

LA IMPORTANCIA DEL USO DE EFECTOS ISOTÓPICOS DE ÁTOMOS PESADOS PARA DETERMINAR MECANISMOS DE REACCIÓN EN LA ACTIVACIÓN DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS

The importance of heavy atom isotope effects in the elucidation of mechanistic details in small molecule activation reactions

Por/ by Alfredo M. Ángeles-Boza*

La medición de efectos isotópicos es una herramienta importante en el estudio de las transformaciones químicas. El uso de efectos isotópicos de átomos ligeros como el deuterio es muy común e incluso aparece en muchos textos básicos de química. Lamentablemente, el uso de efectos isotópicos de átomos pesados no ha recibido la misma atención a pesar de su gran utilidad. Este manuscrito sirve como introducción a este tema importante.

Palabras clave: efectos isotópicos, catálisis, oxidación de agua, reducción de CO₂

La activación de pequeñas moléculas como H₂O, N₂, O₂, o CO₂ para convertirlas en otras moléculas de alto valor comercial y/o energético se considera como uno de los santos griales de la química inorgánica y organometálica. Resolver este problema no es sólo interesante desde el punto de vista académico sino que también ayudaría a resolver dos de los más grandes problemas que afligen a nuestra sociedad: el agotamiento de los combustibles fósiles y el cambio climático.^[1, 2] El primero de ellos podría resolverse si activamos la molécula de agua para producir hidrógeno que después sería usado como combustible limpio mientras que el segundo problema podría resolverse si activamos la molécula de CO₂ y la convertimos en otras moléculas más útiles.

Pero, ¿cómo podemos activar estas moléculas que son conocidas por su poca reactividad? ¿Se pueden activar catalíticamente? Lo cierto es que estas moléculas pueden activarse con la ayuda de catalizadores pero el proceso no es sencillo. Para conseguirlo se requieren habilidades sintéticas especiales además de un entendimiento de los aspectos me-

El profesor Alfredo Ángeles es doctor en Química (Ph.D.) por la Texas A&M University, de los Estados Unidos de América. Hizo trabajo postdoctoral en Texas A&M y Johns Hopkins. Actualmente trabaja en University of Connecticut (<http://angeles-boza.chemistry.uconn.edu/>). Está interesado en catálisis y péptidos antimicrobianos.

The determination of isotope effects is an important tool in the study of chemical transformations. Very common in the literature is the use of deuterium isotope effects, which is typically covered in many textbooks. Unfortunately, heavy atom isotope effects have not received the same attention despite its great relevance. This article will serve as an introduction to this very important topic.

Keywords: isotope effects, catalysis, water oxidation, CO₂ reduction

canísticos y cinéticos de la interacción de estas moléculas y los catalizadores conocidos. Otro inconveniente añadido se encuentra en los intermediarios de las reacciones involucradas: al ser las moléculas que queremos activar muy estables, los intermediarios de reacción generados durante la activación de esas moléculas serán muy reactivos, lo cual los convierte en especies muy difíciles de estudiar. Para su estudio se ha desarrollado una gran variedad de métodos espectroscópicos, aunque muchas veces es complicado reconocer cuáles de estas especies son relevantes en el ciclo catalítico y eso dificulta su seguimiento. Para asistir y complementar los métodos espectroscópicos, en los últimos años ha cobrado mucha importancia el estudio de los efectos isotópicos de átomos pesados en estas reacciones dado que con estos estudios es posible relacionar los cambios en los enlaces involucrados en una reacción y la estructura electrónica y vibracional de las moléculas reaccionantes.

¿Qué es un efecto isotópico?

Un efecto isotópico ocurre cuando se producen cambios en una reacción química si alguno de los átomos de las

-
1. Blakemore, J. D. y col. *Chem. Rev.* 2015, 115, 12974-13005. (📄)
 2. Sato, S. y col. *Inorg. Chem.* 2015, 54, 5105-5113. (📄)

moléculas reaccionantes se cambia por alguno de sus isótopos. Por ejemplo, si en una reacción que involucra al agua se cambia uno de sus átomos de hidrógeno por su isótopo más común, el deuterio, y por esta razón cambia alguna propiedad de la reacción con respecto a la que había previamente sin hacerse el cambio de isótopos, se dice que ha existido efecto isotópico. Hay dos tipos de efectos isotópicos que pueden ocurrir y ser estudiados: el efecto isotópico cinético (EIC) y el efecto isotópico de equilibrio (EIE). Veamos los detalles de cada uno.

