

Tesis de Posgrado

Mecanismos de la sustitución nucleofílica aromática : Efectos Orto

Palleros, Daniel Ricardo

1982

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Palleros, Daniel Ricardo. (1982). Mecanismos de la sustitución nucleofílica aromática : Efectos Orto. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1766_Palleros.pdf

Cita tipo Chicago:

Palleros, Daniel Ricardo. "Mecanismos de la sustitución nucleofílica aromática : Efectos Orto". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1982.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1766_Palleros.pdf

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

MECANISMOS DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILICA
AROMATICA. EFECTOS ORTO.

DANIEL RICARDO PALLEROS

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas

- 1982 -

J766
EJ.L

*A mis padres,
a mis maestros.*

*Mi más profundo agradecimiento a la
Dra. Norma Sbarbati de Nudelman,
Directora de esta Tesis, quien además
de su apoyo y guía permanentes, me
brindó el ejemplo de su dedicación
y amor al trabajo.*

Agradezco también,

a UMYMFOR (CONICET-FCEyN) por la disponibilidad de su equipamiento instrumental y especialmente:

a su Coordinador, Dr. Eduardo G. Gros, y a los miembros de su personal de apoyo: Dra. Blanca Deferrari, Lic. María de las Mercedes R. de Aznarez, María M. de Moglia y Marta Marcote, Sres. Jorge Aznarez y Gustavo Arabehty y Srta. Alicia Arenaza, por el interés puesto en la realización de espectros, cromatografías gas-líquido y microanálisis que forman parte de este trabajo.

al Dr. Rubén Contreras (Dpto. de Física, FCEyN) por la colaboración bibliográfica.

a los miembros del Instituto de Cálculo (FCEyN) por el asesoramiento computacional brindado.

a las autoridades y personal de los centros de cómputo: Computación en Salud (UBA); DISCAD (F.A.A.), Centro de Cómputos de la Universidad de la Plata y Centro de Computación Buenos Aires (IBM, Argentina), en los cuales se realizaron los cálculos que se presentan en esta Tesis.

a mis compañeros de laboratorio: Lic. Susana Socolovsky, Dr. Arturo Vitale y los Lic. Daniel Pérez, Patricio Mac Cormack, Pablo Outumuro y Silvia Cerdeira por su colaboración y amistad.

al Sr. Federico De Martino por el empeño puesto en el mecanografiado de este trabajo.

a todo el personal docente y no docente del Dpto. de Química Orgánica por su permanente cordialidad.

INDICE GENERAL

	Pág.
PARTE I. INTRODUCCION BIBLIOGRAFICA	
SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA.....	2
Efecto del elemento. Complejos de Jackson-Meisenheimer. Catálisis básica. Factores que determinan la incidencia de la catálisis básica. Grupo saliente. Influencia de los grupos nitro. Amina entrante. Efectos del solvente. Mecanismos de descomposición del compuesto intermediario. Mecanismos del paso base catalizado. Mecanismos del paso de descomposición espontánea.	
SUSTITUCION NUCLEOFILICA ALIFATICA.....	24
CALCULOS TEORICOS DE REACCIONES DE S _N A.....	29
Métodos de cálculo.	
 PARTE II. RESULTADOS Y SU DISCUSION	
REACCIONES DE 2,4- Y 2,6-DINITROANISOL CON PIPERIDINAS..	40
Reacción de 2,4-dinitroanisol con piperidina. Pequeñas aceleraciones. Reacción de 2,6-dinitroanisol con piperidina. Las reacciones de S _N 2. S _N A vs. S _N 2.	
REACCIONES DE 2,4- Y 2,6-DINITROANISOL CON CICLOHEXILAMINA Y n-BUTILAMINA.....	58
Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Discusión. Mecanismos posibles. Mecanismo del dímero. Nucleofili- cidad del dímero. Estudios subsiguientes. Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. Nuevas evidencias del mecanismo del dí- mero. Reacción de 2,6-dinitroanisol con con n-	

INDICE GENERAL (Continuación)

	Pág.
butilamina en benceno. Reacción de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano. Efecto de la temperatura sobre la autoasociación. Tratamiento de las expresiones cinéticas.	
REACCION DE 2,6-DINITROANISOL CON CICLOHEXILAMINA EN BENCENO-METANOL.....	96
REACCION DE 2,4-DINITROFLUORBENCENO CON o-ANISIDINA EN BENCENO.....	105
REACCIONES DE 6-R- Y 4-R-2-NITROANISOLES CON CICLOHEXILAMINA Y PIPERIDINA.....	123
Efectos <i>orto</i> .	
CALCULOS TEORICOS. ESTUDIO CONFORMACIONAL DE NITROANISOLES..	139
4-R-2-nitroanisol. 6-R-2-nitroanisol.	
 PARTE III. EXPERIMENTAL	
GENERAL.....	155
PURIFICACION DE SOLVENTES Y REACTIVOS.....	156
Benceno. Ciclohexano. Metanol. Piperidina. Ciclohexilamina. n-Butilamina. Piridina. o-Anisidina. N-metilpiperidina. 2,4-Dinitroanisol. 2,4-Dinitrofenol. 2,6-Dinitrofenol.	
PREPARACION DE SUSSTRATOS Y PRODUCTOS.....	158
N-(2,4-dinitrofenil)piperidina. N-(2,4-dinitrofenil)ciclohexilamina. N-(2,4-dinitrofenil)n-butilamina. N-(2,4-dinitrofenil)2-metoxianilina. 2,6-Dinitroanisol. N-(2,6-dinitrofenil)piperidina. N-(2,6-dinitrofenil)n-butilamina. N-(2,6-dinitrofenil)ciclohexilamina. 4-Metil-2-nitrofenol. 4-Metil-2-nitroanisol. N-(4-metil-2-nitrofenil)piperidina. N-(4-metil-2-nitrofenil)ciclohexilamina. 6-Metil-	

INDICE GENERAL (Continuación)

Pág.

2-nitroanilina. 6-Metil-2-nitroclorobenceno.
6-Metil-2-nitroanisol. 6-Metil-2-nitrofenol.
N-(6-metil-2-nitrofenil)piperidina. N-(6-Me-
til-2-nitrofenil)ciclohexilamina. 4-Bromo-2-
nitrofenol. 4-Bromo-2-nitroanisol. N-(4-bro-
mo-2-nitrofenil)piperidina. N-(4-bromo-2-ni-
trofenil)ciclohexilamina. 2-Cloro-3-nitroa-
nilina. 6-Bromo-2-nitroclorobenceno. 6-Bro-
mo-2-nitroanisol. 6-Bromo-2-nitrofenol N-(6-
bromo-2-nitrofenil)piperidina. N-(6-bromo-2-
nitrofenil)ciclohexilamina.

ESPECTROS U.V.-VISIBLE DE REACTIVOS Y PRODUCTOS 189

MEDICIONES CINETICAS198

Procedimientos empleados. Método espectrofotomé-
trico. Determinaciones por cromatografía gas-
líquido.

REFERENCIAS 218

INDICE DE TABLAS 233

INDICE DE FIGURAS238

INDICE DE COMPUESTOS241

RESUMEN242

PARTE I

INTRODUCCION BIBLIOGRAFICA

SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA

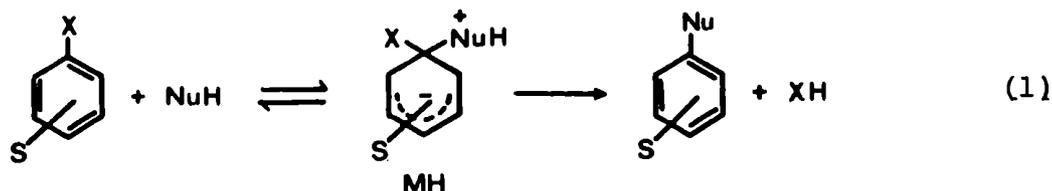
En las reacciones de sustitución nucleofílica aromática, (SNA) un anión o una molécula neutra que contiene al menos un par de electrones no enlazantes, (nucleófilo), ataca a un centro de baja densidad electrónica de un anillo aromático desplazando a un átomo o grupos de átomos, (nucleófilo), que incorpora a su estructura los electrones que constituían la unión a la molécula original.

Las primeras reacciones de SNA de las que se tenga noticia¹ fueron publicadas en 1854, sin embargo, el estudio de los mecanismos por los que este tipo de reacciones ocurren comenzó recién cien años después. Puede decirse que con la publicación del trabajo de Bunnett y Zahler² en 1951, la SNA pasó a ser un campo bien definido dentro de la Química Orgánica.

Hasta el momento son conocidos por lo menos cinco mecanismos principales para esta clase de reacciones y todos han sido objeto de trabajos de recopilación. El mecanismo unimolecular³, el de adición-eliminación^{4;5}, el de eliminación-adición⁶, el de sustitución fononucleofílica^{3;7}, y el de sustitución nucleofílica radicalaria⁸.

El presente trabajo se refiere al mecanismo de adición-eliminación por el cual transcurre la mayor parte de las reacciones de SNA estudiadas. De acuerdo con este mecanismo los sustratos convenientemente activados por grupos que atraen electrones, (S), en presencia de nucleófilos tales como aminas, alcóxidos,

halogenuros, etc. reaccionan según se muestra en la ec.1, para el caso de un nucleófilo NuH.



Después de que Hughes⁹ e Ingold¹⁰ establecieron el mecanismo para la sustitución nucleofílica bimolecular, (S_N2), sobre átomos de carbono saturados, se supuso a menudo que la SNA bimolecular ocurría por un mecanismo análogo en el cual la formación del enlace con el nucleófilo es sincrónica con la salida del nucleófilo. Bunnett y Zahler fueron los primeros en criticar este mecanismo para la SNA², y propusieron, en cambio, el mecanismo en dos etapas que se ha esquematizado en la ec.1. El nombre más apropiado para este tipo de mecanismo es el de adición-eliminación¹¹ y no bimolecular como se lo ha llamado¹² ya que el mismo es complejo y no siempre se observan cinéticas de segundo orden total, pues cuando el nucleófilo es una amina, suelen ser más que de primer orden respecto de la concentración de la misma¹³⁻¹⁹.

El mecanismo de adición-eliminación es ampliamente aceptado en base a tres tipos principales de evidencias que son:

- a) el llamado "efecto del elemento".
- b) la observación directa de compuestos de estructura similar a MH, ec.1, conocidos como complejos de Jackson-Meisenheimer.
- c) la incidencia de catálisis básica observada en muchas de las

reacciones llevadas a cabo con aminas primarias y secundarias.

Se discuten a continuación estas tres líneas de evidencias.

Efecto del elemento

Bunnett llamó "efecto del elemento"²⁰ a la variación en la velocidad de reacción que se produce al cambiar en el nucleófilo, el primer átomo unido al anillo aromático.

Es bien sabido que la velocidad de ruptura de una unión C-X depende de la naturaleza del elemento X²¹. Por lo tanto, si en el estado de transición, (ET), determinante de la velocidad de reacción, el enlace C-X se ha roto en alguna medida, es de esperar que las velocidades de desplazamiento de diversos grupos unidos por átomos distintos al anillo aromático, variarán al cambiar un elemento por otro.

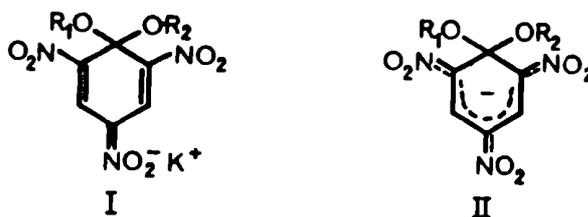
Cuando una serie de 1-X-2,4-dinitrobenzenos reaccionan con piperidina en metanol²⁰, lo hacen casi con la misma velocidad. Los grupos investigados fueron X = -SO₂C₆H₅, -Br, -Cl, -SO₂C₆H₅, p-OC₆H₄NO₂ e -I y la variación máxima encontrada en las velocidades de reacción fue de un factor cinco. Estos resultados indican que la ruptura de la unión C-X no ha progresado significativamente en el ET determinante de la velocidad, puesto que si ese enlace con carbono se rompiera parcial o totalmente en la etapa determinante, deberían encontrarse diferencias de velocidad de desplazamiento mucho más grandes. Estos resultados son incompatibles con un mecanismo del tipo S_N2

sincrónico y fueron usados como argumento en favor del mecanismo en dos etapas²⁰. Sin embargo, de acuerdo con lo que puntualizó Ross²², podrían acomodarse a un mecanismo en un paso en el cual la configuración del ET fuera parecida a la de los reactivos, no habiendo avanzado en una medida importante la ruptura de la unión C-X²³.

Otra línea de evidencias dentro del llamado "efecto del elemento" fue señalada también por Bunnett²⁰, quien hizo referencia al orden de reactividad observado para diferentes halonitrobenzenos. Para las reacciones de sustitución nucleofílica de haluros de alquilo se ha probado²¹ que la unión C-F se rompe más lentamente que otras uniones C-halógeno. Sin embargo, en reacciones de halo _ nitrobenzenos con alcóxidos y aminas se ha encontrado a menudo el orden $F \gg Cl \gg Br \gg I$ ^{2;24;25}. Por lo tanto, las uniones C-halógeno no deben estar afectadas en los ET determinantes de las velocidades de reacción. Esto favorece nuevamente a un mecanismo en dos etapas, siendo en estos casos la primera de ellas la determinante de la velocidad.

Complejos de Jackson-Meisenheimer

En 1900 Jackson y Gazzolo propusieron una estructura quinóidea, I, para los aductos formados a partir de éteres de picri-
lo y alcóxidos de potasio²⁶.



Meisenheimer²⁷, en 1902 aisló el compuesto I ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$) por dos caminos independientes: a partir de a) 2,4,6-trinitroanisol y etóxido de potasio y b) 2,4,6-trinitrofenetol y metóxido de potasio. Con el advenimiento de los estudios de mecanismos de SNA estos complejos de Jackson-Meisenheimer han sido extensamente investigados²⁸. Las determinaciones cristalográficas han establecido fehacientemente sus estructuras^{29;30}. A menudo se ha preferido una estructura deslocalizada "mas moderna", como se muestra en II, para representar estos complejos. Sin embargo, cálculos de orbitales moleculares³¹ y estudios cristalográficos²⁹ indican que la estructura I, propuesta inicialmente por Jackson, es más adecuada que la II ya que la carga negativa se encuentra fundamentalmente localizada sobre el grupo nitro en posición *para* al carbono tetrahédrico.

No se describirán aquí las propiedades de estos compuestos. Sólo se hará hincapié en las más importantes evidencias de su participación en las reacciones de SNA.

Orvik y Bunnett³² describieron la formación del compuesto III, (R=n-butilo; t-butilo)



en las reacciones de 2,4-dinitronaftil-etil-éter con n-butilamina y t-butilamina en dimetilsulfóxido a 25°C .. La formación de este compuesto intermediario y su posterior conversión en las respectivas N-(2,4-dinitro-1-naftil)butilaminas fue seguida por espectroscopía ultravioleta-visible. La similitud de los espectros obtenidos durante el curso de la reacción usando un espectrofotómetro de flujo frenado con los espectros de los complejos de Jackson Meisenheimer sirvió para postular la existencia de III en el medio de reacción. En 1977 Fyfe y colaboradores³³ probaron inequívocamente la existencia de III en ese medio usando una técnica de resonancia magnética nuclear de flujo, que les permitió medir la concentración del reactivo, (2,4-dinitronaftil-etil-éter), intermediario III y producto, (N-(2,4-dinitronaftil)n-butilamina), en función del tiempo. Ya en años anteriores Sekiguchi³⁴ había examinado la interacción del mismo sustrato con aminas secundarias y concluyó que se formaban complejos análogos a III y que los mismos eran adecuadamente estables para su detección por espectroscopía de resonancia magnética nuclear. En trabajos posteriores Fyfe y colaboradores estudiaron los complejos intermediarios formados en otros sistemas tales como 2,4,6-trinitroanisol y n-butilamina³⁵, y aminas secundarias³⁶, usando la misma técnica.

En los últimos años, estos complejos han sido estudiados extensamente por Crampton³⁷ y Bernasconi^{38;39} en conexión con los mecanismos de la catálisis básica en la SNA. Los complejos espiro-Meisenheimer (donde los grupos entrante y saliente están unidos a una misma cadena hidrocarbonada) han merecido especial atención y se los ha usado como modelos de los intermediarios MH de las reacciones de SNA^{39;40}.

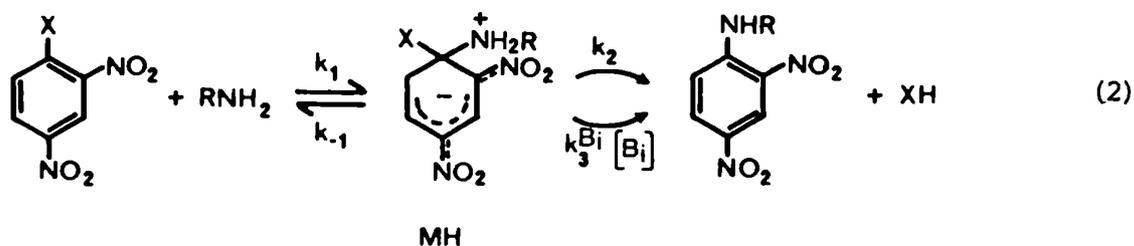
Debe notarse, sin embargo, que la demostración de la existencia de especies transitorias tales como III, no es una prueba irrefutable de que tales especies sean intermediarios de reacción ya que estos complejos podrían estar involucrados en un equilibrio lateral y la reacción de SNA ocurrir por alguna otra ruta, pero es la combinación de estas observaciones directas juntamente con otras evidencias cinéticas lo que da soporte al mecanismo de SNA vía un intermediario complejo.

Catálisis básica

El cúmulo de trabajos realizados sobre este tópico merece que se trate en extensión, y en forma separada, cada uno de sus distintos aspectos. La catálisis básica en las reacciones de SNA es una de las evidencias más fuertes en favor del mecanismo de adición-eliminación.

En 1958 Bunnett y Randall encontraron⁴¹ que la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con N-metilanilina está fuertemente catalizada por el anión acetato; observaciones de este tipo en donde la base catalizadora era ya una especie agregada al medio de reacción,

como el ion acetato; ya una especie generada en el medio, por ejemplo el ion oxhidrilo, o bien la misma amina nucleófila, se sumaron en los años subsiguientes para las reacciones de sustratos convenientemente activados con aminas primarias y secundarias. En estos casos, un protón debe ser transferido a una base en alguna etapa y por lo tanto la ec.1 puede reescribirse de la manera indicada en la ec.2 para el caso de un sustrato 1-X-2,4-dinitrobenceno y una amina primaria.



En este mecanismo el intermediario MH puede evolucionar a productos ya sea por un camino de descomposición espontánea, k_2 , o a través de catálisis básica general, $k_3^{B_i}$, representando B_i a cualquier base presente en el medio.

Si se aplica el tratamiento del estado estacionario⁴² para la especie MH, el mecanismo anterior queda representado por la siguiente ecuación cinética, ec.3, donde k_A es la constante específica de velocidad de segundo orden.

$$\frac{v}{[\text{sustrato}][\text{RNH}_2]} = k_A = \frac{k_1 (k_2 + \sum k_3^{B_i} [B_i])}{k_{-1} + k_2 + \sum k_3^{B_i} [B_i]} \quad (3)$$

La ec.3 tiene como casos límites: a) cuando $k_2 + \sum k_3^{B_i} [B_i] \gg k_{-1}$ la ec.3 se simplifica a la ec.4 y la reacción es insensible a catálisis básica.

$$k_A = k_1 \quad (4);$$

b) si $k_{-1} \gg k_2 + \sum k_3^{B_i} [B_i]$, la ec.3 se simplifica a la ec.5 y k_A debe incrementarse linealmente con la concentración de base

$$k_A = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} + \frac{k_1 \sum k_3^{B_i}}{k_{-1}} [B_i] \quad (5);$$

y finalmente: c) cuando la magnitud de $k_2 + \sum k_3^{B_i} [B_i]$ es comparable con k_{-1} , debe observarse una dependencia menor que lineal entre k_A y la concentración de la base catalizadora. En otras palabras, k_A debe presentar una dependencia curvilínea con $[B_i]$ manteniendo constante la concentración de cualquier otra base B_j presente en el medio, tal como lo muestra la figura 1, para el caso particular de la reacción de 2,4-dinitrofenil-fenil-éter con piperidina en dioxano-agua, catalizada por hidróxido de sodio⁴³.

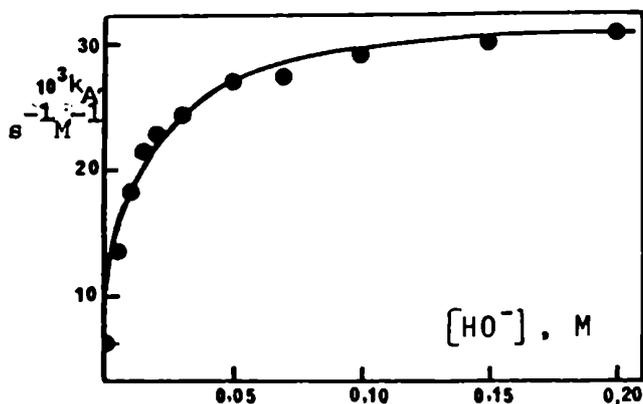


Figura 1. Reacción de 2,4-dinitrofenil-fenil-éter con piperidina en dioxano-agua a 29°C. Ref.43.

En este último caso se predice que la etapa determinante de la velocidad de reacción cambia: siendo la descomposición del intermedio MH a bajas concentraciones de amina, y la formación del mismo a altas concentraciones de base.

Estas predicciones se han verificado en muchos casos^{13-19;43} habiéndose descartado otras causas para tal comportamiento¹³. Por lo tanto, estas evidencias pueden considerarse pruebas inequívocas del mecanismo de adición-eliminación.

Factores que determinan la incidencia de la catálisis básica

Si bien la observación de catálisis básica en las reacciones de SNA ha servido para confirmar el mecanismo en dos etapas de las mismas, muchos de los factores que determinan su incidencia son aún materia de estudios y controversias; otros, por el contrario, han sido bien establecidos. En líneas generales puede decirse que los factores que determinan la incidencia de la catálisis básica son: naturaleza de la amina atacante, del solvente y del sustrato.

En principio, ninguno de estos factores puede ser analizado independientemente de los otros dada la naturaleza compleja de las reacciones. Sin embargo, las grandes tendencias que conducen a generalizaciones importantes se discutirán en forma separada.

Bernasconi en su trabajo de recopilación⁵ sentó las bases para analizar en qué medida estos factores controlan la ocurrencia de catálisis básica. En todos los casos en los que se ha observado catálisis básica y ha sido posible calcularlo, el cociente

k_2/k_{-1} mostró ser mucho menor que uno. Basado en estas observaciones y en los valores encontrados experimentalmente para el cociente k_3/k_2 , este autor infiere⁵ que cuando no se observa catálisis básica (ec.4) puede afirmarse que $k_2 \gg k_{-1}$. Por lo tanto, el cociente k_2/k_{-1} puede tomarse como parámetro para decidir la incidencia de la misma.

Grupo saliente

La nucleofugacidad en la SNA⁴⁴ puede definirse como la tendencia de un dado átomo o grupo de átomos para separarse del compuesto intermediario; dado que en el compuesto intermediario hay dos potenciales grupos salientes la nucleofugacidad relativa de uno a otro determina el cociente k_2/k_{-1} .

Los dos factores a ser tenidos en cuenta al analizar la nucleofugacidad relativa de los grupos salientes son la acidez de los respectivos ácidos conjugados, y su necesidad de solvatación. Se ha observado experimentalmente que la nucleofugacidad se incrementa al aumentar la fuerza del ácido conjugado del grupo saliente. Por lo tanto, es de esperar que el cloruro sea mejor nucleóforo que el fluoruro. Experimentalmente se ha encontrado que el fluoruro es siempre un peor grupo saliente que el cloruro y por lo tanto, en el caso del fluoruro se obtienen valores menores para el cociente k_2/k_{-1} . Un ejemplo típico de este comportamiento son las reacciones de 2,4-dinitroclorobenceno y 2,4-dinitrofluorobenceno con n-butilamina en benceno¹⁶. Como consecuencia de esto las reacciones que involucran al cloruro como grupo saliente muy difícilmente son catalizadas por ba

ses⁵ mientras que las reacciones que involucran al ion fluoruro lo son a menudo^{16;19;41;45-51}. Otro tipo de grupo saliente muy investigado lo constituyen los alcóxidos. Se han estudiado las reacciones de 1-X-2,4-dinitrobenceno con X=2,4-dinitrofenóxido, p-nitrofenóxido, fenóxido y metóxido con piperidina en dioxano-agua⁴³, encontrándose que mientras la reacción no estaba catalizada por bases para los casos de X=2,4-dinitrofenóxido y p-nitrofenóxido (buenos grupos salientes) sí lo estaba en los casos de fenóxido y metóxido, que son comparativamente peores nucleófilos.

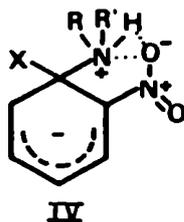
Una medida de la efectividad de una base para catalizar la reacción es la relación k_3^B/k_2 obtenida experimentalmente por el cociente entre la pendiente y la ordenada al origen de la ec. 5. Para grupos salientes pobres este cociente puede ser muy grande y el paso k_2 no ser detectado; así por ejemplo mientras que la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con anilina en acetato de etilo⁵² no está catalizada por la amina, en el caso del 2,4-dinitrofluorobenceno⁵³, en las mismas condiciones, el cociente k_3^B/k_2 tiende a infinito.

Otro factor a ser tenido en cuenta cuando se analiza la nucleofugacidad de diferentes grupos salientes es la naturaleza del solvente. Así mientras que la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con piperidina en metanol no es catalizada por la amina⁵⁴, la misma reacción llevada a cabo en benceno⁴⁹, arroja un valor de $k_3^B/k_2 = 1230 \text{ M}^{-1}$. Esto se explica porque si bien el fluoruro no es un grupo saliente particularmente pobre en solventes próticos, se hace muy pobre en solventes apróticos debido a su gran demanda de solvatación⁵, y puede decirse, en general, que la descomposi -

ción del compuesto intermediario será más dificultosa en solventes apróticos.

Influencia de los grupos nitro

Bunnett y Morath⁵⁵, explicaron la mayor reactividad del o-cloronitrobenceno respecto de su isómero *para* con piperidina en varios solventes, por un efecto de estabilización del ET de la primera etapa debido al grupo nitro en la posición *orto*. Este efecto fue llamado solvatación interna ("built-in-solvation") y se lo puede interpretar ya como una interacción electrostática entre el nitrógeno del grupo amonio que soporta una carga positiva y un átomo de oxígeno del grupo nitro con carga negativa; o bien como un enlace de hidrógeno entre la entidad N-H y un átomo de oxígeno del grupo nitro (IV).



Se ha encontrado que la fuerza del enlace de hidrógeno, aumenta en solventes menos polares⁵⁵, y en sustratos con un número menor de grupos nitro para repartir la carga⁴⁸.

Hay evidencias que indican que cuando un grupo nitro se encuentra en posición *orto* respecto del centro de reacción los gráficos de k_A en función de la concentración de amina muestran una ordenada al origen ($k_1 k_2 / k_{-1}$; ec.5) detectable, mientras que para

reacciones similares en las que el grupo nitro no se encuentra en posición *orto* respecto del centro de reacción, la ordenada al origen es cero. Así por ejemplo en la reacción de 2,4-dinitrofluorbenzeno con n-butilamina en benceno¹⁶, se detectó ordenada al origen, mientras que para la misma reacción con 1-flúor-4-nitronaftaleno⁵⁰ y 1-flúor-4,5-dinitronaftaleno⁵⁰, en benceno y 1-flúor-4,7-dinitronaftaleno en clorobenceno⁵⁶, la misma resultó ser nula.

El hecho incontrovertible es que la presencia de un grupo nitro en posición *orto* aumenta la incidencia del paso no catalizado respecto del base catalizado, como queda reflejado en los cocientes k_3^B/k_2 , que son mayores cuando no hay grupos nitro en la posición *orto*⁵⁰.

No quedan dudas tampoco de que la interacción entre el grupo nitro en *orto* y el amonio, ya sea a través de un enlace de hidrógeno o bien de la menos específica "solvatación interna", juega un papel decisivo, sin embargo las hipótesis propuestas para explicar este fenómeno son contradictorias; mientras Pietra⁵⁷, Kaválec⁵⁸, Chapman⁵⁹, alegan un aumento en k_2 como consecuencia de la estabilización del ET por la formación del enlace de hidrógeno intramolecular, Bernasconi^{5;50}, atribuye este fenómeno a una importante disminución en k_{-1} y k_3 por formación de este enlace.

Amina entrante

Factores a ser tenidos en cuenta son: el pK_b de la amina entrante, el hecho de que la amina sea primaria o secundaria y sus

requerimientos estéricos.

En líneas generales puede decirse que se observa una tendencia a incrementar k_2/k_{-1} a medida que la amina usada es más básica. Así por ejemplo para la reacción de 2,4-dinitrofenil-fenil-éter con piperidina ($pK_b=2,94$), con N-metilbencilamina ($pK_b=4,42$) y morfolina ($pK_b=5,64$), en dioxano agua se obtienen los siguientes valores para k_2/k_{-1} , $0,069$ ^{17;43}; $0,005$ ¹⁷; y $0,0015$ ¹⁸, respectivamente. Esto se explica teniendo en cuenta que al aumentar la basicidad de la amina ésta presenta menor tendencia a separarse del compuesto intermediario, disminuyendo por lo tanto k_{-1} ⁵¹. Por otro lado, se ha observado una fuerte tendencia a aumentar los valores de k_3^{Bj}/k_2 , donde Bj se refiere a otra base presente en el medio, a medida que disminuye la basicidad de la amina atacante. Para la reacción anterior se encuentra, para los tres casos mencionados que k_3^{OH}/k_2 es respectivamente 1750, 3440 y 7900 M^{-1} . Cuando hay otras aminas agregadas en el medio, es de destacar que cuanto más básicas sean éstas mayor será la importancia de k_3^{Bj} en relación a k_2 .^{45;49}.

Cuando se comparan aminas primarias y secundarias de la misma basicidad se encuentra a menudo, en solventes próticos, que mientras las reacciones llevadas a cabo con aminas primarias rara vez son susceptibles de ser catalizadas, sí lo son cuando la amina es secundaria; como ejemplo de esto puede citarse la reacción entre 2,4-dinitrofenil-fenil-éter y n-butilamina en dioxano-agua⁵, no catalizada, y piperidina^{17;43}, catalizada fuertemente tanto por la amina como por el ion oxhidrilo. El primer caso en el que se ha detectado catálisis básica por amina primaria en solventes próticos

es el de la reacción de 1-metoxi-4,7-dinitronaftaleno con n-butilamina en dioxano-agua⁶⁰.

Una interpretación del por qué las reacciones con aminas secundarias son más susceptibles a la catálisis que las correspondientes con aminas primarias, fue dada por Bernasconi y de Rossi^{5;50}. El análisis de estos autores está basado, fundamentalmente, en el enlace de hidrógeno formado entre el resto amonio y el grupo nitro en posición *orto*.

En cuanto a la influencia de los requerimientos estéricos de las aminas, se ha encontrado que a medida que aumenta la congestión estérica en las mismas, éstas son catalizadores menos efectivos. Las reacciones del 2,4-dinitrofluorobenceno con tres aminas secundarias de similar basicidad y diferente congestión estérica, como lo son la piperidina^{45;49}, la 2-metilpiperidina⁶¹, y la trans-2,6-dimetil piperidina⁶², en benceno, son catalizadas en diferente medida por cada una de ellas como lo muestran los cocientes k_3^{Bi}/k_2 que son respectivamente 1230; 37 y 2 M^{-1} . Otro ejemplo de esto es la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con piperidina en benceno que no está catalizada por la trietilamina⁴⁹, mientras que sí lo está por la trietilendiamina^{45;63}, una especie menos impedida estéricamente.

Efectos del solvente

Si bien no son numerosos los estudios dedicados a considerar el efecto del solvente sobre la catálisis básica, se observa en líneas generales que la incidencia de la misma es mayor a medida que

desciende la polaridad del solvente. El cociente k_2/k_{-1} disminuye al decrecer la polaridad del solvente y esto puede explicarse por un aumento en k_{-1} (que conduce a una neutralización de la carga) no compensado por un aumento en k_2 ⁵.

En solventes apróticos no polares, tales como benceno, tolueno e isooctano, se ha observado con sustratos diversos tales como 2,4-dinitrofluorobenceno^{51;59}, 2-fenoxi-1,3,5-triazina⁶⁴, 2-metoxi-3-nitrotiofeno⁶⁵ y 2,4,6-trinitrofenil-fenil-éter⁶⁶ y distintas aminas, por ejemplo, p-anisidina⁵¹, piperidina^{64;65} y anilina^{59;66}, que la constante de velocidad de segundo orden, k_A , no depende de la concentración de amina en la forma esperada, fig. 1, sino que, por el contrario, el gráfico de k_A en función de la concentración de amina muestra una concavidad hacia arriba, no predecible por el mecanismo para la SNA descrito hasta el momento, ec. 3.

Pernasconi y Zollinger⁵¹, atribuyeron este hecho a un efecto no específico del medio producido por un cambio gradual en el mismo al aumentar la concentración de la amina. Recientemente Banjoko⁶⁶, propuso una explicación en la que hace intervenir a una tercera molécula de amina en la etapa base catalizada. Este fenómeno será discutido en extensión en el próximo capítulo, donde se presentan nuevas evidencias de este comportamiento anómalo y una explicación diferente para el mismo.

Un factor que debe considerarse cuando se trabaja en solventes alcohólicos es la formación de alcóxidos de acuerdo con el siguiente equilibrio:



La determinación del pK_b de distintas aminas en metanol indica que éstas están 10^4 - 10^5 veces más disociadas en metanol que en agua⁶⁷, por lo tanto la formación de especies tales como RO^- debe ser considerada, pues las mismas pueden funcionar como bases catalizadoras como fue encontrado por Bunnett y Garst en la reacción de 2,4-dinitroanisol con piperidina en metanol⁶⁸.

Otro efecto a ser tenido en cuenta en estos casos es la posibilidad de solvólisis del sustrato en el transcurso de la reacción. Nudelman y Garrido demostraron la formación de 2,4-dinitroanisol como producto intermediario en la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con ciclohexilamina en metanol⁶⁹. Esta interferencia será tanto más importante cuanto menor sea la nucleofilicidad y más alta la basicidad de la amina⁴.

Mecanismos de descomposición del compuesto intermediario

Como se ha visto, la descomposición del compuesto intermediario, puede proceder, de acuerdo con la ec.2, ya sea con la asistencia de una base presente (k_3^B) o bien espontáneamente (k_2). Hasta el momento la elucidación del mecanismo íntimo de cada una de estas etapas sigue siendo materia de controversia.

Mecanismos del paso base catalizado (k_3^B)

Desde que Bunnett y Randall⁴¹ encontraron por vez primera catálisis básica en la SNA se han propuesto cinco mecanismos principales para esta etapa. Cada uno de ellos hace intervenir a la base

catalizadora o a su ácido conjugado, de una manera diferente en el ET. Estos son:

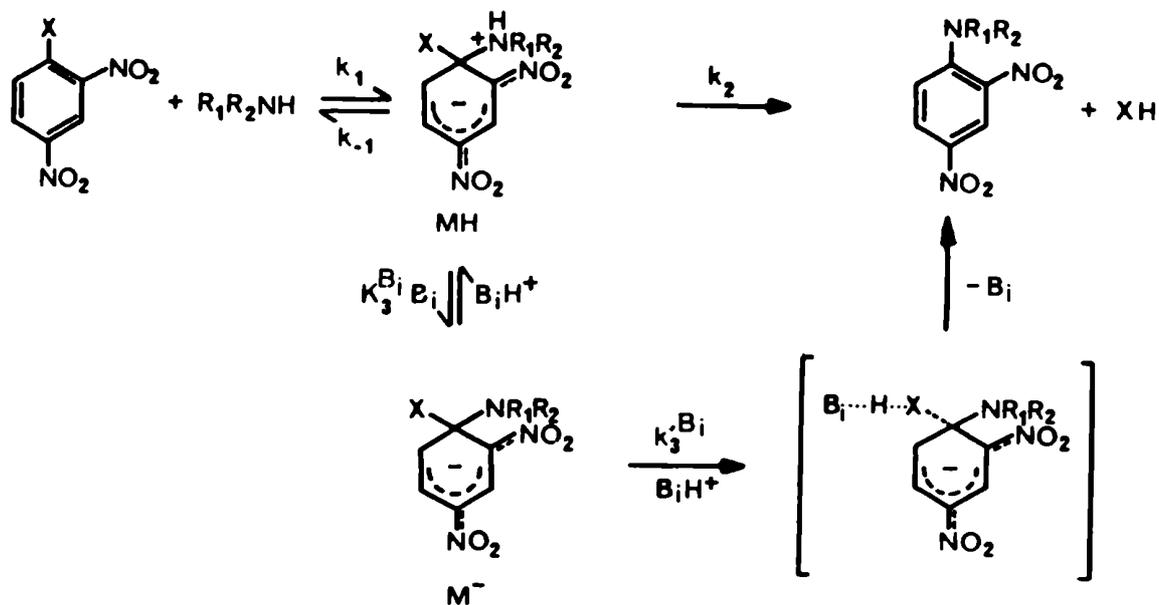
a) el mecanismo de catálisis básica específica-ácida general (SB-GA; "specific base-general acid"); b) el mecanismo concertado; c) el mecanismo cíclico; d) el mecanismo de catálisis básica específica (SB; "specific base") y e) el mecanismo de transferencia protónica.

Cada uno de ellos ha sido propuesto con fundadas razones experimentales pero luego, en mayor o menor grado, se han cuestionado los alcances de los mismos. Puede, no obstante, asegurarse que existen pruebas fehacientes de la acción de los mecanismos a), d) y e), en determinados sistemas. En líneas generales puede decirse que la incidencia de cada uno de ellos está determinada por la naturaleza del nucleófilo, la basicidad de la amina y las propiedades del solvente.

El mecanismo SB-GA fue propuesto por Bunnett⁷⁰ en 1960 e involucra un rápido equilibrio ácido-base entre el compuesto intermedio formado inicialmente MH y su base conjugada M⁻, (Esquema 1), seguido de un proceso determinante de la velocidad de reacción que es la expulsión del nucleófilo catalizada por el ácido general B_iH⁺. Por tal motivo a este mecanismo se lo ha denominado también "mecanismo de salida del nucleófilo determinante de la velocidad"⁷¹.

El coeficiente de velocidad k_3^B de la ec.3, está aquí dado por la ec. 7

$$k_3^B = K_3^B k_3'^B \quad (7)$$



Esquema 1

Este mecanismo ha sido observado directamente en las reacciones de 2,4-dinitro-1-naftil-etil éter con n-butilamina y t-butilamina en dimetilsulfóxido³². En este tipo de sistemas, el complejo de Meisenheimer M^- tiene un tiempo de vida suficientemente largo lo que permite caracterizarlo por sus espectros UV y RMN³³. Los estudios cinéticos indicaron que la salida del nucleóforo era de primer orden respecto de la concentración del ácido conjugado de la amina, lo cual es consistente con la catálisis ácida para la salida del nucleóforo³².

El mecanismo SB-GA fue propuesto también para otras reacciones de SNA en diversos solventes^{13;43;71;72}, especialmente en solventes apróticos no polares tal como el benceno^{50;51}, pero fue criticada su aplicabilidad general en solventes próticos⁶⁰.

Los mecanismos concertado^{41;59;73} y cíclico⁷⁴, son cinéti-

camente indistinguibles del SB-GA, siendo el cíclico una alternativa interesante a ser tomada en cuenta en solventes de baja constante dieléctrica, ya que según el mismo, la amina, actuando como catalizador bifuncional, asistiría las salidas del nucleófilo y del protón con una separación mínima de cargas, fig. 2a

Bunnett, en 1958, sugirió también la posibilidad de un mecanismo donde la transferencia protónica desde MH a la molécula de base fuera la etapa determinante de la velocidad de reacción, seguida por la expulsión rápida del nucleófilo⁴¹. Este mecanismo fue criticado en varias oportunidades^{13;17;43;75}, fundamentalmente sobre la base de los trabajos de Eigen⁷⁶, quien mostró que la transferencia protónica a bases fuertes es un proceso muy rápido y a menudo controlado por difusión. Sin embargo, luego de las investigaciones de Bernasconi y col.⁶⁰, el mismo fue encontrado como el más adecuado para interpretar el comportamiento de ciertos sistemas, especialmente aquéllos donde el grupo saliente es moderadamente bueno, como el fenóxido, y en solventes próticos⁶⁰. Ultimamente, la generalidad del mismo ha sido puesta en duda por Bunnett⁷¹.

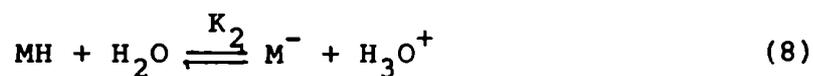
Tanto el mecanismo SB como el transferencia protónica son importantes en las reacciones desarrolladas en solventes acuosos⁶⁰ y no serán, por lo tanto, discutidos con más detalles en la presente Tesis.

Mecanismos del paso de descomposición espontánea (k_2)

Pese a los muchos trabajos que conciernen a la naturaleza del paso base catalizado sólo en unos pocos se ha estudiado el mecanismo de la etapa no catalizada.

