

Efeitos Isotópicos

Os chamados *efeitos isotópicos* constituem instrumentos importantes para o esclarecimento de mecanismos de reações orgânicas. De maneira geral, a metodologia envolve a **substituição de um ou vários átomos do reagente por um isótopo**.

Nos **métodos cinéticos** estuda-se o efeito da substituição isotópica sobre a velocidade de reação.

Na maioria dos casos estudam-se reações que envolvam **quebra da ligação** ou a **formação da ligação** de um isótopo. Isótopos muito usados em química orgânica são os de **hidrogênio** (D e T) e de **carbono** (^{13}C e ^{14}C). Para aplicações mais específicas podem ser utilizados ^{17}O , ^{18}O , ^{19}F , ^{35}S , ^{15}N .

Nos **métodos não cinéticos** utiliza-se a **marcação isotópica** no reagente (ou num dos reagentes) para poder seguir o "**destino**" de um certo átomo.

Métodos não-Cinéticos: Marcação Isotópica

Neste método, o isótopo é usado como um tipo de **rótulo** para poder identificar a posição exata onde um certo átomo fica numa reação.

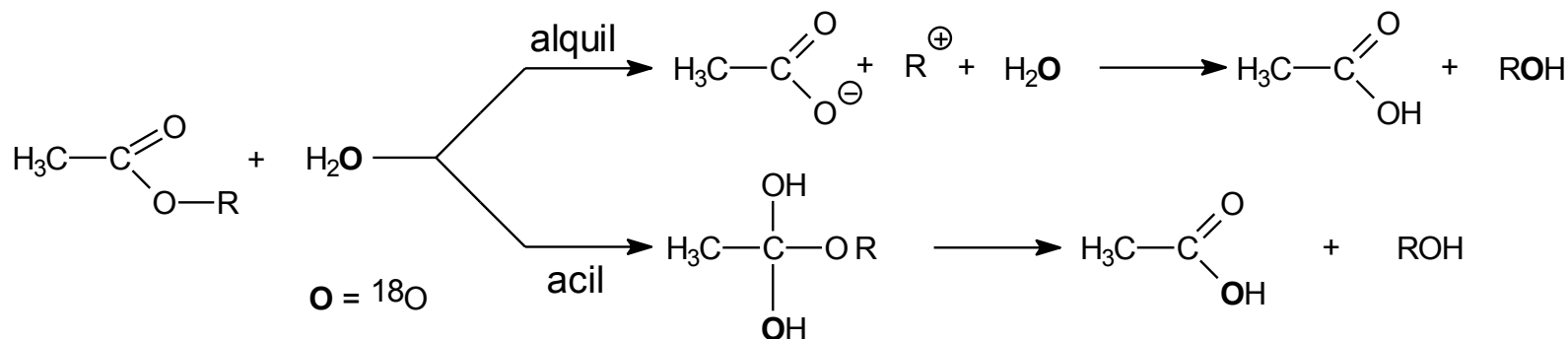
Este método foi muito utilizado antigamente para o esclarecimento de mecanismos de reações, onde usou-se por ex. ^{14}C e T para poder saber o destino de um certo átomo durante uma transformação. A presença destes átomos pode facilmente ser detectada por sua radioatividade.

Rotulação com ^{14}C ainda está sendo muito usada em estudos farmacológicos e bioquímicos do metabolismo de drogas *in vivo* e *in vitro*.

O ^{14}C pode ser, hoje em dia convenientemente substituído pelo ^{13}C o qual pode ser identificado por RMN.

Distinção entre a clivagem alquil e acil na hidrólise de ésteres

Executando-se a hidrólise em água contendo ^{18}O , é possível indicar o tipo de clivagem que ocorre (**acil ou alquil**) pelo destino do átomo de ^{18}O , ou seja determinando “a onde” se encontra o oxigênio rotulado, no ácido ou no álcool.



Qual resultado você espera no caso da hidrólise do éster em meio ácido ou básico diluído?

Uma alternativa para o método exposto acima é o uso de um éster rotulado com ^{18}O na hidrólise. Formule a reação neste caso e explique o resultado esperado. Qual dos dois métodos você acha mais fácil?

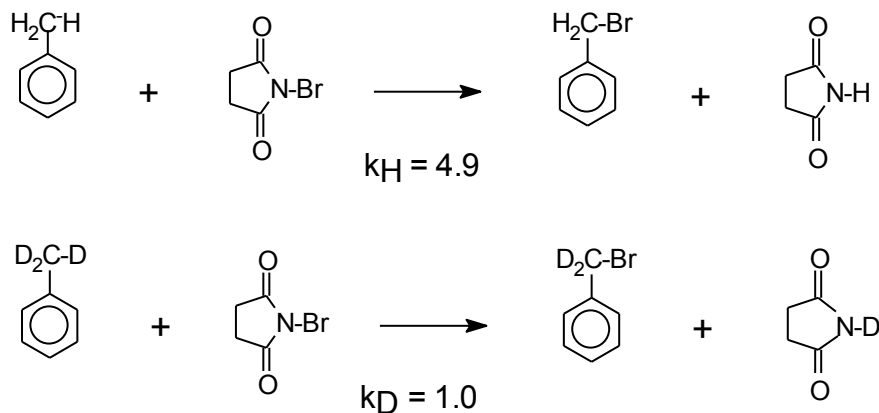
Métodos Cinéticos: Efeitos Isotópicos Primários

Efeitos isotópicos primários podem ser observados quando uma reação envolve a **quebra** ou a **formação** da ligação de um átomo que foi substituído por seu isótopo. Para obter o efeito isotópico determina-se a velocidade da reação com o reagente não marcado (p.e. com H, ^{12}C , ^{16}O) (constante de velocidade k_{H} , etc.) e a compara com a velocidade da reação do reagente marcado isotopicamente (p.e. com D, T, ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O) (constante de velocidade k_{D} , etc.). O efeito isotópico é definido como o quociente das constantes de velocidade:

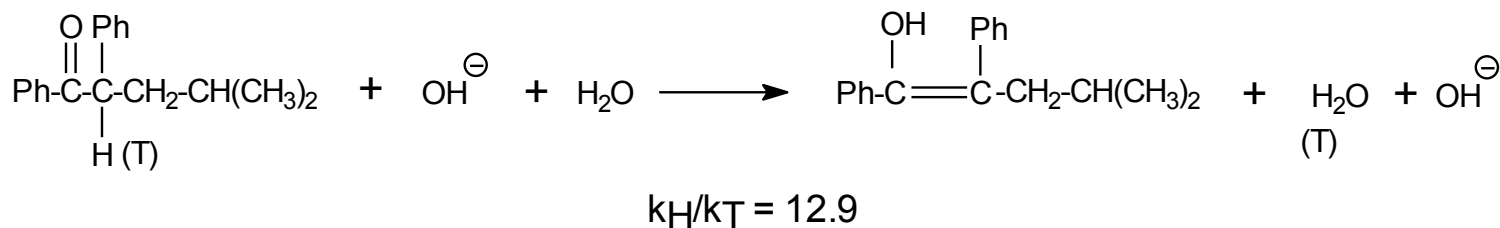
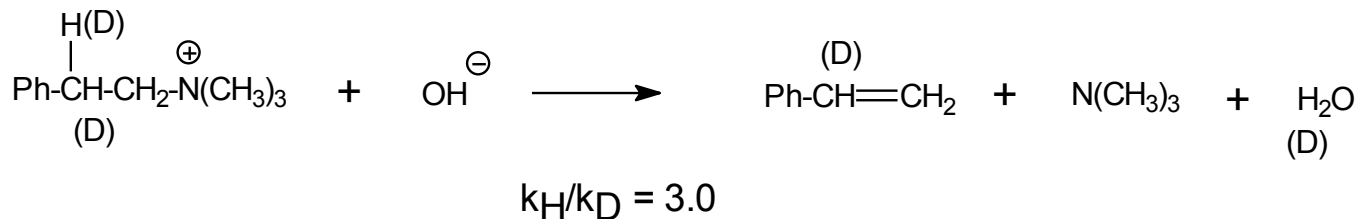
$$\text{EI} = k_{\text{H}}/k_{\text{D}}.$$

A maior parte dos estudos trata do efeito isotópico na substituição de hidrogênio (^1H) por seus isótopos deutério (D) e trítio (T).

A seguir alguns exemplos de reações onde observa-se um efeito isotópico na substituição de H por D ou T:



A velocidade da reação do tolueno (H₃-metilbenzeno) com a N-bromosuccinimida é 4.9 vezes mais rápida do que a reação do derivado deuterado no grupo metila (D₃-metilbenzeno) nas mesmas condições reacionais. O efeito isotópico desta reação é então: $k_H/k_D = 4.9$.



A observação de um efeito isotópico indica que no passo limitante das reações ocorre a clivagem (ou a formação) da ligação C-H ou C-D (C-T).

Efeito Isotópico Primário

Base Física do Efeito Isotópico Primário

Em primeiro instante parece surpreendente a observação de um efeito isotópico, já que os isótopos têm características químicas idênticas e diferem somente na massa atômica.