El primero de ellos, el EIC, se refiere a la diferencia en reactividad que se origina al reemplazar por lo menos uno de los átomos de un sustrato por uno de sus isótopos. Por ejemplo, en la reacción de oxidación del H_2O , que estudiaremos más adelante, dos moléculas de H_2O son convertidas a O_2 . En este caso, el H_2O es el sustrato de la reacción, es decir, la molécula que va a ser transformada. El EIC es definido por la razón entre las velocidades de reacción del sustrato con el isótopo ligero y del sustrato con el o los isótopos pesados. En nuestro ejemplo, si al menos uno de los hidrógenos es reemplazado por deuterio (^2H , también simbolizado como D), el EIC es representado por la ecuación (1):

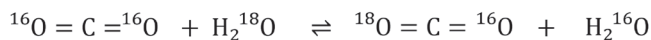
$$EIC = \frac{k_H}{k_D} \quad (1)$$

Donde k_H representa la constante de velocidad de la reacción con el isótopo ligero (el hidrógeno) y k_D es la constante de velocidad con el isótopo pesado (deuterio). En otras palabras, se puede decir que el EIC hace referencia al cambio de la velocidad de la reacción influenciado por el sustrato cuando se cambia uno de sus átomos por un isótopo diferente del mismo átomo. Vale la pena notar que en el ejemplo anterior el EIC puede ser representado como Dk . Esta nomenclatura, en la que se indica como superíndice el isótopo que está afectando a la velocidad de la reacción, es muy común en la literatura científica actual. En general, cuando el efecto isotópico cinético es mayor que 1 se dice que es un efecto normal, mientras que si es menor a 1 se dice que es inverso.

En general, los efectos isotópicos cinéticos más estudiados son los que involucran al hidrógeno en las reacciones, sin embargo, no sólo el hidrógeno puede ser reemplazado por sus isótopos para medir efectos isotópicos cinéticos, también se pueden usar otros átomos más pesados. Por ejemplo, si un átomo de carbono ^{12}C es reemplazado por ^{13}C el EIC, o ^{13}k , resultante es la razón entre la velocidad del sustrato con ^{12}C , $k_{^{12}\text{C}}$, y la velocidad del sustrato con ^{13}C , $k_{^{13}\text{C}}$, ecuación (2):

$$EIC = {}^{13}k = \frac{k_{^{12}\text{C}}}{k_{^{13}\text{C}}} \quad (2)$$

El segundo de los efectos isotópicos es el EIE, que hace referencia al fraccionamiento de isótopos que ocurre cuando dos o más sustancias se encuentran en equilibrio. Por ejemplo, cuando el CO_2 y el H_2O intercambian átomos de oxígeno en la siguiente reacción:



La determinación de los efectos isotópicos mencionados es una herramienta muy útil que ha sido usada desde su introducción en la década de los años 1940 por Jacob Bigeleisen y María Goeppert-Mayer.^[3] Desde entonces, se han medido los EICs y EIEs de una gran cantidad de reacciones diferentes y esto, junto con los avances en el desarrollo de la química computacional, ha facilitado la interpretación de los mecanismos de reacción luego de determinar el fraccionamiento de isótopos que ocurre durante una reacción.^[4] A continuación revisaremos algunos resultados recientes del uso del fraccionamiento de isótopos para obtener información mecanística en reacciones de activación de algunas moléculas pequeñas.

En esta revisión nos referiremos sólo a los efectos isotópicos de dos átomos pesados, el ^{13}C y el ^{18}O . Debido a que los valores obtenidos son pequeños, las mediciones son hechas con el método conocido como *competitivo*, es decir, cuando los dos isótopos, el pesado y el ligero (e.g. ^{12}C y ^{13}C), están presentes durante la medición. Con deuterio o tritio los efectos isotópicos se suelen hacer en forma *no competitiva*, es decir, primero se mide la velocidad de reacción con solo el ^1H presente y, después, con el isótopo más pesado. Esto se hace así debido a que el deuterio pesa el doble que el hidrógeno y el tritio el triple, lo cual suele generar una gran diferencia en las velocidades cuando estos se intercambian y, en consecuencia, el error de las medidas va a ser menor que la medida en sí. Cuando se usan átomos más pesados, como el ^{12}C y el ^{13}C , con menor diferencia de masa entre ellos, los efectos isotópicos son pequeños (generalmente, el EIC se encuentra en el rango 0,92-1,08). Por eso, para disminuir el error en las medidas, éstas se hacen de forma *competitiva*. Los efectos isotópicos *competitivos* contienen información desde el encuentro del reactivo con el catalizador, o sustrato con enzima, hasta el primer paso irreversible de la reacción.

