



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Estudio computacional de reacciones de sustitución
nucleofílica: mecanismos S_N^1 y S_N^2 .**

Autor: Marta Gómez Rodríguez

Tutor/es: Víctor M. Rayón Rico

ÍNDICE

1. Resumen-Abstract	5
2. Introducción.....	7
2.1. Sustitución nucleófila S_N^2	8
2.2. Sustitución nucleófila S_N^1	8
2.3. Competencia de los mecanismos	9
3. Objetivos y plan de trabajo.....	13
3.1. Objetivos.....	13
3.2. Plan de trabajo.....	13
4. Metodología.....	15
4.1. Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.....	15
4.2. Aproximación de Born-Oppenheimer.....	16
4.3. Superficie de energía potencial (SEP)	17
4.4. Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica Ψ_e	19
4.4.1. Mecánica molecular.....	19
4.4.2. Mecánica cuántica	19
4.5. Teoría del funcional de la densidad (DFT).....	21
4.6. Funciones base.....	22
4.7. Influencia del disolvente: métodos de continuo implícitos.....	23
5. Resultados.....	25
5.1. Consideraciones previas. Mecanismos de reacción.....	25
5.2. Reacción en fase gas.....	27
5.2.1 Geometrías.....	27
5.2.2. Energías de reacción.....	31
5.2.3. Bondad de los resultados teóricos	35

5.3. Solvatación.....	37
5.3.1. Consideraciones previas	37
5.3.2. Geometrías.....	37
5.3.3. Energías de solvatación	40
5.4. Reacción en disolución	41
5.4.1. Energías de reacción.....	41
6. Conclusiones.....	45
7. Bibliografía.....	47
8. Listado de tablas y figuras	49
8.1. Tablas.....	49
8.2. Figuras	50
9. Apéndice.....	51

1. Resumen-Abstract

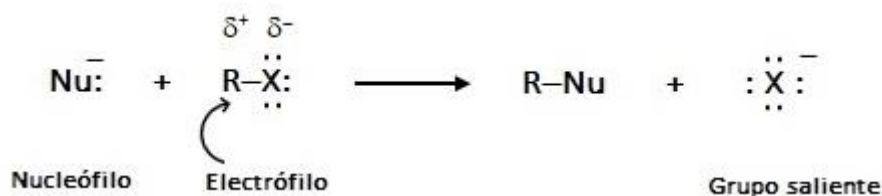
Los halogenuros de alquilo presentan dos reacciones características: reacciones de sustitución y reacciones eliminación. Por su parte, las reacciones de sustitución (llamadas reacciones de sustitución nucleofílica) pueden llevarse a cabo a través de dos mecanismos: S_N^1 y S_N^2 . En este Trabajo de Fin de Grado se ha estudiado mediante métodos mecanocuánticos ambos mecanismos para la reacción de halogenuros de metilo y tert-butilo con el anión cianuro. El estudio se ha llevado a cabo en primer lugar en fase gas y posteriormente en fase condensada usando agua como disolvente. Los resultados obtenidos en fase gas están en buen acuerdo con los datos experimentales de los que disponemos e indican que el mecanismo S_N^1 está claramente desfavorecido frente al S_N^2 . En disolución acuosa el camino S_N^2 sigue siendo el más favorable para el metilo, pero desaparece, por el contrario, para el tert-butilo, cuyo único mecanismo de reacción viable es el S_N^1 . Los cálculos predicen una mayor velocidad de reacción al bajar en el grupo. Por último, la exergonicidad de los productos de reacción disminuye al pasar del cloro al bromo para aumentar de nuevo, y alcanzar su valor máximo, con el yodo.

Alkyl halides undergo two main types of reactions: substitution and elimination. Substitution reactions, in turn, can follow two different mechanisms: S_N1 and S_N2 . In this End of Degree Project we have carried out a quantum mechanical study on the nucleophilic substitution reactions between methyl and tert-butyl halides with cyanide. We have considered both mechanistic models in order to find the most favourable path for each substrate. We have carried out the calculations both in the gas phase and in aqueous solution. Our results, which are in agreement with available experimental results, show that S_N2 is the most favourable mechanism in the gas phase both for methyl and tert-butyl. In solution, S_N1 still holds for methyl halides. However, this mechanism is no longer available to tert-butyl whose only mechanistic path is S_N1 . Our results indicate that reaction rate increases when decreasing in the group. Besides, exergonicity decreases from chlorine to bromine but increases again for iodine where it acquires its highest value.

2. Introducción

Los halogenuros de alquilo son compuestos con un átomo de halógeno unido a un átomo de carbono con hibridación sp^3 . Se trata de cadenas carbonadas en las que el sustituyente principal es el halógeno. El enlace C–X es un enlace polar debido a la mayor electronegatividad del halógeno frente al carbono, la densidad electrónica a lo largo del enlace se desplaza hacia el halógeno, dándole una carga parcial negativa (δ^-) frente a la positiva del carbono (δ^+). Cuanto más electronegativo es el átomo de halógeno, mayor es la polarización entre el enlace C–X. Este hecho implica que el carbono se comporta como centro electrófilo susceptible a especies con gran densidad electrónica, es decir, a nucleófilos.

Una de las reacciones más características de los halogenuros de alquilo es la sustitución nucleofílica (Carey, 2014), (Hart, 2007), (McMurry, 2012) y (Vollhardt, 2008). En una reacción de sustitución un reactivo nucleófilo ataca un centro de densidad electrónica baja. La reacción evoluciona gracias a la presencia sobre dicho centro electrofílico de un buen grupo saliente produciéndose su sustitución, es decir, se produce la sustitución del halógeno.



Esquema 1. Mecanismo general de sustitución nucleofílica en halogenuros de alquilo.

Las reacciones de sustitución nucleofílica pueden transcurrir a través de dos mecanismos diferentes: mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular y unimolecular. Se trata de dos mecanismos competitivos y existen diversos factores que hacen favorable uno frente al otro, tales como el tipo de sustrato, el nucleófilo, el disolvente y el grupo saliente.

A continuación, se explican las características generales más importantes de ambos mecanismos, aunque se detallarán más adelante aspectos mecanísticos necesarios para comprender la finalidad de este trabajo.

2.1. Sustitución nucleófila S_N²

Tomemos la siguiente reacción a una temperatura y unas concentraciones de los reactivos dadas: $\text{CH}_3\text{Br} + \text{OH}^- \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{Br}^-$

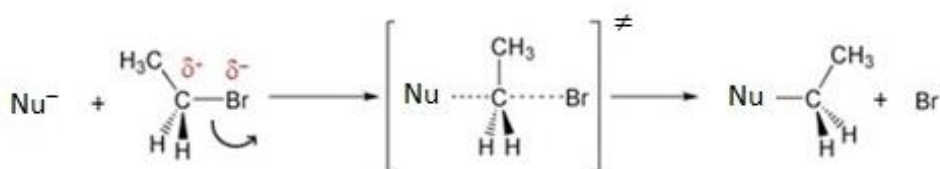
Experimentalmente se ha observado que al aumentar la concentración de OH^- hay un aumento en la velocidad de reacción, de la misma manera que si se aumenta la concentración de CH_3Br , es decir, la velocidad de la reacción depende linealmente de las concentraciones de ambos reactivos:

$$v = k_r[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$$

Se trata de una cinética de orden dos.

La reacción transcurre mediante un mecanismo concertado en el que se produce el ataque directo del nucleófilo sobre el carbono del halogenuro de alquilo por la cara opuesta al halógeno. Esto conduce a un estado de transición en el que se está formando enlace C–OH a la vez que se rompe el enlace C–Br y puede representarse como una estructura en la que el carbono está parcialmente unido al –OH y al –Br.

Este proceso conduce a la inversión de la configuración del carbono debido a que el nuevo enlace C–OH se forma por el lado contrario del carbono al que ocupaba el grupo saliente. La S_N² es una reacción estereoespecífica, forma un sólo estereoisómero.



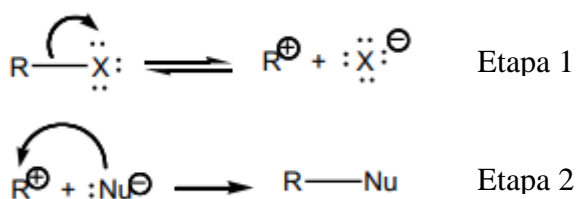
Esquema 2. Mecanismo general de la S_N². Los reactivos pasan por un estado de transición para llegar finalmente a los productos.

2.2. Sustitución nucleófila S_N¹

Suponiendo ahora la reacción entre el bromuro de *t*-butilo y el grupo hidroxilo se observa un hecho diferente. Al aumentar la concentración de *t*-but se observa un aumento en la velocidad, pero al aumentar la concentración de OH^- la velocidad no varía, es decir, la velocidad es independiente de la concentración de OH^- y solo depende de la concentración de *t*-butBr. Se dice que es una reacción de orden uno:

$$v = k_r[CH_3Br]$$

El mecanismo que sigue la reacción es distinto al bimolecular ya que no se lleva a cabo mediante un mecanismo concertado: en una primera etapa el bromuro de *t*-butilo se disocia lentamente para dar un carbocatión, por tanto, se produce la pérdida del grupo saliente antes del acercamiento del nucleófilo. Este carbocatión se combina en una segunda etapa con un ion hidróxido para generar alcohol *t*-butílico. Es decir, la reacción transcurre por dos etapas diferentes con dos constantes de velocidad diferentes (k_1 y k_2). La velocidad global de la reacción solo depende de la concentración de *t*-butBr por lo que está determinada por la ruptura del enlace C–Br para formar el carbocatión (etapa limitante).



Esquema 3. Mecanismo general de la S_N^1 .

La estereoquímica de S_N^1 es más compleja que en S_N^2 puesto que la formación del carbocatión implica que este sea plano y el nucleófilo puede atacar por las dos caras del plano dando lugar a una mezcla de estereoisómeros.

Como se ha comentado anteriormente se trata de mecanismos competitivos que dependen de distintos factores como la estructura del derivado halogenado, la reactividad del nucleófilo, el disolvente y la naturaleza del grupo saliente. Por tanto, si se favorece un mecanismo se impide el otro.

2.3. Competencia de los mecanismos

Mecanismo S_N^2

- Naturaleza del sustrato.

El mecanismo de sustitución nucleófila bimolecular se produce por el ataque del nucleófilo sobre el carbono electrófilo, por tanto, el Nu^- debe acercarse al carbono para poder formar el enlace y esto será más fácil cuanto menos impedido esté el sustrato. El estado de transición está más alto en energía cuanto más impedido este el carbono electrofílico lo que se traduce en una mayor ΔG^\ddagger . Como resultado, las reacciones S_N^2

únicamente ocurren con sustratos no impedidos como halogenuros de metilo, halogenuros primarios y algunos halogenuros secundarios sencillos.