A seguir vamos tratar o EI no exemplo da substituição de H por D. Deutério, apesar de quimicamente idêntico ao hidrogênio, tem uma massa atômica duas vezes maior que o H. Com isso, a **força da ligação C-D é maior** que a da **ligação C-H**. A diferença na energia de ligação se deve ao fato que a ligação C-D possui uma **energia de vibração zero** mais baixa que a ligação C-H.

Mas por que isso?

A **energia de vibração zero** depende da **frequência da vibração** e esta da **constante de força** da vibração e da **massa reduzida m**:

$$E_0 = \frac{1}{2} h \nu = \frac{h}{4\pi} \sqrt{\frac{K(m_1 + m_2)}{m_1 m_2}}$$
$$\text{com: } \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} ; E_0 = \frac{h}{4\pi} \sqrt{\frac{K}{\mu}}$$

A massa reduzida de uma ligação C-D é maior que a de uma ligação C-H (m_1 massa atômica de C, m_2 massa de H ou de D). A energia de vibração zero E_0 é **menor** para a ligação C-D que para a ligação C-H; energia de dissociação da ligação C-D (D_{C-D}) **maior** que a energia de dissociação da ligação C-H (D_{C-H}).₆

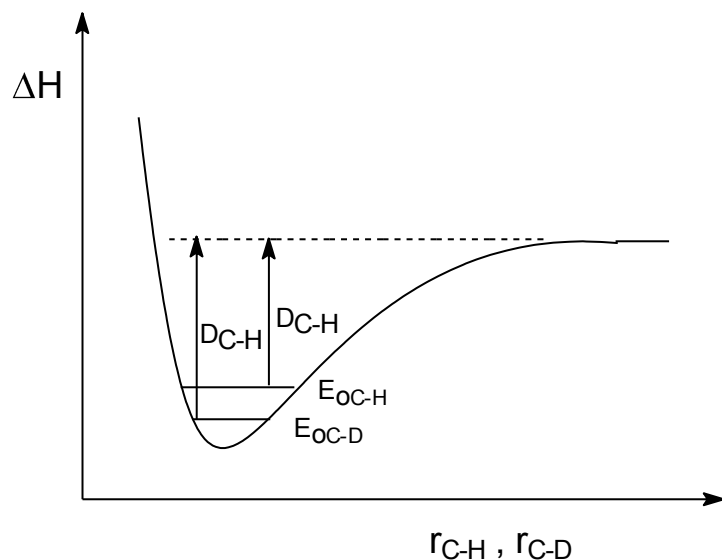


Diagrama de energia potencial para ligação C-H e C-D

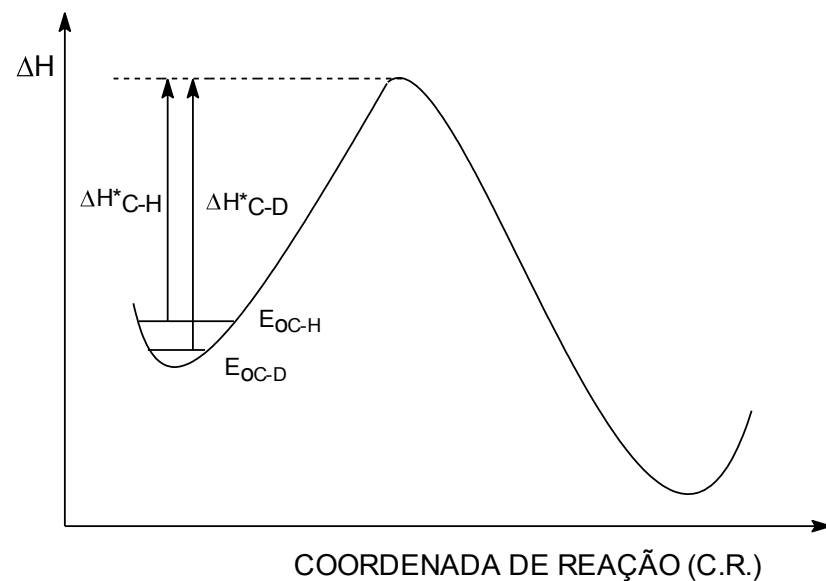
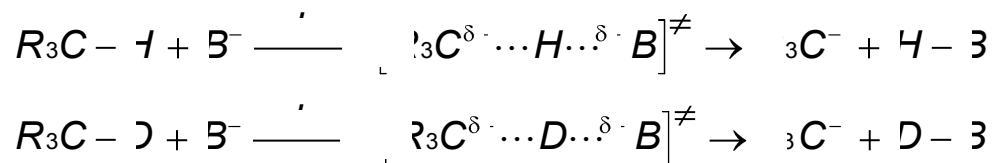


Diagrama de energia potencial para a clivagem da ligação C-D e C-H.

A energia de ativação para a clivagem da ligação C-D é mais alta do que a para clivagem da ligação C-H

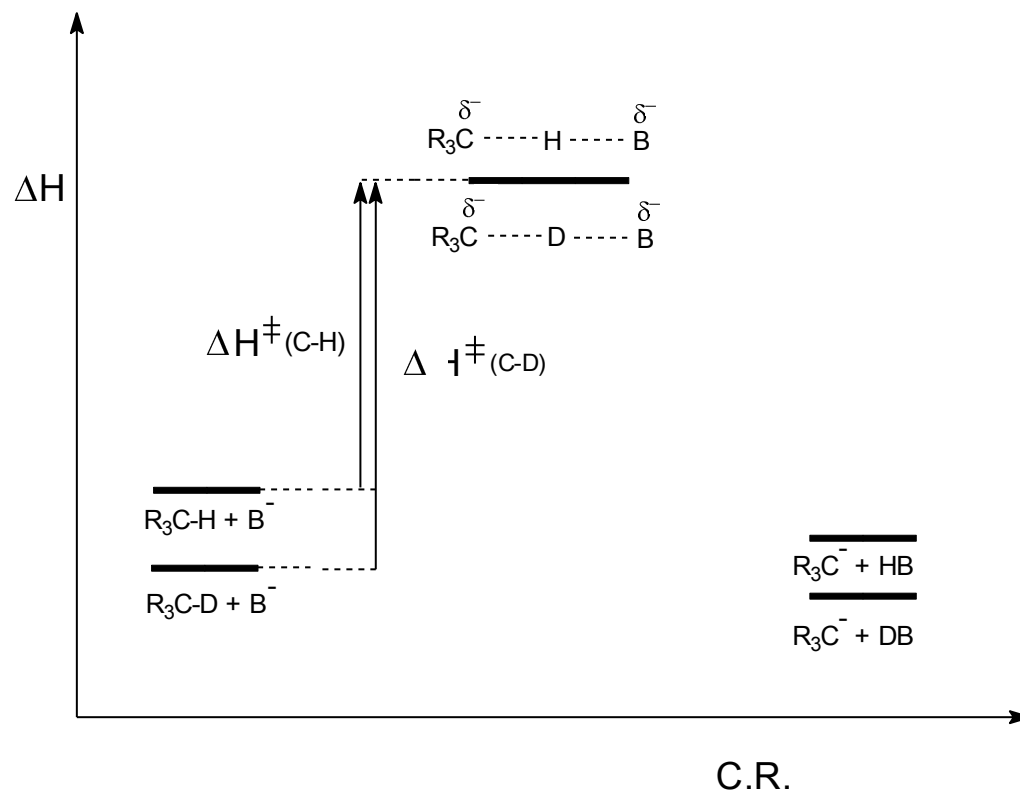
No diagrama acima, a energia do estado de transição foi considerada igual para os dois processos, uma suposição que requer uma explicação mais detalhada.

Abstração de um próton (deutério) de uma ligação C-H (C-D) por uma base:



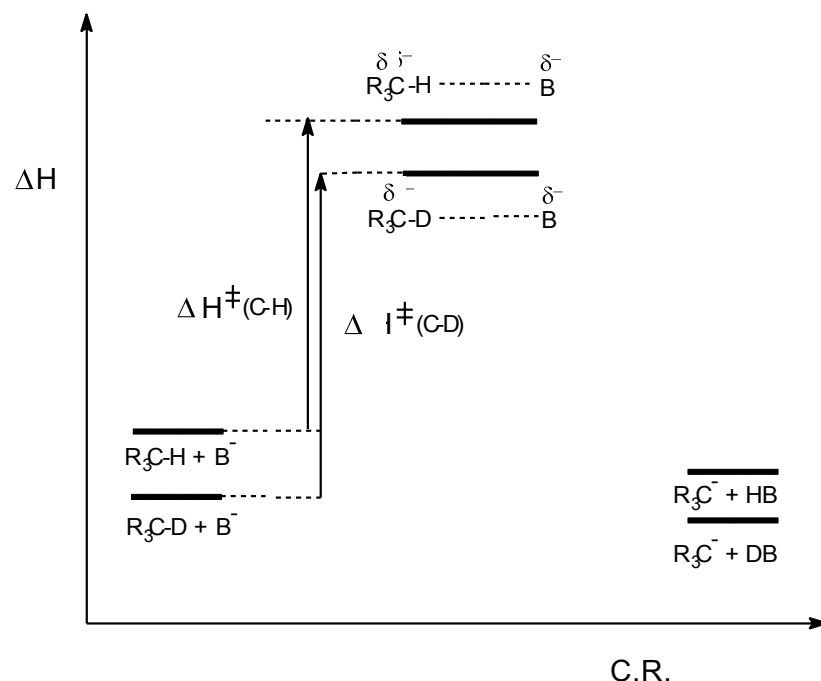
- Os **estados de transição** acima foram formulados como **simétricos**, ou seja, a **transferência do H (D)** do carbono para a base (B) tem **ocorrido somente pela metade**.
- **H, ou D**, encontra-se no **centro de massa** de uma vibração C -- H(D) -- B, por isso, a **energia de vibração zero (E_0)** não depende da massa do H ou D (a massa atômica de H ou D não vai contribuir no cálculo da massa reduzida).
- A **energia do estado de transição** é idêntica para os dois casos (H e D), entretanto, a **energia de ativação** para a abstração de um próton é **mais baixa** do que a energia de ativação para a abstração de um deutério.
- A **velocidade de reação** é mais **alta** para a **abstração de H** do que a para a abstração de D.

