



UNIVERSIDADE
DA CORUÑA

FACULTADE DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL E INDUSTRIAL

MECANISMOS DE CLORACIÓN DE
 α -AMINOÁCIDOS Y DE FRAGMENTACIÓN DE
(N-X)- α -AMINOÁCIDOS

Memoria presentada para optar al Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS por:
MOISÉS CANLE LÓPEZ



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FUNDAMENTAL
E INDUSTRIAL

Facultad de Ciencias
Campus da Zapateira, s/n
15071 A Coruña (España)
Telf.: 34-81-10.00.00 (Ext. 2049)
Fax: 34-81-10.41.29

D. Xosé María Quintela López, Profesor Titular de Universidade e Director do Departamento de Química Fundamental e Industrial da Universidade da Coruña **CERTIFICA:**

Que o Licenciado con Grao en Ciencias Químicas D. Moisés Canle López ven de realizar neste Departamento, baixo a dirección do Profesor Doutor D. Juan Arturo Santaballa López e do Profesor Doutor D. Xosé Luis Armesto Barbeito o traballo que, co título "Mecanismos de cloración de α -aminoácidos y de fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos", presenta para optar ó Grao de Doutor en Ciencias Químicas.

Para que conste asina a presente na Coruña o día doce do mes de abril de mil novecentos noventa e catro.

Asinado: Xosé María Quintela López.
Director do Departamento de Química
Fundamental e Industrial.

**A Ramón Canle Saavedra e
María de la Asunción López Quintela,
que tanto teñen feito.**

Se tivese que enumerar tódalas persoas ou entidades ás que debo amosa-lo meu agradecemento seica precisaría tanto tempo como levo empregado no desenrolo desta Tese. É por elo que quero expresa-lo meu recoñecemento a tódolos que estiveron en contacto comigo ó longo do tempo e influiron dun xeito positivo neste traballo, xa fose directa ou indirectamente. Non podo, nembargantes, esquecer a algunhas persoas cúa influencia ten sido especialmente salientable:

- Agradezo ós meus directores Prof. Dr. Juan Arturo Santaballa López e Prof. Dr. Xosé Luis Armesto Barbeito por teren comprendido que unha tese de doutouramento é moito máis que un lote de horas de traballo persoal, e asemade por térenme dado unha grande liberdade para desenrola-lo traballo e a oportunidade de asomarme á trama do mundiño da investigación.

- Teño compartido e disfrutado moitas horas de laboratorio, discusións e troula co Doutor D. Lluís Abia Aguilá, a doctoranda Dna. María Victoria García Dopico e, dun xeito moi especial, co Doutor D. Manuel Losada Cabanas, cuas discusións e suxerencias non se poden valorar e teñen influido sobremaneira no meu traballo.

- Herrn. Armin Michael Gamper (Universität Innsbruck) e a Sgna. Romina Mantovani (Università di Padova), ámbolos dous estudantes do programa Erasmus da Unión Europea, e D. Carlos de la Iglesia, becario de F.P. da Xunta de Galicia, teñen participado con entusiasmo en pequenas partes deste traballo. Asemade, D. Daniel Canle López tenme axudado nalgúns problemas informáticos.

- Ó longo dos derradeiros anos desenrolei investigación como Becario de F.P.I. na equipa de Medio Mariño do Centro Costeiro do Instituto Español de Oceanografía na Coruña. Agradezo a tódolos membros da equipa, e dun xeito moi especial a D. Nicolás González García-Estrada, que me facilitasen continuar coa miña tese.

- Debo agradecer a un bó número de especialistas no campo da Química Física Orgánica que perderan parte do seu tempo discutindo comigo e clarexándome ideas. Creo que é de xustiza mencionar alomenos ós seguintes: Prof. Dra. Marie-Françoise Ruasse, Prof. Dr. Howard Maskill, Prof. Dr. Frank Hegarty, Prof. Dr. Anthony Kirby, Prof. Dr. Jan B.F.N. Engberts, Prof. Dr. Enrico Bacciochi, Prof. Dr. Gianfranco Scorrano, Prof. Dr. Michael Page, Prof. Dr. T.W. Bentley, Prof.

Dr. E. Silla, Prof. Dr. M. Mosquera e Prof. Dr. J.M. Antelo. Tamen debo facer unha mención ós críticos anónimos de diversos xornais de investigación polas súas suxerencias, nalgúns casos valiosas. Estou en débeda co Prof. Dr. Rory A. More O'Ferrall por terse interesado polo meu traballo e por térenme permitido aprender e investigar no seu grupo do Department of Chemistry, no University College of Dublin, así como co Prof. Dr. D. Juan Andrés Bort, da Universitat Jaume I de Castelló, polo interés e confianza amosados.

- A Universidade da Coruña financiou algúns dos desplazamentos a congresos e unha estada en Dublín. A Xunta de Galicia ten financiado o proxecto no marco do cal se desenrolou esta investigación (XUGA 10301B91). O Programa Erasmus da Unión Europea, no que está integrada a Facultade de Ciencias da Universidade da Coruña, permitíume intercambiar experiencias, opinións e coñecementos cun grande número de colegas de diversas nacionalidades ós que sería moi longo nomear eiqú.

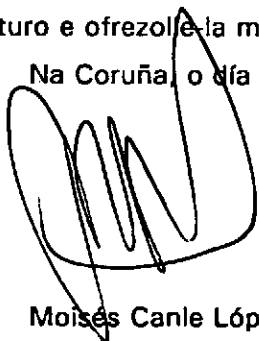
- O tempo ten amosado, e seguira facendoo, quen son meus verdadeiros amigos, os que sempre están disponibéis e manteñen un criterio propio, lonxe de egoismos personais. Aínda que todos eles me téñen axudado grandemente, gustaríame personaliza-lo meu agradecemento en Casiano, o máis antigo e o mellor.

- Agradezo a Belén que comprendera a miña dedicación a iste proxecto, me animara e adicara o seu tempo.

- Dende que teño lembranza a miña familia sempre me ten apoiado e animado a seguir adiante con todo aquilo que emprendín. Os meus pais teñen feito grandes sacrificios para me permitir chegar ata aquí, o que nunca esqueceré e polo que sempre lles estarei en débeda. Aínda que iste traballo é ínfimo en comparanza co deles, sirva como recoñecemento do enorme esforzo que teñen realizado.

A tódolos mencionados e ós que poidera esquecer desexolle-lo mellor para o futuro e ofrezolle-la miña estima.

Na Coruña, o día doce do mes de abril de mil novecentos noventa e catro.



Moisés Canle López.

"¿Se ignora que nuestro arte es un arte cabalístico, es decir, que se transmite sólo verbalmente y que está lleno de misterios? ¡Pobre imbécil! ¿Serás tan ingenuo como para creer que te enseñamos abierta y claramente el más grande y más importante de los secretos? Te aseguro que el que quiera explicar con el sentido ordinario y literal de las palabras lo que los filósofos escribieron se hallará metido en los meandros de un laberinto del que no podrá escapar jamás, pues no dispondrá del hilo de Ariadna que le guíe para salir de allí".

Al-Thoghray -llamado Artepheus-, alquimista árabe.

"El alquimista debe ser silencioso y discreto. No debe revelar a nadie los resultados de sus operaciones. Vivirá en la soledad, apartado de los hombres. Su casa deberá tener dos o tres habitaciones enteramente consagradas a la Obra. Escogerá la hora propicia para sus operaciones, dicho de otra manera, deberá esperar a que las constelaciones sean favorables. Debe ser paciente y perseverante. Operará según las reglas: la trituración, la sublimación, la fijación, la calcinación, la disolución, la destilación y la coagulación. No utilizará más que vasos de vidrio o de loza vidriada. Debe ser bastante rico para soportar los gastos exigidos por sus trabajos y, finalmente, evitará todo contacto con los príncipes y gobernantes".

San Alberto Magno (1193-1280).

De Alchimia.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.	1
	Referencias.	8
2.	ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.	11
2.1.	Agentes halogenantes.	13
2.1.1.	Halógenos (X_2), ácidos hipohalogenosos (HOX) hipohalogenitos (XO^-).	13
2.1.2.	Monohaloaminas.	26
2.1.3.	Dihaloaminas.	31
2.1.4.	Trihloaminas.	32
2.1.5.	Dióxido de cloro.	32
2.1.6.	(N-Cl)-p-toluensulfonamida (Cloroamina-T).	33
2.1.7.	(N-Cl)-bencenosulfonamida (Cloroamina-B).	36
2.1.8.	(N-Cl)-succinimida (NCS) y (N-Br)-succinimida (NBS).	36
2.1.9.	(N-X)-acetamida.	36
2.1.10.	(N-X)-sacarina.	37
2.1.11.	(N-Cl)-benzamida	37
2.1.12.	Tert-butil-hipoclorito.	37
2.2.	Aminoácidos y sus derivados. Reactividad.	38
2.2.1.	Reacciones del grupo amino.	41
2.2.2.	Reacciones del grupo carboxilo.	42
2.2.3.	Otras reacciones.	43
2.3.	Halogenación de compuestos nitrogenados.	44
2.3.1.	Halógenos, ácidos hipohalogenosos / hipohalogenitos.	44
2.3.2.	Monocloroamina.	48
2.3.3.	Cloroamina-T.	49
2.3.4.	Cloroamina-B.	51

2.4.	Descomposición de (N-X)-compuestos.	53
2.4.1.	Descomposición de (N-X)-aminas.	53
2.4.2.	Descomposición de (N-X)- α -aminoácidos.	56
2.5.	Reacciones de fragmentación.	67
2.5.1.	Generalidades.	67
2.5.1.1.	Fragmentación con formación de alquenos.	71
2.5.1.2.	Fragmentación con formación de alquinos.	73
2.5.1.3.	Fragmentación con formación de azometinas.	74
2.5.1.4.	Fragmentación con formación de nitrilos.	75
2.5.1.5.	Reacciones con formación de enlaces C=O.	75
2.5.1.6.	Reacciones con formación de nitrógeno molecular.	75
2.5.2.	Mecanismos y estereoquímica.	76
2.5.2.1.	Proceso $D_E + D_N^+$.	76
2.5.2.2.	Proceso $D_E D_N$.	77
2.5.2.3.	Proceso $D_E^+ + D_N$.	81
	Referencias.	83
3.	EXPERIMENTAL.	101
3.1.	Reactivos.	103
3.2.	Instrumental.	105
3.3.	Procedimiento experimental.	106
3.4.	Análisis de productos.	110
3.5.	Determinación de constantes de equilibrio de ionización ácido-base.	117

3.6. Métodos numéricos.	122
Referencias.	126
4. CLORACIÓN DE α-AMINOÁCIDOS.	129
4.1. Resultados.	131
4.2. Discusión.	133
5. FRAGMENTACIÓN DE GROB DE (N-X)-α-AMINOÁCIDOS.	157
5.1. Resultados.	159
5.1.1. Influencia de la concentración de α -aminoácido y de agente halogenante.	159
5.1.2. Influencia del pH.	165
5.1.3. Influencia de la fuerza iónica.	173
5.1.4. Influencia de las disoluciones reguladoras de pH.	173
5.1.5. Influencia del disolvente.	176
5.1.6. Influencia de la temperatura.	176
5.2. Discusión del mecanismo.	178
Referencias.	209
6. DESCOMPOSICIÓN DE (N-X)-α-AMINOÁCIDOS SECUNDARIOS EN MEDIO ÁCIDO.	213
6.1. Resultados.	215
6.2. Discusión del mecanismo.	217
Referencias.	224

7. CONCLUSIONES.	225
APÉNDICE I: constantes de velocidad observadas para la cloración de diversos compuestos nitrogenados.	231
APÉNDICE II: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de diversos (N-X)- α -aminoácidos.	247
Referencias.	300
APÉNDICE III: aminoácidos y aminas empleados.	301
APÉNDICE IV: trabajos publicados.	307
APÉNDICE V: estudio teórico de la descomposición de (N-Cl)-Gly.	353
Referencias.	363
APÉNDICE VI: programa empleado para la optimización no-lineal monodimensional.	365

1. INTRODUCCIÓN

Debido al grave deterioro de la calidad de las aguas por la presencia de contaminantes orgánicos e inorgánicos, así como de comunidades de diversos microorganismos, resulta inevitable el uso de técnicas de desinfección que las hagan aptas para el consumo tanto humano como animal, así como para su utilización en la industria alimentaria. Igualmente es preciso depurar las aguas residuales de poblaciones e industrias para evitar en la medida de lo posible el deterioro del medio ambiente.

Se han desarrollado diversas técnicas para la depuración de aguas: cloración^{1,2,3,4,5}, bromación^{3,5}, ozonización^{1,2,3,4}, tratamiento con permanganato^{1,4}, desinfección mediante radiación ultravioleta (UV)⁴, etc. De todas ellas la cloración es la que mayores ventajas ofrece en la actualidad, siendo por esta razón empleada en la práctica totalidad de las estaciones depuradoras. Existen, además, otras técnicas cuya aplicación está en estudio, como los tratamientos ultrasónicos o con láseres de determinadas longitudes de onda, pero por el momento deben considerarse como soluciones a largo plazo para el problema².

Las propiedades antimicrobianas del cloro son conocidas desde mediados del siglo XIX. Ya en 1854 se empleó el gas cloro para desinfectar las cloacas de Londres en un intento de controlar la epidemia de cólera que sufría esta ciudad. El método se popularizó por su éxito en el control de varias epidemias que se dieron en Pensilvania en 1866, siendo aceptado como técnica de desinfección por la asociación pública sanitaria americana (APHA). Su uso sistemático data de 1902, año en que Bélgica la adoptó como proceso de tratamiento continuo de aguas^{4,6}.

Tal como se ha indicado anteriormente, la cloración es el proceso de desinfección de aguas más extendido, empleándose también ampliamente como método de pretratamiento (precloración) debido a que de este modo se inactivan los microorganismos patógenos y se evita el desarrollo de bacterias y algas filamentosas. Por otra parte, su coste es bajo. Todas estas ventajas han superado hasta el momento a los inconvenientes que presenta, como la elevada demanda de cloro que en ocasiones tiene el agua (sustancias que reaccionan con él, muchas de ellas nitrogenadas), y la posibilidad de que reaccione con determinadas sustancias originando compuestos potencial o probadamente tóxicos¹.

Algunos de los compuestos que se generan durante la cloración son de

probada actividad mutagénica para los microorganismos e incluso, en algunos casos, para las ratas. Se cree que los agentes clorantes pueden atacar a las cadenas de ADN de las células, que dejarían así de comportarse con normalidad. En algunos casos se ha probado la toxicidad de los compuestos orgánicos clorados para los peces². Del mismo modo, una estadística realizada en los Estados Unidos de Norteamérica ha establecido un 15% más de casos de cáncer para consumidores de agua clorada que para los de agua no clorada.

Existen diversas explicaciones posibles para la acción del cloro sobre los microorganismos, pareciendo claro que la eficacia del agente clorante depende de la velocidad de difusión del cloro a través de la pared celular. Una vez que la atraviesa, el cloro es capaz de atacar a ciertas enzimas que intervienen en el metabolismo del microorganismo, inhibiendo así reacciones precisas para la vida del mismo y causando, por consiguiente, su muerte.

Existen diversos tipos de agentes clorantes en uso, con distintas propiedades y capacidad desinfectante^{1,3,4,5}. Usando un exceso de cloro sobre la dosis precisa se puede garantizar que el agua almacenada permanecerá potable durante cierto tiempo. La cantidad de cloro necesaria depende de múltiples factores, como la cantidad de microorganismos presentes, el grado de contaminación, la temperatura, la acidez, la cantidad de sales disueltas, etc. Dosis habituales podrían ser de 1 a 16 mg · dm³ para aguas destinadas al consumo y de 10 a 64 mg · dm³ para depuración de aguas residuales. Así, por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica se emplean anualmente de 0.3 a 0.5 millones^a de toneladas de cloro en la desinfección de aguas de consumo, empleándose en la industria una cantidad 30 veces mayor⁶.

Teniendo en cuenta lo expuesto, resulta evidente que el conocimiento del modo en que tienen lugar los procesos de cloración y las reacciones subsecuentes presenta de interés general con objeto de controlar la producción de sustancias tóxicas durante la desinfección de las aguas.

Es bien conocido que las aguas contienen una gran cantidad de contaminantes orgánicos, muchos de ellos compuestos nitrogenados, entre los que

^a A lo largo de todo el texto se empleará el punto decimal en lugar de la coma por su uso generalizado en la literatura científica.

se encuentran los aminoácidos y sus derivados (péptidos, proteínas, etc.). Como datos significativos de la cantidad de aminoácidos presentes en las aguas naturales pueden considerarse el aportado por Pocklington⁷ para el Atlántico Norte ($22 \mu\text{g} \cdot \text{dm}^3$) o los relativos a flujos verticales de aminoácidos en el Mar Árabe⁸. Por su parte, Le Cloirec *et al.*⁹ han encontrado hasta $400 \mu\text{g} \cdot \text{dm}^3$ en aguas de bebida. La concentración de estas sustancias en aguas residuales puede llegar a ser hasta quince veces mayor que en aguas naturales¹⁰. Durante la desinfección del agua se producen (N-halo)-aminoácidos que son potencialmente tóxicos, mutagénicos y carcinogénicos^{10,11,12}.

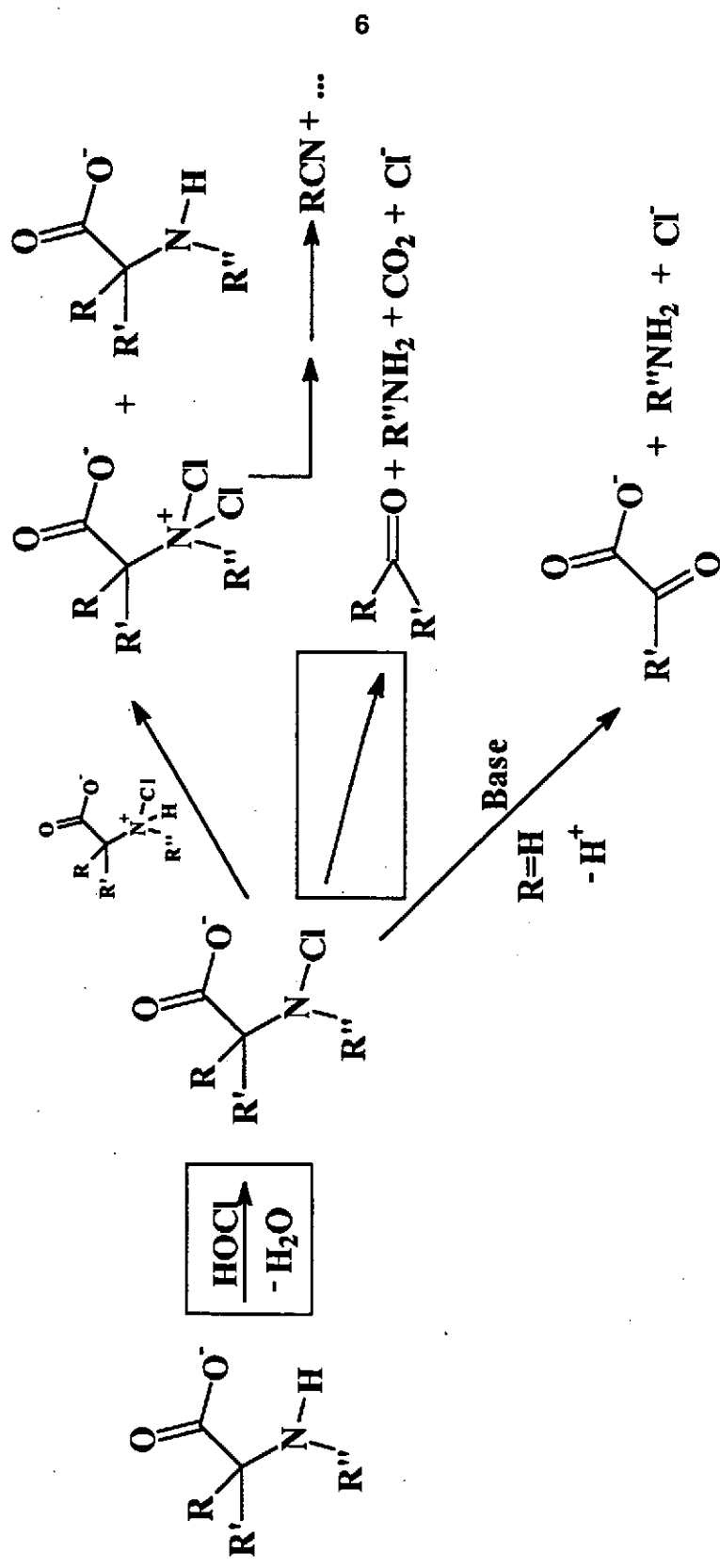
Por lo que se refiere a los procesos que químicos estudiados, las reacciones de fragmentación heterolítica^{13,14,15} constituyen un grupo amplio y todavía poco apreciado de reagrupamientos, a pesar de sus numerosas aplicaciones sintéticas¹⁶. Un proceso de fragmentación que es relativamente conocido es la fragmentación de sustratos del tipo a-b-C-N-X o a-b-N-C-X. Entre estos procesos se encuentra la fragmentación de (N-Cl)- α -aminoácidos, que son inestables en medio acuoso.

Considerando lo expuesto, se concluye que es útil conocer los factores que determinan los procesos de formación y descomposición de los (N-X)-aminoácidos con el fin de intentar controlarlos o, si es posible, evitarlos. En esta línea, y dentro de un proyecto más amplio que incluye los procesos sufridos por otros contaminantes del agua, se encuadra este trabajo, que pretende elucidar los mecanismos de cloración de α -aminoácidos y de descomposición de los (N-Cl)- α -aminoácidos así formados.

En algunos casos se ha procedido al estudio del proceso de descomposición de (N-Br)-aminoácidos con objeto de aportar luz sobre el mecanismo de descomposición de sus análogos clorados.

A modo de resumen de lo que se discutirá posteriormente se presenta el Esquema 1, que pretende reflejar los procesos más importantes que sufren los aminoácidos durante la cloración de aguas. Aunque pueden darse muchos otros, el esquema refleja adecuadamente la complejidad del sistema.

En medio ácido puede ocurrir un proceso de desproporción que conduce a la formación de aminoácidos y (N,N)-di-Cl-aminoácidos que se descomponen para generar nitrilos con un átomo de carbono menos que el compuesto de partida.



Esquema 1: procesos sufridos por los α -aminoácidos y (N-Cl)- α -aminoácidos en disolución acuosa.

En todas las condiciones se puede dar un proceso de descarboxilación en el que se producen compuestos carbonílicos con un átomo de carbono menos que el compuesto de partida, dióxido de carbono, amoníaco o aminas e ión cloruro.

En presencia de bases, y si el (N-Cl)-aminoácido presenta un átomo de hidrógeno en el C₂, se forman α -cetoácidos, aminas e iones cloruro.

Los procesos a los que hace referencia esta memoria son la cloración inicial y la subsecuente descarboxilación para formar compuestos carbonílicos, proceso este último que tiene lugar fundamentalmente en medio neutro, aunque dependiendo de diversos factores puede también tener importancia en medio ácido y básico.

Como objetivos generales del trabajo se pueden señalar los siguientes:

- Establecer el mecanismo de cloración de los α -aminoácidos en condiciones próximas a las de las aguas naturales, identificando con claridad las especies reaccionantes.

- Determinar lo más detalladamente posible el mecanismo de descomposición de (N-Cl)- y (N-Br)- α -aminoácidos en condiciones próximas a las de las aguas naturales. Analizar la influencia de la estructura del aminoácido sobre el mecanismo de descomposición.

- Estimar las propiedades ácido-base de los (N-X)- α -aminoácidos secundarios, así como las posibles vías de reacción en condiciones de acidez que se aparten de las de las aguas naturales.

- Estudiar los productos de la descomposición de los (N-X)- α -aminoácidos en condiciones análogas a las de las aguas naturales.

- De modo general, aplicar los conceptos de la Química Física Orgánica al estudio de los mecanismos de estas reacciones.

Referencias.

1. G. Reynolds, C. Mekras, R. Perry, N. Graham, *Env. Technol. Lett.*, **10**, 591-600 (1989).
2. J.G. Smith, *J. Chem. Educ.*, **52**, 656-657 (1975).
3. J.A. Díaz Lázaro Carrasco. *Unidades temáticas ambientales de la Dirección General del Medio Ambiente. Depuración de aguas residuales*. MOPU, Centro de Publicaciones (1988).
4. J.R. Sánchez de la Nieta, *Revista de Obras Públicas*, 19-31 (Enero de 1979).
5. R.S. Ingols, H.A. Wyckoff, T.W. Kethley, H.W. Hodgen, E.L. Finther, J.C. Hildebrand, J.W. Mandel, *Ind. Eng. Chem.*, **45**, 996-1000 (1953).
6. C.G. White. *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 1. P. 1. Editorial Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1978).
7. R. Pocklington, *Nature*, **230**, 374-375 (1971).
8. B. Haake, V. Ittekkot, V. Ramaswamy, R.R. Nair, S. Honjo, *Mar. Chem.*, **40**, 291-314 (1992).
9. C. Le Cloirec, G. Martin. *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 5. Pp. 821-834. Lewis Publishers, Inc. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1985).
10. J.M. Antelo, F. Arce, J.G. Fernández, J. Franco, P. Rodríguez, A. Varela, *Env. Technol. Lett.*, **9**, 589-598 (1988).
11. M.L. Trehy, R.A. Yost, C.J. Miles, *Env. Technol. Lett.*, **20**, 1117-1122 (1986).
12. W.H. Glaze, J.E. Henderson, *J. Wat. Pollut. Cont. Fed.*, **47**, 2511-2515 (1975).
13. C.A. Grob. P.W. Schiess, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **6** (1), 1-15 (1967).
14. C.A. Grob, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **8** (8), 535-546 (1969).

15. P. Weyersthal, H. Marschall. *Fragmentation Reactions*. En: *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 6. Editores: B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt. Editorial Pergamon Press (1991).

16. Tse-Lok Ho. *Heterolytic Fragmentation of Organic Molecules*. Editorial John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1993).

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

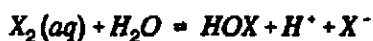
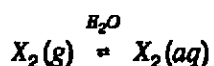
Dado el enorme volumen de bibliografía disponible en la actualidad, en lo que sigue se realizará una breve revisión del conocimiento acerca de algunos temas relacionados con el trabajo que se expone en la presente memoria. Puesto que la investigación realizada presenta una doble vertiente por un lado relacionada con el tratamiento de aguas y por otro con los estudios de mecanismos de reacción desde el punto de vista de la química física orgánica, se dividirá este capítulo en dos bloques claramente diferenciados: en el primero (apartados 2.1 al 2.4) se revisa la química de los agentes clorantes más empleados en el tratamiento de aguas y de algunos de los compuestos nitrogenados que procesos de halogenación, así como los procesos de generación y degradación de N-halo-compuestos, mientras que en el segundo (apartado 2.5) se resumen brevemente algunos aspectos importantes relacionados con los distintos tipos de reacciones implicados en esta investigación.

2.1. Agentes halogenantes.

Dado que dependiendo de las condiciones del medio los compuestos de los distintos halógenos pueden estar presentes en forma de distintas especies, para cada tipo de compuesto se abordarán todos los derivados halogenados conjuntamente haciendo especial énfasis en el caso de los derivados clorados, que son los más empleados en los procesos de tratamiento de aguas.

2.1.1. Halógenos (X_2), ácidos hipohalogenosos (HOX) e hipohalogenitos (XO).

Cuando los halógenos entran en contacto con el medio acuoso pueden pasar a estar en forma de halógenos solvatados o bien hidrolizarse a ácidos hipohalogenosos^{1,2,3,4,5} de acuerdo con los siguientes equilibrios:



Las constantes para el equilibrio de solvatación se recogen en la Tabla 1, observándose que la mayor de ellas es la correspondiente al bromo.

Tabla 1: constantes de equilibrio de solvatación de halógenos en agua 298.0 K³.

X ₂	K
Cl ₂	0.062
Br ₂	0.21
I ₂	0.0013

Las constantes para el equilibrio de hidrólisis, obtenidas a partir de los potenciales estándar de las correspondientes semireacciones redox, se compilan en la Tabla 2, de donde se deduce que partiendo de las mismas condiciones iniciales la especie HOCl se formará en mayor proporción que los otros derivados halogenados.

Tabla 2: constantes de hidrólisis de halógenos solvatados a ácidos hipohalogenosos a 298.0 K³.

X ₂	K / mol ⁻¹ · dm ³
Cl ₂	4.2 · 10 ⁻⁴
Br ₂	7.2 · 10 ⁻⁹
I ₂	2.0 · 10 ⁻¹³

A pesar de que con cierta frecuencia se encuentran los ácidos hipohalosos escritos como HXO, debe abandonarse esta notación en favor de HOX, ya que

estudios realizados acerca de las reacciones en fase gaseosa en la capa de ozono atmosférica han mostrado que los isómeros HClO y HOCl presentan distintas propiedades, siendo el HOCl $\sim 280 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ más estable que el HClO⁶

Por otra parte, debe señalarse que HOCl, HOBr y HOI son estables únicamente en disolución, lo que contrasta con el comportamiento del HOF, que a temperatura ambiente es un gas inestable y muy reactivo hacia el agua, descomponiéndose espontánea y rápidamente para dar HF y O₂.

La cinética de hidrólisis del cloro ha sido estudiada por diversos autores^{7,8,9,10}, habiéndose propuesto un mecanismo de hidrólisis mediante formación de Cl₂OH⁻ intermedio y unas constantes de velocidad $k_d = 28.6 \text{ s}^{-1}$ para la reacción directa y $k_i = 2.8 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-2}\cdot\text{dm}^6\cdot\text{s}^{-1}$ para la inversa, lo que permite estimar la constante de equilibrio para la hidrólisis de cloro en $K_f = (k_d/k_i) = 10^{-3} \text{ mol}^2\cdot\text{dm}^{-6}$. En las condiciones de trabajo habituales para la cloración de aguas, la hidrólisis puede considerarse completa cuando el pH es mayor que 6 siendo, por lo tanto, el ácido hipocloroso la especie predominante en las condiciones típicas de aguas naturales.

Los ácidos HOX son débiles e inestables, y se disocian^{1,2,3,4,5} según el equilibrio:



Las constantes de ionización aproximadas de los distintos halógenos se han reunido en la Tabla 3.

Tabla 3: constantes de ionización de ácido hipohalogenosos³.

HOX	K / mol ¹ ·dm ³
HOCl	$3.4 \cdot 10^{-8}$
HOBr	$2 \cdot 10^{-9}$
HOI	$2 \cdot 10^{-11}$

La extensión en que se dan los tres procesos hasta aquí planteados depende fuertemente del pH. Si la solución es fuertemente ácida, el halógeno se encuentra

como especie solvatada, mientras que en disoluciones alcalinas la especie mayoritaria es el anión hipohalito.

Morris¹¹ ha estudiado el equilibrio de ionización del HOCl entre 5 y 35 °C y a distintos valores de fuerza iónica por métodos espectrofotométricos, evaluando los valores de pK_a con una precisión de ± 0.005 unidades y estableciendo la dependencia de la constante de ionización con la temperatura como: $pK_a = (3000/T) - 10.0686 + 0.0253 \cdot T$, lo que permite obtener un valor extrapolado a $I = 0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ y 298.0 K de $K_a = 2.9 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

La Tabla 4 muestra la fracción de las distintas especies de cloro en disolución a 15 °C. Como se observa, el Cl_2 no debe existir en concentraciones significativas en aguas naturales. Cuando $\text{pH} > 6$, la concentración de ClO^- se hace cada vez más importante, llegando a ser aproximadamente el 50% a $\text{pH} 7.5$.

Tabla 4: distribución de las distintas especies de cloro en disolución (calculadas sobre la base de una disolución en la que $[\text{cloro}]_{\text{total}} = 1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$).

pH	Cl_2	HOCl	OCl^-
5	$3.6 \cdot 10^{-4}$	0.997	0.003
6	$3.6 \cdot 10^{-5}$	0.975	0.025
7	$2.9 \cdot 10^{-6}$	0.797	0.203
8	$1.0 \cdot 10^{-7}$	0.280	0.720
9	$1.0 \cdot 10^{-8}$	0.038	0.962

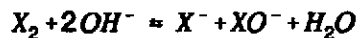
El ácido hipocloroso es, en opinión de algunos autores, uno de los más poderosos agentes clorantes que se conocen^{4,12,13}, pudiendo actuar como centros electrofílicos tanto el átomo de oxígeno como el de cloro⁴. Por el contrario, otros autores lo califican como "relativamente poco reactivo"¹⁴, sugiriendo métodos para su conversión en especies químicamente más activas, como el cloro gaseoso, el dióxido de cloro o el acetato de cloro.

Su alta eficacia germicida se halla fuera de duda^{1,11,12,15,16}, habiéndose

sugerido diversas explicaciones para la misma. Se cree que el mecanismo de acción es de tipo físico-químico, penetrando a través de las paredes celulares con una facilidad similar a la del agua debido principalmente a su bajo peso molecular y a su electroneutralidad. Una vez dentro de la célula, el ácido hipocloroso puede causar cambios en la estructura de las proteínas y de los encimas, oxidando los grupos funcionales azufrados a sulfuros, clorando los grupos amino, atacando a los complejos vitales que contienen hierro y causando, finalmente, la muerte celular^{14,17} por destrucción de alguna vía metabólica vital.

Se han intentado aplicar modelos teóricos para explicar la capacidad desinfectante del ácido hipocloroso. Así, Haas¹⁸ ha propuesto un interesante modelo cinético para la desactivación de microbios por el ácido hipocloroso basado en la existencia de un complejo intermedio del tipo desinfectante-organismo. Este modelo parece dar cuenta adecuadamente de la desactivación del poliovirus¹⁸.

Los aniones hipohalito también se pueden generar disolviendo los halógenos en medio alcalino³ de acuerdo con:



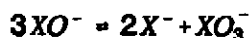
la reacción es muy rápida y las constantes de equilibrio muy favorables a la formación del hipohalito, si bien disminuyen al descender en el grupo, como se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5: constantes de equilibrio para la hidrólisis de los halógenos en medio alcalino³.

X_2	K
Cl_2	$7.5 \cdot 10^{15}$
Br_2	$2 \cdot 10^8$
I_2	30

Los aniones hipohalogenito tienden a desproporcionarse para dar aniones

halogenato de acuerdo con:

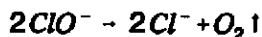


la reacción es termodinámicamente favorable y las constantes de equilibrio aproximadas se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: constantes de equilibrio aproximadas para la desproporción de aniones hipohalito³.

XO ⁻	K
ClO ⁻	10 ²⁷
BrO ⁻	10 ¹⁵
IO ⁻	10 ²⁰

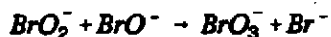
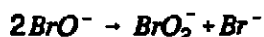
La velocidad de la reacción de desproporción depende fuertemente de la temperatura y de otros factores como la intensidad de radiación incidente sobre la disolución. Para el caso de los iones hipoclorito, la desproporción es lenta a temperatura ambiente o por debajo de la misma y si las disoluciones se almacenan en al oscuridad o en frascos oscuros, mientras que a ~75 °C se obtiene³ fundamentalmente ClO₃⁻. No está claro el mecanismo de esta desproporción. Lister *et al.*^{20,21,22} han propuesto mecanismos para las desproporciones catalizada y no catalizada, así como para la aparición de oxígeno según:



Los iones hipoclorito tienen un bajo poder desinfectante, atribuido principalmente a que la carga eléctrica negativa dificulta su difusión a través de la pared celular^{4,5,11,12}.

La desproporción del BrO⁻ es moderadamente rápida a temperatura ambiente, obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos de BrO₃⁻ a temperaturas superiores a 50 °C.

Por su parte, Engel²³ ha estudiado la desproporción del anión hipobromito, proponiendo el siguiente mecanismo por etapas:



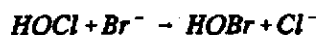
con unas constantes de velocidad de $0.05 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ para la primera etapa y $1.1 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ para la segunda, observando que la velocidad global de la reacción disminuye al aumentar el pH.

El IO^- se desproporciona rápidamente a todas las temperaturas, habiéndose referenciado en disolución en contadas ocasiones^{24,25}.

Farkas *et al.*²⁶ han estudiado la reacción entre hipoclorito y bromuro:



concluyendo que cuando $10 < \text{pH} < 13$ la reacción es de orden dos, uno respecto a cada reactivo. Según estos autores, la reacción se puede expresar como:

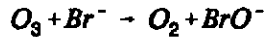


Además, estiman un valor promedio para la constante de velocidad de $1.77 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$.

Kumar y Margerum²⁷, proponen un mecanismo asistido por ácidos que transcurre a través de una especie BrCl intermedia. Este mecanismo es más complejo que el anterior e implica etapas elementales trimoleculares.

En un trabajo relativamente reciente, Bousher *et al.*²⁸ han estudiado la reactividad del hipoclorito en agua de mar, donde se forma hipobromito por oxidación de los iones bromuro y pares iónicos entre el hipoclorito y algunos de los cationes presentes en el agua de mar: NaOCl , KOCl , CaOCl^+ , MgOCl^+ . Las constantes de velocidad de las reacciones en que están implicados los pares iónicos CaOCl^+ y MgOCl^+ son comparables a las de la reacción con HOCl , mientras que las correspondientes a los otros pares son depreciables.

Diversos autores^{29,30,31} han estudiado la oxidación de bromuro a hipobromito con ozono según:



proponiendo distintos mecanismos de reacción. Este proceso es de gran relevancia para la desinfección de agua de mar.

Otras especies derivadas del cloro se han propuesto en disolución acuosa, como el catión hipoclorosacido (H_2OCl^+), el catión clorinio (Cl^+) y el anión tricloruro (Cl_3^-). El hipoclorosacido ha sido propuesto en diversas ocasiones^{13,32,33} como especie participante en procesos de cloración y se acepta¹³ que es esta especie y no el polémico^{34,35,36,37,38} catión clorinio, dado que si bien la participación de éste explica mejor el comportamiento cinético, consideraciones termodinámicas muestran que su concentración debe ser demasiado baja para ser cinéticamente significativa³⁹ (la constante de equilibrio estimada para la disociación del Cl_2 en Cl^+ y Cl^- en agua a 25 °C es de $10^{-40} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$).

Por lo que se refiere al anión tricloruro, su reactividad es relativamente poco conocida, habiéndose establecido⁸ para su formación a partir de Cl_2 y Cl^- una constante de equilibrio de $0.18 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3$. La mayor concentración de tricloruro se da en torno a pH 2, alrededor del 0.44 % de la concentración de cloro total.

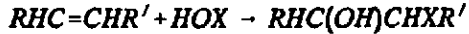
De modo similar, en el caso del bromo ha existido cierta polémica acerca de la posible implicación del catión brominio (Br^+) o del catión hipobromosacido (H_2OBr^+) en determinadas reacciones^{40,41,42,43,44,45,46,47,48}, aceptándose^{49,50} que el segundo es la especie participante, al menos en la bromación de compuestos aromáticos. Por su parte, el anión tribromuro (Br_3^-) no existe en disolución acuosa³.

No hay referencias bibliográficas al catión yodinio (I^+) ni al hipoyodosacido (H_2OI^+), probablemente debido a la gran inestabilidad del ácido hipoyodoso. El anión triioduro (I_3^-) presenta un equilibrio muy favorable para su formación a partir de I_2 e I^- , con una constante de equilibrio $K \approx (698 \pm 10) \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3$ a 25 °C.

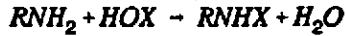
Las reacciones de los ácidos hipohalogenosos con compuestos orgánicos en disolución acuosa son en su mayoría procesos de oxidación^{51,52,53}:



de adición:



y sustituciones electrofílicas con formación de enlaces N-Cl y R-Cl, ambas de gran interés. Son también muy interesantes por su impacto ambiental las reacciones en que se forman derivados halogenados (haloaminas, haloformos...^{54,55}):



Los compuestos inorgánicos sufren también procesos de oxidación por ácidos hipohalogenosos e hipohalitos (o, en general, por compuestos halogenados con capacidad oxidante). Las principales especies inorgánicas presentes en disolución acuosa que son oxidadas por los halógenos son⁵⁶ los iones Fe^{+2} , Mn^{+2} , NO_2^- , HS^- y el NH_3 .

A continuación se considerará la reacción rápida entre hipoclorito y amoníaco, que puede dar lugar a monocloramina (NH_2Cl), dicloramina ($NHCl_2$) o tricloruro de nitrógeno (NCl_3)⁵⁷ dependiendo de las condiciones del medio: pH, concentración de cloro total y de amoníaco, tiempo de reacción y temperatura. La comprensión del mecanismo de reacción de estos procesos es fundamental para maximizar la eficacia de la desinfección minimizando la producción de sustancias indeseables. La Tabla 7 resume⁵⁷ el comportamiento del sistema cloro / amoníaco, presentando una interpretación del proceso en distintas condiciones, incluyendo valores del cociente $R = ([Cl_2]/[NH_3])$ menores y mayores que 1. En ella se incluyen algunas reacciones de haloaminas que se considerarán más adelante.

La cloración de la monocloramina a dicloramina es una reacción de difícil estudio debido a la interferencia de otros procesos, de hecho se encuentran en la bibliografía valores discrepantes para su constante de velocidad, encontrándose el que se recoge en la Tabla 7 entre el estimado por Margerum⁹, $150 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ a 25 °C y fuerza iónica $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, y el de Wei⁵⁸, $425 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$. Las constantes de velocidad disponibles para la reacción inversa de hidrólisis de la dicloramina^{4,9} a monocloramina y ácido hipocloroso son más acordes entre sí.

Tabla 7: distintos procesos posibles en la cloración del amoníaco.

Reacción	Ecuación de velocidad	k (298.0 K)
$\text{HOCl} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}^4$	$k \cdot [\text{HOCl}] \cdot [\text{NH}_3]$	$1.5 \cdot 10^{10} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HOCl} + \text{NH}_3^4$	$k \cdot [\text{NH}_2\text{Cl}]$	$7.6 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$
$\text{HOCl} + \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O}^9$	$k \cdot [\text{HOCl}] \cdot [\text{NH}_2\text{Cl}]$	$1.0 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HOCl} + \text{NH}_2\text{Cl}^9$	$k \cdot [\text{NHCl}_2]$	$2.3 \cdot 10^{-3} \text{ h}^{-1}$
$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{NH}_3^{59}$	$k \cdot [\text{NH}_2\text{Cl}]^2$	(*)
$\text{NHCl}_2 + \text{NH}_3 \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{NH}_2\text{Cl}^{60}$	$k \cdot [\text{NHCl}_2] \cdot [\text{NH}_3] \cdot [\text{H}^+]$	$2.16 \cdot 10^8 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{I}^{(*)}{}^{61}$	$k \cdot [\text{NHCl}_2] \cdot [\text{OH}^-]$	$4.0 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{I} + \text{NHCl}_2 \rightarrow \text{HOCl} + \text{Productos}^{(*)}{}^{62}$	$k \cdot [\text{I}] \cdot [\text{NHCl}_2]$	$1.0 \cdot 10^8 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{I} + \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{Productos}^{61}$	$k \cdot [\text{I}] \cdot [\text{NH}_2\text{Cl}]$	$3.0 \cdot 10^7 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NHCl}_2 \rightarrow \text{Productos}^{63,61}$	$k \cdot [\text{NH}_2\text{Cl}] \cdot [\text{NHCl}_2]$	$55.0 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{HOCl} + \text{NHCl}_2 \rightarrow \text{NCl}_3 + \text{H}_2\text{O}^{58}$	$k \cdot [\text{NHCl}_2] \cdot [\text{HOCl}]$	(****)
$\text{NHCl}_2 + \text{NCl}_3 + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{HOCl} + \text{Productos}^{57,59}$	$k \cdot [\text{NHCl}_2] \cdot [\text{NCl}_3] \cdot [\text{OH}^-]$	$2.0 \cdot 10^{14} \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$
$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NCl}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HOCl} + \text{Productos}^{57}$	$k \cdot [\text{NH}_2\text{Cl}] \cdot [\text{NCl}_3] \cdot [\text{OH}^-]$	$5.0 \cdot 10^{12} \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$

Reacción	Ecuación de velocidad	k (298.0 K)
$\text{NHCl}_2 + 2 \text{HOCl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NO}_3^- + 5 \text{H}^+ + \text{Productos}^{67}$	$k \cdot [\text{NHCl}_2] \cdot [\text{OCl}^-]$	$8.3 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$

(*) $k = k_1 \cdot [\text{H}^+] + k_2 \cdot [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + k_3 \cdot [\text{H}_3\text{PO}_4]$ donde $k_1 = 2.5 \cdot 10^7 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$, $k_2 = 1.3 \cdot 10^3 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$ y $k_3 = 3.2 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$. En sistemas tamponados con carbónico / bicarbonato hay que añadir los términos $k_4 \cdot [\text{H}_2\text{CO}_3] + k_5 \cdot [\text{HCO}_3^-]$ donde $k_4 = 2.7 \cdot 10^3 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$ y $k_5 = 7.2 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$.

(**). No ha sido propuesto intermedio.

(***) N_2 , H_2O , Cl^- , H^+ , NO_3^- y otros productos no identificados. (***) $k = k_1 \cdot [\text{HPO}_4^{2-}] + k_2 \cdot [\text{OCl}^-] + k_3 \cdot [\text{OH}^-]$ donde $k_1 = 5.72 \cdot 10^7 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$, $k_2 = 3.24 \cdot 10^8 \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$ y $k_3 = 1.18 \cdot 10^{13} \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$. En presencia de ión carbonato hay que añadir el término $k_4 \cdot [\text{CO}_3^{2-}]$ siendo $k_4 = 2.16 \cdot 10^{10} \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$.

El estudio de la cloración de la dicloramina a tricloramina (NCl_3) es también problemático por la inestabilidad de la dicloramina.

Trabajos recientes^{64,65,66} muestran cuando $R = ([\text{cloro}]/[\text{NH}_3]) < 1$ se forma nitrato y un producto sin identificar que es relativamente estable y oxidante⁶⁷. Cuando hay exceso de agente clorante se forman tanto nitrógeno molecular como nitratos^{68,67}. Se ha observado⁶⁹ que cuando $R = 2$ y $\text{pH} = 5$ el 1% del NH_3 inicial se transforma en NO_3^- , mientras que a $\text{pH} = 8$ lo hace el 15%. El NCl_3 sólo aparece en concentración significativa al principio de la reacción, en condiciones muy ácidas y con relaciones R muy altas.

Hand y Margerum⁶⁰ han propuesto para la descomposición de la dicloramina un ataque nucleófilo de la misma al ácido hipocloroso. El proceso es de segundo orden con catálisis general básica, formándose NCl_3 como reactivo intermedio en presencia de dicloramina a valores de pH altos, existiendo múltiples evidencias que apoyan este modelo⁶¹.

Yiin y Margerum⁶⁸ han estudiado la reacción entre NCl_3 y NHCl_2 en el intervalo $6.13 < \text{pH} < 6.88$ en presencia de iones fosfatados, obteniendo una constante catalítica para el ión hidróxido con un valor que se encuentra entre $1.4 \cdot 10^{11}$ y $2 \cdot 10^{13} \text{ mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{h}^{-1}$.

No se conoce con precisión el mecanismo de formación de NO_3^- , habiéndose mostrado⁶⁹ que cuando $R > 1.6$ la formación de nitrato aumenta notablemente para $6 < \text{pH} < 7$, reduciéndose el incremento a la mitad cuando $7 < \text{pH} < 8$.

Karpel Vel Leitner *et al.*^{69,70} han estudiado la cinética y el mecanismo de reacción entre el cloro y el dióxido de cloro en disolución acuosa diluida, concluyendo que se producen aniones clorito como intermedios de reacción y aniones clorato como producto final, existiendo reacciones secundarias entre el clorito y el cloro para dar clorato. La reacción es de orden dos, aumentando la velocidad con el pH .

Algunos estudios han abordado los mecanismos de cloración catalizada por enzimas. Así, por ejemplo, Stelmaszyńska y Zgliczynski han llevado a cabo diversos trabajos⁷¹ sobre la cloración de péptidos y proteínas por el sistema mieloperoxidasa / H_2O_2 / Cl^- , en el que la enzima mieloperoxidasa, aislada de los leucocitos de la sangre de pacientes que sufren de leucemia granulocítica crónica,

cataliza la oxidación de los iones Cl^- a HOCl por H_2O_2 . Parece que la cloración de las proteínas y/o péptidos está relacionada con los procesos de fagocitosis de los granulocitos.

Existe un elevado número de trabajos que analizan los compuestos orgánicos halogenados en aguas tratadas con diversos tipos de desinfectantes. Dada la imposibilidad de recogerlos todos, baste citar algunos de los más recientes. Así, debe mencionarse por su proximidad geográfica el estudio que realizan Freiría-Gándara *et al.*⁷² sobre la concentración de diversos hidrocarburos halogenados (bromoclorometano, bromodiclorometano, clorobenceno, cloroformo, dibromoclorometano, (1,2)-dicloroetano, diclorometano, tetracloroetileno, tetracloruro de carbono y tricloroetileno) en el agua de consumo de La Coruña, Ferrol, Lugo, Orense, Pontevedra y Vigo.

Achour y Moussaoui⁷³ han investigado la incidencia de la cloración de las aguas superficiales de Argelia en la formación de compuestos orgánicos halogenados, Peterson *et al.*⁷⁴ han comparado la formación de trihalometanos en aguas de consumo con la cantidad de materia orgánica disuelta en Alberta (Edmonton, Canadá), Brownlee *et al.*⁷⁵ identifican y estudian la distribución de anisoles clorados y veratroles producto del empleo de cloro como blanqueante en la industria papelera en el río Atabasca (Canadá), Watts y Locke⁷⁶ analizan la concentración y el tipo de organohalogenados debidos a procesos de blanqueo de celulosa presentes en el río Fenholloway (Condado de Taylor, Florida, Estados Unidos de Norteamérica). Cabe citar los trabajos de Miller⁷⁷ y Newman⁷⁸, que sintetizan los actuales problemas en relación con la halogenación de aguas.

En la actualidad existe también cierta preocupación por la persistencia de especies cloradas con capacidad oxidante tras el proceso de cloración, es decir, en la red de distribución. Como ejemplo puede citarse el trabajo de Zhang *et al.*⁷⁹ realizado sobre agua filtrada a través de arena y posteriormente postclorada^a en Macao, en el que se concluye que el demanda de cloro a lo largo de la red de

^a La postcloración es una práctica habitual en la desinfección de aguas. Se realiza para asegurar la persistencia de desinfectantes disueltos a lo largo de la red de distribución.

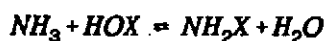
distribución responde a una cinética de orden uno con una constante de velocidad de $(1.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.

En relación con la pérdida de capacidad oxidante durante y tras el proceso de cloración, Blatchley *et al.*⁸⁰ han investigado recientemente la volatilización de halógenos y obtenido las constantes efectivas de la Ley de Henry para el cloro y el bromo, que resultaron ser: $H_{Cl} = 0.0604 \text{ atm}$ y $H_{Br} = 0.0293 \text{ atm}$, respectivamente.

Se ha investigado el papel que juega la cloración en el control de la nitrificación⁸¹. La nitrificación ocurre en dos pasos: en primer lugar, la bacteria *Nitrosomas* metaboliza el amonio a nitrito que, posteriormente, es oxidado a nitrato por las bacterias *Nitrobacter*. La conclusión de este estudio es que las dosis de cloro precisas para controlar la población de bacterias nitrificantes no es suficiente para controlar la de bacterias filamentosas, que causan serios problemas en el tratamiento de lodos residuales.

2.1.2. Monohaloaminas.

Las monohaloaminas se forman rápidamente por reacción entre el correspondiente ácido hipohalogenoso y el amoníaco de acuerdo con la reacción:



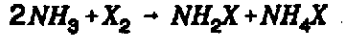
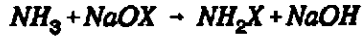
dependiendo los productos de reacción del pH, las concentraciones relativas de ácido hipohalogenoso y amoníaco, del tiempo de reacción y de la temperatura.

Por lo general la monocloroamina se forma cuando $pH > 8$ y cuando la relación $(HOCl)/[NH_3] \leq 1$. Diversos autores^{82,83,84,85,86,87,88,89,90} han contrastado estas afirmaciones, existiendo acuerdo general en que la reacción es de orden dos, orden uno respecto al ácido hipohalogenoso y orden uno respecto al amoníaco, así como en el hecho de que de acuerdo con la dependencia de la velocidad de reacción con el pH y la fuerza iónica del medio, las moléculas participantes en la etapa limitante de la velocidad deben ser neutras.

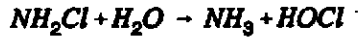
Isaac y Morris⁹⁰ estimaron una constante de velocidad promedio para la

reacción anterior de $k \approx 4.2 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ a 298 K.

Otros posibles métodos para generar monohaloaminas pueden ser⁹¹:

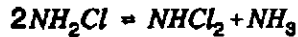


La monocloroamina se hidroliza lentamente de acuerdo con:



Granstrom⁹² obtuvo para esta reacción una constante de velocidad aproximada de $2 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, mientras que Margerum *et al.*⁹⁵ estimaron para la constante de equilibrio de dicho proceso un valor de $6.7 \cdot 10^{-12}$ a 298 K.

La monocloroamina se desproporciona de acuerdo con:



reacción para cuya constante de velocidad obtuvo Granstrom⁹² un valor de $0.056 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, concluyendo que la reacción directa está catalizada por ácidos. En la etapa elemental reaccionan NH_3Cl^+ y NH_2Cl , habiéndose comprobado^{58,93} la existencia de catálisis general ácida. Margerum⁹⁵ obtuvo para este equilibrio una constante de equilibrio de $2.3 \cdot 10^{-3}$ a 298 K.

Weil y Morris⁹⁴ realizaron un estudio sobre las constantes de ionización de (N-Cl)-dimetilamina y (N-Cl)-dietilamina en medio básico a 25 °C, obteniendo unos valores de $K \approx 2.9 \cdot 10^{-14}$ y $K \approx 2.9 \cdot 10^{-13}$, respectivamente. A partir de ellas y realizando una serie de suposiciones llegan a un valor estimativo de $K \approx 10^{-15}$ para la constante de ionización de la monocloroamina en medio básico.

Edmond y Soper⁹⁵ han estudiado la cloración de cloraminas secundarias, concluyendo que es muy rápida en medio neutro, disminuyendo su velocidad al aumentar el pH.

La cloración del amoníaco para dar monocloroamina ha sido estudiada en diversas ocasiones, siendo los valores que se recogen en la Tabla 7 una estimación realizada por Morris⁴. Weil y Morris⁹³ han propuesto un mecanismo concertado con un estado de transición eléctricamente neutro. Otros autores⁹⁵ han propuesto que

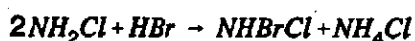
el mecanismo transcurre mediante una transferencia de cloro a través de un ión clorinio (Cl^+), proceso que ocurriría con velocidad próxima al límite de control por difusión ($k \approx 4 \cdot 10^9 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$). Sin embargo, como ya se ha apuntado, la participación de iones clorinio es extremadamente improbable en reacciones en disolución³³.

La reacción inversa a la anterior, hidrólisis de la monocloramina a ácido hipocloroso y amoníaco, también ha sido objeto de diversos estudios. Al igual que en el caso anterior, las constantes recogidas en la Tabla 7 fueron estimadas por Morris⁴. Dado que esta hidrólisis es muy lenta, la capacidad desinfectante de la monocloroamina depende del tiempo de contacto con el agua. Así, para obtener el mismo grado de desinfección que con ácido hipocloroso el tiempo de contacto debe ser una o dos horas mayor^{5,12,13,82,96}. A pesar de este hecho, las cloroaminas son los desinfectantes más abundantes en las aguas naturales debido a la presencia en éstas de amoníaco y compuestos nitrogenados^{5,96}.

Se ha sugerido⁹⁶ que las cloroaminas no cloran con facilidad el nitrógeno orgánico, reduciendo significativamente los niveles de formación de trihalometanos. Sin embargo, parece que pueden generar nitritos por oxidación de los compuestos orgánicos nitrogenados.

Dakin^{17,97,98} investigó la oxidación de aminoácidos con cloroaminas, observando la producción de aldehídos cuando $([\text{cloroamina}]/[\text{aminoácido}]) < 1$, mientras que si esta razón era mayor que uno se formaban también los correspondientes nitrilos con un carbono menos que el aminoácido de partida.

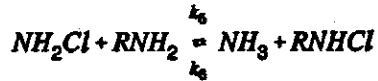
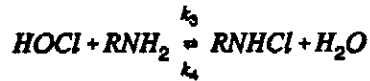
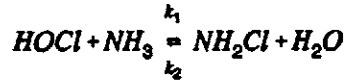
Trofe *et al.*⁹⁹ han aportado evidencias de que el proceso:



responde a una cinética de orden tres, orden uno respecto a la monocloroamina, al ión bromuro y a la concentración de hidrogeniones.

Metcalf¹⁰⁰ ha estudiado detenidamente los espectros de absorción de mono-, di- y tricloroaminas y de algunos de sus derivados alifáticos.

En un estudio reciente¹⁰¹ Yoon y Jensen han desarrollado un modelo para explicar la transferencia de cloro entre cloroaminas y compuestos nitrogenados. Estos autores consideran fundamentales tres procesos:



El último proceso puede transcurrir mediante transferencia directa o mediante hidrólisis previa de la cloroamina para formar cloro (que permanece solvatado) y la subsecuente cloración. Cuando la relación ([agente clorante]/[compuesto nitrogenado]) $\ll 1$ puede ignorarse la formación de dicloraminas. Estos autores proponen dos modelos: el primero supone que en exceso de amoníaco carecerá de importancia una transferencia desde la cloroamina al compuesto nitrogenado, y la concentración de HOCl podrá considerarse cero ya que la hidrólisis de la cloroamina es mucho más lenta que la N-cloración⁴, lo que les permite calcular los valores de k_4 y k_6 para los compuestos que se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: valores de k_4 y k_6 .

Amina	$k_6 / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	k_4 / s^{-1}
Glicina	$3 \cdot 10^{-2}$	$6.7 \cdot 10^{-6}$
Glicilglicina	$6.3 \cdot 10^{-3}$	---
Metilamina	$5.7 \cdot 10^{-3}$	---

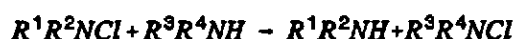
El segundo modelo asume que el balance de masa para amina, amoníaco y cloro permanece constante y que la concentración de hipoclorito es pequeña e invariable (condiciones de estado estacionario), lo que permite calcular las constantes que se muestran en la Tabla 9:

Tabla 9: valores de k_4 , k_5 y k_6 .

Amina	k_4 / s^{-1}	$k_6 / mol^{-1} \cdot dm^3 \cdot s^{-1}$	$k_5 / mol^{-1} \cdot dm^3 \cdot s^{-1}$
Glicina	$2 \cdot 10^{-5}$	$3.84 \cdot 10^{-2}$	1.75, 1.85
Glicilglicina	$1.3 \cdot 10^{-9}$	$1.55 \cdot 10^{-2}$	6.77, 7.76
Metilamina	$8.8 \cdot 10^{-8}$, $1.6 \cdot 10^{-6}$	$5.85 \cdot 10^{-3}$	0.323, 0.19

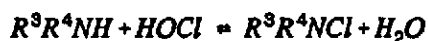
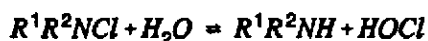
En este trabajo también se concluye que tanto la transferencia a través de la hidrólisis como la directa se ven afectadas de igual manera por la basicidad de la cloramina, confirmandose que al incrementarse ésta aumenta la velocidad de cloración.

Los procesos de transferencia de halógeno son muy importantes en el campo del tratamiento de aguas, ya que pueden implicar una pérdida de capacidad desinfectante de los agentes halogenantes, con el consiguiente aumento del tiempo de contacto necesario para garantizar una adecuada desinfección. Una reacción típica es la que tiene lugar^{9,92,102} de acuerdo con:



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden ser radicales orgánicos o bien átomos de hidrógeno.

Para este proceso se han postulado dos posibles mecanismos, uno de ellos en dos etapas: hidrólisis de la cloramina a ácido hipocloroso y posterior cloración



y el otro mediante transferencia directa.

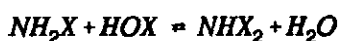
Isaac y Morris^{103,104,105} han probado que el proceso de hidrólisis sólo tiene importancia cuando la concentración de cloramina es baja ($< 10^{-5}$ M). Snyder y Margerum^{106,107} concluyen que la transferencia de cloro desde la cloroamina a aminoácidos y péptidos tiene lugar de modo directo en el intervalo $2 < pH < 10$. En

el mismo sentido apuntan los trabajos de Hussain e Higuchi^{108,109}, que estudian la transferencia de cloro desde la (N-Cl)-p-toluen sulfonamida (Cloramina-T) a la (N-Cl)-succinimida^{110,111}, proponiendo que la reacción transcurre mediante la generación de Dicloramina-T, que actuaría como agente clorante.

Por fin, deben mencionarse dos revisiones bibliográficas: la de Kovacic *et al.*⁹¹ sobre la química de las cloroaminas y la de Jolly *et al.*¹¹² sobre las propiedades termodinámicas de la cloroamina, dicloroamina y tricloruro de nitrógeno.

2.1.3. Dihaloaminas.

Las dihaloaminas se forman en la reacción:



proceso que, para el caso de la dicloroamina, está favorecido si $([HOX]/[NH_3]) > 1$ o si $3 \leq pH \leq 8^{92}$, siendo el producto mayoritario⁹¹ cuando $4.5 < pH < 5.0$.

Existen diversos estudios sobre la velocidad de esta reacción; Morris *et al.*¹¹³ determinaron un valor de $3.4 \cdot 10^2 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ a 298 K, Huffman¹¹⁴ y Gray¹¹⁵ usando espectrofotometría de flujo detenido obtuvieron un valor de $2.3 \cdot 10^2 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$. Por su parte, Isaac y Morris promediaron las constantes disponibles, estimando una constante de $3.5 \cdot 10^2 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$. Se ha sugerido como causa de que la formación de la dicloroamina sea más lenta que la de la monocloroamina el hecho de que la monocloroamina a través de la que pasa la formación de la dicloroamina es menos nucleófila que el amoníaco, ya que la velocidad estas reacciones aumenta con la nucleofilia de la amina.

A pesar de que no existen en la bibliografía medidas de la velocidad con que se hidroliza la dicloroamina, Isaac y Morris⁹⁰, estiman para ella un valor aproximado de $7.6 \cdot 10^{-7}$ a 298.0 K, para lo que se basan en la constante de equilibrio de hidrólisis, que estiman en $2.2 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ a 298.0 K.

La dicloroamina es un bactericida aproximadamente dos veces más eficaz que la monocloroamina, pero su presencia en las aguas hace que estas presenten sabor y olor característicos, por lo que siempre se trata de evitar su producción durante los procesos de desinfección^{12,13,82,96}.

2.1.4. Trihaloaminas.

Estos compuestos se forman por reacción de amoníaco con el correspondiente ácido hipohalogenoso en gran exceso o bien por halogenación de la dihaloamina de acuerdo con:



Por ejemplo: la tricloroamina se detecta como único producto de reacción de la dicloroamina cuando $pH < 3$.

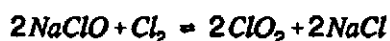
La velocidad de esta reacción fue estudiada por Saguinsin¹¹⁶, obteniendo una constante de velocidad $k = 2.1 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ a 298.0 K.

La tricloroamina descompone lentamente en disolución acuosa en amoníaco y ácido hipocloroso^{82,117}. Existen discrepancias entre distintos autores respecto a la constante de hidrólisis de la tricloroamina.

Como germicida, la tricloroamina es mucho más eficaz que la monocloroamina y que la dicloroamina, pero su presencia provoca graves problemas de sabor y olor en el agua, por lo que no es recomendable su uso en la desinfección de aguas empleadas para el consumo^{12,13,82}.

2.1.5. Dióxido de cloro.

El dióxido de cloro es un agente oxidante muy potente, pudiendo llegar a destruir sustancias aromáticas presentes en las aguas como los fenoles, y a oxidar ciertos compuestos inorgánicos como las sales de manganeso. El poder oxidante del dióxido de cloro depende fuertemente de las condiciones de pH, pudiendo actuar a pH elevado con una eficacia superior al ácido hipocloroso. Al ser un compuesto inestable se hace necesaria su preparación *in situ*, que por lo general se lleva a cabo de acuerdo con:



reacción que suele realizarse con exceso de gas cloro, lo que representa un inconveniente respecto a la desinfección con dióxido de cloro, ya que producirá la

aparición de nuevos agentes clorantes^{12,13}. Su producción resulta más cara que la de otros agentes clorantes, lo se compensa con el hecho de que cuando el agua contiene compuestos nitrogenados no se producen cloroaminas, siendo necesario menos tiempo de contacto para garantizar la desinfección^{12,13,98}.

Recientemente Tan *et al.*¹¹⁸ han estudiado las reacciones de veintidós aminoácidos con dióxido de cloro, concluyendo que sólo siete de ellos se oxidan.

Desde el punto de vista sanitario es importante reseñar que parece que el ClO₂ no genera cantidades significativas de haloformos, si bien sus efectos sobre la salud están en estudio por cuanto podría generar productos de oxidación que afectasen a un sector de la población especialmente propenso a la anemia hemolítica^{12,98}. Por otra parte, este desinfectante no deja sabor ni olor en el agua.

2.1.6. (N-Cl)-p-toluensulfonamida (Cloroamina-T).

Es un importante agente clorante sobre el que se han realizado un gran número de estudios. Se trata de un potente oxidante tanto en medio ácido como básico, decreciendo su potencial redox al aumentar el pH del medio (E = 1.138 V, 0.78 V, 0.61 V y 0.5 V para pH = 0.65, 7, 9.7 y 12, respectivamente), por lo que se ha usado para oxidar diversos compuestos como los aminoácidos^{119,120,121,122}.

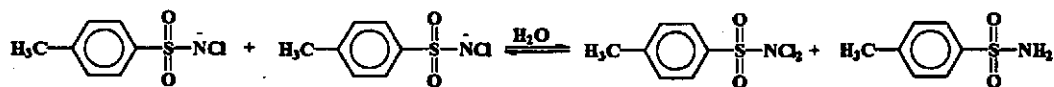
La Cloramina-T (CAT) presenta una estructura en la que tienen importancia dos formas resonantes^{123,124,125}:



Morris¹²⁶ ha obtenido una constante $K \approx 2.82 \cdot 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3$ para el equilibrio de protonación de la CAT.

Mahadevappa *et al.*¹²⁷ han medido una constante $K \approx 4.88 \cdot 10^{-8}$ para el equilibrio de hidrólisis de la CAT para dar ácido hipocloroso y p-toluensulfonamida (TSA) y $K \approx 8.0 \cdot 10^{-7}$ para la hidrólisis análoga de la Dicloroamina-T (DCAT).

Soper²¹¹ estudió la desproporción de la CAT para dar DCAT y TSA:



obteniendo una constante de equilibrio para la misma de 0.061 a 298.0 K mediante medidas de solubilidad de la DCAT en presencia de CAT en medio ácido. Posteriormente, Higuchi *et al.*^{128,129,130} retomaron este estudio, estimando una constante de equilibrio de 0.058 a partir de medidas cinéticas.

La CAT se emplea como antiséptico y fungicida de probada efectividad^{17,97,98}, apareciendo bajo distintas formas reactivas en función del pH del medio^{121,122,131}; a valores de pH bajos predominan CAT, DCAT, HOCl, y Cl₂ en tanto que en medio alcalino lo hacen RNCl⁻ y OCl⁻. En la Tabla 10 se muestran las concentraciones aproximadas de las distintas especies en función del pH^{132,133}.

Según Gowda¹²² la CAT es una fuente de iones clorinio (Cl⁺), HOCl y aniones hipoclorito, pudiendo actuar como base y como nucleófilo.

Tabla 10: concentraciones de especies oxidantes en función del pH en disolución acuosa. [CAT] = 0.05 mol · dm⁻³.

pH	RNCl ⁻	RNHCl	RNCl ₂ = RNH ₂	HOCl	OCl ⁻
1	9.60 · 10 ⁻⁴	4.01 · 10 ⁻²	9.90 · 10 ⁻³	3.95 · 10 ⁻⁷	1.30 · 10 ⁻¹³
2	7.80 · 10 ⁻²	3.24 · 10 ⁻²	7.98 · 10 ⁻³	3.95 · 10 ⁻⁷	1.30 · 10 ⁻¹²
4	3.84 · 10 ⁻²	1.60 · 10 ⁻³	3.95 · 10 ⁻⁴	3.95 · 10 ⁻⁷	1.30 · 10 ⁻¹⁰
6	4.00 · 10 ⁻²	1.67 · 10 ⁻⁵	4.10 · 10 ⁻⁶	3.95 · 10 ⁻⁷	1.30 · 10 ⁻⁸
8	4.00 · 10 ⁻²	1.67 · 10 ⁻⁷	4.10 · 10 ⁻⁸	3.95 · 10 ⁻⁷	1.30 · 10 ⁻⁶

Campbell y Johnson¹³¹ han llevado a cabo una revisión bibliográfica de las reacciones de diversos compuestos orgánicos con CAT.

Dakin^{17,97,98} investigó la oxidación de aminoácidos con CAT, concluyendo que si ([CAT] / [aminoácido]) < 1 se forma un aldehído con un carbono menos que

el aminoácido de partida, mientras que si la relación es mayor que uno aparecen también nitrilos como productos de reacción.

Antelo *et al.*¹³⁴ han estudiado la reacción de la dietanloamina con CAT en el intervalo de acidez $8 < \text{pH} < 13$, comprobando que la velocidad de reacción presenta un máximo a $\text{pH} = 10.8$.

Chandra y Bansal¹³⁵ han llevado a cabo un estudio sobre la cloración de la monoetanolamina por CAT catalizada por Cu^{+2} , resultando ser una reacción de primer orden respecto a los distintos reactivos.

La mayor parte de los estudios cinéticos de reacciones sobre cloración con CAT han sido llevados a cabo por varios grupos de investigación existentes en la India. Así, Gowda *et al.*^{122,136,137,138} han investigado la oxidación de diversos aminoácidos en distintas condiciones de acidez y a diversas temperaturas. También han llevado a cabo estudios del mismo tipo con Bromamina-T (BAT), encontrando que los órdenes de reacción respecto a los distintos reactivos varían dependiendo de las condiciones del medio.

Mahadevappa *et al.*^{139,140,141} investigaron la oxidación con CAT de Ala, Phe, Arg e Hys en medio ácido a 30 °C, observando la existencia de catálisis ácida y variaciones en los órdenes de reacción según los aminoácidos empleados. El mismo tipo de estudios fue realizado por Katgeri *et al.*¹⁴², quienes investigaron la cloración de Glu, Ser, Leu y Lys en medio ácido a 30 °C, obteniendo órdenes uno respecto a la concentración de CAT y a la de hidrogeniones, poniendo además de manifiesto el efecto catalítico de los iones cloruro y evaluando los parámetros de activación para la reacción. Asimismo, han analizado la influencia del disolvente sobre la oxidación de Glu y Ser¹⁴³. Otros estudios sobre reacciones entre aminoácidos y CAT fueron llevados a cabo por Kumar¹¹⁹, Gupta¹²¹ y Yadav¹⁴⁴, todos ellos en medio alcalino y encontrando órdenes de reacción complejos.

Existen muchos otros trabajos que estudian la reacción de CAT con otras sustancias, por citar algunos: Ramaiah¹⁴⁵ estudia la oxidación de benzoil-hidracinas, Mushram¹⁴⁶ de α -hidroxiácidos, Agrawal¹⁴⁷ de aldosas, Balasubramanian¹⁴⁸ de cetonas, Srinivasan¹²⁰ del ácido feniltioacético, Gupta¹⁴⁹ de la sec-butilamina e Higuchi¹⁵⁰ de cresol.

2.1.7. (N-Cl)-bencenosulfonamida (Cloramina-B).

La (N-Cl)-bencenosulfonamida o Cloramina-B (CAB) se ha empleado como agente oxidante con diversos compuestos nitrogenados. Mahadevappa *et al.*¹⁵¹ han estudiado la oxidación de Ala y Phe con CAB. Las propiedades de la CAB son análogas a las de la CAT, pudiendo describirse su comportamiento en disolución acuosa por las reacciones anteriormente mencionadas (*vide supra*).

Un estudio sobre la cloración de etanolaminas con este agente clorante fue realizado por Antelo *et al.*¹⁵², analizando la influencia del pH y observando, al igual que en el caso del estudio realizado con CAT¹³⁴, que la velocidad presenta un máximo a un pH característico para cada amina.

2.1.8. (N-Cl)-succinimida (NCS) y (N-Br)-succinimida (NBS).

Higuchi *et al.*^{128,153} investigaron el mecanismo de la transferencia autocatalítica de cloro entre la NCS y la CAT, así como el aspecto termodinámico de este proceso, encontrando también que cuando $\text{pH} < 4.55$ la NCS es termodinámicamente equivalente a la CAT como agente clorante.

Existen trabajos realizados con NBS, como los de Bhargava *et al.*¹⁵⁴, que siguen la oxidación de Gly, Ala, β -Ala, Phe, Leu, Ser y Thr en mezclas de ácido acético-agua y en presencia de Hg^{+2} , encontrando orden global dos, uno respecto a cada reactivo. Gopalakrishnan *et al.*¹⁵⁵ estudiaron la oxidación de Gly, Ala y Val y su dependencia con el pH, encontrando para todos ellos comportamientos de acuerdo con el conocido mecanismo de Michaelis-Menten.

2.1.9. (N-X)-acetamida.

Existen diversos estudios sobre cloración de compuestos aromáticos con este agente clorante, como los de Hurst con fenoles¹⁵⁶ o los de Rosa¹⁵⁷ con pirrol. La reacción está catalizada por ácido acético y es posible que se produzca una transferencia directa de cloro (Cl^+ según este trabajo) a las posiciones α y β del pirrol, generándose una mezcla de (2,3)-di-Cl-pirrol y (2,5)-di-Cl-pirrol.

También en este caso hay estudios realizados con (N-Br)-acetamida, como el de Reddy *et al.*¹⁵⁸, que estudiaron los efectos del disolvente y la catálisis general básica para diversos aminoácidos, encontrando en todos los casos orden uno respecto al agente bromante y dependencias complejas respecto al aminoácido y a la acidez del medio.

2.1.10. (N-X)-sacarina.

Pueden citarse entre los trabajos con esta sustancia el de Panchetsharam¹⁵⁹, que estudió la cloración de cetonas en medio ácido, obteniendo orden uno respecto a la concentración de cetona y de protones, así como independencia de la concentración de (N-Cl)-sacarina.

Manikyamba¹⁶⁰ siguió la oxidación de Gly, Ala, Val y Phe con (N-Br)-sacarina en medio ácido, encontrando orden uno respecto al oxidante y fraccionario respecto al aminoácido.

2.1.11. (N-Cl)-benzamida.

Este agente clorante se ha empleado en la cloración, entre otros, de ácido ascórbico, anilina, o-toluidina y m-toluidina^{161,162}, sugiriendo que la cloración tiene lugar a través del ión Cl⁺.

2.1.12. Tert-butil-hipoclorito.

Ziwer y Andrietch¹⁶³ lo emplearon para sintetizar hidracina a partir de amoníaco y urea, encontrando como especies intermedias en la reacción la cloroamina y la (N-Cl)-urea.

2.2. Aminoácidos y sus derivados. Reactividad.

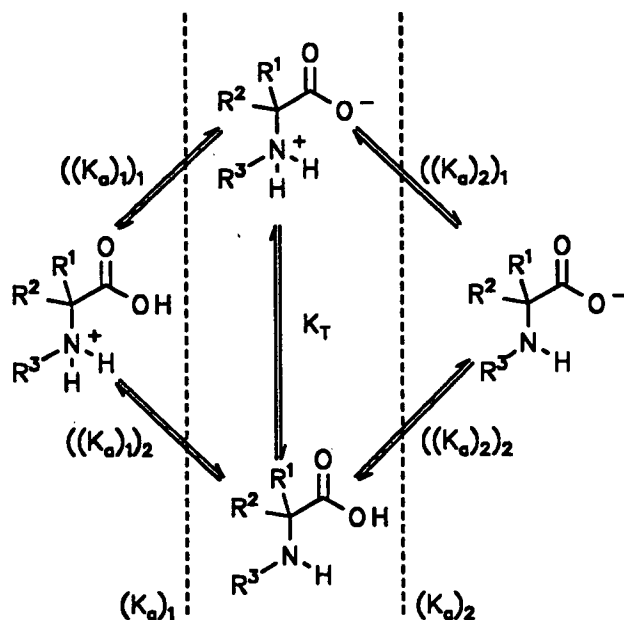
Frecuentemente se detecta en aguas que han sido sometidas a tratamientos de desinfección con agentes halogenantes la presencia de diversos compuestos^{164,165,166,167} cuya actividad mutagénica y carcinogénica ha sido probada^{168,169}. Este hecho, que supone la continua exposición del ser humano a la influencia de diversos compuestos químicos dañinos, ha hecho que en los últimos tiempos se haya dedicado un esfuerzo relativamente importante al estudio de los procesos que tienen lugar durante la desinfección de aguas mediante diversos métodos. Entre los compuestos que pueden sufrir reacción con los agentes empleados para la desinfección los productos de degradación de las proteínas pueden suponer del 17 al 50%¹⁷⁰ del nitrógeno orgánico total contenido en las aguas naturales, del que los aminoácidos libres constituyen tan solo un pequeño porcentaje, aunque en aguas residuales pueden llegar a un 25% del total de nitrógeno orgánico. Existen distintos trabajos en que se pone de manifiesto la presencia de aminoácidos en concentración significativa en muestras de agua natural^{171,172,173,174,175,176}. Estos hechos hacen interesante tratar brevemente las propiedades y algunas reacciones de los aminoácidos.

Los aminoácidos son las unidades estructurales constituyentes de las proteínas. Se conocen alrededor de cien aminoácidos distintos de muy diversa procedencia natural, presentando casi siempre el grupo amino en el C₂, que habitualmente está enlazado a un átomo de hidrógeno y un sustituyente de estructura química más o menos complicada. Algunos aminoácidos naturales también presentan el grupo amino sustituido. Es una característica muy importante que prácticamente todos los aminoácidos naturales presentan configuración estereoquímica L en el C₂. De los conocidos, veinte aminoácidos son componentes de las proteínas, y de ellos ocho son esenciales en la dieta humana, dado que no pueden ser sintetizados por las células. El resto de los aminoácidos naturales aparecen como metabolitos o intermedios en las diversas rutas metabólicas.

Las características de los aminoácidos están determinadas por la presencia en su estructura de un grupo amino y un grupo carboxílico vecinos, lo que les confiere carácter anfótero. La estructura de estos compuestos les proporciona

carácter ácido en comparación tanto con los ácidos carboxílicos ($pK_a = 4,756$ para el ácido acético¹⁷⁷, mientras que $pK_1 = 2.35$ para la Gly¹⁷⁸) como con las aminas ($pK_a = 10.64$ para la metilamina¹⁷⁹, mientras que $pK_2 = 9.78$ para la Gly¹⁸⁰).

Los aminoácidos que no tienen grupos funcionales ionizables aparte del carboxilo y el amino, presentan dos equilibrios ácido-base macroscópicos y cuatro microscópicos, como muestra el Esquema 1:



Esquema 1: equilibrios ácido-base para los α -aminoácidos.

Las constantes de equilibrio microscópicas pueden estimarse¹⁷⁷ por comparación con las de un éster análogo y del correspondiente aminoácido cuaternario. De este modo, para la Gly pueden considerarse $((K_a)_{11})$ y $((K_a)_{12})$ como las correspondientes a la Betaína¹⁸¹, $(CH_3)_3-N^+-CH_2-COOH$ ($K = 1.48 \cdot 10^8$), y a la Gly-OMe¹⁸², $H_3-N^+-CH_2-COOCH_3$ ($K = 2.57 \cdot 10^8$), respectivamente. Sobre la base de estos valores y de los de las constantes macroscópicas, que se obtienen experimentalmente, se resuelven todos los equilibrios implicados en el sistema ácido-base de la Gly, pudiendo proceder de modo similar con otros aminoácidos. La constante de tautomería en disolución acuosa es del orden de 10^5 - 10^6 , estando

favorecido el ión dipolar sobre la especie neutra. K_T es independiente del pH, pero varía con la polaridad del medio haciéndose menor cuando el medio se hace menos polar debido a efectos de solvatación¹⁸³.

Es de resaltar que tanto el grupo carboxilo como el grupo amino de los aminoácidos son más ácidos que los compuestos análogos sin el grupo vecino en la posición α . Una posible explicación para el hecho de que un catión amonio convierta en más ácido un grupo carboxilo o de que un anión carboxilato convierta en más ácido un catión amonio es que mientras en un ión dipolar con las cargas del dipolo suficientemente separadas la solvatación puede ser normal, en un ión dipolar como los α -aminoácidos, donde las cargas están próximas en el espacio, algunos dipolos están normalmente solvatados mientras que otros sufren atracciones tanto estabilizantes como desestabilizantes con el disolvente (Figura 1), resultando que la solvatación estabiliza menos el sistema que cuando las cargas del dipolo están alejadas, lo que influye de modo decisivo sobre los equilibrios de ionización¹⁸⁴.

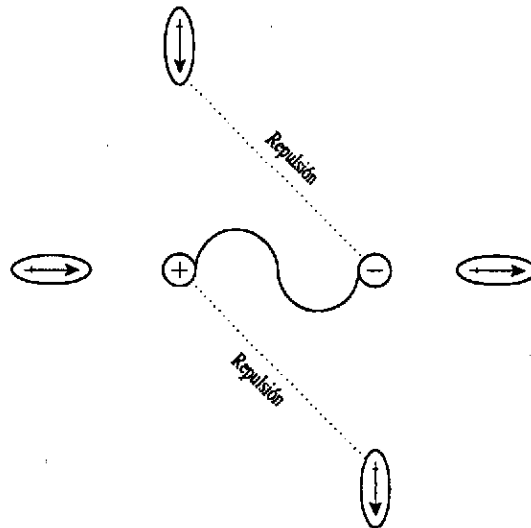


Figura 1: solvatación de un ión dipolar.