- **Reactividad del nucleófilo.**

Otra variable importante en la S_N^2 es la naturaleza del nucleófilo. Cualquier especie neutra o con carga negativa puede actuar como nucleófilo siempre y cuando tenga un par de electrones solitario. La fuerza de una especie como nucleófilo se denomina *nucleofilia* y hace referencia a capacidad del nucleófilo para atacar al sustrato carbonado. La nucleofilia de una especie no siempre es exacta ya que depende de factores como el sustrato, el disolvente, las concentraciones de reactivo, etc. Sin embargo, si se han observado diferentes tendencias:

- *El aumento de carga negativa aumenta la nucleofilia.*

El ataque nucleofílico se caracteriza por la formación de un enlace entre el Nu- y un carbono electrófilo, por tanto, cuanto más negativa sea la especie atacante, más rápido se producirá la reacción.

- *La nucleofilia decrece hacia la derecha en la tabla periódica.*

Los elementos más electronegativos tienen los pares de electrones solitarios sujetos con más fuerza al núcleo, son menos polarizables, y por tanto son menos reactivos en la formación de nuevos enlaces. Comparando nucleófilos cuyos átomos atacantes pertenecen al mismo periodo de la tabla periódica, la nucleofilia aumenta, igual que la basicidad, hacia la izquierda.

- *La nucleofilia aumenta al bajar a lo largo de un grupo en la tabla periódica.*

Al descender en un grupo aumenta el tamaño del átomo y por tanto los electrones de valencia están más alejados del núcleo siendo más fácilmente polarizables. Su nube electrónica de valencia se puede deformar con más facilidad y esto se traduce en un aumento de la velocidad de reacción.

- **Naturaleza del grupo saliente.**

En las reacciones de S_N^2 el grupo saliente posee una carga negativa. Se considera buen grupo saliente a aquel que consigue estabilizar dicha carga negativa en el estado de transición reduciendo así la energía de activación de la reacción, de manera que, a menor

energía de activación, más rápida será la reacción. De forma general los mejores grupos salientes son las especies menos básicas como Cl^- y Br^- .

- **Disolvente.**

El disolvente en las reacciones de S_{N}^2 afecta directamente a la energía de activación de la reacción. El uso de disolventes próticos como agua o metanol tienden a solvatar los aniones pequeños, en este caso a los reactivos nucleófilos. Las moléculas de disolvente forman enlaces de hidrogeno con el nucleófilo formando una jaula a su alrededor reduciendo su nucleofilia. Por tanto, los mejores disolventes para la S_{N}^2 son los polares apróticos (DMF, DMSO, acetona).

Mecanismo S_{N}^1 .

De forma general los factores que favorecen las reacciones S_{N}^2 impiden las S_{N}^1 y viceversa. Como se ha visto anteriormente en el mecanismo S_{N}^1 el primer paso es la formación del carbocatión procedente del haluro de alquilo. Posteriormente este reacciona con el nucleófilo para dar el producto (o productos) finales.

- **Naturaleza del sustrato.**

Dado que el paso de limitante de velocidad en una reacción S_{N}^1 es la formación del carbocatión, la reacción estará favorecida siempre que se forma un carbocatión intermedio estabilizado, y cuanto más estable sea el carbocatión, más rápida será la reacción.

La estabilidad de un carbocatión depende del número de grupos alquilo unidos al carbono que soporta la carga positiva. Así, los carbocationes primarios son menos estables que los secundarios y estos a su vez menos estables que los terciarios. Dicha estabilización se debe a la hiperconjugación. Por tanto, la reacción de S_{N}^1 será más favorable en sustratos $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$, es decir, sigue una tendencia contraria a la S_{N}^2 .

- **Grupo saliente.**

Las reacciones de S_N^1 se producen en dos etapas siendo la formación del carbocatión la etapa limitante y la que determina la velocidad global de la reacción. Por tanto, la ruptura del enlace del grupo saliente con el carbono es determinante en este tipo de reacciones y se necesitan buenos grupos salientes al igual que en S_N^2 . Cuanto mejor sea el grupo saliente más rápida es la reacción.

- **Reactividad del nucleófilo.**

Como se acaba de comentar, el paso determinante de la velocidad en reacciones S_N^1 es la formación del carbocatión, actuando el Nu^- en una segunda etapa que no afecta a la cinética de la reacción, por lo que la reactividad del nucleófilo no es tan relevante como en S_N^2 .

- **Disolvente.**

Los efectos del disolvente en la reacción S_N^2 se deben en gran medida a la estabilización o desestabilización del nucleófilo reactivo. Sin embargo, los efectos del disolvente en la reacción S_N^1 se deben más bien a la interacción de este con el carbocatión formado en la primera etapa, es decir, a la solvatación. Dicha solvatación es resultado de la polaridad del disolvente, siendo mayor en disolventes polares próticos como agua o metanol.

En este Trabajo de Fin de Grado vamos a realizar un estudio computacional de las reacciones de sustitución nucleofílica entre halogenuros de metilo y tert-butilo con cianuro. Al tratarse de dos sustratos diferentes, uno primario y el otro terciario, deberían dar lugar a diferentes mecanismos de reacción. Nuestro principal objetivo es comprobar, tomando como ejemplo estas reacciones, cómo los modelos de la mecánica cuántica realizan predicciones que están de acuerdo con los resultados experimentales. Los objetivos específicos de este estudio se enumeran en el siguiente apartado.

3. Objetivos y plan de trabajo

3.1. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es comprobar cómo la Química Computacional puede aplicarse al estudio de reacciones orgánicas y proporcionar información útil a la hora de interpretar y analizar dichas reacciones. En particular, se estudian dos reacciones de sustitución nucleofílica. Los objetivos concretos que se plantean son:

1. Proporcionar un perfil completo en fase gas para las dos reacciones estudiadas.
2. Comprobar la validez de los métodos teóricos utilizados comparando con resultados experimentales.
3. Estudiar la influencia del disolvente en la reacción.
4. Comparar los resultados obtenidos en fase gas con los resultados en fase condensada.

3.2. Plan de trabajo

Los pasos llevados a cabo para la realización del presente Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

1. Búsqueda de antecedentes bibliográficos.
2. Elección de un nivel de cálculo (método y conjunto de base) apropiado para el estudio.
3. Estudio de las Superficies de Energía Potencial de las reacciones en fase gas para localizar reactivos, productos e intermedios.
4. Análisis de las geometrías optimizadas y del camino más favorable para cada reacción en fase gas, así como la estabilidad de los productos (aspectos cinéticos y termodinámicos).
5. Comprobación de la validez del nivel de cálculo elegido.
6. Estudio de las reacciones en disolución acuosa.
7. Análisis comparativo de la reactividad en fase gas y en fase condensada.
8. Elaboración de la presente memoria.

4. Metodología

La Química Computacional es la rama de la Química encargada de aplicar modelos mecanocuánticos al estudio de problemas químicos. Es un área de conocimiento compleja y en continuo crecimiento debido, por un lado, a los avances metodológicos constantes y, por otro, al desarrollo de nuevo *hardware* y sistemas de cálculo.

Para escribir este apartado de metodología nos hemos basado en los siguientes libros: (Atkins P, 2008), (Cramer, 2004) y (Bertrán, 2000)

4.1. Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

La mecánica cuántica reconoce la dualidad onda-partícula de la materia suponiendo que una partícula se distribuye a lo largo del espacio como una onda. Schrödinger propuso una ecuación para hallar la función de onda de cualquier sistema y es la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para una partícula de masa m con una energía E :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

Se define \hat{H} como el hamiltoniano del sistema y está compuesto por:

- Un componente de los operadores de la energía cinética de los núcleos.
- Uno de los operadores de la energía cinética de los electrones.
- Tres componentes de la energía potencial: uno de repulsión entre los núcleos, otro de atracción entre los núcleos y los electrones, y otra de repulsión entre los electrones.

De forma que partiendo de la separación electrónica y nuclear es posible expresar al hamiltoniano en función de los componentes citados:

$$\hat{H} = \hat{H}_{elec} + \hat{H}_N \quad (2)$$

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_i \hat{v}_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3)$$

$$\hat{H}_N = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \hat{v}_A^2 + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} = \hat{T}_n + \hat{V}_{nn} \quad (4)$$

$$\begin{aligned}
\hat{H} &= \hat{H}_{elec} + \hat{H}_N \\
&= -\frac{1}{2} \sum_i \hat{v}_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \hat{v}_A^2 + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \\
&= \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_n + \hat{V}_{nn} \quad (5)
\end{aligned}$$

En un átomo de hidrogeno, o en general en un átomo o ion con un solo electrón, la ecuación de Schrödinger se resuelve de forma exacta. El electrón se mueve en un campo esférico y centrado en el núcleo. Sin embargo, no se encuentra solución exacta para sistemas poli electrónicos.

Por tanto, a la hora de resolver la ecuación de Schrödinger para moléculas que se encuentran en el estado fundamental, se utiliza la aproximación de Born-Oppenheimer, donde los núcleos son mucho más pesados y por tanto más lentos que los electrones que se desplazan en su campo, pudiendo considerar a los núcleos fijos en una determinada ubicación.

4.2. Aproximación de Born-Oppenheimer

Considera el hecho de que la masa de los núcleos es mucho mayor que la del electrón, por lo que, para una energía cinética dada, la velocidad de los núcleos será mucho menor que la de los electrones, por lo que considera a los núcleos fijos y calcula la energía de los electrones en el campo de esos núcleos.

Dicha aproximación permite suprimir la parte nuclear de la ecuación de forma que el hamiltoniano depende únicamente de la parte electrónica siendo su ecuación simplificada:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \hat{v}_i^2 - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

Podemos escribir ahora la ecuación de Schrödinger como:

$$\hat{H}_e(r, R) \Psi_e(r, R) = E_e(R) \Psi_e(r, R) \quad (7)$$

Donde \hat{H}_e es el hamiltoniano electrónico, E_e es la energía electrónica y Ψ_e la función de onda electrónica y sus parámetros son las coordenadas de los núcleos.

4.3. Superficie de energía potencial (SEP)

Como se acaba de mencionar, la aproximación de Born-Oppenheimer permite resolver la ecuación de Schrödinger (7) para una configuración nuclear fija.

Se define la superficie de energía potencial (SEP) como la suma de las energías electrónicas más el término de repulsión internuclear. Variando la configuración nuclear, se va a obtener E en función de las coordenadas nucleares.

Una molécula de N átomos, tiene 3N coordenadas nucleares, de las cuales 3 son traslacionales 3 rotacionales. Debido a que la rotación y la traslación no afectan a la distancia internuclear se considera que la energía molecular es función de 3N-6 variables.