En solventes próticos polares parece, en principio, atractivo atribuirle un papel importante al solvente en la descomposición del complejo MH. Se han propuesto diferentes posibilidades.

a) Un mecanismo similar al SB-GA donde el solvente funcionaría como base. Así por ejemplo en solución acuosa este mecanismo queda representado por las ec. 8 y 9:



Sin embargo, según lo mostró Bernasconi⁵, este mecanismo, de operar, conduciría a valores de $k_3^{\text{HO}}/k_2 \geq 4 \cdot 10^5$ lo cual implicaría que k_2 debe ser demasiado pequeña, no siendo posible, por lo tanto, detectarla experimentalmente, lo cual contradice los resultados hallados ya que, dicho cociente rara vez ha alcanzado un valor semejante^{17;43}. Los resultados de Bamkole y Hirst indican que este mecanismo tampoco opera en solventes apróticos dipolares, ya que para la reacción de 2,4-dinitrofenil-fenil-éter con morfolina y piperidina⁷⁷, el cociente $k_3/k_2 (=k'_3K_B/k'_2K_S)$, donde K_B y K_S se refieren al equilibrio ácido base entre MH y M⁻ con B o el solvente actuando como bases, respectivamente) varía muy poco al pasar de dimetilsulfóxido a acetonitrilo mientras que el primero es 10^{10} veces más básico que el segundo⁷⁸.

b) Un mecanismo donde la transferencia protónica de MH al solvente sea la etapa determinante, conduce también a valores bajos de

k_2 y fue descartado⁵.

c) Un mecanismo del tipo E_2 , como se muestra en la fig. 2b, que involucra catálisis ácida intramolecular para la expulsión del grupo saliente; o bien uno donde interviene una molécula de solvente, un alcohol, que actuaría como un agente de transferencia protónica pasivo, como se indica en la fig. 2c; ambos fueron mencionados como posibilidades por Kirby y Jenks¹⁴. Un mecanismo tal como el indicado en la fig. 2b es una buena explicación para el paso no catalizado en solventes como el benceno. El de la fig. 2c tiene cierta semejanza con el ya mencionado mecanismo cíclico, fig. 2a.

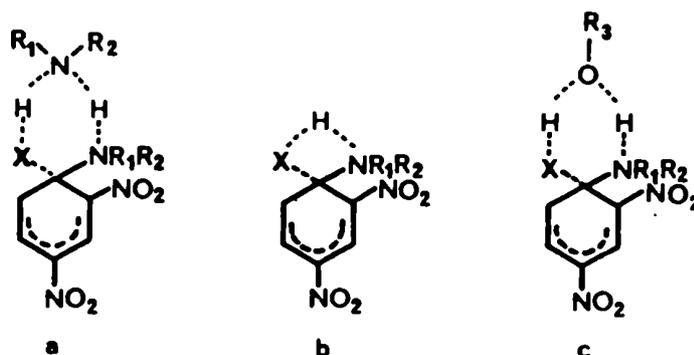


Figura 2. Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer.

SUSTITUCION NUCLEOFILICA ALIFATICA

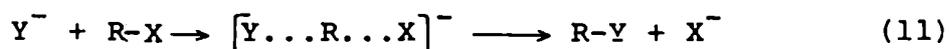
Las reacciones entre nitroanisolos y aminas terciarias conducen exclusivamente a la formación de los nitrofenóxidos correspondientes⁷⁹⁻⁸¹ a través de procesos de sustitución nucleofílica alifática. Sin embargo, cuando las aminas son primarias^{72;82}, o secundarias^{68;80}, son posibles, al menos en principio, dos caminos

de reacción: el de S_NA y el de sustitución nucleofílica alifática. Experimentalmente se encuentra una interesante competencia entre ambos procesos que será discutida en detalle en el próximo capítulo. A continuación se resumen las características mecanísticas más importantes de las reacciones de sustitución nucleofílica alifática.

Estas fueron tratadas extensamente por Hughes^{9;83}, e Ingold^{10;83} habiéndose identificado dos mecanismos bien conocidos para estos procesos. Uno de ellos está representado esquemáticamente en las ec.10



La etapa *a* es la determinante de la velocidad de reacción; (sustitución nucleofílica unimolecular, S_N1). En el segundo mecanismo, la reacción de desplazamiento procede en un paso como lo indica la ec.11: (sustitución nucleofílica bimolecular S_N2.)



El esquema S_N1-S_N2 fue usado durante veinte años con notable éxito. Sin embargo hoy se reconoce que el mismo es demasiado simple para explicar todos los resultados experimentales⁸⁴. Así por ejemplo la solvólisis del cloruro de difenilmetilo en acetona acuosa⁸⁵, procede a través de la formación de un intermediario car

bonio pero la velocidad de reacción disminuye por el agregado de iones cloruro. Este efecto se conoce como "efecto del ion común" y se explica teniendo en cuenta que la primera etapa del proceso S_N1 puede ser reversible; éste es el caso en la reacción mencionada y siempre que R^+ sea suficientemente estable y por lo tanto pueda resistir encuentros con moléculas del solvente y ser capturado por el anión X^- para dar $R-X$, proceso conocido como "retorno externo"⁸⁴.

El efecto del ion común requiere sólo una pequeña modificación del esquema S_N1-S_N2 , pero éste no es el único tipo de evidencias que se hayan encontrado que no se ajustan al esquema anterior. Así por ejemplo, se encontró que la solvólisis de los haluros de 2-octilo, en varios solventes, ocurre con inversión parcial de la configuración¹⁰. Estas reacciones que, en general, involucran sustitución sobre átomos de carbono secundarios y no responden a ninguno de los mecanismos mencionados, han sido denominadas reacciones "fronterizas" ("borderline")¹⁰.

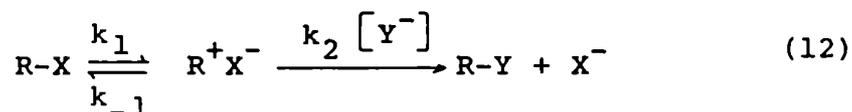
Se han formulado diferentes propuestas para explicar las reacciones "fronterizas". De acuerdo con una de las interpretaciones estas reacciones transcurren por ambos procesos, el S_N1 y el S_N2 simultáneos; según otros enfoques, todas las reacciones de sustitución nucleofílica alifática están relacionadas por un mismo mecanismo, el cual difiere, según el caso, en la distribución electrónica en el estado de transición. Desde este punto de vista los procesos S_N1 y S_N2 puros serían dos casos límites de un mismo mecanismo, ubicándose las reacciones "fronterizas" en algún punto intermedio entre ambos extremos.

Se han postulado procesos concurrentes de S_N1 y S_N2 para

varias reacciones⁸⁶, entre ellas la solvólisis del cloruro de p-metilbencilo en acetona acuosa⁸⁷. Sin embargo la interpretación más aceptada de las reacciones "fronterizas" se basa en un único mecanismo antes que en dos mecanismos simultáneos.

Fueron propuestos diferentes mecanismos generales. Winstein⁸⁸, para las reacciones de solvólisis, propuso una clasificación de acuerdo con la participación covalente del solvente en el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad; su clasificación estaba basada en la sensibilidad de la reacción al cambio del poder ionizante del solvente.

En la reacción de mesilato de 2-octilo con azida de sodio en dioxano acuoso⁸⁹, se encontró que el orden respecto del ion azida estaba comprendido entre cero y uno. En base a este y otros resultados Sneen^{89;90}, propuso un mecanismo general que involucra un par iónico como intermediario. Este mecanismo está representado en la ec.12



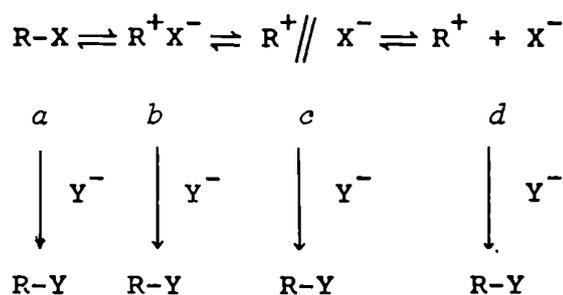
Cuando $[Y^-] \gg [RX]$, bajo la hipótesis del estado estacionario para R^+X^- , la constante de velocidad de pseudo -primer orden, k_{obs} está dada por la ec.13

$$k_{obs} = \frac{k_1 k_2 [Y^-]}{k_{-1} + k_2 [Y^-]} \quad (13)$$

De esta expresión se derivan dos casos límites: a) $k_2 [Y^-] \gg k_{-1}$ y por

lo tanto $k_{\text{obs}} = k_1$, resultando la velocidad de reacción independiente de $[Y^-]$ y cinéticamente similar a un proceso S_N1 ; y b) $k_{-1} \gg k_2[Y^-]$, siendo entonces $k_{\text{obs}} = k_1 k_2 [Y^-] / k_{-1}$ y la reacción de segundo orden total e indistinguible cinéticamente de un proceso S_N2 . Si $k_{-1} \sim k_2 [Y^-]$ la ec. 13 muestra que el orden con respecto a Y^- está entre cero y uno, siendo por lo tanto ésta, la región donde se ubicarían las reacciones "fronterizas".

Esta generalización fue motivo de críticas adversas⁹¹, pero la idea principal de la misma, la participación de pares iónicos como intermediarios en las reacciones de sustitución nucleofílica alifática, no es puesta en duda. Una formulación más detallada y ampliamente aceptada es el esquema del par iónico de Winstein^{84;92}, Esquema 2, que provee un tratamiento simple de las reacciones de sustitución nucleofílica alifática consistente con las pruebas experimentales halladas hasta el momento⁸⁴.



Esquema 2

La especie *c* simboliza un par iónico separado por el solvente. Evidencias en favor de la misma se encontraron en los estudios de las reacciones de ciertos p-nitrobenzoatos ópticamente activos con azida de sodio en acetona acuosa⁹³, y en la acetólisis de brosilato

de treo-3-(p-anisil)-2-butilo en presencia de perclorato de litio⁹². Este mecanismo no invalida la formulación clásica de las reacciones de S_N1 y S_N2 ; las mismas están incluidas de una manera algo modificada en el esquema del par iónico. Las reacciones de S_N1 pueden interpretarse como aquéllas en las cuales el paso determinante es la formación unimolecular de b , c o d . Las reacciones de S_N2 se interpretan como aquéllas en las que la etapa determinante es el ataque bimolecular sobre a , b , c o d .

Varios son los factores que determinan si a , b , c o d estarán involucrados en una reacción particular. Un aumento en la nucleofilicidad de Y^- hará que la reacción transcurra por un intermediario menos disociado, mientras que un aumento en la estabilidad del grupo saliente o del catión R^+ dará lugar a una reacción a través de un intermediario más disociado.

Si bien este mecanismo es adecuado para el tratamiento de la mayor parte de los datos experimentales, ciertas observaciones no se ajustan a él y puede ser necesaria una formulación futura más complicada⁸⁴.

CALCULOS TEORICOS DE REACCIONES DE SNA

La teoría de orbitales moleculares (OM) es una herramienta valiosísima para interpretar y predecir la orientación y la estereoselectividad de las reacciones orgánicas. En particular la SNA fue objeto de numerosas investigaciones teóricas²⁸.

El estudio de la reactividad química mediante la teoría de orbitales moleculares se ha enfocado a través de dos métodos prin-

cipales, el estático y el dinámico⁹⁴. El *método estático* se aplica a los primeros estados de la reacción, estados perturbados en los cuales las interacciones entre las moléculas recién comienzan, mientras que en el método dinámico el objetivo es el estudio del estado de transición de la reacción. El método estático fue propuesto originalmente por Wheland y Pauling⁹⁵ y extendido luego por Coulson⁹⁶ y Longuet-Higgins⁹⁷. Su tratamiento está basado en la teoría de perturbaciones, considerándose la interacción de los OM de los dos reactivos como una perturbación de uno sobre el otro. Dentro de estas interacciones la más importante es la que se produce entre el OM ocupado de mayor energía (HOMO; "highest occupied molecular orbital") de un reactivo y el OM desocupado de menor energía (LUMO; "lowest unoccupied molecular orbital") del otro. A medida que la interacción aumenta, ésta ya no puede interpretarse como una mera perturbación y la teoría es en principio incapaz de acomodarse a esos cambios. Sin embargo, Fukui ha puntualizado que es prematuro concluir que el principio del solapamiento entre los orbitales HOMO y LUMO se aplique sólo a los primeros estados de la reacción⁹⁸.

Este método es útil para comparar reactividad entre sustratos similares en la medida que el cociente entre las energías en un punto cualquiera, pero común, del grado de avance de la reacción sea proporcional al cociente de las energías de activación, como se ilustra en la fig. 3 y esta condición se conoce como "regla del no cruce". Este comportamiento se ha verificado experimentalmente y sirve de base para muchos de los intentos de correlacionar reactividad química, en particular en sistemas aromáticos.

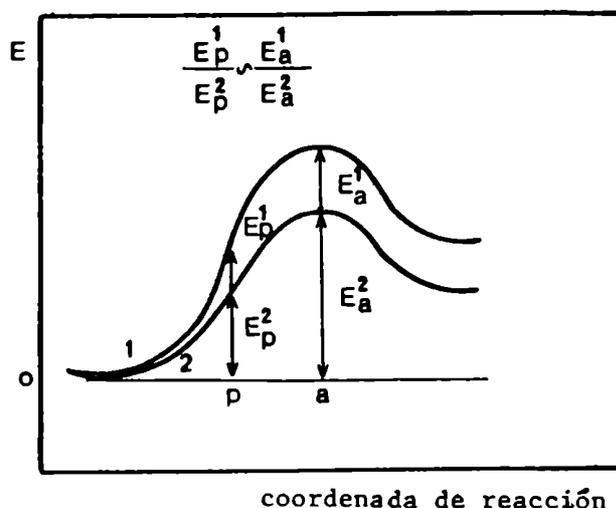


Figura 3. Regla del "no cruce"

Cuando se investiga la reactividad de sustratos similares bajo condiciones análogas, usualmente se hacen dos simplificaciones; una de ellas consiste en suponer que la entropía de activación es aproximadamente constante y por lo tanto las constantes de velocidad se relacionan directamente con la entalpías de activación; esta simplificación está justificada si se supone que los estados de transición en la serie de reacciones estudiadas son de similar estructura. La otra simplificación concierne a las reacciones que transcurren en solución donde se supone que los cambios en las energías de solvatación son constantes, independientemente de las diferencias entre los sustratos.

Usando teoría de perturbaciones, Klopman⁹⁹ y Salem¹⁰⁰, derivaron una expresión para el cambio de energía cuando los orbitales de uno de los reactivos se solapan con los del otro. La misma se ha aplicado con suceso para predecir los caminos favorables de diferentes reacciones tales como, sustitución electrofílica⁹⁹, adi-

ción nucleofílica⁹⁹ y cicloadiciones¹⁰⁰.

El primer *método dinámico* fue la teoría de la localización de Wheland¹⁰¹, para la sustitución electrofílica aromática; el mismo fue replanteado posteriormente por Dewar¹⁰², quien propuso una manera simple de estimar las energías de localización con cálculos sencillos basados en el método de Hückel. Este método dinámico tiene dos dificultades. Una de ellas es la elección arbitraria del ET, que en la concepción de Wheland no es en verdad un ET sino el intermediario de reacción, y la otra es que la energía de activación no se debe sólo a los electrones π como este método supone. Esta dificultad puede obviarse, en parte, eligiendo sistemas de reacción en los cuales la contribución de los electrones σ al cambio energético sea aproximadamente constante.

Basado en el método de Hückel, Abe¹⁰³, ha hecho cálculos más sofisticados usando una técnica donde los cambios de las energías σ y π se obtienen a través de las integrales de resonancia y de Coulomb calculadas como función de un parámetro del grado de avance de la reacción, y los aplicó a la formación de compuestos de Meisenheimer entre metóxido y 4-nitro, 2,4-dinitro y 2,4,6-trinitroanisol. Sus resultados coinciden, cualitativamente, con las observaciones experimentales. La energía de activación para la formación del complejo decrece a medida que aumenta el número de grupos nitro en los sustratos.

Métodos de cálculo

Si bien el método de Hückel ha dado algunos resultados in-

terezantes en el campo de la SNA, es reconocida su limitación cuando la molécula es polar y no puede aplicarse si hay interacciones $\sigma-\pi$ importantes. Así por ejemplo, predice que la carga neta en el anillo aromático para el complejo de Meisenheimer entre 2,4,6-trinitroanisol y metóxido es positiva^{31a}, mientras que cálculos más refinados de campo auto-coherente (SCF; "self consistent field") predicen una densidad de carga neta negativa en el anillo^{31c}.

Para un tratamiento completo de los sistemas π con heteroátomos se han aplicado satisfactoriamente métodos de campo auto-coherente que resuelven iterativamente las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan empleando un hamiltoniano en el cual se incluye la interacción electrónica explícitamente. Uno de los primeros métodos de campo auto-coherente fue propuesto por Pariser, Parr y Pople^{104; 105}, donde se tienen en cuenta sólo los electrones π , generalizando posteriormente por Pople¹⁰⁶, al considerar todos los electrones de valencia.

De los métodos semiempíricos desarrollados por Pople los más empleados son el CNDO ("Complete neglect of differential overlap")^{106;107} y el INDO ("intermediate neglect of differential overlap")^{107;108}, y son los que hemos utilizado en la presente Tesis.

Se describirá brevemente el método CNDO en la parametrización usada, conocida como CNDO/2. Para una molécula de capa cerrada los electrones de valencia se ubican de a pares en los OM ψ_i que son combinaciones lineales de los orbitales atómicos (OA) de va -

lencia ϕ_μ , orbitales de tipo Slater con exponentes orbitales fijos para cada átomo, ec. 14

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{i\mu} \phi_{\mu} \quad (14)$$

Al normalizar estos OM, se desprecian las integrales de solapamiento $S_{\mu\nu}$ entre diferentes OA. La densidad electrónica total, para los electrones de valencia puede escribirse de acuerdo con la ec. 15, donde la sumatoria se extiende sobre todos los OM ψ_i ocupados.

$$\rho = 2 \sum_i^{\text{oc}} \psi_i^2 = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \phi_{\mu} \phi_{\nu} \quad (15)$$

donde $P_{\mu\nu}$ es la matriz densidad, definida en la ec.16

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_i^{\text{oc}} c_{i\mu} c_{i\nu} \quad (16)$$

Esta matriz contiene la información completa que se obtiene a partir de los cálculos de la densidad electrónica. Los elementos de la diagonal $P_{\mu\mu}$ dan la carga total asociada con los OA. ϕ_{μ} . La densidad de carga total de un átomo A está dada por la ec.17

$$P_{AA} = \sum_{\mu}^A P_{\mu\mu} \quad (17)$$

donde la sumatoria se extiende sobre todos los OA de valencia que pertenecen al átomo A.

La aproximación fundamental de este método es considerar el solapamiento diferencial nulo para todos los pares de OA en las integrales bielectrónicas, ec.18

$$\int \phi_{\mu}(1) \phi_{\nu}(1) d\tau = 0 \quad (18)$$

Los coeficientes de los OM son los autovectores de la matriz hamiltoniano de Fock dada por las ec. 19 y 20.

$$F_{\mu\mu} = -1/2(I_{\mu} + A_{\mu}) + \left[(P_{AA} - Z_A) - 1/2(P_{\mu\mu} - 1) \right] \gamma_{AA} + \sum_{B(\neq A)} (P_{BB} - Z_B) \gamma_{AB} \quad (19)$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB}^{\circ} S_{\mu\nu} - 1/2 P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad (20)$$

En las ec.19 y 20 los OA ϕ_{μ} y ϕ_{ν} pertenecen a los átomos A y B respectivamente. I_{μ} y A_{μ} son el potencial atómico de ionización y la afinidad electrónica asociados con el orbital atómico ϕ_{μ} de manera tal que el primer término de la derecha de la ec.19 representa la electronegatividad de Mulliken del orbital. Z_A es la carga nuclear del átomo A menos el número de electrones de las capas interiores no consideradas explícitamente. γ_{AB} es una energía de repulsión coulombica promedio entre un electrón de A y otro de B. Por lo tanto el término medio de la ec. 19 da el efecto desestabilizante de un exceso de carga electrónica neta sobre el átomo A

(si $P_{AA} > Z_A$) y el término final da el potencial de Coulomb en ϕ_μ debido a la carga neta en exceso de los otros átomos de la molécula. Los elementos fuera de la diagonal, de la ec. 20 usan una integral de resonancia semiempírica proporcional al solapamiento, la constante de proporcionalidad es β_{AB}^0 que depende sólo de la naturaleza de los átomos A y B. El término final es una corrección debida a la repulsión electrónica.

El método CNDO introduce la repulsión interelectrónica de una manera simple, pero no da cuenta de las diferentes interacciones que tienen lugar entre dos electrones con spins paralelos, particularmente si ellos están sobre el mismo átomo. Como consecuencia de esto, el método CNDO no es capaz de dar cuenta de la separación de estados para la misma configuración electrónica. Esto se soluciona en el método INDO donde se retiene el solapamiento diferencial monoatómico pero sólo en las integrales de un centro. El método INDO es una mejora sustancial sobre el CNDO/2 en cualquier problema en donde sea importante la distribución de spin electrónico. Ambos métodos están estrechamente relacionados, ya que, las aproximaciones básicas son las mismas excepto para los términos monoatómicos.

Los métodos CNDO/2 e INDO se han aplicado para el cálculo de diferentes propiedades moleculares. Estos métodos predicen muy bien las longitudes de enlace de equilibrio y los momentos dipolares, siendo los resultados de ambos bastante similares, sin embar

go las correlaciones no son buenas para las constantes de fuerza de unión, potenciales de ionización y energías de disociación.

En los casos de moléculas que contienen pocos átomos es posible minimizar la energía respecto de la geometría molecular. Si bien esta optimización de geometría sería deseable en todos los casos, este proceso se hace impracticable al aumentar el tamaño de las moléculas bajo consideración.

Pople y Gordon propusieron un procedimiento alternativo^{107b;109} de cálculo, para lo cual establecieron un conjunto de valores de distancias y ángulos de unión basados en datos experimentales promedio que pueden usarse para calcular las geometrías de las moléculas cuando no se dispone de datos cristalográficos adecuados sobre las mismas. El uso de este modelo geométrico es particularmente útil para fines comparativos.

La mayoría de los estudios publicados usando estos métodos tratan principalmente los estados fundamentales de las moléculas orgánicas. Se han estudiado bencenos sustituidos¹¹⁰ y ciertos sistemas adecuados para las reacciones de SNA, como el 2,4-dinitrofluorobenceno^{111;112} y los iones metóxido y fenóxido¹¹².

Dewar desarrolló otros métodos de cálculos semiempíricos^{113;114}, con la intención de reproducir las energías de enlace moleculares con alta precisión (error del orden de 1 kcal/mol). Con los mis

mos se obtienen buenos resultados para longitudes y ángulos de enlace, calores de formación y momentos dipolares. No obstante, estos métodos no han sido tan usados por otros investigadores para el cálculo de reactividad.

Los cálculos de OM por métodos de campo autocohérente *ab initio* están limitados en su aplicación a compuestos orgánicos por la capacidad de almacenamiento y velocidad de las computadoras disponibles, dado que el número de integrales a resolver suele ser superior al millón para moléculas de tamaño medio¹¹⁵.

PARTE II

RESULTADOS Y SU DISCUSION

REACCIONES DE 2,4- Y 2,6-DINITROANISOL* CON PIPERIDINAS^{116;117}

Las reacciones entre dinitrofenil-alquil-éteres y aminas son particularmente adecuadas para estudiar la catálisis básica por el nucleófilo en las reacciones de SNA, ya que los grupos alcoxilo son nucleófugos pobres y usualmente la ruptura del complejo intermedio es el paso determinante de la velocidad. Sin embargo, estos sistemas no son tan simples debido a reacciones laterales de sustitución nucleofílica alifática en las cuales se rompe la unión oxígeno-alquilo de los éteres, conduciendo a la formación de los fenoles correspondientes. Mientras que las aminas terciarias reaccionan con diversos anisoles convenientemente activados, para formar exclusivamente los respectivos fenoles⁷⁹⁻⁸¹, a través de reacciones del tipo S_N2, las primarias lo hacen dando fundamentalmente los productos de SNA correspondientes^{69;72;82;118}. Dada esta dicotomía, resulta particularmente interesante el estudio de dichas reacciones con aminas secundarias. Bunnett y Garst investigaron la reacción entre 2,4-dinitroanisol y piperidina en metanol⁶⁸, encontrando que en este sistema ambos procesos son competitivos aunque el carácter del estudio no permitió establecer las condiciones experimentales para el control de la incidencia de los mismos.

En el presente trabajo se han estudiado las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidina y N-metilpiperina en benceno, con el doble propósito de investigar: a) la importancia del paso

* Como es habitual en la literatura de Fisicoquímica Orgánica, en la presente Tesis no se usará la nomenclatura sugerida por IUPAC; se denominará a los compuestos por sus nombres vulgares (o derivados de ellos) para mayor concisión.

base catalizado en la descomposición del compuesto intermediario en las reacciones de S_NA, conjuntamente con la influencia ejercida por los grupos nitro, operando desde las posiciones *orto*, sobre dichas reacciones y b) la competencia entre los procesos de S_NA y S_N2. La elección de sustratos tales como el 2,4- y 2,6-dinitroanisol, se basó en la característica de nucleófilo pobre del grupo metoxilo, muy poco estudiado en solventes no polares.

Reacción de 2,4-dinitroanisol con piperidina

Se estudió la reacción de 2,4-dinitroanisol (1) con piperidina (Pip) en benceno a tres temperaturas y varias concentraciones de la amina como se indica en la Tabla 1. La reacción conduce a la

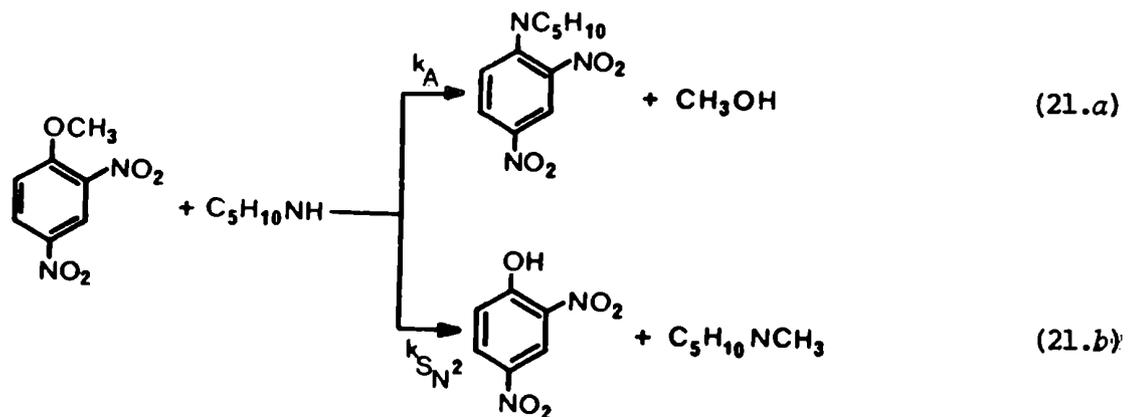
Tabla 1

Reacción de 2,4-dinitroanisol con piperidina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden.^a

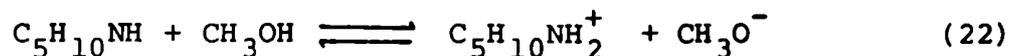
[Pip] / M	60°C		70°C		80°C	
	k _A	k _{S_N2}	k _A	k _{S_N2}	k _A	k _{S_N2}
0,0706	1,65	0,68	2,46	1,74	4,72	3,69
0,110	2,19	0,65	3,24	1,66	5,33	4,26
0,211	3,87	0,58	5,34	1,46	8,25	3,67
0,296	4,91	0,71	7,56	1,72	11,1	3,65

^a10⁶ k/s⁻¹ M⁻¹; [1] ca. 1 10⁻⁴ M. Parámetros termodinámicos calculados a 25°C: H_A[‡] ca. 10 ± 2 kcal/mol; ΔS_A[‡] ca. -55 ± 5 cal/K mol; ΔH_{S_N2}[‡] ca. 21 ± 3 kcal/mol; ΔS_{S_N2}[‡] ca. -26 ± 8 cal/K mol; los errores fueron calculados a partir de los errores experimentales en los valores de k.

formación de N-(2,4-dinitrofenil)piperidina (2) y 2,4-dinitrofe_nol (3) que en el medio básico de reacción se encuentra fundamentalmente como 2,4-dinitrofenóxido de piperidonio (4), (ver Parte Experimental, pág.192). La reacción se siguió espectrofotométricamente a dos longitudes de onda a fin de determinar la concentración de ambos productos y calcular las constantes de velocidad de segundo orden k_A y k_{S_N2} indicadas en la ec.21. (De aquí en más se denominará k_A y k_{S_N2} a las constantes de velocidad de segundo orden para los procesos de SNA y de S_N2 , respectivamente).



Bunnett y Garst estudiaron esta reacción en metanol⁶⁸ y en -contraron que el paso 21.a era reversible; en benceno, sin embargo, hemos hallado que ambos caminos son irreversibles. Además los mismos autores mostraron que el paso 21.a estaba catalizado por el ion metoxilo⁶⁸, no pudiendo determinar si la reacción era tambien catalizada por la piperidina, ya que en este medio al aumentar la concentración de amina aumenta también la de los iones metoxilo debido al equilibrio representado en la ec.22, (el pK_b de la piperidina en metanol es 5,14^{67b}),



Analizando los valores que se indican en la Tabla 1 se observa que $k_{\text{S}_\text{N}2}$ permanece prácticamente constante al aumentar la concentración de piperidina, lo cual concuerda con resultados anteriores⁶ de la misma reacción en metanol y con la no observación de catálisis por amina en otras reacciones de $\text{S}_\text{N}2$ ¹¹⁹. Bunnett y Garst aseguraron la validez del paso 21.b por análisis completo de la mezcla de reacción donde detectaron N-metilpiperidina como subproducto⁶⁸.

Estudiando los valores de k_{A} indicados en la Tabla 1, se observa una dependencia rectilínea entre la misma y la concentración de piperidina, de acuerdo con la ec.23:

$$k_{\text{A}} = k_{\text{O}} + k_{\text{B}} [\text{B}] \quad (23)$$

donde B representa a la amina. Los resultados de la correlación lineal se dan en la Tabla 2.

Tabla 2

Valores de k_{B} y k_{O} para la reacción de SNA entre 2,4-dinitroanisol y piperidina en benceno.

T/°C	$10^7 k_{\text{B}} / \text{S}^{-1} \text{M}^{-2}$	$10^7 k_{\text{O}} / \text{S}^{-1} \text{M}^{-1}$	$k_{\text{B}} / k_{\text{O}} / \text{M}^{-1}$	r^a
60	148	6,2	24	0,998
70	225	7,9	28	0,998
80	288	24,1	12	0,996

^aCoefficiente de correlación

Como ya se indicara (ec.2 y 5) si $k_{-1} \gg k_2 + k_3 [B]$, la relación entre k_A y la concentración de amina es lineal. En la ec.24 se indica esta dependencia para el caso en que en el medio de reacción hay una sola especie básica catalizadora presente.

$$k_A = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} [B] \quad (24)$$

El cociente entre la pendiente y la ordenada al origen, $k_B/k_0 = k_3/k_2$, es una medida de la importancia del paso base catalizado sobre el de descomposición espontánea, k_2 . Los valores encontrados oscilan entre 10 y 30 M^{-1} y merecen un comentario aparte.

Pequeñas aceleraciones

En muchas reacciones de SNA se ha encontrado una dependencia lineal entre k_A y la concentración de base, ec.23. Las reacciones entre 2,4-dinitroclorobenceno y aminas primarias y secundarias^{22;120} en solventes tales como cloroformo, etanol y dioxano-agua, presentan una relación k_B/k_0 que en todos los casos es menor que 5 M^{-1} . La reacción entre p-nitrofluorobenceno y piperidina en varios solventes polares¹²¹, conduce al valor de 3,2 M^{-1} para el mismo cociente. Estas observaciones fueron interpretadas como el resultado de catálisis básica en la etapa de descomposición del complejo intermedio²². Sin embargo, esta interpretación fue criticada por Bunnett y Garst¹²², quienes denominaron a este fenómeno "pequeña aceleración de origen incierto", ya que sustancias de muy diferente basicidad,

tales como nitrocompuestos, sulfonas y el ion hidroxilo ejercen un efecto similar al de las aminas. De acuerdo con Bunnett¹²², cuando $k_B/k_O > 50 \text{ M}^{-1}$, puede inferirse que se trata de un caso de genuina catálisis básica, mientras que si $k_B/k_O < 5 \text{ M}^{-1}$, se trataría de una pequeña aceleración de origen incierto. La interpretación de los casos comprendidos entre ambos límites es más dificultosa y los mismos deben discutirse individualmente. Bernasconi, de Rossi y Schmid han propuesto un criterio alternativo donde se tiene en cuenta la magnitud de la aceleración, y el rango de concentración de catalizador donde ésta se observa⁶⁰. Si la aceleración ocurre a muy altas concentraciones de base no se considera que represente catálisis básica auténtica; lo mismo puede decirse cuando el aumento de la velocidad de reacción es pequeño (menor del 50%), aún trabajando a bajas concentraciones de base ($< 0,01 \text{ M}$) y con un cociente $k_B/k_O > 50 \text{ M}^{-1}$, ya que esto podría deberse a un valor relativamente alto de la relación k_2/k_{-1} , lo cual indica que el paso k_1 es prácticamente el determinante de la velocidad de reacción, aún en ausencia de catalizador.

Las pequeñas aceleraciones de origen incierto fueron interpretadas por S.D. Ross¹²⁰, en términos de un mecanismo de catálisis de la primera etapa; según este autor, cualquier especie capaz de aceptar una unión hidrógeno podría ejercer un efecto catálico para el ataque nucleofílico (etapa determinante de la velocidad de reacción)

En la reacción en estudio el cociente k_B/k_O , para cada temperatura, está comprendido dentro del rango $5-50 \text{ M}^{-1}$. Si bien la velocidad de reacción se triplica entre ambos extremos del rango de concentración de piperidina estudiado, este aumento ocurre a altas con

centraciones de la amina y, por lo tanto, no puede ser interpretado como un caso de catálisis básica genuina sino como uno de pequeña aceleración.

Reacción de 2,6-dinitroanisol con piperidina

Se determinaron las velocidades de reacción de 2,6-dinitroanisol (5) con piperidina en benceno a dos concentraciones diferentes de la amina y a cuatro temperaturas, como se indica en la Tabla 3. Los productos de reacción son N-(2,6-dinitrofenil)piperidina (6) y 2,6-dinitrofenol (7) que en el medio de reacción se encuentra

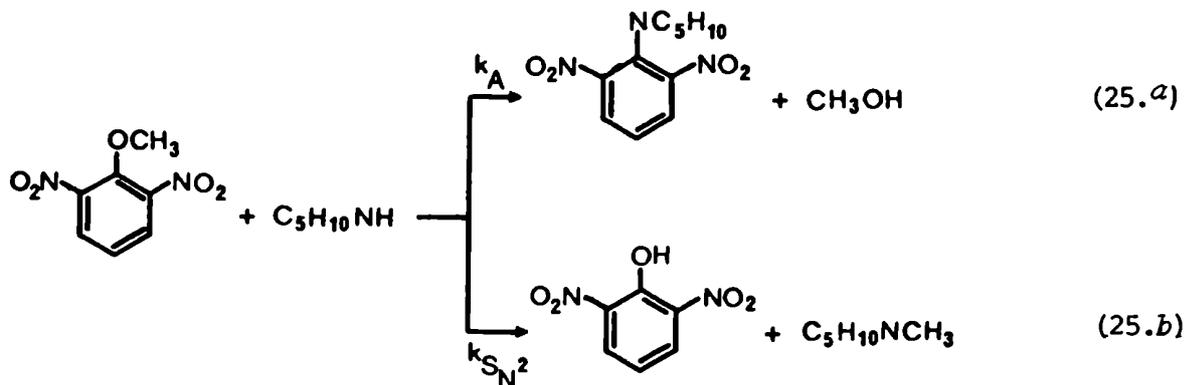
Tabla 3

Reacción de 2,6-dinitroanisol con piperidina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden.^a

T/°C	$10^5 k_A / s^{-1} M^{-1}$		$10^5 k_{S_{N2}} / s^{-1} M^{-1}$	
	[Pip]/M=0,20	0,30	0,20	0,30
25	1,9	2,7	7,89	11,0
35	1,5	2,8	13,2	16,9
45	2,5	3,0	25,2	30,6
60	4,0	3,5	67,9	64,1

^a [5] ca. $1,7 \cdot 10^{-4} M$; desviación standard de k_A y $k_{S_{N2}}$ = ver parte experimental; $\Delta H_{S_{N2}}^\ddagger$ ca. 12 ± 1 kcal/mol; $-\Delta S_{S_{N2}}^\ddagger$ ca. 39 ± 3 cal/K mol, calculados a 25°C.

totalmente disociado siendo en todos los casos el producto mayoritario. La reacción se indica en la ec.25.



En todos los casos $k_{S_N^2}$ es entre 4 y 20 veces mayor que k_A , resultando entonces un error porcentual grande para k_A (pag.202). A partir de los valores de la Tabla 3, por lo tanto, no puede concluirse inequívocamente si la reacción de SNA, en este sistema, está catalizada o no por la amina, si bien se observa una tendencia a aumentar k_A al aumentar la concentración de piperidina.

Comparando los datos de las Tablas 1 y 3 resulta evidente que, en las mismas condiciones (60°C), la reacción de SNA para 5 es aproximadamente 10 veces más rápida que para 1, mientras que para la de S_N^2 , esta relación es cercana a 1 000.

La mayor reactividad de 5 frente a 1 para la SNA es sorprendente, ya que los efectos electrónicos son similares para ambos grupos nitro operando desde las posiciones 4 y 6 del anillo aromático, y es de esperar mayor requerimiento estérico para 5 que para 1. Los cálculos de OM empleando el método INDO^{107;108},

(pág.143s) indican una menor energía para el isómero 2,4- en comparación con el 2,6-, para el estado fundamental en la conformación de menor energía, pero esta diferencia (0,3 kcal/mol) es demasiado pequeña para dar cuenta de la magnitud del aumento en la velocidad de reacción.

Los sustituyentes en posición *orto* al centro de reacción pueden modificar la velocidad de la misma, fundamentalmente por un simple efecto estérico, por un aumento del efecto inductivo, por una disminución del efecto de resonancia, por alguna interacción específica (tal como la solvatación interna descrita por Bunnett⁵⁵) o bien por un efecto de campo ejercido a través del espacio. Esto, que en conjunto constituyen los denominados "efectos *orto*"^{123;124}, serán discutidos en detalle más adelante (pág.123).

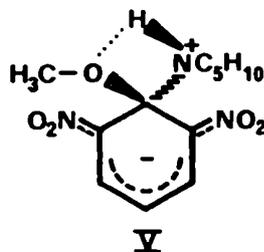
Los resultados encontrados para las reacciones en discusión, indican la ausencia de efectos estéricos importantes, dado que en todos los casos **5** es más reactivo que **1**. Sin embargo, se ha encontrado que estos efectos disminuyen la velocidad de reacción cuando el grupo saliente es cloruro¹²⁵. Un aumento del efecto inductivo del grupo nitro operando desde la posición 6 del anillo aromático, tampoco puede ser la principal causa del aumento en la velocidad, puesto que debería observarse el mismo efecto al comparar las velocidades de reacción de 2,4- y 2,6-dinitroclorobenceno con piperidina, y experimentalmente se ha hallado también lo contrario¹²⁵.

La inhibición estérica de la resonancia en el estado de transición (pág.124), causada por un grupo nitro adicional en posición vecina al centro de reacción, conduciría a menores valores de los

cocientes k_3/k_{-1} y k_2/k_{-1} ⁵⁰ y por lo tanto tampoco puede ser responsable del aumento observado en la velocidad.

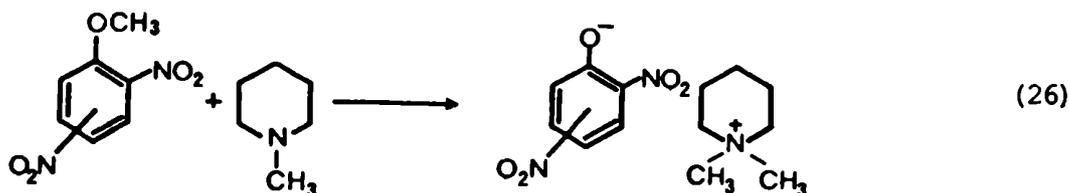
Este aumento puede deberse a un incremento en k_2/k_{-1} o en k_3/k_{-1} , o en ambos. Nudelman y Brioux¹²⁶, explicaron la mayor reactividad del 2,6-dinitrofluorbenceno respecto del isómero 2,4-, en reacciones con diferentes aminas, por la presencia de dos grupos nitro en las posiciones *orto*, hecho que duplicaría las posibilidades de interacción por solvatación interna⁵⁵, entre la amina entrante y los oxígenos de ambos grupos nitro, lo cual aumentaría la velocidad del paso no catalizado k_2 ⁵⁷⁻⁵⁹.

El mecanismo para el paso no catalizado involucra la transferencia al grupo saliente de un protón desde el grupo amonio, concertada con la salida del nucleófilo; cuando hay dos grupos nitro en posición *orto*, este protón puede estar unido a cualquiera de ambos grupos. Un modelo molecular para el compuesto intermediario, muestra que una conformación tal como la V, la rotación del hidrógeno desde un grupo nitro al otro es libre y permite la fácil transferencia del protón al grupo saliente y por lo tanto aumentaría k_2 ¹¹⁷.



Las reacciones de S_N2

Si bien es interesante la mayor reactividad de 5 *vs.* 1 para la SNA, más notorio es el aumento en las velocidades de S_N2 que se produce cuando ambos grupos nitro están en posiciones *orto*. Por lo tanto, resultó de mucho interés estudiar la reacción de demetilación con una amina de similares basicidad y requerimiento estérico que la piperidina, pero que no diese lugar a una reacción paralela de SNA. La N-metilpiperidina (NMP) es una amina adecuada para tal fin y la reacción que tiene lugar está representada en la ec.26



Se estudió la influencia de la concentración de amina sobre la velocidad de reacción de 5, en benceno a 60°C, encontrándose que la constante de velocidad de segundo orden no cambia por un aumento de casi tres veces de la concentración de NMP, como se indica en la Tabla 4; esto está de acuerdo con la naturaleza S_N2 del proceso involucrado.

Se estudiaron las reacciones de ambos anisoles con NMP a tres temperaturas, lo cual permitió calcular los parámetros termodinámicos como se indica en la Tabla 4.

Tabla 4

Reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con N-metil piperina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos. ^a

T/°C	1	5 ^b
60	4,67 ^c	1490 ^d
70	9,78 ^c	2820
80	28,9 ^e	4660
ΔH^\ddagger /kcal/mol ^f	22	14
$-\Delta S^\ddagger$ /cal/K mol ^f	24	36

^a $10^7 k_{S_N2}/s^{-1}M^{-1}$, error < 2 %; ^b [5] ca. $1,2 \cdot 10^{-3}M$; [NMP] = $6,26 \cdot 10^{-2}M$; ^c [1] = $1,52 \cdot 10^{-3}M$; [NMP] = $0,66 M$; ^d Para [NMP] = $0,0626$; $0,0958$ y $0,156 M$ los valores encontrados de $10^4 k/s^{-1}M^{-1}$ fueron: $1,49$; $1,49$ y $1,47$ respectivamente, con un error de $\pm 0,02 \cdot 10^{-4}$; ^e [1] = $1,27 \cdot 10^{-4}M$; [NMP] = $5,65 \cdot 10^{-2}M$; ^f Parámetros termodinámicos calculados a $25^\circ C$ con un error de $1,5 kcal/mol$ y $\pm 4 cal/K mol$ en ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger , respectivamente.