El valor de pH para el que la concentración del ión dipolar es máxima se denomina punto isoeléctrico, es característico de cada aminoácido y corresponde al pH de una disolución del aminoácido en agua pura, pudiendo estimarse a partir de la expresión $[H^+] = (K_1 \cdot K_2)^{1/2}$.

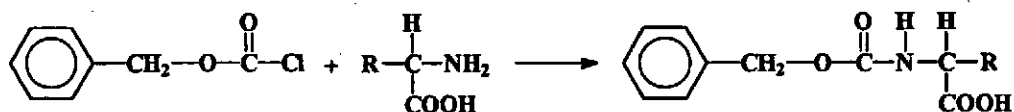
Los estudios realizados sobre la fotodegradación de aminoácidos¹⁸⁵ han revelado que mientras los α -aminoácidos se degradan en un 80%, los β y γ -aminoácidos permanecen inalterados.

Los ultrasonidos¹⁸⁶, frecuentemente usados para facilitar la disolución de sustancias sólidas, no afectan a aminoácidos como Ser, Thr, Pro y Val, siendo, sin embargo, causa de transformación de aminoácidos como Asp, Ala y alo-Ile.

La reactividad de los aminoácidos es extensa y compleja, pudiendo clasificarse las reacciones que pueden sufrir en reacciones del grupo amino, reacciones del grupo carboxilo, reacciones de ambos grupos, reacciones del C α de los α -aminoácidos y reacciones de las cadenas laterales. Obviamente, se conocen un gran número de reacciones de los distintos tipos, por lo que a continuación se enumerarán tan solo algunas que pueden ser representativas.

2.2.1. Reacciones del grupo amino.

Es habitual reducir la reactividad del grupo amino mediante diversas transformaciones, como por ejemplo su transformación en amidas. Otra muestra puede ser la N-acilación con haluros o anhídridos de ácido, para lo que se puede utilizar el clorocarbonato de bencilo, que produce el correspondiente benciloxicarbonilo.

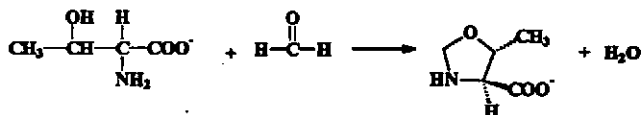


Un proceso de gran interés es la formación de bases de Schiff en disoluciones neutras o alcalinas por reacción de aminoácidos con un compuesto carbonílico (aldehído o cetona). Estas azometinas pueden ser aisladas como sales de ciclohexilamonio y son relativamente estables¹⁸⁷.



En estas condiciones también reaccionan los aminoácidos polifuncionales¹⁸⁸.

Los grupos funcionales amino, hidroxilo, indol, guanidino e imidazol reaccionan rápidamente pero de modo incompleto con el formaldehído. El grupo tiol lo hace rápida y completamente. Cuando la condensación se lleva a cabo con^{189,190} Asn, Thr, Hys y Trp se forman derivados cíclicos según:



También ciclan regioselectiva y estereoselectivamente las bases de Schiff formadas con aldehídos y cetonas en presencia de alquenos¹⁹¹.

Un proceso implicado en las vías metabólicas de biodegradación de α -aminoácidos es la desaminación oxidativa, reacción en la que se producen α -azometinoácidos, que posteriormente se hidrolizan a α -cetoácidos. Un ejemplo de este proceso es la clásica reacción de identificación de α -aminoácidos por tratamiento con hidrato de tricetohidrindeno (ninhidrina).

Otra reacción en la que interviene el grupo amino, ejemplo clásico de sustitución nucleófila en un anillo bencénico activado, es la dinitrofenilación de aminoácidos con 2-4-dinitroclorobenceno¹⁹².

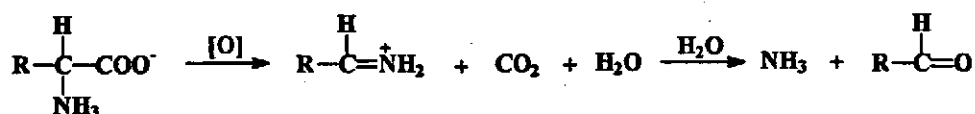
Finalmente hay que mencionar los procesos de cloración en el grupo amino que se tratarán posteriormente.

2.2.2. Reacciones del grupo carboxilo.

Ocurren todos los procesos estándar del grupo carboxílico (esterificación, amidación, formación de cloruros de acilo etc.).

Los ésteres metílicos, etílicos y bencílicos¹⁹³ se emplean con frecuencia en la síntesis de péptidos. Los ésteres de metilo y etilo se suelen preparar por reacción con el correspondiente alcohol en cloruro de hidrógeno anhidro, aislándose el éster como hidrocloreto. Los ésteres bencílicos pueden prepararse empleando ácido bencenosulfónico como catalizador y eliminando el agua por destilación azeotrópica, aislándose el éster como sal bencenosulfónica. La ventaja de los ésteres bencílicos es que se pueden convertir a aminoácidos por procedimientos no hidrolíticos (por ejemplo, con H₂/Pd).

Existen gran cantidad de estudios sobre procesos de oxidación de aminoácidos¹⁹³. La reacción más característica de este tipo en los aminoácidos la descarboxilación oxidativa^{194,195,196} (degradación de Strecker):



proceso que se conoce desde antiguo¹⁹⁷. Se han realizado estudios del mismo tipo con otros oxidantes como ozono¹⁹⁸, peróxido de hidrógeno¹⁹⁹, oxidación anódica con oxígeno¹⁴⁹, óxido de plata²⁰⁰, persulfato²⁰¹ e hipoclorito sódico⁴⁸ entre los inorgánicos, cetonas, aldehidos²⁰², etc. Esta reacción se tratará con más detalle en el apartado dedicado a la descomposición de (N-Cl)-aminoácidos.

Los aminoácidos se reducen a aminoalcoholes con $\text{B}_2\text{H}_6/\text{Me}_2\text{S}$ en THF²⁰³. Para reducir directamente los aminoácidos a aminoaldehidos es preciso proteger previamente el nitrógeno, pudiendo llevarse a cabo el proceso con B_2H_6 en THF²⁰⁴.

2.2.3. Otras reacciones.

Existen determinadas reacciones en las que están implicados tanto el grupo amino como el carboxilo que tienen lugar en el caso de los aminoácidos pero no con las aminas ni con los ácidos carboxílicos análogos. Muchos de estos procesos tienen importantes implicaciones bioquímicas y bromatológicas.

El C_2 de los α -aminoácidos es más reactivo que el del ácido carboxílico o la amina análoga.

Los aminoácidos que presentan otros grupos funcionales en la cadena lateral pueden sufrir múltiples reacciones²⁰⁵, que habrá que considerar junto con aquellas que son características del aminoácido.

2.3. Halogenación de compuestos nitrogenados.

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la halogenación de compuestos nitrogenados. El proceso está en general afectado por la acidez del medio, la relación ([agente halogenante]/[compuesto nitrogenado]), el tipo de agente halogenante, etc. En este apartado se realiza un breve resumen de los trabajos más significativos sobre halogenación de compuestos nitrogenados con distintos reactivos.

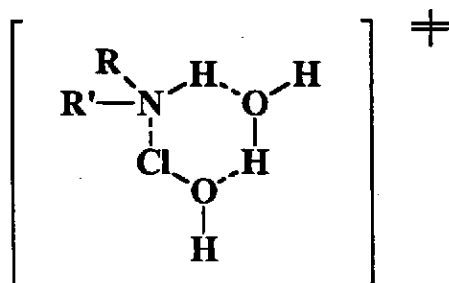
2.3.1. Halógenos, ácidos hipohalogenosos / hipohalogenitos.

Se han llevado a cabo diversos estudios de halogenación de amidas con estos agentes. Así, Rhoda *et al.*²⁰⁶ establecieron que en la cloración de amidas probablemente participaba la especie acil-hipoclorito además del ácido hipocloroso. Wayman y Thomm^{207,208} emplearon diversos agentes clorantes, concluyendo que el orden de reactividad era $\text{HOCl} < \text{Cl}_2 < \text{CH}_3\text{COOCl}$ y proponiendo la cloración tanto por ion hipoclorito como por ácido hipocloroso.

Respecto a las aminas, Chapin²⁰⁹ estudió la cloración del amoníaco por Cl_2 en disolución acuosa, estudiando los productos de reacción y determinando que si $\text{pH} < 4.4$ se forma principalmente NCl_3 , cuando $\text{pH} > 4.4$ el producto mayoritario es NHCl_2 , mientras que para $\text{pH} > 8.5$ se obtiene NH_2Cl . Metcalf¹⁰⁰ corroboró estos resultados al estudiar los espectros de las distintas especies halogenadas a distintos valores de pH: cuando $\text{pH} > 8$ el espectro de absorción corresponde a una mezcla de monocloroamina e hipoclorito, para $5 < \text{pH} < 8$ el espectro es el de una mezcla de monocloroamina y dicloroamina y cuando $\text{pH} < 3$ corresponde a la tricloroamina.

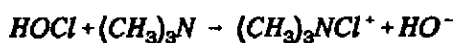
Weil y Morris²¹⁰ reiniciaron el estudio de la cloración de aminas, concluyendo que la reacción es bimolecular, existiendo una marcada dependencia de la constante de velocidad con el pH -de tal modo que la constante de velocidad pasa por un máximo- y que la reacción podía tener lugar entre las especies moleculares o iónicas de la amina y el ácido hipocloroso. Según estos autores, no parece probable que las aminas empleadas puedan desplazar nucleofílicamente al grupo

OH^- del HOCl , por lo que la reacción entre especies moleculares debería trascurrir a través de un estado de transición cíclico, con posible participación de una molécula de agua:



Casi simultáneamente al estudio anterior, Edmond y Soper²¹¹ investigaron la cloración de dialquiloaminas con HOCl , concluyendo que la reacción debe transcurre a través del mecanismo que implica a las especies iónicas.

Bohme y Krause²¹², determinaron mediante estudios espectroscópicos que durante la reacción del ácido hipocloroso con trimetilamina se genera el ión trimetilcloroamonio:



que posteriormente se descompone a formaldehído y dimetilcloroamina.

Swain¹⁴ descartó en un trabajo publicado en 1972 la posibilidad de que el polémico ión clorinio (Cl^+) estuviese implicado en las reacciones de cloración.

Margerum²¹³ estudió la cloración por Cl_2 y HOCl de amoníaco, metilamina y algunos aminoácidos, observando que una vez generados los (N-Cl)-compuestos tenía lugar otra reacción rápida para dar los correspondientes (N,N)-di-Cl-compuestos. De acuerdo con el mecanismo propuesto, la cloración por Cl_2 tiene lugar por reacción entre el cloro y la amina libre mientras que la cloración por HOCl puede transcurre entre las especies iónicas (hipoclorito y amina protonada) o entre las moleculares (ácido hipocloroso y amina libre). Las constantes de cloración obtenidas son en general del orden de mil veces mayores con Cl_2 que con HOCl , como muestra la Tabla 11.

Tabla 11: constantes de cloración de distintos compuestos nitrogenados por cloro y ácido hipocloroso T = 298.0 K.

N-compuesto	$k (\text{Cl}_2) \cdot 10^{-9} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$k (\text{HOCl}) \cdot 10^{-6} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
Amoníaco	4.0	2.9
Metilamina	2.8	190.0
Glicina	1.5	50.0
Glicilglicina	2.1	5.3
Alanina	1.0	54.0
β -Alanina	1.3	89.0

Las constantes de cloración que obtuvieron para los (N-Cl)-compuestos son mucho menores tal como se observa en la Tabla 12:

Tabla 12: constantes de velocidad de cloración de diversos (N-Cl)-compuestos por ácido hipocloroso T = 298.0 K.

(N-Cl)-compuesto	$k (\text{HOCl}) / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
Monocloroamina	150
Metilcloroamina	352
(N-Cl)- β -Alanina	278
(N-Cl)-Glicilglicina	8.7

Además, estos autores encontraron que al aumentar la basicidad del grupo amino también lo hace el valor de la constante cinética, lo que apoya su interpretación mecanicista. La formación mayoritaria de dicloroaminoácido y dicloramina cuando $\text{pH} < 5$, pese a tener una constante de velocidad mucho menor, se justifica como

resultado de que $([\text{RNHCl}]/[\text{RNH}_2\text{Cl}^+]) > ([\text{RNH}_2]/[\text{RNH}_3^+])$ debido al aumento de acidez del grupo (N-Cl)-amino respecto al grupo amino, que hace que $k'[\text{RNHCl}] > k[\text{RNH}_2]$.

Antelo y colaboradores han realizado algunos estudios sobre cloración de compuestos nitrogenados. Así, la cloración de dietanolamina en medio alcalino²¹⁴ es una reacción de orden dos global, orden uno respecto a cada uno de los reactivos, mostrando dependencia lineal inversa de la constante de velocidad con la concentración de hidróxido sódico. A partir de las observaciones plantean un mecanismo de reacción entre la amina libre y el ácido hipocloroso. La etanolamina²¹⁵ se clora en medio alcalino a través del mismo tipo de mecanismo.

Generalmente, se había aceptado^{216,217} que la cloración de aminas terciarias se producía mediante ruptura de un enlace C-N y formación de una amina secundaria y formaldehído, siendo la amina secundaria la que se cloraba. El estudio de la cloración de la amina terciaria (N,N)-dimetiletanolamina²¹⁸, también en medio alcalino y de orden global dos, mostró nuevamente que la etapa determinante de la velocidad de reacción tenía lugar entre el ácido hipocloroso y la amina libre, produciéndose ión clorodimetiletanolamonio, que posteriormente se descomponía. Para el caso de la etildietanolamina²¹⁹, el mecanismo propuesto es similar, reaccionando el ácido hipocloroso con el anión (N-etoxi)-etiletanolamina. Similar mecanismo fue propuesto²²⁰ para la cloración de metildietanolamina, trietanolamina, trimetilamina y dietiletanolamina. Al realizar una correlación estructura-reactividad empleando las constantes obtenidas para $\text{pH} > 11$ con estos compuestos y los parámetros σ^+ se obtuvo un valor $\rho = (-2.7 \pm 0.1)$, indicativo de que la reacción está favorecida por grupos dadores de carga sobre el nitrógeno.

Poncin *et al.*²²¹ estudiaron la cloración de metilamina y (N-Cl)-metilamina, manteniendo como válido el mecanismo de Weil y Morris²⁰⁹.

Matte *et al.*²²² estudiaron mediante espectrofotometría de flujo detenido la cloración de dimetilamina y dietilamina por Cl_2 y HOCl , concluyendo que la cloración por cloro ocurre entre el Cl_2 y la amina libre, lo que les lleva a pensar que la cloración por ácido hipocloroso -para la que no pueden distinguir cinéticamente los mecanismos entre especies iónicas y moleculares-, debe transcurrir análogamente entre el HOCl y la amina libre. La energía de activación obtenida les

llevó a pensar que la reacción podría estar controlada por difusión, por lo que procedieron al cálculo de las constantes de velocidad teóricas para esta reacción mediante la ecuación de Smoluchowski-Stokes-Einstein para la constante de velocidad de una reacción controlada por difusión²²³, encontrando valores acordes con los experimentales para la cloración por cloro, pero no por ácido hipocloroso, lo que podría ser indicativo de la participación de una molécula de agua en el estado de transición, como habían propuesto Weil y Morris (*loc. cit.*).

En un trabajo reciente²²⁴ se estudia la cloración de dipéptidos por ácido hipocloroso, concluyendo que la reacción tiene lugar entre el ácido hipocloroso y el grupo amino libre del dipéptido. Si bien los parámetros de activación podrían indicar que la reacción está controlada por difusión, este punto es cuestionable.

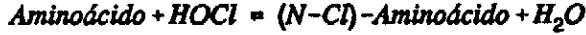
Gilow y Ridd⁴⁹ han ofrecido evidencias contra la implicación de los iones brominio (Br^+) en favor de los iones hipobromosacido (H_2OBr^+) en la bromación de compuestos aromáticos.

Wajon y Morris²²⁵ estudiaron la bromación de amoníaco, dimetilamina, Gly y glutamato por hipobromito en solución acuosa, observando que la reacción es de orden dos y concluyendo que los resultados son consistentes con un mecanismo en el que el compuesto nitrogenado en forma de base libre reacciona simultáneamente con ácido hipobromoso e hipobromito. Los (N-Br)-compuestos se forman de 3 a 15 veces más rápido que los análogos N-clorados. La velocidad de bromación tiende a aumentar con el aumento en la basicidad (nucleofilia) del compuesto nitrogenado y con el aumento en la electrofilia del agente bromante.

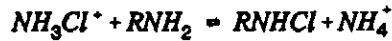
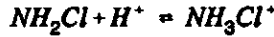
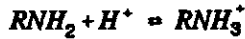
2.3.2. Monocloroamina.

La cloración de diversos compuestos nitrogenados por monocloroamina ha sido estudiada por Snyder y Margerum²²⁶ en el intervalo de acidez $1.4 < \text{pH} < 10.4$ y con un exceso de como mínimo cincuenta veces más aminoácido que agente clorante. El estudio se realizó con metilamina, β -Ala, Gly, Thr, Gly-Gly y el Gly-Gly-OEt. La dependencia con el pH sugiere la existencia de al menos dos equilibrios ácido-base previos a la transferencia del cloro en los que deben estar involucrados tanto el compuesto nitrogenado como la monocloroamina. Los autores proponen

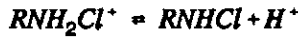
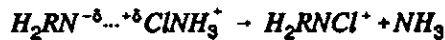
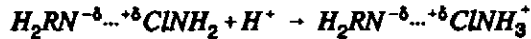
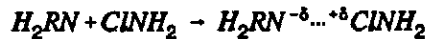
como posible mecanismo de cloración de aminoácidos la hidrólisis de la cloramina para formar ácido hipocloroso, que sería el agente clorante real.



Para explicar la cloración de aminas proponen el mecanismo:



Isaac y Morris^{105,227} al estudiar el mismo sistema llegan a resultados similares, apuntando la posibilidad de que exista catálisis específica por H⁺ según:



2.3.3. Cloroamina-T.

Gowda *et al.* han realizado diversos estudios sobre la cloración de aminoácidos en medio ácido, mostrando que al modificar las condiciones de trabajo puede variar la especie oxidante. En ausencia de Cl⁻ los estudios con Ala, Val y Phe¹³⁷, Gly y Asp¹³⁸, Hys²²⁸ y Arg²²⁹ muestran que la reacción es de orden dos respecto a la concentración inicial de CAT, de orden uno respecto al sustrato y de orden menos uno respecto a la concentración de protones. El mecanismo propuesto

supone la desprotonación inicial del aminoácido:



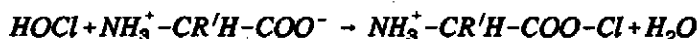
seguida de una etapa rápida de cloración en el oxígeno del grupo carboxilato del aminoácido:



El proceso se complica en presencia de iones Cl^- , proponiendo los autores distintos mecanismos dependiendo de la concentración de protones y del sustrato. Para $0.001 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} < [\text{H}^+] < 0.01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, el mecanismo propuesto por Gowda *et al.*²³⁰ para Gly, Val, Ser, Thr, Arg, Hys y Glu implica como etapa limitante la hidrólisis de RNCl para dar ácido hipocloroso :



seguida de una etapa rápida de cloración en el oxígeno del grupo carboxilato:



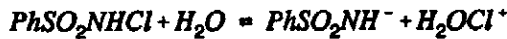
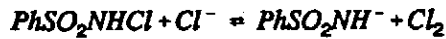
Cuando $[\text{H}^+] > 0.01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ suponen que la CAT está protonada y que la interacción entre CAT y Cl^- para dar Cl_2 es la etapa limitante, seguida de la cloración rápida.

Ramachandran *et al.*²³¹ han estudiado la cloración de Thr por CAT en medio ácido, observando que la reacción es de orden dos respecto a la concentración de CAT y de orden uno respecto al sustrato. La reacción se ve inhibida por la p-toluensulfonamida y los protones, mientras que los aniones Cl^- actúan como catalizadores. Al igual que Gowda *et al.* (*loc. cit.*) suponen la cloración en el grupo carboxilato del aminoácido, estableciendo como mecanismo más probable el ataque electrófilo del cloro de la CAT sobre el grupo carboxílico del aminoácido.

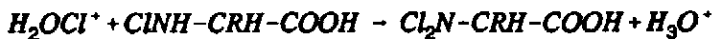
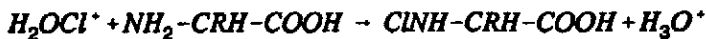
En medio básico^{121,140,232} la reacción es de orden uno respecto a la CAT y al aminoácido y de orden fraccionario y negativo respecto a los iones hidróxido. Existe acuerdo en considerar como etapa limitante de la cloración la interacción entre el agente clorante y el anión carboxilato del aminoácido, pero no está clara la naturaleza de la especie oxidante, que podría ser RNHCl , RNCl^- o ClO^- .

2.3.4. Cloramina B.

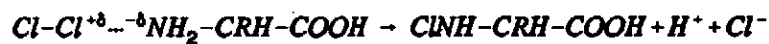
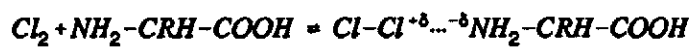
Mahadevappa *et al.*¹⁶¹ han estudiado la cloración de Ala y Phe en medio ácido, observando que cuando $0.03 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} < [\text{H}^+] < 0.1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ la reacción es de orden uno respecto a la concentración de CAB, se observa efecto catalítico tanto de los iones Cl^- como de los H^+ y no hay influencia de la concentración de aminoácido. En medio más ácido ($[\text{H}^+] > 0.2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$), la cinética muestra la misma dependencia respecto a la CAB, pero se hace independiente de la concentración de H^+ y presenta un orden fraccionario respecto al sustrato. Los autores postulan dos mecanismos distintos para justificar los comportamientos cinéticos observados; ambos suponen la formación de (N,N)-di-cloroaminoácido como intermedio de reacción. Para bajas concentraciones de ácido los autores sugieren que el agente clorante será H_2OCl^+ o bien Cl_2 si en el medio de reacción hay iones Cl^- siendo la formación de estas especies la etapa limitante:



A continuación tiene lugar la cloración para formar el (N-Cl)aminoácido y el (N,N)-di-cloroaminoácido:



En medio más ácido se da la misma interpretación al proceso, pero postulando como etapa limitante la interacción entre el agente oxidante y el aminoácido para dar (N-Cl)-aminoácido:

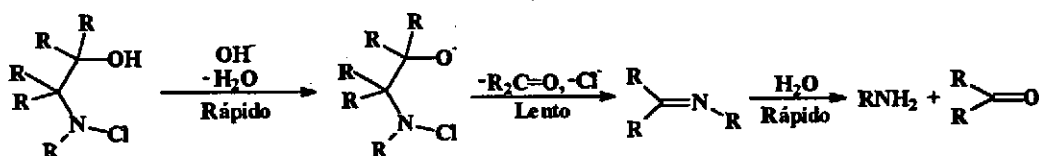


2.4. Descomposición de (N-X)-compuestos.

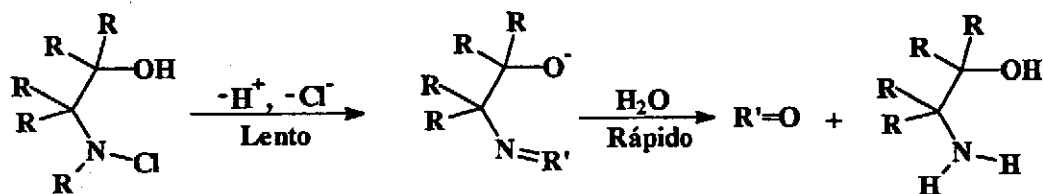
A continuación se presenta una revisión de los trabajos más destacados sobre la descomposición de compuestos orgánicos N-halogenados.

2.4.1. Descomposición de (N-X)-aminas.

Antelo *et al.*^{162,214,218,219,233} han estudiado la descomposición de (N-Cl)-etanolaminas y (N,N)-di-Cl-etanolaminas, proponiendo mecanismos que justifican los resultados experimentales obtenidos. Estos mecanismos se podrían resumir, de un modo muy abreviado, en los Esquemas 2 y 3:



Esquema 2: mecanismo de descomposición de (N-Cl)-alcoholaminas.



Esquema 3: mecanismo de descomposición de (N-Cl)-alcoholaminas.

donde el R unido al nitrógeno debe ser un radical alquílico con átomos de hidrógeno, mientras que los restantes R pueden ser radicales orgánicos o bien átomos de hidrógeno.

Antelo *et al.*²³⁴ han investigado la influencia del pH en la descomposición de (N-Cl)-dietanolamina en el intervalo $6.55 < \text{pH} < 12.01$, obteniendo sus coeficientes de absorción molar y proponiendo un mecanismo de reacción similar al de las otras alcoholaminas. En otro trabajo²³⁵ determinan

espectrofotométricamente las constantes de protonación de cloroaminas secundarias, obteniendo una relación empírica entre el pK_a de las cloroaminas y el de las aminas correspondientes.

Rodríguez²³⁸ estudia la desproporción de (N-Cl)-3-aminopropanol, (N-Cl)-n-propilamina y (N-Cl)-isopropilamina para dar las correspondientes (N,N)-di-Cl-aminas. La reacción es de orden dos respecto a la concentración de (N-Cl)-amina en los tres casos. No se encuentra influencia de las concentraciones de amina ni de hipoclorito; tampoco influye la fuerza iónica. Se determina el coeficiente de absortividad molar para las (N-Cl)-aminas y (N,N)-di-Cl-aminas. La constante de velocidad muestra una dependencia compleja con la concentración de protones, pasando por un máximo. La influencia de la concentración de disoluciones reguladoras sugiere que existe un proceso de catálisis general ácida. De acuerdo con las evidencias experimentales se propone un mecanismo de reacción según el cual en la etapa determinante de la velocidad reaccionan una molécula de cloroamina protonada y otra sin protonar:



La expresión teórica que se obtiene para la constante de velocidad es:

$$k_{obs} = \frac{k_{desproporción} \cdot K_H [H^+]}{(1 + K_H [H^+])^2} + \frac{K_{AH} \cdot k_{catálisis} [H^+] \{Tampón\}_{total}}{(1 + K_H [H^+])^2 (K_a + [H^+])}$$

donde $k_{desproporción}$ es la constante de la reacción elemental de desproporción, K_H es la constante de equilibrio para la protonación de la correspondiente cloramina, K_{AH} es la constante de equilibrio de asociación entre la forma ácida del tampón y la cloroamina, $k_{catálisis}$ es la constante de velocidad de formación de la dicloroamina a partir de la asociación tampón-cloroamina -corresponde a la constante de catálisis por el tampón-, y K_a es la constante de equilibrio ácido-base del tampón. A partir de esta expresión, se obtienen las constantes que se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: constantes de desproporción y de equilibrio de protonación para diversas (N-Cl)-aminas T = 298.0 K.

(N-Cl)-amina	$k_{\text{desproporción}} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$K_H / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3$
(N-Cl)-3-aminopropanol	847	6.13
(N-Cl)-n-propilamina	490	14.9
(N-Cl)-isopropilamina	152	65.8
(N-Cl)-n-butilamina	440	56.9
(N-Cl)-s-butilamina	174	53.0
(N-Cl)-t-butilamina	41.9	112
(N-Cl)-isobutilamina	533	33.2
(N-Cl)-4-amino-1-butanol	673	30.6

Un trabajo más reciente²³⁷ reanaliza la desproporción de la (N-Cl)-n-propilamina y de la (N-Cl)-isopropilamina, llegando a similares conclusiones.

Abia²³⁸ ha estudiado los mecanismos de cloración de aminas alifáticas secundarias y de la descomposición de (N-Cl)- y (N-Br)-aminas alifáticas secundarias. Respecto a la reacción de cloración, se observa que es de orden dos global, orden uno respecto al agente clorante y a la amina, y que muestra una dependencia compleja con el pH, pasando por un máximo. Teniendo en cuenta por una parte la previsible reactividad de las distintas especies que pueden intervenir y por otra la naturaleza de los procesos involucrados, se postula que en la etapa limitante de la cloración se produce la transferencia del átomo de cloro desde la molécula de ácido hipocloroso al nitrógeno de la amina libre con la posible participación de una molécula de agua en el estado de transición. También se pone en tela de juicio la posibilidad de que la reacción esté controlada por difusión.

Por lo que se refiere a la descomposición de las (N-X)-aminas, se ha estudiado bajo distintas condiciones de acidez. Los productos de la reacción son aminas primarias y aldehidos o cetonas. Se ha determinado que las reacciones son

procesos de orden dos, orden uno respecto a la (N-X)-amina y orden uno respecto a la concentración de base presente en el medio. La descomposición de (N-Br)-aminas es unas veinte veces más rápida que la de las (N-Cl)-aminas. Teniendo en cuenta los efectos de los sustituyentes y del grupo saliente, así como el efecto isotópico primario de deuterio, se concluye que la reacción responde a un mecanismo $A_{\text{N}}D_{\text{H}}D_{\text{N}}$ concertado asincrónico, con un estado de transición tipo ión nitrenio. Los efectos estéricos observados, junto con el análisis de productos permiten concluir que la reacción procede según Sayteff y no según Hofmann, es decir, la eliminación tiene lugar en el carbono más sustituido.

Crueiras²³⁹ ha estudiado la descomposición de diversas (N-Br)-aminas secundarias cuando $2 < \text{pH} < 4$, comprobando que la reacción es de orden uno respecto a la concentración de las mismas y también de orden uno respecto a la concentración de bromuro. Encuentra una dependencia compleja de la constante de velocidad con el pH, alcanzando un valor máximo la constante de velocidad cuando la (N-Br)-amina está totalmente protonada. A partir de los resultados experimentales plantea un mecanismo según el cual la reacción de hidrólisis tiene lugar a través de la reacción de la (N-Br)-amina protonada con el ión bromuro o con una molécula de agua. Este mecanismo le permite también obtener los valores de pK_a para las (N-Br)-aminas estudiadas, estando los valores así obtenidos de acuerdo con los determinados por otros métodos.

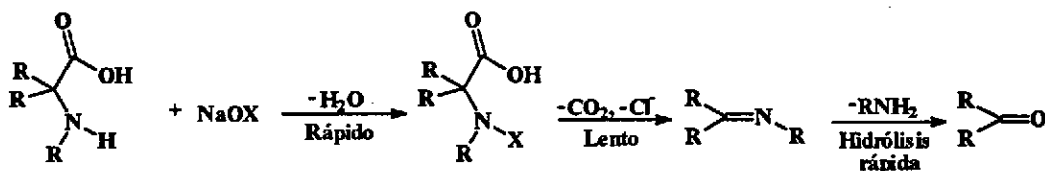
2.4.2. Descomposición de (N-X)-aminoácidos.

Existe un gran número de trabajos que describen la descomposición de (N-X)-aminoácidos, aunque la mayoría de ellos no hacen distinción entre los derivados mono- y diclorados o no plantean los mecanismos de reacción. En lo que sigue se reseñan los más representativos.

Así, Van Tamelen *et al.*²⁴⁰ investigaron la oxidación descarboxilativa de diversos α -aminoácidos primarios, secundarios y terciarios inducida por hipohalitos como modelo de ciertas transformaciones de alcaloides que tienen lugar *in vivo* y como un procedimiento específico de preparación de enaminas, discutiendo algunos de los mecanismos desde un punto de vista meramente sintético.

Kantouch y Abdel-Fattah²⁴¹ estudiaron la oxidación de cloro- y dicloro derivados de Gly, Ser, Tyr, Cys, Asp, Lys y Arg. Pereira *et al.*²⁴² analizaron la oxidación de Cys, Phe, Tyr, Glu y algunos dipéptidos, así como los productos formados en estas reacciones, pero no los mecanismos a través de los que transcurre la reacción. Sawamura *et al.*²⁴³ han investigado la descomposición de la (N-Cl)-Gly y la formación de ClCN en esta reacción, observando que no se formaba aldehído ni amoníaco cuando la ([hipoclorito]/[Gly]) < 1. Estudios similares fueron realizados por Stankovic²⁴⁴ y Vasatko²⁴⁵.

La acción degradante del hipoclorito sódico sobre los α -aminoácidos fue estudiada por primera vez por Langheld²⁴⁸, que concluyó que la reacción transcurría a través de sus derivados mono- o diclorados. Según este autor, estos derivados son inestables y descomponen dependiendo de la naturaleza del radical del aminoácido, conduciendo a cetonas o aldehídos con un átomo de carbono menos que el aminoácido inicial, dióxido de carbono y amoníaco. Este proceso ya era conocido desde antes como Degradación de Strecker^{194,197}. Langheld propuso un mecanismo que transcurría a través de una azometina intermedia:

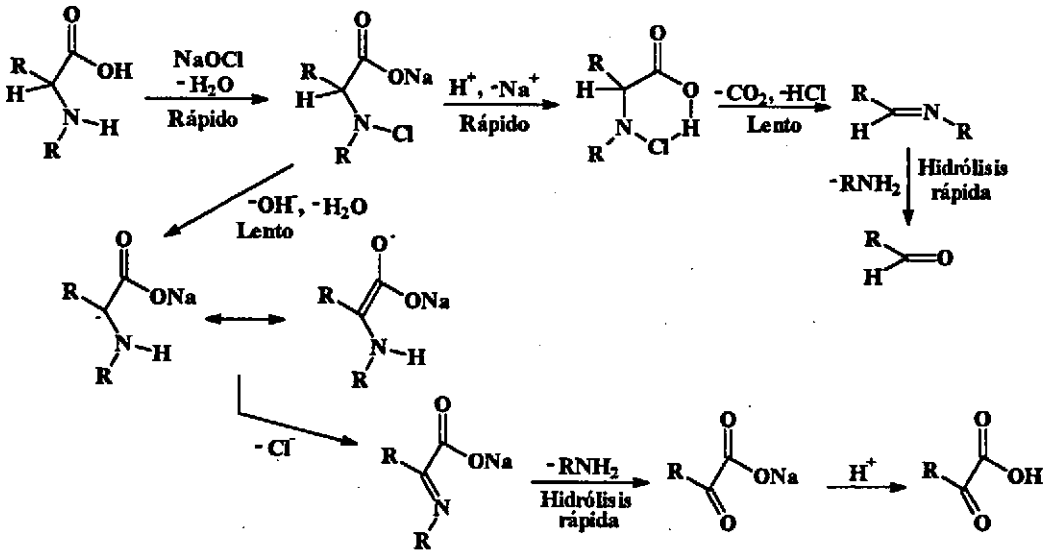


donde R pueden ser radicales orgánicos o bien átomos de hidrógeno.

Dehn²⁴⁷ realizó un estudio similar con los iones hipoclorito, hipobromito, hipoiodito y diversos compuestos orgánicos, proponiendo mecanismos de reacción para cada uno de ellos. Las investigaciones de Dakin^{17,248} y Wright²⁴⁹ corroboraron los resultados de Langheld y Dehn.

Friedman y Morgulis²⁵⁰ investigaron la oxidación de α -aminoácidos con ácido hipobromoso, afirmando haber detectado los mismos productos que en el caso de la descomposición de cloroaminoácidos: nitrilos, aldehídos, dióxido de carbono y amoníaco. Proponen un mecanismo similar al que posteriormente formularon Fox y Bullock²⁵¹ para los (N-Cl)-aminoácidos en un estudio de síntesis orgánica en el que

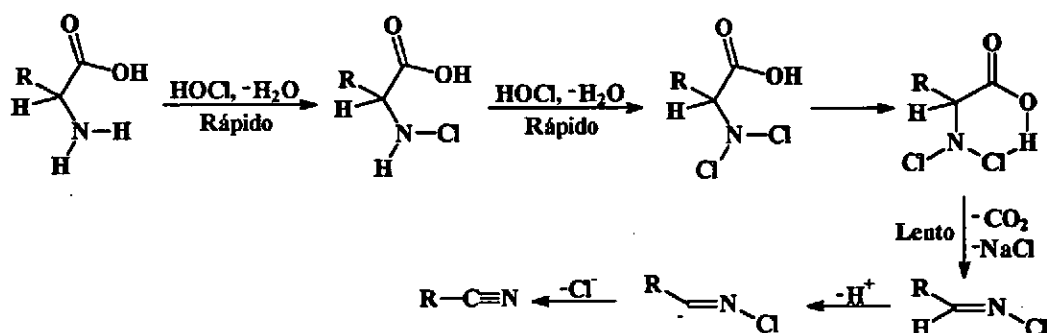
proponen un mecanismo para la formación del ácido indolacético a partir de ácido glutámico. Este mecanismo presenta una doble vía de reacción en función del pH. Una de las vías transcurre en medio ácido y conduce a través de un intermedio cíclico de 6 miembros al aldehído o cetona correspondiente. En medio alcalino apuntan la posibilidad de que el proceso transcurra a través de la abstracción del H sobre el C₂, formándose un carbanión estabilizado por resonancia, conduciendo finalmente a un α -cetoácido, tal y como muestra el Esquema 4.



Esquema 4: mecanismos propuestos por Fox y Bullock para la descomposición de (N-Cl)- α -aminoácidos.

Considerando el mecanismo propuesto, la cantidad de α -cetoácido formado debería mantener una relación directa con la basicidad del medio. Fox y Bullock encontraron que la cantidad producida de cetoácido parecía estar en relación con el tiempo transcurrido antes de acidificar el medio en el que se había generado el (N-Cl)-aminoácido, lo que les llevó a pensar en la posibilidad de formación de un intermedio carbaniónico.

Durante el proceso de halogenación existe la posibilidad de que se formen (N,N)-di-X-aminoácidos. Este hecho ha servido como explicación para la formación de nitrilos con un átomo de carbono menos que el aminoácido de partida. Dakin^{248,252} y Pereira *et al.*²⁴² han detectado la formación de nitrilos, el primero mediante técnicas analíticas clásicas y el segundo mediante CG-MS. Esto les condujo a la formulación del mecanismo que se muestra en el Esquema 5 para la descomposición de los (N,N)-di-X-aminoácidos.



Esquema 5: mecanismo propuesto para la formación de nitrilos durante la descomposición de (N,N)-di-X-aminoácidos.

Stambro y Smith²⁵³ han investigado el mecanismo de descomposición de la (N-Cl)-Ala en disolución acuosa, observando que la reacción es de orden uno respecto al cloroaminoácido e independiente de la concentración de Ala, mostrando una dependencia compleja con el pH del medio, independiente del pH cuando $5 < \text{pH} < 9$ y linealmente dependiente cuando $\text{pH} > 4.5$, y una fuerte dependencia con la temperatura. Estos autores han empleado la dependencia de la velocidad de descomposición y de los coeficientes de absorptividad molar con el pH para plantear los posibles estados iónicos intermedios del cloroaminoácido, así como el mecanismo de la reacción. De acuerdo con este trabajo, el coeficiente de absorptividad molar disminuye al hacerse más ácido el medio debido a la protonación del grupo -NHCl. Además, han determinado que los productos de reacción son

acetaldehído, ácido pirúvico, amoníaco, dióxido de carbono e ión cloruro, dependiendo de la acidez del medio. El mecanismo propuesto implica la participación del anión carboxilato del (N-Cl)- α -aminoácido ($R_2C(NRCl)CO_2^-$) a valores de pH altos; al hacerse más ácido el medio, comienzan a tener importancia la especie protonada en el carboxilo ($R_2C(NRCl)CO_2H$) y su tautómera ($R_2C(N^+HRCl)CO_2^-$) y, en medio muy ácido, la totalmente protonada ($R_2C(N^+HRCl)CO_2H$).

Katgeri *et al.*¹⁴² y Mahadevappa *et al.*¹⁴⁰ publicaron en 1980 sendos estudios sobre la oxidación de aminoácidos con CAT en medio ácido y a 30° C en los que se propone para la descomposición de los (N,N)-di-Cl-aminoácidos un mecanismo que implica la formación de un α -cloroazometinoácido previo a la descarboxilación, que conduce directamente a la formación del nitrilo.

Ogata²⁵⁴ observó que la radiación UV promueve la descomposición de los (N-Cl)-aminoácidos.

Mahadevappa *et al.*¹⁴⁰ han estudiado la oxidación de Arg, Hys y Thr por CAT en medio alcalino. Según estos autores, la descomposición del (N,N)-di-Cl-aminoácido en estas condiciones pasa por la formación del α -azometinoácido antes de producirse la descarboxilación, formándose finalmente un nitrilo con un átomo de carbono menos que el compuesto de partida. Esta afirmación contradice a la práctica totalidad de la bibliografía existente, que afirma que la formación de los (N,N)-di-Cl-aminoácidos está favorecida en medios ácidos.

Sawamura *et al.*^{255,256,257} han propuesto el mecanismo de descomposición de la (N-Cl)-Gly. De acuerdo con estos trabajos, la descomposición de la (N,N)-di-Cl-Gly conduce a la formación de cloruro de cianógeno, que a su vez vuelve a reaccionar con el ácido hipocloroso para dar nitrógeno, dióxido de carbono y ácido clorhídrico.

Isaac y Morris²²⁷ han recopilado los valores de las constantes de velocidad obtenidas para la descomposición de algunos (N-Cl)-aminocompuestos, entre ellos varios (N-Cl)-aminoácidos.

Hand, Snyder y Margerum²⁵⁸ han revisado el mecanismo de descomposición de aniones de (N-Cl)- α -aminoácidos en solución acuosa para dar las azometinas correspondientes, ión cloruro y dióxido de carbono. De acuerdo con este trabajo,

las reacciones de descomposición son de orden uno respecto a los aniones de los (N-Cl)- α -aminoácidos e independientes de la acidez del medio para $5 < \text{pH} < 9$. Sostienen además que la descomposición transcurre a través de un mecanismo de fragmentación concertada y no por formación de un intermedio carbaniónico o por descarboxilación espontánea, como se afirmaba en otros trabajos²⁴⁷. El mecanismo concertado se ve apoyado por los valores de los parámetros de activación obtenidos. Además, afirman que existen razones de tipo estérico que permiten a los derivados con sustituyentes más grandes situarse preferentemente en una configuración antiperiplanar, lo que favorece la reacción.

Le Cloirec *et al.*²⁵⁹ han estudiado la cloración de la Ala y la subsiguiente descomposición de la (N-Cl)-Ala, concluyendo que se forma acetaldehído y acetonitrilo.

Gupta¹²¹ ha investigado la oxidación de algunos α -aminoácidos con CAT, así como la descomposición de sus respectivos (N-Cl)- α -aminoácidos en medio alcalino, proponiendo como productos de reacción los correspondientes nitrilos, a los que se llegaría a través del (N,N)-di-Cl- α -aminoácido, propuesta similar a la de Mahadevappa (*loc. cit.*) y que, tal como se indicó anteriormente, contradice a la mayor parte de la bibliografía existente.

Alouini y Seux²⁶⁰ han establecido con claridad que en las reacciones que nos ocupan se producen los aldehídos si el agente clorante está en defecto, mientras que si está en exceso se generan nitrilos a partir del (N,N)-di-Cl- α -aminoácido.

Antelo *et al.* han realizado diversos trabajos sobre la cinética de descomposición de (N-Cl)- y (N-Br)-aminoácidos en medio acuoso. Para el caso de la (N-Cl)-Leu²⁶¹ han observado que la reacción es de orden uno respecto a la concentración del sustrato, con una constante de velocidad promedio de $3.2 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ para $5 < \text{pH} < 12$, que se hace mayor al aumentar la acidez del medio ($\text{pH} < 5$) y la alcalinidad ($\text{pH} > 12$). Para explicar estos resultados proponen un mecanismo en el que la etapa limitante de la velocidad es la descarboxilación concertada. La (N-Cl)-Ser²⁶² presenta una constante de velocidad de 0.0178 min^{-1} , con un tiempo de vida media de 39 min., descomponiéndose a través de un mecanismo análogo al de la (N-Cl)-Leu. También han realizado estudios con (N-Cl)-Pro y (N-Cl)-Pro-OH²⁶³, (N-Cl)-Glu y (N-Cl)-Thr²⁶⁴. En todos los casos observan que las constantes cinéticas

no varían en un intervalo de pH comprendido entre, aproximadamente, 5 y 11. Observan, al igual que Stanbro y Smith (*loc. cit.*), un incremento de velocidad a $\text{pH} < 4$ y un brusco descenso del coeficiente de absorptividad molar.

Por lo que se refiere a los (N-Br)- α -aminoácidos, Antelo *et al.*²⁶⁵ estudian la descomposición de (N-Br)-Leu y (N-Br)-Ile bajo distintas condiciones, obteniendo unas constantes de velocidad de $12.7 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ y $7.5 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, respectivamente, para $9 < \text{pH} < 12$, intervalo para el que proponen como etapa lenta de la reacción la descarboxilación lenta para formar una azometina que posteriormente se hidroliza a aldehído o cetona. También estudian el proceso de descomposición para los mismos compuestos en medio alcalino, observando catálisis por OH^- y proponiendo un mecanismo con formación de un carbanión intermedio. Para el ácido (N-Br)-Glu²⁶⁶ obtienen una constante $2.06 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, independiente de la acidez del medio cuando $9 < \text{pH} < 11$, postulando un mecanismo en el que la etapa lenta es la formación de una azometina. En un trabajo reciente²⁶⁷ analizan la cinética de descomposición de (N-Br)-Ala, (N-Br)-Abu y (N-Br)-Apr, encontrando de nuevo independencia de la acidez del medio cuando $9 < \text{pH} < 11$ y proponiendo un mecanismo concertado en el que los enlaces $\text{C}_1\text{-C}_2$ y N-X se rompen sincrónicamente.

Awad, Hussain y Crooks²⁶⁸ estudian la descomposición de (N-Cl)-aminoácidos, analizando distintas alternativas mecanicistas. No observan dependencia de la constante cinética ni con la fuerza iónica ni con la concentración de las disoluciones tampón. La constante de velocidad tampoco presenta dependencia con la acidez del medio ($6 < \text{pH} < 13$). Emplean distintas técnicas de seguimiento de la reacción: espectrofotométrico, iodométrico y mediante valoraciones ácido-base. También obtienen la constante de velocidad por el método de velocidades iniciales. Los resultados obtenidos por las distintas técnicas y métodos son coherentes salvo para el caso de la (N-Cl)-Gly. Estudian el efecto del disolvente, empleando dioxano y etanol, y encuentran que la velocidad de reacción aumenta al disminuir la polaridad del medio.

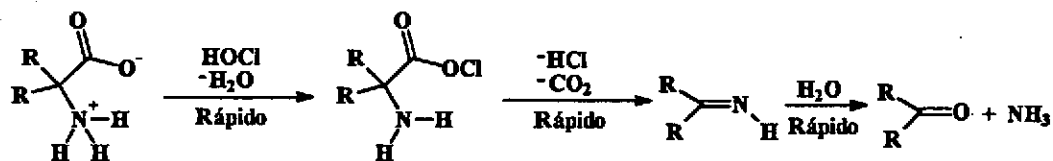
Losada *et al.*²⁶⁹ estudian la descomposición de la (N-Cl)-Thr, encontrando un valor de la constante cinética en medio neutro de $1.8 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$. Tanto el coeficiente de absorptividad molar como la constante de velocidad permanecen

invariables hasta al menos $\text{pH} = 2.4$.

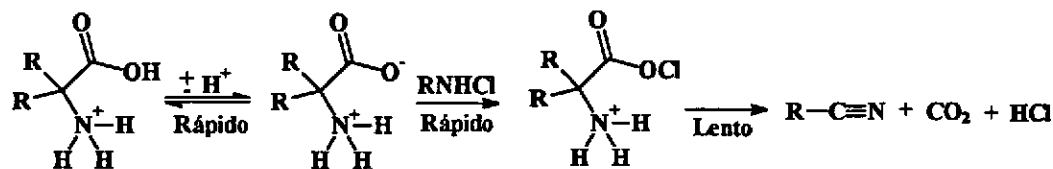
Es preciso hacer referencia a los trabajos llevados a cabo por Scully *et al.*^{270,271,272,273}, que realizan el análisis por HPLC y GC/MS de los productos de la cloración de Ile, Val y Phe tanto en solución modelo como en agua residual. Estos autores realizan la cloración con distintas relaciones ([agente clorante]/[aminoácido]), observando que cuando este cociente es pequeño se obtiene fundamentalmente el aldehído, mientras que para relaciones mayores se forma el (N,N)-di-Cl-aminoácido, que se descompone produciendo nitrilos con un átomo de carbono menos que el aminoácido de partida. Cuando el agente clorante está en exceso, encuentran entre los productos de reacción una N-Cl-aldimina, que puede llegar a ser el producto predominante si el exceso es grande.

Crugeiras²³⁹ ha discutido el mecanismo de descomposición de (N-Br)-aminoácidos, encontrando una dependencia compleja de la constante de velocidad con el pH, de tal modo que la velocidad aumenta al disminuir el pH para valores de $\text{pH} < 9$, permanece prácticamente constante cuando $9 < \text{pH} < 11$ y aumenta con el pH cuando $\text{pH} > 11$. Explica este comportamiento sobre la base de la existencia de tres vías distintas para la descomposición, predominando cada una de ellas en un intervalo determinado de pH. Según el autor, para $\text{pH} < 9$ la reacción transcurre a través del (N,N)-di-Br-aminoácido, que se descompone a (N-Br)-iminas, dióxido de carbono e ión bromuro. Para $9 < \text{pH} < 11$ el proceso predominante es la descarboxilación del (N-Br)-aminoácido para dar una imina, dióxido de carbono e ión bromuro, postulando que la reacción transcurre a través de un proceso concertado. Cuando $\text{pH} > 11$ se forman α -azometinoácidos, agua e ión bromuro, proponiendo como mecanismo de reacción una eliminación concertada (E2) en la que el estado de transición tiene carácter carbaniónico.

Existe otro mecanismo que ha sido propuesto por diversos autores para la descomposición de (N-Cl)- α -aminoácidos en la oxidación con cloroaminas. Según este mecanismo, como ya se ha indicado (*vide supra*), la cloración no tiene lugar en el nitrógeno, sino en el oxígeno^{138,154,231,274,275,276}. Estos autores no han explicado la formación de α -cetoácidos en medio básico. Para medio ligeramente ácido, neutro o básico proponen el mismo tipo de mecanismo, planteando todos los pasos como rápidos, incluida la descarboxilación que en los mecanismos



anteriormente planteados es la etapa lenta. Según estos autores, la etapa limitante de la velocidad sería la hidrólisis del agente clorante para dar ácido hipocloroso²³¹, que sería el verdadero reactivo, incluso en medio básico¹³⁸. En medio fuertemente ácido proponen un mecanismo diferente:



donde la etapa limitante es la desaminación²⁷⁷, proponiendo, al igual que en el caso anterior, que la descarboxilación es una etapa rápida. Existen variaciones para este mecanismo según cuál sea el agente clorante o bromante empleado.

Deben mencionarse dos trabajos realizados por Stambro y Lenkovich^{277,278}. En el primero de ellos se estudian la cinética y el mecanismo de descomposición de (N-Br)-Ala en solución acuosa, observando que los productos y las velocidades de esta reacción dependen de forma compleja de la concentración inicial de (N-Br)-Ala y del pH, resultando ser la reacción de orden uno para pH ~ 6 y en defecto de agente bromante. En el segundo se analizan la cinética y el mecanismo de la descomposición de (N,N)-di-X-péptidos, observando que se descomponen a ión haluro y (N-X)-N'- α -azometino-ceto-péptidos, que a su vez se descomponen lentamente para dar amoníaco, ión haluro y N-(α -acilceto)-péptido o bien nitrilo, isocianopéptido e ión haluro.

Ayotte y Gray²⁷⁹ diseñaron experiencias para comprobar que el nitrógeno del enlace peptídico puede clorarse, comprobando que los compuestos resultantes son relativamente estables salvo en medio básico, donde se rompe rápidamente el

enlace N-Cl, liberándose el cloro.

Los estudios en medio alcalino son menos abundantes, habiéndose citado ya varios de ellos. La obtención de α -cetoácidos como producto condujo a Fox y Bullock²⁵² a proponer el mecanismo vía formación de un carbanión que se muestra en el Esquema 4.

En algunos trabajos citados anteriormente se realizaron medidas a valores altos de pH. Así, Stanbro y Smith²⁵³ encuentran ácido pirúvico como producto de la descomposición de la (N-Cl)-Ala a pH > 7 y este resultado, junto con el incremento de la constante cinética observado para pH > 7.5, les conduce a suponer una descomposición adicional siguiendo el mecanismo de Fox y Bullock. Consideran poco aceptable, en función del escaso incremento de la constante de velocidad, que la etapa limitante sea la formación del carbanión.

Antelo *et al.*²⁶³ en su estudio con (N-Cl)-Ser observan un incremento de la constante de velocidad para pH > 9, lo que unido a un importante efecto de la concentración de la disolución reguladora y a una sustancial modificación de los parámetros de activación calculados a pH 9.03 y 10.55, les induce a proponer la existencia simultánea de dos mecanismos de descomposición, la descarboxilación concertada y un proceso a través de la formación del carbanión en el C₂ que permita explicar la catálisis básica observada. Obtienen resultados similares con los N-Cl derivados de Thr²⁶⁵ y Glu²⁶⁰.

Un estudio llevado a cabo con la (N-Br)-Ser²⁸¹ muestra similar comportamiento, la constante cinética aumenta a pH > 11 y la reacción presenta un alto rendimiento en ácido β -hidroxipirúvico, lo que conduce a los autores a proponer idéntico mecanismo que para la N-Cl-serina.

El mismo grupo de investigación ha estudiado la descomposición de (N-Br)-Leu y (N-Br)-Ile en medio fuertemente básico²⁸², encontrando como productos de reacción para la N-Br-leucina una mezcla de isovaleraldehído y ácido α -cetoisocaproico. Proponen la descomposición por las dos vías ya indicadas; la fragmentación concertada y una (1,2)-eliminación mediante la abstracción, por iones hidróxido, del protón en el C₂ siguiendo el modelo propuesto por Stanbro y Smith (*loc. cit.*). Los valores de las constantes de catálisis por iones hidróxido resultan ser 0.0124 s⁻¹ y 0.00624 s⁻¹ para los N-Br derivados de Leu e Ile

respectivamente.

Losada²⁸³, en un amplio trabajo, ha estudiado la descomposición de (N-X)- α -aminoácidos (X = Cl, Br) inducida por diversas bases, encontrando que se trata de una reacción de (1,2)-eliminación que ocurre a través de un mecanismo concertado asincrónico ($A_{xt}D_HD_N$) en el que la estructura del estado de transición va cambiando en función de los efectos de los sustituyentes desde un estado de transición de tipo carbaniónico a uno de tipo ión nitrenio.

2.5. Reacciones de fragmentación.

Las reacciones de fragmentación forman un grupo amplio y poco apreciado de procesos en los que tiene lugar la ruptura de moléculas que contienen ciertas combinaciones de átomos (carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, boro, halógenos...) y grupos funcionales (carboxilo, amino, hidróxilo...). Son reacciones útiles desde diversos puntos de vista: síntesis, elucidación estructural, impacto ambiental, etc... Al igual que en otros casos, la reactividad está marcada por la estructura química y la distribución electrónica en los compuestos que toman parte en los distintos procesos, por lo que es preciso llevar a cabo un estudio detallado de los mismos desde el punto de vista de la Química Física Orgánica, abordando la cinética, la termodinámica, la estereoquímica y la distribución de productos. Este estudio puede contribuir a la comprensión de los efectos estereoelectrónicos en química orgánica²⁸⁴.

En lo que sigue se hará una revisión breve, dado que la bibliografía existente al respecto es escasa.

2.5.1. Generalidades.

La mayoría de las reacciones orgánicas conocidas pueden reducirse, desde el punto de vista mecanicista, a un pequeño número de tipos de reacciones, de las cuales las que han sido más extensamente estudiadas son las de sustitución, adición y eliminación. Grob y Baumann²⁸⁵ han definido las reacciones de fragmentación heterolítica como aquellos procesos en que tiene lugar la ruptura de una molécula a-b-c-d-X en tres fragmentos a-b, c = d y X:



participando compuestos que contienen C,O,N,P,S,B y organometálicos.

Los grupos a-b y X se denominan grupo electrógeno y grupo nucleógeno, respectivamente, refiriéndose a los procesos de ruptura de los enlaces y

distinguiéndose así de los términos nucleófilo y electrófilo, que se refieren a los procesos de formación de enlaces²⁸⁶. No es adecuado denominar a X como grupo saliente, dado que en los procesos de fragmentación hay dos grupos salientes.

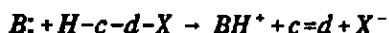
El electrófugo a-b, que abandona la molécula cediendo el par electrónico de enlace y ganando una unidad de carga positiva, puede formar un catión estable o bien una molécula neutra según cuál sea su carga inicial. Electrófugos típicos son el dióxido de carbono, iones iminio, carbonio, acilio u organometálicos, olefinas, nitrógeno, compuestos de silice, fósforo y boro, etc. La facilidad con que abandona la molécula un electrófugo depende de la estabilización por efecto inductivo, conjugativo o hiperconjugativo de la carga desarrollada sobre "b", que será positiva si se rompe el enlace b-c antes de que "a" ceda su par electrónico o negativa si "a" cede su par electrónico antes de que se rompa el enlace b-c.

El grupo intermedio c-d da lugar a moléculas insaturadas, frecuentemente olefinas, acetileno, iminas y nitrilos, aunque en ocasiones también se forman compuestos carbonílicos, dióxido de carbono, monóxido de carbono o nitrógeno.

El nucleófugo X abandona la molécula con el par electrónico a través del que estaba originalmente enlazado a la misma, por lo general en forma de anión haluro, carboxilato o sulfonato, o de especie neutra si X tenía originalmente carga positiva como en el caso de los grupos diazonio, oxonio, amonio, sulfonio, etc.

La Tabla 1 resume los principales grupos participantes en las reacciones de fragmentación y los correspondientes fragmentos formados en las mismas.

De acuerdo con la definición dada por Grob y Baumann²⁸⁵, la fragmentación heterolítica presenta ciertas similitudes con los procesos de (1,2)-eliminación en los que tiene lugar la abstracción de un grupo electrófugo por un nucleófilo y la salida de un grupo nucleófugo de la molécula:

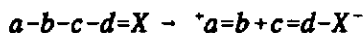


Ambos procesos deben distinguirse claramente. Las reacciones de eliminación son procesos bimoleculares en los que el electrófugo suele ser un átomo, por lo general de hidrógeno, mientras que las reacciones de fragmentación son procesos unimoleculares en los que el electrófugo suele ser un grupo de átomos.

Tabla 1: grupos y fragmentos participantes en las reacciones de fragmentación.

Electrófugo (a-b-)		Grupo medio (-c-d-)		Nucleófugo (-X)	
Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
HO-CR ₂ -	O = CR ₂ -	-CR ₂ -CR ₂ -	R ₂ C = CR ₂	-Cl	Cl ⁻
RO-CR ₂ -	RO ⁺ = CR ₂ -	-CR = CR-	RC ≡ CR	-Br	Br ⁻
HOOC-	CO ₂	-CR ₂ -NR-	R ₂ C = NR	-I	I ⁻
-OOC-	CO ₂	-CR = N-	RC ≡ N	-SO ₃ R	RSO ₃ ⁻
R ₂ N-CR ₂ -	R ₂ N ⁺ = CR ₂ -	-CR ₂ -O-	R ₂ C = O	-OCOR	RCOO ⁻
R ₃ C-	R ₃ C ⁺ -	-CO-O-	CO ₂	- ⁺ OH ₂	H ₂ O
RCO-	RC ⁺ = O	-N = N-	N ₂	- ⁺ NR ₃	NR ₃
R ₂ C'-CR ₂ -	R ₂ C = CR ₂	-CO-	C = O	- ⁺ SR ₂	SR ₂
H ₂ N-NH-	HN = NH			- ⁺ N N	N ₂
HN = N-	N ₂				

Existen también procesos de (1,2)-eliminación interna análogos a las reacciones de fragmentación en los que se forman sólo dos moléculas como productos de reacción. Por ejemplo: si la molécula contiene un doble enlace d = X el grupo X no abandona la molécula:



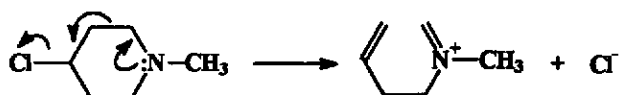
Ejemplos de este proceso son las reacciones retroaldólicas o las retro-Claisen.

También existen procesos que no se consideran fragmentaciones aunque la molécula se rompa en tres fragmentos, dado que el electrógeno es un único átomo y no un grupo de ellos:



Una excepción a la regla de que una reacción de fragmentación heterolítica

debe conducir a tres fragmentos separados es el caso en que el reactivo es cíclico, como por ejemplo el proceso de fragmentación de la (4-Cl),(N-Me)-piperidina²⁸⁷:



Se han reseñado procesos de fragmentación de "siete centros", que pueden conducir a cuatro fragmentos dependiendo de la situación de enlace inicial²⁸⁸:



Con cierta frecuencia se denomina en la bibliografía como fragmentación tanto a los procesos en que la ruptura de enlaces tiene lugar homolíticamente, por efecto de la energía térmica o electrónica, como a aquellos en que ocurre heterolíticamente^b. En lo que sigue se tratará únicamente la fragmentación de Grob, que como ya se ha establecido es un proceso heterolítico.

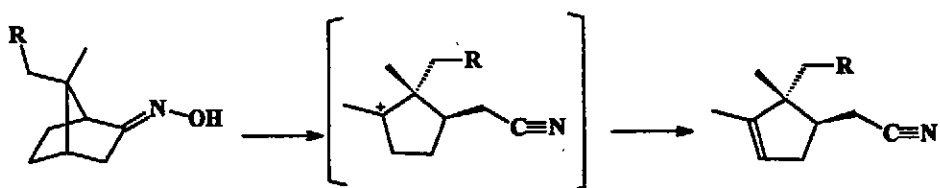
Grob ha investigado y descrito diversas reacciones de fragmentación, que han sido recogidas en algunos artículos de revisión bibliográfica^{288,289,290}.

Wharton²⁹¹, basándose en resultados previos²⁹², estudió diversos procesos de fragmentación de (1,3)-diol-sulfonatos para dar cicloalquenos de tamaño medio. En reconocimiento a su labor, se ha denominado a la fragmentación de (1,3)-diol-sulfonatos "fragmentación de Wharton"²⁹³.

Ocasionalmente se denomina "fragmentación de Eschenmoser" a la conversión de (α,β)-epoxicetonas a alquinonas^{294,295}.

La fragmentación de Beckmann es un tipo especial de reagrupamiento de Beckmann que tiene lugar cuando uno de los grupos alquílicos enlazados al carbono de una oxima es capaz de estabilizar una carga positiva para dar un carbocatión y un nitrilo. Un ejemplo de este proceso es²⁸⁸:

^b Sin duda esta confusión es debida a que el término alemán "fragmentierung", empleado originalmente por Grob, es más específico que el inglés "fragmentation", que tiene un significado más amplio. La confusión no se produce si a los procesos de fragmentación heterolítica se les denomina "fragmentación de Grob".



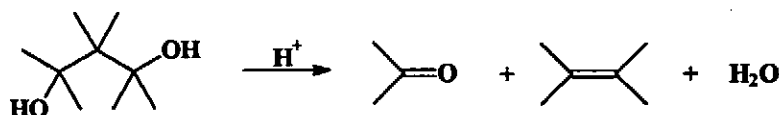
donde R puede ser -H o bien $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$. Hill²⁹⁶ ha realizado un revisión histórica de este tipo de reacción.

Se conocen muchas otras reacciones de fragmentación, habiéndose aplicado casi todas ellas en el terreno de la síntesis orgánica y siendo muy escasos o inexistentes los estudios detallados de sus mecanismos de reacción. Deben citarse tres artículos de revisión bibliográfica^{288,289,290} y un libro muy reciente²⁹⁷, todos ellos dedicados a las reacciones de fragmentación heterolítica.

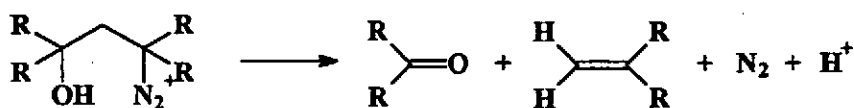
Ho²⁹⁷ ha analizado y clasificado las reacciones de fragmentación sobre la base de la naturaleza de los sustituyentes polares y al modo en que se alternan dentro de la molécula, de acuerdo con la regla de alternancia de polaridades que ya fue propuesta a finales del siglo XIX²⁹⁸ y que se ha visto apoyada por cálculos teóricos²⁹⁹. No obstante, en adelante se seguirá el criterio de clasificar las reacciones en función del tipo de producto que se forma, de acuerdo con Grob²⁹⁰.

2.5.1.1. Fragmentación con formación de alquenos.

El grupo donante de electrones puede ser un hidroxilo o un alcóxido, en cuyo caso el electrófilo será un compuesto carbonílico, pudiendo participar diversos nucleófilos, como en la fragmentación de dioles catalizada por ácidos³⁰⁰:

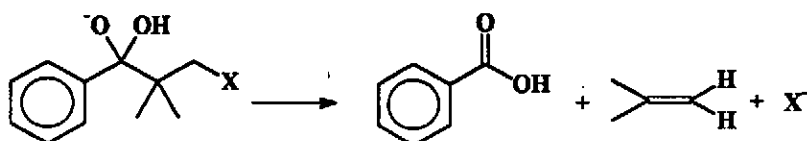


o la descomposición de 3-azido alcoholes³⁰¹:

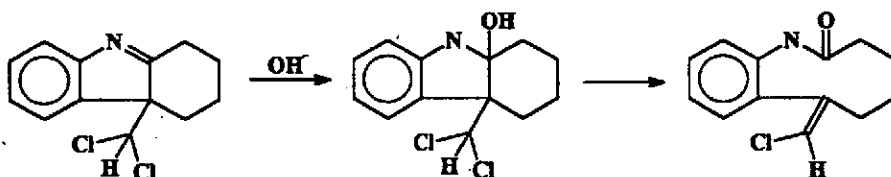


Debe resaltarse que la fragmentación compite con gran frecuencia con reacciones de eliminación y sustitución, siendo a veces muy difícil determinar cuál es el verdadero mecanismo de reacción.

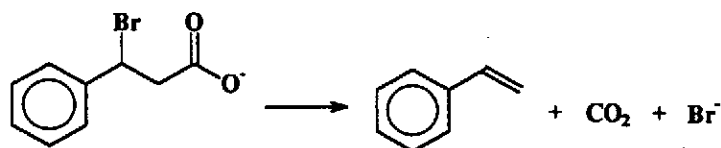
Los aniones de los hemiacetales o hemicetales formados por adición de hidróxido a compuestos carbonílicos con un nucleófilo en C₃ pueden fragmentar³⁰²:



Un proceso similar tiene lugar con las azometinas en medio alcalino: primero se adiciona hidróxido y posteriormente el intermedio formado se fragmenta³⁰³ de acuerdo con :

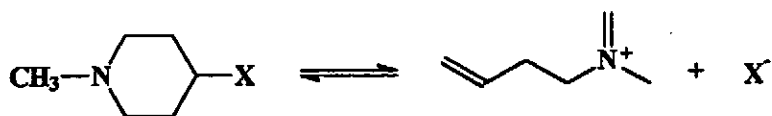


Los ácidos 3-halo-carboxílicos, que generalmente son sólidos estables, sufren procesos de descarboxilación cuando se calientan en disolución, existiendo reacciones de este tipo que son conocidas desde antiguo³⁰⁴, como la descarboxilación del ácido 3-Br,3-fenil propiónico a estireno, dióxido de carbono y bromuro:



también puede citarse la descarboxilación de 2-ceto,3-amino ácidos³⁰⁵ o la de ácidos carboxílicos en los que la posición C₃ es favorable para la formación de carbocationes³⁰⁶, la reacción catalizada por ácidos.

El donante de electrones puede ser un grupo amino, como en el caso de la (4-Cl),(N-Me)-piperidina³⁰⁷:

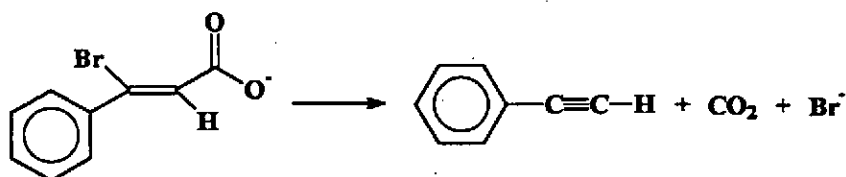


Como ya se ha mencionado, existen muchas otras reacciones de formación de alquenos por fragmentación que se encuentran reseñadas en la bibliografía y que no se citarán aquí.

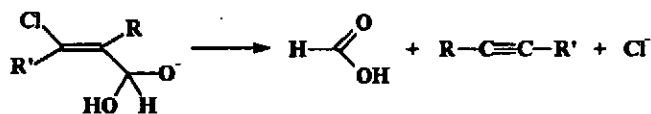
2.5.1.2. Fragmentación con formación de alquinos.

Son menos comunes que las que transcurren con formación de alquenos, y tienen lugar cuando en la molécula está presente un muy buen nucleófilo o un electrófilo muy activo.

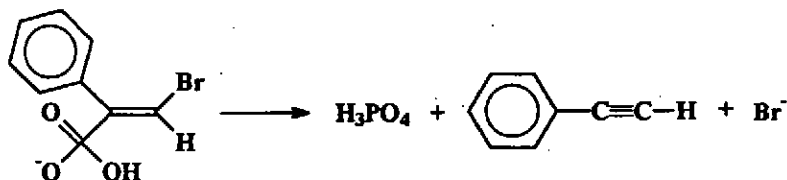
Entre estos procesos se encuentra la descarboxilación de 3-haloácidos (1,2)-insaturados³⁰⁸:



También fragmentan los hemiacetales y hemicetales producto de la adición de hidróxido a compuestos carbonílicos (3-halo),(2,3)-insaturados³⁰⁹:

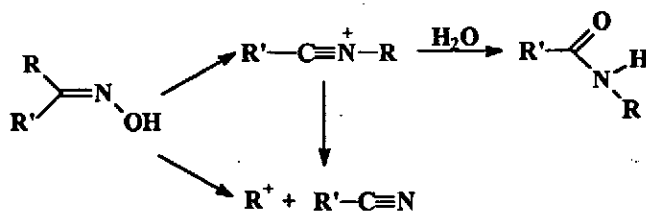


En los ácidos (3-halo)-fosfónicos el ácido fosfórico actúa como electrófilo³¹⁰:



2.5.1.4. Fragmentación con formación de nitrilos.

Generalmente conocidas como fragmentaciones de Beckmann³¹⁴, ocurren cuando el grupo hidroxilo de una oxima es convertido en un buen grupo saliente mediante protonación, esterificación o eterificación, de modo que el radical que está en posición trans respecto al grupo saliente migra generando un ión nitrilo, que puede hidrolizarse a la amida correspondiente³¹⁶ o bien fragmentar dando un carbocatión y un nitrilo, proceso que también puede ocurrir de modo directo:



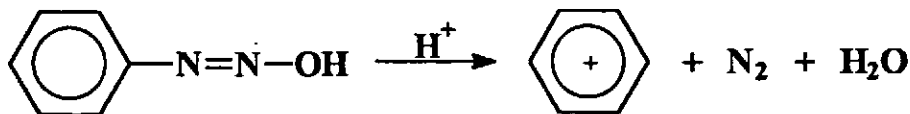
El proceso está favorecido en las 2-amino, 2-hidroxi, 2-alcoxi, 2-ceto, 2-azometino y 2-carboxi oximas, existiendo numerosos ejemplos²⁹⁰.

2.5.1.5. Reacciones con formación de enlaces C=O.

Estas fragmentaciones, no demasiado importantes, incluyen aquellas en que se forman aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y CO₂. Ejemplos de ello son la oxidación de alcoholes secundarios con ácido crómico³¹⁶, la rotura de dioles con tetraacetato de plomo³¹⁷ o la bis-descarboxilación de ácido oxálico por KMnO₄²⁹⁰.

2.5.1.6. Reacciones con formación de nitrógeno molecular.

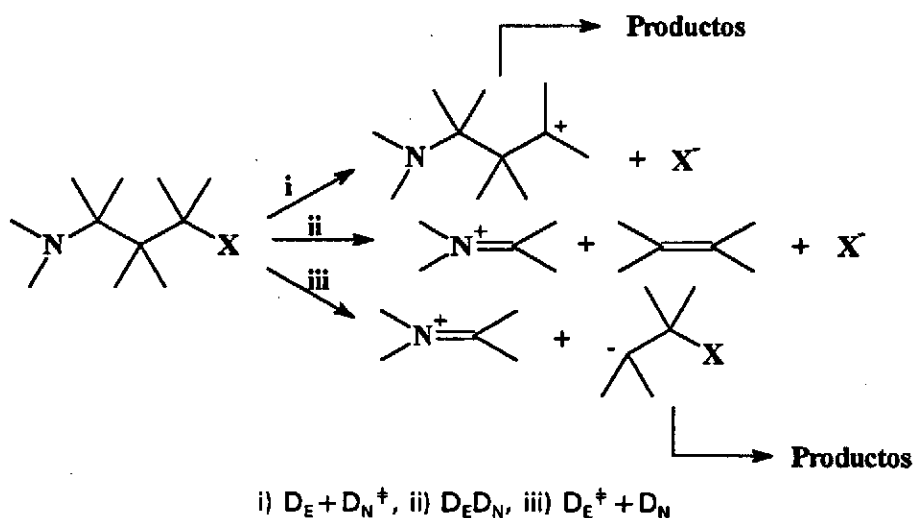
Determinados azocompuestos fragmentan incluso con malos electrófilos y nucleófilos, lo que puede atribuirse a la formación favorable de N₂. Ejemplos de ello son la fragmentación en medio ácido de arildiazohidroxidos³¹⁸:



2.5.2. Mecanismos y estereoquímica.

Gran parte del trabajo existente ha sido realizado por Grob²⁹⁰ que, estudiando la solvólisis de derivados de 4-amino alcoholes ha mostrado que la fragmentación puede ocurrir a través de un mecanismo concertado en un único paso o en varios pasos dependiendo de factores estructurales, electrónicos y estéricos.

Las aminas que presentan posibles grupos nucleófilos en la posición γ y pueden fragmentar a través de tres mecanismos distintos:

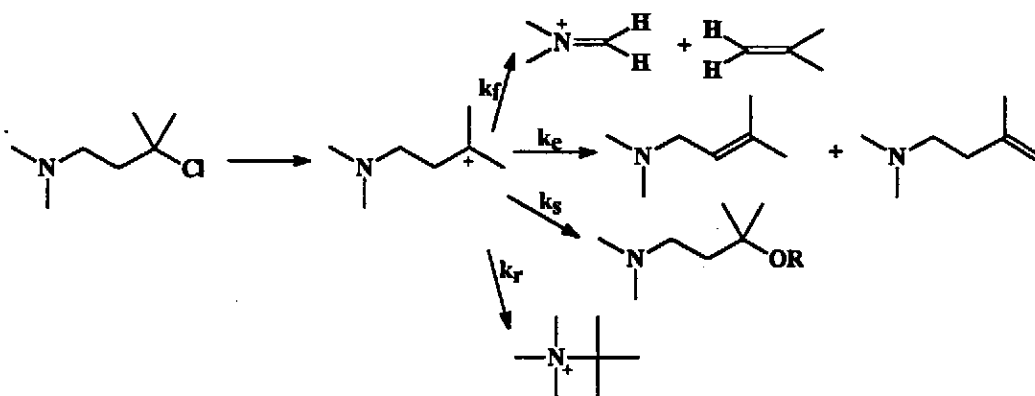


2.5.2.1. Proceso $D_E + D_N^+$.

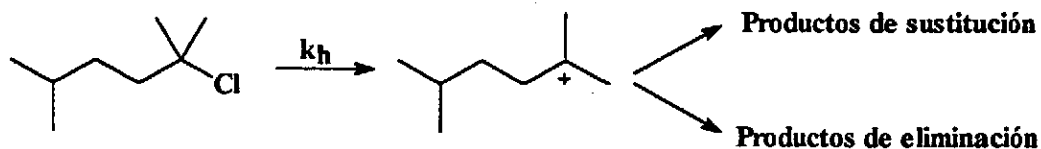
El proceso comienza con la pérdida del nucleófilo $-X$ para formar un γ -amino carbocatión, que posteriormente se rompe rápidamente para dar un ión azometinio y un alqueno. No obstante, el γ -amino carbocatión puede sufrir también procesos de sustitución, eliminación o cierre de anillo. El paso determinante de la velocidad de reacción es la ionización para dar el carbocatión y, al igual que en otros casos, la tendencia a ionizarse depende de la estabilidad del carbocatión así formado.

Un ejemplo de este mecanismo es la fragmentación de la (3-Cl),(N,N,3)-tri-Me-butilamina³¹⁹ en etanol al 80%, que da lugar a un 38% de los productos de fragmentación, un 37% de los de eliminación, un 23% del alcohol y éter etílico

obtenidos por sustitución y un 2% del ión azetidinio producto del cierre de anillo:



donde k_f es la constante de velocidad de fragmentación, k_e corresponde al proceso de eliminación, k_s al de sustitución y k_r al de cierre de anillo. La velocidad de esta reacción varía según el nucleófilo presente en el orden $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$, lo que indica que el paso determinante de la velocidad es la formación del carbocatión. Por otra parte, el carbocatión del homomorfo carbonado reacciona únicamente vía eliminación o sustitución:



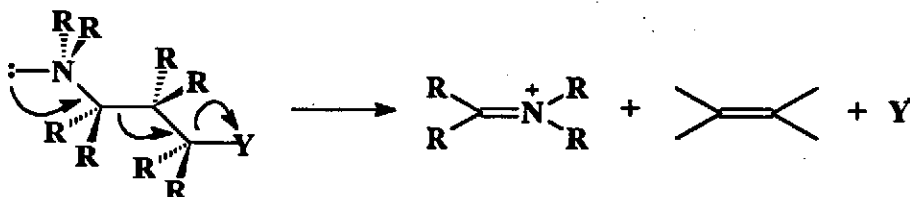
y $(k_f/k_r) = 0.52$ a 298 K, lo que indica que el nitrógeno ejerce un efecto inductivo de retirada de carga, dificultando la reacción.

2.5.2.2. Proceso $D_E D_N$

En este proceso la rotura de los enlaces C-C y C-X tiene lugar de modo concertado. Para que ocurra el mecanismo concertado es preciso que se cumplan rigurosamente ciertas condiciones estereoelectrónicas, lo que es de esperar debido a la implicación de, al menos, tres enlaces y cinco átomos en el estado de transición.

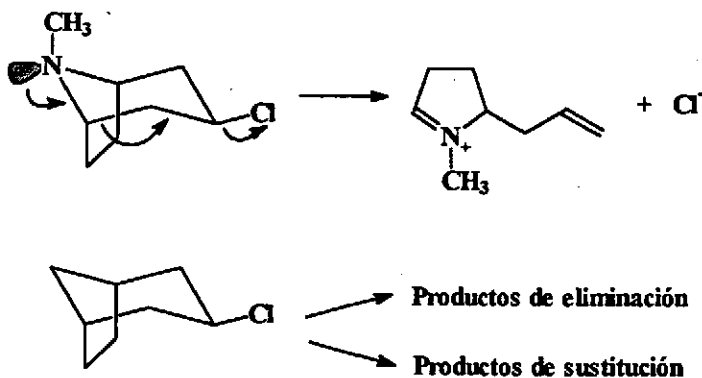
El sustrato debe adoptar una conformación espacial en la que tanto el enlace

con el nucleófilo como el enlace con el electrófilo, o en su caso con el par electrónico no enlazante del mismo, sean antiperiplanares, de modo que el solapamiento de los orbitales p sea el idóneo para el cambio de hibridación sp^3 a sp^2 y la consiguiente formación del doble enlace:



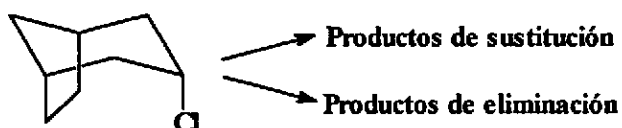
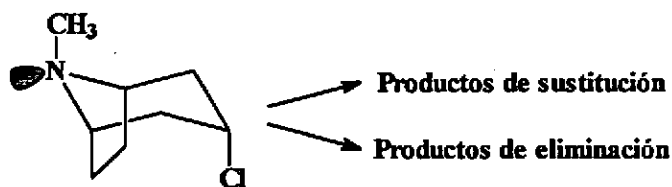
Si la configuración es otra tienen lugar procesos de sustitución y eliminación, pero no de fragmentación (al menos a través del mecanismo concertado). A este respecto, debe tenerse en cuenta que la conformación estereoelectrónicamente más favorable no siempre es la más favorecida desde el punto de vista estérico, de tal modo que el balance entre ambos efectos será relevante de cara a la elucidación del mecanismo de reacción.

Como ejemplo de los requerimientos estereoelectrónicos de la reacción se puede tomar el estudio realizado por Bottini *et al.*³²⁰ sobre la fragmentación de (3 α -Cl)-tropano y (3 β -Cl)-tropano, en el que han mostrado que el isómero 3 β , que presenta configuración antiperiplanar, reacciona 13500 veces más rápido que el homomorfoexo-(3-Cl)-biciclo-[3,2,1]-octano, obteniéndose únicamente el producto de fragmentación:



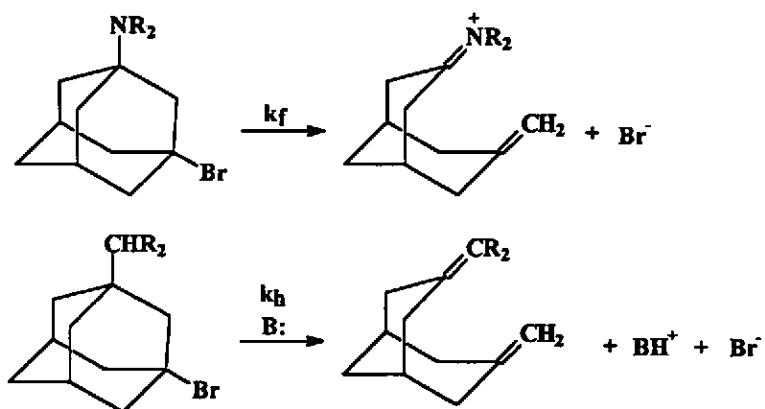
Por su parte, el isómero 3 α no reacciona apreciablemente más rápido que el

homomorfo endo-(3-Cl)-biciclo-[3,2,1]-octano y da únicamente los productos de sustitución y eliminación:

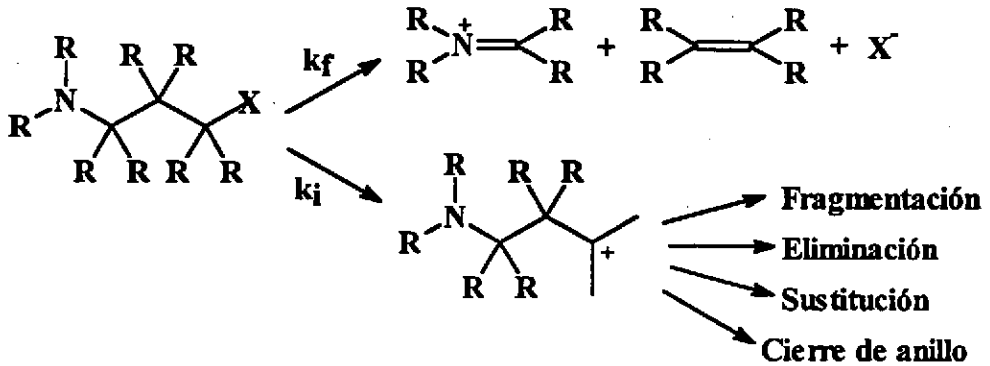


Una discusión más amplia de los efectos esteroelectrónicos se puede encontrar en la revisión bibliográfica de Grob²⁹⁰ y en el libro de Deslogchamps²⁸⁴.

