



Trabajo fin de grado

Modelización de reacciones de sustitución
nucleófila de residuos de fabricación de lindano

Autor:

Víctor Manuel Tena Santafé

Director:

Luis Salvatella Ibáñez

Facultad de ciencias

2020

Resumen:

Durante décadas se ha utilizado la fotocloración del benceno para fabricar HCH (hexaclorociclohexano). El HCH consta de varios estereoisómeros, de los cuales el isómero γ (conocido como lindano) se usaba como insecticida. Los isómeros restantes se almacenaban en vertederos. En Sabiñánigo (Aragón) la fábrica Inquinosa produjo 150000 toneladas de residuos organoclorados, que se almacenaron en los vertederos de Bailín y Sardas, ocasionando uno de los problemas medioambientales más graves de la historia reciente española.

El grupo de investigación de Catálisis Heterogénea en Síntesis Orgánicas Selectivas (CHESO) ha investigado la transformación de los residuos de producción de lindano en compuestos útiles mediante reacciones S_N2 con diferentes nucleófilos. Sin embargo, los resultados obtenidos muestran que no se obtiene nada de los productos de sustitución nucleófila, debido a la preferencia por los productos de eliminación. Con el objetivo de conocer el origen de este comportamiento, se ha planteado este estudio teórico.

En este trabajo se estudia el mecanismo de la sustitución nucleófila y se compara con el mecanismo de la eliminación. En primer lugar, se han optimizado los isómeros de HCH y se han recopilado sus momentos dipolares en fase gas y en disolución. En segundo lugar, se han optimizado los estados de transición, productos, complejos prerreactivos y posreactivos de la primera sustitución/eliminación en ambas fases para el isómero β . Finalmente se analiza la reactividad.

Los resultados muestran que las sustituciones y las eliminaciones son termodinámicamente favorables. Sin embargo, la cinética es más rápida en la eliminación, razón por la cual solamente se observa esta última.

Abstract:

Benzene photochlorination reaction has been used for decades for hexachlorocyclohexane (HCH) manufacturing. HCH consists of several stereoisomers of which the γ isomer (knowing as lindane) was used as an insecticide. The remaining isomers were lanfilled in landfills. In Sabiñánigo (Aragón) the Inquinosa factory produced 150000 tons of organochlorinated waste that was stored in both Bailin and Sardas landfills causing one of the most serious environmental issues in recent Spanish history.

The research group in Heterogeneous Catalysis in Selective Organic Syntheses has investigated the transformation of lindane production waste into useful compounds by S_N2 reactions with different nucleophiles. However, results showed the lack of substitution derivatives as reaction products, due to the preference for elimination products. In order to obtain some insight on, a theoretical study has been designed.

The mechanism of nucleophilic substitution has been studied and compared with elimination mechanism. Firstly, HCH isomers have been optimised and their dipolar moments have been collected in gas phase and in dissolution. Secondly, reactants, reaction intermediates, reaction products and transition states have been calculated. Finally, reactivity is analysed.

The results show that substitutions and elimination reaction are thermodynamically favoured. However, calculated activation barriers allow predicting a more favourable kinetics for the elimination reaction.

Índice:

Introducción:	1
Objetivos y planteamiento del trabajo:	3
Método:	4
Resultados y discusión:	5
1) Sustitución nucleófila del isómero beta con acetato.	7
2) Sustitución nucleófila del isómero beta con otros nucleófilos.	8
3) Reacción de eliminación del isómero beta.	14
Conclusiones:.....	23
Bibliografía:	24
Anexo 1:	26
Anexo 2:	29
Anexo 3:	31

Introducción:

Actualmente existen gran cantidad de acumulaciones de contaminantes orgánicos persistentes (COP).¹ Buena parte de estos tiene su origen en la fotocloración del benceno para la fabricación de 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano (HCH) usado como sustancia insecticida.

El HCH presenta un anillo de seis carbonos, cada uno de los cuales es una mezcla de estereoisómeros de 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. Se trata de un anillo de seis carbonos cada uno de los cuales está unido a un átomo de cloro y a un átomo de hidrógeno, que difieren en las orientaciones relativas entre los átomos de cloro. Cada uno de los estereoisómeros recibe un nombre indicado con una letra griega siguiendo el orden alfabético según proporción decreciente en la mezcla de reacción: α (53-70%) (que presenta dos enantiómeros), β (3-14%), γ (11-18%), δ (6-10%), ϵ (3-5%) y un pequeño porcentaje restante de otros componentes (figura 1).¹ De todos los isómeros anteriores, la industria ha utilizado el γ para la fabricación de plaguicidas. Como resultado de esto, el resto de isómeros se han acumulado en vertederos. Si bien se ha restringido su uso, e incluso los isómeros alfa y beta de HCH han sido prohibidos por la Convención de Estocolmo,² la eliminación de acumulaciones de HCH no ha sido resuelta.

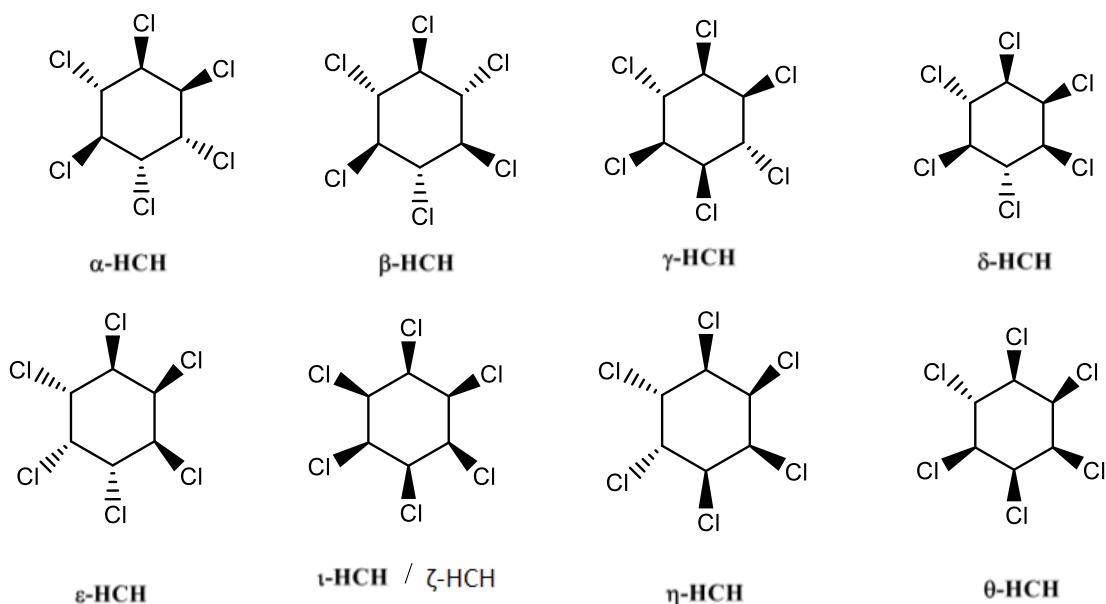


Figura 1. Diastereoisómeros de HCH.

En la localidad de Sabiñánigo,¹ la actividad industrial de Inquinosa generó aproximadamente 150.000 toneladas de residuos clorados. Cada kilo de lindano generado suponía la generación de 10 kg de residuos, que se acumularon en los vertederos de Sardas y Bailín, generando uno de los mayores problemas medioambientales españoles.³

A pequeña escala,⁴ la transformación a temperatura ambiente de 2-10 mmol/L de isómeros de HCH (excepto el isómero beta) requiere cinco minutos para generar TCB. El isómero beta lo hace parcialmente. De todos los isómeros de HCH, el isómero β es el más persistente, debido a la relativa inercia química frente a bases, lo que genera problemas de salud⁵ y ambientales. A gran escala, la mejor opción para eliminar residuos de HCH es la deshidrocloración inducida por bases.¹ La reacción entre NaOH y el residuo a 150 °C permite una tasa de conversión del 99,9995% de una tonelada de residuo en una hora, lo que genera sal común, triclorobenceno y agua.

Por todo lo anterior, se han realizado estudios con el objetivo de transformar los residuos de HCH en productos útiles para la industria química. El grupo de investigación de Catálisis Heterogénea en Síntesis Orgánicas Selectivas (CHESO) investigó la transformación de estos residuos en compuestos útiles mediante reacciones S_N2 . Sin embargo, los resultados mostraron la ausencia de productos de sustitución, debido a la preferencia por los productos de eliminación. En este trabajo, se busca explicar este comportamiento.

Objetivos y planteamiento del trabajo:

El grupo de investigación de Catálisis Heterogénea en Síntesis Orgánicas Selectivas (CHESO) está interesado en la transformación de los residuos de la producción de lindano en compuestos orgánicos útiles. Una de las líneas de trabajo consiste en la sustitución de átomos de cloro por otros grupos funcionales como un primer paso para facilitar la obtención de compuestos con posibles aplicaciones de interés. Sin embargo, los resultados experimentales de las reacciones de β -hexaclorociclohexano con acetato de sodio llevadas a cabo en este laboratorio condujeron a rendimientos del 0%, debido a la formación cuantitativa de triclorobencenos como productos de eliminación. Para estudiar el origen de la preferencia del beta-HCH por la eliminación frente a la sustitución, se planteó la realización de un estudio teórico que permitiera deducir los principales factores implicados. De esta forma, las conclusiones podrían permitir optimizar el trabajo experimental con el objetivo de llevar a cabo la reacción S_N2 .

Este trabajo de fin de grado busca estudiar desde un punto de vista teórico las reacciones de transformación de residuos de HCH en productos aprovechables en la industria química. Por ello, se propone el estudio del mecanismo de la reacción de sustitución nucleófila mediante el ion acetato. Para elucidar el origen de su nula reactividad frente a la reacción de S_N2 , se compara frente a otros nucleófilos. El trabajo se ciñe al isómero β por ser el más difícil de eliminar al tratar los residuos de HCH.

Por consiguiente, los objetivos a desarrollar son los siguientes:

- 1) Estudio de la reactividad de la sustitución nucleófila del isómero β de HCH usando el ion acetato como nucleófilo.
- 2) Comparación de diferentes nucleófilos en reacciones de sustitución nucleófila del isómero β .
- 3) Comparación de las reacciones de sustitución nucleófila y eliminación para los nucleófilos considerados.

Método:

Los cálculos teóricos se realizaron con Gaussian 09 (versión A.02).⁶ La optimización completa de cada una de las estructuras estudiadas se realizó con la base 6-311++G(d,p) usando el funcional M06-2X.⁷ El nivel teórico M06-2X/6-311++G(d,p) resultante ha sido usado con éxito en estudios similares, como ciclohexanos halogenados,⁸ plegado de ciclohexano,⁹ y reacciones de eliminación E2 (con geometría *anti* y *syn*).¹⁰ Cada geometría ha sido estudiada en fase gas y con el modelo del disolvente CPCM (Conductor-like Polarizable Continuum Model). Se caracterizaron todos los estados de transición (una única frecuencia analítica imaginaria) y los mínimos de energía (ninguna frecuencia analítica imaginaria). Los casos dudosos han sido comprobados también mediante cálculos IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) que unen cada estado de transición con los mínimos de energía esperados.

El procedimiento ha consistido en:

- 1) Optimizar las geometrías de los isómeros de HCH: consistente en obtener los mínimos de energía para todos los confórmeros de tipo silla posible. Todas las estructuras muestran cero frecuencias imaginarias.
- 2) Optimizar los estados de transición: se ha realizado para reacciones de sustitución nucleófila y eliminación, así como en fase gas y en disolución acuosa. Todas las estructuras muestran una frecuencia imaginaria.
- 3) Optimizar las geometrías de los intermedios y los productos: se ha efectuado en reacciones de eliminación y sustitución nucleófila, así como en disolución acuosa y en fase gas con el objetivo de obtener mínimos de energía. Todas las estructuras muestran cero frecuencias imaginarias.
- 4) Analizar la reactividad del isómero β : conocidos los reactivos, intermedios, productos y estados de transición, pueden analizarse las reacciones.

Los resultados mostrados en el trabajo incluyen dos clases de energías: energía electrónica, que presenta características de energía interna, y energía libre de Gibbs a 25 °C y 1 atm. Los cálculos energéticos se presentan en Hartrees. No obstante, los resultados finales se muestran en kJ/mol (energías relativas). Para la comparación energética entre estereoisómeros, se han elegido los confórmeros más estables.

Resultados y discusión:

En primer lugar, se optimizan los confórmeros de tipo silla de los isómeros de HCH. Como derivados del ciclohexano, los isómeros de HCH pueden adoptar conformaciones de tipo silla en las que los átomos de cloro pueden colocarse en axial (a) o ecuatorial (e). En general, cada estereoisómero de HCH puede presentarse en dos conformaciones de tipo silla, por interconversión silla-silla de los derivados de ciclohexano. En esta interconversión, cada cloro axial pasa a situarse en ecuatorial y viceversa. Los confórmeros se nombran en función de las orientaciones de los átomos de cloro. Así, la conformación del eeeeeee corresponde a la forma todo ecuatorial del isómero β (figura 2).

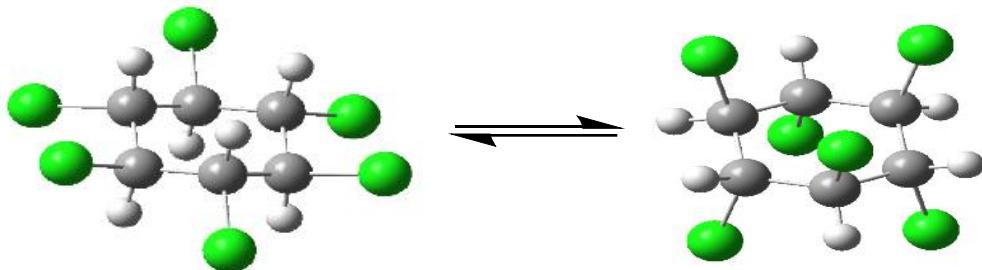


Figura 2. Conformaciones eeeeeee (todo-ecuatorial) y aaaaaaa (todo-axial) del isómero β de HCH.

Tabla 1: Energías y momentos dipolares de los isómeros de HCH en fase gaseosa.

