9 \pm 0,3) \times 10^8 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ (Tabla 4.2), y un efecto isotópico del disolvente sobre la constante de ionización de las aminas protonadas de $(K_{\text{a}})_{\text{H}_2\text{O}} / (K_{\text{a}})_{\text{D}_2\text{O}} = 3,36$.⁽³⁰⁾

³⁰ C. H. Arrowsmith, H. X. Guo, A. J. Kresge, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8890–4, 1994.

Transferencia de Cloro a la Dimetilamina

Las constantes de primer orden, k_{obsd} (s^{-1}), para la reacción de la N-clorotaurina con dimetilamina en presencia de diferentes concentraciones fijas de taurina en un intervalo de pH 5,8–7,1 mantenido con tampón fosfato, corresponden a la evolución de los reactivos hacia un mezcla de equilibrio de N-clorotaurina y N-clorodimetilamina. Las constantes de velocidad observadas de segundo orden, $(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{obsd}}$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$), para el proceso directo se determinaron a partir de las pendientes de las correlaciones lineales de k_{obsd} frente $[\text{R}_2\text{NH}]_{\text{T}}$ de acuerdo con la ecuación 4.3. A partir de los valores de las ordenadas obtenidas en estos ajustes lineales se obtiene el valor de $(k_{\text{r}})_{\text{obsd}}$ (s^{-1} , ecuación 4.3), constante de velocidad para el proceso inverso. Las constantes de velocidad observadas de segundo orden, $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}}$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$), para la transferencia de cloro desde la N-clorodimetilamina a la taurina se determinaron a partir de las pendientes de los ajustes lineales de $(k_{\text{r}})_{\text{obsd}}$ frente $[\text{TauNH}_2]_{\text{T}}$ o como $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}} = (k_{\text{r}})_{\text{obsd}} / [\text{TauNH}_2]_{\text{T}}$ (ecuación 4.4). Los valores de $(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{obsd}}$ aumentan linealmente al aumentar la concentración de tampón fosfato hasta una concentración de 0,20M de acuerdo con la ecuación 4.7, donde $(k_2)_0$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) es la constante de velocidad de segundo orden para la transferencia de cloro catalizada por el disolvente al valor de pH al que se realizó el experimento y $(k_3)_{\text{buffer}}$ ($\text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$) es la constante de velocidad observada de tercer orden para la reacción catalizada por tampones.

$$((k_2)_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{obsd}} = (k_2)_0 + (k_3)_{\text{buffer}} [\text{buffer}]_{\text{T}} \quad (4.7)$$

Se encontró que en el intervalo de pH de 5,8–7,1 las constantes de velocidad independientes de tampón, $(k_2)_0$, obtenidas por extrapolación de las constantes de velocidad $(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{obsd}}$ a concentración de tampón cero, son independientes del valor de pH. El aumento de $(k_3)_{\text{buffer}}$ al aumentar la fracción de la forma básica del tampón es consistente con un proceso de catálisis básica. La figura 4.5 A muestra la representación gráfica de $(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{obsd}}$ frente la concentración de la forma básica del tampón fosfato, de acuerdo con la ecuación (4.8). Los datos obtenidos a diferentes relaciones de tampón $[\text{HPO}_4^{2-}]/[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ caen en la misma línea de correlación, lo

que indica que no hay una catálisis significativa de esta reacción por la forma ácida del tampón. De la pendiente de este ajuste lineal se obtiene la constante de velocidad de tercer orden para la transferencia de cloro de la N-clorotaurina a dimetilamina catalizada por HPO_4^{2-} , $(k_{A^-})_{\text{obsd}} = (1,00 \pm 0,03) \times 10^{-1} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$. A partir de la ordenada en el origen del ajuste que se muestra en la figura 4.5.A, se obtiene un valor para la constante de velocidad para la transferencia de cloro independiente del pH de $(k_2)_0 = (1,21 \pm 0,18) \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

$$\left((k_{R_2NH})_{\text{obsd}} \right) = (k_2)_0 + (k_{A^-})_{\text{obsd}} [A^-] \quad (4.8)$$

Los valores de $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}}$ para la transferencia de cloro en el proceso inverso, determinados a distintas concentraciones de tampón fosfato, se representaron frente a la concentración total de tampón. Las pendientes de las correlaciones lineales observadas para diferentes proporciones de fracción ácida de tampón y su base conjugada aumentan al aumentar la fracción de tampón en su forma básica. A valores de pH comprendidos entre 5,8 y 7,1 se encontró que las ordenadas de estos ajustes son independientes del mismo.

La Figura 4.5 B muestra la dependencia de $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{obsd}}$ con la concentración de la forma básica del tampón fosfato. A partir de esta representación se obtiene un valor para la pendiente y la ordenada de $(k_{A^-})_{\text{obsd}} = (9,6 \pm 0,3) \times 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ y $(k_2)_0 = (9,5 \pm 1,9) \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para la reacción de transferencia de cloro de la N-clorodimetilamina a la taurina catalizada por HPO_4^{2-} y para el proceso no catalizado, respectivamente (ecuación 4.8).

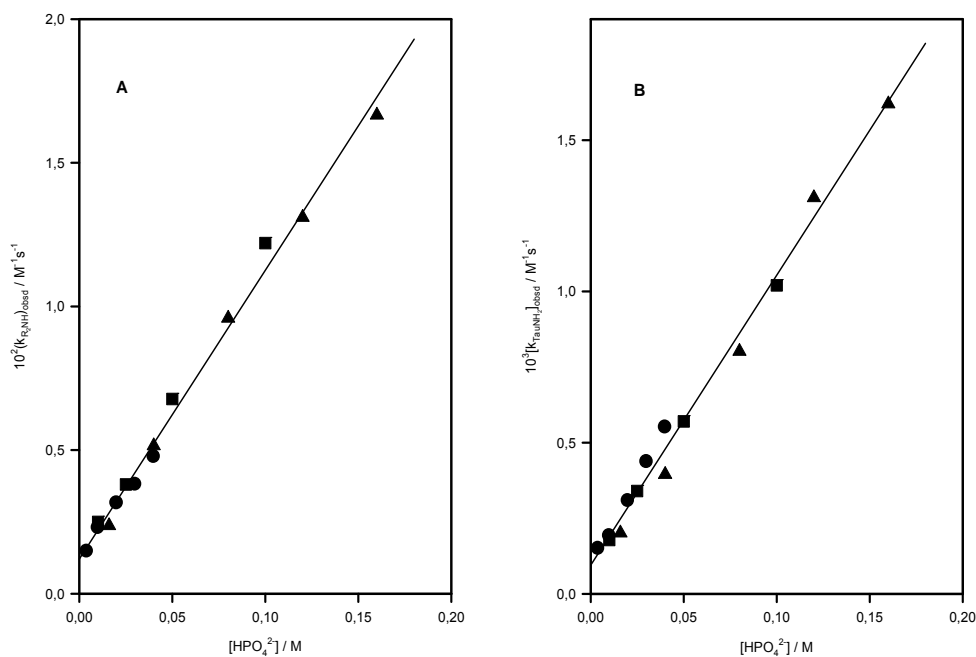
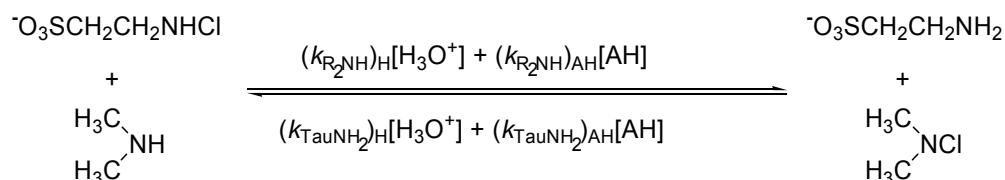


Figura 4.5 (A) Dependencia de $(k_{R_2NH})_{obsd}$ ($M^{-1}s^{-1}$) para la reacción de la N-clorotaurina y dimetilamina con la concentración de la forma básica del tampón fosfato en agua a 25°C y $\mu = 0,50M$ ($NaClO_4$). **(B)** Dependencia de $(k_{TauNH_2})_{obsd}$ ($M^{-1}s^{-1}$) para el proceso inverso, la reacción de la N-clorodimetilamina y taurina, con la concentración de la forma básica del tampón fosfato en agua a 25°C y $\mu = 0,50M$ ($NaClO_4$). (●) 20% base libre, pH = 5,8; (■) 50% base libre, pH = 6,4; (▲) 80% base libre, pH = 7,1.

En el intervalo de pH comprendido entre 5,8–7,1, tanto la dimetilamina como la taurina existen principalmente como especies protonadas, y la fracción de amina presente en la forma reactiva neutra viene dada por la siguiente expresión: $f_{R_2NH} = (K_a)_{R_2NH_2^+} / [H_3O^+]$, donde $(K_a)_{R_2NH_2^+}$ es la constante de equilibrio para la disociación del ácido conjugado de la amina. La catálisis básica general observada experimentalmente en ambos procesos (ecuación 4.8) es, por lo tanto, consistente con la catálisis por ácidos generales para la reacción de la amina neutra con la cloramina, como se muestra en el Esquema 4.3.



Esquema 4.3

A valores de $\text{pH} \ll (\text{pK}_a)_{\text{R}_2\text{NH}_2^+}$, la ecuación 4.9 obtenida a partir del esquema 4.3 se simplifica para dar la ecuación 4.10, donde $(K_a)_{\text{AH}}$ es la constante de acidez de un ácido general. Comparando las ecuaciones 4.8 y 4.10 se observa que $(k_2)_0 = (k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{H}} (K_a)_{\text{R}_2\text{NH}_2^+}$. A partir del valor de $(k_2)_0$ obtenido anteriormente y utilizando el valor de $(K_a)_{\text{R}_2\text{NH}_2^+} = 1,35 \times 10^{-11} \text{M}$ para la dimetilamina protonada, se calculó el valor de la constante de velocidad de tercer orden para la reacción de transferencia de cloro de la N-clorotaurina a la dimetilamina (Esquema 4.3) catalizada por H_3O^+ , obteniéndose un valor de $(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{H}} = (9,0 \pm 1,3) \times 10^7 \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ (Tabla 4.2). La constante de velocidad $(k_{\text{A}^-})_{\text{obsd}} = (1,00 \pm 0,03) \times 10^{-1} \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ para la catálisis por HPO_4^{2-} de la transferencia de cloro a la dimetilamina, la cual en términos de la ecuación 4.10 es igual a $(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{AH}} \left[\frac{(K_a)_{\text{R}_2\text{NH}_2^+}}{(K_a)_{\text{AH}}} \right]$, puede combinarse con $(K_a)_{\text{R}_2\text{NH}_2^+} = 1,35 \times 10^{-11} \text{M}$ y $(K_a)_{\text{AH}} = 3,55 \times 10^{-7} \text{M}$ para obtener un valor de $(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{AH}} = (2,63 \pm 0,08) \times 10^3 \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ (Tabla 4.2) para la constante de velocidad de tercer orden correspondiente a la transferencia de cloro de la N-clorotaurina a la dimetilamina catalizada por H_2PO_4^- (Esquema 4.3).

$$(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{obsd}} = [(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{H}} [\text{H}_3\text{O}^+] + (k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{AH}} [\text{AH}]] f_{\text{R}_2\text{NH}} \quad (4.9)$$

$$(k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{obsd}} = (k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{H}} (K_a)_{\text{R}_2\text{NH}_2^+} + (k_{\text{R}_2\text{NH}})_{\text{AH}} \frac{(K_a)_{\text{R}_2\text{NH}_2^+}}{(K_a)_{\text{AH}}} [\text{A}^-] \quad (4.10)$$

Un análisis similar para el proceso inverso nos permite obtener $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{H}} = (1,1 \pm 0,2) \times 10^5 \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ y $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{AH}} = (3,91 \pm 0,12) \text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$ (Tabla 4.2) para los valores de las constantes de velocidad de tercer orden para la transferencia de cloro de la N-clorodimetilamina a la taurina catalizada por H_3O^+ y H_2PO_4^- , respectivamente.

Discusión

La transferencia de cloro desde las N-cloraminas a nucleófilos tiene lugar a través de un proceso catalizado por ácidos, el cual implica la protonación de la amina saliente antes o durante la etapa limitante de la velocidad para evitar la formación de un nitranion extremadamente inestable.³¹ En el capítulo anterior, se ha expuesto que la transferencia de un átomo de cloro de la N-clorotaurina al ion yoduro y a nucleófilos menos reactivos tiene lugar a través de un mecanismo en etapas que implica la protonación de la cloramina en una etapa de preequilibrio. También se han encontrado evidencias de la existencia de un cambio a un mecanismo concertado al aumentar la reactividad del nucleófilo, que se justifica por la ausencia de un tiempo de vida significativo de la N-cloramina protonada en contacto con el nucleófilo. En este capítulo se estudia la reacción de la N-clorotaurina con aminas con el fin de establecer el mecanismo de la reacción de transferencia de cloro entre aminas y cloraminas y, al mismo tiempo, determinar si se produce un cambio similar en el mecanismo con el aumento de la reactividad de la amina.

Mecanismos de reacción.

Los resultados experimentales obtenidos en este trabajo muestran que para la reacción reversible de la bencilamina con N-clorotaurina no se observa catálisis ácida general. Esto sugiere que la protonación del átomo de nitrógeno de la cloramina tiene lugar en una etapa rápida de equilibrio seguido de una etapa determinante de la velocidad en la que el átomo de cloro se transfiere a la amina neutra (Esquema 4.4). Evidencias adicionales que apoyan este mecanismo proceden de la observación de

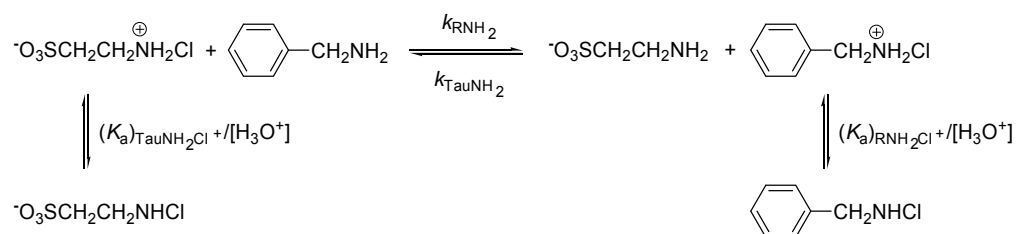
³¹ P. Calvo, J. Crujeiras, A. Ríos, M. A. Ríos, *J. Org. Chem.*, **72**, 3171–3178, 2007.

un efecto isotópico inverso del disolvente, $(k_{\text{RNH}_2})_{\text{H}}/(k_{\text{RND}_2})_{\text{D}} = (0,57 \pm 0,05)$ y $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{H}}/(k_{\text{TauND}_2})_{\text{D}} = (0,47 \pm 0,07)$ para los procesos directo e inverso, respectivamente, los cuales son típicos de mecanismos con una etapa de preequilibrio de protonación del sustrato.³² La introducción de un átomo de cloro en el átomo de nitrógeno de la taurina ($\text{pK}_a = 9,06$) para dar N-clorotaurina da lugar a una reducción de 9 unidades en el pK_a .³³ Por lo tanto, la N-clorotaurina es débilmente básica ($\text{pK}_a \sim 0$), así sería necesario trabajar con disoluciones ácidas concentradas para observar un cambio en la posición de preequilibrio de la cloramina protonada. La constante de velocidad de segundo orden para la transferencia de un átomo de cloro de la N-clorotaurina protonada a la bencilamina se calculó a partir de los valores de $(k_{\text{RNH}_2})_{\text{H}}$ y $(K_a)_{\text{TauNH}_2\text{Cl}^+} = 1,14\text{M}^{(34)}$ utilizando la relación $k_{\text{RNH}_2} = (k_{\text{RNH}_2})_{\text{H}} (K_a)_{\text{TauNH}_2\text{Cl}^+}$ (Esquema 4.4, $\text{pH} \gg (\text{pK}_a)_{\text{TauNH}_2\text{Cl}^+}$), obteniéndose un valor de $k_{\text{RNH}_2} = (2,13 \pm 0,13) \times 10^8 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$. De forma análoga, combinando el valor de $(k_{\text{TauNH}_2})_{\text{H}}$ con $(K_a)_{\text{RNH}_2\text{Cl}^+} = 0,149\text{M}$ se obtiene la constante de velocidad de segundo orden para el proceso inverso, la reacción de la taurina con la N-clorobencilamina, obteniéndose un valor de $k_{\text{TauNH}_2} = (1,32 \pm 0,04) \times 10^7 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$. La constante de equilibrio total para la reacción de la N-clorotaurina protonada con bencilamina para dar lugar a taurina y N-clorobencilamina protonada se puede obtener a partir de los valores de k_{RNH_2} y k_{TauNH_2} calculados anteriormente según la siguiente expresión $K_{\text{Cl}} = k_{\text{RNH}_2} / k_{\text{TauNH}_2}$. Se obtiene un valor para la constante de equilibrio de $K_{\text{Cl}} = (16,1 \pm 1,1)$.

³² J. R. Keeffe, A. J. Kresge, *Tech. Chem. (N. Y.)*, **6**, 747–90, 1986.

³³ J. M. Antelo, F. Arce, P. Calvo, J. Crugeiras, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 2109–2114, 2000.

³⁴ J. M. Antelo, F. Arce, P. Calvo, J. Crugeiras, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 2109–2114, 2000.



Esquema 4.4

El comportamiento cinético encontrado para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina es similar al observado en estudios cinéticos anteriores de la reacción de transferencia de cloro de la NH_2Cl a nucleófilos de nitrógeno.^{35,36,37} Sin embargo, Snyder y Margerum³⁸ sugieren que la reacción entre la cloramina protonada y la metilamina tiene lugar a través de un mecanismo que implica la formación de especies de cloro hipervalentes, como se muestra en el Esquema 4.5. El mecanismo propuesto por estos autores está basado en un análisis de la dependencia de las constantes de segundo orden para la transferencia de cloro de la NH_3Cl^+ a compuestos de nitrógeno con la basicidad del grupo amino, constantes de velocidad que alcanzan un valor límite de aproximadamente $2 \times 10^8 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ para compuestos más básicos que el amoníaco. La ruptura observada en esta correlación de Bronsted se atribuye al cambio en la etapa limitante de la velocidad, que es el ataque nucleófilo de la amina sobre el átomo de cloro (k_1 , Esquema 4.5) en el caso de aminas de $\text{p}K_a$ inferior al del amoníaco, y pasa a ser la ruptura del enlace N–Cl (k_2 , Esquema 4.5) al aumentar la reactividad de la amina. Numerosos estudios sobre la nucleofilia de aminas en disolución acuosa^{39,40,41,42} han puesto de manifiesto que, en general, la basicidad no es una buena medida del carácter nucleófilo de las aminas. De hecho,

³⁵ M. P. Snyder, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545–2550, 1982.

³⁶ R. A. Isaac, J. C. Morris, *Environ Sci Technol*, **17**, 738–742, 1983.

³⁷ R. A. Isaac, J. C. Morris, *Environ Sci Technol*, **19**, 810–814, 1985.

³⁸ M. P. Snyder, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545–2550, 1982.

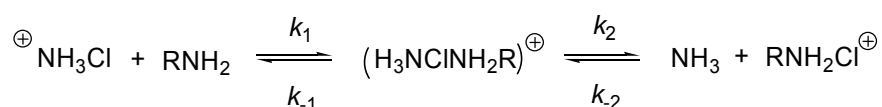
³⁹ F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **72**, 3679–3688, 2007.

⁴⁰ J. W. Bunting, J. M. Mason, C. K. M. Heo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2291–300, 1994.

⁴¹ C. K. M. Heo, J. W. Bunting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2279–90 1994.

⁴² L. García-Río, E. Iglesias, J. R. Leis, M. E. Pena, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 29–37, 1993.

los tres compuestos de nitrógeno (glicina, β -alanina y metilamina) que definen la región límite observada en la correlación de Bronsted, reaccionan a velocidades parecidas con electrófilos como el catión 1-metil-4-vinilpiridinio⁴³, metil 4-nitrobenzenosulfonato⁴⁴, e iones benzhidrilo^{45,46} a pesar de sus diferentes basicidades. Por lo tanto, los resultados cinéticos mostrados por Snyder y Margerum son consistentes con una reactividad parecida que era esperada para estos nucleófilos, y no hay evidencias experimentales que apoyen la existencia del intermedio que se muestra en el Esquema 4.5. En este trabajo, se propone que la transferencia de cloro de la cloramina protonada a la amina tiene lugar en una sola etapa que implica la ruptura del enlace del grupo saliente y la formación de un enlace en la amina entrante en el estado de transición.



Esquema 4.5

⁴³ C. K. M. Heo, J. W. Bunting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2279–90, 1994.

