

IChO 1986

Problemas teóricos y soluciones · Leiden, Países Bajos · 7 problemas teóricos con soluciones completas

eulersolve.org/icho/1986/

Problema 1: Complejos antitumorales de platino(II): isómeros, hidrólisis y unión al ADN

Los compuestos que contienen platino divalente con la fórmula general $\text{PtX}_2(\text{amine})_2$ ($\text{X} = \text{Cl}_2$, SO_4^{2-} , malonato, etc.) han despertado un gran interés científico por su actividad biológica, especialmente por sus propiedades en el tratamiento de tumores. El compuesto más conocido que se utiliza clínicamente es $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$. Este compuesto, en el que el platino presenta una coordinación cuadrada plana, tiene dos isómeros geométricos, de los cuales solo uno muestra actividad antitumoral.

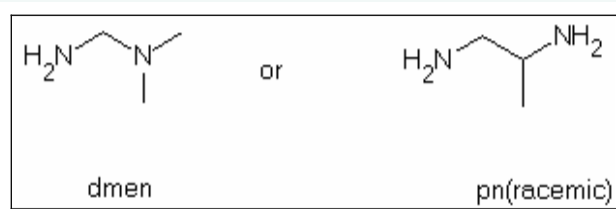
1.1 Dibuje las estructuras espaciales de los dos isómeros posibles.

1.2 ¿Cuántos isómeros tiene $\text{PtBrCl}(\text{NH}_3)_2$? Dibújelos todos.

Es posible sustituir los ligandos amina por un ligando que contenga dos átomos donadores (N). Se obtiene entonces un ligando quelante, como el 1,2-diaminoetano (en).

1.3 Muestre gráficamente que $\text{PtBrCl}(\text{en})$ tiene una sola estructura estable.

El ligando en puede sustituirse mediante metilación para formar dmen o pn (racémico).



1.4 Indique las estructuras espaciales de todos los isómeros de los siguientes compuestos: $\text{PtCl}_2(\text{dmen})$, $\text{PtCl}_2(\text{pn})$, $\text{PtBrCl}(\text{dmen})$ y $\text{PtBrCl}(\text{pn})$.

Estos compuestos pueden isomerizarse en disolución acuosa mediante la disociación de un ligando y la sustitución transitoria de los ligandos más fuertes por el ligando débil agua. Cl^- y Br^- se sustituyen con relativa facilidad, pero es más difícil sustituir los ligandos amina, lo que suele requerir calentamiento.

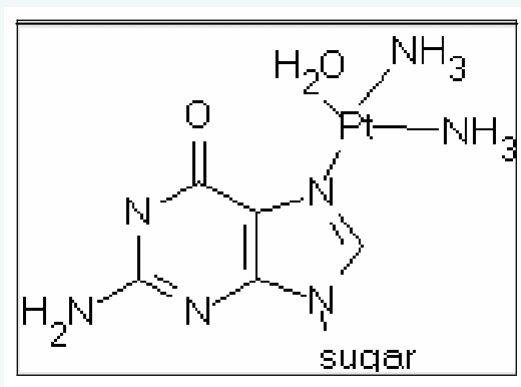
1.5 Considerando cada uno de los isómeros de las preguntas anteriores a-d, indique qué isómeros pueden convertirse en otro a temperatura ambiente. Indique tanto la molécula original como los productos.

1.6 $\text{PtCl}_2(\text{en})$ reacciona con Br^- en una proporción molar de 1:2 a temperatura ambiente. ¿Qué compuesto esperarías que se formase y en qué proporción? Puede suponer que los enlaces $\text{Pt}-\text{Br}$ y $\text{Pt}-\text{Cl}$ tienen la misma fuerza y que no hay ninguna influencia perturbadora de la

hidrólisis.

1.7 Utilizando la ecuación que expresa el equilibrio químico, muestre que la hidrólisis apenas ocurre en la sangre, pero sí en las células. Nota: $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ se hidroliza para dar y 2Cl^- . En las células, la concentración de Cl^- es baja; en la sangre es bastante alta.

Tras la hidrólisis en la célula tumoral, se forma un ion platino reactivo al que siguen unidos dos grupos NH_3 , tal como se encontró en la orina de pacientes tratados con este compuesto. El ion platino reactivo parece estar unido al ADN celular, donde la unión se produce a través de la guanina, en uno de los átomos de N.



Debido a los dos sitios reactivos del platino y a los dos ligandos NH_3 no reactivos, puede formar además un segundo enlace con el ADN. Las investigaciones han mostrado que esto ocurre, en particular, con una segunda base de guanina de la misma hebra de ADN.

1.8 Muestre mediante cálculos cuál de los dos isómeros de la pregunta a) puede formar este enlace.

(Nota: distancia $\text{Pt}-\text{N} = 210 \text{ pm}$, distancia entre bases del ADN = 320 pm).

Enunciado traducido del texto oficial en inglés.

Respuestas

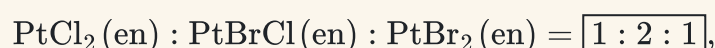
Las estructuras con sus nombres y sus SMILES estereoquímicos se presentan individualmente en la solución.

- **1.1:** Dos isómeros: **cisplatino**, con ligandos de amoníaco adyacentes, y **transplatino**, con ligandos de amoníaco opuestos.
- **1.2:** **Dos** isómeros: cis- y trans-diamminobromidocloridoplatino(II).
- **1.3:** **Un** isómero configuracional: los dos átomos donadores de nitrógeno de en ocupan sitios adyacentes; el bromuro y el cloruro ocupan los sitios adyacentes restantes.
- **1.4:** Los números de isómeros son:

Compuesto	Número	Relación
$\text{PtCl}_2(\text{dmen})$	1	Una configuración
$\text{PtCl}_2(\text{pn})$	2	Un par de enantiómeros
$\text{PtBrCl}(\text{dmen})$	2	Dos disposiciones geométricas

Compuesto	Número	Relación
PtBrCl(pn)	4	Dos pares de enantiómeros

- **1.5:** Los dos isómeros de dmen con haluros mixtos se interconvierten. En el caso de pn con haluros mixtos, las dos disposiciones de los haluros se interconvierten **por separado dentro de cada configuración del carbono**, *R* o *S*. Ningún otro isómero distinto de los enumerados anteriormente se interconvierte mediante el proceso de intercambio de haluros a temperatura ambiente estipulado.
- **1.6:** La mezcla de especies que contienen platino en el equilibrio es



lo que corresponde al **25%, 50% y 25%**, respectivamente. - **1.7:** La acuación libera cloruro. La alta concentración de cloruro en la sangre desplaza el equilibrio hacia el complejo original; la menor concentración de cloruro en las células favorece la acuación. La relación de actividades entre el complejo diaqua y el complejo original varía como $a_{\text{Cl}^-}^{-2}$. - **1.8:** El **cisplatino** se ajusta al entrecruzamiento propuesto entre guaninas adyacentes: sus dos sitios de unión dan una separación entre átomos donadores de aproximadamente **297 pm**, frente a **420 pm** para el transplatino y la separación de **320 pm** indicada para el ADN.

Solución

Las estructuras siguientes contabilizan **isómeros configuracionales**, excluyendo las conformaciones de los anillos quelato que se interconvierten rápidamente.

En los SMILES, $\rightarrow$ representa un enlace de coordinación del donador al metal. El platino se representa como Pt^{2+} , y los haluros coordinados conservan sus cargas negativas formales. El descriptor de geometría cuadrada plana @SP1 sitúa los vecinos 1 y 3 en posiciones opuestas entre sí, y los vecinos 2 y 4 en posiciones opuestas entre sí, según su orden en el SMILES. Estas cadenas especifican la geometría de coordinación y la configuración del carbono; no fijan el plegamiento del anillo.

Las identidades de los ligandos y de las especies pequeñas que se utilizan a continuación son:

Nombre	SMILES
Amoníaco	N
Agua	O
Ion cloruro	[Cl-]
Ion bromuro	[Br-]
Etano-1,2-diamina, en	NCCN
<i>N,N</i> -Dimetiletano-1,2-diamina, dmen, según se deduce de la metilación de en	NCCN(C)C
(<i>R</i>)-Propano-1,2-diamina, (<i>R</i>)-pn	NC[C@H](C)N
(<i>S</i>)-Propano-1,2-diamina, (<i>S</i>)-pn	NC[C@H](C)N

El pn racémico contiene cantidades iguales de sus enantiómeros *R* y *S*.

1.1 — Los dos isómeros de $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$

Sitúe el platino en el centro de un cuadrado, con sus cuatro átomos donadores arriba, a la derecha, abajo y a la izquierda, todos en un mismo plano.

Nombre	Ligandos en sentido horario desde la posición superior al platino	SMILES
Cisplatino , cis-diamminodicloridoplatino(II)	$\text{NH}_3, \text{NH}_3, \text{Cl}, \text{Cl}$	<chem>[NH3]->[Pt@SP1+2](<-[NH3])(<-[Cl-])<-[Cl-]</chem>
Transplatino , trans-diamminodicloridoplatino(II)	$\text{NH}_3, \text{Cl}, \text{NH}_3, \text{Cl}$	<chem>[NH3]->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[NH3])<-[Cl-]</chem>

Los dos ligandos de amoníaco están separados por 90° en el isómero cis y por 180° en el isómero trans. Estas son todas las posibilidades para dos pares de ligandos idénticos en una disposición cuadrada plana.

1.2 — Isómeros de $\text{PtBrCl}(\text{NH}_3)_2$

Los dos ligandos de amoníaco idénticos pueden ser, de nuevo, adyacentes u opuestos.

Nombre	Ligandos en sentido horario desde la posición superior al platino	SMILES
cis-Diamminobromidocloridoplatino(II)	$\text{NH}_3, \text{NH}_3, \text{Br}, \text{Cl}$	<chem>[NH3]->[Pt@SP1+2](<-[NH3])(<-[Br-])<-[Cl-]</chem>
trans-Diamminobromidocloridoplatino(II)	$\text{NH}_3, \text{Br}, \text{NH}_3, \text{Cl}$	<chem>[NH3]->[Pt@SP1+2](<-[Br-])(<-[NH3])<-[Cl-]</chem>

Intercambiar el bromuro y el cloruro en cualquiera de las disposiciones no genera un isómero adicional: el dibujo resultante puede superponerse al original mediante una rotación de la molécula. Por tanto, hay **dos isómeros**.

1.3 — Por qué $\text{PtBrCl}(\text{en})$ tiene una sola configuración estable

El corto puente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ de en forma un anillo quelato de cinco miembros con el platino. Sus dos átomos donadores de nitrógeno deben ocupar sitios de coordinación adyacentes; una disposición trans no es compatible con un quelato estable de en.

Para el dibujo solicitado, sitúe un nitrógeno por encima del platino y el otro a su derecha. Conéctelos mediante la cadena $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ por fuera de ese vértice. Sitúe el cloruro por debajo del platino y el bromuro a su izquierda.

El producto es **bromidoclorido(etano-1,2-diamina)platino(II)**:

N1CCN->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Br-])<-1

Los dos extremos de en son equivalentes. Por consiguiente, invertir la posición del bromuro y el cloruro produce una estructura equivalente, por lo que queda **un solo isómero configuracional**.

1.4 — Todos los isómeros de los cuatro complejos con quelatos sustituidos

Utilice la siguiente convención común para los dibujos:

- Sitúe el donador N_a por encima del platino y el donador N_b a su derecha.
- Conéctelos mediante el esqueleto carbonado del ligando.
- Sitúe los dos haluros por debajo y a la izquierda del platino.
- Por tanto, el haluro inferior está en posición trans respecto a N_a ; el haluro de la izquierda está en posición trans respecto a N_b .

Para **dmen**, N_a es el donador del grupo amino primario y N_b es el donador del grupo dimetilamino. Para **pn**, N_a está unido al carbono metilénico terminal, mientras que N_b está unido al carbono estereogénico.

Definimos las disposiciones de los haluros mixtos como:

A : Cl trans respecto a N_a , Br trans respecto a N_b ,
 B : Br trans respecto a N_a , Cl trans respecto a N_b .

El conjunto completo es:

Nombre y etiqueta	Configuración	SMILES
Diclorido(dmen)platino(II)	Configuración única	<chem>N1CCN(C)(C)->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Cl-])<-1</chem>
Diclorido[(R)-pn]platino(II)	R	<chem>N1C[C@@H](C)N->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Cl-])<-1</chem>
Diclorido[(S)-pn]platino(II)	S	<chem>N1C[C@H](C)N->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Cl-])<-1</chem>
Bromodoclorido(dmen)platino(II), D_A	Disposición A	<chem>N1CCN(C)(C)->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Br-])<-1</chem>
Bromodoclorido(dmen)platino(II), D_B	Disposición B	<chem>N1CCN(C)(C)->[Pt@SP1+2](<-[Br-])(<-[Cl-])<-1</chem>
Bromodoclorido[(R)-pn]platino(II), $P_{R,A}$	R, A	<chem>N1C[C@@H](C)N->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Br-])<-1</chem>
Bromodoclorido[(S)-pn]platino(II), $P_{S,A}$	S, A	<chem>N1C[C@H](C)N->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Br-])<-1</chem>
Bromodoclorido[(R)-pn]platino(II), $P_{R,B}$	R, B	<chem>N1C[C@@H](C)N->[Pt@SP1+2](<-[Br-])(<-[Cl-])<-1</chem>
Bromodoclorido[(S)-pn]platino(II), $P_{S,B}$	S, B	<chem>N1C[C@H](C)N->[Pt@SP1+2](<-[Br-])(<-[Cl-])<-1</chem>

Para una descripción espacial explícita del estereocentro de pn, las prioridades de sus sustituyentes son

nitrógeno del grupo amino > grupo metileno-amino > grupo metilo > hidrógeno.

Con el hidrógeno orientado en dirección opuesta al observador, los tres primeros grupos se suceden en sentido horario para R y en sentido antihorario para S .