Espera-se observar um EI expresso por k_H/k_D .



Transferência de Próton (Deutério) num Estado de Transição Simétrico:

O H (D) é transferido parcialmente ("...na metade do caminho") para a base. Observa-se um **El máximo**; *maior diferença entre as energias de ativação*; *maior diferença* entre as *constantes de velocidade* k_H e k_D ; k_H/k_D alto

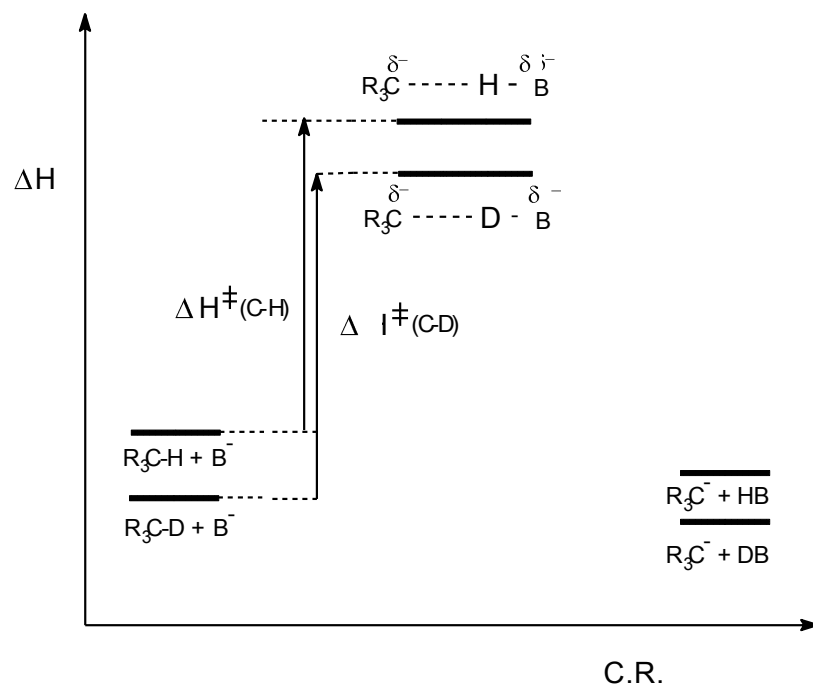


Transferência de Próton (Deutério) num Estado de Transição Precoces:

O H (D) é *pouco transferido* para a base no estado de transição. A *ligação C-H está quase completamente intacta*.

A *diferença* das energias de ativação é *baixa*;

$$k_H/k_D \sim 1.$$

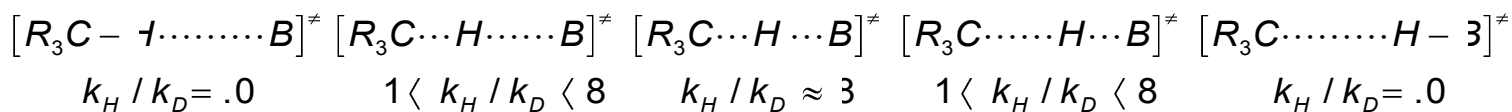


Transferência de Próton (Deutério) num Estado de Transição Tardio:

O H (D) é *quase completamente transferido* para a base no estado de transição. A ligação C-H está *quase completamente quebrada*.

A *diferença* das energias de ativação é *baixa*; $k_H/k_D \sim 1$.

O EI esperado é **máximo** para um **estado de transição simétrico**, ao passo que, um **EI menor** deve ser observado para um **estado de transição precoce ou tardio**; em casos **extremos** este pode não mais ser observado ($k_H/k_D = 1.0$):



O efeito isotópico máximo teórico pode ser calculado pela equação abaixo

$$\Delta\Delta E_{H/D}^\ddagger = E_0^\ddagger - E_0 = E_0(C-D) - E_0(C-H) = \frac{h\nu_C}{2}(\nu_{C-H} + \nu_{C-D})$$

Da diferença máxima de energia de ativação $\Delta\Delta H^\ddagger$ **obtem-se o quociente k_H/k_D** ; este valor depende da temperatura.

C-H	k_H/k_D	6,9
C-H	k_H/k_T	16
C-C	k_{12C}/k_{14C}	1,10
C-O	k_{16O}/k_{18O}	1,06
C-S	k_{32S}/k_{35S}	1,015

Valores de efeitos isotópicos em diferentes temperaturas:

LIGAÇÃO	ΔE_0 (cal)	TEMP. (°C)	k_H/k_D	TEMP. (°C)	k_H/k_D
C-H	1100 – 1200	0	8.3	25	6.9
		100	4.7	200	3.4
		300	2.7	500	2.1
N-H	~ 1270	0	10.3	25	8.5
		100	5.5	200	3.9
		300	3.0	500	2.2
O-H	~ 1400	0	12.6	25	10.6
		100	6.6	200	4.4
		300	3.4	500	2.5

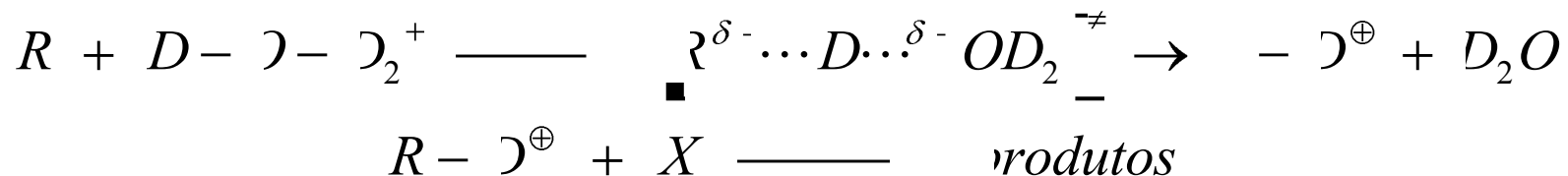
Efeitos Isotópicos do Solvente

- Estes efeitos isotópicos podem ser observados quando um solvente **prótico** é substituído por um solvente contendo **deutério** (ou trítio).
- De maneira geral, compara-se a velocidade de uma reação em H_2O (ou, menos freqüentemente, em ROH) com a velocidade em D_2O (ou ROD) sob condições idênticas.
- A metodologia limita-se ao estudo de reações nas quais ocorre uma **transferência de próton** em algum passo.

Pode-se ter duas situações:

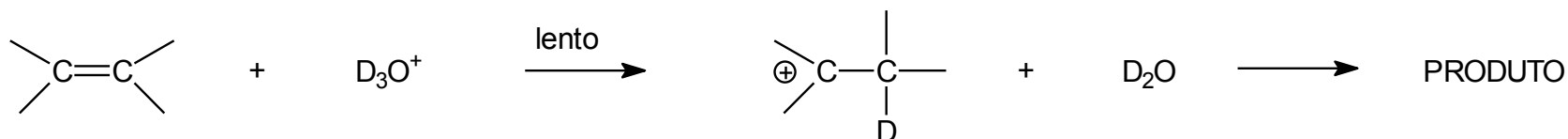
- (i) a transferência de próton ocorre **no passo limitante**;
- (ii) a transferência de próton ocorre num **pré-equilíbrio rápido**.

(i) Protonação no Passo Limitante



- Como a clivagem da ligação O-H ou O-D ocorre no *passo limitante* espera-se observar um *efeito isotópico primário*.
- No caso de *efeitos isotópicos do solvente* observa-se comumente valores de k_H/k_D entre 2.0 e 8.0.