A partir de los resultados de las Tablas 1, 3 y 4 se construyó la Tabla 5, donde se compara la diferente reactividad para la S_N2 de ambos anisoles frente a Pip y NMP

Tabla 5

Reactividad relativa de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidina y N-metilpiperidina en benceno. ^a

T/°C	$k_{\text{Pip}}/k_{\text{NMP}}$		$k_{2,6-}/k_{2,4-}$	
	1 ^b	5 ^c	Pip ^{b,c}	NMP
60	1,39	4,43	1000	319
70	1,68	-	-	288
80	1,32	-	-	161

^a $k_{\text{S}_{\text{N}}2}$; ^b Calculado tomando el promedio entre las cuatro concentraciones de piperidina; ^c Idem para las dos concentraciones de piperidina.

Puede concluirse que la piperidina es mas efectiva para producir la demetilación que la N-metilpiperina, debido probablemente a una mayor compresión estérica en el ET con ésta última.

La mayor velocidad del proceso de $\text{S}_{\text{N}}2$ para 5 en relación a 1, encontrada con Pip, se da también para NMP, como se indica en la Tabla 5. La mayor reactividad de 5 es debida fundamentalmente, a una menor energía de activación, pues entrópicamente la reacción está menos favorecida como puede observarse en la Tabla 4. El desarrollo de una carga negativa sobre el oxígeno del anisol a medida

que progresa la reacción, debe jugar un papel importante y la mayor reactividad de 5 frente a 1 podría atribuirse a un aumento del efecto inductivo del grupo nitro que opera desde la posición 6, o bien a un efecto de campo estabilizante ejercido por el mismo grupo¹²⁷. La magnitud de este efecto puede calcularse¹²⁸, de acuerdo con la ec.27

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \frac{e}{2,3 kT} \left[\frac{\mu \cos \theta}{R^2 D} \right]_X - \frac{\mu \cos \theta}{R^2 D} \Big|_H \quad (27)$$

donde X y H se refieren a un grupo X y a un átomo de hidrógeno, unidos a una determinada posición del anillo aromático, k y T representan a la constante de Boltzmann y la temperatura absoluta, respectivamente, e es la carga del electrón y D es la constante dieléctrica efectiva; μ es el momento dipolar del sustituyente, R es la distancia entre el punto medio del vector dipolo y el centro de reacción, θ es el ángulo comprendido entre el vector dipolo y dicha distancia, tal como se indica en la fig. 4. Para el grupo nitro se tomó como origen de R, el átomo de nitrógeno que soporta la carga positiva, y para el hidrógeno el punto medio de la unión C-H. En la Tabla 6 se resumen los valores empleados para el cálculo. Las distancias y los ángulos fueron calculados en base al modelo geométrico de Pople y Gordon¹⁰⁹.

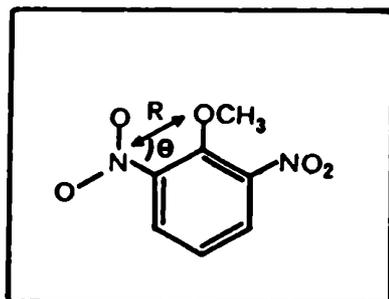


Figura 4. Parámetros geométricos del 2,6-dinitroanisol para el cálculo del efecto de campo.

Tabla 6

Parámetros usados para el cálculo del efecto de campo en las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidinas.

	D ^a	$\mu_{\text{NO}_2}^b$	μ_{H}^b	$\theta_{\text{NO}_2}^c$	θ_{H}^c	$R_{\text{NO}_2}^c$	R_{H}^c
1	2,28	4,1	0,4	0	0	5,56	4,70
5	2,28	4,1	0,4	59,3	76,8	2,78	2,46

^a Constante dieléctrica del benceno; ref.129;

^b Ref. 128; ^c Calculado según el modelo de Pople y Gordon, Ref. 109.

Tabla 7

Valores calculados y experimentales de $\log (k_{6\text{-NO}_2} / k_{4\text{-NO}_2})$ para las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidina y N-metilpiperidina.

T /°C	$\log (k_{6\text{-NO}_2} / k_{4\text{-NO}_2})$	
	calculado	experimental ^a
		Pip NMP
60	2,81	3,01 2,50
70	2,73	- 2,46
80	2,65	- 2,21

^a Basados en los datos de la Tabla 5

Se aplicó sucesivamente la ec.27 para 5 y para 1 , usando en ambos casos al o-nitroanisol como referencia; restando los valores obtenidos se calculó la variación en la constante de velocidad del proceso S_N2 debida al diferente efecto de campo ejercido por el grupo nitro desde las posiciones 6 y 4 del anillo aromático. El resultado, en función de la temperatura, se indica en la ec.28

$$\log \frac{k_{6-NO_2}}{k_{4-NO_2}} = \frac{935}{T} \quad (28)$$

En la Tabla 7 se dan los valores hallados experimentalmente para dicho cociente, como así también los calculados por este método. La concordancia entre ambos resultados es muy buena. Debe destacarse, sin embargo, que el calculado, es el efecto de campo máximo que puede ejercer el grupo nitro en estas reacciones, ya que se ha supuesto que en el ET, el desarrollo de la carga es total, ($e = 4,8 \cdot 10^{-10}$ u.e.), hipótesis que no necesariamente es real ya que la misma supone un ET muy parecido a productos, mientras que éste muy probablemente se encuentre en un punto intermedio de la coordenada de reacción, cuyo conocimiento no es accesible con nuestros estudios. Otro factor a ser tenido en cuenta, y que reduciría el valor de e , es la posible asociación en pares iónicos entre el fenóxido y el catión piperidonio resultantes, asociación que está favorecida por el medio de baja constante dieléctrica.

En base a estos resultados podemos concluir que la mayor velocidad de demetilación observada para el 2,6-dinitroanisol en rela

ción al 2,4-dinitroanisol, trabajando con piperidina y N-metilpiperidina, muy probablemente se deba a una acción conjunta de un mayor efecto inductivo y un efecto de campo estabilizante ejercidos por el grupo nitro desde la posición 6. Hertel y Lührmann, encontraron un comportamiento similar trabajando con los mismos anisoles y N,N-dimetil-p-metoxianilina como agente demetilante⁸¹. Shein estudió las reacciones de diversos anisoles con piperidina¹³⁰, y encontró que la relación de productos formados por S_N2 y S_NA era 42 para el o-nitroanisol y 2 para el p-nitroanisol, mientras que el 2,4,6-trinitroanisol conducía sólo a la formación del fenol correspondiente. Shein explicó la mayor importancia del proceso de S_N2 para el o-nitroanisol por un efecto de campo ejercido por el grupo nitro, si bien sus resultados no permitieron un tratamiento matemático del fenómeno.

SNA vs. S_N2

Una inferencia interesante que puede hacerse a partir de los parámetros de activación, por aplicación de la ec.29, es el cálculo de la temperatura isocinética, es decir la temperatura a la cual ambos procesos, el de SNA y el de S_N2 ocurren con igual velocidad.

$$\log \frac{k_A}{k_{S_N2}} = \frac{\Delta H_{S_N2}^\ddagger - \Delta H_A^\ddagger}{2,3 RT} - \frac{\Delta S_{S_N2}^\ddagger - \Delta S_A^\ddagger}{2,3 R} \quad (29)$$

Cuando ambas velocidades son iguales, $\log (k_A/k_{S_N2}) = 0$, la ec.29 conduce a la relación 30, con la cual puede calcularse la temperatura

ra isocinética, T_{is} :

$$\Delta H_{S_N2}^\ddagger - \Delta H_A^\ddagger = T_{is} (\Delta S_{S_N2}^\ddagger - \Delta S_A^\ddagger) \quad (30)$$

Para la reacción de **1** con piperidina la temperatura isocinética es cercana a 100°C, siendo por lo tanto necesario superar dicha temperatura para que la reacción más importante sea la demetilación.

Si bien los valores de k_A para la reacción de **5** con piperidina no son suficientemente precisos como para calcular exactamente los parámetros termodinámicos para el proceso de SNA, permiten estimar que la temperatura isocinética será inferior a las del rango de trabajo (alrededor de 0°C), siendo por lo tanto la reacción de demetilación el proceso predominante en las condiciones estudiadas. Teniendo en cuenta, además, que la reacción de SNA es acelerada por la concentración de la amina, mientras que la S_N2 no lo es, puede concluirse que el proceso de sustitución nucleofílica aromática estará favorecido frente al de sustitución alifática a más bajas temperaturas y a mayores concentraciones de la amina. Usamos esta generalización como regla directriz en la presente Tesis al planificar la síntesis de diversos productos de SNA a partir de nitroanisoles.

REACCIONES DE 2,4- y 2,6 DINITROANISOL
CON CICLOHEXILAMINA Y n-BUTILAMINA

Se llevó a cabo un estudio cinético de las reacciones de 2,4-(1) y 2,6-dinitroanisol(5) con ciclohexilamina y n-butilamina en solventes apróticos no polares: benceno para ambas aminas y ciclohexano en las reacciones con ciclohexilamina, a fin de investigar la incidencia de la catálisis básica en las mismas.

De acuerdo con las ecuaciones discutidas en el capítulo anterior, la expresión general conocida para la catálisis básica tiene la forma de la ec.3. Esta predice como caso límite una correlación lineal entre k_A y la concentración de la base, $[B]$, o en el caso general, una dependencia curvilínea con concavidad hacia abajo, que tiende a una meseta para altas $[B]$, fig. 1.

No obstante, en las reacciones mencionadas la dependencia entre k_A y la concentración de la amina demostró ser curvilínea pero con concavidad hacia arriba, indicando que el orden con respecto a la concentración de amina es, en todos los casos, superior a dos.

Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno¹³¹.

Se estudió la reacción de 1, en benceno a 60, 80 y 100°C, con cantidades variables de ciclohexilamina (CHA). Las constantes de velocidad de segundo orden, k_A , para la formación de N-(2,4-dinitrofenil)ciclohexilamina(8) se indican en la Tabla 8. Trabajando a bajas concentraciones de la amina se observa reacción competitiva de demetilación del anisol que conduce a la formación de

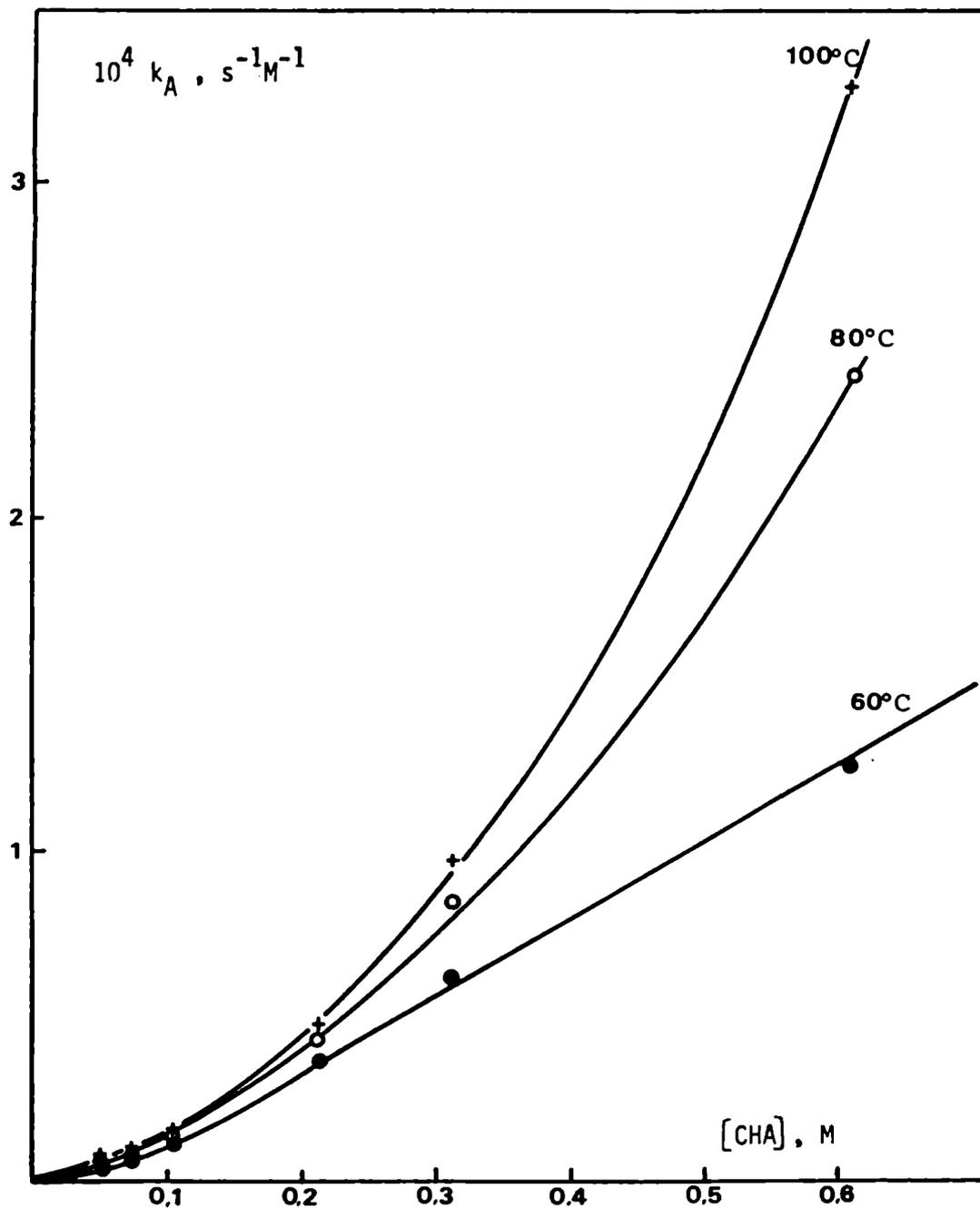


Figura 5. Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno.

Tabla 8

Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos. ^a

[CHA] /M	60°C	80°C	100°C	$\Delta H^\ddagger /$ kcal/mol	$-\Delta S^\ddagger /$ cal/K mol
0,0528	0,359	0,406	0,564	2,2	77
0,0751	0,686	0,776	0,810	0,4	81
0,107	1,21	1,33	1,57	1,0	78
0,212	3,69	4,26	4,80	1,0	76
0,314	6,12	8,53	9,74	2,3	71
0,612	12,5	24,3	32,8	5,4	60

^a $10^5 k_A / s^{-1} M^{-1}; [1] ca. 1,8 \cdot 10^{-4} M; 10^6 k_{S_N2}: 0,9; 1,2$ y $2,1 s^{-1} M^{-1}$ a 60; 80 y 100°C, respectivamente; parámetros termodinámicos calculados a 25°C.

Tabla 9

Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Constantes de velocidad de tercer orden. ^a

[CHA] / M	60°C	80°C	100°C
0,0528	6,80	7,69	10,7
0,0751	9,13	10,3	10,8
0,107	11,3	12,4	14,6
0,212	17,4	20,1	22,6
0,314	19,5	27,2	31,0
0,612	20,4	39,7	53,6

^a $10^5 k_A / [CHA] / s^{-1} M^{-2}$

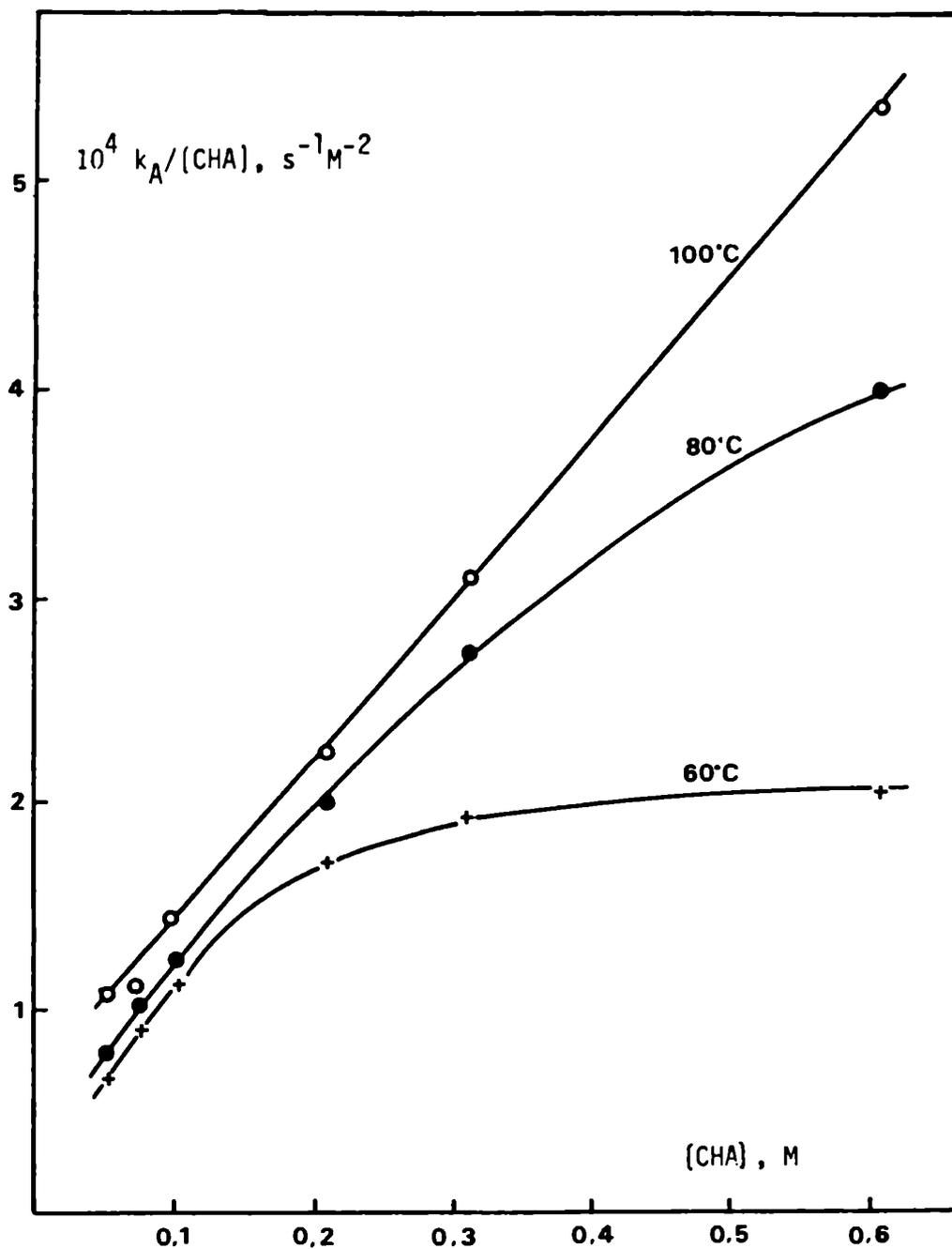


Figura 6. Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno.

2,4-dinitrofenol; sin embargo, la misma deja de observarse para $[CHA] > 0,2$ M. El proceso de SNA está fuertemente catalizado por la amina, no así el de S_N2 , y, por lo tanto, el cociente k_A/k_{S_N2} es mayor a más altas concentraciones de ciclohexilamina.

Con los datos de la Tabla 8 se construyó el gráfico de k_A en función de $[CHA]$, fig.5, donde se observa la ya comentada dependencia curvilínea. Si se divide k_A por la concentración de la amina y los cocientes obtenidos se grafican en función de $[CHA]$, (fig.6, Tabla 9) se obtiene para la reacción llevada a cabo a 100°C una dependencia lineal, lo cual indica que se trataría de una cinética de tercer orden con respecto a la concentración de la amina. Para 80 y 60°C , se observa una dependencia rectilínea trabajando a bajas concentraciones de CHA, que se transforma en asintótica, (reacción a 60°C) a concentraciones más altas de la amina.

Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno^{131c}

La reacción indicada en el título se estudió a $27, 35$ y 45°C ; los resultados se dan en la Tabla 10 donde pueden observarse las constantes de velocidad de segundo orden, a distintas concentraciones de la amina. En todos los casos el producto formado es N-(2,6-dinitrofenil)ciclohexilamina (9) ; el proceso de demetilación resultó ser mucho más lento que el de SNA, o directamente no se detectó. El orden de magnitud para la constante de velocidad del mismo figura al pie de la Tabla 10.

La fig. 7 muestra la dependencia entre k_A y la concentración de amina, que nuevamente es curvilínea con concavidad hacia arriba. Los cocientes $k_A/[CHA]$ en función de $[CHA]$ se representan en la

Tabla 10

Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos. ^a

[CHA] /M	27°C	35°C	45°C	$\Delta H^\ddagger /$ kcal/mol	$-\Delta S^\ddagger /$ cal/K mol
0,0264	1,15	1,38	1,99	5,2	64
0,0524	2,53	2,96	3,76	3,6	67
0,0794	4,22	4,84	5,92	3,0	68
0,154	10,8	11,8	13,5	1,7	71
0,213	17,4	18,6	20,7	1,2	71
0,262	23,5	25,0	27,7	1,1	71
0,461	61,2	64,1	66,3	0,2	72

^a $10^5 k_A / s^{-1}M^{-1}$; [5] ca. $1,8 \cdot 10^{-4}M$; k_{S_N2} en todos los casos es menor que $7 \cdot 10^{-7} s^{-1}M^{-1}$; parámetros termodinámicos calculados a 25°C.

fig 8. La relación lineal encontrada (en todos los casos $r > 0,999$) indica que las cinéticas son de tercer orden respecto de la concentración de la amina.

Discusión

Los datos de la reacción de CHA con 5 a las tres temperaturas estudiadas y con 1 a 100°C, se ajustan a la siguiente ecuación:

$$\frac{k_A}{[B]} = k_a + k_b [B] \quad (31)$$

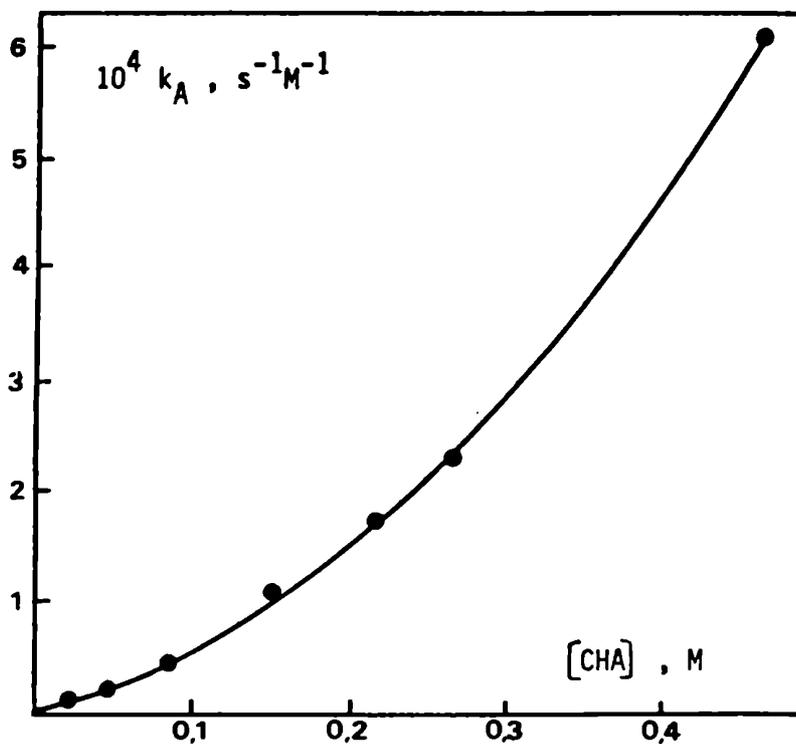


Figura 7. Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno a 27°C.

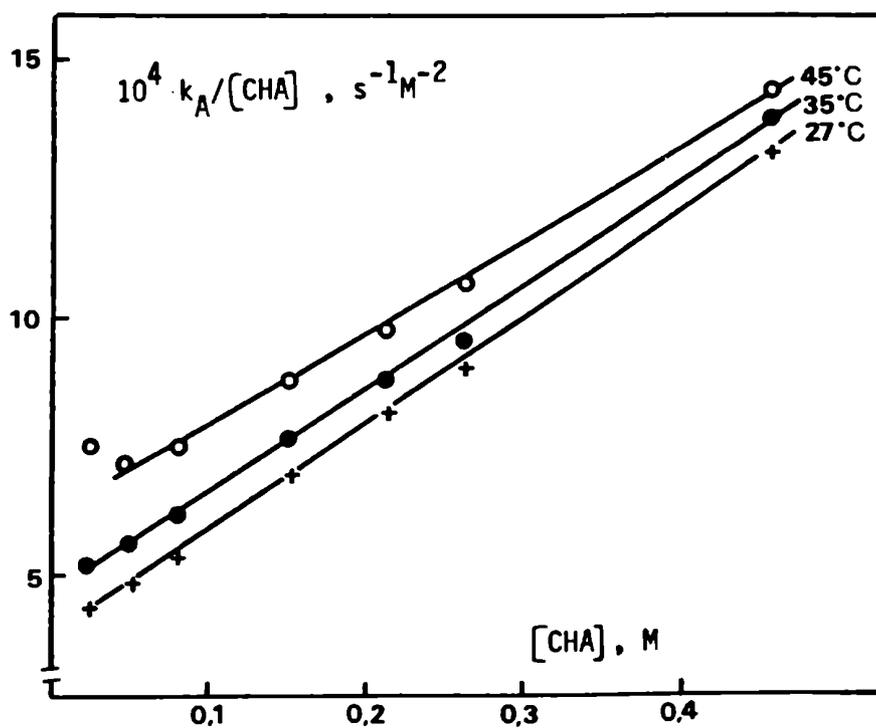


Figura 8. Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno.

mientras que en la reacción con 1 a 60°C se observa una meseta, donde se cumple la ec.32

$$\frac{k_A}{[B]} = k_C \quad (32)$$

Ambas expresiones pueden ser los casos límites de una ley más general que operaría también en las reacciones estudiadas a 80 y 60°C a bajas concentraciones de CHA, donde el orden con respecto a la concentración de amina está comprendido entre dos y tres. Una expresión que responde a estos resultados tendría la forma indicada por la ec. 33

$$k_A = \frac{k_d [B] + k_e [B]^2}{k_f [B] + k_g} \quad (33)$$

ésta se simplifica a la ec.31 bajo la condición: $k_g \gg k_f [B]$, siendo $k_a = k_d / k_g$ y $k_b = k_e / k_g$, y también a la ec.32 si $k_f [B] \gg k_g$ y $k_e [B] \gg k_d$, siendo $k_c = k_e / k_f$.

Bernasconi y Zollinger⁵¹, estudiaron la reacción 2,4-dinitrofluorbenceno (10) con p-anisidina en benceno y encontraron también una dependencia cuadrática entre k_A y la concentración de amina, como se indica en la fig. 9. Bernasconi y de Rossi⁵⁰, hallaron resultados similares al estudiar la reacción de 1-flúor-4,5-dinitronaftaleno y 1-flúor-4-nitronaftaleno con n-butilamina.

En ambos casos, los autores atribuyen estos resultados a la

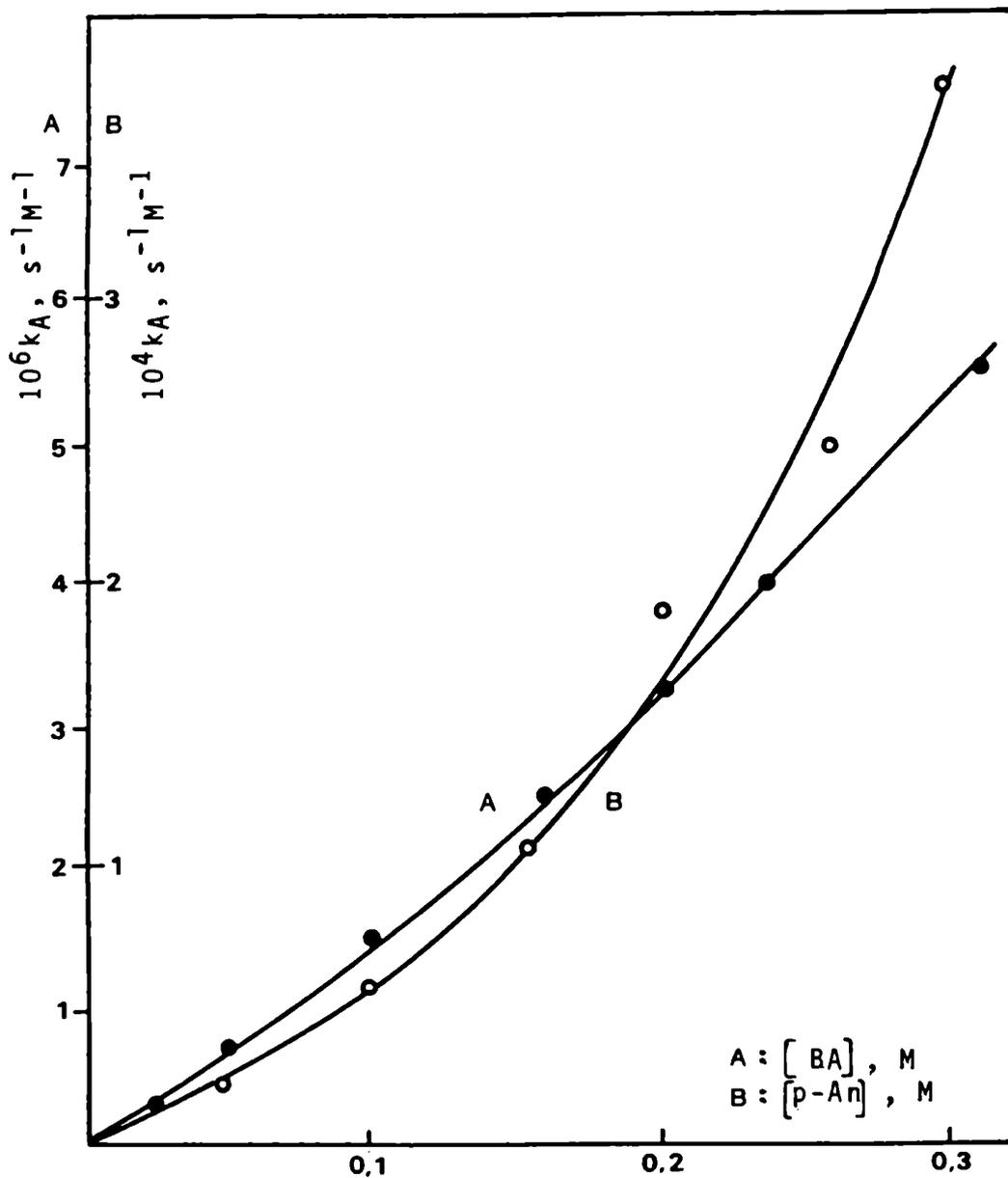


Figura 9. Reacciones de 1-flúor-4-nitronaftaleno con n-butilamina en benceno a 25°C, (A), ref. 50; y 2,4-dinitrofluorobenceno con p-anisidina en benceno a 25°C, (B), ref. 51.

acción de catálisis básica superpuesta con un efecto inespecífico del medio. Sin embargo, es poco probable que ésa sea la causa, ya que en todos los casos hemos encontrado que la reacción es de tercer orden con respecto a la amina, lo que indica que una molécula adicional de la misma interviene en el mecanismo.

Un efecto inespecífico del medio debería operar a través de un cambio en la constante dieléctrica del mismo, D , al aumentar la concentración de la amina. Gregory¹²⁹, midió la constante dieléctrica de mezclas benceno-ciclohexilamina a 25°C, en un rango de concentración de amina comprendido entre 0 y 0,5M, (que es precisamente el rango de $[CHA]$ estudiado por nosotros), encontrando una dependencia lineal entre D y la concentración de CHA , expresada por la ec.34

$$D = 2,28 + 0,216 [CHA] \quad (34)$$

Como puede observarse, el factor de corrección es muy pequeño, y la constante dieléctrica de una solución 0,5M de la amina en benceno resulta ser 2,39, frente a 2,28 que es la del benceno puro. Un cambio tan ínfimo en la constante dieléctrica no puede explicar un aumento de casi dos órdenes de magnitud en la velocidad de reacción, k_A , como se observa por ejemplo para la reacción de 5 con ciclohexilamina a 27°C (Tabla 10).

Estas evidencias indican que el comportamiento observado no debe ser originado por un efecto inespecífico del medio.

Sin embargo, el solvente debe ser, de alguna manera, el responsable de la dependencia anómala encontrada entre k_A y $[B]$, por

cuanto tal comportamiento sólo se ha observado trabajando en solventes apróticos no polares. Es necesario encontrar un mecanismo que involucre una tercera molécula de amina y que responda a la ley cinética hallada experimentalmente.

Mecanismos posibles

Banjoko⁶⁶ al estudiar la reacción de 2,4,6-trinitrofenilfenil-éter con anilina en benceno encontró una dependencia de segundo orden entre k_A y la concentración de la amina, mientras que la misma reacción llevada a cabo en metanol, acetonitrilo, tetrahydrofurano y acetato de etilo⁶⁶, mostró una dependencia lineal. Esto fue interpretado como indicativo de un cambio de mecanismo en la etapa base catalizada cuando el solvente es benceno. Este autor supone una catálisis por dos moléculas de amina en el paso base-catalizado determinante de la velocidad de reacción. Una de ellas operaría quitando un protón del complejo intermediario mientras que la otra facilitaría la expulsión del grupo saliente a través de un intermediario cíclico formado por uniones hidrógeno. Este mecanismo está descrito en el Esquema 3.

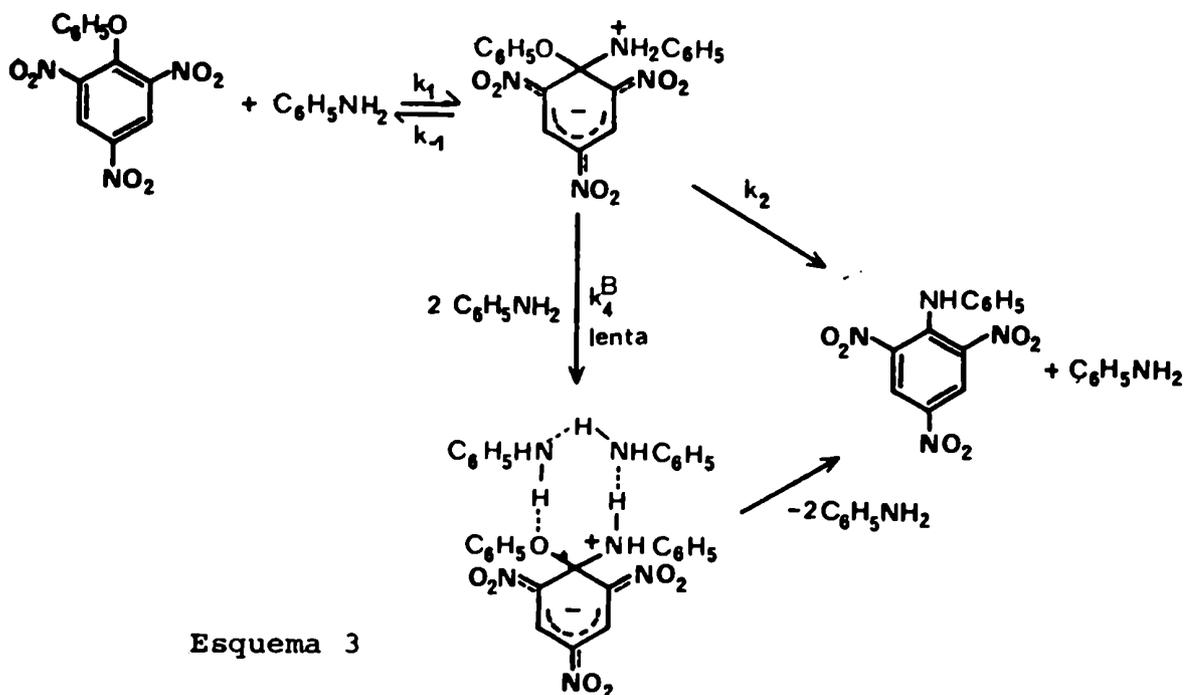
Aplicando la hipótesis del estado estacionario para los intermediarios, se obtiene la expresión cinética dada en la ec.35

$$k_A = \frac{k_1 k_2 + k_1 k_4 [B]^2}{k_{-1} + k_2 + k_4 [B]^2} \quad (35)$$

Si $k_{-1} \gg k_2 + k_4 [B]^2$ la ec.35 se transforma en la ec.36:

$$k_A = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_4}{k_{-1}} [B]^2 \quad (36)$$

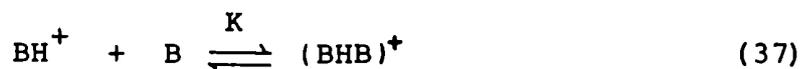
que cumple con la mencionada dependencia de segundo orden entre k_A y $[B]$, tal como la encontrada por Banjoko⁶⁶. Sin embargo, la misma es incapaz de dar cuenta de otros resultados hallados en nuestro laboratorio; por ejemplo, no puede reducirse a la ec.31 bajo ninguna condición.



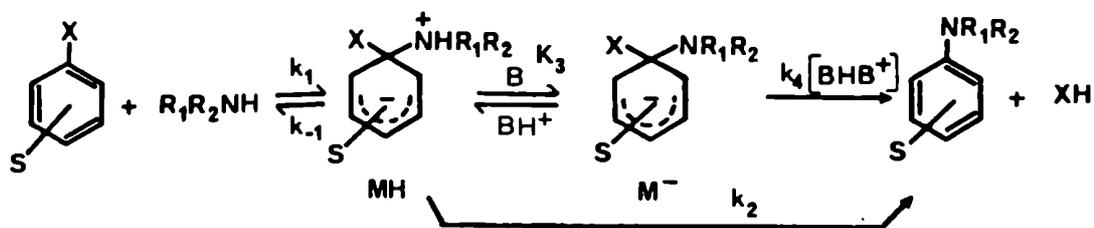
Por otro lado, este mecanismo involucra un ET muy ordenado que requiere tres moléculas de amina y la formación simultánea de tres enlaces de hidrógeno, siendo por lo tanto, un proceso entrópicamente muy desfavorable.

Otro mecanismo probable sería la intervención de dos moléculas

las de amina en el paso base catalizado, pero operando ambas en distintas etapas del mismo. Una quitaría el protón del complejo intermedio formando BH^+ , al cual se asociaría la otra molécula de amina a través del equilibrio representado en la ec.37



Este mecanismo está descrito en el Esquema 4.



Esquema 4

Aplicando la hipótesis del estado estacionario para los intermedios y definiendo la constante de equilibrio K_3 a través de la ec.38

$$K_3 = \frac{[M^-] [BH^+]}{[MH] [B]} \quad (38)$$

se llega a la expresión cinética 39:

$$k_A = \frac{k_1 k_2 + k_1 k_3 [B]^2}{k_{-1} + k_2 + k_3 [B]^2} \quad (39)$$

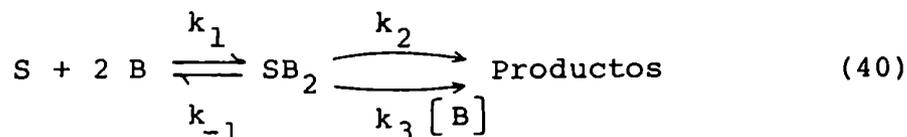
donde se ha definido $k_3 = k_4 K_3 K$

Este esquema, hasta la formación del intermediario M^- , es formalmente análogo al mecanismo clásico SB-GA propuesto inicialmente por Bunnett⁷⁰, y difiere del mismo en que en el paso k_4 hay involucrada una molécula adicional de amina.

Sin embargo, el mismo no se ajusta a la ley de velocidad encontrada (ec.31-33) ya que es cinéticamente indistinguible del mecanismo propuesto por Banjoko⁶⁶, si bien estaría favorecido entrópicamente, pues la adición de moléculas de amina transcurriría por pasos.

Otros mecanismos posibles involucran la intervención de una molécula adicional de amina en la primera etapa; esto es, antes de la formación del complejo intermediario. Cualquiera sea la manera en que la amina intervenga en la primera etapa, estaría frente a un caso de catálisis básica de la misma, como había sido propuesto por Kirby y Jencks¹⁴, para la catálisis por iones hidroxilo encontrada en la reacción de fosfato de p-nitrofenilo con piperidina en soluciones acuosas, aunque sin interpretación mecanística.

Esta posibilidad queda representada genéricamente en la ec.40, donde S simboliza el sustrato y SB_2 algún tipo de complejo intermediario que involucra a dos moléculas de amina.



Por aplicación de la hipótesis del estado estacionario para

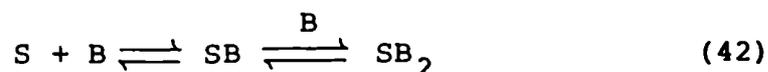
el complejo intermediario se llega a la ec.41

$$k_A = \frac{k_1 k_2 [B] + k_1 k_3 [B]^2}{k_{-1} + k_2 + k_3 [B]} \quad (41)$$

Expresión que responde a la ley de velocidad hallada experimentalmente, ec.31-33.

Queda ahora por considerar de qué manera interviene la molécula adicional de amina en la primera etapa. En principio existen dos posibilidades, una interacción directa con el sustrato o bien una asociación con la otra molécula de amina.

Es sabido que las aminas forman complejos de transferencia de carga con nitrocompuestos aromáticos. Las constantes de formación de estos complejos son por lo general pequeñas, y si bien se ha invocado la participación de los mismos en los mecanismos de SNA⁵², no hay pruebas definitivas de ello. Parece poco probable que en los sistemas en estudio la formación de estos complejos tenga un papel protagónico, ya que un equilibrio tal como el descrito en la ec.42:



(donde SB es el complejo de transferencia de carga), no favorecería la reacción de SNA al ser SB una especie menos electrofílica que S. Además, se encontró que la constante de velocidad de reacción entre 2,4-dinitroclorobenceno y anilina en etanol y etanol-acetato de etilo^{52;132}, disminuye al aumentar la concentración de amina, y este

hecho se interpretó como debido a la formación de un complejo de transferencia de carga. Por lo tanto, de formarse los mismos en el medio de reacción, actuarían *desacelerando* la misma, que no es el caso de las reacciones en estudio donde se observa un marcado aumento de la velocidad.