Los recuentos se deducen directamente:

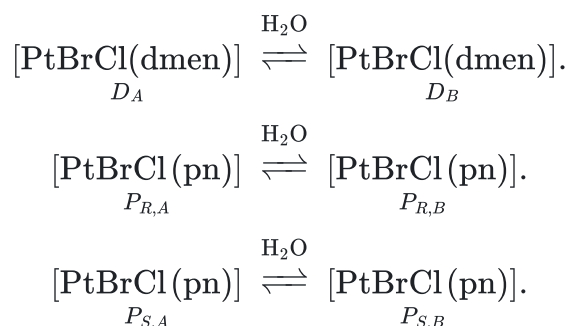
- $\text{PtCl}_2(\text{dmen})$: Los cloruros son idénticos y dmen no tiene ningún centro estereogénico configuracional. Hay **un** isómero.

- $\text{PtCl}_2(\text{pn})$: Los cloruros son idénticos, pero pn tiene un carbono estereogénico. Hay **dos**, un par de enantiómeros R/S .
- $\text{PtBrCl}(\text{dmen})$: Los dos átomos donadores de nitrógeno son diferentes, por lo que las disposiciones A y B son distintas. Hay **dos isómeros geométricos**.
- $\text{PtBrCl}(\text{pn})$: Cada disposición de los haluros se presenta con cualquiera de las dos configuraciones del carbono. Hay **cuatro isómeros**, que forman los pares de enantiómeros $(P_{R,A}, P_{S,A})$ y $(P_{R,B}, P_{S,B})$.

1.5 — Interconversiones a temperatura ambiente

Según el modelo de sustitución del problema, el intercambio a temperatura ambiente conserva el entramado platino–nitrógeno. También conserva la configuración del átomo de carbono de pn.

La sustitución temporal de los haluros por agua, seguida de la unión de nuevo de los haluros, puede intercambiar qué haluro ocupa cada sitio disponible. Por tanto, son posibles las siguientes isomerizaciones netas; las etiquetas se refieren a las estructuras completamente especificadas en 1.4:



Estas ecuaciones netas están ajustadas: el agua media en el intercambio y no se consume globalmente.

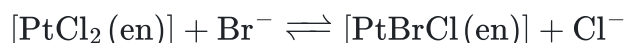
Para completar el análisis, los demás casos son:

Complejo anterior	Consecuencia del intercambio exclusivo de haluros
cis-/trans- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$	No hay interconversión: las posiciones relativas de los ligandos de amoníaco permanecen inalteradas.
cis-/trans- $\text{PtBrCl}(\text{NH}_3)_2$	No hay interconversión: intercambiar los haluros no cambia las posiciones relativas de los ligandos de amoníaco.
$\text{PtBrCl}(\text{en})$	Se obtiene de nuevo el mismo isómero configuracional.
$\text{PtCl}_2(\text{dmen})$	Se obtiene de nuevo el mismo isómero configuracional.
$R/S\text{-PtCl}_2(\text{pn})$	No hay interconversión: el intercambio de haluros no invierte el carbono estereogénico.

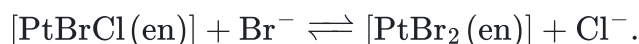
Del mismo modo, ni $P_{R,A}$ ni $P_{R,B}$ se convierte en ninguno de los isómeros S mediante este proceso.

1.6 — Reacción de $\text{PtCl}_2(\text{en})$ con dos equivalentes de bromuro

Los equilibrios de intercambio ajustados son



y



Las estructuras adicionales con sus nombres son:

Nombre	SMILES
Diclorido(etano-1,2-diamina)platino(II)	<chem>N1CCN->[Pt@SP1+2](<-[Cl-])(<-[Cl-])<-1</chem>
Dibromido(etano-1,2-diamina)platino(II)	<chem>N1CCN->[Pt@SP1+2](<-[Br-])(<-[Br-])<-1</chem>

El complejo con haluros mixtos se especificó en 1.3.

Inicialmente, cada mol de complejo de platino aporta dos moles de cloruro y se añaden dos moles de bromuro. Por tanto, las cantidades totales de los dos haluros son iguales.

Utilizando la aproximación prevista de igual afinidad y sitios independientes, unas cantidades totales iguales implican concentraciones iguales de haluros libres en el equilibrio. Por tanto, cada uno de los dos sitios de haluro tiene una probabilidad de $1/2$ de contener cualquiera de los dos haluros:

$$P(\text{dos cloruros}) = \left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4},$$

$$P(\text{uno de cada}) = 2 \left(\frac{1}{2}\right) \left(\frac{1}{2}\right) = \frac{1}{2},$$

$$P(\text{dos bromuros}) = \left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4}.$$

Por tanto,

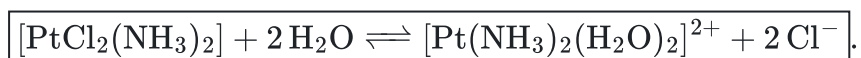
$$\boxed{\text{PtCl}_2(\text{en}) : \text{PtBrCl}(\text{en}) : \text{PtBr}_2(\text{en}) = 1 : 2 : 1}.$$

Por cada mol de complejo de platino inicial, las cantidades finales son 0.25, 0.50 y 0.25 mol, respectivamente, junto con 1.0 mol tanto de cloruro libre como de bromuro libre.

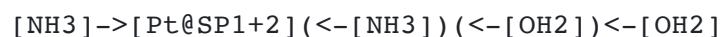
El factor dos del complejo mixto contabiliza dos asignaciones equivalentes de los sitios; **no** implica dos isómeros distintos de en con haluros mixtos.

1.7 — Hidrólisis en la sangre y en las células

Escribiendo explícitamente los ligandos de agua que sustituyen a los cloruros, el equilibrio global de acuación es



Para el cisplatino, el producto es el **ion cis-diamminodiaquaplatino(II)**:



La constante de equilibrio es

$$K = \frac{a_{[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}} a_{\text{Cl}^-}^2}{a_{[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]} a_{\text{H}_2\text{O}}^2}.$$

Tomando la actividad del agua como aproximadamente igual a la unidad,

$$\boxed{\frac{a_{[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}}}{a_{[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]}} = \frac{K}{a_{\text{Cl}^-}^2}}.$$

Así:

- **Sangre:** la alta actividad del cloruro inhibe la acuación mediante el efecto del ion común.
- **Células:** la menor actividad del cloruro favorece el complejo acuado reactivo.

Por ejemplo, una disminución de diez veces en la actividad del cloruro aumenta esta relación entre el complejo diaqua y el complejo original en un factor de $10^2 = 100$. La información proporcionada establece la dirección del efecto; para obtener valores numéricos de las fracciones hidrolizadas se necesitarían las constantes de equilibrio y las concentraciones.

1.8 — ¿Qué isómero puede entrecruzar las dos guaninas?

El átomo de unión mostrado es el **N7** de la guanina. La guanina, como referencia de la base libre, tiene el SMILES:

Nc1nc2[nH]cnc2c(=O)[nH]1

En el ADN, su posición N9 está unida al azúcar. No se puede asignar un SMILES único a la molécula completa de ADN sin especificar su secuencia y su estructura.

Tras la acuación, los dos ligandos sustituibles ocupan las posiciones que originalmente ocupaban los cloruros. Por tanto, los dos sitios de unión a la guanina están en disposición cis para el cisplatino y trans para el transplatino.

Para dos enlaces platino–nitrógeno de longitud r , que forman un ángulo θ , la distancia nitrógeno–nitrógeno es

$$d = \sqrt{r^2 + r^2 - 2r^2 \cos \theta} = 2r \sin \frac{\theta}{2}.$$

Utilizando $r = 210$ pm:

Para el **cisplatino**, $\theta = 90^\circ$:

$$d_{\text{cis}} = \sqrt{2}(210 \text{ pm}) \approx \boxed{297 \text{ pm}}.$$

Para el **transplatino**, $\theta = 180^\circ$:

$$d_{\text{trans}} = 2(210 \text{ pm}) = \boxed{420 \text{ pm}}.$$

La separación entre bases del ADN proporcionada es de 320 pm, mucho más próxima a la separación cis. De manera equivalente, una separación exacta entre donadores de 320 pm con dos enlaces de 210 pm requeriría

$$\theta = 2 \arcsin \left(\frac{320}{420} \right) \approx 99^\circ,$$

lo que se aproxima a un ángulo cis.

Por tanto, **el cisplatino es el isómero compatible con el entrecruzamiento propuesto entre guaninas próximas de la misma hebra de ADN**, con cierto ajuste estructural implícito en la comparación aproximada de las distancias.

La solución se comprobó con la solución oficial. Donde esta solución difiere de la solución oficial, la solución oficial contiene un error o una errata.

Problema 2: Trifosfato de sodio en detergentes: complejación de Ca^{2+} y Mg^{2+}

El compuesto $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ se utiliza como aditivo para detergentes para captar los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} presentes en el agua y evitar la precipitación de sus sales de ácidos grasos sobre la ropa.

2.1 Dibuje la estructura de los iones $(\text{P}_3\text{O}_{10})^{5-}$ y $(\text{P}_3\text{O}_9)^{3-}$, suponiendo que no hay enlaces P-P.

2.2 Suponiendo una coordinación octaédrica del ion Mg^{2+} , dibuje el ion $\text{Mg}(\text{P}_3\text{O}_{10})(\text{H}_2\text{O})_n^{3-}$ e indique también el valor de n .

Los iones complejos de Mg^{2+} y Ca^{2+} con trifosfato son muy solubles en agua. Son responsables, entre otras cosas, de la proliferación descontrolada de algas en las aguas superficiales. Podrían eliminarse por precipitación en forma de un compuesto insoluble.

2.3 Proponga algunas posibilidades (iones) para precipitar los trifosfatos unidos a Ca^{2+} o Mg^{2+} .

2.4 Calcule la masa de $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ (en gramos) necesaria en una lavadora para reducir la cantidad de Ca^{2+} en 20 litros de agua de la red de abastecimiento (0.225 g/l) hasta un máximo aceptable de 0.02 g/l. Pueden despreciarse los efectos del pH, la precipitación de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y los posibles efectos de otros iones positivos. Se proporcionan los siguientes datos:

$$K_1 = \frac{[\text{Ca}^{2+}][\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}]}{[\text{CaP}_3\text{O}_{10}^{3-}]} = 1.0 \times 10^{-6}$$

La masa molar de $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ es 366 g mol^{-1} y la masa molar del Ca es 40 g mol^{-1} .

Enunciado traducido del texto oficial en inglés.

Respuestas

- 2.1** El **trifosfato(5-)**, $\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$, tiene una cadena abierta de tres átomos de fósforo unidos por puentes de oxígeno. SMILES: [O-]P(=O)([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])[O-]. El **ciclotrifosfato(3-)**, también llamado trimetafosfato, $\text{P}_3\text{O}_9^{3-}$, tiene un anillo de seis miembros con átomos de fósforo y oxígeno alternados. SMILES: [O-]P1(=O)OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])O1.
- 2.2** $n = 1$. El **ion acuatrifosfatomagnesato(II)**, $[\text{Mg}(\text{P}_3\text{O}_{10})(\text{H}_2\text{O})]^{3-}$, tiene cinco átomos de oxígeno donadores del trifosfato y un átomo de oxígeno donador del agua alrededor del magnesio con geometría octaédrica. SMILES con enlaces dativos: [Mg+2]1234(<-[OH2])<-[O-]P(=O)([O-]->1)OP(=O)([O-]->2)OP(=O)([O-]->3)[O-]->4.
- 2.3** Algunos ejemplos cualitativos adecuados son los **iones hierro(III)**, Fe^{3+} , [Fe+3], y los **iones aluminio(III)**, Al^{3+} , [Al+3], que pueden precipitar el trifosfato en forma de sólidos poco solubles.

- **2.4** La masa mínima necesaria es 37.6 g, aproximadamente 38 g, de **trifosfato de sodio**, $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$. SMILES iónico: $[\text{Na}^+] \cdot [\text{Na}^+] \cdot [\text{Na}^+] \cdot [\text{Na}^+] \cdot [\text{Na}^+] \cdot [\text{O}^-] \text{P}(=\text{O}) ([\text{O}^-]) \text{OP}(=\text{O}) ([\text{O}^-]) \text{OP}(=\text{O}) ([\text{O}^-]) [\text{O}^-]$.

Solución

2.1 — Estructuras de los iones fosfato

Cada átomo de fósforo(V) presenta una coordinación aproximadamente tetraédrica con átomos de oxígeno. Los tetraedros se conectan mediante átomos de oxígeno puente, dando lugar a enlaces $\text{P}-\text{O}-\text{P}$.

Tres tetraedros separados contienen doce posiciones de oxígeno. Compartir un oxígeno entre dos átomos de fósforo reduce en uno el número de átomos de oxígeno distintos.

Por tanto, para el **trifosfato**, $\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$, se requieren dos puentes de oxígeno:

$$12 - 2 = 10.$$

La estructura es una cadena abierta $\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{P}$. En una estructura de Lewis convencional:

- Cada fósforo terminal tiene un grupo $\text{P}=\text{O}$, dos grupos terminales O^- y un oxígeno puente.
- El fósforo central tiene un grupo $\text{P}=\text{O}$, un grupo terminal O^- y dos oxígenos puente.

Así, hay cinco oxígenos terminales con carga negativa y una carga total de $5-$. Para dibujar el ion, dibuje los tres tetraedros de fósforo conectados y coloque en ellos estos grupos terminales. «Cadena abierta» describe la conectividad; la cadena no tiene por qué ser recta ni plana.

Para el **ciclotrifosfato**, $\text{P}_3\text{O}_9^{3-}$, se requieren tres puentes:

$$12 - 3 = 9.$$

Dibuje un anillo cerrado de seis miembros con átomos de fósforo y oxígeno alternados. Cada fósforo lleva un grupo terminal adicional $\text{P}=\text{O}$ y un grupo terminal O^- . Los tres oxígenos con carga negativa dan lugar a la carga total $3-$.

Los dobles enlaces y las cargas localizados son representaciones de Lewis convencionales; la resonancia distribuye los enlaces y la carga entre los oxígenos terminales.