⁴⁴ J. W. Bunting, J. M. Mason, C. K. M. Heo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2291–300, 1994.

⁴⁵ F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **72**, 3679–3688, 2007.

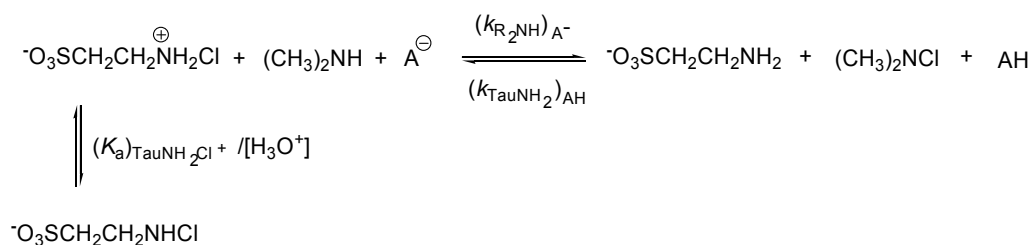
⁴⁶ F. Brotzel, H. Mayr, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 3814–3820, 2007.

Tabla 4.3. Constantes de velocidad y de equilibrio para la reacción reversible de transferencia de cloro de la N-clorotaurina a aminas en agua a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$ (NaClO_4).

| Reacción | k_f^a | k_r^b | K ^c |
|--|---|---|----------------|
| $\text{O}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\text{Cl} + \text{PhCH}_2\text{NH}_2 \xrightleftharpoons[k_{\text{TauNH}_2}]{k_{\text{RNH}_2}} \text{O}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 + \text{PhCH}_2\text{NH}_2\text{Cl}^\oplus$ | $(2,13 \pm 0,13) \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ | $(1,32 \pm 0,04) \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ | $16,1 \pm 1,1$ |
| $\text{O}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHCl} + (\text{CH}_3)_2\text{NH} + \text{H}_3\text{O}^+ \xrightleftharpoons[(k_{\text{TauNH}_2})_0]{(k_{\text{R}_2\text{NH}})_\text{H}} \text{O}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 + (\text{CH}_3)_2\text{NHCl}^\oplus$ | $(9,0 \pm 1,3) \times 10^7 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ | $(2,2 \pm 0,4) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ | |
| $\text{O}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHCl} + (\text{CH}_3)_2\text{NH} + \text{H}_2\text{PO}_4^- \xrightleftharpoons[(k_{\text{TauNH}_2})^\ominus]{(k_{\text{R}_2\text{NH}})_\text{AH}} \text{O}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 + (\text{CH}_3)_2\text{NHCl}^\oplus + \text{HPO}_4^-$ | $(2,63 \pm 0,08) \times 10^3 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ | $(2,20 \pm 0,07) \times 10^6 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ | |

^a Constante de velocidad para el proceso directo, determinada como se describió en el texto. ^b Constante de velocidad para el proceso inverso, determinado como se describió en el texto. ^c Constante de equilibrio para la reacción calculada como $K = k_f / k_r$.

En este trabajo se ha demostrado que el H_2PO_4^- es un catalizador efectivo para el proceso reversible de la N-clorotaurina con dimetilamina en ambas direcciones, lo cual es compatible con cualquiera de los mecanismos cinéticamente equivalentes que se muestran en los Esquemas 4.6 y 4.7. El mecanismo del Esquema 4.6 implica la protonación de la N-clorotaurina en una etapa previa de equilibrio, seguido por una etapa lenta de transferencia de cloro asistida por una base general que retira el protón de la amina que actúa como nucleófilo. Esto se corresponde con una catálisis ácida general para la reacción de la N-clorodimetilamina con taurina en el proceso inverso. El mecanismo del Esquema 4.7 implica la donación de un protón de un ácido general al átomo de nitrógeno de la N-clorotaurina para el proceso directo y la retirada de un protón del átomo de nitrógeno de la taurina por la base general conjugada en el proceso inverso. La elección de uno de estos dos mecanismos se hace por comparación de las estabilidades relativas de las N-cloraminas protonadas en presencia de la amina que actúa como nucleófilo. Si la reacción transcurre a través del mecanismo que se muestra en el Esquema 4.6, se evita la formación del complejo $(\text{CH}_3)_2\text{NHCl}^+ \bullet \text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3^-$, mientras que a través del mecanismo del Esquema 4.7 se evita la formación del complejo $^- \text{O}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\text{Cl}^+ \bullet \text{NH}(\text{CH}_3)_2$ que es cinética y termodinámicamente más inestable. Como esta última especie es más reactiva que la primera, es más probable que se evite su formación en un mecanismo concertado, y por lo tanto, parece razonable concluir que la reacción de la N-clorotaurina con la dimetilamina tendrá lugar a través del mecanismo que se muestra en el Esquema 4.7.



Esquema 4.6

dimetilamina ($N_+ = 7,95^{(49)}$, $n = 5,83^{(50)}$) y el SO_3^{2-} ($N_+ = 8,01^{(51)}$, $n = 5,67^{(52)}$) presentarán una reactividad parecida frente a electrófilos. Por tanto, es probable que la barrera para el colapso de un complejo de encuentro entre la N-clorotaurina protonada y la dimetilamina no sea significativa, lo que implica que la transferencia de cloro transcurre a través de un mecanismo en el que la transferencia protónica al átomo de nitrógeno de la cloramina y la transferencia del átomo de cloro tienen lugar en una sola etapa.

Barreras Intrínsecas

La reacción reversible entre la N-clorotaurina y la bencilamina permite determinar las correspondientes constantes de velocidad y equilibrio para este proceso. Este conjunto de datos puede analizarse en el contexto de la teoría de Marcus,^{53,54} que proporciona una relación (ecuación 4.11) entre la barrera de activación, ΔG^\ddagger , y la termodinámica para una reacción, ΔG° , en función de lo que se denomina barrera intrínseca de activación, ΔG_0^\ddagger , definida como la barrera cinética para un hipotético proceso en el que la barrera termodinámica es cero ($\Delta G^\circ = 0$). La ecuación de Marcus, ecuación 4.11, se aplica a la etapa química de la reacción y, por tanto, las barreras de activación y termodinámica observadas, $(\Delta G^\ddagger)_{\text{obsd}}$ y $(\Delta G^\circ)_{\text{obsd}}$, deberían corregirse teniendo en cuenta los cambios de energía libre asociados a la formación de un complejo reactivo (w_r) y la separación de un complejo producto para dar lugar a productos libres (w_p) de acuerdo con las ecuaciones 4.12 y 4.13.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger \left(1 + \frac{\Delta G^\circ}{4\Delta G_0^\ddagger} \right)^2 \quad (4.11)$$

⁴⁹ C. K. M. Heo, J. W. Bunting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2279–90, 1994

⁵⁰ J. W. Bunting, J. M. Mason, C. K. M. Heo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2291–300, 1994.

⁵¹ C. D. Ritchie, *Can. J. Chem.*, **64**, 2239–50, 1986.

⁵² J. Koskikallio, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 1477–89, 1969.

⁵³ A. O. Cohen, R. A. Marcus, *J. Phys. Chem.*, **72**, 4249–56, 1968.

⁵⁴ R. A. Marcus, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 7224–5, 1969

$$\Delta G^\ddagger = (\Delta G^\ddagger)_{\text{obsd}} - w_r \quad (4.12)$$

$$\Delta G^0 = (\Delta G^0)_{\text{obsd}} - w_r + w_p \quad (4.13)$$

Generalmente es difícil identificar los diferentes procesos involucrados en la formación de un complejo reactivo y hacer una estimación de sus contribuciones energéticas a la barrera de reacción observada. Por esta razón, en la mayor parte de los casos en los que se ha aplicado la teoría de Marcus a reacciones orgánicas, estos términos de trabajo se han considerado despreciables. Considerando que la barrera de activación observada corresponde a la transformación química de los reactivos al estado de transición ($w_r = w_p = 0$) y sustituyendo en la ecuación 4.11 los valores de $(\Delta G^\ddagger)_{\text{obsd}} = 6,1$ kcal/mol y $(\Delta G^0)_{\text{obsd}} = -1,7$ kcal/mol para la reacción de la N-clorotaurina protonada con bencilamina (Esquema 4.4) se puede calcular la barrera intrínseca aparente para la transferencia del átomo de cloro, obteniéndose un valor de $\Delta G^\ddagger = 6,9$ kcal/mol. Sin embargo, podría obtenerse una estimación más fiable de la barrera intrínseca haciendo una estimación de la magnitud de los términos de trabajo para esta reacción.

Los reactivos y productos son muy parecidos siendo razonable asumir que no hay una diferencia significativa en la formación de los complejos reactivos y productos ($w_r = w_p$). El término w_r debería incluir el coste entrópico de reunir los reactivos, el coste de la desolvatación parcial que requiere la formación de un complejo en el que el átomo de cloro de la cloramina y el átomo de nitrógeno de la amina están en contacto en la orientación correcta para que tenga lugar la transferencia del átomo de cloro, y las posibles interacciones entre las dos especies en el complejo de encuentro. Siguiendo el trabajo realizado por Hine⁵⁵ se puede determinar el cambio de energía libre implicado en la aproximación de dos reactivos para formar un complejo obteniéndose un valor de 2,8 kcal/mol. Para ello, se asume que hay una única posición posible para el átomo de nitrógeno nucleófilo en el complejo y que no hay interacciones entre los reactivos. Existen evidencias bibliográficas en las que la desolvatación de aminas, para liberar un par electrónico, debe ocurrir antes de que

⁵⁵ J. Hine, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3701–3708, 1971.

tenga lugar el ataque nucleófilo.^{56,57,58} Berg y Jencks han proporcionado estimaciones de constantes de equilibrio para la disociación de complejos de amina-agua demostrando que, la desolvatación se hace menos favorable a medida que la amina se hace más básica.⁵⁹ La interpolación de sus datos a un valor de $pK_a = 9,5$ da un valor para el coste energético de la ruptura del enlace de hidrógeno entre el agua y la bencilamina de 1,8 kcal/mol. Finalmente, es necesario considerar la existencia de interacciones estabilizantes entre la amina y la cloramina protonada dentro del complejo precursor. Las moléculas orgánicas halogenadas forman complejos débiles con especies donantes de electrones, en las que el átomo de halógeno actúa como un aceptor de electrones.^{60,61,62} Este tipo de interacción intermolecular se ha denominado enlace de halógeno para acentuar las propiedades parecidas a las del análogo enlace de hidrógeno. Es difícil cuantificar la fortaleza de una interacción entre el átomo de nitrógeno nucleófilo de la amina y el átomo de cloro electrófilo de la cloramina protonada en el complejo reactivo. Sin embargo, la estabilización de la energía asociada a la formación de un enlace de cloro no es muy diferente de la implicada en la formación de un enlace de hidrógeno similar.^{63,64,65} Por lo tanto, el coste energético de la ruptura de un enlace de hidrógeno de una amina solvatada en una molécula de agua estará compensado con la estabilización de energía asociada a la formación de un enlace de halógeno en la cloramina protonada. Si esto es así, el valor de w_r estaría próximo a 2,8 kcal/mol necesarias para reunir los reactivos,

⁵⁶ W. P. Jencks, M. T. Haber, D. Herschlag, K. L. Nazaretian, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 479–83, 1986.

⁵⁷ J. P. Richard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1768–9, 1987.

⁵⁸ R. A. McClelland, V. M. Kanagasabapathy, N. S. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1816–23, 1992.

⁵⁹ U. Berg, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6997–7002, 1991.

⁶⁰ A. C. Legon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 2687–2714, 1999.

⁶¹ P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.*, **38**, 386–395, 2005.

⁶² P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 6114–6127, 2008.

⁶³ P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof, P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; **101**, 16789–16794, 2004.

⁶⁴ E. Corradi, S. V. Meille, M. T. Messina, P. Metrangolo, G. Resnati, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1782–1786, 2000.

⁶⁵ i. Alkorta, F. Blanco, M. Solimannejad, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A*, **112**, 10856–10863, 2008.

obteniéndose un valor para la barrera intrínseca para esta etapa de $\Delta G_0^\ddagger = 4,1$ kcal/mol.

Los cálculos de barreras intrínsecas para reacciones orgánicas existentes en bibliografía son escasos^{66,67,68,69,70} y no se han realizado determinaciones para el valor de estas barreras en procesos de transferencia de cloro. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que la transferencia de cloro entre aminas es intrínsecamente más lenta que la aparentemente similar transferencia protónica entre átomos de nitrógeno, para la que se estima un valor de 1 kcal/mol para la barrera intrínseca.⁷¹ La transferencia protónica entre átomos de nitrógeno con la formación de un enlace de hidrógeno es un proceso muy rápido, porque tiene lugar a través de un estado de transición simétrico en el que el hidrógeno forma parte de una interacción estable centrada en tres átomos con los átomos electronegativos (Esquema 4.8A). Experimentalmente, hay evidencias de la formación de los complejos estables bis(amina)-yodo y bromo.^{72,73,74} Sin embargo, por lo que sabemos, no se han descrito compuestos similares hipervalentes de cloro estables. El valor aproximado de 4 kcal/mol determinado en este trabajo para la transferencia de cloro entre aminas proporciona la evidencia de que las especies hipervalentes de cloro (Esquema 4.8B) son aproximadamente 4 kcal/mol mayores en energía que los complejos protonados cloramina-amina.

⁶⁶ C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 301–8, 1987.

⁶⁷ J. P. Richard, T. L. Amyes, M. M. Toteva, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 981–988, 2001.

⁶⁸ J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5529–5538, 2000.

⁶⁹ J. P. Guthrie, V. Pitchko, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5520–5528, 2000.

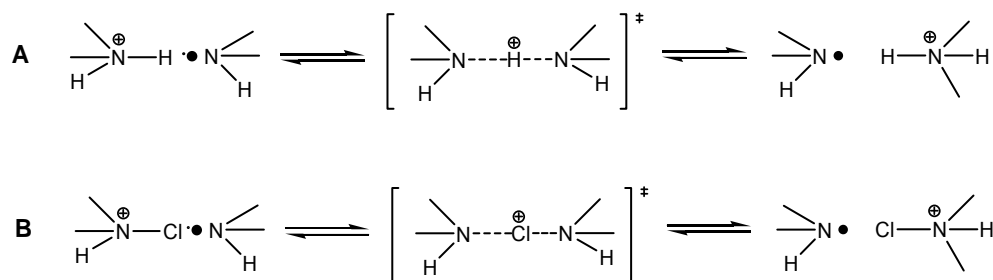
⁷⁰ J. P. Guthrie, V. Pitchko, *J. Phys. Org. Chem.*, **17**, 548–559, 2004.

⁷¹ J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12886–12890, 1996.

⁷² C. P. Brock, Y. Fu, L. K. Blair, P. Chen, M. Lovell, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **C44**, 1582–5, 1988.

⁷³ L. K. Blair, K. D. Parris, P. S. Hii, C. P. Brock, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3649–53, 1983.

⁷⁴ M. Elding, J. Albertsson, G. Svensson, L. Ebersson, *Acta Chem. Scand.*, **44**, 135–8, 1990.



Esquema 4.8

Se ha demostrado que la transferencia de bromo entre carbaniones es más rápida que la correspondiente transferencia protónica entre las mismas especies.⁷⁵ Este orden de reactividad se atribuyó provisionalmente al hecho de que el bromo puede expandir su capa de valencia más fácilmente que el hidrógeno. La capacidad de los halógenos para expandir su capa de valencia aumenta del flúor al yodo lo que proporciona una explicación satisfactoria para el orden de reactividad de los ácidos hipohalosos⁷⁶ (HOI > HOBr > HOCl) y N-halosuccinimidas^{77,78} (NBS > NCS) con nucleófilos. Esta tendencia en la reactividad es consistente con una mayor facilidad para la transferencia de bromo que de cloro entre los mismos centros nucleófilos y por lo tanto, es de esperar que las barreras intrínsecas para la transferencia de cloro entre carbaniones sea mayor que los valores de 10,9 y 16,3 kcal/mol obtenidos para el proceso análogo de transferencia de bromo entre ciano- y nitro- carbaniones activados respectivamente.⁷⁹

Una comparación del valor de la barrera intrínseca obtenida en este trabajo para la transferencia de cloro entre aminas con los valores esperados para la correspondiente transferencia de cloro entre carbaniones muestra que la reacción sobre el átomo de carbono es intrínsecamente más lenta que entre átomos de

⁷⁵ J. Grinblat, M. Ben-Zion, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10738–9, 2001.

⁷⁶ K. Kumar, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **26**, 2706–11, 1987.

⁷⁷ J. M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2275–9, 1995.

⁷⁸ J. M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, M. Parajo, *J. Phys. Org. Chem.*, **10**, 631–636, 1997.

⁷⁹ J. Grinblat, M. Ben-Zion, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10738–9, 2001.

nitrógeno y, por tanto, las reacciones de transferencia del halógeno parecen compartir esta característica excepcional con las reacciones de transferencia protónica. Además, se ha demostrado que la anomalía nitro, típica de las reacciones de transferencia protónica, es también peculiaridad de las reacciones de transferencia de halógeno.^{80,81} El comportamiento anómalo de los carbaniones en las reacciones de protonación y halogenación contrasta con su comportamiento en las reacciones de nitrosación, en las que se ha encontrado que reaccionan con velocidades similares a las de las aminas secundarias de basicidad parecida.⁸² Además, la diferencia de reactividad entre iones nitronato e iones enolato de pK_a similar con el grupo NO es anormalmente baja comparada con la observada en otras reacciones. Este comportamiento no anómalo de los carbaniones en las reacciones de nitrosación se atribuye a los elevados valores de las barreras intrínsecas de la transferencia de NO, en las que la formación y ruptura de enlaces proporcionan la contribución energética dominante en estas barreras. Esto plantea la duda de si las similitudes encontradas entre las reacciones de transferencia protónica y las reacciones de transferencia de halógeno se deben a que los cambios en los enlaces tienen una contribución muy pequeña a las barreras intrínsecas para la transferencia del halógeno, tal como se cree que ocurre en las reacciones de transferencia protónica.

Kresge estudió la posibilidad de que la delocalización del par sobre el átomo de nitrógeno hacía que la protonación de este átomo fuese lenta, encontrando que la gran delocalización del par electrónico del átomo de nitrógeno en una amida no causa un importante descenso en la velocidad de protonación.⁸³ La barrera intrínseca aparente para la transferencia reversible de un átomo de cloro de la N-clorosuccinimida a la dimetilamina, $\Delta G_0^\ddagger = 7,6$ kcal/mol, calculada a partir de los datos de velocidad y equilibrio publicados para esta reacción,⁸⁴ es parecido al valor de la barrera intrínseca aparente $\Delta G_0^\ddagger = 6,9$ kcal/mol determinado en este trabajo

⁸⁰ J. Grinblat, M. Ben-Zion, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10738–9, 2001.

⁸¹ L. Eliad, S. Hoz, *J. Phys. Org. Chem.*, **15**, 540–543, 2002.

⁸² J. R. Leis, M. E. Pena, A. Ríos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1233–40, 1993.

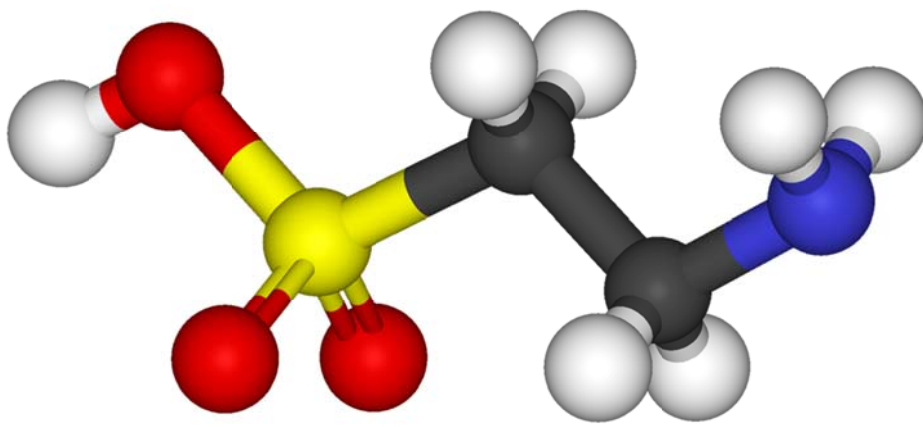
⁸³ A. Kresge, *J. Acc. Chem. Res.*, **8**, 354–60, 1975.

⁸⁴ T. Higuchi, J. Hasegawa, *J. Phys. Chem.*, **69**, 796–9, 1965.

para la transferencia de cloro entre aminas. Por tanto, al igual que ocurre para la transferencia protónica, la delocalización de la carga en los grupos carbonilo de la succinimida no da lugar a un aumento significativo en la barrera intrínseca para la transferencia de cloro.