Falta considerar entonces, la interacción entre dos moléculas de amina.

Mecanismo del dímero

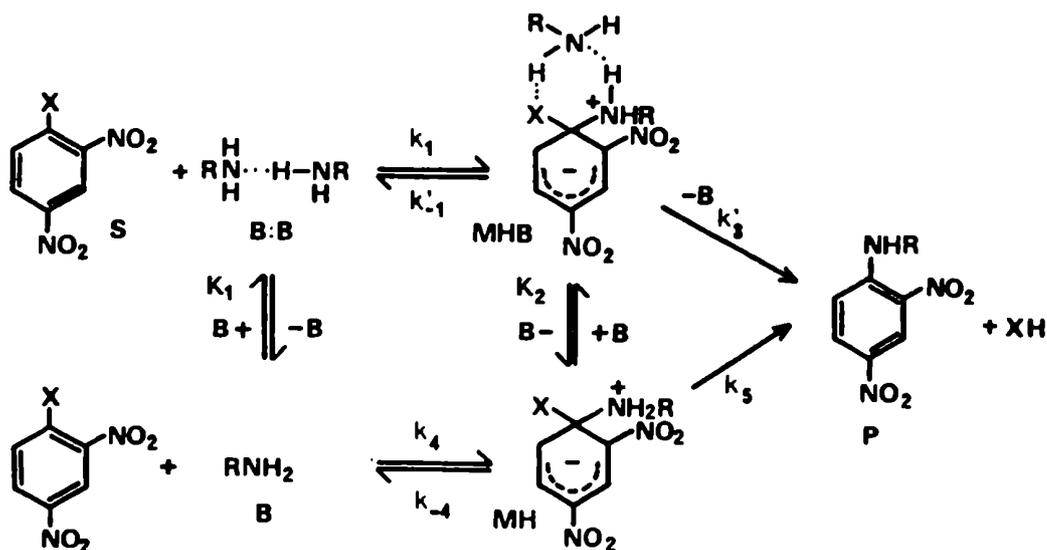
Es sabido que en solventes apróticos no polares tanto las aminas alifáticas como las aromáticas¹³³⁻¹³⁶ se hallan parcialmente autoasociadas formando dímeros, trímeros o incluso oligómeros mayores, lo cual explica la gran variedad de órdenes cinéticos que se han observado para las aminas en diferentes reacciones desarrolladas en estos solventes¹³⁷.

Sería probable, por lo tanto, que el dímero de la amina participase en el mecanismo de reacción, compitiendo con la amina libre para llevar a cabo el ataque. Un mecanismo donde el dímero de la amina interviene en el primer paso se muestra en el Esquema 5.

Aplicando la hipótesis del estado estacionario, (justificado pues la concentración de los complejos MH y MHB es muy baja), es posible calcular la velocidad de formación del producto final, P (ec.43)

$$\frac{d [P]}{[S][B] dt} = k_A = \frac{k_5 [MH] + k'_3 [MHB]}{[S] [B]} \quad (43)$$

Teniendo en cuenta que bajo la hipótesis del estado estacionario



Esquema 5

ninguno de los intermediarios se acumula, la suma de sus velocidades de formación debe igualarse con la suma de sus velocidades de destrucción, ec.44 (se llama B:B al dímero de la amina):

$$k_1[S][B:B] + k_4[S][B] = k_{-1}'[MHB] + k_3'[MHB] + k_{-4}[MH] + k_5[MH] \quad (44)$$

Definiendo la constante de equilibrio K_2 de acuerdo con la ec.45 y reemplazando MH en la ec.44 en función de MHB, es posible obtener la expresión 46 para MHB

$$K_2 = \frac{[MH][B]}{[MHB]} \quad (45)$$

$$[\text{MHB}] = \frac{k_1[\text{S}][\text{B:B}][\text{B}] + k_4[\text{S}][\text{B}]^2}{k_{-4}K_2 + k_5K_2 + (k'_{-1} + k'_3)[\text{B}]} \quad (46)$$

Sustituyendo $[\text{MH}]$ y $[\text{MHB}]$ en la ec.43, se obtiene finalmente la expresión de k_A , ec.47:

$$k_A = \frac{k_4k_5K_2 + k_1k_5K_1K_2[\text{B}] + k'_3k_4[\text{B}] + k_1k'_3K_1[\text{B}]^2}{k_{-4}K_2 + k_5K_2 + (k'_{-1} + k'_3)[\text{B}]} \quad (47)$$

donde se ha hecho la aproximación $K_1 = [\text{B:B}] / [\text{B}]^2$, ya que las constantes de autoasociación de aminas son pequeñas^{133;134}.

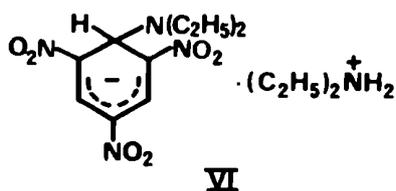
Si se define $k_{-1} = k'_{-1}/K_2$ y $k_3 = k'_3/K_2$ y se las reemplaza en la ec.47, se obtiene la expresión cinética dada por la ec.48:

$$k_A = \frac{k_4k_5 + k_1k_5K_1[\text{B}] + k_3k_4[\text{B}] + k_1k_3K_1[\text{B}]^2}{(k_{-1} + k_3)[\text{B}] + k_{-4} + k_5} \quad (48)$$

Esta ecuación está en total concordancia con los resultados encontrados experimentalmente y de la misma pueden derivarse los casos límites hallados, ec. 31-33, como se verá más adelante.

Esta es la primera vez que se propone un complejo de dos moléculas de amina en el primer paso de las reacciones de SNA para explicar los comportamientos anómalos descriptos. Sin embargo, la intervención de dímeros fue invocada en varias oportunidades para otras reacciones de nitrocompuestos aromáticos con aminas. Se mostró espectroscópicamente, que el 2,4,6-trinitrobenceno (TNB) forma complejos de estequiometría 1:1; 1:2 y 1:3 con dimetilamina en dioxano^{138;139}.

La reacción reversible entre el TNB y la dietilamina en acetona-éter etílico fue estudiada por una técnica de flujo frenado¹⁴⁰, y se encontró que era de segundo orden con respecto a la amina. Esto fue interpretado en términos de un rápido pre-equilibrio, tal como el de la dimerización de la amina, y la formación subsiguiente de un complejo de transferencia de carga¹⁴⁰. Posteriormente, se sugirió que la especie formada no sería tal complejo sino uno de Meisenheimer, donde intervendrían dos moléculas de amina²². Esto se indica en el compuesto VI. Se llegó a similares conclusiones a través de determinaciones espectroscópicas de resonancia magnética nuclear, ultravioleta y visible y conductividad eléctrica para la interacción de aminas alifáticas con TNB en dimetilsulfóxido, consistentes con una estequiometría 1:2¹⁴¹. Se ha encontrado, asimismo, que el TNB reacciona con dos moléculas de piperidina en acetonitrilo¹⁴², para formar un ion



piperidonio y un anión con estructura de complejo de Meisenheimer, que están apreciablemente asociados en ese solvente.

Otras reacciones de SNA de la literatura también pueden interpretarse en términos de un mecanismo de ataque por el dímero conjuntamente con el monómero de la amina. Además de las ya mencionadas, estudiadas por Bernasconi *et alia*^{50;51}, las reacciones de:2,4-dinitrofluorobenceno con anilina en tolueno⁵⁹; 2-metoxi-3-nitrotiofeno con

piperidina en benceno⁷⁵ y 2-fenoxi-1,3,5-triazina con piperidina en isooctano⁶⁴, también muestran una dependencia cuadrática entre k_A y $[B]$ "explicada" por efectos del medio. Todos estos datos experimentales se ajustan a la ec.48.

Finalmente Nagy¹⁴³, encontró que la tetracloro-N-n-butilfta _ limida reacciona con n-butilamina en solventes apróticos no polares a través de una reacción de tercer orden respecto a la concentración de la amina, lo cual fue interpretado en términos de un mecanismo donde dos moléculas de la amina, presentes como dímero, catalizaban la reacción¹⁴³.

El presente mecanismo no excluye el ataque por el monómero, el cual conduce al intermediario MH propuesto en todos los mecanismos de SNA conocidos. Sin embargo MH debe ser más ácido que el intermediario MHB y debe revertirse a reactivos más rápidamente que MHB.

En el mecanismo propuesto, vía el dímero, la segunda molécula de amina actuaría cediendo un hidrógeno al grupo saliente y quitando un protón del grupo amino del complejo intermediario, por lo tanto actuaría estabilizando el ET dipolar, estabilización que no puede brindar el solvente. Se ha demostrado que la asistencia ácida para la salida del nucleófilo es importante en solventes apróticos^{32;49;144}. La descomposición del ion dipolar intermediario MH, a los productos de reacción, a través de un ET cíclico similar a MHB fue propuesta por vez primera por Capon y Rees⁷⁴, e invocado en varias ocasiones por otros autores^{64;66}, para reacciones de SNA en solventes apróticos no polares. El mismo está estrechamente relacionado con la catálisis bifuncional encontrada en la SNA^{145;146}, pero en el mecanismo

aquí propuesto el intermediario cíclico se formaría en el primer paso de la reacción.

Nucleofilicidad del dímero

En varias oportunidades se ha mencionado^{51;120;147}, que los dímeros de las aminas deben ser especies más nucleofílicas que las aminas libres, por cuanto la formación del enlace de hidrógeno N-H...N debe aumentar la densidad electrónica sobre el átomo de nitrógeno que cede parcialmente su hidrógeno.

Se han hecho cálculos teóricos acerca de la formación de dímeros intermoleculares de la etilendiamina¹⁴⁸, habiéndose comprobado que existe dicha asociación, por estudios de cristalografía de Rayos X a -60°C¹⁴⁹.

Los estudios realizados¹⁴⁸ con el método PCILO ("Perturbative Configuration Interaction using Localized Orbitals")¹⁵⁰, para diferentes conformaciones del dímero de etilendiamina, indican que las de menor energía son aquéllas que involucran interacciones intermoleculares N-H...N con los tres átomos colineales. Los valores de energía calculados muestran una estabilización del dímero respecto de las moléculas de monómero de unas 4 kcal/mol. El análisis de las densidades electrónicas de los átomos que constituyen el dímero indicó una transferencia electrónica de 0,022 electrón de una molécula a la otra, adquiriendo el átomo de nitrógeno que cede su hidrógeno, una mayor densidad de carga, respecto del monómero, mientras que la misma disminuye para el otro átomo de nitrógeno. Resultados similares se encontraron en el estudio del dímero del amoníaco, por métodos

ab initio, hallándose un incremento de 0,0136 electrón en la densidad de carga del nitrógeno que cede su hidrógeno¹⁵¹.

Estudios subsiguientes

Con el fin de investigar cuán general puede ser el comportamiento anómalo descrito, se estudiaron otros sistemas donde se varió el nucleófilo, el solvente, el sustrato y se estudió también, la influencia del agregado de una amina terciaria como especie catalizadora.

Las reacciones estudiadas son 1 y 5 con n-butilamina en benceno; 1 y 5 con ciclohexilamina en ciclohexano; 5 con ciclohexilamina en diferentes mezclas de benceno-metanol, hasta metanol puro, y 2,4-dinitrofluorobenceno (10) con o-anisidina en benceno con y sin el agregado de piridina como segunda base catalizadora.

Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. Nuevas evidencias del mecanismo del dímero^{118;131b}

La n-butilamina (BA) reacciona con 1 en benceno para dar el producto de SNA correspondiente, la N-(2,4-dinitrofenil)n-butilamina (11) no detectándose otro producto de reacción. Por lo tanto, puede concluirse que la reacción lateral de demetilación no tiene lugar. En la Tabla 11 se dan las constantes de velocidad de segundo orden, k_A , para la reacción estudiada a 60, 80 y 100°C. La dependencia entre k_A y la concentración de amina es, también en este caso, cuadrática; esto se manifiesta en la relación hallada entre la constante de velocidad de tercer orden, $k_A / [BA]$, y $[BA]$, fig. 10. En esta reacción se observa

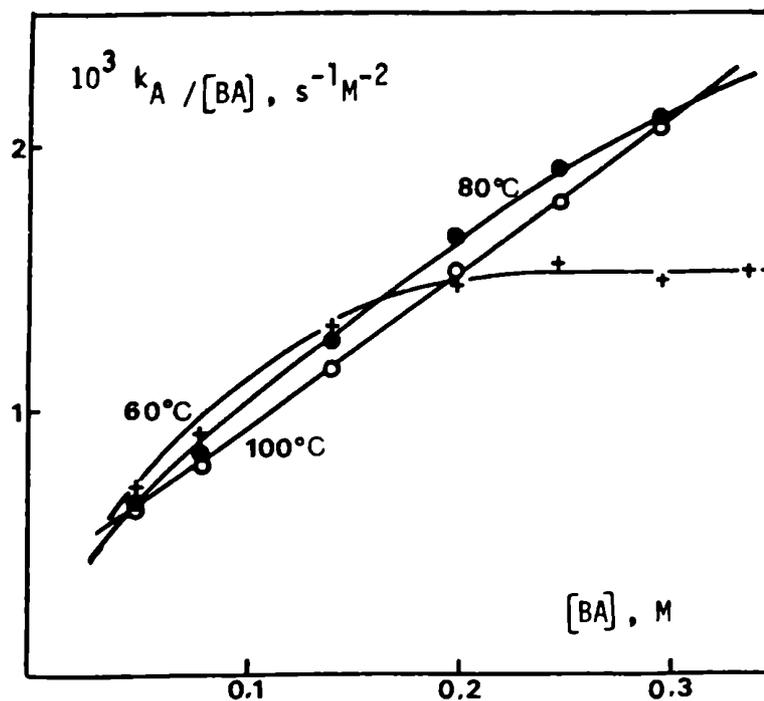


Figura 10. Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno.

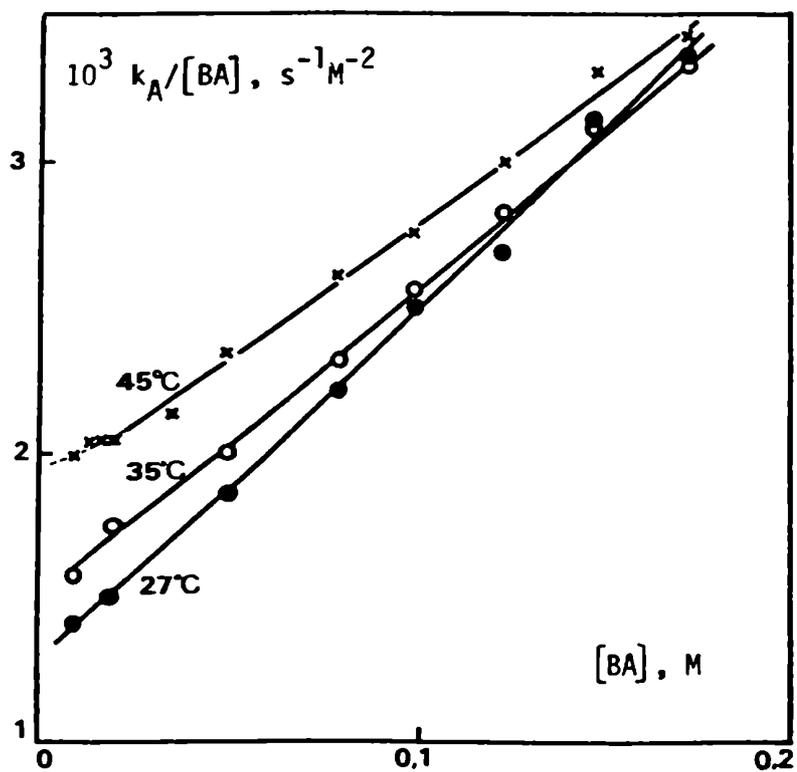


Figura 11. Reacción de 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno.

Tabla 11

Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en ben_ ceno. Constantes de velocidad de segundo orden. ^a

[BA] /M	60°C	80°C	100°C
0,0475	0,338	0,309	0,307
0,0795	0,724	0,671	0,635
0,139	1,81	1,78	1,62
0,198	2,95	3,29	3,02
0,247	3,85	4,73	4,43
0,297	4,42	6,23	6,10
0,338	5,13	-	-

^a $10^4 k_A /s^{-1}M^{-1}$; [1] ca. $1,8 \cdot 10^{-4}$ M.

un comportamiento similar al hallado en el caso de 1 con CHA en benceno. A 100°C la dependencia entre $k_A/[BA]$ y $[BA]$ es lineal en todo el rango de concentraciones de amina estudiado, lo cual indica cinéticas de tercer orden con respecto a la amina. A 80 y 60°C se obtienen curvas que tienden a acercarse a un valor asintótico para altas concentraciones de la amina, lo cual es particularmente evidente para la reacción llevada a cabo a 60°C.

Sin embargo, en la reacción con BA se da un hecho sorprendente no observado en la reacción con CHA. A bajas concentraciones de la amina la reacción a 60°C es más rápida que a 80°C y en todo el rango estudiado, la velocidad es mayor a 80°C que a 100°C.

Podría pensarse, en principio, que este efecto inverso de la

temperatura, se deba a la mayor dilatación de las soluciones a 100°C, lo cual disminuye la concentración efectiva de BA. Sin embargo, como puede apreciarse en la Tabla 12, para dos concentraciones de amina tomadas como ejemplo, al introducir los factores de expansión térmica adecuados para el benceno a cada temperatura, sigue observándose el "efecto inverso" de temperatura. Es de notar también, que las diferencias observadas en k_A son mayores que el rango de error experimental.

Este efecto inverso de la temperatura es una manifestación contundente de un mismo fenómeno observado ya, en las reacciones de 1 y 5 con CHA en benceno, (Tablas 8 y 10) donde se han encontrado energías de activación comprendidas entre 0,4 y 5,4 kcal/mol, valores anormalmente bajos comparados con los hallados en la mayoría de las reacciones de SNA, que oscilan entre 10 y 15 kcal/mol^{43; 125}.

Por lo tanto, este efecto inverso de la temperatura debe estar directamente relacionado con el mecanismo de reacción; éste debe ocurrir por pasos con un pre-equilibrio rápido que preceda a la etapa determinante de la velocidad de reacción¹⁵³; de manera tal que el aumento en la velocidad del paso lento con el incremento de la temperatura, se contrarreste con la disminución de la constante del equilibrio precedente.

En la reacción de 2-fenoxi-1,3,5-triazina con piperidina en isooctano⁶⁴ se informó un efecto inverso de temperatura similar. La constante de velocidad k_A disminuye levemente al aumentar la temperatura en el rango 23-71°C. Coincidentemente, en esta reacción k_A también muestra un apartamiento de la linealidad con concavidad hacia

Tabla 12

Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. Corrección por dilatación de las constantes de velocidad de segundo orden.

[BA]/M	T/°C	$10^4 k_A/s^{-1}M^{-1}$ sin corregir	$10^4 k_A/s^{-1}M^{-1}$ corregido ^a
0,0795	60	$0,724 \pm 0,010$	0,759
	80	$0,671 \pm 0,003$	0,723
	100	$0,635 \pm 0,004$	0,704
0,198	60	$2,95 \pm 0,02$	3,09
	80	$3,29 \pm 0,03$	3,55
	100	$3,02 \pm 0,01$	3,35

^a Los factores de expansión cúbica del benceno usados son: 1,049; 1,078 y 1,109 para 60; 80 y 100°C, respectivamente, calculados de acuerdo con la ecuación $V_t = V_0(1 + \alpha t + \beta t^2 + \gamma t^3)$ con los coeficientes dados en la ref. 152. Para 100°C, a falta de otros datos experimentales, se supuso válida la misma ecuación con los coeficientes derivados para el rango 11-81°C.

arriba para concentraciones altas de piperidina, como ya fuera comentado. Los datos experimentales indican que la reacción es de tercer orden con respecto a la concentración de la amina.

Estos resultados, anómalos a primera vista, encuentran su explicación en el mecanismo vía el dímero, por cuanto el mismo involucra un pre-equilibrio de autoasociación de la amina que se desplaza hacia el monómero al aumentar la temperatura. Así, para CHA en ciclo-

hexano¹³³, se ha encontrado una disminución del 50% en K_1 , al pasar de 25 a 50°C ($K_1 = 10 \cdot 10^{-2}$ y $5 \cdot 10^{-2}$, respectivamente).

Reacción de 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno¹¹⁸.

Esta reacción fue estudiada a 27, 35 y 45°C. El producto principal de reacción es la N-(2,6-dinitrofenil)n-butilamina (12), sin embargo, se detectó 7 como producto de reacción minoritario, en las experiencias llevadas a cabo a bajas concentraciones de la amina ($[BA] < 0,1M$). En la Tabla 13 se indican los valores de k_A para las diferentes concentraciones de la amina, así como los valores de k_{S_N2} para cada temperatura. La dependencia entre k_A y $[BA]$ es nuevamente cuadrática.

En la fig. 11 se representa el cociente $k_A / [BA]$ en función de $[BA]$.

Es de destacar, nuevamente, los bajos valores de energía de activación hallados en esta reacción al igual que en el caso de la reacción con CHA (Tabla 10). Energías tan bajas, o aun la ausencia de una real energía de activación, como en el caso de las reacciones estudiadas a $[BA] = 0,146$ y $0,171 M$, sumado al efecto inverso de la temperatura antes descrito, y a la dependencia hallada en todos los casos de los parámetros termodinámicos con la concentración de amina, son demostraciones efectivas de que estas reacciones transcurren por pasos, existiendo un equilibrio previo al paso determinante, tal como lo considera el mecanismo propuesto vía el dímero de la amina.

Tabla 13

Reacción de 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno
Constantes de velocidad de segundo orden. ^a

10^3 [BA] /M	27°C	35°C	45°C
9,89	1,40	1,56	1,96
13,5	-	-	2,80
17,5	-	-	3,61
19,9	3,03	3,48	4,05
35,3	-	-	7,54
48,5	9,00	9,70	11,4
77,8	17,2	18,0	20,2
97,6	24,4	24,8	26,8
122	32,6	34,4	36,5
146	46,0	45,8	48,4
171	57,5	56,6	58,4

^a $10^5 k_A/s^{-1}M^{-1}$ [5] ca. $1,6 \cdot 10^{-4}M$; $10^5 k_{S_N2}$: 0,30; 0,50 y 0,70 $s^{-1}M^{-1}$, a 27; 35 y 45°C respectivamente. En el rango [BA]: 9,89-122 $10^{-3}M$, ΔH^* y $-\Delta S^*$ están comprendidos entre 2,5 y 0,4 kcal/mol, y 71 y 74 cal/K mol, respectivamente.

Reacción de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano¹³¹. Efecto de la temperatura sobre la autoasociación.

En la Tabla 14 se dan las constantes de velocidad de segundo orden para la formación de 8 y 3. La reacción de demetilación no es detectable para $[CHA] > 0,3M$. Nuevamente k_A depende cuadráticamente de la concentración de amina.

Los cocientes $k_A/[CHA]$ en función de $[CHA]$ se representan

Tabla 14

Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano ^a. Constantes de velocidad de segundo orden ^b.

[CHA] /M	60°C	80°C	100°C
0,0578	0,753	0,574	0,299
0,113	2,80	2,34	1,73
0,150	4,33	-	-
0,210	8,07	7,96	6,03
0,306	14,3	16,7	14,7
0,402	20,1	27,1	25,5
0,514	26,8	43,0	43,5

^a Ciclohexano-benceno 99:1 (ver Parte Experimental); ^b $10^5 k_A / s^{-1} M^{-1}$; [1] ca. $1,7 \cdot 10^{-4} M$; $10^5 k_{S_N2}$: 0,013; 0,037 y 0,395 $s^{-1} M^{-1}$, a 60; 80 y 100°C respectivamente.

en la fig.12. El comportamiento observado es similar al de los otros dos casos estudiados (1 con CHA y BA en benceno): dependencia lineal para 100°C y curvilínea con concavidad hacia abajo para 80 y 60°C.

En esta reacción se observa, nuevamente, un efecto inverso de la temperatura, más pronunciado aún que en el caso de 1 con BA. Este efecto está en concordancia con las determinaciones de Kern¹³³ para la autoasociación de la CHA en ciclohexano, que tiene un $\Delta H = -5,3$ kcal/mol.

La CHA reacciona con 5 en este solvente, para dar 9. Las constantes de velocidad de segundo orden, k_A , se dan en la Tabla 15. Este es el único caso de los estudiados, donde el efecto inverso de

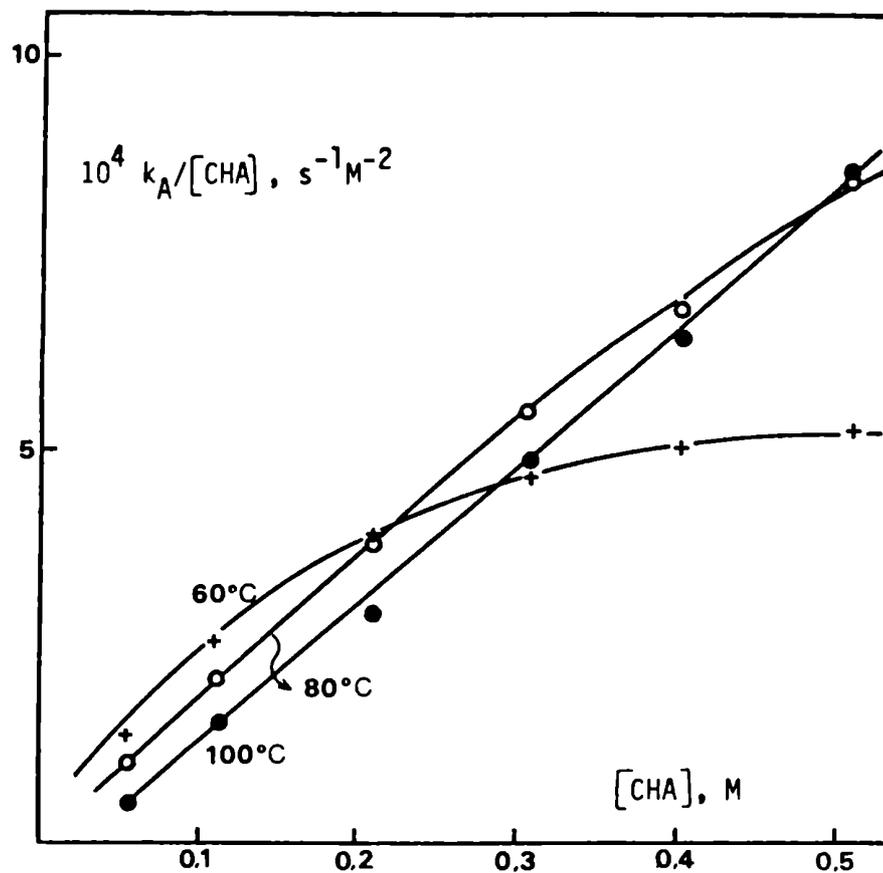


Figura 12. Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano.

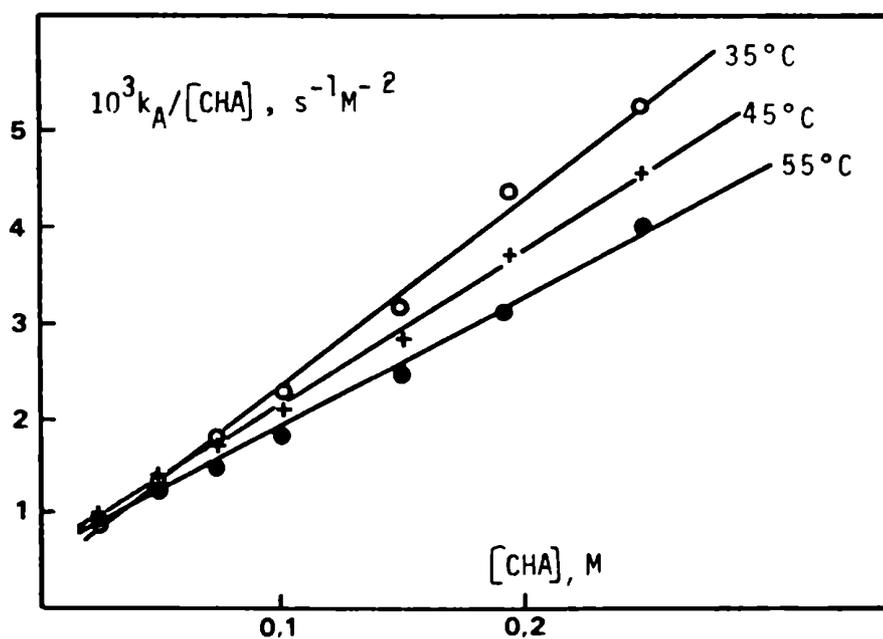


Figura 13. Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano.

Tabla 15

Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano ^a. Constantes de velocidad de segundo orden ^b.

[CHA] / M	35°C	45°C	55°C
0,0246	0,227	0,221	0,234
0,0492	0,649	0,609	0,618
0,0738	1,23	1,16	1,06
0,101	2,29	2,07	1,86
0,150	4,63	4,04	3,64
0,192	8,41	7,03	6,13
0,247	14,0	11,0	9,76

^a Ciclohexano-benceno 99:1; ^b $10^4 k_A / s^{-1}M^{-1}$; [5] : $1,3 \cdot 10^{-3}$ - $3,8 \cdot 10^{-4}$ M.

la temperatura se observa aun a temperaturas relativamente bajas (35, 45 y 55°C). La fig. 13 representa la relación lineal entre $k_A / [CHA]$ y $[CHA]$, comportamiento que se observa a las tres temperaturas estudiadas.

Comparando las Tablas 8 y 14 se observa un ligero aumento en la velocidad de reacción al pasar de benceno a ciclohexano, lo que indica que en la etapa determinante de la velocidad hay una disminución en la separación de cargas.

Tratamiento de las expresiones cinéticas

En las fig. 5 y 7 se observa que $k_A \rightarrow 0$ para concentración nula de amina. Por lo tanto, a partir de la ec.48, se deduce la ec.49, válida

da para $[B] = 0$, la que indica que el término independiente de $[B]$ es nulo o despreciable.

$$k_A = \frac{k_4 k_5}{k_{-4} + k_5} = \frac{k_4}{(k_{-4}/k_5) + 1} = 0 \quad (49)$$

k_4 mide la velocidad de ataque por el monómero, siendo por lo tanto, razonable suponer que no será despreciable; luego el cociente k_{-4}/k_5 debe ser muy grande como resultado de un valor muy pequeño de k_5 frente a k_{-4} . Esto está de acuerdo con lo que se ha encontrado en reacciones llevadas a cabo en benceno para grupos salientes pobres⁵ y que ocurren por el mecanismo clásico (ec.2, $k_2/k_{-1} \ll 1$).

En consecuencia, la ec.48 se simplifica a la ec.50

$$k_A = \frac{(k_1 k_5 K_1 + k_3 k_4) [B] + k_1 k_3 K_1 [B]^2}{k_{-4} + (k_{-1} + k_3) [B]} \quad (50)$$

La ec.50 admite los siguientes casos límites.

- 1) Para altas concentraciones de amina: $(k_{-1} + k_3) [B] \gg k_{-4}$ y $k_1 k_3 K_1 [B] \gg (k_1 k_5 K_1 + k_3 k_4)$, condiciones que simplifican la ec.50 a la ec.51:

$$\frac{k_A}{[B]} = \frac{k_1 k_3 K_1}{k_3 + k_{-1}} \quad (51)$$

De acuerdo con esta ecuación, un gráfico de $k_A/[B]$, en función de $[B]$, debe dar una meseta para altas concentraciones de la a-

mina, y esto se ha observado en las reacciones de 1 con BA en benceno y CHA en benceno y ciclohexano a 60°C. Las mismas reacciones estudiadas a 80°C, muestran una ligera curvatura que tiende a un comportamiento asintótico.

- 2) $k_{-4} \gg (k_3 + k_{-1}) [B]$. Si se cumple esta desigualdad, la ec.50 se transforma en la ec.52:

$$\frac{k_A}{[B]} = \frac{k_1 k_5 K_1 + k_3 k_4}{k_{-4}} + \frac{k_1 k_3 K_1}{k_{-4}} [B] \quad (52)$$

Esta ecuación da la forma de la correlación lineal entre la constante de velocidad de tercer orden y la concentración de amina, y da cuenta de las relaciones halladas experimentalmente en la mayoría de los casos. La misma se cumple para las reacciones de 1 con BA y CHA a 100°C en todo el rango de concentración de amina estudiado, y para 5 con ambas aminas, tanto en benceno como en ciclohexano y a las tres temperaturas.

- 3) A bajas concentraciones de amina. $(k_1 k_5 K_1 + k_3 k_4) \gg k_1 k_3 K_1 [B]$ y $k_{-4} \gg (k_3 + k_{-1}) [B]$. Bajo estas condiciones la ec. 50 se transforma en la ec.53.

$$k_A = \frac{k_3 k_4 + k_1 k_5 K_1}{k_{-4}} [B] \quad (53)$$

Esta ecuación indica que un gráfico de k_A vs. $[B]$ debe dar una línea recta con ordenada al origen nula, a muy bajas concentraciones de la amina, lo cual es consistente con los resultados encon-

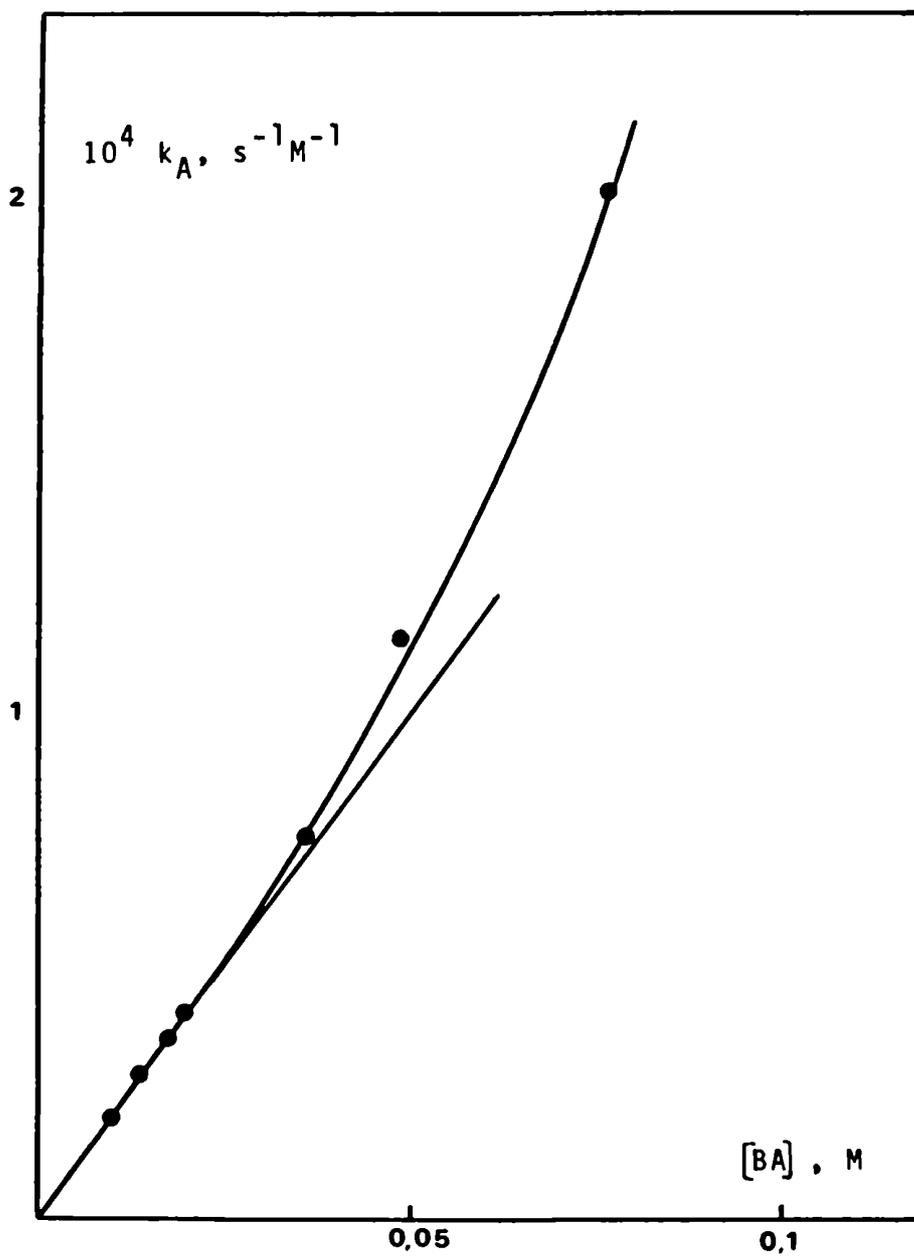


Figura 14. Reacción de 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno a 45°C, a bajas $[BA]$.

trados. El estudio de la reacción de 5 con BA a 45°C, entre 0 y 0,04 M, hace notar particularmente bien este comportamiento, (fig. 14). Es de destacar que es éste el comportamiento generalmente observado en los estudios cinéticos de dinitrohalobencenos y diversas aminas^{48;50;144}, en los cuales, dada la mayor reactividad de los sustratos la concentración de amina se mantuvo baja (la ec.53 responde a la ec.23 de la catálisis básica clásica, con $k_0 = 0$).

4) La inversión de la ec.50 conduce a la ec.54:

$$\frac{[B]}{k_A} = \frac{(k_3 + k_{-1}) [B] + k_{-4}}{k_3 k_4 + k_1 k_5 K_1 + k_1 k_3 K_1 [B]} \quad (54)$$

que permite una simplificación cuando $k_1 k_3 K_1 [B] \gg k_3 k_4 + k_1 k_5 K_1$, ec. 55

$$\frac{[B]}{k_A} = \frac{k_3 + k_{-1}}{k_1 k_3 K_1} + \frac{k_{-4}}{k_1 k_3 K_1 [B]} \quad (55)$$

Por lo tanto, un gráfico de $[B] / k_A$ vs. $[B]^{-1}$ debe ser lineal, excepto cuando no se cumplen las condiciones que permiten la simplificación de la ec.54. En las fig. 15 y 16 se representan estos gráficos para las reacciones de 1 con CHA en ciclohexano y BA en benceno a 80°C, respectivamente.

Si la pendiente de estos gráficos se invierte, su valor debe coincidir con el de la pendiente de la ec.52, si ésta es válida. En la Tabla 16 se resumen estos resultados. Es de destacar que, en general, no es posible aplicar ambas ecuaciones (52 y 55) a una sola reacción a una determinada temperatura. En el rango de concen

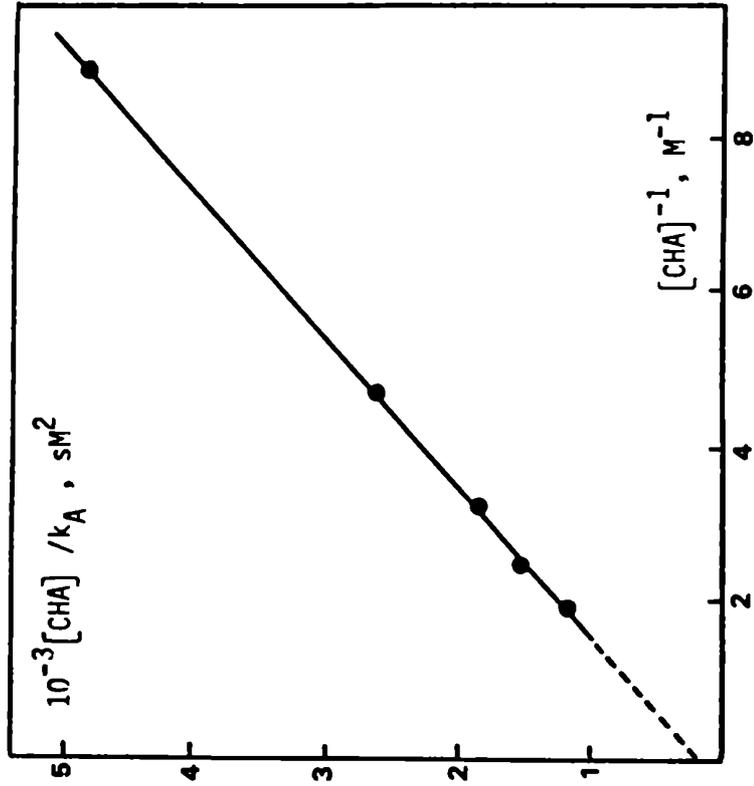


Figura 15. Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano a 80°C. Gráfico de inversión.

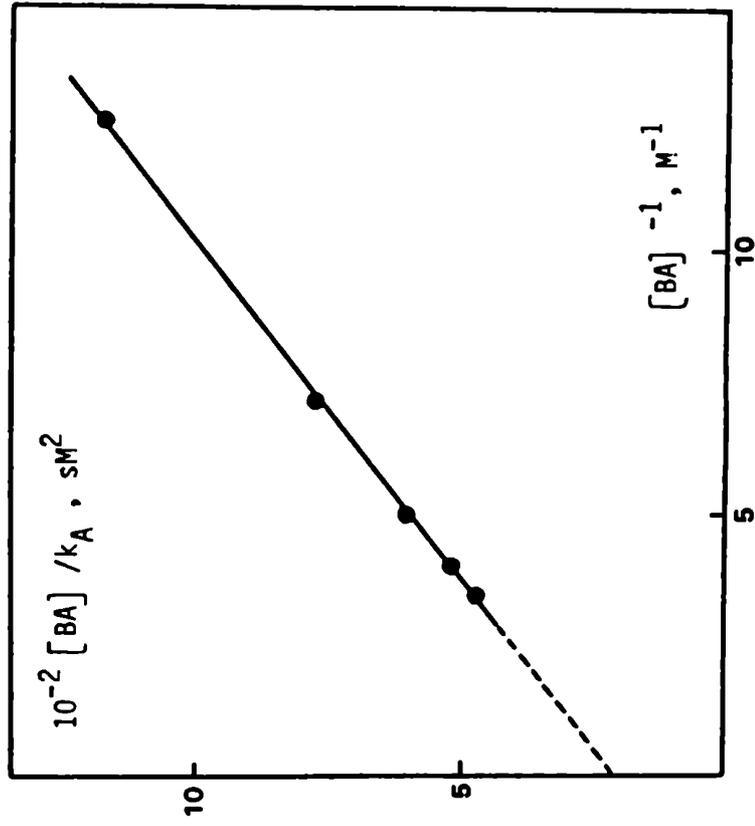


Figura 16. Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno a 80°C. Gráfico de inversión.