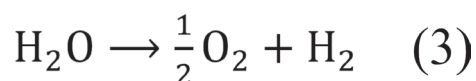
Efectos isotópicos en reacciones de oxidación de agua

Uno de los retos energéticos de hoy en día es pasar de una economía basada en el consumo de combustibles fósiles contaminantes a otra basada en el consumo de combus-

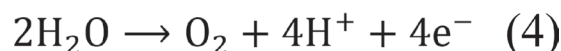
3. Bigeleisen, J. y Mayer, M. G., *J. Chem. Phys.* 1947, 15, 261-267. (□)

4. Christensen, N. J. y Fristrup, P. *Synlett* 2015, 26, 508-513. (□)

tibles limpios, como es el caso del hidrógeno. Para producir hidrógeno, sin embargo, debemos hacerlo mediante la oxidación y la reducción del agua según la ecuación (3):



Esta reacción puede darse en dos pasos y uno de ellos es la oxidación del agua a oxígeno mediante la ecuación (4):



Para que esta reacción se lleve a cabo es necesario el uso de catalizadores. Los catalizadores inorgánicos capaces de oxidar agua tienen una larga historia y la bibliografía está llena de buenos artículos que hacen revisiones exhaustivas de todo lo avanzado en este aspecto.^[1] Los químicos inorgánicos, de hecho, han preparado catalizadores para la oxidación del agua con metales de todas las series de transición. Se muestran dos ejemplos en la **Figura 1**.^[1]

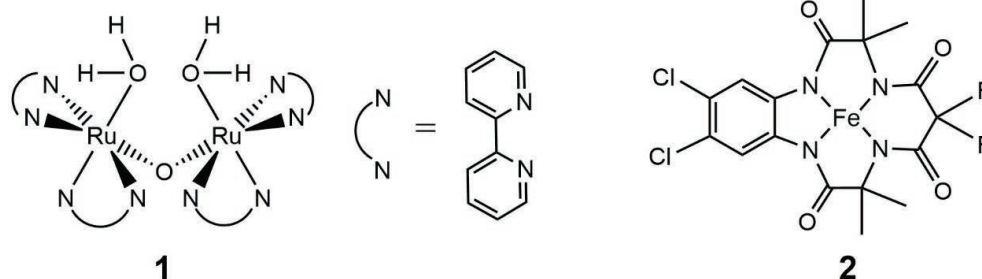


Figura 1. Dos ejemplos de catalizadores de oxidación del H₂O.

Tabla 1. Efectos isotópicos cinéticos de ¹⁸O para la oxidación del agua con diferentes oxidantes y catalizadores

Catalizador ^a	Oxidante ^b	EIC de ¹⁸ O	Ref.
[Ru ^{II} (bpy)(tpy)(OH ₂)](ClO ₄) ₂	CAN	1,031 ± 0,003	7
<i>cis,cis</i> -[Ru ^{III} (bpy) ₂ (OH ₂)(μ-O)] ₂ (ClO ₄) ₄	CAN	1,017 ± 0,002	8
[Ru ^{II,III} (tpy) ₂ (OH ₂) ₂ (μ-bpp)](ClO ₄) ₂	CAN	1,035 ± 0,002	8
K ₂ Fe ^{VI} O ₄		1,027 ± 0,006	6
[Mn ^{III/IV} ₂ (μ-O) ₂ (tpy) ₂ (OH ₂) ₂](NO ₃) ₃	oxone	1,013 ± 0,003	5

^abpy = 2,2'-bipiridina, tpy = 2,2':6',2''-terpiridina, hbpp = bis(2-piridil)-3,5-pirazolato

^bCAN = Nitrato cérico de amonio; oxone = peroximonosulfato de potasio.

Para el desarrollo de nuevos y efectivos catalizadores se necesita del conocimiento profundo de la reacción de oxidación del agua. La ecuación (4), que describe esta reacción, puede engañarnos por su simpleza. Si deseamos entender, y mejorar, este proceso, es necesario un entendimiento mecánico de cómo un enlace O-H se rompe, y cómo un enlace O-O se forma. Cinco catalizadores metálicos han sido estudiados usando EICs de ¹⁸O y el análisis de los resultados ha permitido entender de una mejor manera cómo se forman estos enlaces.^[5-8] Los valores de los EICs de ¹⁸O (en adelante, ¹⁸O-EIC) se muestran en la **Tabla 1**.