Resumiendo, las reacciones de transferencia del halógeno parecen compartir algunas de las características propias de la transferencia protónica:

1. La barrera intrínseca para la reacción de transferencia de cloro entre aminas en disolución acuosa es muy pequeña, y es de esperar que esta barrera sea aún más pequeña para la reacción análoga de transferencia de bromo.
2. Las barreras intrínsecas para las reacciones de transferencia de halógeno entre átomos de carbono son superiores a las de las correspondientes reacciones de transferencia entre átomos electronegativos.
3. La anomalía nitro también está presente en las reacciones de transferencia de halógeno.



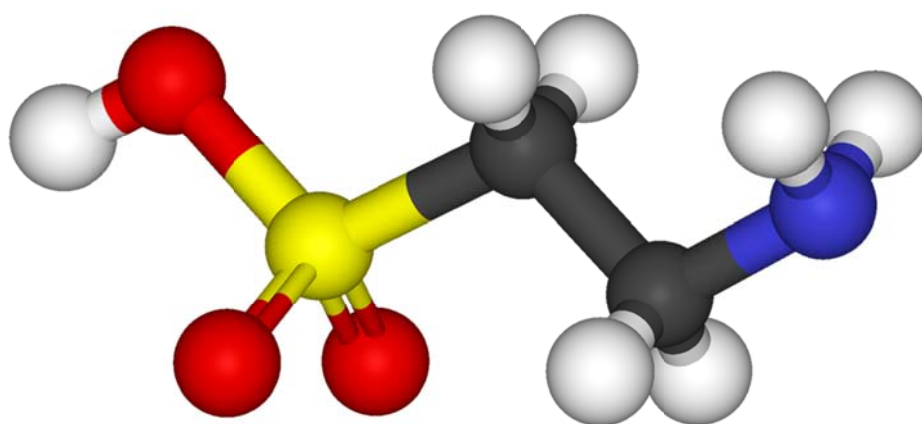
Capítulo 5:
Conclusiones

5. Conclusiones generales

Los resultados obtenidos en el estudio del comportamiento químico y de la reactividad de los derivados N-clorados de la taurina nos han permitido extraer las conclusiones que se resumen a continuación:

1. En medio ácido la N-clorotaurina sufre una reacción de desproporción para dar lugar a la formación de N,N-diclorotaurina y taurina libre. Esta reacción es reversible pero en medio ácido el equilibrio está desplazado hacia la formación de la N,N-diclorotaurina. Teniendo en cuenta los resultados experimentales obtenidos en este estudio, la reacción directa tiene lugar a través de un mecanismo de catálisis básica general que implica la desprotonación de una molécula de cloramina neutra por parte de una base general de forma simultánea a la transferencia del átomo de cloro. Tal como cabría esperar teniendo en cuenta el principio de reversibilidad microscópica, el proceso inverso está sujeto a catálisis ácida general. Los valores de las pendientes de las representaciones de Bronsted ponen de manifiesto que el grado de transferencia protónica en el estado de transición está próximo al 50%, sin embargo no se ha podido obtener una estimación para el grado de transferencia de cloro.
2. El estudio de la reactividad de la N-clorotaurina frente a diferentes nucleófilos (Br^- , N_3^- , SCN^- , I^- y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$) nos ha permitido concluir que la reacción tiene lugar a través de un mecanismo de catálisis ácida específica, el cual implica la protonación de la N-clorotaurina en una etapa de equilibrio previa a la etapa lenta de la reacción, siendo la especie reactiva la forma protonada de la N-clorotaurina. Para nucleófilos muy reactivos (SO_3^- y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$) se observa un cambio en el mecanismo de reacción, que pasa a ser de catálisis ácida general. En este caso la transferencia protónica y el ataque nucleófilo tienen lugar de forma concertada, en una sola etapa.
3. La reacción de transferencia de cloro entre la N-clorotaurina y la bencilamina es un proceso reversible que tiene lugar a través de un mecanismo en etapas, siendo la primera el equilibrio rápido de protonación de la N-clorotaurina seguida de una etapa

lenta en la que se produce la transferencia de cloro desde la forma protonada de la N-clorotaurina a la bencilamina. En el caso de la dimetilamina, amina mucho mas nucleófila que la bencilamina, se observa la existencia de una fuerte catálisis por ácidos generales, lo cual pone de manifiesto que la reacción tiene lugar a través de un mecanismo concertado en el que la transferencia protónica y la transferencia de cloro tienen lugar en una sola etapa.



Anexo I:

Datos de la reacción de desproporción de la N-clorotarina

Tabla I.1. Influencia de la concentración de taurina sobre k_{obsd} para la reacción de desproporción de la N-clorotaurina. $[\text{ClCH}_2\text{COOH}] = 0,50\text{M}$; $[\text{ClO}^-] = 2 \times 10^{-3}\text{M}$; $\mu = 0,50\text{M}$; $\text{pH} = 2,69$; $\lambda = 301\text{nm}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

| $[\text{TauNH}_2] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ |
|-------------------------------|--|
| 0,003 | 1,308±0,007 |
| 0,006 | 1,460±0,007 |
| 0,01 | 1,338±0,007 |
| 0,05 | 1,427±0,007 |

Tabla I.2. Influencia de la concentración de ácido sobre k_{obsd} para la reacción de desproporción. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-3}\text{M}$; $\mu = 0,50\text{M}$; $\text{pH} = 2,69$; $\lambda = 301\text{nm}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

| $[\text{H}_3\text{O}^+] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ |
|-------------------------------------|--|
| 0,05 | 6,39±0,05 |
| 0,10 | 11,88±0,16 |
| 0,20 | 18,46±0,15 |
| 0,35 | 27,17±0,24 |
| 0,50 | 32,12±0,35 |

Tabla I.3. Influencia de la fuerza iónica sobre k_{obsd} para la reacción de desproporción. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-3}\text{M}$; $[\text{ClCH}_2\text{COOH}] = 0,50\text{M}$; $\text{pH} = 2,65$; $\lambda = 301\text{nm}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

| $(\mu)^{1/2}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ | pH |
|---------------|--|-------------|
| 0,50 | 1,282±0,007 | 2,71 |
| 0,71 | 1,312±0,007 | 2,66 |
| 0,87 | 1,382±0,008 | 2,64 |
| 1,00 | 1,53±0,01 | 2,62 |
| 1,12 | 1,487±0,008 | 2,62 |

Tabla I.4. Influencia de la concentración de tampón dicloroacético sobre k_{obsd} para la reacción de desproporción. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-3}\text{M}$; $\mu = 0,50\text{M}$; $\text{pH} = 1,24$; $\lambda = 301\text{nm}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

| $[\text{ADAC}] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ |
|----------------------------|--|
| 0,10 | 8,13±0,04 |
| 0,15 | 8,84±0,05 |
| 0,25 | 9,07±0,05 |
| 0,35 | 9,93±0,03 |
| 0,50 | 11,70±0,05 |

Tabla I.5. Influencia de la concentración de tampón monocloroacético sobre la constante de velocidad observada para la reacción de desproporción. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 301 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| [AMA] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ | | |
|-----------|---|-------------|-------------|
| | pH = 2,21 | pH = 2,70 | pH = 3,17 |
| 0,10 | 0,731±0,007 | 0,38±0,03 | 0,185±0,018 |
| 0,15 | 0,97±0,02 | 0,504±0,006 | 0,26±0,02 |
| 0,25 | 1,169±0,008 | 0,641±0,005 | 0,33±0,02 |
| 0,35 | 1,377±0,005 | 0,76±0,01 | 0,35±0,04 |
| 0,50 | 1,67±0,09 | 1±0,03 | 0,51±0,02 |

Tabla I.6. Influencia de la concentración de tampón metoxiacético sobre la constante de velocidad observada para la reacción de desproporción. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 301 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| [MeOAc] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ | | |
|-------------|---|--------------|---------------|
| | pH = 2,98 | pH = 3,48 | pH = 3,87 |
| 0.10 | 0.275±0.002 | 0,165±0,003 | 0,077±0,001 |
| 0.15 | 0.323±0.002 | 0,184±0,002 | 0,101±0,001 |
| 0.25 | 0.471±0.003 | 0,283±0,002 | 0,1623±0,0008 |
| 0.35 | 0.589±0.004 | 0,374±0,003 | 0,226±0,002 |
| 0.50 | 0.764±0.007 | 0,481±0,005. | 0,283±0,002 |

Tabla I.7. Influencia de la concentración de tampón acetato sobre k_{obsd} para la reacción de desproporción de la N-clorotaurina. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 4,17$; $\lambda = 301 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| [AcOH] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ |
|------------|---|
| 0,10 | 0,0533±0,0009 |
| 0,15 | 0,0750±0,0005 |
| 0,25 | 0,123±0,001 |
| 0,35 | 0,147±0,005 |
| 0,50 | 0,211±0,001 |

Tabla I.8. Influencia de la concentración de tampón taurina sobre la constante de velocidad observada para la reacción inversa, TauNCl_2 con TauNH_2 . $[\text{TauNCl}_2] = 2,5 \times 10^{-4} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| [TauNH ₂] / M | $k_{\text{obsd}} \times 10^5 / \text{s}^{-1}$ | | |
|---------------------------|---|-----------|-----------|
| | pH = 8,48 | pH = 8,96 | pH = 9,36 |
| 0,07 | 5,05±0,03 | 7,50±0,05 | 6,83±0,04 |
| 0,10 | 9,33±0,08 | 13,7±0,1 | 11,7±0,1 |
| 0,20 | 30,6±0,3 | 40,0±0,2 | 36,7±0,5 |
| 0,30 | 67,4±1 | 93,33±0,8 | 72±2 |

Tabla I.9. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNCl_2 con TauNH_2 .
 $[\text{TauNCl}_2] = 2,5 \times 10^{-4} \text{M}$;
 $[\text{TauNH}_2] = 0,05 \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 7,20$;
 $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

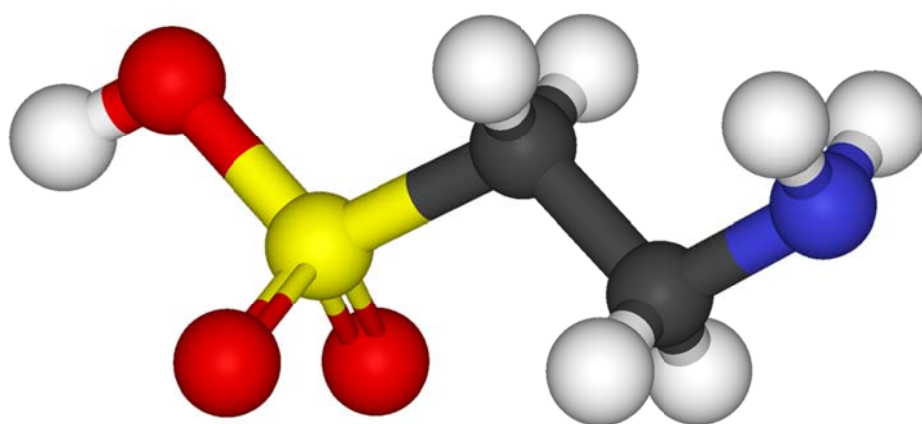
| $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} \times 10^5 / \text{s}^{-1}$ |
|--|---|
| 0,02 | 4,85±0,02 |
| 0,06 | 13,90±0,03 |
| 0,10 | 22,3±0,1 |
| 0,15 | 33,0±0,2 |
| 0,20 | 41,3±0,2 |

Tabla I.10. Influencia de la concentración de tampón acetato sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNCl_2 con TauNH_2 .
 $[\text{TauNCl}_2] = 2,5 \times 10^{-4} \text{M}$;
 $[\text{TauNH}_2] = 0,10 \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 9,00$;
 $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{AcOH}] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} \times 10^4 / \text{s}^{-1}$ |
|----------------------------|---|
| 0,05 | 1,333±0,008 |
| 0,075 | 1,42±0,01 |
| 0,15 | 1,570±0,007 |
| 0,25 | 1,77±0,01 |
| 0,40 | 2,12±0,01 |

Tabla I.11. Influencia de la concentración de tampón hexafluoroisopropanol sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNCl_2 con la TauNH_2 .
 $[\text{TauNCl}_2] = 2,5 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{TauNH}_2] = 0,05 \text{M}$;
 $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 9,20$; $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{HFIPOH}] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} \times 10^4 / \text{s}^{-1}$ |
|------------------------------|---|
| 0,02 | 1,04±0,05 |
| 0,06 | 2,53±0,06 |
| 0,10 | 3,9±0,1 |
| 0,15 | 5,5±0,1 |
| 0,20 | 6,9±0,2 |



Anexo II:

Datos para las reacciones de sustitución nucleófila en N-cloraminas

Ion Bromuro

Tabla II.1. Influencia de la concentración de bromuro sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion bromuro. [TauNHCl] = 2×10^{-5} M; [HClO₄] = $2,5 \times 10^{-3}$ M; [ClCH₂COOH] = 0,04 M; μ = 0,50 M; pH = 2,55; λ = 266 nm; T = 25 °C.

| [NaBr] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 2×10^{-3} | $(2,59 \pm 0,06) \times 10^{-2}$ | 2,56 |
| 5×10^{-3} | $(7,44 \pm 0,18) \times 10^{-2}$ | 2,55 |
| 1×10^{-2} | $(1,87 \pm 0,01) \times 10^{-1}$ | 2,56 |
| 2×10^{-2} | $(4,15 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ | 2,55 |
| 5×10^{-2} | $1,070 \pm 0,006$ | 2,55 |

Tabla II.2. Influencia de la concentración de ácido sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con ion bromuro. [TauNHCl] = 2×10^{-5} M; [NaBr] = 5×10^{-3} M; μ = 0,50 M; λ = 266 nm; T = 25 °C.

| [H ₃ O ⁺] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 0,010 | $0,373 \pm 0,02$ |
| 0,010 | $0,377 \pm 0,002$ |
| 0,020 | $0,827 \pm 0,003$ |
| 0,050 | $2,112 \pm 0,028$ |
| 0,075 | $3,036 \pm 0,09$ |
| 0,1000 | $4,048 \pm 0,03$ |

Tabla II.3. Influencia de la concentración de tampón monocloroacético sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con ion bromuro. [TauNHCl] = 2×10^{-5} M; [NaBr] = 0,02 M; μ = 0,50 M; λ = 266 nm; T = 25 °C.

| [AMCA] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | |
|------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | pH = 2,54 | pH = 3,16 |
| 0,04 | $(4,25 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ | $(1,032 \pm 0,008) \times 10^{-1}$ |
| 0,10 | $(4,20 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ | $(1,074 \pm 0,007) \times 10^{-1}$ |
| 0,20 | $(4,18 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ | $(1,108 \pm 0,017) \times 10^{-1}$ |
| 0,30 | $(4,16 \pm 0,05) \times 10^{-1}$ | $(1,113 \pm 0,009) \times 10^{-1}$ |
| 0,40 | $(4,10 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ | $(1,113 \pm 0,021) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.4. Valores de las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas para la reacción de N-clorotaurina con ion bromuro a 25°C y $\mu = 0,50M$.

| $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | [NaBr] / M | pH | $[\text{H}_3\text{O}^+] / \text{M}$ | $(k_2)_0 / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ |
|------------------------------------|--------------------|------|-------------------------------------|--|
| $(1,032 \pm 0,008) \times 10^{-1}$ | 0,02 | 3,16 | $6,92 \times 10^{-4}$ | $5,16 \pm 0,04$ |
| $(4,25 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ | 0,02 | 2,54 | $2,88 \times 10^{-4}$ | $21,2 \pm 0,1$ |
| $0,37 \pm 0,02$ | 5×10^{-3} | | 0,01 | 74 ± 4 |
| $0,377 \pm 0,002$ | 5×10^{-3} | | 0,01 | $75,4 \pm 0,4$ |
| $0,827 \pm 0,003$ | 5×10^{-3} | | 0,02 | $165,4 \pm 0,6$ |
| $2,11 \pm 0,03$ | 5×10^{-3} | | 0,05 | $422 \pm 5,6$ |
| $3,04 \pm 0,09$ | 5×10^{-3} | | 0,075 | 608 ± 18 |
| $4,05 \pm 0,03$ | 5×10^{-3} | | 0,10 | 810 ± 6 |

Tabla II.5. Influencia de la concentración de tampón acetato sobre la constante de velocidad observada en D_2O para la reacción de la N-clorotaurina con ion bromuro. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5}\text{M}$; $[\text{NaBr}] = 2 \times 10^{-2}\text{M}$; $[\text{CH}_3\text{COOH}] = 0,04\text{M}$; $\text{pD} = 3,03$; $\mu = 0,50\text{M}$; $\lambda = 266\text{nm}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

$$k_{\text{obsd}}^{\text{D}} = 0,493 \pm 0,003 \text{ s}^{-1}$$

Tabla II.6. Influencia de la concentración de tampón acetato sobre la constante de velocidad observada en D_2O para la reacción de la N-corotaurina con ion bromuro. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5}\text{M}$; $[\text{NaBr}] = 2 \times 10^{-2}\text{M}$; $[\text{CH}_3\text{COOH}] = 0,04\text{M}$; $\text{pD} = 3,59$; $\mu = 0,50\text{M}$; $\lambda = 266\text{nm}$; $T = 25^\circ\text{C}$.

$$k_{\text{obsd}}^{\text{D}} = 0,134 \pm 0,002 \text{ s}^{-1}$$

Ion Yoduro

Tabla II.7. Influencia de la concentración de ion yoduro sobre k_{obsd} para la reacción de N-clorotaurina con ion yoduro. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5} \text{M}$; $[\text{Na}_2\text{HPO}_4] = 0,05 \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 6,44$; $\lambda = 287 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaI}] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---------------------------|-----------------------------------|
| 1×10^{-3} | $1,858 \pm 0,009$ |
| 5×10^{-3} | $8,216 \pm 0,038$ |
| 1×10^{-2} | $17,038 \pm 0,051$ |
| 5×10^{-2} | $84,369 \pm 0,491$ |
| 0,10 | $174,64 \pm 1,426$ |

Tabla II.8. Influencia de la concentración de tampón acético/acetato sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con ion yoduro. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5} \text{M}$; $[\text{NaI}] = 7,5 \times 10^{-4} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 287 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{AcOH}] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | |
|----------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| | $\text{pH} = 4,56$ | $\text{pH} = 5,16$ |
| 0,04 | $98,13 \pm 1,25$ | $24,69 \pm 0,47$ |
| 0,10 | $99,61 \pm 0,66$ | $25,51 \pm 0,37$ |
| 0,20 | $100,89 \pm 0,87$ | $26,30 \pm 0,31$ |
| 0,30 | $104,79 \pm 1,56$ | $27,32 \pm 0,29$ |
| 0,40 | $105,01 \pm 0,95$ | $27,88 \pm 0,46$ |

Tabla II.9. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion yoduro. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5} \text{M}$; $[\text{NaI}] = 7,5 \times 10^{-4} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 6,60$; $\lambda = 287 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--|-----------------------------------|
| 0,02 | $1,028 \pm 0,010$ |
| 0,06 | $1,037 \pm 0,005$ |
| 0,10 | $1,027 \pm 0,009$ |
| 0,15 | $0,997 \pm 0,014$ |
| 0,20 | $1,017 \pm 0,012$ |

Tabla II.10. Influencia de la concentración de tampón taurina sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion yoduro. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5} \text{M}$; $[\text{NaI}] = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 9,00$; $\lambda = 287 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{TauNH}_2] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 0,04 | $(3,28 \pm 0,11) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | $(3,44 \pm 0,23) \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | $(3,54 \pm 0,48) \times 10^{-2}$ |
| 0,30 | $(3,48 \pm 0,10) \times 10^{-2}$ |
| 0,40 | $(3,84 \pm 1,05) \times 10^{-2}$ |

Tabla II.11. Influencia de la concentración de tampón hexafluoroisopropanol sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con ion yoduro. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-5} \text{M}$; $[\text{NaI}] = 2 \times 10^{-2} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 287 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{F}_6\text{C}_3\text{HOH}] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | $\text{pH} = 8,61$ | $\text{pH} = 9,29$ | $\text{pH} = 10,02$ |
| 0,04 | $(2,38 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ | $(6,73 \pm 0,07) \times 10^{-2}$ | $(1,81 \pm 0,04) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | $(2,53 \pm 0,01) \times 10^{-1}$ | $(7,00 \pm 0,09) \times 10^{-2}$ | $(1,71 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | $(2,56 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ | $(7,17 \pm 0,13) \times 10^{-2}$ | $(1,69 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ |
| 0,30 | $(2,58 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ | $(7,15 \pm 0,06) \times 10^{-2}$ | $(1,69 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ |
| 0,40 | $(2,59 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ | $(7,25 \pm 0,19) \times 10^{-2}$ | $(1,64 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ |

Tabla II.12. Valores de las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas para la reacción de N-clorotaurina con ion yoduro a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$.

| $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | [NaI] / M | pH | $(k_2)_0 / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ |
|-----------------------------------|----------------------|------|--|
| 98,13±1,25 | $7,5 \times 10^{-4}$ | 4,55 | $(1,31 \pm 0,02) \times 10^5$ |
| 24,69±0,47 | $7,5 \times 10^{-4}$ | 5,13 | $(3,29 \pm 0,06) \times 10^4$ |
| 1,03±0,01 | $7,5 \times 10^{-4}$ | 6,54 | $(1,37 \pm 0,13) \times 10^3$ |
| $(2,38 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ | 2×10^{-2} | 8,57 | 11,9±0,15 |

Tabla II.13. Influencia de la concentración de tampón acetato sobre la constante de velocidad observada en D_2O para la reacción de la N-clorotaurina con ion yoduro. [TauNHCl] = $2 \times 10^{-5}\text{M}$; [NaI] = $5 \times 10^{-4}\text{M}$; $[\text{CH}_3\text{COOH}] = 0,04\text{M}$; pD = 4,99; $\mu = 0,50\text{M}$; $\lambda = 287\text{nm}$; T = 25°C.

$$k_{\text{obsd}}^{\text{D}} = 42,6 \pm 0,8 \text{ s}^{-1}$$

Tabla II.14. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre la constante de velocidad observada en D_2O para la reacción de la N-clorotaurina con ion yoduro. [TauNHCl] = $2 \times 10^{-5}\text{M}$; [NaI] = $5 \times 10^{-4}\text{M}$; $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] = 0,04\text{M}$; pD = 6,94; $\mu = 0,50\text{M}$; $\lambda = 287\text{nm}$; T = 25°C.

$$k_{\text{obsd}}^{\text{D}} = 0,501 \pm 0,003 \text{ s}^{-1}$$

Ion Tiocianato

Tabla II.15. Influencia de la concentración de tiocianato sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con tiocianato. $[TauNHCl] = 1 \times 10^{-3} M$; $[TauNH_2] = 1 \times 10^{-2} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 9,77$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[NaSCN] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|---------------|----------------------------------|
| 0,010 | $(1,04 \pm 0,18) \times 10^{-3}$ |
| 0,025 | $(3,27 \pm 0,52) \times 10^{-3}$ |
| 0,050 | $(8,08 \pm 0,21) \times 10^{-3}$ |
| 0,075 | $(9,02 \pm 1,04) \times 10^{-3}$ |
| 0,100 | $(1,43 \pm 0,17) \times 10^{-2}$ |

Tabla II.16. Influencia de la concentración de tampón metoxiacetato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato. $[TauNHCl] = 1 \times 10^{-3} M$; $[NaSCN] = 0,10 M$; $[TauNH_2] = 0,10 M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 9,07$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[AMA] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------|------------------------------------|
| 0,03 | $(1,368 \pm 0,006) \times 10^{-1}$ |
| 0,10 | $(1,367 \pm 0,008) \times 10^{-1}$ |
| 0,15 | $(1,377 \pm 0,008) \times 10^{-1}$ |
| 0,25 | $(1,372 \pm 0,029) \times 10^{-1}$ |
| 0,35 | $(1,357 \pm 0,015) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.17. Influencia de la concentración de tampón acetato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato. $[TauNHCl] = 1 \times 10^{-3} M$; $[NaSCN] = 0,1 M$; $[TauNH_2] = 0,1 M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 9,08$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[AcONa] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|---------------|----------------------------------|
| 0,03 | $(1,74 \pm 0,01) \times 10^{-1}$ |
| 0,10 | $(1,83 \pm 0,01) \times 10^{-1}$ |
| 0,15 | $(1,87 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ |
| 0,25 | $(1,87 \pm 0,01) \times 10^{-1}$ |
| 0,35 | $(1,95 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.18. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [NaSCN] = 0,10 M; μ = 0,50 M; λ = 270 nm; T = 25 °C.

| [NaH ₂ PO ₄] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | | |
|---|-----------------------------------|------------|------------|
| | pH = 6,15 | pH = 6,64 | pH = 7,18 |
| 0,05 | 113,41±1,72 | 35,01±0,79 | 8,71±0,12 |
| 0,07 | 133,23±3,75 | 39,70±0,27 | 10,96±0,24 |
| 0,10 | 144,82±3,09 | 41,51±0,39 | 11,99±0,42 |
| 0,12 | 156,13±2,33 | 44,12±0,44 | 12,55±0,23 |
| 0,15 | 160,39±2,32 | 44,43±0,66 | 12,13±0,26 |

Tabla II.19. Influencia de la concentración de tampón hexafluoroisopropanol sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [NaSCN] = 0,1 M; μ = 0,50 M; λ = 270 nm; T = 25 °C.

| [F ₆ C ₃ HOH] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | |
|---|-----------------------------------|------------------------------|
| | pH = 8,72 | pH = 9,33 |
| 0,04 | (2,66±0,03)×10 ⁻¹ | (7,33±0,13)×10 ⁻² |
| 0,10 | (3,58±0,04)×10 ⁻¹ | (9,31±0,30)×10 ⁻² |
| 0,20 | (4,13±0,02)×10 ⁻¹ | (8,60±0,15)×10 ⁻² |
| 0,30 | (4,76±0,59)×10 ⁻¹ | (8,63±0,37)×10 ⁻² |
| 0,40 | (4,30±0,04)×10 ⁻¹ | (9,32±0,65)×10 ⁻² |

Tabla II.20. Influencia de la concentración de tampón taurina sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato. $[TauNHCl] = 1 \times 10^{-3} M$; $[NaSCN] = 5 \times 10^{-2} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 8,99$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[TauNH_2] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-----------------|----------------------------------|
| 0,04 | $(6,44 \pm 0,06) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | $(8,50 \pm 0,08) \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | $(9,21 \pm 0,08) \times 10^{-2}$ |
| 0,30 | $(9,26 \pm 0,12) \times 10^{-2}$ |
| 0,40 | $(1,04 \pm 0,07) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.21. Influencia de la concentración de tampón bórico sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato. $[TauNHCl] = 1 \times 10^{-3} M$; $[NaSCN] = 0,10 M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 9,15$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[NaH_2BO_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------------|------------------------------------|
| 0,02 | $(7,06 \pm 0,12) \times 10^{-2}$ |
| 0,06 | $(1,36 \pm 0,01) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | $(1,41 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ |
| 0,15 | $(1,35 \pm 0,01) \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | $(1,239 \pm 0,006) \times 10^{-2}$ |

Tabla II.22. Influencia de la concentración de tampón carbonato sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con tiocianato. $[TauNHCl] = 1 \times 10^{-3} M$; $[NaSCN] = 0,1 M$; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[NaHCO_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} | |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | $pH = 9,96$ | $pH = 10,02$ |
| 0,02 | $(7,00 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | $(7,17 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ |
| 0,06 | $(9,36 \pm 0,22) \times 10^{-3}$ | $(1,39 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | $(8,99 \pm 0,22) \times 10^{-3}$ | $(1,42 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ |
| 0,15 | $(1,03 \pm 0,10) \times 10^{-2}$ | $(1,36 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | $(8,97 \pm 0,62) \times 10^{-3}$ | $(1,09 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ |

Tabla II.23. Valores de las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas para la reacción de N-corotaurina con ion tiocianato a 25°C y $\mu = 0,50M$.

| k_{obsd} / s^{-1} | [NaSCN] / M | pH | $(k_2)_0 / M^{-1}s^{-1}$ |
|------------------------------|--------------------|------|--------------------------|
| 113,41±1,72 | 0,10 | 6,22 | 1134,1±17,2 |
| 35,01±0,79 | 0,10 | 6,68 | 350,1±7,9 |
| 8,71±0,12 | 0,10 | 7,25 | 87,1±1,2 |
| $(2,66±0,03) \times 10^{-1}$ | 0,10 | 8,81 | 2,66±0,03 |
| $(6,44±0,06) \times 10^{-2}$ | 5×10^{-2} | 9,12 | 1,29±0,01 |
| $(7,33±0,13) \times 10^{-2}$ | 0,10 | 9,37 | 0,733±0,013 |

Ion Azida

Tabla II.24. Influencia de la concentración de tampón azida sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con ion azida. [TauNHCl] = 1×10^{-5} M; [NaI] = 2×10^{-4} M; μ = 0,50 M; λ = 287 nm; T = 25°C.

| [Na ₃ N] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | |
|-------------------------|-----------------------------------|------------|
| | pH = 4,56 | pH = 5,01 |
| 0,04 | 23,10±1,08 | 9,18±0,35 |
| 0,10 | 29,13±1,38 | 10,55±0,33 |
| 0,20 | 37,98±1,76 | 14,72±0,26 |
| 0,30 | 47,02±2,60 | 19,25±0,57 |
| 0,40 | 52,80±1,65 | 23,27±0,61 |

Tabla II.25. Influencia de la concentración de azida con fosfato sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con ion azida. [TauNHCl] = 1×10^{-5} M; [NaI] = 2×10^{-4} M; [NaH₂PO₄] = 0,05 M; μ = 0,50 M; λ = 287 nm; T = 25°C.

| [Na ₃ N] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | | |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | pH = 5,83 | pH = 6,50 | pH = 7,13 |
| 0,00 | 1,24±0,03 | $(2,94 \pm 0,11) \times 10^{-1}$ | $(6,40 \pm 0,32) \times 10^{-2}$ |
| 0,04 | 1,382±0,009 | $(3,26 \pm 0,05) \times 10^{-1}$ | $(7,69 \pm 0,12) \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | 1,76±0,02 | $(3,97 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ | $(9,84 \pm 0,18) \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | 2,52±0,03 | $(5,55 \pm 0,04) \times 10^{-1}$ | $(1,33 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ |
| 0,30 | 3,23±0,03 | $(6,93 \pm 0,05) \times 10^{-1}$ | $(1,63 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ |
| 0,40 | 3,90±0,04 | $(8,34 \pm 0,05) \times 10^{-1}$ | --- |

Tabla II.26. Influencia de la concentración de azida sobre k_{obsd} a pH = 8,31 para la reacción de la N-clorotaurina con ion azida. [TauNHCl] = 1×10^{-5} M; [NaI] = 2×10^{-4} M; [NaH₂BO₃] = 0,05M; μ = 0,50M; λ = 287nm; T = 25°C.

| [Na ₃ N] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|-------------------------|-----------------------------------|
| 0,00 | $(6,14 \pm 0,53) \times 10^{-3}$ |
| 0,04 | $(6,96 \pm 0,36) \times 10^{-3}$ |
| 0,10 | $(7,36 \pm 0,23) \times 10^{-3}$ |
| 0,20 | $(9,40 \pm 0,20) \times 10^{-3}$ |
| 0,30 | $(1,21 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ |
| 0,40 | $(1,37 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ |

Tabla II.27. Influencia de la concentración de tampón bórico sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion azida. [TauNHCl] = 1×10^{-5} M; [NaI] = 2×10^{-4} M; [NaN₃] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 8,24; λ = 287nm; T = 25°C.

| [NaH ₂ BO ₃] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| 0,02 | $(7,5 \pm 0,2) \times 10^{-3}$ |
| 0,06 | $(7,2 \pm 0,9) \times 10^{-3}$ |
| 0,10 | $(9,7 \pm 0,3) \times 10^{-3}$ |
| 0,15 | $(1,08 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | $(9,8 \pm 0,4) \times 10^{-3}$ |

Tabla II.28. Valores de las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas para la reacción de N-clorotaurina con ion azida a 25°C y μ = 0,50M.

| pH | $(k_2)_0 / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ |
|------|--|
| 5,01 | 40,3 \pm 1,7 |
| 5,83 | 6,87 \pm 0,18 |
| 6,50 | 1,39 \pm 0,04 |
| 7,13 | 0,334 \pm 0,006 |

Ion Sulfito

Tabla II.29. Influencia de la concentración de tampón metoxiacético sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $[SO_3^{2-}] = 2,58 \times 10^{-3} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 3,88$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [AMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} |
|-----------|---------------------|
| 0,02 | 52,77±1,86 |
| 0,06 | 59,95±1,38 |
| 0,10 | 62,08±1,48 |
| 0,15 | 66,58±1,89 |
| 0,20 | 67,32±3,52 |

Tabla II.31. Influencia de la concentración de tampón acético sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $[SO_3^{2-}] = 2,5 \times 10^{-3} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 5,12$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [AcOH] / M | k_{obsd} / s^{-1} |
|------------|---------------------|
| 0,02 | 5,48±0,09 |
| 0,06 | 6,09±0,11 |
| 0,10 | 6,65±0,16 |
| 0,15 | 7,09±0,16 |
| 0,20 | 8,06±0,15 |

Tabla II.30. Influencia de la concentración de tampón acético sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 4,46$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [AcOH] / M | k_{obsd} / s^{-1} | $[SO_3^{2-}] / M$ |
|------------|---------------------|-----------------------|
| 0,02 | 122,7±1,4 | $2,99 \times 10^{-2}$ |
| 0,06 | 122,08±1,47 | $2,99 \times 10^{-2}$ |
| 0,10 | 126,17±1,90 | $3,03 \times 10^{-2}$ |
| 0,15 | 125,82±2,73 | $3,03 \times 10^{-2}$ |
| 0,20 | 144,61±1,29 | $3,03 \times 10^{-2}$ |

Tabla II.32. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 2 \times 10^{-4} M$; $[SO_3^{2-}] = 2,5 \times 10^{-3} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 5,69$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [NaH ₂ PO ₄] / M | k_{obsd} / s^{-1} |
|---|---------------------|
| 0,02 | --- |
| 0,04 | 5,34±0,06 |
| 0,06 | 6,58±0,16 |
| 0,08 | 8,34±0,18 |
| 0,12 | 10,78±0,28 |

Tabla II.33. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{SO}_3^{2-}] = 2,45 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 6,52$; $\lambda = 270 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--|-----------------------------------|
| 0,02 | $3,61 \pm 0,06$ |
| 0,04 | $6,03 \pm 0,13$ |
| 0,06 | $8,62 \pm 0,21$ |
| 0,08 | $10,54 \pm 0,22$ |
| 0,12 | $14,35 \pm 0,34$ |

Tabla II.34. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{SO}_3^{2-}] = 2,58 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 7,15$; $\lambda = 270 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--|-----------------------------------|
| 0,02 | $2,40 \pm 0,04$ |
| 0,04 | $4,32 \pm 0,15$ |
| 0,06 | $5,94 \pm 0,10$ |
| 0,08 | $7,28 \pm 0,17$ |
| 0,12 | --- |

Tabla II.35. Influencia de la concentración de tampón bórico sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{SO}_3^{2-}] = 2,58 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 8,23$; $\lambda = 270 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{BO}_3] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--|-----------------------------------|
| 0,02 | $(1,65 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ |
| 0,04 | $(2,30 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ |
| 0,06 | $(2,88 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ |
| 0,08 | $(3,40 \pm 0,04) \times 10^{-1}$ |
| 0,12 | $(4,36 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.36. Influencia de la concentración de tampón bórico sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[\text{TauNHCl}] = 2 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{SO}_3^{2-}] = 2,63 \times 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 8,35$; $\lambda = 270 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{BO}_3] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--|-----------------------------------|
| 0,02 | $(1,64 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ |
| 0,04 | $(2,24 \pm 0,04) \times 10^{-1}$ |
| 0,06 | $(2,86 \pm 0,05) \times 10^{-1}$ |
| 0,08 | $(3,42 \pm 0,06) \times 10^{-1}$ |
| 0,12 | $(4,52 \pm 0,04) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.37. Influencia de la concentración de tampón bórico sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 2 \times 10^{-4} M$; $[SO_3^{2-}] = 2,63 \times 10^{-3} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 9,03$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[NaH_2BO_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------------|----------------------------------|
| 0,02 | $(9,61 \pm 0,17) \times 10^{-2}$ |
| 0,04 | $(1,35 \pm 0,04) \times 10^{-1}$ |
| 0,06 | $(1,69 \pm 0,05) \times 10^{-1}$ |
| 0,08 | $(1,95 \pm 0,04) \times 10^{-1}$ |
| 0,12 | $(2,35 \pm 0,03) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.39. Influencia de la concentración de tampón carbonato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 2 \times 10^{-4} M$; $[SO_3^{2-}] = 2,63 \times 10^{-3} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 10,26$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[NaHCO_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-----------------|----------------------------------|
| 0,02 | $(3,20 \pm 0,06) \times 10^{-2}$ |
| 0,04 | $(3,60 \pm 0,05) \times 10^{-2}$ |
| 0,06 | $(3,99 \pm 0,09) \times 10^{-2}$ |
| 0,08 | $(4,25 \pm 0,04) \times 10^{-2}$ |
| 0,12 | $(5,08 \pm 0,09) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.38. Influencia de la concentración de tampón carbonato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 2 \times 10^{-4} M$; $[SO_3^{2-}] = 2,58 \times 10^{-3} M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 9,42$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[NaHCO_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-----------------|----------------------------------|
| 0,02 | $(4,74 \pm 0,04) \times 10^{-2}$ |
| 0,04 | $(6,37 \pm 0,10) \times 10^{-2}$ |
| 0,06 | $(7,98 \pm 0,06) \times 10^{-2}$ |
| 0,08 | $(9,53 \pm 0,06) \times 10^{-2}$ |
| 0,12 | $(1,23 \pm 0,01) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.40. Influencia de la concentración sulfito con ácido metoxiacético sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $[AMA] = 0,05 M$; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 270 nm$; $T = 25^\circ C$.

| pH | $[SO_3^{2-}] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|------|-----------------------|---------------------|
| 3,24 | $1,85 \times 10^{-3}$ | $128,48 \pm 1,56$ |
| 3,85 | $2,55 \times 10^{-3}$ | $62,41 \pm 2,43$ |

Tabla II.41. Influencia de la concentración de sulfito a pH = 4,47 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [CH₃COOH] = 0,05 M; μ = 0,50 M; λ = 270 nm; T = 25 °C.

| [SO ₃ ²⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| $2,31 \times 10^{-3}$ | 13,60 ± 0,25 |
| $7,14 \times 10^{-3}$ | 46,85 ± 1,59 |
| $1,34 \times 10^{-2}$ | 91,21 ± 1,85 |
| $1,99 \times 10^{-2}$ | 122,02 ± 3,35 |

Tabla II.43. Influencia de la concentración de sulfito a pH = 7,13 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [NaH₂PO₄] = 0,05 M; μ = 0,50 M; λ = 270 nm; T = 25 °C.

| [SO ₃ ²⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 4,77 ± 0,08 |
| $7,50 \times 10^{-3}$ | 17,59 ± 0,44 |
| $1,39 \times 10^{-2}$ | 34,26 ± 1,67 |
| $2,19 \times 10^{-2}$ | 52,24 ± 1,15 |
| $3,52 \times 10^{-2}$ | 82,05 ± 1,88 |

Tabla II.42. Influencia de la concentración de sulfito a pH = 6,45 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [NaH₂PO₄] = 0,05 M; μ = 0,50 M; λ = 270 nm; T = 25 °C.

| [SO ₃ ²⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 7,73 ± 0,22 |
| $8,33 \times 10^{-3}$ | 27,00 ± 0,69 |
| $1,89 \times 10^{-2}$ | 50,24 ± 1,51 |
| $2,78 \times 10^{-2}$ | 74,12 ± 0,56 |

Tabla II.44. Influencia de la concentración de sulfito a pH = 8,25 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [NaH₂BO₃] = 0,05 M; μ = 0,50 M; λ = 270 nm; T = 25 °C.

| [SO ₃ ²⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| $2,47 \times 10^{-3}$ | 0,267 ± 0,003 |
| $8,06 \times 10^{-3}$ | 1,014 ± 0,009 |
| $1,52 \times 10^{-2}$ | 1,991 ± 0,025 |
| $2,78 \times 10^{-2}$ | 3,593 ± 0,051 |

Tabla II.45. Influencia de la concentración de sulfito a pH = 8,95 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. [TauNHCl] = $5 \times 10^{-4} \text{M}$; [NaH₂BO₃] = 0,05M; μ = 0,50M; λ = 270nm; T = 25°C.

| [SO ₃ ²⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| $3,16 \times 10^{-3}$ | $(1,50 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ |
| $1,06 \times 10^{-2}$ | $(5,20 \pm 0,06) \times 10^{-1}$ |
| $1,77 \times 10^{-2}$ | $(9,27 \pm 0,11) \times 10^{-1}$ |
| $2,78 \times 10^{-2}$ | $1,38 \pm 0,03$ |