Tabla 16

Reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina y n-butilamina. Coeficientes de velocidad de la ec.52.

Amina	Sustrato	Solvente	T/°C	$10^4 k_1 k_5 K_1 + k_3 k_4 / k_{-4} /$	$10^3 k_1 k_3 K_1 / k_{-4} /$	
				$s^{-1} M^{-2}$	$s^{-1} M^{-3}$	
				a	a	b
CHA	1	benceno	100	0,602	0,781	-
			80	< 0,34	> 0,86	1,26
			60	< 0,13	> 1,0	1,81
	ciclohexano ^C	100	0	1,73	-	
		80	0	1,81	1,89	
		60	0	> 2,65	4,0	
	5	benceno	45	6,06	1,78	-
			35	4,57	2,00	-
			27	3,78	2,04	-
		ciclohexano ^C	55	5,24	13,6	-
45			4,20	16,3	-	
35			2,95	20,1	-	
BA	1	benceno	100	3,61	5,78	-
			80	< 3,2	> 6,8	12,9
			60	< 4,0	> 6,6	22,7
	5	benceno	45	19,0	9,5	-
			35	15,0	10,9	-
			27	13,0	12,3	-

^a A partir de la ec.52; ^b (pendiente)⁻¹ de la ec.55; ^C Ciclohexano-benceno 99:1.

tracción de amina estudiado, se cumple en general la ec.55, por ejemplo, reacciones a 80°C ; el comportamiento lineal entre $k_A/[B]$ y $[B]$ (ec.52) se observaría a más bajas concentraciones de amina, donde la velocidad de reacción es demasiado pequeña para ser medida en un tiempo razonable; (además, en esas condiciones, el proceso de competencia de la reacción de demetilación es más importante).

Sin embargo, cuando la comparación entre ambas ecuaciones es posible, como en el caso de 1 con CHA en ciclohexano, los valores obtenidos para $k_1 k_3 K_1 / k_{-4}$ son coincidentes como puede apreciarse en la Tabla 16. A partir del gráfico de inversión se obtiene un valor de $1,89 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-3}$, mientras que por aplicación de la ec.52 este cociente se estima en $1,81 \cdot 10^{-3}$. En los otros casos es posible establecer una cota inferior para dicho cociente a partir de la extrapolación a concentraciones de amina cero. Dado que ambos conjuntos de valores se obtuvieron de datos experimentales distintos, su satisfactoria concordancia es prueba de la validez del tratamiento aplicado a los datos cinéticos.

Comparando las ecuaciones 52 y 53 se observa que la ordenada al origen de la primera coincide con la pendiente de la segunda. La reacción de 5 con BA a 45°C es adecuada para probar esta igualdad. Trabajando a baja concentración de la amina (0 - 0,04 M) se cumple la ec.53 (fig. 14) obteniéndose un valor de $2,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-2}$ para la pendiente, que concuerda satisfactoriamente bien con el de $1,9 \cdot 10^{-3}$ (Tabla 16), obtenido para la ordenada al origen de la ec. 52 trabajando a $[BA] > 0,04 \text{ M}$, lo que confirma la validez de las ecuaciones aplicadas.

REACCION DE 2,6-DINITROANISOL CON CICLOHEXILAMINAEN BENCENO-METANOL

Es un hecho bien establecido que los solventes modifican considerablemente la reactividad química, sin embargo, aún no ha sido posible elaborar una teoría satisfactoria de efectos de solvente. En el campo de la SNA sólo se han realizado unos pocos estudios sistemáticos tendientes a evaluar su influencia^{58;66;77;126;154;157}.

Los comportamientos cinéticos anómalos descritos en este trabajo, así como los informados por otros autores^{50;51;64-66}, tienen como común denominador el solvente usado, que en todos los casos es aprótico no polar, (vg. benceno, tolueno, ciclohexano, isooctano). No se ha encontrado ningún comportamiento similar trabajando en solventes próticos o apróticos polares. Es indudable, entonces, que el solvente debe desempeñar un papel fundamental en el control de los mecanismos de estas reacciones.

Hemos informado que 1 con CHA en benceno (pág. 58) presenta un comportamiento cinético que no se ajusta al mecanismo de SNA conocido; el mismo fue explicado por la intervención del dímero de la amina en el primer paso de la reacción. La misma reacción en metanol, estudiada previamente por Nudelman y Garrido⁶⁹, exhibe una aceleración por la amina muy poco pronunciada y encuadrada dentro del mecanismo clásico ($k_B/k_O = 0,6 M^{-1}$, está dentro de los términos definidos para la pequeña aceleración).

Dado pues, el evidente cambio de mecanismo al pasar de solvente prótico al aprótico, resultó interesante estudiar el comporta -

miento de este tipo de sistemas en mezclas de ambos solventes. El sustrato elegido fue 5 .

El siguiente estudio se realizó con el objeto de encarar el "problema del dímero" con un enfoque diferente. Dado que no es posible acceder al conocimiento directo de las estructuras de los estados de transición, las evidencias de participación de complejos en los mecanismos de reacción son de tipo cinético¹⁴³. En el presente caso el problema es particularmente complicado ya que, por tratarse de interacciones débiles, se requieren altas concentraciones de la amina para que las mismas sean observables cinéticamente. Sería deseable disponer de algún método que permitiera variar la concentración de dímero de la amina, pero manteniendo constante la concentración de ésta.

Es sabido que las aminas en soluciones de alcoholes se encuentran fuertemente asociadas con los mismos, a través de enlaces de hidrógeno del tipo $R-OH...NHR_2$, donde el alcohol actúa cediendo parcialmente su hidrógeno al átomo de nitrógeno¹⁵⁸. Se ha encontrado experimentalmente, que estas interacciones son más fuertes que las del tipo $O-H...O$ y $N-H...N$ ¹⁵⁸, con una energía de unión de alrededor de 9 kcal/mol¹⁵⁹, casi tres veces superior a la de la unión típica $N-H...N$, de alrededor de 3 kcal/mol¹⁶⁰. Estos resultados experimentales están de acuerdo con cálculos teóricos *ab initio* realizados sobre complejos $NH_3...NH_3$ y $CH_3OH...NH_3$. Se encontró para el primero una energía de dimerización de 2,7 kcal/mol¹⁵¹, mientras que para el segundo es de 6,48 kcal/mol¹⁶¹.

Estos hechos, junto con el comportamiento cinético diferente de estas reacciones al pasar de benceno a metanol, hacen particular

mente interesante el estudio en mezclas de solventes; si se admite la hipótesis de la intervención del dímero en benceno y que en metanol opera el mecanismo clásico, en mezclas variables de benceno-metanol se observará alguna manifestación del cambio de mecanismo, si éste verdaderamente ocurre,

Es de suponer que el agregado de pequeñas cantidades de metanol al solvente aprótico disminuya la concentración de dímero, por cuanto la asociación con las moléculas de metanol es más importante. En consecuencia debe decrecer la velocidad de reacción considerablemente, al disminuir (o anularse) el paso k_1 del Esquema 5. Es de destacar, además, que la asociación $ROH...NH_2R$ disminuye la nucleofilicidad de la amina al decrecer la densidad de carga negativa sobre el nitrógeno¹⁶¹.

Resultados

La reacción se realizó a 45°C en nueve mezclas diferentes de metanol-benceno y en metanol puro, a diferentes concentraciones de la amina comprendidas entre 0,05 y 0,5 M. En todos los casos el producto principal de reacciones es 9, detectándose para las reacciones más lentas la formación de 7, cuya constante de velocidad de formación fue deducida a partir de los valores de absorbancia a tiempo infinito. Los resultados se dan en la Tabla 17.

Si se grafica k_A , fig. 17, en función del porcentaje de metanol, se encuentra que la misma es ligeramente superior en metanol puro que en benceno (para este último los valores graficados se obtuvieron a partir de los datos de la Tabla 10 por aplicación de la ley de velocidad dada en la ec.31), pero curiosamente, la velocidad de reacción

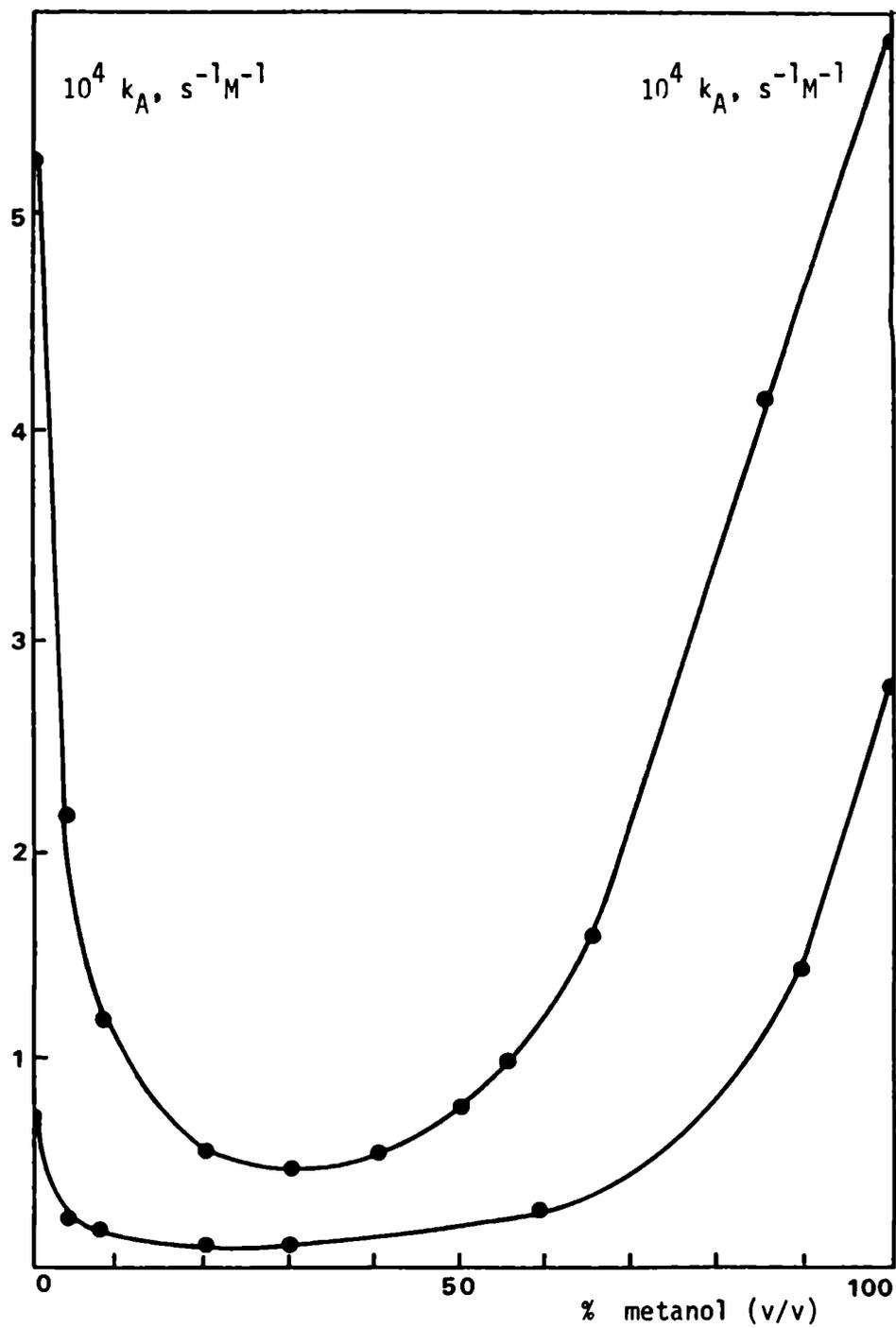


Figura 17. Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en mezclas de benceno-metanol a 45°C.

Tabla 17

Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno-metanol a 45°C. Constantes de velocidad de segundo orden ^a.

[CHA] /M	% metanol ^b	10 ⁵ k _A / s ⁻¹ M ⁻¹	[CHA] /M	% metanol ^b	10 ⁵ k _A / s ⁻¹ M ⁻¹
0,400	0	52,7	0,100	0	7,84
	4	21,6		4	2,27 ^C
	8	11,9		8	1,70 ^C
	20	5,37 ^C		20	1,02 ^C
	30	4,77 ^C		30	1,05 ^C
	40	5,40 ^C		59	2,83 ^C
	50	7,71		89	14,3
	55,4	10,4		100	27,8
	65,4	16,3			
	85,4	41,7	0,150	4	3,94 ^C
	100	58,2	0,200	4	6,13 ^C
			0,500	4	32,6
0,050	100	14,7	0,200	30	1,96 ^C
0,150	100	37,8	0,500	30	6,56 ^C
0,200	100	45,9			
0,300	100	51,1			
0,350	100	57,8			

^a [5] ca. 1,7-2,2 10⁻⁴ M.; ^b v/v; ^c k_{S_N2}: 0,2 10⁻⁵ s⁻¹M⁻¹

disminuye de manera notable por pequeños agregados de metanol y pasa por un mínimo para porcentajes de metanol cercanos al 30%, para aumentar luego, hasta llegar a metanol puro. Este comportamiento se repite tanto para $[CHA] = 0,4 \text{ M}$ como para $0,1 \text{ M}$, sólo que en este último caso el mínimo es menos agudo.

Las experiencias realizadas permiten estudiar la dependencia de k_A con la concentración de amina para porcentajes fijos de metanol. En la fig. 18 se representa $k_A/[CHA]$ vs. $[CHA]$ para porcentajes de metanol 0; 4; 8; 20 y 30%. Se observan tres hechos principales: 1) el comportamiento es lineal en todos los solventes mezclas, lo cual indican cinéticas de tercer orden; 2) la pendiente disminuye a medida que aumenta el porcentaje de metanol, para ser prácticamente cero a 30% (zona del mínimo); 3) la ordenada al origen disminuye rápidamente para pequeños agregados de metanol (4%) y se mantiene prácticamente constante para adiciones sucesivas del alcohol (8-30%). Los valores obtenidos se dan en la Tabla 18.

Tabla 18

Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno-metanol a 45°C. Pendiente y ordenada al origen de la correlación $k_A/[CHA]$ vs. $[CHA]$

% metanol	10^3 pendiente/ $s^{-1}M^{-3}$	10^4 ordenada/ $s^{-1}M^{-2}$
0	1,78	6,06
4	1,09	1,04
8	0,43	1,0
20	0,11	1,0
30	0,07	0,91

Figura 18. Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en mezclas de benceno-metanol, a 45°C.

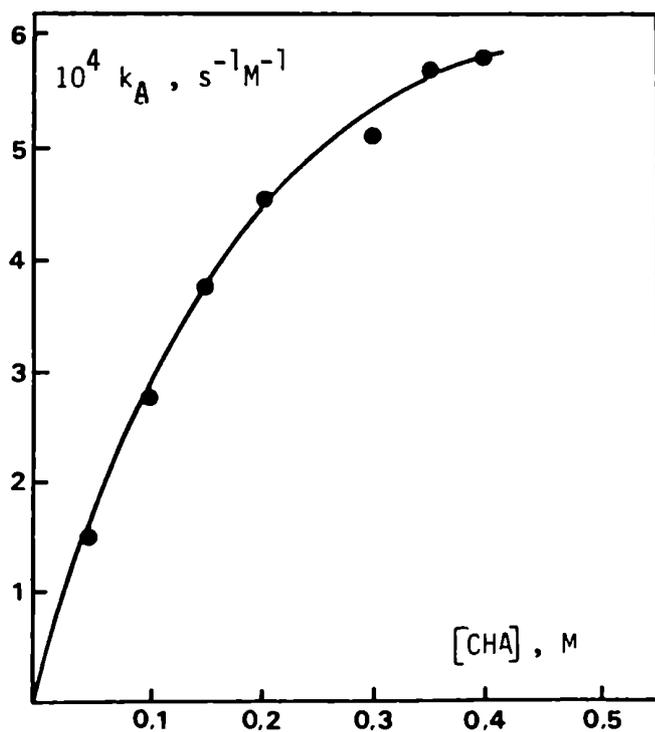
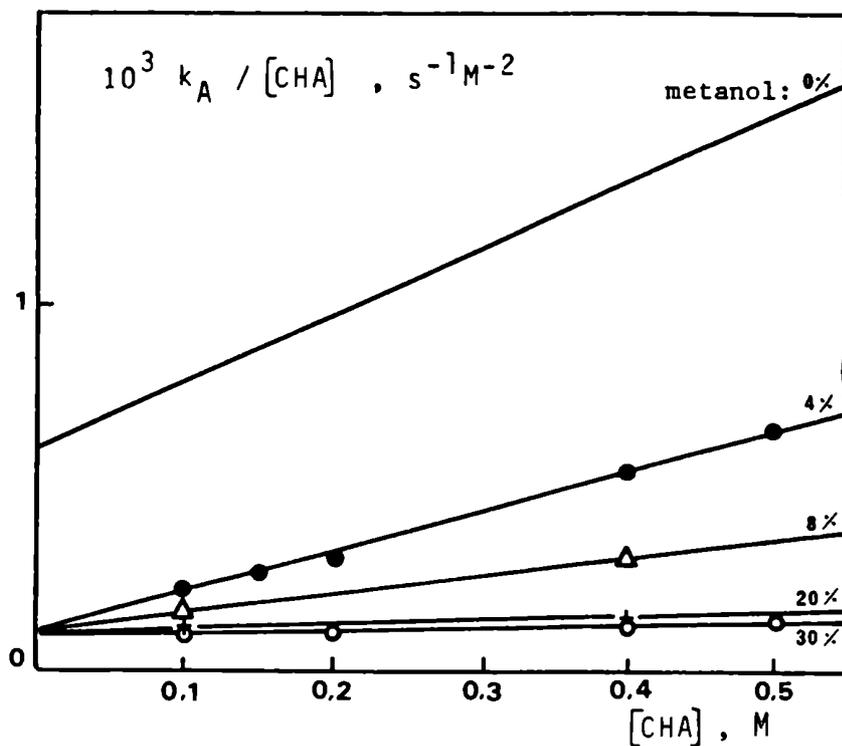


Figura 19. Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en metanol a 45°C.

Estos resultados encuadran perfectamente dentro del mecanismo del dímero. Según se ha visto, la ecuación que opera para la reacción desarrollada en benceno puro es la ec.52 que se transcribe a continuación:

$$\frac{k_A}{[B]} = \frac{k_1 k_5 K_1 + k_3 k_4}{k_{-4}} + \frac{k_1 k_3 K_1}{k_{-4}} [B] \quad (52)$$

y de acuerdo con las dependencias observadas en la fig. 18, la misma se cumpliría para porcentajes de metanol de hasta 30%.

El hecho de que la ordenada al origen disminuya al aumentar la proporción de metanol, para llegar a un valor constante, puede explicarse por una disminución de K_1 a medida que el solvente va aumentando su carácter prótico, por cuanto, como ya se dijera, la interacción entre la amina y el alcohol es más fuerte que entre dos moléculas de amina. Por lo tanto, al ir aumentando el porcentaje de metanol la ordenada al origen va tendiendo a un valor constante ($k_3 k_4 / k_{-4}$). Algo similar ocurre con la pendiente, sólo que en este caso la expresión completa de la misma está afectada directamente por K_1 y por lo tanto disminuye hasta llegar prácticamente a cero para concentraciones de metanol del orden del 30%. Estos resultados confirman la validez de la ec.52. Para porcentajes de metanol superiores al 30% se observa un aumento constante en la velocidad de reacción al aumentar la proporción de metanol, éste puede interpretarse como un efecto clásico de solvatación.

En la reacción desarrollada en metanol puro se observa, fig. 19, que el paso no catalizado por la amina es poco importante,

ya que prácticamente la ordenada al origen es nula. Ello indica que la descomposición del compuesto intermediario ocurre fundamentalmente, a través de un paso base catalizado. La especie catalítica puede ser la misma amina o el ion metoxilo proveniente de la solvólisis de aquella^{67a}, o ambos. Dado que en la reacción de 1 en metanol no se observa catálisis por la amina⁶⁹, y que en el presente estudio el efecto catalítico aumenta al aumentar la concentración de metanol, es razonable suponer que aquél se debe fundamentalmente al ion metoxilo, como fuera observado en la reacción con piperidina⁶⁸.

REACCION DE 2,4-DINITROFLUORBENCENO CON O-ANISIDINA
EN BENCENO¹⁶²

Como se mencionara anteriormente, Bernasconi y Zollinger, en 1966, estudiaron la reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno (10) y 2,4-dinitroclorobenceno con p-anisidina en benceno, encontrando que mientras que con el segundo de los sustratos la reacción es suavemente acelerada por la amina, con el primero la constante de velocidad de segundo orden exhibe una dependencia curvilínea con la concentración de p-anisidina⁵¹. Esto último fue atribuido por los autores a un efecto de medio superpuesto a catálisis básica. Al estudiar la reacción en presencia de piridina y 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano (DABCO) hallaron que las aminas terciarias catalizan la misma, encontrando una relación $k_B/k_O > 750$ y 5500 M^{-1} , respectivamente.

El comportamiento supuestamente anómalo de 10 es similar a nuestros resultados de las reacciones de dinitroanisoles con aminas primarias, ya que si se grafican los datos de $k_A/[B]$ vs. $[B]$ para la reacción de p-anisidina se obtiene una línea recta. A fin de confirmar estas conclusiones ampliamos el estudio investigando la reacción de este sustrato con o-anisidina en benceno, con y sin el agregado de piridina en el medio de reacción. Se eligió esta amina a fin de comparar los resultados obtenidos con los de p-anisidina.

Resultados.

Se estudió la velocidad de reacción de 10 con o-anisidina (o-An) en benceno a 35,50 y 60°C; la misma conduce a la formación cuantitativa de N-(2,4-dinitrofenil) 2-metoxianilina (13). En la Tabla 19

se dan los valores de k_A y en la fig. 20 se representa k_A en función de $[o\text{-An}]$ para 60°C ; puede observarse nuevamente una dependencia cuadrática entre k_A y la concentración de amina. En la fig. 21 se representan los cocientes $k_A/[o\text{-An}]$ en función de $[o\text{-An}]$. Para las tres

Tabla 19

Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos. ^a

$[o\text{-An}] / \text{M}$	35°C	50°C	60°C	$\Delta H^\ddagger /$ kcal/mol	$-\Delta S^\ddagger /$ cal/K mol
0,105	1,15	1,95	2,72	6,4	65
0,201	2,86	4,41	6,22	5,7	65
0,300	5,93	8,40	11,6	4,8	67
0,377	8,47	12,8	16,6	4,9	66
0,525	15,9	23,6	30,0	4,6	66
0,593	21,3	30,1	36,5	3,8	67
0,818	-	-	64,3	-	-

^a $10^6 k_A / \text{s}^{-1} \text{M}^{-1}; [10] \text{ ca. } 7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; parámetros termodinámicos calculados a 25°C .

temperaturas existe una dependencia lineal lo cual indica que la reacción es de tercer orden respecto a la concentración de amina.

Se estudió también la influencia de la piridina (P) a 60°C como segunda especie catalizadora de la reacción. Se hizo un estudio completo de la influencia combinada de ambas aminas, para lo cual se mantuvo constante la concentración de o-anisidina y se varió la de piridina en el rango 0-0,062 M. También se hicieron experiencias donde

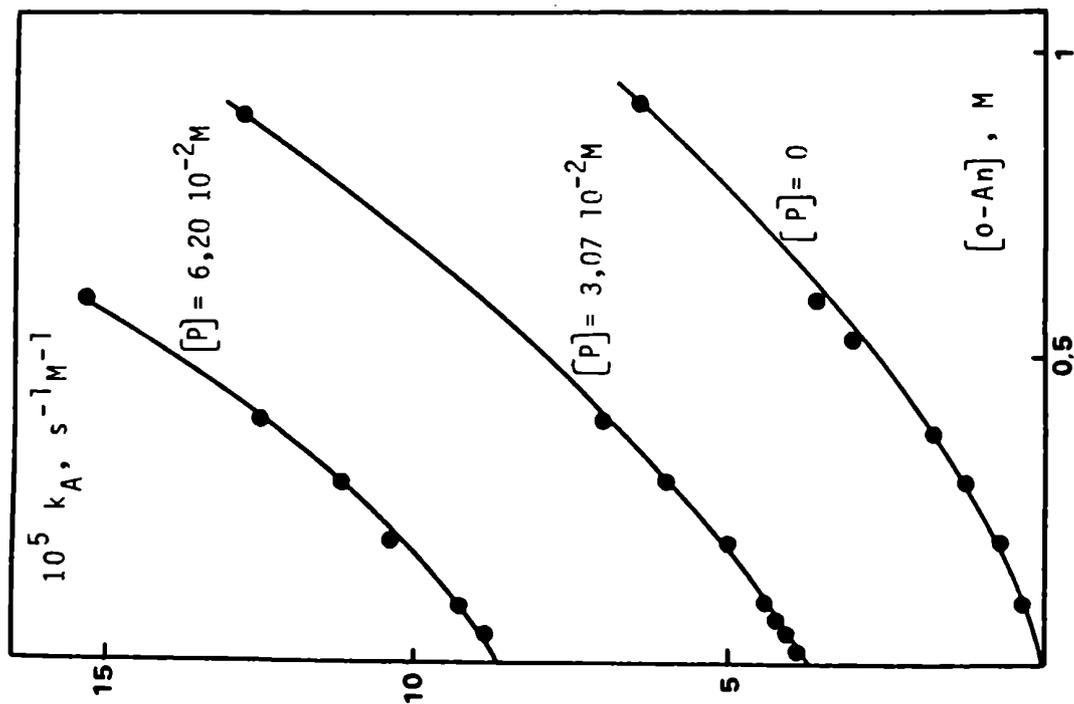


Figura 20. Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno a diferentes concentraciones de piridina, a 60°C.

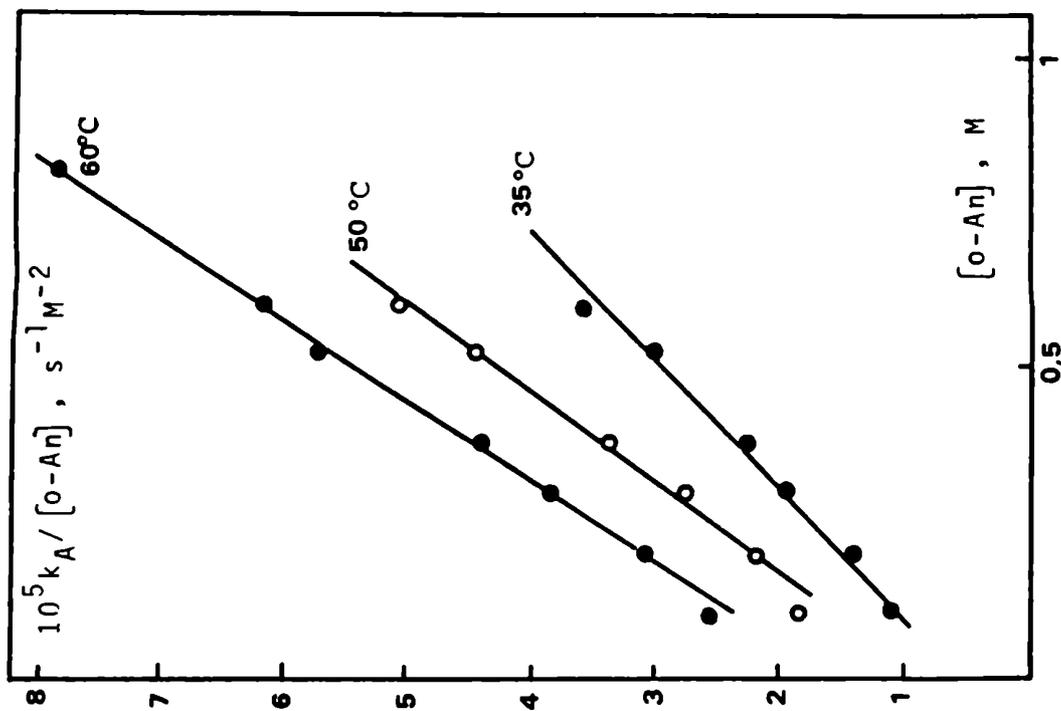


Figura 21. Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno.

se varió la concentración de o-anisidina en el rango 0,1-0,8 M para diversas concentraciones fijas de la amina terciaria. Estos resultados se resumen en la Tabla 20. En las reacciones llevadas a cabo a concentración fija de piridina, se observa también una relación cuadrática

Tabla 20

Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Constantes de velocidad de segundo orden ^a

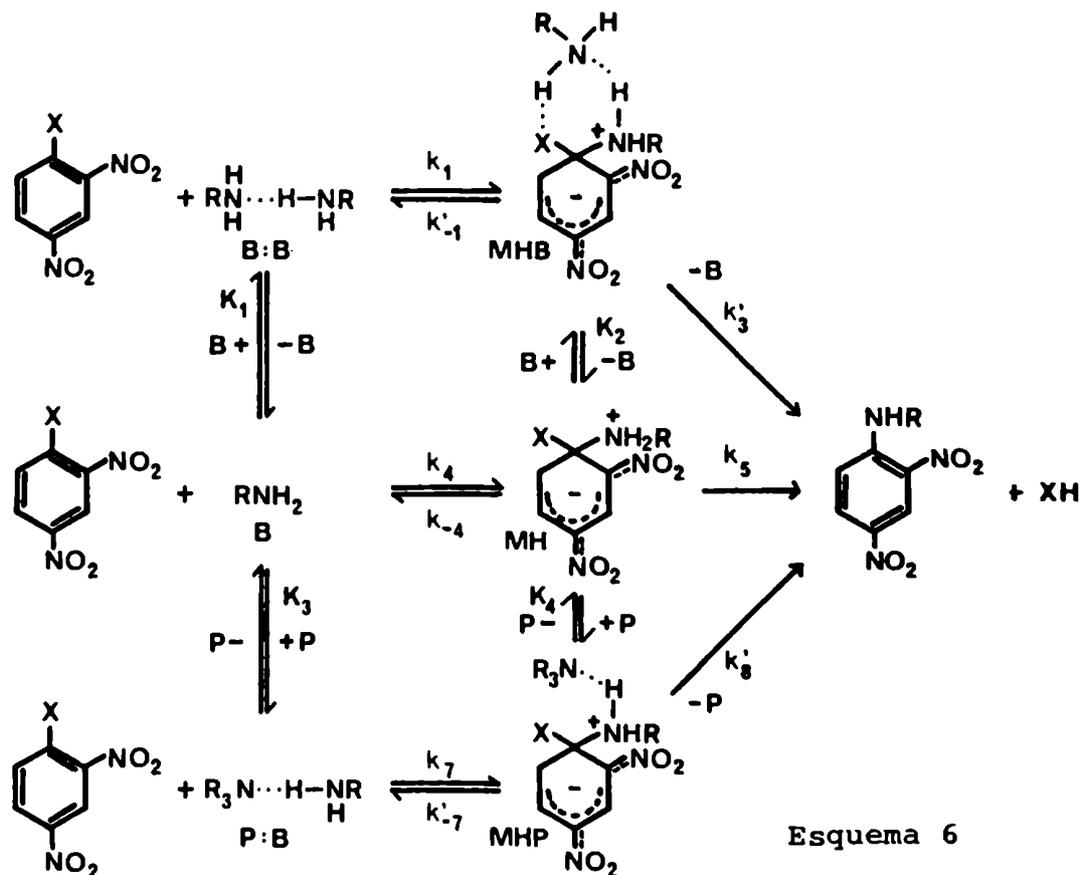
	[o-An] / M					
	0,105	0,201	0,300	0,399	0,593	0,818
10 ² [P] /M						
0	0,272	0,622	1,16	-	3,65	6,43
1,60	-	-	3,30	4,42	6,92	9,96
3,07	4,40	5,00	5,98	7,04	-	12,8
4,15	6,01	6,91	7,25	8,57	11,9	15,3
6,20	9,32	10,4	11,2	12,5	15,3	-

^a 10⁵ k_A / s⁻¹M⁻¹; [10] ca. 6 10⁻⁵ M.

entre k_A Y [o-An] como se aprecia en la fig.20, sin embargo, los gráficos de k_A/ [o-An] en función de [o-An] no son lineales. Por el contrario, cuando se grafica k_A en función de [P] , para cada concentración de o-anisidina estudiada, fig.22, se obtienen en todos los casos líneas rectas con muy buenos coeficientes de correlación.

Discusión

La dependencia cuadrática entre k_A y la concentración de



o-anisidina puede interpretarse como en las reacciones de los dinitroanisoles con aminas primarias, descritas anteriormente. El dímero de la anisidina competiría con la amina libre para llevar a cabo el ataque nucleofílico, dando cuenta así, del comportamiento observado.

La autoasociación de la o-anisidina y la de sus isómeros *meta* y *para*, fue probada mediante diferentes técnicas¹⁶³⁻¹⁶⁵. Se ha comprobado también que la piridina se asocia con las aminas alifáticas y aromáticas¹⁶⁶ y en particular con la o- y p-anisidina, formando dímeros mixtos¹⁶⁷. Por lo tanto, los resultados hallados pueden explicarse teniendo en cuenta que el "dímero" entre la amina terciaria y la anisidina (P:B) compite con la amina libre, (B), y con el dímero formado por dos moléculas de anisidina (B:B) para iniciar la sustitución nucleofílica.

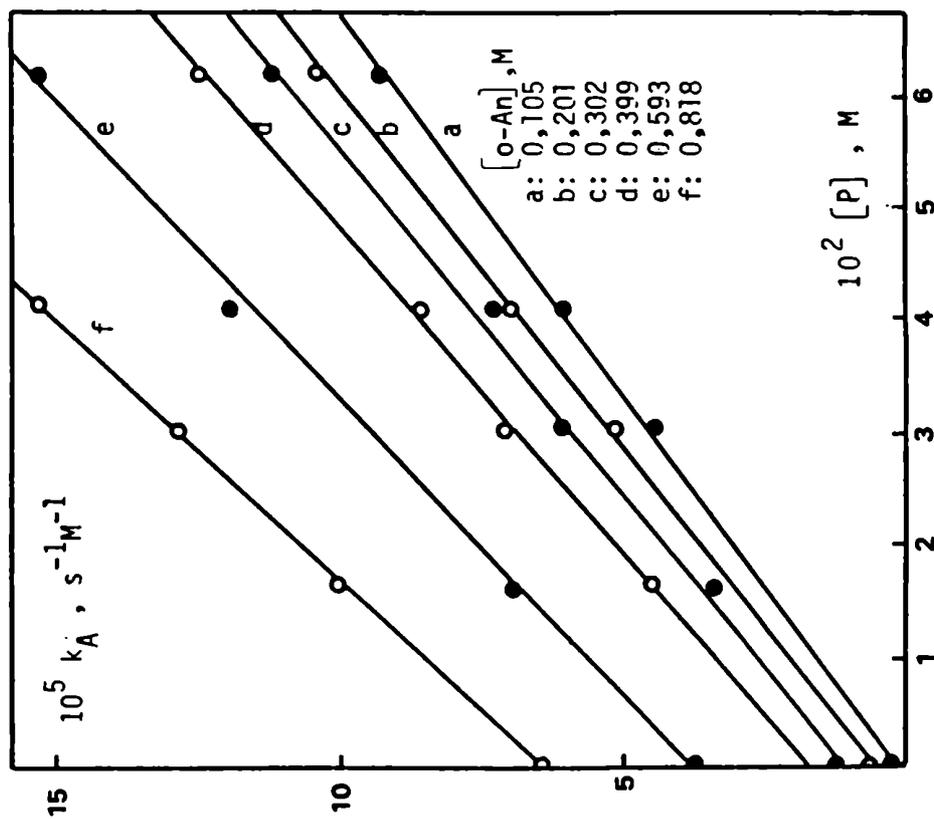


Figura 22. Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno en presencia de pirídina, a 60°C.

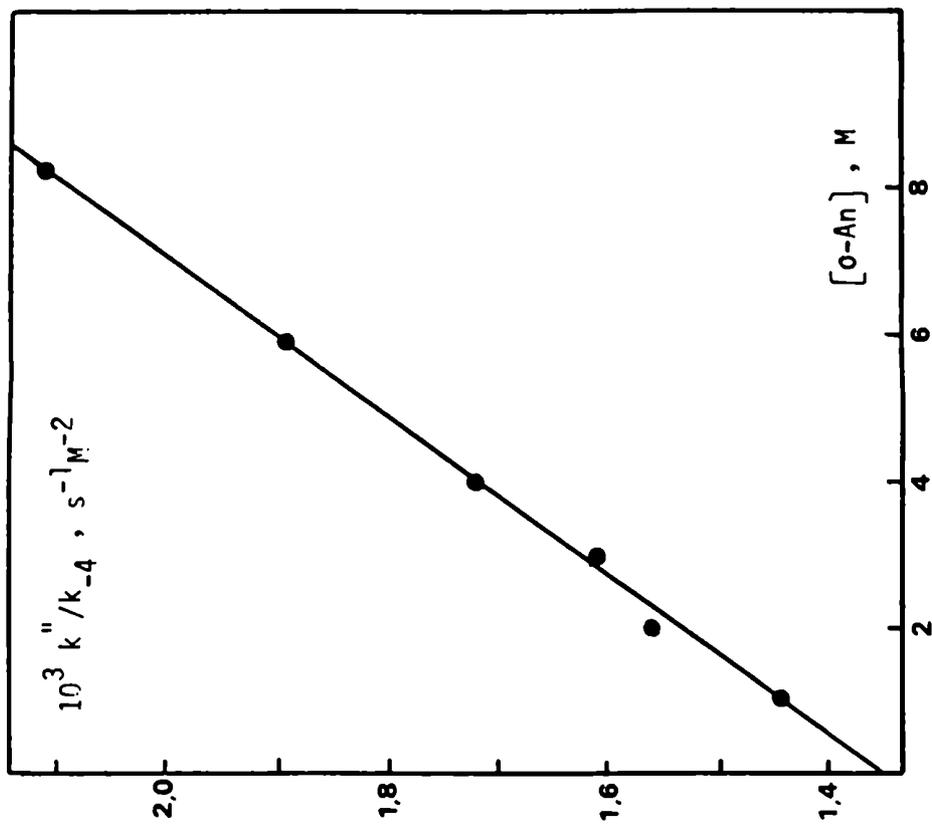


Figura 23. Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno en presencia de pirídina, a 60°C.

En el Esquema 6 se muestra el ataque por los tres nucleófilos; k_1 mide la velocidad de reacción con el dímero B:B, la del monómero B está determinada por k_4 y la del complejo P:B por k_7 . Definiendo las constantes k_{-1} , k_3 , k_{-7} y k_8 de acuerdo con las ec.56-59

$$k_{-1} = \frac{k'_{-1}}{K_2} \quad (56); \quad k_3 = \frac{k'_3}{K_2} \quad (57);$$

$$k_{-7} = \frac{k'_{-7}}{K_4} \quad (58); \quad k_8 = \frac{k'_8}{K_4} \quad (59),$$

donde:

$$K_2 = \frac{[MH][B]}{[MHB]} \quad (60) \quad \text{y} \quad K_4 = \frac{[MH][P]}{[MHP]} \quad (61),$$

por aplicación de la hipótesis del estado estacionario para los complejos MHB, MH y MHP, se obtiene la siguiente expresión cinética, ec.62, que está de acuerdo con los resultados experimentales como se discute a continuación.

$$k_A = \frac{k_4 k_5 + (k_3 k_4 + k_1 k_5 K_1) [B] + k_1 k_3 K_1 [B]^2 + (k_1 k_8 K_1 + k_3 k_7 K_3) [B][P]}{(k_{-1} + k_3)[B] + (k_{-7} + k_8)[P] + k_{-4} + k_5} + \frac{(k_5 k_7 K_3 + k_4 k_8) [P] + k_7 k_8 K_3 [P]^2}{(k_{-1} + k_3)[B] + (k_{-7} + k_8)[P] + k_{-4} + k_5} \quad (62)$$

Puede observarse que la ecuación contiene términos de primer y segundo orden en la concentración de cada una de las aminas presentes

(B y P) y un término mixto que depende de ambas, y presenta los siguientes casos límites:

a) Cuando $[P] = 0$, la ec.62 se transforma en la ec.48, donde sólo se considera el ataque por el dímero B:B y la amina libre B.

Se observa en la fig. 20 que la curva pasa por el origen, lo cual significa que $k_4 k_5$ es despreciable frente a los otros términos del numerador de la ec.48, como ya se demostrara, pág. 89.

Los gráficos de $k_A/[o-An]$ en función de $[o-An]$ son lineales en todo el rango de concentraciones de o-anisidina, lo cual implica que $k_{-4} \gg k_5 + (k_3 + k_{-1}) [B]$ y por lo tanto la ec.48 se simplifica a la ec.63, que representa la ec. de las rectas de la fig. 21.

$$k_A = \frac{k_1 k_5 K_1 + k_3 k_4}{k_{-4}} [B] + \frac{k_1 k_3 K_1}{k_{-4}} [B]^2 \quad (63)$$

En la Tabla 21 se dan los valores de ordenadas al origen, pendientes y coeficientes de correlación que resultan de la aplicación de la ec.52.