Exemplo: Adição Eletrofílica a Ligação C=C



$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2 - 4$$

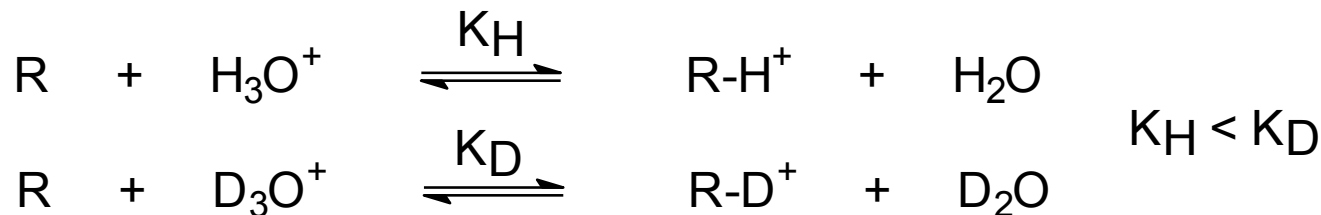
- A observação de um efeito isotópico do solvente nesta reação de adição de água catalisada por ácido a alcenos, indica a ***protonação do reagente como o passo lento***.
- Da magnitude do efeito pode-se tirar uma conclusão com respeito à estrutura do estado de transição.

(ii) Protonação num Pré-Equilíbrio Rápido



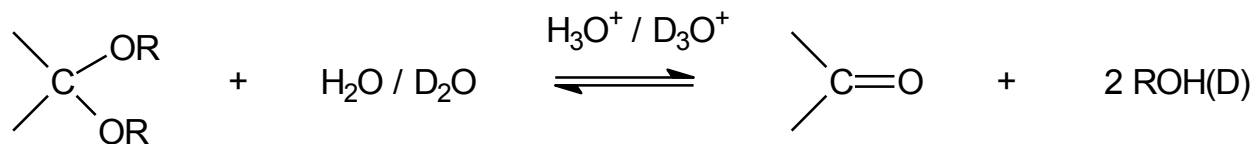
- Neste caso, a transferência de próton ocorre num passo rápido e as reações subsequentes são mais lentas e determinantes da velocidade de reação.
- Isso ocorre principalmente quando o próton é transferido de um hetero-átomo para outro (entre O, S, N). Tais reações são extremamente rápidas, "**controladas por difusão**".
- Nestas reações se observa um *efeito isotópico de solvente inverso*.
- A reação ocorre *mais rapidamente no solvente deuterado* do que no solvente prótico.
- D₂O possui um pK_a mais baixo do que H₂O, ou seja, água deuterada é mais dissociada do que água normal

A *maior acidez de D_3O^+* significa que o *equilíbrio de protonação* de um certo composto está *mais deslocado para a direita com D_3O^+* do que com H_3O^+ :



- Com isso, a concentração do reagente protonado, o qual vai reagir subsequentemente, é mais alta em D_2O do que em H_2O .
- Consequentemente, a reação vai prosseguir mais rapidamente no solvente deuterado, o que leva a observação de um EI do ***solvente inverso***.

Exemplo: Hidrólise de Cetais e Acetais



$$k_{\text{D}}/k_{\text{H}} = 2 \text{ a } 3 \text{ (efeito inverso)}$$

- Em resumo podemos constatar que através do *efeito isotópico do solvente* pode-se decidir se numa reação a **transferência de próton** ocorre no **passo limitante** ou em um **equilíbrio rápido**.
- A observação de um *EI normal* ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} > 1.0$) indica uma transferência de próton no passo lento;
- um *EI inverso* ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} < 1.0$ ou $k_{\text{D}}/k_{\text{H}} > 1.0$) indica a protonação em um pre-equilíbrio rápido.

Efeitos Isotópicos Secundários

Em alguns casos pode-se observar um efeito isotópico embora a reação **não envolva a clivagem de uma ligação com o isótopo**.

Estes efeitos são **somente observados** na substituição de **hidrogênio por deutério ou trítio**, e somente em casos onde um (ou mais) H foi substituído por deutério ou trítio **na vizinhança do centro reacional**.

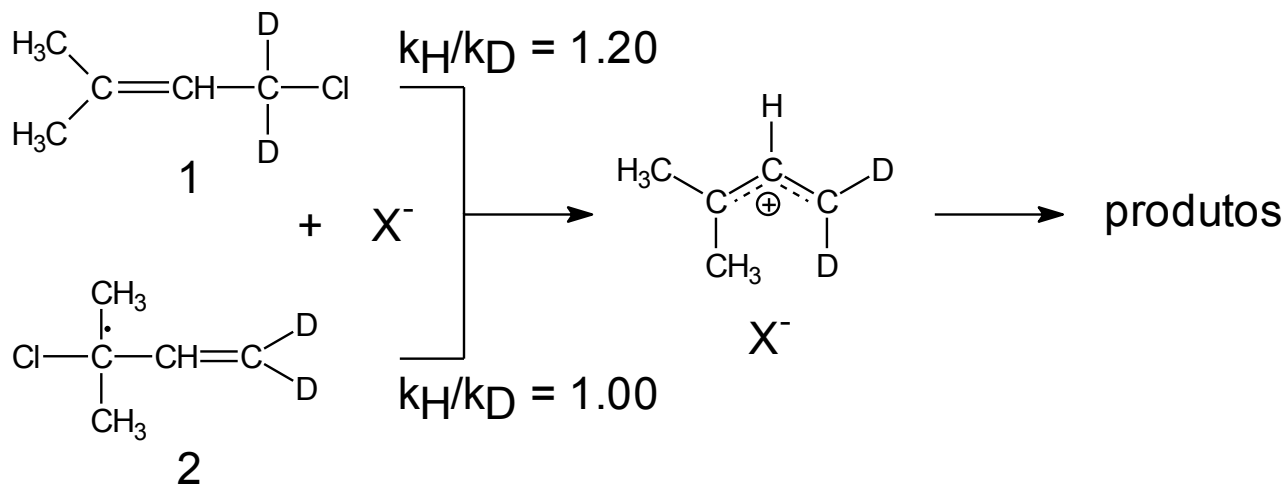
Estes efeitos são **menores** do que os EI primários, e geralmente **k_H/k_D está na ordem de 1.0 a 2.0**.

A seguir vamos conhecer **dois casos** nos quais pode-se observar um efeito isotópico secundário: Efeitos isotópicos secundários devido à **re-hibridização** e a **hiperconjugação**.

Re-Hibridização no Carbono que Contém o Isótopo

Um efeito isotópico secundário pode ser observado em reações cujos **estados de transição** do **passo limitante** envolvem uma **mudança de hibridização** no carbono substituído por deutério.

Exemplo: Substituição Nucleofílica Alílica:



Ambas as reações ocorrem pelo mecanismo S_N1 .

Reação de **1**: **re-hibridização de sp^3 para sp^2** no carbono com deutério para a formação do carbocátion.

Reação de **2**: hibridização no carbono contendo deutério permanece sp^2 .

Explicação para a Observação de um Efeito Isotópico Secundário na Re-hibridização:

No exemplo 1 acima ocorre uma **mudança de hibridização** no carbono que contém deutério no estado de transição do passo limitante, observa-se um efeito isotópico, apesar de pequeno (geralmente entre 1.0 e 2.0).

Na **mudança de hibridização sp^3** , (ângulo de ligação de $109,4^\circ$) para **sp^2** (ângulo de ligação de 120°), o **grau de liberdade de vibração da ligação C-H é aumentado** devido ao aumento do ângulo. Este efeito causa uma **maior facilidade para vibrações de dobramentos da ligação C-H**, diminuindo desta maneira a **energia zero de vibração (E_0)** da ligação $C(sp^2)-H$.

Como a **ligação C-D é mais curta que a ligação C-H**, a **amplitude de vibração da ligação C-D é menor**. Por isso, a **diminuição de E_0** na mudança de hibridização de sp^3 para sp^2 vai ser **maior no caso de uma ligação C-H do que numa ligação C-D**.

A consequência disso é que os níveis de energia (E_0) das ligações C-H e C-D vão ficar **mais próximos num carbono com hibridização sp^2** do que num carbono com hibridização **sp^3** . conforme exposto na **Figura 1**.