2.2 — El complejo de magnesio

En el modelo idealizado que se pretende utilizar, el trifosfato es **pentadentado**: los cinco átomos de oxígeno terminales con carga formal negativa se coordinan con un ion magnesio(II), Mg^{2+} , $[\text{Mg}+2]$.

La coordinación octaédrica requiere seis átomos donadores. El agua, H_2O , o, aporta el donador restante:

$$5 + n = 6 \quad \implies \quad \boxed{n = 1}.$$

La carga es

$$(+2) + (-5) + 0 = -3,$$

por lo que el complejo es $[\text{Mg}(\text{P}_3\text{O}_{10})(\text{H}_2\text{O})]^{3-}$.

Puede elaborarse un dibujo preciso de la siguiente manera:

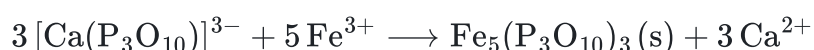
1. Sitúe el magnesio en el centro de un octaedro.
2. Coloque el oxígeno donador del fósforo central en el vértice axial superior y el oxígeno del agua en el vértice axial opuesto.
3. Coloque los cuatro oxígenos con carga negativa de los dos átomos de fósforo terminales en los cuatro vértices ecuatoriales. Los dos donadores pertenecientes a cada fósforo terminal ocupan vértices adyacentes.
4. Mantenga los dos puentes de oxígeno que conectan los tres átomos de fósforo.

Los tres oxígenos de los grupos $P=O$ convencionales y los dos oxígenos puente no se coordinan en este modelo. Las flechas del SMILES proporcionado codifican enlaces de coordinación del oxígeno al magnesio; la disposición octaédrica queda especificada por la descripción anterior. En los complejos reales son posibles otras denticidades, pero en el modelo idealizado en el que se coordinan los cinco átomos de oxígeno con carga negativa, $n = 1$.

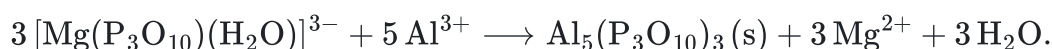
2.3 — Precipitación

Los iones hierro(III) y aluminio(III) tienen una gran afinidad por los átomos de oxígeno donadores del fosfato y pueden formar sólidos poco solubles que contienen trifosfato. La precipitación extrae el trifosfato de los complejos solubles de calcio o magnesio.

Si se escriben formalmente los trifosfatos insolubles de metales trivalentes como $Fe_5(P_3O_{10})_3$ y $Al_5(P_3O_{10})_3$, unas ecuaciones ajustadas representativas son



y

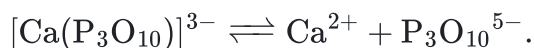


Cualquiera de los dos cationes precipitantes puede considerarse para cualquiera de los dos complejos de los iones responsables de la dureza. Estas ecuaciones describen una estequiometría idealizada de desplazamiento y precipitación; la fase sólida concreta depende de las condiciones de la disolución.

2.4 — Masa necesaria de trifosfato de sodio

El límite de calcio especificado se refiere al **calcio(II) libre**, Ca^{2+} , $[Ca+2]$. La complejación reduce su concentración libre y mantiene el calcio en disolución.

El equilibrio es



El complejo calcio(II)–trifosfato tiene el SMILES de composición $[Ca+2] \cdot [O-]P(=O)([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])[O-]$; esta notación omite los enlaces de coordinación, cuya disposición no es necesaria para el cálculo.

La concentración total inicial de calcio es

$$c_{Ca,tot} = \frac{0.225 \text{ g L}^{-1}}{40 \text{ g mol}^{-1}} = 5.625 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}.$$

Para la dosis mínima, la concentración final de calcio libre es igual al máximo aceptable:

$$[Ca^{2+}] = \frac{0.020 \text{ g L}^{-1}}{40 \text{ g mol}^{-1}} = 5.00 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}.$$

Como cada complejo contiene un ion calcio, el balance de calcio da

$$\begin{aligned} &= c_{\text{Ca,tot}} - [\text{Ca}^{2+}] \\ &= 5.625 \times 10^{-3} - 5.00 \times 10^{-4} \\ &= 5.125 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}. \end{aligned}$$

Una parte del trifosfato debe permanecer libre para establecer el equilibrio especificado. Utilizando la constante de disociación dada, con las concentraciones expresadas en mol L^{-1} ,

$$\begin{aligned} &= K_1 \frac{[\text{CaP}_3\text{O}_{10}^{3-}]}{[\text{Ca}^{2+}]} \\ &= (1.0 \times 10^{-6}) \frac{5.125 \times 10^{-3}}{5.00 \times 10^{-4}} \\ &= 1.025 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}. \end{aligned}$$

En consecuencia, la concentración total de trifosfato necesaria es

$$\begin{aligned} c_{\text{triphosphate,tot}} &= [\text{CaP}_3\text{O}_{10}^{3-}] + [\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}] \\ &= 5.13525 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}. \end{aligned}$$

Cada mol de trifosfato de sodio aporta un mol de trifosfato. Por tanto, utilizando la masa molar proporcionada,

$$\begin{aligned} m &= (20 \text{ L})(5.13525 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1})(366 \text{ g mol}^{-1}) \\ &= 37.59003 \text{ g}. \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$m(\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}) \approx 37.6 \text{ g} \quad (\text{aproximadamente } 38 \text{ g}).$$

La solución se comprobó con la solución oficial.

Problema 3: Modelo de partícula en una caja para colorantes conjugados y retinal

Para explicar por qué los colorantes tienen color, pueden considerarse moléculas unidimensionales en forma de varilla en las que se distribuyen los electrones. Las longitudes de onda de los electrones deben ajustarse al espacio disponible, cuya longitud es l . Al absorber luz, un electrón realiza una transición de un estado de menor energía a otro de mayor energía. La diferencia de energía viene dada por:

$$\Delta E = h \times \text{coverlambd} \quad \text{donde } \lambda = \frac{h}{p}$$

3.1 Dé una expresión general para las longitudes de onda posibles del electrón en función de la longitud l .

En el modelo de «partícula en una caja», solo se consideran las variaciones de la energía cinética de los electrones.

3.2 Dé una expresión para las energías posibles que pueden tener los electrones de la molécula (en función de l).

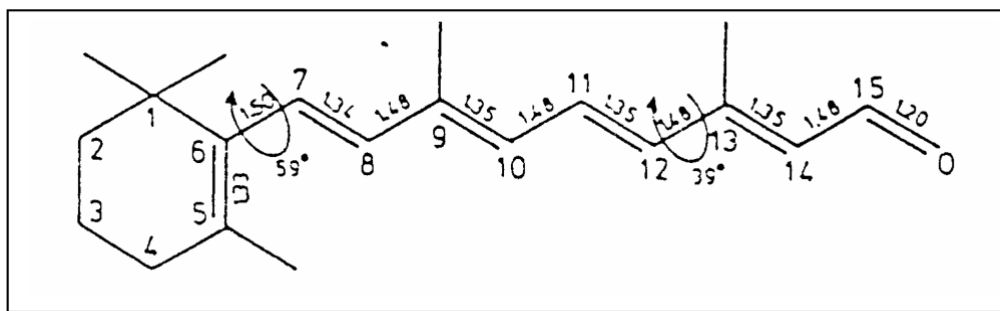
3.3 Demuestre que, para una cadena de longitud l con k electrones, la absorción de mayor longitud de onda se produce a:

$$\lambda = \frac{8mcl^2}{h(k+1)} \quad \text{para valores pares de } k$$

3.4 Deduzca una expresión para la longitud de onda de la primera transición electrónica en función del número de átomos de C para valores pares de n .

3.5 Calcule el número mínimo de átomos de C (sistemas conjugados) necesario para obtener un color visible. La longitud del enlace C-C es de 142 pm.

La retina del ojo humano contiene rodopsina, una sustancia que absorbe luz.



La molécula es plana en la región que comprende los átomos de C del 7 al 12. El ángulo entre los enlaces C5-C6, C7-C8, C11-C12 y C13-C14 es de unos 39°. Según la teoría de la «partícula en una caja», el fragmento de C7 a C12 debería absorber a unos 213 nm. En realidad, la absorción del retinal se produce a 308 nm.

3.6 Explique por qué la longitud de onda observada en la práctica es mayor, utilizando las teorías mencionadas anteriormente.

3.7 Cuando el retinal se une a la opsina para formar rodopsina, la absorción se produce alrededor de 600 nm. ¿Qué átomos debe forzar la proteína a situarse en un mismo plano? Demuéstrelo mediante un cálculo.

Enunciado traducido del texto oficial en inglés.

Respuestas

- **3.1** $\lambda_{e,j} = \frac{2l}{j}$, donde $j = 1, 2, 3, \dots$

- **3.2** $E_j = \frac{j^2 h^2}{8m_e l^2}$.

- **3.3** La excitación de menor energía es $j = k/2 \rightarrow k/2 + 1$, lo que da $\lambda_{\max} = \frac{8m_e c l^2}{h(k+1)}$.

- **3.4** Si a es la longitud del enlace carbono-carbono, $l = (n-1)a$ y $k = n$, por lo que

$$\lambda_{\text{first}} = \frac{8m_e c a^2}{h} \frac{(n-1)^2}{n+1}.$$

- **3.5** $n_{\min} = 10$ átomos de carbono conjugados. La absorción predicha es de aproximadamente 490 nm; ocho átomos de carbono dan 362 nm.
- **3.6** La torsión reduce el solapamiento orbital, pero no lo elimina. Por tanto, la deslocalización se extiende más allá de C7–C12, lo que reduce la energía de excitación y aumenta la longitud de onda de absorción.
- **3.7** Dentro del modelo indicado, todo el esqueleto conjugado —**de C5 a C15 y el oxígeno terminal del dibujo**— debe ser coplanario. Contiene 12 electrones conjugados distribuidos a lo largo de aproximadamente 1.54 nm, lo que da $\lambda \approx 600 \text{ nm}$.

Solución

Denotemos por λ_e la longitud de onda de de Broglie de un electrón y por λ_{ph} la longitud de onda del fotón absorbido. Las dos relaciones pertinentes son

$$p = \frac{h}{\lambda_e}, \quad \Delta E = \frac{hc}{\lambda_{ph}}.$$

Para los cálculos numéricos, utilice

$$h = 6.626 \times 10^{-34} \text{ J s}, \quad m_e = 9.109 \times 10^{-31} \text{ kg}, \quad c = 2.998 \times 10^8 \text{ m s}^{-1}.$$

3.1

Para una partícula confinada entre extremos impenetrables situados en $x = 0$ y $x = l$, la función de onda debe anularse en ambos extremos. Por tanto, en la caja cabe un número entero de semilongitudes de onda:

$$l = j \frac{\lambda_{e,j}}{2}.$$

En consecuencia,

$$\lambda_{e,j} = \frac{2l}{j}, \quad j = 1, 2, 3, \dots$$

Las ondas estacionarias correspondientes son proporcionales a $\sin(j\pi x/l)$. El valor $j = 0$ daría una función de onda idénticamente nula y queda excluido.

3.2

Los módulos permitidos del momento lineal son

$$p_j = \frac{h}{\lambda_{e,j}} = \frac{jh}{2l}.$$

Tomando como cero la energía potencial dentro de la caja, la energía es enteramente cinética:

$$E_j = \frac{p_j^2}{2m_e}.$$

Por tanto,

$$E_j = \frac{j^2 h^2}{8m_e l^2}, \quad j = 1, 2, 3, \dots$$

3.3

Cada nivel de energía espacial admite dos electrones con espines opuestos. Para un número par k de electrones en el estado fundamental, los niveles ocupados son

$$j = 1, 2, \dots, \frac{k}{2}.$$

La excitación de menor energía posible promueve un electrón del nivel ocupado de mayor energía al nivel desocupado de menor energía:

$$\frac{k}{2} \longrightarrow \frac{k}{2} + 1.$$

Esta transición entre niveles adyacentes está permitida por las reglas de selección dipolares. Su energía es

$$\begin{aligned} \Delta E_{\min} &= E_{k/2+1} - E_{k/2} \\ &= \frac{h^2}{8m_e l^2} \left[\left(\frac{k}{2} + 1 \right)^2 - \left(\frac{k}{2} \right)^2 \right] \\ &= \frac{h^2(k+1)}{8m_e l^2}. \end{aligned}$$

Puesto que la mayor longitud de onda del fotón corresponde a la menor energía de excitación,

$$\lambda_{\max} = \frac{hc}{\Delta E_{\min}} = \frac{8m_e c l^2}{h(k+1)}.$$

3.4

Una cadena conjugada no ramificada que contiene n átomos de carbono tiene $n - 1$ enlaces a lo largo de su esqueleto. Utilizando la longitud del contorno de la cadena como longitud de la caja unidimensional,

$$l = (n - 1)a,$$

donde a es la longitud común de los enlaces carbono-carbono. Cada carbono conjugado aporta un electrón π , por lo que $k = n$.

Al sustituir en el resultado de 3.3 se obtiene

$$\lambda_{\text{first}}(n) = \frac{8m_e c a^2 (n - 1)^2}{h(n + 1)}, \quad n \text{ par.}$$

Para $a = 142 \text{ pm} = 1.42 \times 10^{-10} \text{ m}$,

$$\frac{8m_e c a^2}{h} = 6.648 \times 10^{-8} \text{ m} = 66.48 \text{ nm}.$$

Por tanto,

$$\lambda_{\text{first}}(n) = (66.48 \text{ nm}) \frac{(n - 1)^2}{n + 1}.$$

3.5

Tomar aproximadamente 400 nm como límite de menor longitud de onda de la luz visible exige

$$66.48 \frac{(n-1)^2}{n+1} \geq 400.$$

La igualdad da $n \approx 8.60$. Como n debe ser par, el primer candidato es $n = 10$. Al comprobar los valores pares vecinos:

Átomos de carbono conjugados n	Longitud de la caja l	Longitud de onda de la primera absorción
8	994 pm	362 nm
10	1278 pm	490 nm

Así, ocho átomos de carbono todavía dan una absorción ultravioleta, mientras que diez dan una absorción visible:

$$n_{\min} = 10.$$

Utilizar 380 nm en lugar de 400 nm como límite de la región visible da el mismo mínimo.