La representación de la energía si esta fuera función de dos variables, x e y, podría hacerse mediante un gráfico tridimensional que daría como resultado una superficie (superficie de energía potencial). Sin embargo, la energía depende normalmente de un numero de variables mayor que dos y por tanto esta representación no es válida. En cualquier caso, la función de la energía se sigue denominando Superficie de Energía Potencial (SEP) independientemente del número de variables de las que dependa y su estudio es posible gracias a una aproximación en la que, aunque se consideran todas las variables del sistema, únicamente se estudian los puntos máximos y mínimos. Estos puntos se denominan puntos críticos o estacionarios y se caracterizan por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial E}{\partial q} = 0 \quad (8)$$

Es decir, la derivada parcial de la función de la energía total E con respecto de las coordenadas (trayectoria de mínima energía) es cero (vector gradiente).

Como se acaba de comentar únicamente se estudian los máximos y mínimos:

- Mínimos: son puntos críticos de la SEP caracterizados por derivadas segundas positivas. Se asocian a estructuras de equilibrio (reactivos, productos o intermedios de reacción).
- Punto de silla de orden n: Al realizar todas las derivadas segundas se obtienen n valores negativos a lo largo de la coordenada de reacción y el resto positivos. Son

los correspondientes a los estados de transición. La estructura del estado de transición se asocia con el punto máximo a lo largo de la coordenada de reacción.

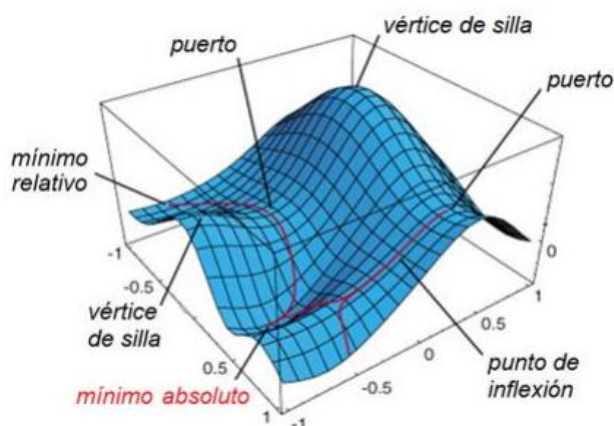


Figura 1: Superficie de energía potencial SEP. Las estructuras de equilibrio corresponden a mínimos de la SEP. El estado de transición corresponde con el máximo del camino de mínima energía.

Como se acaba de comentar la SEP no solo proporciona diferentes puntos de interés, sino que además permite encontrar los confórmeros correspondientes a los mínimos de la SEP llevando a cabo optimizaciones de la geometría. Existen varios métodos de optimización que emplean el vector gradiente y el vector Hessiano de forma diferente (steepest descent, gradientes conjugados, eigenvector following, etc).

A partir de la SEP pueden calcularse frecuencias de vibración para algún punto estacionario. Para ello se calculan las derivadas segundas de la energía con respecto de las coordenadas internas de la molécula para obtener una matriz cuyos valores propios corresponden a los elementos de la matriz diagonal, las constantes de fuerza (9). A partir de estas constantes de fuerza pueden calcularse las frecuencias de vibración de cada una de las coordenadas.

$$k_i = v_i^2 \mu_i 4\pi^2 \quad (9)$$

donde k es la constante de fuerza, v la frecuencia de vibración y μ la masa reducida.

4.4. Métodos para la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica Ψ_e

Como es sabido, la ecuación de Schrodinger no se puede resolver de forma exacta para sistemas poliatómicos, sin embargo, existen diferentes metodologías computacionales que permiten realizar aproximaciones para su resolución. Se distinguen dos categorías:

- Métodos basados en campos de fuerzas (mecánica molecular).
- Métodos mecanocuánticos.
 - (1) Métodos semiempíricos
 - (2) Métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)
 - (3) Métodos ab initio.

4.4.1. Mecánica molecular

En esta metodología no se tiene en cuenta la energía electrónica y únicamente se evalúa la energía mecánica involucrada en la deformación molecular (giros, torsiones, estiramientos, etc.)

Es una aproximación muy simplificada en la que se aplica la mecánica clásica, pues no se considera ningún efecto cuántico.

4.4.2. Mecánica cuántica

Además de la diferencia en cuanto a que en esta metodología si que se aplica la Mecánica Cuántica, existe un aumento del coste computacional a la hora de realizar los cálculos que en algunos casos puede resultar limitante. Se describen a continuación los diferentes métodos.

(1) *Métodos semiempíricos.*

En ellos se pueden despreciar algunos términos del Hamiltoniano o simplificar algunas integrales, despreciándolas u obteniéndolas a partir de información experimental. En los métodos monoeléctricos se desprecia la repulsión interelectrónica V_{ee} en el Hamiltoniano y las integrales se obtienen a partir de información experimental (*Hückel*, para moléculas con sistemas de electrones π conjugados; *Extended Hückel*, para el tratamiento de moléculas generales). Existen también, dentro de los semiempíricos, los métodos basados en la simplificación de integrales en los que se usa información experimental para la parametrización. (Aproximación ZDO y derivados: CNDO, INDO, MNDO, AM1, PM3).

(2) *Métodos ab initio*

Se propone un Hamiltoniano efectivo, evaluando las integrales utilizando exclusivamente los valores de constantes universales y sin utilizar ningún tipo de información experimental. Son capaces de aportar información muy precisa sobre sistemas en los que los efectos cuánticos son relevantes. Estos se clasifican en:

- a) **Métodos Hartee-Fock (HF):** La repulsión interelectrónica se tiene en cuenta como un promedio. Únicamente proporciona resultados cualitativos, aunque su mayor utilidad es servir como punto de partida para los métodos que sí incorporan los efectos de la correlación electrónica.
- b) **Métodos post-HF:** La principal fuente de error del método HF proviene de no tener en cuenta de manera explícita la interacción entre electrones (correlación electrónica), sino de hacerlo de una manera promediada. El método post-HF sí incluye la correlación electrónica. Los métodos más utilizados variacionales (CI, MCSCF), perturbativos (MP), agregados acoplados (CC).

(3) *Métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).*

Los métodos DFT usan la densidad electrónica de carga en vez de usar como herramienta fundamental la función de onda (que aparece explícitamente en la ecuación de Schrödinger). En este Trabajo de Fin de Grado se han utilizado métodos basados en la teoría del funcional de la densidad, que se describirán en el siguiente apartado.

4.5. Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Fue desarrollada por Hohenberg y Kohn y se basa en que la energía del estado electrónico fundamental puede ser determinada mediante la densidad electrónica del sistema ρ .

$$E = E(\rho) \quad (10)$$

La energía por tanto depende de la densidad electrónica del sistema y se convierte en un funcional de energía (11). El funcional de la energía depende de tres factores: Energía cinética, $T[\rho]$, atracción entre el núcleo y los electrones, $E_{ne}[\rho]$, y la repulsión electrón-electrón $E_{ee}[\rho]$. Además, la energía de repulsión electrónica puede dividirse en dos partes, $J[\rho]$ (operador de Coulomb debida a la repulsión 17 electrón-electrón propiamente dicha), y $K[\rho]$ (operador de intercambio, debido a factores mecano-cuánticos, debido a la antisimetría de la función de onda).

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + K[\rho] \quad (11)$$

Sin embargo, dicha reformulación no permitía calcular los valores de la energía y la densidad, ya que no se conocían las energías de los diferentes términos de interacción.

Posteriormente se reformuló el problema separando el término de la energía cinética en términos que si pudieran calcularse exactamente definiendo además un nuevo término de correlación e intercambio que incluya toda la contribución que no se conoce.

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (12)$$

Para calcular la energía y la densidad de la forma más precisa posible se han realizado muchas aproximaciones del potencial y se han definido muchas bases de orbitales para acercarse al máximo a los sistemas reales. Los principales funcionales son:

1. *Aproximación de la densidad local (LDA)*, en el que el funcional de intercambio y la energía solo depende de la densidad en un punto concreto del sistema.
2. *Aproximación del gradiente generalizado (GGA)*, son semilocales, en cada punto se considera el valor de la densidad electrónica y sus gradientes. Suele dar mejores resultados que los funcionales LDA en términos de energías fundamentales o de geometrías moleculares.
3. *Funcionales híbridos*. Combinan la energía de intercambio del método HF con la energía de correlación del método HF con la energía de correlación y de intercambio DFT.

4.6. Funciones base

Todas las metodologías que utilizan la mecánica cuántica para resolver la ecuación de Schrödinger electrónica de moléculas poliatómicas necesitan de la ayuda de un conjunto de funciones de base que definan los orbitales moleculares (ϕ) como una combinación lineal de las mismas. En el modelo CLOA (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos) las funciones de base son los orbitales atómicos, pero en los métodos basados en la función de onda o en la densidad electrónica las funciones de base son simples funciones matemáticas no necesariamente relacionadas con los orbitales atómicos. Por tanto, los orbitales moleculares se expresan de la siguiente forma:

$$\phi = \sum_i C_i \chi_i \quad (13)$$

donde C_i es el coeficiente de expansión orbital molecular y χ_i la función de base que está centrada en los átomos.

Se definen los orbitales atómicos mediante la siguiente expresión:

$$\chi = NY(\theta, \gamma)R(r) \quad (14)$$

Donde N es la constante de normalización, $Y(\theta, \gamma)$ es la parte angular (generalmente armónicos esféricos) y $R(r)$ la parte radial.

Existen dos tipos de funciones base dependiendo de cómo sea la parte radial:

- Funciones de tipo Slater (STO, Slater-type orbitals). (15) Describen mejor el comportamiento atómico, tanto a largas como a cortas distancias de enlace. Además, necesitan un menor número de funcionales. Sin embargo, el cálculo de las integrales es más costoso y sólo se suelen utilizar para moléculas pequeñas y métodos semiempíricos.
- Funciones de tipo gaussianas (GTO, Gaussian-type orbitals). (16) Una de las ventajas que presenta frente a las funciones STO es que el cálculo de integrales analítico es más sencillo. Sin embargo, ofrece una peor descripción y necesita un mayor número de funciones. Su uso está más generalizado que las funciones tipo STO.

$$R_n(r) = r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (15)$$

$$R_n(r) = r^{(2n-2-l)} e^{-\zeta r^2} \quad (16)$$

Para reducir el número de funciones de base empleadas (sobre todo cuando se utilizan las funciones tipo gaussiana), suele recurrirse a la contracción de funciones, que van a ser las manejadas en el cálculo. Las funciones de base pueden clasificarse de acuerdo a su tamaño en:

- a). Bases mínimas: se utiliza una función por cada orbital atómico ocupado en el estado fundamental del átomo.
- b). Base doble-zeta: dos funciones por cada orbital atómico ocupado.
- c). Base triple-zeta: tres funciones por cada orbital atómico ocupado.

El conjunto de base que se ha utilizado a lo largo de este estudio se denomina 6-31G*. En este conjunto de base los orbitales internos se describen con una única contracción de seis funciones gaussianas y cada orbital de valencia se describe con dos contracciones, la primera de tres funciones primitivas y la otra la formará una única gaussiana.