Tabla 21

Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina. Pendiente y ordenada al origen de la correlación $k_A/[o-An]$ vs. $[o-An]$

T / °C	10^5 pendiente/ $s^{-1}M^{-3}$	10^6 ordenada / $s^{-1}M^{-2}$	r ^a
35	5,40	2,92	0,994
50	7,40	6,33	0,998
60	7,80	15,2	0,9995

^a coeficiente de correlación

Si el mecanismo propuesto que conduce a la ec.62 es válido las mismas condiciones que simplifican la ec.62 a la 63 deben cumplirse en presencia de piridina, esto es k_4k_5 despreciable y $k_{-4} \gg k_5 + (k_3+k_{-1}) [B]$, lo cual permite algunas simplificaciones en la expresión completa de k_A , ec.62, que conducen a la ec.64

$$k_A = \frac{(k_3k_4 + k_1k_5K_1)[B] + k_1k_3K_1[B]^2 + (k_1k_8K_1 + k_3k_7K_3)[B][P]}{k_{-4} + (k_8 + k_{-7}) [P]} + \frac{(k_5k_7K_3 + k_4k_8) [P] + k_7k_8K_3 [P]^2}{k_{-4} + (k_8 + k_{-7}) [P]} \quad (64)$$

La ec. 64 puede escribirse en forma condensada, (ec.65):

$$k_A = \frac{k' + k'' [P] + k'''[P]^2}{k_{-4} + (k_{-7} + k_8) [P]} \quad (65)$$

donde se han definido k' , k'' y k''' en la forma siguiente:

$$k' = (k_3k_4 + k_1k_5K_1)[B] + k_1k_3K_1[B]^2 \quad (66)$$

$$k'' = (k_1k_8K_1 + k_3k_7K_3) [B] + k_5k_7K_3 + k_4k_8 \quad (67)$$

$$k''' = k_7k_8K_3 \quad (68)$$

b) Cuando se mantiene $[o-An]$ constante se observa una correlación lineal entre k_A y la concentración de piridina (Tabla 20, fig. 22). Esta dependencia está representada por la ec.65 si se admite que:

$k_{-4} \gg (k_8 + k_{-7}) [P]$ y $k''' [P]^2 \ll k' + k'' [P]$, que simplifica la ec. 65 a la 69:

$$k_A = \frac{k' + k'' [P]}{k_{-4}} \quad (69)$$

Una posibilidad alternativa sería que $(k_8 + k_{-7}) [P] \gg k_{-4}$ y $k'' [P] + k''' [P]^2 \gg k'$, ya que bajo estas condiciones la ec. 65 también se reduce a la forma matemática encontrada entre k_A y $[P]$. Sin embargo, esta posibilidad debe descartarse pues cuando $[P] = 0$, la ec. resultante se reduciría a la 70:

$$k_A = \frac{k''}{k_8 + k_{-7}} \quad (70),$$

ecuación que no responde a la dependencia cuadrática encontrada entre k_A y $[B]$. Además, la pendiente de la correlación k_A vs. $[P]$ sería $k''' / (k_8 + k_{-7})$ que es independiente de $[B]$; experimentalmente se ha encontrado, sin embargo, que esta pendiente es función de la concentración de o-anisidina, como puede apreciarse en la Tabla 22 (y fig. 23)

En la reacción de 10 con p-anisidina⁵¹, se encontró también que la pendiente de la correlación k_A en función de $[P]$ depende de la concentración de p-anisidina. Este hallazgo, que no es predecible por el mecanismo de SNA clásico, fue interpretado por los autores, nuevamente como debido a un efecto del medio. Una de las metas del presente trabajo es probar cabalmente la existencia de un término mixto que depende de $[B]$ y $[P]$, tal como lo predice la expresión cinética 62.

Puede concluirse, por lo tanto, que la expresión general para

Tabla 22

Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Pendiente y ordenada al origen de la correlación k_A vs. $[P]$

	[o-An] / M					
	0,105	0,201	0,300	0,399	0,593	0,818
10^3 pendiente/ $s^{-1}M^{-2}$	1,44	1,56	1,61	1,72	1,89	2,11
10^6 ordenada/ $s^{-1}M^{-1}$	1,41	4,65	9,60	16,6	38,1	64,4
coef. correl.	0,999	0,999	0,998	0,999	0,999	0,9997

la reacción en estudio está dada por la ec.71.

$$k_A = \frac{(k_3k_4 + k_1k_5K_1) [B] + k_1k_3K_1 [B]^2 + (k_1k_8K_1 + k_3k_7K_3)[B] [P]}{k_{-4}} + \frac{(k_5k_7K_3 + k_4k_8) [P]}{k_{-4}} \quad (71)$$

que puede escribirse de una manera más simplificada (ec.72)

$$k_A = k_\alpha [B] + k_\beta [B]^2 + k_\gamma [B] [P] + k_\delta [P] \quad (72)$$

Los valores de k_α y k_β están dados en las Tablas 21 y 23 y se determinaron para $[P] = 0$, como la ordenada al origen y la pendiente

te, respectivamente, de la correlación $k_A/[o-An]$ vs. $[o-An]$. A fin de evaluar k_γ y k_δ se llevaron a cabo alrededor de 30 experiencias donde se variaron separadamente $[B]$ y $[P]$ (Tabla 20).

Las pendientes de k_A en función de $[P]$ ($k''/k_{-4} = k_\gamma [B] + k_\delta$) se dan en la Tabla 22. Por aplicación del método de cuadrados mínimos a estos datos, es posible obtener k_γ y k_δ como la pendiente y la ordenada al origen, respectivamente, de la correlación k''/k_{-4} vs. $[B]$, fig.23. Las cuatro constantes k_α , k_β , k_γ y k_δ se agrupan en la Tabla 23.

Tabla 23

Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Coeficientes de velocidad de la ec.72. ^a

$k_\alpha /$ $s^{-1}M^{-2}$	$k_\beta^b /$ $s^{-1}M^{-3}$	$k_\gamma^b /$ $s^{-1}M^{-3}$	$k_\delta /$ $s^{-1}M^{-2}$
$0,152 \pm 0,06$	$0,780 \pm 0,012$	$9,22 \pm 0,29$	$13,5 \pm 0,1$

^a $10^4 k$; ^b coeficiente de correlación $\geq 0,998$

Hasta aquí se ha mostrado que la ec.72 se cumple en el rango de $[o-An] = 0,1-0,8 M$, pero sería posible que las suposiciones que conducen a esta expresión no fueran válidas para $[o-An]$ menores. Para estudiar esto, se hicieron experiencias en el rango de $[o-An] =$

= 0,025-0,1 M a 60°C, en presencia de $[P] = 0,037$ y $0,062$ M como se indica en la Tabla 24.

Tabla 24

Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C a bajas $[o-An]$. Constantes de velocidad de segundo orden. ^a

	$[o-An] / M$		
	0,0248	0,0521	0,0736
$10^2 [P] / M$			
3,07	3,93	4,09	4,24
6,20	-	8,92	-

^a $10^5 k_A / s^{-1} M^{-1}; [10] \text{ ca. } 6 \cdot 10^{-5} M.$

A bajos valores de $[o-An]$, los puntos de k_A vs. $[o-An]$ tienden a alinearse en una recta. En la Tabla 25 se dan los valores de las pendientes ($k_\alpha + k_\gamma [P]$) para ambas concentraciones de piridina, calculadas de dos maneras, una gráfica, a partir de la correlación k_A vs. $[o-An]$ para bajas concentraciones de o-anisidina, y la otra por aplicación de los valores de k_α y k_γ indicados en la Tabla 23, obtenidos a altas concentraciones de o-anisidina. Se dan también en la misma Tabla, los valores de $k_\delta [P]$, calculados por dos caminos, uno gráfico como la ordenada al origen de las correlaciones k_A vs. $[o-An]$, extrapolando a bajas concentraciones de la amina, y otro a partir del

valor de k_{δ} obtenido para altas concentraciones de o-anisidina, (Tabla 23).

Tabla 25

Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Comparación de coeficientes de velocidad determinados a altas y bajas [o-An].

	[P] / M	
	0,0307	0,0620
$10^5 (k_{\alpha} + k_{\gamma} [P]) / s^{-1} M^{-2}$	4,4 ^a	7,2 ^a
	5,9 ^b	7,5 ^b
$10^5 k_{\delta} [P] / s^{-1} M^{-1}$	4,1 ^a	8,4 ^a
	3,8 ^b	8,5 ^b

^a A partir de la Tabla 23; ^b Por extrapolación gráfica para [o-An] → 0.

Dada la satisfactoria concordancia entre los distintos conjuntos de valores, puede concluirse que la ec.72 es válida en todo el rango de concentración de o-anisidina estudiado.

Esta ecuación no da cuenta de un término independiente en la concentración de ambas aminas ya que el mismo no se detectó experimentalmente; para observarlo, la concentración de o-anisidina debería ser excesivamente baja. A concentración nula de o-anisidina el único término que queda en la ec.72 es $k_{\delta} [P]$, y en el rango de [P] estudiado, el mismo oscila entre 2 y $8 \cdot 10^{-5} s^{-1} M^{-1}$, por lo tanto el término no

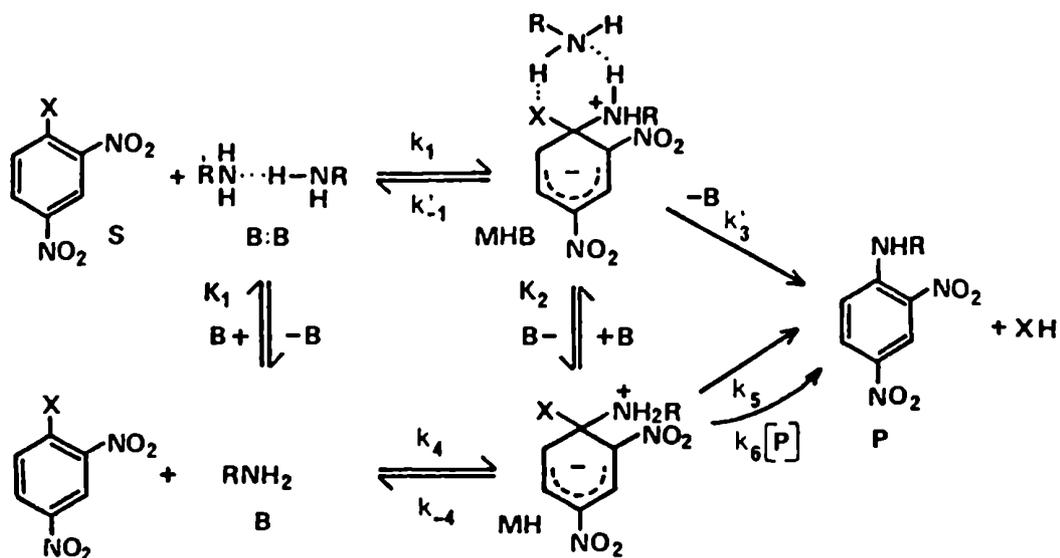
catalizado, de existir, debe ser por lo menos dos órdenes menor que $k_6 [P]$, pues no se lo ha detectado. Para poder dar cuenta del mismo sería necesario trabajar a muy bajas concentraciones de ambas aminas y en estas condiciones las reacciones serían excesivamente lentas para un seguimiento cinético adecuado.

En el tratamiento hecho hasta aquí, se ha supuesto que el término en $[P]^2$ es despreciable en la reacción en estudio, ya que se ha observado una dependencia lineal entre k_A y $[P]$ en todo el rango de $[P]$ estudiado. Este comportamiento también podría explicarse si se supone que la piridina cataliza la descomposición del intermediario MH, sin que intervenga un complejo entre la o-anisidina y la amina terciaria. De hecho, en reacciones estudiadas previamente entre el mismo sustrato y butilamina¹⁶, bencilamina¹⁹, piperidina^{45;49} y N-metilbencilamina¹⁹, se encontró también una relación lineal entre k_A y la concentración de piridina, lo cual fue interpretado en los términos clásicos de catálisis básica, vale decir que en ninguna de estas reacciones se había hallado un comportamiento anómalo.

En el Esquema 7 se muestra un mecanismo alternativo para explicar los resultados hallados.

En este mecanismo la piridina actuaría como catalizadora, quitando un protón del complejo MH en el paso k_6 para formar productos. La expresión cinética derivada para este mecanismo está dada por la ec.73:

$$k_A = \frac{k_4 k_5 + (k_3 k_4 + k_1 k_5 K_1) [B] + k_1 k_3 K_1 [B]^2 + k_4 k_6 [P] + k_1 k_6 K_1 [B] [P]}{(k_3 + k_{-1}) [B] + k_6 [P] + k_{-4} + k_5} \quad (73)$$



Esquema 7

Esta ecuación puede reducirse a la ec.72, encontrada experimentalmente, bajo condiciones análogas a las ya descritas; siendo por lo tanto este mecanismo indistinguible del mecanismo del Esquema 6, con los presentes datos experimentales. Sin embargo, el mecanismo vía la formación del dímero P:B es preferible ya que: 1) es sabido que la piridina forma complejos 1:1 con la o-anisidina¹⁶⁷; 2) el intermediario MHP debe ser más estable que el MH en benceno, por cuanto hay en él una mayor deslocalización de la carga positiva soportada por el nitrógeno amínico y 3) en la reacción de 10 con morfolina (M), en benceno⁴⁶, la dependencia de k_A con $[P]$ se aparta de la linealidad (concavidad hacia arriba) para altas concentraciones de piridina, lo cual fue interpretado como debido a un efecto de medio, los resultados se indican en la

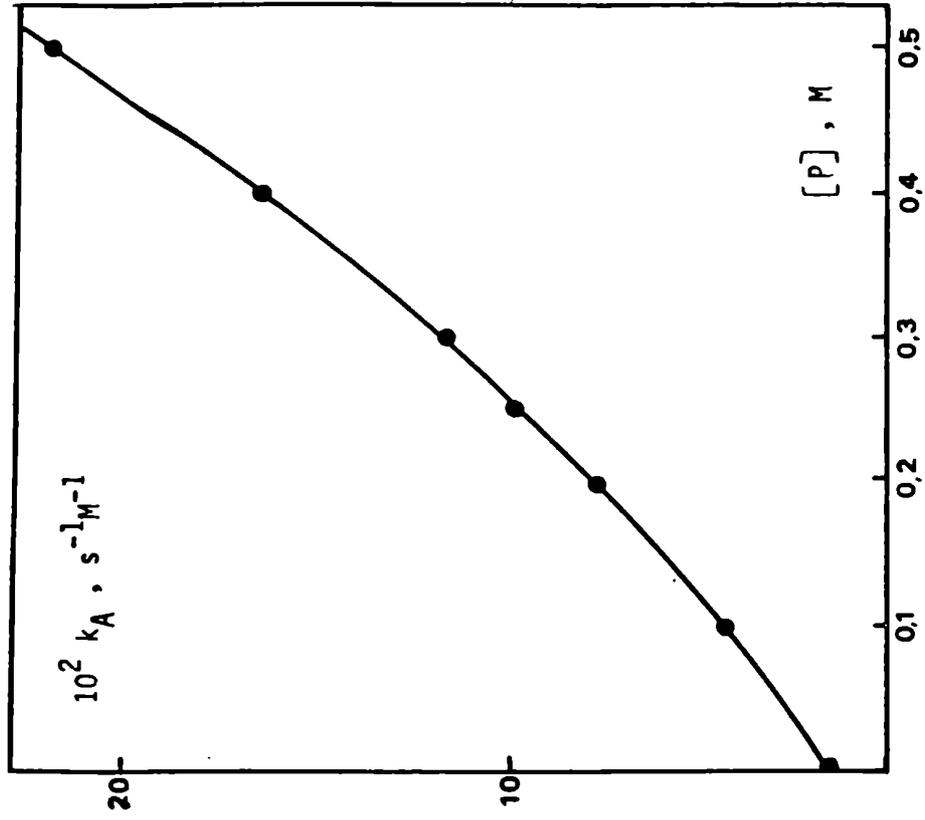


Figura 24. Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con morfolina en benceno en presencia de piridina a 25°C. Ref. 46.

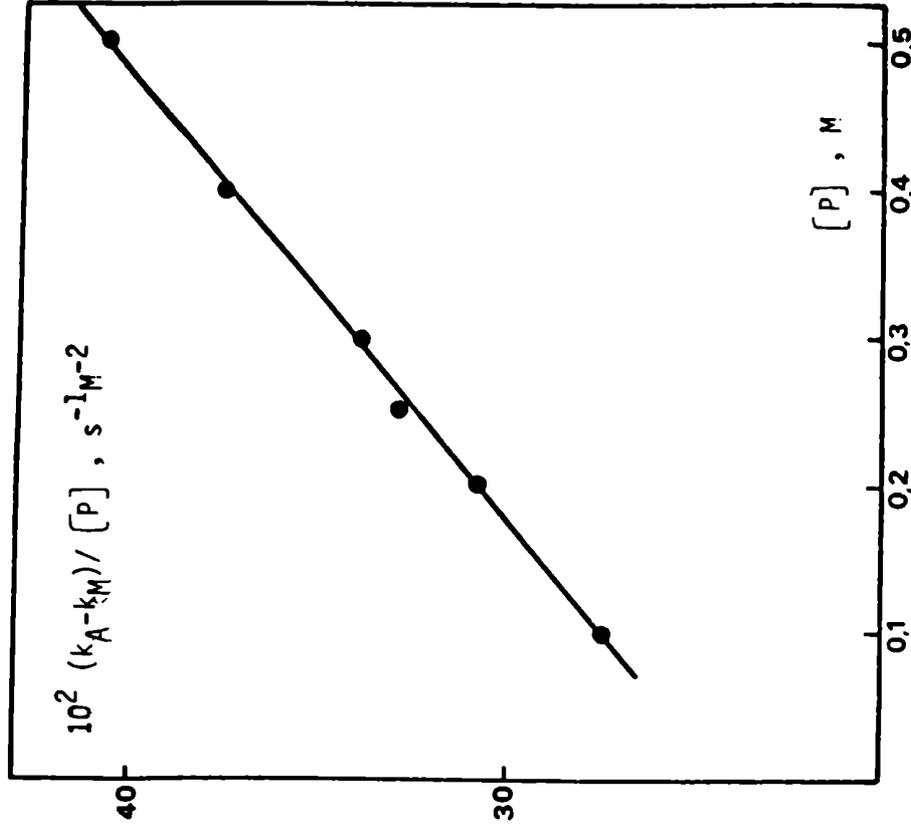


Figura 25. Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con morfolina en benceno en presencia de piridina a 25°C. Ref. 46.

fig. 24. Si para cada concentración de piridina se descuenta del valor de la constante k_A la ordenada al origen del gráfico de la fig. 24, y los resultados se dividen por la concentración de piridina y se grafican en función de la misma se obtiene una correlación lineal muy buena fig. 25, lo cual indica que k_A depende cuadráticamente de la concentración de piridina, como lo expresa la ec.74.

$$k_A - k_M = k_P [P] + k_{PM} [P]^2 \quad (74)$$

La constante k_M depende de la concentración de morfolina. Este estudio es incompleto para calcular un término mixto que dependa de $[M]$ y $[P]$, ya que los autores sólo investigaron el efecto de la piridina a una sola concentración de morfolina, sin embargo, en base a los otros resultados presentados, resulta razonable suponer que tal término debe existir también en este caso.

REACCIONES DE 6-R Y 4-R-2-NITROANISOLES CON
CICLOHEXILAMINA Y PIPERIDINA

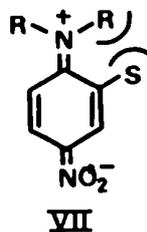
Los efectos de los grupos vecinos al centro de reacción en la SNA han sido objeto sólo de unos pocos estudios sistemáticos^{125;168}. Son múltiples los factores a través de los cuales los sustituyentes pueden afectar las velocidades de reacción, y aun sus mecanismos, cuando operan desde la posición *orto*. Como se mencionara anteriormente, a los mismos se los ha denominado "efectos *orto*" o "efectos de proximidad"^{123;124}, que reflejan mejor sus alcances que el simple nombre de "efectos estéricos" que implica sólo la interferencia debida al tamaño de los sustituyentes.

Entre los distintos factores que conforman los efectos *orto* podemos mencionar: a) el mero impedimento estérico debido al volumen del sustituyente; b) la inhibición estérica de la resonancia en los sustratos, en los productos y/o en el ET causada por un sustituyente en la posición *orto*⁵⁰; c) el efecto de campo, importante cuando los sustituyentes son polares y hay desarrollo de carga en el ET¹²⁷; d) las fuerzas de London^{168;169}, que operan a corta distancia entre grupos fácilmente polarizables, y finalmente, otros tipos de interacciones específicas tales como enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas ("built-in solvation")⁵⁵. Algunos de estos efectos, distintos del clásico efecto de impedimento estérico, ya se han puesto de manifiesto en las reacciones discutidas precedentemente.

La naturaleza intrínseca de las reacciones de SNA con sus múltiples etapas, hace dificultosa la evaluación exacta de la medida en que estos factores pueden afectar la velocidad de reacción total, por

cuanto los mismos operan de diferentes maneras en cada una de las etapas de reacción.

De acuerdo con el mecanismo clásico para las reacciones de SNA indicado en la ec.2, un simple aumento de la congestión estérica en el centro de reacción, ya sea causado por el nucleófilo o por algún sustituyente en el sustrato, debe conducir a valores más bajos de k_1 y mayores para k_{-1} , k_2 y k_3 , es decir, se verán favorecidos los caminos de descomposición del compuesto intermediario. Sin embargo, la medida en que estos factores estéricos puedan afectar la velocidad de reacción dependerá de cuán cercano sea el compuesto intermediario al ET, pregunta que es muy difícil de responder *a priori*. Otro posible efecto estérico, es el impedimento al desarrollo de la resonancia en los productos causada por un sustituyente en *orto*⁵⁰, VII, lo cual debe aumentar k_{-1} y disminuir k_2 y k_3 . Esto se evidenciaría en menores valores del cociente k_2/k_{-1} lo cual puede afectar la incidencia de la

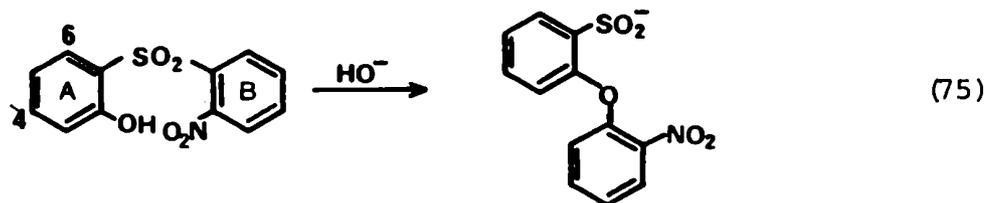


catálisis básica^{5;50}

La inhibición de la resonancia en el sustrato se ha puesto de manifiesto en el caso de los grupos nitro flanqueados por sustituyentes voluminosos. Un sustituyente ubicado en posición *orto* al grupo nitro dificulta la coplanaridad y dos sustituyentes en *orto* disminuyen

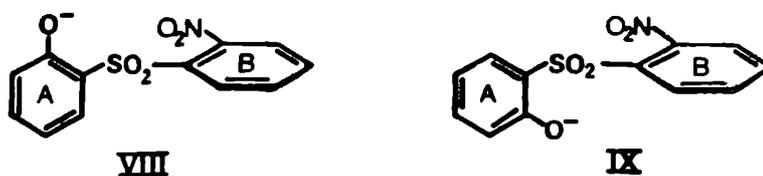
notablemente la influencia activante de tales grupos. Ejemplo de esto son las reacciones de 5-metil-2,4-dinitroclorobenceno y 3-metil-2,4-dinitroclorobenceno con piperidina en etanol: mientras que el primero de ellos reacciona sólo cuatro veces más lentamente que el 2,4-dinitroclorobenceno, el segundo ve disminuida su velocidad de reacción 970 veces¹⁷⁰. Este efecto ha sido llamado "efecto estérico secundario"¹².

No es éste el único tipo de efecto estérico secundario que se conoce, los grupos en *orto* al centro de reacción pueden influir en el equilibrio conformacional de los sustratos modificando sustancialmente las velocidades de SNA. El reordenamiento de Smiles¹⁷¹, representado en la ec.75, es uno de estos casos. Los sustituyentes desde la posición 6 del anillo A ejercen un notable efecto de aceleración estérica. Grupos tales como -Cl, -Br y -CH₃ en la posición 6 aceleran el



reordenamiento alrededor de $5 \cdot 10^5$ veces, en comparación con las sulfonas 4-sustituidas, donde los efectos electrónicos son aproximadamente los mismos¹².

Este enorme efecto de aceleración fue interpretado con referencia a dos conformaciones rotacionales límites VIII y IX del anión hidroxí-sulfona que es la especie reactiva^{12;172}. La conformación IX



*En VIII y IX el anillo A está en el plano del papel
y el anillo B es perpendicular al mismo.*

es la necesaria para llevar a cabo el ataque, mientras que la conformación VIII es la estéricamente preferida. Sin embargo, cuando se introduce un sustituyente tal como el metilo en la posición 6 del anillo A la conformación VIII ya deja de ser la más estable, lo que hace que aumente el porcentaje del conformero IX, y consecuentemente aumenta la velocidad del reordenamiento.

El efecto de campo¹²⁷, opera entre un sustituyente con alto momento dipolar, o bien con una carga neta, y el centro de reacción cuando en el mismo se desarrollan cargas. Este efecto puede acelerar o retardar la velocidad de reacción dependiendo de la orientación del dipolo respecto del lugar donde se desarrolla la carga. Pocas veces se lo ha citado como responsable de efectos cinéticos en la SNA. Miller¹⁷³, atribuyó la menor velocidad de desplazamiento del cloruro por metoxilo, en el ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico respecto de su isómero el 4-cloro-3-nitrobenzoico a un efecto desestabilizante causado por la interacción electrostática entre el grupo $-\text{CO}_2^-$, operando desde la posición *orto*, y el ion metoxilo. Bunnett encontró que este sustituyente tiene un efecto acelerador cuando el nucleófilo es piperidina, lo cual fue atribuido a una interacción electrostática favorable entre

la carga negativa del oxígeno del carboxilato y la carga positiva desarrollada en el nitrógeno de la piperidina¹⁷⁴. Resultados de la presente Tesis ya discutidos, han puesto también de manifiesto la importancia de efectos de campo.

Bunnett demostró la incidencia de las fuerzas de London¹⁶⁹, tanto en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática¹⁶⁸ como alifática¹⁷⁵. El efecto estabilizante debido a este tipo de fuerzas en el ET es directamente proporcional a las polarizabilidades del nucleófilo y del sustrato e inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia de separación entre ambos centros; por lo tanto, este factor será despreciable en el estado inicial, donde sustrato y reactivo están muy alejados, e importante en el ET; la energía del mismo disminuirá cuanto mayores sean las polarizabilidades del nucleófilo y del sustrato, especialmente cuando en los mismos haya sustituyentes fácilmente polarizables próximos al centro de reacción. La mayor reactividad de 2-bromo y 2-metil-4-nitrofluorobenceno con tiofenóxido en metanol frente al p-nitrofluorobenceno, fue interpretada por Bunnett en términos de fuerzas de London, existentes en los primeros debido a la mayor polarizabilidad de los grupos metilo y bromo respecto del hidrógeno¹⁶⁸. Es de destacar, no obstante, que la influencia de las mismas será más importante cuando la entrada del nucleófilo sea la etapa determinante de la velocidad de reacción.

En cuanto a las interacciones específicas tales como los enlaces de hidrógeno entre los restos amínicos y los sustituyentes en posición *orto*, éstas serán importantes cuando tales sustituyentes sean grupos nitro o carboxilato, pudiendo modificar de diferente manera las constantes de velocidad involucradas como ya se ha discutido o -

portunamente (pág. 14)⁵.

A fin de profundizar un poco más en los efectos *orto* en la sustitución nucleofílica, en el presente trabajo se estudiaron las reacciones de 6-metil-(14) y 6-bromo-2-nitroanisol (15) y las de sus isómeros 4-metil-(16) y 4-bromo-(17) con ciclohexilamina y piperidina. La elección de tales sustratos permite un estudio comparativo de los efectos diferenciales que operan desde las posiciones 6 y 4 del anillo aromático. Estos dos sustituyentes se eligieron ya que ambos tienen un tamaño similar (radio de van der Waals $\sim 2 \text{ \AA}^{176}$), y efectos electrónicos opuestos, y habrían manifestado efectos de volumen en reacciones de SNA de compuestos relacionados¹²⁵.

Resultados

Los sustratos mencionados reaccionan con ciclohexilamina y piperidina muy lentamente. No fue posible llevar a cabo un estudio sistemático donde se variase la concentración de las aminas a diferentes temperaturas, pues aun con los sustratos más reactivos las reacciones son sumamente lentas para su seguimiento adecuado en un rango apropiado de concentración de amina, a altas como a bajas temperaturas, (ver Parte Experimental).

No siendo, pues, posible para estos sistemas un estudio completo de catálisis básica, se optó por hacer sólo un estudio comparativo de reactividad de estos sustratos en soluciones de las aminas puras y a 30°C. Los resultados se indican en la Tabla 26.

En las reacciones con ciclohexilamina en ningún caso se detectó la formación de los fenoles correspondientes y las reacciones con-

Tabla 26

Reacciones de 4-R- y 6-R-2-nitroanisol con ciclohexilamina y piperidina puras a 30°C. Constantes de velocidad de primer orden. ^a

R	CHA		Pip	
	SNA	SNA	S _N 2	
4-metil (16)	4,34 ^b	-	1,12 ^c	
6-metil (14)	62,0 ^d	-	24,3 ^e	
4-bromo (17)	175 ^f	41	22 ^g	
6-bromo (15)	13000 ^h	-	2460 ⁱ	

^a $10^8 \text{ k} / \text{s}^{-1}$; ^b $[16] = 3,55 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; ^c $[16] = 8,16 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, reacción estudiada hasta el 20% de conversión ;
^d $[14] = 3,50 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; ^e $[14] = 7,45 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; ^f $[17] = 1,75 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; ^g $[17] = 2,05 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; ^h $[15] = 3,42 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; ⁱ $[15] = 2,09 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

dujeron sólo a la formación de los productos de SNA esperados. Por el contrario, las reacciones con piperidina fueron en todos los casos más lentas que las correspondientes con ciclohexilamina, conduciendo fundamentalmente a la formación de los respectivos nitrofenoles; sólo en el caso del 4-bromo-2-nitroanisol se obtuvo el producto de SNA en cantidades comparables al 4-bromo-2-nitrofenol.

Discusión

La reactividad nucleofílica suele analizarse en términos de

la ecuación biparamétrica de Edwards¹⁷⁷, la cual separa la nucleofili-
cidad de una dada especie en dos componentes, la basicidad y la pola-
rizabilidad; sin embargo, las diferencias de comportamiento encontra-
das entre la ciclohexilamina y la piperidina no pueden deberse a la di-
ferencia de basicidad ($pK_a = 10,6$ y $11,06$, respectivamente) ya que la
misma es pequeña y a favor de la amina secundaria, que resultó ser en
todos los casos la menos reactiva. El cálculo de la refracción molar,
 R_D , usando valores de refracción de enlace¹⁷⁸, muestra que la ciclo-
hexilamina ($R_D = 31 \text{ cm}^3$) es ligeramente más polarizable que la piperi-
dina ($R_D = 27 \text{ cm}^3$), esto, y principalmente los menores requerimientos
estéricos cerca del centro de reacción para la amina primaria, serían,
muy probablemente, las causas de la mayor reactividad de la ciclohexi-
lamina frente a la piperidina.

La diferencia de reactividad con los sustratos estudiados es
tan grande, que mientras que con ciclohexilamina sólo se observan las
reacciones de SNA, con piperidina sólo en el caso del 4-bromo-2-nitro-
anisol se detecta la formación del producto de SNA correspondiente, y
su velocidad de formación es alrededor de 4 veces más lenta que con
ciclohexilamina. Los requerimientos estéricos de la piperidina, frente
a los de las aminas primarias, se ven agravados cuando hay un sustituye-
nte voluminoso cercano al centro de reacción; así en la reacción de
6-metil-2,4-dinitroclorobenceno la disminución de la velocidad de reac-
ción causada por la introducción de un grupo metilo en posición 6 res-
pecto del 2,4-dinitroclorobenceno es 22 y 276 para anilina y piperidi-
na, respectivamente¹⁷⁰, esto pone en evidencia, una vez más el mayor
requerimiento estérico de la piperidina. Los trabajos de Brady y
Cropper¹⁷⁹ muestran que las aminas alifáticas primarias y secundarias

presentan diferencias de reactividad en la SNA no relacionadas con sus diferencias de basicidad pero sí con sus diferentes requerimientos estéricos.

Por el contrario, la piperidina es más efectiva para llevar a cabo la demetilación, como se ha observado también en el caso de los dinitroanisoles. Esto se debe, muy probablemente, a la mayor basicidad de esta amina y a su menor polarizabilidad, que de acuerdo con Pearson¹⁸⁰ favorecería el ataque a los centros reactivos menos polarizables de la molécula que en este caso es el enlace $\text{CH}_3\text{-O}$, ($R_{\text{C}_{\text{Alif}}\text{-O}^-} = 1,54 \text{ cm}^3$ y $R_{\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}^-} = 1,83 \text{ cm}^3$)¹⁷⁸.

Las reacciones con ciclohexilamina son particularmente adecuadas para comparar la diferente reactividad de los anisoles estudiados frente a la SNA.

Sorprendentemente, hemos encontrado que **14** reacciona alrededor de 15 veces más rápidamente que su isómero **16**. La posibilidad de una impureza más reactiva que contaminase al sustrato sintetizado fue probada por diversos análisis (ver Parte Experimental) y tuvo que ser descartada. Por lo tanto, la observación de este fenómeno se debe a la naturaleza misma de la reacción.

En caso de operar un simple efecto de volumen debería observarse una disminución de la velocidad de reacción, En las reacciones de 1-X-2-nitro-6-metilbenceno ($\text{X} = \text{Cl}^{125}, \text{Br}^{181}$) con piperidina en benceno, se observó una menor velocidad de reacción que para los isómeros con el grupo metilo en la posición 4¹⁸², lo cual sí fue interpretado en términos de una mayor congestión estérica en el ET, lo que reduciría k_1 (etapa determinante de la velocidad de reacción).

Si bien los resultados hallados en el presente trabajo indican que el efecto estérico primario no es importante, cabe analizar la posibilidad de un efecto estérico secundario, vinculado con las conformaciones de los sustratos.

Los modelos moleculares indican que hay una fuerte compresión estérica entre el grupo metilo de los anisoles y los sustituyentes $-CH_3$, $-Br$ y $-NO_2$ en las posiciones 2 y 6. Se calcularon las distancias interatómicas empleando el modelo geométrico de Pople y Gordon¹⁰⁹ para diferentes conformaciones de los nitroanisoles; para ello se rotaron los grupos metilo como se indica en la figura 30. Las distancias entre los hidrógenos del grupo metoxilo y los del grupo metilo unido al anillo aromático para diferentes conformaciones de 14 se dan en la Tabla 33. Cuando el grupo metilo del anisol es coplanar al anillo aromático ésta está comprendida entre 1,09 y 0,63 Å, siendo muy inferior a la suma de dos radios de van der Waals del átomo de hidrógeno ($r = 1,2$ Å)¹⁷⁶. Existe, por lo tanto, una fuerte congestión estérica en estas conformaciones que obliga al grupo metilo del anisol a adoptar una posición no coplanar (fig. 30, conformaciones PI_2 y PI_1). Es interesante mencionar que los estudios cristalográficos del 2,4,6-trinitrofenetol indican una disposición no coplanar para el carbono del grupo etilo unido al oxígeno¹⁸³, como se muestra en la fig. 26, mientras que en el caso del 2,2'-dianisilcarbinol¹⁸⁴, un compuesto con menor congestión estérica en las proximidades de los grupos metoxilo, los carbonos de los mismos son coplanares a los anillos aromáticos.

En el caso de 15 ocurre algo similar, como puede apreciarse en las entradas 1, 2 y 3 de la Tabla 34; la rotación del metoxilo está restringida por los sustituyentes en *orto*, favoreciendo una

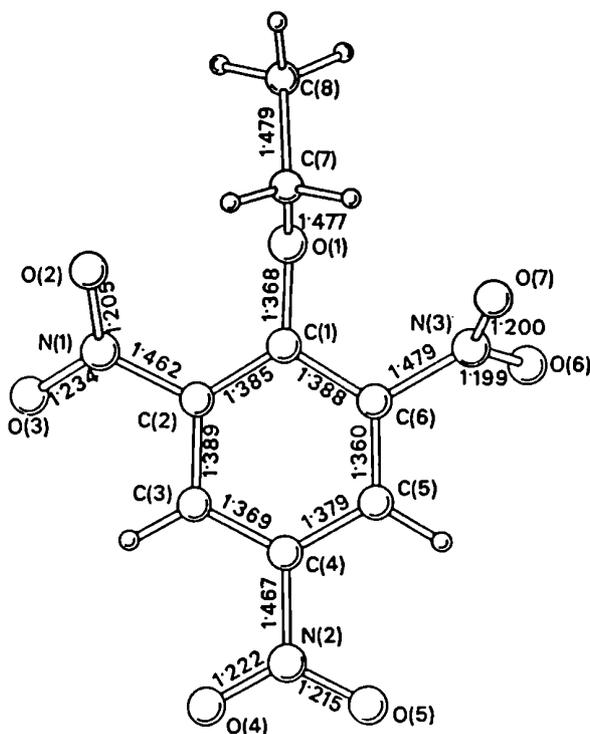


Figura 26. Estructura del 2,4,6-trinitrofenetol
determinada por Rayos X; ref. 183.

conformación no coplanar (fig.31, conformación PI)

Los cálculos de OM por los métodos CNDO/2 e INDO, como se discutirá más adelante, indican para 14 una menor energía para el conformero con el grupo metilo no coplanar. Por otro lado, cuando la posición 6 está libre la repulsión estérica con el metilo del anisol es mucho menor, y por lo tanto la rotación del metilo, en principio, no está restringida. Sin embargo, como se discutirá más extensamente en la próxima sección, cuando no operan efectos estéricos importantes, como en el último caso analizado, el grupo metilo de los anisoles tiende a adoptar una conformación coplanar con el anillo aromático, pues de esto resulta una importante estabilización por resonancia. Así para el 1,4-dimetoxibenceno los estudios cristalográficos muestran que ambos

grupos metilo se encuentran en el plano del anillo y en una conformación *anti* uno respecto del otro¹⁸⁵. La determinación experimental de la energía de resonancia arrojó un valor de 65 kcal/mol, mayor que la energía de resonancia para el benceno (40 kcal/mol) y que la del p-xileno (44 kcal/mol)¹⁸⁵. Además, en esta molécula, la distancia $C_{Ar}-O$ es de 1,36 Å, más corta que la distancia $C_{Alif}-O$ (1,43 Å)¹⁰⁹, lo cual indica que la misma tiene un considerable carácter de doble unión. Una observación similar acerca de la coplanaridad de los metilos, se hizo en el caso del 2,2'-dianisicarbinol, como se mencionara anteriormente, encontrándose en este caso una distancia $C_{Ar}-O$ de 1,37 Å¹⁸⁴.

El hecho de que los grupos $-CH_3$ y $-Br$ en posición 6 obliguen al grupo metilo del anisol a adoptar una posición no coplanar con el anillo aromático, modifica los efectos de resonancia en el sustrato.

Según los estudios cristalográficos mencionados anteriormente¹⁸³⁻¹⁸⁵, el ángulo $C_{Ar}-O-CH_3$ es de 120° aproximadamente, lo que indicaría que la hibridización del oxígeno en los alquil-fenil éteres es sp^2 . Por lo tanto, la pérdida de coplanaridad del grupo metilo inhibiría la estabilización por resonancia del sustrato, como se indica en la fig. 27, haciendo al mismo más reactivo al perder carácter de doble unión el enlace $C_{Ar}-O$, favoreciéndose, el ataque sobre el carbono del anillo y la salida del nucleófilo.

Cuando se comparan las reactividades de 15 y 17 se observa un comportamiento similar. La reacción entre el primero y la ciclohexilamina es alrededor de 70 veces más rápida que con 17. Nuevamente en este caso no opera un efecto estérico primario, que causaría una disminución de la velocidad de reacción como se ha observado en el caso del 6-bromo-2-nitroclorobenceno con piperidina en benceno¹²⁵

en relación al 4-bromo-2-nitroclorobenceno¹⁸².

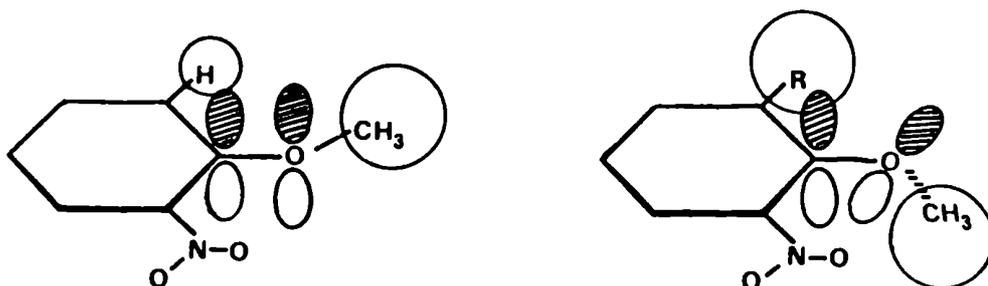


Figura 27. Conformaciones de 6-R-2-nitroanisoles.

El mayor efecto inductivo -I del bromo operando desde la posición *orto* es, sin lugar a dudas, en parte responsable del efecto acelerador encontrado, pues el efecto estérico secundario del bromo ha de ser muy similar al ya descrito para el grupo metilo, en virtud de sus radios de van der Waals semejantes ($\approx 2 \text{ \AA}$ ¹⁷⁶). Sin embargo, la aceleración provocada por el bromo en posición 6 es alrededor de cinco veces más grande que la causada por el grupo metilo desde la misma posición.

Las reacciones con piperidina permiten una comparación de la diferente reactividad de estos sustratos frente a la S_N2 . Las reacciones de S_N2 son de naturaleza más simple que las de S_NA pues transcurren en una sola etapa, y esto permitiría, al menos en principio, una interpretación más directa de los fenómenos observados.

La relación de velocidades entre 14 y 16 es cercana a 22. Esta mayor reactividad para el isómero 14 muestra que no opera un efecto estérico primario. Bunnett encontró que en las reacciones de diversos ésteres de nitrofenilo de los ácidos p-toluensulfónico y mesitilén

sulfónico con piperidina¹⁸⁶, los grupos metilos en posición *orto* al centro de reacción ejercen un "efecto miserable" en la velocidad de sustitución sobre el átomo de azufre, efecto que fue atribuido sólo a la influencia electrónica de los grupos metilo, no detectándose en ta les sistemas impedimento estérico al ataque nucleofílico.

En el presente caso, la conformación no coplanar para el metoxilo, obligada por el grupo metilo en posición 6, como se indica en la fig. 28, sería la responsable de la mayor reactividad de **14**

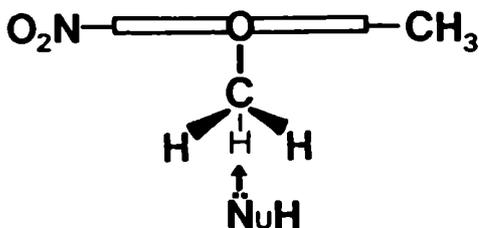


Figura 28. Geometría para el ataque nucleofílico en las reacciones del tipo S_N2 , sobre 6-R-2-nitroanisoles.

frente a **16**, ya que, por demetilación de **14** hay un alivio de la congestión estérica de la molécula y una mayor ganancia de energía de resonancia que en el caso del isómero **16**. No puede descartarse, no obstante, una pequeña contribución de las interacciones de London entre el grupo metilo y la piperidina¹⁶⁸, que tendrían un efecto acelerador.