Que el proceso en el compuesto nitrogenado sea más rápido que en el homomorfo carbonado o que el cambio de sustituyentes sobre el nitrógeno afecte a la velocidad de reacción son hechos indicativos de un mecanismo concertado. Así, por ejemplo, las (3-Br)-adamantil aminas reaccionan más rápido que los (1-alkil),(3-Br)-adamantanos homomorfos ($R=H, Me$), habiéndose observado que $(k_f/k_h) = 30$ para la amina primaria, $(k_f/k_h) \approx 222$ para la amina secundaria y $(k_f/k_h) \approx 520$ para la amina terciaria³²¹:



El hecho de que el incremento en la reactividad del sistema esté asociado con la sincronización de los eventos de rotura y/o formación de enlaces, es lo que se conoce como efecto frangomérico^{7,14}.



La fragmentación concertada sólo puede ocurrir si la constante de velocidad correspondiente a este proceso (k_f) es mayor que la del proceso de ionización conducente a la formación de un carbocatión que posteriormente fragmenta (k_i).

Así, se define el efecto frangomérico (f) como el cociente entre ambas constantes:

$$f = \frac{k_f}{k_i}$$

Por lo general no se puede determinar más que una de estas constantes para un compuesto dado -por predominar uno de los mecanismos- es preciso obtener la otra constante del mecanismo alternativo para un compuesto homomorfo (k_h), teniendo en cuenta el efecto inductivo:

$$i = \frac{k_h}{k_i}$$

por lo que el efecto frangomérico resulta:

$$f = \frac{k_f i}{k_h}$$

Además, a la hora de considerar este efecto hay que tener presentes tanto el efecto estérico³²² como el de tensión si el compuesto es cíclico. Como resultado de todas

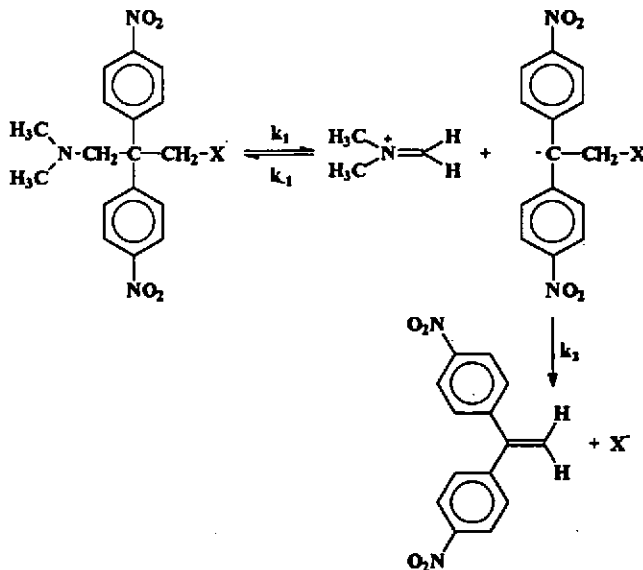
estas influencias, se observan variaciones muy grandes para el efecto frangomérico (f)²⁹⁰, lo que plantea dudas sobre su significado real y sobre su utilidad en el estudio de mecanismos de reacción.

De la comparación de los parámetros de activación para la fragmentación y los de las vías de reacción alternativas en compuestos homomorfos se ha concluido que la fragmentación está favorecida termodinámicamente por el balance entrópico, efecto que se hace más favorable a medida que disminuye el número de grados de libertad en el estado de transición^{290,297}.

2.5.2.3. Proceso $D_E^+ + D_N$

Este proceso comienza con la ruptura del enlace C-C y la consiguiente pérdida de un ión azometinio en un proceso reversible, produciéndose en un proceso posterior la rotura del carbanión para dar un alqueno e ión halogenuro. Este mecanismo ocurre únicamente si el carbanión que se forma está estabilizado por sustituyentes que retiren carga y con malos nucleófilos.

Un ejemplo de este proceso tiene lugar con los ésteres de 3-di-Me-amino-(2,2)-bis-(p-nitrofenil)-propanol, que se descomponen generando (1,1)-bis-(p-nitrofenil)-etileno y el correspondiente ión azometinio³²³:



Este mecanismo se ve avalado por el hecho de que el cambio del nucleófilo -X apenas influye en la constante de velocidad de reacción, lo que parece indicar que, al igual que en otras reacciones en que se forman de modo reversible intermedios de vida corta, la velocidad de reacción está determinada por la relación (k_2/k_{-1}). Por otra parte, si los grupos nitro no están presentes en los anillos aromáticos, tiene lugar la hidrólisis de los ésteres en lugar de la fragmentación, lo que indica que dichos sustituyentes actúan estabilizando el carbanión por retirada de carga.

Los tres mecanismos aquí expuestos con las diversas variantes que se pueden plantear de los mismos son enteramente análogos a los descritos para el caso de reacciones de (1,2)-eliminación con formación de alquenos³²⁴. La diferencia básica entre ambos procesos es que mientras en la eliminación el proceso está promovido por un segundo reactivo, generalmente una base, la fragmentación tiene lugar de modo espontáneo.

Determinados compuestos alicíclicos, a pesar de poder adoptar configuración antiperiplanar no reaccionan mediante el mecanismo de fragmentación concertada, sino que lo hacen a través de distintos mecanismos: fragmentación no concertada, fragmentación con formación de un carbocatión, eliminación, sustitución y cierre de anillo. Este comportamiento ha sido atribuido en parte a la existencia de rotación libre alrededor de los enlaces implicados en el estado de transición, lo que hace que se reduzca el tiempo de permanencia en la conformación necesaria para cada uno de los mecanismos²⁹⁰. Un ejemplo de este comportamiento es la (3Cl)-(N,N,3)-tri-Me-Bu-amina, que tal como se indicó anteriormente reacciona a través de los cuatro mecanismos mencionados obteniéndose productos de fragmentación, de eliminación, de sustitución y de cierre de anillo²⁹⁰.

Referencias.

1. J.G. Smith, *J. Chem. Educ.*, **52**, 656-657 (1975).
2. G.C. White, *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*, Vol. 1. P. 1. Ed. Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1978).
3. F.A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*. Ed. John Wiley & Sons, Inc. 5ª Edición. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1989).
4. J.C. Morris, *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*, Vol. 4. Ed. Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1983).
5. C.W. Chambers, *J. Wat. Poll. Cont. Fed.*, **43**, 228-241 (1971).
6. A.G. Turner, *Inorg. Chim. Acta*, **111**, 157 (1986).
7. M. Eigen, K. Kustin, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1355 (1962).
8. A. Lifsnitz, A. Perlmutter-Hayman, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 546-549 (1967).
9. D.W. Margerum, E.T. Gray, R.P. Huffman, *A.C.S. Symposium Series*, **82**, 278-291 (1978).
10. L.W. Hall Jr., G.R. Helz, D.T. Burton. *Power Plant Chlorination: A Biological and Chemical Assessment*. Ed. Ann Arbor Sci. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1981).
11. J.C. Morris, *J. Phys. Chem.*, **70**, 3798-3805 (1966).
12. J.A. Díaz Lázaro Carrasco, *Unidades temáticas ambientales de la Dirección General del Medio Ambiente. Depuración de aguas residuales*. Ministerio de Obras Públicas y Urbanismo, Centro de Publicaciones. Madrid (1988).
13. J.R. Sánchez de la Nieta, *Revista de Obras Públicas*, N° 1, 19-31 (1979).
14. C.G. Swain, R.C. De Lanson, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3195-3200 (1972).
15. R.S. Ingols, H.A. Wyckoff, T.W. Kethley, H.W. Hodgen, E.L. Finther, J.C. Hildebrand, J.E. Mandel, *Ind. Eng. Chem.*, **45**, 996-1000 (1953).
16. A. Bustos Aragón, J. Cabo Ramón, A. Urtiaga de Vivar Frontelo, *Química e Industria*, **26**, 80581 (1980).

17. H.D. Dakin, J.B. Cohen, M. Dauefresne, J. Kenyon, *Proc. Royal Soc., Ser. B*, **89**, 232-251 (1916).
18. C.N. Haas, *Environ. Sci. Tech.*, **14**, 339-340 (1980).
19. R. Floyd, D.G. Sharp, J.D. Johnson, *Environ. Sci. Tech.*, **13**, 438 (1979).
20. M.W. Lister, *Can. J. Chem.*, **34**, 465-478 (1956).
21. M.W. Lister, *Can. J. Chem.*, **34**, 479-488 (1956).
22. M.W. Lister; R.C. Peterson, *Can. J. Chem.*, **40**, 729-733 (1962).
23. P. Engel, A. Oplatka, B. Perimutter-Hayman, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2010-2015 (1954).
24. O. Haimovich, A. Treinin, *Nature*, **207**, 185 (1965).
25. *Comprehensive Inorganic Chemistry*. Editores: J.C. Bailar, H.J. Emeléus, R. Nyholm, A.F. Trotman-Dickenson. Editorial Pergamon Press. Oxford, Inglaterra (1973).
26. L. Farkas, M. Lewin, R. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1988-1991 (1949).
27. K. Kumar, D.W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **26**, 2706-2711 (1987).
28. A. Bousher, P. Brimblecombe, D. Midgley, *Water Res.*, **20**, 865-870 (1986).
29. K. Haruta, T. Takeyama, *J. Phys. Chem.*, **85**, 2383-2388 (1981).
30. W.R. Hagg, J. Hoigné, *Environ. Sci. technol.*, **17**, 261-267 (1983).
31. D. Pacik, R.G. Rice, *Ozone Sci. Eng.*, **13**, 63 (1991).
32. P.B.D. de la Mare, J.T. Harvey, M. Hassan, S. Varma, *J. Chem. Soc.*, 4039 (1960).
33. C.G. Swain, A.D. Ketley, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3410 (1955).
34. E.S. Gould, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*. P. 440. Editorial Holt, Rinehart and Winston. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1959).
35. J. Hine, *Physical Organic Chemistry*. P. 361, 2ª edición. Ed. McGraw Hill, Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1962).
36. R. Breslow, *Organic Reaction Mechanisms*. P. 150, 2ª edición. Ed. W.A. Benjamin, Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1969).

37. R.P. Bell, E. Gelles, *J. Chem. Soc.*, 2734 (1951).
38. J. Arotzky, M.C.R. Symons, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 16, 285 (1962).
39. E. Berliner, *J. Chem. Educ.*, 43, 124-133 (1966).
40. J. Arotzky, M.C.R. Symons, *Quart. Rev.*, 16, 282-297 (1962).
41. E.A. Shilov, N.P. Kanyaev, *Compt. Rend. Acad. Sci. U.R.S.S.*, 24, 890 (1939).
42. D.H. Derbyshire, W.A. Waters, *J. Chem. Soc.*, 564 (1950).
43. P.B.D. de la Mare, I.C. Hilton, *J. Chem. Soc.*, 997 (1952).
44. P.B.D. de la Mare, J.H. Ridd. *Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation*. PP. 119. Ed. Butterworths. Londres, Inglaterra (1959).
45. R.O.C. Norman, R. Taylor, *Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds*. P. 122. Editorial Elsevier. Amsterdam, Holanda (1965).
46. R. Taylor, *Comprehensive Chemical Kinetics*, 13, 83 (1972). Editores: C.H. Bamford, C.F.H. Tipper. Editorial Elsevier. Amsterdam, Holanda.
47. R.P. Bell, E. Gelles, *J. Chem. Soc.*, 2743 (1951).
48. E.A. Shilov, F.M. Vainshtein, A.A. Yasnikov, *Kinetika i Kataliz*, 2, 214 (1961).
49. H.M. Gilow, J.H. Ridd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1321-1327 (1973).
50. E.A. Voudrias, M. Reinhard, *Environ. Sci. Technol.*, 22, 1049-1056 (1988).
51. M.W. Lister, R.C. Peterson, *Can. J. Chem.*, 40, 729 (1962).
52. R.F. Christman, *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 3. Editorial Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1980).
53. A.M. Cral, E.D. Kovacic, *Environ. Sci. Technol.*, 14, 1371 (1980).
54. R.C. Fuson, B.A. Bull, *Chem. Rev.*, 15, 278 (1934).
55. J.J. Rook, *Proc. Soc. Water Treatment and Examin.*, 23, 234 (1974).
56. J.C. Morris. *Modern Chemical Methods in Water and Wastewater Treatment. International Course in Sanitary Engineering*. International Institute for Hydraulic

and Environmental Engineering. Delft, Holanda. (1978).

57. C.T. Jafvert, R.L. Valentine, *Environ. Sci. Technol.*, **26**, 577 (1992).
58. I.D. Wei. *Tesis Doctoral*. Harvard University, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de Norteamérica (1972).
59. R.L. Valentine, C.T. Jafvert, *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 691 (1988).
60. V.C. Hand, D.W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **12**, 1449 (1983).
61. C.T. Jafvert, R.L. Valentine, *Wat. Res.*, **21**, 967 (1987).
62. S.L. Leao. *Tesis Doctoral*. Berkeley, Estados Unidos de Norteamérica (1981).
63. R.L. Valentine, C.T. Jafvert, S.W. Leung, *Water Res.*, **12**, 1449 (1988).
64. R.L. Valentine, K.I. Brandt, C.T. Jafvert, *Wat. Res.*, **20**, 1067 (1986).
65. S.W. Leung. *Tesis Doctoral*. The University of Iowa, Iowa City, Iowa, Estados Unidos de Norteamérica (1989).
66. R.L. Valentine, G.G. Wilber, *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 6. Editorial: Lewis Publishers, Inc. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1990).
67. T.A. Pressley, F.B. Dolloff, S.G. Roan, *Environ. Sci. Technol.*, **6**, 622 (1972).
68. B.S. Yiin, D.W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **29**, 2135 (1990).
69. N. Karpel Vel Leitner, J. De Laat, M. Dore, H. Suty, *Environ. Technol.*, **12**, 477-487 (1991).
70. N. Karperl Vel Leitner, J. De Laat, M. Dore, H. Suty, M. Pouillot, *Environ. Technol.*, **12**, 803-814 (1991).
71. Véase por ejemplo: T. Stelmaszyńska, J.M. Zgliczynski, *Eur. J. Biochem.*, **92**, 301-308 (1978) y las referencias allí citadas.
72. M.J. Freiría-Gándara, R.A. Lorenzo-Ferreira, A. Álvarez-Devesa, F. Bermejo, *Environ. Technol.*, **13**, 437-447 (1992).
73. S. Achour, K. Moussaoui, *Environ. Technol.*, **14**, 885-890 (1993).
74. H.G. Peterson, J.P. Milos, D.R. Spink, S.E. Hrudey, J. Sketchell, *Environ. Technol.*, **14**, 877-884 (1993).

75. B.G. Brownlee, G.A. MacInnis, L.R. Noton, *Environ. Sci. Technol.*, **27**, 2450-2455 (1993).
76. G.B. Watts, B.R. Locke, *Environ. Sci. Technol.*, **27** (12), 2311-2317 (1993).
77. S. Miller, *Environ. Sci. Technol.*, **27** (12), 2292-2294 (1993).
78. A. Newman, *Environ. Sci. Technol.*, **27** (12), 2295-2297 (1993).
79. G.R. Zhang, L. Kiene, O. Wable, U.S. Chan, J.P. Duguet, *Environ. Technol.*, **13**, 937-946 (1992).
80. E.R. Blatchley III, R.W. Johnson, J.E. Alleman, *Wat. Res.*, **26** (1), 99-106 (1992).
81. T. Marstaller, J.A. Oleszkiewicz, D.M. McCartney, *Environ. Technol.*, **13**, 1077-1084 (1992).
82. R.L. Jolley, J.H. Carpenter. *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 4. Pp. 3-47. Editorial Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1981).
83. I. Well, J.C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1664 (1949).
84. N. Anbar, G. Yagil, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 264-277 (1978).
85. D.W. Margerum, E.T. Gray, R.P. Huffman, *ACS Symposium Series*, **82**, 264-277 (1978).
86. Hull, Davies, Larry, Roseblat, *J. Am. Chem. Soc.*, **31**, 3050 (1966).
87. Patton, Crouch, *Anal. Chem.*, **49**, 464 (1977).
88. R.A. Isaac., *Tesis Doctoral*. Harvard University, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de Norteamérica (1981).
89. R. Chapin, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2113 (1929).
90. J.C. Morris, R.A. Isaac, *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 4. P. 49. Editorial Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1983).
91. P. Kovacic, M.K. Lowery, K.W. Field, *Chem. Rev.*, **70**, 639-665 (1970).

92. M.L. Granstrom, *Tesis Doctoral*. Harvard University, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de Norteamérica (1954).
93. C.T. Jafvert, *Tesis Doctoral*. University of Iowa, Iowa City, Iowa, Estados Unidos de Norteamérica (1989).
94. I. Weil, J.C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3123-3126 (1949).
95. C.R. Edmond, F.G. Soper, *J. Chem. Soc.*, 2942 (1949).
96. G. Reynolds, C. Mekras, R. Perry, N. Graham, *Environ. Technol. Lett.*, **10**, 591-600 (1989).
97. H.D. Dakin, *Biochem. J.*, **10**, 319-323 (1916).
98. H.D. Dakin, *Biochem. J.*, **11**, 79-95 (1917).
99. T.W. Trofe, G.W. Inman Jr., J.D. Johnson, *Environ. Sci. Technol.*, **14**, 544-549 (1980).
100. W.S. Metcalf, *J. Chem. Soc.*, 148-150 (1942).
101. J. Yoon, J.N. Jensen, *Environ. Sci. Technol.*, **27**, 403 (1993).
102. T. Higuchi, A. Hussain, *J. Chem. Soc. (B)*, 549 (1967).
103. R.A. Isaac, J.C. Morris, *Environ. Sci. Technol.*, **17**, 738 (1983).
104. R.A. Isaac, J.C. Morris, *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 4. Editorial Ann Arbor Science, Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1980)
105. R.A. Isaac, J.C. Morris, *Environ. Sci. Technol.*, **19**, 810 (1985).
106. M.P. Snyder, D.W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545 (1982).
107. M.P. Snyder, *Diss. Abstr. Int. B*, **42**, 2545 (1982).
108. T. Higuchi, J. Hasegawa, J., *J. Phys. Chem.*, **69**, 796 (1965).
109. A. Hussain, T. Higuchi, A. Hurwitz, I.H. Pitman, I. H., *J. Pharm. Sci.*, **19**, 371 (1972).
110. T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Chem. Soc. (B)*, 546 (1967).
111. T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1031 (1968).

112. W.L. Jolly, *J. Phys. Chem.*, **60**, 507 (1956).
113. J.C. Morris, I. Weil, ACS. Detroit, Estados Unidos de Norteamérica (1950).
114. Huffmann, *Tesis doctoral*. Purdue University, Lafayette, Estados Unidos de Norteamérica (1976).
115. E.T. Gray, *Tesis doctoral*. Purdue University, Lafayette, Estados Unidos de Norteamérica (1977).
116. Saguinsin, *Tesis doctoral*. Harvard University, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de Norteamérica (1975).
117. Wei, *Tesis doctoral*. Harvard University, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de Norteamérica (1975).
118. H. Tan, A.C. Sen, B. Wheeler, J.A. Cornell, C.I. Wei, *J. Food Sci.*, **52**, 1706-1717 (1987).
119. A. Kumar, A.K. Bose, S.P. Mushram, *Monat. Chem.*, **106**, 13-18 (1975).
120. C. Srinivasan, K. Pitchumani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 289-292 (1982).
121. K.C. Gupta, K. Gupta, *Int. J. Chem. Kinet.*, **17**, 769-785 (1985).
122. B.T. Gowda, B.S. Sherigara, *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 158-162 (1987).
123. D. Carr, T.P. Seden, R.W. Turner, *Tetrahedron Lett.*, 477 (1969).
124. F.G. Mann, W.J. Pope, *J. Chem. Soc.*, 1052 (1922).
125. F.G. Mann, W.J. Pope, *J. Chem. Soc.*, 911 (1924).
126. J.C. Morris, J.A. Salazar, M. Wineman, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2036 (1948).
127. D.S. Mahadevappa, S. Ananda, N.M. Gonda, K.S. Rangappa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 39 (1985).
128. T. Higuchi, J. Hasegawa, *J. Phys. Chem.*, **69**, 796-799 (1965).
129. T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Chem. Soc (B)*, 546-549 (1967).
130. T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1031 (1968).
131. M.M. Campbell, G. Johnson, *Chem. Rev.*, **78**, 65 (1978).

132. E. Bishop, V.J. Jennings, *Talanta*, **1**, 197 (1958).
133. V.J. Jennings, *CRC. Crit. Rev. Anal. Chem.*, 407 (1974).
134. J.M. Antelo, F. Arce, J. Casado, A. Varela, *Anal. Quím.*, **78**, 63-68 (1982).
135. M. Chandra, O.P. Bansal, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40**, 1185-1187 (1978).
136. B.T. Gowda, R.V. Rao, *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 467-473 (1987).
137. B.T. Gowda, R.V. Rao, *Indian J. Chem. A*, **27A**, 39-43 (1988).
138. B.T. Gowda, B.S. Sherigara, *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 403-407 (1987).
139. D.S. Mahadevappa, M.S. Ahmed, N.M.M. Gowda, *Indian J. Chem. A*, **19A**, 325-329 (1980)
140. D.S. Mahadevappa, K.S. Rangappa, N.M.M. Gowda, B.T. Gowda, *Int. J. Chem. Kinet.*, **14**, 1183-1197 (1982).
141. D.S. Mahadevappa, K.S. Rangappa, N.M.M. Gowda, *React. Kinet. Catal. Lett.*, **15**, 13-19 (1980).
142. S.N. Katgeri, D.S. Mahadevappa, H.M.K. Naidu, *Indian J. Chem. A*, **19A**, 29-32 (1980).
143. S.N. Katgeri, D.S. Mahadevappa, H.M.K. Naidu, *Indian J. Chem. A*, **17A**, 412-414 (1979).
144. B.S. Yadav, D.R. Singh, G. Chandra, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40**, 161-164 (1978).
145. A.K. Ramaiah, P.V.K. Rao, *Indian J. Chem. A*, **19A**, 1120-1122 (1980).
146. S.P. Mushram, M.C. Agrawal, B. Prasad, *J. Chem. Soc. (B)*, 1712-1714 (1971).
147. M.C. Agrawal, S.P. Mushram, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 762-765 (1972).
148. V. Balasubramanian, V. Thiagarajan, *Austral. J. Chem.*, **29**, 1449-1458 (1976).
149. J Gupta, M.C. Agrawal, *Indian J. Chem. A*, **28A**, 1100-1102 (1989).
150. T. Higuchi, A. Hussain, *J. Chem. Soc (B)*, 549-552 (1967).

151. D.S. Mahadevappa, M.S. Ahmed, M.N.M. Gowda, B.T. Gowda, *Int. J. Chem. Kin.*, **15**, 775 (1983).
152. J.M. Antelo, F. Arce, X.L. Armesto, J. Casado, A. Varela, *Anal. Quím.*, **79**, 90-96 (1983).
153. T. Higuchi, K. Ikeda, A. Hussain, *J. Chem. Soc. (B)*, 1031-1036 (1968).
154. M. Bhargava, B. Sethuram, T.N. Rao, *Indian J. Chem. A*, **16A**, 651-653 (1978).
155. G. Gopalakrishnan, J.L. Hogg, *J. Org. Chem.*, **50**, 1206-1212 (1985).
156. F.B. Hurst, F.G. Soper, *Environ. Sci. Technol.*, **9**, 2 (1975).
157. M. de Rosa, *J. Heteroc. Chem.*, **70**, 3798-3805 (1966).
158. M.K. Reddy, C.S. Reddy, E.V. Sundaram, *Tetrahedron*, **41**, 3071-3081 (1985).
159. S. Panchetsharam, *Indian J. Chem. A*, **20A**, 469-472 (1981).
160. P. Manikyamba, E.V. Sundaram, *Indian J. Chem. A*, **19A**, 1122-1124 (1980).
161. B.S. Rawat, M. Agrawal, *Indian J. Chem. A*, **17A**, 299 (1979).
162. B.S. Rwat, M. Agrawal, *Indian J. Chem. A*, **14A**, 482 (1976).
163. H. Ziwer, L.F. Andrietch, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3856 (1954).
164. W.E. Coleman, J.W. Munch, W.H. Kaylor, H.P. Ringhand, J.R. Meier, *Environ. Sci. Technol.*, **18**, 674 (1984).
165. T.I. Bieber, M.L. Trehy, *Water chlorination. Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 4. Editorial: Ann Arbor Science, Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1983).
166. B.G. Oliver, *Environ. Sci. Technol.*, **17**, 80 (1983).
167. M.L. Trehy, T.I. Bieber, *Advances in the Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water*. Vol. 2. Editorial: Ann Arbor Sci. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1981).

168. V.F. Simmon, K. Kauhanen, R.G. Tardiff, *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, **2**, 249 (1977).
169. R.J. Bull, M. Robinson, *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 5. Editorial: Lewis Publishers, Inc. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1985).
170. R.G. Qualls, J.D. Johnson J. D., *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 5. Editorial: Lewis Publishers, Inc., Michigan, Estados Unidos de Norteaméricas (1985).
171. E.Peake, B.L. Baker, G.W. Hodgson, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **36**, 867 (1972).
172. K.C Beck, J.H. Reuter, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **38**, 341 (1974).
173. C.R. Litle, E.M. Perdue, *Environ. Sci. Technol.*, **15**, 224 (1981).
174. F.J. Sowden, K.C. Ivarson, *Can. J. Soil Sci.*, **46**, 109 (1966).
175. J.V. Hunter, *Organic Compounds in Acuatic Environments*. Editores: S.D. Faust, J.V. Hunter. Editorial: Marcel Dekker. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1965).
176. R. Pocklington, *Nature*, **230**, 374 (1971).
177. H.S. Harned, B.B. Owen, *Physical Chemistry of Electrolytic Solutions*. Editorial Reinhold. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1943).
178. R. Stewart, *The Proton: Aplications to Organic Chemistry*. Editorial Academic Press, Inc. Londres, Inglaterra (1985).
179. H.S. Harned, B.B. Owen, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 5079 (1930).
180. E.J. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 155 (1951).
181. G. Kortüm, W. Vogel, K. Andrussow, *Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution*. Editorial Butterworths. Londres, Inglaterra (1961).
182. D.D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*. Editorial Butterworths. Londres, Inglaterra (1965).
183. G. Wada, E. Tamura, M. Okina, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3064 (1982).

184. A. Streitwieser, C.H. Heathcock, *Química Orgánica*. 3ª Edición. Editorial Interamericana, Fuenlabrada, Madrid (1987).
185. N. Levi, J.G. Lawless, *Anal. Biochem.*, **90**, 796 (1978).
186. B.J. Katz, E.H. Man, *Geochim. Cosmochim. Act.*, **43**, 1567 (1979).
187. P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler, *Helv. Chim. Acta.*, **46**, 327 (1963).
188. D. Tome, N. Nault, *Int. J. Peptide Res.*, **17**, 501 (1981).
189. S. Wolfe, G. Militello, C. Ferrari, *Tetrahedron Lett.*, 3913 (1979).
190. L. Szilagy, Z. Gyorgydeac, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 427 (1979).
191. J.M. Manning, S. Moore, *J. Biol. Chem.*, **243**, 5591 (1968).
192. Z. Talik, B. Brekiesz-Lewandouska, *Rocz. Chem.*, **41**, 2095 (1967).
193. J.C. Pérez Moure. Tesis doctoral: *Estudio cinético de la cloración de los compuestos: ácidos aminobutíricos y butilaminas en solución alcalina*. Departamento de Química Física, Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (1991).
194. A. Schönberg, R. Moubacher, *Chem. Rev.*, **50**, 261 (1952).
195. D.J. McCaldin, *Chem. Rev.*, **60**, 39 (1960).
196. T. Rausch, B. Hofmann, W.Z. Hilgenberg, B. Naturforsch, *Anorg. Chem., Org. Chem.*, **36B**, 359 (1981).
197. A. Strecker, *Ann.*, **123**, 363 (1862).
198. F. Bergel, K. Boltz, *Z. Physiol. Chem.*, **20**, 220 (1933).
199. F. Fichter, R. Kuhn, *Helv. Chim. Acta.*, **7**, 167 (1924).
200. W. Franke, *Biochem. Z.*, **280**, 258 (1933).
201. K. Lang, *Z. Physiol. Chem.*, **68**, 241 (1936).
202. A. Schönberg, R. Moubacher, A. Mostafa, *J. Chem. Soc.*, 176 (1948).
203. G.S. Poindexter, A.I. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, 3527 (1977).
204. C.F. Stanfield, J.E. Parker, P. Kanellis, *J. Org. Chem.*, **46**, 4799 (1981).

205. G.C. Barret, *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*. Editorial Chapman and Hall Ltd. Londres, Inglaterra (1985).
206. Rhoda, Mauger, Soper, *J. Chem. Soc.*, 71-74 (1946).
207. M. Wayman, E.W.C.W. Thomm, *Can. J. Chem.*, 47, 2561 (1969).
208. M. Wayman, E.W.C.W. Thomm, *Can. J. Chem.*, 47, 3289-3297 (1969).
209. J. Chapin, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 2113 (1929).
210. I. Weil, J.C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3123 (1949).
211. C.R. Edmond, F.G. Sopper, *J. Chem. Soc.*, 2942 (1949).
212. Bohme, Krause, *Ber.*, 84, 170 (1951).
213. D.W. Margerum, E.T. Gray, R.P. Huffman, *ACS Symp. Ser.*, 82, 278 (1978).
214. J.M. Antelo, F. Arce, F. Barbadillo, J. Casado, A. Varela, *Rev. Port. Quím.*, 22, 75 (1980).
215. J.M. Antelo, F. Arce, F. Barbadillo, J. Casado, A. Varela, *Environ. Sci. Technol.*, 15 (8), 912-917 (1981).
216. E.H. White, D.J. Woodcock, *The Chemistry of the Amino Group*. Editor: Saul Patai. Editorial: Wiley Interscience Publications. Londres, Inglaterra (1968).
217. W.H. Dennis, L.A. Hull, D.H. Roseblatt, *J. Org. Chem.*, 33, 3783 (1967).
218. J.M. Antelo, F. Arce, J.L. Armeso, J. Casado, A. Varela, *An. Quím.*, 79, 196-204 (1983).
219. J.M. Antelo, F. Arce, J.L. Armesto, J. Casado, F.J. Penedo, A. Varela, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 101-105 (1984).
220. J.M. Antelo, F. Arce, J.L. Armesto, A. García Vedugo, F.J. Penedo, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, 17, 1231-1245 (1985).
221. J. Poncin, C. Le Cloirec, G. Martin, *Env. Tech. Lett.*, 5, 263-274 (1984).
222. D. Matte, B. Solastiouk, A. Merlin, X. Deglise, *Can. J. Chem.*, 67, 786-791 (1989).
223. S.A. Rice. *Diffusion-limited reactions*. En: *Comprehensive Chemical Kinetics*. Vol. 25. Editores: C.H. Bamford, C.F.H. Tipper, R.G. Compton. Editorial Elsevier

Science Publishers. Amsterdam, Holanda (1985).

224. Ll. Abia, X.L. Armesto, M. Canle L., M.V. García, M. Losada, J.A. Santaballa, *Gazz. Chim. Ital.* (en imprenta).

225. J.E. Wajon, J.C. Morris, *Inorg. Chem.*, **21**, 4258-4263 (1982).

226. M.P. Snyder, D.W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **21**, 2545 (1982).

227. R.A. Isaac, J.C. Morris. *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 3. Pp. 182-191. Editorial Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de Norteamérica (1980).

228. B.T. Gowda, R.V. Rao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1** (1988).

229. B.T. Gowda, B.S. Sherigara, D.S. Mahadevappa, K.S. Rangappa, *Indian J. Chem. A*, **24A**, 932 (1985).

230. B.T. Gowda, B.S. Sherigara, *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 158 (1987).

231. M.S. Ramachandran, T.S. Vivekanandam, R. Nithyanandhan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1507 (1985).

232. K.G. Gupta, K.K. Gupta, *Natl. Acad. Sci. Lett.*, **6**, 53 (1983).

233. J.M. Antelo, F. Arce, J.L. Armesto, J. Casado, A. Varela, *An. Quím.*, **80**, 308-310 (1984).

234. J.M. Antelo, F. Arce, D. Casal, P. Rodríguez, A. Varela, *Tetrahedron*, **65** (12), 3955-3966 (1989).

235. J.M. Antelo, F. Arce, J. Franco, M. Sánchez, A. Varela, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **98** (2), 85-89 (1989).

236. P. Rodríguez Barro. Tesis doctoral: *Estudio cinético de la reacción de desproporción de (N-Cl)-propilaminas*. Departamento de Química Física, Facultad de Química, Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (1991).

237. J.M. Antelo, F. Arce, M. Parajó, P. Rodríguez, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **24**, 991-997 (1992).

238. Li. Abia Aguilá. Tesis doctoral: *Estudio cinético de cloración de aminas alifáticas secundarias*. Departamento de Química Fundamental e Industrial. Facultade de Ciencias. Universidade da Coruña. A Coruña (1993).
239. J. Crugeiras Martínez. Tesis doctoral: *Estudio cinético de las reacciones de descomposición e hidrólisis de N-Br-amino compuestos: a) descomposición de N-Br-aminoácidos, b) hidrólisis de N-Br-aminas*. Departamento de Química Física, Facultade de Química, Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (1993).
240. E.E. Van Tamelen, V.B. Haarstad, R.L. Orvis, *Tetrahedron*, **24**, 687-704 (1968).
241. A. Kantouch, S.H. Abdel-Fattah, *Chem. Zvesti.*, **25**, 222-230 (1971).
242. W.E. Pereira, Y. Hoyano, R.E. Summons, V.A. Bacon, A. Duffield, *Biochim. Biophys. Acta*, **313**, 170-180 (1973).
243. R. Sawamura, E. Sakurai, M. Yamamoto, M. Tachikawa, A. Hasegawa, *Eisei Kagaku*, **28**, 267-273 (1982).
244. L. Stankovic, *Chem. Zvesti*, **14**, 275 (1960).
245. L. Stankovic, J. Vasatko, *Chem. Zvesti*, **14**, 434 (1960).
246. K. Langheld; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **42**, 2360-2374 (1909).
247. W.N. Dehn; *J. Am. Chem. Soc.*, **31**, 1220-1233 (1909).
248. H. Dakin, *Biochem. J.*, **11**, 79 (1917).
249. N.C. Wright, *Biochem. J.*, **30**, 1661 (1936).
250. A.H. Friedman, S. Morgulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 909-913 (1936).
251. M.S. Fox, M.W. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2754-2755 (1951).
252. H.D. Dakin, *Biochem. J.*, **10**, 319-323 (1916).
253. W.D. Stambro, W.D. Smith, *Env. Sci. Technol.*, **13**, 446-451 (1979).
254. Y. Ogata, M. Kimura, Y. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 2057-2060 (1981).

255. R. Sawamura, E. Sakurai, M. Kinoshita, M. Tachikawa, A. Hasegawa, *Eisei Kagaku*, **26**, 38-39 (1982).
256. R. Sawamura, E. Sakurai, M. Yamamoto, M. Tachikawa, A. Hasegawa, *Eisei Kagaku*, **28**, 267-273 (1982).
257. E. Sakurai, R. Sawamura, *Eisei Kagaku*, **29**, 368-375 (1983).
258. V.C. Hand, M.P. Snyder, D.W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4022-4025 (1983).
259. C. Le Cloirec, J. Poncin, G. Martin, *C.R. Acad. Sc. Paris (III)*, **298**, 559-562 (1984).
260. Z. Alouini, R. Seux, *Wat. Res.*, **21**, 335-343 (1987).
261. J.M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez, A. Varela, *In. J. Chem. Kinet.*, **20**, 433-441 (1988).
262. J.M. Antelo, F. Arce, J.G. Fernández, J. Franco, P. Rodríguez, A. Varela, *Env. Tech. Lett.*, **9**, 589-598 (1988).
263. J.M. Antelo, F. Arce, J. Crueiras, J. Franco, F. López, P. Rodríguez, A. Varela, *Anal. Quím.*, **82**, 195-202 (1991).
264. J.M. Antelo, F. Arce, A. Carballo, J. Crueiras, J.C. Pérez, P. Rodríguez, A. Varela, *Anal. Quím.*, **88**, 359 (1992).
265. J.M. Antelo, F. Arce, J. Crueiras, J. Franco, P. Rodríguez, A. Varela, *Anal. Quím.*, **87**, 21-26 (1991).
266. J.M. Antelo, F. Arce, J.L. Armesto, J. Crueiras, J. Franco, *Afinidad*, **II** (437), 45-48 (1992).
267. J.M. Antelo, F. Arce, J. Crueiras, *Int. J. Chem. Kinet.*, **25**, 995-1004 (1993).
268. R. Awad, A. Hussain, A.P. Crooks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1233 (1990).
269. M. Losada, J.A. Santaballa, X.L. Armesto, J.M. Antelo, *Acta Chim. Hung. Models Chem.*, **129**, 535 (1992).

270. A. Nweke, F.E. Scully Jr., *Environ. Sci. Technol.*, **23** (8), 989-994 (1989).
271. E.F. McCormick, B. Conyers, F.E. Scully Jr., *Environ. Sci. Technol.*, **27** (2), 255-261 (1993).
272. B. Conyers, F.E. Scully Jr., *Environ. Sci. Technol.*, **27** (2), 261-266 (1993).
273. B. Conyers, E. Walker, F.E. Scully Jr., *Environ. Sci. Technol.*, **27** (4), 720-724 (1993).
274. B.T. Gowda, R.V. Rao, *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 467-473 (1987).
275. G. Gopalakrishnan, J.L. Hogg, *J. Org. Chem.*, **50**, 1206-1212 (1985).
276. M.K. Reddy, C.S. Reddy, E.V. Sundaram, *Tetrahedron*, **41**, 3071-3081 (1985).
277. W.D. Stambor, M.J. Lenkevich, *Int. J. Chem. Kinet.*, **15**, 1321-1328 (1983).
278. W.D. Stambro, M.J. Lenkevich, *Int. J. Chem. Kinet.*, **17**, 401-411 (1985).
279. R.C. Ayotte, E.T. Gray. *Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects*. Vol. 5. Pp. 797-805. Editorial Ann Arbor Science. Michigan, Estados Unidos de América (1985).
280. A.J. Carballo, *Tesina de licenciatura*. Departamento de Química Física, Facultade de Química, Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (1978).
281. J.M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, J. Franco, A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **20**, 433 (1988).
282. J.M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez, A. Varela, *Anal. Quím.*, **87**, 862 (1991).
283. Manuel Losada Cabanas, Tesis doctoral: *Estudio cinético de descomposición de N-Cl-aminoácidos en medio alcalino*. Departamento de Química Fundamental e Industrial. Facultade de Ciencias. Universidade da Coruña. A Coruña (1993).
284. P. Deslongchamps. *Organic Chemistry Series. Vol. 1. Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*. Editor: J.E. Baldwin. Editorial Pergamon Press. Exeter, Inglaterra (1983).

285. C.A. Grob, W. Baumann, *Helv. Chim. Acta*, **38**, 594 (1955).
286. J. Mathieu, A. Allais, J. Valls, *Angew. Chem.*, **72**, 71 (1960).
287. K.B. Becker, C.A. Grob. *The Chemistry of Functional Groups. Suppl. A. P. 653*. Editor: S. Patai. Editorial: Wiley. Chichester, Inglaterra (1977).
288. P. Weyerstahl, H. Marschall. *Fragmentation Reaction*. Cap. 5.4 en: *Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*. Vol. 6: *Heteroatom Manipulation*. Eds.: B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt. Ed. Pergamon Press. Exeter, Inglaterra (1991).
289. C.A. Grob, P.W. Schiess, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6** (1), 1-15 (1967).
290. C.A. Grob, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8** (8), 535-546 (1969).
291. P.S. Wharton, G.A. Hiegel, *J. Org. Chem.*, **30**, 3254 (1965).
292. R.B. Clayton, H.B. Henbest, M. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1982 (1957).
293. D. Caine, *Org. Prep. Proced. Int.*, **20**, 3 (1988).
294. A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 708 (1967).
295. M. Tanabe, D.F. Crowe, R.L. Dehn, *Tetrahedron Lett.*, 3943 (1967).
296. R.K. Hill, B.G. McKinni, R.T. Conley, P.S. Darby, H. van Halbeek, E.M. Holt, *Tetrahedron*, **44**, 3405 (1988).
297. Tse-Lok Ho. *Heterolytic Fragmentation of Organic Molecules*. Editorial: John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1993).
298. A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, **73**, 495 (1898).
299. C.A. Coulson, B. O'Leary, R.B. Mallon. *Hückel Theory for Organic Chemists*. Pp. 132-133. Editorial Academic Press, Inc. (1978).
300. A. Slawjanow, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **39**, 140 (1907).
301. R.R. Burford, F.R. Hewgill, P.R. Jefferies, *J. Chem. Soc.*, 2937 (1957).
302. F. Nerdel, D. Frank, H.J. Lengert, *Chem. Ber.*, **98**, 728 (1965).
303. M.F. Bartlett, D.F. Dickel, W.I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 126 (1958).
304. R. Fittig, F. Binder, *Liebigs Ann. Chem.*, **195**, 131 (1879).

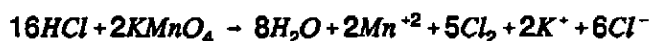
305. C. Szantay, J. Rohaly, *Chem. Ber.*, **96**, 1788 (1963).
306. W. Johnson, W.E. Heinz, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2913 (1949).
307. R. D'Arcy, C.A. Grob, T. Kaffenberger, V. Krasnobajew, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 1672 (1962).
308. C.A. Grob, J. Csapilla, G. Cseh, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 1590 (1964).
309. K. Bodendorf, R. Mayer, *Chem. Ber.*, **98**, 3554 (1965).
310. E. Bergmann, A. Bondi, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **66**, 278 (1933).
311. T. Masamune, M. Takazugi, Y. Mori, *Tetrahedron Lett.*, 489 (1965).
312. C.L. Stevens, T.K. Mukherjee, V.J. Traynelis, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2264 (1956).
313. C.L. Arcus, B.S. Prydal, *J. Chem. Soc.*, 4018 (1954).
314. C.A. Grob *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 2539 (1962).
315. C.A. Grob, H.PP. Fischer, W. Raudenbusch, J. Zergenyi, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 1003 (1964).
316. W.A. Mosher, H.A. Neidig, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4452 (1950).
317. S.J. Angyal, R.J. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5251 (1959).
318. H. Maskill, R.M. Southam, M.C. Whiting, *Chem. Commun.*, , 496 (1965).
319. C.A. Grob, F. Ostermayer, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 1119 (1962).
320. A.T. Bottini, C.A. Grob, E. Schumacher, J. Zergenyi, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 2516 (1966).
321. C.A. Grob, W. Schwarz, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 1870 (1964).
322. C.A. Grob, S.W. Tam, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1317 (1965).
323. C.A. Grob, F.M. Unger, E.D. Weiler, A. Weiss, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 501 (1972).
324. R.A. Bartsch, J. Závada, *Chem. Rev.*, **80** (6), 453-494 (1980).

3. EXPERIMENTAL

3.1. Reactivos.

Las disoluciones de los distintos aminoácidos empleados se prepararon por pesada directa de los productos comerciales, que fueron suministrados por las casas Aldrich°, Fluka°, Merck° y Sigma°. La calidad de los mismos fue la mayor disponible comercialmente y se usaron sin purificar.

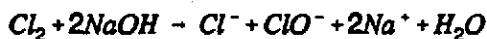
Las disoluciones de hipoclorito sódico se prepararon por dilución de cloro gaseoso en medio alcalino. Para ello se goteaba ácido clorhídrico concentrado desde un embudo de presión compensada sobre un balón de dos bocas conteniendo permanganato potásico, pudiendo describirse el proceso como:



El cloro así formado se hacía pasar por un frasco lavador de gases conteniendo ácido sulfúrico concentrado y se recogía en un segundo frasco lavador de gases que contenía una disolución de hidróxido sódico aproximadamente $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. El gas que no reaccionaba se conducía a un desagüe para evitar la presencia de gas cloro en la atmósfera del laboratorio. Los procesos son:



O de modo global:



De aquí en adelante se designará a esta disolución y a las preparadas a partir de ella como "agente clorante", entendiéndose que, como se ha descrito previamente en el Capítulo 1, pueden estar presentes diversas especies según las condiciones de acidez del medio. La disolución de agente clorante así preparada se conservó en frasco oscuro y refrigerada para retardar en la medida de lo posible su degradación, preparándola de nuevo cada 4-5 días.

Inicialmente el hipoclorito sódico se valoró mediante una técnica iodométrica con tiosulfato sódico, a su vez valorado previamente con iodato potásico.

Posteriormente, una vez comprobado el cumplimiento de la Ley de Beer-Lambert, las valoraciones se realizaron espectrofotométricamente, midiendo la absorbancia a 292 nm, longitud de onda a la que el coeficiente de absortividad molar¹ es $\epsilon \approx 350 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ cuando $\text{pH} > 12$.

El hipobromito sódico se obtuvo por dilución directa de bromo (Merck[®], calidad *p.a.*) en hidróxido sódico aproximadamente $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. De modo análogo a lo anterior, esta disolución se designará de aquí en adelante como "agente bromante", teniendo en cuenta que el bromo puede presentarse en formas diversas dependiendo de las condiciones de acidez del medio (*vide supra*). Las disoluciones se conservaron en frascos oscuros y refrigeradas, preparándolas cada 2 días.

Tras haber comprobado el cumplimiento de la ley de Beer-Lambert para el ión hipobromito (valorado iodimétricamente), su concentración se determinó por medidas espectrofotométricas, a partir de la absorbancia a 330 nm, donde el coeficiente de absortividad molar² es $\epsilon \approx 324 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ cuando $\text{pH} > 12$.

Para controlar la fuerza iónica se emplearon disoluciones de cloruro sódico (Merck[®], calidad *p.a.*) y perclorato sódico (Merck[®], calidad *p.a.*), que fueron preparadas por pesada directa del producto comercial previamente secado.

Como disoluciones reguladoras para controlar el pH se emplearon, en general, mezclas ácido cítrico / citrato, ácido acético / acetato, dihidrogenofosfato / hidrogenofosfato, ácido bórico / borato e hidrogenocarbonato / carbonato. Las experiencias en medio ácido se realizaron con ácido perclórico excepto donde se indique que se empleó ácido clorhídrico. Para las experiencias en medio alcalino se usó hidróxido sódico.

El agua empleada se obtuvo de un sistema de purificación Millipore-Milli Q[®].

3.2. Instrumental.

Todas las reacciones se siguieron por un método espectrofotométrico dinámico. Para las reacciones más rápidas se empleó un espectrofotómetro de flujo detenido SF-61 de Hi-Tech[®] Scientific, mientras que para las más lentas se usaron espectrofotómetros UV-Vis Beckman[®] DU-70, Milton-Roy[®] Spectronic 3000-Array, Kontron[®] Uvikon-941 y Varian[®] Cary-1E. Los dos primeros de óptica monohaz y los dos últimos de doble haz.

Todos los aparatos disponen de portacubetas termostatado. La temperatura se mantuvo constante por flujo de agua, obteniendo una precisión en la medida de ± 0.1 K. Los mismos aparatos se emplearon para realizar espectros y medidas de absorbancia a una longitud de onda fija.

Una vez realizadas las medidas, con los datos en el formato de trabajo de cada aparato, se transformaron a formato ASCII (American Standard Code II), lo que permitió emplear distintos programas informáticos para el ajuste matemático de ecuaciones a los datos experimentales, así como para su representación gráfica. Con este fin se emplearon diversos ordenadores personales compatibles Tandom[®] y Compaq[®] equipados con coprocesador matemático.

Para la medida del pH se emplearon pH-metros Crison[®] 506 equipados con electrodos combinados de vidrio Ingold[®] o Crison[®], que permiten una adecuada medida cuando $2 < \text{pH} < 12$. La fuerza iónica se controló con perclorato sódico, por lo que para evitar la precipitación de perclorato potásico en el puente salino se utilizó cloruro sódico como electrolito en el electrodo de referencia.

El calibrado del pH-metro se llevó a cabo con disoluciones reguladoras comerciales Beckman[®] o Crison[®] de ftalato ($\text{pH} = 4.00 \pm 0.01$ a 298.0 K) y fosfato ($\text{pH} = 7.00 \pm 0.01$ a 298.0 K).

Para determinar la concentración de amoníaco se empleó un electrodo selectivo de amonio Ingold[®] conectado a un pH-metro Crison[®], modelo 506.

3.3. Procedimiento experimental.

Las reacciones con $t_x < 1$ min se llevaron a cabo mediante la técnica de flujo detenido, mezclando simultáneamente volúmenes iguales de dos disoluciones. En el caso de las experiencias de cloración de α -aminoácidos se mezclaban disoluciones de α -aminoácido y agente clorante, ambas tamponadas al mismo pH y con la misma fuerza iónica. En las experiencias de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos se mezclaban una disolución de α -aminoácido con una concentración de protones y una fuerza iónica doble del valor final y una disolución de agente halogenante cuya concentración era doble del valor final deseado.

Las reacciones con $t_x > 1$ min se estudiaron en cubetas de cuarzo prismáticas, de 1 cm de camino óptico y aproximadamente 3.5 cm³ de capacidad, termostalizando las muestras durante 15 minutos antes de añadir el último reactivo y manteniéndolas cerradas durante la medición.

Los (N-Cl)-aminoácidos se generaron³ mezclando las cantidades adecuadas de disolución de aminoácido y agente clorante, ambos a un pH ~ 9 , de tal modo que $[(N-Cl)-\alpha\text{-aminoácido}]_0 \approx [\text{agente clorante}]_0$ y que la velocidad de cloración estuviese siempre próxima a su valor máximo. Una vez formado el (N-Cl)-aminoácido, se llevó al pH deseado por adición de la disolución reguladora adecuada. En el caso de los (N-Br)-aminoácidos el procedimiento seguido fue similar, salvo que la mezcla se realizó a un pH ~ 11 , donde la velocidad de bromación está próxima a su valor máximo. Una vez generado el (N-X)-compuesto se añadió la disolución reguladora adecuada para alcanzar el pH deseado. En todos los casos se usó un 100% de α -aminoácido en exceso. Mediante este procedimiento se consiguió minimizar la formación de (N,N)-di-X- α -aminoácidos.

La Figura 1 muestra los espectros UV/Vis de ClO⁻, BrO⁻ e I₂. El espectro de este aminoácido es representativo de similares compuestos.

Los espectros UV/Vis de los (N-Cl)-aminoácidos presentan un máximo de absorción en torno a 255 nm, como se muestra en la Figura 2; máximo que en el caso de los (N-Cl,N-alkil)-aminoácidos aparece sobre 267 nm (Figura 3).

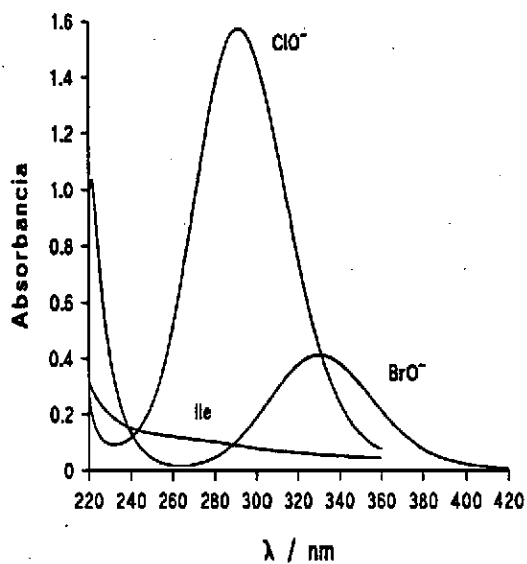


Figura 1. Espectros de absorción Vis/UV de ClO^- , BrO^- e Ile.

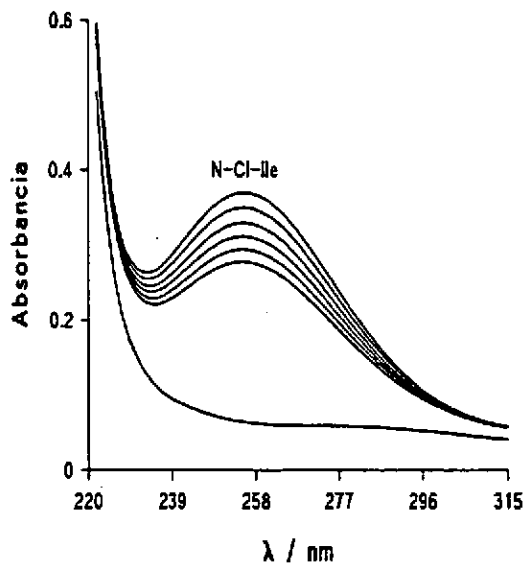


Figura 2. Espectro de absorción Vis/UV de (N-Cl)-Ile a distintos tiempos.

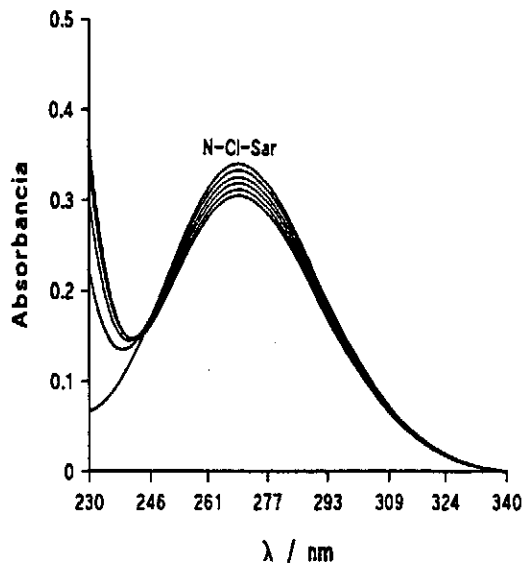


Figura 3. Espectro de absorción Vis/UV de la (N-Cl)-Sar a distintos tiempos.

En el caso de los (N-Br)-aminoácidos, los espectros UV/Vis presentan un máximo alrededor de 288 nm (Figura 4), mientras que los (N-Br,N-alkil)-aminoácidos lo muestran en las proximidades de 300 nm (Figura 5).

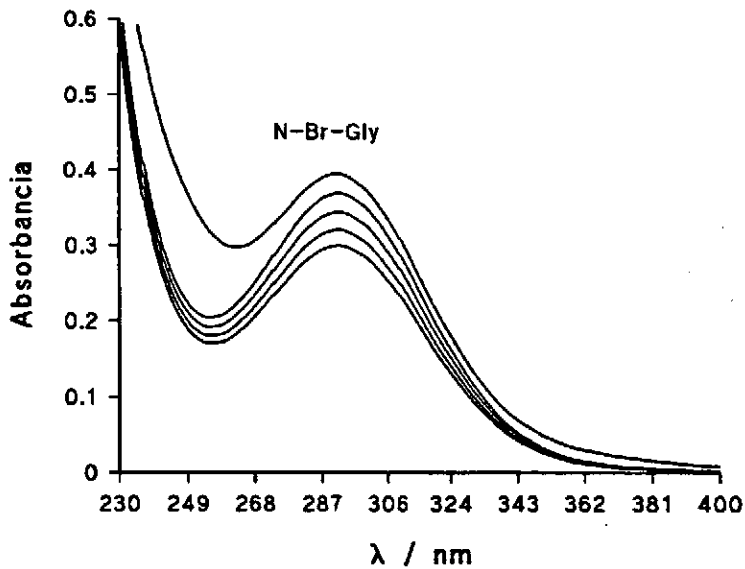


Figura 4. Espectro de absorción Vis/UV de la (N-Br)-Gly a distintos tiempos.

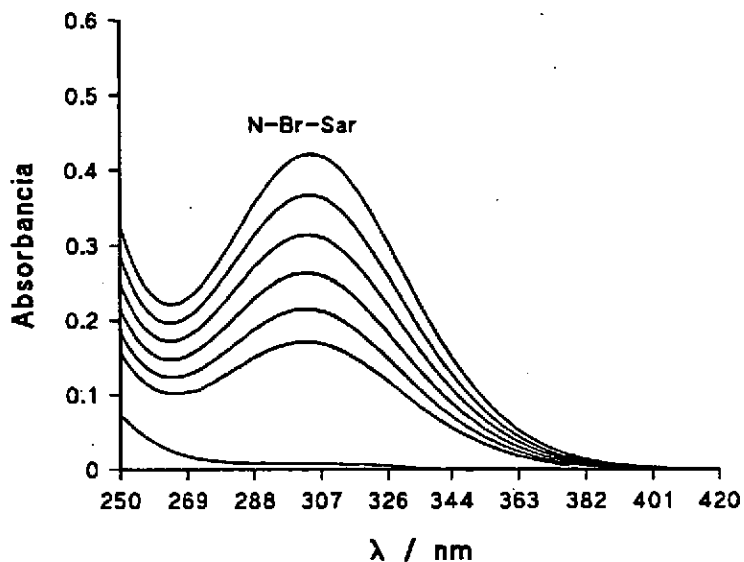


Figura 5. Espectro de absorción Vis/UV de la (N-Br)-Sar a distintos tiempos.

Las reacciones de cloración se siguieron tanto a 292 nm, longitud de onda a la que se observa la desaparición de la banda del agente clorante, como a 255 ó 267 nm, longitudes de onda donde se observa la aparición de la banda del (N-Cl) o (N-Cl,N-alquil)-aminoácido respectivamente.

Las reacciones de fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos se siguieron a las longitudes de onda arriba indicadas para los máximos de los distintos compuestos, midiendo la disminución de absorbancia a medida que transcurría la reacción al menos durante un tiempo equivalente a dos veces y media la vida media de cada sustrato. Una vez finalizada la reacción, no se observa ninguna banda significativa en el espectro ni variación del mismo con el tiempo.

3.4. Análisis de productos.

Los (N-Cl)-aminoácidos se han caracterizado como productos de halogenación de los α -aminoácidos sobre la base de sus espectros de absorción Vis/UV. Dado que el espectro de absorción del agente clorante desaparece por completo en un tiempo que va de milisegundos a décimas de segundo, siendo reemplazado por el del (N-Cl)- α -aminoácido, se asume que la reacción es cuantitativa. Estas consideraciones son perfectamente trasladables a la bromación de α -aminoácidos.

En el caso de la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos, la distribución de productos cuando $5 < \text{pH} < 9$ depende de la estructura del (N-X)- α -aminoácido, obteniéndose aldehídos si existe algún átomo de hidrógeno en el C_2 o cetonas si no existe ninguno, ion cloruro, dióxido de carbono y amoníaco o aminas primarias, según sea primario o secundario el (N-X)- α -aminoácido de partida. Los productos de reacción se han analizado para diversos (N-X)- α -aminoácidos.

La inexistencia de "halógeno activo" al final de las reacciones se comprobó por la ausencia de color al tratar la muestra con disolución de ioduro potásico tamponado con disolución de ácido acético / acetato⁴.

Los análisis de amoníaco se llevaron a cabo con un electrodo selectivo de amonio Ingold[®]. Dado que los (N-X)- α -aminoácidos con sustituyentes en el nitrógeno producen aminas primarias, para ellos no fue posible detectar amoníaco.

Para calibrar el electrodo selectivo se construyeron curvas de calibrado con cloruro amónico (Merck[®] p.a.), tal como se muestra en la Figura 6.

Las determinaciones de amoníaco se realizaron en disoluciones de concentración $0.2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ de hidróxido sódico, dado que el electrodo no responde bien si la fuerza iónica es más elevada.

Para estimar la producción de dióxido de carbono⁵, se emplearon mezclas de reacción con concentraciones diez veces superiores a las usadas habitualmente. Se burbujó argón a través de la mezcla de reacción durante 24 horas, haciéndolo pasar dicha corriente por una disolución saturada de hidróxido de bario que había sido preparada en agua recién hervida. El precipitado de BaCO_3 se filtró, secó y pesó, estimando así el rendimiento de CO_2 .

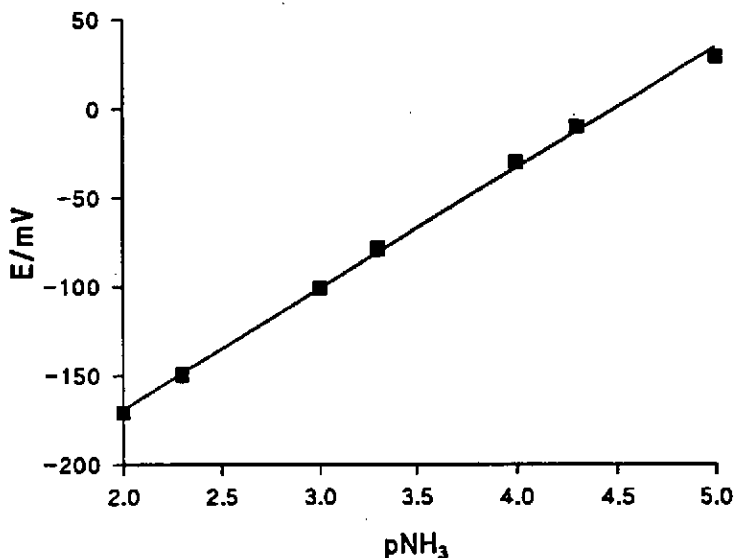
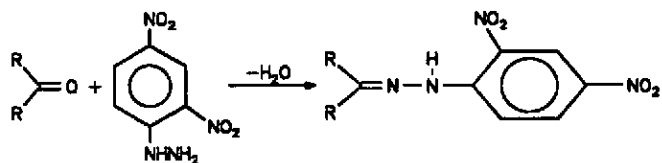


Figura 6. Calibrado realizado con NH_4Cl para la determinación de NH_3 .

Los análisis de aldehidos y/o cetonas se llevaron a cabo generando las correspondientes (2,4)-dinitrofenilhidrazonas, que se extrajeron con hexano, midiendo posteriormente la absorbancia de la solución resultante a $340 \text{ nm}^{\text{B}}$. El proceso que tiene lugar es:



Los coeficientes de absorptividad molar de las (2,4)-dinitrofenilhidrazonas se obtuvieron previamente a partir de disoluciones de los compuestos generados por reacción de los correspondientes aldehidos con (2,4)-dinitrofenilhidrazina. Un ejemplo de este tipo de calibrado para la (2,4)-dinitrofenilhidrazona del 2-Me-butanal, aldehido que resulta de la fragmentación de (N-Cl)-Ile y (N-Br)-Ile, se muestra en la Figura 7. Los valores obtenidos para los distintos coeficientes de absorptividad se muestran en la Tabla 1.

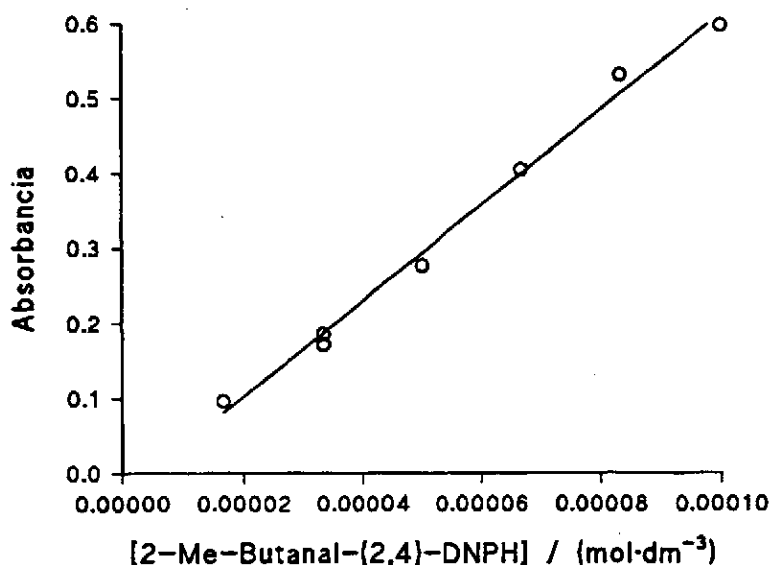


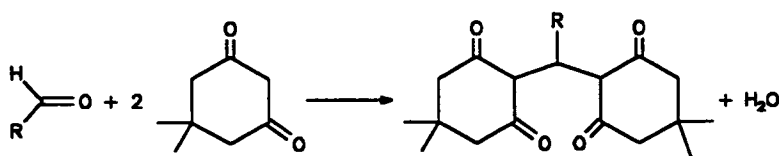
Figura 7. Curva de calibrado para la (2,4)-dinitrofenilhidrazona del 2-Me-butanal.

Tabla 1: coeficientes de absortividad molar de diversas (2,4)-dinitrofenilhidrazonas en hexano.

(2,4)-Dinitrofenilhidrazona de:	$\epsilon / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$
Metanal	3073 ± 261
Etanal	5956 ± 298
Propanal	7177 ± 167
2-Me-Propanal	5152 ± 246
Butanal	4870 ± 105
2-Me-Butanal	6365 ± 246
3-Me-Butanal	8499 ± 1067
2-Propanona	6374 ± 79

Los compuestos carbonílicos también se caracterizaron formando sus correspondientes dimetonas por reacción con dimedona y midiendo sus puntos de fusión, que estuvieron de acuerdo con los reseñados en la bibliografía⁷. La reacción

que ocurre en este caso es:



No se han analizado los rendimientos de amina primaria en el caso de los (N-X,N-alquil)- α -aminoácidos ni de α -cetoácidos (que son producto de la descomposición promovida por bases, vía mayoritaria de reacción en medio alcalino, pero que comienza a tener cierta importancia cuando $\text{pH} > 10$).

Los resultados obtenidos en los distintos análisis son los que se recogen en en la Tabla 2.

Tabla 2: productos de reacción para distintos (N-X)- α -aminoácidos.

Compuesto	% Aldehído		% α -Cetoácido		% NH ₃ (de N-Cl)	%CO ₂ (de N-Cl)
	De N-Cl	De N-Br	De N-Cl	De N-Br		
Gly	57, (31 \pm 3) ^g	38	N.D., (<2) ^g	N.D.	43, (74 \pm 10) ^g	24
Sar	100, (76 \pm 3) ^g	76	N.D., (8 \pm 2) ^g	N.D.	N.D.	37
N- ϕ -Gly	13	53	N.D.	N.D.	N.D.	
Ác. iminodiacético	0	39	N.D.	N.D.	N.D.	
Ala	78, (100) ^g	23	N.D., (<2%) ^g	N.D.	100, (95 \pm 13) ^g	72
N-Me-Ala	73	45	N.D.	N.D.	N.D.	
Aib	42, (99 \pm 3) ^g	35	N.D.	N.D.	83, (94 \pm 12) ^g	
N-Me-Aib	42	27	N.D.	N.D.	N.D.	
ϕ -Gly					58	
Abu	80	20	N.D.	N.D.	79	
Apn	100	31	N.D.	N.D.		
Val	100	27	N.D.	N.D.	79	

Compuesto	% Aldehído		% α -Cetoácido		% NH ₃ (de N-Cl)	%CO ₂ (de N-Cl)
	De N-Cl	De N-Br	De N-Cl	De N-Br		
N-Me-Val	100	57	N.D.	N.D.	N.D.	
Ahx					64	
Leu	64	15	N.D.	N.D.	83	
Ile	82	20	N.D.	N.D.	83	84
Tle					90	
Achxc	(95 \pm 3) ^o				(92 \pm 13) ^o	
Ser		(98 \pm 1) ^o		(2 \pm 1) ¹	83	
Thr					76	
Asp					30	
Asn					53	
Glu					61	
Lys					66	
Arg					84	

Compuesto	% Aldehído		% α -Cetoácido		% NH ₃ (de N-Cl)	%CO ₂ (de N-Cl)
	De N-Cl	De N-Br	De N-Cl	De N-Br		
Phe					61	
Cys					N.D.	
Met					N.D.	
β -Ala					N.D.	
Ác. hipúrico					N.D.	

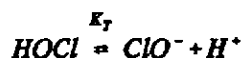
N.D. = no detectado.

3.5. Determinación de constantes de equilibrio de ionización ácido-base.

Dado que algunas de las constantes de equilibrio precisas para el análisis detallado de los mecanismos de reacción estudiados no se encontraban disponibles en la bibliografía -o al menos no en las condiciones de temperatura y fuerza iónica empleadas-, fue preciso proceder a su determinación. Para ello se emplearon dos métodos diferentes: el espectrofotométrico (en el caso del ácido hipocloroso) y el potenciométrico (en el caso de los α -aminoácidos y de algunas aminas).

El pK_a del ácido hipocloroso se determinó a partir de la diferencia de absorbancia entre el ácido hipocloroso y el anión hipoclorito a 292 nm, longitud de onda correspondiente al máximo de la banda de absorción del hipoclorito en el espectro Vis/UV. La fuerza iónica se mantuvo constante con NaClO_4 o con NaCl , dependiendo de los casos. El hipoclorito empleado se preparó inmediatamente antes de realizar la determinación de la constante de equilibrio. La actividad de H^+ se determinó mediante un electrodo de vidrio combinado conteniendo cloruro sódico como electrolito interno en el electrodo de referencia y previamente calibrado tal como se indicó en el apartado 3.2.

Para el equilibrio:



la constante termodinámica K_c es:

$$K_T = \frac{(\text{ClO}^-)(\text{H}^+)}{(\text{HOCl})}$$

o, si se expresa de otro modo:

$$K_T = \frac{[\text{ClO}^-](\text{H}^+) \cdot \gamma_{\text{ClO}^-}}{[\text{HOCl}] \cdot \gamma_{\text{HOCl}}}$$

Por tanto, si se toman logaritmos y se reordena:

$$pK_{obs} = \log \frac{[HOCl]}{[ClO^-]} + pH = pK_T + \log \frac{Y_{ClO^-}}{Y_{HOCl}}$$

El cociente $[HOCl]/[ClO^-]$ puede determinarse espectrofotométricamente teniendo en cuenta la Ley de Beer-Lambert:

$$A = \epsilon_{HOCl}[HOCl] + \epsilon_{ClO^-}[ClO^-] + A_{residual}$$

$$A_{HOCl} = \epsilon_{HOCl}[HOCl] + A_{residual}$$

$$A_{ClO^-} = \epsilon_{ClO^-}[ClO^-] + A_{residual}$$

De tal modo que:

$$\frac{[HOCl]}{[ClO^-]} = \frac{A - A_{ClO^-}}{A_{HOCl} - A}$$

Combinando las expresiones anteriores se obtiene la ecuación que permite obtener el pK_{obs} :

$$\log \left(\frac{A - A_{ClO^-}}{A_{HOCl} - A} \right) = pK_{obs} - pH$$

De este modo se obtuvieron las constantes de equilibrio mixtas o de Brønsted, que incluyen el término debido al cociente de los coeficientes de actividad de hipoclorito y ácido hipocloroso y, por tanto, no coinciden con la constante de concentraciones ni con la constante termodinámica. Como se observa en la ecuación, es preciso conocer los valores de absorbancia a cada pH, la absorbancia del ácido hipocloroso a 292 nm y la del hipoclorito. De acuerdo con lo recomendado en la bibliografía¹⁰, las absorbancias se midieron en un intervalo de dos unidades de pH, una unidad abajo y una arriba del valor aproximado del pK_{obs} a determinar. Los valores obtenidos se recogen en las Tablas 2 y 3:

Tabla 2: constantes de equilibrio ácido-base para el HOCl¹¹. I (NaClO₄) = 0.30 mol·dm⁻³.

T / K	pK _{obs}
288.0	7.33 ± 0.02
293.0	7.29 ± 0.01
298.0	7.26 ± 0.02
303.0	7.21 ± 0.01
308.0	7.19 ± 0.02

Tabla 3: constantes de equilibrio ácido-base para el HOCl¹². I (NaCl) = 0.70 mol·dm⁻³.

T / K	pK _{obs}
293.0	7.29 ± 0.04
298.0	7.26 ± 0.01
	7.161 ± 0.013*
303.0	7.207 ± 0.008
308.0	7.191 ± 0.006

* I (NaClO₄) = 0.7 mol·dm⁻³.

Como se puede observar, la diferencia entre el pK_{obs} a las dos fuerzas iónicas consideradas es mínima o inexistente, por lo que no se procedió a determinarlo a 0.5 mol·dm⁻³, empleando para ello estos valores.

Los valores de la constante de equilibrio de protonación del grupo amino de los α-aminoácidos y de algunas aminas se determinaron potenciométricamente mediante valoración ácido-base. En este caso ha de tenerse en cuenta el equilibrio de protonación del compuesto nitrogenado:



que, junto con el balance de materia respecto al aminoácido:

$$[Aminoácido]_0 = [B] + [BH^+]$$

y la condición de electroneutralidad de la disolución:

$$[ClO_4^-] + [OH^-] = [BH^+] + [H^+]$$

-donde $[ClO_4^-]$ representa la cantidad de anión perclorato que proviene del ácido perclórico que se ha añadido-, se llega a la ecuación:

$$pK_{obs} = pH - \log \left[\frac{Aminoácido_0}{[C_0 + (K_w \cdot 10^{pH} - 10^{-pH})] \cdot (V_0 + v)} - 1 \right]$$

donde:

C_0 es la concentración del ácido valorante,

v es el volumen de ácido añadido en cada punto de la valoración,

V_0 es el volumen inicial de la disolución,

$Aminoácido_0$ se refiere a los moles iniciales de aminoácido,

K_w es el producto iónico del agua,

pK_{obs} es la constante mixta definida por:

$$K_{obs} = \frac{[B]}{[BH^+]}(H^+)$$

El ajuste de la ecuación correspondiente a los resultados experimentales se realizó empleando una adaptación del programa Miniquad¹³. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4:

Tabla 4: valores de pK_a para diversos compuestos. I (NaClO_4) = $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

Compuesto	$(pK_a)_{\text{Nitrógeno}}$
Gly	9.7960 ± 0.0009
Sar	10.083 ± 0.002
N-Ph-Gly	4.097 ± 0.004
(N,N)-di-Me-Gly ¹⁴	9.80
Ác. iminodiacético	9.289 ± 0.003
Ala	9.640 ± 0.003
Pro ¹⁴	10.42 ± 0.03
Ác. piperidín 2-carboxílico ¹⁴	10.52
Ph-Gly	8.893 ± 0.008
Gly-OMe	9.01 ± 0.03
Ile-OMe	8.99 ± 0.03
(3,5)-di-I-Tyr	8.57 ± 0.02
Ác. piperidín 3-carboxílico	10.549 ± 0.002
Ác. piperidín 4-carboxílico	10.773 ± 0.001
N-Me-piperidina	12.4 ± 0.5
N-CN-piperidina	11.85 ± 0.04
N-Me-piperacina	11.8 ± 0.3

3.6. Métodos numéricos.

Las constantes de velocidad se estimaron utilizando la metodología de mínimos cuadrados, según la cual los mejores estimadores de dos parámetros A y B en una expresión del tipo:

$$f(x,y) = A + Bg(x,y)$$

son los valores que minimizan la suma de cuadrados:

$$Q = \sum \{(x_i, y_i) - A - Bg(x_i, y_i)\}^2 w_i$$

donde x e y son magnitudes empíricas y w_i es un factor de ponderación¹⁵.

El ajuste a los datos experimentales de las distintas ecuaciones de velocidad derivadas teóricamente, así como la estimación de los parámetros que intervienen en diversas regresiones lineales tales como: coeficientes de absorptividad molar, parámetros de activación, etc. se llevó a cabo empleando el programa "Fig-P", distribuido por Biosoft-Elsevier[®]. Este programa permite realizar análisis estadísticos de regresión muy completos.

Para el tratamiento de los valores absorbancia / tiempo se empleó básicamente el algoritmo ideado por Davies, Swann y Campey¹⁶ -que de aquí en adelante será citado como DSC- y aplicado por Holt y Norris¹⁷ a la estimación de constantes de velocidad por el método de integración. El método consiste en una optimización no lineal monodimensional en la que se aplica la metodología de mínimos cuadrados para estimar los parámetros A, B y Φ de ecuaciones del tipo:

$$f(x,y,\Phi) = A + Bg(x,y,\Phi)$$

En el caso que nos ocupa Φ representa la absorbancia a tiempo infinito.

La Figura 8 muestra el modo de operación del método DSC. A partir de un valor inicial Φ_0 para Φ se determinan los valores a y b que minimizan la suma de cuadrados Q:

$$Q = \sum \{(x_i, y_i, \Phi) - A - Bg(x_i, y_i, \Phi)\}^2 w_i$$

obteniéndose el valor Q_0 . A continuación se repite la estimación de a y b con un nuevo valor $\Phi_1 = \Phi_0 + \delta$ para Φ (donde δ se denomina "tamaño de paso"). Este proceso se repite iterativamente con $\Phi_i = \Phi_0 + (2^i - 1) \cdot \delta$ hasta obtener un valor $Q_i > Q_{i-1}$. Una vez alcanzada esta situación (se dice que se ha alcanzado la convergencia) se calcula el valor Q_{i+1} en el punto $\Phi_{i+1} = (\Phi_{i-1} + \Phi_i)/2$.

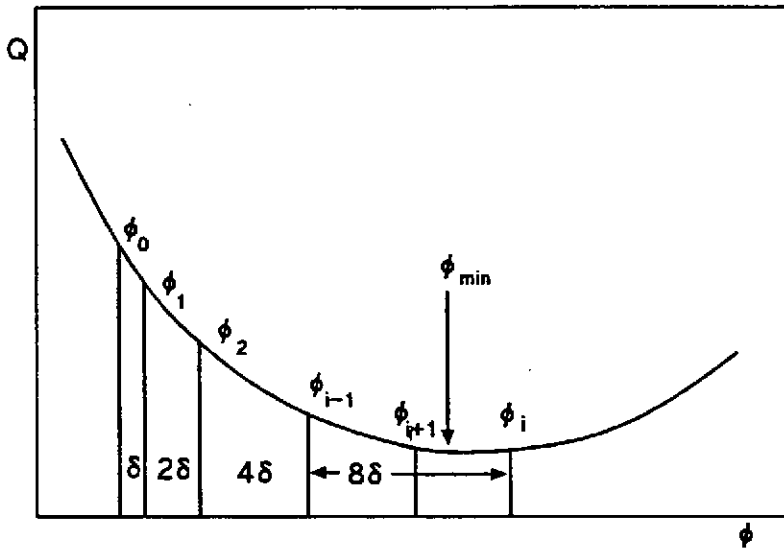


Figura 8. Optimización del valor mínimo de la suma de cuadrados Q mediante el algoritmo DSC.

Los puntos Q_{i-1} , Q_i , Q_{i+1} se ajustan a una parábola cuyo mínimo se considera la mejor aproximación al valor mínimo de Q (Q_{min}). Este proceso puede repetirse partiendo de los valores obtenidos y reduciendo el valor absoluto de δ hasta satisfacer un criterio de convergencia preestablecido.

Los valores a , b , Φ correspondientes al Q_{min} finalmente obtenido se consideran los mejores estimadores de A , B y Φ .

Un listado del programa empleado, escrito en lenguaje BASIC¹⁸, se recoge en el Apéndice II. En él se incluye una mejora consistente en el cálculo de la desviación típica de la absorbancia a tiempo infinito.

En ocasiones se empleó el algoritmo de optimización no lineal de Marquardt¹⁹, de uso muy extendido y que es el generalmente empleado en los programas informáticos comerciales, siendo los ajustes obtenidos perfectamente compatibles con los obtenidos mediante el algoritmo DSC.

La Figura 9 muestra un ejemplo típico de ajuste de la ecuación integrada de orden uno a los datos experimentales A / t para la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos.

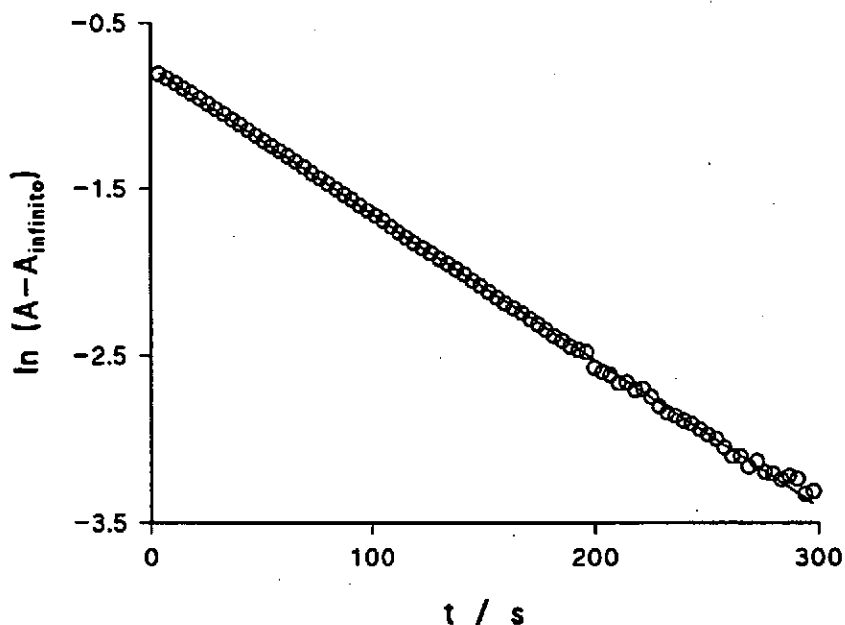


Figura 9. Ajuste típico de la ecuación integrada de orden uno a los datos A vs. t .