El término (*) corresponde una función de polarización que se le añade a la base. Esta tiene en cuenta los orbitales *d* de átomos más pesados que el H, como pueden ser: C, O, N... Esta función de polarización ayuda a describir los cambios en la densidad electrónica de un átomo en el entorno molecular.

4.7. Influencia del disolvente: métodos de continuo implícitos

En aquellas reacciones químicas que tienen lugar en fase condensada, el disolvente puede tener en ocasiones una influencia muy importante en el mecanismo. La influencia del disolvente puede también estudiarse mediante metodologías teóricas. En este trabajo se ha escogido para el estudio un modelo sencillo que se encuadra dentro de los denominados *métodos de continuo implícitos*. A continuación, se describen muy brevemente.

Hay en principio dos formas de incorporar los efectos del disolvente.

- (1) La primera de ellas es la más evidente: añadir al cálculo en fase gas tantas moléculas de disolvente como sean necesarias. El problema de este procedimiento es el elevado coste computacional de incluir explícitamente las moléculas de

disolvente, normalmente es necesario incorporar a la simulación varias capas de solvatación.

- (2) La segunda opción es no considerar las moléculas del disolvente explícitamente sino considerarlo de forma implícita, como un material continuo caracterizado por una constante dieléctrica que depende del disolvente y que describe la polaridad del mismo. Dentro de este material se crea una cavidad donde se alojará nuestra molécula. A través de este segundo método, no consideran de forma explícita las moléculas de disolvente. Estos son los conocidos como *métodos implícitos de continuo*.

En el contexto de estos métodos de solvatación, el término más importante es la energía de solvatación definida como la diferencia de energía libre de Gibbs del sistema en fase gas y en disolución:

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{disolución} - \Delta G_{gas} \quad (17)$$

Los métodos de continuo están parametrizados específicamente para proporcionar buenas energías de solvatación. En este trabajo los usaremos también para estimar las geometrías de los reactivos, productos e intermedios en disolución.

Los métodos de continuo implícitos proporcionan, en general, resultados fiables a un bajo coste computacional. En última instancia, su sencillez metodológica requiere del uso de información experimental por lo que son métodos semiempíricos. Por otro lado, es importante tener en cuenta sus limitaciones principalmente en aquellos casos en los que una molécula de disolvente tenga un papel explícito en la reacción.

Para el presente estudio hemos utilizado el método SMD (Solvation Model based on Density) de Truhlar y colaboradores.

El nivel de cálculo escogido para el presente trabajo es M06L/6-31+G*. M06L es un funcional de la densidad moderno apropiado para el estudio de reactividad orgánica. Por su parte, la base 6-31+G* es una base de calidad media que debería proporcionar resultados semicuantitativos. Incorporamos funciones difusas (+) para tratar convenientemente la densidad electrónica de aniones. La bondad del nivel de cálculo elegido se evaluará posteriormente en el apartado de resultados.

5. Resultados

5.1. Consideraciones previas. Mecanismos de reacción.

Para poder analizar los resultados obtenidos en este trabajo es necesario explicar los mecanismos de reacción bajo un punto de vista computacional. Considerando las reacciones aquí estudiadas se va a analizar el perfil energético que siguen los mecanismos S_N^1 y S_N^2 en fase gas.

I. Mecanismo S_N^2 .

Las reacciones que transcurren mediante un mecanismo de sustitución nucleófila bimolecular siguen el siguiente perfil de reacción en el que intervienen dos complejos pre y post-reactivo. En el complejo pre-reactivo, el nucleófilo (CN^-) se une al carbono mediante interacciones electrostáticas y este da lugar al estado de transición en el que el nucleófilo y el grupo saliente están parcialmente unidos al carbono del sustrato. El estado de transición corresponde a un máximo de energía y se caracteriza por tener una frecuencia de vibración negativa. A continuación, se va debilitando el enlace entre el carbono y el grupo saliente formándose el complejo post-reactivo que da lugar finalmente a los productos.

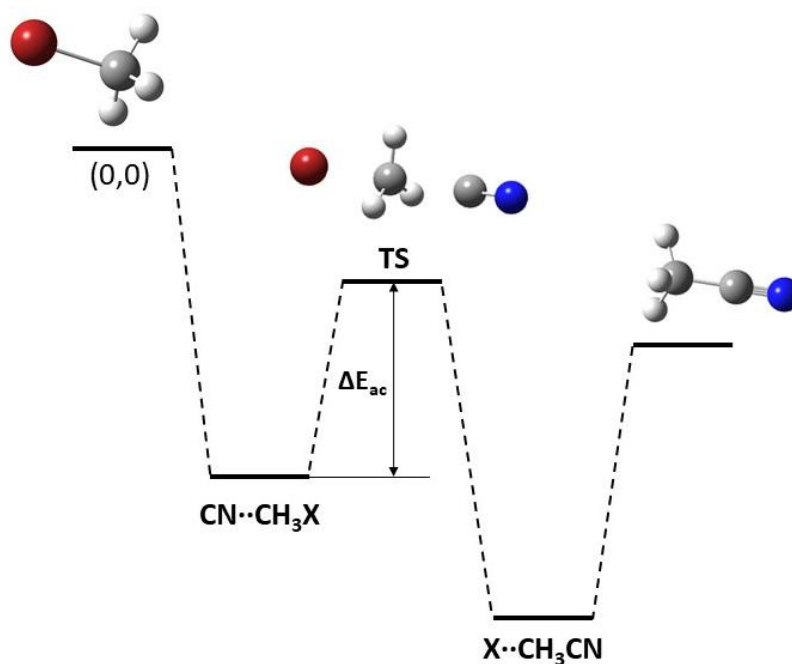


Figura 2. Perfil energético de un mecanismo S_N^2 en fase gas.

Teniendo en cuenta este perfil se pueden considerar tres tipos de barreras energéticas de reacción: ΔE_1 es la diferencia de energía entre reactivos (R) y el complejo pre-reactivo, ΔE_2 es la correspondiente para pasar del complejo post-reactivo a los productos, finalmente ΔE_{ac} representa el cambio energético neto que se corresponde con la diferencia energética de pasar del complejo pre-reactivo al estado de transición (TS, *transition state*).

II. Mecanismo S_N^1 .

Al igual que en el mecanismo bimolecular también existen dos complejos pre-reactivo y post-reactivo. La mayor diferencia de este mecanismo unimolecular es la ausencia de estado de transición puesto que la reacción pasa por la formación de tres intermedios: el catión alquilo, el haluro y el nucleófilo.

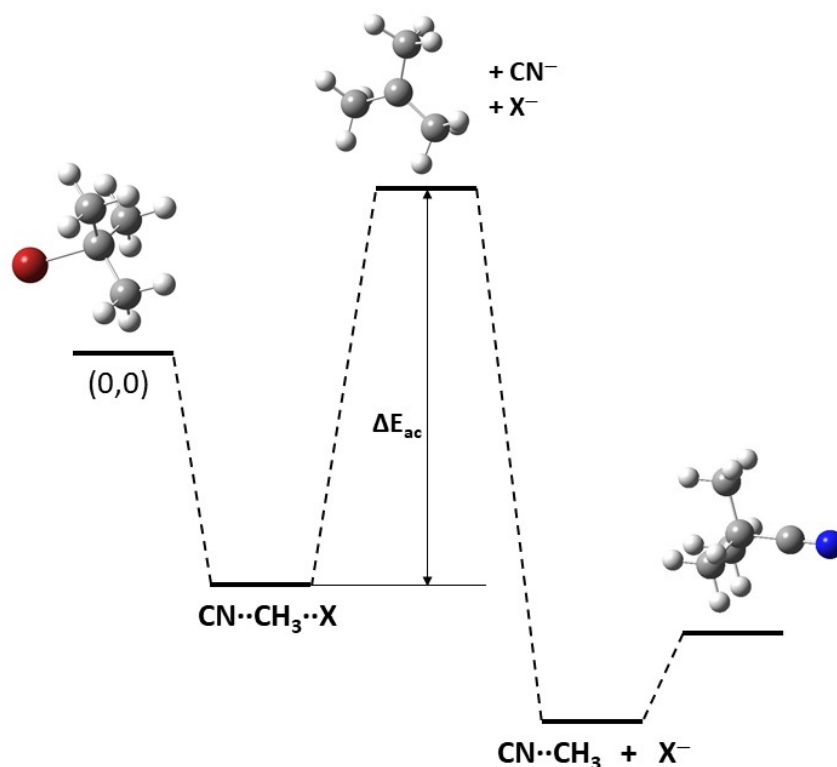


Figura 3. Perfil energético de un mecanismo S_N^1 en fase gas.

La reacción comienza con la formación del complejo pre-reactivo al igual que en el caso anterior. Ahora, el enlace C-X se rompe dando lugar al correspondiente carbocatión alquílico que junto al CN^- y X^- forman los intermedios de la reacción. A continuación, el nucleófilo se une al carbono alquílico para formar el complejo post-reactivo que es el resultado de la interacción electrostática entre el cianuro de alquilo y el haluro. Este complejo

evoluciona posteriormente para dar lugar finalmente a los productos de la reacción.

Como en el mecanismo bimolecular se pueden considerar tres barreras energéticas en este perfil. ΔE_1 es la diferencia de energía entre reactivos (R) y el complejo pre-reactivo, ΔE_{ac} representa el cambio energético neto que corresponde a la diferencia energética de pasar del complejo pre-reactivo a los intermedios de la reacción. ΔE_2 es la correspondiente al pasar del complejo post-reactivo a los productos.

5.2. Reacción en fase gas.

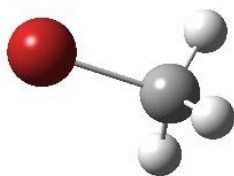
5.2.1 Geometrías

El primer paso del estudio teórico de la reacción en fase gas será optimizar la estructura de todas las especies implicadas, determinar sus energías y situarlas en un diagrama de energías desde el cual seleccionar cuál es el camino más probable que tome el sistema.

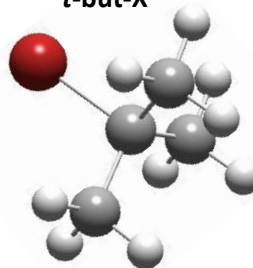
Se muestra a continuación la geometría de todas las especies que participan en la reacción para los dos mecanismos. Las geometrías son las mismas para los distintos halógenos siendo la única variación las distancias de enlace que se muestran en la tabla inferior por lo que las figuras representan la geometría para cualquiera de los halógenos.