Isómero	Confórmero	Momento Dipolar (D)	Energía electrónica (Ha)	Energía relativa (kJ/mol)	Energía libre de Gibbs (Ha)	Energía libre de Gibbs relativa (kJ/mol)
α	aaeeee	2,20	-2993,4228	0,0	-2993,3473	0,0
α	aaaaee	2,13	-2993,4173	14,4	-2993,3415	15,2
β	eeeeee	0,00	-2993,4170	15,2	-2993,3424	12,9
β	aaaaaa	0,00	-2993,4077	39,6	-2993,3309	43,1
γ	aaaeee	2,85	-2993,4178	13,1	-2993,3419	14,2
δ	aeeeeee	2,01	-2993,4192	9,5	-2993,3442	8,1
δ	aaaaaae	2,13	-2993,4173	14,4	-2993,3414	15,5
ϵ	aeeae	0,00	-2993,4205	6,0	-2993,3448	6,6
ϵ	aaeaae	0,00	-2993,4172	14,7	-2993,3409	16,8
ζ	aeaeae	4,85	-2993,4046	47,8	-2993,3285	49,4
η	aaeae	2,07	-2993,4182	12,1	-2993,3419	14,2
Θ	aeae	3,43	-2993,4122	27,8	-2993,3364	28,6
Θ	aaaaeae	3,35	-2993,4115	29,7	-2993,3350	32,3

Las energías relativas en los confórmeros en fase gaseosa (tabla 1) son semejantes a las descritas a nivel MP2/6-31++G(d,p).¹¹

El isómero más estable es el alfa y el menos estable, el dseta. Los cálculos realizados para obtener los datos de la tabla 1 y de la tabla 2 se explican en el anexo 3.

Tabla 2: Energías y momentos dipolares de los isómeros de HCH en agua.

Isómero	Confórmero	Momento Dipolar (D)	Energía electrónica (Ha)	Energía relativa (kJ/mol)	Energía libre de Gibbs (Ha)	Energía libre de Gibbs relativa (kJ/mol)
α	aaeeee	3,15	-2993,4310	0,0	-2993,3556	0,0
α	aaaaee	3,06	-2993,4251	15,6	-2993,3494	16,3
β	eeeeee	0,00	-2993,4283	7,2	-2993,3534	5,9
β	aaaaaa	0,00	-2993,4157	40,1	-2993,3397	41,8
γ	aaaeee	4,27	-2993,4266	11,8	-2993,3506	13,2
δ	aeeeeee	3,11	-2993,4298	3,3	-2993,3552	1,2
δ	aaaaae	3,06	-2993,4251	15,6	-2993,3494	16,4
ε	aaeae	0,00	-2993,4303	2,0	-2993,3545	2,8
ε	aaeaae	0,00	-2993,4253	15,1	-2993,3494	16,3
ζ	aeaiae	7,74	-2993,4210	26,4	-2993,3447	28,7
η	aaeae	3,20	-2993,4277	8,7	-2993,3515	10,8
Θ	aeaeee	5,37	-2993,4225	22,3	-2993,3463	24,5
Θ	aaaiae	5,37	-2993,4252	15,3	-2993,3493	16,7

En general, la diferencia de energía entre confórmeros es muy elevada (al menos 7 kJ/mol), lo que sugiere que el confórmero minoritario tiene una presencia insignificante en los equilibrios experimentales. Por lo que el momento dipolar puede atribuirse casi en exclusiva al confórmero mayoritario. Solo el isómero zeta presenta energías suficientemente próximas para los dos confórmeros como para considerar una proporción similar pero no tiene efecto sobre el momento dipolar (ambos dan el mismo valor).

Los cálculos teóricos predicen que el diastereoisómero más estable (en fase gas y en agua) es el isómero alfa. En fase gas, el isómero dseta es el menos estable y el que presenta el mayor momento dipolar. La presencia de tres cloros en posición axial hacia la misma cara del anillo genera repulsiones, por lo que la combinación de tres enlaces C-Cl paralelos genera una inestabilidad elevada. En disolución acuosa (tabla 2), el isómero de mayor momento dipolar sigue siendo el dseta (figura 3), pero el confórmero menos estable es el beta (aaaaaa).

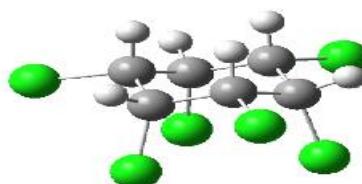


Figura 3. Isómero dseta.

Los momentos dipolares obtenidos en disolución acuosa son mayores que los obtenidos en fase gaseosa. Esto se debe a que la presencia de una constante dieléctrica apreciable tiende a favorecer estructuras en las que hay una gran separación de cargas opuestas. Los momentos dipolares de los isómeros beta y épsilon en disolución acuosa y en fase gas son de 0 D debido a la presencia de un centro de inversión. El estudio se ciñe al isómero beta porque es el menos reactivo.¹²

Sustitución nucleófila del isómero beta con ion acetato:

Los cálculos indican que la sustitución de un cloro ecuatorial por un grupo acetato axial es termodinámicamente favorable en fase gas y acuosa (tabla 3, figura 4). Sin embargo, no se aprecia en la práctica. En el anexo 1 se amplía la información sobre la S_N2.

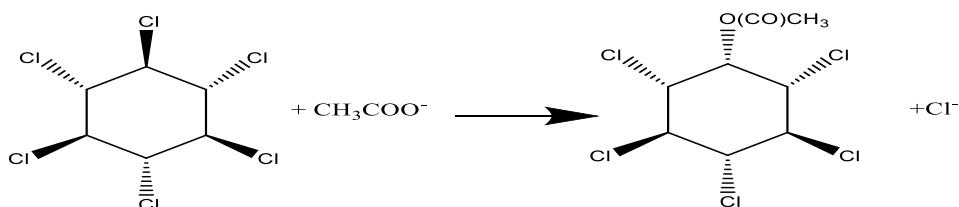


Figura 4. Reacción S_N2 de beta-HCH con ion acetato.

Tabla 3. Energías libres relativas (kJ/mol) de la S_N2 de beta-HCH con ion acetato.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG [‡] (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	β-HCH + ion acetato (0,0)	-150,9	-63,1	-231,7	-75,9	87,9	-80,8
Disolución acuosa	β-HCH + ion acetato (0,0)	-46,0	51,1	-143,4	-95,1	97,1	-97,4

El valor de referencia es la suma de la energía del isómero beta con la energía del nucleófilo acetato y se le asigna un valor 0. Los demás valores se obtienen en relación con el valor de referencia. La energía de activación se ha calculado desde el complejo prerreactivo al estado de transición. Debe considerarse que las gráficas siguientes muestran un perfil energético en forma de W por lo que las barreras de activación calculadas usan como punto de partida el primer mínimo de energía (anexo 1). La energía de reacción se ha calculado mediante la diferencia entre el complejo posreactivo y el prerreactivo. Ya que se establecen interacciones ion-dipolo que hacen del complejo prerreactivo y posreactivo las especies más estables.

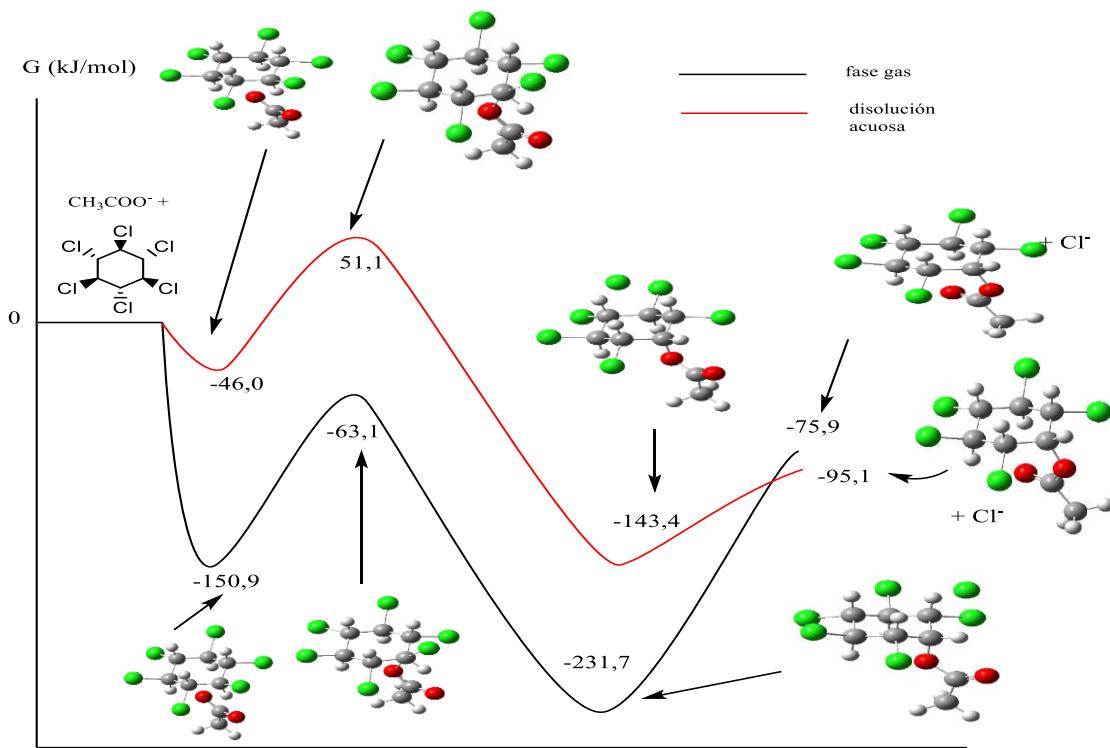


Figura 5. Diagrama energético de la S_N2 de beta-HCH con ion acetato.

Los perfiles energéticos en fase gaseosa y en disolución acuosa (figura 5) muestran la forma de doble potencial o W (anexo 1). Al usar la referencia energética beta-HCH + ion cloruro, las estructuras en fase gas aparecen más estables que las correspondientes en disolución debido a las mayores interacciones electrostáticas entre los dos reactivos a lo largo de la reacción.

La reacción es más exergónica en disolución acuosa (-95,1 kJ/mol) que en fase gas (-75,9 kJ/mol). Esto puede ser debido a la menor solvatación del ion acetato en disolución respecto al ion cloruro por tener la carga negativa dispersa entre dos átomos de oxígeno.

Sustitución nucleófila del isómero beta con otros nucleófilos:

Se han estudiado las reacciones de beta-HCH con los iones azida (tabla 4, figura 6), metóxido (tabla 5, figura 8), hidróxido (tabla 6, figura 10), metanotiolato (tabla 7, figura 12) y la molécula de piridina (tabla 8, figura 14). En todos los casos, el valor referencial es la suma de la energía del isómero beta (eeeeee) con la energía del nucleófilo considerado, por lo que se le asigna un valor 0. El resto de valores se obtienen relacionándolos con el valor de referencia.

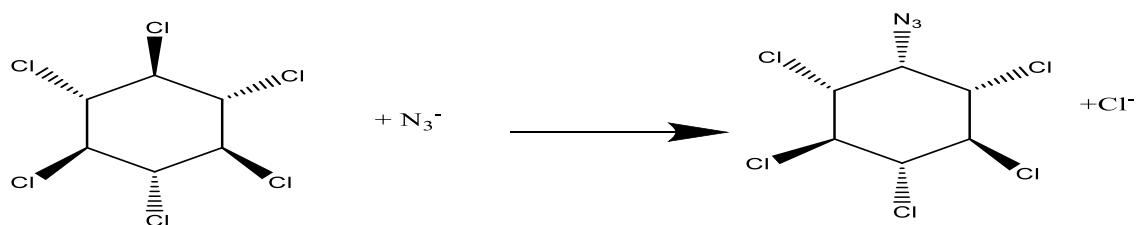


Figura 6. Reacción S_N2 de beta-HCH con ion azida.

Tabla 4. Energías libres relativas (kJ/mol) de la S_N2 de beta-HCH con ion azida.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	$\beta\text{-HCH} + \text{ion azida (0,0)}$	-127,1	-48,0	-219,4	-79,3	79,2	-92,3
Disolución acuosa	$\beta\text{-HCH} + \text{ion azida (0,0)}$	-35,3	64,8	-134,4	-110,4	100,0	-99,1

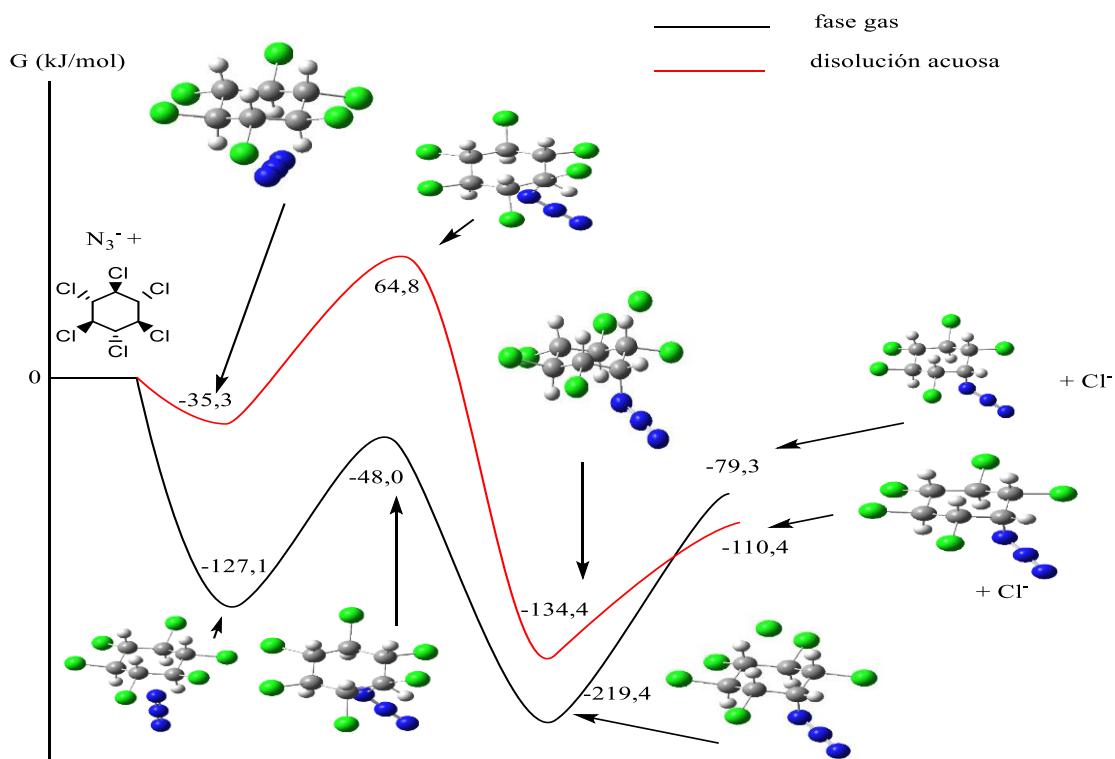


Figura 7. Diagrama de energía de la S_N2 de beta-HCH con ion azida.