En todos los casos se analizó la distribución de los residuos del ajuste (un ejemplo se muestra en la Figura 10), no aceptando aquellos ajustes en que no fuese aleatoria; ello permite en ocasiones detectar la presencia de vías de reacción espúreas o de alteraciones en el experimento. Ocasionalmente se han empleado tests cuantitativos para el análisis de los residuos, como los de Swed-Eisenhart²⁰ o Durbin-Watson²¹.

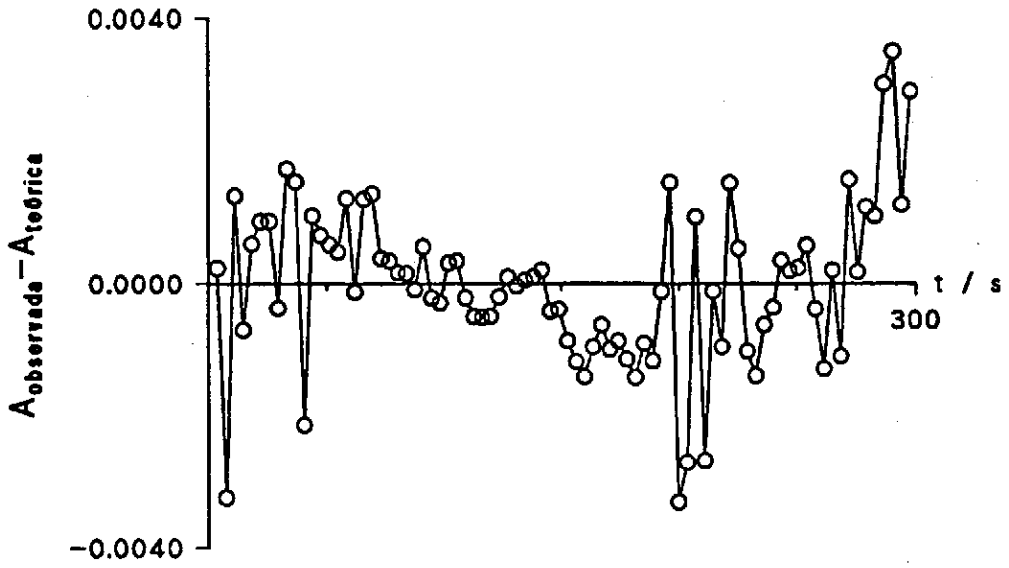


Figura 10. Residuos para un ajuste de una cinética de orden uno.

Referencias.

1. J.C. Morris, *J. Phys. Chem.*, **70**, 3798 (1966).
2. C.H. Cheek, V.J. Linnenbom, *J. Phys. Chem.*, **67**, 1856 (1963).
3. X.L. Armesto, M. Canle L., M. Losada, J.A. Santaballa, *Int. J. Chem. Kinet.*, **49**, 275-284 (1993).
4. F. Bermejo Martínez. *Química Analítica General, Cuantitativa e Instrumental*. Editorial Dossat, S.A. 6ª Edición. Madrid (1981).
5. E.E. Van Tamelen, V.B. Haarstad, R.L. Orvis, *Tetrahedron*, **24**, 687-704 (1968).
6. F.H. Lohman, *Anal. Chem.*, **50** (5), 972-974 (1958).
7. E.C. Horning, M.G. Horning, *J. Org. Chem.*, **11**, 9599 (1946).
8. V.C. Hand, M.P. Snyder, D.W. Margerum; *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4022-4025 (1983).
9. Juan Crugeiras Martínez. Tesis doctoral: *Estudio cinético de las reacciones de descomposición e hidrólisis de (N-Br)-amino compuestos: a) descomposición de (N-Br)-aminoácidos, b) hidrólisis de (N-Br)-aminas*. Departamento de Química Física. Facultad de Química. Universidad de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña (1993). Análisis realizados para $8.94 < \text{pH} < 9.54$.
10. A. Albert; E.D. Serjeant. *Ionization Constants of Acids and Bases*. Chapman & Hall, Ltd., 2ª edición, 1971.
11. Lluís Abia Aguilá. Tesis doctoral: *"Estudio cinético de cloración de aminas alifáticas secundarias"*. Departamento de Química Fundamental e Industrial. Facultade de Ciencias. Universidade da Coruña. A Coruña (1993).
12. X.L. Armesto, M. Canle L., M.V. García, M. Losada, J.A. Santaballa. *Gazz. Chim. Ital.* (en prensa).
13. A. Sabbatini, A. Vacca, P. Gans. *Talanta*, **21**, 53 (1974).
14. R.M. Smith, A.E. Martell. *Critical Stability Constants*. Vol. 6. Second Supplement. Editorial Plenum Press. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica

(1989).

15. N.R. Draper, H. Smith; *Applied Regression Analysis*; John Wiley & Sons, Inc.; New York (1984).
16. Davies, Swann, Campey; *J. Chem. Educ.*, **54**, 426 (1927).
17. M.J. Holt, A.C. Norris; *J. Chem. Educ.*, **54**, 427 (1927).
18. J. Casado, M. Mosquera, M. Rivas, M.F. Rodríguez Prieto, J.A. Santaballa; *Comp. & Chem.*, **7**, 209 (1983).
19. D.W. Marquardt, *J. Soc. Ind. Math.*, **11**, 431 (1963).
20. F.S. Swed, C. Eisenhart, *Ann. Math. Statist.*, **14**, 66 (1943).
21. N.R. Draper, H. Smith. *Applied Regression Analysis*. Editorial John Wiley & Sons. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1981).

4. CLORACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS.

4.1. Resultados.

El proceso que ocurre cuando los α -aminoácidos se hallan en presencia de agentes clorantes puede plantearse como:



Esta reacción es de orden dos, orden uno respecto a la concentración de α -aminoácido y orden uno respecto a la concentración de agente clorante:

$$v = k[\alpha\text{-Aminoácido}][\text{Agente clorante}]$$

Se ha comprobado que la constante de velocidad no cambia al variar la relación

$$\frac{[\alpha\text{-Aminoácido}]}{[\text{Agente clorante}]}$$

como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: influencia de la concentración de los reactivos sobre la constante de velocidad de cloración observada. $I = 0.5 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3$, $T = 298.0 \text{ K}$.

[Agente clorante]/ $\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3$	[Ile]/ $\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-4} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
$8.16 \cdot 10^{-4}$	$8.2 \cdot 10^{-4}$	10.06	6.8 ± 0.3
$8.16 \cdot 10^{-4}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	10.01	7.6 ± 0.2
$8.16 \cdot 10^{-4}$	$3.2 \cdot 10^{-3}$	9.99	7.2 ± 0.2

La constante de velocidad observada presenta un máximo en su dependencia con el pH. Un ejemplo de este comportamiento se muestra en la Figura 1.

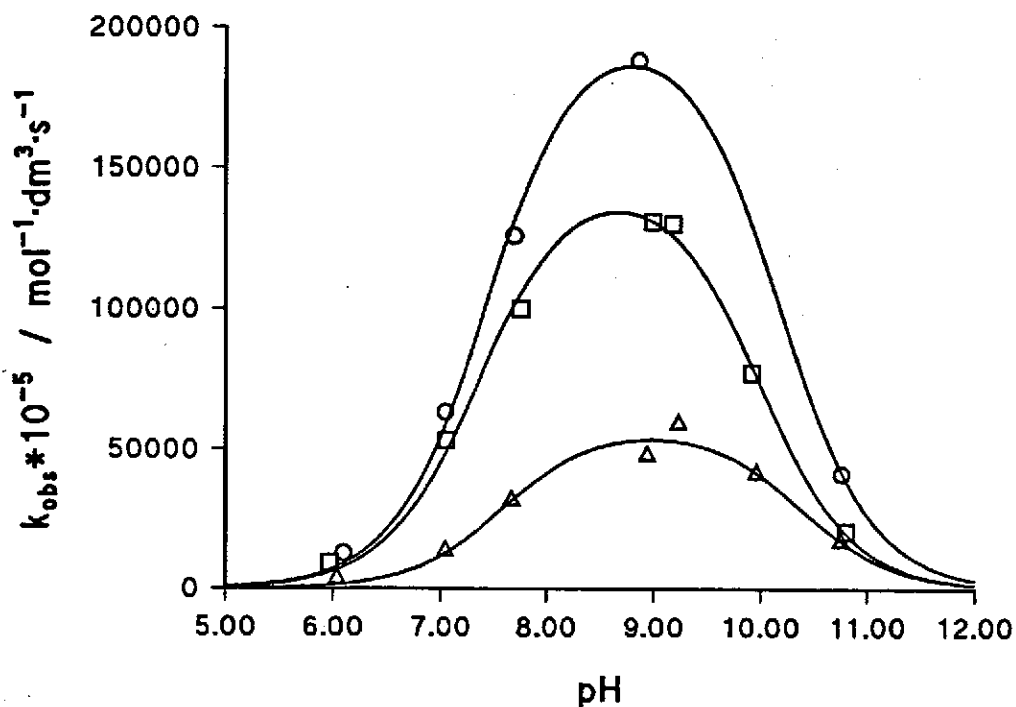


Figura 1: influencia del pH en la velocidad de cloración de α -aminoácidos. $I=0.5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3$; $T=298.0 \text{ K}$. \circ Gly, \triangle Ile, \square Abu.

Las constantes de velocidad observadas para cada uno de los α -aminoácidos estudiados a distintos valores de pH se han reunido en el Apéndice 3.

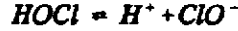
En el intervalo de pH de trabajo se ha encontrado que la dependencia experimental mostrada en la Figura 1 responde a una expresión del tipo:

$$k_{obs} = a \cdot \frac{[H^+]}{(b+[H^+]) \cdot (c+[H^+])}$$

donde a, b y c son parámetros empíricos.

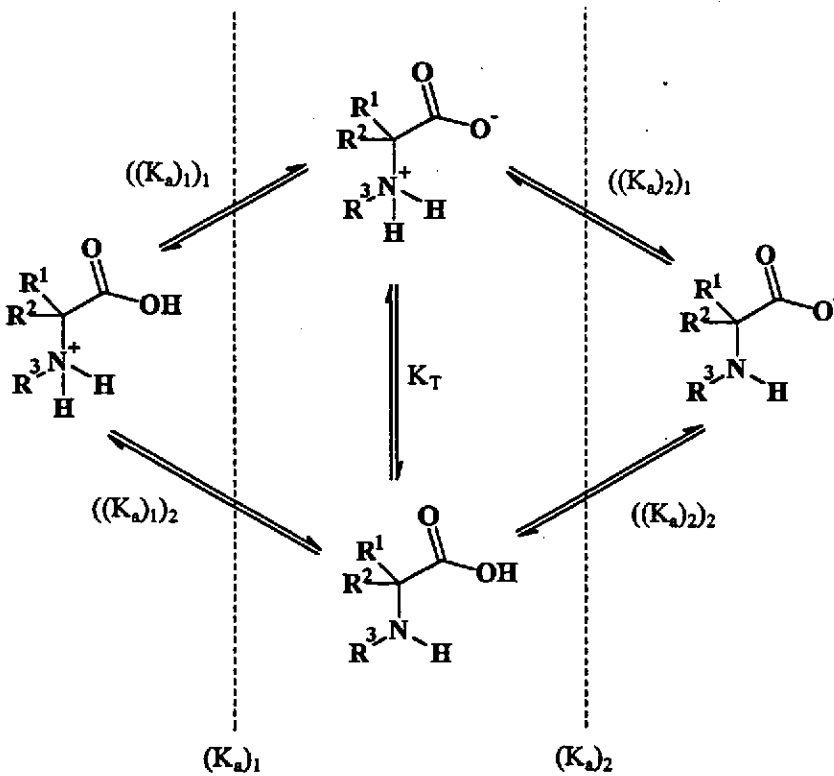
4.2. Discusión.

En las condiciones de acidez empleadas, aproximadamente $5 < \text{pH} < 11$, las especies de agente clorante mayoritarias son ClO^- y HOCl , que están en equilibrio¹:



siendo el valor de dicha constante $K_c \approx 5.495 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

Por su parte, los α -aminoácidos en disolución acuosa pueden existir en forma de cuatro especies, entre las que se establecen dos equilibrios ácido-base macroscópicos que son reflejo de cuatro equilibrios ácido-base microscópicos. Las constantes correspondientes a los equilibrios macroscópicos se designarán por $(K_a)_1$ y $(K_a)_2$, las correspondientes a los microscópicos por $((K_a)_1)_1$, $((K_a)_1)_2$, $((K_a)_2)_1$ y $((K_a)_2)_2$ y la constante de tautomería por K_T , de acuerdo con el Esquema 1.



Esquema 1: constantes de equilibrio para los α -aminoácidos.

Las constantes macroscópicas y microscópicas se relacionan de acuerdo con²:

$$((K_a)_1)_1 = (K_a)_1 - ((K_a)_1)_2$$

$$((K_a)_2)_2 = (K_a)_2 \left(1 + \frac{((K_a)_1)_1}{((K_a)_1)_2} \right)$$

$$((K_a)_2)_1 = \frac{((K_a)_1)_2 \cdot ((K_a)_2)_2}{((K_a)_1)_1}$$

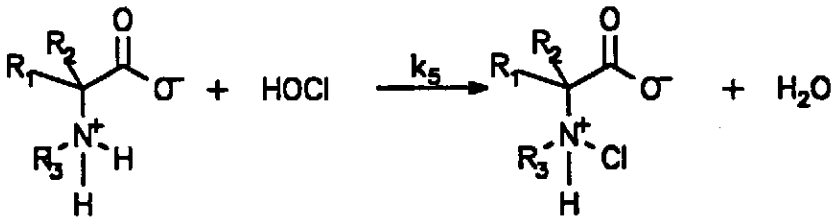
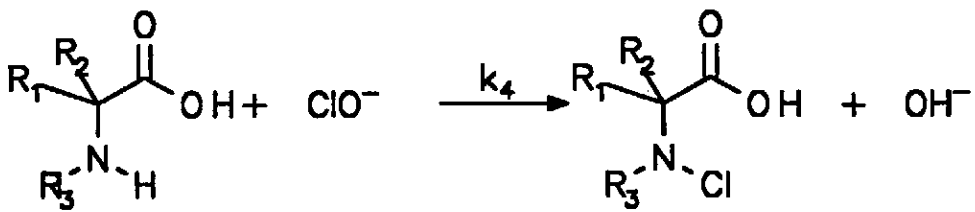
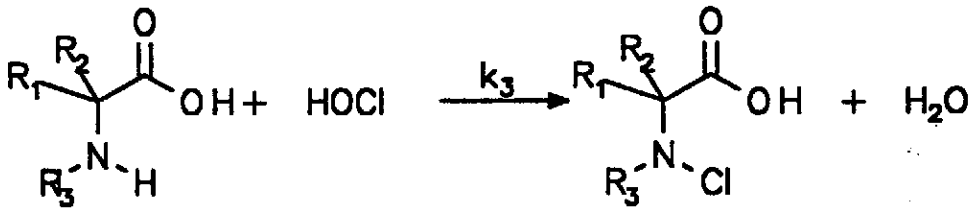
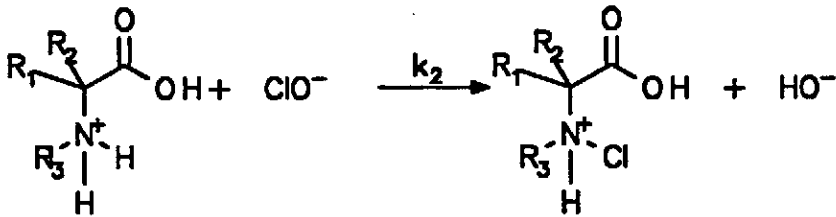
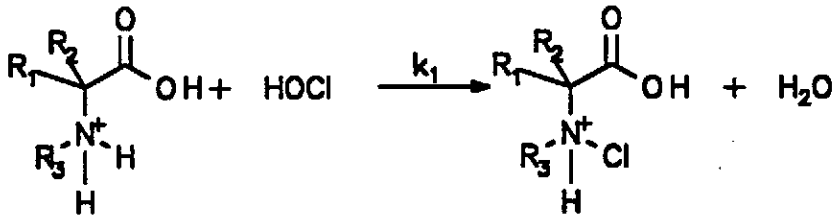
$$K_T = \frac{((K_a)_1)_1}{((K_a)_1)_2} = \frac{((K_a)_2)_2}{((K_a)_2)_1}$$

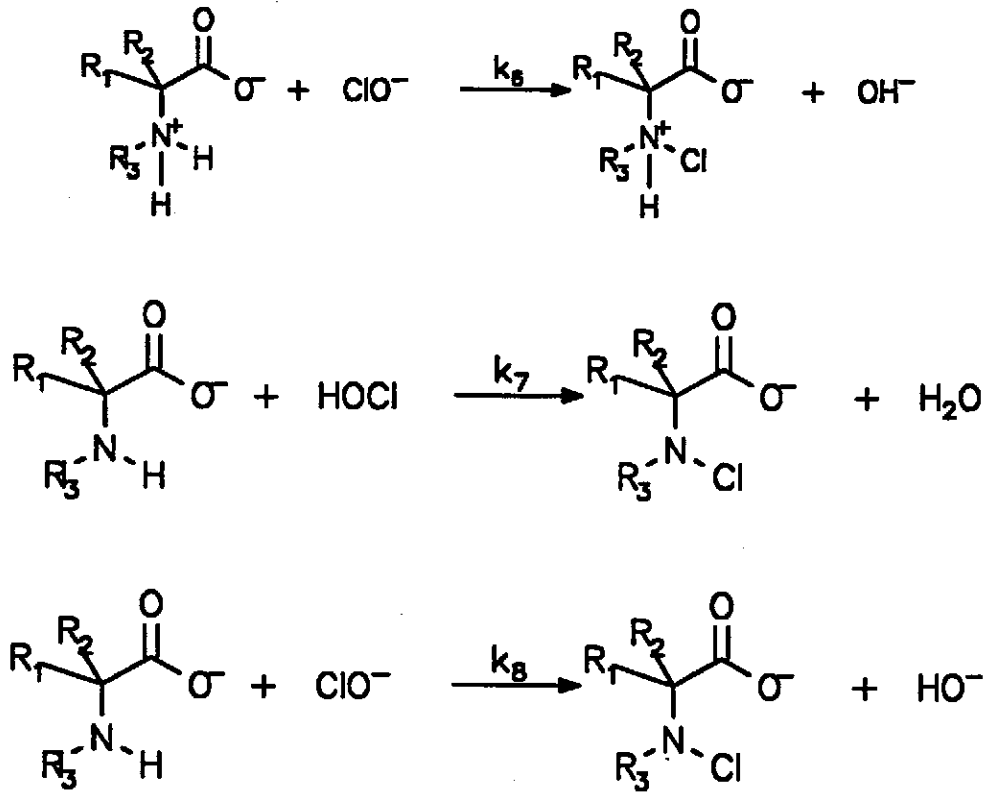
Los valores de las constantes macroscópicas de los aminoácidos empleados se muestran más adelante (Tabla 2). La constante microscópica $((K_a)_1)_1$ puede ser estimada por comparación con la análoga del correspondiente α -aminoácido cuaternario, mientras que $((K_a)_1)_2$ se puede estimar a partir de la constante de equilibrio del α -aminoéster. Dado que estos datos son conocidos para la Betaína ((N,N,N)-tri-metil-Glicinio) y para el catión Gly-OMe (éster metílico de la Gly protonado en el grupo amino), es posible estimar² para el equilibrio tautomérico de la Gly una constante $K_T \sim 1.74 \cdot 10^5$, con el equilibrio desplazado hacia la formación del ión dipolar^a. Este tipo de estimación debe ser tomado con precaución, dado que aunque los efectos electrónicos de los grupos carbometoxilo (-CO₂CH₃) y carboxilo (-CO₂H) son similares, en el caso de los grupos (-NH₃)⁺ y (-N(CH₃)₃)⁺ pueden discrepar considerablemente^{3,4}. Todas las evidencias apuntan a un valor para K_T del orden señalado anteriormente o incluso ligeramente superior, siendo un hecho contrastado que la proporción de ión dipolar disminuye rápidamente al hacerlo la polaridad del medio⁵.

Teniendo en cuenta las especies que pueden estar presentes en disolución, pueden plantearse los siguientes ocho procesos elementales distintos para la

^a Se usará el término español "ión dipolar" en lugar del alemán "zwitterion".

formación del correspondiente N-Cl- α -aminoácido:





Las ecuaciones de velocidad correspondientes a estos procesos elementales son las siguientes:

$$v = k_1 [\text{HOCl}] [\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{NH}_2\text{R}^3)^+\text{CO}_2\text{H}]$$

$$v = k_2 [\text{ClO}^-] [\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{NH}_2\text{R}^3)^+\text{CO}_2\text{H}]$$

$$v = k_3 [\text{HOCl}] [\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{NH}_2\text{R}^3)^+\text{CO}_2^-]$$

$$v = k_4 [\text{ClO}^-] [\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{NH}_2\text{R}^3)^+\text{CO}_2^-]$$

$$v = k_5 [\text{HOCl}] [\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{NHR}^3)\text{CO}_2\text{H}]$$

$$v = k_6 \{ClO^-\} \{R^1R^2C(NHR^3)CO_2H\}$$

$$v = k_7 \{HOCl\} \{R^1R^2C(NHR^3)CO_2\}$$

$$v = k_8 \{ClO^-\} \{R^1R^2C(NHR^3)CO_2\}$$

La participación de la especie $(R^1R^2C(NH_2R^3)CO_2H)^+$ puede ser descartada considerando su baja concentración en las condiciones de trabajo, puesto que para alcanzar las constantes de velocidad observadas la correspondiente constante bimolecular debería estar por encima del límite de control por difusión para alcanzar las constantes de velocidad observadas.

Sobre la base de la dependencia observada de la constante de velocidad con el pH, son coherentes dos etapas elementales: una entre especies iónicas, a la que le corresponde la constante bimolecular k_6 , y otra entre las especies sin carga en el grupo amino ni en el agente clorante, a la que corresponde la constante bimolecular k_7 . En adelante, a efectos de la discusión, se denominarán "etapa iónica" y "etapa molecular", respectivamente.

Naturalmente que se pueden plantear procesos elementales distintos en los que participen otros agentes clorantes^{6,7}, en tales casos la dependencia k_{obs} con la acidez del medio debería ser distinta de la observada.

Teniendo en cuenta lo expuesto y considerando los diversos equilibrios en los que están implicadas las distintas especies, la ecuación teórica que da cuenta de la dependencia k_{obs} vs. pH se convierte en una de las dos expresiones siguientes, dependiendo de que el mecanismo transcurra a través de la etapa "molecular" o bien a través de la "iónica":

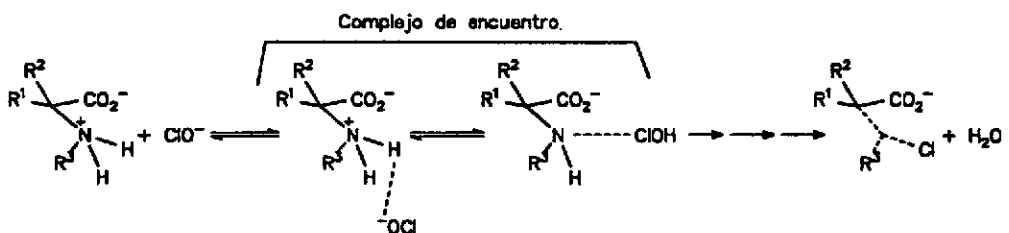
$$k = k_8 \cdot K_c \frac{[H^+]}{((K_d)_2 + [H^+]) \cdot (K_c + [H^+])}$$

$$k = k_7 \cdot (K_d)_2 \frac{[H^+]}{((K_d)_2 + [H^+]) \cdot (K_c + [H^+])}$$

donde k_6 y k_7 son las constantes bimoleculares de velocidad para la etapa iónica y para la etapa molecular respectivamente, K_c es la constante de ionización del ácido hipocloroso y $(K_a)_2$ es la segunda constante de ionización macroscópica del α -aminoácido.

Si bien ambas etapas son cinéticamente indistinguibles, existen razones para inclinarse hacia la etapa entre especies moleculares. Así, por ejemplo, en la nitrosación de α -aminoácidos, proceso formalmente similar a la cloración, se ha propuesto⁸ la participación del grupo amino libre del aminoácido. Por otra parte, es difícil imaginar una secuencia de ruptura y formación de enlaces para la transferencia directa del átomo de cloro desde el ión hipoclorito hasta el grupo amino cargado positivamente.

Tal como muestra el Esquema 2, también puede plantearse que ocurra la reacción "iónica" de manera que se produzca una transferencia protónica dentro del par de encuentro desde el grupo amino al ión hipoclorito (proceso termodinámicamente desfavorable dado que $pK_c \ll (pK_a)_2$) y tenga lugar un proceso posterior entre el ácido hipocloroso y el α -aminoácido, lo que equivaldría de hecho al proceso "molecular".



Esquema 2: hipotético proceso de transferencia protónica dentro del par de encuentro.

Teniendo en cuenta que las reacciones de transferencia protónica entre un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno suelen ser muy rápidas², se puede concluir

que la velocidad de cloración está controlada por la transferencia de cloro desde el oxígeno del ácido hipocloroso al nitrógeno del grupo amino libre del ion carboxilato; esto es, el proceso que tiene lugar es el que se ha designado como "molecular", resultando, por tanto, para la ecuación de velocidad teórica la siguiente expresión:

$$v = k_7 (K_a)_2 \frac{[H^+]}{((K_a)_2 + [H^+]) (K_c + [H^+])} [R^1 R^2 C(NR^3 H) CO_2^-] [HOCl]$$

A partir de los datos experimentales es posible calcular los valores de la constante bimolecular de cloración de α -aminoácidos (k_7) y los valores de K_c y $(K_a)_2$ para el HOCl y el α -aminoácido respectivamente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: valores de pK_a y constantes bimoleculares de cloración de α -aminoácidos en medio acuoso. $T = 298.0 \text{ K}$.

Compuesto	$(pK_a)_1$	$(pK_a)_2$	$(pK_a)_2$ optimizado	$k_{cl} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
Gly	(2.351) ⁹	(9.780) ¹⁰	9.78	$11.3 \cdot 10^7$
Sar	(2.16) ¹¹	(10.20) ¹⁰	10.20	$10.8 \cdot 10^7$
(N,N)-di-Me-Gly	(2.146) ¹⁰	(9.94) ¹⁰	9.76	$4.5460 \cdot 10^4$
Betaina	1.83 ¹²	---	---	No se clora
N-Ac-Gly	(3.685) ¹³			No se clora
N-Ph-Gly			4.85	$8.409 \cdot 10^3$
Ala	(2.348) ¹⁰	(9.87) ¹⁰	9.87	$3.4 \cdot 10^7$
Alb	(2.357) ¹⁰	(10.205) ¹⁰	10.21	$3.5 \cdot 10^7$
Abu	(2.284) ¹⁰	(9.830) ¹⁰	9.83	$8.0 \cdot 10^7$
Apn	(2.316) ¹⁰	(9.808) ¹⁰	9.81	$5.8 \cdot 10^7$
Ahx	(2.329) ¹⁰	(9.834) ¹⁰	9.83	$3.2 \cdot 10^7$
Ile	(2.51) ¹¹	(9.758) ¹⁰	9.76	$6.4 \cdot 10^7$

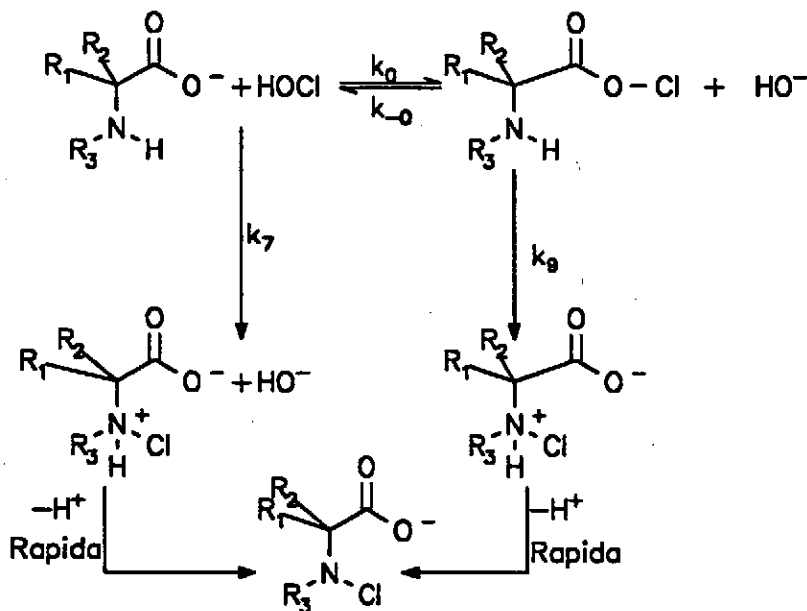
Compuesto	(pK _a) ₁	(pK _a) ₂	(pK _a) ₂ optimizado	k _{cl} / mol ⁻¹ · dm ³ · s ⁻¹
Ac. hipúrico				No se clora
Pro	(1.970) ¹⁰	(10.640) ¹⁰	10.65	2.0 · 10 ⁷
Ac. piperidín 2-carboxílico		(10.52) ¹¹	10.52	6.9 · 10 ⁷
Ac. piperidín 3-carboxílico			10.67	11.2 · 10 ⁷
Ac. piperidín 4-carboxílico			10.55	7.1 · 10 ⁷
(3,5)-di-I-Tyr	(2.117) ¹³	(7.821) ¹³	8.82	2.6 · 10 ⁷
Gly-OMe	---		8.88	4.32 · 10 ⁸
Ile-OMe	---		7.21	2.92 · 10 ⁶
Piperidina	---	(11.123) ¹⁰	11.02	4.5 · 10 ⁷
N-Me-piperidina	---	(10.08) ^{14,15}		7.7804 · 10 ⁴
N-CN-piperidina	---			No se clora
N-Me-Piperacina				2.1 · 10 ⁷

De la ecuación anterior se puede deducir fácilmente que el valor de pH para el cual la constante observada alcanza su valor máximo viene dado por:

$$pH_{\text{máximo}} = \frac{pK_c + (pK_a)_2}{2}$$

lo que, como se puede observar en la Figura 1, está de acuerdo con los resultados experimentales.

Considerando que el CH_3COOCl se ha propuesto como un agente clorante muy efectivo^{16,17}, podría plantearse un mecanismo alternativo en que la cloración ocurriese inicialmente en el oxígeno del grupo carboxilato con posterior transferencia de cloro desde el oxígeno al nitrógeno del grupo amino, de acuerdo con el Esquema 3.



Esquema 3: posibles vías de cloración de un α -aminoácido.

Si la cloración tiene lugar en el oxígeno del carboxilato, la expresión que se deduce para la constante de velocidad teórica es:

$$k = k' \cdot (K_a)_2 \frac{[H^+]}{((K_a)_2 + [H^+]) \cdot (K_c + [H^+])}$$

donde:

$$k' = \frac{k_0}{1 + \frac{k_{-0}}{k_0} [OH^-]}$$

y k_0 y k_{-0} son las constantes bimoleculares directa e inversa para la transferencia de cloro entre el átomo de oxígeno del ácido hipocloroso y el del carboxilato y k_0 es la constante de velocidad unimolecular para el reordenamiento del α -aminoácido-OCI al N-Cl- α -aminoácido.

Partiendo de esta última ecuación se pueden considerar dos situaciones límite:

i) $k_0 \cdot [OH^-] > k_{-0}$. En este caso la dependencia de la constante de velocidad observada con el pH no sería la descrita por la ecuación de velocidad teórica.

ii) $k_0 \cdot [OH^-] < k_{-0}$. Esta situación implicaría que $k' = k_0$ y, por tanto, la ecuación de velocidad teórica estaría de acuerdo con los hechos experimentales.

Por otra parte, si la cloración tiene lugar en el nitrógeno, entonces $k' = k_7$ y, al igual que en el caso ii) anteriormente planteado, la ecuación de velocidad teórica está de acuerdo con los hechos experimentales.

El proceso de cloración en el oxígeno y posterior transferencia de cloro al nitrógeno puede ser descartado teniendo en cuenta los siguientes hechos:

a) Las constantes bimoleculares de cloración son del mismo orden de magnitud para α -aminoácidos y aminas que no contienen oxígeno, siendo varios órdenes de magnitud menores para las amidas (Tabla 3).

b) Por debajo de un valor de pK_a en torno a 9.5 existe una manifiesta correlación entre el logaritmo de la constante de bimolecular y el pK_a de grupo amino, lo que se muestra en la Figura 2. Las pequeñas diferencias existentes entre las constantes de cloración de los α -aminoácidos y las de sus ésteres se pueden explicar de esta forma.

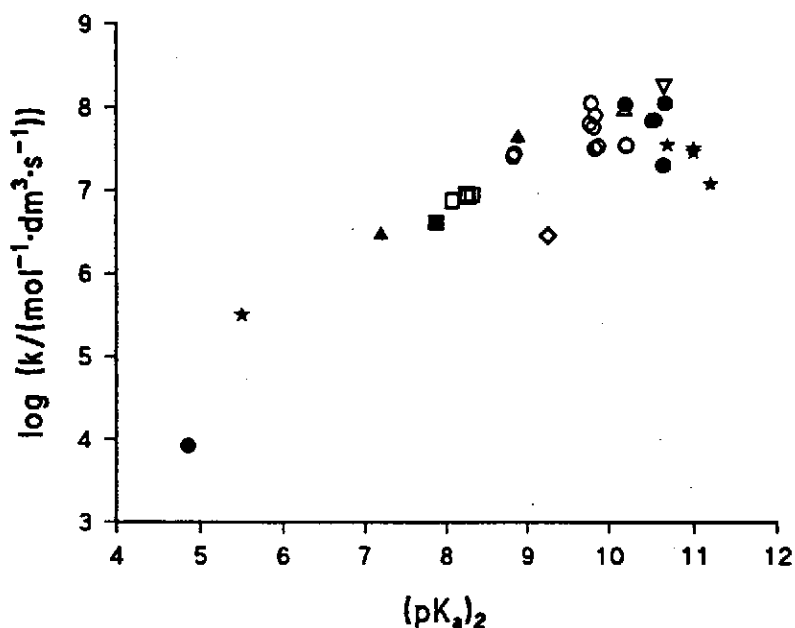


Figura 2: relación k vs. $(pK_a)_2$ para la cloración de α -aminoácidos.

Los distintos compuestos se representan con los siguientes símbolos: ○ α -aminoácidos primarios, ● α -aminoácidos secundarios, △ β -aminoácidos primarios, ▽ aminas primarias, ★ aminas secundarias, ◇ amoníaco, □ péptidos, ■ α -amino amidas primarias, ▲ ésteres de α -aminoácidos primarios.

c) Como se observa en la Tabla 2, las constantes bimoleculares obtenidas para la cloración de los ácidos piperidín 2-, 3- y 4- carboxílicos son del mismo orden.

En este caso se debe considerar la distancia entre el oxígeno del grupo carboxilato y el nitrógeno del grupo amino: si la reacción tuviese lugar en el oxígeno con posterior transferencia de cloro al nitrógeno, al aumentar la distancia entre oxígeno y nitrógeno dentro de la molécula debería disminuir la constante bimolecular y la ecuación de velocidad sería distinta de la observada.

d) La ausencia de reacción, al menos en la escala de tiempo esperada para la reacción de cloración, en el caso de la Betaína permite suponer que $k_0 < k_7$, excluyendo así la posibilidad de que tenga lugar una reacción reversible de O-cloración en un proceso independiente del de N-cloración.

Los hechos descritos muestran que en el caso de los α -aminoácidos el

nitrógeno del grupo amino es más reactivo hacia el cloro del HOCl que el oxígeno del grupo carboxilato.

De modo similar, se puede establecer un paralelismo entre la transferencia protónica y las reacciones de transferencia de cloro que nos ocupan. Considerando los valores de $(pK_a)_1$ y $(pK_a)_2$ de los α -aminoácidos y el pK_c del ácido hipocloroso, se puede concluir que de modo similar a una transferencia protónica desde el ácido hipocloroso a un ácido carboxílico, la transferencia de cloro entre el oxígeno de ácido hipocloroso y el oxígeno del α -aminoácido es termodinámicamente desfavorable o "cuesta arriba"^b, mientras que al igual que en la transferencia de un protón desde el ácido hipocloroso a una amina, la transferencia de cloro desde el oxígeno del ácido hipocloroso al nitrógeno del α -aminoácido es termodinámicamente favorable o "cuesta abajo"^c. Esto implica que el hipotético complejo de encuentro entre el nitrógeno del α -aminoácido y el agente clorante colapsa para dar lugar al N-Cl-compuesto más rápidamente que lo hace el hipotético complejo de encuentro entre el anión carboxilato del α -aminoácido y el agente clorante para dar lugar al α -aminoácido-OCl.

Este paralelismo también puede utilizarse para interpretar las bajas velocidades de cloración que muestran las amidas, el nitrógeno de los enlaces peptídicos y los N-Cl-compuestos. En estos casos los protones ligados al nitrógeno son más ácidos que los unidos al grupo carboxílico de los α -aminoácidos y, por tanto, la transferencia de cloro desde el oxígeno del ácido hipocloroso al nitrógeno resulta termodinámicamente desfavorecida.

Los resultados mostrados en la Figura 2 permiten realizar consideraciones adicionales acerca del mecanismo de la reacción:

i) Se observa que la disminución en la basicidad del grupo amino va ligada a un notable descenso en la constante bimolecular de cloración. Este hecho se puede interpretar si se acepta un cierto paralelismo entre la basicidad y la

^b Del término inglés "uphill", empleado para designar un proceso elemental endotérmico.

^c Del término inglés "downhill", empleado para designar un proceso elemental exotérmico.

nucleofilia^d de los compuestos nitrogenados; si consideramos que los aminoácidos o, en general, los compuestos nitrogenados de menor pK_a son peores nucleófilos, es de esperar que muestren una menor reactividad hacia el cloro, lo que coincide con la observación experimental y es coherente con el mecanismo aquí planteado.

El paralelismo entre basicidad y nucleofilia debe ser considerado con precaución; si bien ambas propiedades están relacionadas con la capacidad de cesión de carga, mientras que la basicidad es una propiedad termodinámica claramente definida, la nucleofilia es un concepto cinético sobre cuya definición no existe acuerdo¹⁸. En general se pueden explicar tanto los paralelismos existentes entre ambas como las anomalías sobre la base del principio de ácidos y bases fuertes y débiles de Pearson^{19,20} (HSAB)^e y empleando como herramienta la teoría de orbitales moleculares y orbitales frontera²¹.

Una de las excepciones al mencionado paralelismo ocurre con especies con dos átomos electronegativos adyacentes -como por ejemplo la hidroxilamina (NH_2OH) o la hidracina (NH_2NH_2)- que resultan ser nucleófilos mucho más potentes de lo que cabría esperar al considerar su valor de pK_a , hecho este que se conoce como "el efecto α ". El efecto α se ha atribuido generalmente a un fenómeno de interacción entre los pares electrónicos solitarios de los dos átomos electronegativos adyacentes que daría lugar a dos orbitales moleculares: uno de alta energía (HOMO)^f y uno de baja energía (LUMO)^g, siendo la anormal nucleofilia de estos compuestos debida a la elevada energía del orbital HOMO, si bien existen discrepancias respecto a esta explicación^h. El efecto α podría tener cierta importancia en la reacción de cloración de α -aminoácidos: una anormal nucleofilia

^d Se empleará el término "nucleofilia" en lugar del empleado en ocasiones "nucleofilicidad", que parece ser una traducción directa del inglés "nucleophilicity".

^e Acrónimo procedente del inglés "Hard and Soft Acids and Bases".

^f Acrónimo procedente del inglés "Highest Occupied Molecular Orbital".

^g Acrónimo procedente del inglés "Lowest Unoccupied Molecular Orbital".

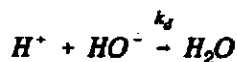
^h C.H. DePuy, E.W. Della, J. Filley, J.J. Grabowski, V.M. Bierbaum; *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2481 (1983).

del grupo (N-Cl)-amino contribuiría a explicar el hecho de que tenga lugar el proceso de cloración aún siendo termodinámicamente desfavorable.

ii) La reacción parece mostrar un comportamiento tipo "Eigen"²², observándose para valores de $(pK_a)_2 > 9.5$ una zona en la que aparentemente:

$$\frac{\partial(\log k)}{\partial(pK_a)_2} = 0$$

Ello podría ser indicativo que se habría alcanzado el límite del control por difusión. No obstante, las constantes bimoleculares en el caso de los α -aminoácidos son como máximo del orden de $10^8 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, claramente por debajo del límite normalmente aceptado para procesos controlados por difusión, que para reacciones bimoleculares en disolución acuosa y a temperatura próxima a 25°C puede situarse en un valor $k_d \approx 5 \cdot 10^9 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, dependiendo su valor exacto del tamaño de los reactivos y más marcadamente de la viscosidad del disolvente. La mayor constante bimolecular conocida que se atribuye a un proceso controlado por difusión corresponde al proceso



con un valor $k_d \approx 10^{11} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, pudiendo atribuirse la anormal reactividad que presentan ambos iones al llamado mecanismo en cadena de Grotthus, que supone que el protón o el hidróxido se transfieren a través de una cadena de moléculas de disolvente enlazadas por puentes de hidrógeno²³. Estas constantes límite de control por difusión se obtienen suponiendo que la concentración del complejo de encuentro entre los reactivos es pequeña en comparación con la de reactivos y productos (aproximación de Bodenstein), perdiendo su validez si no se cumple esta condición, ya que en este caso se tendrían dos reacciones consecutivas que deberían ser tratadas como tales²⁴.

Las Tablas 3 y 4 comparan las constantes bimoleculares para el proceso de cloración de α -aminoácidos por HOCl con las obtenidas para otros procesos de halogenación de compuestos alifáticos nitrogenados:

Tabla 3: constantes de bromación en medio acuoso²⁶ (273.0 K).

Sustrato	$k_{\text{HOBr}} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{\text{BrO}_2} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
NH ₃	$(7.5 \pm 0.4) \cdot 10^7$	$(7.6 \pm 0.4) \cdot 10^4$
Gly	$(3.8 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.1 \pm 0.2) \cdot 10^5$
Glutamato	$3.5 \cdot 10^8$	$5 \cdot 10^4$

Tabla 4: constantes de cloración en medio acuoso (298.0 K).

Sustrato	$k_{\text{Hocl}}/\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{\text{ClO}}/\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{\text{Cl}}/\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{\text{AcOCl}}/\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
MeCONHMe ¹⁶	0.1	$5 \cdot 10^3$	---	$5.8 \cdot 10^5$
Succinimida ²⁶	$2.2 \cdot 10^7$	$1.6 \cdot 10^5$	---	---
(MeHN)CO(NHMe) ¹⁶	0.82	---	$4.5 \cdot 10^5$	$8.58 \cdot 10^7$
(MeNCI)CO(NHMe) ¹⁶	0.075	---	784	$1.13 \cdot 10^5$
EtCO(NHMe) ¹⁶	0.017	---	147	$1.45 \cdot 10^4$
MeCO(NHEt) ¹⁶	0.05	---	105	$1.03 \cdot 10^4$
MeCO(NHMe) ¹⁶	0.0017	---	83.3	10^4
MeCO(NH(CH ₂) ₂ OH) ¹⁶	---	---	43.6	$3.25 \cdot 10^3$
HCO(NHEt) ¹⁶	0.0017	---	2.96	337
HCO(NHMe) ¹⁶	0.0017	---	1.95	256
MeCO(NHPh) ¹⁶	---	---	0.916	---
NH ₃ ²⁷	$3.7 \cdot 10^8$	$5.6 \cdot 10^6$	---	---
MeNH ₂ ²⁶	$3 \cdot 10^{10}$	$1.93 \cdot 10^7$	---	---
Me ₂ NH ²⁶	$3 \cdot 10^{10}$	$1.37 \cdot 10^7$	---	---
Me ₂ NH ²⁶	$9.8 \cdot 10^7$	---	$1.6 \cdot 10^9$	---
Et ₂ NH ²⁶	$5.3 \cdot 10^7$	---	$9.4 \cdot 10^8$	---
MeNH ₂ ²⁸	$4.4 \cdot 10^9$	---	---	---
MeNHCl ²⁷	$1.73 \cdot 10^4$	---	---	---

Como se observa, las constantes no guardan una secuencia de reactividad coherente. Así, por ejemplo, el HOBr es menos reactivo hacia el amoníaco que el HOCl, pero en cambio lo es más hacia la Gly. También son de reseñar las grandes diferencias de reactividad existentes entre HOCl, Cl₂ y CH₃COCl. De acuerdo con los datos disponibles podría asumirse la siguiente secuencia de reactividad:



Secuencia que, cuando se considera el tamaño de los reactivos, no guarda una relación lógica con lo que sería de esperar si la reacción estuviese controlada por difusión.

Estudios realizados sobre la cloración de dipéptidos¹ indican que la reacción muestra ΔH^\ddagger nula y ΔS^\ddagger grande y negativa. Este hecho podría considerarse como un apoyo a la hipótesis de que la reacción está controlada por difusión, si bien admite interpretaciones alternativas, como por ejemplo la participación del disolvente en el estado de transición¹ (como se verá más adelante) o bien la posibilidad de que los parámetros de activación estén fuertemente afectados por la solvatación, dado que los dipéptidos son moléculas grandes y la especie reactiva está cargada negativamente, por lo que deberían presentar una importante contribución debida a la solvatación.

Por otra parte, tanto en el caso de aminas alifáticas secundarias²⁹ como en el de los α -aminoácidos se observa una disminución en la reactividad del compuesto a medida que aumenta el impedimento estérico, como se muestra en la Figura 3, donde se representa el logaritmo de la constante bimolecular de cloración para los α -aminoácidos frente al parámetro ν de Charton³⁰ para distintos aminoácidos con

¹ Se empleará el término "estado de transición" para designar el punto de silla en la hipersuperficie de energía libre y el término "estructura de transición" para designar el punto de silla en la hipersuperficie de energía potencial. Discusiones más amplia acerca de este tema se pueden encontrar en K.N. Houk, Y. Li, J.D. Evanseck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **31**, 682 (1992) y en I.H. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, 277-283 (1993).

diversas cadenas alquílicas en el C_α . Este comportamiento está de acuerdo con un control de la reactividad de tipo químico y no físico, como sería en el caso de que la reacción estuviese controlada por difusión.

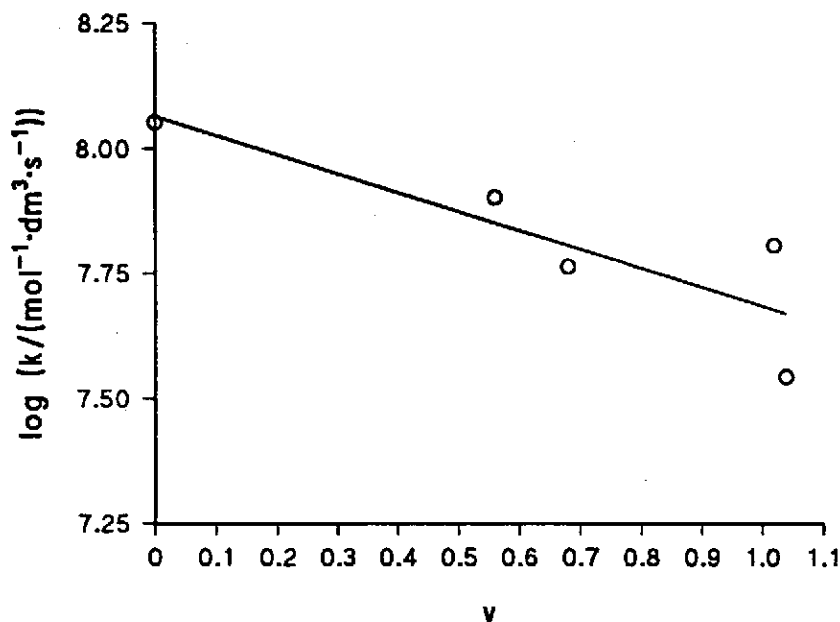
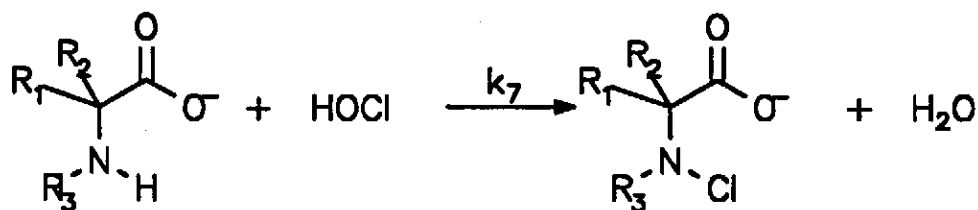


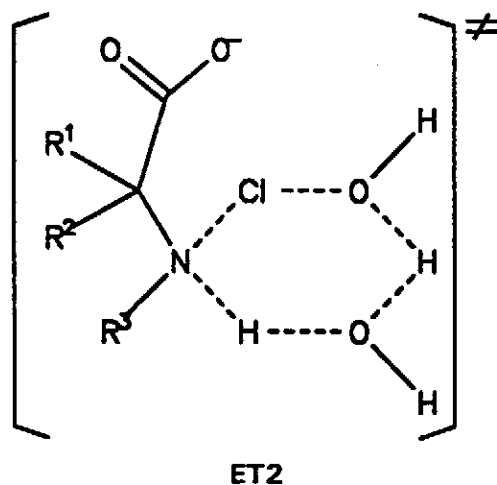
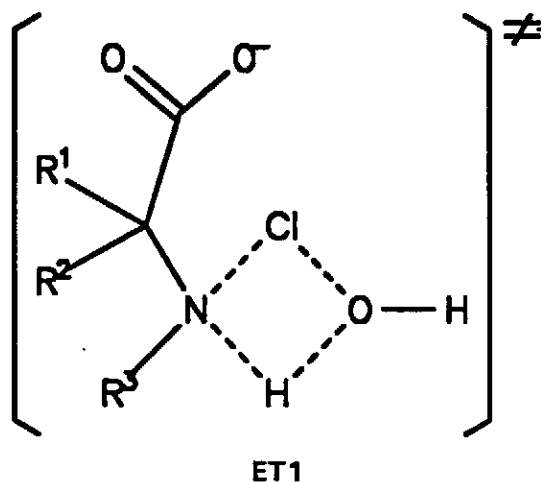
Figura 3: representación de Charton para la cloración de α -aminoácidos.

De acuerdo con lo discutido, se puede concluir que la etapa lenta de la reacción es la transferencia de cloro desde el oxígeno del ácido hipocloroso al grupo amino libre del α -aminoácido, estando la reacción controlada químicamente.



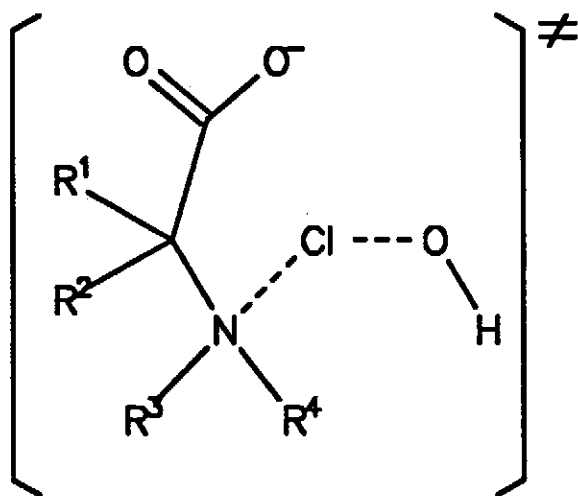
Sobre la base de lo discutido hasta el momento se pueden proponer las estructuras para el estado de transición que se muestran a continuación: ET1 y ET2. Ambas suponen una notable disminución de entropía en el estado de transición, pero mientras en ET1 la secuencia de ruptura y formación de enlaces

tiene lugar a través de un ciclo de cuatro miembros, ET2 implica también una molécula de disolvente, formándose un ciclo de seis eslabones. La estructura ET2 debe estar favorecida termodinámicamente por la mayor estabilidad del intermedio de seis miembros y supone una mayor disminución de entropía que ET1.



En la Tabla 2 se observa que mientras las constantes bimoleculares de cloración para Gly y Sar son del mismo orden de magnitud, la correspondiente a la (N,N)-di-Me-Gly es de un orden mil veces menor. Con el fin de confirmar si este la

posible generalidad de este hecho, se estudió la cloración de cuatro aminas: Piperidina, N-Me-Piperidina, N-CN-Piperidina y N-Me-Piperacina, observando (Tabla 2) que mientras la primera y la última presentan constantes bimoleculares de cloración acorde con lo esperado, la N-Me-Piperidina muestra una constante mil veces menor. Debe indicarse que tanto la cloración de la (N,N)-di-Me-Gly como la de la N-Me-Piperidina tienen que ocurrir en un átomo de nitrógeno terciario, mientras que en el caso de la N-Me-Piperacina, puede tener lugar en un nitrógeno secundario o en uno terciario. Sobre la base de esta discusión, se puede concluir que en los compuestos nitrogenados terciarios deben presentar un estado de transición distinto al de los primarios y secundarios, estado de transición para el que se puede sugerir una estructura (ET3) del tipo de la que se presenta a continuación:



ET3

Respecto a la N-CN-Piperidina, el motivo de que no se observe reacción de cloración debe estar relacionado con los efectos electrónicos del grupo ciano o, en otras palabras, con la nucleofilia del compuesto (es previsible un valor mucho menor de pK_a para la N-CN-Piperidina que para la Piperidina).

Referencias.

1. X.L. Armesto, M. Canle, M.V. García, M. Losada, J.A. Santaballa: *Gazz. Chim. Ital.*, en prensa.
2. R. Stewart. *The Proton, Applications to Organic Chemistry*. Academic Press, Inc. Orlando, Florida, Estados Unidos de Norteamérica, (1985).
3. D.D. Perrin, B. Dempsey, E.P. Serjeant; *pKa Prediction for Organic Acids and Bases*. Chapman & Hall. Londres, Inglaterra (1981).
4. O. Exner; *Correlation Analysis in Chemistry*. Editores: N.B. Chapman, J. Shorter. Plenum Press (1978).
5. G. Wada; E. Tamura; M. Okina; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **55**, 3064 (1982).
6. C.G. Swain; R.C. De Lanson; *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3195 (1972).
7. J.H. Ridd; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **16**, 1 (1978).
8. J. Casado, A. Castro, J.R. Leis, M. Mosquera, M.E. Peña; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1859-1864 (1985).
9. J.J. Christensen, R.M. Izatt, L.D. Hansen; *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 213-222 (1967).
10. J.J. Christensen, R.M. Izatt, D.P. Wrathall, L.D. Hansen; *J. Chem. Soc. (A)*, 1212-1223 (1969).
11. R.M. Smith, A.W. Martell. *Critical Stability Constants*. Vol. 6. Second Supplement. Editorial Plenum Press. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1989).
12. R.P. Bell. *The Proton in Chemistry*. Editorial: Chapman and Hall. 2nd Ed. Londres, Inglaterra (1973).
13. G. Körtem, W. Vogel, K. Andrussow; *Pure & Appl. Chem.*, **1**, 190-536 (1960).
14. F.M. Jones, E.M. Arnett; *Progr. Phys. Org. Chem.*, **11**, 263-322 (1974).
15. Estos valores están referidos a la escala molal, si bien la corrección a molaridad es muy pequeña: $pK_{molar} = pK_{molal} - \log \rho_{H_2O}$ o bien $pK_{molar} = pK_{molal} +$

- 0.00127. Véase E.K. Euranto, J.J. Dandare, N.J. Cleve; *J. Chem. Eng. Data*, **14**, 455 (1969).
16. M. Wayman, E.W.C.W. Thomm, *Can. J. Chem.*, **47**, 2561-2567 (1969).
17. M. Wayman, E.W.C.W. Thomm, *Can. J. Chem.*, **47**, 3289-3297 (1969).
18. R.A.Y. Jones; *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*. Cambridge University Press, Cambridge (Inglaterra), 1987.
19. R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533 (1963).
20. R.G. Pearson, J. Songstad; *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1827, (1967).
21. I. Fleming; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. John Wiley & Sons, Londres (Inglaterra), 1982.
22. M. Eigen; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*; **3**, 1 (1964).
23. E. Grunwald; *Prog. Phys. Org. Chem.*, **3**, 317(1965).
24. C.D. Ritchie; *Physical Organic Chemistry. The Fundamental Concepts*. Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed., New York (Estados Unidos de Norteamérica), 1990.
25. J.E. Wajon, J.C. Morris; *Inorg. Chem.*, **21**, 4258-4263 (1982).
26. D. Matte, B. Solastiouk, A. Merlin, X. Deglise; *Can. J. Chem.*, **70**, 89-99 (1992).
27. I. Weil, J.C. Morris; *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1664-1671 (1949).
28. J. Poncin, C. LeCloirec, G. Martin; *Environ. Tech. Lett.*, **5**, 263-274 (1984).
Constantes de velocidad a 273.0 K.
29. LI. Abia Aguilá. Tesis Doctoral: *Estudio cinético de cloración de aminas alifáticas secundarias*. Departamento de Química Fundamental e Industrial, Facultade de Ciencias, Universidade da Coruña. A Coruña (1993).
30. M. Charton; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1552-1556 (1975).

5. FRAGMENTACIÓN DE GROB DE (N-X)- α -AMINOÁCIDOS

5.1. Resultados.

En el presente capítulo se discutirá el mecanismo de descomposición de (N-X)- α -amino ácidos. Tal como quedó establecido en el Capítulo 2, la discusión se dividirá en dos partes: una de ellas -la correspondiente a la descomposición de (N-X)- α -amino ácidos cuando $\text{pH} > 10^2 \cdot (\text{pK}_a)_{\text{carboxilo}}$ condiciones próximas a las de aguas naturales en las que el grupo carboxilo está desprotonado y tiene lugar la fragmentación de Grob- se abordará en el presente Capítulo; la otra - correspondiente a la descomposición de (N-X)- α -amino ácidos cuando $\text{pH} < 10^2 \cdot (\text{pK}_a)_{\text{carboxilo}}$ se abordará en el próximo Capítulo 6.

La fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos:



es una reacción de orden uno respecto a la concentración de (N-X)- α -aminoácido:

$$v = - \frac{\partial[(N-X)\text{-}\alpha\text{-aminoácido}]}{\partial t} = k_{\text{obs}}[(N-X)\text{-}\alpha\text{-aminoácido}]$$

5.1.1. Influencia de la concentración de α -aminoácido y de agente clorante.

La constante de velocidad es independiente de las concentraciones iniciales de agente clorante y de α -aminoácido, tal como muestran las Tablas 1 y 2, que recogen algunas constantes de velocidad para la descomposición de (N-Cl)-Ile.

El estudio de la influencia de la concentración de agente clorante ha permitido confirmar el cumplimiento de la Ley de Beer-Lambert respecto a la concentración de (N-X)- α -aminoácido, tal como se muestra en la Figura 1. Se han determinado los coeficientes de absorptividad molar de diferentes (N-X)- α -aminoácidos mediante la representación de la absorbancia extrapolada a tiempo cero correspondiente a la concentración inicial de (N-X)- α -aminoácido frente a la concentración de sustrato. Los resultados así obtenidos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 1: influencia de la concentración de agente clorante.
 $[Ile] = 2.45 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[tampón]_{total} = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$[Ag. \text{ clorante}]_0 \cdot 10^3 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{obs} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
5	0.32	2.04
5	0.64	2.01
5	0.97	1.97
5	1.29	1.93
5	1.66	2.08
5	1.81	1.99
5	1.96	2.00
5	2.11	1.95
5	2.26	1.85
7	0.32	2.14
7	0.65	2.15
7	0.97	2.11
7	1.29	2.17
7	1.46	2.10
7	1.70	2.08
7	1.85	2.10
7	1.99	2.09
7	2.13	2.09
7	2.27	2.10
9	0.39	2.01
9	0.65	2.00
9	0.91	1.93
9	1.17	1.94
9	1.30	2.00
9	1.56	1.90
9	1.72	1.95
9	2.03	1.95
9	2.19	1.94
9	2.34	1.94

Tabla 2: influencia de la concentración de α -aminoácido.
 [Ag. clorante] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; [tampón]_{total} = $0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; T = 298.0 K.

pH	[Ile] $\cdot 10^3 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
5	1.37	2.31
5	1.67	1.70
5	2.00	1.95
5	2.33	1.79
5	2.67	1.75
5	3.00	1.76
5	4.00	1.77
5	4.67	1.63
5	5.53	1.64
7	1.37	2.06
7	1.67	2.15
7	2.00	2.23
7	2.33	1.97
7	2.67	2.14
7	2.83	2.03
7	3.00	2.04
7	3.33	1.50
7	3.67	2.02
7	4.07	2.05
9	1.37	1.96
9	1.67	1.96
9	2.00	1.92
9	2.33	1.92
9	2.67	1.89
9	3.33	2.07
9	4.00	2.05
9	4.67	2.06
9	5.33	2.05
9	5.73	2.04

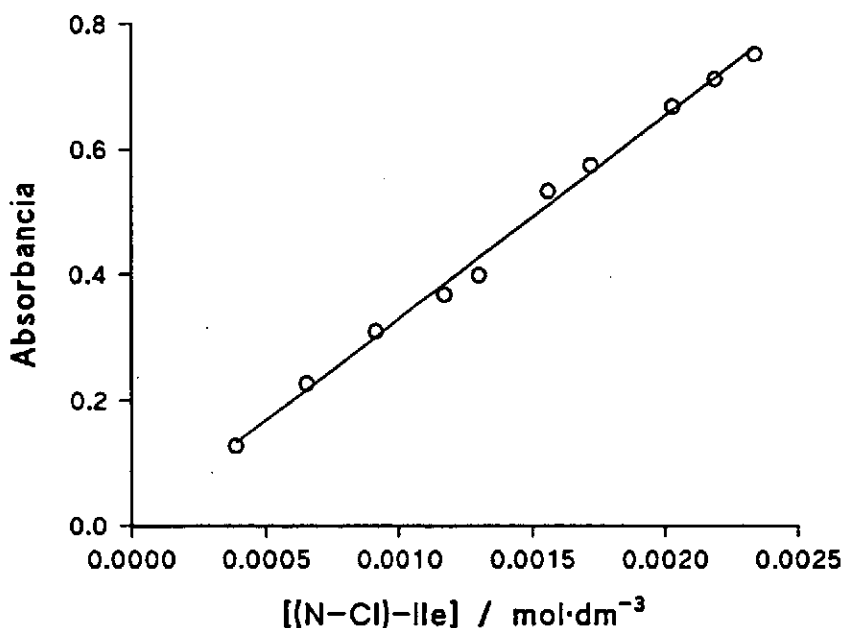


Figura 1: ley de Beer para la (N-Cl)-Ile. pH = 7, $I = 0.5 \text{ mol dm}^{-3}$, $T = 298.0 \text{ K}$.

En contraste con lo que ha sido propuesto por distintos autores, se ha comprobado que el coeficiente de absorptividad molar no varía en un amplio intervalo de pH, como se puede observar en la Figura 2 para los casos de (N-Cl)-Ile y (N-Cl)-Thr.

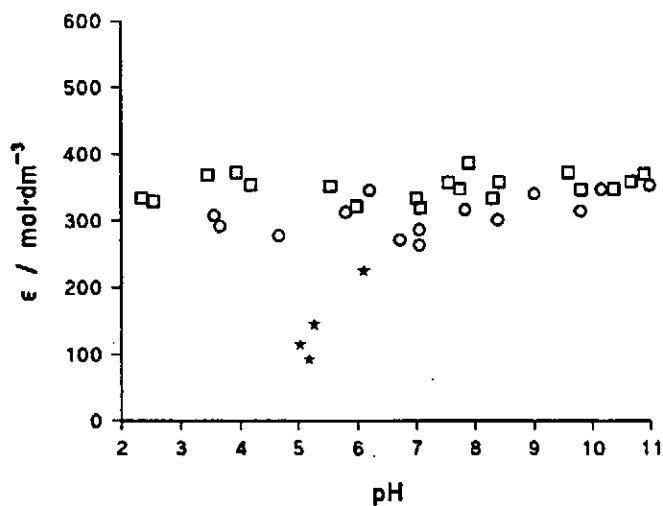


Figura 2: dependencia ϵ versus pH para: (N-Cl)-Ile (○ ag. clorante + tampón, ★ tampón + ag. clorante) y (N-Cl)-Thr (Δ). $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $T = 298.0 \text{ K}$.

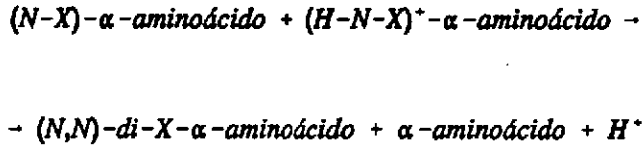
Tabla 3: coeficientes de absorptividad molar de distintos (N-Cl)- α -aminoácidos.
 $[\alpha\text{-aminoácido}] = 0.01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $6 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} < [(\text{N-Cl})\text{-}\alpha\text{-aminoácido}] < 3 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$

(N-Cl)- α -aminoácido	pH	$\epsilon / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$
(N-Cl)-Gly	7.0	367 ± 18
(N-Cl)-Ala	3.6	361 ± 21
	7.8	361 ± 20
(N-Cl)-Abu	3.6	396 ± 38
	7.2	375 ± 56
(N-Cl)-Val	3.6	317 ± 30
	7.2	345 ± 12
(N-Cl)-Tle	3.2	346 ± 15
	7.3	352 ± 25
(N-Cl)-Ile	3.6	333 ± 37
	4.8	349 ± 13
	7.2	356 ± 7
(N-Cl)-Leu	3.6	325 ± 30
	7.2	329 ± 20
(N-Cl)-Ahx	3.5	346 ± 29
	7.0	362 ± 27
(N-Cl)-Ser	3.6	387 ± 25
	4.8	384 ± 27
	7.2	359 ± 11
(N-Cl)-Thr	2.4	334 ± 4
	8.3	334 ± 4
(N-Cl)-Phe	7.23	399 ± 20

El coeficiente de absorptividad molar depende fuertemente del procedimiento de mezcla empleado¹: si la cloración se realiza con la disolución reguladora ya presente en el medio se observa una caída en el valor del mismo a medida que el pH disminuye (Figura 2) debido a:

i) La formación preferente en estas condiciones de (N,N)-di-X- α -aminoácidos, que se descomponen más rápidamente que los (N-X)- α -aminoácidos y que muestran diferente espectro Vis/UV.

ii) La desproporción² de (N-X)- α -aminoácidos a (N,N)-di-X- α -aminoácidos de acuerdo con el proceso:



que está favorecido a valores bajos de pH.

iii) La posibilidad de reacción entre el agente halogenante y algunas de las especies que participan en las disoluciones reguladoras dando lugar a productos que pueden a su vez evolucionar o bien reaccionar con el α -aminoácido. Por ejemplo, Wayman y Thomm³ han concluido que el acetato de cloro (CH_3COOCl) es la especie más activa en la cloración de la N-Me-Acetamida cuando se emplean disoluciones de agente clorante tamponadas con ácido acético / acetato.

Estas evidencias experimentales justifican el procedimiento experimental adoptado y expuesto previamente de realizar siempre la halogenación a un valor de pH en que la velocidad de cloración es máxima, llevando luego la reacción al pH deseado para el estudio de la reacción de descomposición.

La constancia del coeficiente de absortividad molar permite concluir que el grupo (N-Cl)-amino no se protona de modo significativo cuando $pH > 2$, lo que implica que, contrariamente a lo que se había apuntado, el pK_a del grupo (N-Cl)-amino no es mayor que 1. Esto muestra claramente el enorme efecto de acidificación producido por el átomo de cloro al pasar del grupo amino al (N-Cl)-amino y concuerda con el hecho de que el pK_a de las (N-Cl)-aminas es alrededor de diez unidades menor que el de las aminas⁴. Una conclusión adicional es que la posible protonación del grupo carboxilo de los (N-Cl)-compuestos no tiene ninguna influencia sobre su banda de absorción Vis/UV característica.

5.1.2. Influencia del pH.

La constante de velocidad es también independiente de la acidez del medio cuando $\text{pH} > (\text{p}K_{\text{a}})_{\text{carboxilo}}$. Un ejemplo de este comportamiento se muestra en la Figura 3, para la descomposición de (N-Cl)-Ile en medio ácido, neutro, básico y fuertemente alcalino.

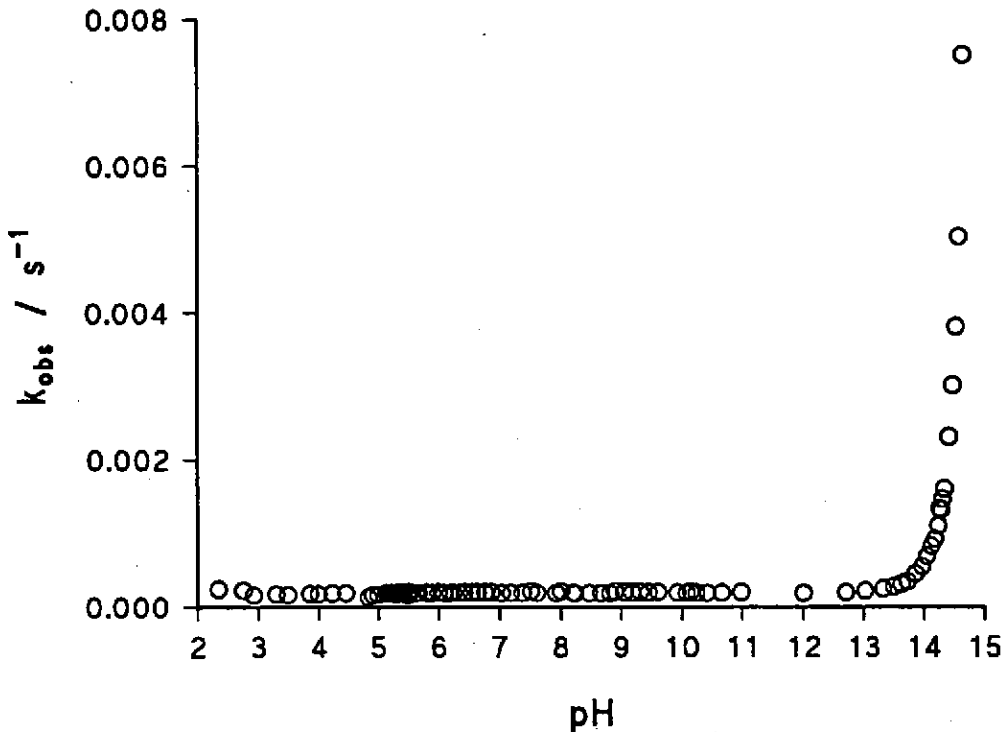


Figura 3: influencia de la acidez en la descomposición de la N-Cl-Ile. $[\text{N-Cl-Ile}] = [\text{Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $T = 298 \text{ K}$.

Como se puede observar, en el caso de la (N-Cl)-Ile la constante de velocidad es independiente de la acidez del medio en el intervalo $2 < \text{pH} < 13$. La Tabla 4 recoge el valor promedio de las constantes obtenidas para estos intervalos, junto con las ya disponibles en la bibliografía.

Tabla 4: constantes de velocidad de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos. $l = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$

(N-X)- α -aminoácido	k_{N-C} / s^{-1}	k_{N-Br} / s^{-1}
Gly	$(4.3 \pm 0.7) \cdot 10^{-6}$ $6.43 < \text{pH} < 8.73$	$(2.6 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$ $8.40 < \text{pH} < 8.73$
	$((4.2 \pm 0.4) \cdot 10^{-6})^6$ $(3.33 \cdot 10^{-6})^6$ $(5.0 \cdot 10^{-5})^2$ $(1.67 \cdot 10^{-4})^2$ non consistent data ⁴	---
[² H ₄]-Gly	$(2.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-6}$ $7.10 < \text{pH} < 8.71$	$(1.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$ $8.44 < \text{pH} < 9.00$
Sar	$(7.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$ $3.12 < \text{pH} < 6.97$	$(1.5 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$ $8.63 < \text{pH} < 10.00$
	$((5.07 \pm 0.07) \cdot 10^{-5})^1$ $(8.33 \cdot 10^{-6})^2$	---
(N,N)-di-Me-Gly	$< 4 \cdot 10^{-7}$ $\text{pH} = 7.00$	$< 10^{-7}$ $\text{pH} = 7.00$
Ac. iminodiacético	$(1.55 \pm 0.04) \cdot 10^{-4}$ $6.76 < \text{pH} < 9.70$	$(8.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$ $8.41 < \text{pH} < 9.01$
	$(1.25 \pm 0.04) \cdot 10^{-4}$ $7.43 < \text{pH} < 9.38$	---
N-Ph-Gly		

(N-X)- α -aminoácido	k_{N-Cl} / s^{-1}	k_{N-Br} / s^{-1}
Ala	$(2.93 \pm 0.02) \cdot 10^{-4}$	$(1.2 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$
	$4.37 < \text{pH} < 9.14$ $((2.67 \pm 0.02) \cdot 10^{-4})^1$ $(2.67 \cdot 10^{-4})^2$ $(2.67 \cdot 10^{-4})^7$ $((1.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-4})^8$	$8.61 < \text{pH} < 10.22$ $(1.2 \cdot 10^{-3})^3$
N-Me-Ala	$(1.00 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$	$(5.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$
	$4.08 < \text{pH} < 7.81$ $(8.67 \cdot 10^{-9})^2$	$7.47 < \text{pH} < 9.64$ ---
Alb	$(1.5 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$	$(1.22 \pm 0.04) \cdot 10^{-1}$
	$2.96 < \text{pH} < 14.00$ $((1.29 \pm 0.08) \cdot 10^{-2})^1$ $(1.05 \cdot 10^{-2})^2$ $(1.17 \cdot 10^{-2})^2$ $(1.08 \cdot 10^{-2})^2$ $(1.29 \cdot 10^{-2})^3$	$8.09 < \text{pH} < 9.56$ $(1.02 \cdot 10^{-1})^3$
	$(5.57 \pm 0.02) \cdot 10^{-1}$ <ph 7.37<br="" ==""></ph> $(3.017 \cdot 10^{-1})^2$	5.08 ± 0.07 $7.52 < \text{pH} < 9.66$ ---
Abu	$3.8 \cdot 10^{-4}$	---
	---	$(1.37 \cdot 10^{-3})^3$

(N-X)- α -aminoácido	k_{N-Cl} / s^{-1}	k_{N-Br} / s^{-1}
Apn	$3.2 \cdot 10^{-4}$	---
Val	$(3.43 \cdot 10^{-4})^3$	$(1.29 \cdot 10^{-3})^3$
	$(1.8 \pm 0.1) \cdot 10^{-4}$	$(7.48 \pm 0.09) \cdot 10^{-4}$ $7.60 < pH < 10.45$
N-Me-Val	$(2 \cdot 10^{-4})^2$	---
	$((1.63 \pm 0.02) \cdot 10^{-4})^4$	---
	$(1.03 \pm 0.03) \cdot 10^{-2}$ $5.73 < pH < 9.38$	---
Ahx	$(7.66 \cdot 10^{-3})^2$	---
	$(3.269 \pm 0.007) \cdot 10^{-4}$	---
Leu	$(3.27 \cdot 10^{-4})^3$	$(1.36 \cdot 10^{-3})^3$
	$(3.3 \pm 0.1) \cdot 10^{-4}$	$1.27 \cdot 10^{-3}$
	$(3.41 \pm 0.08) \cdot 10^{-4})^4$ $(3.20 \cdot 10^{-4})^9$	---

(N-X)- α -aminoácido	k_{N-Cl} / s^{-1}	k_{N-Br} / s^{-1}
Ile	$(1.97 \pm 0.08) \cdot 10^{-4}$	$7.5 \cdot 10^{-4}$
	$(1.67 \cdot 10^{-4})^2$ $((1.55 \pm 0.02) \cdot 10^{-4})^4$	---
Tle	$(2.12 \pm 0.02) \cdot 10^{-4}$	---
	$(1.33 \cdot 10^{-4})^2$	---
Aoc	$4.15 \cdot 10^{-4}$ pH = 7.00	---
Ser	$3.7 \cdot 10^{-4}$	---
	$((3.45 \pm 0.02) \cdot 10^{-4})^4$ $(2.97 \cdot 10^{-4})^3$	$(1.67 \cdot 10^{-3})^3$
Hse	$3.35 \cdot 10^{-4}$	---
Thr	$(1.8 \pm 0.1) \cdot 10^{-4}$	---
	$((2 \pm 1) \cdot 10^{-4})^1$ $((1.3 \pm 0.5) \cdot 10^{-4})^4$	---

(N-X)- α -aminoácido	k_{N-C} / s^{-1}	k_{N-Br} / s^{-1}
Asp	$1.4 \cdot 10^3$ $((1.6 \pm 0.6) \cdot 10^{-4})^5$	---
Asn	$((9 \pm 2) \cdot 10^{-4})^6$	---
Glu	$5.1 \cdot 10^4$ pH = 7.05 $(4.50 \cdot 10^{-4})^3$ $((4.1 \pm 0.9) \cdot 10^{-4})^4$ $((3.8 \pm 0.3) \cdot 10^{-4})^4$	$(2.06 \cdot 10^{-3})^3$
Arg	$4.7 \cdot 10^4$ pH = 7.20 $((3.2 \pm 0.4) \cdot 10^{-4})^4$	---
Lys	$(3.4 \pm 0.2) \cdot 10^4$ $6.7 < \text{pH} < 9.33$ $((2.2 \pm 0.4) \cdot 10^{-4})^4$	---
Phe	$3.2 \cdot 10^4$ pH = 7.00 $((2.9 \pm 0.2) \cdot 10^{-4})^4$	---
Ac. Azetidín 2-carboxílico	No fragmenta	No fragmenta

(N-X)- α -aminoácido	k_{N-Cl} / s^{-1}	k_{N-Br} / s^{-1}
(L)-Pro	$(1.05 \pm 0.04) \cdot 10^{-2}$ $6.11 < pH < 10.80$ $(8.8 \pm 0.2)^1$ $(9 \pm 2) \cdot 10^{-3}{}^4$ $(8.60 \cdot 10^{-3})^3$	---
(D)-Pro		---
(D,L)-Pro		---
Pro-OH	$((6 \pm 3) \cdot 10^{-3})^4$ $(8 \cdot 10^{-3})^{10}$	---
Ac. piperidín 2-carboxílico	$(2.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-4}$ $5.89 < pH < 9.57$	$(9.1 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$ $7.55 < pH < 8.78$
Ac. 2-ciclopropano carboxílico	$(7.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$ $7.00 < pH < 8.60$	---
Ac. 2-ciclopentano carboxílico	$(1.05 \pm 0.09) \cdot 10^{-2}$ $5.99 < pH < 13.25$	$(9.8 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$ $6.76 < pH < 9.37$
Ac. 2-ciclohexano carboxílico	$(1.01 \pm 0.01) \cdot 10^{-1}$ $5.65 < pH < 9.78$ $((9.00 \pm 0.1) \cdot 10^{-2})^1$	$(7.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$ $6.80 < pH < 9.28$ ---

(N-X)- α -aminoácido	k_{N-Cl} / s ⁻¹	k_{N-Br} / s ⁻¹
Tyr	$((3.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-4})^4$	---
Hys	$((6 \pm 2) \cdot 10^{-4})^4$	---
Trp	Muy rápida para seguimiento yodimétrico ⁴	---
Cys	Desaparece rápidamente el agente clorante. No se observan bandas. Muy rápida para el método yodimétrico ⁴	---
Met	Desaparece rápidamente el agente clorante. No se observan bandas. Muy rápida para el método yodimétrico ⁴	---

5.1.3. Influencia de la fuerza iónica.

Se ha comprobado con distintos electrolitos inertes que la variación de la fuerza iónica no afecta a la constante de velocidad. Un ejemplo de ello se muestra en la Tabla 5, donde se compilan las constantes de descomposición de (N-Cl)-Ile y (N-Cl)-Thr a distintos valores de fuerza iónica (controlada con cloruro sódico).

5.1.4. Influencia de las disoluciones reguladoras de pH.

Se ha estudiado la influencia de la concentración de las disoluciones reguladoras con distintos (N-Cl)- α -aminoácidos, observando que la constante de velocidad aumenta de modo lineal a medida que lo hace la concentración del tampón, siendo mayor la pendiente de la línea recta así obtenida cuando el valor de pH es más alto. Un ejemplo de este comportamiento se muestra en la Figura 4 para el caso de la (N-Cl)-Ile con tampón $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$.

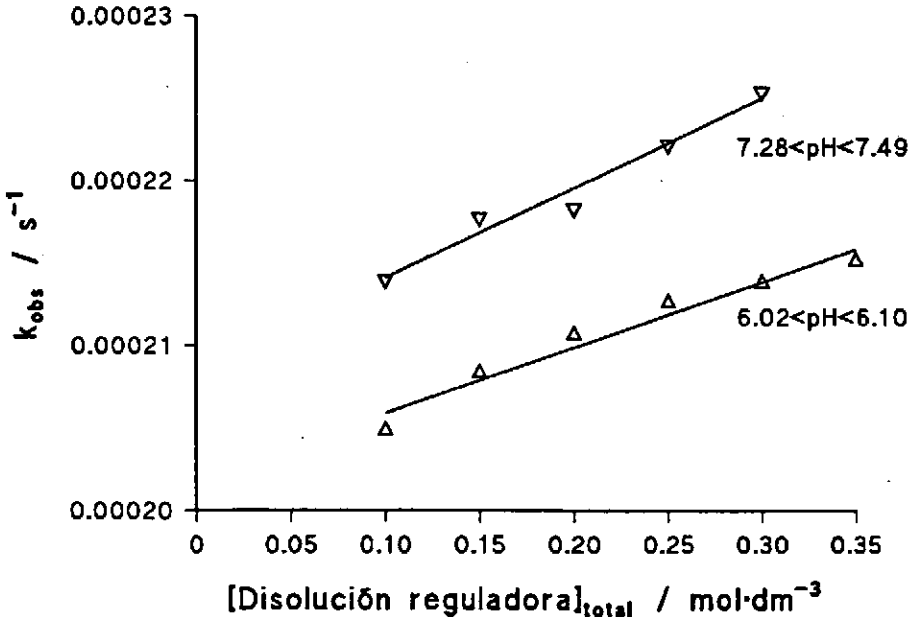


Figura 4: influencia del tampón $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ en la descomposición de (N-Cl)-Ile. $[(\text{N-Cl})\text{-Ile}] = [\text{Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol dm}^{-3}$, $T = 298.0 \text{ K}$.