Re-hibridização de sp^3 para sp^2

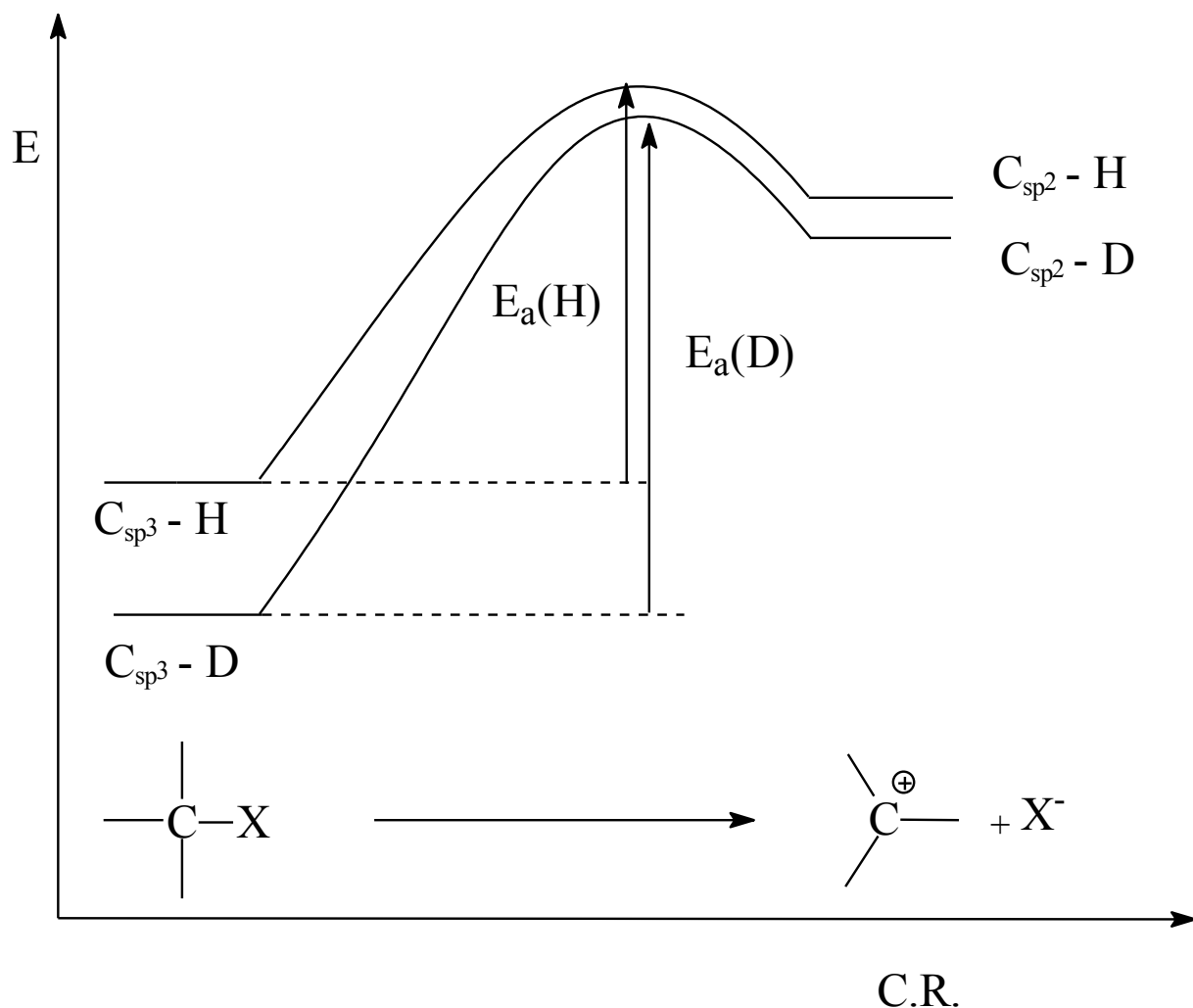


Figura 1: Diagrama de Energia de uma Reação que Envolve a Mudança de Hibridização **de sp^3 para sp^2** em Carbonos com Ligações C-H e C-D:

$$E_a(H) < E_a(D)$$

Como no **estado de transição** a **re-hibridização** já ocorreu **parcialmente**, o exposto acima se aplica também para as **energias relativas dos estados de transição**.

A consequência final disso é que a **energia de ativação** para um processo que envolve a **mudança de hibridização de sp^3 para sp^2** vai ser **menor** no caso de um **carbono substituído com hidrogênio (C-H)** do que para um **substituído com deutério (C-D)**.

Ou seja, a **reação com C-H** vai ser **mais rápida** do que a **reação com C-D**, conforme mostrado na **Figura 1**.

Observação de um **efeito isotópico secundário normal**, causado pela **re-hibridização sp^3 para sp^2** ($1.0 < k_H/k_D < 2.0$).

Re-hibridização de sp^2 para sp^3

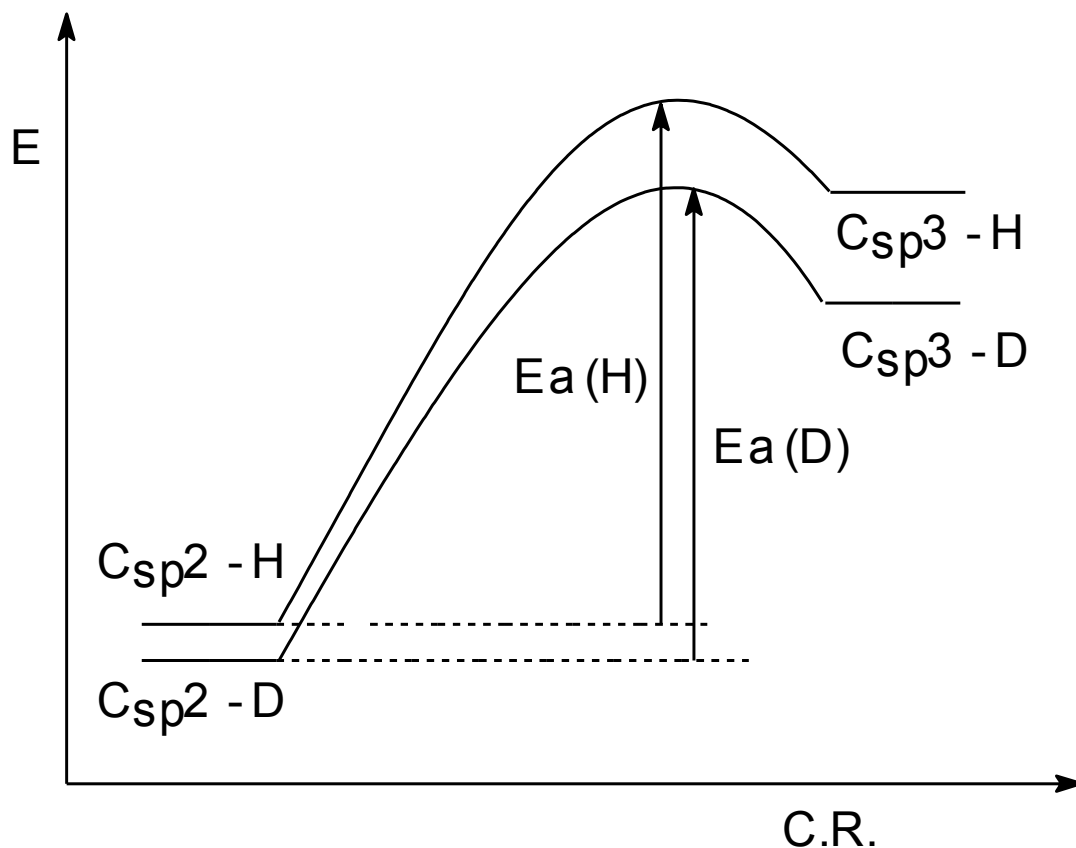


Figura 2: Diagrama de Energia de uma Reação que Envolve a Mudança de Hibridização de sp^2 para sp^3 em Carbonos com Ligações C-H e C-D.

$$E_a(H) > E_a(D)$$

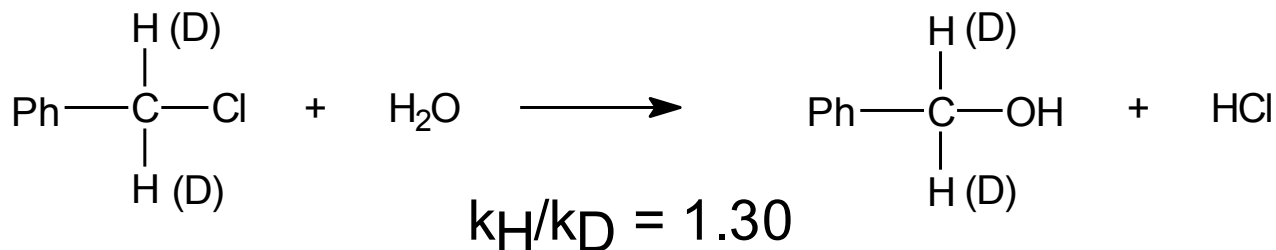
O **efeito isotópico**, expresso por k_H/k_D vai ser **menor que um**, o que constitui um **efeito isotópico secundário inverso**.

Observam-se geralmente **valores entre 0.87 e 1.0**.

Efeitos isotópicos secundários podem ser observados nos casos onde ocorre uma **re-hibridização no carbono substituído por deutério**.

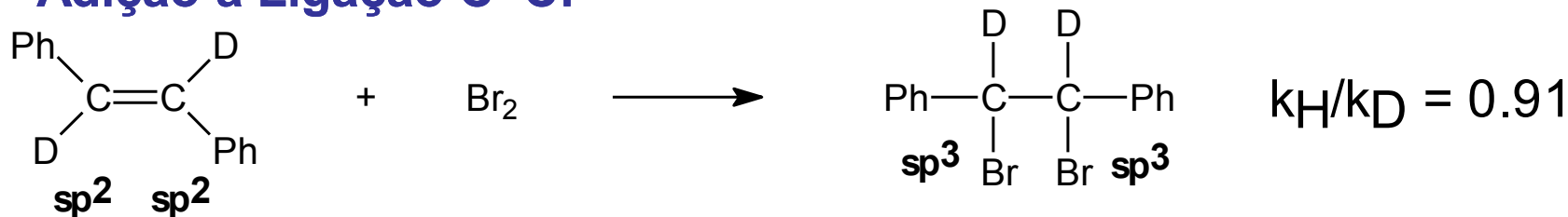
- Estes EI são também chamados de **efeitos isotópicos secundários α** , porque a **substituição** isotópica foi feita **no carbono onde ocorre a reação**.
- Quando ocorre a **mudança de hibridização de sp^3 para sp^2** observam-se EI's de **$1.0 < k_H/k_D < 2.0$** , ou seja um **efeito isotópico secundário normal**.
- Quando ocorre a **mudança de hibridização de sp^2 para sp^3** observam-se EI's de **$0.87 < k_H/k_D < 1.0$** , ou seja um **efeito isotópico secundário inverso**.
- A partir da **magnitude do EI** pode-se tirar uma conclusão com respeito ao **grau de re-hibridização** ocorrido no estado de transição, ou seja, identificar um T.S. **precoce** ou **tardio**.