Al igual que en la reacción del ion acetato, la reacción del ion azida (figura 7) es más exergónica en disolución acuosa que en fase gaseosa, lo que puede atribuirse a la menor solvatación del ion azida respecto al ion cloruro por la dispersión de la carga negativa entre los nitrógenos de los extremos. Nuevamente, las estructuras en fase gaseosa aparecen más estables

en el diagrama que las correspondientes en disolución, debido a las mayores interacciones electrostáticas entre los dos reactivos a lo largo de la reacción.



Figura 8. Reacción S_N2 de beta-HCH con ion metóxido.

Tabla 5. Energías libres relativas (kJ/mol) de la S_N2 de beta-HCH con ion metóxido.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	$\beta\text{-HCH} + \text{ion metóxido (0,0)}$	-199,2	-157,1	-394,3	-229,8	42,1	-195,2
Disolución acuosa	$\beta\text{-HCH} + \text{ion metóxido (0,0)}$	-58,0	0,7	-276,7	-221,9	58,8	-218,6

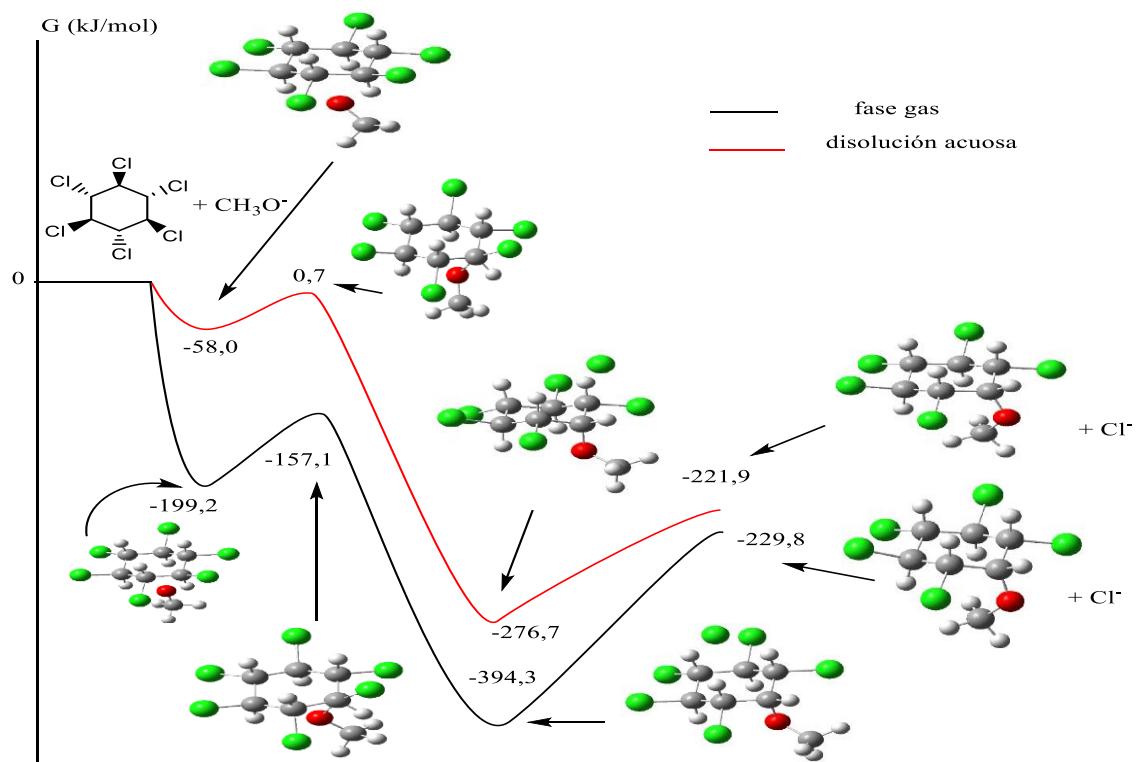


Figura 9. Diagrama de energía de la S_N2 de beta-HCH con ion metóxido.

Al igual que en la reacción con ion azida, las estructuras (figura 9) obtenidas en fase gaseosa aparecen más estables en el diagrama que las correspondientes en disolución debido a las mayores interacciones electrostáticas entre los dos reactivos a lo largo de la reacción. La

reacción es más exergónica en fase gaseosa que en disolución, si bien la diferencia energética es reducida (7,9 kJ/mol). El metóxido puede deslocalizar parcialmente la carga negativa en el grupo metilo por lo que el efecto de solvatación que sufra será menor que el sufrido por el cloruro.

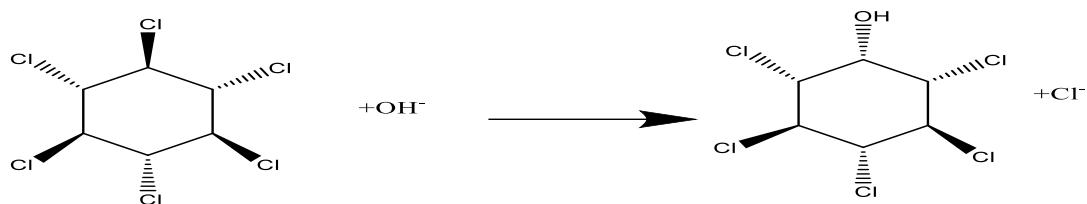


Figura 10. Reacción S_N2 de beta-HCH con ion hidróxido.

Tabla 6. Energías libres relativas (kJ/mol) de la S_N2 de beta-HCH con ion hidróxido.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	$\beta\text{-HCH} + \text{ion hidróxido (0,0)}$	-224,0	-172,3	-420,3	-290,0	51,7	-196,3
Disolución acuosa	$\beta\text{-HCH} + \text{ion hidróxido (0,0)}$	-53,0	17,6	-258,2	-217,8	70,6	-205,2

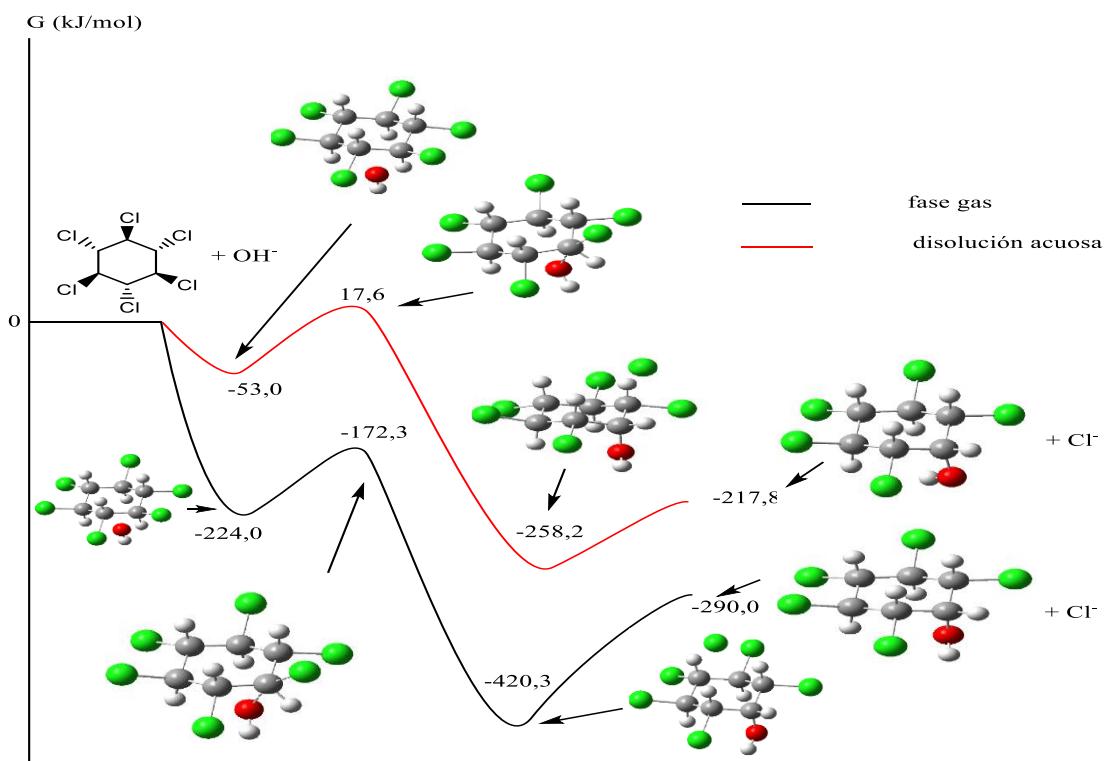


Figura 11. Diagrama de energía de la S_N2 de beta-HCH con ion hidróxido.

Las reacciones en fase gaseosa/acuosa de beta-HCH con ion hidróxido (figura 11) muestran mayor estabilidad para las estructuras en fase gas y un carácter más exergónico en fase gas

(similar a la figura 9). El producto obtenido en la figura 11 es mucho más estable que los obtenidos en el resto de las sustituciones. También presentan una alta estabilidad sus complejos prerreactivo y posreactivo. El grupo hidróxido es poco voluminoso, presenta una energía de activación reducida y es una buena base, por lo que parece la mejor opción para tratar los residuos de lindano.



Figura 12. Reacción S_N2 de beta-HCH con ion metanotiolato.

Tabla 7. Energías libres relativas (kJ/mol) de la S_N2 de beta-HCH con ion metanotiolato.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	$\beta\text{-HCH} + \text{ion metanotiolato (0,0)}$	-136,7	-68,7	-208,9	-123,2	68,1	-72,1
Disolución acuosa	$\beta\text{-HCH} + \text{ion metanotiolato (0,0)}$	-38,5	52,5	-171,4	-138,6	91,0	-132,9

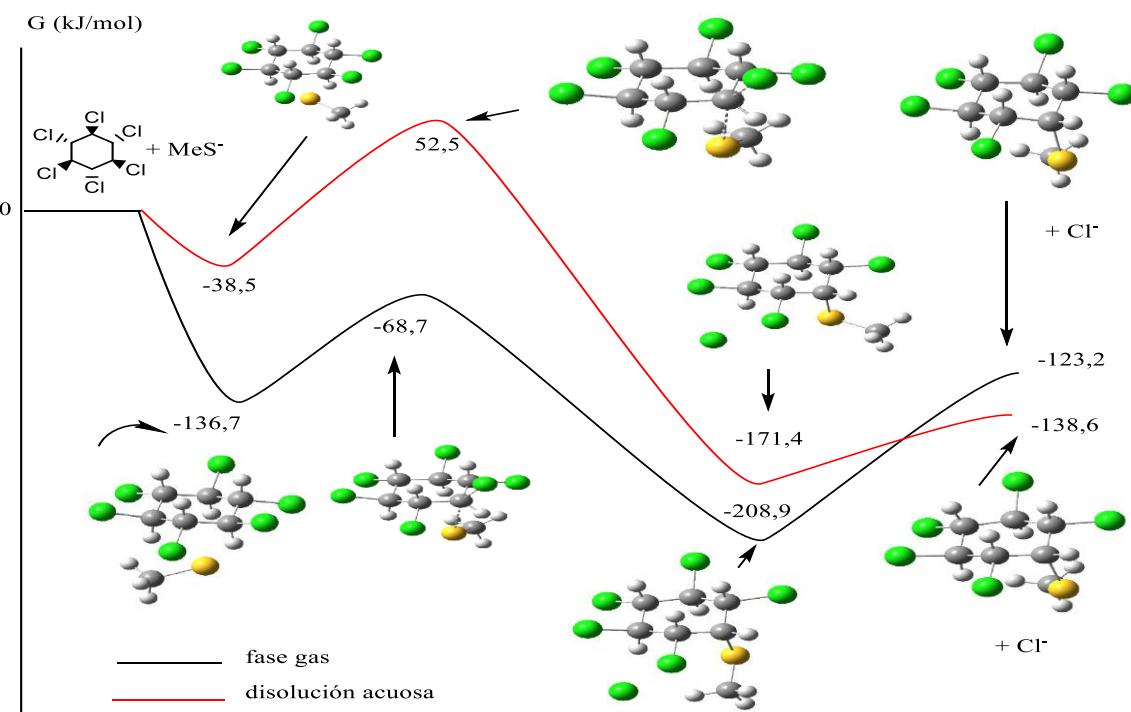


Figura 13. Diagrama de energía de la S_N2 de beta-HCH con ion metanotiolato.

Las reacciones en fase gaseosa/acuosa de beta-HCH con ion metanotiolato (figura 13) presentan un comportamiento similar a las reacciones con ion metóxido (figura 9).

No obstante, en las reacciones con metanotiolato, es más exergónica la reacción en disolución que en fase gaseosa, debido a la menor accesibilidad por el disolvente al átomo con carga negativa (presencia del grupo metilo).

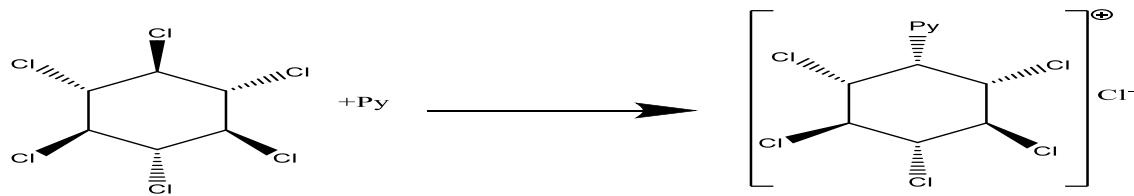


Figura 14. Reacción S_N2 de beta-HCH con piridina.

Tabla 8. Energías libres relativas (kJ/mol) de la S_N2 de beta-HCH con piridina.