3.6

La molécula dibujada es **retinal**, con una configuración poliénica todo-trans, representada por el SMILES

O=C/C=C(\C)/C=C/C=C(\C)/C=C/C1=C(C)CCCC1(C)C.

Este SMILES especifica la conectividad y la configuración de los dobles enlaces; no especifica los ángulos de torsión de los enlaces simples mostrados en la figura.

Restringir la caja a C7–C12 supone que los electrones conjugados no pueden extenderse más allá de ese fragmento. Sin embargo, los dobles enlaces vecinos están separados de él por enlaces simples en torno a los cuales la molécula presenta torsión. Una torsión de la magnitud indicada reduce el solapamiento de los orbitales p vecinos, pero no lo anula.

En consecuencia, los estados electrónicos se extienden más allá de C7–C12 hacia los grupos conjugados vecinos. La mayor longitud efectiva de deslocalización reduce la energía de la primera excitación, de modo que

$$\Delta E \downarrow \implies \lambda_{\text{ph}} = \frac{hc}{\Delta E} \uparrow.$$

Esto explica cualitativamente por qué la longitud de onda observada de 308 nm es mayor que la predicción indicada de 213 nm para el fragmento aislado. El modelo sencillo y los ángulos de torsión, por sí solos, no determinan la longitud de onda exacta observada.

3.7

Para maximizar la conjugación en el modelo, la proteína debe situar todo el esqueleto conjugado en un mismo plano:

- el doble enlace del anillo, C5=C6;
- los carbonos de la cadena C7–C15;
- el oxígeno carbonílico terminal del dibujo proporcionado.

Por tanto, el plano pertinente contiene **C5–C15 y O**. Los carbonos saturados del anillo C1–C4 y los carbonos de los grupos metilo no pertenecen a este sistema de electrones conjugados.

Hay seis dobles enlaces conjugados: cinco dobles enlaces carbono-carbono y un doble enlace carbono-oxígeno. Por tanto,

$$k = 6 \times 2 = 12 \text{ electrones.}$$

Al sumar las longitudes de enlace indicadas a lo largo del recorrido conjugado desde C5 hasta O se obtiene aproximadamente

$$l = l_{5,6} + l_{6,7} + \dots + l_{14,15} + l_{15,O} \simeq 1.54 \text{ nm.}$$

La absorción predicha es, por tanto,

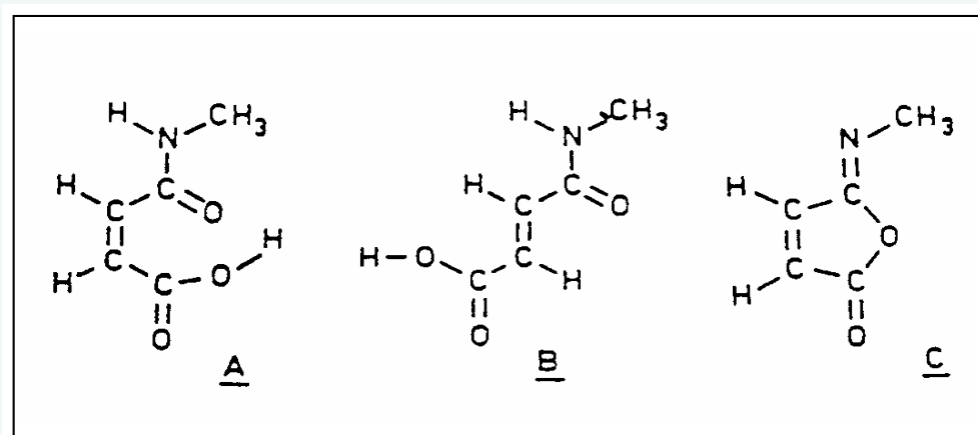
$$\begin{aligned} \lambda_{\max} &= \frac{8m_e c l^2}{h(k+1)} \\ &\simeq \frac{8(9.109 \times 10^{-31} \text{ kg})(2.998 \times 10^8 \text{ m s}^{-1})(1.54 \times 10^{-9} \text{ m})^2}{(6.626 \times 10^{-34} \text{ J s})(13)} \\ &\simeq 6.0 \times 10^{-7} \text{ m} \\ &= \boxed{6.0 \times 10^2 \text{ nm}}. \end{aligned}$$

Esto concuerda con el valor de unos 600 nm del enunciado.

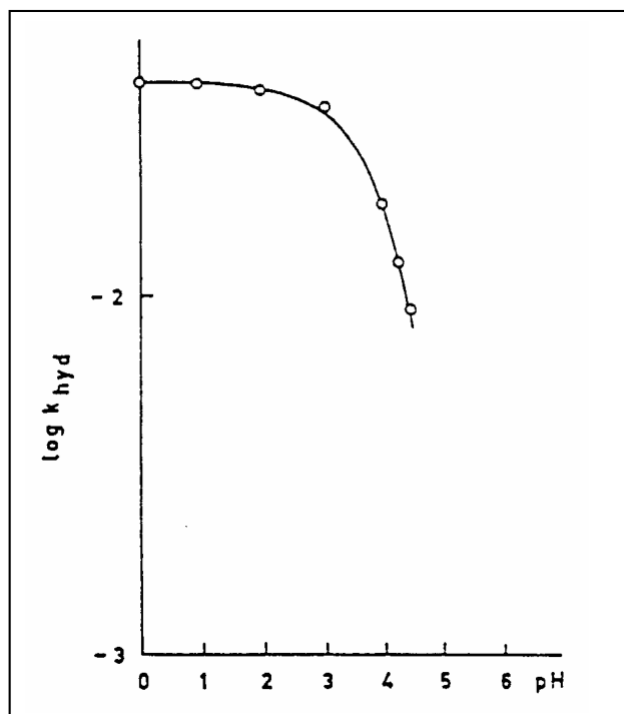
La solución se comprobó con la solución oficial.

Problema 4: Catálisis intramolecular de la hidrólisis de una amida (un modelo enzimático)

La elevada eficiencia de la catálisis enzimática se debe principalmente a un complejo enzima-reactivo en el que el grupo que reacciona se encuentra en una posición favorable para la reacción con respecto a los grupos catalíticos de la enzima. Se realizan estudios con compuestos modelo en los que se ha introducido un grupo catalítico en las proximidades del centro de reacción de la molécula. Como ejemplo, consideramos la hidrólisis del enlace amida en el compuesto **A**. Esta reacción transcurre en agua a 39 °C y pH = 2 más de un millón de veces más deprisa que la hidrólisis del compuesto **B**.



La relación entre la constante de velocidad k_{hyd} y el pH para la hidrólisis de **A** a 39 °C se muestra en la figura siguiente.



Observación adicional:

La adición de agua a la isoimida **C** da lugar a una reacción rápida que inicialmente produce **A**. Posteriormente, se produce la hidrólisis de **A**. El grupo carbonilo de la amida en **A** se marca con ^{13}C y se deja que la hidrólisis tenga lugar en H_2^{18}O a pH = 2 y 39 °C. El diácido formado en la hidrólisis se aísla, se convierte en una sal de diplatá y se descarboxila completamente con bromo en un medio de reacción anhidro. El dióxido de carbono formado es una mezcla de partículas de masas 44, 45, 46 y 47, que se forman en cantidades iguales.

4.1 ¿Por qué la hidrólisis de **A** es mucho más rápida que la de **B**?

4.2 Explique por qué la velocidad de hidrólisis de **A** es independiente del pH en el intervalo comprendido entre pH = 0 y pH = 2.

4.3 ¿Por qué k_{hyd} disminuye tan rápidamente a valores de pH superiores a 3?

4.4 Proponga un mecanismo de reacción detallado para la hidrólisis de **A**. Indique qué etapa de la reacción determina la velocidad.

4.5 Muestre que las observaciones adicionales concuerdan con el mecanismo de reacción propuesto en d.

Enunciado traducido del texto oficial en inglés.

Respuestas

- 4.1:** La disposición cis en **A** permite la participación del grupo carboxilo vecino a través de un intermedio cíclico de cinco miembros. La disposición trans en **B** impide esta vía favorable.

- **4.2:** El grupo carboxilo vecino está predominantemente protonado y suministra internamente el protón necesario. Por tanto, la velocidad se aproxima a un valor límite independiente del pH.

- **4.3:** La ionización del grupo carboxilo inhibe esta vía. Aproximadamente,

$$k_{\text{hyd}} = \frac{k_0}{1 + 10^{\text{pH} - \text{p}K_a}}.$$

- **4.4:** La ciclación reversible da un intermedio tetraédrico. La ruptura lenta del enlace C–N, asistida por un protón, forma **anhídrido maleico**, O=C1OC(=O)C=C1, que se hidroliza rápidamente para dar **ácido maleico**, O=C(O)/C=C\C(=O)O.
- **4.5:** La hidratación de **C** puede dar el mismo intermedio tetraédrico, que vuelve fácilmente a **A**. La hidrólisis posterior a través del anhídrido simétrico sitúa el oxígeno-18 entrante en cualquiera de los dos grupos carboxilo con igual probabilidad, dando dióxido de carbono de masas nominales 44, 45, 46, 47 en la proporción 1 : 1 : 1 : 1.

Solución

4.1 — Origen de la aceleración

Los dos compuestos de partida son:

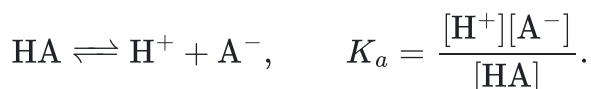
Compuesto	Nombre y configuración del alqueno	SMILES
A	Ácido N-metilmaleámico; los grupos carboxilo y amida están en disposición cis	<chem>CNC(=O)/C=C\C(=O)O</chem>
B	Ácido N-metilfumarámico; los grupos carboxilo y amida están en disposición trans	<chem>CNC(=O)/C=C/C(=O)O</chem>

En **A**, el grupo carboxilo vecino puede aproximarse al carbonilo de la amida y participar en una **sustitución nucleófila acílica intramolecular**. El cierre del anillo produce un intermedio favorable de cinco miembros. El grupo carboxilo también suministra un protón que facilita la salida del grupo que contiene nitrógeno.

Esta disposición proporciona tanto una orientación favorable como una elevada concentración local efectiva del grupo participante. En **B**, el alqueno mantiene los dos sustituyentes en lados opuestos. El anillo correspondiente de cinco miembros no puede formarse manteniendo esa geometría trans del doble enlace. Por consiguiente, **B** carece de la vía intramolecular fuertemente acelerada.

4.2 — La región independiente del pH

Representemos mediante **HA** la forma neutra de **A**, y mediante **A[−]** su base conjugada, el **N-metilmaleamato**, CNC(=O)/C=C\C(=O)[O-]. Su equilibrio es



Aquí, el ion hidrógeno es **H⁺**, [H+].

La vía eficiente requiere el **grupo carboxilo protonado**: este permite el ataque del grupo vecino junto con una transferencia interna de protón. No requiere un ion hidronio adicional en la transformación que determina la velocidad.

Despreciando la hidrólisis de fondo, mucho más lenta, sea k_0 la constante de velocidad límite de primer orden de esta vía. Entonces

$$v = k_0[\text{HA}] = k_{\text{hyd}}([\text{HA}] + [\text{A}^-]),$$

por lo que

$$k_{\text{hyd}} = k_0 \frac{[\text{H}^+]}{K_a + [\text{H}^+]} = \frac{k_0}{1 + 10^{\text{pH} - \text{p}K_a}}.$$

Entre pH 0 y 2, predomina el ácido neutro y, por tanto,

$$[\text{H}^+] \gg K_a \implies k_{\text{hyd}} \approx k_0.$$

Esto explica la meseta.

4.3 — Disminución por encima de pH 3

A medida que aumenta el pH, una fracción creciente de **A** se convierte en su anión carboxilato. Aunque un oxígeno del carboxilato es nucleófilo, el grupo ha perdido el protón ácido necesario para la vía eficiente que acopla la transferencia de protón y la ruptura del enlace amida.

Por tanto, la fracción de ácido neutro reactivo disminuye bruscamente. En el límite de pH elevado,

$$k_{\text{hyd}} \approx k_0 \frac{[\text{H}^+]}{K_a},$$

y, en consecuencia,

$$\log_{10} k_{\text{hyd}} \approx \log_{10} k_0 + \text{p}K_a - \text{pH}.$$

Así, la rama descendente idealizada se aproxima a una pendiente de -1 : un aumento de una unidad de pH produce una disminución de aproximadamente diez veces en esta contribución a la velocidad.

4.4 — Mecanismo detallado y etapa determinante de la velocidad

Las especies cíclicas importantes son:

Símbolo	Especie	SMILES
T	Intermedio tetraédrico cíclico, 5-hidroxi-5-(metilamino)furan-2(5H)-ona	<chem>CNC1(O)OC(=O)C=C1</chem>
T_N	Forma de T resultante de la transferencia de protón, con un grupo amonio y un oxígeno de tipo alcóxido	<chem>C[NH2+]C1([O-])OC(=O)C=C1</chem>
D	Anhídrido maleico	<chem>O=C1OC(=O)C=C1</chem>

La estereoquímica transitoria en el carbono tetraédrico no afecta al razonamiento; los SMILES de **T** y **T_N** no la especifican.

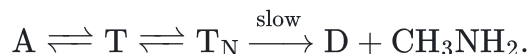
Adición intramolecular reversible. El oxígeno del hidroxilo del grupo carboxilo vecino ataca al carbono carbonílico de la amida. Los electrones π del carbonilo se desplazan hacia el oxígeno. La transferencia de un protón desde el grupo carboxilo participante al antiguo oxígeno carbonílico da **T**.

El anillo recién formado contiene, en este orden, el antiguo carbono carbonílico de la amida, los dos carbonos del alqueno, el carbono carboxílico original y el oxígeno participante. Por tanto, es un anillo de cinco miembros.