Reactivos

CH₃-X

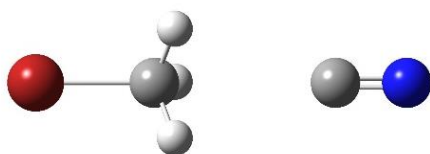


t-but-X

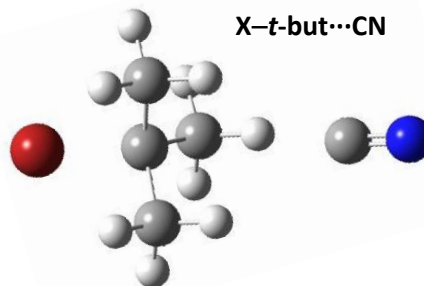


Complejos pre-reactivos

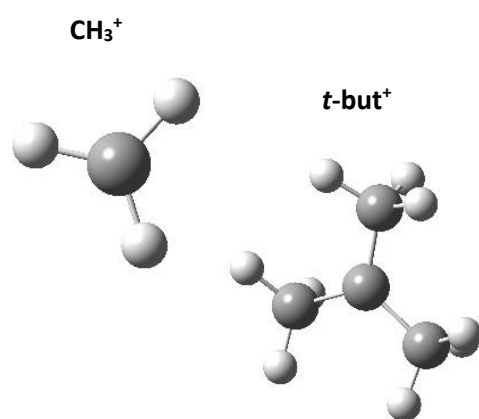
X-CH₃...CN



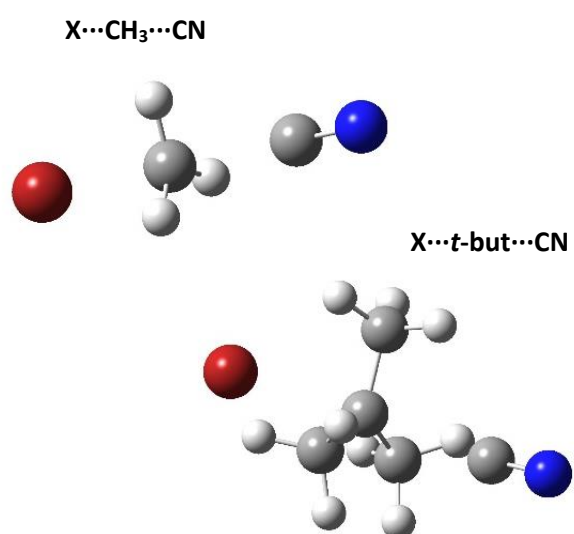
X-t-but...CN



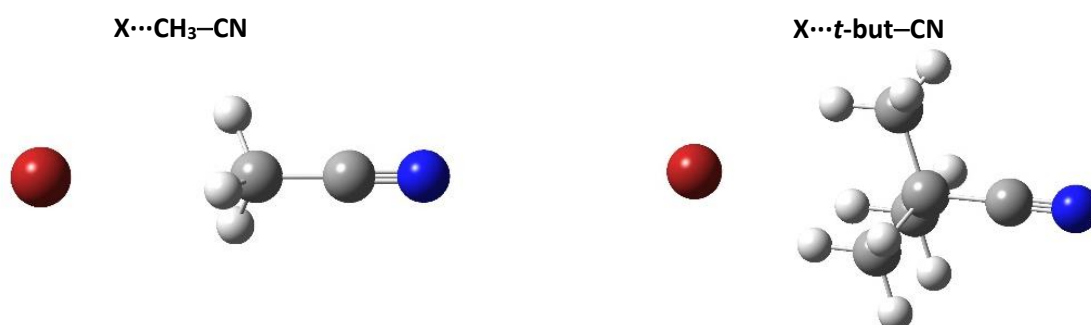
Carbocationes



Estados de transición



Complejos post-reactivos



Productos

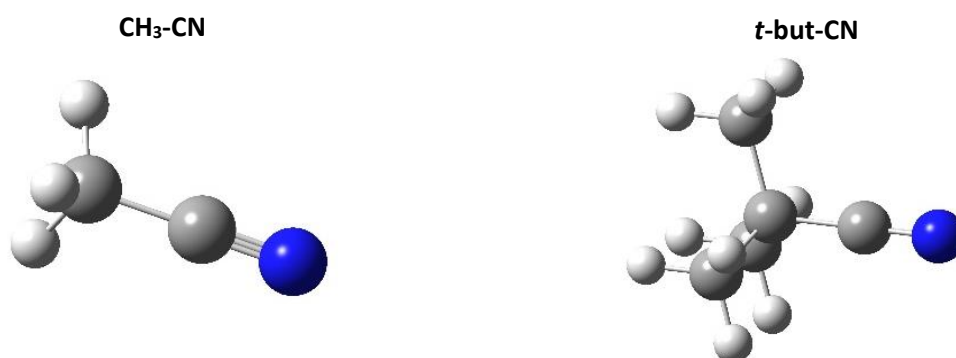


Figura 4. Estructura de reactivos, productos, estados de transición e intermedios para las reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ y $\text{S}_{\text{N}}2$ entre los haluros de metilo y tert-butilo y el ión cianuro.

Tabla 1. Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los haluros y cianuros de metilo y tert-butilo.

	CH₃-X	<i>t</i>-but-X	CH₃-CN	<i>t</i>-but-CN
Distancia	C-X	C-X	C-C(N)	C-C(N)
Cl	1.788	1.837	1.466	1.484
Br	1.941	1.993		
I	2.158	2.235		

La **Tabla 1** presenta las distancias de enlace C-X y C-CN en los reactivos. Los sustratos CH₃-X y *t*-but-X siguen la tendencia esperada, es decir, la longitud de enlace C-X aumenta al bajar en el grupo, al aumentar la masa atómica. Por otro lado, las mismas distancias en los haluros de tert-butilo son mayores que en los haluros de metilo, unos 0.050 Å superiores para Cl y Br y 0.077 Å para I. Para las distancias C-X en los haluros de metilo disponemos de información experimental [1.781 Å (Cl), 1.934 Å (Br), 2.136 Å (I)] así como para el acetonitrilo [1.458 Å]. El mayor error se encuentra en la predicción de la distancia de enlace C-I, 0.022 Å, que en cualquier caso es bastante reducido. Concluimos, por tanto, que la metodología escogida proporciona buenas geometrías para los reactivos.

Tabla 2. Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los complejos pre- y post-reactivos.

	Complejo pre-reactivo				Complejo post-reactivo			
	CH₃-		<i>t</i>-but		CH₃-		<i>t</i>-but	
	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)
Cl	1.829	3.159	1.878	3.899	3.321	1.466	4.003	1.485
Br	1.983	3.026	2.039	3.869	3.403	1.466	4.101	1.486
I	2.235	3.002	2.327	3.821	3.787	1.467	4.520	1.486

Tabla 3. Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los estados de transición S_N².

Distancia	S_N²			
	CH₃-		<i>t</i>-but	
	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)
Cl	2.223	2.329	2.756	2.634
Br	2.336	2.313	2.839	2.712
I	2.491	2.482	3.268	2.817

En cuanto a los complejos pre-reactivos los resultados contenidos en la **Tabla 2** muestran que existe un aumento de la distancia C-halógeno aunque no es muy significativa. Para Cl y Br el aumento de la distancia en el complejo pre-reactivo es del orden de 0.042 Å tanto en el complejo $\text{CN}\cdots\text{CH}_3\text{-X}$ como $\text{CN}\cdots t\text{-but-X}$. En el caso del I este aumento de la distancia es mayor: 0.077 Å para metilo y 0.092 Å para *t*-but.

Avanzando por la coordenada de reacción se encuentra el estado de transición y es donde se observa un aumento de las distancias de enlace considerables, resultado de que el halógeno ya se encuentra parcialmente desligado del carbono (ver **Tabla 3**). En el caso de $\text{CH}_3\text{-X}$ el aumento de la distancia respecto del complejo pre-reactivo es: 0.394 Å (Cl), 0.353 Å (Br) y 0.256 Å (I). En *t*-but se encuentra la siguiente variación respecto del pre-reactivo: 0.878 Å (Cl), 0.800 Å (Br) y 0.940 Å (I) por tanto el aumento de la distancia es mayor en el estado de transición (TS) del *t*-but.

A su vez el ion cianuro se va acercando al carbono del sustrato a medida que avanza la reacción y en el estado de transición se encuentra parcialmente unido al carbono a una distancia de 2.329 Å (Cl), 2.313 Å (Br) y 2.482 Å (I) para $\text{CH}_3\text{-X}$. En el TS de *t*-but-X se encuentra a 2.634 Å (Cl), 2.712 Å (Br) y 2.817 Å (I). Las distancias C-C(N) en los estados de transición son menores que las C-X excepto para el cloruro de metilo.

Finalmente se produce la ruptura del enlace C-halógeno en el complejo post-reactivo. Como es de esperar la geometría de este complejo es similar a la geometría de los productos por lo que la distancia entre el carbono del sustrato y el carbono del ion cianuro prácticamente no varía respecto de la del cianuro de alquilo. Así, la distancia C-C(N) en CH_3CN es 1.466 Å y en los complejos post-reactivos 1.466 Å (Cl y Br), 1.467 Å (I). En *t*-Bu-CN la distancia C-C(N) es 1.484 Å y en los complejos post-reactivos 1.485 Å (Cl), 1.486 Å (Br) y 1.486 Å (I).

Las distancias de enlace C-X, por su parte, siguen la misma tendencia descrita anteriormente para los enlaces C-X: a mayor masa atómica mayor distancia de enlace. Igualmente, los datos recogidos en la **Tabla 2** muestran claramente que las distancias C-X para la reacción con *tert*-butilo son mayores que las de la reacción con metilo debido seguramente a impedimentos estéricos.

5.2.2. Energías de reacción

Una vez realizada la optimización de las geometrías se calculan las energías de reacción en fase gas para ambos sustratos (metilo y tert-butilo) con los distintos halógenos (Cl, Br, I) y se obtienen las energías ΔH y ΔG en kcal/mol considerando a los reactivos como referencia.

Tabla 4. Energías de reacción ΔH y ΔG en kcal/mol de los productos $\text{CH}_3\text{-X}$ y $t\text{-but-X}$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$).

Productos	Cl		Br		I	
	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG
$\text{CH}_3\text{-CN}$	-35.78	-33.28	-39.99	-37.40	-51.75	-48.98
$t\text{-Bu-CN}$	-27.89	-25.81	-26.50	-24.51	-46.15	-43.73

Considerando la energía libre de Gibbs de los productos se observa que cuanto mejor es el grupo saliente más estable es el producto final. Es decir, tanto para $\text{CH}_3\text{-X}$ como para $t\text{-but-X}$ el producto más estable se obtiene al partir de los sustratos con yodo (-48.98 y -43.73 kcal/mol respectivamente). La estabilización de los productos al pasar de cloro a bromo es menor siendo la diferencia de energía entre ambos de unas 4 kcal/mol para el reactivo $\text{CH}_3\text{-X}$ y 1 kcal/mol para el $t\text{-but-X}$. Para el yodo, por el contrario, la exergonicidad se incrementa en unas 10 kcal/mol (metilo) y 20 kcal/mol (tert-butilo). Por tanto, desde el punto de vista de estabilidad de los productos se formarán de forma más favorable los de yodo tanto para uno como para el otro sustrato.