Para la S_N2 en el caso de los bromoanisoles, se observa que **15** reacciona alrededor de 100 veces más rápidamente que **17**. Esta aceleración tan pronunciada, muy probablemente se deba a una serie de factores operando en conjunto y no a uno solo de ellos. El efecto estérico secundario del bromo, similar al descrito para el grupo metilo; el mayor efecto -I del bromo operando desde la posición 6; las fuerzas de

London entre el nucleófilo y el átomo de bromo muy polarizable ($R_{C-Br} = 9,39 \text{ cm}^3$)¹⁷⁸, y un efecto de campo estabilizante de la carga negativa desarrollada en ET sobre el átomo de oxígeno, ejercido por el dipolo C-Br, convenientemente orientado, serían los responsables de tan pronunciada diferencia de reactividad.

Como se hiciera para las reacciones de S_N2 de 1 y 5 con piperidina, es posible en este caso también, calcular el efecto de campo máximo de acuerdo con la ec.27. Los parámetros utilizados se dan en la Tabla 27. Para la constante dieléctrica efectiva se usó un valor de 2, como lo sugirieran Kirkwood y Westheimer^{127a}, para los esqueletos hidrocarbonados; es de destacar que éste es el valor mínimo que puede adoptar la constante dieléctrica efectiva, de acuerdo con el modelo de la cavidad^{127a}; para el presente caso, la constante dieléctrica efectiva estaría comprendida entre 2 y el valor de la misma para la piperidina pura (5,9)¹⁸⁷. El uso del valor 2 para D, como así también el hecho de que en el ET el desarrollo de carga no es total, conducen a un cálculo de efecto de campo máximo.

Bajo estas hipótesis el cociente $\log k_{6-Br}/k_{4-Br}$ resulta ser 1,14. El valor experimental para este cociente es 2,05, lo cual indica que la aceleración observada no se debe sólo a la acción del efecto de campo, sino que otros factores, como los ya mencionados, deben operar conjuntamente.

Tabla 27

Parámetros usados para el cálculo del efecto de campo en las reacciones de 6-bromo- y 4-bromo-2-nitroanisol con piperidina.

	D^a	μ_{Br}^b	μ_H^b	θ_{Br}^c	θ_H^c	R_{Br}^c	R_H^c
15	2	2,4	0,4	68,2	76,8	2,57	2,46
17	2	2,4	0,4	0	0	5,10	4,70

^a Constante dieléctrica (ver texto); ^b Ref. 128; ^c Calculado según el modelo de Pople y Gordon, ref. 109; para la distancia $C_{Ar}-Br$ se usó el valor 1,87 Å, ref. 188.

CALCULOS TEORICOSESTUDIO CONFORMACIONAL DE NITROANISOLES

Como complemento de las investigaciones cinéticas ya discutidas, se ha encarado también el estudio mecano-cuántico por los métodos CNDO/2^{106;107} e INDO^{107;108}, de los sustratos involucrados en las mismas. El objetivo básico de tales cálculos es el estudio de las diferentes conformaciones que pueden adoptar dichos compuestos, especialmente variando la ubicación espacial del centro reactivo del sustrato: el grupo metoxilo.

Dado que el tamaño de las moléculas no permite una optimización total de la geometría, el punto de partida para desarrollar estos cálculos fue adoptar un conjunto de parámetros geométricos a fin de calcular las coordenadas nucleares. Hasta el momento no se dispone de datos cristalográficos para dichos compuestos, por lo tanto se adoptó el modelo geométrico de Pople y Gordon¹⁰⁹. En las moléculas que contienen bromo se supuso que la distancia $C_{Ar}-Br$ es de 1,87 Å de acuerdo con los datos del p-bromofluorbenceno¹⁸⁸. Para los cálculos se usó un programa CN/INDO, versión 3.3.3. En esencia el método es semejante al desarrollado por Pople, sólo que se han añadido orbitales 3d por la técnica de Galasso¹⁸⁹. Para el caso de los compuestos con bromo se usó el programa CNDO/3R, que incluye orbitales 3d, único disponible para cálculos que impliquen elementos de la tercera fila de la Tabla Periódica. Las iteraciones se repitieron hasta obtener autocoherencia con una tolerancia de 10^{-6} en la energía electrónica. Como datos se obtuvieron la matriz de solapamiento, los autovectores y los correspondientes autovalores, la matriz densidad, las poblaciones atómicas

y los momentos dipolares.

4-R-2-nitroanisol

El estudio de la ubicación espacial del grupo metoxilo en los anisoles ha sido objeto de diversas investigaciones: cristalográficas^{183-185;190}, de momentos dipolares¹⁹¹, espectroscópicas¹⁹² y teóricas¹⁹². Estos estudios indican que en ausencia de impedimentos estéricos importantes (posiciones 2 y 6 libres), el grupo metoxilo preferentemente adopta una posición coplanar con el anillo aromático.

Contreras y Kowalewski^{192a;b}, estudiaron los espectros de R.M.P. de diversos anisoles encontrando acoplamiento H-H de largo alcance entre los hidrógenos del grupo metoxilo y el hidrógeno del anillo aromático en posición *orto* respecto de dicho grupo. El mecanismo de acoplamiento es transmitido a través del espacio¹⁹³, si el metoxilo está en conformación *syn*-coplanar respecto del hidrógeno del anillo. Así para el caso del 2,4-dinitroanisol estos autores encontraron que la ubicación del metilo es coplanar y anti respecto del grupo nitro en posición 2, hallando acoplamiento entre el hidrógeno *orto* del anillo y los hidrógenos del metilo ($J=0,29$ Hz)^{192b}.

En el presente estudio se realizaron los cálculos para 4-R-2-nitroanisol con R= -NO₂; -CH₃ y -Br. Las conformaciones calculadas se indican en las tablas 28, 29 y 30, respectivamente. En todos los casos se mantuvo la coplanaridad de los grupos nitro con el anillo aromático, un apartamiento de la misma resultaría en una pérdida de estabilización por resonancia y conduciría a especies menos activadas para la SNA. Por lo tanto, para aliviar la congestión estérica

se optó por rotar la unión $C_{Ar}-O$ de manera tal de alejar al grupo metilo del nitro en posición 2. Se hicieron los cálculos para tres conformaciones límites (fig. 29); una con el grupo metilo coplanar al anillo y anti respecto al grupo nitro (conformación A), otra donde las uniones $C_{Ar}-O-CH_3$ determinan un plano perpendicular al del anillo aromático (conformación P). A su vez, para cada una de éstas se ha rotado la unión $O-CH_3$ dando dos conformaciones que llamaremos I y II, según que haya uno o dos hidrógenos hacia arriba, respectivamente. Cuando $R = -CH_3$, se rotó este grupo dando dos conformaciones diferentes, indicadas por los subíndices 1 y 2, según que haya uno o dos hidrógenos hacia adelante del plano, respectivamente. La tercera conformación se calculó ubicando al grupo metilo en posición syn respecto del grupo nitro y coplanar con el anillo aromático (conformación S), pero dada la pequeña separación entre los hidrógenos del grupo metilo y uno de los oxígenos del grupo nitro, no hubo convergencia en la energía electrónica por ninguno de los dos métodos empleados.

En las tablas 28 y 29 se dan los resultados de energía total y momentos dipolares encontrados para el 2,4-dinitroanisol y el 4-metil-2-nitroanisol por los métodos INDO y CNDO/2.

Una limitación conocida de estos métodos, es que no reproducen exactamente los valores absolutos de las energías totales experimentales, pero sí son válidos para revelar tendencias. Dada la concordancia general encontrada en ellos por ambos métodos, de aquí en más sólo se discutirán los resultados hallados con el método INDO, que implica un nivel menor de simplificación.

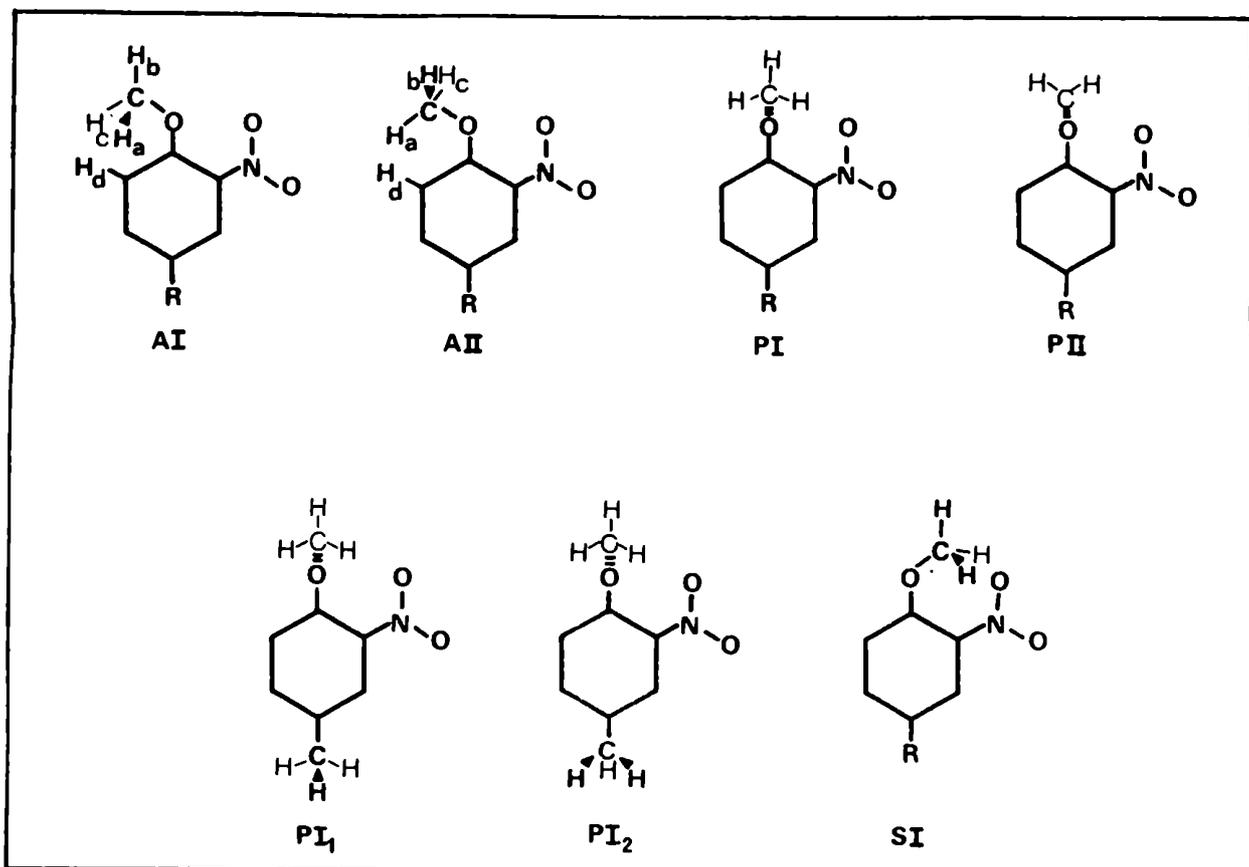


Figura 29. Conformaciones de 4-R-2-nitroanisoles.

Como puede apreciarse en las Tablas 28, 29 y 30 no existe una diferencia notable de energía total entre las diferentes conformaciones calculadas para cada molécula, lo cual indicaría que la rotación del metoxilo desde la conformación P a la A es libre, sólo en el caso de la conformación AII para el 2,4-dinitroanisol se encontró una apreciable diferencia de energía, de 23 kcal/mol, debida a un aumento de la repulsión nuclear. Sin embargo, esta diferencia de energía no puede ser considerada significativa. Es sabido que el método INDO subestima la importancia de la conjugación respecto de los factores estéricos, en compuestos que contienen átomos con pares de electrones li -

Tabla 28

Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 2,4-dinitroanisol según los métodos INDO y CNDO/2.

Conformación	INDO			CNDO/2		
	$-E_T^a$	ΔE_T^b	MD ^c	$-E_T^a$	ΔE_T^b	MD ^c
1 P I	162,923955	0	5,27	169,890056	0	5,40
2 P II	162,922540	+0,88	5,30	-	-	-
3 A I	162,921076	+1,81	6,50	169,884366	+3,57	6,65
4 A II	162,887354	+22,9	6,59	-	-	-

^a Energía total/unidades atómicas (U.A.= 627 kcal/mol); ^b Diferencia de energías totales respecto de PI/kcal/mol; ^c Momento dipolar/Debye.

Tabla 29

Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 4-metil-2-nitroanisol según los métodos INDO y CNDO/2.

Conformación	INDO			CNDO/2		
	$-E_T^a$	ΔE_T^b	MD ^c	$-E_T^a$	ΔE_T^b	MD ^c
1 PI ₁	125,709402	0	5,83	130,760694	0	6,01
2 PI ₂	125,709372	+0,02	5,86	-	-	-
3 AI ₂	125,705915	+2,19	6,86	130,755615	+3,18	7,11

^a Energía total/U.A.; ^b Diferencia de energías totales respecto de PI₁/kcal/mol; ^c Momento dipolar/Debye.

Tabla 30

Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 4-bromo-2-nitroanisol según el método CNDO/3R

Conformación	^a -E _T	^b ΔE _T	^c MD
1 PI	134,605762	0	4,99
2 AI	134,600875	+3,06	6,28

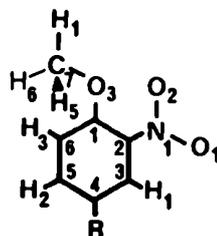
^a Energía total/U.A.; ^b Diferencia de energías totales respecto de PI/kcal/mol; ^c Momento dipolar/Debye.

bres^{192b; d} y por lo tanto no describe satisfactoriamente la estabilización por conjugación que existe en el conformero AII¹⁹⁴. De acuerdo con Galasso¹⁹⁵, la incapacidad del INDO para describir el efecto de conjugación se debe al desprecio del recubrimiento diferencial en la aproximación semiempírica. Sin embargo, el método es adecuado para dar cuenta de las repulsiones estéricas entre grupos voluminosos^{192b}.

Lehmann¹⁹¹, midió el momento dipolar del 2,4-dinitroanisol y encontró un valor de 5,52 D. El cálculo vectorial del momento dipolar hecho por este autor lo llevó a concluir que la molécula existe principalmente en la conformación A, anticoplanar.

En vista de las evidencias experimentales presentadas para el 2,4-dinitroanisol y otros anisoles relacionados^{183-185; 190-192} y los resultados de los cálculos mecano-cuánticos, es muy probable que en los casos de los anisoles aquí estudiados, el grupo metoxilo de los mismos adopte una conformación coplanar con el anillo aromático y

Tabla 31

Cargas atómicas netas de 4-R-2-nitroanisol en conformación AI. ^a

	R=NO ₂ ^b	R=CH ₃ ^c	R=Br ^d		R=NO ₂ ^b	R=CH ₃ ^c	R=Br ^d
C ₁	+275	+248	+218	H ₂	+ 17	- 14	+ 17
C ₂	- 45	- 45	- 22	H ₃	+ 19	+ 5	+ 27
C ₃	+ 85	+ 52	+ 60	H ₄	- 19	- 27	+ 8
C ₄	- 11	+ 9	+ 26	H ₅	- 35	- 40	- 6
C ₅	+ 90	+ 59	+ 68	H ₆	- 35	- 40	- 6
C ₆	- 61	- 57	- 69	N ₁	+577	+576	+472
C ₇	+249	+251	+136	O ₁	-376	-389	-326
C ₈ ^e	-	+ 54	-	O ₂	-365	-374	-338
H ₁	+ 39	+ 8	+ 41	O ₃	-225	-234	-180
				Br	-	-	-124

^a En unidades de 10⁻³ electrón; ^b Método INDO; ^c Método INDO, conformación AI₂; ^d Método CNDO/3R; ^e C₈: carbono del metilo unido al anillo aromático.

anti respecto del grupo nitro en posición 2.

En la Tabla 29, en las entradas 1 y 2, puede observarse que, como era de esperar dados los similares requerimientos estéricos, prácticamente no hay diferencia energética entre ambas conformaciones en donde se ha rotado el grupo metilo unido al anillo aromático.

El método da cuenta perfectamente de los centros reactivos para la sustitución nucleofílica, como puede apreciarse en la Tabla 31, donde se dan las cargas netas sobre los átomos para la conformación AI de los 4-R-2-nitroanisoles estudiados. Se observa que los carbonos con mayor densidad de carga positiva son el C₁ del anillo aromático y el carbono del metoxilo, C₇.

6-R-2-nitroanisol

Una situación diferente se presenta en el caso de los 6-R-2-nitroanisoles, ya que en estos compuestos el grupo metoxilo se halla flanqueado por dos sustituyentes voluminosos. Nuevamente se estudiaron los sustratos con R= -NO₂; -CH₃ y -Br; las conformaciones estudiadas se indican en las fig. 30 y 31 y los resultados se dan en las Tablas 32, 33 y 34, respectivamente. Para R= -NO₂ y -CH₃, en la conformación S, se sacó del plano al grupo nitro en posición 2, rotándolo 90° (conformación S').

Se hizo el cálculo para el 2,6-dinitroanisol en tres conformaciones diferentes. Como puede observarse en las entradas 1 y 2 de la Tabla 32 no hay prácticamente diferencia energética entre las conformaciones PI y PII, lo cual implica que hay libre rotación de la unión O-CH₃. Los momentos dipolares calculados no coinciden bien con el

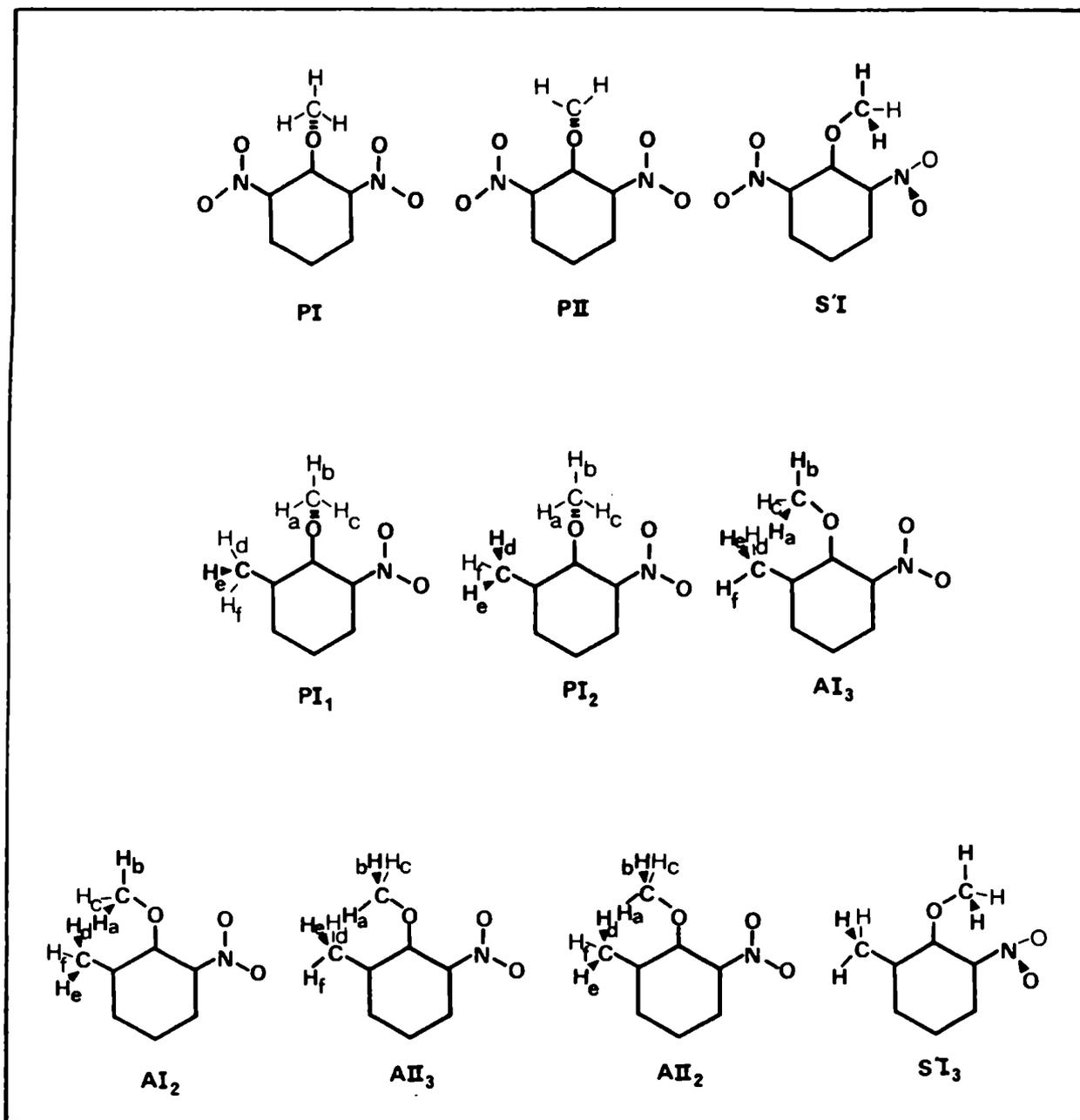


Figura 30. Conformaciones de 2,6-dinitroanisol y 6-metil-2-nitroanisol.

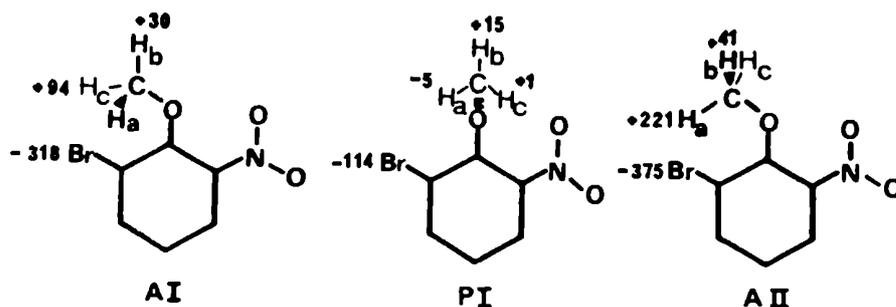


Figura 31. Conformaciones y cargas atómicas netas de 6-bromo-2-nitroanisol.

medido experimentalmente, $3,51 \text{ D}^{191}$. De un análisis vectorial de las componentes del momento dipolar, Lehmann infirió que el 2,6-dinitroanisol se encuentra en una conformación syn coplanar, tal como se indica en la entrada 3 de la Tabla 32, con el grupo nitro rotado 90° . Sin embargo, de acuerdo con el cálculo INDO esta conformación es la de mayor energía. Creemos que ninguno de los dos estudios puede tomarse como prueba definitiva de la conformación preferencial, dadas las aproximaciones inherentes a los mismos y no estando avalados por evidencias experimentales directas. El caso más afín estudiado experimentalmente es el 2,4,6-trinitrofenetol¹⁸³, donde se ha encontrado una situación intermedia; el análisis por difracción de Rayos X reveló que en la molécula ambos grupos nitro están rotados 33 y 62° fuera del plano del anillo y el grupo etoxilo es casi perpendicular al mismo, fig. 26.

Algo muy diferente ocurre en el caso del 6-metil-2-nitroanisol.

Se han hecho los cálculos para siete conformaciones diferentes como se muestra en la Tabla 33.

Las entradas 1 y 2 indican que la rotación del metilo unido al anillo aromático es libre cuando el metoxilo está ubicado en un plano perpendicular al mismo.

En la entrada 3 se ha rotado el grupo nitro 90° y se ha ubicado al metoxilo en una conformación syn-coplanar, encontrándose una energía total superior, debida a un aumento de la repulsión nuclear no compensado por una disminución de la energía electrónica. Esta conformación será la menos favorable para las reacciones de SNA.

Como se indicara anteriormente (pág. 132) la repulsión estérica de las conformaciones de las entradas 4 a 7 debe ser importante a juzgar por las distancias internucleares entre los hidrógenos del metoxilo y los del grupo metilo unido al anillo aromático. Esto se evidencia en un notable aumento de la energía total de la molécula causado por el incremento en la repulsión nuclear.

Dada la gran barrera energética para la rotación de la unión $C_{Ar}-O$, encontrada en estos cálculos, los mismos indican que el 6-metil-2-nitroanisol existiría en conformaciones tales como las mostradas en las entradas 1 y 2 de la Tabla 33, es decir con el grupo metoxilo perpendicular al plano del anillo.

Para el 6-bromo-2-nitroanisol se hicieron los cálculos de las tres conformaciones que se indican en la Tabla 34, y se encontró inesperadamente que la de menor energía es la anticoplanar, AI. El estudio de las energías electrónicas y nucleares, Tabla 34, revela que el aumento considerable de la repulsión nuclear al pasar de la confor

mación PI a la AI está más que compensado por una disminución de la energía electrónica causada por la interacción entre el bromo y los hidrógenos a y c del metilo. Para la conformación AII, en cambio, la ganancia en energía electrónica no alcanza para compensar el aumento de la repulsión nuclear, resultando entonces una mayor energía total.

De esta interacción dan cuenta las densidades electrónicas del bromo y los hidrógenos en cada conformación, indicándose en la fig.31 las cargas atómicas netas encontradas.

En las conformaciones AI y AII se observa una cesión electrónica por parte de los hidrógenos del metilo al bromo. Para estos casos se calculó la población atómica de unión H...Br de acuerdo con la ec.76

$$\text{Población atómica de unión} = \sum_{\mu, \nu} P_{\mu, \nu} S_{\mu, \nu} \quad (76)$$

donde $P_{\mu, \nu}$ son los elementos de la matriz densidad y $S_{\mu, \nu}$ los elementos de la matriz de solapamiento entre los orbitales μ y ν situados sobre los átomos de hidrógeno y bromo. Para las conformaciones AI y AII se encontraron poblaciones atómicas de unión de 0,159 y 0,475 respectivamente, siendo en ambos casos mayor la contribución debida a la interacción entre el orbital 1s del hidrógeno y el $3d_{xy}$ del bromo.

Una interacción similar fue encontrada por Beer y Clark para el caso de la 2-metoxitrifluoropiperazina¹⁹⁶, figura 32, donde el H_a soporta una apreciable carga positiva (0,041), en la conformación syn, lo cual fue explicado por una interacción a través del espacio con el átomo de flúor en la posición 3 del anillo; esto coincidió también con

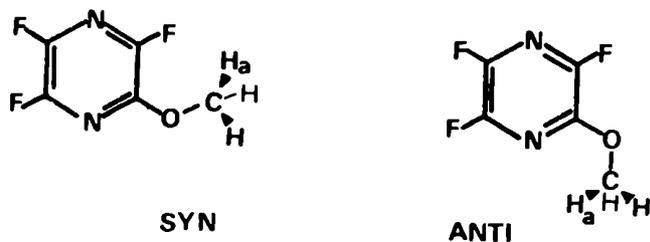


Figura 32. Conformaciones de 2-metoxitri-fluoropiperazina; ref. 196.

una menor energía electrónica para la orientación syn respecto de la orientación anti.

Tabla 32

Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 2,6-dinitroanisol según el método INDO

Conformación	$-E_T^a$	ΔE_T^b	MD ^c
1 PI	162,924249	0	5,50
2 PII	162,922898	+ 0,85	5,46
3 S' I	162,880959	+27,1	5,67

^a Energía total/U.A.; ^b Diferencia de energías totales respecto de PI/kcal/mol; ^c Momento dipolar/Debye.

Tabla 33

Energías, momentos dipolares y distancias entre hidrógenos de diferentes conformaciones del 6-metil-2-nitroanisol según el método INDO.

	Conformación	$-E_T^a$	ΔE_T^b	MD ^c	d ^d
1	PI ₂	125,710761	0	5,82	a-d: 2,85 a-f: 2,46
2	PI ₁	125,710494	+ 0,17	5,80	a-d: 2,07 a-f: 3,70
3	S'I ₃	125,669012	+ 26,2	4,20	-
4	AI ₃	125,595678	+ 72,2	6,65	a-d=c-e: 1,07 a-e=c-d: 2,08
5	AI ₂	125,521626	+119	6,74	a-d: 0,80 c-f: 1,58 a-f: 2,48
6	AI ₃ ⁻	125,442582	+168	5,94	a-d=a-e: 1,09
7	AI ₂	125,209811	+314	6,35	a-d: 0,63 a-f: 1,51

^a Energía total/U.A.; ^b Diferencia de energías totales respecto de PI₂/kcal/mol;

^c Momento dipolar/Debye; ^d Distancia entre hidrógenos indicados en la fig. 30/ Å.

Tabla 34

Energías, momentos dipolares y distancias interatómicas de diferentes conformaciones del 6-bromo-2-nitroanisol según el método CNDO/3R.

	Conformación	$-E_T^a$	E_N^b	ΔE_T^c	MD ^d	d ^e
1	AI	134,662699	367,681008	0	0,83	a-Br= =c-Br: 1,81
2	PI	134,609395	365,942159	+ 33,4	5,20	a-Br: 2,96
3	AII	134,208660	367,644260	+285	0,56	a-Br: 1,10

^a Energía total/U.A.; ^b Energía nuclear/U.A.; ^c Diferencia de energías totales respecto de AI/kcal/mol; ^d Momento dipolar/Debye; ^e Distancia entre bromo e hidrógenos indicados en la fig. 31/Å.

PARTE III
EXPERIMENTAL

GENERAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de absorción en el ultravioleta (U.V.) y visible se realizaron en un espectrofotómetro Beckman DK 2 A. Los coeficientes de extinción molar, las verificaciones de la ley de Beer y las mediciones cinéticas se realizaron con dos espectrofotómetros: a) Beckman DU 2 y b) Gilford 260 provisto de deslizante automático de cubetas Gilford 2451-A y registrador Gilford 6051. Con ambos equipos se usó cubetas de cuarzo de 1,00 cm de paso.

Los espectros de resonancia magnética protónica (R.M.P.) se realizaron con dos equipos a) espectrómetro Varian A 60 y b) espectrómetro Varian XL 100 acoplado a transformador de Fourier Varian Data VFT-100 y terminal teletipo Varian 620/L.

Los espectros de masa (E.M.) se realizaron en el espectrómetro de masas Varian-Mat modelo CH-7 A, comandado por una computadora Varian Data Machines 7b, con terminal teletipo Tektronix 4010-1 y teleimpresora Tectronix 4631. Para los casos en que se realizó cromatografía gas-líquido acoplada a espectrometría de masas, se utilizó un cromatógrafo Varian 1400.

Las cromatografías gas-líquido (c.g.l.) se llevaron a cabo en un equipo Hewlett-Packard modelo 5830 A, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y con registrador integrador Hewlett-Packard 18850 A.

Los baños termostáticos empleados en los estudios cinéticos, aseguraron una constancia en la temperatura de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

PURIFICACION DE SOLVENTES Y REACTIVOS

Benceno: El producto comercial de síntesis, libre de tiofeno, se secó sobre cinta de sodio durante varios días y luego se bidestiló sobre este elemento. Se recogió la fracción de punto de ebullición 80-81°C.

Ciclohexano: El producto comercial (Carlo Erba), puro, se dejó sobre cinta de sodio durante varios días y luego se bidestiló sobre este elemento. Se recogió la fracción de punto de ebullición 81-82°C.

Metanol: El producto comercial de síntesis, previamente destilado, se trató según el procedimiento de Lund y Bjerrum¹⁹⁷, recogiénose la fracción de punto de ebullición 64,5-65°C .

Piperidina: El producto "Merck" (grado purificada) fue secado sobre hidróxido de potasio y bidestilado sobre cinta de sodio, recogiénose la fracción de punto de ebullición 106-106,5°C. El producto destilado protegido de la luz se guardó en desecador y se redestiló periódicamente.

Ciclohexilamina: El producto "Fluka" (grado puro) fue secado sobre hidróxido de potasio, luego refluado por ocho horas sobre cinta de sodio y bidestilado sobre este elemento en atmósfera de nitrógeno para evitar su carbonatación. Se recogió la fracción de punto de ebullición 134,5-135°C que se guardó al abrigo de la luz en desecador y redestiló periódicamente.

n-Butilamina: El producto "Fluka" (grado purísimo) fue secado sobre hidróxido de potasio, luego refluado durante varias horas sobre sodio y bidestilado sobre él en atmósfera de nitrógeno. Se recogió la fracción de punto de ebullición 77-78°C. El producto destilado se guardó

en la oscuridad, en desecador.

Piridina: El producto "ucb" (grado p.a.) se secó sobre hidróxido de potasio, se reflujo sobre el mismo, se filtró y se destiló, se recogió la fracción de punto de ebullición 113-115°C y a la misma se le aplicó el procedimiento anterior. La fracción recogida de punto de ebullición 115-115,5°C se guardó protegida de la luz, en desecador y fue redestilada periódicamente.

o-Anisidina: El producto "Fluka" (grado práctico) se bidestilló a presión reducida. La fracción recogida de punto de ebullición 124,5-125,5°C a 27 mm de Hg (lit.¹⁹⁸ 105-106°C, 14 mm de Hg) se guardó bajo atmósfera de nitrógeno en ampollas de vidrio de color caramelo cerradas a la llama, las cuales se protegieron de la luz. Una vez abierta cada ampolla se desechó el remanente de o-anisidina.

N-metilpiperidina: El producto "Schuchardt München" (punto de ebullición 100-108°C) se secó sobre hidróxido de potasio y luego se reflujo y bidestilló sobre sodio. Se recogió la fracción de punto de ebullición 106-106,5°C que se guardó en desecador, al abrigo de la luz.

2,4-Dinitrofluorobenceno: El producto "Fluka" (grado p.a.) se bidestilló a presión reducida. Se recogió la fracción de punto de ebullición 178°C a 20 mm de Hg (lit.¹⁹⁹ 178°C a 25 mm de Hg).

2,4-Dinitroanisol, 2,4-dinitrofenol y 2,6-dinitrofenol: Los productos comerciales se recrystalizaron de metanol hasta punto de fusión constante, 95-96°C, lit.⁶⁸ 95-96,5°C; 111-112°C, lit.²⁰⁰ 113°C; 62-63,5°C, lit.²⁰⁰ 63-64°C, respectivamente.

PREPARACION DE SUSTRATOS Y PRODUCTOSN-(2,4-dinitrofenil.) piperidina (2)

En una ampolla de vidrio de 20 ml se colocó 2,8 g (13,8 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno, se disolvió en la menor cantidad de benceno a temperatura ambiente y se agregó 10 ml (8,6 g; 100 mmol) de piperidina, observándose la formación de una masa gelatinosa. La ampolla se cerró a la llama y se calentó a 80°C durante 12 hs. a fin de completar la reacción. La mezcla se evaporó a presión reducida obteniéndose una masa amarilla que cristalizó por tratamiento con etanol. Se filtró y el sólido obtenido se recrystalizó de etanol usando carbón activado. Se obtuvo 2,6 g, rendimiento 75%, del producto puro de punto de fusión 93-94°C; (lit.^{126b} 92-92,5°C).

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,75 (6 H s ancho, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$); 3,3 (4 H m, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 7,1 (1 H d, hidrógeno *m* a los grupos NO_2); 8,2 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 8,7 (1 H d, hidrógeno *o* a los grupos NO_2). (Cl_3CD ; 60MHz).

E. M. m/e: 251 (M^+ , 20%); 250 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 4%); 234 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 100%); 204 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 40%).

N-(2,4-dinitrofenil.) ciclohexilamina (8)

En un erlenmeyer de 50 ml se disolvió 1,14 g (5,6 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno en 17 ml de etanol; se calentó suavemente para obtener disolución completa. Se agregó 7,0 ml (6,1 g; 61 mmol) de

ciclohexilamina y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Al cabo de 10 minutos comenzó a precipitar el producto deseado; luego de 24 hs. se enfrió la mezcla de reacción en baño de hielo y se filtró. Se obtuvo 1,46 g, rendimiento 97%, de **8**, que se recristalizó de etanol; punto de fusión 155-156°C, lit.²⁰¹ 156°C, lit.^{126a} 152,5-153,5°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 3,6 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$); 6,95 (1 H d, hidrógeno *m* a los grupos NO_2); 8,2 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 8,6 (1 H señal ancha, $\overset{|}{\text{N}}\text{H}-$, desaparece por intercambio con D_2O); 9,10 (1 H d, hidrógeno *o* a los grupos NO_2). (Cl_3CD ; 60 MHz).

E. M. m/e: 265 (M^+ , 24%); 248 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 9%); 235 ($\text{M}^+ - \text{NO}$, 7%); 230 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 21%); 222 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100%); 176 ($\text{M}^+ - (\text{C}_3\text{H}_7 + \text{NO}_2)$, 26%); 55 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}$, 57%).

N-(2,4-dinitrofenil)n-butilamina (11)

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de Pietra y Vitali¹⁶. En una ampolla de vidrio de 10 ml se disolvió 1,23 g (6,1 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno en 4 ml de acetona; se adicionó 1,2 ml (0,89 g; 12,1 mmol) de n-butilamina y la ampolla se cerró a la llama. La solución se calentó durante dos horas a 80°C y se volcó sobre 20 ml de una mezcla agua-hielo; se obtuvo un sólido (rendimiento cuantitativo) que se recristalizó de etanol, usando carbón activado, hasta punto de fusión constante, 89-90°C; lit.¹⁶ 89,5-90°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,0 (3 H t, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 1,6 (4 H m, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_3$); 3,4 (2 H q, $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$) el cuarteto se transforma en triplete por intercambio con DCl); 6,92 (1 H d, hidrógeno *m* a los grupos NO_2); 8,26 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 8,51 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-$, desaparece por intercambio con DCl); 9,12 (1 H d, hidrógeno *o* a los grupos nitro). (Cl_3CD ; 100 MHz).

E.M. e/m: 239 (M^+ , 21%); 196 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7^+$, 100%); 166 ($\text{M}^+ - (\text{C}_3\text{H}_7^+ + \text{NO})$, 6%); 150 ($\text{M}^+ - (\text{C}_3\text{H}_7^+ + \text{NO}_2)$, 10%)

N-(2,4-dinitrofenil)2-metoxianilina (13)

Se sintetizó de acuerdo con la técnica de Musso²⁰². En una ampolla de vidrio se pesó 3,04 g (15,0 mmol) de 2,4-dinitroclobenceno y se adicionó 3,70 g (30,0 mmol) de *o*-anisidina. Se cerró la ampolla a la llama y la mezcla se calentó durante tres horas a 100°C. Se formó un sólido de color rojo que se trató con unos 10 ml de metanol y se filtró. El rendimiento fue cuantitativo. Se recristalizó de etanol obteniéndose finas agujas de colores rojo y anaranjado que cristalizaron en forma separada. Por cromatografía en placa delgada sobre sílica gel (benceno-ciclohexano 9:1) se detectó sólo una mancha. Al determinar el punto de fusión se observó que a 155°C los cristales de color anaranjado se tornaron rojos sin fundir y todo fundió neto a 167-168°C, lit.²⁰² 164°C. Se obtuvo 4 g de producto puro, rendimiento total 92%. El análisis por cromatografía gaseosa reveló la presencia de un solo pico.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 3,86 (3 H s, $-\text{OCH}_3$); 7,2 (5 H m, hidrógenos del anillo aromático que contiene al- OCH_3 e hidrógeno *m* a los grupos NO_2); 8,15 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo nitro); 9,16 (1 H d, hidrógeno *o* a los grupos NO_2); 9,84 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-$, desaparece por intercambio con D_2O). (Cl_3CD ; 100MHz)

E.M. m/e: 289 (M^+ , 82%); 274 (M^+-CH_3 , 3%); 272 (M^+-HO , 2%); 259 (M^+-CO , 3%); 257 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}$, 15%); 242 ($\text{M}^+-\text{NO}_2\text{H}$, 7%); 203 ($\text{M}^+(\text{CH}_3 + \text{CO} + \text{HO} + \text{C}_2\text{H}_2)$, 100%); 173 ($\text{M}^+(\text{CH}_3 + \text{CO} + \text{NO}_2\text{H} + \text{C}_2\text{H}_2)$, 43%).

2,6-Dinitroanisol (5)

Se preparó a partir de 2,6-dinitroclorobenceno siguiendo la técnica de Nudelman y Garrido⁶⁹. 1,05 g (5,2 mmol) de 2,6-dinitroclorobenceno se suspendieron en 5,0 ml de una solución 1,032 N de metóxido de sodio en metanol anhidro (5,16 mmol de metóxido de sodio). Se agregó 20 ml de metanol anhidro para solubilizar el sustrato y se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas. Espontáneamente al cabo de unas horas precipitaron agujas de color amarillo pálido de 5 . Se filtró, se lavó con metanol frío, obteniéndose 0,70 g de producto (rendimiento 68%). Se recristalizó de metanol, punto de fusión 117-118°C (lit.⁶⁹ 118°C).

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 4,05 (3 H s, $-\text{OCH}_3$); los hidrógenos aromáticos dan lugar a un sistema A_2B que presenta siete líneas a 448; 445; 457; 464; 491; 499 y 500 Hz, con intensidades relativas 1; 1; 1,4; 2,2; 5; 2,5 y 2,5 respectivamente. La resolución del mismo ^{203a}, conduce a valores de δ : 7,6 (hidrógeno *p* al OCH_3) y 8,25 (hidrógenos *m* al OCH_3) con una constante de acoplamiento de 8,3 Hz. (Acetona; 60 MHz).

E.M. m/e : 198 (M^+ , 42%); 168 ($M^+ - \text{CH}_2\text{O}$ o $M^+ - \text{NO}$, 100%); 151 ($M^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 31%).

N-(2,6-dinitrofenil)piperidina (6)

1,00 g (5,4 mmol) de 2,6-dinitrofluorobenceno se trató con 2,0 ml (1,72 g; 20,2 mmol) de piperidina y se calentó a reflujo durante dos horas en baño de aceite. Al enfriar se obtuvo un sólido anaranjado que se disolvió en la menor cantidad de etanol caliente; se enfrió y se filtró el precipitado obtenido. Se obtuvo 1,30 g de **6**, rendimiento 96%. Se recristalizó de etanol usando carbón activado hasta punto de fusión constante, 106-106,5°C; (lit. ^{126b} 106-107°C).

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,6 (6 H s ancho, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$); 3,0 (4 H m, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$)
7,1 (1 H t, hidrógeno *m* al NO_2); 7,7 (2 H d, hidrógenos *o* a los NO_2). (Cl_3CD ; 100 MHz).