Condiciones	Reactivos	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	$\beta\text{-HCH} + \text{piridina}$ (0,0)	-44,3	151,4	33,6	447,6	195,8	77,9
Disolución acuosa	$\beta\text{-HCH} + \text{piridina}$ (0,0)	-29,3	129,6	-55,0	-19,9	158,9	-25,6

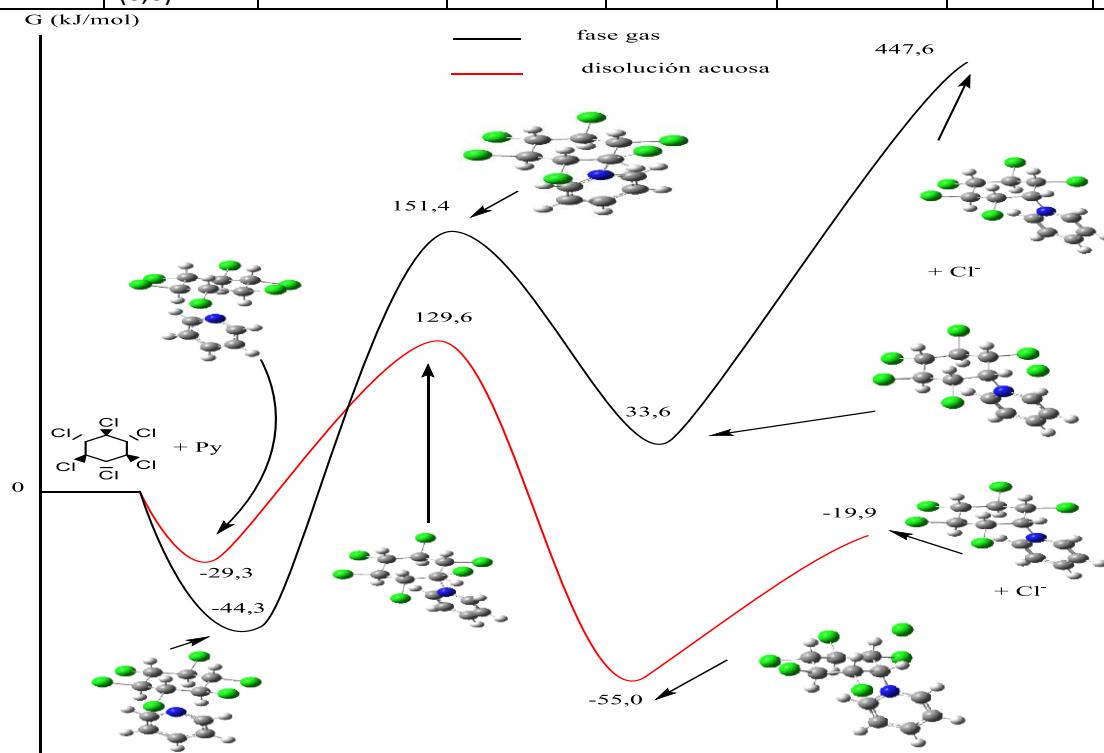


Figura 15. Diagrama de energía de la S_N2 de beta-HCH con piridina.

La piridina es el reactivo más voluminoso y el único neutro de todos los que se han analizado en este trabajo. Pese al perfil energético tiene forma de W, presenta diferencias con las otras figuras. De todas las reacciones de sustitución estudiadas, es la única en la que se obtienen estructuras más inestables que los reactivos tras el estado de transición. Debe considerarse que la reacción entre el isómero β y la piridina genera dos iones de cargas opuestas cuya separación a lo largo de la reacción requiere una energía adicional. La reacción en fase gas (figura 15) es

endergónica mientras que en disolución es exergónica. Los iones generados durante la reacción son estabilizados por el disolvente.

Tabla 9. Datos cinéticos y termodinámicos de las sustituciones (kJ/mol).

reactivos	fase	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)	ΔG (Productos – reactivos)
ion acetato	gas	87,9	-80,8	-75,9
ion azida	gas	79,2	-92,3	-79,3
ion metóxido	gas	42,1	-195,2	-229,8
ion hidróxido	gas	51,7	-196,3	-290,0
piridina	gas	195,8	77,9	447,6
ion				
metanotiolato	gas	68,1	-72,1	-123,2
ion acetato	agua	97,1	-97,4	-95,1
ion azida	agua	100,0	-99,1	-110,4
ion metóxido	agua	58,8	-218,6	-221,9
ion hidróxido	agua	70,6	-205,2	-217,8
piridina	agua	158,9	-25,7	-19,9
ion				
metanotiolato	agua	91,0	-132,9	-138,6

De acuerdo con la tabla 9: Cinética: $\text{CH}_3\text{O}^- < \text{OH}^- < \text{CH}_3\text{S}^- < \text{N}_3^- < \text{CH}_3\text{COO}^- < \text{Py}$. Termodinámica: $\text{OH}^- < \text{CH}_3\text{O}^- < \text{CH}_3\text{S}^- < \text{N}_3^- < \text{CH}_3\text{COO}^- < \text{Py}$. Así pues, en general se cumple el principio de Bell-Evans-Polanyi, aunque se produce una inversión entre los iones hidróxido y metóxido. Los datos incluidos en las tablas: 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se explican en el anexo 3.

El metóxido y el hidróxido concentran su carga en el átomo de oxígeno. El metilo no puede ceder densidad electrónica al oxígeno. Por tanto, el metóxido presenta cierta deslocalización de carga que no presenta el hidróxido. Por esta razón la energía de reacción del metóxido es mayor que la del hidróxido.

En general, las barreras de activación son más altas en disolución acuosa. Los nucleófilos estudiados (excepto piridina, azida y acetato) tienen la carga concentrada en un átomo. Sin embargo, en el estado de transición de la $\text{S}_{\text{N}}2$ la carga recae sobre un átomo del nucleófilo y sobre el cloro saliente. Al estar la carga más dispersa, la solvatación del estado de transición es menor, lo que hace aumentar la barrera de activación. En general, las reacciones se hacen más exergónicas en disolución acuosa (excepto para los iones hidróxido y metóxido), estos iones se solvatan con facilidad lo que dificulta su reacción con el HCH en disolución acuosa.

Reacción de eliminación del isómero beta:

Los nucleófilos pueden atacar al isómero beta-HCH a través de un átomo de carbono (sustitución nucleófila) o un hidrógeno (eliminación), por lo que conocer cómo se desarrolla la eliminación podría aportar información sobre la viabilidad de la sustitución. Puesto que la eliminación se realiza sobre el isómero beta, y este presenta una estereoquímica relativa trans para todos los pares de cloros contiguos (figura 1), la eliminación en anti no está permitida ya que no es posible alcanzar ángulos diedros de 180° para las secuencias Cl-C-C-H, por lo que la

eliminación en la primera etapa requiere mayor energía que en etapas posteriores. Por este motivo, el estudio se centra en la primera eliminación. En el anexo 2 se amplía la información sobre la eliminación.

La eliminación 1,2-syn del isómero beta implica la salida de uno de los seis átomos de cloro y uno de los dos hidrógenos vecinos para cada cloro, lo que corresponde a doce aproximaciones. Como resultado, se obtiene el (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1,3,4,5,6-pentaclorociclohexeno o su enantiómero (3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-1,3,4,5,6-pentaclorociclohexeno, de forma que hay seis aproximaciones equivalentes que conducen a cada uno de ellos.

Se han estudiado las reacciones de beta-HCH con los iones acetato (tabla 10, figura 16), azida (tabla 11, figura 18), metóxido (tabla 12, figura 20), hidróxido (tabla 13, figura 22), metanotiolato (tabla 15, figura 26) y la molécula de piridina (tabla 14, figura 24).

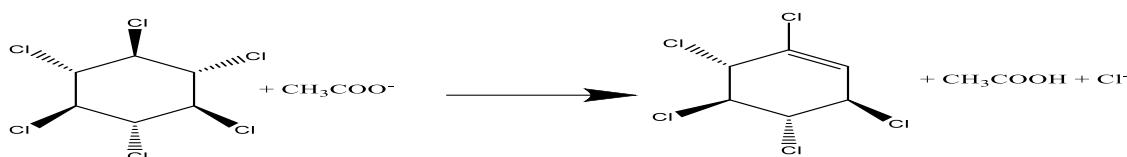


Figura 16. Reacción de eliminación de beta-HCH con ion acetato.

Tabla 10. Energías libres relativas (kJ/mol) de la eliminación de β -HCH con ion acetato.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	β -HCH + ion acetato (0,0)	-150,7	-69,6	-204,5	-16,1	81,1	-53,8
Disolución acuosa	β -HCH + ion acetato (0,0)	-46,0	52,0	-105,3	-42,1	98,0	-59,3

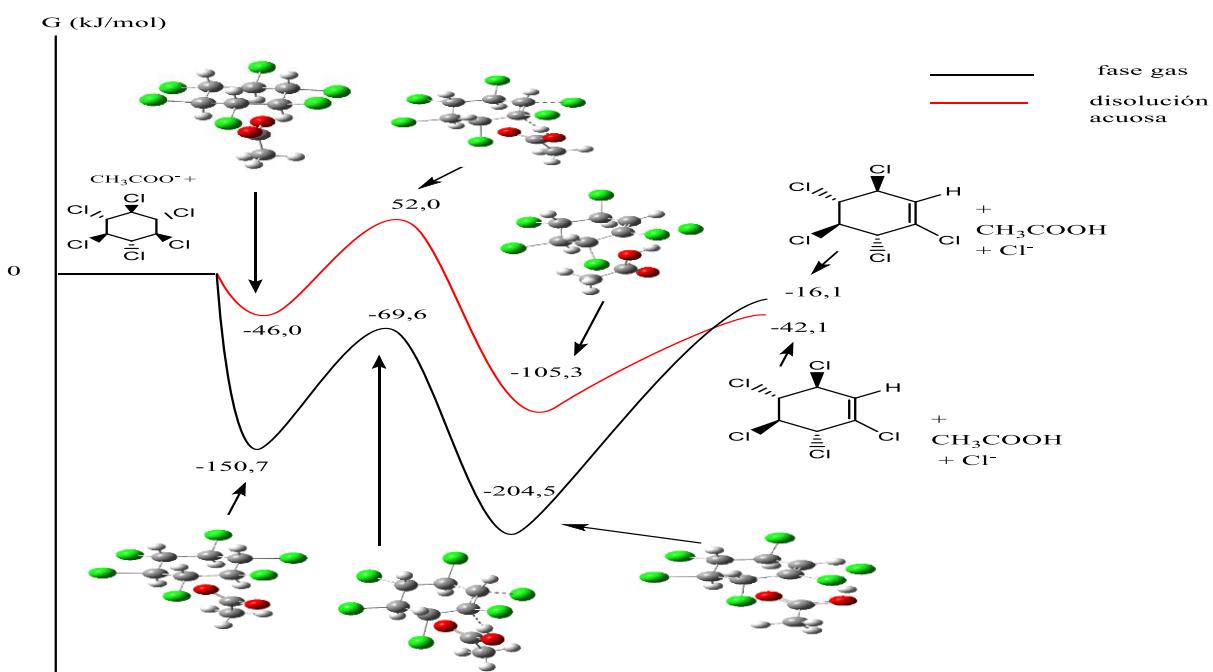


Figura 17. Diagrama energético de la eliminación de beta-HCH con ion acetato.

Los perfiles energéticos de ambas fases (figura 17) muestran la forma de doble potencial o W (anexo 2). De acuerdo con la referencia energética beta-HCH + ion cloruro, las estructuras en fase gas aparecen más estables que las correspondientes en disolución debido a las mayores interacciones electrostáticas entre los dos reactivos a lo largo de la reacción.

La reacción es más exergónica en disolución acuosa que en fase gas, debido a la menor solvatación del ion acetato en disolución respecto a ion cloruro por tener la carga negativa dispersa entre dos átomos de oxígeno. Las salidas del ion cloruro y del protón se producen simultáneamente, por lo que se trata de un mecanismo de tipo E2.

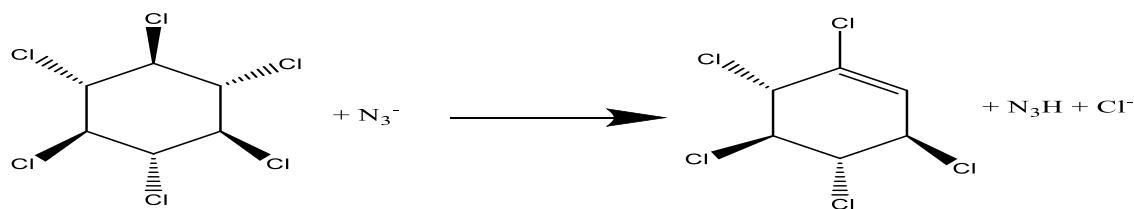


Figura 18. Reacción de eliminación de beta-HCH con ion azida.