Tabla 5. Energías de reacción ΔH y ΔG en kcal/mol para los intermedios y estados de transición.

	Cl		Br		I	
	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG
Reactivos	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Pre-reactivos						
$\text{CN}\cdots\text{CH}_3\text{-X}$	-9.50	-3.44	-13.62	-5.87	-10.65	-4.44
$\text{CN}\cdots t\text{-but-X}$	-12.99	-6.84	-13.44	-7.29	-14.63	-8.58
Camino S_N^2						
TS S_N^2 CH_3	-2.13	6.37	-8.07	1.22	-9.58	-0.82
TS S_N^2 $t\text{-but}$	9.73	16.43	9.31	15.77	-0.65	5.12
Camino S_N^1						
CH_3^+	219.83	212.27	215.61	208.15	203.85	196.57
$t\text{-but}^+$	150.48	139.95	151.95	141.26	132.31	122.03

Post-reactivos						
CNCH ₃ ...X-	-50.11	-42.22	-55.22	-46.38	-63.59	-55.55
CNt-but...X-	-45.42	-36.74	-46.22	-37.32		

El perfil energético para el mecanismo de reacción S_N² se muestra en la **Figura 5**. En primer lugar, se produce una estabilización de la energía para llegar al complejo pre-reactivo. Este da lugar al estado de transición (TS) a través de una energía de activación ΔE_{ac}. Con cualquiera de los reactivos, CH₃-X y *t*-but-X, se observa una mayor barrera energética en los reactivos de cloro, seguidos de bromo y yodo. El paso de cloro a bromo no genera una diferencia de energía muy grande sin embargo sí es más notable con los sustratos de yodo. En cualquier caso, las energías en el caso del *t*-butilo con los tres halógenos son mayores que con metilo y por tanto la reacción no será tan favorable desde el punto de vista cinético. (6.37, 1.22, -0.82 kcal/mol para los reactivos CH₃-X; 16.43, 15.77, 5.12 kcal/mol para los reactivos *t*-but-X).

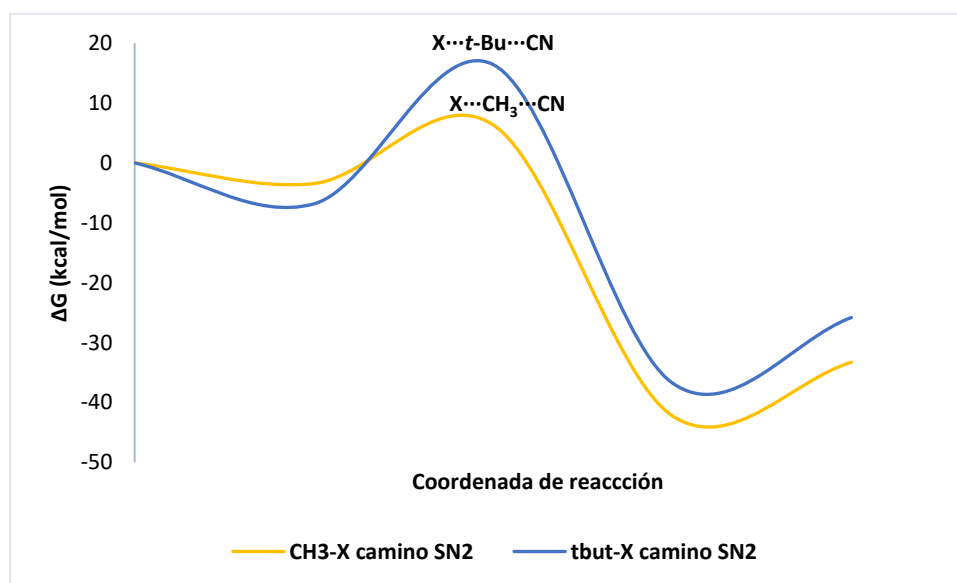


Figura 5. Perfil de reacción según el mecanismo S_N² para los reactivos CH₃-X y *t*-but-X. Los datos utilizados para el perfil energético han sido los correspondientes al cloro, teniendo en cuenta que el perfil sigue la misma tendencia en el caso de los tres halógenos.

En cuanto al mecanismo S_N¹ (ver **Figura 6**) se produce una primera estabilización energética que da lugar a los complejos pre-reactivos. Se observa que la energía de activación correspondiente a la formación de los carbocationes es muy elevada para ambos sustratos CH₃-Xy *t*-but-X y al ser una barrera tan alta la reacción no va a transcurrir

mediante ese camino. El motivo por el que la energía de activación es tan elevada en fase gas es la separación de cargas que está electrostáticamente muy desfavorecida. Veremos que en disolución esta energía de activación se reduce notablemente debido a la estabilización de los iones por las moléculas de disolvente. Sin embargo, sí se observa (**Figura 6**) que sigue la tendencia esperada en cuanto a estabilidad de los carbocationes, siendo menor el valor de la energía de $t\text{-but}^+$ procedente de cualquiera de los tres halógenos que la energía de CH_3^+ debido a que los carbocationes terciarios son más estables que los primarios. Además, debido a que el yodo es el mejor grupo saliente se obtienen valores inferiores de energía en los carbocationes procedentes de sustratos de este halógeno. En cualquier caso, son valores energéticos extremadamente altos y por tanto la reacción no se va a producir en fase gas a través de este mecanismo.

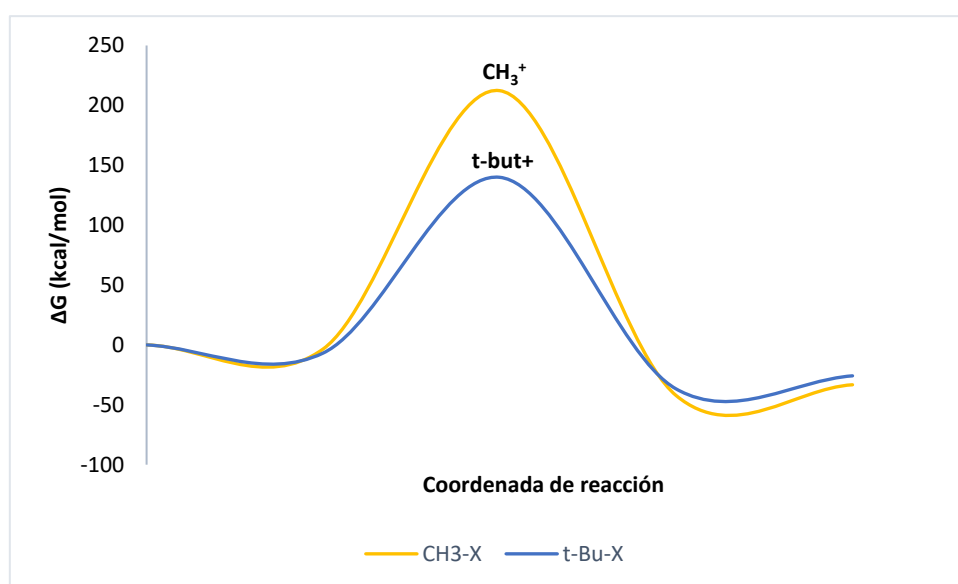


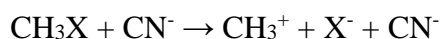
Figura 6. Perfil de reacción según el mecanismo S_{N}^1 para los reactivos $\text{CH}_3\text{-X}$ y $t\text{-but-X}$. CH_3^+ es el carbocatión procedente de $\text{CH}_3\text{-X}$, $t\text{-but}^+$ es el carbocatión procedente de $t\text{-but-X}$. Los datos utilizados para el perfil energético han sido los correspondientes al cloro, teniendo en cuenta que el perfil sigue la misma tendencia en el caso de los tres halógenos.

Resumiendo, brevemente lo discutido para los dos posibles mecanismos de reacción, para el mecanismo S_N^1 con cualquiera de los dos reactivos la energía de activación es muy elevada y por tanto la reacción claramente no va a transcurrir por ese camino. Por el contrario, la energía de activación para el mecanismo S_N^2 es notablemente inferior lo que haría de este mecanismo el único viable en fase gas. Los cálculos sugieren que el mecanismo S_N^2 es más favorable para los sustratos de CH_3-X .

5.2.3. Bondad de los resultados teóricos

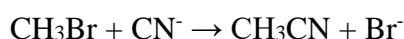
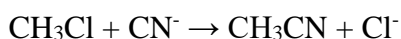
En este apartado se va a estimar la bondad de los resultados teóricos obtenidos para estas reacciones en fase gas. Hasta donde sabemos, no existen resultados experimentales con los que comparar los resultados computacionales obtenidos. Sin embargo, es posible relacionar dos pasos concretos de estas reacciones con las energías de disociación heterolíticas de los enlaces C-X en los haluros de metilo, $\Delta_{\text{hetero}}\text{H}(\text{CH}_3\text{X})$, energías de disociación que sí pueden obtenerse experimentalmente. (De hecho, obtener valores experimentales de las energías de disociación heterolíticas tampoco es sencillo por lo que se han calculado a partir de las energías de disociación homolíticas. Para no complicar el desarrollo de la exposición hemos descrito el procedimiento seguido en un Apéndice de esta Memoria).

En primer lugar, se comparan las energías de los intermedios de los procesos S_{N}^1 con las energías de disociación heterolíticas de los haluros de metilo. En este caso, la comparación es directa puesto que la formación de los intermedios S_{N}^1 sigue el camino:



cuya ΔH se corresponde directamente con la energía de disociación del enlace C-X en el proceso: $\text{CH}_3\text{-X} \rightarrow \text{CH}_3^+ + \text{X}^-$ que tiene los siguientes valores experimentales para los haluros de metilo 227.30 kcal/mol (C-Cl), 219.64 kcal/mol (C-Br) y 210.38 kcal/mol (C-I). Las energías de los intermedios S_{N}^1 obtenidas al nivel de teoría utilizado en este trabajo, M06L/6-31+G*, comparan favorablemente: 219.83 kcal/mol (Cl), 215.61 kcal/mol (Br), 203.85 kcal/mol (I). El error relativo es de un 3.3% en el peor de los casos. En todo caso, la tendencia de estabilidades creciente al bajar en el grupo se reproduce perfectamente. Respecto de las energías de disociación C-X en los haluros de tert-butilo sólo se ha encontrado un resultado para X=Cl, 155.46 kcal/mol que está en buen acuerdo con la predicción teórica, 150.48 kcal/mol. Para el resto de tert-butilos no hay, hasta donde sabemos, información experimental.