Substituição Nucleofílica S_N1:



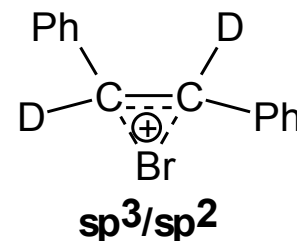
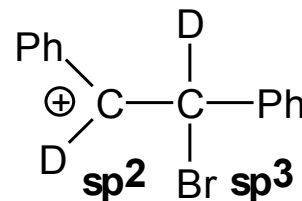
A observação de um efeito **isotópico secundário normal** nesta reação indica uma **mudança de hibridização de sp³ para sp²** no estado de transição do passo limitante. Este fato está de acordo com o mecanismo **S_N1**.

Adição a Ligação C=C:

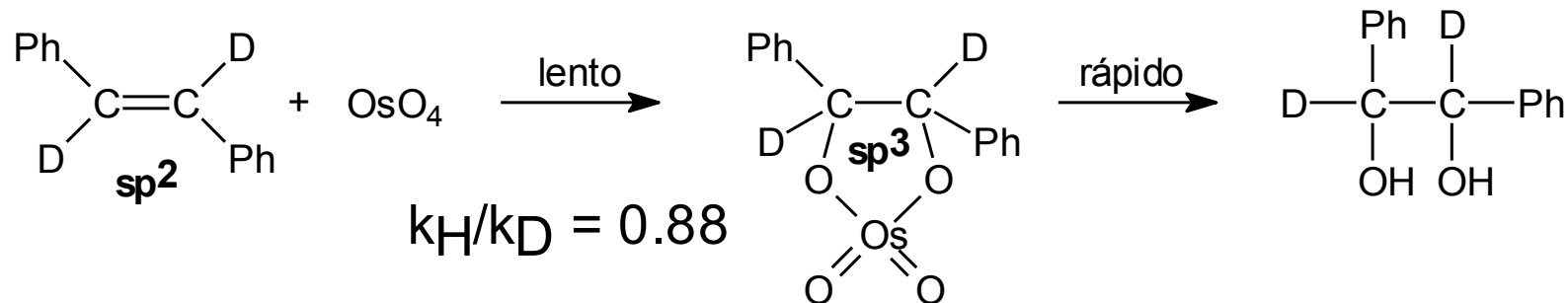


Possíveis Intermediários:

Ocorre obviamente uma **re-hibridização de sp² para sp³**, suportado pelo **EI secundário inverso** observado; de acordo com ambos os possíveis intermediários mostrados, indicando que a adição é o passo lento da reação.

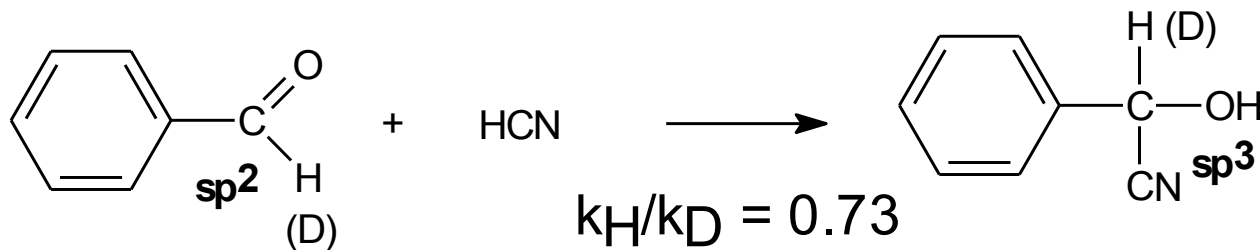


Formação de glicol com tetróxido de ósmio



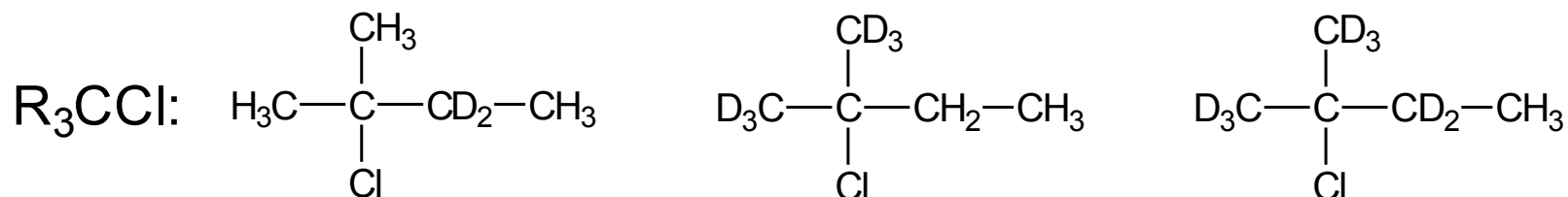
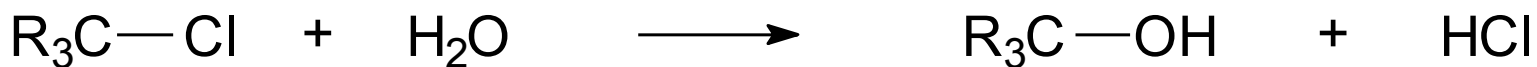
El de 0.88 observado indica a adição do tetróxido à olefina, como **etapa lenta**. O **menor valor**, comparado com a adição de bromo, pode ser indicativo de um **estado de transição mais tardio** na adição de OsO_4 (maior mudança de hibridização).

Adição Nucleofílica a Compostos Carbonílicos



Na adição de HCN a benzaldeído observa-se um **El secundário inverso**, em acordo com uma **re-hibridização de sp^2 para sp^3** no passo limitante. O **valor baixo** do EI indica um **estado de transição tardio**.

Efeito Isotópico Secundário Devido a Hiperconjugação



$$k_H/k_D : \quad \quad \quad 1.40 \quad \quad \quad 1.78 \quad \quad \quad 2.34$$

Uma segunda condição pela qual pode-se observar efeito isotópico secundário é no caso onde um **intermediário de reação pode ser estabilizado por hiperconjugação**.

Hidrólise de diferentes haletos terciários, com átomos de deutério no carbono vizinho (carbono β) ao carbono contendo o haleto.

Reagentes com **deutério reagem mais lentamente** do que os análogos com hidrogênio. O **efeito é aditivo**, ou seja, com mais deutérios nos carbonos β , a velocidade fica menor, ou seja o EI é maior.

Não ocorre a quebra de uma ligação C-H(D) e nem **re-hibridização** do carbono contendo o isótopo. Porém, no carbono do centro reacional ocorre a formação de um carbocátion no passo limitante da reação.

Hiperconjugação:

O conceito de hiperconjugação é usado para explicar a maior estabilidade de carbocátions mais substituídos. Imagina-se que esta estabilização é causada pela **transferência parcial dos elétrons da ligação C-H (do carbono vizinho ao carbocátion) para o orbital p vazio do carbocátion**. Desta maneira ocorre uma diminuição da carga positiva no carbono, o que contribui para uma maior estabilização.