Tabla 11. Energías libres relativas (kJ/mol) de la eliminación de β -HCH con ion azida.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	β -HCH + ion azida (0,0)	-121,4	-16,8	-156,4	18,8	104,6	-35,0
Disolución acuosa	β -HCH + ion azida (0,0)	-33,9	93,0	-66,2	-17,0	126,9	-32,3

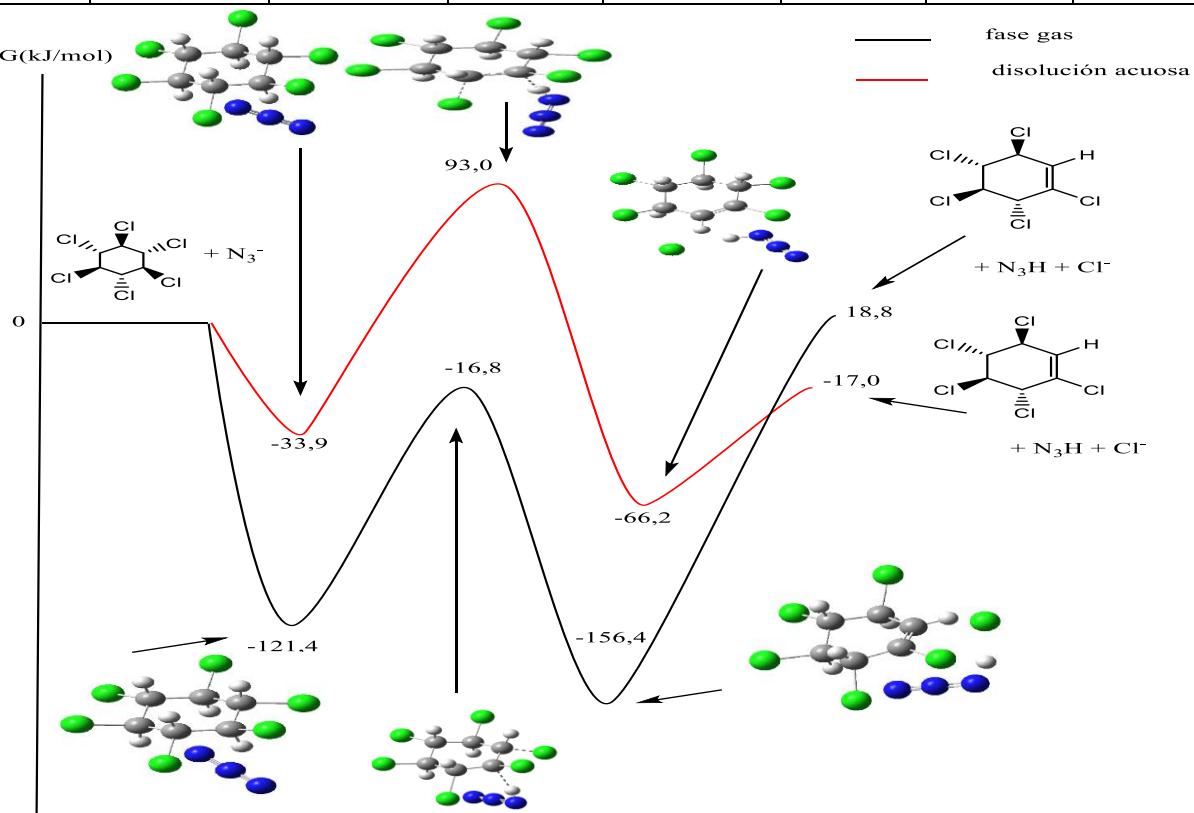


Figura 19. Diagrama energético de la eliminación de beta-HCH con azida.

La figura 19 muestra un comportamiento similar a la figura 17. No obstante, los productos son más inestables en la figura 19, por lo que la reacción no es tan exergónica. En fase gaseosa y en disolución acuosa se observa la salida simultánea del protón y del cloruro. Por tanto, se trata de un mecanismo de tipo E2.

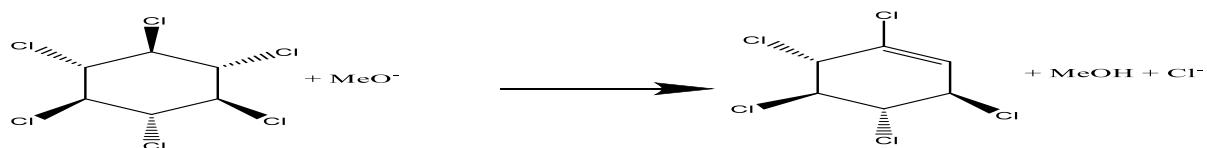


Figura 20. Reacción de eliminación de beta-HCH con ion metóxido.

Tabla 12. Energías libres (kJ/mol) de la eliminación de beta-HCH con ion metóxido.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	$\beta\text{-HCH} + \text{ion metóxido (0,0)}$	-199,5	-182,2	-198,1	-170,9	17,3	1,5
Disolución acuosa	$\beta\text{-HCH} + \text{ion metóxido (0,0)}$	-58,0	-32,0	-49,2	-164,4	26,0	8,8

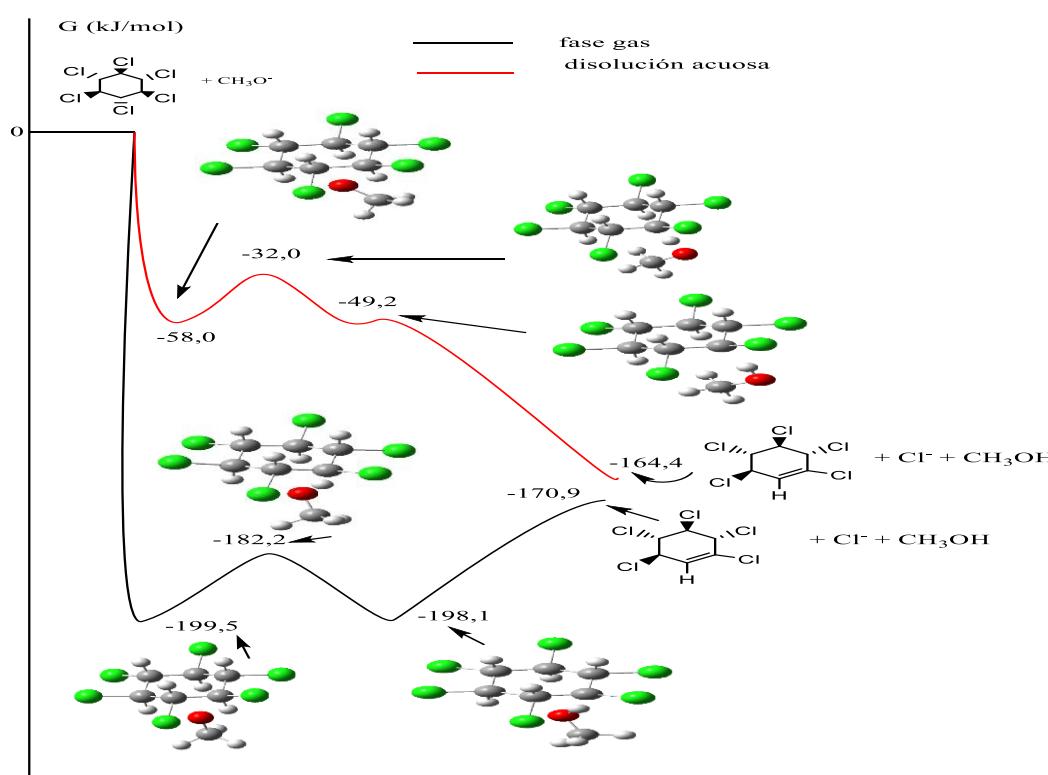


Figura 21. Reacción de eliminación de beta-HCH con ion metóxido.

Las estructuras obtenidas en fase gaseosa (figura 21) son más estables que en disolución. Debido a las mayores interacciones electrostáticas entre los dos reactivos a lo largo de la reacción. Además, se observa un mayor carácter exergónico para la fase gaseosa. Si bien, la

diferencia energética entre los productos es reducida (6,5 kJ/mol), en disolución acuosa, el anión metóxido se solvata más intensamente que el ion cloruro ya que el metóxido puede formar puentes de hidrógeno con el disolvente. Los productos obtenidos a partir del metóxido son mucho más estables que sus análogos con azida y acetato. El metóxido es una base más fuerte que las anteriores, por lo que presenta una termodinámica mucho más favorable. En ambas fases se produce la salida del protón y posteriormente la del cloruro. Por lo que se trata de un mecanismo de tipo E1cB. Las reacciones que siguen el mecanismo E1cB son aquellas con un estado de transición cuya energía sea muy reducida ya que en caso contrario no es posible formar un carbanión estable.

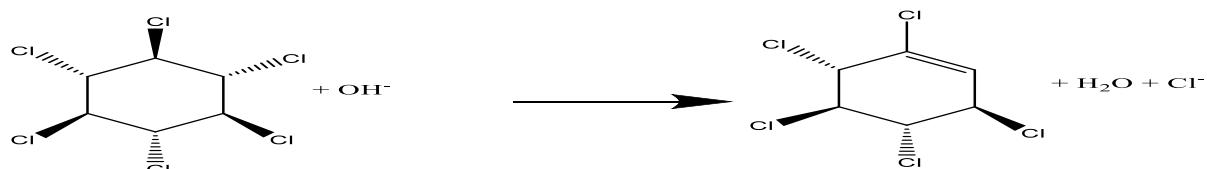


Figura 22. Reacción de eliminación de beta-HCH con ion hidróxido.

Tabla 13. Energía libre relativa (kJ/mol) de la eliminación de beta-HCH con ion hidróxido.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	$\beta\text{-HCH} + \text{ion hidróxido}$ (0,0)	-224,0	-207,0	-229,7	-205,6	17,0	-5,7
Disolución acuosa	$\beta\text{-HCH} + \text{ion hidróxido}$ (0,0)	-53,2	-24,5	-39,0	-159,5	28,7	14,2

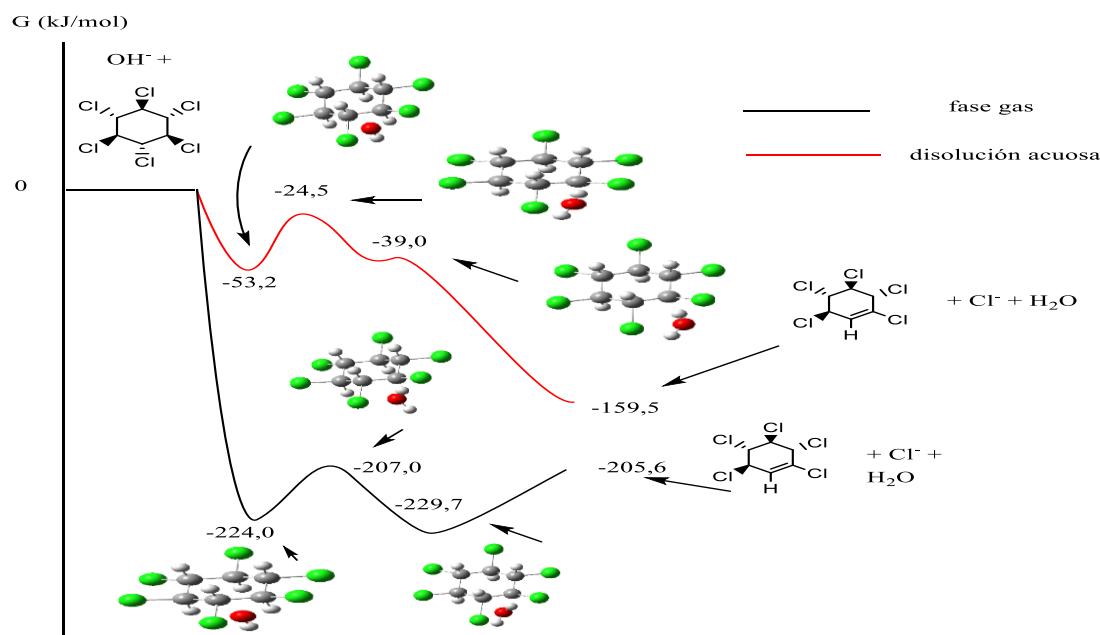


Figura 23. Gráfico de energía de la eliminación de beta-HCH con ion hidróxido.

Las reacciones en fase gaseosa/acuosa de beta-HCH con ion hidróxido (figura 23) muestran un comportamiento similar a las reacciones de la figura 21. El producto en fase gas obtenido con el hidróxido es más estable que su análogo con metóxido. Experimentalmente,¹³ la afinidad

protónica para el metóxido en fase gas es 434 kJ/mol frente a 499 kJ/mol para el hidróxido. La salida del protón y del cloruro no ocurre a la vez, por lo que se trata de un mecanismo de tipo E1cB. Para ello se tiene que formar un carbánion estable, lo cual tiene sentido puesto que el estado de transición observado en la figura 23, es el más estable de todas las eliminaciones estudiadas.

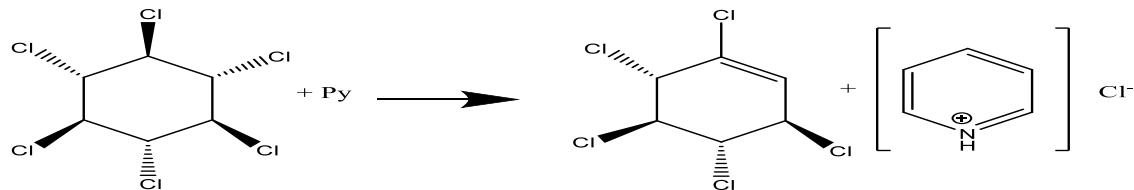


Figura 24. Reacción de eliminación de beta-HCH con piridina.

Tabla 14. Energías libres relativas (kJ/mol) de la eliminación de β -HCH con piridina.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	β -HCH + piridina (0,0)	-43,7	124,5	-27,2	512,0	168,2	16,5
Disolución acuosa	β -HCH + piridina (0,0)	-29,3	109,5	-56,5	22,9	138,8	-27,2

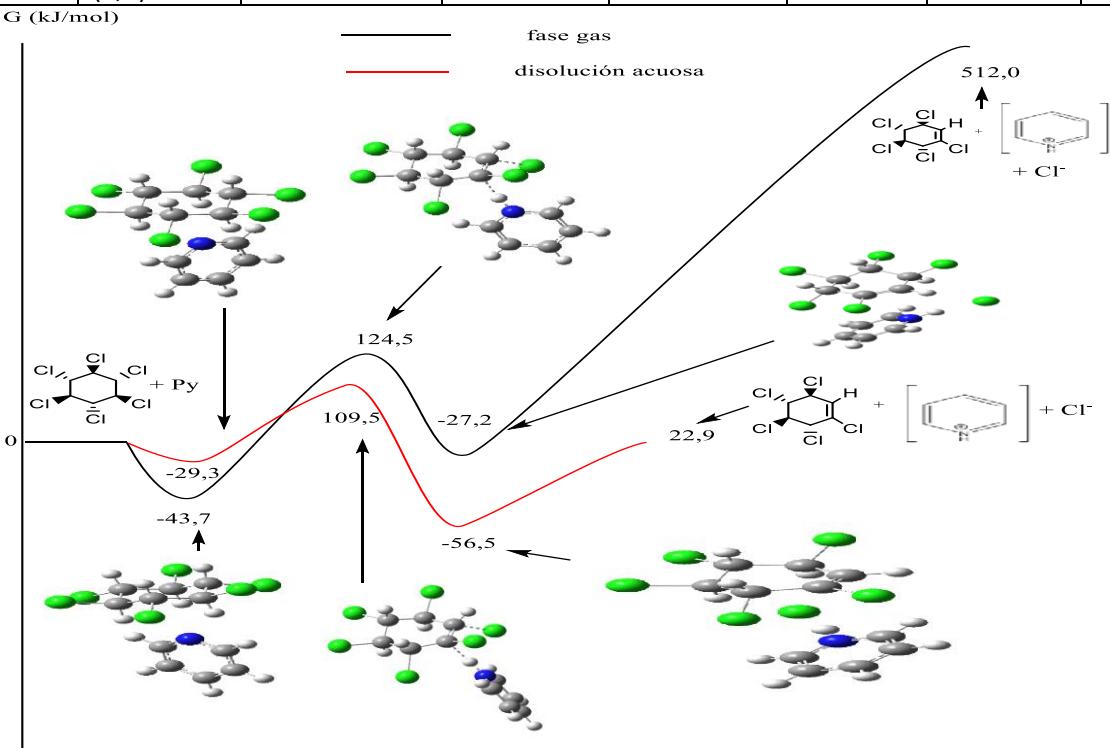


Figura 25. Diagrama de energía de la eliminación de beta-HCH con piridina.