El segundo conjunto de resultados que se puede comparar con los valores experimentales de las energías de disociación heterolíticas de los enlaces C-X, es la estabilidad relativa de los productos de reacción. Tomando las reacciones para Cl y Br con el sustrato metilo:



cuyas entalpías de reacción se calculan de la siguiente manera:

$$\Delta H(Cl) = H(CH_3CN) + H(Cl^-) - H(CH_3Cl) - H(CN^-)$$

$$\Delta H(Br) = H(CH_3CN) + H(Br^-) - H(CH_3Br) - H(CN^-)$$

Al restar estas ecuaciones tenemos:

$$\Delta H(Br) - \Delta H(Cl) = H(Br^-) - H(CH_3Br) - H(Cl^-) + H(CH_3Cl)$$

sumando y restando la entalpía del ión cianuro:

$$\Delta H(Br) - \Delta H(Cl) = H(CN^-) + H(Br^-) - H(CH_3Br) - (H(CN^-) + H(Cl^-) - H(CH_3Cl))$$

se llega finalmente a:

$$\Delta H(Br) - \Delta H(Cl) = \Delta_{hetero}H(CH_3Br) - \Delta_{hetero}H(CH_3Cl)$$

Este resultado permite comprobar si la tendencia observada en las estabilidades relativas de los productos de reacción es correcta. Según los cálculos realizados, la reacción con Br ($\Delta H = -39.99$ kcal/mol) es entálpicamente más favorable que la reacción con Cl ($\Delta H = -35.78$ kcal/mol). La diferencia es 4.21 kcal/mol. La reacción con I ($\Delta H = -51.75$ kcal/mol) es -11.76 kcal/mol más favorable, a su vez, que la del Br. Comparando estos resultados con las diferencias en las entalpías de disociación heterolíticas: -7.66 kcal/mol entre el Cl y el Br y -9.27 kcal/mol entre el Br y el I. Las diferencias entre los resultados teóricos (4.21 y 11.76 kcal/mol) y los experimentales (7.66 y 9.27 kcal/mol) no son pequeñas, pero se puede ver que la tendencia es correcta. En todo caso, los resultados obtenidos son más que aceptables para el nivel de cálculo al que se ha realizado este estudio.

La principal conclusión de este apartado es que la metodología escogida para este trabajo es adecuada y que proporciona resultados en un acuerdo semicuantitativo con los valores experimentales.

5.3. Solvatación

5.3.1. Consideraciones previas

Las reacciones en fase gas y en disolución muestran un comportamiento cualitativo similar. Sin embargo, el disolvente ejerce una cierta influencia tanto en la Superficie de Energía Potencial como en las energías de reacción. En particular, es bien conocido que la elección de un disolvente polar prótico en las reacciones S_N^1 conlleva una reducción de la energía libre de activación mientras que las reacciones S_N^2 están generalmente favorecidas por un disolvente polar no prótico [McMurry, 2012]. En este trabajo hemos simulado computacionalmente el efecto que sobre las reacciones estudiadas tendría un disolvente polar prótico, el agua.

5.3.2. Geometrías

Al igual que en fase gas el primer paso ha sido optimizar las geometrías de todas las especies que participan en las reacciones: reactivos, complejos pre-reactivos, estados de transición, carbocationes, complejos post-reactivos y productos. De forma cualitativa las geometrías de dichas especies coinciden con las expuestas en fase gas.

Tabla 6. Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los haluros y cianuros de metilo y tert-butilo en disolución acuosa.

	CH₃-X	<i>t</i>-but-X	CH₃-CN	<i>t</i>-but-CN
Distancia	C-X	C-X	C-C(N)	C-(N)
Cl	1.819	1.899	1.454	1.475
Br	1.973	2.049		
I	2.163	2.279		

Observando los resultados mostrados en la **Tabla 6** se comprueba que las distancias entre el carbono y el halógeno para ambos reactivos siguen la tendencia esperada, es decir, la distancia C-X aumenta al bajar en el grupo, e igual que en fase gas, la distancia es mayor para los reactivos de *t*-but que los de metilo con los tres halógenos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en fase gas detallados en la **Tabla 2** se observa que el efecto de la solvatación se traduce en un aumento de la distancia de enlace carbono-halógeno para ambos sustratos: en los haluros de metilo el aumento es del orden de 0.030 Å para el Cl y el Br aunque menor para el I siendo el aumento de 0.005 Å. Para los haluros de *t*-but el aumento de la distancia C-X para los distintos halógenos es de 0.062 Å (Cl), 0.056 Å (Br) y 0.044 Å (I) por tanto, mayor que para CH₃X.

En los productos, sin embargo, se produce el efecto contrario disminuyendo la distancia de enlace C-C(N) en disolución frente a la fase gas. CH₃CN 1.466 Å (gas) 1.454 (disolución); *t*-butCN 1.484 (gas), 1.475 (disolución).

Tabla 7. Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los complejos pre- y post-reactivos en disolución acuosa.

	Complejo pre-reactivo				Complejo post-reactivo			
	CH ₃ -		<i>t</i> -but		CH ₃ -		<i>t</i> -but	
	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)
Cl	1.823	3.627	1.901	4.409	6.120	1.454	7.278	1.475
Br	1.969	3.337	2.052	4.395	3.553	1.455	4.167	1.474
I	2.166	3.661	2.285	4.426	4.296	1.455	5.576	1.475

Los complejos pre-reactivos tienen una geometría similar a los reactivos por lo que la distancia de enlace entre el C del sustrato y el halógeno prácticamente no varía: aproximadamente aumenta 0.004 Å en los tres halógenos para el CH₃-X. En *t*-but-X el aumento es de 0.003 Å para Cl y Br y 0.006 Å para I. En cuanto al ion cianuro en el complejo pre-reactivo en disolución se encuentra a una distancia algo mayor que en fase gas, entre 0.03 Å y 0.06 Å.

El mismo efecto se encuentra en los complejos post-reactivos aunque aquí las diferencias son mayores especialmente para los enlaces C···Cl y C···I donde la distancia carbono-halogenuro se alarga hasta los 6-7 Å en el caso del cloro y hasta los 4-5 Å en el del yodo. Para el Br, las distancias C···Br se incrementan, pero en mucha menor proporción. Respecto de los enlaces covalentes C-C(N) la modificación de la distancia debida al disolvente es mucho más pequeña como era de esperar y al igual que ocurría con el enlace C-X en los halogenuros de alquilo.

El incremento de las distancias de enlace al pasar de fase gas a disolución es claramente debido a que la solvatación es más favorable cuando más separados se encuentran los dos fragmentos si tanto éstos como el disolvente son polares. En el caso concreto de las reacciones con cloro, observamos, como acabamos de comentar, que las distancias C···Cl en los complejos post-reactivos son muy altas, 6-7 Å. Aquí podemos ver que la mayor

energía de solvatación del Cl (ver apartado 5.3.3) respecto del Br y del I favorece su disociación del cianuro de metilo.

Tabla 8. Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los estados de transición S_N^2 .

	S_N^2			
	CH₃-		<i>t</i>-but	
Distancia	C-X	C-C(N)	C-X	C-C(N)
Cl	2.158	2.382	no aparece	no aparece
Br	2.297	2.379	no aparece	no aparece
I	no aparece	no aparece	no aparece	no aparece

Una vez formado el complejo pre-reactivo la reacción sigue avanzando bien por el mecanismo S_N^2 para llegar al estado de transición o por el S_N^1 para formar los intermedios de reacción.

La **Tabla 8** muestra las distancias de enlace C-X y C-C(N) en los estados de transición S_N^2 en disolución acuosa. Sólo hemos localizado estados de transición para las reacciones del cloruro y del bromuro de metilo. En estos casos, comparando estos resultados con los obtenidos en fase gas (**Tabla 3**) vemos que las distancias C-X se acortan mientras que las C-C(CN) se alargan, pero las diferencias no son realmente muy importantes con diferencias por debajo de los 0.1 Å. Lo realmente llamativo de los resultados recogidos en la **Tabla 8** es la desaparición de los estados de transición para las reacciones con *t*-but y para la reacción del yoduro de metilo. Estos estados de transición estaban caracterizados en la fase gas, pero no aparecen en disolución. En el caso del *t*-but el resultado es el esperado porque es bien conocido que el camino más favorecido es el S_N^1 . Nuestros resultados adicionalmente indican que este es también el caso del yoduro de metilo que preferiría reaccionar a través de un mecanismo S_N^1 antes que a través de uno S_N^2 .

5.3.3. Energías de solvatación

Al llevar a cabo la reacción en disolución se produce la solvatación de las especies involucradas dando lugar a una energía de solvatación que se define como la diferencia de energía que se produce al pasar de fase gas a disolución, como ya se comentó en el apartado de metodología:

$$\Delta G_{solv} = G_{disol} - G_{gas}$$

Tabla 9. Energías de solvatación en kcal/mol de todas las especies que participan en las reacciones usando como disolvente el agua.

Reactivos	$\Delta G_{solvatación}$ (kcal/mol)		
	Cl	Br	I
CH₃-X	0.69	0.68	0.62
<i>t</i>-but-X	0.55	0.76	0.79
CN-	-60.71	-60.71	-60.71

Complejos pre-reactivos	$\Delta G_{solvatación}$ (kcal/mol)		
	Cl	Br	I
CN...CH₃-X	-54.76	-53.41	-54.89
CN...<i>t</i>-but-X	-52.99	-52.27	-52.04

	$\Delta G_{solvatación}$ (kcal/mol)		
	Cl	Br	I
Camino S_N^2			
TS S_N^2 CH₃	-45.51	-41.42	No existe
TS S_N^2 <i>t</i>-but	No existe	No existe	No existe
Camino S_N^1			
CH₃⁺	-80.47	-80.47	-80.47
<i>t</i>-but⁺	-60.40	-60.40	-60.40

Complejos post-reactivos	Cl	Br	I
CNCH₃...Cl⁻	-61.91	-43.48	-51.31
CN<i>t</i>-but...Cl⁻	-61.32	-40.74	-51.01

Productos	Cl	Br	I
CH₃CN	-2.48	-2.48	-2.48
<i>t</i>-butCN	-1.26	-1.26	-1.26
Cl⁻	-62.64	-50.57	-55.76

De forma general se observa que todas las especies se estabilizan respecto a la reacción en fase gas al llevarse a cabo en disolución acuosa ya que se obtienen valores de ΔG negativos, excepto para los reactivos de especies neutras ($\text{CH}_3\text{-X}$ y $t\text{-but-X}$).

La energía de solvatación es mayor en el caso de tener especies cargadas como es evidente debido a una mayor interacción entre el soluto y el disolvente, que en este caso es un disolvente polar prótico.

Hemos encontrado energías de solvatación experimentales para los aniones cloruro, bromuro y cianuro, así como para el cianuro de metilo. Los valores experimentales son: -72.70 kcal/mol, -66.70 kcal/mol, -65.7 kcal/mol y -2.00 kcal/mol que comparan favorablemente con nuestros resultados teóricos. Las energías de solvatación son complejas de calcular usando modelos teóricos y no podemos esperar una gran exactitud en los resultados. Las predicciones teóricas obtenidas están en un acuerdo semicuantitativo que para los propósitos de este trabajo es suficiente.