Usualmente, en una reacción de oxidación del H₂O, el enlace O-O se forma a partir de enlaces metal-oxo (**Figura 2**). Para que estos enlaces metal-oxo se produzcan, primero se forma un complejo metal-OH₂, el cual es oxidado y desprotonado sucesivamente hasta que se forma el enlace metal-oxo. Por ejemplo, en algunos complejos mononucleares de rutenio, el enlace Ru^{II}-OH₂ es oxidado y desprotonado dos veces para formar un complejo con un enlace Ru^{IV}=O.^[7] Estos procesos de transferencia de electrones y de protones suelen tener efectos isotópicos de átomos pesados muy pequeños, 0,985 ≤ ¹⁸O-EIC ≤ 1,015,^[9, 10] aunque son necesarios más estudios para estar seguros de esta tendencia. Una vez formado el enlace Metal-oxo, el siguiente paso es la formación del enlace O-O. En este paso sí se esperan valores grandes y normales, ¹⁸O-EIC ≥ 1,015,

debido al gran movimiento de los átomos de oxígeno. Cuando se forma el enlace O-O la molécula de oxígeno sigue unida al catalizador del cual debe liberarse para que este último se regenere. A partir de los estudios de enlace de O₂ a complejos de coordinación realizados por el grupo de Roth, se espera que la rotura del enlace metal-O₂ tenga un valor inverso, es decir ¹⁸O-EIC ≤ 1,000, dado que la formación de un enlace metal-O₂ es normal, ¹⁸O-EIC ≥ 1,000.^[11, 12] Lo primero que llama la atención es que todos los efectos isotópicos observados con estos catalizadores son mayores que 1. En el caso de los estudios de los catalizadores de Ru y el oxidante estequiométrico ferrato, K₂Fe^{VI}O₄, el enlace O-O puede ser formado de dos

5. Khan, S. y col. *ACS Catalysis* 2015, 7104-7113. (📄)

6. Sarma, R. y col. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 15371-15386. (📄)

7. Angeles-Boza, A. M. y Roth, J. P. *Inorg. Chem.* 2012, 51, 4722-4729. (📄)

8. Angeles-Boza, A. M. y col. *Chem. Sci.* 2014, 5, 1141-1152. (📄)

9. Liu, Y. y col. *J. Phys. Chem. B* 2013, 117, 218-229. (📄)

10. Guarr, T. y col. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 3763-3767. (📄)

11. Lanci, M. P. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 7273-7276. (📄)

12. Roth, J. P. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 399-408. (📄)

maneras diferentes, *ataque de agua* (**Figura 2A**) y *acoplamiento oxo* (**Figura 2B**), aunque las variaciones en cada una de ellas pueden ser consideradas como mecanismos diferentes. Por ejemplo, una molécula de H_2O que ataca un enlace metal-oxo puede ser considerado como un *ataque nucleofílico* o un *ataque radical* (**Figura 2A**), aunque muchas veces en la literatura científica ambos son considerados como *ataque de agua*.

Estos mecanismos son muy difíciles de discernir pero la determinación de los efectos isotópicos, en combinación con la química computacional, sí puede hacerlo. En los casos mostrados en la **Tabla 1**, $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{tpy})_2(\text{OH})_2(\mu\text{-bpp})](\text{ClO}_4)_2$ y $\text{K}_2\text{Fe}^{\text{VI}}\text{O}_4$ forman el enlace O-O a través de un *acoplamiento oxo*.^[6,8] El compuesto de hierro, ferrato, lo hace luego de formar un dímero que contiene un puente de oxígeno. Los otros dos catalizadores forman el enlace O-O mediante un *ataque de agua*.^[9] Aunque estos resultados han sido exitosos, no siempre la formación del enlace O-O puede ser observada usando EIC. Por ejemplo, los estudios con el catalizador de Mn, $[\text{Mn}^{\text{III/IV}}_2(\mu\text{-O})_2(\text{tpy})_2(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_3$, demostraron que el ^{18}O -EIC es determinado por el enlace de peroximonosulfato al centro metálico.^[5] Dado el carácter divulgativo de la revista, el

lector es invitado a leer los artículos originales de los estudios descritos si desea conocer más detalles mecanísticos.