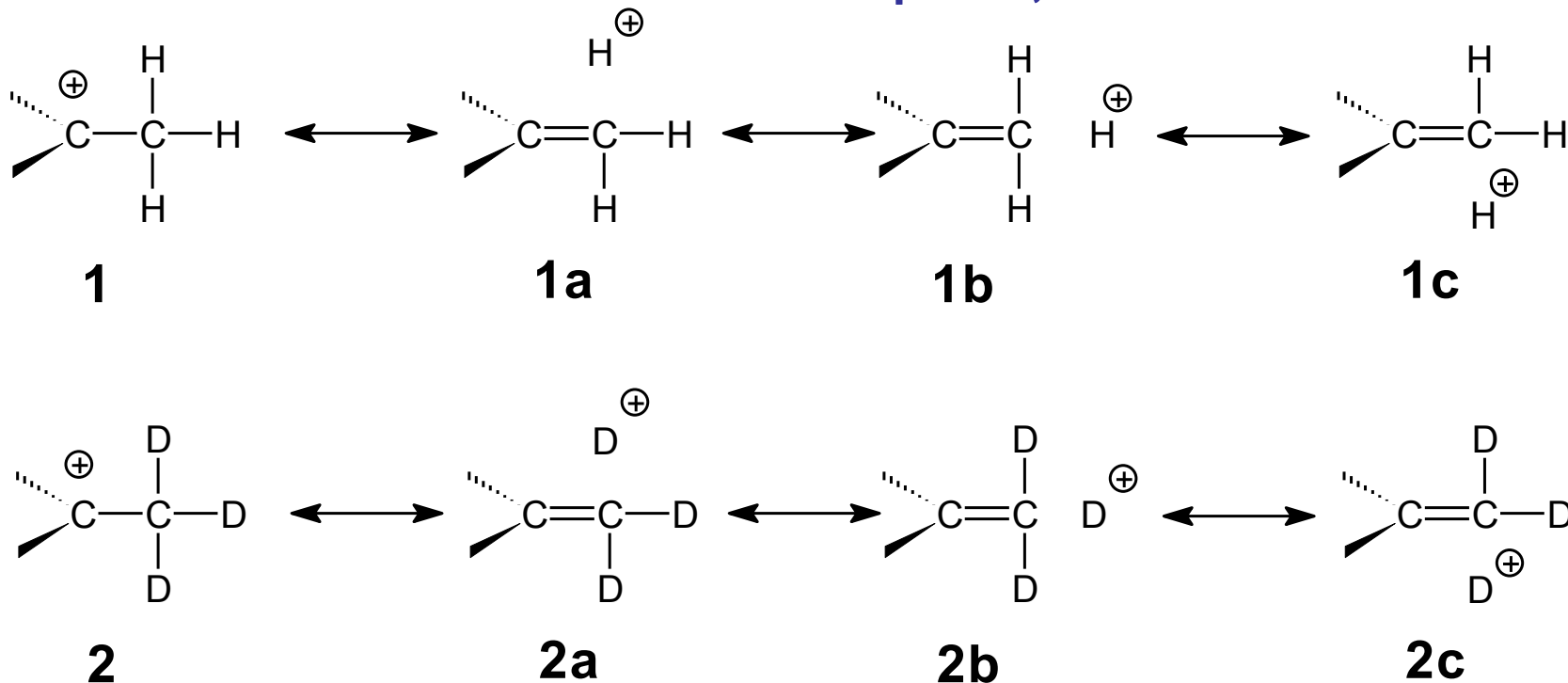
No caso de uma substituição de H por D, a interação entre o orbital sp^3 da ligação C-D com o orbital p vazio do carbono vizinho é **menos eficiente** devido a **menor distância da ligação C-D** comparada com a da ligação C-H (a ligação C-D é cerca de 0.01 mais curta que a ligação C-H)

A **sobreposição** entre o **orbital p vazio** e o orbital da **ligação C-D** é **menos eficiente** que a sobreposição do orbital p vazio com o orbital da ligação C-H.

Uma outra maneira de explicar o efeito de hiperconjugação é através de

estruturas de ressonância:

porém, cuidado com isso !!!!!



A quebra da ligação C-D nas estruturas 2a, 2b etc. eleva mais a sua energia e estas estruturas vão contribuir menos do que as formas 1a, 1b etc..

O efeito de estabilização por hiperconjugação vai ser menor no caso de D do que com H.

Em resumo podemos constatar que **efeitos isotópicos secundários** podem ser observados:

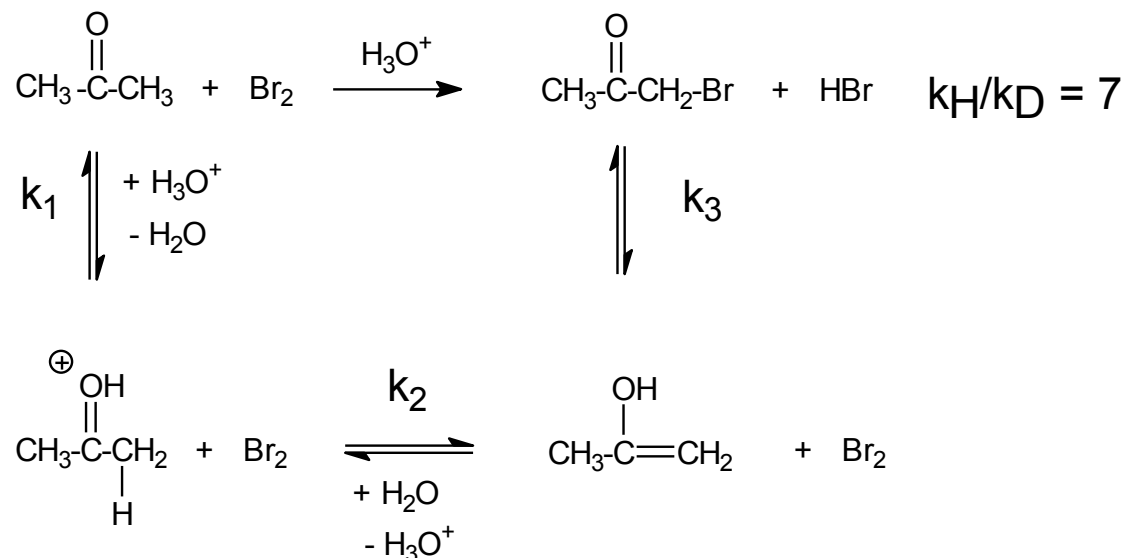
- (i) Em sistemas onde ocorre **re-hibridização** no carbono contendo o isótopo (**efeito isotópico secundário α**); os valores de k_H/k_D variam entre **0.87 e 1.26**; na re-hibridização **sp^3 para sp^2** o EI varia entre **1.0 e 1.26** constituindo um EI secundário ***normal***; na re-hibridização **sp^2 para sp^3** o EI varia entre **0.87 e 1.0** constituindo um EI secundário ***inverso***.
- (ii) Em sistemas onde ocorre **estabilização por hiperconjugação** efeitos isotópicos secundários ***normais*** são observados na substituição isotópica no carbono β (**efeito isotópico secundário β**). Neste caso os efeitos são aditivos podendo-se observar **valores maiores que 2.0**.

Efeitos Isotópicos Primários como Ferramentas para o Estudo Mecanístico

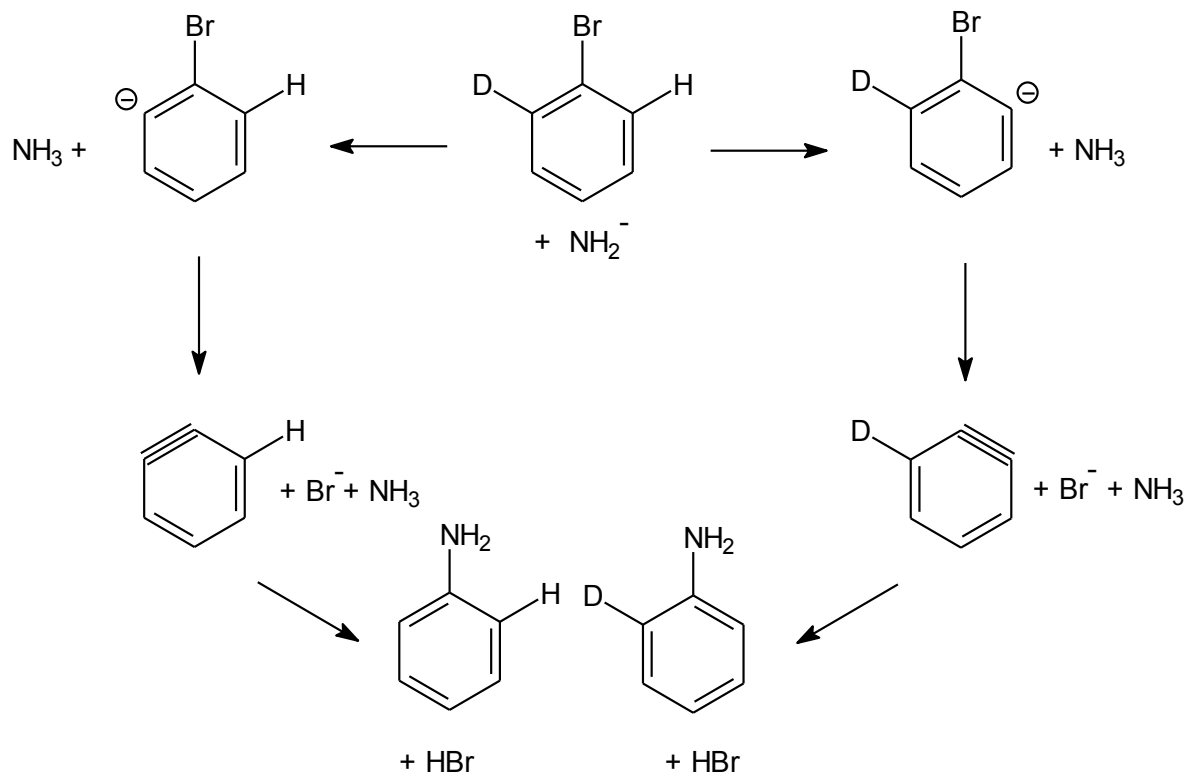
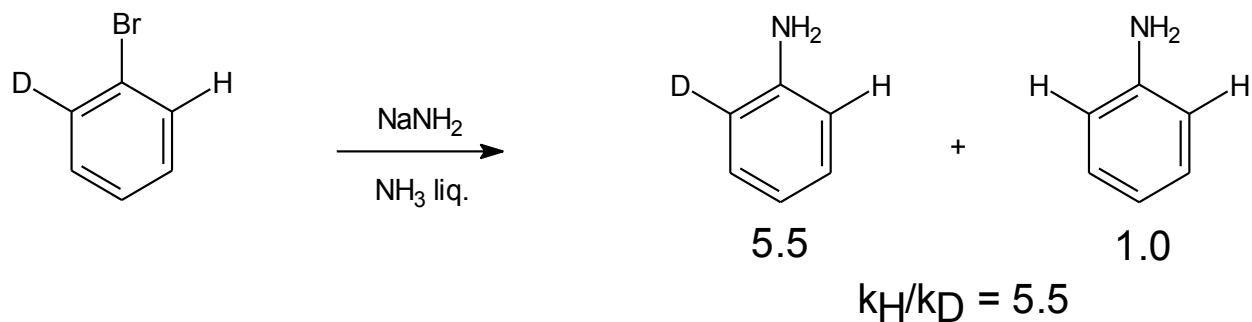
Conhecendo-se agora a "base teórica" do efeito isotópico, deve ficar clara a sua aplicação em estudos mecanísticos.