5.4. Reacción en disolución

5.4.1. Energías de reacción

Tomando como cero las energías de los reactivos se obtienen las energías de la reacción en disolución en kcal/mol que se muestran en las **Tablas 10**, productos de reacción, y **11**, reactivos, complejos, intermedios y estados de transición.

Tabla 10. Energías de los productos de reacción en kcal/mol en disolución acuosa.

Productos	$\Delta G_{\text{disol}}(298\text{K})$		
	Cl	Br	I
CH₃-CN	-47,35	-34,26	-67,37
t-Bu-CN	-38,68	-24,81	-60,93

El producto final más estable es el de yodo con una energía de -67.37 kcal/mol (CH_3X) y -60,93kcal/mol ($t\text{-but-X}$). Este resultado concuerda con el obtenido en fase gas y discutido en el apartado anterior. A diferencia de lo que ocurría en fase gas, sin embargo, ahora el producto de la reacción con Cl está claramente favorecido sobre el producto de la reacción con Br. Esto claramente es debido a la mayor energía de solvatación del cloruro con respecto del bromuro como ya comentamos anteriormente. De hecho, tanto para el Cl

como para el I, pero no para el Br, la exergonicidad se incrementa en fase condensada debido, de nuevo, a la más favorable solvatación de los aniones cloruro y yoduro.

Tabla 11. Energías de reactivos, complejos, intermedios y estados de transición en kcal/mol.

	$\Delta G_{\text{disol}}(298\text{K})$		
	Cl	Br	I
Reactivos	0.00	0.00	0.00
Complejos pre-reactivos			
CN ⁻ ...CH ₃ X	-1,74	-0,78	5,20
CN ⁻ ... <i>t</i> -butX	-5,45	-5,28	-8,27
Camino S_N²			
TS S _N ² CH ₃	11,63	14,36	No existe
TS S _N ² <i>t</i> -but	No existe	No existe	No existe
Camino S_N¹			
CH ₃ ⁺	79,21	92,30	59,18
<i>t</i> -but ⁺	25,36	39,23	3,11
Complejos post-reactivos			
CNCH ₃ ...X ⁻	-54,67	-36,32	-66,23
CN <i>t</i> -but...X ⁻	-49,90	-30,37	-61,48

La **Tabla 11** recoge las energías en disolución de los complejos pre y post-reactivos así como las de los intermedios (camino S_N¹) y estados de transición (camino S_N²). Lo más relevante de los resultados recogidos en la Tabla es, evidentemente, la discusión relacionada con el mecanismo que sigue cada uno de los sustratos.

Respecto del mecanismo S_N¹ es evidente la reducción de la energía de los intermedios con respecto de la fase gas (ver **Tabla 5**). Estas energías pasan de unas 200 kcal/mol (CH₃) y sobre 150 kcal/mol (*t*-but) a valores entre 60 y 90 (CH₃) y entre 3 y 40 (*t*-But). Esta reducción es debida a la esperable solvatación de los iones en disolución acuosa.

Respecto del mecanismo S_N², al hacer reaccionar CH₃-X con CN⁻ se obtienen unas energías de activación relativamente bajas, 11,63 kcal/mol y 14,63 kcal/mol para los

halógenos cloro y bromo, respectivamente. Estas energías de transición son, sin embargo, mayores que las obtenidas en fase gas (**Tabla 5**) que eran 6.37 kcal/mol (Cl) y 1.22 kcal/mol (Br). Este aumento de las barreras es debido, como se comentó con anterioridad al hecho de que el disolvente utilizado es polar y prótico lo que no favorece los mecanismos S_N^2 .

Tanto para el yoduro de metilo como para los haluros de tert-butilo, como discutimos anteriormente, no se ha localizado estado de transición por lo que el camino S_N^2 no es viable.

Los resultados obtenidos en fase condensada usando como disolvente el agua nos permiten concluir lo siguiente. Los derivados de *t*-but no siguen un mecanismo S_N^2 pues no es favorable que los sustratos terciarios sigan este mecanismo debido al gran impedimento estérico. Los disolventes polares próticos tampoco favorecen este mecanismo. Por tanto, únicamente el cloruro de metilo y el bromuro de metilo siguen un mecanismo S_N^2 para esta reacción en disolución acuosa.

Por otro lado, el resto de los reactivos, el yoduro de metilo y los haluros de tert-butilo, siguen un mecanismo S_N^1 según los cálculos en disolución acuosa. En el caso del sustrato tert-butilo este es el resultado esperado debido a la estabilidad del carbocatión terciario y su gran estabilización en disolución acuosa. El yoduro de metilo, debido seguramente a la mayor labilidad del enlace C-I, también sigue este mecanismo.

Únicamente para el cloruro de metilo y el bromuro de metilo se encuentra que ambos mecanismos son viables, aunque, como era de esperar, el mecanismo S_N^2 es claramente el más favorecido.

6. Conclusiones

Las conclusiones más relevantes de este estudio se resumen a continuación:

(1) La metodología teórica escogida, M06L/6-31+G*, es adecuada para el estudio de este tipo de reacciones proporcionando resultados semicuantitativos respecto de los valores experimentales con los que hemos podido comparar.

(2) El camino de reacción S_N^2 es claramente el más favorecido en fase gas. El camino S_N^1 presenta altas energías de activación debido a la penalización energética de separar cargas de signo contrario.

(3) La tendencia en fase gas es una menor energía de activación S_N^2 para el sustrato metilo frente al tert-butilo y justo lo contrario para la S_N^1 donde el tert-butilo presenta una cinética más favorable. En ambos casos, la energía de activación disminuye al bajar en el grupo. Por otro lado, los productos más estables son los del sustrato metilo. La exergonicidad de los productos aumenta también al bajar en el grupo.

(4) En disolución acuosa el mecanismo S_N^2 es todavía el más favorable para el sustrato metilo. La tendencia en las energías de activación se mantiene, siendo la cinética más rápida según se desciende en el grupo. Para el tert-butilo, por el contrario, el camino S_N^2 desaparece y el único mecanismo viable es el S_N^1 . La tendencia en la energía de activación se modifica y aumenta al pasar del cloro al bromo para disminuir de nuevo en el yodo. Al igual que ocurría en fase gas, la estabilidad de los productos es mayor para el sustrato metilo.

(5) La principal conclusión de este estudio es resaltar la importancia de la influencia del disolvente en este tipo de reacciones. En particular, el mecanismo más favorable para el sustrato tert-butilo viene determinado por la influencia del disolvente y no por sus propiedades electrónicas que permiten evolucionar a través de un mecanismo de segundo orden, mecanismo totalmente desfavorecido en disolución acuosa.

7. Bibliografía

Atkins P., de Paula J. **2008**, Química Física. Ed. Panamericana

Bertrán J., Branchandell V., Moreno M., Sodupe, M. **2000**, Química Cuántica: Fundamentos y Aplicaciones Computacionales. Síntesis

Carey, F. A.; Giuliano, R. M. **2014**, Química Orgánica, McGraw-Hill

CCCBDB, **2020**, NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database Number 101 Release 21, August **2020**, Editor: Russell D. Johnson III <http://cccbdb.nist.gov/>

Cramer, C.J., **2004**, Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models, John Wiley & Sons

Hart, H.; Hart, D.; Craine, L. E. **2007**, Química Orgánica, McGraw-Hill

McMurry, J. **2012**, Química Orgánica, Cengage Learning

Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. **2008**, Química Orgánica, Ediciones Omega

8. Listado de tablas y figuras

8.1. Tablas

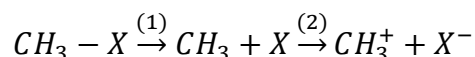
Tabla	Descripción	Página
1	Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los haluros y cianuros de metilo y <i>t</i> -butilo.	29
2	Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los complejos pre- y post-reactivos.	29
3	Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los estados de transición S _N ² .	29
4	Energías de reacción ΔH y ΔG en kcal/mol de los productos CH ₃ -X y <i>t</i> -but-X a partir de los tres halógenos.	31
5	Energías de reacción ΔH y ΔG en kcal/mol.	31-32
6	Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los haluros y cianuros de metilo y <i>t</i> -butilo en disolución acuosa.	37
7	Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los complejos pre- y post-reactivos en disolución acuosa.	38
8	Distancias de enlace carbono-halógeno y carbono-cianuro (en Å) en los estados de transición S _N ² .	39
9	Energías de solvatación en kcal/mol de todas las especies que participan en las reacciones usando como disolvente el agua.	40
10	Energías de los productos de reacción en kcal/mol en disolución acuosa.	41
11	Energías de reactivos, complejos, intermedios y estados de transición en kcal/mol.	42

8.2. Figuras

1	Superficie de energía potencial SEP.	18
2	Perfil energético de un mecanismo S_N^2 en fase gas.	25
3	Perfil energético de un mecanismo S_N^1 en fase gas.	26
4	Estructura de reactivos, productos, estados de transición e intermedios para las reacciones S_N^1 y S_N^2 entre los haluros de metilo y tert-butilo y el ión cianuro.	28
5	Perfil de reacción según el mecanismo S_N^2 para los reactivos CH_3-X y <i>t</i> -but-X.	32
6	Perfil de reacción según el mecanismo S_N^1 para los reactivos CH_3-X y <i>t</i> -but-X.	33

9. Apéndice

No es sencillo medir de forma directa energías de disociación *heterolíticas* en fase gas, pero sí es posible obtenerlas a partir de energías de disociación *homolíticas* experimentales de la siguiente manera. Consideremos el siguiente proceso para la disociación del enlace carbono-halógeno en los haluros de metilo:



Los cambios en los valores de las funciones de estado, como la entalpía, son independientes del camino, lo que permite calcular la energía de disociación heterolítica sumando las energías de los dos pasos anteriores: (1) energía de disociación homolítica, (2) energía de ionización (EI) del radical metilo y afinidad electrónica (AE) del halógeno:

$$\Delta_{hetero}H(CH_3 - X) = \Delta_{homo}H(CH_3 - X) + EI(CH_3) + AE(X)$$

Los valores experimentales (CCCBDB, 2020) de los términos de la ecuación anterior se muestran en la siguiente tabla (en kcal/mol)

$\Delta_{homo}H_{298}$	Cl	Br	I	EI
CH ₃	83.7	70.3	54.0	226.9
t-But	84.3	-	-	154.5
AE	83.3	77.6	70.5	

Las energías de disociación heterolíticas de los 4 reactivos de los que disponemos información experimental, calculadas según la ecuación descrita anteriormente, se muestran en la siguiente tabla (en kcal/mol):

$\Delta_{hetero}H_{298}$	Cl	Br	I
CH₃	227.3	219.6	210.4
t-But	155.5		

Estas son las energías de disociación que se han utilizado en el apartado **5.2.3** para comprobar la bondad de los resultados teóricos.