Tabla II.46. Influencia de la concentración de sulfito a pH = 9,58 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion sulfito. [TauNHCl] = $5 \times 10^{-4} \text{M}$; [NaH₂BO₃] = 0,05M; μ = 0,50M; λ = 270nm; T = 25°C.

| [SO ₃ ²⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| $2,43 \times 10^{-3}$ | $(7,65 \pm 0,19) \times 10^{-2}$ |
| $7,89 \times 10^{-3}$ | $(2,47 \pm 0,07) \times 10^{-1}$ |
| $1,52 \times 10^{-2}$ | $(4,28 \pm 0,06) \times 10^{-1}$ |
| $2,21 \times 10^{-2}$ | $(6,07 \pm 0,07) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.47. Valores de las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas para la reacción de N-clorotaurina con ion sulfito a 25°C y μ = 0,50M.

| [SO ₃ ⁻] / M | pH | $(k_2)_0 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ |
|-------------------------------------|-------|---|
| $1,85 \times 10^{-3}$ | 3,24 | 69400±800 |
| $2,55 \times 10^{-3}$ | 3,85 | 24500±900 |
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 3,86 | 20700±700 |
| $3,00 \times 10^{-2}$ | 4,46 | 3890±170 |
| $2,50 \times 10^{-3}$ | 5,12 | 2090±50 |
| $2,50 \times 10^{-3}$ | 5,75 | 1035±64 |
| $2,45 \times 10^{-3}$ | 6,52 | 720±140 |
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 7,15 | 355±80 |
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 8,23 | 47±3 |
| $2,63 \times 10^{-3}$ | 8,35 | 41,6±1,3 |
| $2,63 \times 10^{-3}$ | 9,02 | 17±4 |
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 9,43 | 13,0±0,5 |
| $2,63 \times 10^{-3}$ | 10,26 | 10,8±0,2 |

Tabla II.48. Valores de las constantes de velocidad de tercer orden obtenidas para la catálisis por tampones de la reacción de N-corotaurina con ion sulfito a 25°C y $\mu = 0,50M$.

| $[SO_3^-] / M$ | pH | $(k_3)_{buff} / M^{-2}s^{-1}$ |
|-----------------------|------|-------------------------------|
| $2,50 \times 10^{-3}$ | 5,12 | 5471±369 |
| $2,50 \times 10^{-3}$ | 5,75 | 27592±889 |
| $2,45 \times 10^{-3}$ | 6,52 | 43718±1899 |
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 7,15 | 29986±1062 |
| $2,63 \times 10^{-3}$ | 8,35 | 1094±17 |
| $2,63 \times 10^{-3}$ | 9,00 | 732±60 |
| $2,58 \times 10^{-3}$ | 9,43 | 293,1±6,8 |
| $2,63 \times 10^{-3}$ | 10,3 | 70,4±2,4 |

Tabla II.49. Correlación de Bronsted para la reacción de ion sulfito con N-clorotaurina a 25°C y $\mu = 0,50M$.

| Acido | pK_a | $k_{AH} (M^{-2}s^{-1})$ | p | q | $(pK_a + \log p / q)$ | $\log (k_{AH} / p)$ |
|---|--------|-------------------------------|---|---|-----------------------|---------------------|
| CH ₃ COOH | 4,6 | $(1,07 \pm 0,08) \times 10^6$ | 1 | 2 | 4,3 | 6,04 |
| H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,5 | $(2,1 \pm 0,1) \times 10^5$ | 2 | 3 | 6,3 | 5,02 |
| Borato | 8,9 | $(1,43 \pm 0,05) \times 10^3$ | 3 | 4 | 8,8 | 2,67 |
| HCO ₃ ⁻ | 9,8 | $(3,5 \pm 0,05) \times 10^2$ | 1 | 3 | 9,3 | 2,54 |
| H ₃ O ⁺ | -1,74 | 5×10^9 | 3 | 1 | -1,26 | 9,22 |
| H ₂ O | 15,74 | 0,144 | 2 | 1 | 16,04 | -1,14 |

2-Mercaptoetanol

Tabla II.50. Influencia de la concentración de 2-mercaptoetanol a pH = 3,95 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [CH₃OCH₂COOH] = 0,10 M; μ = 0,50 M; λ = 250 nm; T = 25 °C.

| [HOCH ₂ CH ₂ S ⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | (3,5±0,2) |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | (8,0±0,3) |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | (13,7±1,0) |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | (19,4±0,8) |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | (28,5±3,0) |

Tabla II.52. Influencia de la concentración de 2-mercaptoetanol a pH = 5,15 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [CH₃COOH] = 0,10 M; μ = 0,50 M; λ = 250 nm; T = 25 °C.

| [HOCH ₂ CH ₂ S ⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | (0,264±0,010) |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | (0,62±0,02) |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | (1,05±0,04) |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | (1,43±0,04) |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | (1,98±0,07) |

Tabla II.51. Influencia de la concentración de 2-mercaptoetanol a pH = 4,52 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [CH₃COOH] = 0,10 M; μ = 0,50 M; λ = 250 nm; T = 25 °C.

| [HOCH ₂ CH ₂ S ⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | (2,16±0,15) |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | (3,27±0,15) |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | (4,78±0,24) |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | (5,76±0,49) |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | (7,76±0,42) |

Tabla II.53. Influencia de la concentración de 2-mercaptoetanol a pH = 5,82 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [NaH₂PO₄] = 0,05 M; μ = 0,50 M; λ = 250 nm; T = 25 °C.

| [HOCH ₂ CH ₂ S ⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | (0,182±0,01) |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | (0,532±0,01) |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | (1,25±0,08) |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | (1,77±0,06) |

Tabla II.54. Influencia de la concentración de 2-mercaptoetanol a pH = 6,47 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [NaH₂PO₄] = 0,05M; μ = 0,50M; λ = 250nm; T = 25°C.

| [HOCH ₂ CH ₂ S ⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | (0,31±0,02) |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | (1,07±0,05) |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | (1,68±0,05) |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | (2,22±0,16) |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | (3,35±0,19) |

Tabla II.55. Influencia de la concentración de 2-mercaptoetanol a pH = 7,10 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [NaH₂PO₄] = 0,05M; μ = 0,50M; λ = 250nm; T = 25°C.

| [HOCH ₂ CH ₂ S ⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | (0,487±0,009) |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | (1,59±0,05) |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | (2,02±0,17) |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | (3,03±0,12) |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | (4,80±0,51) |

Tabla II.56. Influencia de la concentración de 2-mercapetanol a pH = 7,53 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [HEPES] = 0,05M; μ = 0,50M; λ = 250nm; T = 25°C.

| [HOCH ₂ CH ₂ S ⁻] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | $(4,41 \pm 0,17) \times 10^{-2}$ |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | (0,133±0,009) |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | (0,220±0,015) |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | (0,318±0,019) |

Tabla II.57. Influencia de la concentración de tampón acético a pH = 9,58 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [HOCH₂CH₂S⁻] = 2×10^{-2} M; pH = 4,52; μ = 0,50M; λ = 250nm; T = 25°C.

| [CH ₃ COOH] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|----------------------------|-----------------------------------|
| 0,02 | (5,05±0,15) |
| 0,06 | (5,0±0,2) |
| 0,10 | (4,71±0,15) |
| 0,15 | (4,4±0,3) |
| 0,20 | (4,4±0,3) |

Tabla II.58. Influencia de la concentración de tampón acético sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion 2-mercaptoetanol. $[\text{TauNHCl}] = 5 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-] = 2 \times 10^{-2} \text{M}$; $\text{pH} = 5,15$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{CH}_3\text{COOH}] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 0,02 | (0,80±0,02) |
| 0,06 | (0,81±0,03) |
| 0,10 | (0,82±0,02) |
| 0,15 | (0,89±0,02) |
| 0,20 | (0,90±0,03) |

Tabla II.59. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. $[\text{TauNHCl}] = 1 \times 10^{-5} \text{M}$; $\text{pH} = 5,86$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | |
|--|--|--|
| | $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-] = 0,05 \text{M}$ | $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-] = 0,01 \text{M}$ |
| 0,010 | 0,70±0,04 | 0,145±0,008 |
| 0,025 | 1,08±0,04 | 0,257±0,014 |
| 0,050 | 1,71±0,09 | 0,44±0,06 |
| 0,075 | 2,69±0,14 | 0,53±0,02 |
| 0,100 | 2,98±0,13 | 0,64±0,04 |

Tabla II.60. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. $[\text{TauNHCl}] = 1 \times 10^{-5} \text{M}$; $\text{pH} = 6,49$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | |
|--|--|--|
| | $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-] = 0,05 \text{M}$ | $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-] = 0,01 \text{M}$ |
| 0,010 | 15,5±0,97 | 0,189±0,01 |
| 0,025 | 32,7±1,7 | 0,36±0,02 |
| 0,050 | 65,6±3,2 | 0,648±0,02 |
| 0,050 | 65,9±2,1 | --- |
| 0,075 | 90,6±4,1 | 0,992±0,03 |
| 0,100 | 138,7±5,8 | 1,256±0,05 |
| 0,100 | 114,5±7,7 | --- |

Tabla II.61. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre la constante de velocidad observada para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. $[\text{TauNHCl}] = 1 \times 10^{-5} \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\lambda = 250 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] / \text{M}$ | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | |
|--|--|--|
| | $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-] = 0,05 \text{M}$ $\text{pH} = 7,13$ | $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-] = 0,01 \text{M}$ $\text{pH} = 7,19$ |
| 0,010 | 1,13±0,07 | 0,228±0,007 |
| 0,025 | 2,67±0,22 | 0,520±0,015 |
| 0,050 | 4,00±0,20 | 1,01±0,03 |
| 0,075 | 5,3±0,4 | 1,55±0,05 |
| 0,100 | 8,3±0,9 | 2,02±0,05 |

Tabla II.62. Influencia de la concentración de tampón HEPES sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol. [TauNHCl] = $5 \times 10^{-4} M$; [HOCH₂CH₂S⁻] = $1 \times 10^{-2} M$; pH = 7,00; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 250 nm$; T = 25°C.

| [HEPES] / M | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------|--------------------------------|
| 0,02 | $(8,4 \pm 0,8) \times 10^{-2}$ |
| 0,06 | $(0,106 \pm 0,005)$ |
| 0,10 | $(0,165 \pm 0,019)$ |
| 0,15 | $(0,24 \pm 0,03)$ |
| 0,20 | $(0,26 \pm 0,03)$ |

Tabla II.63. Influencia de la concentración de tampón HEPES sobre k_{obsd} para la reacción de N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol [TauNHCl] = $5 \times 10^{-4} M$; [HOCH₂CH₂S⁻] = $1 \times 10^{-2} M$; pH = 7,6; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 250 nm$; T = 25°C.

| [HEPES] / M | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------|--------------------------------|
| 0,02 | $(5,6 \pm 0,3) \times 10^{-2}$ |
| 0,06 | $(0,117 \pm 0,008)$ |
| 0,10 | $(0,153 \pm 0,009)$ |
| 0,15 | $(0,223 \pm 0,018)$ |
| 0,20 | $(0,261 \pm 0,015)$ |

Tabla II.64. Valores de las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas para la reacción de N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol a 25°C y $\mu = 0,50 M$.

| pH | $(k_2)_0 / M^{-1} s^{-1}$ |
|------|---------------------------|
| 3,95 | 562±17 |
| 4,52 | 124,5±3,7 |
| 5,15 | 38,6±0,6 |
| 5,86 | 10,3±2,1 |
| 7,00 | 5,7±1,5 |
| 7,10 | 5,9±4 |
| 7,67 | 3,8±0,7 |

Tabla II.65. Valores de las constantes de velocidad de tercer orden obtenidas para la catálisis por tampones de la reacción de N-clorotaurina con 2-mercaptoetanol a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$.

| pH | $(k_3)_{\text{buff}} / \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ |
|------|--|
| 5,86 | 540±34 |
| 7,00 | 107±12 |
| 7,10 | 1740±60 |
| 7,67 | 116±6 |

2-(metilitio)etanol

Tabla II.66. Influencia de la concentración de 2-(metilitio)etanol a pH = 5,90 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion 2-(metilitio)etanol. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $[NaH_2PO_4] = 0,05 M$; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 240 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[HOCH_2CH_2SCH_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------------------|---------------------|
| $5,0 \times 10^3$ | $12,211 \pm 0,15$ |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | $39,959 \pm 0,56$ |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | $70,598 \pm 4,35$ |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | $99,205 \pm 4,66$ |

Tabla II.68. Influencia de la concentración de 2-(metilitio)etanol a pH = 7,22 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion 2-(metilitio)etanol. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $[NaH_2PO_4] = 0,05 M$; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 240 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[HOCH_2CH_2SCH_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------------------|---------------------|
| $5,0 \times 10^3$ | $0,667 \pm 0,006$ |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | $1,9404 \pm 0,0025$ |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | $3,1936 \pm 0,035$ |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | $4,48 \pm 0,09$ |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | $6,51 \pm 0,14$ |

Tabla II.67. Influencia de la concentración de 2-(metilitio)etanol a pH = 6,55 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion 2-(metilitio)etanol. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $[NaH_2PO_4] = 0,05 M$; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 240 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[HOCH_2CH_2SCH_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------------------|---------------------|
| $5,0 \times 10^3$ | $2,861 \pm 0,03$ |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | $8,58 \pm 0,11$ |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | $14,225 \pm 0,19$ |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | $20,236 \pm 0,56$ |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | $28,95 \pm 1,21$ |

Tabla II.69. Influencia de la concentración de 2-(metilitio)etanol a pH = 8,29 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con ion 2-(metilitio)etanol. $[TauNHCl] = 5 \times 10^{-4} M$; $[NaH_2BO_3] = 0,05 M$; $\mu = 0,50 M$; $\lambda = 240 nm$; $T = 25^\circ C$.

| $[HOCH_2CH_2SCH_3] / M$ | k_{obsd} / s^{-1} |
|-------------------------|----------------------------------|
| $5,0 \times 10^3$ | $(4,55 \pm 0,13) \times 10^{-2}$ |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | $(1,29 \pm 0,02) \times 10^{-1}$ |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | $(2,13 \pm 0,09) \times 10^{-1}$ |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | $(3,34 \pm 0,27) \times 10^{-1}$ |
| $5,0 \times 10^{-2}$ | $(4,41 \pm 0,31) \times 10^{-1}$ |

Tabla II.70. Influencia de la concentración de 2-(metiltio)etanol a pH = 8,94 sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-(metiltio)etanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [NaH₂BO₃] = 0,05 M; μ = 0,50 M; λ = 240 nm; T = 25 °C.

| [HOCH ₂ CH ₂ SCH ₃] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---|-----------------------------------|
| $5,0 \times 10^{-3}$ | $(1,05 \pm 0,01) \times 10^{-2}$ |
| $1,5 \times 10^{-2}$ | $(3,33 \pm 0,12) \times 10^{-2}$ |
| $2,5 \times 10^{-2}$ | $(5,96 \pm 0,38) \times 10^{-2}$ |
| $3,5 \times 10^{-2}$ | $(7,22 \pm 0,32) \times 10^{-2}$ |

Tabla II.71. Influencia de la concentración de tampón fosfato sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con 2-(metiltio)etanol. [TauNHCl] = 5×10^{-4} M; [HOCH₂CH₂SCH₃] = 5×10^{-3} M; pH = 6,63; μ = 0,50 M; λ = 240 nm; T = 25 °C.

| [NaHPO ₄] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ |
|---------------------------|-----------------------------------|
| 0,02 | 2,70 ± 0,02 |
| 0,05 | 2,78 ± 0,05 |
| 0,10 | 2,685 ± 0,03 |
| 0,15 | 2,59 ± 0,06 |
| 0,20 | 2,53 ± 0,02 |

Tabla II.72. Valores de las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas para la reacción de N-clorotaurina con 2-(metiltio)etanol a 25 °C y μ = 0,50 M.

| pH | $(k_2)_0 / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ |
|------|---|
| 5,90 | $(2,81 \pm 0,04) \times 10^3$ |
| 6,55 | $(5,81 \pm 0,03) \times 10^2$ |
| 7,22 | $(1,29 \pm 0,01) \times 10^2$ |
| 8,29 | 9,01 ± 0,41 |
| 8,94 | 2,18 ± 0,08 |

Tabla II 73. Constantes de velocidad de segundo orden observadas, $(k_2)_{\text{obsd.}}$, para la reacción de nucleófilos con N-clorotaurina (1) en agua a 25°C y $\mu = 0,50\text{M}$.

| Nucleófilo | Tampón o ácido | pH | [Nu] / M | $(k_2)_{\text{obsd.}}^a$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) |
|----------------|-------------------------------------|------|--------------------------|---|
| Br^- | 0,5 M HClO_4 | | 5×10^{-3} | 3700 |
| | 0,3 M HClO_4 | | 5×10^{-3} | 2280 |
| | 0,1 M HClO_4 | | 5×10^{-3} –0,10 | 810 |
| | 0,075 M HClO_4 | | 5×10^{-3} | 608 |
| | 0,05 M HClO_4 | | 5×10^{-3} | 422 |
| | 0,02 M HClO_4 | | 5×10^{-3} | 165 |
| | 0,01 M HClO_4 | | 5×10^{-3} | 74,0 |
| | 0,01 M HClO_4 | | 5×10^{-3} | 75,4 |
| | 0,04 M ClCH_2COOH | 2,56 | 2×10^{-3} –0,05 | 21,2 |
| | 0,16 M ClCH_2COOH | 2,56 | 0,02 | 20,8 |
| | 0,04 M ClCH_2COOH | 3,16 | 0,02 | 5,16 |
| | 0,16 M ClCH_2COOH | 3,16 | 0,02 | 5,50 |
| N_3^- | N_3^- | 5,01 | 0,04–0,40 | 40,5 |
| | 0,05 M H_2PO_4^- | 5,83 | 0,04–0,40 | 6,86 |
| | 0,05 M H_2PO_4^- | 6,50 | 0,04–0,40 | 1,39 |
| | 0,05 M H_2PO_4^- | 7,13 | 0,04–0,40 | 0,333 |
| SCN^- | 0,05 M H_2PO_4^- | 6,22 | 0,10 | 1134 |
| | 0,05 M H_2PO_4^- | 6,68 | 0,01–0,10 | 350 |
| | 0,10 M H_2PO_4^- | 6,64 | 0,10 | 410 |
| | 0,07 M H_2PO_4^- | 7,19 | 0,10 | 110 |
| | 0,10 M H_2PO_4^- | 7,16 | 0,10 | 120 |
| | 0,15 M H_2PO_4^- | 7,16 | 0,10 | 121 |
| | 0,04 M $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ | 8,81 | 0,10 | 2,66 |

Tabla II 73. (Continuación)

| Nucleófilo | Tampón o ácido | pH | [Nu] / M | (k_2) _{obsd} ^a (M ⁻¹ s ⁻¹) |
|--|--|------|--|---|
| SCN ⁻ | 0,04 M ⁻ O ₃ SCH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺ | 9,12 | 0,05 | 1,29 |
| | 0,04 M (CF ₃) ₂ CHOH | 9,37 | 0,10 | 0,733 |
| I ⁻ | 0,04 M CH ₃ COOH | 4,55 | 5x10 ⁻⁴ –5x10 ⁻³ | 1,31x10 ⁵ |
| | 0,20 M CH ₃ COOH | 4,54 | 7,5x10 ⁻⁴ | 1,34x10 ⁵ |
| | 0,04 M CH ₃ COOH | 5,13 | 7,5x10 ⁻⁴ | 3,29x10 ⁴ |
| | 0,02 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,54 | 7,5x10 ⁻⁴ | 1,37x10 ³ |
| | 0,10 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,60 | 7,5x10 ⁻⁴ | 1,37x10 ³ |
| | 0,04 M (CF ₃) ₂ CHOH | 8,57 | 2x10 ⁻² | 11,9 |
| | 0,04 M ⁻ O ₃ SCH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺ | 8,96 | 5x10 ⁻³ | 6,56 |
| | 0,04 M (CF ₃) ₂ CHOH | 9,25 | 2x10 ⁻² | 3,37 |
| HOCH ₂ CH ₂ SCH ₃ | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,90 | 5x10 ⁻³ –3x10 ⁻² | 2,81x10 ³ |
| | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,55 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 581 |
| | 0,10 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,62 | 5x10 ⁻³ | 537 |
| | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,22 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 129 |
| | 0,05 M B(OH) ₃ | 8,29 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 9,01 |
| | 0,05 M B(OH) ₃ | 8,94 | 5x10 ⁻³ –3x10 ⁻² | 2,18 |
| HOCH ₂ CH ₂ S ⁻ | 0,10 M CH ₃ OCH ₂ COOH | 3,95 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 562 |
| | 0,10 M CH ₃ COOH | 4,52 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 125 |
| | 0,02 M CH ₃ COOH | 5,14 | 2x10 ⁻² | 40,2 |
| | 0,06 M CH ₃ COOH | 5,14 | 2x10 ⁻² | 40,3 |