Efectos isotópicos en reacciones de reducción de dióxido de carbono

La reducción de CO_2 a CO , o a otras sustancias de interés, es otra reacción que ha tomado mucha importancia en años recientes debido al efecto que las altas concentraciones de este compuesto en la atmósfera tienen en el cambio climático y por la posibilidad de convertirlo en combustibles.^[1] Entre los catalizadores de reducción de CO_2 más estudiados encontramos al complejo de renio $\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}$ ($\text{bpy} = 2,2'$ -bipiridina) y sus derivados debido a su gran actividad y selectividad para convertir CO_2 en CO .^[13] Dependiendo de las condiciones de reacción, la reducción de CO_2 usando $\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}$ puede darse por diferentes mecanismos. Cuando este complejo es reducido se elimina el ion cloruro, lo que resulta en un sitio de coordinación disponible para el enlace de CO_2 . Sin embargo, la especie reducida por un electrón, $[\text{Re}^0(\text{bpy})(\text{CO})_3]$ o $[\text{Re}^-(\text{bpy})^-(\text{CO})_3]$, no es la única que puede reaccionar con el CO_2 (**Figura 3**). También la especie que contiene 18

Figura 2. Los posibles mecanismos para la formación del enlace O-O durante la oxidación del H_2O : (A) ataque de agua, y (B) acoplamiento oxo.

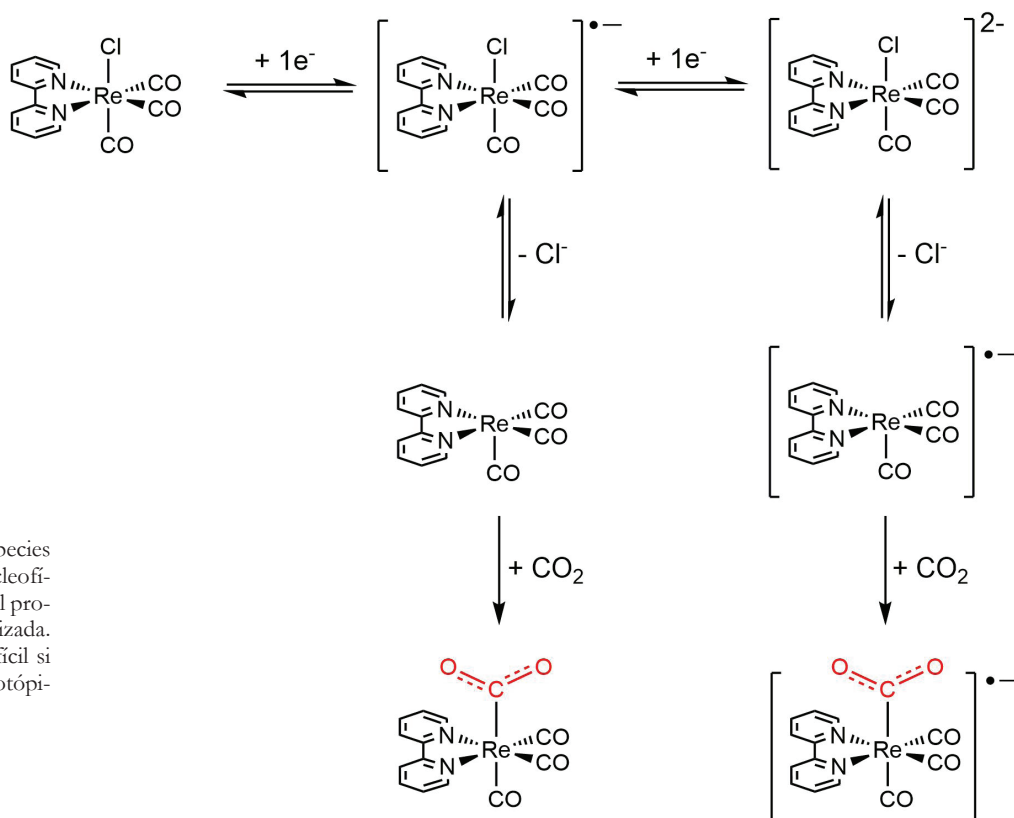
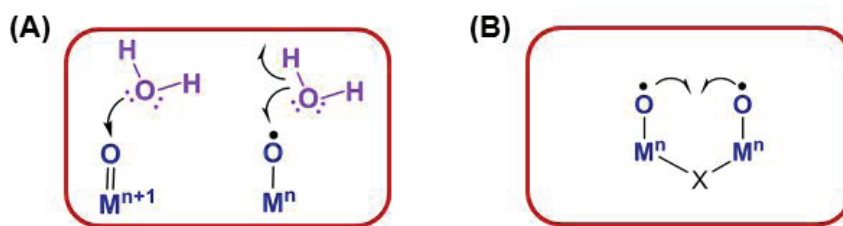