Ruptura del enlace amida asistida por un protón. La transferencia del protón del hidroxilo de **T** al nitrógeno da la distribución de cargas representada por **T_N**. El oxígeno de tipo alcóxido vuelve entonces a formar el carbonilo mientras se rompe el enlace C–N, liberando **metilamina**, CN, y formando anhídrido maleico **D**.

Estos procesos de transferencia de protón y ruptura de enlace pueden estar acoplados; no requieren necesariamente una concentración apreciable de **T_N** como especie aislada.

La secuencia productiva es

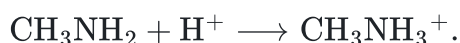


La **etapa productiva determinante de la velocidad es la ruptura del enlace C–N asistida por un protón que conduce al anhídrido**. El rápido retorno del intermedio tetraédrico a **A**, que se analiza en 4.5, es coherente con esta asignación.

Hidrólisis rápida del anhídrido. El agua, O, ataca un carbonilo del anhídrido. La adición y la transferencia de protón dan un hidrato tetraédrico, la **5,5-dihidroxfuran-2(5H)-ona**, O=C1OC(O)(O)C=C1. La nueva formación del carbonilo con ruptura del enlace acilo–oxígeno abre el anillo y da ácido maleico:



A pH 2, la metilamina liberada se protona para dar **metilamonio**, C[NH3⁺]:



La reacción global ajustada en estas condiciones ácidas es



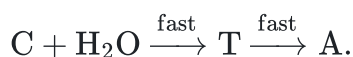
El alqueno conserva su configuración cis durante todo el proceso.

4.5 — Concordancia con las observaciones adicionales

Hidratación de la isoimida.

El compuesto **C** es la **N-metilisoimida maleica**, C/N=C1\OC(=O)C=C1; este SMILES representa la disposición de la imina dibujada en el enunciado.

La adición de agua a su carbono imidoílico, acompañada de una transferencia de protón al nitrógeno, da el mismo intermedio tetraédrico **T**:



El balance correspondiente en términos de fórmulas moleculares es



En **T**, la nueva formación del carbonilo de la amida con ruptura del enlace acilo–oxígeno del anillo regenera **A**. Esta vía es más rápida que la ruptura productiva del enlace C–N. Por tanto, **C** produce inicialmente **A**, tras lo cual tiene lugar la reacción más lenta de formación del anhídrido, exactamente como se observa.

Seguimiento con carbono-13 y oxígeno-18.

El material de partida es **A marcado con ^{13}C en el carbonilo de la amida**, $\text{CN}[^{13}\text{C}](=\text{O})/\text{C}=\text{C}\backslash\text{C}(=\text{O})\text{O}$. Su reacción intramolecular da **anhídrido maleico marcado con ^{13}C en el carbonilo**, $\text{O}=[^{13}\text{C}]10\text{C}(=\text{O})\text{C}=\text{C}1$.

Es crucial que la formación del anhídrido **no incorpora oxígeno del disolvente**. El oxígeno-18 entra durante la reacción posterior con **agua marcada con oxígeno-18**, $[^{18}\text{OH}_2]$.

Los dos sitios carbonílicos del esqueleto del anhídrido maleico sin marcar son equivalentes. Despreciando los pequeños efectos isotópicos, el agua ataca cualquiera de los dos sitios con una probabilidad de $1/2$. Cada molécula de producto contiene un átomo de carbono-13 y un átomo de oxígeno-18 recién incorporado.

Sitio atacado por el agua marcada	Isotópomo de ácido maleico formado	Masas de dióxido de carbono obtenidas de sus dos grupos carboxilo
El carbonilo con carbono-13	Marcadores en el mismo grupo carboxilo: $\text{O}=[^{13}\text{C}](^{18}\text{OH})/\text{C}=\text{C}\backslash\text{C}(=\text{O})\text{O}$	47 y 44
El carbonilo con carbono-12	Marcadores en grupos carboxilo diferentes: $\text{O}=[^{13}\text{C}](\text{O})/\text{C}=\text{C}\backslash\text{C}(=\text{O})[^{18}\text{OH}]$	45 y 46

Los oxígenos sin marcar en estos SMILES de los productos representan los átomos originales de oxígeno-16 en el balance isotópico idealizado.

La conversión en la sal de diplata —**maleato de diplata**, $[\text{Ag}^+]\cdot[\text{Ag}^+]\cdot[\text{O}^-]\text{C}(=\text{O})/\text{C}=\text{C}\backslash\text{C}(=\text{O})[\text{O}^-]$, conservando los marcadores— no cambia qué átomos de oxígeno pertenecen a cada carbono carboxílico. La descarboxilación con **bromo**, Br_2 , en el medio anhidro libera entonces esas unidades carboxilo como dióxido de carbono.

Los isotopólogos resultantes son:

Isotópomo de dióxido de carbono	SMILES	Masa nominal / u	Fracción del dióxido de carbono total
Dióxido de carbono con carbono-12 y oxígeno-16, $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$	$[^{16}\text{O}]=$ $[^{12}\text{C}]=[^{16}\text{O}]$	$12 + 16 + 16 = 44$	$1/4$
Dióxido de carbono con carbono-13, $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$	$[^{16}\text{O}]=$ $[^{13}\text{C}]=[^{16}\text{O}]$	$13 + 16 + 16 = 45$	$1/4$
Dióxido de carbono marcado con un solo átomo de oxígeno-18, $^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$	$[^{16}\text{O}]=$ $[^{12}\text{C}]=[^{18}\text{O}]$	$12 + 16 + 18 = 46$	$1/4$
Dióxido de carbono marcado con carbono-13 y oxígeno-18, $^{13}\text{C}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$	$[^{16}\text{O}]=$ $[^{13}\text{C}]=[^{18}\text{O}]$	$13 + 16 + 18 = 47$	$1/4$

Para n_0 moles de **A** hidrolizado, cada vía tiene lugar para $n_0/2$ moles y produce un mol de cada miembro de su par de dióxidos de carbono. Por tanto,

$$n_{44} = n_{45} = n_{46} = n_{47} = \frac{n_0}{2}, \quad n_{\text{total}} = 2n_0.$$

En consecuencia,

$$n_{44} : n_{45} : n_{46} : n_{47} = 1 : 1 : 1 : 1.$$

La hidrólisis directa exclusivamente en el carbonilo original de la amida situaría el oxígeno-18 únicamente junto al carbono-13 y daría masas 47 y 44. Las masas adicionales 45 y 46, igualmente abundantes, respaldan la hidrólisis a través del anhídrido simétrico.

La solución se comprobó con la solución oficial.

Problema 5: El ácido láctico, su dilactida y su polilactida, y el herbicida Barnon

La conversión bacteriana de la sacarosa da lugar al ácido (S)-(+)-2-hidroxipropanoico (ácido L-(+)-láctico), que forma un éster cíclico a partir de dos moléculas. Esta dilactida puede polimerizarse para formar una polilactida, que se utiliza en cirugía.

5.1 Dé las estructuras espaciales y la proyección de Fischer del ácido L-(+)-láctico y de su dilactida.

5.2 Esboce la estructura de la polilactida mencionada anteriormente (al menos tres unidades). ¿Cuál es su tacticidad (iso-, sindio- o atáctica)?

5.3 Dibuje las dilactidas isómeras que se forman a partir del ácido láctico racémico. Indique la configuración de los centros quirales.

El ácido L-(+)-láctico se utiliza para preparar el herbicida Barnon, que se emplea contra la avena silvestre. En este caso, el ácido (+)-láctico se esterifica con 2-propanol y, a continuación, el grupo hidroxilo se trata con cloruro de metanosulfonilo. El producto se somete después a una reacción S_N2 con 4-cloro-3-fluorofenilamina, en la que el grupo metanosulfonato sale como CH_3SO_3^- . Finalmente, se introduce un grupo benzoilo con ayuda de cloruro de benzoilo.

5.4 Dibuje la proyección de Fischer de los distintos productos consecutivos de la reacción.

Enunciado traducido del texto oficial en inglés.

Respuestas

- 5.1** El ácido L-(+)-láctico es el **ácido (S)-2-hidroxipropanoico**, $\text{C}[\text{C@H}](\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{O}$. Su proyección de Fischer tiene CO_2H arriba, CH_3 abajo, el hidroxilo a la izquierda y el hidrógeno a la derecha. Su diéster cíclico es la **L,L-lactida, (3S,6S)-3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona**, $\text{C}[\text{C@@H}]1\text{OC}(=\text{O})[\text{C@H}](\text{C})\text{OC1=O}$.
- 5.2** El producto es la **poli(L-lactida) isotáctica**: todos los carbonos estereogénicos tienen configuración *S*. Un fragmento de tres unidades repetitivas es $*\text{O}[\text{C@@H}](\text{C})\text{C}(=\text{O})\text{O}[\text{C@@H}](\text{C})\text{C}(=\text{O})\text{O}[\text{C@@H}](\text{C})\text{C}(=\text{O})^*$, donde * indica la continuación de la cadena.

- **5.3** Hay **tres lactidas estereoisómeras**: la L,L-lactida, (*3S*, *6S*), indicada anteriormente; su enantiómero, la **D,D-lactida**, (**3R,6R**)-**3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona**, C[C@H]1OC(=O)[C@@H](C)OC1=O; y la **meso-lactida**, (**3R,6S**)-**3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona**, C[C@@H]1OC(=O)[C@H](C)OC1=O. La descripción (*3S*, *6R*) representa el mismo compuesto meso.

- **5.4** Los productos consecutivos son:

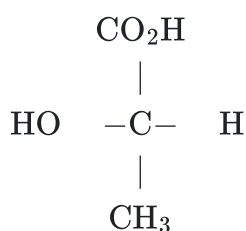
Etapa	Producto	SMILES estereoquímico
1	(2S)-2-hidroxipropanoato de isopropilo	<chem>C[C@H](O)C(=O)OC(C)C</chem>
2	(2S)-2-[(metilsulfonil)oxi]propanoato de isopropilo	<chem>C[C@H](OS(=O)(=O)C)C(=O)OC(C)C</chem>
3	(2R)-2-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]propanoato de isopropilo	<chem>C[C@H](Nc1cc(F)c(Cl)cc1)C(=O)OC(C)C</chem>
4	Barnon, (2R)-2-[benzoil(4-cloro-3-fluorofenil)amino]propanoato de isopropilo	<chem>C[C@@H](N(c1cc(F)c(Cl)cc1)C(=O)c1ccccc1)C(=O)OC(C)C</chem>

Solución

5.1 — El ácido láctico y su dilactida

En todas las proyecciones de Fischer que se muestran a continuación, **los enlaces horizontales apuntan hacia el observador y los enlaces verticales se alejan de él**.

La proyección de Fischer del ácido L-(+)-láctico es



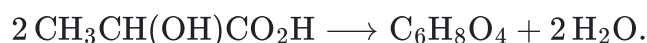
Por tanto, su estructura espacial tetraédrica queda especificada por el hidroxilo y el hidrógeno apuntando hacia el observador, mientras que el carboxilo y el metilo se alejan de él en esta proyección.

El orden de prioridad CIP es

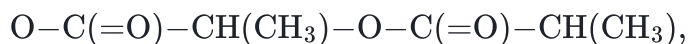


El carbono del carboxilo tiene mayor prioridad que el carbono del metilo porque su lista de átomos enlazados es oxígeno, oxígeno, oxígeno, mientras que la del metilo es hidrógeno, hidrógeno, hidrógeno. Al tener en cuenta que el hidrógeno apunta hacia el observador, se obtiene la configuración *S* indicada.

Dos moléculas de ácido láctico forman dos enlaces éster y eliminan dos moléculas de **agua**, o:



El producto es el diéster cíclico de seis miembros L,L-lactida. Numere consecutivamente su anillo como



comenzando con el oxígeno en la posición 1 y cerrando el anillo mediante la unión del último carbono con ese oxígeno. Los carbonos estereogénicos ocupan las posiciones 3 y 6. La esterificación conserva sus configuraciones y da (*3S*, *6S*).

Se puede construir un dibujo preciso en perspectiva del siguiente modo:

- Dibuje un hexágono con O1 en la parte superior y numérelo en sentido horario.
- C2 y C5 llevan los oxígenos carbonílicos.
- Tanto en C3 como en C6, dibuje el metilo sobre una cuña discontinua que se aleje del observador y el hidrógeno sobre una cuña maciza que apunte hacia él.

Según esta convención, los dos grupos metilo son **cis**.

Para una proyección de Fischer cíclica, escriba verticalmente el siguiente recorrido del anillo, de arriba abajo:



Una el oxígeno inferior con el carbono carbonílico superior mediante un enlace de retorno externo. En **ambas** cruces estereogénicas, sitúe **el hidrógeno a la izquierda y el metilo a la derecha**. Así, cada cruz tiene un carbono carbonílico arriba y un oxígeno de éster abajo, lo que da *S* en ambos centros. Esto especifica la configuración sin asignar una conformación particular al anillo.

5.2 — Estructura y tacticidad de la polilactida

La apertura de los anillos de lactida produce la cadena principal del poliéster



Aquí se muestran explícitamente tres unidades repetitivas de lactilo. Todos los centros $\text{CH}(\text{CH}_3)$ representados tienen configuración *S*, tal como se codifica en el SMILES del fragmento incluido en las Respuestas.

Cada lactida aporta dos unidades repetitivas de lactilo. Si se omiten los grupos terminales que dependen del iniciador, la estequiometría ajustada de las unidades repetitivas es



La polimerización habitual por apertura de anillo rompe un enlace éster en el grupo acilo sin que se produzca una sustitución en un carbono estereogénico. Por tanto, se conservan las configuraciones y no se elimina ninguna molécula pequeña durante esta etapa de polimerización.

Como todas las unidades repetitivas estereogénicas tienen la misma configuración, el polímero es **isotáctico**.

5.3 — Lactidas a partir del ácido láctico racémico

El ácido láctico racémico contiene cantidades iguales del ácido *S* y del **ácido D-(R)-láctico**, $\text{C}[\text{C}@\text{H}](\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{O}$.

El emparejamiento de las dos configuraciones da *SS*, *RR*, *SR* y *RS*. Las dos posiciones del anillo son equivalentes, por lo que *SR* y *RS* describen un único compuesto meso. En consecuencia, hay tres estereoisómeros distintos.