Tabla 5: influencia de la fuerza iónica sobre la descomposición de (N-Cl)-Ile y (N-Cl)-Thr. La fuerza iónica se controló con cloruro sódico excepto donde se indica. [(N-Cl)- α -aminoácido] = [α -aminoácido] = $1.2 \cdot 10^{-3}$ mol \cdot dm $^{-3}$; T = 298.0 K.

(N-Cl)- α -aminoácido	pH	I / mol \cdot dm $^{-3}$	k _{obs} \cdot 10 4 / s $^{-1}$
(N-Cl)-Ile	5.5 < pH < 5.8	0.00	1.63
(N-Cl)-Ile	5.5 < pH < 5.8	0.25	2.03
(N-Cl)-Ile	5.5 < pH < 5.8	0.50	2.07
(N-Cl)-Ile	5.5 < pH < 5.8	1.00	2.11
(N-Cl)-Ile	6.3 < pH < 6.8	0.00	1.96
(N-Cl)-Ile	6.3 < pH < 6.8	0.25	2.03
(N-Cl)-Ile	6.3 < pH < 6.8	0.50	2.32
(N-Cl)-Ile	6.3 < pH < 6.8	0.75	1.83
(N-Cl)-Ile	6.3 < pH < 6.8	1.00	2.23
(N-Cl)-Ile	8.8 < pH < 9.2	0.00	1.82
(N-Cl)-Ile	8.8 < pH < 9.2	0.17	1.86
(N-Cl)-Ile	8.8 < pH < 9.2	0.43	1.77
(N-Cl)-Ile	8.8 < pH < 9.2	0.68	1.85
(N-Cl)-Ile	8.8 < pH < 9.2	0.94	1.81
(N-Cl)-Ile*	6.5 < pH < 6.9	0.00	1.93
(N-Cl)-Ile*	6.5 < pH < 6.9	0.50	1.99
(N-Cl)-Ile*	6.5 < pH < 6.9	1.00	1.98
(N-Cl)-Ile**	6.5 < pH < 6.9	0.00	2.02
(N-Cl)-Ile**	6.5 < pH < 6.9	0.50	1.99
(N-Cl)-Ile**	6.5 < pH < 6.9	1.00	1.99
(N-Cl)-Thr	8.3 < pH < 8.6	0.2	1.87
(N-Cl)-Thr	8.3 < pH < 8.6	0.5	1.73
(N-Cl)-Thr	8.3 < pH < 8.6	1.0	1.91
(N-Cl)-Thr	8.3 < pH < 8.6	1.5	1.72
(N-Cl)-Thr	8.3 < pH < 8.6	2.0	1.90

Fuerza iónica controlada con: * NaClO $_4$, ** CuSO $_4$.

La Tabla 6 compila las constantes obtenidas para la catálisis por tampón $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ a dos valores de pH distintos con diversos (N-Cl)-aminoácidos pudiendo observarse, a pesar de los elevados errores experimentales existentes en algunos casos, que la constante de catálisis es siempre mayor cuando $\text{pH} \sim 7$ que cuando $\text{pH} \sim 6$.

Tabla 6: constantes de catálisis general básica obtenidas con disolución reguladora de $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$. $[(\text{N-Cl})\text{-}\alpha\text{-aminoácido}] = [\alpha\text{-aminoácido}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $T = 298.0 \text{ K}$.

(N-Cl)- α -aminoácido	pH	$k_{\text{catálisis}} / \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$
(N-Cl)-Ala	6.00 < pH < 6.07	$(7.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$
	7.17 < pH < 7.41	$(9 \pm 1) \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Abu	6.36 < pH < 6.46	$(1.1 \pm 0.1) \cdot 10^{-4}$
	7.61 < pH < 7.92	$(9 \pm 2) \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Val	6.10 < pH < 6.20	$(3.8 \pm 0.6) \cdot 10^{-5}$
	7.35 < pH < 7.50	$(4.2 \pm 0.6) \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Leu	6.08 < pH < 6.11	$(6.7 \pm 0.5) \cdot 10^{-5}$
	7.59 < pH < 7.85	$(9 \pm 1) \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Ile	6.02 < pH < 6.10	$(4.0 \pm 0.4) \cdot 10^{-5}$
	7.28 < pH < 7.49	$(5 \pm 1) \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Tle	6.05 < pH < 6.15	$(2.7 \pm 0.7) \cdot 10^{-5}$
	7.06 < pH < 7.34	$(2 \pm 1) \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Thr	6.07 < pH < 6.15	$(6 \pm 1) \cdot 10^{-5}$
	6.98 < pH < 7.16	$(9.7 \pm 0.2) \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Hse	6.06 < pH < 6.13	$(3 \pm 1) \cdot 10^{-5}$
	7.57 < pH < 7.87	$(7 \pm 1) \cdot 10^{-5}$

5.1.5. Influencia del disolvente.

La disminución en la polaridad del disolvente produce un incremento en la constante de velocidad, lo que ha sido comprobado empleando mezclas etanol / agua en las que se incrementaba la proporción de alcohol. Un ejemplo de este comportamiento se muestra en la Figura 5 para el caso de la (N-Cl)-Ile.

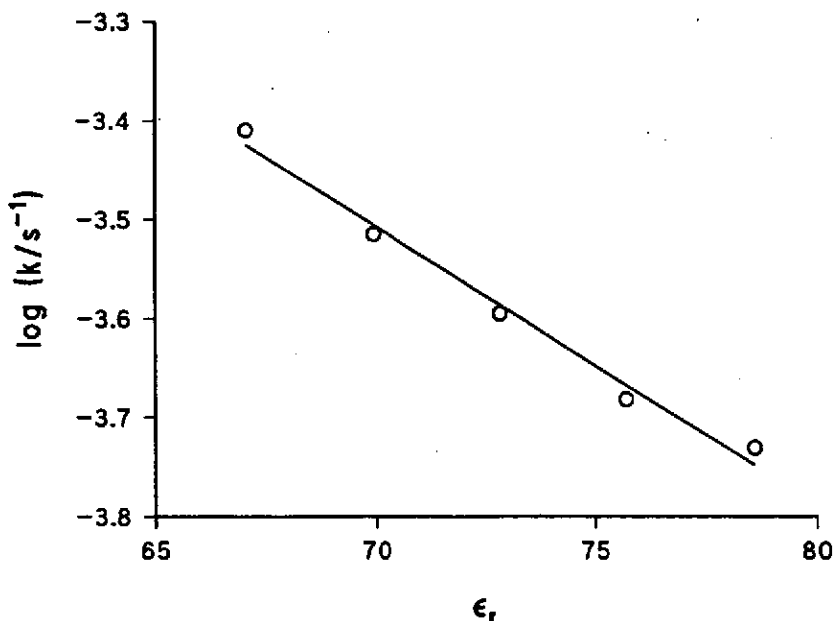


Figura 5: influencia de la polaridad del medio sobre la descomposición de (N-Cl)-Ile. $[(N-Cl)\text{-Ile}] = [Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $\text{pH} = 7$, $T = 298.0 \text{ K}$.

5.1.6. Influencia de la temperatura.

En todos los casos se observa un comportamiento de acuerdo con la Ley de Arrhenius, lo que ha permitido calcular las energías de activación para el proceso. Un ejemplo de este comportamiento para el caso de la (N-Cl)-Ile se muestra en la Figura 6.

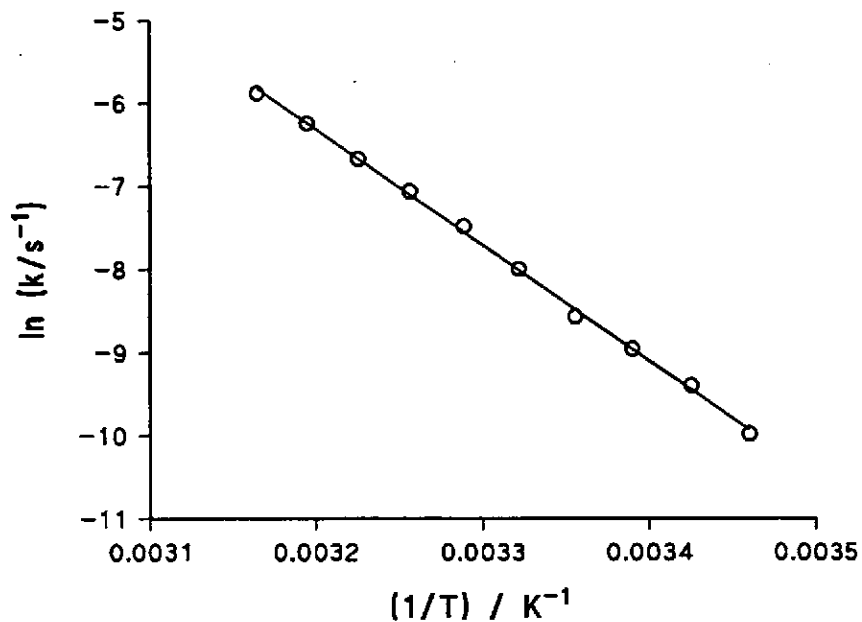
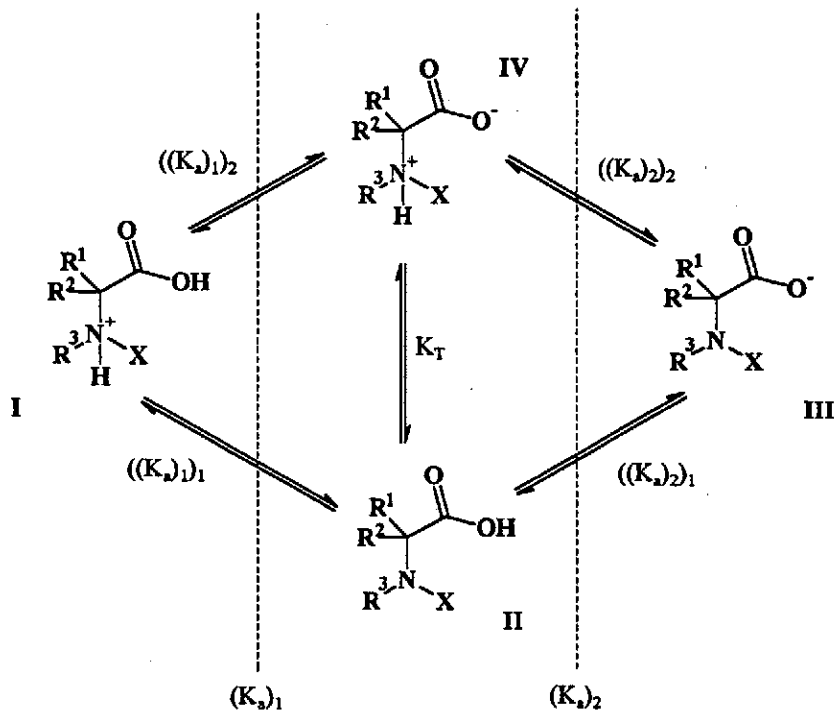


Figura 6: influencia de la temperatura sobre la descomposición de (N-Cl)-Ile.
[(N-Cl)-Ile] = [Ile] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $\text{pH} \approx 7$.

5.2. Discusión del mecanismo.

Como paso previo a la discusión detallada del mecanismo de reacción es preciso aclarar cuál o cuáles de las posibles especies de (N-X)- α -aminoácido participan en el proceso. Para ello deben considerarse los equilibrios de ionización de los (N-X)- α -aminoácidos mostrados en el Esquema 1:



Esquema 1: posibles equilibrios de ionización para un (N-X)- α -aminoácidos.

donde $(K_a)_1$ y $(K_a)_2$ son la primera y la segunda constantes de ionización macroscópicas, $((K_a)_1)_1$, $((K_a)_1)_2$, $((K_a)_2)_1$ y $((K_a)_2)_2$ corresponden a los cuatro equilibrios de ionización microscópicos existentes -dos por cada equilibrio macroscópico-, y K_T es la constante del equilibrio de tautomería. El esquema es similar al presentado en el capítulo anterior para el caso de la ionización de α -aminoácidos y las constantes microscópicas se pueden estimar, en principio, empleando los mismos métodos allí descritos.

De acuerdo con el mecanismo planteado, la etapa determinante de la velocidad de reacción es la descarboxilación, ya que las reacciones de hidrólisis de

azometinas son muy rápidas¹¹.

La concentración de las distintas especies I, II, III y IV puede expresarse como función de la acidez del medio, las constantes de equilibrio (K_a)₁, (K_a)₂, K_T y la concentración analítica de (N-X)-aminoácido del siguiente modo:

$$[I] = \frac{[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{1 + \frac{(K_a)_1}{[H^+]} + \frac{(K_a)_1(K_a)_2}{[H^+]^2}}$$

$$[II] = \frac{[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{K_2}{[H^+]}\right) \cdot (1 + K_T)}$$

$$[III] = \frac{[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{1 + \frac{[H^+]}{(K_a)_2} + \frac{[H^+]^2}{(K_a)_1(K_a)_2}}$$

$$[IV] = \frac{K_T \cdot [(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{K_2}{[H^+]}\right) \cdot (1 + K_T)}$$

$$[II] + [IV] = \frac{[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{K_2}{[H^+]}\right)}$$

Desafortunadamente, se desconocen los valores de las constantes (K_a)₁, (K_a)₂ y K_T para los (N-X)- α -aminoácidos, por lo que no es inmediato el decidir cuál o cuáles de ellas participan en la reacción. Sin embargo, cuando $\text{pH} > 10^2 \cdot (\text{p}K_a)_{\text{carboxilo}}$ las especies I y II no se pueden hallar en una proporción significativa. Por otro lado, ha sido establecido para compuestos similares^{12,13} que la sustitución de un H del grupo amino por un halógeno al pasar al (N-X)-amino supone un fuerte aumento de la acidez del compuesto en cuestión, disminuyendo

notablemente el pK_a de este grupo, hasta diez unidades en el caso de los (N-Cl)-aminoácidos (*vide supra*). Si consideramos un descenso de 8 unidades en el $(pK_a)_2$ de un α -aminoácido, acorde tanto con lo concluido anteriormente a partir de la constancia del coeficiente de absorptividad molar como con lo observado para otros compuestos nitrogenados, la especie IV también debe hallarse en una concentración despreciable en las condiciones consideradas. De este modo, la especie implicada en la reacción de fragmentación debe ser la III, es decir, el anión carboxilato del (N-X)- α -aminoácido y la ecuación de velocidad se convierte en:

$$v = k_{\text{fragmentación}} [III] = \frac{k_{\text{fragmentación}}}{1 + \frac{[H^+]}{K_2} + \frac{[H^+]^2}{K_1 \cdot K_2}} \{ (N-X) - \alpha - \text{aminoácido} \}_0$$

Dado que en estas condiciones $[H^+] \ll (K_a)_1$, y $[H^+] \ll (K_a)_2$, la expresión anterior se simplifica, obteniéndose:

$$v = k_{\text{fragmentación}} \{ (N-X) - \alpha - \text{aminoácido} \}_0$$

y por tanto la constante de velocidad observada resulta ser:

$$k_{\text{observada}} = k_{\text{fragmentación}} = k_{\text{unimolecular}}$$

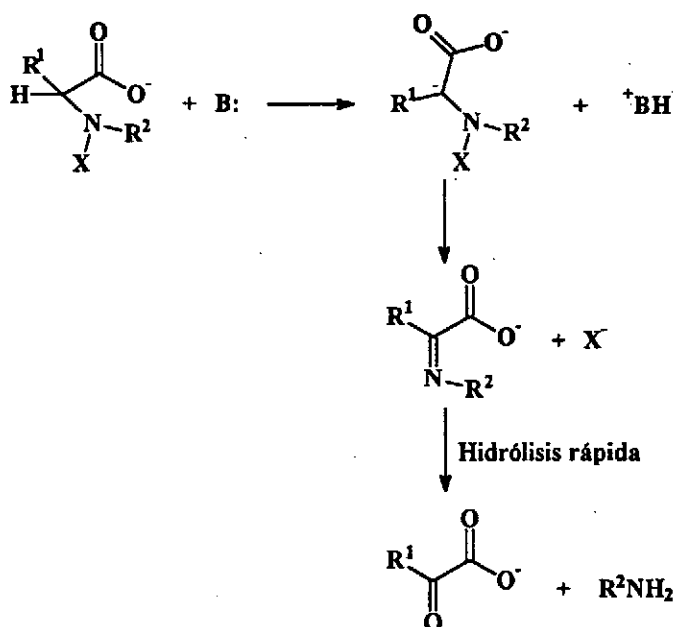
tanto en el caso de los N-Cl como en el de los N-Br- α -aminoácidos.

Por otra parte, si las especies I, II o IV estuviesen implicadas en el mecanismo de reacción, se obtendría una dependencia compleja con el pH, contrariamente a lo observado. Los hechos hasta aquí expuestos vienen a ratificar lo concluido anteriormente respecto al posible valor de $(pK_a)_1$.

De este modo, las constantes recogidas en la Tabla 4 corresponden a la fragmentación unimolecular de los aniones de los diversos (N-X)- α -aminoácidos.

Se ha comprobado también que la estereoquímica del C₂^α, cuando es centro quiral, no afecta al proceso de descomposición, observándose la misma constante de velocidad para los isómeros D y L y para la mezcla racémica de ambos, como se observa en la Tabla 4 para el caso de (D)-Pro, (L)-Pro y (D,L)-Pro.

Se discuten a continuación diversos mecanismos a través de los cuales podría transcurrir la reacción de descomposición de los (N-X)- α -aminoácidos.



Esquema 2: mecanismo de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos vía abstracción de un protón del C₂ con formación de un carbanión.

El mecanismo vía abstracción de un protón del C₂ con formación de un carbanión (Esquema 2) puede descartarse sobre la base de los productos de reacción obtenidos (aldehidos o cetonas en lugar de los α -cetoácidos que corresponderían a este proceso de desprotonación) y de la no influencia del pH sobre la constante de velocidad, que implica ausencia de catálisis específica en las

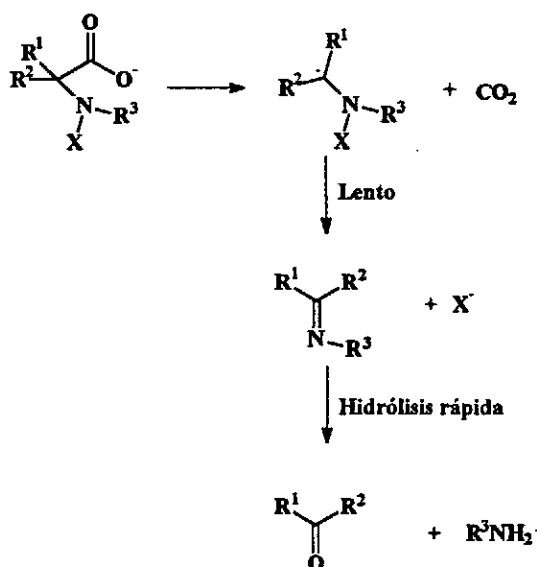
* Debe señalarse que aunque para designar a los compuestos se ha optado aquí por el término " α -aminoácido" por motivos históricos, los distintos átomos se nombrarán según la nomenclatura IUPAC. Así: C₂ = C _{α} .

El mecanismo vía descarboxilación lenta con formación de un carbanión (Esquema 3) no puede darse dado que el aumento de sustitución en el C₂ con grupos alquilo (malos dadores de carga) produce un incremento en la constante de velocidad de descomposición $-k_{\text{obs}}(\text{N-Cl-Gly}) < k_{\text{obs}}(\text{N-Cl-Ala}) < k(\text{N-Cl-Aib})$ -, lo que es contrario a la secuencia de estabilidad de los correspondientes carbaniones, que son más inestables cuanto más sustituidos con grupos de estas características.

El mecanismo vía descarboxilación con formación de un carbanión y posterior deshalogenación lenta (Esquema 4) puede también rechazarse, dado que la constante de velocidad obtenida a partir de la medida de la evolución de dióxido de carbono y la obtenida a partir de la medida del incremento en la concentración de iones cloruro no se diferencian, como se puede comprobar en la Tabla 7:

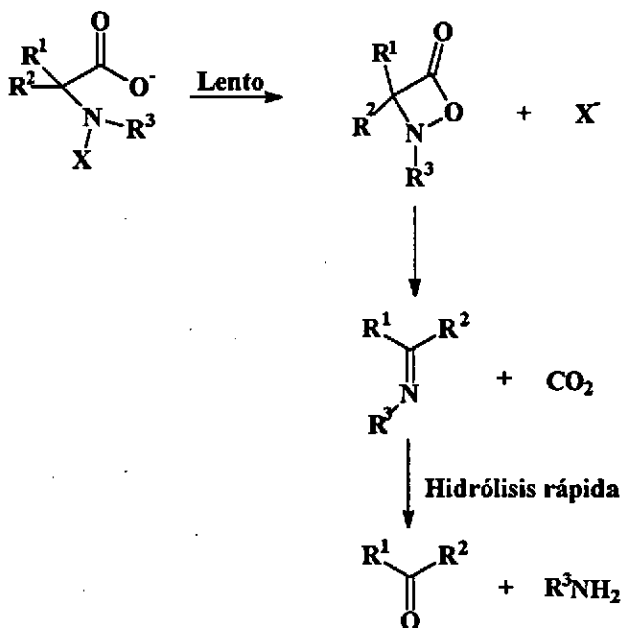
Tabla 7: constantes de velocidad obtenidas¹⁵ a partir de la generación de CO₂ y Cl⁻. pH = 7, T = 298.0 K.

(N-Cl)- α -aminoácido	$k_{\text{descarboxilación}} / \text{s}^{-1}$	$k_{\text{decloración}} / \text{s}^{-1}$
(N-Cl)-Sar	$8.33 \cdot 10^{-5}$	$8.33 \cdot 10^{-5}$
(N-Cl)-Ala	$2.50 \cdot 10^{-4}$	$2.33 \cdot 10^{-4}$



Esquema 4: mecanismo de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos vía descarboxilación con formación de un carbanión y deshalogenación lenta.

Se podría considerar la formación de (1,2)-oxazetidín-4-onas como intermedios (Esquema 5), pero los efectos de los sustituyentes no serían los esperados, dado que el nitrógeno debería estar más afectado por la donación de carga que el C₂. Este sería un proceso 4-exo-tet de cierre de anillo que estaría favorecido, de acuerdo con las Reglas de Baldwin para este tipo de procesos¹⁶, por lo que la vía intramolecular debe estar desfavorecida, tal vez debido a la seria distorsión de ángulos de enlace y distancias de enlace (especialmente aquellas en las que están implicados los átomos N, C₁ y C₂) que se precisaría para alcanzar la configuración estereoquímica más conveniente para el cierre del anillo, así como debido a la importante tensión^b que existiría en el estado de transición.



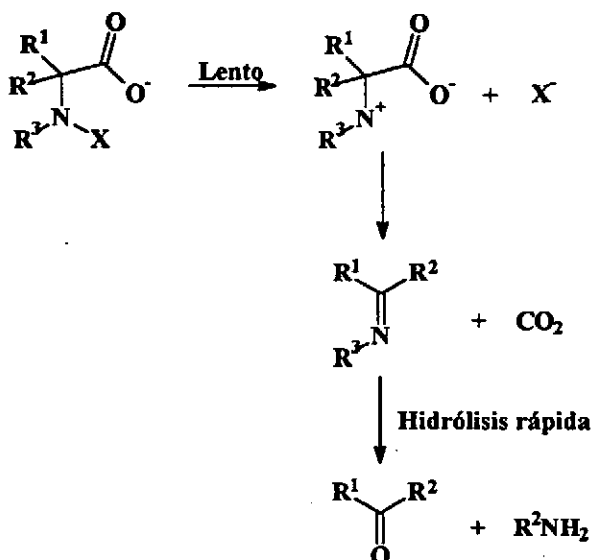
Esquema 5: mecanismo de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos vía formación de una (1,2)-oxazetidín-4-ona intermedia.

El mecanismo vía formación de un ión nitrenio intermedio (Esquema 6) ha sido considerado como una posible explicación para ciertos resultados paradójicos

^b Se empleará el término "tensión" como castellanización del inglés "strain".

observados en los procesos de descomposición de (N-Cl)- α -aminoácidos¹⁷. Estos resultados se pueden resumir en los siguientes puntos:

i) En la bibliografía se encuentran datos contradictorios para algunas constantes de velocidad de descomposición de (N-Cl)- α -aminoácidos, como se puede observar en la Tabla 4.



Esquema 6: mecanismo de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos vía formación de un ión nitrenio intermedio.

Este hecho es especialmente relevante en el caso de la (N-Cl)-Gly dado que esta constante se ha tomado habitualmente como referencia para estudiar el mecanismo de la reacción. Los valores disponibles para (N-Cl)-Gly oscilan entre $4.2 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ y $1.67 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, mientras que otros autores han optado por calificar los datos como "no consistentes" con un orden uno. El seguimiento de la reacción por velocidades iniciales conduce a un valor $k_{\text{obs}} = 3.4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, mientras que siguiéndola durante 100 horas se ha obtenido $k_{\text{obs}} = 4.3 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$.

ii) Un grupo débilmente dador de carga, como es el metilo, produce un incremento de 30 a 40 veces en la constante de velocidad de reacción, muy superior al incremento de 2 a 10 veces producido por el cambio de nucleófilo de Cl a Br. Por otra parte, los sustituyentes más allá del C_2 no muestran ningún tipo

de efecto sobre la velocidad de reacción.

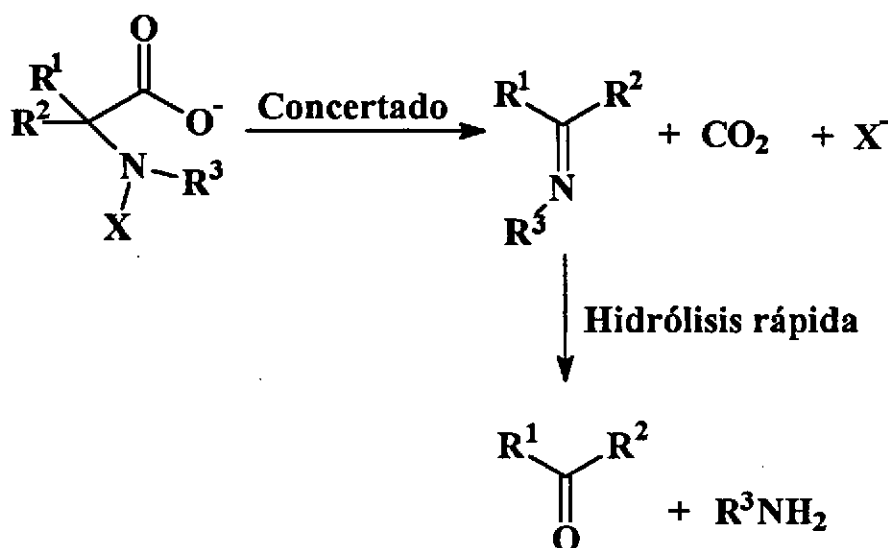
iii) Los estudios disponibles sobre los productos de reacción muestran rendimientos no cuantitativos e incluso, en algunos casos, muy bajos (*vide supra*, Cap. 3). A este respecto puede señalarse el 15% de 2-Me-Butiraldehído encontrado por Nweke y Scully¹⁸ al cabo de 30 minutos del comienzo de la descomposición de la (N-Cl)-Ile, cuando debería ser alrededor de un 30%.

iv) Ogata *et al.*¹⁹ han observado que la reacción de descomposición de los (N-Cl)-aminoácidos se acelera cuando son irradiados con radiación UV. Los iones nitrenio, que han sido propuestos como intermedios de reacción en procesos similares^{20,21}, disponen de un par de electrones no enlazantes y con sus espines electrónicos apareados, *i.e.*: es un estado singlete. Si el tiempo de vida del ión nitrenio es suficiente, podría tener lugar una transición singlete-triplete, produciéndose una especie nitrenio triplete, con los espines electrónicos desapareados. El estado fundamental triplete 3B_1 es lineal o cuasi-lineal y $45 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ más estable que el estado singlete 1A_1 , para el caso del ión nitrenio NH_2^+ . Si se produjese esta transición, el triplete, muy reactivo, podría abstraer átomos de hidrógeno, dando lugar a diversas sustancias, lo que sería una posible explicación para los bajos rendimientos obtenidos en algunos casos y para las observaciones de Ogata (la radiación UV podría favorecer tanto la formación de los iones nitrenio como la mencionada transición singlete-triplete).

No obstante, el pequeño efecto observado para el cambio de nucleófilo (Cl por Br), junto los pequeños efectos producidos por otros sustituyentes tanto en el N como en el C₂, todos ellos típicos de reacciones concertadas, nos permiten descartar la posibilidad de que la reacción transcurra vía formación de un ión nitrenio, al menos de un modo mayoritario. No es totalmente descartable que una pequeña proporción de la reacción tenga lugar a través de este mecanismo, o incluso que este pueda hacerse importante bajo la influencia de la radiación UV. De hecho, estudios teóricos recientes²² en fase gas han mostrado que si bien en el estado fundamental se encuentra una única estructura de transición, en el estado triplete se encuentran dos, una de las cuales corresponde a un proceso por pasos con formación de un ión nitrenio intermedio.

Teniendo en cuenta lo expuesto, se concluye que el mecanismo de reacción

es el que se presenta en el Esquema 7: una fragmentación de Grob concertada.



Esquema 7: mecanismo de fragmentación concertada de (N-X)- α -aminoácidos.

El comportamiento anómalo encontrado con la (N-X)-Gly (*vide supra*) puede explicarse teniendo en cuenta la interferencia del proceso anteriormente mencionado de catálisis general básica, de tal modo que la constante de velocidad observada para este compuesto incluye en parte el proceso de (1,2)-eliminación. El efecto isotópico de deuterio para el proceso $A_{sh}D_HD_N$ es elevado²³, de modo que las constantes catalíticas para (N-X)-[²H₄]-Gly son menores que en el caso de la (N-X)-Gly. Dado que la reacción de fragmentación no debería mostrar efecto isotópico primario ni secundario apreciables, el valor de la constante de fragmentación para la (N-X)-[²H₄]-Gly debería ser el mismo que el de la (N-Cl)-gly. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que considerando las constantes catalíticas obtenidas para H₂PO₄⁻ y HPO₄²⁻ y el valor de $k_{obs} = 4.3 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ obtenido para la (N-Cl)-Gly se puede estimar una constante de fragmentación para la (N-Cl)-Gly que es similar a la obtenida para (N-Cl)-[²H₄]-Gly. No ha sido posible obtener la constante de velocidad de fragmentación para la (N-Br)-Gly ni para la (N-Br)-[²H₄]-Gly, lo que puede ser explicado por el hecho de que las constantes catalíticas para el proceso de (1,2)-eliminación en el caso de los (N-Br)- α -aminoácidos son mayores que las de

los (N-Cl)- α -aminoácidos²⁴, produciéndose una seria interferencia del proceso de eliminación en el de fragmentación. Teniendo en cuenta lo expuesto, podemos concluir que el problema existente con las constantes de fragmentación de la (N-X)-Gly es la existencia de dos vías de reacción competitivas: fragmentación y (1,2)-eliminación. Por tanto, a efectos de discutir el mecanismo de reacción, se usará la constante de fragmentación de la (N-Cl)-[²H₄]-Gly en lugar de la de la (N-Cl)-Gly.

Las constantes de fragmentación observadas corresponden a la etapa elemental de la reacción y ya que con todos los sustratos se ha observado un comportamiento tipo Arrhenius, pueden calcularse los parámetros de activación de acuerdo con la formulación termodinámica de Wynne-Jones-Eyring para la teoría convencional del estado de transición²⁵:

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \cdot e^{\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, T la temperatura, h la constante de Planck y R la constante universal de los gases. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8. Destacan los valores elevados y positivos de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger , que son del mismo orden para (N-Cl)- y (N-Br)- α -aminoácidos e indicativos de un estado de transición más desordenado que los reactivos, lo que está de acuerdo con el comportamiento esperado para una fragmentación unimolecular. Las pequeñas variaciones entre sustratos son características de un mecanismo concertado.

Un comportamiento similar -al menos en signos y tendencias- podría darse si la reacción tuviese lugar vía formación de un ión nitrenio intermedio, mientras que si ocurriese con formación de una (1,2)-oxazetidín-4-ona intermedia sería de esperar que $\Delta S^\ddagger < 0$.

El análisis de los parámetros termodinámicos muestra una clara relación isocinética. La relación isocinética, el efecto de compensación y las relaciones entalpía-entropía son correlaciones muy conocidas²⁶. Aunque su significado físico ha sido cuestionado con frecuencia^{27,28}, todas estas relaciones se han usado muy a menudo para justificar el hecho de que reacciones de compuestos estrechamente relacionados tienen lugar a través del mismo tipo de mecanismo²⁹.

Tabla 8: energías y parámetros de activación para la fragmentación de diversos (N-X)- α -aminoácidos.

(N-X)-Aminoácido	E_a /kJ·mol ⁻¹		ΔH^\ddagger /kJ·mol ⁻¹		ΔS^\ddagger /J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹	
	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br
Sar	138.5±0.8	127±3	135.7±0.8 (115±2) ⁵	125±3	94±2 (61±1) ⁵	97±3
Ac. Iminodiacético	107±5		105±5		35±2	
N-Ph-Gly	54±2		51±2		-148±25	
Ala	115.3±0.7 (100.4) ³⁰	100±7 (109.6±0.6) ⁷	113.0±0.7 (107±2) ⁵	97±7 (107.1±0.6) ⁷	67±1 (45±1) ⁵	50±5 (58±2) ⁷
N-Me-Ala	103±6	103.2±0.9	101±6	100.7±0.8	55±4	69.3±0.6
Aib	106.4±0.8	98±1 (111.3±0.6) ⁷	103.9±0.8 (92±4) ¹	95±1 (108.8±0.6) ⁷	69±2 (30±2) ¹	60±1 (102±2) ⁷

(N-X)-Aminoácido	$E_a/kJ \cdot mol^{-1}$		$\Delta H^\ddagger/kJ \cdot mol^{-1}$		$\Delta S^\ddagger/J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	
	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br
N-Me-Aib	100.6 ± 0.2	97.8 ± 0.7	98.1 ± 0.2	95.2 ± 0.8	79.3 ± 0.5	85 ± 7
Abu	113.9 ± 0.6	(112 ± 1) ⁷	111.5 ± 0.6	(109 ± 1) ⁷	64.0 ± 0.5	(68 ± 6) ⁷
Apr	116.9 ± 0.7	(113.5 ± 0.8) ⁷	114.4 ± 0.7	(111.0 ± 0.8) ⁷	72 ± 1	(72 ± 2) ⁷
Val	113 ± 2		111 ± 2		57 ± 4	
N-Me-Val	111.8 ± 0.6		109.3 ± 0.6		83.5 ± 0.5	
Ahx	145 ± 2	(110.7 ± 0.9) ⁷	142 ± 2	(108.2 ± 0.9) ⁷	126 ± 3	(63 ± 3) ⁷
Leu	111 ± 2 (123.2) ³¹		109 ± 2 (120.7) ³⁰		52 ± 2 (92.97) ³⁰	
Ile	115.9 ± 0.5		113.4 ± 0.5		65 ± 1	
Tle	148.2 ± 0.2		145.6 ± 0.2		134.2 ± 0.7	
Aoc	104 ± 2		103 ± 2		39 ± 2	

(N-X)-Aminoácido	E_a /kJ·mol ⁻¹		ΔH^\ddagger /kJ·mol ⁻¹		ΔS^\ddagger /J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹	
	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br
Ser	120 ± 3	(98.7 ± 0.4) ⁷	117 ± 3	(96.1 ± 0.4) ⁷	86 ± 3	(24 ± 3) ⁷
	(118) ³²		(116) ³¹		(110) ³¹	
Hse	135 ± 6		132 ± 6		97 ± 6	
	(106 ± 4) ³³		(103 ± 4) ³²		(30 ± 2) ³²	
Thr	(124.3 ± 0.9) ³³		(126 ± 2) ³³		(139.2) ³³	
Glu	112.6 ± 0.5		110.2 ± 0.5		62.0 ± 0.4	
	(122.5 ± 1) ³⁴	(96 ± 1) ⁷	(119.5 ± 0.4) ³³	(94 ± 1) ⁷	(125.0) ³³	(18 ± 5) ⁷
Arg	113 ± 2		110 ± 2		60 ± 3	
Lys	110 ± 3		107 ± 3		50 ± 2	
	(112 ± 1) ³³		(110 ± 2) ³³		(87.6) ³³	
Phe	117 ± 3		114 ± 3		73 ± 3	

(N-X)-Aminoácido	$E_a/kJ \cdot mol^{-1}$		$\Delta H^\ddagger/kJ \cdot mol^{-1}$		$\Delta S^\ddagger/J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	
	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br	N-Cl	N-Br
Pro		$(107 \pm 1)^2$		$(104 \pm 1)^2$		$(73 \pm 4)^2$
Pro-OH	$(81)^{35}$		$(79)^{34}$		$(-23)^{34}$	
Acpsc	$(77.4)^{34}$		$(75)^{34}$		$(-33)^{34}$	
Acpsc	108 ± 5		106 ± 5		72 ± 5	
Achxc	103.1 ± 0.5		100.6 ± 0.5		73.5 ± 0.4	

De acuerdo con la teoría del estado de transición:

$$T \cdot \Delta S^\ddagger = -\Delta G^\ddagger + \Delta H^\ddagger$$

por lo que una representación de $T \cdot \Delta S^\ddagger$ frente a ΔH^\ddagger debería ser una línea recta de pendiente 1. Sin embargo, este no es el comportamiento habitual, siendo más frecuente³⁶ una relación del tipo:

$$\Delta H^\ddagger = \Delta E^0 + \beta \cdot \Delta S^\ddagger$$

donde:

$$\beta = \frac{\rho_1 + \lambda \cdot T_1}{\lambda}$$

$$\lambda = \frac{\rho_1 - \rho_2}{T_2 - T_1}$$

β es la temperatura isocinética, característica para una serie de reacciones que transcurren a través del mismo tipo de mecanismo, ρ es una constante de Hammett, típica de cada reacción y dependiente de la temperatura, y ΔE^0 es un parámetro energético que es próximo a ΔG^\ddagger cuando β es cercano a la temperatura de trabajo.

Las relaciones lineales entre el logaritmo del factor preexponencial de Arrhenius y la energía de activación, o entre ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger son con mucha frecuencia artificiosas debido al método de evaluación de estos parámetros⁵⁴, dado que ambos valores se obtienen a partir de la misma serie de datos y no son estadísticamente independientes. Para resolver este problema Exner^{37,38}, sugiere representar sobre la misma gráfica las distintas series de datos ($\ln k$) *versus* ($1/T$) de tal modo que:

$$\ln(k_{i,j}) = \ln(k_{\text{isocinética}}) - E_{a,i} \left(\frac{1}{R \cdot T_{i,j}} - \frac{1}{R \cdot T_{\text{isocinética}}} \right)$$

donde "i" se refiere a los distintos puntos experimentales correspondientes a cada sustrato "j". En estas representaciones se observa que cuando existe efecto isocinético todas las rectas se cortan en el mismo punto, que corresponde a la

temperatura isocinética.

La existencia de efecto isocinético implica que las perturbaciones inducidas por los sustituyentes en la energía libre de activación son pequeñas, lo cual es requisito fundamental para que se pueda aplicar, por ejemplo, el formalismo implícito en los diagramas de More O'Ferrall.

Cuando se analizan la correlación entalpía-entropía o la relación isocinética para la fragmentación de Grob de (N-X)- α -aminoácidos, se observan algunas desviaciones del comportamiento lineal, mostrado en la Figura 7:

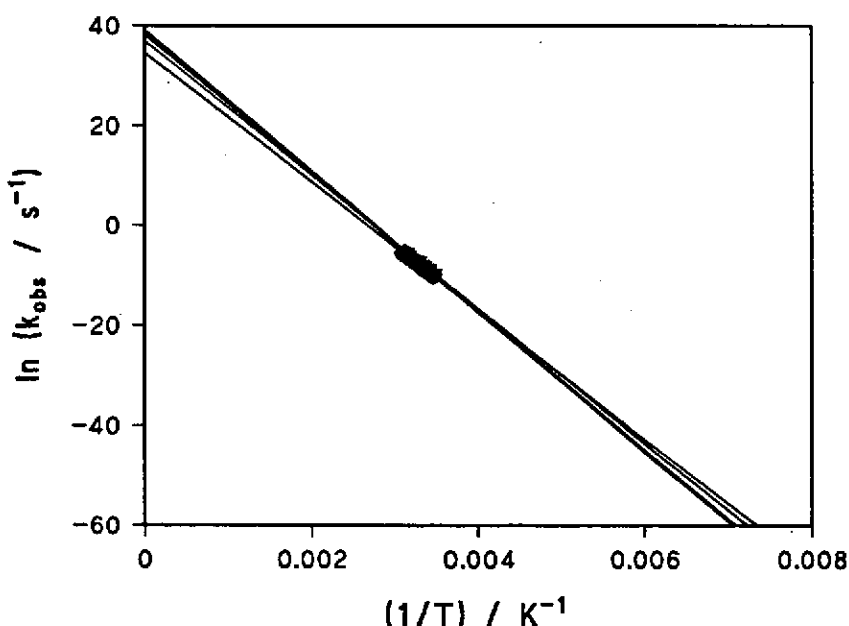


Figura 7: relación isocinética para la fragmentación de Grob de (N-X)- α -aminoácidos con un H en el C_2 y sin sustituyentes en el N.

Se pone de manifiesto la existencia de una relación isocinética, por lo que la correlación entalpía-entropía (Figura 8) es estadísticamente consistente, mostrando que la presencia de sustituyentes próximos a los centros de reacción produce una desviación de la linealidad.

A este respecto, podría pensarse en la existencia de otra correlación entalpía-entropía para los (N-Me),(N-X)- α -aminoácidos -y tal vez en otra para un grupo formado por (N-X)- α -aminoácidos sin H_α y (N-Me),(N-X)- α -aminoácidos sin H_α .

La observación de distintas temperaturas isocinéticas en las relaciones

entalpía-entropía o la presencia de más de un punto de intersección en el plano de Arrhenius en el caso de la relación isocinética podrían estar relacionadas con los cambios que, como se verá, tienen lugar en la estructura del estado de transición como resultado de la introducción de distintos sustituyentes (*vide infra*).

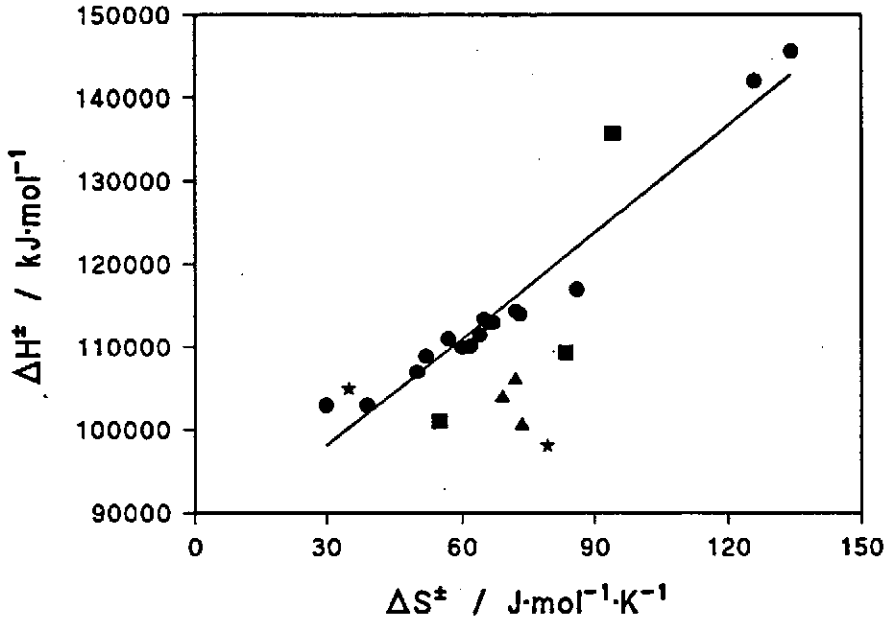


Figura 8: relación $\Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger$. ● (N-X)- α -aa, ■ (N-Me), (N-X)- α -aa, ▲ (N-X)- α -aa sin H_σ , ★ (N-Me), (N-X)- α -aa sin H_σ .

El efecto del disolvente sobre la constante de velocidad en una reacción del tipo de la aquí estudiada responde a una expresión del tipo^{39,40}:

$$\ln k = \ln k_0 + \frac{e^2 \cdot N}{2 \cdot R \cdot T} \left(\frac{1}{\epsilon_r} - 1 \right) \left(\frac{z_R^2}{r_R} - \frac{z_\ddagger^2}{r_\ddagger} \right)$$

donde k es la constante de velocidad del sustrato considerado, k_0 es la de un sustrato de referencia, e es la carga del electrón, N es el número de Avogadro, R es la constante universal de los gases, T es la temperatura, ϵ_r es la constante dieléctrica relativa del disolvente, z_R es la carga del reactivo, z_\ddagger es la carga del estado de transición, r_R es el radio esférico de los reactivos y r_\ddagger es el radio esférico del estado de transición. La influencia observada del disolvente se ajusta

perfectamente a este modelo, como se observa en la Figura 9, lo que ha permitido estimar la diferencia entre los inversos del tamaño de los reactivos y del del estado de transición para diversos (N-X)- α -aminoácidos, diferencias que se muestran en la Tabla 9.

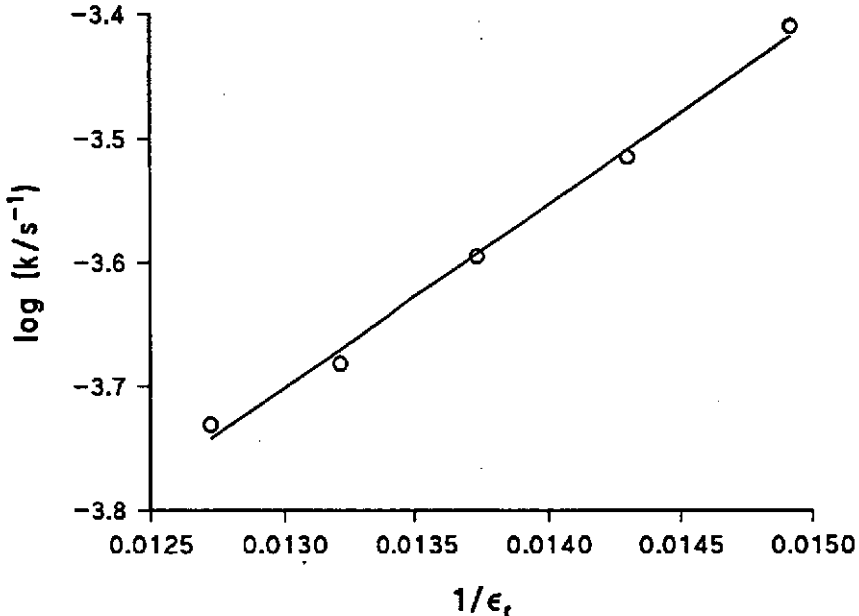


Figura 9: fragmentación de (N-Cl)-Ile, análisis del efecto del disolvente. $[(N-Cl)\text{-Ile}] = [\text{Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $T = 298.0 \text{ K}$.

Como se puede observar, a medida que disminuye la polaridad dentro de una serie homóloga de disolventes, la diferencia entre los inversos de los radios de los estados de transición se hace más pequeña, es decir: el estado de transición se hace más pequeño cuando el disolvente es menos polar, lo que se puede explicar sobre la base del carácter iónico del estado de transición (dado que los reactivos también están cargados), que estará más solvatado cuanto más polar sea el disolvente. De modo similar se observa que el tamaño del estado de transición aumenta con el de la cadena alquílica y que es alrededor de un 30% más grande en el caso de los (N-Br)-compuestos.

Tabla 9: diferencias entre los inversos de los radios de los estados de transición para diversos (N-X)- α -aminoácidos.

(N-X)- α -aminoácido	$((1/r_R)-(1/r_+)) \cdot 10^{10}$	Disolvente
(N-Cl)-Ala*	8.857	(1,4)-Dioxano
(N-Cl)-Ile	10.924	Etanol
(N-Br)-Ser**	9.522	Metanol
(N-Br)-Ser**	9.005	Etanol
(N-Br)-Ser**	7.160	1-Propanol
(N-Br)-Ser**	9.153	(1,4)-Dioxano
(N-Br)-Glu**	10.703	Etanol
(N-Br)-Ala**	11.441	Etanol
(N-Br)-Abu**	12.917	Etanol
(N-Br)-Apn**	14.246	Etanol

Datos tomados de: * Ref. 9, ** Ref. 7.

El proceso de fragmentación debe depender fundamentalmente de la facilidad con que se produzca el flujo electrónico a través de la molécula para que ésta se pueda reorganizar a los productos, por lo que no son de esperar efectos estéricos de los sustituyentes. Esta hipótesis se confirma cuando se representan las constantes de velocidad obtenidas frente a los parámetros estéricos de Charton^o (similares resultados se alcanzan con otros parámetros estéricos) observando, como se muestra en la Figura 10, que la distribución de los puntos es totalmente aleatoria, no ajustándose a la ecuación propuesta por Charton⁴¹:

^o Se han escogido los parámetros de Charton para analizar el efecto estérico por haber sido obtenidos originalmente de un modo mucho más conveniente al sistema objeto de estudio que otros parámetros también disponibles.

$$\log k = h + \psi \cdot v$$

donde v representa los parámetros de Charton⁴², definidos sobre la base de los radios de Van der Waals de los sustituyentes de acuerdo con la ecuación:

$$v_x = r_{vX} - r_{vH}$$

donde v_x es el parámetro de Charton para cada sustituyente, r_{vX} es el radio de Van der Waals del grupo X y r_{vH} es el radio de Van der Waals del átomo de hidrógeno. En el caso de que los sustituyentes sean tetraédricos como el metilo o el tert-butilo, se emplean para la definición sus radios de Van der Waals mínimos⁴³.

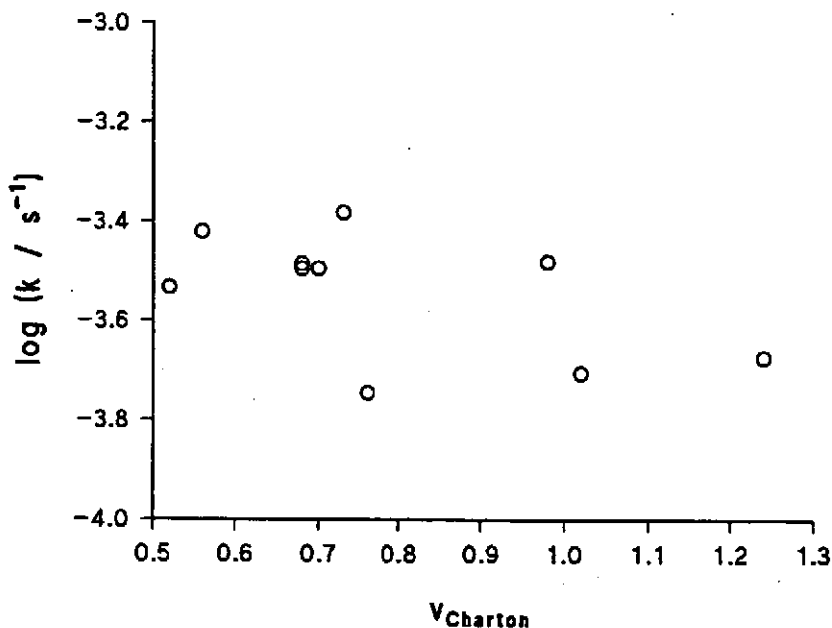


Figura 10: análisis del efecto estérico en la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos de acuerdo con la ecuación de Charton.

La influencia de un grupo metilo sobre la constante de velocidad, tanto cuando éste es un sustituyente sobre el C_2 como cuando lo es sobre el N se resume en las Tablas 10 y 11.

Se observa que el cambio de -H por $-CH_3$ en el C_2 y en el N incrementa la constante de velocidad de fragmentación, siendo más importante el efecto observado para el compuesto sustituido en el C_2 que para el sustituido en el N.

Tabla 10: constantes de fragmentación relativas para distintos (N-Cl)- α -aminoácidos (expresadas como k_{N-Cl}^1/k_{N-Cl}^2).

		k_{N-Cl}^1 / s^{-1}				
		Ala	Aib	Sar	N-Me-Ala	N-Me-Aib
k_{N-Cl}^2 / s^{-1}	[2H_4]-Gly	127	6522	30	4348	---
	Ala	1	51	0.2	34	1901
	Aib	---	1	---	0.7	37
	N-Me-Ala	0.03	1.5	0.007	1	56

Tabla 11: constantes de fragmentación relativas para distintos (N-Br)- α -aminoácidos (expresadas como k_{N-Br}^1/k_{N-Br}^2).

		k_{N-Br}^1 / s^{-1}			
		Aib	Sar	N-Me-Ala	N-Me-Aib
k_{N-Br}^2 / s^{-1}	Ala	102	0.1	49	4233
	Aib	1	---	0.5	42
	N-Me-Ala	2	0.002	1	86

El hecho de que cuando se introducen dos sustituyentes iguales sobre el C_2 sea el primero de ellos el que tiene mayor influencia sobre la constante de velocidad también es relevante: el cambio de (N-X)-Gly a (N-X)-Ala tiene mayor influencia sobre la constante de velocidad que el cambio de (N-X)-Ala a (N-X)-Aib. Dado que el metilo es un dador de carga muy débil, se puede concluir que ambos centros de reacción son bastante sensibles a los cambios en la densidad electrónica de carga.

Los valores del parámetro de reactividad ρ obtenidos a partir de las correlaciones estructura-reactividad para la influencia de diversos grupos alquílicos sobre el C_2 y sobre el N se muestran en la Tabla 12. Para la correlación se ha

empleado el parámetro estructural σ^* , tomando los valores de las compilaciones de Hansch y Leo⁴⁴ y Exner⁴⁵.

Tabla 12: valores de ρ obtenidos a partir de correlaciones estructura-reactividad para la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos.

	ρ	
	C ₂	N
N-Cl	-3.9 ± 0.2	-2.1 ± 0.6
N-Br	-4.1	-1.9

Al efecto inductivo se le asignan dos componentes sobre el centro de reacción⁴⁶: un efecto a través de los enlaces y un efecto electrostático a través del espacio (también llamado efecto de campo). A pesar de los grandes esfuerzos de algunos autores⁴⁷, no ha sido posible hasta el momento separar dichos efectos, aunque parece que cuando los sustituyentes están relativamente alejados del centro de reacción el efecto de campo es el predominante⁴⁸. El hecho de que cuando hay dos sustituyentes iguales en el C₂ el efecto del primero sea el mayor parece apuntar hacia la existencia de un importante efecto a través de los enlaces en la fragmentación de Grob, mientras que se puede descartar un efecto a través del espacio dado que cuando se intenta realizar una correlación estructura-reactividad para los sustituyentes que se encuentran en posiciones más alejadas que el C₂ se obtiene una nube de puntos distribuidos de modo aleatorio, al menos con los parámetros estructurales disponibles en la actualidad. Esta conclusión explica uno de los posibles apoyos a la idea de que el mecanismo transcurriese vía ión nitrenio.

Los valores obtenidos para ρ indican que tanto el C₂ como el N actúan como centros electrofílicos, aceptando carga eléctrica. Los valores de ρ_{C_2} , así como los de ρ_N están de acuerdo con los encontrados en la bibliografía para procesos similares. Dado que $\rho_{C_2}(\text{N-Br}) \sim \rho_{C_2}(\text{N-Cl})$ y que $\rho_N(\text{N-Br}) \sim \rho_N(\text{N-Cl})$, se puede concluir que los procesos de ruptura de los enlaces C₁-C₂ y N-X no son demasiado

sensibles al cambio de nucleóforo. El hecho de que $\rho_{C_2} > \rho_N$ permite pensar que la rotura del enlace C_1-C_2 está ligeramente adelantada respecto a la rotura del enlace N-X.

La Tabla 13 resume el efecto del nucleóforo sobre la velocidad de reacción. Como se puede apreciar, cuanto mejor es el nucleóforo, más rápida es la fragmentación, esto es: el efecto del cambio de Cl por Br es pequeño.

Tabla 13: efecto del nucleóforo.

Aminoácido	Sar	Ala	N-Me-Ala	Aib	N-Me-Aib
k_{N-Br}/k_{N-Cl}	2	4	6	8	9

Teniendo en cuenta los valores de pK_a de HCl y HBr⁴⁹ se puede estimar un valor de β_n (que es el análogo de β_{10} en las reacciones de eliminación, refiriéndose "n" al nucleóforo) que oscilan entre -0.15 para la (N-X)-Sar hasta -0.45 en el caso del (N-X),(N-Me)-Aib. Dependiendo de las características del estado de transición, β_n puede interpretarse como el grado de rotura del enlace N-X.

Es conveniente hacer una consideración acerca de estas estimaciones de β_n , si el estado de transición está muy alejado del virtual ión nitrenio intermedio^d (o del virtual carbanión intermedio), el efecto perpendicular^e será mucho menos

^d Este intermedio es virtual y no real, dado que se está considerando el mecanismo de reacción concertado. Si en algún momento la reacción concertada se hiciese tan asincrónica que el estado de transición estuviese situado en el límite o más allá ("borderline"), dejaría de ser virtual y pasaría a tener existencia real. El mismo razonamiento se puede aplicar a la otra estructura virtual posible en esta reacción, que es un carbanión.

^e Se hablará de "efectos paralelos" en lugar de "efectos Hammond" y de "efectos perpendiculares" en lugar de "efectos anti-Hammond" para evitar la posible confusión causada por el término "anti-", que parece indicar que el comportamiento va, en ciertos casos, en contra del Principio de Hammond.

importante que el efecto paralelo⁵⁰. De modo similar, si el estado de transición se encuentra muy alejado de sus correspondientes productos o reactivos, el efecto perpendicular será el que se vea reforzado. Esto implica que los valores de β_n (al igual que lo de β o β_p) de una reacción concertada pueden verse muy afectados por las características del estado de transición, de tal modo que es preciso considerarlos muy cuidadosamente.

El hecho de que los efectos de los sustituyentes sean del mismo orden en ambos centros de reacción parece indicar que el proceso no está lejos de ser concertado central. Por otra parte, el efecto de un grupo metilo sobre el nitrógeno es siempre mayor que el del nucleóforo (véanse las Tablas 10, 11 y 13). Por tanto, el estado de transición debe estar bastante alejado del correspondiente al virtual ión nitrenio intermedio mostrando, en cambio, un elevado grado de desarrollo del doble enlace, lo que explica la observación de que un grupo metilo sobre el nitrógeno tiene mayor efecto sobre la constante de velocidad que el cambio de nucleóforo.

Lo expuesto hasta aquí sugiere la existencia de cierta falta de sincronización en la secuencia de ruptura y formación de enlaces del proceso concertado.

Teniendo en cuenta la discusión previa, y de acuerdo con las ideas de Dewar⁵¹, se puede considerar que la fragmentación de Grob de (N-X)- α -aminoácidos es una reacción concertada en dos fases^f en la que la segunda fase (conversión del intermedio virtual en productos) tiene energía de activación cero. De modo similar, los procesos de ruptura y formación de enlaces no ocurren simultáneamente, mostrando cada uno de ellos un grado de desarrollo diferente cuando se alcanza el estado de transición, esto es: este es un proceso concertado asincrónico^{g,52,53}.

Las evidencias expuestas son acordes con el Principio de sincronización no perfecta^{54,55,56}, ya que la constante de velocidad observada aumenta cuando los sustituyentes estabilizan el estado de transición se infiere que la rotura del enlace C₁-C₂ está adelantada respecto a la del N-X.

Es posible localizar el estado de transición de modo aproximado sobre un

^f Se empleará el término "dos fases" en lugar del inglés "two-stage", tratando de no confundirlo con "two-step".

^g Se empleará el término "desajustado" en lugar del inglés "imbalanced".

diagrama de More O'Ferrall⁵⁷, como se muestra en la Figura 11, donde las distancias de enlace se indican de modo estimativo y la zona sombreada representa una localización grosera del estado de transición. Asumiendo esta localización como correcta, el estado de transición sería similar a los productos^h, lo que explicaría el pequeño efecto del cambio de nucleófilo y la falta de precisión de los valores estimados para δ_n , de acuerdo con lo que ya fue apuntado por Bacciochi⁵⁸. Esto también está de acuerdo con la idea de la existencia de un elevado grado de desarrollo del doble enlace en el estado de transición y explica por qué un grupo metilo sobre el nitrógeno muestra más efecto sobre la constante de velocidad que el cambio de nucleófilo.

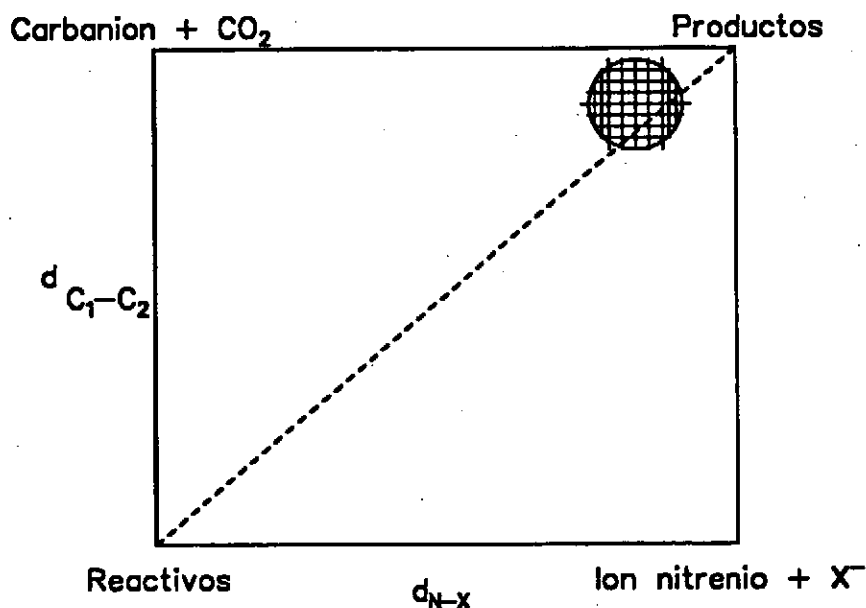


Figura 11: localización aproximada del estado de transición para la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos en un diagrama de More O'Ferrall.

Debe recalcar que este método de localización del estado de transición es sólo una aproximación (sin duda extremadamente útil para la discusión de diversos mecanismos de reacción), dado que en ella no se tiene en cuenta la posibilidad de

^h Se corresponde con el término inglés "product-like".

que exista falta de sincronización entre cada una de las dos coordenadas de reacción mostradas en el diagrama y una tercera que correspondería al grado de desarrollo del doble enlace C=N. Para visualizar también esta coordenada de reacción sería preciso emplear una representación en cuatro dimensiones¹. Dada la dificultad de esta tarea, puede obtenerse una visión aproximada del proceso empleando un diagrama como el que se presenta en la Figura 12.

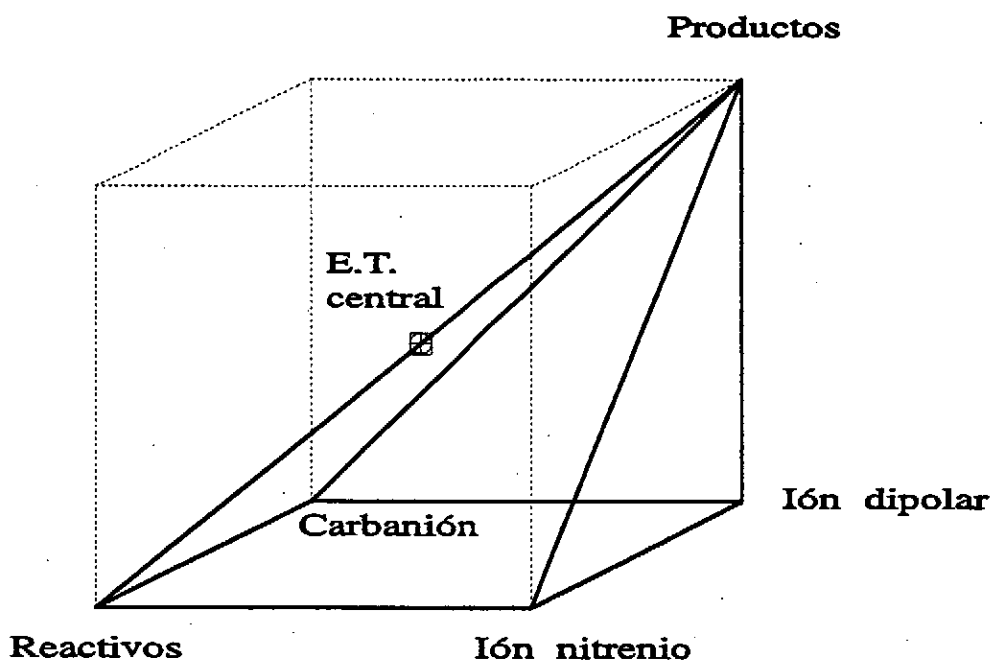
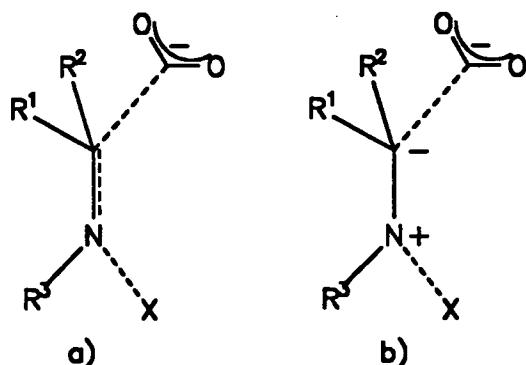


Figura 12: visualización simultánea de la evolución de los tres enlaces implicados en la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos.

donde cada una de las aristas representa una de las distancias de enlace implicadas

¹ En realidad deberían considerarse $(3N-6)$ dimensiones, donde N es el número de átomos de la molécula. Esto puede considerarse desde el punto de vista teórico, pero desde el punto de vista experimental basta, por lo general, con considerar tantas dimensiones como enlaces están implicados en el proceso.

en el proceso de fragmentación^j: C₁-C₂, N-X y C₂-N. Obviamente, no todas las combinaciones posibles de roturas y formaciones de enlace tienen sentido químico, por lo que el cubo inicial, en líneas a trazos, se restringe a la zona limitada por líneas continuas. Si ahora se considera de nuevo el diagrama de More O'Ferrall (Figura 8), se puede observar que la zona sombreada en aquel puede corresponder en este a dos tipos de estructuras para el estado de transición que corresponden, a su vez, a dos secuencias distintas de reacción, mostradas en el Esquema 8.



Esquema 8: posibles secuencias de reacción en la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos.

La estructura a) representa la situación en que el doble enlace C=N se forma a medida que el desarrollo de carga en el C₂ es suficiente, mientras que la b) representa la situación en que los enlaces C₁-C₂ y N-X se rompen antes de que se forme el doble enlace C=N, dando así lugar a un virtual ión dipolar intermedio. Obviamente, es preciso decidir cuál de estas estructuras es la más probable para el estado de transición.

El hecho de que la influencia de un grupo metilo en el nitrógeno sea superior a la del nucleófilo está de acuerdo con la estructura mostrada en el Esquema 8 a), dado que la azometina producto es más estable cuanto más sustituida. Como los

^j Debe señalarse que mientras que el diagrama de More O'Ferrall incluye la energía, éste no lo hace, de modo que en este caso no es adecuado hablar de caminos de reacción, sino más bien de posibles estructuras teóricas para el estado de transición.

efectos de los sustituyentes son más importantes en el C_2 que en el N, se puede concluir que la rotura del enlace C_1-C_2 empieza primero, lo que implicaría una desestabilización del ión dipolar mostrado en el Esquema 8 b) por los grupos dadores de carga en el C_2 . De este modo, se puede descartar la hipótesis de que el estado de transición tenga una estructura similar a la del virtual ión dipolar y concluir que debe ser similar a los productos. Del mismo modo, se concluye que la reacción muestra un perfil de energía "cuesta arriba".

La zona sombreada en la Figura 11 trata de representar una posible localización para el estado de transición de un (N-X)- α -aminoácido no sustituido, *i.e.*: de la (N-X)-Gly. Considerando la posible influencia de los sustituyentes sobre el estado de transición^{59,60,81}, es de esperar que los grupos que estabilicen el virtual carbanión intermedio modificarán el estado de transición haciéndolo más carbaniónico y menos similar a los productos, mientras que los sustituyentes que estabilicen el virtual ión nitrenio intermedio lo harán menos similar a los productos y más similar al ión nitrenio. El hecho de que $\rho_{C_2}(N-Br) \sim \rho_{C_2}(N-Cl)$ está de acuerdo con estas expectativas: la sustitución de Cl por Br lleva a un desplazamiento muy pequeño del estado de transición hacia una posición más próxima a la de un proceso concertado central y sincrónico, siendo este efecto más notable para el caso del (N-X),(N-Me)-Aib que para el de la (N-X)-Sar (Tabla 13) debido al cambio inducido por el grupo metilo sobre la estructura del estado de transición.

Una posibilidad no considerada todavía es que la reacción de fragmentación estuviera limitada por la estereoquímica. Si esto fuese así, cuando el electrógeno y el nucleógeno fuesen antiperiplanares, los orbitales p podrían colapsar fácilmente para formar el doble enlace π de los productos, conduciendo a un estado de transición similar al mostrado en el Esquema 8 a). Si ocurriese lo contrario, es decir: que el electrógeno y el nucleógeno no fuesen antiperiplanares, el estado de transición debería ser similar al mostrado en el Esquema 8 b). Esta hipótesis puede ser fácilmente descartada para los (N-X)- α -aminoácidos considerados hasta aquí en la discusión, dado que todos ellos presentan rotación libre alrededor del enlace C_2-N . Más adelante se considerará el caso de los (N-X)- α -aminoácidos cíclicos, algunos de los cuales no pueden alcanzar la configuración antiperiplanar.

El comportamiento de los (N-X)- α -aminoácidos cíclicos se puede explicar también sobre la base del mecanismo propuesto:

- El Ácido azetidín 2-carboxílico no fragmenta, lo que se puede interpretar como consecuencia directa de la imposibilidad de que se alcance una configuración antiperiplanar entre el enlace N-X y el C₁-C₂, condición que se ha mostrado como necesaria en otros sistemas similares⁶². Este hecho avala la hipótesis de que el doble enlace está muy desarrollado, siendo el estado de transición de la reacción muy parecido a los productos, ya que al no estar los enlaces p en la disposición espacial adecuada, no pueden colapsar con facilidad para dar el doble enlace, inhibiéndose la reacción.

- La (N-X)-Pro y el ácido (N-X)-2-piperidín carboxílico deberían presentar una constante de velocidad similar a la de la (N-X),(N-Me)-Ala, dado que se ha concluido que los sustituyentes no enlazados directamente a los centros de reacción no presentan una influencia apreciable. Sin embargo, mientras la primera muestra el comportamiento esperado, la constante de velocidad obtenida para el segundo es mucho menor de lo previsto. Este comportamiento se puede interpretar sobre la base de la estabilidad de los productos: la (1,2)-deshidropiperidina es menos estable que la (1,2)-deshidropirrolidina, lo que explica la disminución de su constante de velocidad.

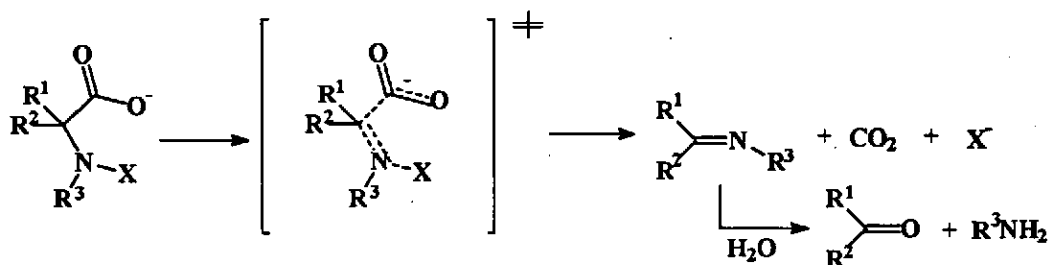
- Los ácidos 2-(N-X)-amino 2-ciclopentano carboxílico y 2-(N-X)-amino ciclohexano carboxílico deberían mostrar constantes de velocidad similares a la del (N-X)-Aib. Sin embargo, aunque la constante de velocidad para el primero está dentro del orden esperado, la del segundo es diez veces superior. Este comportamiento puede ser atribuido a la estabilidad de los productos de reacción, dado que es de esperar que la 2-ciclohexil azometina sea más estable que la 2-ciclopentil azometina.

- Por lo que se refiere al ácido 2-(N-X) 2-ciclopropano carboxílico, aunque su constante también debería ser similar a la del (N-X)-Aib, no se pueden establecer comparaciones y debe tomarse con precaución, dado que estudios previos han mostrado que tiene lugar la apertura del anillo, generándose etileno entre los productos. El mecanismo de esta reacción no está dilucidado y, si bien podría tener puntos en común con el de los restantes (N-X)- α -aminoácidos, también

podría ocurrir a través de un mecanismo completamente diferente debido a la gran tensión existente en este aminoácido. Este sustrato es sumamente interesante por servir como modelo para el estudio del mecanismo de biosíntesis de etileno.

Debe hacerse una referencia a la bajísima constante de velocidad de la (N-X), (N,N)-di-Me-Gly, que se ha estimado a partir de la disminución de absorbancia observada durante un mes. La explicación más razonable para este valor es que la reacción de fragmentación esté impedida por la estructura del sustrato, que es un compuesto de nitrógeno cuaternario con una carga positiva en el N, es decir: no hay orbital atómico disponible en el nitrógeno para que se forme el doble enlace. Una posible vía de reacción para este compuesto es que el proceso comience con la ruptura del enlace N-X, lo que podría implicar un cambio en la estructura del estado de transición correspondiente al proceso de fragmentación concertada o incluso un cambio de mecanismo. Dicha constante de velocidad podría, no sin ciertas reservas, considerarse como el límite superior para la constante de velocidad del proceso vía formación de un ión nitrenio intermedio.

En resumen: la fragmentación de Grob de los aniones de los (N-X)- α -aminoácidos alifáticos de cadena abierta tiene lugar a través de un proceso $D_E D_N$ concertado próximo a central, pero no sincrónico.



El estado de transición es marcadamente similar a los productos, comenzando el proceso con la rotura del enlace C_1-C_2 , que induce la formación del doble enlace $C=N$ y, finalmente, la rotura del enlace $N-X$. La localización del estado de transición en la hipersuperficie de energía libre cambia, dependiendo de los sustituyentes, según la magnitud de los efectos paralelos y perpendiculares (estabilización / desestabilización de los reactivos y / o productos y del virtual carbanión intermedio y / o del virtual ión nitrenio intermedio respectivamente).

Referencias.

1. X.L. Armesto, M. Canle L., M. Losada, J.A. Santaballa; *Int. J. Chem. Kinet.*, **25**, 331-339 (1993).
2. P. Rodríguez Barro. Tesis doctoral: "*Estudio cinético de la reacción de desproporción de N-Cloropropilaminas*". Departamento de Química Física. Facultad de Química. Universidade de Santiago de Compostela. 1991.
3. M. Wayman, E.W.C.W. Thomm, *Can. J. Chem.*, **47**, 2561 (1969).
4. I. Weil, J.C. Morris; *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3123 (1949).
5. V.C. Hand, M.P. Snyder, D.W. Margerum. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4022-4025 (1983).
6. R. Awad, A. Hussain, P.A. Crooks; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1233-1238 (1990).
7. J. Crugeiras Martínez. Tesis doctoral: "*Estudio cinético de las reacciones de descomposición e hidrólisis de N-Br-amino compuestos: a) descomposición de N-Br-aminoácidos, b) hidrólisis de N-Br-aminas*". Departamento de Química Física. Facultad de Química. Universidad de Santiago. Santiago de Compostela, 1993.
8. H. Tan, A.C. Sen, W.B. Wheeler, J.A. Cornell, C.I. Wei; *J. Food Sci.*, **52** (6), 1706-1711 & 1717 (1987). Constantes de velocidad para $6 < \text{pH} < 9$.
9. J.M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez, A. Varela; *Int. J. Chem. Kinet.*, **20**, 433-441 (1988).
10. J.M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, J. Franco, F. López, P. Rodríguez, A. Varela; *An. Quím. A-Fís. Téc.*, **87**, 195-202 (1991).
11. J.M. Saver, P. Conlon; *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3592-3600 (1980).
12. I. Weil, J.C. Morris; *J. Am. Chem. Soc.*; **71**, 3123-3126 (1949).
13. J.M. Antelo, F. Arce, D. Casal, P. Rodríguez, A. Varela; *Tetrahedron*, **65**, 3955-3966 (1989).
14. M. Losada Cabanas. Tesis doctoral: "*Estudio cinético de descomposición de N-Cl-aminoácidos en medio alcalino*". Departamento de Química Fundamental e

Industrial Facultade de Ciencias. Universidade da Coruña. A Coruña. 1993.

15. R. Awad, A. Hussain, P.A. Crooks; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1233-1238 (1990).
16. J.E. Baldwin; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*; 6 734-736 (1976).
17. X.L. Armesto, M. Canle L., M. Losada, J.A. Santaballa; *Int. J. Chem. Kinet.*, 25 (1), 1-8 (1993).
18. A. Nweke, F.E. Scully; *Environ. Sci. Technol.*; 23, 989 (1989).
19. Y. Ogata, M. Kimura, Y. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54 (7), 2057 (1981).
20. P.G. Gassman; *Acc. Chem. Res.*; 3, 26 (1970).
21. O.E. Edwards, D. Vocelle, J.W. ApSimon, F. Haque; *J. Am. Chem. Soc.*; 88, 678 (1965).
22. J. Andrés et al.; comunicación personal. Trabajo realizado en colaboración entre la Universitat Jaume I de Castelló y la Universidade da Coruña.
23. X.L. Armesto, M. Canle, M. Losada, J.A. Santaballa; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 181-185 (1993).
24. X.L. Armesto, M. Canle L., M.V. García, M. Losada, P. Rodríguez, J.A. Santaballa; *Tetrahedron*, 50 (7), 2265-2276 (1994).
25. W.F.K. Wynne-Jones, H. Eyring; *J. Chem. Phys.*, 3, 492 (1935).
26. W. Linert; *Chem. Soc. Rev.*, 18, 477-505 (1989).
27. C.G. Swain, M.S. Swain; A.L. Powell, S. Alunni; *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 502 (1983).
28. R.C. Peterson; *J. Org. Chem.*, 29, 3133 (1964).
29. J.E. Leffler, E. Grunwald; *Rates and Equilibria of Organic Reactions as Treated by Statistical, Thermodynamic, and Extratermodinamical Methods*; Dover Publications, Inc., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1963.
30. Riad Awad, Anwar Hussain, Peter A. Crooks; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1233-1238 (1990).

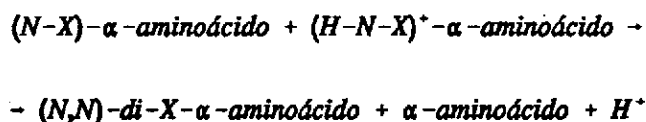
31. Juan M. Antelo, Florencio Arce, Julia Franco, Pilar Rodríguez, Angel Varela; *Int. J. Chem. Kinet.*, **20**, 433-441 (1988). pH = 11.
32. J.M. Antelo, F. Arce, J.G. Fernández, J. Franco, P. Rodríguez, A. Varela; *Env. Tech. Lett.*, **9**, 589-598 (1988). pH = 9.03.
33. M. Losada, J.A. Santaballa, X.L. Armesto, J.M. Antelo; *Acta Chim. Hung. Models in Chemistry*, **129** (3-4), 535-543 (1992).
34. Aurelio Javier Carballo Ruibal. Tesina de licenciatura: "*Estudios sobre la estabilidad de N-Cloro-aminoácidos. Cinética de descomposición de N-CI-Glutámico y N-CI-Treonina*". Departamento de Química Física. Universidad de Santiago de Compostela. 1987.
35. J.M. Antelo, F. Arce, J. Crueiras, J. Franco, F. López, P. Rodríguez, A. Varela; *An. Quím.*, **87**, 195-202 (1991).
36. J.E. Leffler; *J. Chem. Phys.*, **23**, 2199-2200 (1955).
37. O. Exner; *Nature*, **201**, 488 (1964).
38. O. Exner; *Correlation Analysis of Chemical Data*, SNTL Publishers of Technical Literature, Plenum Press. Praha, Czechoslovakia (1988).
39. P. Zuman, R.C. Patel. *Techniques in Organic Reaction Kinetics*. Editorial: Krieger Publishing Company. Florida, Estados Unidos de Norteamérica (1992).
40. C. Reichardt. *Solvent Effects in Organic Chemistry*. Editorial: Verlag Chemie. Weinheim, Alemania (1990).
41. M. Charton; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1552-1556 (1975).
42. M. Charton; *Prog. Phys. Org. Chem.*, **10**, 81 (1973).
43. M. Charton; *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 615 (1969).
44. C. Hansch, A. Leo. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. John Wiley & Sons, Inc., 1979.
45. O. Exner. Chapter 19: "A Critical Compilation of Substituent Constants", in *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*. Editores: N.B. Chapman, J. Shorter. Plenum Press, 1978.