La figura 25 mantiene el perfil energético en forma de W, pero las reacciones son endergónicas. Debe considerarse que la reacción de piridina con beta-HCH genera dos iones de cargas opuestas lo que implica un aumento de energía. La reacción en disolución es mucho más favorable termodinámicamente que la reacción en fase gaseosa debido a la estabilización que

el disolvente aporta sobre los iones generados. La salida del protón y del cloruro es simultánea. Razón por la cual, la reacción sigue un mecanismo de tipo E2.

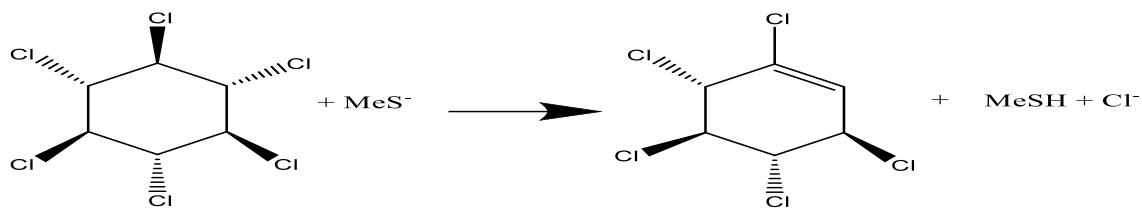


Figura 26. Reacción de eliminación de beta-HCH con metanotiolato.

Tabla 15. Energías libres (kJ/mol) de la eliminación de β -HCH con ion metanotiolato.

Condiciones	Reactivos (0,0)	Complejo prerreactivo	Estado de transición	Complejo posreactivo	Producto	ΔG^\ddagger (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)
Fase gas	β -HCH + ion metanotiolato (0,0)	-135,8	-51,2	-188,2	-32,3	84,6	-52,4
Disolución acuosa	β -HCH + ion metanotiolato (0,0)	-38,5	80,3	-96,0	-45,4	118,7	-57,5

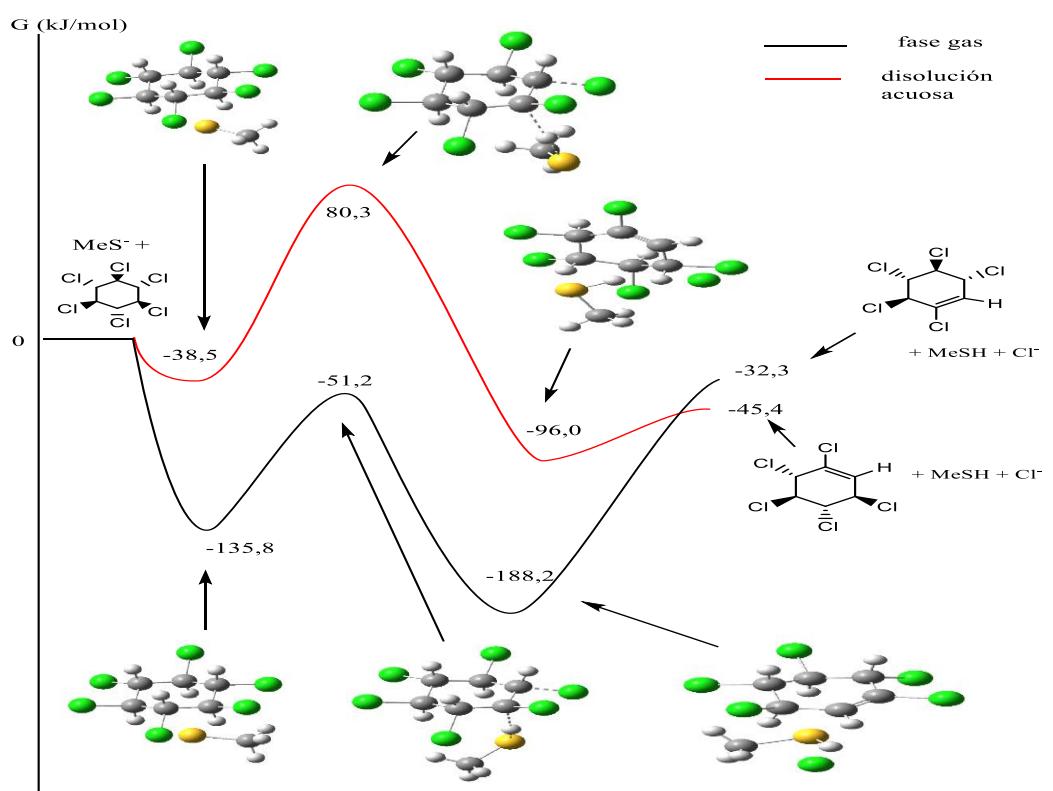


Figura 27. Gráfico de energía de la eliminación de beta-HCH con metanotiolato.

Las reacciones de la figura 27 muestran un comportamiento similar a las de la figura 23. No obstante, en las reacciones con metanotiolato, es más exergónica la reacción en disolución que en fase gaseosa. Presumiblemente debido a la presencia del metilo en el ion metanotiolato, que disminuye su estabilización por solvatación. El producto obtenido en la figura 27 es mucho más inestable que su análogo de la figura 23. Experimentalmente,¹³ la afinidad protónica en fase gas

es menor para el metanotiolato (384 kJ/mol) que para el metóxido (435 kJ/mol). La salida del protón y del cloruro es simultánea, por lo que se trata de un mecanismo de tipo E2.

Tabla 16. Datos experimentales de pKa.¹⁴

pK _a (H ₂ O)	Ácidos conjugados	Bases	pK _b (H ₂ O)	
4,76	CH ₃ COOH	CH ₃ COO ⁻	9,24	
4,72	HN ₃	N ₃ ⁻	9,28	
15,5	CH ₃ OH	CH ₃ O ⁻	-1,5	
14	H ₂ O (15)	HO ⁻	0,0	(15)
5,21	C ₅ H ₆ N ⁺ (piridinio)	C ₅ H ₅ N (piridina)	8,79	
10,33	CH ₃ SH (16)	CH ₃ S ⁻	3,67	(16)

Tabla 17. Energías de activación y de reacción calculadas (kJ/mol).

reactivos	fase	ΔG [‡] (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)	ΔG (Productos – reactivos)
ion acetato	gas	81,1	-53,8	-16,1
	gas	104,6	-35,0	18,8
	gas	17,3	1,5	-170,9
	gas	17,0	-5,7	-205,6
	gas	168,2	16,5	512,0
	gas	84,6	-52,4	-32,3
ion acetato	agua	98,0	-59,8	-42,1
	agua	126,9	-32,3	-17,0
	agua	26,0	8,8	-164,4
	agua	28,7	14,2	-159,5
	agua	138,8	-27,2	22,9
	agua	118,7	-57,5	-45,4

Cinética: OH⁻ < CH₃O⁻ < CH₃COO⁻ < CH₃S⁻ < N₃⁻ < Py. Termodinámica: OH⁻ < CH₃O⁻ < CH₃S⁻ < CH₃COO⁻ < N₃⁻ < Py. Así pues, en general se cumple el principio de Bell-Evans-Polanyi, aunque se produce una inversión entre los iones acetato y metanotiolato.

- 1) La inversión del acetato y el metanotiolato se explica al considerar que la termodinámica de una reacción de eliminación depende de la basicidad. Al ser más básico el metanotiolato es lógico que su energía de reacción sea menor que la del acetato. En cuanto a la cinética, el oxígeno es más electronegativo que el azufre por lo que debería estabilizar mejor la carga negativa, lo que dificulta la cesión de electrones (mayor barrera de activación) además es capaz de deslocalizar la carga negativa gracias a la resonancia pero el azufre es más grande por lo que soporta mejor la carga negativa en el anión. Como consecuencia de esto, el tiolato presenta una barrera de activación mayor que el acetato.
- 2) En general, las barreras de activación son más altas en disolución acuosa que en fase gaseosa. La solvatación estabiliza más los reactivos que el estado de transición (en los

primeros la carga está concentrada en un átomo, mientras que en los segundos está dispersa entre dos).

- 3) En general, las reacciones son más exergónicas en agua (acetato, azida, metanotiolato) que en fase gas. El metóxido y el hidróxido en disolución acuosa se solvatan más intensamente que el cloruro. Con piridina se forman dos iones de carga opuesta que generan una alta inestabilidad, por lo que la reacción es endergónica.
- 4) Según los datos experimentales de pKa en agua, la basicidad de mayor a menor es: OH⁻ > CH₃O⁻ > CH₃S⁻ > C₅H₅N > CH₃COO⁻ > N₃⁻. Según los cálculos de energías de activación para la eliminación de beta-HCH: OH⁻ > CH₃O⁻ > CH₃S⁻ > CH₃COO⁻ > N₃⁻ > C₅H₅N. Lo que indica que la piridina es menos reactiva en fase gas de lo esperado. Este resultado puede atribuirse al alto coste energético de la separación de cargas opuestas en fase gasea o el modelo del continuo.

Tabla 18. Datos cinéticos y termodinámicos (kJ/mol).

	SN2	SN2	E2	E2		SN2	E2
	ΔG‡ (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)	ΔG‡ (energía de activación)	ΔG (energía de reacción)	Complejo Prerreactivo	Complejo posreactivo	Complejo posreactivo
ion acetato (gas)	87,9	-80,8	81,1	-53,8	-150,9	-231,7	-204,5
ion azida (gas)	79,2	-92,3	104,6	-35,0	-127,1	-219,4	-156,4
ion metóxido (gas)	42,1	-195,2	17,3	1,5	-199,5	-394,3	-198,1
ion hidróxido (gas)	51,7	-196,3	17,0	-5,7	-224,0	-420,3	-229,7
piridina (gas)	195,8	77,9	168,2	16,5	-44,3	33,6	-27,2
ion metanotiolato (gas)	68,1	-72,1	84,6	-52,4	-136,7	-208,9	-188,2
ion acetato (agua)	97,1	-97,4	98,0	-59,8	-46,0	-143,4	-105,3
ion azida (agua)	100,0	-99,1	126,9	-32,3	-35,3	-134,4	-66,2
ion metóxido (agua)	58,8	-218,6	26,0	8,8	-58,0	-276,7	-49,2
ion hidróxido (agua)	70,6	-205,2	28,7	14,2	-53,2	-258,2	-39,0
piridina (agua)	158,9	-25,7	138,8	-27,2	-29,3	-55,0	-56,5
ion metanotiolato (agua)	91,0	-132,9	118,7	-57,5	-38,5	-171,4	-96,0

Con la tabla 18 se concluye:

- 1) Las energías de los complejos posreactivos en las reacciones de sustitución y en las de eliminación son diferentes. En todos los casos es más estable el complejo posreactivo de sustitución con la excepción de la piridina en fase gas.
- 2) Las eliminaciones presentan barreras de activación menores que las sustituciones excepto en la azida y el metanotiolato. Las sustituciones son más exergónicas que las eliminaciones con la excepción de la piridina en disolución.

Conclusiones:

El isómero de HCH más estable es el alfa, mientras que el más inestable es el dseta.

El isómero beta no sufre eliminaciones anti debido a la estereoquímica relativa trans de los cloros vecinos, por lo que la primera deshidrocloración es más desfavorable que para el resto de isómeros de HCH

Las sustituciones estudiadas son termodinámicamente favorables con la excepción de la piridina en fase gas, pero las barreras de activación son más elevadas en disolución acuosa. La mayoría de los nucleófilos estudiados concentran su carga en un átomo. El estado de transición de la S_N2 presenta una carga parcial en un átomo del nucleófilo y otra sobre el cloruro. Al estar más dispersa la carga, la solvatación del estado de transición es menor.

En general, las eliminaciones estudiadas son termodinámicamente favorables, pero las barreras de activación son más elevadas en disolución acuosa. La basicidad se reduce en el modelo del continuo por la menor intensidad de las interacciones entre el protón y la base.

Todas las sustituciones estudiadas siguen un mecanismo tipo S_N2, mientras que las eliminaciones oscilan entre el mecanismo E2 y el E1cB. Para que la eliminación siga un mecanismo E1cB se requiere la formación de un carbanión relativamente estable, en caso contrario, el mecanismo escogido será E2.

En general, la cinética sigue la tendencia: CH₃O⁻ < OH⁻ < CH₃S⁻ < N₃⁻ < CH₃COO⁻ < Py. La piridina es el único nucleófilo estudiado cuya carga es neutra, por lo que es el más débil. El acetato presenta carga, pero la dispersa entre los dos átomos. La azida presenta carga pero la dispersa entre dos átomos de nitrógeno. El metanotiolato presenta carga, pero la electronegatividad del azufre es menor que la del nitrógeno por lo que su nucleofilia aumenta. El hidróxido tiene un átomo de oxígeno, que es más pequeño que el azufre, por lo que soporta peor una carga negativa completa que el azufre. El hidróxido tiene un comportamiento más básico. El metóxido es similar al hidróxido, pero incluye un grupo metilo que le permite deslocalizar su carga, lo que dificulta la interacción con el disolvente y favorece la interacción con el HCH. La nucleofilia se ve afectada por el disolvente, en este trabajo se ha considerado el agua (disolvente polar prótico). La tendencia observada sigue siendo: CH₃O⁻ < OH⁻ < CH₃S⁻ < N₃⁻ < CH₃COO⁻ < Py. Pero las barreras de activación aumentan. Los nucleófilos aniónicos tienen la carga concentrada en un átomo, pero al formarse el estado de transición la carga se deslocaliza, por lo que la solvatación es menor (mayores barreras de activación).