Utilizando el hexágono numerado y la convención de Fischer cíclica especificados en 5.1:

Lactida	Configuración	Perspectiva: enlaces de los metilos en C3, C6	Fischer cíclica: posiciones de los metilos en C3, C6
L,L-lactida	(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)	Ambas cuñas discontinuas, alejándose del observador	Derecha, derecha
D,D-lactida	(3 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)	Ambas cuñas macizas, hacia el observador	Izquierda, izquierda
meso-Lactida	(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)	Cuña maciza, cuña discontinua	Izquierda, derecha

En cada centro, el hidrógeno ocupa la posición opuesta al metilo.

Los compuestos *SS* y *RR* son **enantiómeros**. El compuesto *RS* es **aquiral y meso**, y es un diastereómero de cada miembro del par de enantiómeros. Sus dos grupos metilo son trans según la convención del hexágono indicada.

Cada reacción de formación tiene la estequiometría de condensación indicada en 5.1: dos moléculas de ácido láctico dan una lactida y dos moléculas de agua.

5.4 — Productos consecutivos en la síntesis de Barnon

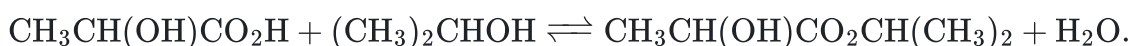
Sea Ar el **grupo 4-cloro-3-fluorofenilo**, con el flúor en la posición 3 y el cloro en la posición 4 respecto al carbono unido al nitrógeno.

Para cada producto, dibuje la proyección de Fischer con CO₂CH(CH₃)₂ arriba y CH₃ abajo. Los sustituyentes horizontales son:

Producto	Izquierda	Derecha	Configuración
Lactato de isopropilo	OH	H	<i>S</i>
Su éster metanosulfonato	CH ₃ SO ₂ O, unido a través del oxígeno	H	<i>S</i>
Producto de sustitución con la anilina	H	NHAr, unido a través del nitrógeno	<i>R</i>
Producto N-benzoilado, Barnon	H	N(Ar)C(=O)C ₆ H ₅ , unido a través del nitrógeno	<i>R</i>

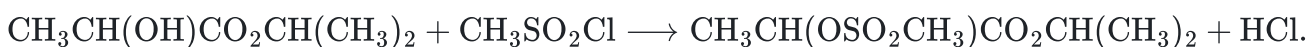
Las ecuaciones ajustadas que figuran a continuación muestran explícitamente los equivalentes de ácido; el problema no especifica una base que los capte.

Etapas 1: esterificación. La reacción con **propan-2-ol**, CC(O)C, da *S*-lactato de isopropilo:



La reacción tiene lugar en el grupo carboxilo. No se sustituye ningún enlace del carbono estereogénico, por lo que su configuración sigue siendo *S*.

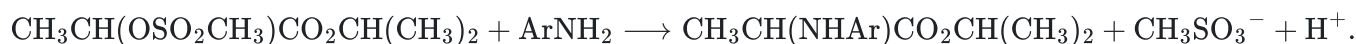
Etapas 2: metanosulfonilación. El alcohol reacciona con **cloruro de metanosulfonilo**, CS(=O)(=O)Cl:



El subproducto ácido formal es **cloruro de hidrógeno**, Cl.

El oxígeno del hidroxilo forma un enlace con el azufre; el enlace original entre el oxígeno y el carbono estereogénico permanece intacto. Por tanto, se conserva la configuración: *S*.

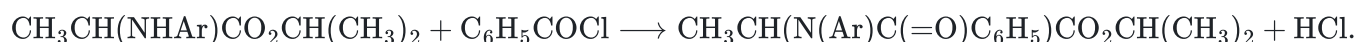
Etapla 3: sustitución nucleófila. El nucleófilo es la **4-cloro-3-fluoroanilina**, Nc1cc(F)c(Cl)cc1 . Su nitrógeno ataca al carbono estereogénico desde el lado opuesto al grupo saliente:



El grupo saliente es el **metanosulfonato**, $\text{CS}(=\text{O})(=\text{O})[\text{O}^-]$. El **ion hidrógeno**, $[\text{H}^+]$, representa formalmente la desprotonación del nitrógeno tras la sustitución.

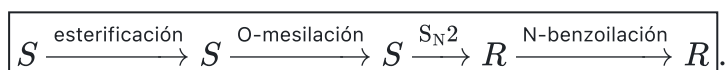
El ataque por el lado opuesto produce una **inversión de Walden**. Tanto en el sustrato como en el producto, el sustituyente unido a través del heteroátomo tiene la mayor prioridad, seguido del carbono carbonílico del éster, el metilo y el hidrógeno. Así, la inversión cambia la designación de *S* a *R*. Manteniendo fijos los grupos verticales de la proyección de Fischer, el hidrógeno queda ahora a la izquierda y el sustituyente amino a la derecha.

Etapla 4: benzoilación. La amina secundaria reacciona con **cloruro de benzoilo**, $\text{O}=\text{C}(\text{Cl})\text{c1ccccc1}$:



La benzoilación sustituye el hidrógeno unido al nitrógeno por un grupo benzoilo y produce una amida terciaria. El carbono estereogénico no experimenta ninguna sustitución, por lo que su configuración sigue siendo *R*.

Por tanto, la secuencia completa de configuraciones es



La solución se comprobó con la solución oficial.

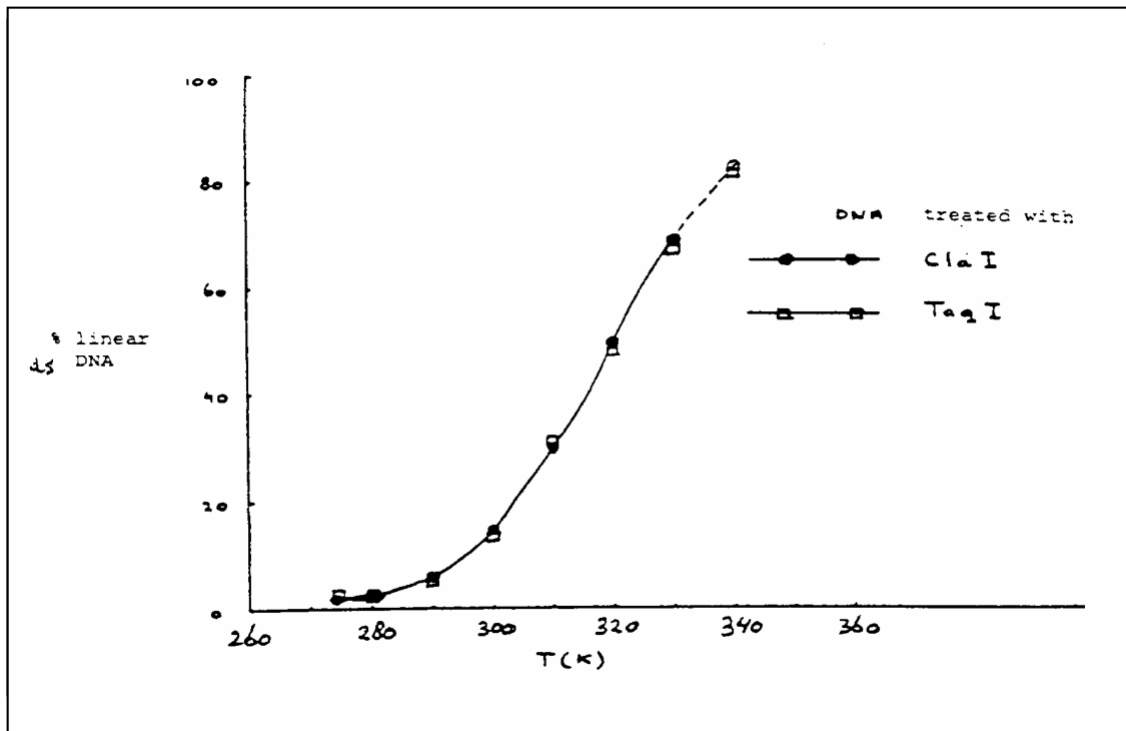
Problema 6: Endonucleasas de restricción Cla I y Taq I y ADN recombinante

En la tecnología del ADN recombinante, endonucleasas específicas pueden reconocer e hidrolizar el enlace éster fosfórico en cada una de las dos hebras. Cla I, por ejemplo, hidroliza el enlace entre dos nucleótidos de la secuencia:



6.1 Indique la secuencia de bases de la hebra complementaria en la dirección 5' - 3' y señale con flechas el lugar donde se produciría la hidrólisis por Cla I.

6.2 ¿Cuántas veces, en promedio, aparecerá esta secuencia en una hebra de una molécula de ADN de 10^5 pares de bases? Puede suponer que las cuatro bases aparecen con la misma frecuencia y que se distribuyen aleatoriamente en las dos cadenas.

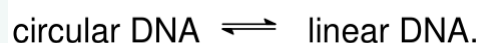


Taq I hidroliza una molécula larga de ADN de doble hebra y genera fragmentos cuya longitud media es de 256 pares de bases. El extremo 3' de estos fragmentos obtenidos por escisión resulta ser un extremo de timina (T), y el extremo 5', un extremo de citosina (C).

6.3 ¿Qué longitud tiene la secuencia reconocida por Taq I?

6.4 Indique las dos posibles secuencias de bases (en la dirección 5' - 3') que constituyen el patrón de reconocimiento de Taq I (evidentemente, deben presentar cierta simetría).

El ADN de un fago, que se encuentra en forma de círculo cerrado, contiene una única secuencia 5'-pApTpCpGpApT-3' en cada una de las dos hebras. Tras el tratamiento con Clal se establece un equilibrio:



6.5 Dibuje un esquema de las moléculas circular y lineal. Indique las bases adyacentes al sitio de escisión en ambas hebras. Indique también los extremos 3' y 5'.

En la Fig. 1 se muestra el porcentaje de ADN lineal en función de la temperatura, medido en una disolución de NaCl 0.15 M tamponada con citrato a pH = 6.5. Con Taq I como enzima de escisión se obtiene la misma curva.

6.6 ¿Es endotérmica o exotérmica la reacción tal como está escrita? Explique su respuesta.

6.7 Determine, considerando la información proporcionada, cuál de las dos secuencias de bases de la respuesta a **6.4** es la correcta.

6.8 ¿Qué aspecto tendría la curva correspondiente a Taq I si el patrón de reconocimiento hubiera sido la otra posibilidad de d)?

Una molécula grande de ADN se corta en fragmentos con ayuda de Cla I. Uno de los fragmentos se aísla, se purifica y se mezcla en una proporción de 1:1 con ADN de fago que también se ha escindido con Cla I. De este modo pueden formarse moléculas recombinantes mediante la reacción:



6.9 ¿Sería la entalpía de esta reacción positiva, negativa o aproximadamente cero? Explique su respuesta.

6.10 ¿Qué combinación de temperatura, concentración de ADN y fuerza iónica (alta o baja en cada caso) proporcionará el máximo porcentaje de moléculas recombinantes?

Enunciado traducido del texto oficial en inglés.

Respuestas

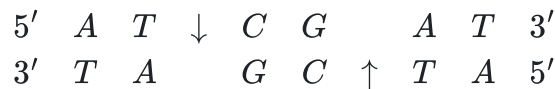
- **6.1:** La hebra complementaria, escrita en el sentido $5' \rightarrow 3'$, es también $5'-\text{AT} \downarrow \text{CGAT}-3'$. Cla I produce **extremos cohesivos $5'-\text{CG}$** de dos nucleótidos.
- **6.2:** Aproximadamente **24 apariciones** en una hebra: $10^5/4^6 \approx 24.4$.
- **6.3:** **Cuatro nucleótidos por hebra**, correspondientes a un sitio de reconocimiento de cuatro pares de bases.
- **6.4:** $5'-\text{T} \downarrow \text{CGA}-3'$ y $5'-\text{GAT} \downarrow \text{C}-3'$.
- **6.5:** El corte en el único sitio abre el dúplex circular y lo convierte en una molécula lineal con un **saliente $5'-\text{CG}$ en cada extremo**, residuos terminales de C fosforilados en $5'$ y residuos terminales de T con un grupo hidroxilo en $3'$.
- **6.6:** La transformación circular $\rightarrow$ lineal es **endotérmica**, $\Delta H > 0$.
- **6.7:** Taq I reconoce $5'-\text{TCGA}-3'$ y escinde $T \downarrow C$.
- **6.8:** La alternativa daría una curva ascendente similar **desplazada hacia temperaturas más bajas**.
- **6.9:** **Entalpía negativa**, $\Delta H < 0$, para la asociación de las moléculas abiertas y escindidas a través de sus extremos cohesivos.
- **6.10:** **Temperatura baja, concentración baja de ADN y fuerza iónica alta**. La dilución suprime la formación de cadenas que contienen varias moléculas de ADN; una dilución excesiva también suprimiría la asociación inicial entre el fago y el fragmento.

Solución

6.1

Los símbolos de las bases representan residuos de adenina, A (Nc1ncnc2[nH]cnc12); timina, T (Cc1c[nH]c(=O)[nH]c1=O); citosina, C (Nc1cc[nH]c(=O)n1); y guanina, G (Nc1nc2[nH]cnc2c(=O)[nH]1). Los SMILES de esta oración describen las correspondientes bases nitrogenadas libres.

A se aparea con T, y C se aparea con G. Las hebras son antiparalelas, de modo que el sitio de reconocimiento alineado y las posiciones de escisión son



Al leer la hebra inferior desde su propio extremo 5' se obtiene



Por tanto, ATCGAT es un **palíndromo de complemento inverso**. Los cortes escalonados dejan salientes 5'-CG de dos nucleótidos.

Cada escisión hidroliza un enlace fosfodiéster y produce un extremo 3'-hidroxilo y un extremo 5'-fosfato. Una representación ajustada, en la que R y R' representan las porciones de ADN que contienen el azúcar, es



Esta ecuación utiliza uno de los posibles estados de protonación del fosfato terminal; el tampón controla el intercambio posterior de protones. Cada corte de doble hebra consume **dos moléculas de agua**. El SMILES del agua es O; los grupos genéricos fosfodiéster y monoéster de fosfato tienen los SMILES $*OP(=O)([O-])O^*$ y $*OP(=O)([O-])O$, respectivamente, donde $*$ representa una porción de ADN no especificada.