46. C.K. Ingold. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. Cornell University Press. 2ª edición. Ithaca, Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica, 1969.
47. R.W. Taft, R.D. Topsom; *Prog. Phys. Org. Chem.*, **16**, 1 (1987).
48. W.F. Reynolds; *Prog. Phys. Org. Chem.*, **14**, 165 (1983).
49. R.P. Bell. *The Proton in Chemistry*. Chapman & Hall, Ltd. Londres, Inglaterra. (1973).
50. E.R. Thornton; *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (12), 2915-2927 (1967).
51. M.J.S. Dewar; *J. Am. Chem. Soc.*, **106** (1), 209-219 (1984).
52. W.P. Jencks; *Chem. Rev.*, **85**, 511 (1985).
53. D.A. Jencks, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7948 (1977).
54. C.F. Bernasconi; *Tetrahedron*, **41** (16), 3219-3234 (1985).
55. C.F. Bernasconi; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **27**, 119-238 (1992).
56. C.F. Bernasconi; *Acc. Chem. Res.*, **25** (1), 9-16 (1992).
57. R.A. More O'Ferrall; *J. Chem. Soc. (B)*, 274-277 (1970).
58. E. Bacciochi; *Acc. Chem. Res.*, **12**, 430-436 (1979).
59. E.R. Thornton; *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (12), 2915-2927 (1967).
60. G.S. Hammond; *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 334-338 (1955).
61. J.C. Harris, J.L. Kurz; *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (2), 349-355 (1970).
62. P. Deslongchamps; *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry. Organic Chemistry Series*. Vol. 1, pp. 257-266. Editor: J.E. Baldwin. Pergamon Press Ltd., Exeter, Inglaterra, (1989).

**6. DESCOMPOSICIÓN DE
(N-X)- α -AMINOÁCIDOS
SECUNDARIOS EN MEDIO ÁCIDO**

6.1. Resultados.

Para el estudio en estas condiciones de acidez se han elegido los (N-Cl)- α -aminoácidos secundarios, dado que esta manera el proceso de desproporción:



está impedido.

Las reacciones se han llevado a cabo manteniendo la fuerza iónica constante en un valor $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ con el fin de poder alcanzar una concentración de protones de $1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

En todos los casos se ha empleado la función de acidez H_0^1 para obtener los valores de actividad de protones a partir de los de concentración.

En estas condiciones de acidez se ha encontrado que la reacción es de orden uno respecto a la concentración de (N-X)- α -aminoácido:

$$v = - \frac{\partial[(N-X)\text{-}\alpha\text{-aminoácido}]}{\partial t} = k_{obs} \{ (N-X)\text{-}\alpha\text{-aminoácido} \}$$

Por lo que se refiere a la dependencia de la constante de orden uno con la acidez del medio, se observan dos tipos de comportamiento:

- En los casos de la (N-X)-Sar y del ácido (N-X) 2-piperidín carboxílico la dependencia de la constante de velocidad con la actividad de protones disminuye, pasa por un mínimo y vuelve a aumentar más suavemente hasta alcanzar un punto en que tiende a estabilizarse, como se muestra en la Figura 1.

- En los casos de (N-Cl)-Pro, (N-Cl),(N-Me)-Ala y (N-Cl),(N-Me)-Val la constante de velocidad disminuye al aumentar la acidez del medio y a partir de cierto valor de actividad de protones prácticamente se estabiliza, observándose únicamente un ligerísimo aumento de la misma, como se observa en la Figura 2 para el caso de la (N-Cl),(N-Me)-Val.

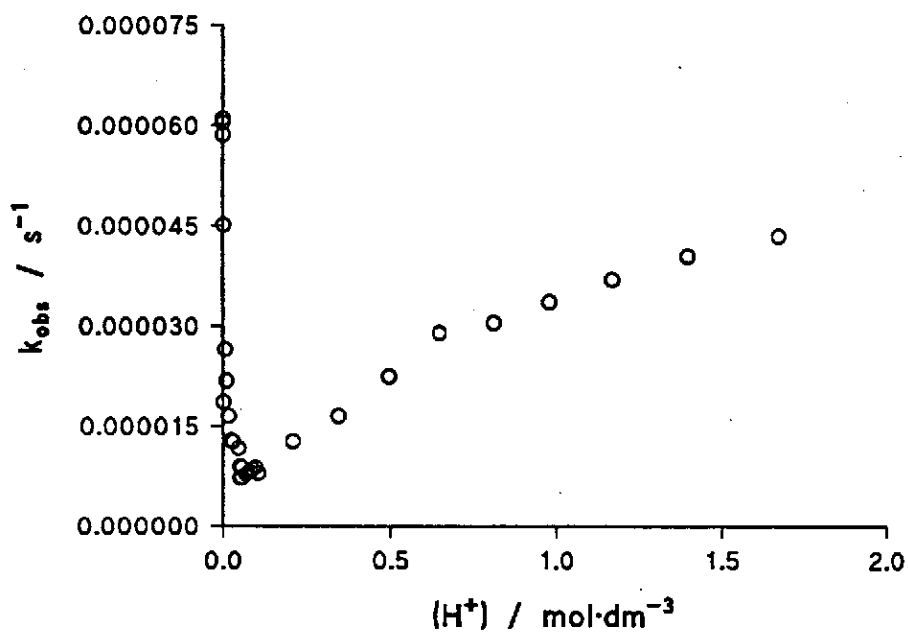


Figura 1: descomposición de (N-Cl)-Sar en medio ácido.

$[(N\text{-Cl})\text{-Sar}] = [\text{Sar}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

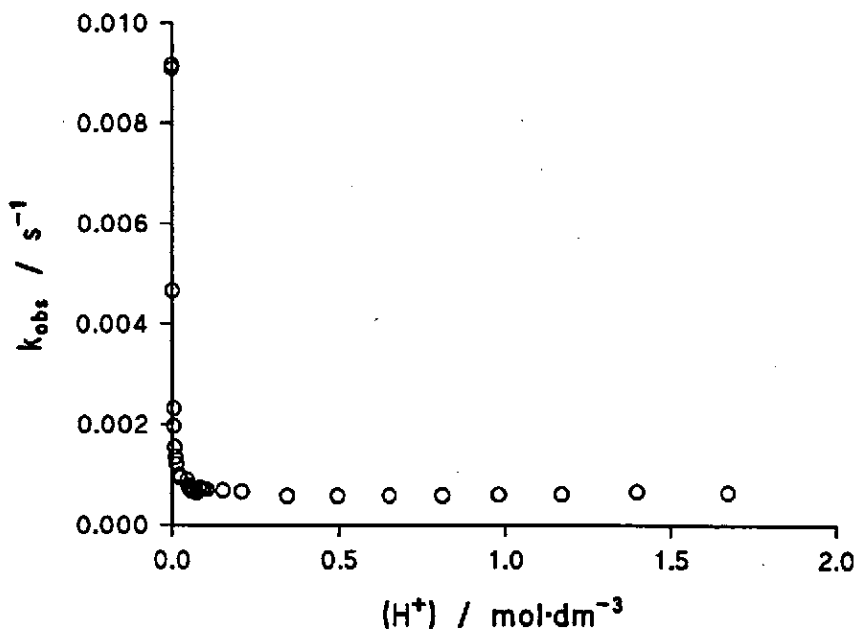
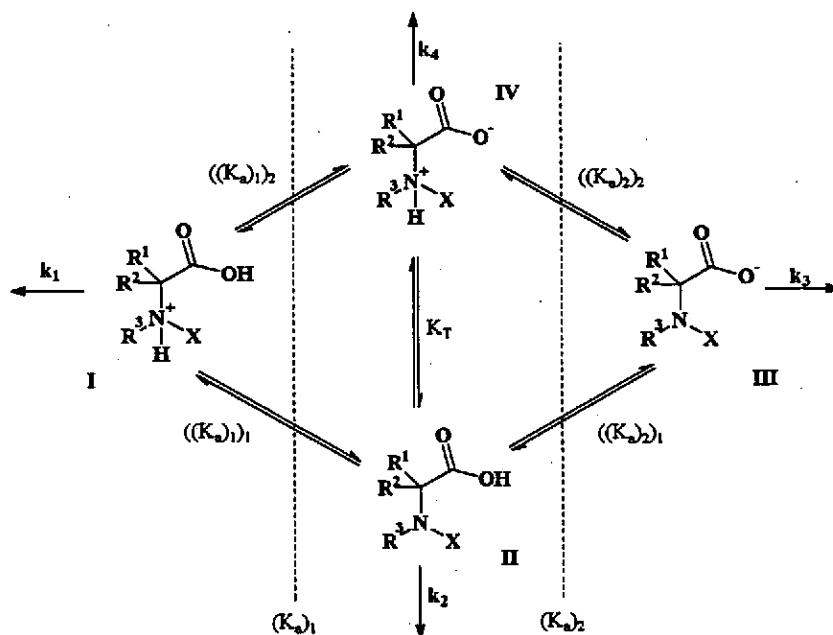


Figura 2: descomposición de (N-Cl)-(N-Me)-Val en medio ácido. $[(N\text{-Cl}), (N\text{-Me})\text{-Val}] = [(N\text{-Me})\text{-Val}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

6.2. Discusión del mecanismo.

Al analizar el mecanismo de reacción que produce este comportamiento debe reconsiderarse el papel de las distintas especies involucradas en los equilibrios de ionización de los (N-X)- α -aminoácidos.

Anteriormente se ha mostrado que cuando $\text{pH} > 10^2 \cdot (\text{p}K_{\text{a}})_{\text{carboxilo}}$ la especie predominante es la III. Sin embargo, a medida que aumenta la acidez del medio comienzan a adquirir más importancia las especies tautómeras II y IV y, posteriormente, también entra en juego la especie I. De acuerdo con esto, la reacción de descomposición puede tener lugar de forma significativa a través de las cuatro especies, como se muestra en el Esquema 1:



Esquema 1: posibles vías de descomposición para un (N-X)- α -aminoácido.

A partir del esquema anterior resulta para la ecuación de velocidad:

$$v = k_1 [I] + k_2 [II] + k_3 [III] + k_4 [IV]$$

o, en función de la concentración analítica de (N-Cl)- α -aminoácido, de las distintas constantes de equilibrio y de la constante de tautomería:

$$\begin{aligned}
 v = & k_1 \cdot \frac{[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{1 + \frac{(K_a)_1}{[H^+]} + \frac{(K_a)_1(K_a)_2}{[H^+]^2}} + k_2 \cdot \frac{K_T[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{K_2}{[H^+]}\right) \cdot (1 + K_T)} + \\
 & + k_3 \cdot \frac{[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{1 + \frac{[H^+]}{(K_a)_2} + \frac{[H^+]^2}{(K_a)_1(K_a)_2}} + k_4 \cdot \frac{[(N-X)-\alpha\text{-aminoácido}]_0}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{K_2}{[H^+]}\right) \cdot (1 + K_T)}
 \end{aligned}$$

Por tanto, la pseudoconstante de orden uno teórica resulta:

$$\begin{aligned}
 k_{obs} = & \frac{k_1}{1 + \frac{(K_a)_1}{[H^+]} + \frac{(K_a)_1(K_a)_2}{[H^+]^2}} + \frac{k_2 \cdot K_T}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{K_2}{[H^+]}\right) \cdot (1 + K_T)} + \\
 & + \frac{k_3}{1 + \frac{[H^+]}{(K_a)_2} + \frac{[H^+]^2}{(K_a)_1(K_a)_2}} + \frac{k_4}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_1} + \frac{K_2}{[H^+]}\right) \cdot (1 + K_T)}
 \end{aligned}$$

Si el mecanismo propuesto es adecuado, esta ecuación debe ajustarse a los datos experimentales. De todos los parámetros incluidos en la ecuación anterior se conoce k_3 con precisión a partir del estudio del proceso de fragmentación de Grob de la especie aniónica (III). Es posible usar los valores de $(K_a)_1$ y K_T correspondientes a los α -aminoácidos como estimaciones iniciales de $(K_a)_2$ y K_T para los (N-X)- α -aminoácidos. Respecto al valor de $(K_a)_1$, considerando lo expuesto previamente acerca de la acidificación de los protones enlazados al nitrógeno por efecto de la halogenación del grupo amino se puede tomar como valor de partida un $(pK_a)_1$ en torno a 0. Los parámetros k_1 , k_2 y k_4 son totalmente desconocidos.

Teniendo en cuenta lo expuesto, se han optimizado los parámetros k_1 , k_2 , k_4 , $(K_a)_1$, $(K_a)_2$ y K_T manteniendo fija k_3 en el valor obtenido (*vide supra*) concluyendo que la ecuación propuesta se ajusta muy bien a los datos experimentales, como

muestran las Figuras 3 y 4.

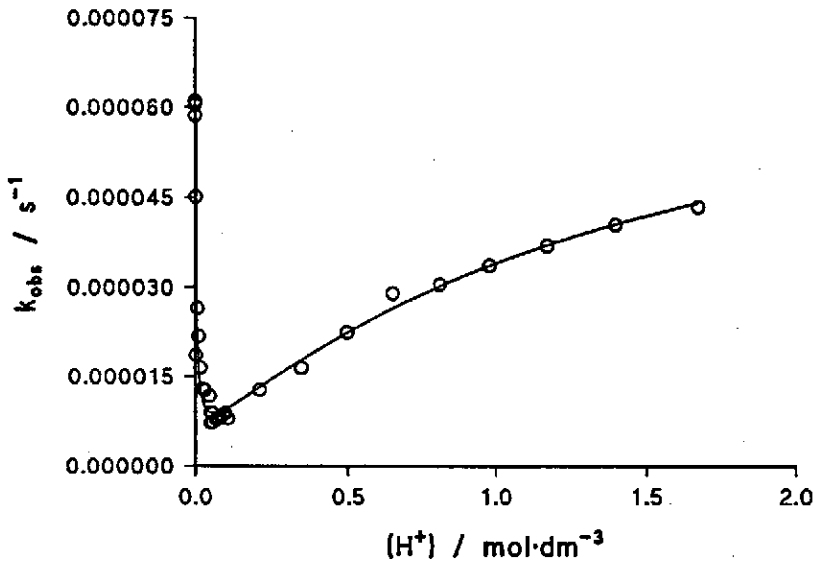


Figura 3: ajuste de la ecuación propuesta para la dependencia k_{obs} versus (H^+) en el caso de la N-CI-Sar.

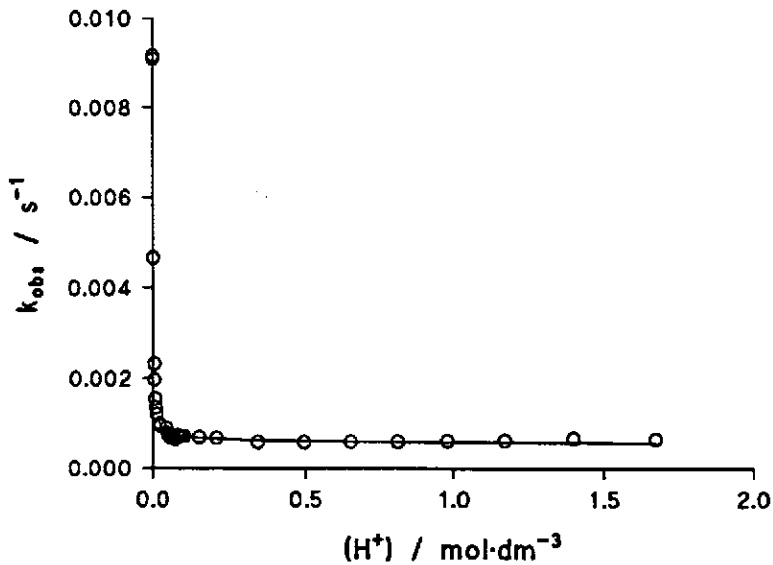


Figura 4: ajuste de la ecuación propuesta para la dependencia k_{obs} versus (H^+) en el caso de la (N-X),(N-Me)-Val.

Tabla 1: constantes de equilibrio de ionización macroscópicas, microscópicas y de tautomería para diversos (N-CI)- α -aminoácidos.

(N-CI)-Aminoácido	$(K_a)_1 /$ mol·dm ⁻³	$((K_a)_1)_1 /$ mol·dm ⁻³	$((K_a)_1)_2 /$ mol·dm ⁻³	$(K_a)_2 /$ mol·dm ⁻³	$((K_a)_2)_1 /$ mol·dm ⁻³	$((K_a)_2)_2 /$ mol·dm ⁻³	K_T
(N-CI)-Sar	1.6399	1.6399	$2.076 \cdot 10^{-5}$	0.02611	0.02611	206.204	78974
(N-CI)-Pipécólico	1.2922	1.2921	$1.2554 \cdot 10^{-4}$	0.00076	0.00076	7.84	10292
(N-CI)-Pro	0.0278	0.0278	$4.3 \cdot 10^{-7}$	0.00130	0.00130	84.27	64772
(N-CI),(N-Me)-Ala	0.0470	0.070	$1.04 \cdot 10^{-6}$	0.00082	0.00082	37.13	45352
(N-CI),(N-Me)-Val	0.1240	0.1240	$1.31 \cdot 10^{-6}$	0.00078	0.00078	73.46	94450

Como resultado del ajuste se obtienen las constantes $(K_a)_1$, $(K_a)_2$ y K_T ; a partir de ellas se calculan las correspondientes constantes de los equilibrios microscópicos. Los valores para dichas constantes se recogen en la Tabla 1.

Es de resaltar que no existen referencias previas al $(pK_a)_1$ de los (N-X)- α -aminoácidos en la bibliografía. Se comprueba que, análogo a compuestos similares^{2,3}, el paso del grupo amino al (N-Cl)-amino produce un descenso de entre 8 y 9 unidades en la acidez del grupo amino, efecto que se explica al considerar la electronegatividad del átomo de cloro.

La constante de tautomería es del orden de 10^4 - 10^5 a favor de la especie neutra, muy alejada de la observada para los α -aminoácidos, que es⁴ de 10^5 - 10^6 a favor del ión dipolar. Esta enorme diferencia debe ser atribuida a la menor diferencia de acidez existente entre los dos sitios de protonación posibles, teniendo en cuenta que mientras que en los α -aminoácidos el protón más ácido es el del grupo carboxilo, en los (N-Cl)- α -aminoácidos lo es el del grupo (N-Cl)-amino.

La Tabla 2 presenta los valores obtenidos para las distintas constantes de velocidad.

Tabla 2: valores optimizados para las constantes de velocidad implicadas en la descomposición de (N-Cl)- α -aminoácidos secundarios en medio ácido.

(N-Cl)-Aminoácido	$k_1 \cdot 10^4 / s^{-1}$	$k_2 \cdot 10^4 / s^{-1}$	$k_3 \cdot 10^4 / s^{-1}$	k_4 / s^{-1}
(N-Cl)-Sar	0.840	0.004	0.7*	0.244
(N-Cl)-Pipécólico	1.557	0.127	2.8*	0.141
(N-Cl)-Pro	0.506	0.408	105*	22.826
(N-Cl),(N-Me)-Ala	2.389	3.382	100*	36.827
(N-Cl),(N-Me)-Val	5.585	3.392	103*	41.119

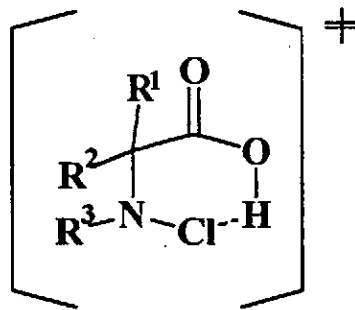
* Valor fijado para el ajuste.

Antes de proceder al análisis de los resultados presentados ha de aclararse que para los N-Cl derivados de Pro, N-Me-Ala y N-Me-Val los distintos valores han de considerarse con suma cautela y sólo como orientativos, dado que en los

correspondientes procesos de optimización dichos parámetros se obtienen con errores considerables desde el punto de vista estadístico, siendo, no obstante, suficientemente coherentes como para descartarlos. También debe señalarse que la constante k_3 correspondiente al proceso de descarboxilación del anión se conoce en todos los casos con un error menor del 4%.

Tal como se observa en la Tabla 2, el proceso de descarboxilación del ion dipolar (k_4) es en torno a cuatro órdenes de magnitud mayor que cuando la descarboxilación ocurre en el anión (k_3). Dicho resultado es explicable considerando que la presencia de la carga positiva sobre el nitrógeno provoca este notable incremento. De la comparación de las constantes k_3 y k_4 se desprende que existe un razonable paralelismo en su tendencia. Dadas las particulares características de los aminoácidos empleados, resulta difícil realizar un estudio del mecanismo tan detallado como en el capítulo anterior; sin embargo, puede apuntarse que el proceso ha de ser también concertado.

Por su parte el proceso k_2 de descarboxilación de la especie neutra, tautómera del ion dipolar, es al menos 1 orden de magnitud más lento que la descarboxilación del anion (k_3). Esta diferencia es comprensible si se tiene en cuenta que el grupo carboxilo se encuentra protonado. La descomposición de esta especie podría involucrar una estado de transición del tipo de ETII:

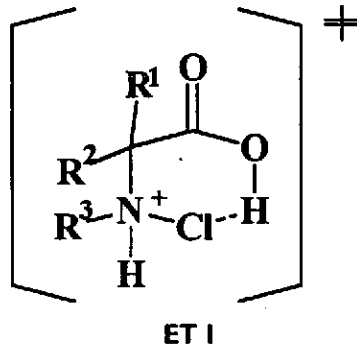


ET II

y sería similar al proceso de descarboxilación de los β -cetoácidos^{5,6,7,8,9}.

El proceso k_1 de descarboxilación de la especie protonada tanto en el grupo carboxilo como en el grupo amino es más lento que la descarboxilación del anión (k_3) y más rápido que para la especie neutra (k_2). De nuevo ha de considerarse que

la presencia del protón sobre el nitrógeno provoca que este proceso sea más rápido que el de la especie neutra. De un modo similar al anterior este proceso podría implicar un estado de transición del tipo de ETI:



Será preciso ampliar este estudio con mayor número de sustratos y con (N-Br)-compuestos, llegando hasta mayores valores de acidez con el fin de determinar de un modo más preciso la importancia de cada una de las distintas especies y su mecanismo detallado de descomposición.

Referencias.

1. M.A. Paul, F.A. Long; *Chem. Rev.*, **57**, 1-45 (1957).
2. I. Weil, J.C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3123-3126 (1949).
3. J.M. Antelo, F. Arce, D. Casal, P. Rodríguez, A. Varela; *Tetrahedron*, **65**, 3955-3966 (1989).
4. R. Stewart. *The Proton: Applications to Organic Chemistry*. Editorial Academic Press, Inc. Orlando, Florida, Estados Unidos de Norteamérica (1985).
5. J. March. *Advanced Organic Chemistry. Mechanisms and Structure*. Editorial John Wiley & Sons. Nueva York Estados Unidos de Norteamérica. 4ª edición (1992).
6. W.P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. Editorial Mc. Graw Hill. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1969).
7. Wasserman. En *Steric Effects in Organic Chemistry*. Editor: Newman. Editorial John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1956).
8. Buchanan; Kean; Taylor; *Tetrahedron*, **31**, 1583 (1975).
9. Oshreg; Rosenfeld; *Org. Prep. Proced. Int.*, **14**, 249-264 (1982).

7. CONCLUSIONES

La investigación llevada a cabo se ha abordado dividiéndola básicamente en tres partes: mecanismo de cloración de α -aminoácidos, mecanismo de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos en medio neutro, ligeramente ácido y ligeramente básico y, por último, mecanismo de descomposición de (N-X)- α -aminoácidos en medio ácido.

Por lo que se refiere al mecanismo de cloración de α -aminoácidos se concluye que:

1) La reacción de cloración de α -aminoácidos por mezclas de ácido hipocloroso / hipoclorito en medio acuoso es de orden dos, orden uno respecto al α -aminoácido y orden uno respecto al ácido hipocloroso, mostrando una dependencia compleja con el pH, dependencia para la que se ha obtenido una expresión empírica que, posteriormente, se ha racionalizado en una dependencia con la concentración de protones en el medio y con las constantes de ionización macroscópicas del α -aminoácido y del ácido hipocloroso. Esta dependencia se cumple, igualmente, para otros compuestos nitrogenados.

2) El paso determinante en el mecanismo de la reacción de cloración de α -aminoácidos en medio acuoso por mezclas de ácido hipocloroso / hipoclorito es la transferencia de cloro entre el ácido hipocloroso y el grupo amino libre del α -aminoácido. Se ha descartado la posibilidad de que la cloración tenga lugar en el átomo de oxígeno del grupo carboxilo.

3) La afinidad de los α -aminoácidos -y en general de los compuestos nitrogenados- por el ácido hipocloroso en medio acuoso es función directa de su capacidad como nucleófilos: los mejores nucleófilos se cloran más rápidamente.

4) El control de la velocidad de reacción en la reacción de cloración de α -aminoácidos por mezclas de ácido hipocloroso / hipoclorito es de tipo químico, pudiendo desecharse la posibilidad de que el proceso esté controlado físicamente por la difusión de los reactivos para formar el complejo de encuentro.

5) El estado de transición correspondiente a la reacción de cloración de α -aminoácidos en medio acuoso por mezclas de ácido hipocloroso / hipoclorito debe ser cíclico en el caso de los α -aminoácidos primarios y secundarios y abierto en el caso de los terciarios. Si es cíclico, en el mismo puede participar una molécula de agua, en cuyo caso el ciclo tendría seis miembros, o no hacerlo, en cuyo caso tendría cuatro miembros. Por razones de estabilidad termodinámica es previsible que se forme el ciclo de seis, participando una molécula de agua en el mismo.

Respecto a la descomposición de (N-X)- α -aminoácidos en medio neutro, ligeramente ácido y ligeramente básico, se concluye que:

6) La reacción de fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos es de orden uno respecto al (N-X)- α -aminoácido y, de modo global, presenta una dependencia compleja con la acidez del medio. Por encima de cierto valor de pH, que suele estar en torno a 4, existe un amplio intervalo de pH que varía para cada compuesto y en el que se puede considerar que la reacción es independiente del pH, siendo el anión carboxilato del (N-X)- α -aminoácido la especie que fragmenta. Por debajo de este valor, en medio ácido la dependencia de la constante de velocidad con el pH es compleja, variando según las características del (N-X)- α -aminoácido.

7) En la fragmentación de (N-X)- α -aminoácidos en medio neutro o ligeramente ácido o básico se originan compuestos carbonílicos (aldehidos o cetonas), amoníaco o aminas primarias, dióxido de carbono e iones halogenuro, dependiendo la distribución de productos de la estructura del compuesto de partida.

8) La reacción de fragmentación de Grob de (N-X)- α -aminoácidos presenta una importante influencia del efecto inductivo de los sustituyentes, sobre todo los que se encuentran sobre el C_2 , siendo más importante la influencia del primer sustituyente que se introduce que la del segundo. No existe efecto de tipo estérico.

9) Para que ocurra la fragmentación de Grob de (N-X)- α -aminoácidos es preciso que los enlaces C_1-C_2 y N-X presenten disposición antiperiplanar, el

solapamiento de orbitales p sea máximo y favorezca la formación del doble enlace.

10) El mecanismo de fragmentación de aniones carboxilato de (N-X)- α -aminoácidos responde a una fragmentación de Grob concertada y ligeramente asincrónica. El estado de transición presenta una rotura del enlace C₁-C₂ ligeramente adelantada respecto a la del enlace N-X, con una estructura muy similar a la de los productos, es decir, con un doble enlace muy desarrollado.

11) Se ha observado una variación clara tanto del efecto isocinético como del efecto de compensación entalpía-entropía, lo que parece indicar que ambos sufren alteraciones en la estructura del estado de transición.

Con referencia a la descomposición de (N-X)- α -aminoácidos en medio ácido, se concluye que:

12) Los (N-Cl)- α -aminoácidos presentan dos equilibrios ácido-base macroscópicos y cuatro microscópicos, pudiendo descomponerse las cuatro especies posibles. La especie mayoritaria en el intervalo de pH para el cual no se observa dependencia de la acidez del medio es el anión carboxilato. Respecto a las otras tres, el ácido en su forma neutra y su ión dipolar tautómero y la especie totalmente protonada, los procesos de descomposición sólo tienen importancia cuando el $\text{pH} < 10^2 \cdot (\text{pK}_a)_{\text{carboxilo}}$.

13) El pK_a del grupo carboxilo de los (N-Cl)- α -aminoácidos se encuentra en torno a 3, siendo ligeramente superior al de los α -aminoácidos debido al efecto del átomo de cloro, que provoca un descenso de entre 9 y 10 unidades en pK_a del grupo (N-Cl)-amino respecto al grupo amino de los α -aminoácidos, de tal modo que dicho pK_a en el caso de los (N-Cl)- α -aminoácidos se encuentra entre -1 y 0.

14) La constante de tautomería para los (N-Cl)- α -aminoácidos es del orden de 10^4 - 10^5 a favor de la especie neutra, en contraste con el valor de 10^5 - 10^6 encontrado para los α -aminoácidos. Esta diferencia es debida al efecto del átomo

de cloro, e implica que de las dos especies tautómeras la neutra es la que está principalmente implicada en el proceso de descomposición.

15) Los valores obtenidos para las constantes de descomposición de las diversas especies de los (N-Cl)- α -aminoácidos en medio ácido permiten concluir que las especies protonadas en el carboxilo deben presentar en el estado de transición una interacción entre el protón enlazado al átomo de oxígeno y el átomo de halógeno, de tal modo que la descarboxilación se ve favorecida.

**APÉNDICE I: CONSTANTES DE VELOCIDAD
OBSERVADAS PARA LA CLORACIÓN DE
DIVERSOS COMPUESTOS NITROGENADOS**

Tabla 1: dependencia k_{obs} versus pH en la cloración de α -aminoácidos.
 $[\alpha\text{-aminoácido}] = [\text{agente clorante}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$;
 $T = 298.0 \text{ K}$.

Aminoácido	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
Ala	6.02	0.78 ± 0.03
	7.05	4.32 ± 0.06
	7.71	9.78 ± 0.08
	8.90	14.6 ± 0.2
	9.29	13.0 ± 0.4
	9.97	6.0 ± 0.1
	10.77	4.82 ± 0.06
Abu	6.03	0.83 ± 0.02
	7.02	5.17 ± 0.07
	7.71	9.7 ± 0.2
	8.90	13.9 ± 0.5
	9.29	13.1 ± 0.3
	9.97	7.1 ± 0.2
	10.77	4.27 ± 0.09

Aminoácido	pH	$k_{obs} \cdot 10^{-4} / s^{-1}$
Apm	6.03	0.89 ± 0.01
	7.00	5.4 ± 0.2
	7.69	9.5 ± 0.1
	8.94	13.4 ± 0.7
	9.28	11.0 ± 0.2
	9.98	6.0 ± 0.2
	10.77	2.69 ± 0.03
Ahx	6.04	0.77 ± 0.02
	7.03	4.59 ± 0.04
	7.71	10.8 ± 0.4
	8.94	12.9 ± 0.3
	9.21	10.4 ± 0.3
	9.98	5.0 ± 0.2
	10.77	2.33 ± 0.06
Sar	6.04	0.698 ± 0.009
	7.03	3.84 ± 0.06
	7.69	8.8 ± 0.2
	8.94	15.0 ± 0.8
	9.22	12.1 ± 0.4
	9.98	10.5 ± 0.1
	10.74	4.3 ± 0.3

Aminoácido	pH.	$k_{obs} \cdot 10^4 / s^{-1}$
Ile	5.97	0.92 ± 0.03
	7.05	5.33 ± 0.07
	7.76	10.0 ± 0.2
	8.99	13.1 ± 0.4
	9.18	13.0 ± 0.5
	9.92	7.7 ± 0.3
	10.80	2.06 ± 0.02
Pro	6.09	0.33 ± 0.01
	6.68	0.91 ± 0.02
	7.75	4.2 ± 0.1
	9.02	6.29 ± 0.05
	9.33	4.88 ± 0.07
	10.07	3.2 ± 0.1
	10.80	3.2 ± 0.2
Aib	6.04	0.36 ± 0.03
	7.04	1.33 ± 0.07
	7.68	3.14 ± 0.02
	8.94	4.78 ± 0.09
	9.23	5.9 ± 0.1
	9.96	4.1 ± 0.1
	10.75	1.67 ± 0.04

Aminoácido	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
Gly	6.10	1.28 ± 0.02
	7.04	6.35 ± 0.07
	7.70	12.6 ± 0.4
	8.86	18.8 ± 0.7
	9.26	25 ± 2
	9.97	19.7 ± 0.4
	10.76	4.1 ± 0.2
Gly-OMe	5.78	5.0 ± 0.2
	6.02	6.0 ± 0.3
	6.42	12 ± 1
	6.62	16 ± 4
	7.12	24 ± 2
	7.55	36 ± 4
	8.91	23 ± 3
	8.97	17 ± 3
	9.47	8 ± 0.5
	9.99	2.8 ± 0.3

Aminoácido	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-4} / \text{s}^{-1}$
Ile-OMe	6.10	7.01 ± 0.1
	7.10	28 ± 14
	7.75	42 ± 16
	8.99	10.2 ± 0.2
	9.20	12.9 ± 0.2
	9.94	2.34 ± 0.05
	10.75	0.4 ± 0.1

Aminoácido	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
di-l-Tyr	5.92	5 ± 2
	6.62	14.0 ± 0.9
	6.46	14 ± 2
	7.42	39 ± 2
	8.91	30 ± 2
	9.26	14 ± 1
	9.56	17 ± 2
	9.91	6.9 ± 0.7
	10.30	4.3 ± 0.3
	10.33	4.1 ± 0.3
	10.34	3.6 ± 0.2
	10.44	4.48 ± 0.06
	10.94	0.8 ± 0.2

Aminoácido	pH	$k_{obs} \cdot 10^{-4} / s^{-1}$
Ácido 2- piperidín carboxílico	5.74	0.133 ± 0.004
	6.02	0.246 ± 0.003
	6.33	0.45 ± 0.02
	6.88	0.79 ± 0.01
	7.45	1.84 ± 0.02
	7.68	2.2 ± 0.2
	8.52	2.47 ± 0.07
	8.56	2.45 ± 0.09
	9.14	2.5 ± 0.1
	9.38	2.24 ± 0.06
	9.50	2.6 ± 0.3
	9.64	2.27 ± 0.07
	10.84	0.84 ± 0.04
	11.54	0.311 ± 0.004
12.03	0.134 ± 0.002	

Aminoácido	pH	$k_{obs} \cdot 10^4 / s^{-1}$
Ácido 3- piperidín carboxílico	5.82	0.184 ± 0.001
	6.17	0.367 ± 0.004
	6.46	0.64 ± 0.01
	6.71	0.98 ± 0.02
	7.17	1.9 ± 0.2
	7.98	3.11 ± 0.07
	8.47	3.7 ± 0.2
	8.93	3.8 ± 0.3
	9.06	3.7 ± 0.1
	9.45	3.47 ± 0.09
	9.71	3.6 ± 0.1
	9.74	3.5 ± 0.2
	10.96	1.27 ± 0.03
	11.81	0.269 ± 0.006
11.99	0.181 ± 0.003	

Aminoácido	pH	$k_{obs} \cdot 10^{-4} / s^{-1}$
Ácido 4- piperidín carbóxico	5.75	0.136 ± 0.003
	6.08	0.23 ± 0.02
	6.39	0.44 ± 0.01
	6.65	0.682 ± 0.009
	7.13	1.30 ± 0.03
	7.91	2.18 ± 0.05
	8.59	2.6 ± 0.3
	8.95	2.49 ± 0.03
	8.98	2.51 ± 0.04
	9.62	2.33 ± 0.04
	9.68	2.26 ± 0.05
	10.63	1.15 ± 0.06
	11.15	0.593 ± 0.008
	11.98	0.155 ± 0.002

Aminoácido	pH	$k_{obs} \cdot 10^4 / s^{-1}$
Piperidina	5.90	0.0353 ± 0.0003
	6.25	0.0679 ± 0.0008
	6.65	0.1430 ± 0.0008
	6.90	0.216 ± 0.002
	8.20	0.533 ± 0.003
	8.40	0.55 ± 0.01
	9.25	0.57 ± 0.01
	9.30	0.561 ± 0.009
	9.35	0.56 ± 0.01
	9.95	0.535 ± 0.004

Aminoácido	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-8} / \text{s}^{-1}$
(N,N)-di-Me-Gly	11.77	1.4000
	12.20	0.3140
	12.41	0.2542
	12.68	0.1400
	12.88	0.0309
	13.10	0.0128
	13.24	0.0061
	13.35	0.0044
	13.44	0.0039

Aminoácido	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-4} / \text{s}^{-1}$
(N-Me)- Piperacina	9.28	47 ± 5
	9.29	36 ± 1
	9.31	42 ± 5
	9.33	31 ± 1
	9.36	45 ± 5
	9.41	28 ± 1
	9.91	11.6 ± 0.2
	11.00	0.97 ± 0.05
	12.80	0.00210 ± 0.00007
	12.85	0.00242 ± 0.00002
	12.91	0.00264 ± 0.00005
	12.96	0.00269 ± 0.00002
	13.01	0.00258 ± 0.00003
	13.12	0.00243 ± 0.00007
	13.20	0.00257 ± 0.00007
13.41	0.00258 ± 0.00005	
13.55	0.00261 ± 0.00007	

Aminoácido	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-8} / \text{s}^{-1}$
(N-Me)- Piperidina	11.51	4.06 ± 0.05
	11.65	3.18 ± 0.05
	11.75	3.81 ± 0.04
	11.86	2.66 ± 0.05
	11.94	1.8 ± 0.2
	11.97	2.29 ± 0.04
	12.21	1.42 ± 0.02
	12.21	1.43 ± 0.05
	12.42	0.81 ± 0.01
	12.56	0.56 ± 0.06
	12.65	0.572 ± 0.001
12.71	0.677 ± 0.009	
(N-Ph)-Gly	6.49	7000 ± 1000
	6.77	6000 ± 300
	7.63	2500 ± 300
	8.62	400 ± 30
	8.96	176 ± 9
	9.34	123 ± 9
	9.37	120 ± 10
	9.40	123 ± 1
	9.65	62 ± 1

**APÉNDICE II: CONSTANTES DE
VELOCIDAD OBSERVADAS PARA LA
FRAGMENTACIÓN DE DIVERSOS
(N-X)- α -AMINOÁCIDOS.**

Influencia del pH.

Tabla 1: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Gly. $[\text{Gly}] = [(\text{N-Cl})\text{-Gly}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^8 / \text{s}^{-1}$
6.43	4.92
6.67	4.34
7.30	3.36
8.51	4.53
8.93	7.26
9.08	8.80

Tabla 2: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br)-Gly. $[\text{Gly}] = [(\text{N-Br})\text{-Gly}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
8.40	2.83
8.73	2.47

Tabla 3: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)- $[\text{}^2\text{H}_4]$ -Gly. $[[\text{}^2\text{H}_4]\text{-Gly}] = [(\text{N-Cl})\text{-}[\text{}^2\text{H}_4]\text{-Gly}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^6 / \text{s}^{-1}$
6.29	4.48
6.47	3.48
7.10	2.29
8.30	2.02
8.71	2.49
8.83	3.04

Tabla 5: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br)- $[\text{}^2\text{H}_4]$ -Gly. $[\text{}^2\text{H}_4]\text{-Gly} = [(\text{N-Br})\text{-}[\text{}^2\text{H}_4]\text{-Gly}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
8.44	1.52
8.79	1.40
9.00	1.07

Tabla 6: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Sar. $[\text{Sar}] = [(\text{N-Cl})\text{-Sar}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^5 / \text{s}^{-1}$
4.09	5.87
4.60	6.05
6.00	6.11
6.97	6.61

Tabla 7: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br)-Sar. $[\text{Sar}] = [(\text{N-Br})\text{-Sar}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
8.63	1.72
8.63	1.77
9.14	1.47
9.23	1.41
9.64	1.15
9.98	1.70
10.00	1.42

Tabla 8: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Cl)-Iminodiacético. $[\text{Iminodiacético}] = [(\text{N-Cl})\text{-Iminodiacético}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
3.02	2.94
3.31	2.85
5.36	4.67
5.77	3.67
6.20	2.29
6.44	1.94
6.76	1.85
7.76	1.86
8.46	1.55
8.89	1.56
9.30	1.51
9.60	1.60

Tabla 9: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br)-Iminodiacético. $[\text{Iminodiacético}] = [(\text{N-Br})\text{-Iminodiacético}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
6.14	29.04
6.36	27.92
6.83	26.94
8.41	8.20
8.58	8.43
8.73	8.33
8.95	7.84
9.01	7.22

Tabla 10: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl), (N-Ph)-Gly. $[(N-Ph)-Gly] = [(N-Cl), (N-Ph)-Gly] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
7.43	1.08
8.56	1.09
8.75	1.24
9.07	1.23
9.15	1.22
9.38	1.31

Tabla 11: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Ala. $[Ala] = [(N-Cl)-Ala] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
2.50	2.60
3.50	2.70
7.00	2.93
9.15	1.22
8.20	2.50

Tabla 12: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br)-Ala. $[Ala] = [(N-Br)-Ala] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3 / \text{s}^{-1}$
8.61	1.20
8.99	1.49
9.09	1.16
9.18	1.22
9.18	1.37
9.72	1.21
10.22	1.20

Tabla 13: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl),(N-Me)-Ala. $[(N-Me)-Ala] = [(N-Cl),(N-Me)-Ala] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3 / \text{s}^{-1}$
4.16	9.23
4.76	9.81
6.11	9.54
7.00	10.10
7.09	10.79
7.34	10.91

Tabla 14: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br),(N-Me)-Ala. $[(N-Me)Ala] = [(N-Br),(N-Me)-Ala] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
7.47	6.74
8.11	5.77
8.63	4.80
9.03	5.70
9.27	5.98
9.38	6.20
9.64	6.06

Tabla 15: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Aib. $[Aib] = [(N-Cl)-Aib] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
2.93	1.11
2.96	1.32
3.02	1.21
3.05	1.24
3.08	0.95
3.12	1.20
3.28	1.72
3.38	1.21
3.56	1.32
3.96	1.63
4.47	1.62
4.95	1.71
6.00	1.72

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
6.07	1.65
6.63	1.64
6.71	1.77
6.76	1.70
6.82	1.72
6.88	1.63
6.94	1.60
7.01	1.49
7.03	1.46
7.08	1.61
7.09	1.71
7.76	1.58
8.16	1.53
8.90	1.32
8.93	1.57
9.74	1.42
9.77	1.73
10.61	1.41
10.63	1.38
11.99	1.42
13.03	1.52
13.40	1.65
13.45	1.43
14.05	1.70

Tabla 16: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br)-Aib. $[Aib] = [(N-Br)-Ala] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10 / \text{s}^{-1}$
8.09	1.24
8.69	1.24
9.06	1.13
9.20	1.23
9.35	1.23
9.56	1.23

Tabla 17: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br),(N-Me)-Aib. $[(N-Me)-Aib] = [(N-Br),(N-Me)-Aib] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
6.45	4.80
6.85	4.85
7.52	4.99
8.17	5.02
8.68	5.07
9.03	5.20
9.34	5.07
9.38	5.09
9.66	5.09

Tabla 18: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Abu. $[Abu] = [(N-Cl)-Abu] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{obs} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
3.50	3.71
7.02	3.67
8.33	3.82

Tabla 19: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Val¹. $[Val] = [(N-Cl)-Val] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{obs} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
4.10	1.90
5.00	1.72
6.00	2.04
7.00	2.03
8.18	2.07
8.94	1.91
10.03	2.03
10.70	1.97
12.00	1.89
12.70	1.97

Tabla 20: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Br)-Val². $[Val] = [(N-Br)-Val] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{obs} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
7.60	7.39
10.45	7.57

Tabla 21: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Aprn. $[Aprn] = [(N-Cl)-Aprn] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
5.73	1.06
6.02	1.02
6.34	1.02
6.64	0.99
7.40	1.05
7.71	1.02
8.26	0.97
8.28	1.02
8.86	1.02
9.12	1.04
9.38	1.10

Tabla 22: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Ahx. $[Ahx] = [(N-Cl)-Ahx] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
3.50	3.22
6.72	3.82
7.02	3.30

Tabla 23: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Leu. $[\text{Leu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Leu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
2.40	4.98
2.62	4.42
2.84	3.65
2.97	3.48
2.98	3.44
3.27	3.39
3.56	3.10
3.58	3.06
3.86	3.17
7.02	3.40
8.34	3.25
8.82	3.36
9.37	3.44

Tabla 24: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Ile. $[\text{Ile}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
2.7	2.30
2.92	1.87
3.2	1.89
3.48	1.96
3.8	1.84
3.99	1.79
4.2	1.90
4.45	1.92

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
4.83	1.36
4.90	1.63
4.99	1.70
5.13	1.93
5.29	1.81
5.39	2.01
5.49	2.05
5.53	2.06
5.66	2.00
5.79	2.00
5.87	1.98
5.99	2.01
6.07	1.95
6.18	1.94
6.25	1.96
6.34	1.92
6.43	2.05
6.54	2.01
6.68	2.03
6.76	2.04
6.82	2.05
7.03	1.92
7.12	1.93
7.37	1.95
7.56	2.14
7.61	1.94
7.91	1.92
8.00	2.14

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
8.20	1.93
8.23	1.86
8.47	1.89
8.67	1.90
8.82	1.89
8.92	2.13
9.05	2.03
9.18	2.02
9.31	2.07
9.46	2.04
9.61	2.05
9.93	1.97
10.08	1.94
10.25	2.09
10.34	1.93
10.42	1.92
10.66	1.92
10.98	2.02
10.98	2.03
12.00	1.90
12.70	2.00
13.03	2.20
13.33	2.48
13.50	2.77
13.64	3.13
13.72	3.48
13.86	4.50
13.97	5.49

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
14.05	6.88
14.12	8.27
14.19	9.23
14.24	11.01
14.27	13.38
14.29	13.16
14.31	14.66
14.35	16.04
14.42	23.13
14.48	30.09
14.54	38.11
14.59	50.35
14.65	75.12

Tabla 25: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Tle. $[\text{Tle}] = [(\text{N-Cl})\text{-Tle}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
3.50	2.02
4.50	2.14
5.55	2.10
7.06	2.13
7.72	2.14
8.96	2.14
9.80	2.11

Tabla 26: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Ser. $[\text{Ser}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ser}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
3.70	3.41
7.03	3.83

Tabla 27: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Thr. $[\text{Thr}] = [(\text{N-Cl})\text{-Thr}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
2.30	1.78
2.56	1.82
2.98	1.86
3.08	1.77
3.94	1.72
4.86	1.83
5.48	1.81
6.34	1.76
7.03	1.80
7.92	1.84
8.65	1.78
9.23	1.79
10.03	1.85

Tabla 28: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-Lys. $[\text{Lys}] = [(\text{N-Cl})\text{-Lys}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
6.70	3.43
7.34	3.49
7.86	3.38
8.42	3.40
8.87	3.43
9.33	3.43

Tabla 29: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-(L)-Pro. $[(\text{L})\text{-Pro}] = [(\text{N-Cl})\text{-(L)-Pro}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
6.11	1.11
7.17	1.06
7.72	1.06
9.05	1.00
10.02	1.05
10.80	1.01

Tabla 30: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-(D)-Pro. $[(\text{D})\text{-Pro}] = [(\text{N-Cl})\text{-(D)-Pro}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
6.83	1.02
7.32	1.14
7.87	1.10

Tabla 31: constantes de velocidad observadas para la fragmentación de (N-Cl)-(D,L)-Pro. [(D,L)-Pro] = [(N-Cl)-(D,L)-Pro] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
7.26	1.08
7.36	1.12
7.77	1.09

Tabla 32: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Cl)-piperidín 2-carboxílico. [Ác. piperidín 2-carboxílico] = [Ác. (N-Cl)-2-piperidín carboxílico] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
5.89	2.74
6.17	2.75
6.49	2.82
6.82	2.80
7.51	2.84
7.87	2.79
8.46	2.94
8.83	3.20
8.94	2.75
9.35	2.64
9.57	2.61

Tabla 33: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Br)-piperidín 2-carboxílico. [Ác. piperidín 2-carboxílico] = [Ác. (N-Br)-2-piperidín carboxílico] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
6.13	5.06
6.50	5.02
6.78	4.84
7.55	8.96
7.88	8.47
8.53	9.24
8.54	11.14
8.78	9.88
9.00	12.97
9.10	9.13
9.36	15.51

Tabla 34: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Cl)-2-ciclopropano carboxílico. [Ác. 2-ciclopropano carboxílico] = [Ác. (N-Cl)-2-ciclopropano carboxílico] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
7.00	7.20
7.13	7.10
7.31	7.80
8.22	7.00
8.60	6.10

Tabla 35: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Cl)-2-ciclopentano carboxílico. $[\text{Ác. 2-ciclopentano carboxílico}] = [\text{Ác. (N-Cl)-2-ciclopentano carboxílico}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
5.99	1.18
6.28	1.11
6.63	1.10
6.88	1.14
7.40	1.12
7.85	1.13
8.44	1.17
9.02	1.08
9.07	1.09
9.61	1.09
10.06	1.09
12.84	0.96
12.93	1.04
12.99	1.06
13.06	1.00
13.13	1.04
13.25	0.99

Tabla 36: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Br)-2-ciclopentano carboxílico. $[\text{Ác. 2-ciclopentano carboxílico}] = [\text{Ác. (N-Br)-2-ciclopentano carboxílico}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
6.76	9.80
7.58	11.10
7.97	9.98
8.63	9.78
8.91	9.90
9.12	9.10
9.13	9.60
9.37	8.90

Tabla 37: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Cl) 2-ciclohexano carboxílico. $[\text{Ác. 2-ciclohexano carboxílico}] = [\text{Ác. (N-Cl)-2-ciclohexano carboxílico}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10 / \text{s}^{-1}$
5.65	0.99
5.99	1.00
6.33	1.02
6.59	1.01
7.12	1.01
7.62	1.00
8.48	1.04
8.91	0.99
8.86	1.00
9.38	0.99
9.78	1.00

Tabla 38: constantes de velocidad observadas para la fragmentación del ácido (N-Br) 2-ciclohexano carboxílico. $[\text{Ác. 2-ciclohexano carboxílico}] = [\text{Ác. (N-Br)-2-ciclohexano carboxílico}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10 / \text{s}^{-1}$
6.80	0.70
7.61	0.72
7.96	0.70
8.62	0.70
8.89	0.70
9.06	0.71
9.12	0.67
9.28	0.68

Influencia de la concentración de agente clorante.

Tabla 39: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 6.72$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.71	1.99
1.14	2.08
1.56	2.30
1.84	2.20
2.13	2.20

Tabla 40: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.05$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.75	2.12
1.00	2.15
1.49	2.18
1.87	2.18
2.24	2.10

Tabla 41: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 12.00$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.58	1.85
1.02	1.90
1.32	1.96
1.83	1.91
2.19	1.97

Tabla 42: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 5.20$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.80	1.95
1.10	1.84
1.40	1.88
1.90	1.87
2.30	1.91

Tabla 43: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 10.98$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.55	2.01
0.92	2.02
1.29	2.02
1.84	1.99
2.21	2.02

Tabla 44: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 10.15$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.51	2.05
0.85	2.09
1.19	2.09
1.69	1.94
2.20	2.03

Tabla 45: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 3.55$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.81	1.86
1.12	2.02
1.42	2.06
1.83	2.06
2.12	2.07

Tabla 46: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 9.00$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.39	2.08
0.91	1.93
1.30	2.01
1.72	1.97
2.34	1.96

Tabla 47: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 6.72$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.71	1.99
1.14	2.08
1.56	2.30
1.84	2.20
2.13	2.20

Tabla 48: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ala. [Ala] = $1.2 \cdot 10^{-3}$ mol·dm⁻³; pH ≈ 7.00; I = 0.5 mol·dm⁻³; T = 298.0 K.

[ClO ⁻] · 10 ⁻³ / mol·dm ⁻³	k _{obs} · 10 ⁴ / s ⁻¹
0.76	2.91
1.12	2.92
1.53	2.95
1.91	2.94
2.33	2.94

Tabla 49: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Abu. [Abu] = $1.2 \cdot 10^{-3}$ mol·dm⁻³; pH ≈ 7.00; I = 0.5 mol·dm⁻³; T = 298.0 K.

[ClO ⁻] · 10 ⁻³ / mol·dm ⁻³	k _{obs} · 10 ⁴ / s ⁻¹
0.86	3.66
1.29	3.64
1.72	3.67
2.16	3.66
2.68	3.70

Tabla 50: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Val. [Val] = $1.2 \cdot 10^{-3}$ mol·dm⁻³; pH ≈ 7.00; I = 0.5 mol·dm⁻³; T = 298.0 K.

[ClO ⁻] · 10 ⁻³ / mol·dm ⁻³	k _{obs} · 10 ⁴ / s ⁻¹
0.72	1.92
1.01	1.92
1.31	1.88
1.61	1.94
1.91	1.95

Tabla 51: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ahx. $[Ahx] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 7.00$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.61	3.20
1.02	3.23
1.43	3.30
1.72	3.31
2.05	3.31

Tabla 52: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Tle. $[Tle] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 6.72$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.83	2.14
1.14	2.10
1.45	2.13
1.76	2.14
2.07	2.14

Tabla 53: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Leu. $[Leu] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 6.72$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.77	3.71
1.07	3.66
1.34	3.70
1.73	3.68
1.99	3.70

Tabla 54: influencia de la concentración de agente clorante sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ser. $[\text{Ser}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 6.72$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{ClO}^-] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.72	4.20
1.07	4.22
1.31	4.17
1.67	4.17
2.03	4.22

Influencia de la concentración de aminoácido.

Tabla 55: influencia de la concentración de aminoácido sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[(N-Cl)\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 9.00$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Ile}] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
1.37	1.99
2.00	1.94
2.67	1.92
4.00	2.07
5.73	2.06

Tabla 56: influencia de la concentración de aminoácido sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[(N-Cl)\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 7.05$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Ile}] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
1.37	2.06
2.33	1.80
2.83	2.10
3.33	2.03
4.07	2.06

Tabla 57: influencia de la concentración de aminoácido sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[(N-Cl)\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} \approx 5.03$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Ile}] \cdot 10^{-3} / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
1.37	2.04
2.00	2.02
3.00	1.90
4.00	1.82
5.53	1.97

Influencia de la fuerza iónica.

Tabla 58: influencia de la fuerza iónica (controlada con NaCl) sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = [(N-Cl)-Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $5.5 < \text{pH} < 5.8$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$I / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.00	2.04
0.25	2.07
0.50	2.07
1.00	2.06

Tabla 59: influencia de la fuerza iónica (controlada con NaCl) sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = [(N-Cl)-Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $6.3 < \text{pH} < 6.8$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$I / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.00	1.96
0.25	2.03
0.50	2.32
0.75	1.83
1.00	2.02

Tabla 60: influencia de la fuerza iónica (controlada con NaCl) sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = [(N-Cl)-Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $8.8 < \text{pH} < 9.2$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$I / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.00	1.82
0.17	1.86
0.43	1.89
0.68	1.86
0.94	1.82

Tabla 61: influencia de la fuerza iónica (controlada con NaClO_4) sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile.
 $[\text{Ile}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $7.0 < \text{pH} < 7.2$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$;
 $T = 298.0 \text{ K}$.

$I / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.00	2.01
0.25	1.97
0.50	1.98
1.00	2.02

Tabla 61: influencia de la fuerza iónica (controlada con NaClO_4) sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile.
 $[\text{Ile}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $7.0 < \text{pH} < 7.2$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$;
 $T = 298.0 \text{ K}$.

$I / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.07	1.91
0.14	1.97
0.21	1.95
0.28	1.96
0.36	1.92

Influencia de la temperatura.

Tabla 62: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ile. $[Ile] = [(N-Cl)-Ile] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.02$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
16.0	0.46
19.0	0.83
22.0	1.29
25.0	1.91
28.0	3.37
31.0	5.65
34.0	8.59
37.0	12.67
40.0	19.44
43.0	2.80

Tabla 63: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl), (N-Me)-Aib. $[(N-Me)-Aib] = [(N-Cl), (N-Me)-Aib] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.02$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10 / \text{s}^{-1}$
20.5	0.297
22.5	0.393
25.0	0.557
27.8	0.805
30.8	1.21
35.3	2.13

Tabla 64: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl), (N-Me)-Aib. [(N-Me)-Aib] = [(N-Br), (N-Me)-Aib] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; pH = 7.02; I = $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
20.2	2.6
23.1	3.9
28.1	7.7
31.1	11.15
34.2	17.0
38.2	26.8
43.9	52.03

Tabla 65: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl), (N-Me)-Val. [(N-Me)-Val] = [(N-Cl), (N-Me)-Val] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; pH = 7.02; I = $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3 / \text{s}^{-1}$
19.0	3.896
22.8	6.95
28.2	16.0
34.3	39.1
43.1	132.0

Tabla 66: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Sar. $[Sar] = [(N-Cl)-Sar] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 6.50$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^5 / \text{s}^{-1}$
15.0	1.33
20.0	2.64
25.0	6.60
30.0	13.49
40.0	64.58
45.0	133.00

Tabla 67: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Br)-Sar. $[Sar] = [(N-Br)-Sar] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 6.50$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^5 / \text{s}^{-1}$
14.6	8.49
30.0	22.21
35.1	49.38
42.2	156.75

Tabla 68: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-iminodiacético. $[iminodiacético] = [(N-Cl)-iminodiacético] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 8.73$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
25.0	1.56
34.5	7.56
39.2	12.67
45.4	26.06
48.6	38.11

Tabla 69: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-(N-Ph)-Gly. [(N-Ph)-Gly] = [(N-Cl)-(N-Ph)-Gly] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; pH = 9.15; I = $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
25.0	1.22
39.0	2.97
44.0	4.21
49.9	6.61

Tabla 70: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de la (N-Cl)-Ala. [Ala] = [(N-Cl)-Ala] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; pH = 7.03; I = $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
15.3	0.59
20.0	1.33
25.0	2.92
30.0	6.65
35.0	12.65
40.0	29.96
45.0	50.03

Tabla 71: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Br)-Ala. [Ala] = [(N-Br)-Ala] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; pH = 8.67; I = $0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3 / \text{s}^{-1}$
16.1	2.42
20.7	12.0
30.7	41.0
35.2	49.0

Tabla 72: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Aprn. $[\text{Aprn}] = [(\text{N-Cl})\text{-Aprn}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.09$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^5 / \text{s}^{-1}$
15.0	0.66
20.0	1.48
25.0	3.20
35.0	15.58

Tabla 73: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Ahx. $[\text{Ahx}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ahx}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 8.73$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
20.0	1.54
25.0	3.23
30.0	7.90
35.0	18.10

Tabla 74: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Tle. $[\text{Tle}] = [(\text{N-Cl})\text{-Tle}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.01$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^5 / \text{s}^{-1}$
15.0	3.59
20.0	8.73
25.0	21.00
30.0	48.51

Tabla 75: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Leu. $[\text{Leu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Leu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.12$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
15.0	0.63
20.0	1.58
25.0	3.11
30.0	7.48
35.0	25.98

Tabla 76: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Aib. $[\text{Aib}] = [(\text{N-Cl})\text{-Aib}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.13$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
16.0	0.384
18.0	0.508
20.0	0.776
22.0	0.927
25.0	1.425
27.0	2.042
29.0	2.612
31.0	3.415

Tabla 77: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Br)-Aib. $[\text{Aib}] = [(\text{N-Br})\text{-Aib}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.60$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10 / \text{s}^{-1}$
18.6	0.614
22.2	1.053
28.2	2.4
34.2	5.05
42.9	13.8

Tabla 78: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl),(N-Me)-Ala. $[(\text{N-Me})\text{-Ala}] = [(\text{N-Cl}),(\text{N-Me})\text{-Ala}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.60$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
17.0	0.276
20.6	0.499
25.5	1.007
31.0	1.755
34.0	3.354

Tabla 79: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Br),(N-Me)-Ala. $[(\text{N-Me})\text{-Ala}] = [(\text{N-Cl}),(\text{N-Me})\text{-Ala}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 8.73$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10 / \text{s}^{-1}$
18.7	0.249
22.1	0.40
28.6	0.954
31.4	1.43
36.2	2.690
43.5	7.0

Tabla 80: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Achc. $[\text{Achc}] = [(\text{N-Cl})\text{-Achc}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.20$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10 / \text{s}^{-1}$
16.1	0.2792
18.9	0.417
21.8	0.624
25.0	1.01
28.1	1.52
31.0	2.254
34.8	3.77

Tabla 81: influencia de la temperatura sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Acpnc. $[\text{Acpnc}] = [(\text{N-Cl})\text{-Acpnc}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.01$; $I = 0.5 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

T / °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 / \text{s}^{-1}$
15.1	0.222
20.1	0.481
25.0	1.092
30.1	2.004

Influencia de la concentración de disolución reguladora de pH.

Tabla 82: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ile.
 $[\text{Ile}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	6.02	2.048
0.15	6.09	2.083
0.20	6.05	2.106
0.25	6.07	2.125
0.30	6.06	2.137
0.35	6.10	2.151

Tabla 83: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ile.
 $[\text{Ile}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	7.28	2.140
0.15	7.35	2.170
0.20	7.40	2.183
0.25	7.45	2.222
0.30	7.49	2.254

Tabla 84: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Val.
 $[\text{Val}] = [(\text{N-Cl})\text{-Val}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	6.10	1.864
0.15	6.13	1.897
0.20	6.15	1.926
0.25	6.17	1.941
0.30	6.17	1.961
0.35	6.20	1.957

Tabla 85: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Val.
 $[\text{Val}] = [(\text{N-Cl})\text{-Val}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	7.35	1.861
0.15	7.38	1.897
0.20	7.36	1.928
0.25	7.41	1.940
0.30	7.44	1.961
0.35	7.50	1.953

Tabla 86: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ala.
 $[\text{Ala}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ala}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	6.00	2.752
0.15	6.01	2.752
0.25	6.02	2.811
0.30	6.02	2.923
0.35	6.07	2.917

Tabla 87: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ala.
 $[\text{Ala}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ala}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	7.17	2.884
0.15	7.19	2.917
0.20	7.25	2.925
0.25	7.30	2.991
0.30	7.36	3.027
0.35	7.41	3.083

Tabla 88: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Tle.
 $[\text{Tle}] = [(\text{N-Cl})\text{-Tle}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	6.05	2.174
0.15	6.07	2.170
0.20	6.09	2.141
0.25	6.12	2.205
0.30	6.13	2.248
0.35	6.15	2.265

Tabla 89: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Tle.

$[\text{Tle}] = [(\text{N-Cl})\text{-Tle}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	7.06	2.198
0.15	7.13	2.206
0.20	7.18	2.203
0.25	7.24	2.205
0.30	7.28	2.248
0.35	7.34	2.265

Tabla 90: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Leu.

$[\text{Leu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Leu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.15	6.11	3.574
0.25	6.10	3.628
0.30	6.08	3.673
0.35	6.11	3.706

Tabla 91: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Leu.

$[\text{Leu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Leu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	7.59	3.317
0.15	7.65	3.360
0.20	7.69	3.344
0.25	7.74	3.418
0.30	7.79	3.478
0.35	7.85	3.529

Tabla 92: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Abu.
 $[\text{Abu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Abu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	6.36	3.416
0.15	6.39	3.420
0.20	6.41	3.489
0.25	6.47	3.639
0.30	6.44	3.587
0.35	6.46	3.667

Tabla 93: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Abu.
 $[\text{Abu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Abu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	7.62	3.470
0.15	7.70	3.561
0.20	7.78	3.595
0.25	7.82	3.653
0.30	7.88	3.704
0.35	7.92	3.746

Tabla 94: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Thr.
 $[\text{Thr}] = [(\text{N-Cl})\text{-Thr}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.14	6.07	1.797
0.15	6.09	1.853
0.20	6.11	1.901
0.25	6.12	1.922
0.30	6.15	2.005

Tabla 95: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Thr.
 $[\text{Thr}] = [(\text{N-Cl})\text{-Thr}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.14	6.98	1.680
0.15	7.07	1.769
0.20	7.05	1.824
0.25	7.08	1.776
0.30	7.14	1.833
0.33	7.16	1.845

Tabla 96: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Hse.
 $[\text{Hse}] = [(\text{N-Cl})\text{-Hse}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

$[\text{Regulador}]_T / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	6.06	3.084
0.15	6.07	3.147
0.20	6.09	3.210
0.25	6.11	3.165
0.30	6.13	3.188
0.35	6.13	3.168

Tabla 97: influencia de la concentración de disolución reguladora $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Hse.
[Hse] = [(N-Cl)-Hse] = $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

[Regulador] _T / $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0.10	7.57	3.089
0.15	7.67	3.142
0.20	7.73	3.210
0.25	7.78	3.202
0.30	7.84	3.282
0.35	7.87	3.277

Influencia del disolvente.

Tabla 98: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Abu. $[\text{Abu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Abu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.29$; $[\text{I}] = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	3.80
10	3.93
20	5.41
30	8.11

Tabla 99: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Leu. $[\text{Leu}] = [(\text{N-Cl})\text{-Leu}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.98$; $[\text{I}] = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	3.30
10	5.25
20	6.02
30	7.52

Tabla 100: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Val. $[\text{Val}] = [(\text{N-Cl})\text{-Val}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.98$; $[\text{I}] = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	1.80
10	2.07
20	2.58
30	2.84

Tabla 101: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Tle. $[Tle] = [(N-Cl)-Tle] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.99$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	2.12
10	3.08
20	3.64
30	4.59

Tabla 102: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación de (N-Cl)-Thr. $[\text{Thr}] = [(N-Cl)-\text{Thr}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.98$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	1.80
10	3.79
20	4.36
30	4.72

Tabla 103: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ser. $[\text{Ser}] = [(N-Cl)-\text{Ser}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.98$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
5	3.33
10	3.59
12	3.78

Tabla 104: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Abu. $[Abu] = [(N-Cl)-Abu] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[Regulador] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.29$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% (1,4)-Dioxano (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	3.80
5	4.02
10	5.05
15	6.83
20	8.65
25	12.57
30	22.90

Tabla 105: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Leu. $[Leu] = [(N-Cl)-Leu] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[Regulador] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.29$; $l = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% (1,4)-Dioxano (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	3.30
5	5.03
10	6.87
15	9.52
20	13.34
25	18.70
30	13.74

Tabla 106: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Tle. $[Tle] = [(N-Cl)-Tle] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.27$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% (1,4)-Dioxano (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	2.12
5	2.99
10	3.94
15	5.43
20	7.66
25	10.88
30	20.58

Tabla 107: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Thr. $[\text{Thr}] = [(N-Cl)-\text{Thr}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.29$; $I = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% (1,4)-Dioxano (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	1.80
5	2.84
10	2.82
15	5.36
20	10.47
25	10.48
30	10.31

Tabla 108: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ser. $[\text{Ser}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ser}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.29$; $[\text{I}^-] = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% (1,4)-Dioxano (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	3.60
5	4.44
10	5.08
15	6.37
20	8.31
25	10.35
30	12.65

Tabla 109: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Ile. $[\text{Ile}] = [(\text{N-Cl})\text{-Ile}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.32$; $[\text{I}^-] = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% (1,4)-Dioxano (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	1.97
5	2.96
10	4.04
15	5.69
20	7.96
25	11.11
30	16.34

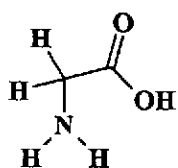
Tabla 110: influencia del disolvente sobre la constante de velocidad observada para la fragmentación del (N-Cl)-Val. $[\text{Val}] = [(\text{N-Cl})\text{-Val}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $[\text{Regulador}] = 0.02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $\text{pH} = 7.29$; $[\text{I}] = 1.0 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$.

% (1,4)-Dioxano (v/v)	$k_{\text{obs}} \cdot 10^4 / \text{s}^{-1}$
0	1.80
5	2.60
10	3.34
15	4.84
20	6.51
25	9.84

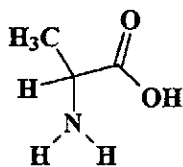
Referencias.

1. M.V. García Dopico. Tesina de Licenciatura: "*Estabilidad de (N-Cl)-aminoácidos. Estudio cinético de la descomposición de la (N-Cl)-Val*". Departamento de Química Fundamental e Industrial. Facultade de Ciencias. Universidade da Coruña (1991).
2. M.V. García Dopico. Comunicación personal.

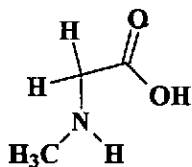
**APÉNDICE III: AMINOÁCIDOS
Y AMINAS EMPLEADOS.**



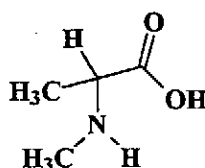
Glicina
Gly



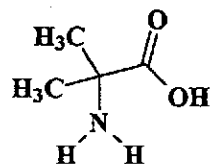
Alanina
Ala



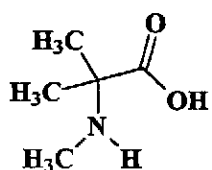
Sarcosina
Sar



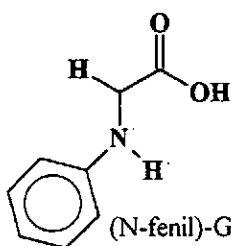
(N-Me)-Alanina
(N-Me)-Ala



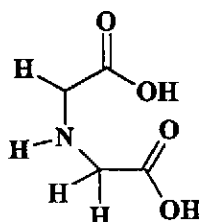
Ác. aminoisobutírico
Aib



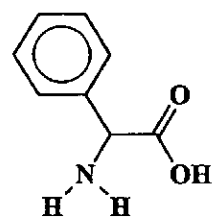
Ác. (N-Me)-aminoisobutírico
(N-Me)-Aib



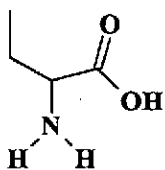
(N-fenil)-Glicina
(N-Ph)-Gly



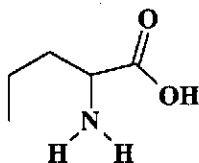
Ác. iminodiacético



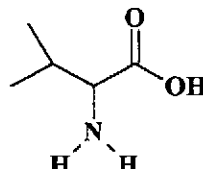
Fenil-Glicina
Ph-Gly



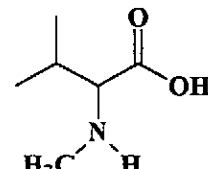
Ác. 2-amino butírico
Abu



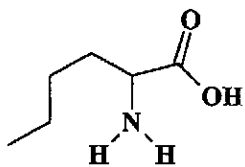
Ác. 2-amino pentanóico
Norvalina
Apn



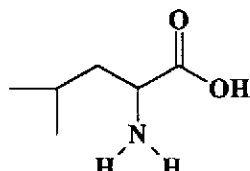
Valina
Val



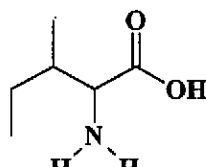
(N-Me)-Valina
(N-Me)-Val



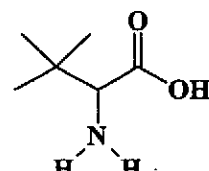
Ác. 2-amino hexanóico
Ahx



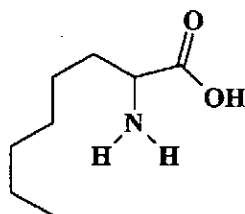
Leucina
Leu



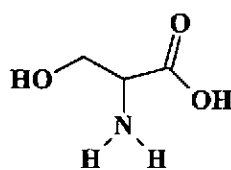
Isoleucina
Ile



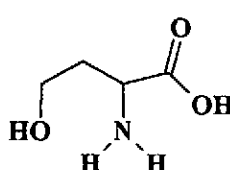
Tertleucina
Tle



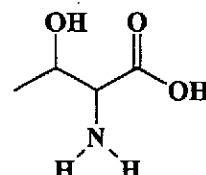
Ác. 2-amino octanóico
Aoc



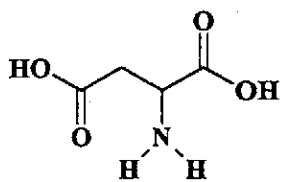
Serina
Ser



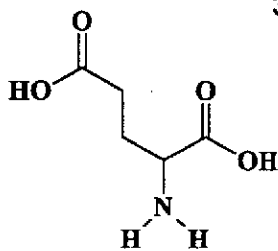
Homoserina
Hse



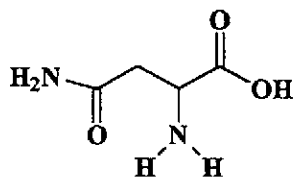
Treonina
Thr



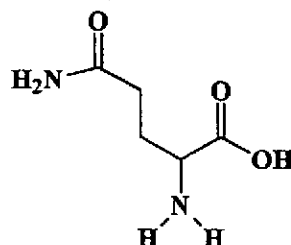
Ác. aspártico
Asp



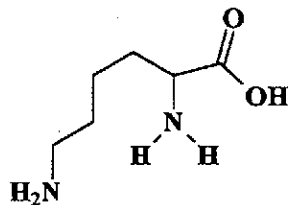
Ác. glutámico
Glu



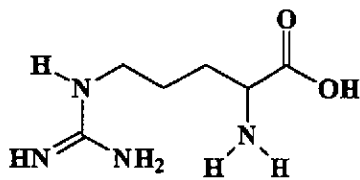
Asparragina
Asn



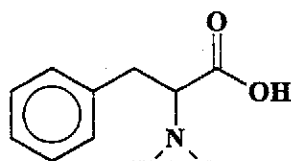
Glutamina
Gln



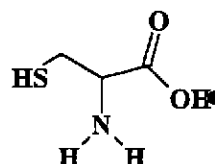
Lisina
Lys



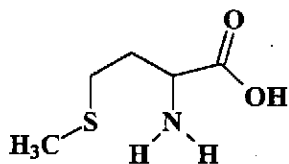
Arginina
Arg



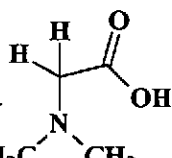
Fenilalanina
Phe



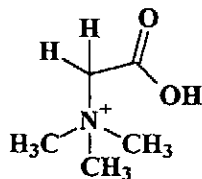
Cisteina
Cys



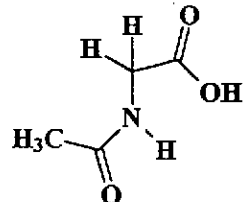
Metionina
Met



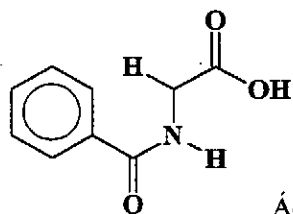
(N,N)-di-Me-Glicina
(N,N)-di-Me-Gly



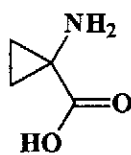
Betaina (clorhidrato)



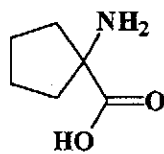
(N-Acetil)-Glicina
(N-Ac)-Gly



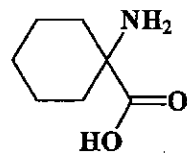
Ác. hipúrico



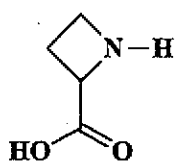
Ác. 2-ciclopropano carboxílico



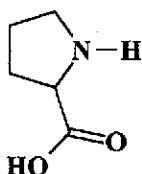
Ác. 2-ciclopentano carboxílico
Ciclopeucina



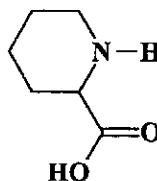
Ác. 2-ciclohexano carboxílico



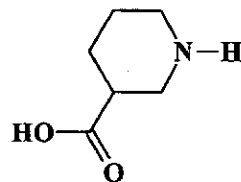
Ác. 2-azetidín carboxílico



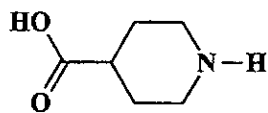
Ác. 2-pirrolidín carboxílico
Prolina
Pro



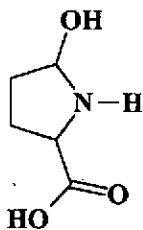
Ác. 2-piperidín carboxílico



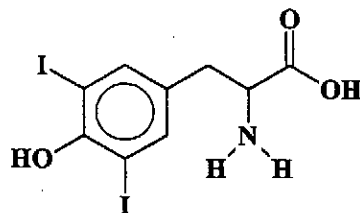
Ác. 3-piperidín carboxílico



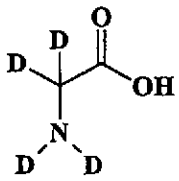
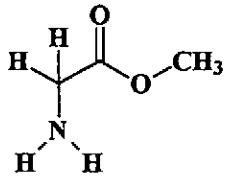
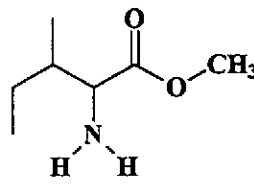
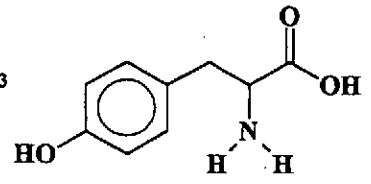
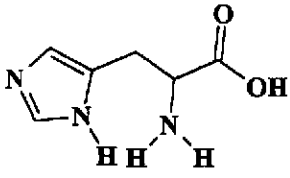
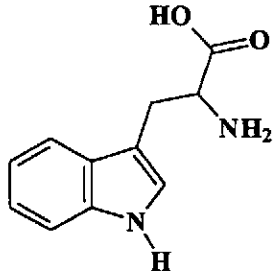
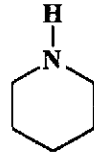
Ác. 4-piperidín carboxílico



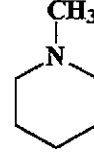
Ác. 2-(4-hidroxipirrolidín) carboxílico
Hidroxiprolina
Pro-OH



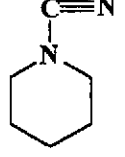
(3,5)-di-I-Tirosina
(3,5)-di-I-Tyr

[2H₄]-Glicina[2H₄]-GlyGlicina metil éster
Gly-OMeIsoleucina metil éster
Ile-OMeTirosina
TyrHistidina
HysTriptófano
Trp

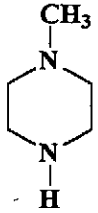
Piperidina



N-Metil-piperidina



N-Ciano-Piperidina



N-Metil-Piperacina

APÉNDICE IV: TRABAJOS PUBLICADOS.

α -AMINO ACIDS CHLORINATION IN AQUEOUS MEDIA

X.L. Armesto; M. Canle L.; J.A. Santaballa*

Universidad de La Coruña. Facultad de Ciencias.
Departamento de Química Fundamental e Industrial.
A Zapateira, s/n. E-15071 La Coruña. SPAIN.

(Received in UK 9 October 1992)

Abstract: The reaction of chlorination of α -amino acids for $6 < \text{pH} < 11$ has been studied. The reaction is an aliphatic electrophilic substitution, the rate determining step being the transfer of the chlorine atom between the HOCl oxygen and the nitrogen of the α -amino acid free amino group.

INTRODUCTION

As part of more extensive research on the reactivity of the N-halo derivatives, the α -amino acids chlorination reaction in aqueous media has been studied.

The α -amino acids react with chlorinating agents, yielding the corresponding N-Cl- α -amino acids, compounds of well known environmental and synthetic interest^{1,2}.

EXPERIMENTAL DETAILS

Aqueous solutions of chlorine have been used as chlorinating agent, having been prepared from a stock solution of sodium hypochlorite. All the other chemicals were Merck[®] p.a., with exception of the (L)-Proline, which was Sigma[®]. $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{NaOH}$, $\text{H}_3\text{BO}_3 / \text{NaOH}$ and $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_3^{2-}$ aqueous mixtures were used as buffers.

The reactions were followed measuring the increase in the absorption at 255 nm due to the N-Cl- α -amino acid -267 nm in the case of the Sarcosine-, as well as the disappearance of the chlorinating agent at 292 nm. A SF-61 Hi-Tech Scientific[®] stopped-flow spectrophotometer thermostated by water flow to within ± 0.1 K was used.

For the pH measurements a combined glass electrode (calibrated with phthalate -pH = 4.00 \pm 0.01 at 298 K- and phosphate -pH = 7.00 \pm 0.01 at 298 K- buffers) and a Crison[®] 506 pHmeter were used.

Buffered solutions of α -amino acid and chlorinating agent at the same pH were used. Having into account that: a) at the end of the reaction the absorbance at 292 nm had completely vanished and b) no relevant signal was observed at the wavelengths corresponding to the (N,N)-di-Cl- α -amino

acids absorption, it can be ruled out that the yield of N-Cl- α -amino acids is quantitative.

The corresponding kinetic equation was fitted to the experimental data by means of the Davies-Swann-Campsey³ algorithm, as well as by the Marquardt one⁴. The values reported for the observed rate constants are an average of those obtained for at least five experiments.

RESULTS AND DISCUSSION

The reaction is a second order one, one order in relation to both the chlorinating agent and the α -amino acid.

$$r = k_{\text{obs}} [\text{chlorinating agent}] [\alpha\text{-amino acid}] \quad [1]$$

The rate constant has been proved to remain constant when varying the ratio $\frac{[\alpha\text{-amino acid}]}{[\text{chlorinating agent}]}$ as shown in Table 1. In this case, there are little unavoidable pH changes which affect the rate constant.

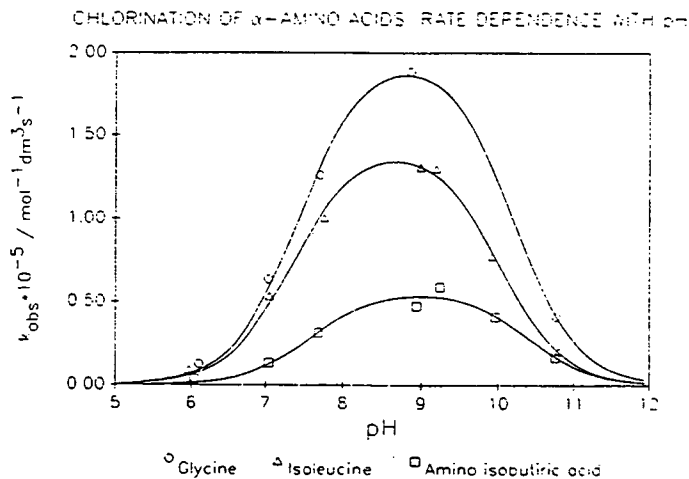
Table 1: Rate Constant Dependence on Reactants Ratio^a

[Chlorinating agent] ^b	[Isoleucine] ^b	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-4} / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$
$8.16 \cdot 10^{-4}$	$8.2 \cdot 10^{-4}$	10.06	6.8 ± 0.3
$8.16 \cdot 10^{-4}$	$1.6 \cdot 10^{-3}$	10.01	7.6 ± 0.2
$8.16 \cdot 10^{-4}$	$3.2 \cdot 10^{-3}$	9.99	7.2 ± 0.2

^a I = 0.5 mol dm⁻³; T = 298.0 K

^b Units: (mol dm⁻³)

FIGURE 1



The rate constant depends strongly on the pH, passing through a maximum as demonstrated by Figure 1.

The observed rate constants and the corresponding pH values are shown in Table 2.