Da **observação**, ou **não**, de um **EI**, e do seu **valor**, pode-se obter informações com respeito à **estrutura do estado de transição**, especificamente no que diz respeito à **extensão da clivagem da ligação** do elemento que foi substituído pelo isótopo. Isto é, principalmente com respeito à **formação ou quebra de ligações C-H**.

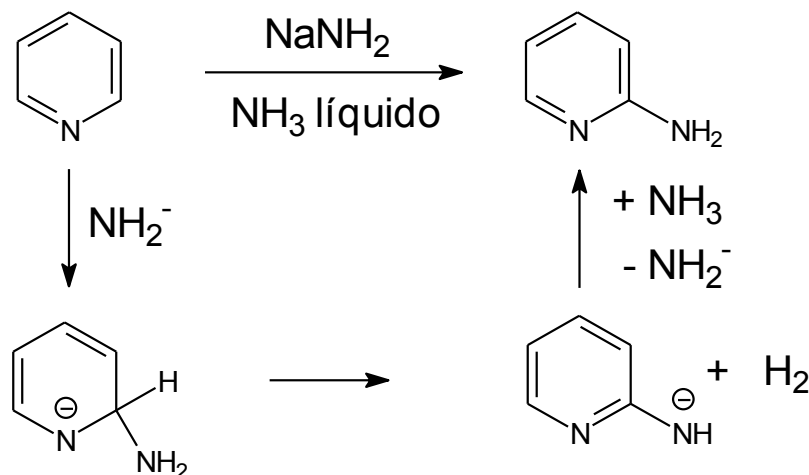
Bromação de Acetona



Substituição Nucleofílica Aromática



Reação de Chichibabin



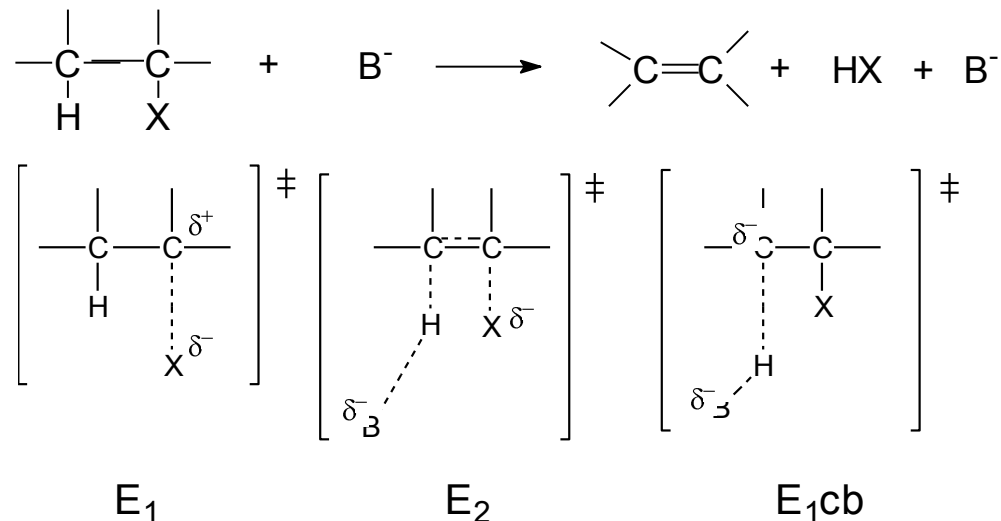
$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.0$$

O **EI de 1.0**, ou seja, a **não observação de um efeito isotópico**, indica que neste caso a **abstração de um próton não ocorre no passo limitante**, o que indica que o **passo lento deve ser o primeiro**, a adição do amideto.

- *Quais os reagentes usados para a determinação do EI ?*
- *Qual seria o reagente para determinar o EI pelo método de competição ?*
- *Compare este mecanismo com o do exemplo acima.*

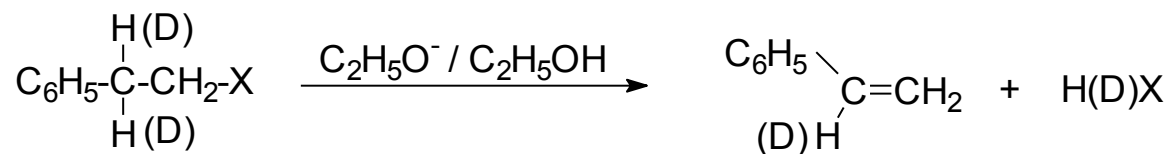
Eliminação E2 – Interpretação da Magnitude do Efeito Isotópico

Estados de transição para os diferentes mecanismos de eliminação:



- E1:** ligação C-X está muito alongada, enquanto que a ligação C-H está intacta;
E1_{CB} (eliminação via base conjugada): ligação C-H está sendo quebrada, enquanto que a ligação C-X mantêm-se intacta;
E2: ambas as ligações quebram da maneira simultânea.

Existem vários mecanismos intermediários entre E1 e E2 e entre E2 e E1_{CB} (mecanismo E2 parecido com E1; mecanismo E2 parecido com E1_{CB}), os quais mostram uma cinética de segunda ordem.



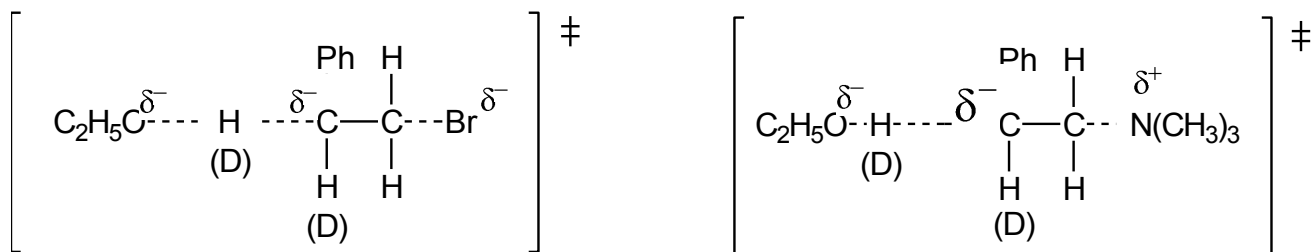
X	k _H /k _D
Br	7,1
OTos	5,7
S(CH ₃) ₃ ⁺	5,1
F	4,5
N(CH ₃) ₃ ⁺	3,0

➤ Observamos um **El grande, próximo ao máximo**, para **X = Br** e uma **diminuição do El** na mudança do substituinte X até N(CH₃)₃⁺.

➤ Isso pode significar que, **com este último substituinte**, a ligação **C-H** está **menos rompida ou mais rompida** do que com Br.

➤ Baseando-se apenas no El não há como decidir entre as duas possibilidades.

- Br é o melhor grupo de partida e a qualidade de grupo de partida está diminuindo na série até o $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$,
- no caso de **Br**, o T.S. deve ser **mais parecido com E1**, e no caso de $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, o T.S. deve ser **mais parecido com E1_{CB}**.



RESUMO:

A observação de um efeito isotópico (EI), na substituição de hidrogênio por deutério, de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ entre 2 e 8 constitui um **efeito isotópico primário**, o que indica que **no passo limitante da reação** ocorre a **clivagem ou a formação de uma ligação C-H**. Pode-se utilizar também trítio (T) em vez de D, o que leva a um EI máximo de cerca de 12.

Da **magnitude** do EI pode-se obter informações com respeito a **estrutura do estado de transição**, ou seja, à extensão da clivagem ou formação da ligação C-H no estado de transição.

Efeitos isotópicos com **outros elementos** podem também ser observados, porém, a magnitude do efeito máximo é consideravelmente menor nestes casos.