Para su identificación estructural, las secuencias de reconocimiento pueden representarse como **oligodesoxinucleótidos aislados fosforilados en 5' y con un grupo hidroxilo en 3'**. Sus SMILES, que se muestran a continuación, codifican la estereoquímica natural del azúcar y utilizan las formas ácidas neutras de los grupos fosfato como notación. No codifican el apareamiento del dúplex ni su helicidad. No pueden especificarse los SMILES completos del ADN del fago y del ADN recombinante porque no se proporcionan sus secuencias restantes.

Hexámero de ADN d(ATCGAT) fosforilado en 5':

$O=P(O)(O)OC[C@H]1O[C@@H](n2cnc3c(N)ncnc32)C[C@H]1OP(=O)(O)OC[C@H]1O[C@@H](n2cc(C)c(=O)[nH]c2=O)C[C@H]1OP(=O)(O)OC[C@H]1O[C@@H](n2ccc(N)nc2=O)C[C@H]1OP(=O)(O)OC[C@H]1O[C@@H](n2cnc3c(=O)[nH]c(N)nc32)C[C@H]1OP(=O)(O)OC[C@H]1O[C@@H](n2cnc3c(N)ncnc32)C[C@H]1OP(=O)(O)OC[C@H]1O[C@@H](n2cc(C)c(=O)[nH]c2=O)C[C@H]1O$

6.2

En una posición inicial determinada, la probabilidad de que aparezca esa secuencia concreta de seis bases es

$$p = \left(\frac{1}{4}\right)^6 = \frac{1}{4096}.$$

Para una hebra lineal que contiene $N = 10^5$ nucleótidos, hay $N - 6 + 1$ posiciones iniciales posibles. Por tanto,

$$\mathbb{E}[n] = (10^5 - 5) \frac{1}{4096} = 24.4128 \dots \approx \boxed{24 \text{ apariciones}}.$$

Si se desprecian las cinco posiciones terminales, se obtiene 24.4141, esencialmente el mismo resultado. La separación media es de aproximadamente 4096 pares de bases.

No hay un factor de dos: la pregunta se refiere a una hebra, y la aparición complementaria identifica el mismo sitio del dúplex.

6.3

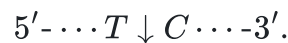
Para una secuencia de reconocimiento concreta de longitud m , la probabilidad de aparición es 4^{-m} . En una molécula larga de ADN, la longitud media de los fragmentos es, por consiguiente, de aproximadamente 4^m pares de bases.

Así,

$$4^m = 256 = 4^4, \quad \boxed{m = 4}.$$

6.4

Una T terminal en 3' y una C terminal en 5' significan que la escisión se produce en



En un sitio de reconocimiento palindrómico de cuatro bases, la primera y la cuarta bases son complementarias, al igual que la segunda y la tercera.

Hay dos ubicaciones posibles para $T \downarrow C$:

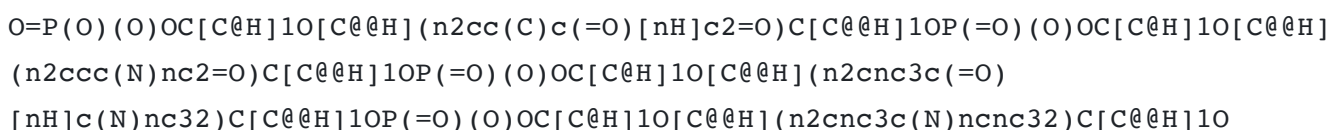
Posición de $T \downarrow C$	Secuencia de reconocimiento	Hebra complementaria alineada
Primera–segunda bases	5'-T ↓ CGA-3'	3'-AGC ↑ T-5'
Tercera–cuarta bases	5'-GAT ↓ C-3'	3'-C ↑ TAG-5'

No puede ocupar las dos posiciones centrales porque T y C no son complementarias.

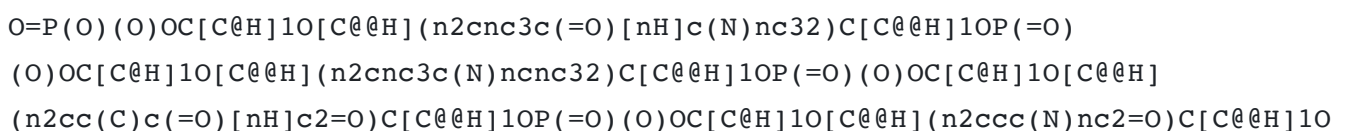
Por tanto, las dos secuencias candidatas producen extremos cohesivos diferentes:

- **TCGA:** salientes 5'-CG de dos nucleótidos.
- **GATC:** salientes 3'-AT de dos nucleótidos.

Tetrámero de ADN d(TCGA) fosforilado en 5':



Tetrámero de ADN d(GATC) fosforilado en 5':



6.5

El dibujo solicitado debe mostrar lo siguiente.

Para la **molécula circular original**, dibuje dos hebras circulares continuas y antiparalelas. En el único sitio de reconocimiento, coloque las bases apareadas y las posiciones de escisión escalonadas exactamente como en 6.1. El círculo intacto no tiene extremos 3' ni 5' libres; estas etiquetas indican la

dirección de las hebras.

Para la **molécula lineal**, abra ambos esqueletos en esas posiciones y separe los extremos cohesivos. Al leer el dúplex resultante de izquierda a derecha:

- La hebra superior comienza con 5'-pCGAT... y termina con ...AT-3'.
- La hebra inferior comienza con 3'-TA... y termina con ...TAGC-p-5'.

En el extremo izquierdo, el CG inicial de la hebra superior sobresale más allá de la hebra inferior. En el extremo derecho, el GC terminal de la hebra inferior, leído de izquierda a derecha, sobresale más allá de la hebra superior. Leído en su propio sentido 5' → 3', ese saliente también es CG.

Así, cada extremo 5' es una **C fosforilada**, y cada extremo 3' es una **T que porta un grupo hidroxilo libre**.

Tras la escisión, estos salientes complementarios pueden aparearse de nuevo para producir una **molécula circular hibridada con dos interrupciones en el esqueleto**. Esta es la especie circular que participa en el equilibrio dependiente de la temperatura:



La hibridación por sí sola no restablece los enlaces covalentes hidrolizados; el sellado covalente requeriría una etapa adicional de ligación.

6.6

La fracción de ADN lineal aumenta al aumentar la temperatura. Por tanto, el calentamiento favorece el sentido directo,



de modo que este sentido es **endotérmico**:

$$\boxed{\Delta H > 0}.$$

Más formalmente, si f es la fracción de moléculas lineales,

$$K = \frac{[\text{ADN lineal}]}{[\text{ADN circular}]} = \frac{f}{1-f}.$$

La gráfica muestra que K aumenta con la temperatura. La relación de van 't Hoff,

$$\frac{d \ln K}{dT} = \frac{\Delta H^\circ}{RT^2},$$

da entonces $\Delta H^\circ > 0$.

Desde el punto de vista físico, la apertura del círculo hibridado rompe el apareamiento y el apilamiento de las bases en su unión cohesiva. Esta conclusión se refiere a la **disociación de los extremos**, no a la hidrólisis inicial de los enlaces fosfodiéster.

6.7

Cla I produce salientes 5'-CG. El cierre de su unión forma **dos pares de bases G-C**.

De las dos secuencias candidatas para Taq I:

- $T \downarrow CGA$ produce los mismos salientes 5'-CG.
- $GAT \downarrow C$ produce salientes 3'-AT, que formarían dos pares A-T.

Por tanto, las curvas de temperatura idénticas permiten seleccionar, dentro del modelo del problema,



En efecto, esta secuencia de reconocimiento se encuentra dentro del sitio de Cla I:



Por consiguiente, ambas enzimas cortan los mismos enlaces en este sitio.

6.8

El sitio alternativo $GAT \downarrow C$ produciría extremos cohesivos AT. Su hibridación formaría dos pares A–T en lugar de dos pares G–C.

Los pares A–T tienen dos enlaces de hidrógeno cada uno, mientras que los pares G–C tienen tres. En la comparación que plantea el problema, la unión AT es menos estable y se disocia a una temperatura más baja.

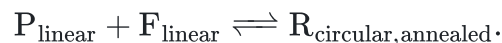
Por tanto, la curva solicitada debe describirse como una **curva creciente similar, aproximadamente sigmoideal, desplazada hacia la izquierda**:

- A una temperatura dada en la región de transición, el porcentaje de ADN lineal sería mayor.
- La temperatura a la que el 50% es lineal sería menor.

La información proporcionada no permite determinar el desplazamiento numérico.

6.9

Sea P el ADN abierto del fago, F el fragmento abierto y R el recombinante circular deseado que contiene uno de cada:



Cada molécula aporta dos extremos cohesivos compatibles. La formación del círculo recombinante produce **dos uniones cohesivas**, cada una de las cuales contiene dos pares G–C: en total, cuatro pares G–C recién formados.

El apareamiento y el apilamiento de las bases liberan calor, por lo que



No se libera agua en esta reacción de hibridación. Las interrupciones del esqueleto permanecen a menos que se lleve a cabo una etapa posterior de ligación covalente.

6.10

La combinación cualitativa buscada es

temperatura baja; concentración baja de ADN; fuerza iónica alta.

- **Temperatura baja:** La asociación de los extremos cohesivos es exotérmica, por lo que el enfriamiento favorece el recombinante asociado.
- **Concentración baja de ADN:** Después de que un extremo del fago se una a un extremo del fragmento, los dos extremos restantes quedan conectados dentro de la misma molécula combinada y pueden cerrarla formando un círculo. A concentraciones altas, pueden encontrarse,

en cambio, con otras moléculas de ADN y formar cadenas más largas. La dilución suprime estos encuentros intermoleculares adicionales en relación con el cierre intramolecular.

- **Fuerza iónica alta:** La sal, como el cloruro de sodio ($[Na^+] \cdot [Cl^-]$), apantalla la repulsión electrostática entre los esqueletos de fosfato con carga negativa y estabiliza los extremos cohesivos apareados.

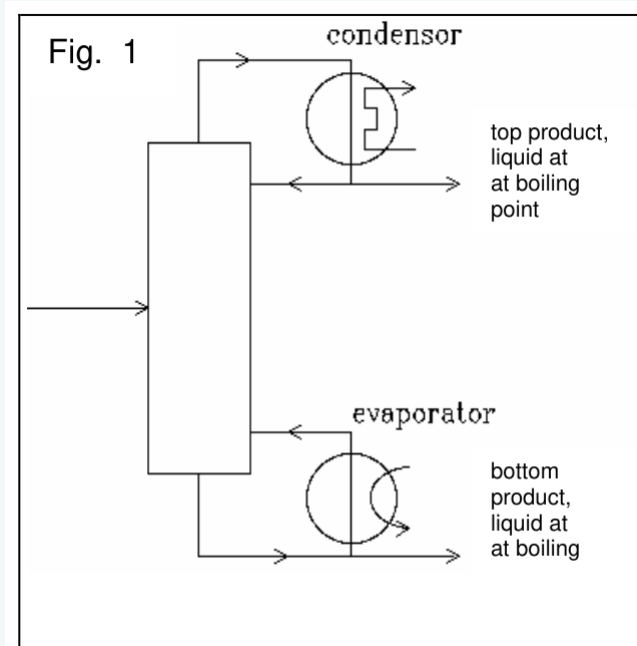
Por tanto, el argumento sobre la concentración debe incluir ambos extremos de cada molécula. Aplicar la ley de acción de masas únicamente a la primera asociación bimolecular pasaría por alto la formación de cadenas.

«Concentración baja» **no** significa dilución ilimitada: una dilución excesiva suprime el encuentro inicial entre el fago y el fragmento y favorece la autocircularización por separado. La condición útil es una dilución suficiente para suprimir la formación de multímeros, pero que siga permitiendo la asociación inicial.

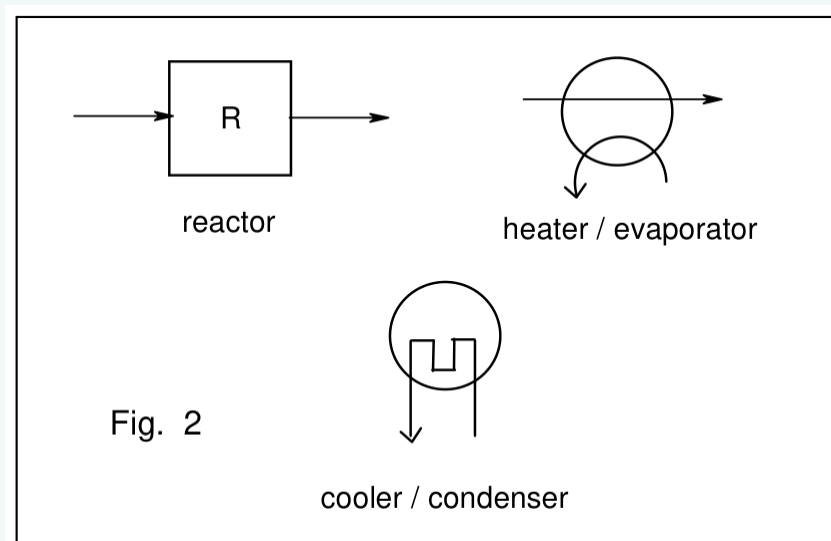
La solución se comprobó con la solución oficial.

Problema 7: Proceso continuo $A + 2 B \rightleftharpoons 2 C$: diagrama de flujo y balance de energía

La constante de equilibrio de la reacción $A(g) + 2 B(g) \rightleftharpoons 2 C(g)$ es $K_p = 10.0 \text{ MPa}^{-1}$. Las materias primas se suministran a 25°C y se calientan hasta 100°C , temperatura a la que se alcanza plenamente el equilibrio. Por debajo de 100°C , la velocidad de reacción es despreciable. Todo el proceso se lleva a cabo de forma continua en estado estacionario. Los puntos de ebullición a 0.1 MPa de A, B y C son 40°C , 80°C y 60°C , respectivamente. Los tres compuestos tienen el mismo calor de vaporización: $q \text{ J mol}^{-1}$. Las capacidades caloríficas de A, B y C pueden despreciarse. A continuación se muestra un esquema de una destilación (Fig. 1).