Los datos de energía libre de Gibbs de activación y reacción muestran que las sustituciones están más favorecidas termodinámicamente que las eliminaciones, pero la cinética es más favorable para las eliminaciones. Por este motivo, en la práctica no se observa la sustitución. Probablemente puedan obtenerse los productos de sustitución usando bases más débiles y disolventes polares apróticos.

Bibliografía:

- (1) Vega, M.; Romano, D.; Uotila, E. Lindane (persistent organic pollutant) in the EU [online]. **2016**; [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/571398/IPOL_STU\(2016\)571398_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/571398/IPOL_STU(2016)571398_EN.pdf)
- (2) Vijgen, J.; Abhilash, P. C.; Li, Y. F.; Lal, R.; Forter, M.; Torres, J.; Singh, N.; Yunus, M.; Tian, C.; Schaffer, A.; Weber, R. Hexachlorocyclohexane (HCH) as new Stockholm Convention POPs—A global perspective on the management of lindane and its waste isomers. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2011**, 18, 152-62
- (3) Gobierno de Aragón. Plan estratégico de lucha integral contra la contaminación de los residuos generados por la fabricación de Lindano en Aragón. Versión **diciembre 2016**. http://www.stoplindano.es/app/uploads/2019/10/PLAN_ESTRATEGICO_LUCHA_LINDANO_201612_v1.pdf
- (4) Ukisu, Y.; Miyadera, T. Dechlorination of hexachlorocyclohexanes with alkaline 2-propanol and a palladium catalyst. *J. Hazard. Mater.* **2005**, 122, 1-6.
- (5) Willet, K. L.; Ulrich, E. M.; Hites, R. A. Differential Toxicity and Environmental Fates of Hexachlorocyclohexane Isomers. *Environ. Sci. Technol.* **1998**, 32, 2197-2207.
- (6) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Ciosowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2009**.
- (7) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157-167.
- (8) V. Umadevi, N. Santhanamoorthi, L. Senthilkumar, *Comput. Theor. Chem.* **2014**, 1049, 55-61.
- (9) Y. K. Kang, H. S. Park, *Chem. Phys. Lett.* **2018**, 702, 82-89.
- (10) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 1104-1108.

- (11) Zdravkovski, Z. Theoretical study of the stability of hexachloro and hexafluorocyclohexane isomers. *Bull. Chem. Technol. Maced.* **2004**, 23, 131-137.
- (12) Bescós Viñuales Alicia; Modelización de reacciones de deshidrocloración de residuos de fabricación de lindano; Trabajo de fin de grado Universidad de Zaragoza Facultad de Ciencias; Zaragoza; **2019**.
- (13) Bartmess, J. E.; Scott, J. A.; McIver, R. T. Jr. "Scales of acidities in the gas phase from methanol to phenol". *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6046.
- (14) Chemical data pKa: water. (accessed July 16, 2020) <https://www2.chem.wisc.edu/areas/organic/index-chem.htm>
- (15) Kreevoy, M.M.; Eichinger, B.E; Stary, F.E; Katz, E.A. Sellstedt, J.H.J. *Org. Chem.* 1964, 29, 1641-1642. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo01029a515>
- (16) Silverstein, T.P.; S.T.J. *Chem. Educ.* 2017, 94, 690-695. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jchemed.6b00623>

Anexo 1:

Con el objetivo de entender mejor la reacción de sustitución nucleófila se procede a explicar algunos conceptos de interés.

Existen dos tipos de sustitución nucleófila:

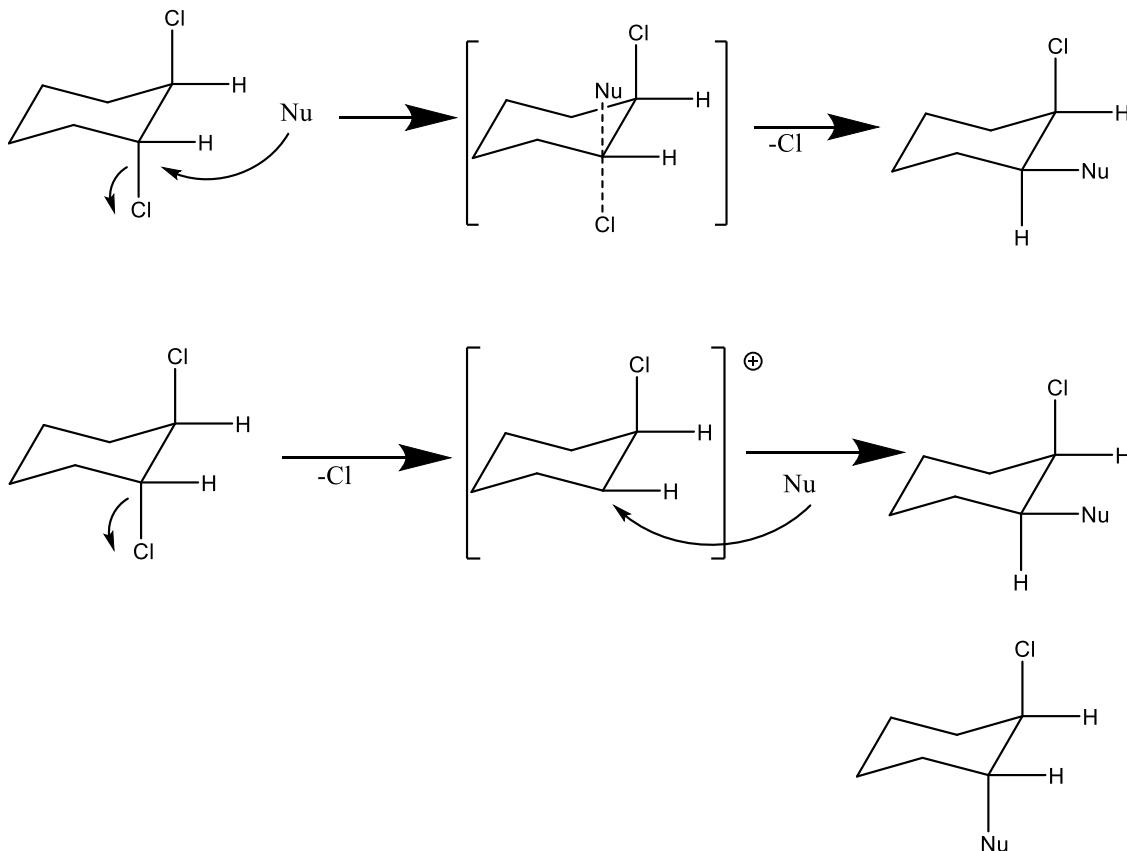


Figura 28. Mecanismo de las dos sustituciones nucleófilas.

La figura 28 consta de dos partes: la primera representa el mecanismo de una sustitución nucleófila dos mientras que la segunda representa el mecanismo de una sustitución nucleófila uno. La expresión Nu se refiere a un nucleófilo genérico. En la sustitución nucleófila uno (la que da dos productos), ambos productos están en la misma proporción (50%).

Tabla 19. Características de las sustituciones nucleófilas.

	S_N1	S_N2
Mecanismo	Dos pasos	Un paso
Nucleófilo	No afecta	Cuanto más fuerte más rápido
Cinética	Primer orden	Segundo orden
Grupo saliente	Bases débiles	Bases débiles
Tipo de carbono	Cuanto más sustituido mejor	Cuanto menos sustituido mejor

Disolvente	Favorecida por disolventes polares prócticos	Inhibida por disolventes polares prócticos
Estereoquímica	Racemización	Inversión

Como puede apreciarse, en la primera reacción se produce inversión mientras que en la segunda se produce racemización, lo cual indica concordancia entre la tabla 19 y la figura 28. Se ha indicado el estado de transición de ambas reacciones, no obstante, en la S_N2 no suele observarse puesto que la reacción transcurre en un único paso. En la S_N1 se tiene que formar un carbocatión relativamente estable por lo que si se llega a formar el estado de transición.

Si se analizan sus diagramas de energía:

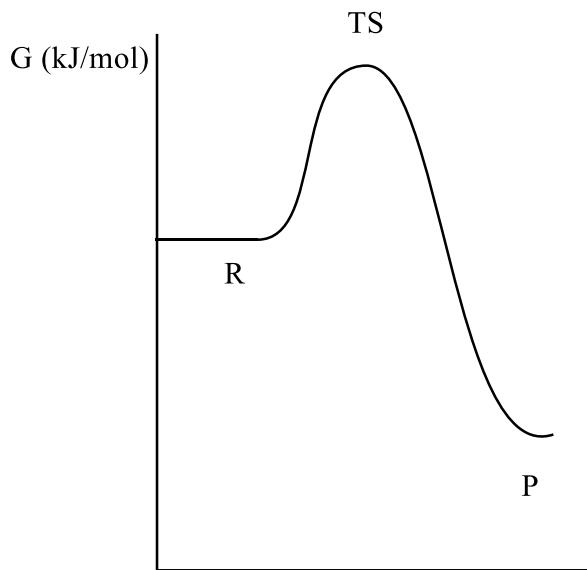


Figura 29. Diagrama de energía S_N2 .

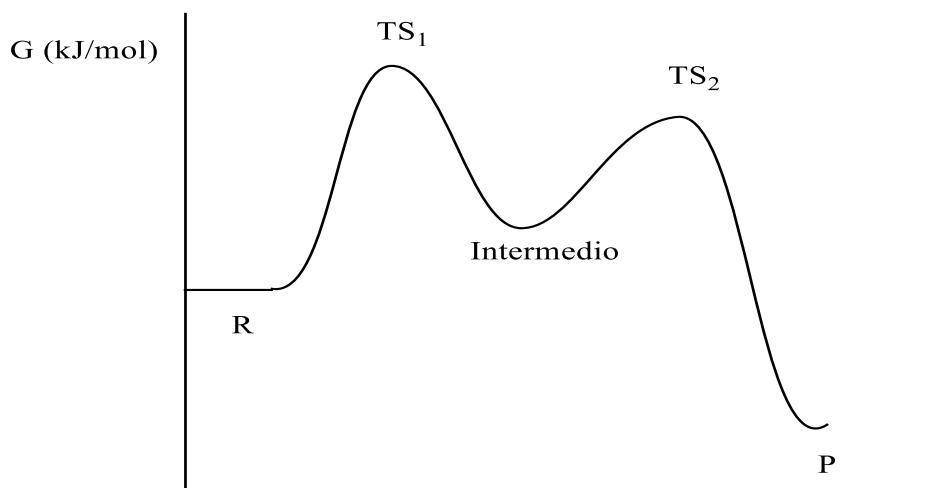


Figura 30. Diagrama de energía S_N1 .

Se puede apreciar que en el perfil energético de la S_N2 (figura 29) hay tres datos de interés (reactivos R, estado de transición TS y productos P), mientras que en la S_N1 (figura 30) además

de los tres anteriores se forma un carbocatión (intermedio) y otro estado de transición correspondientes a la entrada del nucleófilo en el carbocatión.

Todas las sustituciones estudiadas en fase gas y en disolución acuosa han dado un único producto en el que el nucleófilo ocupa una posición axial (el cloruro que abandona el sistema estaba en ecuatorial) lo que permite hablar de una inversión. Esto sugiere que las sustituciones estudiadas son de tipo dos.

No obstante, los diagramas de energía presentan un perfil distinto al de la S_N2 (figura 31) de la gráfica anterior. Esto es debido a que la molécula y el nucleófilo se aproximan hasta alcanzar un mínimo de energía (complejo prerreactivo CPre), para que pueda alcanzar un estado de transición tiene que superar una barrera energética tras la cual formará otro complejo (complejo posreactivo CPos), la separación de este complejo para dar los productos requiere energía.

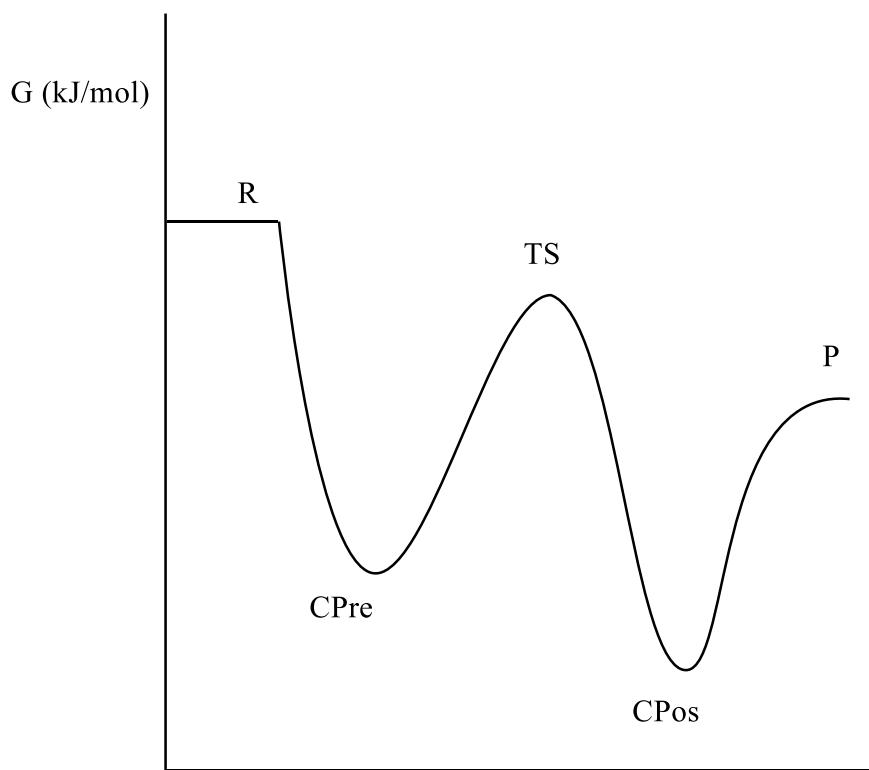


Figura 31. Diagrama de energía “mejorado”.

Las reacciones de sustitución compiten con las reacciones de eliminación lo que hace necesario un estudio sobre la eliminación.