Figura 3. Dos posibles especies de renio pueden atacar nucleofílicamente al CO_2 durante el proceso de reducción catalizada. Discernir entre ellas es difícil si no se usan los efectos isotópicos.

13. Morris, A. J. y col. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 1983-1994. (📄)

electrones $[\text{Re}^{\text{I}}(\text{bpy})(\text{CO})_3]^+$, a la que se llega reduciendo con dos electrones el compuesto original, es un posible nucleófilo. Discernir cuál de las dos especies es el nucleófilo es de suma importancia para elucidar el mecanismo de reacción. Las medidas de EIC de ^{13}C cuando la reducción se realizó usando trietanolamina como agente reductor sacrificado y luz (350-450 nm) en dos diferentes solventes, acetonitrilo y dimetilformamida, fueron reportadas el año pasado.^[14] En acetonitrilo y dimetilformamida, los EICs de ^{13}C reportados fueron $1,0718 \pm 0,0036$ y $1,0685 \pm 0,0075$, respectivamente. Usando la teoría del funcional de la densidad (DFT por sus siglas en inglés), los autores calcularon los efectos isotópicos intrínsecos para los diferentes mecanismos ($[\text{Re}^{\text{I}}(\text{bpy}^{\cdot-})(\text{CO})_3]$ o $[\text{Re}^{\text{I}}(\text{bpy})(\text{CO})_3]^+$ como los nucleófilos). Con esta información, se concluyó que bajo las condiciones de reacción usadas $[\text{Re}^{\text{I}}(\text{bpy}^{\cdot-})(\text{CO})_3]$ es el nucleófilo. El resultado es muy importante dado que ocurren problemas similares con otros catalizadores y este método ofrece una alternativa para poder discernir entre varias especies nucleofílicas, lo que puede ayudar a conseguir un método efectivo de reducción del CO_2 , tan buscado hoy en día.

Resumen y perspectivas de futuro

Las medidas de los efectos isotópicos, o fraccionamiento de isótopos como se le llama en algunas ocasiones, se pueden hacer con muchos más átomos que los presentados en este breve artículo. Por ejemplo, la metodología se puede extender a reacciones en las que la molécula de N_2 es activada. Aunque en los últimos años se han hecho muchos avances, aún hay muchas preguntas básicas que requieren nuestra atención. Por ejemplo, el entendimiento de la relación entre los EICs y los EIEs en la activación de moléculas pequeñas. Otro problema interesante es aquel de la influencia de la fuerza impulsora

en la estructura de los estados de transición. Sin embargo, los efectos isotópicos pueden ser usados para entender reacciones catalíticas mientras buscamos respuestas para estas preguntas básicas.

Recibido: 18 de mayo de 2017

Aceptado en forma final: 13 de agosto de 2017

BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Ruszczky, M. W.; Anderson, V. E., Interpretation of V/K isotope effects for enzymatic reactions exhibiting multiple isotopically sensitive steps. *J. Theor. Biol.* **2006**, *3*, 328-342 (📄).

Angeles-Boza, A. M.; Ertem, M. Z.; Sarma, R.; Ibanez, C. H.; Maji, S.; Llobet, A.; Cramer, C. J.; Roth, J. P. Competitive oxygen-18 kinetic isotope effects expose O-O bond formation in water oxidation catalysis by monomeric and dimeric ruthenium complexes. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1141-1152 (📄).

Schneider, T. W.; Ertem, M. Z.; Muckerman, J. T.; Angeles-Boza, A. M. Mechanism of Photocatalytic Reduction of CO_2 by $\text{Re}(\text{bpy})(\text{CO})_3\text{Cl}$ from Differences in Carbon Isotope Discrimination. *ACS Catalysis* **2016**, 5473-5481 (📄).

14. Schneider, T. W. y col. *ACS Catalysis* 2016, 5473-5481. (📄)