El calor total utilizado en cada una de las dos destilaciones es $3q \text{ J mol}^{-1}$ (de producto de cabeza). Además de las columnas de destilación (cada una con su propio evaporador y condensador), se dispone de los equipos mostrados en la Fig. 2.



7.1 Dibuje un diagrama de flujo del proceso en el que se indiquen todas las corrientes y en el que las materias primas se utilicen con la máxima eficiencia posible, empleando el menor número posible de equipos.

7.2 Exprese la constante de equilibrio en función del grado de conversión y de la presión total para el caso en que la alimentación al reactor sea estequiométrica. ¿Cuál es el valor del grado de conversión cuando la presión total es 0.100 MPa?

7.3 Numere todas las corrientes. Calcule la composición de cada corriente en mol s^{-1} para una velocidad de producción de 1 mol de C por segundo en las condiciones de la parte b.

7.4 ¿De qué manera pueden influir las condiciones de reacción en la composición de la mezcla que sale del reactor? (Consulte la pregunta b.)

7.5 El proceso requiere energía. Para las condiciones de b, explique dónde debe suministrarse energía en el diagrama de flujo dibujado en la parte a. Deduzca una expresión para la energía total necesaria.

Enunciado traducido del texto oficial en inglés.

Respuestas

- 7.1:** Combine los reactivos frescos y recirculados en un único evaporador, alimente el reactor con el vapor y, a continuación, separe la corriente de salida en dos columnas: primero obtenga A por cabeza; después obtenga C por cabeza a partir de la mezcla restante de B/C. Recircule todo el A y el B separados. Puede omitirse un condensador independiente a la salida del reactor si la primera columna admite alimentación en fase vapor.

• **7.2:**

$$K_p = \frac{\alpha^2(3 - \alpha)}{P(1 - \alpha)^3}, \quad \alpha = \frac{1}{3} = 33.3\%.$$

- **7.3:** En mol s^{-1} , la alimentación fresca es $0.500 \text{ A} + 1.00 \text{ B}$; la recirculación es $1.00 \text{ A} + 2.00 \text{ B}$; la alimentación al reactor es $1.50 \text{ A} + 3.00 \text{ B}$; la salida del reactor es $1.00 \text{ A} + 2.00 \text{ B} + 1.00 \text{ C}$. La tabla completa de corrientes numeradas aparece más abajo.
- **7.4:** Una mayor presión aumenta la conversión de equilibrio. El efecto de la temperatura depende de la entalpía de reacción, que no se especifica. Por debajo de 100°C , la composición queda prácticamente fijada debido a la velocidad de reacción despreciable.
- **7.5:** La vaporización requiere $4.50q \text{ J s}^{-1}$, y cada columna requiere $3.00q \text{ J s}^{-1}$:

$$\dot{Q}_{\text{vaporization+distillation}} = 10.5q \text{ J s}^{-1}.$$

La carga térmica adicional del reactor, con su signo, es

$$\dot{Q}_R = (0.500 \text{ mol s}^{-1}) \Delta_r H_g,$$

donde $\Delta_r H_g$ es la entalpía de la reacción en fase gaseosa tal como está escrita.

Solución

Los símbolos A, B y C representan compuestos no especificados. Sus nombres químicos y sus SMILES no pueden deducirse de los datos.

7.1 — Diagrama de flujo

A 0.100 MPa , el orden de volatilidad indicado por los puntos de ebullición es

$$\text{A } (40^\circ\text{C}) > \text{C } (60^\circ\text{C}) > \text{B } (80^\circ\text{C}).$$

Utilice la siguiente disposición, con los números de corriente que también se emplean en la parte 7.3:

1. Una el A líquido fresco, corriente **1**, y el B líquido fresco, corriente **2**, con las dos corrientes líquidas de recirculación **6** y **9**.
2. Haga pasar el líquido combinado, corriente **3**, por un único calentador/evaporador común. Su salida gaseosa, corriente **4**, entra en el reactor a 100°C .
3. Envíe la corriente de salida del reactor en equilibrio, corriente **5**, a la primera columna de destilación.
4. En la primera columna, obtenga A puro como producto líquido de cabeza, corriente **6**, y recírculo al punto de unión de las alimentaciones. Envíe el producto de fondo que contiene B y C, corriente **7**, a la segunda columna.
5. En la segunda columna, retire C líquido puro como producto de cabeza, corriente **8**, y recircule el B líquido puro, producto de fondo, como corriente **9**.

Por tanto, las temperaturas de salida de los líquidos puros son 40°C para el A recirculado, 60°C para el producto C y 80°C para el B recirculado.

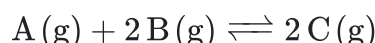
La recirculación completa permite un aprovechamiento global completo de las materias primas, pese a la conversión incompleta en cada paso por el reactor. Dos columnas convencionales con productos de cabeza y de fondo proporcionan la separación requerida del producto de punto de ebullición intermedio.

Para utilizar el menor número de unidades independientes, la corriente 5 puede entrar en la primera columna como vapor: el condensador integrado en ella proporciona la capacidad de condensación necesaria. Si se requiere una alimentación líquida a esa columna, inserte un enfriador/condensador entre el reactor y la primera columna. Su entrada y su salida tienen composiciones molares idénticas.

Separar primero A también permite reducir el calor necesario para la destilación, como se muestra en la parte 7.5.

7.2 — Conversión de equilibrio

Sea α la fracción del A entrante que se convierte. Para una alimentación estequiométrica al reactor que inicialmente contiene n_0 mol de A, $2n_0$ mol de B y nada de C,



da las cantidades de equilibrio

$$n_A = n_0(1 - \alpha), \quad n_B = 2n_0(1 - \alpha), \quad n_C = 2n_0\alpha.$$

El total es

$$n_{\text{tot}} = n_0(3 - \alpha).$$

En consecuencia,

$$p_A = P \frac{1 - \alpha}{3 - \alpha}, \quad p_B = P \frac{2(1 - \alpha)}{3 - \alpha}, \quad p_C = P \frac{2\alpha}{3 - \alpha}.$$

La sustitución en la expresión de equilibrio da

$$K_p = \frac{p_C^2}{p_A p_B^2} = \frac{\alpha^2(3 - \alpha)}{P(1 - \alpha)^3}.$$

A $P = 0.100 \text{ MPa}$,

$$K_p P = (10.0 \text{ MPa}^{-1})(0.100 \text{ MPa}) = 1.00.$$

Por tanto,

$$\begin{aligned} \alpha^2(3 - \alpha) &= (1 - \alpha)^3, \\ 3\alpha^2 - \alpha^3 &= 1 - 3\alpha + 3\alpha^2 - \alpha^3, \end{aligned}$$

y, por consiguiente,

$$\alpha = \frac{1}{3} = 33.3\%.$$

Las fracciones molares de equilibrio son $y_A = 1/4$, $y_B = 1/2$ y $y_C = 1/4$. Como comprobación,

$$K_p = \frac{(0.0250)^2}{(0.0250)(0.0500)^2} = 10.0 \text{ MPa}^{-1}.$$

7.3 — Balances de materia con corrientes numeradas

Producir 1.00 mol s^{-1} de C requiere una velocidad de avance de reacción

$$\dot{\xi} = \frac{\dot{n}_C}{2} = 0.500 \text{ mol s}^{-1}.$$

Como reacciona un tercio del A entrante,

$$\dot{n}_{A,\text{in}} = \frac{\dot{\xi}}{\alpha} = \frac{0.500}{1/3} = 1.50 \text{ mol s}^{-1},$$

y la alimentación estequiométrica contiene

$$\dot{n}_{B,\text{in}} = 3.00 \text{ mol s}^{-1}.$$

Por tanto, del reactor salen

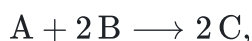
$$\begin{aligned}\dot{n}_{A,\text{out}} &= 1.50 - 0.500 = 1.00, \\ \dot{n}_{B,\text{out}} &= 3.00 - 2(0.500) = 2.00, \\ \dot{n}_{C,\text{out}} &= 2(0.500) = 1.00,\end{aligned}$$

todos ellos en mol s^{-1} .

La tabla completa de corrientes externas es:

Corriente	Descripción	A, mol s^{-1}	B, mol s^{-1}	C, mol s^{-1}
1	A líquido fresco	0.500	0	0
2	B líquido fresco	0	1.00	0
3	Alimentación líquida combinada al evaporador	1.50	3.00	0
4	Alimentación gaseosa al reactor	1.50	3.00	0
5	Salida del reactor a la primera columna	1.00	2.00	1.00
6	Producto de cabeza de la primera columna; recirculación de A	1.00	0	0
7	Producto de fondo de la primera columna a la segunda columna	0	2.00	1.00
8	Producto de cabeza de la segunda columna; C final	0	0	1.00
9	Producto de fondo de la segunda columna; recirculación de B	0	2.00	0

La alimentación fresca repone exactamente los reactivos consumidos. Así, el balance global de materia corresponde a



sin que se desechen reactivos.

7.4 — Influencia de las condiciones de reacción

Para la alimentación estequiométrica especificada,

$$K_p P = \frac{\alpha^2(3 - \alpha)}{(1 - \alpha)^3}.$$

El miembro derecho aumenta con α en el intervalo $0 < \alpha < 1$. Por tanto, a temperatura constante, aumentar la presión aumenta la conversión. Esto concuerda con la reducción de tres moléculas gaseosas de reactivos a dos moléculas gaseosas de producto.

La temperatura modifica K_p . La relación de van 't Hoff es

$$\frac{d \ln K_p}{dT} = \frac{\Delta_r H_g}{RT^2}.$$

En consecuencia:

- Si la reacción directa es endotérmica, aumentar la temperatura aumenta la conversión de equilibrio.
- Si es exotérmica, disminuir la temperatura aumenta la conversión de equilibrio.

No se proporciona la entalpía de reacción, por lo que no puede determinarse cuál de estos casos se aplica. Además, por debajo de 100 °C la reacción es tan lenta que resulta despreciable: enfriar la corriente de salida conserva su composición durante la separación.

Modificar la proporción de reactivos también modifica la composición de equilibrio; un exceso de uno de los reactivos generalmente aumenta la conversión fraccionaria del otro. Un catalizador o un tiempo de residencia adicional no pueden modificar la composición final de equilibrio una vez que se ha alcanzado el equilibrio.

7.5 — Necesidades energéticas

Sea el calor latente molar

$$L = q \text{ J mol}^{-1}.$$

Como se desprecian las capacidades caloríficas, no hay contribución de calor sensible al elevar la temperatura de las alimentaciones hasta 100 °C.

El evaporador común vaporiza todos los reactivos frescos y recirculados:

$$\dot{Q}_E = (1.50 + 3.00) \text{ mol s}^{-1} L = \boxed{4.50q \text{ J s}^{-1}}.$$

La primera columna produce 1.00 mol s⁻¹ de A por cabeza, por lo que su rehervidor requiere

$$\dot{Q}_{D1} = (1.00 \text{ mol s}^{-1})(3L) = \boxed{3.00q \text{ J s}^{-1}}.$$

La segunda columna produce 1.00 mol s⁻¹ de C por cabeza:

$$\dot{Q}_{D2} = \boxed{3.00q \text{ J s}^{-1}}.$$

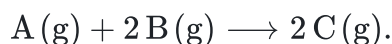
Por tanto, las cargas térmicas especificadas para la vaporización y la destilación suman

$$\dot{Q}_{\text{physical}} = (4.50 + 3.00 + 3.00)q = \boxed{10.5q \text{ J s}^{-1}}.$$

De forma equivalente, estas operaciones requieren 10.5q J por mol de C.

El orden alternativo de separación —obtener primero A + C por cabeza y separarlos después— tendría caudales de cabeza de 2.00 y 1.00 mol s⁻¹. Sus cargas térmicas de destilación sumarían 9.00q, frente a 6.00q J s⁻¹ para el orden elegido.

El reactor también debe mantenerse a 100 °C. Definamos $\Delta_r H_g$ como la entalpía molar de



Su necesidad de calor, con su signo, es

$$\dot{Q}_R = \dot{\xi} \Delta_r H_g = (0.500 \text{ mol s}^{-1}) \Delta_r H_g.$$

La suma algebraica de las cargas térmicas del evaporador, los rehervidores y el reactor es, por tanto,

$$\dot{Q}_E + \dot{Q}_{D1} + \dot{Q}_{D2} + \dot{Q}_R = 10.5q \text{ J s}^{-1} + (0.500 \text{ mol s}^{-1})\Delta_r H_g.$$

Una reacción endotérmica requiere calor adicional en el reactor; una reacción exotérmica requiere extraer calor de él. Sin recuperación de calor, la demanda total positiva de calentamiento es

$$\dot{Q}_{\text{heating}} = 10.5q \text{ J s}^{-1} + \max[0, (0.500 \text{ mol s}^{-1})\Delta_r H_g].$$

Para comprobar el balance de energía, la salida del reactor contiene 4.00 mol s^{-1} de vapor. En la disposición con alimentación en fase vapor, el condensador de la primera columna evacua $7.00q \text{ J s}^{-1}$: $4.00q$ procedentes de la condensación de esa alimentación más los $3.00q$ aportados por su rehervidor. El segundo condensador evacua $3.00q \text{ J s}^{-1}$. Un condensador independiente del efluente repartiría los primeros $7.00q$ en $4.00q + 3.00q$, sin modificar el total.

Tras restar el calor extraído por los condensadores, el intercambio neto global de calor es, en consecuencia,

$$\dot{Q}_{\text{net}} = 0.500q \text{ J s}^{-1} + (0.500 \text{ mol s}^{-1})\Delta_r H_g.$$

La solución se comprobó con la solución oficial.