Tabla II 73. (Continuación)

| Nucleófilo | Tampón o ácido | pH | [Nu] / M | $(k_2)_{\text{obsd}}^a$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) |
|--|---|------|--|--|
| HOCH ₂ CH ₂ S ⁻ | 0,10 M CH ₃ COOH | 5,15 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 40,4 |
| | 0,01 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,85 | 1x10 ⁻² –5x10 ⁻² | 14,3 |
| | 0,025 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,85 | 1x10 ⁻² –5x10 ⁻² | 23,6 |
| | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,86 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 39,0 |
| | 0,075 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,88 | 1x10 ⁻² –5x10 ⁻² | 53,4 |
| | 0,10 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,46 | 1x10 ⁻² | 18,9 |
| | 0,01 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,47 | 1x10 ⁻² | 36,0 |
| | 0,025 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,49 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 64,8 |
| | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,51 | 1x10 ⁻² | 99,2 |
| | 0,075 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,53 | 1x10 ⁻² | 126 |
| | 0,01 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,06 | 5x10 ⁻² | 22,7 |
| | 0,025 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,09 | 5x10 ⁻² | 53,0 |
| | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,13 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 91,1 |
| | 0,075 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,17 | 5x10 ⁻² | 131 |
| | 0,02 M HEPES ^b | 7,64 | 1x10 ⁻² | 5,64 |
| | 0,05 M HEPES ^b | 7,66 | 5x10 ⁻³ –3x10 ⁻² | 9,08 |
| | 0,06 M HEPES ^b | 7,67 | 1x10 ⁻² | 11,7 |
| | 0,10 M HEPES ^b | 7,68 | 1x10 ⁻² | 15,3 |
| | 0,15 M HEPES ^b | 7,68 | 1x10 ⁻² | 22,3 |
| | 0,20 M HEPES ^b | 7,68 | 1x10 ⁻² | 26,1 |

Tabla II 73. (Continuación)

| Nucleófilo | Tampón o ácido | pH | [Nu] / M | (k ₂) _{obsd} ^a (M ⁻¹ s ⁻¹) |
|-------------------------------|--|------|--|---|
| SO ₃ ²⁻ | 0,05 M CH ₃ OCH ₂ COOH | 3,24 | 1,85x10 ⁻³ | 6,94x10 ⁴ |
| | 0,05 M CH ₃ OCH ₂ COOH | 3,85 | 2,55x10 ⁻³ | 2,45x10 ⁴ |
| | 0,10 M CH ₃ OCH ₂ COOH | 3,88 | 2,58x10 ⁻³ | 2,41x10 ⁴ |
| | 0,15 M CH ₃ OCH ₂ COOH | 3,89 | 2,58x10 ⁻² | 2,58x10 ⁴ |
| | 0,02 M CH ₃ COOH | 4,48 | 2,99x10 ⁻² | 4,11x10 ³ |
| | 0,06 M CH ₃ COOH | 4,45 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 4,09x10 ³ |
| | 0,10 M CH ₃ COOH | 4,46 | 3,03x10 ⁻² | 4,16x10 ³ |
| | 0,15 M CH ₃ COOH | 4,45 | 3,03x10 ⁻² | 4,15x10 ³ |
| | 0,02 M CH ₃ COOH | 5,08 | 2,5x10 ⁻³ | 2,19x10 ³ |
| | 0,06 M CH ₃ COOH | 5,11 | 2,5x10 ⁻³ | 2,44x10 ³ |
| | 0,10 M CH ₃ COOH | 5,12 | 2,5x10 ⁻³ | 2,66x10 ³ |
| | 0,15 M CH ₃ COOH | 5,15 | 2,5x10 ⁻³ | 2,83x10 ³ |
| | 0,20 M CH ₃ COOH | 5,16 | 2,5x10 ⁻³ | 3,22x10 ³ |
| | 0,04 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,72 | 2,5x10 ⁻³ | 2,14x10 ³ |
| | 0,06 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,75 | 2,5x10 ⁻³ | 2,63x10 ³ |
| | 0,08 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,78 | 2,5x10 ⁻³ | 3,34x10 ³ |
| | 0,12 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 5,81 | 2,5x10 ⁻³ | 4,31x10 ³ |
| | 0,02 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,49 | 2,45x10 ⁻³ | 1,47x10 ³ |
| | 0,04 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,50 | 2,45x10 ⁻³ | 2,46x10 ³ |
| | 0,06 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,51 | 2,45x10 ⁻³ | 3,52x10 ³ |
| | 0,08 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,53 | 2,45x10 ⁻³ | 4,30x10 ³ |
| | 0,12 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,56 | 2,45x10 ⁻³ | 5,86x10 ³ |
| | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 6,45 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 2,56x10 ³ |
| | 0,02 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,11 | 2,58x10 ⁻³ | 929 |
| | 0,04 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,13 | 2,58x10 ⁻³ | 1,67x10 ³ |
| | 0,06 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,16 | 2,58x10 ⁻³ | 2,30x10 ³ |

Tabla II 73. (Continuación)

| Nucleófilo | Tampón o ácido | pH | [Nu] / M | (k_2) _{obsd} ^a (M ⁻¹ s ⁻¹) |
|--------------------------------------|--|-----------------------|--|---|
| SO ₃ ²⁻ | 0,08 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,18 | 2,58x10 ⁻³ | 2,82x10 ³ |
| | 0,05 M H ₂ PO ₄ ⁻ | 7,13 | 5x10 ⁻³ –5x10 ⁻² | 2,31x10 ³ |
| | 0,02 M B(OH) ₃ | 8,19 | 2,58x10 ⁻³ | 64,1 |
| | 0,04 M B(OH) ₃ | 8,24 | 2,58x10 ⁻³ | 89,2 |
| | 0,06 M B(OH) ₃ | 8,25 | 2,58x10 ⁻³ | 112 |
| | 0,08 M B(OH) ₃ | 8,26 | 2,58x10 ⁻³ | 132 |
| | 0,12 M B(OH) ₃ | 8,23 | 2,58x10 ⁻³ | 169 |
| | 0,02 M B(OH) ₃ | 8,35 | 2,63x10 ⁻³ | 62,5 |
| | 0,04 M B(OH) ₃ | 8,35 | 2,63x10 ⁻³ | 85,0 |
| | 0,06 M B(OH) ₃ | 8,33 | 2,63x10 ⁻³ | 109 |
| | 0,08 M B(OH) ₃ | 8,31 | 2,63x10 ⁻³ | 130 |
| | 0,12 M B(OH) ₃ | 8,30 | 2,63x10 ⁻³ | 172 |
| | 0,02 M B(OH) ₃ | 9,53 | 2,72x10 ⁻³ | 18,5 |
| | 0,04 M B(OH) ₃ | 9,58 | 2,72x10 ⁻³ | 25,9 |
| | 0,06 M B(OH) ₃ | 9,60 | 2,72x10 ⁻³ | 30,9 |
| | 0,08 M B(OH) ₃ | 9,63 | 2,72x10 ⁻³ | 35,0 |
| | 0,02 M HCO ₃ ⁻ | 9,40 | 2,58x10 ⁻³ | 18,4 |
| | 0,04 M HCO ₃ ⁻ | 9,43 | 2,58x10 ⁻³ | 24,7 |
| | 0,06 M HCO ₃ ⁻ | 9,43 | 2,58x10 ⁻³ | 30,9 |
| | 0,08 M HCO ₃ ⁻ | 9,44 | 2,58x10 ⁻³ | 36,9 |
| 0,12 M HCO ₃ ⁻ | 9,45 | 2,58x10 ⁻³ | 47,7 | |
| 0,02 M HCO ₃ ⁻ | 10,20 | 2,63x10 ⁻³ | 12,2 | |
| 0,04 M HCO ₃ ⁻ | 10,24 | 2,63x10 ⁻³ | 13,7 | |
| 0,06 M HCO ₃ ⁻ | 10,28 | 2,63x10 ⁻³ | 15,2 | |

Tabla II 73. (Continuación)

| Nucleófilo | Tampón o ácido | pH | [Nu] / M | $(k_2)_{\text{obsd}}^a$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) |
|--------------------|-------------------------|-------|-----------------------|--|
| SO_3^{2-} | 0,08 M HCO_3^- | 10,31 | $2,63 \times 10^{-3}$ | 16,2 |
| | 0,12 M HCO_3^- | 10,31 | $2,63 \times 10^{-3}$ | 19,3 |

^a Determinadas como la pendiente del ajuste lineal de k_{obsd} (s^{-1}) frente la concentración total de nucleófilo o como $(k_2)_{\text{obsd}} = k_{\text{obsd}} / [\text{Nu}]_{\text{T}}$. ^b Ácido N-2-hidroxietyl-piperazina-N'-2-etanosulfónico.

Tabla II 74. Energías electrónicas, Densidades electrónicas de spin y Cargas atómicas de la forma reducida de la N-clorotaurina protonada (1-H) calculadas como una función de la distancia N-Cl.

| Fase Gas ^a | | | | | |
|---|--------------|------------------|-------------------|-------|-------|
| $d(\text{N} \cdots \text{Cl}) / \text{Å}$ | E (hartrees) | $\rho(\text{N})$ | $\rho(\text{Cl})$ | q(N) | q(Cl) |
| 1,600 | -1218,5317 | -0,67 | 0,95 | -0,03 | -0,69 |
| 1,800 | -1218,5968 | 0,25 | 0,72 | -0,76 | -0,46 |
| 2,000 | -1218,6397 | 0,40 | 0,60 | -0,79 | -0,40 |
| 2,200 | -1218,6592 | 0,45 | 0,56 | -0,76 | -0,41 |
| 2,400 | -1218,6652 | 0,47 | 0,53 | -0,73 | -0,44 |
| 2,468 | -1218,6655 | 0,47 | 0,52 | -0,71 | -0,45 |
| 2,600 | -1218,6647 | 0,49 | 0,50 | -0,69 | -0,47 |
| 2,800 | -1218,6614 | 0,51 | 0,47 | -0,65 | -0,50 |
| 3,000 | -1218,6587 | 0,71 | 0,24 | -0,48 | -0,63 |
| 3,200 | -1218,6564 | 0,68 | 0,26 | -0,51 | -0,64 |
| 3,400 | -1218,6533 | 0,63 | 0,29 | -0,56 | -0,64 |
| 3,600 | -1218,6507 | 0,51 | 0,35 | -0,61 | -0,60 |
| 3,800 | -1218,6484 | 0,43 | 0,39 | -0,70 | -0,58 |
| 4,000 | -1218,6466 | 0,37 | 0,42 | -0,68 | -0,56 |
| 4,200 | -1218,6453 | 0,3 | 0,45 | -0,71 | -0,54 |
| 4,400 | -1218,6444 | 0,25 | 0,47 | -0,73 | -0,52 |
| 5,000 | -1218,6431 | 0,15 | 0,52 | -0,77 | -0,48 |

^a DFT UB3LYP/6-31 + G(d).

Tabla II 74. (Continuación).

| Disolución Acuosa ^b | | | | | |
|--------------------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| d (N•••Cl) / Å | E (hartrees) | ρ(N) | ρ(Cl) | q(N) | q(Cl) |
| 1,600 | -1218,6223 | -0,35 | 1,09 | -0,29 | -0,81 |
| 1,800 | -1218,6950 | 0,31 | 0,69 | -0,81 | -0,48 |
| 2,000 | -1218,7376 | 0,43 | 0,58 | -0,82 | -0,44 |
| 2,400 | -1218,7626 | 0,54 | 0,46 | -0,74 | -0,51 |
| 2,600 | -1218,7648 | 0,58 | 0,41 | -0,68 | -0,57 |
| 2,800 | -1218,7594 | 0,65 | 0,33 | -0,62 | -0,65 |
| 3,000 | -1218,7523 | 0,88 | 0,09 | -0,38 | -0,81 |
| 3,200 | -1218,7520 | 0,91 | 0,06 | -0,37 | -0,86 |
| 3,400 | -1218,7514 | 0,93 | 0,03 | -0,38 | -0,91 |

^b DFT UB3LYP/6–31 G(d) y PCM.**Tabla II.75.** Energías calculadas de los posibles productos formados en la Reducción de la N-clorotaurina protonada (1–H) en Fase Gas y en Disolución Acuosa.

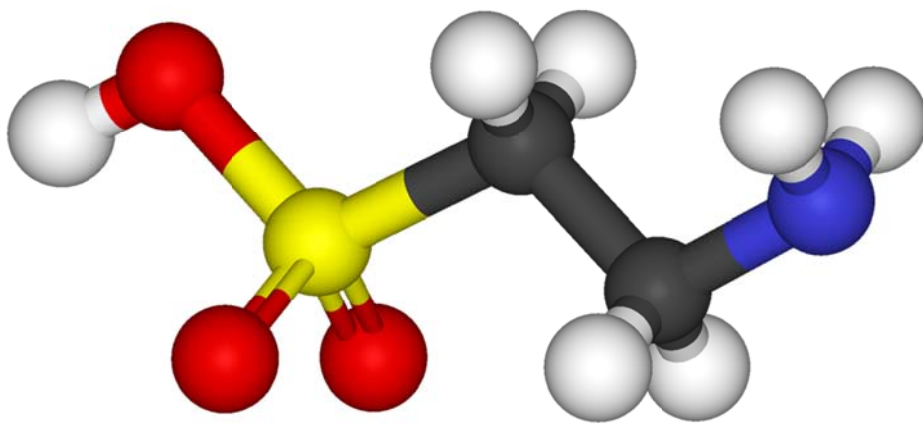
| | Fase Gas | Disolución acuosa |
|--|---------------------------|---------------------------|
| | E (hartrees) ^a | E (hartrees) ^b |
| Cl [•] | -460,2747 | -460,3885 |
| HO ₃ SCH ₂ CH ₂ NH [•] | -758,3258 | -758,3537 |
| Cl [•] | -460,1383 | -460,1445 |
| [•] O ₃ SCH ₂ CH ₂ NH ₂ | -758,4766 | -758,5875 |

^a DFT UB3LYP/6–31 + G(d). ^b DFT UB3LYP/6–31 + G(d) y PCM.

Tabla II.76. Energías de Reactivos, Productos e hipotéticos Intermedios para la reacción de ion bromuro con N-clorotaurina protonada (1-H) en Fase Gas y en Disolución Acuosa.

| | Fase Gas | Disolución acuosa |
|---|---------------------------|---------------------------|
| | E (hartrees) ^a | E (hartrees) ^b |
| ${}^{-}\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{Cl}^+$ (1-H) | -1218,4885 | -1218,5755 |
| Br^{-} | -2571,8032 | -2571,9071 |
| ${}^{-}\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ | -758,4766 | -758,5875 |
| ClBr | -3031,8901 | -3031,8912 |
| Cl^+ | -459,5798 | -459,7171 |
| ${}^{-}\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{ClBr}$ | -3790,4050 | -3790,5062 |

^a DFT UB3LYP/6-31 + G(d). ^b DFT UB3LYP/6-31 + G(d) y PCM.



Anexo III:

***Datos para la transferencia de cloro entre
aminas en disolución acuosa***

BENCILAMINA (BA)

Tabla III.1. Influencia de la concentración de bencilamina con Taurina a pH constante sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $5 \times 10^{-3} M$; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 6,46 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,09 \pm 0,04) \times 10^{-4}$ | 6,45 |
| 6×10^{-3} | $(7,41 \pm 0,02) \times 10^{-4}$ | 6,45 |
| 1×10^{-2} | $(1,04 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 6,45 |
| 2×10^{-2} | $(1,66 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 6,47 |
| 3×10^{-2} | $(2,21 \pm 0,01) \times 10^{-3}$ | 6,46 |

Tabla III.3. Influencia de la concentración de bencilamina con Taurina a pH constante sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $2 \times 10^{-2} M$; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 6,50 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(1,68 \pm 0,02) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 6×10^{-3} | $(1,80 \pm 0,01) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 1×10^{-2} | $(2,08 \pm 0,01) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 2×10^{-2} | $(2,67 \pm 0,02) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 3×10^{-2} | $(3,24 \pm 0,04) \times 10^{-3}$ | 6,50 |

Tabla III.2. Influencia de la concentración de bencilamina con Taurina a pH constante sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $1 \times 10^{-2} M$; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 6,50 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(9,28 \pm 0,050) \times 10^{-4}$ | 6,50 |
| 6×10^{-3} | $(1,14 \pm 0,003) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 1×10^{-2} | $(1,40 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 2×10^{-2} | $(1,99 \pm 0,010) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 3×10^{-2} | $(2,50 \pm 0,023) \times 10^{-3}$ | 6,50 |

Tabla III.4. Influencia de la concentración de bencilamina con Taurina a pH constante sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $3 \times 10^{-2} M$; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 6,50 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(2,54 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 6,49 |
| 6×10^{-3} | $(2,62 \pm 0,03) \times 10^{-3}$ | 6,49 |
| 1×10^{-2} | $(3,08 \pm 0,03) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 2×10^{-2} | $(3,47 \pm 0,03) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 3×10^{-2} | $(4,17 \pm 0,07) \times 10^{-3}$ | 6,50 |

Tabla III.5. Influencia de la concentración de bencilamina con Taurina a pH constante sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. $[\text{TauNHCl}] = 3 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{TauNH}_2] = 4 \times 10^{-2} \text{M}$; $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] = 0,10 \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 6,49$; $\lambda = 230 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| [BA] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(3,38 \pm 0,15) \times 10^{-3}$ | 6,49 |
| 6×10^{-3} | $(3,30 \pm 0,07) \times 10^{-3}$ | 6,49 |
| 1×10^{-2} | $(3,52 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 6,49 |
| 2×10^{-2} | $(4,16 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 6,49 |
| 3×10^{-2} | $(4,69 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | 6,49 |

Tabla III.6. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. $[\text{TauNHCl}] = 3 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{TauNH}_2] = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] = 0,03 \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 5,81$ $\lambda = 230 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| [BA] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(6,03 \pm 0,027) \times 10^{-4}$ | 5,80 |
| 6×10^{-3} | $(7,59 \pm 0,018) \times 10^{-4}$ | 5,81 |
| 1×10^{-2} | $(9,69 \pm 0,073) \times 10^{-4}$ | 5,81 |
| 2×10^{-2} | $(1,66 \pm 0,006) \times 10^{-3}$ | 5,80 |
| 3×10^{-2} | $(2,23 \pm 0,001) \times 10^{-3}$ | 5,81 |

Tabla III.7. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. $[\text{TauNHCl}] = 3 \times 10^{-4} \text{M}$; $[\text{TauNH}_2] = 5 \times 10^{-3} \text{M}$; $[\text{NaH}_2\text{PO}_4] = 0,05 \text{M}$; $\mu = 0,50 \text{M}$; $\text{pH} = 5,82$ $\lambda = 230 \text{nm}$; $T = 25^\circ \text{C}$.

| [BA] / M | $k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$ | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,37 \pm 0,015) \times 10^{-4}$ | 5,82 |
| 6×10^{-3} | $(7,52 \pm 0,018) \times 10^{-4}$ | 5,82 |
| 1×10^{-2} | $(9,71 \pm 0,033) \times 10^{-4}$ | 5,81 |
| 2×10^{-2} | $(1,68 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 5,81 |
| 3×10^{-2} | $(2,26 \pm 0,013) \times 10^{-3}$ | 5,82 |

Tabla III.8. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. $[TauNHCl] = 3 \times 10^{-4} M$; $[TauNH_2] = 5 \times 10^{-3} M$; $[NaH_2PO_4] = 0,10 M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 5,83$ $\lambda = 230 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,32 \pm 0,020) \times 10^{-4}$ | 5,82 |
| 6×10^{-3} | $(7,80 \pm 0,025) \times 10^{-4}$ | 5,83 |
| 1×10^{-2} | $(1,05 \pm 0,003) \times 10^{-3}$ | 5,83 |
| 2×10^{-2} | $(1,70 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 5,82 |
| 3×10^{-2} | $(2,26 \pm 0,013) \times 10^{-3}$ | 5,83 |

Tabla III.9. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. $[TauNHCl] = 3 \times 10^{-4} M$; $[TauNH_2] = 5 \times 10^{-3} M$; $[NaH_2PO_4] = 0,15 M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 5,85$ $\lambda = 230 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,17 \pm 0,020) \times 10^{-4}$ | 5,85 |
| 6×10^{-3} | $(7,76 \pm 0,077) \times 10^{-4}$ | 5,85 |
| 1×10^{-2} | $(1,12 \pm 0,017) \times 10^{-3}$ | 5,85 |
| 2×10^{-2} | $(1,66 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 5,84 |
| 3×10^{-2} | $(2,36 \pm 0,015) \times 10^{-3}$ | 5,85 |