Table 2: Rate Constant Dependence with pH^a

Amino acid	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-4} / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$
Alanine	6.02	0.78 ± 0.03
	7.05	4.32 ± 0.06
	7.71	9.78 ± 0.08
	8.90	14.6 ± 0.2
	9.29	13.0 ± 0.4
	9.97	6.0 ± 0.1
	10.77	4.82 ± 0.06
2-amino butiric acid	6.03	0.83 ± 0.02
	7.02	5.17 ± 0.07
	7.71	9.7 ± 0.2
	8.90	13.9 ± 0.5
	9.29	13.1 ± 0.3
	9.97	7.1 ± 0.2
	10.77	4.27 ± 0.09
2-amino pentanoic acid	6.03	0.89 ± 0.01
	7.00	5.4 ± 0.2
	7.69	9.5 ± 0.1
	8.94	13.4 ± 0.7
	9.28	11.0 ± 0.2
	9.98	6.0 ± 0.2
	10.77	2.69 ± 0.03
2-amino hexanoic acid	6.04	0.77 ± 0.02
	7.03	4.59 ± 0.04
	7.71	10.8 ± 0.4
	8.94	12.9 ± 0.3
	9.21	10.4 ± 0.3
	9.98	5.0 ± 0.2
	10.77	2.33 ± 0.06

^a $[\alpha\text{-amino acid}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; $[\text{chlorinating agent}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; $T = 298.0 \text{ K}$

Table 2 (Continued)

Amino acid	pH	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-4} / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$
Sarcosine	6.04	0.698 ± 0.009
	7.03	3.84 ± 0.06
	7.69	8.8 ± 0.2
	8.94	15.0 ± 0.8
	9.22	12.1 ± 0.4
	9.98	10.5 ± 0.1
	10.74	4.3 ± 0.3
Isoleucine	5.97	0.92 ± 0.03
	7.05	5.33 ± 0.07
	7.76	10.0 ± 0.2
	8.99	13.1 ± 0.4
	9.18	13.0 ± 0.5
	9.92	7.7 ± 0.3
	10.80	2.06 ± 0.02
Proline	6.09	0.33 ± 0.01
	6.68	0.91 ± 0.02
	7.75	4.2 ± 0.1
	9.02	6.29 ± 0.05
	9.33	4.88 ± 0.07
	10.07	3.2 ± 0.1
	10.80	3.2 ± 0.2
Amino isobutiric acid	6.04	0.36 ± 0.03
	7.04	1.33 ± 0.07
	7.68	3.14 ± 0.02
	8.94	4.78 ± 0.09
	9.23	5.9 ± 0.1
	9.96	4.1 ± 0.1
	10.75	1.67 ± 0.04
Glycine	6.10	1.28 ± 0.02
	7.04	6.35 ± 0.07
	7.70	12.6 ± 0.4
	8.86	18.8 ± 0.7
	9.26	25 ± 2
	9.97	19.7 ± 0.4
	10.76	4.1 ± 0.2

For the range $6 < \text{pH} < 11$ it is found that:

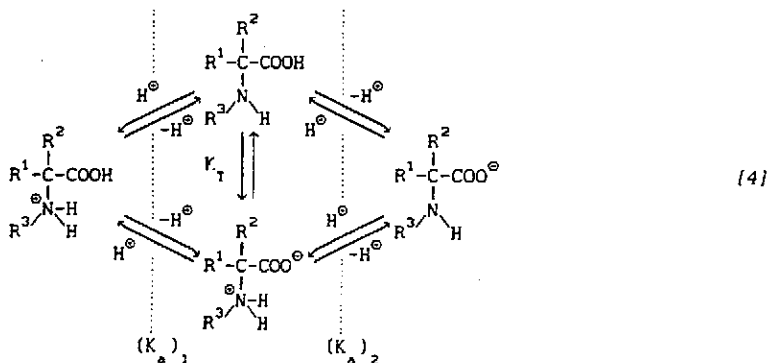
$$k_{\text{obs}} = a \left(\frac{[\text{H}^*]}{(b+[\text{H}^*])(c+[\text{H}^*])} \right) \quad [2]$$

where a , b , and c are empiric parameters.

In the working conditions, the hypochlorous acid and the hypochlorite ion coexist⁵:



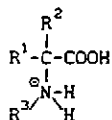
while the amino acids show two macroscopic acid-base equilibria $-(K_a)_1$ and $(K_a)_2$, each of them including two microscopic acid-base equilibria- and a tautomeric one.



The tautomerism constant K_t is of the 10^5 order for amino acids such as those considered here, the equilibrium being displaced towards the zwitterion species⁶.

As a starting point it can be put forward that in the slow step the species depicted in equations [3] and [4] will take part, so that eight different processes could be considered.

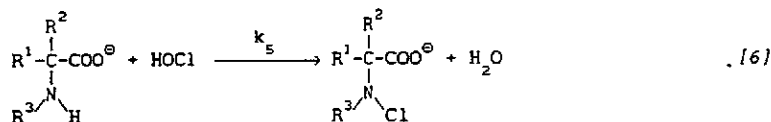
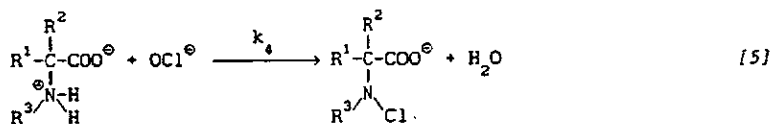
The participation of the species:



can be rejected given that its low concentration would imply a bimolecular rate constant higher than the diffusion control limit.

On the basis of the dependency observed for the rate constants with the pH (equation [2]), four of the remaining processes can also be rejected.

Hence, the only reasonable determining steps to consider are those which correspond to the following bimolecular reactions:



which are, from a kinetic point of view, indistinguishable.

Alternative elementary processes can be put forward which involve other chlorinating agents^{7,8}, however they would show k_{obs} versus pH dependencies different from those observed.

As a result, the following equation can be deduced:

$$k_{\text{obs}} = k K \left[\frac{[\text{H}^+]}{((K_a)_2 + [\text{H}^+])(K_c + [\text{H}^+])} \right] \quad [7]$$

where:

k_{obs} is the second order observed rate constant

k is the rate constant for the elementary reaction,

i.e.: k_4 or k_5

K can be K_c or $(K_a)_2$, according to whether it is considered that the rate determining step is equation [5] or [6].

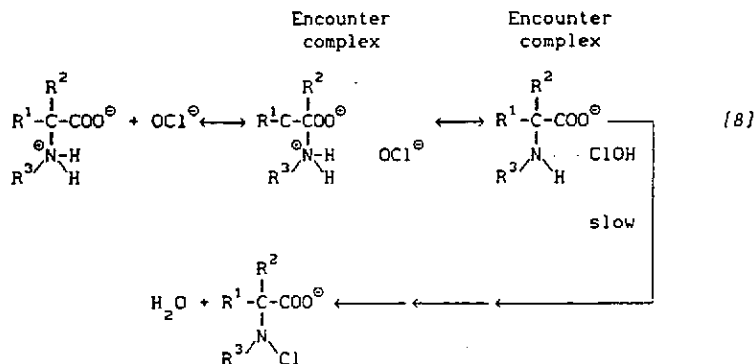
The maximum of the k_{obs} profiles versus the pH corresponds to the arithmetic mean of the $\text{p}K_a$ values of the chlorinating agent and of the α -amino acid, as can be deduced from equation [7].

Although steps [5] and [6] are indistinguishable from the kinetic point of view, reasons exist which permit us to lean towards the second.

Thus, in a process in fact similar as it is the nitrosation of amino acids, the participation of the free amino group in the rate determining step has been proved⁹.

On the other hand, it is difficult to imagine a reasonable bond making / bond breaking sequence for the direct transfer of the chlorine atom from the hypochlorite ion to the positively charged nitrogen of the amino group.

Obviously, the possibility exists that in the encounter pair the proton transfer takes place from the zwitterion amino group to the hypochlorite ion -an energetically unfavorable process- and, later on, the attack of the nitrogen electron pair on the chlorine atom, that is:



In general the proton transfer processes between nitrogen and oxygen are fast⁶, thus coming to the conclusion that what really controls the chlorination rate is the chlorine transfer between the HOCl oxygen and the nitrogen of the free amino group of the α -amino acid.

This conclusion reached by considering equation [5] as the rate determining step is essentially the same inferred from equation [6].

Finally, accepting that for the pH range from 6 to 11 the α -amino acids chlorination takes place as equation [6] indicates, the bimolecular rate constants shown in Table 3 result, all of them having the same magnitude order. The rates thus obtained for Glycine and Alanine agrees with the values found by Margerum et al¹⁰.

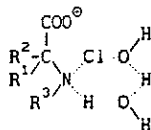
Table 3: Bimolecular Rate Constants^a

Amino acid	(pK _a) ^b	k ₂ *10 ⁻⁷ / mol ⁻¹ dm ³ s ⁻¹
Isoleucine	9.76	6.4
Glycine	9.78	11.3
2-amino pentanoic acid	9.81	5.8
2-amino butiric acid	9.83	8.0
2-amino hexanoic acid	9.83	3.2
Alanine	9.87	3.4
Sarcosine	10.20	10.8
Amino isobutiric acid	10.21	3.5
Proline	10.65	2.0

^a [α -amino acid] = 1.2*10⁻³ mol dm⁻³; [chlorinating agent] = 1.2*10⁻³ mol dm⁻³; T = 298.0 K

^b pK_a values for the amino acids taken from Christensen¹¹.

No structure for the transition state has been put forward as various possibilities exist, including the participation of at least one water molecule¹²:



The values of b and c parameters of equation 2 agrees satisfactorily with the corresponding values of K_c and (K_a)₂ for the hypochlorous acid and the α -amino acid^{11,13}.

The bimolecular rate values for the amino acids chlorination by HOCl are one magnitude order minor than in the chlorination by Cl₂, the latter case being accepted as a diffusion controlled process¹⁰.

Considering the results shown in Table 3, the existence of a relationship between the basicity of the amino group of the amino acids and their bimolecular reaction rate with the HOCl does not seem to bear out.

At present, the processes of bromination and iodination of α -amino acids are being studied.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the Xunta de Galicia and the Universidade de A Coruña for financing the purchase of the Hi-Tech Scientific SF-61 stopped-flow spectrophotometer.

REFERENCES

1. Owusu-Yaw, J.; Wheeler, W.B.; Wei, C.I.; *Water Chlorination (Environmental Science and Health Effects)*, Lewis Publishers Inc., 1990, 6, 179-191.
2. Fox, S.M.; Bullock, M.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2754-5; Grob, C.A.; Schiess, P.W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1967, 6 (1), 1-15.
3. Casado, J.; Mosquera, M.; Rivas, A.; Rodríguez, M.F.; Santaballa, J.A.; *Computers and Chemistry*, 1983, 7, 209.
4. Marquardt, D.W.; *J. Soc. Ind. Math.*, 1963, 11, 431.
5. Carrell Morris, J.; *J. Phys. Chem.*, 1966, 70, 3798.
6. Ross Stewart; *The proton: applications to Organic Chemistry*, Academic Press, Inc., Orlando, Florida, 1985, pp. 4, 207.
7. Gardner Swain, C.; De Lanson R. Crist; *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3195.
8. Ridd, J.H.; *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1978, 16, 1.
9. Casado, J.; Castro, A.; Leis, J.R.; Mosquera, M.; Peña, M.E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1985, 1859-1864.
10. Margerum, D.W.; Gray, E.T.; Huffman, R.P.; *ACS Symposium Series, N° 82. Organometals and organometaloids occurrence and fate in the environment*, 1978, 16.
11. Christensen, J.J.; Izatt, R.M.; Wrathall, D.P.; Hansen, L.D.; *J. Chem. Soc. (A)*, 1969, 1212.
12. Matte, D.; Solatiouk, B.; Merlin, A.; Deglise, X.; *Can. J. Chem.*, 1989, 67, 786.
13. Skrabal, A.; Berger, A.; *Monatsh. Chem.*, 1937, 70, 168. See also reference five and the others therein.

Nitrenium Ions in N-Chloro- α -Amino Acids Decomposition?

X. L. ARMESTO, M. CANLE L., M. LOSADA, and J. A. SANTABALLA*

Universidad de La Coruña, Facultad de Ciencias, Departamento de Química Fundamental e Industrial, A Zapateira, s/n, 15071 La Coruña, Spain.

Abstract

This article deals with the kinetics of decomposition of four isomers: N—Cl-(L)-2-Aminohexanoic acid, N—Cl-(L)-Leucine, N—Cl-(L)-Isoleucine, and N—Cl-(L)-*tert*-Leucine, in mild acid and basic aqueous solution. An alternative mechanism for this process which takes place through a nitrenium-like ion transition state is proposed. This mechanism is in consonance with the experimental data and with those available from the literature. © 1993 John Wiley & Sons, Inc.

Introduction

Due to the large quantity of organic materials in natural waters, disinfection has become a necessary process. Nowadays, the most commonly employed method is still chlorination. In spite of its quite reasonably effective disinfecting properties, water chlorination has some drawbacks [1] (for example: the potentially toxic products which are formed after chlorination). Consequently, a better knowledge of the kinetics and mechanisms of the reactions which occur during disinfection is needed.

It is well established that when contact occurs between a chlorinating agent and amino acids, the result is the formation of N—Cl-amino acids that are unstable in aqueous solution, decomposing readily to ammonia, carbon dioxide, chloride ion, and different organic products, depending on reaction conditions. These elusive compounds present considerable problems as far as their isolation is concerned and have relevant reactivity for the environment since they can generate carcinogenic and mutagenic products [2]. Moreover, from the point of view of synthetic chemistry, they are valuable synthons [3,4].

Our aim in this article has been to carry out a kinetic study of the decomposition of N—Cl-(L)-Isoleucine (N—Cl-(L)-Ile) [5] and its isomers: N—Cl-(L)-2-Aminohexanoic acid (N—Cl-(L)-Ahx), N—Cl-(L)-Leucine (N—Cl-(L)-Leu), and N—Cl-(L)-*tert*-Leucine (N—Cl-(L)-*tert*-Leu) in order to clarify the way in which this reaction takes place.

*To whom correspondence should be addressed.

Experimental

Reagents

Hypochlorite solutions were obtained, stored, and titrated as quoted elsewhere [6,7]. Spectrophotometric determination was used to perform periodic checks on the concentration of solutions, $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O}) = 292 \text{ nm}$, $\epsilon = 350 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ for hypochlorite at $\text{pH} > 12$.

All other reagents were Merck® p.a. products. The water employed was obtained from a Millipore-Milli Q® Water Purification System.

Equipment

A single-beam VIS-UV Spectrophotometer (Beckman® DU-70) with a six cuvette carrier thermostated by water flow was used to record spectra and kinetics in 1.0 cm quartz cells. A Frigiterm 6000382 P® Selecta thermostat controlled the temperature to within $\pm 0.1 \text{ K}$.

For pH measurements, a glass combined electrode (calibrated with Beckman® buffer solutions: phthalate, $\text{pH} = 4.00 \pm 0.01$ at 25°C , and phosphate, $\text{pH} = 7.00 \pm 0.01$ at 25°C) and a Crison® 506 pH-meter were employed.

Ammonia was analyzed using an Ingold® Ammonia NH_3 electrode (type 15 230 3000).

Methodology

N-Cl-amino acids were formed directly in the cell by mixing appropriate quantities of aqueous chlorine (pH about 9) and amino acid, so that $[\text{N-Cl-amino acid}]_0 = [\text{chlorinating agent}]_{\text{initial}}$. After that, and in accordance with a previous work [7], sodium hydroxide or buffer solution was added to reach the desired pH. An excess of 80-90% of amino acid was used to reduce formation of the (N,N)-di-Cl-amino acid to a minimum.

The spectrum of the reaction mixture recorded after mixing showed that by the time the first scan had been completed, the absorption band of the hypochlorite has already disappeared and had been replaced by a new band ($\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O}) = 255 \text{ nm}$) due to the N-Cl-amino acid. The waning of the 255 nm band showed that N-Cl-amino acids were unstable under these conditions and subsequently underwent decomposition. Independently, we have checked that this band neither changes nor moves with pH. In the light of these facts, the kinetics of decomposition of N-Cl-(L)-Isoleucine and its isomers were followed at 255 nm.

First-order equations ($\ln(A-A_\infty)$ vs. t) were fitted to absorbance-time data using a BASIC version of the DSC optimization algorithm [8]. At least 2 half-lives of the reaction were fitted. When duplicated or triplicated, the results of the kinetics runs did not differ by more than 3%.

Results and Discussion

The reaction was found to be first order relative to the N—Cl-amino acid concentration, i.e.:

$$(1) \quad r = \frac{-d[\text{N—Cl-amino acid}]}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{N—Cl-amino acid}]_t$$

The rate constant for the decomposition of N—Cl-(L)-Ile does not vary significantly over a pH range of 3.0 to 13.0 (pH scale was expanded with Yagil's H₋ basicity function [9] for pH > 12), exhibiting an average value of $(1.97 \pm 0.08) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, see Figure 1. Similar behavior was observed for the decomposition of N—Cl-(L)-Leu, N—Cl-(L)-Ahx, and N—Cl-(L)-*tert*-Leu. Comparative results are listed in Table I.

Compliance with Beer's Law was confirmed by extrapolating absorbance-time graphs of kinetic runs and plotting initial absorbances against N—Cl-amino acid concentration. In contrast to what has been reported for different N—Cl-amino acids, the molar absorptivity of N—Cl-(L)-Isoleucine remains constant against change of the acidity of the medium ($3.0 < \text{pH} < 13.0$); we believe that this difference relative to other substrates is simply due to operational problems [7]. Previous data [10–12] allow us to suppose that the isoleucinate or the equivalent species for the other isomers are predominant in the pH range we have studied. Average values of molar absorptivity for the isomers are listed in Table II.

Studies dealing with the influence of hypochlorite concentration on reaction rate were carried out at different pH values, concluding that there is no effect.

Rate constants were found to be independent of the amount of excess amino acid and of ionic strength (controlled with sodium chloride up to

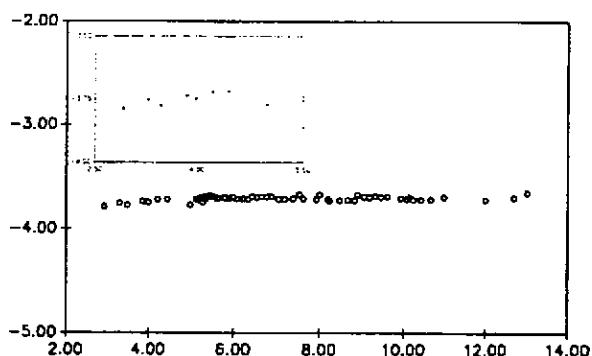


Figure 1. Rate constants for decomposition of N—Cl- α -amino acids. $[\text{N—Cl-(L)-Ile}]_0 = 1.3 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; $[(\text{L})\text{-Ile}]_0 = 2.5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; and $T = 298.0 \text{ K}$. X axis: pH (pH scale was expanded with Yagil's basicity function). Y axis: $\lg k/(\text{s}^{-1})$.

TABLE I. Rate constants for decomposition of N-Cl- α -amino acids. [amino acid]₀ = 2.5 * 10⁻³ mol dm⁻³; [N-Cl-amino acid]₀ = 1.3 * 10⁻³ mol dm⁻³; phosphate buffer (pH = 7.0); and 298 K.

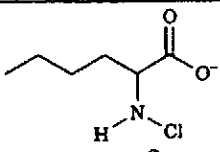
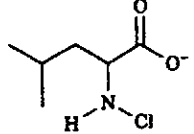
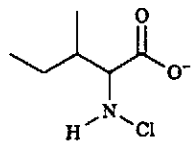
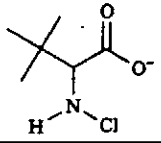
N-Cl-amino acid	$k * 10^4/s^{-1}$
	3.269 ± 0.007
	3.3 ± 0.1
	1.97 ± 0.08
	2.12 ± 0.02

TABLE II. Molar absorptivity of N-Cl-amino acids ($\lambda = 255$ nm).

N-Cl- α -amino acid	$\epsilon/dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$
N-Cl-(L)-Ahx	354 ± 27
N-Cl-(L)-Leu	327 ± 23
N-Cl-(L)-Ile	346 ± 25
N-Cl-(L)-Tertleu	349 ± 20

0.500 mol dm⁻³) at pH = 5.00, 7.00, and 9.00. Varying buffer concentration has no effect.

Rate constants comply with Arrhenius Law at pH = 7.00, see Figure 2. Activation parameters were estimated and are listed in Table III.

Up until now, several mechanisms have been proposed for the decomposition of N-Cl-amino acids. The most generally accepted idea, that of Hand, Snyder, and Margerum [13], has been that the mechanism occurs via concerted fragmentation followed by hydrolysis of the corresponding imine (see Scheme I).

This mechanism is based mainly on the behavior of N-Cl-Glycine, but literature reports contradictory data for its decomposition, ranging between 50.0 * 10⁻⁶ s⁻¹ [14] and 4.2 * 10⁻⁶ s⁻¹ [12], while other authors find nonconsistent data [15]. In fact, rate constant for this reaction is much higher when obtained by the initial rate method, ranging again between 3400 * 10⁻⁶ s⁻¹ [16] and 170 * 10⁻⁶ s⁻¹ [14].

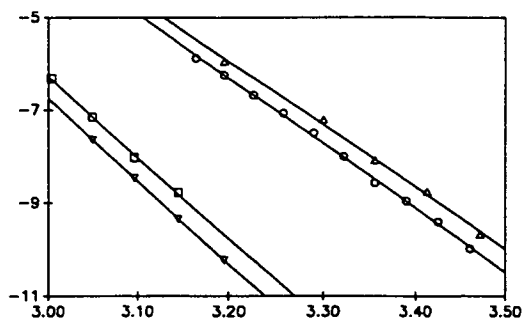
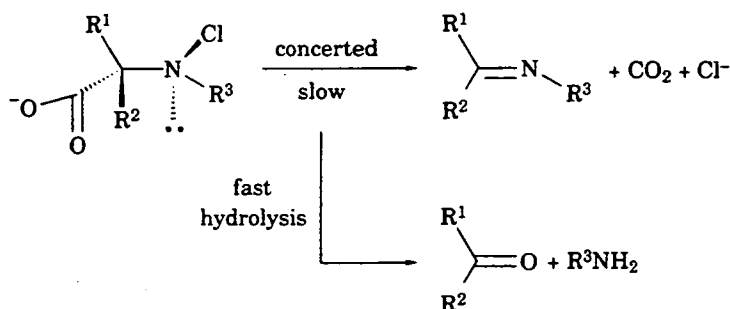


Figure 2. Influence of the temperature on the rate of decomposition of N-Cl-amino acids. $[N-Cl\text{-amino acid}] = 1.3 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; $[\text{amino acid}]_0 = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; and $\text{pH} = 7.0$. (O) N-Cl-(L)-Ile; (Δ) N-Cl-(L)-Leu; (\square) N-Cl-(L)-Ahx; and (∇) N-Cl-(L)-*tert*-Leu. X axis: $1/T/(\text{K}^{-1})$. Y axis: $\ln k/(\text{s}^{-1})$.

TABLE III. Activation parameters. $[\text{amino acid}]_0 = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; $[N-Cl\text{-amino acid}] = 1.3 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; and phosphate buffer ($\text{pH} = 7.0$).

N-Cl-(L)-a.a	$E_a/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta H^\ddagger/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger/\text{Jmol}^{-1} \text{K}^{-1}$
N-Cl-(L)-Ile	116 ± 4	113 ± 4	65 ± 6
N-Cl-(L)-Ahx	145 ± 5	142 ± 5	126 ± 8
N-Cl-(L)-Tertleu	148 ± 5	146 ± 5	134 ± 10
N-Cl-(L)-Leu	111 ± 4	109 ± 4	52 ± 5



Scheme I

On the other hand, available results [13,14,16,17,18] for different N-Cl-amino acids show that the introduction of β -substituents does not affect reaction rate, which is not the expected behavior for a concerted fragmentation.

Table I shows that rate constants for the isomers do not maintain any kind of relationship with either the assumed order of inductive effect attributable to the α -carbon substituent, or the steric effect.

Moreover, electron donating groups attached to the nitrogen produce increases of 30–40 fold in the reaction rate in all known cases [13,14].

Acidity and buffers show no effect, so any kind of acid or base catalysis can be rejected. As different dependences on the acidity have been reported for similar compounds when $\text{pH} < 5$, it is worthwhile to comment on this

behavior (the differences may be due to operational problems [7]). Ionic strength has no influence, as expected for a unimolecular decomposition.

Activation parameters, Table III, are consistent with a heterolytic fragmentation of the N—Cl bond and no trend between the four isomers is observed.

Several studies have been performed on reaction products [13,19,20]. Some of them show nonquantitative yields for the expected products and production of unexpected substances, for example: Poor recoveries of expected products are observed from the decomposition of N—Cl-Gly [13,16] ($31 \pm 3\%$ formaldehyde, $40 \pm 5\%$ ammonia, both results expressed as a percentage of initial N—Cl-Gly). In our case, 2-methyl butyraldehyde has been detected as a reaction product for the decomposition of N—Cl-(L)-Ile by Nweke and Scully [20] (15% yield after 30 min while it should be about 30% . . . !). Moreover, we have found nonquantitative yields of ammonia at the end of the reaction, see Table IV.

Furthermore, Ogata et al. [19] have reported that UV-irradiation dramatically accelerates the decomposition of N—Cl- α -amino acids.

Taking into account all of these facts and that the concerted mechanism has been basically supported by comparisons between the rate of decomposition of N—Cl-Gly and other N—Cl-amino acids, there seems to be insufficient evidence for proceeding with the idea of a concerted mechanism.

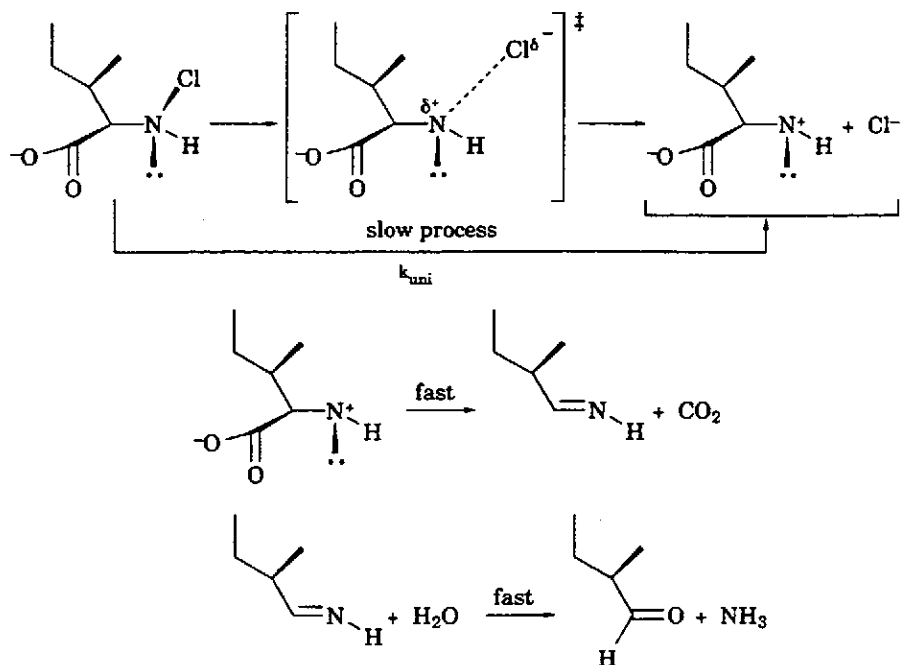
We propose as an alternative the mechanism shown in Scheme II (N—Cl-(L)-Ile is used as representative of the isomers; minor reactions due to intermediates and products have not been considered). The rate-limiting step is the loss of chloride to form a nitrenium ion from which carbon dioxide is given off very quickly yielding the corresponding imine, that hydrolyzes.

According to the proposed mechanism, the rate law is the same as in (1) and hence the rate constant, k_{uni} , for the rate determining step corresponds to k_{obs} .

The nitrenium ion, which has been proved to be involved in similar processes [21,22], has a nonbonding pair of electrons with their electron spins paired, i.e., a singlet. If the lifetime of the nitrenium ion is long enough, a singlet \rightarrow triplet transition could take place, yielding another form of the nitrenium ion with electron spins dispaired [21] (triplet ground state, 3B_1 , is linear or almost linear and 45 kcal mol $^{-1}$ more stable than singlet state [23–25], 1A_1 , for the nitrenium ion NH $_2^+$). The triplet could

TABLE IV. Ammonia analysis. (amino acid) $_0 = 2.5 \cdot 10^{-3}$ mol dm $^{-3}$; [N—Cl-amino acid] = $1.2 \cdot 10^{-3}$ mol dm $^{-3}$; and phosphate buffer (pH = 7.0), T = 298.0 K.

N—Cl-amino acid	% NH $_3$ found after	
	3 h	24 h
N—Cl-(L)-Leu	-----	78 \pm 10
N—Cl-(L)-Ile	65 \pm 7	79 \pm 10
N—Cl-(L)-Tertleu	-----	86 \pm 11
N—Cl-(L)-Ahx	-----	64 \pm 10
N—Cl-Gly	-----	40 \pm 5



Scheme II

abstract hydrogen atoms, yielding several substances, and this could be an explanation for the nonquantitative recoveries.

Ogata's [19] findings can be explained on this basis: UV-irradiation could favor both nitrenium ion formation and singlet \rightarrow triplet transition.

Research is currently in progress into the halogenation of amino acids, as well as into the decomposition of N-halo-amino acids in more acidic and basic conditions.

Acknowledgment

The authors wish to thank Dr. Rory A. More O'Ferrall, Dr. Frank Hegarty, Dr. M.-F. Ruasse, and Dr. M. Mosquera for helpful discussions. We also thank Dr. J. M. Antelo for his disinterested collaboration and the Universidad de La Coruña for financial support.

Bibliography

- [1] H. Horth, M. Fielding, H.A. James, M.J. Thomas, T. Gibson, and P. Wilcox, *Water Chlorination (Environmental Science and Technology)*, Lewis Publishers Inc., Michigan, 1990, Vol. 6, p. 107.
- [2] J. Owusu-Yaw, W.B. Wheeler, and C.I. Wei, *Water Chlorination (Environmental Science and Technology)*, Lewis Publishers Inc., Michigan, 1990, Vol. 6, p. 179.
- [3] S.M. Fox and M.W. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2754 (1951).
- [4] C.A. Grob and P.W. Schiess, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **6**(1), 1 (1967).
- [5] The systematic, trivial, and three-letter system names we have used for the amino acids and its derivatives are those recommended by the IUPAC and by the Inter-

- national Union of Biochemistry (Joint Commission on Biochemical Nomenclature): *Pure & Appl. Chem.*, **56**, 595 (1984); *Eur. J. Biochem.*, **138**, 9 (1984).
- [6] A. Hussain, P. Trudell, and A. J. Repta, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1168 (1970).
 - [7] X. L. Armesto, M. Canle, M. Losada, and J. A. Santaballa, submitted to the *Int. J. Chem. Kinet.*
 - [8] J. Casado, M. Mosquera, A. Rivas, M. F. Rogríguez Prieto, and J. A. Santaballa, *Comput. & Chem.*, **7**(4), 209 (1983).
 - [9] G. Yagil, *J. Phys. Chem.*, **71**, 1034 (1967).
 - [10] I. Weil and J. C. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3123 (1949).
 - [11] J. M. Antelo, F. Arce, D. Casal, P. Rodríguez, and A. Varela, *Tetrahedron*, **65**, 3955 (1989).
 - [12] G. Yagil and M. Anbar, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1797 (1962).
 - [13] V. C. Hand, M. P. Snyder, and D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4022 (1983).
 - [14] R. Awad, A. Hussain, and P. A. Crooks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1233 (1990).
 - [15] H. Tan, A. C. Sen, B. Wheeler, J. A. Cornell, and C. I. Wei, *J. Food Sci.*, **52**(6), 1706, 1717 (1987).
 - [16] J. A. Santaballa, X. L. Armesto, M. Losada, M. V. García, and M. Canle, unpublished work.
 - [17] M. Canle, J. A. Santaballa, X. L. Armesto, and J. M. Antelo, presented at the *Third European Symposium on Organic Reactivity (ESOR III)*, Göteborg, Sweden, July 7-12, 1991.
 - [18] M. Losada, J. A. Santaballa, X. L. Armesto, and J. M. Antelo, *Acta Chimica Hungarica. Models in Chemistry*, **129**(3,4), 535 (1992).
 - [19] Y. Ogata, M. Kimura, and Y. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**(7), 2057 (1981).
 - [20] A. Nweke and F. E. Scully, *Environ. Sci. Technol.*, **23**, 989 (1989).
 - [21] P. G. Gassman, *Acc. Chem. Res.*, **3**, 26 (1970).
 - [22] O. E. Edwards, D. Vocelle, J. W. ApSimon, and F. Haque, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 678 (1965).
 - [23] S. Tong Lee and K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6863 (1971).
 - [24] L. C. Allen and J. D. Russell, *J. Chem. Phys.*, **46**(3), 1029 (1967).
 - [25] S. D. Peyerimhoff, R. J. Buenker, and L. C. Allen, *J. Chem. Phys.*, **45**(2), 734 (1966).

Received February 25, 1992

Accepted July 2, 1992

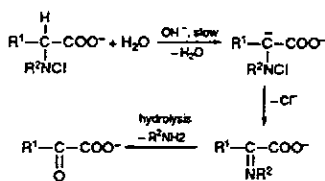
Decomposition of *N*-Chloro- α -amino Acids in Alkaline Medium

X. L. Armesto, M. Canle, M. Losada and J. A. Santaballa*

Universidad de la Coruña, Facultad de Ciencias, Departamento de Química Fundamental e Industrial, A Zapateira, s/n 15071 La Coruña, Spain

The decomposition of the *N*-Cl and *N*-Br derivatives of L-glycine and L-sarcosine in alkaline medium shows a first-order dependence, with respect to the *N*-halo- α -amino acid and to the concentration of hydroxide ions. From the leaving group effect and the primary deuterium kinetic isotope effect, and in the framework of the principle of non-perfect synchronization, the conclusion can be drawn that the decomposition of the *N*-halo- α -amino acids in alkaline medium can be satisfactorily described through an ($A_{\text{sh}}D_{\text{H}}D_{\text{N}}$) mechanism with a carbanion and reactant-like transition state.

There is some literature available on the decomposition of *N*-Cl- α -amino acids in conditions close to those of natural waters. In all cases unimolecular decomposition kinetics were observed.¹ Nevertheless, little research dealing with the behaviour of *N*-halo- α -amino acids in alkaline media has been carried out. The first approach to the problem is due to Friedman and Morgulis,² who put forward as a slow step the formation of a carbanion which yields an imine that is subsequently hydrolysed to the corresponding α -ketoacid and ammonia (see Scheme 1). Later, Fox and Bullock³ put forward the same mechanism.



Scheme 1

This supposition agrees with the work of Ingols *et al.*,⁴ who found pyruvic acid as a decomposition product of *N*-Cl-alanine at pH ca. 8. Stambro and Smith,⁵ studying the same system, found a slight increment of the rate constant for pH values close to 7.5, which they justify by means of a second reaction path for the decomposition (in addition to that put forward for lower pH values) via the formation of the carbanion. Antelo *et al.*⁶ observed for the decomposition of *N*-Cl-serine a noteworthy increase in the rate constant at pH > 9. The results were interpreted on the basis that two reaction paths act simultaneously in these pH conditions in accordance with the proposal of Friedman and Morgulis.² The study carried out with *N*-Br-serine⁷ showed a similar behaviour, the rate constant increase at pH > 11, with β -hydroxypyruvic acid as reaction product in high yield, which led to the proposal of the same mechanism as that for *N*-Cl-serine. In a previous paper⁸ we found an analogous behaviour pattern for the decomposition of *N*-Cl-threonine.

In this paper we analyse the decomposition of the *N*-Cl and *N*-Br derivatives of glycine and sarcosine in alkaline medium.

Experimental

Reagents.—With the exception of [$^2\text{H}_2$]glycine, which was Aldrich p.s., all the reagents used were Merck p.a. The sodium hypochlorite solutions were prepared and titrated following

Table 1 Maxima of UV absorption of the *N*-haloamino acids

<i>N</i> -X-Amino acid	λ/nm
<i>N</i> -Cl-Gly	254
<i>N</i> -Cl-Sar	267
[$^2\text{H}_2$] <i>N</i> -Cl-Gly	254
<i>N</i> -Br-Gly	288
<i>N</i> -Br-Sar	268
[$^2\text{H}_2$] <i>N</i> -Br-Gly	288

the procedure described in a previous paper.⁸ The sodium hypobromite solutions were obtained by dissolving bromine in concentrated sodium hydroxide, and titrated spectrophotometrically at pH ca. 12, $\lambda_{\text{max}}(\text{H}_2\text{O})/\text{nm}$ ca. 330 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ca. 324).

The ionic strength (0.5 mol dm^{-3}) was controlled with sodium chloride or sodium perchlorate. All the water used was obtained from a Millipore-Milli Q water purification system.

Procedure.—The *N*-Cl and *N*-Br amino acid ($10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ – $10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) solutions were obtained by mixing equal volumes of amino acid and of aqueous hypochlorite or hypobromite solutions at pH 9 and 11 respectively. In all cases an excess of amino acid of more than 40% was used to limit the formation of the corresponding *N,N*-dihalo- α -amino acid. Immediately after, appropriate quantities of the NaOH solution were added.

The kinetics of decomposition were studied by following the disappearance of the maximum of UV absorption of the *N*-haloamino acids (see Table 1). The measurements were taken on a UV-VIS (Beckman DU-70) spectrophotometer. The temperature was maintained within $\pm 0.1 \text{ K}$ with a Frigiterm 6000382 thermostat. In order to estimate the first-order rate constants, the non-linear monodimensional optimization algorithm due to Davies, Swann and Campey⁹ was used. The data were reproducible within 5%.

Reaction Products.—The yield of ammonia was determined with an ammonia NH_3 (152303000) Ingold selective electrode, obtaining $86 \pm 10\%$ for the *N*-Cl-glycine. As *N*-Cl-sarcosine yields methylamine, ammonia was not detected in this case.

The glyoxylic acid analysis was carried out by generating its 2,4-dinitrophenylhydrazone as described in the literature.⁷ For the *N*-Cl-glycine and the *N*-Cl-sarcosine 100% of α -ketoacid was obtained. The absence of 'active chlorine' at the end of the process was verified by treating an aliquot of the reaction mixture with a solution of potassium iodide buffered with acetic acid/acetate.

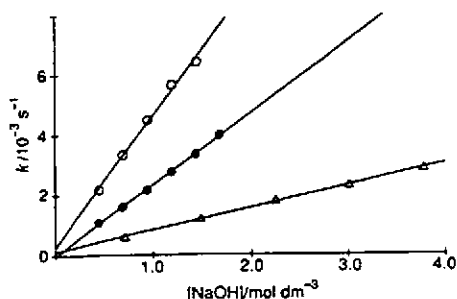


Fig. 1 Influence of $[\text{NaOH}]$ on $N\text{-Cl}$ -amino acid decomposition. \circ , $N\text{-Cl-Gly}$; \bullet , $N\text{-Cl-Sar}$; Δ , $[^2\text{H}_4]N\text{-Cl-Gly}$. $[\text{Amino acid}]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = \circ, 3.0; \bullet, 3.6; \Delta, 3.7$. $[\text{ClO}^-]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = \circ, 1.4; \bullet, 1.4; \Delta, 2.5$. $I/\text{mol dm}^{-3} = 0.5$ (NaCl), $T = 298 \text{ K}$.

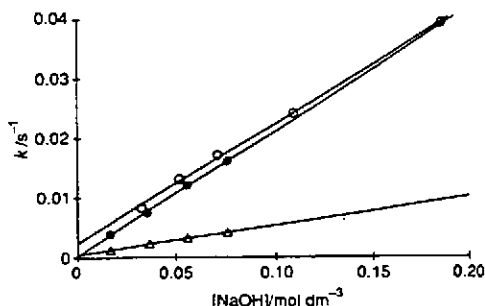


Fig. 2 The influence of $[\text{NaOH}]$ on the decomposition of $N\text{-Br}$ -amino acids. \circ , $N\text{-Br-Gly}$; \bullet , $N\text{-Br-Sar}$; Δ , $[^2\text{H}_4]N\text{-Br-Gly}$. $[\text{Amino acid}]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = \circ, 5.3; \bullet, 3.8; \Delta, 2.8$. $[\text{BrO}^-]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = \circ, 2.1; \bullet, 1.6; \Delta, 1.6$. $I/\text{mol dm}^{-3} = 0.5$ (NaClO_4), $T = 298 \text{ K}$.

Table 2 k_{OH^-} values for the N -haloamino acids

$N\text{-X-Amino acid 1}$	$k_{\text{OH}^-}/10^{-2} \text{ s}^{-1}$ ^a	$N\text{-X-Amino acid 2}$	Quotient ^b
$N\text{-Br-Gly}$	19.5 ± 0.3	$N\text{-Cl-Gly}$	4.4
		$[^2\text{H}_4]N\text{-Br-Gly}$	4.1
		$N\text{-Br-Sar}$	0.9
$N\text{-Br-Sar}$	20.54 ± 0.3	$N\text{-Cl-Sar}$	8.6
$[^2\text{H}_4]N\text{-Br-Gly}$	4.81 ± 0.05	$[^2\text{H}_4]N\text{-Cl-Gly}$	6.6
$N\text{-Cl-Gly}$	4.4 ± 0.2	$N\text{-Cl-Sar}$	1.8
		$[^2\text{H}_4]N\text{-Cl-Gly}$	6.0
$N\text{-Cl-Sar}$	2.38 ± 0.04		
$[^2\text{H}_4]N\text{-Cl-Gly}$	0.73 ± 0.07		

^a $\text{Mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$. ^b $k_{\text{OH}^-}(N\text{-X-Amino acid 1})/k_{\text{OH}^-}(N\text{-X-Amino acid 2})$.

Results

The analysis of the kinetic data allow us to establish that the process is of first order with respect to the concentration of N -haloamino acids ($N\text{-X-Aa}$). From the dependence of the observed first-order rate constant k_{obs} on the sodium hydroxide concentration, shown in Figs. 1 and 2, it can be established that eqn. (1) holds, where r_0 represents the contribution due to the unimolecular decomposition process and r_{OH^-} is the contribution due to the base-catalysed process in alkaline medium.

$$r = r_0 + r_{\text{OH}^-} = k_0 [N\text{-Cl-Aa}] + k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-] [N\text{-Cl-Aa}] \quad (1)$$

The results obtained for k_0 are within the high experimental

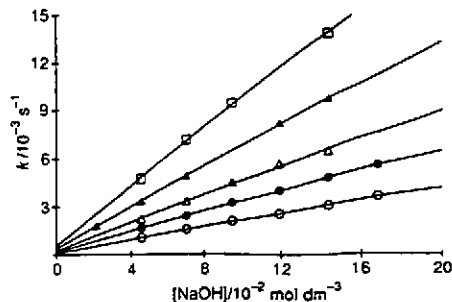


Fig. 3 Influence of $[\text{NaOH}]$ on $N\text{-Cl}$ -glycine decomposition. $[\text{Amino acid}]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = 3.0$, $[\text{ClO}^-]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = 1.4$, $I/\text{mol dm}^{-3} = 0.5$ (NaCl). \square , 307.0 K; \blacktriangle , 302.3 K; \triangle , 298.0 K; \bullet , 293.6 K; \circ , 288.6 K.

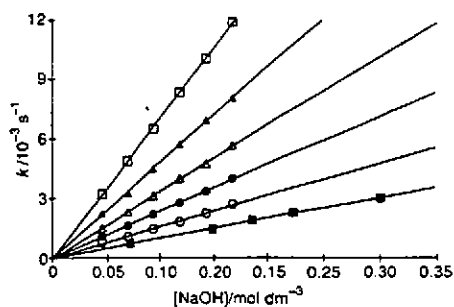


Fig. 4 Influence of $[\text{NaOH}]$ on $N\text{-Cl}$ -sarcosine decomposition. $[\text{Amino acid}]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = 3.6$, $[\text{ClO}^-]/10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} = 1.4$, $I/\text{mol dm}^{-3} = 0.5$ (NaCl). \square , 310.5 K; \blacktriangle , 306.3 K; \triangle , 302.4 K; \bullet , 298.0 K; \circ , 293.0 K; \blacksquare , 289.4 K.

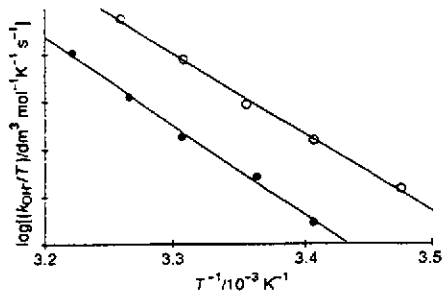


Fig. 5 Plot of $\ln(k_{\text{OH}^-} T)$ versus the reciprocal of absolute temperature. \circ , $N\text{-Cl-Gly}$; \bullet , $N\text{-Cl-Sar}$.

error which affects the ordinates in accordance with the published values.¹

Table 2 shows the values of k_{OH^-} obtained from the second term of eqn. (1).

The study of the effect of the temperature on the rate constant for $N\text{-Cl}$ -glycine and $N\text{-Cl}$ -sarcosine is shown in Figs. 3 and 4. Table 3 collects the values of k_{OH^-} obtained at different temperatures as well as the activation parameters (Fig. 5).

The rate constant also depends on the ionic strength of the medium (Table 4).

The results obtained on studying the isotope effects and the leaving group effects are shown in Table 2.

Table 3 k_{OH^-} temperature dependence and activation parameters*

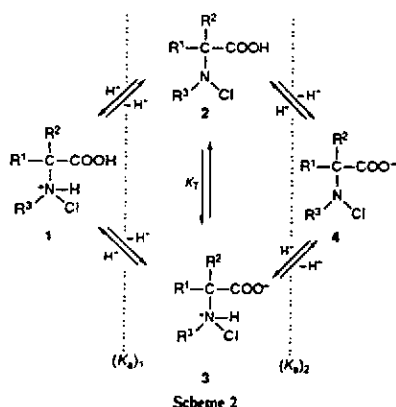
Substrate	T/K	$k_{OH^-}/10^{-2} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$	$\Delta H^\ddagger/\text{kJ mol}^{-1}$
N-Cl-Gly	288.6	2.08 ± 0.04	-83 ± 4	56 ± 2
	293.6	3.21 ± 0.03		
	298.0	4.4 ± 0.2		
	302.3	6.48 ± 0.05		
	306.9	9.4 ± 0.2		
N-Cl-Sar	289.4	1.02 ± 0.01	-64 ± 2	60 ± 3
	293.6	1.60 ± 0.05		
	298.0	2.38 ± 0.04		
	302.4	3.39 ± 0.04		
	306.3	4.81 ± 0.07		
	310.5	7.06 ± 0.08		

* [Gly] = $3.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; [Sar] = $3.6 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; [ClO⁻] = $1.4 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; I = 0.5 mol dm^{-3} (NaCl).

Table 4 k_{obs} Dependence on ionic strength*

N-Cl-Gly		N-Cl-Sar	
[NaCl]/mol dm ⁻³	$k_{obs}/10^{-3} \text{ s}^{-1}$	[NaCl]/mol dm ⁻³	$k_{obs}/10^{-3} \text{ s}^{-1}$
0.0	3.7	0.0	1.9
0.2	4.3	0.5	2.8
0.4	4.7	1.0	3.6
0.6	4.9	1.5	4.1
0.8	5.0	1.8	4.5
1.0	5.4	2.2	4.9

* [Gly] = $3.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; [Sar] = $3.6 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; [ClO⁻] = $1.4 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; [NaOH] = 0.13 mol dm^{-3} ; T = 298 K.



Discussion

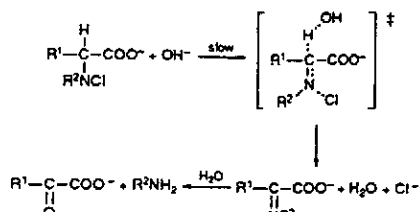
The N-X-amino acids may be found in any of the forms which are shown in Scheme 2.

Taking into account the macroscopic pK_a values for glycine¹⁰ (pK_1 ca. 2.34, pK_2 ca. 9.60) and sarcosine¹⁰ (pK_1 ca. 2.23, pK_2 ca. 10.02), it can be concluded that the only species present in appreciable concentration would be 3 and 4. The acidifying effect of the halogen bonded to the nitrogen¹¹ results in a significant decrease of pK_2 , which implies that the N-haloamino acids are found exclusively in the anionic form (species 4).

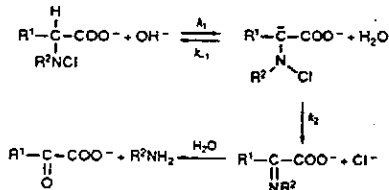
The reaction must take place through a proton abstraction by the hydroxide ion. This proton could be the one bonded to the

* Note that although the process is a β -elimination the implied C atom is the one in the α position with respect to the $-\text{CO}_2^-$ group.

(A₂₃D₁₄D_N) mechanism



(A₂₃D_H + D_N) mechanism



Scheme 3

nitrogen or the one bonded to C_α.⁶ Despite the presumable higher acidity of the former, the observed behaviour of N-halosarcosine indicates that the process involves the participation of the hydrogen on C_α. This is reinforced by the fact that N-Cl-derivatives completely substituted at C_α, such as 2-N-Cl-aminoisobutyric acid do not exhibit a dependence of the rate constant on NaOH concentration.¹²

The possible mechanistic alternatives are shown in Scheme 3.

Considering the non-concerted (A₂₃D_H + D_N) mechanism, different possibilities arise depending on the relative values for the rate constants k_1 , k_{-1} and k_2 . Applying the steady state condition to the carbanion gives eqn. (2)

$$r_{OH^-} = \frac{K_w k_2 k_1 [OH^-] [N-Cl-AA]}{(k_2 + k_{-1})(K_w + K_2[OH^-])} \quad (2)$$

Given that $(K_w + K_2[OH^-]) \approx K_w$, which is to be expected if it is taken into consideration that for compounds like acetone¹³ $pK_a \approx 19$ in water, the expression (2) becomes eqn. (3) which, by comparison with eqn. (1), gives eqn. (4).

$$r_{OH^-} = \frac{k_2 k_1 [OH^-] [N-Cl-AA]}{(k_2 + k_{-1})} \quad (3)$$

$$k_{OH^-} = \frac{k_2 k_1}{(k_2 + k_{-1})} \quad (4)$$

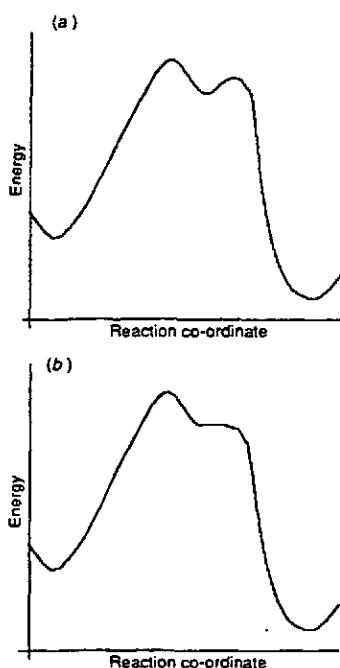


Fig. 6 Reaction co-ordinate diagram. (a) A two-step reaction, $A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$, where the limiting step is the formation of a carbanion. (b) Asynchronous two-stage $A_{1b}D_{1b}D_N$ mechanism.

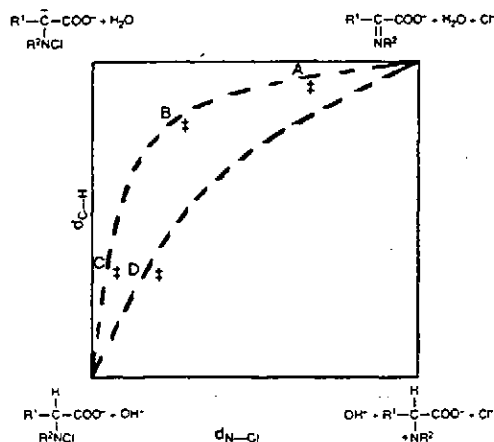


Fig. 7 More O'Ferrall diagram showing alternative positions of the transition state in an $A_{1b}D_{1b}D_N$ carbanion like process

As $k_2 \lll k_{-1}$, this reduces to eqn. (5).

$$k_{OH^-} = \frac{k_2 k_1}{k_{-1}} = \frac{k_2 K_a}{K_w} \quad (5)$$

Under these conditions the rate-limiting step would be the decomposition of the carbanion formed in the previous equilibrium. This mechanism ($A_{1b}D_{1b} + D_N^{\ddagger}$) is characterized by the absence of isotope effect, contrary to the experimental results. If $k_2 \ggg k_{-1}$, there are two alternative possibilities which are

difficult to distinguish: firstly ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) where the limiting step is the formation of a carbanion as a stable intermediate [Fig. 6(a)], $k_{OH^-} = k_1$; and the concerted ($A_{1b}D_{1b}D_N$) mechanism when the elimination of the leaving group is fast with respect to the proton transfer [Fig. 6(b)].

The effect of ionic strength and the clearly negative value of the activation entropy, both characteristic of a bimolecular process in which ionic species are involved, agree fully with any of the possibilities described above.

Supposing that the process take place through the ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) mechanism, the decrease of k_{OH^-} due to the presence of a methyl group (see Table 2) on the nitrogen atom of the *N*-Cl-derivatives, can be attributed to the destabilization of the carbanion caused by the inductive effect of this group.

On the other hand, the effect of the leaving group (Table 2) is minor compared to what was found in $A_{1b}D_{1b}D_N$ processes, such as those undergone^{14,15} by CH_3-CH_2-X ($k_{Br}/k_{Cl} = 28$), $Ph-CH_2-CH_2-X$ ($k_{Br}/k_{Cl} = 60$) and^{16,17} $PhCH(R)N(Cl)CH_3$ ($R = Me$, $k_{Br}/k_{Cl} = 28.8$; $R = H$, $k_{Br}/k_{Cl} = 11.9$; $R = Ph$, $k_{Br}/k_{Cl} = 11.1$) but difficult to interpret in the framework of a ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) mechanism.

The literature refers to the behaviour of systems such as 2-*p*-toluenesulfonyl-1,2-diphenyl-1-haloethane,^{18,19} to which an ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) mechanism is attributed, and which show a leaving group effect similar to that found by us ($k_{Br}/k_{Cl} = 2$). Nevertheless, a stepwise process implies that the reaction intermediate must have a 'real' existence, at least for a time slightly longer than a molecular vibration, without the *N*-X bond beginning to break. It is therefore difficult to accept that the Br, less electronegative than the Cl, produces carbanion stabilization.

The hypothesis of a ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) mechanism is complicated by the observation that the leaving group effects for the *N*-X-[²H₄]glycine ($k_{Br}/k_{Cl} = 6.6$) and *N*-X-sarcosine ($k_{Br}/k_{Cl} = 8.6$) are greater than that found for the *N*-X-glycine ($k_{Br}/k_{Cl} = 5.1$).

The value found for the total isotope effect is acceptable for a ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) mechanism. Nevertheless, it must be taken into account that, in the framework of the Hammond postulate, the proton is more than half transferred in the transition state. The decrease of the isotope effect in the *N*-Br-glycine would imply a more carbanionic transition state (a higher degree of proton transfer), a conclusion not in agreement with the obtained leaving group effect.

The principle of least nuclear motion,²⁰ and the geminal effect derived from the presence of the two activating groups on C₂, confirm as most probable an ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) process. On the other hand it must not be forgotten that the $-CO_2^-$ group has a relatively poor carbanion stabilizing capacity²¹ and that the cleavage of the *N*-X bond to form an imine is simpler than that of a C-X bond to form an alkene.

The circumstances described lead us to consider the possibility of a stepwise process through an ($A_{1b}D_{1b}^{\ddagger} + D_N$) mechanism as being not very feasible, a concerted mechanism being more acceptable.

All the experimental results can be interpreted in the framework of an asynchronous $A_{1b}D_{1b}D_N$ mechanism in two phases, of which the second has zero activation energy, i.e. a two-stage reaction in the sense defined by Dewar²² [see Fig. 6(b)].

In order to continue our discussion we shall consider the More O'Ferrall diagram²³ (Fig. 7). To interpret the results, we shall resort to a simplification of Thornton's conclusions²⁴ summarized in three general rules,²⁵ which refer to the parallel effects according to Hammond, the anti-Hammond for perpendicular effects, and the total effect as a sum of the preceding two.

With reference to the amplitude of the substituent effects, we will consider that the perpendicular or parallel components produced by these substituents will be greater the greater the

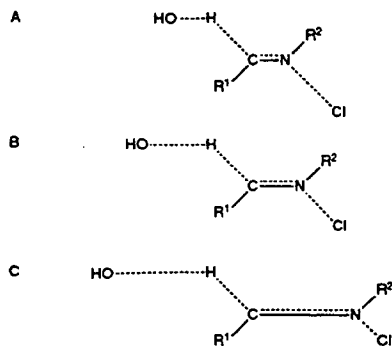


Fig. 8 Possible transition states

bond cleavage which leads to the virtual stabilized species, and that the perpendicular components increase—while the parallels decrease—when the transition state is most displaced in the direction of the component.

On the basis that the process takes place through an $A_{34}D_HD_N$ carbanion-like mechanism, there are three possible transition states (A, B, C) which are shown on the More O'Ferrall diagram in Fig. 7, and schematically in Fig. 8.

From the energetic point of view the effect on the transition state (Fig. 8) of a *N*-methyl group would gradually change from stabilization in A to a destabilization in C according to the degree of sp^2 hybridisation of the nitrogen and to the degree of cleavage of the N-X bond in the transition state.

The results obtained (Table 2) are in accordance with a transition state similar to C, *i.e.* carbanion and reactant-like. Thus, in *N*-Cl-sarcosine the effect of the methyl group on the transition state with a little developed C=N double bond and a degree of N-Cl bond cleavage lower than that of C-H, turns out to be clearly destabilizing.

The substitution of Cl⁻ by a better leaving group like Br⁻ would lead to a process closer to the central one, (transition state D, less carbanionic and more nitrenium and reactant-like), which is why the destabilizing effect observed in the *N*-Cl-derivatives is practically undiscernible in the *N*-Br-derivatives, since the stabilizing effect on the virtual nitrenium ion partially compensates for the destabilization of the carbanion.

The methyl group produces two opposite effects: it favours the leaving of the halogen and decreases the proton acidity at C_α. The principle of non-perfect synchronization²⁶ establishes that of the two effects, the first one to develop *i.e.* the most advanced process in the transition state, will predominate.

In the *N*-Cl-glycine, where we can suppose a transition state with a degree of C-H bond cleavage greater than that of N-Cl, the effect of the introduction of a methyl group on the nitrogen, will be a decrease in the acidity of C_α, and, consequently, the destabilization of the process. In *N*-Br-glycine the two effects compensate each other [$k_{OH^-} (N-Br-Gly) \approx k_{OH^-} (N-Br-Sar)$] which is evidence that the transition state continues to be carbanion-like, given that the methyl effect on the nitrogen, favouring the N-X bond cleavage, is of a similar order, although opposite, to that produced on C_α, one bond further away.

As indicated previously the effect of the leaving group is small for a central $A_{34}D_HD_N$ mechanism, but not, however, for a ($A_{34}D_HD_N$) carbanion-like mechanism, where in the transition state the N-X bond cleavage is less than that of the C-H bond.

The high total isotope effect found for *N*-Cl-glycine seems also to be in agreement with the previous suppositions, given

that it corresponds to a degree of proton transfer in the transition state close to 50%. A decrease in the carbanionic character is usually accompanied by an increase in the isotope effect,^{27,28} provided that, in the transition state, the proton is more than half transferred. The observed decrease in the total isotope effect for *N*-Br-glycine seems to indicate that in the transition state there is less than 50% proton transfer.

Taking into account that the N-X bond has a lower degree of cleavage than the C-H bond, and that the proton of the latter is found closer to C_α than OH⁻, it can be concluded that the process can be classified as an ($A_{34}D_HD_N$) mechanism with a carbanion and reactant-like transition state.

Acknowledgements

The authors would like to thank Professor Rory A. More O'Ferrall for helpful suggestions, and the *Xunta de Galicia* for financial support.

References

- 1 R. Awad, H. Hussain and P. A. Crooks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2, 1990, 1233 and references therein.
- 2 A. H. Friedman and S. Morgulis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 909.
- 3 S. W. Fox and M. W. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2754.
- 4 R. S. Ingols, H. A. Wyckoff, T. W. Kethley, H. W. Hasdgen, E. L. Fincher, J. C. Webrand and J. E. Mandl, *J. Ind. Eng. Chem.*, 1953, 45, 996.
- 5 W. D. Stambro and W. D. Smith, *Envir. Sci. Technol.*, 1979, 13, 446.
- 6 J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodriguez and A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, 1988, 20, 433.
- 7 J. M. Antelo, F. Arce, J. Crugeiras, J. Franco and A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, 1990, 22, 1271.
- 8 M. Losada, J. A. Santaballa, X. L. Armesto and J. M. Antelo, *Acta. Chim. Hung. Models in Chemistry*, 1992, 129, in the press.
- 9 J. Casado, M. Mosquera, A. Rivas, J. A. Santaballa and M. F. Rodriguez, *Comp. Chem.*, 1983, 7, 209.
- 10 *The Merck Index. Centennial Edition*, 11th edn., Merck and Co., Inc., Rahway, N.J., USA, 1989.
- 11 J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, M. Sanchez and A. Varela, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1989, 98, 85.
- 12 X. L. Armesto, M. Canle, M. Losada and J. A. Santaballa, presented in part at 13^o Encontro anual da Sociedade Portuguesa de Quimica, Lisboa, January 29-February 2, 1992.
- 13 Y. Chiang, A. J. Kresge and P. A. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 6122.
- 14 E. D. Hughes and V. G. Shapiro, *J. Chem. Soc.*, 1937, 1177.
- 15 G. H. DePuy and C. A. Bishop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2535.
- 16 R. A. Bartsch and B. R. Cho, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 3587.
- 17 R. A. Bartsch and B. R. Cho, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 2252.
- 18 V. Fiandanese, C. V. Maffeo, F. Naso and L. Ronzini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, 1303.
- 19 R. P. Redman, P. J. Thomas and C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 43.
- 20 J. Hine, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 1236; *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1977, 15, 1.
- 21 J. Crosby and C. J. M. Stirling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 6869; *J. Chem. Soc. B*, 1970, 679; *J. Chem. Soc. B*, 1970, 679.
- 22 M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 209.
- 23 R. A. More O'Ferrall, *J. Chem. Soc. B*, 1970, 274.
- 24 E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2915.
- 25 J. M. Harris, S. G. Shafer, J. R. Moffat and A. M. Becker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 3295.
- 26 C. F. Bernasconi, *Tetrahedron*, 1985, 41, 3219.
- 27 W. H. Saunders and D. N. Edinon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 138.
- 28 J. A. Marshall and N. Fauble, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 948.

Paper 2/04728D

Received 2nd September 1992

Accepted 13th October 1992

An Operational Approach to *N*-Cl- α -Amino Acids Decomposition

X. L. ARMESTO, M. CANLE L., M. LOSADA, and J. A. SANTABALLA*

*Departamento de Química Fundamental e Industrial, Facultad de Ciencias,
Universidad de La Coruña, A. Zapateira, s/n, E-15071 La Coruña, Spain*

Abstract

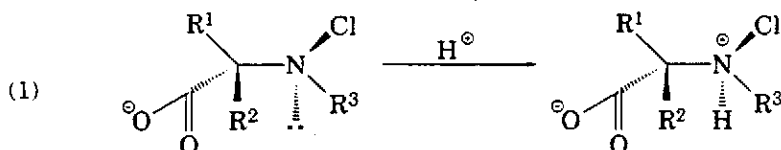
It has been usually thought that the rate of *N*-Cl- α -amino acids decomposition changes and that their coefficient of molar absorptivity falls when $\text{pH} < 5$, which has been explained on the basis of a hypothetical process of protonation at the *N*-Cl-amino group.

We have proved: (i) the absence of protonation at the *N*-Cl-amino group, at least when $\text{pH} > 2$; (ii) the effect of the method of mixing on the reaction rate; (iii) the absolute necessity of a very careful choice of buffers and solvents; and (iv) the need to check the accuracy of the mathematical model to describe the chemical processes. © 1993 John Wiley & Sons, Inc.

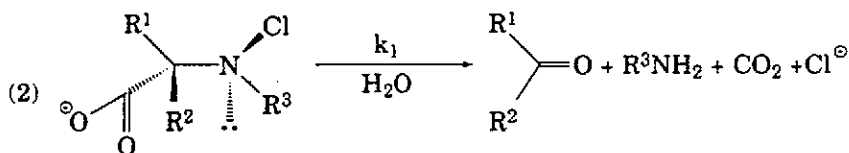
Introduction

N-Cl-amino acids decomposition has been extensively studied and there is a lot of literature on the topic [1–4]. Nevertheless, there are some operational aspects that, if improperly handled, can lead to inaccurate conclusions. This article attempts to clarify these procedures.

The following statements are said to be characteristic of the chemistry of *N*-Cl- α -amino acids in aqueous solution [1–4]: (a) When $\text{pH} < 5$, the coefficient of molar absorptivity diminishes, which has been explained by stating the protonation of the *N*-Cl-amino group:



(b) Unimolecular decomposition in the range $5 < \text{pH} < 9$ is independent of acidity and ionic strength.



*To whom correspondence should be addressed.

For example, $k_1 \approx (2.67 \pm 0.33) \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$ for the decomposition of *N*-Cl- α -Alanine [4]. (c) When $\text{pH} < 5$, reaction rate first decreases and then increases as pH tends towards lower values. As a result, different mechanisms have been proposed for each pH range [4].

The studies we have carried out [5,6] show the influence of mixing order on the behavior of the system at $\text{pH} < 5$.

Experimental

Aqueous chlorine solutions were obtained by bubbling chlorine through a sodium hydroxide solution and spectrophotometrically titrated ($\lambda_{\text{max}}(\text{H}_2\text{O}) \approx 292 \text{ nm}$, $\epsilon = 350 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

All other chemicals were Merck® *p.a.* products. Millipore-Milli Q® water was employed.

Spectra and kinetics were recorded in Beckman DU-70® UV-VIS and Milton Roy Spectronic 3000-Array® spectrophotometers, both of them thermostated by water flow. The temperature was controlled within $\pm 0.1 \text{ K}$ with Frigiterm 6000382 P Selecta® thermostats.

pH was measured with previously calibrated glass combined electrodes.

Data analysis was performed using the weighted least squares method. Randomness in residuals has been tested by means of Swed-Eisenhart and Durbin-Watson tests. Repeated kinetic runs agreed within 5%.

Results and Discussion

When the reagents are added according to Procedure A: [chlorinating agent + buffer solution] mixed with [α -amino acid + buffer solution], the formation and the subsequent decomposition of the *N*-Cl- α -amino acid takes place at the same pH , but results for $\text{pH} < 5$ are usually characterized by their poor reproducibility.

In order to check whether these problems were characteristic of the reaction or simply operational, we decided to carry out a kinetic study in order to compare the above procedure with the one described in the next paragraph, Procedure B.

Aqueous chlorine (pH ca. 9) is mixed with the dissolved α -amino acid (pH also about 9), so that the maximum rate of chlorination takes place [6]; then buffer or mineral acid solution and the appropriate electrolyte solution are added to reach, respectively, the desired pH and ionic strength.

Formation of (*N,N*)-di-Cl- α -amino acid can take place. This effect is minimized if an excess α -amino acid is used and the very first experimental points of the kinetic run are spurned. The excess α -amino acid depends on the time and method of mixing, the α -amino acid concentration and the acidity at which the *N*-Cl- α -amino acid is formed. A minimum 15:1 molar ratio (α -amino acid to chlorine) has been suggested [4] for $5 \leq \text{pH} \leq 9$; higher ratios are needed as pH falls below 5. Little or no excess α -amino acid is necessary when mixing is done efficiently, i.e., with mixing devices like those in stopped-flow spectrophotometers.

Molar Absorptivity Coefficients and Protonation of N-Cl- α -Amino Acids

When procedure B is followed, the coefficient of molar absorptivity at $\lambda = 255$ nm, maximum of the N-Cl absorption band, does not change with the acidity of the medium up to $\text{pH} \approx 2$, as shown for N-Cl-(L)-Isoleucine and N-Cl-(L)-Threonine in Figure 1. Table I lists values for other N-Cl- α -amino acids.

In light of these facts, we can conclude that the N-Cl-amino group does not protonate significantly when $\text{pH} \geq 2$, which implies that, contrary to what has been thought, the pK_a of the N-Cl-amino group is no greater than 1. This fact clearly shows the huge change in acidity produced by the chlorine atom attached to the amino group (i.e., the pK_a diminishes around ten units when passing from amines to N-Cl-amines [7]). The protonation of the carboxylic group in the working conditions, if it occurs, neither influences the position nor the intensity of the N-Cl band of these compounds.

As shown in Table II, smaller absorbance changes are observed when mixing procedure A is followed at $\text{pH} < 5$, except when perchloric acid is used ($\text{pH} \approx 3.5$). However, absorbance jumps are of the same order independently of the pH values when mixing procedure B is followed.

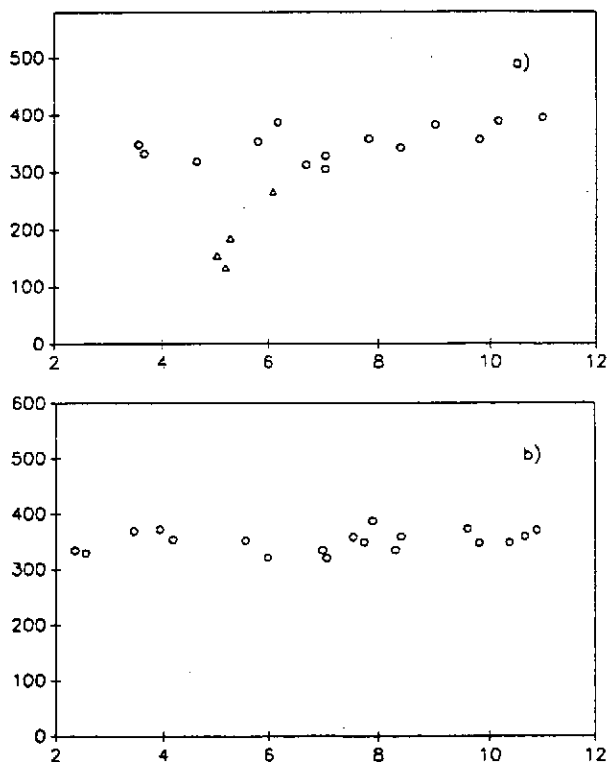


Figure 1. Dependence of the coefficient of molar absorptivity with pH. $\lambda = 255$ nm, (a) N-Cl-(L)-Isoleucine, and (b) N-Cl-(L)-Threonine (Δ) mixing procedure A and (O) mixing procedure B). X axis: pH and Y axis: $\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

TABLE I. Coefficients of molar absorptivity for different *N*-Cl- α -amino acids ($\lambda = 255$ nm).

<i>N</i> -Cl-amino acid	pH	$\epsilon/\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$
<i>N</i> -Cl-Alanine	3.6	361 \pm 21
	7.8	361 \pm 20
2-(<i>N</i> -Cl-amino)butiric acid	3.6	396 \pm 38
	7.2	375 \pm 56
<i>N</i> -Cl-Valine	3.6	317 \pm 30
	7.2	345 \pm 12
<i>N</i> -Cl-Isoleucine	3.6	333 \pm 37
	4.8	349 \pm 13
	7.2	356 \pm 7
<i>N</i> -Cl-Leucine	3.6	325 \pm 30
	7.2	329 \pm 20
<i>N</i> -Cl-Serine	3.6	387 \pm 25
	4.8	384 \pm 27
	7.2	359 \pm 11
<i>N</i> -Cl-Threonine	2.4	334 \pm 4
	8.3	334 \pm 4

[α -amino acid] = 0.01 mol dm⁻³; $6 \cdot 10^{-4}$ mol dm⁻³ < [*N*-Cl- α -amino acid] < $3 \cdot 10^{-3}$ mol dm⁻³; and T = 298.0 K.

Buffers and Solvents

From Table II the tremendous impact of the presence of buffer solutions when the mixing procedure is A and the pH is lower than 5 is clear.

The effect of mixing procedure A in the presence of buffer solutions could be due to the very high oxidant power of the chlorinating agent. We have confirmed that when pH < 5, citric/citrate buffer solutions are easily oxidized on adding the chlorinating agent to them (Fig. 2(a)).

A similar effect has been observed with nonaqueous solvents. In this case, changes in the absorption bands of the solvent are observed (Fig. 2(b)), which definitely proves that a reaction has taken place, even if the solvent is as inert as, for example, (1,4)-dioxane.

These evidences suggest that these kind of processes take place when buffered aqueous chlorine solution is mixed with buffered α -amino acid solution: part of the chlorinating agent reacts with species other than the α -amino acid, yielding chlorinated products which can decompose and/or react with the α -amino acid. For example, Wayman and Thomm [8] have found that CH₃COOCl is the most active species in the chlorination of *N*-methyl acetamide when acetic/acetate buffered solutions of the chlorinating agent are used. As a result, undesirable processes interfere in the decomposition of the *N*-Cl- α -amino acid.

To control the acidity of the medium, three alternative work routines are suggested: (i) Work with an excess of α -amino acid, which can act as a buffer; (ii) Use free chlorine demand buffer solutions, provided that they do not react with the chlorinating agent during the pretreatment. As shown above, citric/citrate buffer is not suitable; and (iii) Make the *N*-Cl- α -amino acid by adding aqueous chlorine solution, pH ca. 9, to the α -amino acid solution, pH ca. 9. Then follow the reaction at the desired pH by mixing the appropriate buffer solution with this mixture.

TABLE II. Influence of the mixing order on N-Cl- α -alanine decomposition.

Mixing order	pH	[NaCl]/M	$k \cdot 10^4/s^{-1}$	$10^3 \cdot \Delta A^b$
Procedure A ^{c,d}	2.5	—	2.60 ^j	90
Procedure B ^{c,d}	2.5	—	5.20 ^j	250
Procedure A ^{c,e}	3.4	—	7.50	200
Procedure B ^{c,e}	3.4	—	56.6	300
Procedure A ^{c,d}	3.5	—	2.70	300
Procedure B ^{c,d}	3.5	—	2.50	300
Procedure A ^{f,g}	3.5	—	253 ^j	80
Procedure B ^{f,g}	3.5	—	3.66 ^j	500
Procedure A ^{f,g}	3.5	0.50	280 ^j	90
Procedure B ^{f,g}	3.5	0.50	4.80 ^j	500
Procedure A ^{f,h}	7.0	—	2.96	500
Procedure B ^{f,h}	7.0	—	3.00	500
Procedure A ^{f,h}	7.0	0.50	2.93	500
Procedure B ^{f,h}	7.0	0.50	2.98	500
Procedure B ^{i,e}	5.8	0.40	3.17	—
Procedure B ^{i,e}	8.2	0.40	2.50	—

^aThe disappearance of the N-Cl-band was followed at 255 nm ($T = 298$ K). Repeated kinetic runs agreed within 5%.

^bDifference between the absorbance at the mixing time and the infinite absorbance.

^c $[\alpha\text{-Alanine}] = 0.039 \text{ mol dm}^{-3}$; $[N\text{-Cl-}\alpha\text{-Alanine}] = 7.9 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$.

^dHClO₄ was added to reach the pH.

^eHCl was added to reach the pH.

^f $[\alpha\text{-Alanine}] = 0.025 \text{ mol dm}^{-3}$; $[N\text{-Cl-}\alpha\text{-Alanine}] = 1.83 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

^gpH was kept constant using citric/citrate buffer $0.333 \text{ mol dm}^{-3}$.

^hPhosphate buffer $0.167 \text{ mol dm}^{-3}$ controlled the pH.

ⁱSee ref. [4].

^jWhen a weighted least squares method is used, the equation $\ln(A - A_\infty) = \ln(A_0 - A_\infty) - kt$ does not fit adequately to the data (see Fig. 4(a)).

We suggest following the mixing procedure described in point (iii); it is valid under all working conditions and not limited to pH control.

After mixing, the only chlorinated reacting species is the N-Cl- α -amino acid provided chlorine concentration does not exceed α -amino acid concentration. The weak oxidizing power of N-Cl- α -amino acid allows us to use substances, buffers or solvents, not suitable in the presence of aqueous chlorine solutions.

Furthermore, this mixing procedure allows us to study "clean" reactions of the N-Cl- α -amino acid. For example, if procedure A is used to analyze the decomposition of N-Cl- α -amino acid in alkaline medium, the formation of N-Cl- α -amino acid and its subsequent decomposition are simultaneous, whereas with procedure B the decomposition process occurs separately.

Kinetics

Kinetic runs show, as reported in the literature, that reaction rate increases with acidity. Moreover, reaction rate is dependent on α -amino acid, sodium chloride, and sodium perchlorate concentrations. The effect of chloride ions as pH falls (see Fig. 3) is also worth noting.

Computed first-order rate constants have very different values depending on the mixing procedure when $\text{pH} \leq 3.5$. When a weighted least squares

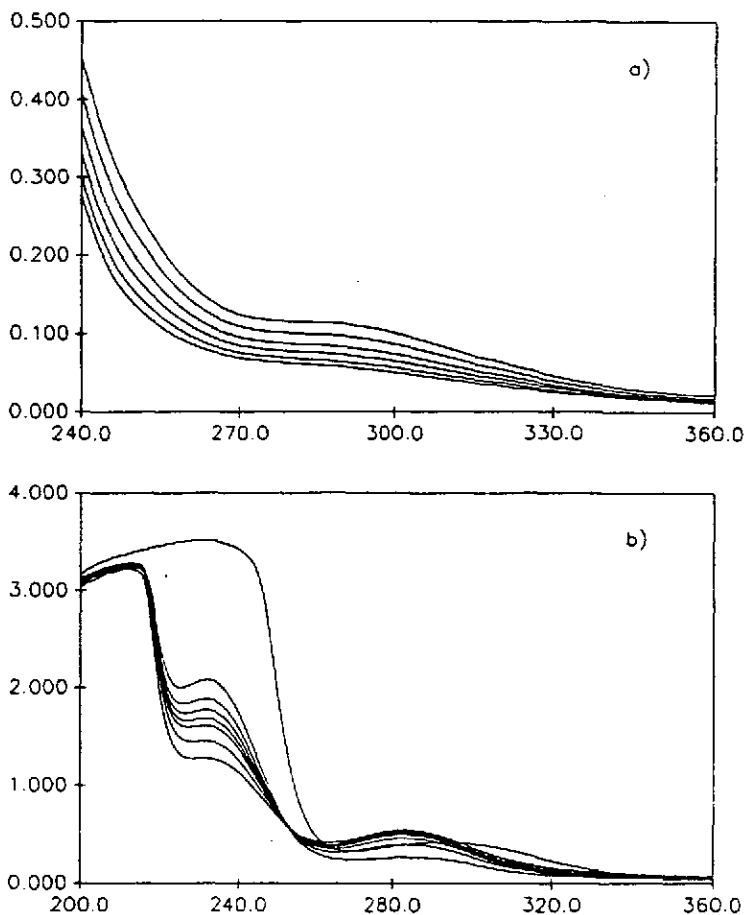


Figure 2. Spectral changes after mixing with aqueous chlorine. (a) Citric/citrate buffer and (b) (1,4)-dioxane. X axis: λ/nm and Y axis: ABSORBANCE.

method is used, the higher the acidity the poorer the fits of the integrated first-order-equation. Residuals plots do not show a random pattern (Fig. 4(a)), which implies that this kind of equation should not be used and a more careful choice of the mathematical model is needed [9,10]. The same results are obtained using quantitative tests [9] to analyze residuals (like those due to Swed-Eisenhart or Durbin-Watson). In a few cases, the integrated second order equation worked properly (see Fig. 4(b)).

In the literature, data are expressed in terms of computed first order rate constants, so, in accordance with the previous paragraph, those data are inaccurate and conclusions derived from them could be only partially correct.

Apart from the accuracy of the use of the integrated first order equation, it is clear from Tables II and III that factors like acidity, α -amino acid, sodium chloride, and sodium perchlorate concentrations show an influence, which does not exist when $5 < \text{pH} < 9$; so at least a new reaction path should be considered.

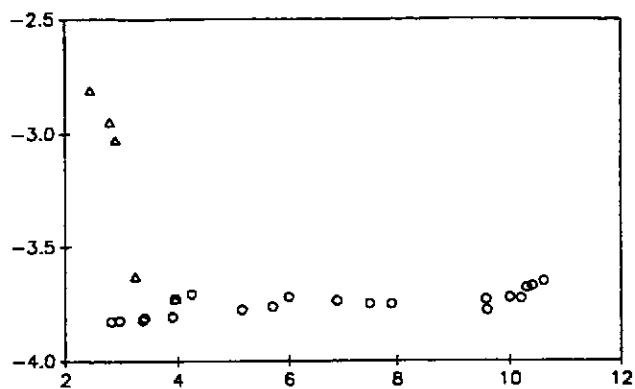


Figure 3. First order rate constant dependence on pH (Mixing procedure B). $[N\text{-Cl-(L)-Threonine}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $[(L)\text{-Threonine}] = 0.050 \text{ mol dm}^{-3}$, $T = 298.0 \text{ K}$, and $\lambda = 255 \text{ nm}$. ((O) $[\text{NaCl}] = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, Δ $[\text{NaCl}] = 0.30 \text{ mol dm}^{-3}$). X axis: pH and Y axis: $\log(k/s^{-1})$.