Anexo 2:

Para comprender mejor la reacción de eliminación, se van a explicar algunos conceptos de interés:

Si bien existen dos tipos de reacciones de eliminación (E2 y E1), en el apartado anterior se planteaba que las sustituciones estudiadas son de tipo dos por lo que existirá competencia con la E2 y no con la E1, motivo por el cual se descarta ésta última. Esto viene reforzado por trabajos anteriores.¹²

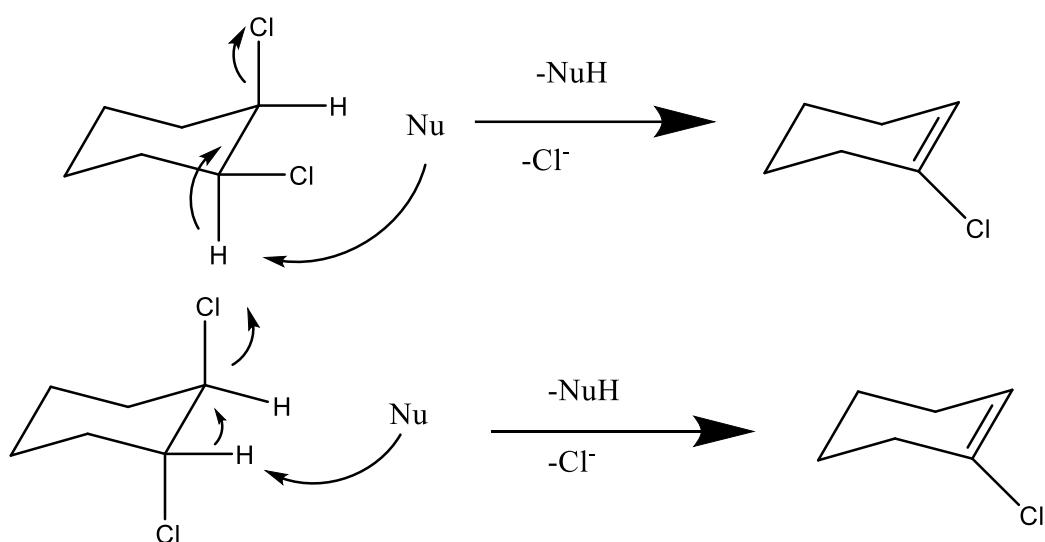


Figura 32. Reacción E2 anti y syn.

La E2 transcurre en una única etapa, el nucleófilo extrae el protón al mismo tiempo que se forma el doble enlace y el cloruro abandona el sistema. Si el ataque del nucleófilo sucede por la misma cara por la que sale el cloruro, se habla de eliminación syn (figura 32). Si se produce por caras opuestas, se habla de adición anti (figura 32).

Puede ocurrir que se genere un carbanión a modo de intermediario, a través del cual el cloruro abandone el sistema, en cuyo caso se habla de mecanismo E1cB (figura 33).

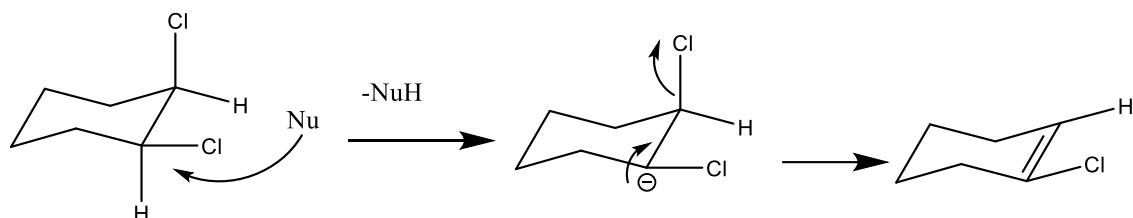


Figura 33. Eliminación E1cB en anti.

Si se analiza el perfil energético de la E_2 , se observan tres zonas de interés (figura 34): reactivos, estado de transición y productos.

Si se analizan sus diagramas de energía:

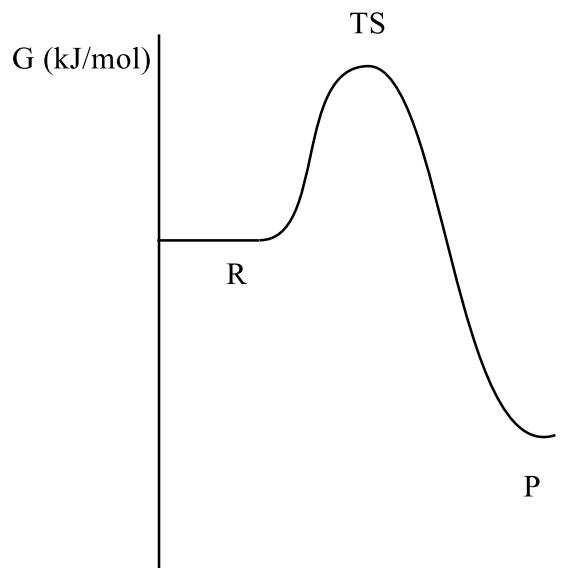


Figura 34. Diagrama de energía E_2 .

No obstante, sucede lo mismo que en el perfil de la S_N2 , la aproximación de los reactivos acaba formando un mínimo de energía (complejo prerreactivo) y requiere superar una barrera energética para alcanzar el estado de transición, tras el que forma el complejo posreactivo, se necesitará energía para romperlo y obtener los productos. Tal y como se indica en la figura 35.

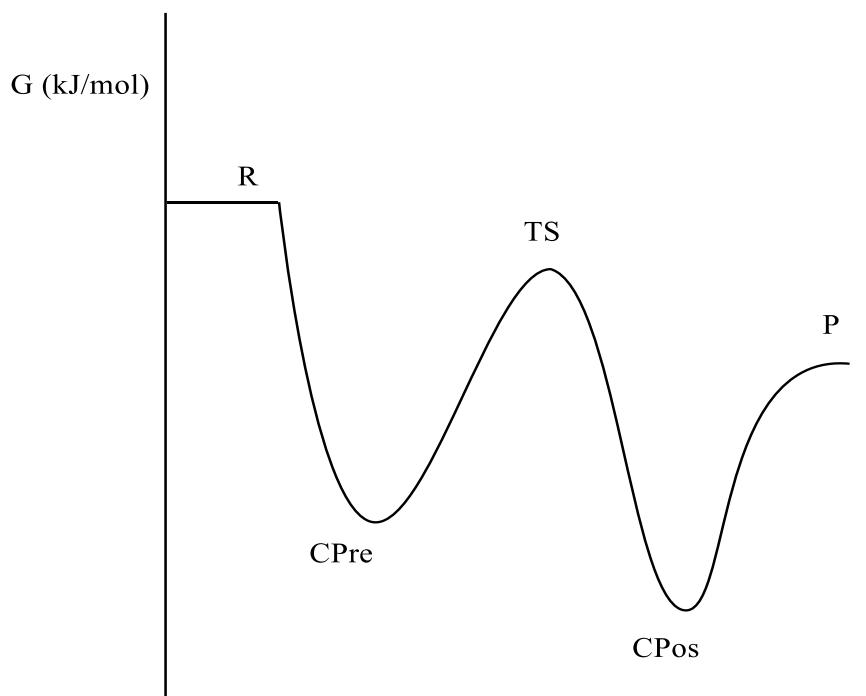


Figura 35. Diagrama de energía “mejorado”.

Anexo 3:

El objetivo de este anexo es explicar el origen de los datos usados en las tablas.

Para elaborar las tablas 1 y 2, se han calculado con Gaussian los datos momento dipolar, energía electrónica y energía libre de Gibbs para los isómeros del HCH en fase gas y en fase seca. Tomando como referencia el isómero alfa aaeeee, se restan las energías electrónicas de cada isómero con el isómero referencia y así se obtiene la energía relativa en Hartrees, para obtenerla en kJ/mol multiplicar por 2625,5 es el factor de conversión de Hartree a kJ/mol.

Para obtener la energía libre de Gibbs relativa repetir el proceso, pero esta vez con las energías libres de Gibbs en lugar de las energías electrónicas.

Para obtener los datos de las tablas correspondientes a sustituciones nucleófilas y eliminaciones se calculan con Gaussian los complejos prerreactivos, posreactivos, estados de transición, productos y nucleófilos en fase gas y en disolución acuosa. Lo que aparece reflejado en la figura 36 y en la figura 37.

nucleófilo	nucleófilo agua	transición e2	transición e2agua	transición sn2	transición sn2agua	producto e2	producto e2agua	producto sn2	producto sn2agua
acetato									
-228,5008149	-228,60649160	-3221,94433317	-3222,01498000	-3221,94183200	-3222,01532890	-2532,59106975	-2532,59810005	-2761,67870508	-2761,69098356
-228,4796590	-228,58480300	-3221,83050200	-3221,90226400	-3221,77665400	-3221,89968800	-2532,52912900	-2532,53626300	-2761,55501800	-2761,56720500
azida									
-164,21257511	-164,31259467	-3157,63597764	-3157,70544651	-3157,64784333	-3157,71622057	-2532,59106975	-2532,59810005	-2697,39174891	-2697,40291935
-164,21994300	-164,31999400	-3157,56203500	-3157,63101000	-3157,56649900	-3157,63542200	-2532,52912900	-2532,53626300	-2697,30692400	-2697,31781600
metóxido									
-115,08134612	-115,19760017	-3108,56775991	-3108,63808679	-3108,55817017	-3108,62561941	-2532,59106975	-2532,59810005	-2648,31784294	-2648,33038044
-115,06684000	-115,18252500	-3108,46532800	-3108,53362000	-3108,44939200	-3108,51572400	-2532,52912900	-2532,53626300	-2648,20158700	-2648,21422400
oh									
-75,78469996	-75,91802276	-3069,28055519	-3069,35562985	-3069,26733144	-3069,33962149	-2532,59106975	-2532,59810005	-2609,04410598	-2609,04925366
-75,79218500	-75,92538200	-3069,20238300	-3069,27865100	-3069,18314900	-3069,25564100	-2532,52912900	-2532,53626300	-2608,95391000	-2608,96131200
piridina									
-248,23796998	-248,243881	-3241,60754200	-3241,63047636	-3241,59728681	-3241,62281664	-2532,59106975	-2532,59810005	-2781,21646376	-2781,29974152
-248,17605900	-248,181960	-3241,45448200	-3241,47814000	-3241,44165600	-3241,46565900	-2532,52912900	-2532,53626300	-2781,05413400	-2781,13623200
dolato									
-438,10311251	-438,20959177	-3431,53959869	-3431,60731568	-3431,54626377	-3431,61788771	-2532,59106975	-2532,59810005	-2971,29900913	-2971,31066855
-438,08949000	-438,19538200	-3431,44022100	-3431,60731568	-3431,44129900	-3431,51200000	-2532,52912900	-2532,53626300	-2971,18666700	-2971,19859400

Figura 36. Datos de energía (Hartree) de los nucleófilos, estados de transición, productos de sustitución, producto de eliminación en fase gas y en disolución acuosa.

minimoinicioe2	minimoinicio2agua	minimoinicio2n2	minimoinicio2agua	minimofinale2	minimofinale2agua	minimofinalsn2	minimofinalsn2agua
acetato							
-3221,98	-3222,05	-3221,98	-3222,05	-3222,00	-3222,07	-3222,01	-3222,09
-3221,86	-3221,94	-3221,86	-3221,94	-3221,88	-3221,96	-3221,89	-3221,97
azida							
-3157,68	-3157,75	-3157,68	-3157,75	-3157,69	-3157,77	-3157,71	-3157,79
-3157,60	-3157,68	-3157,60	-3157,68	-3157,62	-3157,70	-3157,63	-3157,71
metóxido							
-3108,57	-3108,65	-3108,57	-3108,65	-3108,57	-3108,64	-3108,65	-3108,73
-3108,47	-3108,54	-3108,47	-3108,54	-3108,47	-3108,54	-3108,54	-3108,62
oh							
-3069,29	-3069,37	-3069,29	-3069,37	-3069,29	-3069,36	-3069,36	-3069,44
-3069,20	-3069,28	-3069,20	-3069,28	-3069,21	-3069,28	-3069,27	-3069,36
piridina							
-3241,67	-3241,68	-3241,67	-3241,68	-3241,67	-3241,69	-3241,64	-3241,69
-3241,52	-3241,53	-3241,52	-3241,53	-3241,52	-3241,54	-3241,49	-3241,53
tiolato							
-3431,57	-3431,65	-3431,57	-3431,65	-3431,59	-3431,67	-3431,60	-3431,70
-3431,47	-3431,55	-3431,47	-3431,55	-3431,49	-3431,58	-3431,49	-3431,60

Figura 37. Datos de energía (Hartree) de los IRC (fase gas y disolución acuosa): mínimo inicio se refiere al complejo prerreactivo y mínimo final se refiere al complejo posreactivo.

Tabla 20. Datos de energía (Hartree) para productos no derivados del HCH.

Productos no derivados del HCH	Energía electrónica
cloruro	-460,27
cloruro (agua)	-460,38
agua	-76,42
agua (agua)	-76,43
ácido acético	-229,06
ácido acético (agua)	-229,07
ácido hidrazoico	-164,76
ácido hidrazoico (agua)	-164,77
metanol	-115,70
metanol (agua)	-115,71
Ion piridinio	-248,60
Ion piridinio (agua)	-248,69
metanotiol	-438,67
metanotiol (agua)	-438,68

Los datos de la tabla 20 se utilizan en el cálculo de la energía del producto de eliminación, se les ha asignado el nombre de nucleófilo protonado. En las figuras 36 y 37, el primer dato de cada columna corresponde a la suma de energía electrónica, el segundo dato de cada columna hace referencia a los términos de corrección para el cálculo de energías libres de Gibbs.

Una vez obtenidos se hacen las siguientes operaciones para obtener energías relativas (kJ/mol):

Referencia: isómero beta + nucleófilo

Estado de transición: $2625,5^*(\text{estado de transición} - \text{referencia})$

Complejo prerreactivo: $2625,5^*(\text{mínimo inicio} - \text{referencia})$

Complejo posreactivo: $2625,5^*(\text{mínimo final} - \text{referencia})$

Producto: Si es un producto de sustitución nucleófila $2625,5^*(\text{producto} + \text{cloruro} - \text{referencia})$ Si es un producto de eliminación $2625,5^*(\text{producto} + \text{cloruro} + \text{nucleófilo protonado} - \text{referencia})$

ΔG^\ddagger : Estado de transición – complejo prerreactivo.

ΔG : Complejo posreactivo – complejo prerreactivo.

Análogo en disolución acuosa.