Tabla III.10. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. $[TauNHCl] = 3 \times 10^{-4} M$; $[TauNH_2] = 5 \times 10^{-3} M$; $[NaH_2PO_4] = 0,03 M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 6,45$ $\lambda = 230 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,81 \pm 0,022) \times 10^{-4}$ | 6,44 |
| 6×10^{-3} | $(7,82 \pm 0,018) \times 10^{-4}$ | 6,46 |
| 1×10^{-2} | $(1,07 \pm 0,003) \times 10^{-3}$ | 6,46 |
| 2×10^{-2} | $(1,66 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 6,45 |
| 3×10^{-2} | $(2,24 \pm 0,012) \times 10^{-3}$ | 6,45 |

Tabla III.11. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. $[TauNHCl] = 3 \times 10^{-4} M$; $[TauNH_2] = 5 \times 10^{-3} M$; $[NaH_2PO_4] = 0,05 M$; $\mu = 0,50 M$; $pH = 6,48$ $\lambda = 230 nm$; $T = 25^\circ C$.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,49 \pm 0,017) \times 10^{-4}$ | 6,48 |
| 6×10^{-3} | $(8,01 \pm 0,025) \times 10^{-4}$ | 6,48 |
| 1×10^{-2} | $(1,06 \pm 0,003) \times 10^{-3}$ | 6,48 |
| 2×10^{-2} | $(1,69 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 6,48 |
| 3×10^{-2} | $(2,29 \pm 0,013) \times 10^{-3}$ | 6,47 |

Tabla III.12. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $5 \times 10^{-3} M$; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 6,46 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,10 \pm 0,037) \times 10^{-4}$ | 6,45 |
| 6×10^{-3} | $(7,41 \pm 0,017) \times 10^{-4}$ | 6,45 |
| 1×10^{-2} | $(1,04 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 6,45 |
| 2×10^{-2} | $(1,66 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 6,47 |
| 3×10^{-2} | $(2,21 \pm 0,012) \times 10^{-3}$ | 6,46 |

Tabla III.14. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $5 \times 10^{-3} M$; [NaH₂PO₄] = 0,03M; μ = 0,50M; pH = 7,08 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,42 \pm 0,025) \times 10^{-4}$ | 7,06 |
| 6×10^{-3} | $(7,59 \pm 0,025) \times 10^{-4}$ | 7,07 |
| 1×10^{-2} | $(1,02 \pm 0,004) \times 10^{-3}$ | 7,08 |
| 2×10^{-2} | $(1,63 \pm 0,006) \times 10^{-3}$ | 7,09 |
| 3×10^{-2} | $(2,18 \pm 0,012) \times 10^{-3}$ | 7,10 |

Tabla III.13. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $5 \times 10^{-3} M$; [NaH₂PO₄] = 0,15M; μ = 0,50M; pH = 6,58 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,35 \pm 0,030) \times 10^{-4}$ | 6,58 |
| 6×10^{-3} | $(7,86 \pm 0,028) \times 10^{-4}$ | 6,58 |
| 1×10^{-2} | $(1,03 \pm 0,003) \times 10^{-3}$ | 6,58 |
| 2×10^{-2} | $(1,73 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 6,59 |
| 3×10^{-2} | $(2,25 \pm 0,013) \times 10^{-3}$ | 6,57 |

Tabla III.15. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = $3 \times 10^{-4} M$; [TauNH₂] = $5 \times 10^{-3} M$; [NaH₂PO₄] = 0,05M; μ = 0,50M; pH = 7,12 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,33 \pm 0,020) \times 10^{-4}$ | 7,11 |
| 6×10^{-3} | $(7,44 \pm 0,028) \times 10^{-4}$ | 7,11 |
| 1×10^{-2} | $(1,01 \pm 0,004) \times 10^{-3}$ | 7,11 |
| 2×10^{-2} | $(1,64 \pm 0,010) \times 10^{-3}$ | 7,14 |
| 3×10^{-2} | $(2,18 \pm 0,012) \times 10^{-3}$ | 7,13 |

Tabla III.16. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = 3×10^{-4} M; [TauNH₂] = 5×10^{-3} M; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 7,21 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,79 \pm 0,020) \times 10^{-4}$ | 7,20 |
| 6×10^{-3} | $(7,70 \pm 0,018) \times 10^{-4}$ | 7,22 |
| 1×10^{-2} | $(1,04 \pm 0,003) \times 10^{-3}$ | 7,21 |
| 2×10^{-2} | $(1,62 \pm 0,005) \times 10^{-3}$ | 7,20 |
| 3×10^{-2} | $(2,28 \pm 0,015) \times 10^{-3}$ | 7,21 |

Tabla III.17. Influencia de la concentración de bencilamina a concentración de Taurina constante y tampón fosfato de un 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = 3×10^{-4} M; [TauNH₂] = 5×10^{-3} M; [NaH₂PO₄] = 0,15M; μ = 0,50M; pH = 7,30 λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(5,56 \pm 0,022) \times 10^{-4}$ | 7,31 |
| 6×10^{-3} | $(7,43 \pm 0,025) \times 10^{-4}$ | 7,29 |
| 1×10^{-2} | $(1,04 \pm 0,003) \times 10^{-3}$ | 7,30 |
| 2×10^{-2} | $(1,50 \pm 0,007) \times 10^{-3}$ | 7,30 |
| 3×10^{-2} | $(2,22 \pm 0,013) \times 10^{-3}$ | 7,30 |

Tabla III.18. Influencia de la concentración de bencilamina sobre k_{obsd} en D₂O para la reacción de N-clorotaurina con bencilamina. [TauNHCl] = 3×10^{-4} M; [TauNH₂] = 5×10^{-3} M; [Na₂HPO₄] = 0,05M; μ = 0,50M; pD = 6,61; λ = 230nm; T = 25°C.

| [BA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pD |
|--------------------|----------------------------------|------|
| 3×10^{-3} | $(3,21 \pm 0,07) \times 10^{-4}$ | 7,01 |
| 6×10^{-3} | $(4,49 \pm 0,10) \times 10^{-4}$ | 7,01 |
| 1×10^{-2} | $(6,18 \pm 0,13) \times 10^{-4}$ | 7,01 |
| 2×10^{-2} | $(8,10 \pm 0,08) \times 10^{-4}$ | 7,01 |
| 3×10^{-2} | $(1,25 \pm 0,02) \times 10^{-3}$ | 7,01 |

DIMETILAMINA (DMA)

Tabla III.19. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,02M; μ = 0,50M; pH = 5,76; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(1,11 \pm 0,05) \times 10^{-4}$ | 5,78 |
| 0,05 | $(1,81 \pm 0,07) \times 10^{-4}$ | 5,78 |
| 0,10 | $(3,00 \pm 0,08) \times 10^{-4}$ | 5,76 |
| 0,15 | $(3,67 \pm 0,10) \times 10^{-4}$ | 5,74 |
| 0,20 | $(4,48 \pm 0,13) \times 10^{-4}$ | 5,72 |

Tabla III.21. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 5,80; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(3,33 \pm 0,20) \times 10^{-4}$ | 5,83 |
| 0,05 | $(5,08 \pm 0,18) \times 10^{-4}$ | 5,82 |
| 0,10 | $(6,28 \pm 0,17) \times 10^{-4}$ | 5,81 |
| 0,15 | $(7,88 \pm 0,20) \times 10^{-4}$ | 5,79 |
| 0,20 | $(9,28 \pm 0,23) \times 10^{-4}$ | 5,77 |

Tabla III.20. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,05M; μ = 0,50M; pH = 5,77; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(2,17 \pm 0,13) \times 10^{-4}$ | 5,78 |
| 0,05 | $(2,97 \pm 0,13) \times 10^{-4}$ | 5,79 |
| 0,10 | $(4,43 \pm 0,15) \times 10^{-4}$ | 5,77 |
| 0,15 | $(5,27 \pm 0,18) \times 10^{-4}$ | 5,76 |
| 0,20 | $(7,18 \pm 0,28) \times 10^{-4}$ | 5,74 |

Tabla III.22. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,15M; μ = 0,50M; pH = 5,82; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(5,09 \pm 0,38) \times 10^{-4}$ | 5,85 |
| 0,05 | $(6,32 \pm 0,43) \times 10^{-4}$ | 5,85 |
| 0,10 | $(8,11 \pm 0,47) \times 10^{-4}$ | 5,82 |
| 0,15 | $(1,02 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 5,80 |
| 0,20 | $(1,19 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 5,78 |

Tabla III.23. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,20M; μ = 0,50M; pH = 5,85; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(6,56 \pm 0,60) \times 10^{-4}$ | 5,90 |
| 0,05 | $(7,69 \pm 0,32) \times 10^{-4}$ | 5,89 |
| 0,10 | $(1,04 \pm 0,04) \times 10^{-3}$ | 5,86 |
| 0,15 | $(1,27 \pm 0,03) \times 10^{-3}$ | 5,82 |
| 0,20 | $(1,50 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 5,80 |

Tabla III.25. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,02M; μ = 0,50M; pH = 6,38; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,05 | $(3,12 \pm 0,05) \times 10^{-4}$ | 6,41 |
| 0,10 | $(4,29 \pm 0,05) \times 10^{-4}$ | 6,39 |
| 0,15 | $(5,51 \pm 0,07) \times 10^{-4}$ | 6,37 |
| 0,20 | $(6,78 \pm 0,08) \times 10^{-4}$ | 6,35 |

Tabla III.24. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,02M; μ = 0,50M; pH = 6,38; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(2,21 \pm 0,07) \times 10^{-4}$ | 6,40 |
| 0,05 | $(3,07 \pm 0,03) \times 10^{-4}$ | 6,40 |
| 0,10 | $(4,21 \pm 0,05) \times 10^{-4}$ | 6,39 |
| 0,15 | $(5,38 \pm 0,05) \times 10^{-4}$ | 6,38 |
| 0,20 | $(7,38 \pm 0,08) \times 10^{-4}$ | 6,34 |

Tabla III.26. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,05M; μ = 0,50M; pH = 6,41; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(4,10 \pm 0,10) \times 10^{-4}$ | 6,44 |
| 0,05 | $(5,08 \pm 0,07) \times 10^{-4}$ | 6,43 |
| 0,10 | $(6,90 \pm 0,08) \times 10^{-4}$ | 6,41 |
| 0,15 | $(8,37 \pm 0,10) \times 10^{-4}$ | 6,39 |

Tabla III.27. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 20% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 6,46; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(6,50 \pm 0,18) \times 10^{-4}$ | 6,48 |
| 0,05 | $(9,03 \pm 0,15) \times 10^{-4}$ | 6,47 |
| 0,10 | $(1,23 \pm 0,02) \times 10^{-3}$ | 6,45 |
| 0,15 | $(1,58 \pm 0,02) \times 10^{-3}$ | 6,43 |

Tabla III.29. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,20; μ = 0,50M; pH = 6,53; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(1,25 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 6,58 |
| 0,05 | $(1,64 \pm 0,03) \times 10^{-3}$ | 6,56 |
| 0,10 | $(2,25 \pm 0,03) \times 10^{-3}$ | 6,53 |
| 0,15 | $(2,89 \pm 0,03) \times 10^{-3}$ | 6,50 |
| 0,20 | $(3,44 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 6,48 |

Tabla III.28. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 50% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 6,46; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(7,09 \pm 0,15) \times 10^{-4}$ | 6,49 |
| 0,05 | $(9,43 \pm 0,15) \times 10^{-4}$ | 6,48 |
| 0,10 | $(1,25 \pm 0,17) \times 10^{-4}$ | 6,45 |
| 0,15 | $(1,64 \pm 0,22) \times 10^{-4}$ | 6,44 |
| 0,20 | $(1,90 \pm 0,02) \times 10^{-4}$ | 6,42 |

Tabla III.30. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,02; μ = 0,50M; pH = 7,00; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(2,42 \pm 0,18) \times 10^{-4}$ | 7,03 |
| 0,05 | $(3,21 \pm 0,15) \times 10^{-4}$ | 7,02 |
| 0,10 | $(4,39 \pm 0,15) \times 10^{-4}$ | 7,00 |
| 0,15 | $(5,75 \pm 0,23) \times 10^{-4}$ | 6,99 |
| 0,20 | $(6,61 \pm 0,25) \times 10^{-4}$ | 6,98 |

Tabla III.31. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,05M; μ = 0,50M; pH = 7,06; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(4,43 \pm 0,22) \times 10^{-4}$ | 7,09 |
| 0,05 | $(6,47 \pm 0,17) \times 10^{-4}$ | 7,09 |
| 0,10 | $(8,87 \pm 0,18) \times 10^{-4}$ | 7,06 |
| 0,15 | $(1,04 \pm 0,32) \times 10^{-3}$ | 7,04 |
| 0,20 | $(1,41 \pm 0,35) \times 10^{-3}$ | 7,03 |

Tabla III.33. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,15M; μ = 0,50M; pH = 7,23; λ = 280nm; T = 25°C.

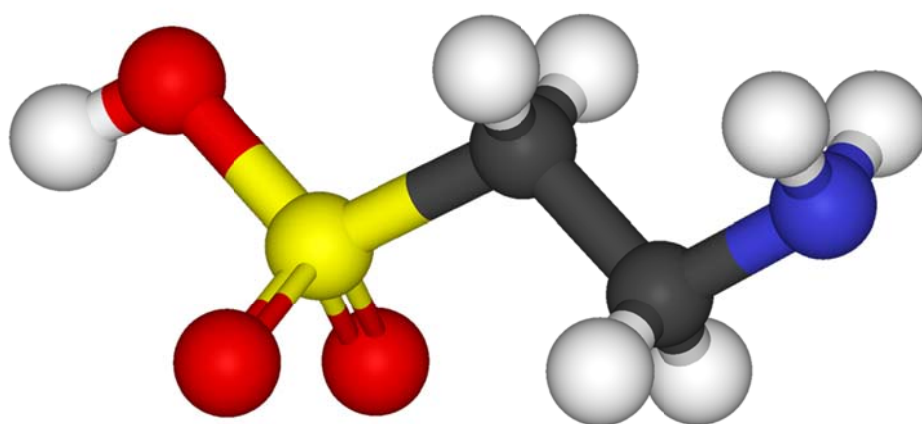
| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(1,40 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | 7,27 |
| 0,05 | $(2,15 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | 7,27 |
| 0,10 | $(2,67 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | 7,24 |
| 0,15 | $(3,26 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | 7,21 |
| 0,20 | $(3,90 \pm 0,13) \times 10^{-3}$ | 7,18 |

Tabla III.32. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,10M; μ = 0,50M; pH = 7,16; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(9,83 \pm 0,57) \times 10^{-4}$ | 7,19 |
| 0,05 | $(1,31 \pm 0,04) \times 10^{-3}$ | 7,19 |
| 0,10 | $(1,75 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | 7,16 |
| 0,15 | $(2,21 \pm 0,07) \times 10^{-3}$ | 7,14 |
| 0,20 | $(2,74 \pm 0,07) \times 10^{-3}$ | 7,12 |

Tabla III.34. Influencia de la concentración de dimetilamina a concentración de taurina constante y tampón fosfato del 80% de base libre sobre k_{obsd} para la reacción de la TauNHCl con dimetilamina. [TauNHCl] = 1×10^{-3} M; [TauNH₂] = 0,05M; [NaH₂PO₄] = 0,20M; μ = 0,50M; pH = 7,33; λ = 280nm; T = 25°C.

| [DMA] / M | k_{obsd} / s^{-1} | pH |
|-----------|----------------------------------|------|
| 0,02 | $(1,82 \pm 0,10) \times 10^{-3}$ | 7,36 |
| 0,05 | $(2,34 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | 7,35 |
| 0,10 | $(3,28 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ | 7,32 |
| 0,15 | $(4,33 \pm 0,15) \times 10^{-3}$ | 7,28 |
| 0,20 | $(4,91 \pm 0,17) \times 10^{-3}$ | 7,24 |



Anexo IV:

Artículos publicados / aceptados

General acid–base catalysis in the reversible disproportionation reaction of *N*-chlorotaurine

2 PERKIN

Juan M. Antelo,* Florencio Arce, Paula Calvo, Juan Crujeiras and Ana Ríos

Departamento de Química Física, Facultad de Química, Universidad de Santiago, 15706 Santiago de Compostela, Spain

Received (in Cambridge, UK) 16th May 2000, Accepted 1st August 2000

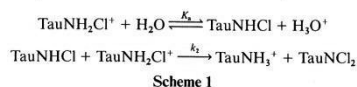
Published on the Web 6th September 2000

Third-order rate constants for the general base-catalysed reaction between *N*-chlorotaurine and its protonated form, k_T^B ($M^{-2} s^{-1}$), and for general acid catalysis of the reverse process, $k_T^{BH^+}$ ($M^{-2} s^{-1}$), have been determined in aqueous solution at 25 °C and $I = 0.5 M$ ($NaClO_4$). The slopes for the Brønsted correlations for the forward and the reverse reactions give $\beta = 0.55$ and $\alpha = 0.48$, respectively. These results suggest that a proton transfer is involved in the rate determining step of the reaction. The high acidity of protonated *N,N*-dichlorotaurine in aqueous solution rules out the possibility of a stepwise mechanism involving this species as an intermediate. We propose that disproportionation of *N*-chlorotaurine takes place by a concerted process, where proton and chlorine transfer occur simultaneously in the transition state. This mechanism differs from that found for the transfer of chlorine from a chloramine to an amine.

Introduction

Taurine, 2-aminoethanesulfonic acid, is one of the most abundant free amino acids in mammalian tissue. It has been implicated in various functions in the body, one of which is to act as a trap for the HOCl produced by the myeloperoxidase– H_2O_2 – Cl^- system of leukocytes forming the long-lived oxidant *N*-chlorotaurine (TauNHCl), which is much less reactive and less toxic than HOCl. In acid media, or in an excess of hypochlorous acid, a second chlorine atom can be added to form *N,N*-dichlorotaurine (TauNCl₂). These reactions prevent the attack on cellular components by HOCl.^{1–4} Although the presence of TauNHCl in intact cells has been demonstrated, its chemical characteristics and complete functions are not fully understood. A better knowledge of the reactivity of taurine and taurine chloramines may help us to better understand its physiological role.

The chemistry of *N*-halo compounds in aqueous solution has been recently reviewed by Armesto *et al.*⁵ Aliphatic *N*-chloramines are formed by reaction of aqueous chlorine with the corresponding amine,^{6–8} and are fairly stable in neutral or slightly basic media. However, they decompose in more basic conditions to give an aldehyde, ammonia and chloride ion as final reaction products.^{9,10} In acid media *N*-chloramines disproportionate to give the corresponding *N,N*-dichloramines. These disproportionation reactions have been studied by several authors.^{11–15} The mechanism proposed to account for the experimental observations involves the protonation of the monochloramine in a pre-equilibrium step and the subsequent reaction of the protonated chloramine with an unprotonated chloramine molecule to yield the corresponding dichloramine and amine (Scheme 1). The values of pK_a for the conjugate



acids of *N*-chloramines that are obtained by the fit of the experimental data to the kinetic equation derived for Scheme 1 are in good agreement with those obtained spectrophotometrically.¹¹ Some of these authors have studied this reaction in the presence of buffer solutions and have found that the reaction is catalysed by the acid form of the buffer.^{12,15} Different mechanisms have been proposed to account for the experimental rate law, including a pre-equilibrium formation of a hydrogen-bonded complex between the general acid and the chloramine followed by the reaction of this complex with a second chloramine molecule in the rate determining step.¹⁵

Therefore, in spite of these investigations, the mechanism by which *N*-chloramines yield *N,N*-dichloramines in aqueous solution remains unclear. In this work we report the results of a detailed kinetic study of the reversible disproportionation reaction of *N*-chlorotaurine. Our experimental observations are consistent with proton abstraction by a general base taking place in the slow step, and suggest a concerted mechanism in which deprotonation and chlorine transfer occur simultaneously in the transition state. The important physiological role played by taurine as an HOCl trap, forming *N*-chlorotaurine, adds interest to the present investigation.

Therefore, in spite of these investigations, the mechanism by which *N*-chloramines yield *N,N*-dichloramines in aqueous solution remains unclear. In this work we report the results of a detailed kinetic study of the reversible disproportionation reaction of *N*-chlorotaurine. Our experimental observations are consistent with proton abstraction by a general base taking place in the slow step, and suggest a concerted mechanism in which deprotonation and chlorine transfer occur simultaneously in the transition state. The important physiological role played by taurine as an HOCl trap, forming *N*-chlorotaurine, adds interest to the present investigation.