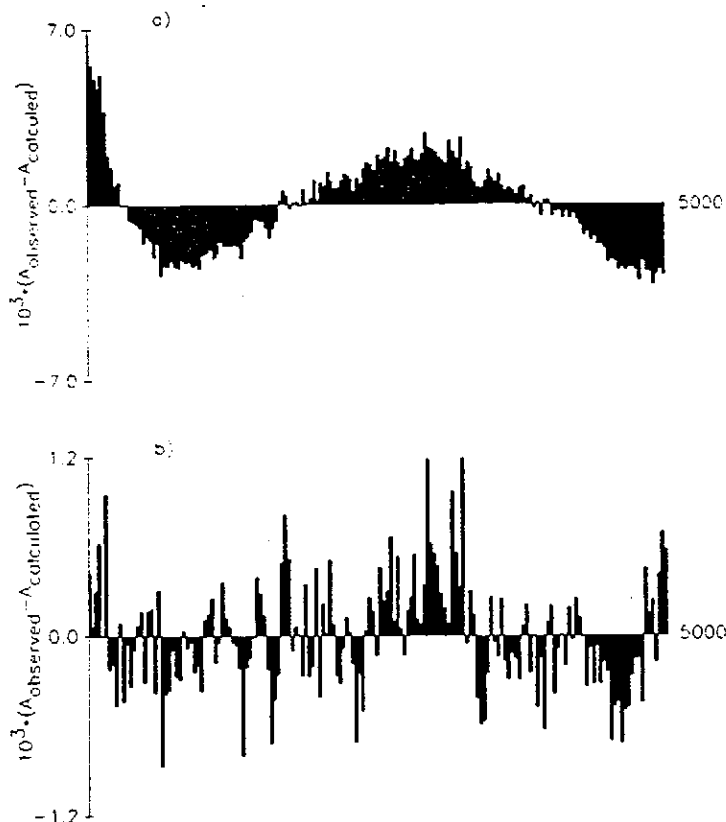


Figure 4. Residuals plot. $[N\text{-Cl-(L)-Alanine}] = 7.9 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$; $[(L)\text{-Alanine}] = 3.9 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $\text{pH} = 2.50$, $T = 298.0 \text{ K}$, and $\lambda = 255 \text{ nm}$. (a) First order process and (b) second order process. X axis: t/s and Y axis: $(A_{\text{observed}} - A_{\text{calculated}}) \cdot 10^3$.

TABLE III. Decomposition of *N*-Cl- α -Alanine in acidic media (Mixing procedure B).^a

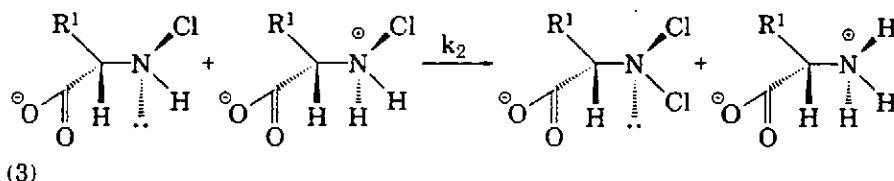
pH	$\frac{[\alpha\text{-amino acid}]}{[\text{aq. chlorine}]}$	[NaCl]/M	[NaClO ₄]/M	$k \cdot 10^4/\text{s}^{-1}$
2.80	32	—	—	4.56 ^{b,c}
3.15	64	—	—	4.10 ^{b,c}
3.45	127	—	—	3.04
3.45	127	0.2	—	3.50 ^b
3.45	127	0.5	—	4.57 ^b
3.45	127	—	0.5	3.15

^aThe disappearance of the *N*-Cl band was followed at 255 nm ($T \approx 298$ K). Repeated kinetic runs agreed within 5%. [*N*-Cl- α -Alanine] = $9.7 \cdot 10^{-4}$ mol dm⁻³; perchloric acid was added to reach the pH.

^bWhen a weighted least squares method is used, the equation $\ln(A - A_x) = \ln(A_0 - A_x) + kt$ does not fit adequately to the data (see Fig. 4(a)).

^cWhen a weighted least squares method is used, the equation $(A - A_x)^{-1} = (A_0 - A_x)^{-1} + kt$ fits adequately to the data (see Fig. 4(b)).

Those influences and the poor fits of the integrated first order equation can be explained taking into account that *N*-Cl- α -amino acids undergo a disproportionation reaction at these values of pH:



which is dependent on acidity and ionic strength [11].

This process is expected to be second-order in *N*-Cl- α -amino acid concentration. Reaction rate can also be influenced by the presence of α -amino acid.

As pH falls, the process depicted in eq. (3) begins to work, i.e.:

$$(4) \quad r = k_1 \cdot [N\text{-Cl-}\alpha\text{-amino acid}] + k_2 \cdot [N\text{-Cl-}\alpha\text{-amino acid}]^2 \cdot [H^+]$$

and first-order-equation could adequately fit experimental data depending on the relative weight of each term. Additional work is in progress to find the right expression for the second-order term and to explain the noticeable effect of the chloride ions.

Conclusion

Constancy of the coefficient of molar absorptivity ($3 \leq \text{pH} \leq 9$) allow us to establish that the protonation of *N*-Cl- α -amino acids on the nitrogen takes place at pH values lower than previously thought, i.e., the pK_a of the amino group is below 1.

Mixing order is important, the most versatile one seems to be the following: mix α -amino acid and aqueous chlorine solutions both at pH ca. 9 and then add appropriate solutions to reach the desired working conditions.

An efficient method of mixing is also recommended in order to minimize (*N,N*)-di-Cl- α -amino acid formation.

Be careful with fitted data. Visual inspection of residuals plot is useful. No random pattern is a qualitative indication of an inadequate equation, which often implies the need to take into account a more detailed analysis of the processes in order to use the right mathematical model. If it is possible, the use of quantitative tests to analyze residuals is strongly recommended.

More experimental work is needed to establish the reaction mechanism of the decomposition of *N*-Cl- α -amino acids when pH < 5. Chloride ions have a noticeable and yet unexplained effect.

Acknowledgment

We acknowledge the helpful suggestions the referees made about this work and the financial support of the Xunta de Galicia.

Bibliography

- [1] V. C. Hand, M. P. Snyder, and D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4022 (1983).
- [2] J. M. Antelo, F. Arce, J. Franco, P. Rodríguez, and A. Varela, *Int. J. Chem. Kinet.*, **20**, 433 (1988).
- [3] J. M. Antelo, F. Arce, J. G. Fernández, J. Franco, P. Rodríguez, and A. Varela, *Env. Tech. Lett.*, **9**, 589 (1988).
- [4] W. D. Stanbro and W. D. Smith, *Environ. Sci. Tech.*, **13**, 446 (1979).
- [5] M. Losada, J. A. Santaballa, X. L. Armesto, and J. M. Antelo, *Acta Chimica Hungarica-Models in Chemistry*, **129** (3-4), 535 (1992).
- [6] X. L. Armesto, M. Canle L., and J. A. Santaballa, *Tetrahedron*, **49** (1), 275 (1993).
- [7] I. Weil and C. J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3123 (1949).
- [8] M. Wayman and E. W. C. W. Thomm, *Can. J. Chem.*, **47**, 2561 (1969).
- [9] N. R. Draper and H. Smith, *Applied Regression Analysis*, Wiley, New York, 1981, p. 145.
- [10] P. C. Jurs, *Computer Software Applications in Chemistry*, Wiley, New York, 1986, p. 39.
- [11] P. Rodríguez Barro, *Ph. D. Thesis: Estudio Cinético de la Reacción de Desproporción de N-Cloropropilaminas*. Dpto. Química Física, Universidade de Santiago de Compostela, Spain, 1991.

Received January 24, 1992

Accepted October 27, 1992

Alkoxide-Promoted Decomposition of N-Halo- α -Amino Acids in Aqueous Medium.

X.L. Armesto, M. Canle L., M.V. García, M. Losada, P. Rodríguez, J.A. Santaballa*

*Departamento de Química Fundamental e Industrial. Faculdade de Ciencias. Universidade da Coruña.
A Zapateira, s/n. E-15071 A Coruña. ESPAÑA.*

Abstract: a kinetic study of the alkoxide-promoted decomposition of N-halo derivatives of glycine and sarcosine in aqueous solution has been carried out. The deuterium isotope effect and the leaving group effect, together with an analysis of the data in terms of the cross interaction parameter p_{XY} and of the More O'Ferrall-Jencks diagram suggest that the reaction takes place through a concerted non-synchronous mechanism.

Introduction.

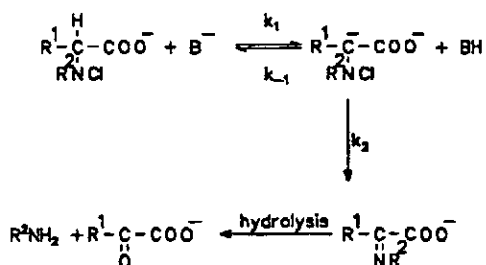
The decomposition of N-Cl-amino acids has undoubted interest due mainly to the potential carcinogenic activity of the N-chlorinated compounds, which may be generated in any water chlorination process (a common water disinfection practise).

In neutral or slightly acidic medium N-halo- α -amino acids are not stable and decompose to yield halide ions, carbon dioxide, aldehydes or ketones, and amines or ammonia^{1,2} depending on the structure of the N-halo- α -amino acid. In alkaline medium the decomposition leads to the formation of α -keto acids^{3,4,5,6} which in turn are precursors of undesirable products, such as trihalomethanes and other non-volatile organic compounds^{7,8}. The study of this reaction in the presence of bases has the added interest of dealing with an elimination reaction leading to imine formation, a process less studied than that in which olefins are generated.

Usually it has been accepted that the decomposition of N-Cl- α -amino acids in alkaline medium takes place through carbanion formation^{3,4,5} as depicted in Scheme 1.

In a previous paper⁶ we pointed out that in the presence of hydroxide ions the process cannot take place through this mechanism, thus concluding that the only mechanistic alternatives are either a stepwise process or a concerted one, between which it is difficult to distinguish.

Scheme 1.



The main aim of this paper is to clear up this last point. To do so the influence of alkoxide ions ((2,2,2)-trifluoroethoxide and (1,1,1,3,3,3)-hexafluoro-2-propanoxide) concentration on the decomposition of the N-Cl and N-Br derivatives of glycine and sarcosine has been studied.

Experimental.

The preparation of the reagents (Merck *p. a.*, unless otherwise indicated), and the kinetic study were carried out following the procedure described in other papers^{6,9}. The concentration of alkoxide ions was obtained by adding to the reaction mixture different volumes of the (2,2,2)-trifluoroethanol and (1,1,1,3,3,3)-hexafluoro-2-propanol solutions prepared straight from the commercial product (Sigma[®]), the concentrations being determined by using the expression:

$$[\text{B}] = \frac{[\text{B}_t]}{1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH})}} \quad [1]$$

where [B] and [B_t] are the concentrations of alkoxide and total alcohol respectively, and pK_a corresponds to the alcohol.

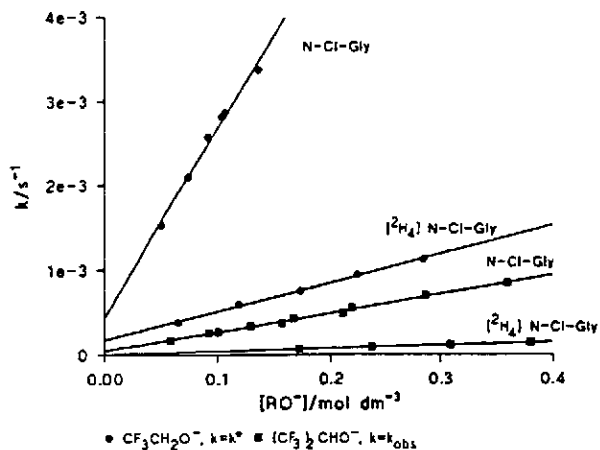


Figure 1: influence of alkoxide ion concentration. $[N-Cl-Gly]=[N-Cl-^2H_4-Gly]=1.4 \cdot 10^{-3}\ mol \cdot dm^{-3}$. $T=298.0\ K$.

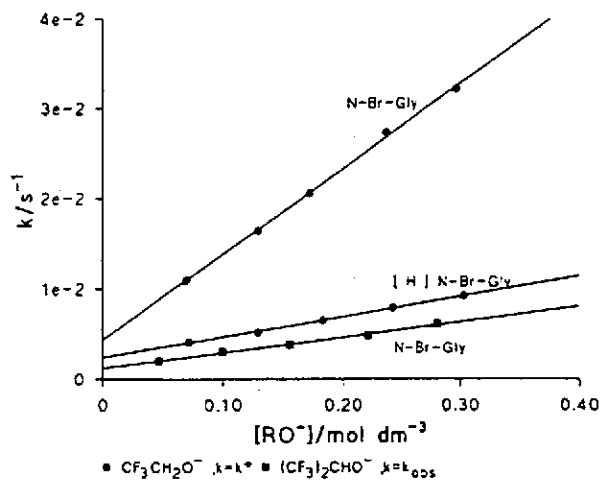


Figure 2: influence of alkoxide ion concentration. $[N-Br-Gly]=[N-Br-^2H_4-Gly]=2.1 \cdot 10^{-3}\ mol \cdot dm^{-3}$. $T=298.0\ K$.

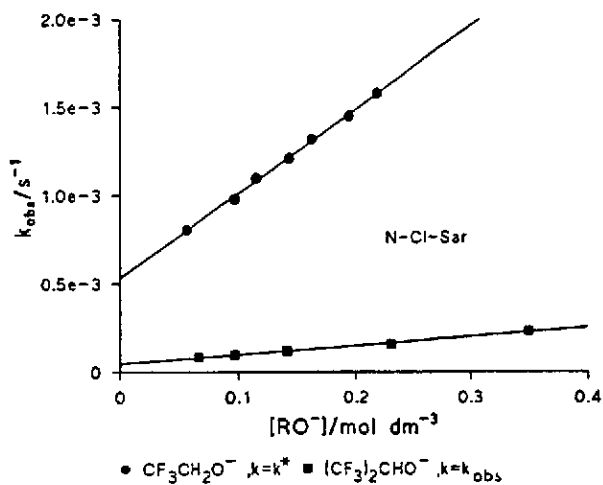


Figure 3: influence of alkoxide ion concentration. $[N-Cl-Sar] = 1.4 \cdot 10^{-3} mol \cdot dm^{-3}$. $T = 298.0\ K$.

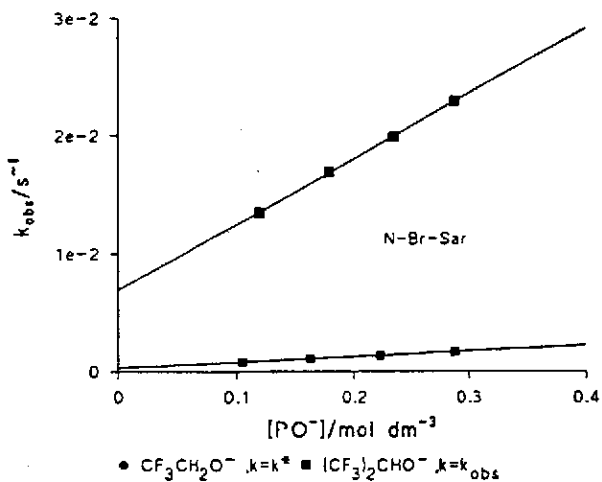


Figure 4: influence of alkoxide ion concentration. $[N-Br-Sar] = 1.3 \cdot 10^{-3} mol \cdot dm^{-3}$. $T = 298.0\ K$.

The ionic strength was maintained at a constant value of $0.5 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ by using sodium perchlorate (in the studies with hydroxide ion) or potassium chloride (in the studies with alkoxides). The pH values were measured with a Crison-506 pH-meter equipped with a combined glass electrode (M-7598). The concentration of hydroxide ions was determined by calibration of the electrode with a solution of potassium hydroxide (owing to the slow response of the electrode¹⁰ in solutions of KOH, the same time was left (5 min) before taking each measurement).

All kinetic runs were followed at 298.0 K in an UV/Vis Beckman® DU-70 spectrophotometer, temperature being kept constant to within $\pm 0.1 \text{ K}$ by using water flow.

Results and discussion.

The study of the influence of the hydroxide ions, carried out in a previous paper⁶, led to the following rate equation:

$$r = r_0 + r_{\text{OH}^-} = (k_0 + k_{\text{OH}^-} \cdot [\text{OH}^-]) \cdot [\text{N-X-Amino Acid}] \quad [2]$$

Figures 1 to 4 show the dependence found between the observed rate constant and the concentration of alkoxide ion. In the different kinetic runs carried out with trifluoroethanol, the catalytic rate constants were obtained by plotting the corrected rate constant k^* (calculated as $k^* = k_{\text{obs}} - k_{\text{OH}^-} \cdot ([\text{OH}^-] - [\text{OH}^-]_0)$, where k_{OH^-} represents the catalytic rate constant for hydroxide ions), versus the concentration of (2,2,2)-trifluoroethoxide ion, so that the changes in hydroxide ion concentration due to the hydrolysis of the buffer are taken into account^{11,12}.

In the case of the study with (1,1,1,3,3,3)-hexafluoro-2-propanol, the observed rate constant was not corrected due to the negligible influence of hydroxide ions concentration (pH values close to 9).

The results are in agreement with the existence of general base catalysis, which means that equation 2 can be written as follows:

$$r = k_{\text{obs}} \cdot [\text{N-X-Amino Acid}] = (k_0 + \sum k_b \cdot [\text{B}]) \cdot [\text{N-X-Amino Acid}] \quad [3]$$

where [B] represents the concentration of any base present, and k_b the corresponding catalytic rate constant. Table 1 shows the values for such catalytic constants.

Table 1: catalytic rate constants obtained for different N-X-Amino Acids (T=298.0 K).

N-X-Amino Acid	$k_{OH^-} \cdot 10^3 / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$ (Ref 6)	$k_{TFF} \cdot 10^3 / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$	$k_{HFP} \cdot 10^3 / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$
N-Cl-Gly	44.0 ± 0.2	22 ± 1	2.24 ± 0.05
N-Cl-[² H ₄]-Gly	7.40 ± 0.03	3.4 ± 0.1	0.36 ± 0.02
N-Br-Gly	198 ± 8	95 ± 2	17.1 ± 0.8
N-Br-[² H ₄]-Gly	48.5 ± 0.9	22.5 ± 0.5	—
N-Cl-Sar	23.8 ± 0.4	4.8 ± 0.1	0.51 ± 0.002
N-Br-Sar	205 ± 6	55.4 ± 0.6	5.5 ± 0.3

Figure 5 represents the Brønsted plot for N-halo-Glycine derivatives, the curvature characteristic of hydroxide ions and strongly basic alkoxides can be observed^{13,14,15}.

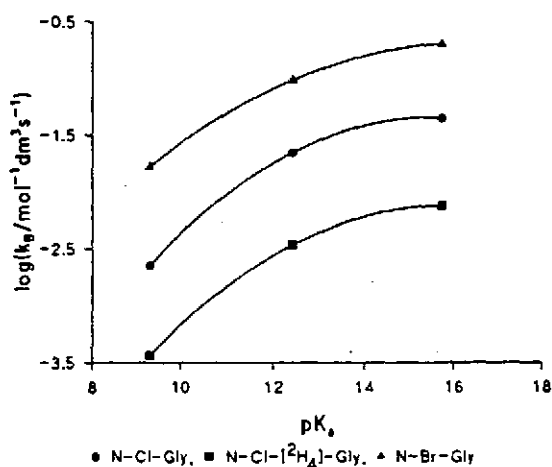


Figure 5: Brønsted plot for N-halo derivatives of Glycine.

The Brønsted parameter (β) is estimated from the isotope effect taking 7-8 as the maximum value for the latter, obtaining values between 0.39 and 0.44 for N-Cl-Gly and between 0.26 and 0.30 for the N-Br-Gly.

Figure 6 displays the Brønsted plot for the N-halo derivatives of Sarcosine, β values being 0.26 for

N-Cl-Sar and 0.24 for N-Br-Sar. It can be observed that the curvature of Figure 5 almost disappear. In this case, which may be interpreted in function to the degree of carbanionic character development in the transition state. If, as put forward by Hupe and Wu⁴, the curvature is due to the destabilization of the transition state owing to the presence of solvent molecules interacting with a partially negative charged carbon atom, then the curvature would diminish as the charge diminished. The β values obtained in this study suggest that in the transition state the degree of proton transfer is greater in the N-halo derivatives of Gly than the corresponding ones for Sar, which explains the decrease in the curvature of the Brønsted plot.

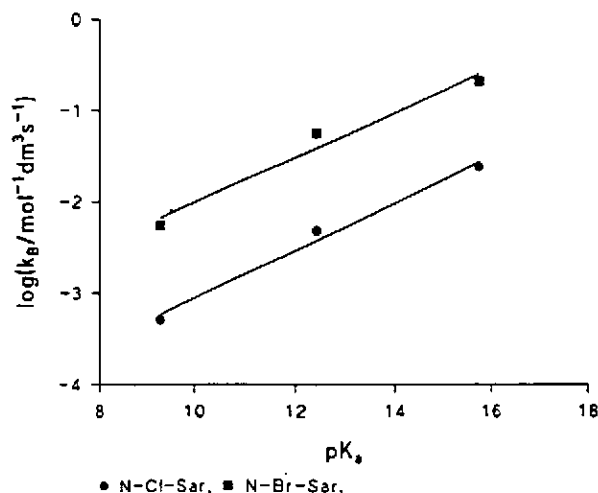


Figure 6: Brønsted plot for N-halo derivatives of Sar.

Table 2 shows the values obtained for the deuterium isotope effect with the different bases used. Table 3 shows the values for the leaving group effect expressed as β_q . The isotope effect values are independent of the base strength, this behaviour has been clearly described for other systems¹⁶ which take place through an $A_{AB}D_HD_N$ mechanism.

This behaviour has been interpreted¹³ on the basis that such a modification implies mainly a decrease in the degree of breaking of the N-X bond. The results in Table 3 show this behaviour for N-X-Gly, however for N-X-Sar the β_q values remain practically unaltered.

Table 2: observed kinetic isotope effect.

N-X-Aa	k_H/k_D (OH)	k_H/k_D (TFE)	k_H/k_D (HFP)
N-Cl-Gly	5.6	6.5	6.2
N-Br-Gly	4.1	4.3	—

Table 3: observed leaving group effect.

N-X-Aa	β_L (TFE)	β_L (HFP)
N-X-Gly	-0.32	-0.44
N-X-Sar	-0.53	-0.52

These results are consistent with an analysis carried out in the framework of the cross interaction parameter p_{XY} , defined¹⁷ as:

$$\frac{\partial \beta}{\partial pK_{LG}} = \frac{\partial \beta_{LG}}{\partial pK_{BH}}$$

which is related to the interaction between the base and the leaving group

Although a quantitative study can not be carried out, the results obtained with the N-halo derivatives of Gly lead to a value of $p_{XY} > 0$. However, for N-Cl and N-Br-Sar both the variation of β with pK_{LG} and the variation of β_L with pK_{LG} show a value of p_{XY} close to 0, which could be considered as indicative of a change in the reaction mechanism from $A_{AB}D_HD_N$ to $D_N^{\ddagger} + A_{AB}D_H$. The β value obtained allows this supposition to be ruled out; p_{XY} values close to 0 for N-X-Sar can be explained on the basis of the high degree of N-X bond breaking together with the low degree of proton transfer. This implies a small interdependence between both reaction centres (base and leaving group), so a very low p_{XY} value is to be expected¹⁸.

Table 4 shows the expected magnitude for parameters β , β_L and p_{XY} in terms of the different possible mechanistic alternatives and the results obtained.

Table 4: values of β , β_L and p_{XY} for different possible pathways and the observed ones.

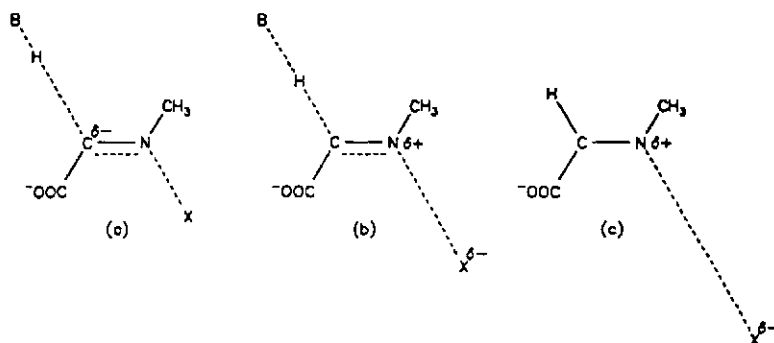
	$A_{AB}D_H^{\ddagger} + D_N$	$D_N^{\ddagger} + A_{AB}D_H$	$A_{AB}D_HD_N$	N-Cl-Gly	N-Cl-Sar
β	H	0	H - M	0.39 - 0.44	0.26
β_L	0	H	H - M	0.4	0.52
p_{XY}	L	0	M - L	> 0	= 0

where H means "high", M "medium" and L "low".

The effect of the methyl group on the nitrogen seems to point towards the fact that if there is an important degree of proton transfer in the transition state, Scheme 2(a), the inductive effect produced by the

methyl group will lead to a destabilization of the transition state due to the partial negative charge development on the α -carbon and the greater difficulty in the formation of the double bond. This seems to be the behaviour observed in the case of Glycine and Sarcosine N-Halo derivatives, the catalytic rate constants for Sarcosine always being minor than those corresponding to Glycine, with the exception of the N-Br derivatives in presence of hydroxide ions, where the catalytic rate constants are similar (see Table 1).

Scheme 2.



As the degree of N-X bond breaking increases, Scheme 2(b), the described effect decreases until its sign changes. At this point the inductive effect of the methyl group favours the exit of the leaving group. This would be the effect if the reaction were to proceed through an $D_N^r + A_{AB}D_H$ mechanism, Scheme 2(c). Taking into consideration the obtained results, the $D_N^r + A_{AB}D_H$ mechanism can be ruled out.

Eventually, the position of the transition state in a More O'Ferrall - Jencks diagram is depicted in Figure 7, the location of the transition state fitting what is to be expected in an $A_{AB}D_ND_H$ type mechanism. The

effect of the presence of a methyl group on the N can be interpreted as a change in the location of the transition state from being central in the case of N-X-Gly to being nitrenium-like in that of N-X-Sar.

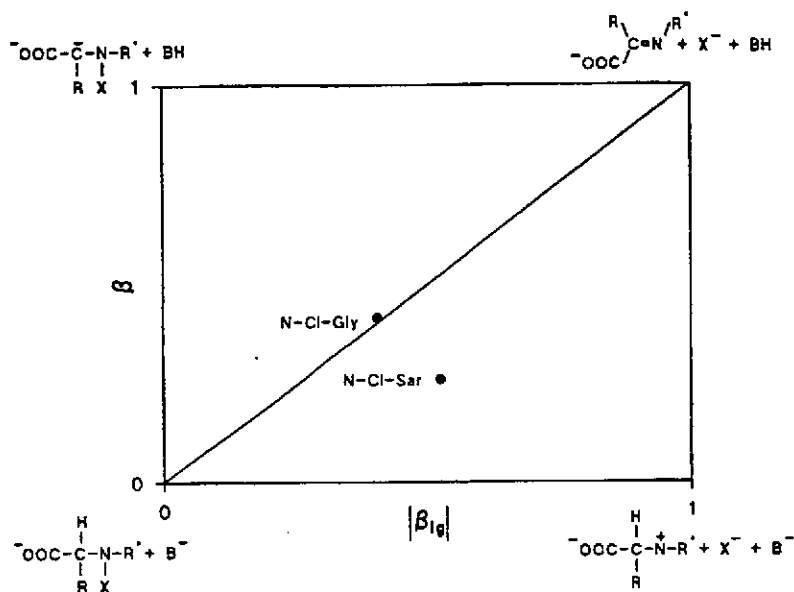


Figure 7: More O'Ferrall - Jencks diagram.

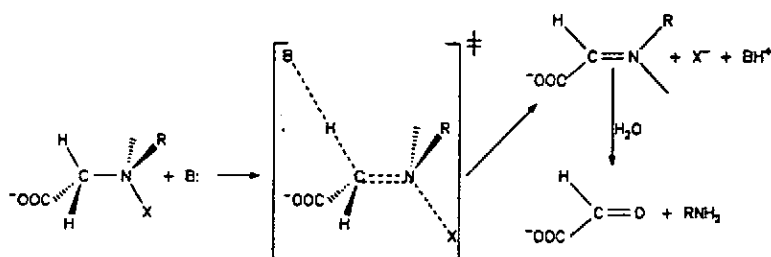
Conclusion.

The decomposition of N-Cl and N-Br derivatives of Gly and Sar in aqueous solution shows general base catalysis. The deuterium isotope effect and the leaving group effect were determined and the transition state has been characterised by the β and the β_{lg} values finding, as in all the other studies on elimination reactions leading to the formation of imines¹⁹, a nitrenium-like character.

Experimental evidence suggests that the base-promoted decomposition of N-halo amino acids takes

place through a concerted non-synchronous $A_{\alpha}D_{\beta}D_N$ mechanism, as depicted in Scheme 3.

Scheme 3.



Acknowledgments.

The authors wish to thank the Xunta de Galicia for financial support (project XUGA10301B91).

References.

1. Langheld, K.; *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1909**, *42*, 392.
2. Hand, V.C.; Snyder, M.P.; Margerum, D. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4022.
3. Fox, S.M.; Bullock, M.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 2754.

4. Stanbro, W.D.; Smith, W.D.; *Environ. Sci. Technol.*, 1979, 13, 446.
5. Antelo, J.M.; Arce, F.; Franco, J.; Rodríguez, P.; Varela, A.; *Int. J. Chem. Kinet.*, 1988, 20, 433.
6. Armesto, X.L.; Canle, M.; Losada, M.; Santaballa, J.A.; *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 1993, 181.
7. Nawaukwa, S.O.; Keehm, P.M.; *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3135.
8. Reckhow, D.A.; Singer, P.C.; *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects*. Lewis Publishers, Inc. 1985, 5, 1229.
9. Armesto, X.L.; Canle L., M.; Losada, M.; Santaballa, J.A.; *Int. J. Chem. Kinet.*, 1993, 25, 331-339.
10. Gandler, J.; Jencks, W.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 1937.
11. Gandler, J.; Yokoyama, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 130.
12. Gandler, J.R.; Storer, J.W.; Ohlberg, D.A.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7756.
13. Hupe, D.J.; Jencks, W.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 451.
14. Hupe, D.J.; Wu, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 7653.
15. Jencks, W.P.; Brandt, S.R.; Gandler, S.R.; Fendrich, G.; Nakamura, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 7045.
16. Baciocchi, E.; *Acc. Chem. Res.*, 1979, 12, 430.
17. Gandler, J.R.; *The Chemistry of Double-bonded Functional Groups.*, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons Ltd. 1989.
18. Lee, I.; *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1991, 27, 57.
19. Hoffman, R.V.; Bartsch, R.A.; Cho, B.A.; *Acc. Chem. Res.*, 1989, 22, 211.

(Received in UK 22 October 1993; revised 15 November 1993; accepted 19 November 1993)

**APÉNDICE V: ESTUDIO TEÓRICO DE LA
DESCOMPOSICIÓN DE (N-Cl)-Gly.**

En el marco de una colaboración con el grupo de trabajo de Química Computacional de la Universitat Jaume I, de Castelló, J. Andrés y J.J. Queralt han llevado a cabo el estudio teórico de la descomposición de la (N-Cl)-Gly en fase gas, así como de los efectos de solvatación sobre las vías de reacción así encontradas. La elección de este compuesto se ha debido a que es el más simple de los (N-halo)-aminoácidos y porque puede servir de base para posteriores estudios de efectos de los sustituyentes. En lo que sigue se describirá el estado actual de este estudio.

Metodología.

Los cálculos se llevaron a cabo empleando los métodos semiempíricos AM1, desarrollado por Dewar *et al.*¹ y la PM3, desarrollado por Stewart *et al.*², ambos contenidos en el programa GAUSSIAN 92³ e implementados y optimizados en el enjambre^a de estaciones de trabajo^b HP[®] (serie 9000, modelo 930) de la Universitat Jaume I. Tanto el método AM1 como el PM3 están basados en la aproximación NNDO⁴ y difieren básicamente en el modo en que realizan la parametrización de la energía.

Las geometrías se optimizaron mediante la rutina de optimización de gradiente analítico de Berny^{5,6}, sin fijar limitaciones de simetría. Se empleó un límite de convergencia de 10^{-9} unidades atómicas para la matriz de densidad, con unos valores límite de 0.0018 Å para el desplazamiento y de 0.00045 hartree·bohr⁻¹ para la fuerza.

La búsqueda de los estados de transición se llevó a cabo mediante un método de optimización de valores propios^{7,8} que permite obtener el único valor propio negativo de la matriz hessiana y caracterizar por completo el estado de transición por análisis de los armónicos de sus modos normales de vibración.

La localización del camino de reacción una vez superado el estado de transición se realizó en el caso de los estudios en estado singlete empleando el método de González y Schlegel⁹, que hace uso de la coordenada intrínseca de reacción, propuesta por Fukui¹⁰.

^a Del inglés "cluster".

^b Del inglés "workstation".

Las energías del reactivo, estado de transición y productos se han estimado cuantitativamente mediante el programa AMSOLV, debido a Cramer y Truhlar¹¹.

Resultados.

Recientemente se han caracterizado los distintos conformeros de la Gly, así como sus energías relativas, empleando cálculos *ab initio* a distintos niveles^{12,13,14,15,16}. De acuerdo con estos estudios, se ha buscado el mínimo global para el reactivo que se ha considerado -de acuerdo con diversos estudios realizados en condiciones reales (véase el capítulo 5)- que es el anión carboxilato de la (N-Cl)-Gly. Un estudio inicial de la geometría de la molécula ha mostrado que la elección de uno u otro conformero tiene poca importancia a efectos del cálculo de las superficies de energía potencial. La geometría de la (N-Cl)-Gly y la numeración asignada a los átomos se muestran en la Figura 1.

Para caracterizar las superficies de energía potencial se han usado las longitudes de los enlaces C(1)-C(7) y N(4)-Cl(6), a las que se han aplicado cambios de 0.1 Å para el paso de reactivos a productos, salvo en la zona del estado de transición, donde se aplicaron cambios de 0.01 Å. En cada punto se optimizaron todos los grados de libertad. Se ha tenido presente la posible importancia de otras coordenadas de reacción, como la C(1)-N(4).

Se ha estudiado la reacción para la (N-Cl)-Gly en su estado fundamental singlete y en el estado excitado triplete, obteniendo los siguientes resultados:

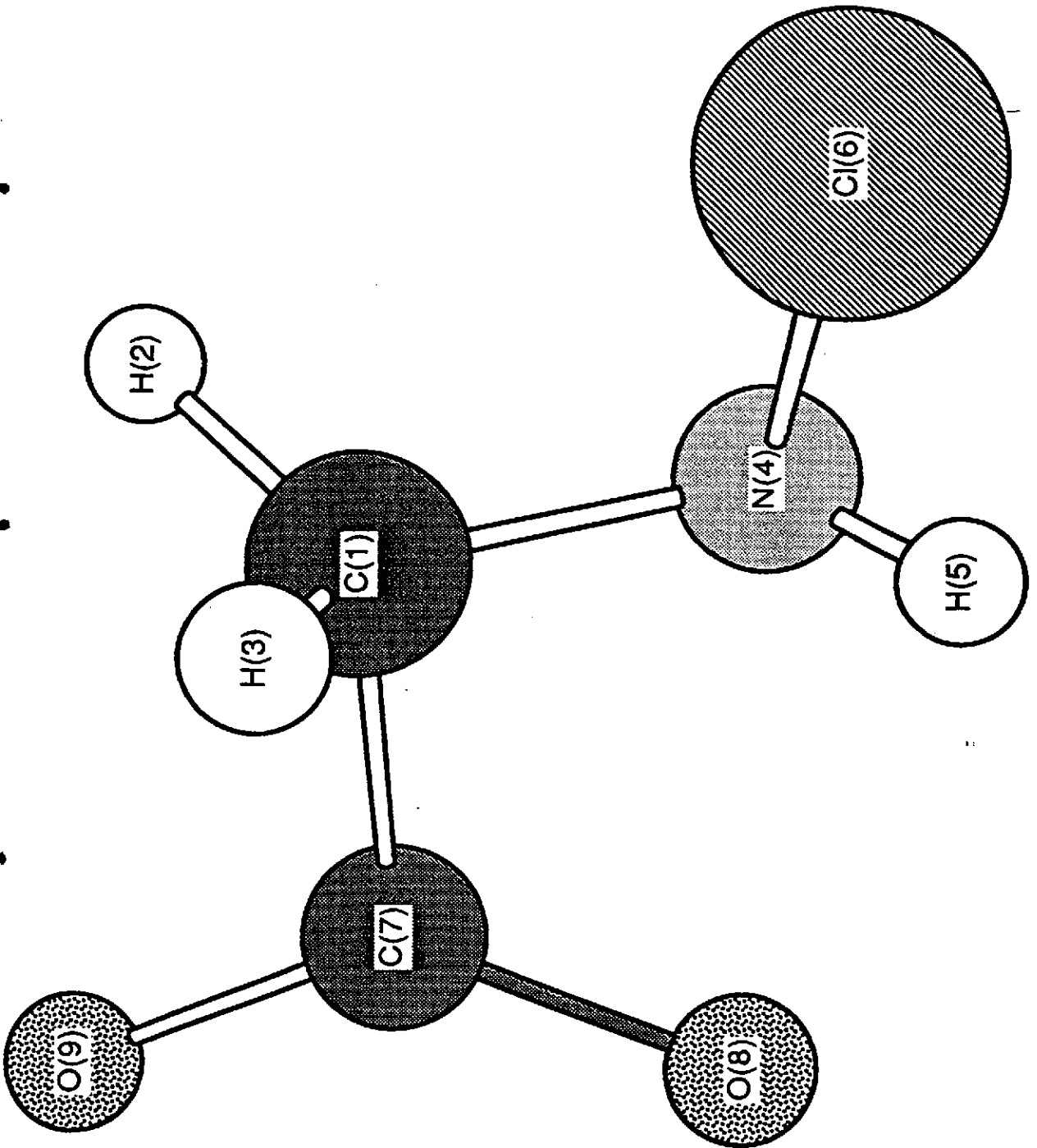
i) Estado singlete.

Los estudios sobre la descomposición unimolecular de (N-Cl)-Gly en estado singlete han mostrado que el camino de reacción conduce desde los reactivos hasta los productos a través de un único estado de transición, existiendo diferencias notables entre el proceso en fase gas y en disolución.

Fase gas.

Las Figuras 2 y 3 muestran las representaciones bidimensional y tridimensional de la superficie de energía potencial obtenida a nivel de cálculo AM1 para fase gas. Las Figuras 4 y 5 muestran las mismas representaciones, pero obtenidas a nivel de cálculo PM3. Las energías del reactivo, estado de transición y productos se recogen en la Tabla 1, los parámetros geométricos en la Tabla 2 y

Figura 1: geometría y numeración escogidas para la (N-Cl)-Gly.



las cargas atómicas en la Tabla 3.

Tabla 1: energías calculadas para los puntos estacionarios obtenidos para la descomposición de (N-Cl)-Gly en fase gas.

Punto estacionario	E (AM1) / kJ·mol ⁻¹	E (PM3) / kJ·mol ⁻¹
Reactivo	93.5	54.3
Estado transición	202.7	156.0
Productos	0.00	0.00

Tabla 2: parámetros geométricos calculados para la descomposición de (N-Cl)-Gly en fase gas. Las distancias de enlace se expresan en Å y los ángulos de enlace en grados sexagesimales. R=reactivo, ET=estado de transición, P=productos.

	Nivel de cálculo AM1			Nivel de cálculo PM3		
	R	ET	P	R	ET	P
r _{C(1)-N(4)}	1.4515	1.3114	1.2736	1.4691	1.3198	1.2725
r _{N(4)-Cl(6)}	1.7144	2.0860	3.3323	1.7535	2.0598	3.1972
r _{C(1)-C(7)}	1.5546	2.3579	3.7158	1.5653	2.3797	4.2324
r _{C(7)-O(9)}	1.2600	1.1967	1.2315	1.2504	1.1889	1.2008
r _{C(1)-H(3)}	1.1212	1.1034	1.1065	1.1057	1.0901	1.0888
r _{C(1)-H(2)}	1.1269	1.1005	1.1121	1.1063	1.0870	1.0959
r _{C(7)-O(8)}	1.2640	1.1978	1.2359	1.2557	1.1901	1.2032
r _{N(4)-H(5)}	1.0147	1.0053	1.0053	1.0015	0.9894	0.9954
∠ _{H(2)-C(1)-H(3)}	107.93	114.59	115.16	106.81	114.56	117.31
∠ _{H(5)-N(4)-Cl(6)}	102.73	87.58	30.17	106.99	92.65	36.58
∠ _{C(1)-C(7)-O(9)}	116.82	97.48	142.49	117.71	99.50	152.96
∠ _{N(4)-C(1)-C(7)}	116.17	96.86	104.56	114.92	104.04	107.30
∠ _{O(8)-C(7)-O(9)}	125.27	164.29	134.48	123.86	161.01	148.98
∠ _{C(1)-N(4)-Cl(6)}	112.67	114.92	84.90	111.48	112.30	78.51
∠ _{C(1)-C(7)-O(8)}	117.91	98.19	60.06	118.42	99.43	57.78

Tabla 3: cargas atómicas calculadas para los distintos átomos participantes en la descomposición de (N-Cl)-Gly en fase gas. R=reactivo, ET=estado de transición, P=productos.

	Nivel de cálculo AM1			Nivel de cálculo PM3		
	R	ET	P	R	ET	P
C(1)	-0.31	-0.52	-0.21	-0.35	-0.67	-0.27
H(2)	0.14	0.16	-0.22	0.12	0.17	0.22
H(3)	0.15	0.09	0.14	0.13	0.13	0.11
N(4)	-0.25	-0.09	-0.37	-0.11	0.12	-0.24
H(5)	0.23	0.17	0.22	0.16	0.09	0.17
Cl(6)	-0.16	-0.72	-0.52	-0.16	-0.75	-0.79
C(7)	0.39	0.55	0.51	0.47	0.62	0.67
O(8)	-0.61	-0.32	-0.50	-0.64	-0.36	-0.44
O(9)	-0.59	-0.31	-0.48	-0.62	-0.35	-0.43

Para ambos niveles de cálculo se ha observado un mecanismo concertado y ligeramente asincrónico, con una rotura próxima al 35% para el enlace C(1)-C(7) y al 20% para el enlace N(4)-Cl(6) a nivel AM1 y de aproximadamente un 30% y un 25%, respectivamente, a nivel PM3. El proceso es exotérmico y la estructura del estado de transición se asemeja más a la del reactivo que a la de los productos, de acuerdo con el Principio de Hammond¹⁷.

Efectos del disolvente.

En una primera aproximación a los efectos del disolvente se ha podido observar la importancia de la distancia de enlace C(1)-N(4) como coordenada de reacción en disolución. Las energías de los puntos estacionarios, recogidas en la Tabla 4, permiten afirmar que la reacción pasa, por efecto de la solvatación a ser endotérmica, lo que implica que la estructura del estado de transición debe parecerse más a la de los productos que a la del reactivo, lo que concuerda con los resultados experimentales (véase Capítulo 5).

Tabla 4: energías calculadas para los puntos estacionarios obtenidos para la descomposición de (N-Cl)-Gly considerando el efecto de la solvatación.

Punto estacionario	E (AM1) / kJ·mol ⁻¹	E (PM3) / kJ·mol ⁻¹
Reactivo	-293.4	-300.2
Estado transición	-260.7	-267.1
Productos	-274.8	-275.3

En la Tabla 5 se compilan las cargas eléctricas de los distintos átomos en el reactivo, en el estado de transición y en los productos. Es de resaltar la pequeña carga del nitrógeno en los reactivos, lo que puede relacionarse con el bajo valor de pK_a observado para el grupo (N-Cl)-amino.

Tabla 5: cargas atómicas calculadas para los distintos átomos participantes en la descomposición de (N-Cl)-Gly considerando el efecto de la solvatación.

R=reactivo, ET=estado de transición, P=productos.

	Nivel de cálculo AM1			Nivel de cálculo PM3		
	R	ET	P	R	ET	P
C(1)	-0.18	-0.39	-0.13	-0.14	-0.41	-0.11
H(2)	0.15	0.12	0.11	0.10	0.08	0.08
H(3)	0.14	0.08	0.17	0.10	0.06	0.12
N(4)	-0.18	-0.09	-0.31	-0.06	0.09	-0.18
H(5)	0.17	0.13	0.15	0.09	0.06	0.08
Cl(6)	-0.11	-0.80	-0.50	-0.08	-0.83	-0.81
C(7)	0.23	0.46	0.39	0.29	0.57	0.59
O(8)	-0.61	-0.27	-0.42	-0.65	-0.32	-0.38
O(9)	-0.61	-0.24	-0.46	-0.64	-0.29	-0.39

ii) Estado triplete.

Los primeros estudios realizados sobre la descomposición de la (N-Cl)-Gly en estado excitado triplete indican la existencia de un mínimo correspondiente a un intermedio de reacción en el que se ha roto el enlace N(4)-Cl(6), formándose un ión nitrenio, lo que avala la hipótesis avanzada¹⁸ recientemente como posible explicación para diversos resultados experimentales de difícil interpretación.

La Tabla 6 recoge las energías correspondientes a reactivo, intermedio, estado de transición y productos, mientras que la Tabla 7 muestra las cargas atómicas.

De acuerdo con estos datos, la reacción ocurriría en dos pasos. El primer paso, determinante de la velocidad de reacción, sería la formación del ión nitrenio por dechloración, con una estructura para el estado de transición más parecida a la del ión nitrenio intermedio que a la del reactivo. En un segundo paso se produciría la descarboxilación, siendo la estructura del estado de transición más próxima a la del ión nitrenio intermedio que a la de los productos.

Tabla 6: energías calculadas para los puntos estacionarios obtenidos para la descomposición de (N-Cl)-Gly en fase gas.

Punto estacionario	E (AM1) / kJ·mol ⁻¹	E (PM3) / kJ·mol ⁻¹
Reactivo	179.0	161.4
Estado transición	294.6	206.1
Intermedio	232.9	192.4
Productos	160.5	126.1

Tabla 7: cargas atómicas calculadas para los distintos átomos participantes en la descomposición de (N-Cl)-Gly en fase gas. R=reactivo, ET=estado de transición, I=intermedio, P=productos.

	Nivel de cálculo AM1				Nivel de cálculo PM3			
	R	ET	I	P	R	ET	I	P
C(1)	-0.34	-0.44	-0.44	-0.44	-0.44	-0.42	-0.49	-0.52
H(2)	0.17	0.18	0.31	0.19	0.16	0.17	0.45	0.18
H(3)	0.17	0.10	0.14	0.19	0.16	0.36	0.16	0.18
N(4)	-0.09	-0.25	-0.39	-0.26	0.24	0.20	-0.22	-0.20
H(5)	0.25	0.22	0.11	0.30	0.12	0.10	0.11	0.33
Cl(6)	-0.37	-0.73	-0.34	-0.58	-0.49	-0.49	-0.83	-0.84
C(7)	0.40	0.54	0.31	0.53	0.49	0.14	0.43	0.67
O(8)	-0.60	-0.32	-0.17	-0.46	-0.63	-0.54	-0.12	-0.39
O(9)	-0.58	-0.31	-0.52	-0.46	-0.60	-0.53	-0.47	-0.40

Referencias.

1. M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
2. J.P. Stewart; *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989).
3. GAUSSIAN 92. Revisión A: M.J. Firschy, M. Head-Gordon, G.W. Trucks, J.B. Foresman, H.B. Schlegel, k. Raghavachari, M.A. Robb, J.S. Binkley, C. González, D.J. Defrees, D.J. Fox, R.A. Whiteside, R. Seeger, C.F. Melius, J. Baker, R.L. Martin, L.R. Kahn, J.J.P. Stewart, S. Topiol, J.A. Pople. GAUSSIAN, Inc. Pittsburgh (1992).
4. J.A. PPopple, D.L. Beveridge. *Approximate Molecular Orbital Theory*. Editorial MacGraw Hill. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica (1970).
5. H.B. Schlegel, *J. Comp. Chem.*, **3**, 214 (1982)
6. H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, **77**, 3676 (1982).
7. J. Baker, *J. Comp. Chem.*, **7**, 385 (1986).
8. J. Baker, *J. Comp. Chem.*, **8** (5), 563 (1987).
9. C. González, H.B. Schlegel, *J. Comp. Chem.*, **3**, 214 (1982).
10. K. Fukui, *J. Phys. Chem.*, **74**, 4161 (1970).
11. C.J. Cramer, D.G. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8305 (1991).
12. J.H. Jensen, M.S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7917 (1991).
13. M. Ramek, V.K.W. Cheng, R.F. Frey, S.Q. Newton, L. Shaefer, *J. Mol. Struct. Teochem.*, **235**, 1 (1991).
14. R.F. Frey, J. Coffin, S.Q. Newton, M. Ramek, V.K.W. Cheng, F.A. Momany, L. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5369 (1992).
15. Y. Ding, K. Krogh-Jespersen, *Chem. Phys. Lett.*, **199**, 261-266 (1992).
16. M. Ramek, V.K.W. Cheng, *Int. J. Quant. Chem.*, **19**, 15-26 (1992).
17. G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 334 (1955).
18. X.L. Armesto, M. Canle L., M. Losada, J.A. Santaballa, *Int. J. Chem. Kinet.*, **25** (1), 1-8 (1993).

**APÉNDICE VI: PROGRAMA EMPLEADO
PARA LA OPTIMIZACIÓN NO-LINEAL
MONODIMENSIONAL.**

```

10 SCREEN 0,0,0
20 CLS: CLEAR
30 DIM X(1000), Y(1000), A(1000), T(1000), ZY(1000), GR1(1000),
RD1(1000), D(1000), MX(1000), MY(1000), GX(101), GY(101)
40 Z = 0: GOTO 290
50 INPUT "TITULO (MAXIMO 56 CARACTERES)"; K$
60 CLS: INPUT "¿IMPRIMIR DATOS?"; Q$
70 LPRINT TAB(INT(30-LEN(K$)/2)); K$
80 IF Q$ = "N" GOTO 160
90 COLOR 6: PRINT "COMPROBAR QUE LA IMPRESORA ESTA PREPARADA"
100 PRINT "PULSAR UNA TECLA CUANDO ESTE LISTA"
110 A$ = INKEY$: IF INKEY$ = "" GOTO 110
120 LPRINT TAB(13); "I"; TAB(28); "T"; TAB(43); "A"
130 LPRINT TAB(10); "....."
140 LPRINT: FOR I = 1 TO ND
150 LPRINT TAB(12); I; TAB(27); X(I); TAB(42); Y(I): NEXT I
160 INPUT "¿IMPRIMIR LOS RESULTADOS DEL AJUSTE?"; Q$
170 LPRINT TAB(10); "....."
190 IF Q$ <> "S" THEN RETURN
200 LPRINT TAB(10); " ABSORBANCIA INFINITA = " USING FORM$; DF; DSF
203 LPRINT TAB(10); " ABSORBANCIA INICIAL = " USING UA$; DAB
205 LPRINT TAB(10); " ABSORBANCIA INICIAL DEL ESPECTRO = " USING
UA$; Y(1)
210 LPRINT TAB(10); " ORDENADA EN EL ORIGEN = " USING FORM$; DA0; DSA
220 LPRINT TAB(10); " PENDIENTE = " USING FORM$; DB0; DSB
230 LPRINT TAB(10); " COEFICIENTE DE CORRELACION:   R = "; USING
"###.#####"; DR
240 LPRINT TAB(10); " CONSTANTE DE VELOCIDAD:   K = " USING
"###.#####"; DCTE;: LPRINT " ± "; EKK
250 LPRINT TAB(10); " PORCENTAJE DE REACCION ANALIZADO:   % = " USING
"###.###"; 100*(Y(ND)-Y(1))/(DF-DAB)
252 LPRINT TAB(10); " TIEMPO DE VIDA MEDIA:   T½ = "; USING UA$; T12

```

```

253 LPRINT TAB(10);" TIEMPO DE REACCION: ";LPRINT USING
UA$;TRS;:LPRINT " T½"
255 LPRINT TAB(10);" EL NUMERO DE DATOS USADO EN EL AJUSTE FUE:
";ND
256 LPRINT TAB(10);" EL NUMERO DE DATOS LEIDO INICIALMENTE FUE:
";NIND
260 LPRINT
TAB(4);"XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXX
XXX"
280 RETURN
290 CLS:COLOR 15:PRINT"1.- ORDEN UNO (LG(ABS(T)-ABS(INFINITO)))"
300 PRINT"2.- ORDEN DOS (1/(ABS(T)-ABS(INFINITO)))"
310 PRINT"3.- FUNCION Y*(1 + F*X)"
320 INPUT"¿OPCION?";JJ:IF JJ = 2 THEN INPUT"¿CONCENTRACION INICIAL DE
REACTIVO? C0="";CAO
330 INPUT"¿DATOS DE DISCO? (S/N)";V$
340 IF V$ <> "N" THEN GOTO 1980
360 COLOR 6:PRINT:PRINT:INPUT"¿NUMERO DE DATOS?";ND
370 PRINT:PRINT:PRINT
380 PRINT
390 PRINT
400 IF JJ <> 3 GOTO 450
410 COLOR 7:FOR I = 1 TO ND:PRINT " K EXPERIMENTAL = ";I;:INPUT Y(I)
420 PRINT" CONCENTRACIÓN = ";I;:INPUT X(I)
430 NEXT I
440 GOTO 650
450 CLS:PRINT"TIEMPO VARIABLE.....1"
460 PRINT "TIEMPO CONSTANTE.....2"
470 PRINT"TIEMPO CONSTANTE A INTERVALOS.....3":INPUT "OPCIÓN = ";LL
480 IF LL < 0 OR LL > 3 GOTO 450
490 ON LL GOTO 520,500,500

```



```
500 PRINT: PRINT: INPUT "UNIDAD DE TIEMPO";UU
510 PRINT: PRINT: INPUT "TIEMPO INICIAL";TO
520 FOR I=1 TO ND
530 COLOR 6:PRINT:PRINT:PRINT "ABSORBANCIA = ";I;:INPUT Y(I)
540 IF LL=3 GOTO 580
550 IF LL=2 THEN X(I) = (I-1)*UU + TO
560 IF LL=1 THEN PRINT "TIEMPO";I;:INPUT X(I)
570 IF LL=1 OR LL=2 GOTO 630
580 X(1) = TO
590 IF I <> 1 THEN X(I) = X(I-1) + UU
600 PRINT "CAMBIAR INCREMENTO(S/N)?"
610 INPUT L$:IF L$ <> "S" GOTO 630
620 PRINT "INCREMENTO DE TIEMPO";: INPUT UU
630 NEXT I :GOTO 650
640 GOSUB 2400
650 PRINT:PRINT:PRINT"¿TABULAR LOS DATOS? (S/N)";:INPUT A$
660 IF A$ <> "S"GOTO 730
670 CLS
680 PRINT " ND-----A-----T"
690 FOR I=1 TO ND
700 PRINT TAB(2);I; TAB(12);Y (I);TAB(25);X(I)
710 IF I>19 THEN A$ =INKEY$:IF A$ = "" GOTO 710
720 NEXT I
730 COLOR 2:PRINT"¿CAMBIAR ALGUN DATO? (S/N)";:INPUT A$
740 IF A$ = "S" GOTO 760
750 IF A$ <> "S" GOTO 810
760 PRINT:INPUT"DATO NUMERO";I
770 PRINT"Y(";I;") = ";Y(I);"X(";I;") = ";X(I)
780 PRINT:PRINT"Y(";I;") = ";:INPUT Y(I)
790 IF JJ=3 OR LL=1 OR LL=3 THEN INPUT"X(I)";X(I)
800 CLS:GOTO 650
810 IF Z <> 0 THEN RETURN
```

```

820 REM NUCLEO
830 DEFDBL D
840 REM *****TODAS LAS VARIABLES QUE EMPIECEN POR "D" SON DE
PRECISION DOBLE*****
850 CLS:M=0
860 PRINT:PRINT:INPUT "ABS A TIEMPO INFINITO";DF
865 CLS:COLOR 15:FOR QW = 1 TO 12:PRINT:NEXT QW:PRINT"
      CALCULANDO"
870 D = ABS(DF/10)
880  L = 1:DC = DF:GOSUB 1700:DFX0 = DFC:X1 = DF + D:DC = X1:GOSUB
1700:DFX1 = DFC
890 IF DFX1 < DFX0 THEN GOTO 930 ELSE GOTO 900
900 XM = DF - D:DC = XM:GOSUB 1700:DFXM = DFC
910 IF DFXM < DFX0 THEN GOTO 920 ELSE GOTO 990
920 X1 = XM:DFX1 = DFXM:D = -D
930 X2 = X1 + D * 2^L :DC = X2:GOSUB 1700:DFX2 = DFC
940 IF DFX2 < DFX1 THEN GOTO 950 ELSE GOTO 960
950 DF = X1:X1 = X2:DFX0 = DFX1:DFX1 = DFX2:L = L + 1:GOTO 930
960 XE = (X1 + X2)/2: DC = XE:GOSUB 1700:DFXE = DFC
970 IF DFXE > DFX1 THEN DF = X1 + D * 2^(L-1) * (DFX0 - DFXE) / (2 *
(DFXE - 2 * DFX1 + DFX0)) ELSE DF = XE + D * 2^(L-1) * (DFX1 - DFX2) / (2
* (DFX2 - 2 * DFXE + DFX1))
980 D = D/10: GOTO 880
990 DF = DF + D * (DFXM - DFX1) / (2 * (DFX1 - 2 * DFX0 + DFXM))
1000 IF ABS(D) < DF/200 GOTO 1010 ELSE GOTO 980
1010 DJ = (ND - 3) * (DFXM - 2 * DFX0 + DFX1)
1020 DS2 = 2 * DQ * D * D / DJ : DSF = SQR (ABS(DS2))
1030 DC = DF:GOSUB 1700 :DFX0 = DFC
1040 FORM$ = "#.##### ±#.#####"
1060 DA0 = DA:DB0 = DB:GOSUB 1830:GOSUB 1840:GOSUB 1850
1070 DC = DF + DSF
1080 GOSUB 1700

```

```
1090 DB1 = DB:DA1 = DA
1100 DC = DF-DSF
1110 GOSUB 1700
1120 DB2 = DB:DA2 = DA
1130 DSE = DS1 + (DB1-DB2)*(DB1-DB2)/4:DSB = SQR(DSE)
1140 DH2 = DR2 + (DA1-DA2)*(DA1-DA2)/4:DSA = SQR(DH2)
1142 ON JJ GOSUB 2920,2940
1145 CLS:COLOR 2:PRINT"UNA VEZ HECHO EL CALCULO SE OBTIENE:":COLOR
7:PRINT "ABSORBANCIA INFINITA = "USING FORM$ ;DF;DSF
1150 PRINT:PRINT "ORDENADA EN EL ORIGEN = "USING FORM$;DA0;DSA
1160 PRINT:PRINT "PENDIENTE = ";USING FORM$;DB0;DSB
1170 PRINT:PRINT "CORRELACION:      R = "USING "#.#####";DR
1180 IF JJ = 1 THEN DSB = EKK
1190 PRINT:PRINT TAB(19);" K = ";USING "###.#####";DCTE::PRINT "
±";EKK
1200 UA$ = "##.###":UB$ = "###.#"
1210 PRINT:PRINT "ABSORBANCIA INICIAL = ";;PRINT USING UA$;DAB
1220 PRINT:PRINT"ABSORBANCIA INICIAL DEL ESPECTRO = ";;PRINT USING
UA$;Y(1)
1230 PRINT:PRINT "PORCENTAJE DE REACCION:":PRINT USING
UB$;100*(Y(ND)-Y(1))/(DF-DAB)::PRINT " %":PRINT:PRINT "TIEMPO DE
VIDA MEDIA: T½ = ";;PRINT USING UA$;T12:PRINT:PRINT "TIEMPO DE
REACCION:":PRINT USING UA$;TRS::PRINT" T½ "
1235 PRINT:PRINT "EL NUMERO DE DATOS USADO FUE:";ND
1240 A$ = "":Z = 1
1250 COLOR 2:PRINT"PARA CONTINUAR PULSAR UNA TECLA."
1260 A$ = INKEY$:IF A$ = "" GOTO 1260
1270 CLS
1280 COLOR 6:PRINT "I--CAMBIA ABSORBANCIA INFINITA"
1290 COLOR 2:PRINT "U--MODIFICAR LOS DATOS"
1300 COLOR 3:PRINT"D--CASO NUEVO"
1310 COLOR 5:PRINT "F--DATOS EN DISCO"
```

```
1320 COLOR 10:PRINT"P--DATOS EN IMPRESORA"  
1330 COLOR 12:PRINT "R--REPRESENTACIÓN GRÁFICA"  
1340 COLOR 4:PRINT "L--LISTADO DE DATOS"  
1345 COLOR 15:PRINT "K--VER DE NUEVO LOS RESULTADOS"  
1346 PRINT:PRINT"PARA SALIR PULSA 'F'"  
1350 INPUT Y$  
1360 IF Y$="D" GOTO 20  
1370 IF Y$="I" GOTO 850  
1380 IF Y$="P" THEN GOSUB 50  
1390 IF Y$="F" GOTO 2310  
1400 IF Y$="R" THEN GOTO 1550  
1410 IF Y$="U" THEN Z=0:GOSUB 2410:Y$="U":GOTO 1440  
1420 IF Y$="L" THEN GOTO 1460  
1425 IF Y$="K" THEN GOTO 1145  
1430 GOTO 1270  
1440 PRINT:PRINT:PRINT"¿TABULAR LOS DATOS? (S/N)";:INPUT A$  
1450 IF A$ <> "S" GOTO 850  
1460 CLS  
1470 PRINT " ND-----A-----T"  
1480 FOR I=1 TO ND  
1490 PRINT TAB(2);I; TAB(12);Y (I);TAB(25);X(I)  
1500 IF I>20 THEN B$=INKEY$:IF B$="" GOTO 1500  
1510 NEXT I  
1520 PRINT "PULSA C PARA CONTINUAR"  
1530 TE$="W" :TE$=INKEY$  
1540 IF TE$="C" AND Y$="U" THEN GOTO 850 ELSE IF TE$="C" AND Y$="L"  
THEN GOTO 1270 ELSE 1530  
1550 XMIN=0:XMAX=X(ND)  
1560 PRINT:COLOR 4:GOSUB 2960:PRINT"A--REPRES. ABS/TIEMPO"  
1570 COLOR 5:PRINT"B--REPRES. INTEGRADA"  
1580 INPUT A$:IF A$="A" THEN GOTO 1600  
1590 GOTO 1630
```

```

1600 IF DF1 < Y(1) THEN YMIN = DF1:YMAX = DAB:GOTO 1620
1610 YMIN = DAB:YMAX = DF1
1620 GOSUB 3040
1630 IF A$ = "B" THEN GOTO 1650
1640 GOTO 1680
1650 ON JJ GOSUB 1660,1670:GOSUB 3100:GOTO 1680
1660 YMAX = LOG(ABS(DAB-DF1)):YMIN = LOG(ABS(Y(ND)-DF1)):RETURN
1670 YMIN = 1/ABS(DAB-DF1):YMAX = 1/ABS((Y(ND)-DF1)):RETURN
1680 IF A$ < > "A" AND A$ < > "B" GOTO 1580
1690 GOTO 1270
1700 DSX = 0:DSY = 0:DSX2 = 0:DSXY = 0:DFC = 0:DSW = 0:DSY2 = 0
1710 FOR I = 1 TO ND
1720 X = X(I):Y = Y(I):ON JJ GOSUB 1900,1860,1940
1730 DSW = DSW
+ DWW:DSX = DSX + DXX*DWW:DSY = DSY + DYY*DWW:DSXY = DSXY + DW
W*DYY*DXX:DSX2 = D
SX2 + DWW*DXX^2:DSY2 = DSY2 + DYY*DYY*DWW:NEXT
1740
DA = (DSX2*DSY-DSX*DSXY)/(DSW*DSX2-DSX^2):DB = (DSW*DSXY-DSX*D
SY)/(DS
W*DSX2-DSX^2)
1750 FOR I = 1 TO ND
1760 X = X(I):Y = Y(I):ON JJ GOSUB 1900,1860,1940
1770 DFC = DFC + DWW*(DYY-DA-DB*DXX)^2:NEXT
1780 DSS = DSX2-DSX*DSX/DSW
1790 DPP = DSY2-DSY*DSY/DSW
1800 DVV = DSXY-DSX*DSY/DSW
1810 DQ = DPP-DVV*DVV/DSS
1820 RETURN
1830 DR = SQR(DSS/DPP)*DB:RETURN
1840 DS1 = DQ/(DSS*(ND-3)):RETURN
1850 DR2 = DS1*DSX2/DSW:RETURN

```

```
1860 DYY = 1/ABS(Y-DC):GOTO 1870
1870 DXX = X
1880 DWW = (DC-Y)*(DC-Y)*(DC-Y)*(DC-Y)
1890 RETURN
1900 DYY = LOG(ABS(Y-DC)):GOTO 1910
1910 DXX = X
1920 DWW = (DC-Y)*(DC-Y)
1930 RETURN
1940 DYY = Y*(1 + DC*X):GOTO 1950
1950 DXX = X
1960 DWW = 1/DYY/DYY
1970 RETURN
1980 REM TOMA DE DATOS
1990 CLS:LOCATE 2,10:PRINT " 1 - DATOS DEL KONTRON"
2000 LOCATE 5,10:PRINT " 2 - DATOS DEL BECKMAN":LOCATE 8,11:PRINT
"3 - DATOS ABSORBANCIA - TIEMPO"
2010 LOCATE 15,10:PRINT " PULSA LA OPCION DESEADA "
2020 INPUT OP:IF OP = 1 THEN 2110
2030 IF OP = 2 THEN GOSUB 3900:GOTO 640
2040 IF OP = 3 THEN 2060
2050 GOTO 1980
2060 INPUT "NOMBRE DEL FICHERO ";C$
2070 OPEN C$ FOR INPUT AS #1
2080 INPUT #1 ,ND:NIND = ND
2090 FOR I = 1 TO ND :INPUT #1,X(I):INPUT #1,Y(I):NEXT I
2100 CLOSE 1:GOTO 640
2110 COLOR 3 :INPUT "NOMBRE DEL FICHERO Y EXTENSION":C$
2120 OPEN "I",2,C$
2130 INPUT #2, TOP,BOT,MAX,MIN,OMAX,OMIN,G,P0,P1,P2,X%,Z%,P(8)
2140 CLOSE 2
2150 ND = Z%
2160 OPEN "I",2,C$
```

```
2170 FOR I = 1 TO Z%
2180 X(I) = OMAX + (I-1)*OMIN
2190 NEXT I
2200 FOR X% = 0 TO Z% + 13:INPUT #2,D(X%):NEXT
2210 CLOSE 2
2220 R = 1:FOR X% = Z% + 13 TO 14 STEP -1:Y(R) = D(X%):R = R + 1:NEXT
2230 INPUT"DESEAS TABULAR LOS DATOS";SI$
2240 IF SI$ <> "S" THEN GOTO 2300
2250 CLS:PRINT "ND-----A-----T"
2260 FOR I = 1 TO ND
2270 PRINT TAB(2);I; TAB(12);Y (I);TAB(25);X(I)
2280 IF I > 20 THEN A$ = INKEY$:IF A$ = "" GOTO 2280
2290 NEXT I
2300 GOTO 640
2310 REM ALMACENA DATOS EN EL DISCO
2320 INPUT "NOMBRE DEL FICHERO";N$
2330 PRINT ND;:OPEN N$ FOR OUTPUT AS #1
2340 PRINT #1, ND
2350 FOR I = 1 TO ND
2360 PRINT #1, X(I),Y(I)
2370 NEXT I
2380 CLOSE 1
2390 GOTO 1270
2400 INPUT "DESEAS MODIFICAR LOS DATOS";Y$ : IF Y$ = "N" THEN RETURN
2410 PRINT "SUPRIMIR GRUPOS DE DATOS.....1"
2420 PRINT "COGER DATOS CADA CIERTO TIEMPO.....2"
2430 PRINT "RESTAR LA ABSORBANCIA DE LA REFERENCIA...3"
2440 PRINT "AJUSTE DEL 80% DE LA REACCIÓN.....4"
2450 PRINT "AJUSTE DEL 85% DE LA REACCIÓN.....5"
2460 PRINT "SUMARLE TIEMPO INICIAL.....6"
2470 PRINT "SELECCIONAR LOS DATOS.....7"
2480 INPUT "OPCIÓN";SP
```

```
2490 ON SP GOSUB 2510,2600,2860,2730,2740,2890,3820
2500 GOTO 2400
2510 INPUT "PRIMER DATO A SUPRIMIR";SP1
2520 INPUT "ÚLTIMO DATO A SUPRIMIR";SP2
2530 LL=(SP2-SP1)+1
2540 ZK=ND-LL
2550 FOR I=1 TO SP1-1:MX(I)=X(I):MY(I)=Y(I)
2560 NEXT I
2570 FOR I=SP1 TO ZK:MX(I)=X(I+LL):MY(I)=Y(I+LL)
2580 NEXT I
2590 GOTO 2680
2600 INPUT "CADA CUÁNTOS PUNTOS QUIERES TOMAR DATOS";IT
2610 PL=0:FOR I=1 TO ND STEP IT:PL=PL+1:NEXT I:ZK=PL
2620 ZH=0
2630 FOR I=1 TO ND STEP IT
2640 ZH=ZH+1
2650 MX(ZH)=X(I):MY(ZH)=Y(I)
2660 NEXT I
2670 GOTO 2680
2680 FOR I=1 TO ZK
2690 X(I)=MX(I):Y(I)=MY(I)
2700 NEXT I
2710 ND=ZK
2720 RETURN
2730 TP=80:GOTO 2750
2740 TP=85:GOTO 2750
2750 INPUT "PENDIENTE (POS/NEG)";PE$
2760 DE=Y(ND)-Y(1):SE=DE*TP/100
2770 RT=Y(1)+SE
2780 IF PE$="N" THEN 2820
2790 FOR I=1 TO ND
2800 IF Y(I)>=RT THEN 2840
```



```

2810 NEXT I
2820 FOR I=1 TO ND:IF Y(I) <=RT THEN 2840
2830 NEXT I
2840 ND=I
2850 RETURN
2860 INPUT "ABS DE LA REF";AR
2870 FOR I=1 TO ND :Y(I)=Y(I)-AR:NEXT I
2880 RETURN
2890 INPUT "TIEMPO INICIAL";TI
2900 FOR I=1 TO ND :X(I)=X(I)+TI:NEXT I
2910 RETURN
2920 DCTE=ABS(DB0):T12=LOG(2)/DCTE:TRS=X(ND)/T12:IF Y(1)<DF THEN
DAB=DF-EXP(DA0):RETURN
2930 DAB=DF+EXP(DA0):RETURN
2940 DCTE=DB0/(DA0*CAO):T12=1/(DCTE*CAO):TRS=X(ND)/T12:IF Y(1)>DF
THEN DAB=DF+1/DA0:RETURN
2945 EKK = DCTE*SQR((DSB/DB0)^2 + (DSA/DA0)^2)
2950 DAB=DF-1/DA0:RETURN
2960 REM REPRESENTACION GRAFICA
2970 KEY OFF:ST=XMAX-XMIN
2980 COLOR 3:PRINT "REPRES. CON ABS.INFINTA OPTIMIZADA-----1"
2990 COLOR 4:PRINT "REPRES. CON ABS.INFINITA EXPERIMENTAL-----2"
3000 INPUT V$
3010 IF V$="1" THEN DF1=DF:RETURN
3020 IF V$="2" THEN INPUT"ABS.INF EXP=";AEXP:DF1=AEXP:RETURN
3030 GOTO 2980
3040 ON JJ GOSUB 3050,3070:GOTO 3120
3050 K=0:FOR B=XMIN TO XMAX STEP ST/101:GX(K)=B:GY(K)=
DF1+(DAB-DF1)*EXP(-ABS(DB0)*B)
3060 K=K+1:NEXT:GOSUB 3430:RETURN
3070 K=0:FOR B=XMIN TO XMAX STEP ST/101:GX(K)=B:IF DF1<Y(1) THEN
GY(K)=DF1+1/(1/ABS(DAB-DF1)+ABS(DB0)*B):GOTO 3090

```

```

3080 GY(K) = DF1-1/(1/ABS(DAB-DF1) + ABS(DBO)*B):GOTO 3090
3090 K = K + 1:NEXT:GOSUB 3430:RETURN
3100 K = 0:FOR B = XMIN TO XMAX STEP ST/101 : GX(K) = B:GY(K) =
DBO*B+DAO:K = K + 1:NEXT
3110 ON JJ GOSUB 3420,3410
3120 SCREEN 2:CLS:LOCATE 10,40:INPUT" GRAFICA CUADRICULADA
(S/N)";CG$:CLS
3130 WINDOW (-100,-55)-(539,344):LOCATE 1,13:PRINT "Y";:LOCATE
22,80:PRINT "X";
3140 LINE (-10,0)-(525,0):LINE (0,-10)-(0,325)
3150 LINE (500,0)-(500,320):LINE (0,320)-(500,320)
3160 IF CG$ = "S" THEN GOTO 3200
3170 FOR I = 1 TO 10:LINE (I*50,0) - STEP(0,-10) : LINE(I*50,320) -
STEP(0,-10) : NEXT
3180 FOR I = 1 TO 8:LINE (0,I*40) - STEP(-10,0) : LINE(500,I*40) -
STEP(-10,0): NEXT
3190 GOTO 3220
3200 FOR I = 0 TO 10 :LINE(I*50,0)-STEP(0,320):NEXT
3210 FOR I = 0 TO 8:LINE(0,I*40)-STEP(500,0):NEXT
3220 UT$ = "###.##"
3230 US$ = "##.###^^^":LOCATE 22,1:PRINT USING US$;YMIN
3240 LOCATE 23,10:PRINT USING UT$;XMIN
3250 LOCATE 1,30:PRINT "ESCALA X:1/";:PRINT USING
UT$;(XMAX-XMIN)/10;
3260 PRINT " Y:1/";:PRINT USING US$;(YMAX-YMIN)/8;
3270 LOCATE 2,1:PRINT USING US$;YMAX;:LOCATE 23,73:PRINT USING
UT$;XMAX;
3280 XX = (XMAX-XMIN)/500:IF ZY(ND) = ZY(1) THEN YY = ZY(ND)/160 ELSE
YY = ABS((YMAX-YMIN)/320)
3290 DEF FNPX(X) = (X-XMIN)/XX
3300 DEF FNPY(Y) = ABS((Y-YMIN)/YY)
3310 PSET (FNPX(GX(0)),FNPY(GY(0)))

```

```

3320 FOR I=1 TO 100
3330 IF FNPX(GX(I-1)) < 0 OR FNPX(GX(I-1)) > 500 OR FNPY(GY(I-1)) < 0 OR
FNPY(GY(I-1)) > 320 THEN GOTO 3360
3340 IF FNPX(GX(I)) < 0 OR FNPX(GX(I)) > 500 OR FNPY(GY(I)) < 0 OR
FNPY(GY(I)) > 320 THEN GOTO 3360
3350 LINE (FNPX(GX(I-1)),FNPY(GY(I-1)))-(FNPX(GX(I)),FNPY(GY(I)))
3360 NEXT I
3370 FOR I=1 TO ND
3380 IF FNPX(X(I)) < 0 OR FNPX(X(I)) > 500 OR FNPY(ZY(I)) < 0 OR
FNPY(ZY(I)) > 320 THEN GOTO 3400
3390 CIRCLE (FNPX(X(I)),FNPY(ZY(I))),3,6
3400 NEXT I:GOTO 3440
3410 FOR I=1 TO ND :ZY(I)=1/ABS(Y(I)-DF1): NEXT:RETURN
3420 FOR I=1 TO ND :ZY(I)=LOG(ABS(Y(I)-DF1)):NEXT:RETURN
3430 FOR I=1 TO ND :ZY(I)=Y(I):NEXT:RETURN
3440 TC$="":TC$=INKEY$:IF TC$="" GOTO 3440
3450 LOCATE 24,20:INPUT" CAMBIO DE ESCALA? S/N";S$
3460 IF S$="S" THEN LOCATE 24,40 : INPUT"XMIN, XMAX, YMIN,
YMAX";XMIN, XMAX, YMIN, YMAX:IF A$="A" THEN GOTO 3040
3470 IF S$="S" AND A$="B" THEN GOTO 3100
3480 REM REPRESENTACION GRAFICA DE RESIDUOS
3490 LOCATE 24,40:INPUT "REPRESENT. GRAFICA DE RESIDUOS:(S/N)";RS$
3500 IF RS$ <> "N" AND A$="A" AND JJ=1 THEN GOTO 3530
3510 IF RS$ <> "N" AND A$="A" AND JJ=2 THEN GOTO 3580
3520 GOTO 3800
3530 FOR I=1 TO ND:GR1(I)=DF1+(DAB-DF1)*EXP(-ABS(DB0)*X(I)):NEXT I
3540 RD1(0)=0:SRD1=0:SCRD1=0:RDMAX=0:FOR I=1 TO ND : RD1(I) =
GR1(I) - Y(I)
3550 SRD1=SRD1+RD1(I):SCRD1=SCRD1+RD1(I)^2
3560 IF ABS(RD1(I))>RDMAX THEN RDMAX=ABS(RD1(I))
3570 NEXT:DCRES=SQR(SCRD1/ND):GOTO 3660
3580 FOR I=1 TO ND:IF DF1<Y(1) THEN GR1(I) = DF1 + 1 / (1/(DAB-DF1))

```

```

+ ABS(DBO)*X(I)):GOTO 3600
3590 GR1(I) = DF1-1/(1/ABS(DAB-DF1) + ABS(DBO)*X(I))
3600 NEXT I
3610 RD1(0) = 0:SRD1 = 0:RDMAX = 0:SCRD1 = 0:FOR I = 1 TO ND : RD1(I) =
GR1(I) - Y(I)
3620 IF ABS(RD1(I)) > RDMAX THEN RDMAX = ABS(RD1(I))
3630 SRD1 = SRD1 + RD1(I):SCRD1 = SCR1 + RD1(I)^2
3640 NEXT I
3650 DCRES = SQR(SCR1/ND)
3660 CLS:PRINT"RESIDUO
MAXIMO = ";RDMAX:PRINT:PRINT:INPUT"INTRODUCIR
VALOR ESCALA RESIDUOS";YRMAX
3670 SCREEN 2:CLS:RS$ = "##.##^ ^ ^ ^":TIM$ = "###.##"
3680 WINDOW (-100,-55)-(539,344)
3690 LOCATE 1,25:PRINT" SUMA RES. = ";:PRINT USING RS$;SRD1;:PRINT"
DESV.CUADRAT.RES = ";:PRINT USING RS$;DCRES
3700 LOCATE 1,13:PRINT"RESIDUOS"
3710 LOCATE 2,1:PRINT USING RS$;YRMAX:LOCATE 22,1:PRINT USING
RS$;-YRMAX
3720 LOCATE 12,9:PRINT"0.0";:LOCATE 12,77:PRINT USING TIM$;X(ND)
3730 LINE (0,0)-(500,320),,B:LINE (0,160)-(500,160)
3740 XX = X(ND)/500:YY = 2*YRMAX/320
3750 DEF FNNY(Y) = (YRMAX-ABS(Y))/YY:DEF FNPY(Y) = (YRMAX + Y)/YY:DEF
FNRX(X) = X/XX
3760 FOR I = 1 TO ND:IF RD1(I) > 0 THEN CIRCLE
(FNRX(X(I)),FNPY(RD1(I))),5:LINE
(FNRX(X(I)),160)-STEP(0,FNPY(RD1(I))-160):GOTO 3780
3770 CIRCLE (FNRX(X(I)),FNNY(RD1(I))),5:LINE (FNRX(X(I)),160) -
STEP(0,-160 + FNNY(RD1(I)))
3780 NEXT I
3790 TC$ = "":TC$ = INKEY$:IF TC$ = "" GOTO 3790
3800 SCREEN 0

```

```
3810 RETURN
3820 INPUT "HASTA QUE PUNTO QUIERES TOMAR TODOS LOS DATOS";PS1
3830 INPUT "CADA CUANTOS PUNTOS QUIERES TOMAR DATOS DEL FINAL";PS2
3840 PL=0:FOR I=PS1+PS2 TO ND STEP PS2: PL=PL+1:NEXT I:ZK=PL+PS1
3850 ZH=PS1
3860 FOR I=1 TO PS1:MX(I)=X(I):MY(I)=Y(I):NEXT I
3870 FOR I=PS1+PS2 TO ND STEP PS2
3880 ZH=ZH+1:MX(ZH)=X(I):MY(ZH)=Y(I):NEXT I
3890 GOTO 2670
3900 REM SUBROUTINA DE ELECCION DE DATOS
4000 DIM XR(1000), YR(1000)
4100 PRINT:INPUT" NOMBRE Y EXTENSION DEL FICHERO "; M$:PRINT
4110 OPEN M$ FOR INPUT AS #1
4120 ND = 0:INPUT #1, NDA:PRINT"REGISTRADOS ";NDA;" PUNTOS":PRINT
4130 FOR I = 1 TO NDA:PRINT:PRINT:INPUT #1, XR(I),YR(I)
4135 IF I=1 THEN PRINT" LOS DATOS SE ACEPTAN SALVO PULSANDO
ESPECIFICAMENTE N O N":PRINT
4140 PRINT"TIEMPO(";I;" ) = ";XR(I);"   ABS(";I;" ) = ";YR(I)
4150 INPUT" ¿ UTILIZAR ESTE PUNTO (S/N) ";Y$
4160 IF Y$="N" OR Y$="n" THEN GOTO 4180
4170 ND = ND + 1:X(ND)=XR(I):Y(ND)=YR(I)
4175 PRINT "VAN "; ND; " DATOS ACEPTADOS"
4180 NEXT I
4190 CLOSE 1
4200 RETURN
```

"Pero si no hay alivio en los frutos de nuestra investigación, hay al menos algún consuelo en la investigación misma. Los hombres no se contentan...limitando sus pensamientos a los asuntos cotidianos de la vida. También...se sientan en sus escritorios durante horas interminables tratando de discernir el significado de los datos que reúnen. El esfuerzo para comprender el Universo es una de las pocas cosas que eleva la vida humana sobre el nivel de la farsa y le imprime algo de la elevación de la tragedia".

Steven Weinberg (Premio Nóbel de Física 1979).

Los tres primeros minutos del universo.

"But, if all is not clear there are no grounds for despairing of further progress. A sensible and traditional approach in any field has been to seek broad norms of experimental behaviour and interpretation, and to isolate outstanding problems within a limbo for further study. Gradually the ways in which existing interpretations may be extended or modified to take account of the difficulties become apparent".

Rory Anthony More O'Ferrall.

Notes on Organic Reactivity.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700744298