Experimental

Materials

Hypochlorite stock solutions were prepared by bubbling chlorine gas through a 0.5 M NaOH solution, and their concentration was determined spectrophotometrically at 292 nm ($\epsilon_{292} = 350 M^{-1} cm^{-1}$).¹⁶ Inorganic salts and organic chemicals were of the highest purity commercially available and were used as received.

NaOH solutions were standardised by titration with a gravimetrically prepared potassium hydrogen phthalate solution. $HClO_4$ solutions were standardised by using the titrated solutions of NaOH. Stock solutions of substituted acetate buffers were prepared by dissolving the corresponding substituted acetic acid (monochloroacetic acid, dichloroacetic acid, methoxyacetic acid or acetic acid) in H_2O , followed by the addition of an appropriate amount of NaOH to give buffer solutions at various acid:base ratios. Solutions of phosphate and hexafluoropropan-2-ol buffers were prepared by partial neutralisation of the acid form with NaOH.

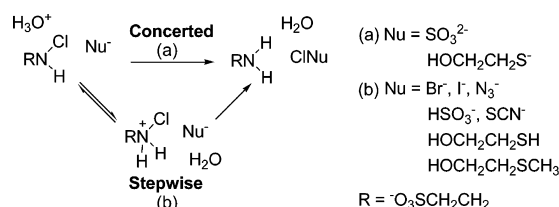
Nucleophilic Substitution Reactions of *N*-Chloramines: Evidence for a Change in Mechanism with Increasing Nucleophile Reactivity

Paula Calvo, Juan Crugeiras,* Ana Ríos, and Miguel A. Ríos

Departamento de Química Física, Facultad de Química, Universidad de Santiago,
15782 Santiago de Compostela, Spain

qfjuancm@usc.es

Received November 15, 2006



Third-order rate constants ($k_{\text{Nu}}\text{H}$) ($\text{M}^{-2} \text{s}^{-1}$) for the hydronium ion catalyzed reactions of a range of nucleophiles with *N*-chlorotaurine (**1**) in water at 25 °C and $I = 0.5$ (NaClO₄) are reported. The solvent deuterium isotope effects on hydronium ion catalysis of the reaction with **1** of bromide and iodide ion are $(k_{\text{Br}}\text{H})/(k_{\text{Br}}\text{D}) = 0.30$ and $(k_{\text{I}}\text{H})/(k_{\text{I}}\text{D}) = 0.54$, respectively. The inverse nature of these isotope effects and the absence of general acid catalysis are consistent with a stepwise mechanism involving protonation of **1** in a fast preequilibrium step. The appearance of strong catalysis by general acids for the reaction of the more nucleophilic SO₃²⁻ and HOCH₂CH₂S⁻ with the chloramine indicates a change to a concerted mechanism, with protonation of the chloramine at nitrogen and chlorine transfer to the nucleophile occurring in a single step. A rough estimate of the lifetime of the protonated chloramine in the presence of the thiolate anion suggests that the concerted mechanism is enforced by the absence of a significant lifetime of the protonated substrate in contact with the nucleophile. Theoretical calculations provide evidence against an electron-transfer mechanism for chlorination of the nucleophiles by protonated **1**.

Introduction

It is well-known that *N*-chloro compounds are formed in vivo and play an important role in immunity.¹ Activated phagocytes generate a large number of highly reactive oxidants, including hypochlorous acid (HOCl), a product of the myeloperoxidase–H₂O₂–Cl⁻ system. HOCl is the major microbiocidal agent in neutrophils, but its excessive production leads to tissue damage. Taurine, a sulfur-containing amino acid (⁻O₃SCH₂CH₂NH₃⁺) present in mammalian plasma and cells, acts as a major trap for HOCl forming the more stable and weaker oxidant taurine chloramine (⁻O₃SCH₂CH₂NHCl (**1**)).² This species exerts a protective effect in neutrophils and helps to preserve the bacteriocidal potential for prolonged periods. Recent studies

suggest that **1** may function as a physiological modulator of inflammation, inhibiting the production of proinflammatory agents.³

The large number of reports in the literature on the biological activity of **1**, nowadays a very active area of research, shows the crucial role that this *N*-chloro amino acid plays in the human immune system.^{4,5} In contrast, there have been few studies of the chemical reactivity of this compound, despite its importance in biology and medicine. Although the chemical properties of **1** have been analyzed recently,⁶ kinetic studies which could

(3) Marcinkiewicz, J.; Grabowska, A.; Bereta, J.; Stelmaszyńska, T. J. *Leukocyte Biol.* **1995**, *58*, 667–674. Marcinkiewicz, J.; Grabowska, A.; Chain, B. M. *Immunology* **1998**, *94*, 325–330.

(4) Gottardi, W.; Hagleitner, M.; Nagl, M. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 689–697. Koprowski, M.; Marcinkiewicz, J. *Cent.-Eur. J. Immunol.* **2002**, *27*, 69–74.

(5) Schuller-Levis, G. B.; Park, E. *FEMS Microbiol. Lett.* **2003**, *226*, 195–202. Schuller-Levis, G. B.; Park, E. *Neurochem. Res.* **2004**, *29*, 117–126.

(6) Gottardi, W.; Nagl, M. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, *335*, 411–421.

(1) Thomas, E. L.; Learn, D. B. In *Peroxidases in Chemistry and Biology*; Everse, J., Everse, K. E., Grisham, M. B., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991; Vol. 1, pp 83–103.

(2) Marquez, L. A.; Dunford, H. B. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 7950–7956.

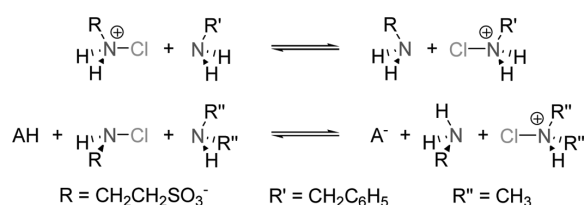
Kinetic and Thermodynamic Barriers to Chlorine Transfer between Amines in Aqueous Solution

Paula Calvo, Juan Crugeiras,* and Ana Ríos

Departamento de Química Física, Facultad de Química, Universidad de Santiago, 15782 Santiago de Compostela, Spain

juan.crugeiras@usc.es

Received April 28, 2009



Third-order rate constants for the acid-catalyzed reversible reaction of *N*-chlorotaurine with benzylamine and dimethylamine were determined in water at 25 °C and $I = 0.5$ (NaClO₄). The reaction with benzylamine shows inverse solvent deuterium isotope effects of $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 0.57$ and 0.47 in the forward and reverse directions, respectively. These isotope effects, together with the absence of detectable general acid catalysis for this reaction, provide evidence for a stepwise mechanism involving fast equilibrium protonation of *N*-chlorotaurine followed by rate-determining chlorine transfer from the protonated chloramine to benzylamine. The observation of strong catalysis by general acids of the reaction of dimethylamine with *N*-chlorotaurine suggests a change to a concerted mechanism with proton and chlorine transfer occurring in a single step. This change in mechanism is enforced by the absence of a significant lifetime for protonated chlorotaurine in contact with this strongly nucleophilic amine. The kinetic and thermodynamic parameters for the reaction between protonated chlorotaurine and benzylamine are used to estimate a Marcus intrinsic reaction barrier of $\Delta G_0^\ddagger = 4.1$ kcal/mol for chlorine transfer between amines. Comparison of this intrinsic barrier with those reported previously for bromine transfer between carbanions points to the existence of certain similarities between halogen and proton transfer reactions.

Introduction

N-Chloramines play a significant role in important biological processes. They have been implicated as intermediates in the myeloperoxidase/H₂O₂/Cl⁻ initiated oxidation of biomolecules, which is involved in the microbiocidal response of phagocytic cells.^{1–3} More recently, it has been suggested that a lysine chloramine is the chlorinating species responsible for conversion of free tryptophan to 7-chlorotryptophan at the active site of the flavin-dependent halogenase RebH.^{4,5} *N*-Chloramines are formed in vivo by

reaction of HOCl with amino groups of amino acids, peptides, and proteins.⁶ These *N*-chloro compounds are longer lived than HOCl but retain an effective oxidizing and chlorinating capacity, being able to react with a variety of nucleophilic groups in biological substrates. In the past few years, significant efforts have been made to identify possible targets for *N*-chloramines in biological systems.^{7–12} However, relatively little is known about the mechanisms

(1) Takeshita, J.; Byun, J.; Nhan, T. Q.; Pritchard, D. K.; Pennathur, S.; Schwartz, S. M.; Chait, A.; Heinecke, J. W. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3096–3104.

(2) Kulcharyk, P. A.; Heinecke, J. W. *Biochemistry* **2001**, *40*, 3648–3656.

(3) Pattison, D. I.; Davies, M. J. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3271–3290.

(4) Yeh, E.; Blasiak, L. C.; Koglin, A.; Drennan, C. L.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **2007**, *46*, 1284–1292.

(5) Flecks, S.; Patallo, E. P.; Zhu, X.; Ernyei, A. J.; Seifert, G.; Schneider, A.; Dong, C.; Naismith, J. H.; van Pee, K.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9533–9536.

(6) Hawkins, C. L.; Pattison, D. I.; Davies, M. J. *Amino Acids* **2003**, *25*, 259–274.

(7) Peskin, A. V.; Winterbourn, C. C. *Free Radical Biol. Med.* **2001**, *30*, 572–579.

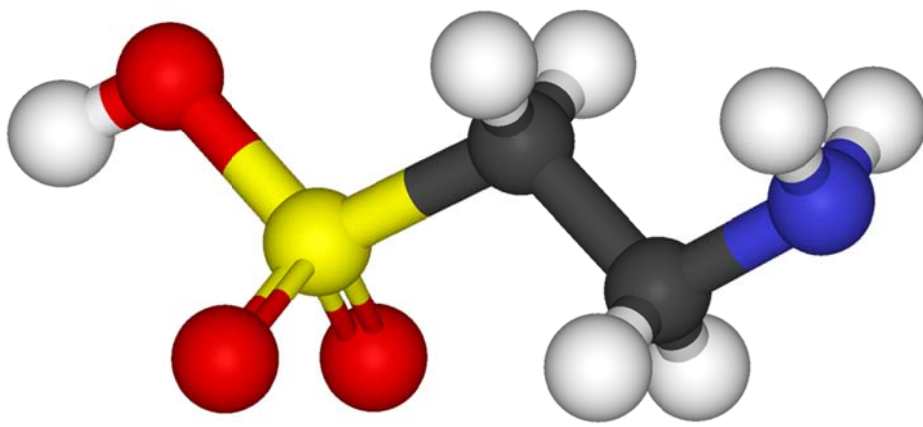
(8) Peskin, A. V.; Winterbourn, C. C. *Free Radical Biol. Med.* **2003**, *35*, 1252–1260.

(9) Peskin, A. V.; Midwinter, R. G.; Harwood, D. T.; Winterbourn, C. C. *Free Radical Biol. Med.* **2004**, *37*, 1622–1630.

(10) Prutz, W. A.; Kissner, R.; Koppenol, W. H. *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, *393*, 297–307.

(11) Pattison, D. I.; Davies, M. J. *Biochemistry* **2005**, *44*, 7378–7387.

(12) Summers, F. A.; Morgan, P. E.; Davies, M. J.; Hawkins, C. L. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 1832–1840.



Resumen

La taurina, ácido 2-aminoetanosulfónico, es un β -aminoácido que contiene azufre. Está presente en casi todos los tejidos animales, siendo el aminoácido libre más abundante en el medio intracelular en las células de los mamíferos. A pesar de ser uno de los aminoácidos más abundantes en muchos tejidos, y de estar implicada en numerosas funciones biológicas y fisiológicas, su papel no se ha esclarecido totalmente. Existe un gran número de estudios sobre la actividad biológica de la taurina, pero muy pocos abordan el estudio de su reactividad química. Un conocimiento detallado de la reactividad de la taurina y las cloraminas de la taurina podría ayudarnos a entender mejor su papel fisiológico.

En este trabajo se ha estudiado en primer lugar la reacción de desproporción de la taurina y su reacción inversa. Se determinaron las constantes de velocidad de tercer orden para la reacción catalizada por bases generales entre la N-clorotaurina y su forma protonada $k_T^B (M^{-2}s^{-1})$, y para el proceso inverso de catálisis ácida general, $k_T^{BH^+} (M^{-2}s^{-1})$. Los valores obtenidos para las pendientes de las correlaciones de Bronsted para los procesos directo e inverso son $\beta = 0,55$ y $\alpha = 0,48$, respectivamente. Estos resultados sugieren la existencia de una transferencia protónica en la etapa lenta determinante de la velocidad de reacción. La gran acidez de la N,N-diclorotaurina protonada en disolución acuosa nos permite descartar la posibilidad de un mecanismo en etapas en el que esta especie esté implicada como intermedio. Se propone que la desproporción de la N-clorotaurina tiene lugar a través de un mecanismo concertado, en el que la transferencia protónica y la transferencia del átomo de cloro tienen lugar simultáneamente en el estado de transición. Este mecanismo difiere del encontrado para la transferencia de cloro entre una cloramina y una amina.

Para entender el potencial de los N-clorocompuestos para oxidar los grupos tiol en proteínas y por lo tanto alterar sus propiedades funcionales, es importante conocer el mecanismo de reacción de las cloraminas frente a tioles y otros nucleófilos. Se determinaron las constantes de velocidad de tercer orden $(k_{Nu})_H (M^{-2}s^{-1})$ para la reacción de varios nucleófilos con la N-clorotaurina catalizada por el ion hidronio. Los efectos isotópicos del disolvente para la reacción de la N-clorotaurina con los iones bromuro y yoduro son $(k_{Br})_H/(k_{Br})_D = 0,30$ y $(k_I)_H/(k_I)_D = 0,54$, respectivamente. El efecto isotópico inverso encontrado y la ausencia de catálisis ácida general son

consistentes con un mecanismo en etapas que implica la protonación de la N-clorotaurina en una etapa rápida de pre-equilibrio. La aparición de una fuerte catálisis por ácidos generales para la reacción de los nucleófilos SO_3^{2-} y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$ con la cloramina indica un cambio a un mecanismo concertado, en el que la protonación de la cloramina en el átomo de nitrógeno y la transferencia del átomo de cloro al nucleófilo tienen lugar una única etapa. Una estimación del tiempo de vida de la cloramina protonada en presencia del anión tiolato sugiere que el mecanismo concertado se debe a la ausencia de un tiempo de vida significativo del sustrato protonado en contacto con el nucleófilo. Cálculos teóricos proporcionan evidencias en contra de un mecanismo de transferencia electrónica para la cloración de nucleófilos por la forma protonada de la taurina.

Para ampliar este trabajo a otros nucleófilos, se ha realizado el estudio de la reacción de la N-clorotaurina con aminas. Los resultados obtenidos evidencian un cambio similar en el mecanismo al aumentar el carácter nucleófilo del átomo de nitrógeno de la amina.

Se determinaron las constantes de velocidad de tercer orden para las reacciones reversibles de la N-clorotaurina con bencilamina y dimetilamina catalizadas por ácido. La reacción con bencilamina muestra un efecto isotópico inverso del disolvente de $k_H/k_D = 0,57$ y $k_H/k_D = 0,47$ para los procesos directo e inverso, respectivamente. Estos efectos isotópicos, junto con la ausencia de catálisis ácida general para esta reacción, nos lleva a proponer un mecanismo de reacción en etapas que implica la protonación de la N-clorotaurina en una etapa rápida de equilibrio seguido por la transferencia del átomo de cloro de la cloramina a la bencilamina en la etapa lenta determinante de la velocidad de reacción. La aparición de una fuerte catálisis por ácidos generales para la reacción de la dimetilamina con la N-clorotaurina sugiere un cambio a un mecanismo concertado en el que la transferencia protónica y la transferencia del átomo de cloro tienen lugar al mismo tiempo. Este cambio en el mecanismo es debido a la ausencia de un tiempo de vida significativo de la N-clorotaurina protonada en contacto con esta amina fuertemente nucleófila. Los parámetros cinéticos y termodinámicos para la reacción entre la clorotaurina protonada y la bencilamina se han utilizado para la realización de una estimación de la barrera intrínseca de esta reacción, obteniendo un

valor de $\Delta G_0^\ddagger = 4,1$ kcal/mol para transferencia de cloro entre aminas. La comparación de esta barrera intrínseca con la correspondiente a la transferencia de bromo entre carbaniones pone de manifiesto la existencia de ciertas similitudes entre las reacciones de transferencia de halógeno y las reacciones de transferencia protónica.

Taurine, 2-aminoethanesulfonic acid, is a sulfur-containing amino acid present in almost all animal tissues and the most abundant free intracellular amino acid in mammalian cells. Despite the fact that taurine is one of the most abundant amino acids in several tissues and it is involved in numerous biological and physiological functions, its functional roles are poorly understood. A large number of studies exist in the literature on the biological activity of taurine, but very few about its chemical reactivity. A greater understanding of the reactivity of taurine and the chloramines of taurine may help us to better understand their physiological role.

In this work we have studied first the disproportionation reaction of taurine and its reverse reaction. Third-order rate constants for the general base-catalysed reaction between N-chlorotaurine and its protonated form k_T^B ($M^{-2}s^{-1}$), and for general acid catalysis of the reverse process, $k_T^{BH^+}$ ($M^{-2}s^{-1}$), have been determined in aqueous solution at 25°C y $\mu = 0,50M$ ($NaClO_4$). The slopes for the Bronsted correlations for the forward and the reverse reactions give $\beta = 0,55$ y $\alpha = 0,48$, respectively. These results suggest that a proton transfer is involved in the rate determining step of the reaction. The high acidity of protonated N,N-dichlorotaurine in aqueous solution rules out the possibility of a stepwise mechanism involving this species as an intermediate. We propose that disproportionation of N-chlorotaurine takes place by a concerted process, where proton and chlorine transfer occur simultaneously in the transition state. This mechanism differs from that found for the chlorine transfer from chloramine to an amine.

For understanding the potential of N-chloro compounds to oxidize the thiol groups in proteins and therefore to alter their functional properties, it is important to establish the mechanism for the reaction of this and other chloramines towards thiols and with nucleophilic reagents. Third-order rate constants (k_{Nu})_H ($M^{-2}s^{-1}$) for the hydronium ion catalyzed reactions of a range of nucleophiles with N-chlorotaurine in water at 25°C and $\mu = 0,5M$ ($NaClO_4$) are reported. The solvent deuterium isotope effects for the hydronium ion catalysed reaction of N-chlorotaurine with bromide and iodide ions are $(k_{Br})_H/(k_{Br})_D = 0,30$ and $(k_I)_H/(k_I)_D = 0,54$, respectively. The inverse nature of these isotope effects and the absence of general acid catalysis are consistent with a stepwise mechanism involving

protonation of N-chlorotaurine in a fast preequilibrium step. The appearance of strong catalysis by general acids for the reaction of the more nucleophilic SO_3^{2-} and $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$ with the chloramine indicates a change to a concerted mechanism, with protonation of the chloramine at nitrogen and chlorine transfer to the nucleophile occurring in a single step. A rough estimate of the lifetime of the protonated chloramine in the presence of the thiolate anion suggests that the concerted mechanism is enforced by the absence of a significant lifetime of the protonated substrate in contact with the nucleophile. Theoretical calculations provide evidence against an electron-transfer mechanism for the chlorine transfer from protonated N-chlorotaurine to nucleophiles.

To extend this work we report here the results of a study of the reaction of N-chlorotaurine with amines, designed to provide evidence for a similar change in mechanism with increasing the strength of the nitrogen nucleophile.

Third-order rate constants for the acid-catalyzed reversible reaction of N-chlorotaurine with benzylamine and dimethylamine were determined in water at 25°C and $\mu = 0,5$ (NaClO_4). The reaction with benzylamine shows inverse solvent deuterium isotope effects of $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 0,57$ and $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 0,47$ for the forward and reverse reactions, respectively. These isotope effects, together with the absence of detectable general acid catalysis for this reaction, provide evidence for a stepwise mechanism involving fast equilibrium protonation of N-chlorotaurine followed by a rate-determining chlorine transfer from the protonated chloramine to benzylamine. The observation of strong catalysis by general acids of the reaction of dimethylamine with N-chlorotaurine suggests a change in mechanism with proton and chlorine transfer occurring in a single step. This change in mechanism is enforced by the absence of a significant lifetime for protonated N-chlorotaurine in contact with this strongly nucleophilic amine. The kinetic and thermodynamic parameters for the reaction between protonated chlorotaurine and benzylamine are used to estimate a Marcus intrinsic reaction barrier of $\Delta G_0^\ddagger = 4,1$ kcal/mol for chlorine transfer between amines. Comparison of this intrinsic barrier with those reported previously for bromine transfer between carbanions points to the existence of certain similarities between halogen and proton transfer reactions.