E.M. m/e : 251 (M^+ , 13%); 250 ($M^+ - \text{H}$, 5%), 234 ($M^+ - \text{HO}$, 99%), 159 ($M^+ - 2 \text{NO}_2$, 12%); 131 ($M^+ - (2 \text{NO}_2 + \text{C}_2\text{H}_4)$, 100%).

N-(2,6-dinitrofenil)n-butilamina (12)

1,0 g (4,9 mmol) de 2,6-dinitroclorobenceno se disolvió en la menor cantidad de benceno a temperatura ambiente y se agregó lentamente 3,0 ml (2,23 g; 20,4 mmol) de n-butilamina. La reacción fue fuertemente exotérmica. Inmediatamente se formó una masa gelatinosa que se trató con 3 ml de metanol y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite que se trató con 3 ml de metanol, precipitando entonces un sólido anaranjado. Se obtuvo 1 g, rendimiento 86%, de 12, punto de fusión 38-39°C, que se recristalizó de metanol, p.f. 40-40,5°C; lit²⁰⁴ 41°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 0,93 (3 H t, $-\text{CH}_3$); 1,5 (4 H m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,0 (2 H q, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; el cuarteto se transforma en triplete luego de intercambio con D_2O); 6,73 (1 H t, hidrógeno *m* a los grupos NO_2); 8,6 (2 H d; hidrógenos *o* a los grupos NO_2); 8,8 (1 H ancha; desaparece por intercambio con D_2O). (Cl_3CD ; 100 MHz).

E.M. m/e: 239 (M^+ , 31%); 204 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 15%); 196 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100%); 138 ($\text{M}^+ - (\text{C}_3\text{H}_7 + \text{NO} + \text{CO})$, 17%).

N-(2,6-dinitrofenil)ciclohexilamina (9)

0,50 g (2,69 mmol) de 2,6-dinitrofluorobenceno (obtenido de acuerdo con el procedimiento de Parker y Read²⁰⁵) se disolvió en la menor cantidad de etanol a temperatura ambiente y se adicionó 3,25 ml (2,80 g; 2,82 mmol) de ciclohexilamina. La mezcla de reacción se calen

tó dos horas a reflujo. Por enfriamiento se obtuvo 0,222 g del producto **9** (rendimiento 32%) que se recristalizó de metanol hasta punto de fusión constante, 77,5-78°C; lit.^{126a} 78,5°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina);
3,2 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-\overset{|}{\text{CH}}-$); 6,85 (1 H t, hidrógeno *m* a los grupos NO_2); 8,2 (2 H d, hidrógenos *o* a los grupos NO_2);
8,2 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-$, desaparece por intercambio con D_2O). (Cl_3CD ; 60 MHz).

E.M. m/e: 265 (M^+ , 46%); 248 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 100%); 235 ($\text{M}^+ - \text{NO}$, 12%); 230 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 22%); 222 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 82%); 55 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}$, 90%).

4-Metil-2-nitroanisol

Se sintetizó a partir de p-toluidina por nitración, diazotación, hidrólisis y posterior metilación.

4-Metil-2-nitrofenol (18)

Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito por Brasch y Freyss²⁰⁶.

A una solución formada por 290 ml de agua y 34,8 ml de ácido nítrico concentrado ($d=1,39$) (0,50 mol) se agregó 53,5 g (0,50 mol) de p-toluidina finamente molida. Se calentó para disolver. Se dejó en-

friar hasta temperatura ambiente y se adicionó una solución formada por 34,8 ml de ácido nítrico de las mismas especificaciones anteriores y 18 ml de agua. La masa cristalina obtenida se enfrió en baño de hielo hasta que su temperatura fuese inferior a 10°C; se adicionó entonces lentamente, una solución de 34,5 g (0,50 mol) de nitrito de sodio en 71 ml de agua cuidando que durante el agregado la temperatura no excediera los 10°C. La solución obtenida se dejó reposar a temperatura ambiente durante dos horas. Se tomó luego una alícuota de aproximadamente 100 ml de esta solución y se la colocó en un balón equipado con refrigerante a reflujo y se calentó en baño de aceite a 140°C. El resto de la solución se agregó lentamente dada la turbulencia de la reacción. Una vez concluido el agregado se continuó el calentamiento hasta que cesó el desprendimiento gaseoso. La masa de reacción así obtenida se sometió a arrastre por vapor de agua. Se recogieron 2 l de los cuales se separó un aceite que por enfriamiento se transformó en un sólido amarillo de punto de fusión 25-29°C, lit.²⁰⁷ 33,5°C. Rendimiento 70%. El producto se usó sin mayor purificación para la síntesis del 4-metil-2-nitroanisol. A fin de obtener un patrón suficientemente puro para los estudios cinéticos se destiló el 4-metil-2-nitrofenol a presión reducida; punto de ebullición 125-126°C a 22 mm de Hg; lit.²⁰⁸ 125°C a 22 mm de Hg.

4-Metil-2- nitroanisol (16)

Se preparó siguiendo el método descrito por Vries²⁰⁸. 15 g (0,10 mol) de **18** se disolvió en 45 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio 3 M; obteniéndose una solución de color rojo intenso. Se

adicionó 18 g (0,14 mol) de sulfato de metilo y se calentó a reflujo hasta ebullición para iniciar la reacción; la solución tomó color amarillo, se agregó entonces unos mililitros más de la solución de hidróxido de potasio hasta que retomara su color inicial. Se suspendió el calentamiento y se dejó reaccionar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se observó la formación de un aceite denso. Se calentó unos minutos en baño de agua para descomponer el exceso de sulfato de metilo y se dejó enfriar. Se extrajo con éter etílico, la capa etérea se lavó con solución de hidróxido de potasio al 5% y luego con agua. Se dejó secar sobre sulfato de magnesio. Por evaporación de la solución etérea, se obtuvo un líquido amarillo pardo (13 g) que se bidestiló a presión reducida en atmósfera de nitrógeno. Se obtuvo 10 g de 4-metil-2-nitroanisol, líquido amarillo intenso que destiló a 162°C, 21 mm de Hg; lit.²⁰⁸ 155-157°C a 13 mm de Hg. El rendimiento fue del 61%.

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 2,30 (3 H s, Ar-CH₃); 3,90 (3 H s, -OCH₃); 6,92 (1 H d, hidrógeno *m* al grupo NO₂); 7,25 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO₂); 7,50 (1 H d, hidrógeno *o* al grupo NO₂). (C Cl₄; 60MHz).

E.M. m/e: 167 (M⁺, 66%); 137 (M⁺ -NO o M⁺ -CH₂O, 15%); 120 (M⁺ -NO₂H, 60%); 109 (M⁺ -(NO+CO), 18%); 107 (M⁺ -(NO+CH₂O), 27%); 106 (M⁺ -(NO₂+CH₃) o M⁺ -(NO+CH₃O), 22%); 91 (tropolio, 100%); 65 (C₅H₅⁺, 63%).

N-(4-metil-2-nitrofenil)piperidina (19)

Se calentó 3,7 g (22,2 mmol) de 16 con 15,0 ml (13,0g; 153 mmol)

de piperidina, a 70°C durante 45 días, en ampolla cerrada a la llama. El análisis de la mezcla de reacción, por cromatografía en placa delgada, indicó la formación de **18** como producto mayoritario y otro producto posteriormente identificado como **19**, la reacción no fue completa. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna de sílica gel (Davidson, malla 100-200) usando como solvente de desarrollo tolueno-ciclohexano en relación 1:1. Se obtuvieron dos fracciones una de ellas se identificó como **18** y la otra se extrajo con NaOH al 10% para eliminar restos de **18**; se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo 56 mg de un aceite rojo que fue identificado como el producto de sustitución buscado de acuerdo con sus características espectroscópicas; rendimiento 1,1%. Este compuesto fue descrito²⁰⁹, como un aceite rojo de punto de ebullición 109-110°C (0,1 mm de Hg) e índice de refracción n_D^{22} 1,5744. No fue posible hacer estas determinaciones dada la cantidad escasa de muestra disponible; no se consideró necesario repetir la preparación ya que el producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,62 (6 H m ancho, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$); 2,30 (3 H s, $-\text{CH}_3$); 2,95 (4 H m ancho, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 7,02 (1 H d, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,22 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 7,52 (1 H d, hidrógeno *o* al grupo NO_2). (Cl_3CD ; 100 MHz).

E.M. m/e : 220 (M^+ , 27%); 219 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 5%); 203 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 100%); 173 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 53%); 172 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 30%); 158 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2\text{H} + \text{CH}_3)$, 26%); 144 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4 + \text{H})$, 22%).

N-(4-metil-2-nitrofenil)ciclohexilamina (20)

En una ampolla de vidrio de 15 ml se colocó 1,05 g (6,28 mmol)

de 4-metil-2-nitroanisol y se disolvió en 2 ml de benceno; se adicionó 6,0 ml (5,2 g; 52,4 mmol) de ciclohexilamina, se cerró la ampolla a la llama y se calentó a 60°C durante dos meses. El análisis de la mezcla de reacción por cromatografía en capa delgada reveló que aún quedaba sustrato sin reaccionar y que se había formado 18 y otro compuesto de color anaranjado que resultó ser el producto 20. Se separó la mezcla de reacción por cromatografía en columna sobre sílica gel (Davidson, malla 100-200) usando como solvente de desarrollo benceno ciclohexano en relación 9:1. Se recogió una primera fracción coloreada que por evaporación del solvente dio un aceite rojo; éste tratado con metanol en frío cristalizó en forma de agujas. Se obtuvo 1,0 g de sólido cristalino, rendimiento 68%, que se recristalizó de metanol hasta punto de fusión constante, 125,5 - 126°C. Este producto está descrito en la literatura²¹⁰, como un aceite rojo.

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

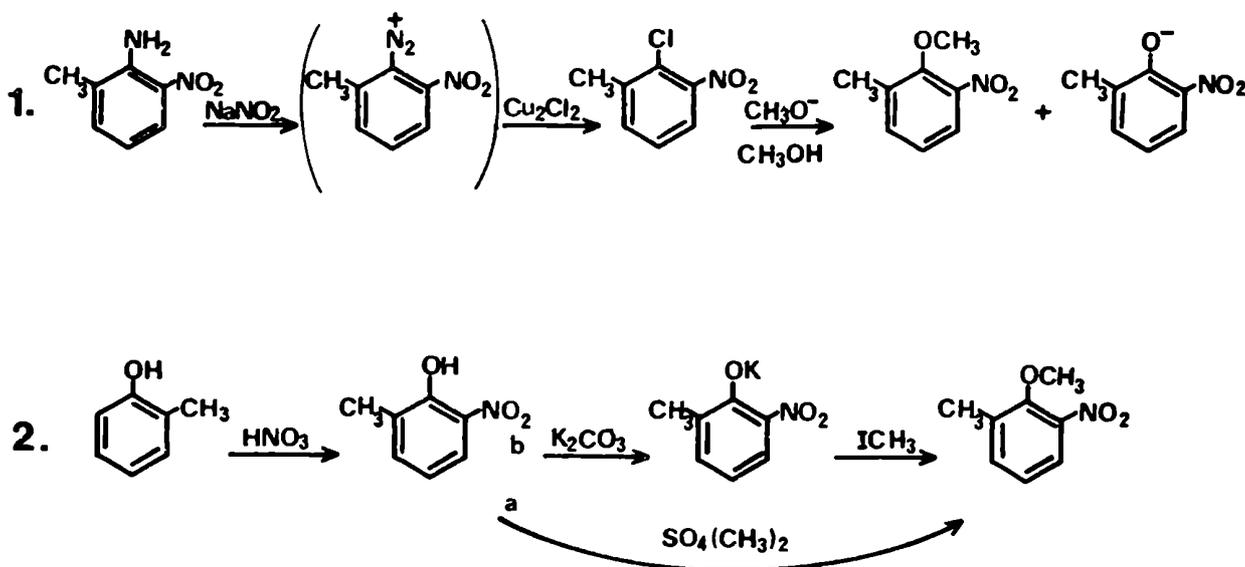
R.M.P. δ : 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 2,24 (3 H s, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3,5 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{H}-$); 6,77 (1 H d, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,22 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 7,95 (1 H d, hidrógeno *o* al grupo NO_2); 8,0 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-$, desaparece por intercambio con DCl). (Cl_3CD ; 100 MHz)

E.M. m/e: 234 (M^+ , 60%); 217 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 10%); 199 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 20%); 191 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100%); 152 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}$, 19%); 106 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10} + \text{NO}_2$), 30%).

Microanálisis elemental. Calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_2$, C: 66,64; H:7,74; N: 11,96. Encontrado: C: 66,50; H: 7,99; N: 11,94%.

6-Metil-2-nitroanisol

Se preparó por dos caminos diferentes como se indica en el Esquema 8, el más recomendable es el camino 2b.



Esquema 8

Camino 1

6-Metil-2-nitroanilina

Para su síntesis se siguió la técnica de Meisenheimer y Hesse² con algunas modificaciones.

A una solución formada por 190 g de ácido nítrico fumante

($d=1,486$) y 64 g de ácido acético glacial enfriada a aproximadamente 12°C en baño de hielo se agregó durante el curso de una hora 46 g de N-acetil-o-toluidina preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por Vogel^{212a}. La temperatura se mantuvo prácticamente constante entre 15 y 16°C . Completado el agregado se dejó reaccionar sumergiendo el recipiente de reacción en un baño de agua a $17-18^{\circ}\text{C}$. Al cabo de unos ochenta minutos la temperatura interna aumentó en 5°C ; en ese momento se volcó la mezcla de reacción sobre 3,5 l de agua-hielo; se filtró y se lavó con agua. El rendimiento de productos nitrados fue del 62%. Como se obtuvo una mezcla de 6-metil-2-nitro y 2-metil-4-nitroacetanilida se procedió a la hidrólisis de la misma y posterior separación de los productos. Para esto se suspendió 30 g (0,15 mol) de la mezcla en 300 ml de ácido clorhídrico concentrado ($d=1,19$). Se calentó a reflujo durante 7 horas y media, durante las cuales se agregó periódicamente otros 75 ml de ácido clorhídrico. Se volcó la solución resultante aún caliente sobre 750 ml de agua-hielo; precipitó un sólido marrón, la 6-metil-2-nitroanilina, que se filtró. Se obtuvo 4,5 g del producto crudo, rendimiento 19%, que se recristalizó de etanol, punto de fusión $93-94^{\circ}\text{C}$, lit.²¹³ 97°C .

Las aguas de filtrado se alcalinizaron con hidróxido de amonio concentrado precipitando de esta manera la 2-metil-4-nitroanilina. Se obtuvo 14,8 g de producto crudo, rendimiento 63%, de punto de fusión 126°C ; lit.²¹³ $129,5^{\circ}\text{C}$.

6-Metil-2-nitroclorobenceno

La 6-metil-2-nitroanilina se diazotó siguiendo la técnica des-

cripta por Hodgson y Walker²¹⁴ y la sal de diazonio resultante se sometió a una reacción de Sandmeyer con cloruro cuproso.

Solución de cloruro cuproso: Se preparó de acuerdo con la técnica descrita por Vogel^{212b}. Se disolvió por calentamiento 37,5 g (0,150 mol) de sulfato de cobre pentahidrato y 10,0 g (0,167 mol) de cloruro de sodio en 120 ml de agua, (sol. A).

En 60 ml de agua se disolvió 5,3 g (0,130 mol) de hidróxido de sodio y 7,9 g (0,076 mol) de sulfito ácido de sodio, (sol. B).

La solución B se adicionó con agitación continua sobre la solución A; el cloruro cuproso formado se filtró al vacío y se lavó dos veces con agua acidulada con ácido sulfuroso. El sólido blanco obtenido se disolvió en 60 ml de ácido clorhídrico concentrado.

Diazotación. Se disolvió por calentamiento 15,2 g (0,10 mol) de 6-metil-2-nitroanilina en 180 ml de ácido acético glacial, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. A 53,2 ml de ácido sulfúrico concentrado, enfriado en baño de hielo, se agregó lentamente y con agitación 7,6 g (0,11 mol) de nitrito de sodio, y a la solución resultante se adicionó poco a poco la solución de la amina en ácido acético, cuidando que la temperatura se mantuviera por debajo de 20°C. Una vez finalizado el agregado, se dejó reaccionar durante 20 minutos más en el baño de hielo.

Reacción de Sandmeyer. Se adicionó lentamente la solución de la sal de diazonio sobre la solución de cloruro cuproso recién preparada, observándose intenso desprendimiento de nitrógeno. Se dejó reaccionar durante unas horas y luego se filtró el cloruro cuproso regenerado, insolu-

ble en el medio de reacción. Al filtrado se le agregó 100 ml de agua y la mezcla se extrajo repetidas veces con éter etílico. La fase etérea se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y agua hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio; se evaporó el éter y se obtuvo 10,6 g de 6-metil-2-nitroclorobenceno, rendimiento 61%, que se destiló a presión reducida, recogiénose la fracción que destiló entre 116-118°C a 5 mm de Hg; lit.¹²⁵ 147-148°C a 25 mm de Hg.

6-Metil-2-nitroanisol (14)

Se trató 5,32 g (30,4 mmol) de 6-metil-2-nitroclorobenceno con 22 ml de una solución 1,47 M de metóxido de sodio (32,3 mol) en metanol anhidro. Se calentó en tubo cerrado a 85°C durante dos días. El análisis por cromatografía en placa delgada indicó la formación 6-metil-2-nitrofenol (21), 14 y sustrato remanente. Se separó el fenol por extracciones con solución de hidróxido de sodio de la solución etérea de la mezcla; la separación del anisol del clorocompuesto es dificultosa pues ambos son líquidos que destilan en rangos de temperatura muy próximos: 6-metil-2-nitroanisol lit.²¹⁵ 134-137°C a 17 mm de Hg; 6-metil-2-nitroclorobenceno lit.¹²⁵ 147-148°C a 25 mm de Hg.

El aumento en la relación molar:metóxido de sodio/clorocompuesto (hasta 7) no dio resultados satisfactorios pues a medida que se incrementó esta proporción aumentó también la formación de productos secundarios, y del fenol, no obteniéndose en ningún caso la transformación cuantitativa del 6-metil-2-nitroclorobenceno en el anisol correspondiente.

Camino 26-Metil-2-nitrofenol (21)

Se lo obtuvo por nitración del 2-metilfenol siguiendo la técnica descrita por Mraz²¹⁵.

Se disolvió 25,0 g (0,231 mol) de 2-metilfenol en 100 ml de ácido acético glacial; la solución se sumergió en un baño de hielo; durante el curso de tres horas se agregó, por medio de una ampolla de decantación, 16,4 ml de ácido nítrico concentrado ($d=1,393$; 0,237 mol) disueltos en 25 ml de ácido acético glacial. La temperatura se mantuvo prácticamente constante (7°C). Se dejó reaccionar durante la noche manteniendo la solución en la heladera. Se agregó luego 400 ml de agua y se separó el 6-metil-2-nitrofenol por arrastre con vapor de agua. Se obtuvo 8,6 g del producto de punto de fusión $64-66^{\circ}\text{C}$, rendimiento 24%. El producto fue usado sin posterior purificación para la síntesis de 14. A fin de obtener un patrón suficientemente puro para los estudios cinéticos se recrystalizó 21 de metanol hasta punto de fusión constante, $67-68^{\circ}\text{C}$; lit.²¹⁵ $71-73^{\circ}\text{C}$.

6-Metil-2-nitroanisol (14)

Se intentó prepararlo a partir del 6-metil-2-nitrofenol por dos caminos diferentes:

a) Metilación con sulfato de metilo: (de acuerdo con el procedimiento de Mraz²¹⁵) se disolvió 5,2 gr (34 mmol) del fenol en 10 ml de metanol; se adicionó 4 ml de una solución acuosa 8,3 M de hidróxido de sodio (33,2 mmol) y 13 ml (17,3 g; 137 mmol) de sulfato de metilo.

Se calentó a reflujo durante 10 minutos y se agregó 17 ml más de la solución de hidróxido de sodio. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 15 minutos más; se extrajo con éter y se lavó la solución etérea repetidas veces con solución de hidróxido de sodio al 15%, hasta que ésta última no quedase más de color rojo. Se lavó la capa etérea con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Por evaporación del éter se obtuvo 1,3 g de 14 (aceite amarillo). El rendimiento fue del 23 %, demasiado bajo para este tipo de reacción. Por acidificación de la fase acuosa y posterior extracción con éter etílico se recuperó 3 g del fenol (recuperación 58 %), de punto de fusión 62-64°C.

b) Metilación con ioduro de metilo. Se procedió de acuerdo con el método de Spiegel²¹⁶, partiendo del 6-metil-2-nitrofenóxido de potasio.

3,0 g (19,6 mmol) de 21 junto con un exceso de carbonato de potasio se disolvió en la menor cantidad de agua a ebullición. Al enfriar precipitó el fenóxido de potasio correspondiente, que se filtró, se lavó con agua fría y se secó en estufa a 90°C. Se obtuvo 3,52 g, rendimiento 94 %.

3,0 g (15,7 mmol) del fenóxido de potasio junto con 1,32 ml (3,0 g; 21,1 mmol) de ioduro de metilo se disolvió en 3,2 ml de metanol. Se calentó en tubo cerrado durante 1,5 horas a 115°C. Se abrió el tubo, se filtró el sólido formado (ioduro de potasio), se agregó unos mililitros de agua y se extrajo con éter etílico. La capa etérea se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % hasta que esta última no quedase más de color rojo y luego con agua. Se secó sobre sulfato de sodio y evaporó el éter obteniéndose 1,8 g de 14 rendimiento 69 %. Por acidificación con ácido clorhídrico concentrado de la capa acuosa y de las aguas de lavado y filtración se recuperó 0,2 g

(8 %), del fenol de punto de fusión 62-64°C.

El 6-metil-2-nitroanisol se purificó por destilación a presión reducida en atmósfera de nitrógeno; punto de ebullición 109-109,5°C a 4 mm de Hg; lit.²¹⁵ 134-137°C a 17 mm de Hg.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 2,33 (3 H s, Ar-CH₃); 3,85 (3 H s, -OCH₃); 7,02 (1 H t, hidrógeno *m* al grupo NO₂); 7,35 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO₂); 7,55 (1 H dd, hidrógeno *o* al grupo NO₂). (CCl₄; 60 MHz).

E.M. m/e: 167 (M⁺, 48 %); 150 (M⁺ -HO, 3 %); 137 (M⁺ -NO o M⁺ -CH₂O, 22 %); 120 (M⁺ -NO₂H, 63 %); 107 (M⁺ -(NO+CH₂O), 10 %); 106 (M⁺ -(NO₂+CH₃) o M⁺ -(NO+CH₃O), 12 %); 105 (M⁺ -(NO₂H+CH₃); 18 %); 92 (M⁺ -(NO+CH₂O+CH₃), 45 %); 91 (tropolio, 100 %); 65 (C₅H₅⁺, 55 %).

Microanálisis elemental. Calculado para C₈H₉NO₃, C: 57,48; H: 5,43; N: 8,38. Encontrado: C: 57,65; H: 5,67; N: 8,40 %.

N-(6-metil-2-nitrofenil)piperidina (23)

Este producto de sustitución fue preparado a partir de 2-metil-6-nitroclorobenceno. Se calentó en tubo cerrado 1,0 g (5,8 mmol) de sustrato junto con 5,0 ml (4,3 g; 51 mmol) de piperidina durante un mes a 70°C. El análisis por cromatografía en placa delgada indicó que la reacción no fue completa y la formación de un producto amarillo, que se i-

dentificó posteriormente como **23** . Se filtró el clorhidrato de piperidina formado y la mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna de sílica gel (Davidson, malla 100-200), usando ciclohexano-acetona 5:1 como solvente de desarrollo; se recogió una fracción que por evaporación dio 0,70 g del producto de sustitución, rendimiento 54 %, el cual fue recristalizado de metanol hasta punto de fusión constante, 41-41,5°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,6 (6 H m ancho, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$); 2,36 (3 H s, $-\text{CH}_3$); 2,95 (4 H m ancho, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 7,0 (1 H t, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,26 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo nitro); 7,40 (1 H dd, hidrógeno *o* al grupo NO_2). (Cl_3CD ; 100 MHz).

E.M. m/e: 220 (M^+ , 20%); 219 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 8%); 203 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 100%); 165 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 12%); 173 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 30%); 172 ($\text{M}^+ - (\text{H} + \text{NO}_2\text{H})$, 77%), 144 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4 + \text{H})$, 21%).

Microanálisis elemental. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, C: 65,43; H: 7,32; N: 12,72. Encontrado; C: 65,42; H: 7,47; N: 13,00%.

N-(6-metil-2-nitrofenil) ciclohexilamina (22)

En una ampolla de vidrio de 15 ml se pesó 1,10 g (6,60 mmol) de **14** y se adicionó 6,0 ml (52,4 mmol) de ciclohexilamina. La ampolla se cerró a la llama y se calentó durante 45 días a 60°C. El análisis por cromatografía en placa delgada reveló la presencia de sustrato re-

manente, de 21 y de un producto rojo identificado posteriormente como 22. Se separó la mezcla de reacción por cromatografía en columna de sílica gel (47 gr) (Davidson, malla 100-200) colocando en su parte superior unos 10 g de suspensión de NaOH finamente molido, en ciclohexano, a fin de retener el fenol. Se desarrolló con benceno-ciclohexano 9:1, y se recogió la primera fracción coloreada, (aproximadamente 200 ml) que por evaporación dio un aceite rojo. Se procedió a una posterior purificación de este aceite por cromatografía en columna bajo las mismas condiciones sólo que no se usó esta vez NaOH. Por evaporación de la primera fracción coloreada recogida, se obtuvo un aceite rojo que no cristalizó por tratamiento con metanol ni estacionamiento en desecador al vacío.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina);
 2,35 (3 H s, $-\text{CH}_3$); 3,25 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$); 6,7
 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-$ desaparece por intercambio con D_2O);
 6,78 (1 H t, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,3 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 7,9 (1 H dd, hidrógeno *o* al grupo NO_2).
 (Cl_3CD ; 60 MHz).

E.M. m/e : 234 (M^+ , 46%); 217 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 25%); 204 ($\text{M}^+ - \text{NO}$, 7%); 199
 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 53%); 191 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100%); 152 ($\text{M}^+ -$
 C_6H_{10} , 22%); 106 ($\text{M}^+ - (\text{C}_6\text{H}_{10} + \text{NO}_2)$, 30%).

Microanálisis elemental. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, C: 66,64; H: 7,74;
 N: 11,96. Encontrado: C: 66,51; H: 7,65; N:
 11,75%.

4-Bromo-2-nitroanisol

Se preparó a partir de o-nitrofenol por bromación y posterior metilación.

4-Bromo-2-nitrofenol (24)

Con algunas modificaciones se siguió la técnica descrita por Staedel²¹⁷. En un balón de dos bocas sumergido en un baño de agua y provisto de ampolla de decantación, refrigerante a reflujo y agitador magnético se calentó 20,0 g (0,144 mol) de o-nitrofenol hasta que fundiera (punto de fusión : 44-45°); por la ampolla se hizo gotear bromo (7,4 ml; 0,144 mol) operación que demandó 80 minutos aproximadamente; la reacción es exotérmica, obteniéndose una masa semisólida de color rojo. Concluida la adición de bromo se agregó etanol (40 ml) y se disgregó para disolver el remanente de bromo, el o-nitrofenol que no reaccionó y la pequeña cantidad de 4,6-dibromo-2-nitrofenol que se forma²¹⁷. Se filtró. Se obtuvo 18,9 g de un sólido amarillo intenso, rendimiento 60%, que se recristalizó de etanol; punto de fusión 87°C lit.²¹⁸ 89°C.

4-Bromo-2-nitroanisol (17).

Se disolvió 6,0 g (27,5 mmol) de 24 en 20 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio 3 M, se calentó para disolver; la solución tomó color rojo intenso. Se adicionó 5,0 ml (6,65 g, 52,8 mmol) de sulfato de metilo y se calentó a reflujo durante unos minutos. La solución tomó entonces color amarillo y se separó un aceite marrón.

Se agregó unos mililitros más de solución de hidróxido de potasio, hasta que reapareciera el color inicial. Se suspendió el calentamiento y se dejó reaccionar durante 10-15 minutos. La masa de reacción se extrajo con éter etílico, y la capa etérea se lavó repetidas veces con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y luego con agua. Se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el éter y se obtuvo 3,6 g del anisol crudo, rendimiento 56%. Se recristalizó de etanol usando carbón activado, hasta punto de fusión constante. El compuesto cristaliza como agujas blancas de punto de fusión 85-85,5°C lit. ²¹⁹ 86°C. Por acidificación de las aguas madres y de las aguas de lavado con ácido clorhídrico concentrado y filtración se recuperó 2,4 g de 24 (40%), de punto de fusión 80-83°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 3,92 (3 H s, $-\text{OCH}_3$); 6,9 (1 H d, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,54 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 7,82 (1 H d, hidrógeno *o* al grupo NO_2). (CCl_4 ; 60 MHz).

E.M. m/e: 233/231 (M^+ , 70%); 203/201 ($\text{M}^+ - \text{NO}$ o $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 25%); 186/184 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 70%); 175/173 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{CO})$, 15%), 173/171 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{CH}_2\text{O})$, 28%); 172/170 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{CH}_3\text{O})$ o $\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{CH}_3)$, 75%); 157/155 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{CH}_2\text{O})$, 60%); 94 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{CO} + \text{Br})$, 22%); 76 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{CH}_2\text{O} + \text{Br})$, 70%); 63 (C_5H_3^+ , 100%).

N-(4-bromo-2-nitrofenil) piperidina (25)

El producto de sustitución se preparó a partir de 4-bromo-2-nitrofluorobenceno; este último fue sintetizado siguiendo la técnica

de Bunnett, Kato y Nudelman⁵⁴. En una ampolla de 10 ml se pesó 0,484 g (2,2 mmol) de sustrato que se disolvió en 2 ml de benceno y se adicionó 1,5 ml (1,3 g; 15,3 mmol) de piperidina. Se calentó durante una semana a 45°C. La reacción fue completa. Se evaporó la solución de reacción obteniéndose un aceite de color rojo que se purificó por cromatografía en placa preparativa (sílica gel Merck G tipo 60) usando como solvente de desarrollo tolueno-ciclohexano 9:1. Por elución con benceno acetona 1:1 y posterior evaporación del solvente se obtuvo un sólido cristalino, 240 mg (rendimiento 38%), que se cristalizó de éter de petróleo hasta punto de fusión constante, 45-45,5°C, lit.⁵⁴ 45-45,5°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,6 (6 H m ancho, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$); 3,0 (4 H m ancho; $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 6,96 (1 H d, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,46 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 7,82 (1 H d, hidrógeno *o* al grupo NO_2). (Cl_3CD . 100 MHz).

E.M. m/e: 286/284 (M^+ , 18%); 269/267 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 100%); 251/249 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 7%); 239/237 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 42%); 224/222 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H} + \text{CH}_3$), 13%); 210/208 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4 + \text{H})$, 18%); 158 ($\text{M}^+ - (\text{H} + \text{NO}_2 + \text{Br})$, 18%); 130 ($\text{M}^+ - (\text{H} + \text{NO}_2 + \text{Br} + \text{C}_2\text{H}_4)$, 23%).

N-(4-bromo-2-nitrofenil) ciclohexilamina (26)

En una ampolla de 15 ml se pesó 1,03 g (4,44 mmol) de 17 que se disolvió en 3 ml de benceno; se adicionó 6,0 ml de ciclohexilamina

(5,2 g; 52,4 mmol), se cerró la ampolla a la llama y se calentó durante 45 días a 60°C. El análisis de la mezcla de reacción por cromatografía en placa delgada indicó que no quedaba sustrato sin reaccionar y que se habían formado, entre otros productos minoritarios debidos a la descomposición de la amina, 24 y otro producto de color anaranjado que posteriormente se identificó como el producto de sustitución buscado. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna de sílica gel (Davidson, malla 100-200) usando benceno-ciclohexano 9:1 como solvente de desarrollo. Se recogió la primera fracción coloreada que se evaporó al vacío. Se obtuvo 1,12 g de un sólido anaranjado (rendimiento 85%) que se recristalizó de metanol hasta punto de fusión constante, 108-109°C.

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas.

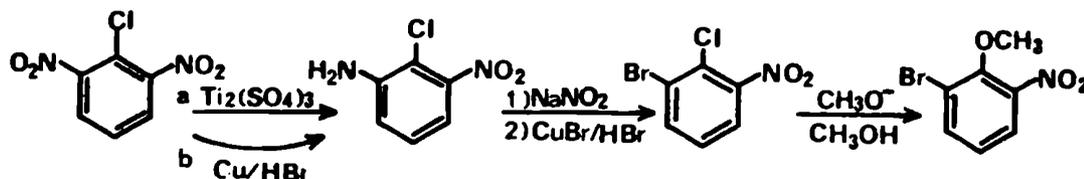
R.M.P. δ : 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 3,5 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-\overset{|}{\text{CH}}-$); 6,8 (1 H d, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,4 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 8,1 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-$, desaparece por intercambio con D_2O); 8,25 (1 H d, hidrógeno *o* al grupo NO_2). (Cl_3CD ; 60 MHz).

E.M. m/e: 300/298 (M^+ , 70%); 281/283 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 10%); 268/270 ($\text{M}^+ - \text{NO}$, 5%); 263/265 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 20%); 255/257 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100%); 216/218 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}$, 20%); 105 ($\text{M}^+ - (\text{C}_6\text{H}_{10} + \text{Br} + \text{NO})$, 58%); 55 ($\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \overset{+}{\text{N}}\text{H}$, 97%).

Microanálisis elemental. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$, C: 48,18; H: 5,05; Br: 26,71; N: 9,36. Encontrado: C: 48,42; H: 5,19; Br: 26,76; N: 9,33%.

6-Bromo-2-nitroanisol

Se preparó a partir de 2,6-dinitroclorobenceno de acuerdo con la siguiente secuencia: (Esquema 9)



Esquema 9

2-Cloro-3-nitroanilina

Se preparó por dos caminos independientes, uno de ellos (camino b) es un nuevo procedimiento de monoreducción de dinitroarenos de sarrollado en nuestro laboratorio²²⁰.

Camino a

Se siguió la técnica de Gunstone y Tucker²²¹. A una solución formada por 2,03 g (10 mmol) de 2,6-dinitroclorobenceno en 100 ml de ácido acético-agua (8:2) se agregó durante el curso de media hora 84 ml (33 mmol) de una solución de sulfato de titanio(III) al 15% (p/v) (que contenía 23% , v/v, de ácido sulfúrico). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante tres horas; al cabo de ese tiempo se adicionó 200 ml de agua y se dejó durante la noche en heladera, para que precipitase el 2,6-dinitroclorobenceno remanente. Se filtró el sólido obteniéndose 0,38 g del sustrato inalterado, (recuperación 19%). El filtrado se extrajo repetidas veces con tolueno hasta que la fase orgánica pasó incolora. Se secó sobre sulfato de sodio obteniéndose luego

de evaporar 1,19 g del producto deseado, rendimiento 79%, de punto de fusión 57-72°C, que se recristalizó de ciclohexano, p.f. 87-93°C; lit.²²¹ 96°C,

Camino b

A una solución formada por 5,05 g (24,9 mmol) de 2,6-dinitroclorobenceno en 100 ml de metanol, se adicionó 9,4 g (148 mmol) de polvo de cobre y se agregó 25 ml (200 mmol) de ácido bromhídrico acuoso ($d=1,448$), con agitación en un período de media hora. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora; se filtró el bromuro cuproso formado y al filtrado se agregó 200 ml de ácido clorhídrico acuoso (1:1); se dejó en heladera durante la noche; se filtró el sustrato remanente (recuperación 30%) y el filtrado se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado y se extrajo con tolueno. Por evaporación se obtuvo 2,9 g del producto deseado, rendimiento 67%, que se recristalizó de una mezcla de tolueno-ciclohexano (2:1), punto de fusión 93-95°C; lit.²²¹ 96°C.

6-Bromo-2-nitroclorobenceno

La 2-cloro-3-nitroanilina se diazotó siguiendo la técnica de Hodgson y Walker²¹⁴ y la sal de diazonio resultante se sometió a una reacción de Sandmeyer con bromuro cuproso.

Solución de bromuro cuproso. Se preparó de acuerdo con la técnica descrita por Vogel^{212c}. Se disolvió por calentamiento 10,7 g (43 mmol) de sulfato de cobre pentahidrato, 5,35 g (45 mmol) de bromuro de potasio en 36 ml de agua y se agregó 2,70 g (21,6 mmol) de sulfito de sodio en un lapso de 10 minutos. Se enfrió y precipitó el bromuro cupro-

so que se filtró, lavó con agua acidulada con ácido sulfuroso y se disolvió en 6,6 ml de ácido bromhídrico concentrado.

Diazotación . Se procedió de manera análoga a la indicada en la pag. 171 para la diazotación de la 6-metil-2-nitroanilina. Se partió de 4,4 g (25 mmol) de 2-cloro-3-nitroanilina.

Reacción de Sandmeyer. Se adicionó lentamente la solución de la sal de diazonio sobre la solución de bromuro cuproso recién preparada, observándose intenso desprendimiento gaseoso. Se dejó reaccionar durante 1,5 horas agregándose luego 500 ml de una mezcla agua-hielo. Precipitó un sólido que se lavó con ácido bromhídrico y luego con agua. Se obtuvo 4,85 g del producto deseado, rendimiento 80%, que se recristalizó de etanol, punto de fusión 50-52°C; lit.¹²⁵ 59°C.

6-Bromo-2-nitroanisol (15)

En una ampolla de 15 ml de capacidad se disolvió 2,00 g (8,5 mmol) de 6-bromo-2-nitroclorobenceno en 11,0 ml de una solución de metóxido de sodio en metanol, 0,824 N, (9,1 mmol). La ampolla se cerró a la llama bajo corriente de nitrógeno y se calentó a 60°C durante dos días. Se suspendió el calentamiento y a la solución de reacción se agregó 80 ml de agua y se extrajo con éter etílico. La capa etérea se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% y luego con agua. Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, obteniéndose el producto deseado que se recristalizó de ciclohexano, usando carbón activado, hasta punto de fusión constante, 66-67°C; lit.²²² 66°C; masa obtenida de producto puro; 400 mg, rendimiento 25%.

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas.

R.M.P. δ : 4,0 (3 H s, $-\text{OCH}_3$); los hidrógenos aromáticos dan lugar a un sistema ABX que presenta las siguientes señales: 418; 425; 426; 433; 460; 462; 463; 466; 468,5; 470,5 y 472,5 Hz, con intensidades relativas 1,2; 1,6; 2,3; 3,2; 1,2; 3,6; 4,3; 1,0; 1,7; 3,5 y 1,5 respectivamente. La resolución del mismo ^{203}b , conduce a valores de δ : 7,1 (hidrógeno X, *m* al grupo NO_2); 7,76 (hidrógeno B, *p* al grupo NO_2) y 7,79 (hidrógeno A, *o* al grupo NO_2) con constantes de acoplamiento $J_{\text{AB}}=2,0$; $J_{\text{BX}}=9,4$ y $J_{\text{AX}}=6,6$ Hz. (Cl_3CD ; 60 MHz).

E.M. m/e: 233/231 (M^+ , 80%); 203/201 ($\text{M}^+ - \text{NO}$ o $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 100%); 186/184 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{H}$, 55%); 173/171 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{CH}_2\text{O})$, 35%); 172/170 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{CH}_3)$, 60%); 157/155 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{CH}_2\text{O})$, 60%); 144/142 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{CH}_3 + \text{CO})$, 25%); 122 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{Br})$, 10%); 92 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{Br} + \text{CH}_2\text{O})$, 43%); 63 (C_6H_3^+ , 99%).

6-Bromo-2-nitrofenol (27)

Se preparó a partir de 6-bromo-2-nitroclorobenceno. 0,500 g (2,11 mmol) del sustrato se disolvieron en 15 ml de metanol y se adicionó 5 ml de solución acuosa 8,5 M de hidróxido de sodio (42 mmol). Se calentó a reflujo durante 8 horas. Se suspendió el calentamiento y se neutralizó con ácido clorhídrico al 15%. Se extrajo con éter etílico y la fase etérea a su vez se extrajo repetidas veces con solución al 10% de hidróxido de sodio. Se neutralizó la fase acuosa con ácido clorhídrico al 15% y se extrajo con éter. Esta fase etérea se

lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó; se obtuvo 300 mg de un sólido rojo, que se purificó por placa preparativa de sílica gel (Merck G tipo 60) usando como solvente de desarrollo tolueno-ciclohexano (9:1). El fenol se eluyó con tolueno-acetona (1:1) y por evaporación se obtuvo 210 mg de un sólido amarillo, rendimiento 45%, que se recrystalizó de metanol-agua hasta punto de fusión constante, 64-65°C, lit.²²² 65°C.

N-(6-bromo-2-nitrofenil.) piperidina (28)

En una ampolla de vidrio de 15 ml de capacidad se pesó 0,507 g (2,14 mmol) de 6-bromo-2-nitroclorobenceno y se disolvió con 4 ml de benceno; se adicionó 2,0 ml (1,72 g; 20,2 mmol) de piperidina, se cerró la ampolla a la llama y se calentó a 45°C durante una semana. El análisis por cromatografía en placa delgada indicó la presencia de un compuesto de color amarillo, que resultó ser el producto de sustitución buscado, y restos del sustrato. La mezcla de reacción se separó por cromatografía preparativa en placas de sílica gel (Merck G tipo 60) usando como solvente de desarrollo hexano-acetona (9:1). El producto se eluyó con benceno-acetona (1:1) y por evaporación se obtuvo un sólido que se recrystalizó de metanol hasta punto de fusión constante 41,5-42,5°C.

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,66 (6 H s ancho, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$); 3,02 (4 H s ancho, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 6,92 (1 H t, hidrógeno *m* al grupo NO_2); 7,50 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2); 7,80 (1 H dd, hidrógeno *o* al grupo NO_2). (Cl_3CD ; 100 MHz).

E.M. m/e: 286/284 (M^+ , 15%); 285/283 ($M^+ -H$, 10%); 269/267 ($M^+ -HO$, 100%); 251/249 ($M^+ -(H_2O+HO)$, 5%); 239/237 ($M^+ -NO_2H$, 34%); 158 ($M^+ -(H + NO_2+Br)$, 45%); 130 ($M^+ -(H + NO_2+ Br + C_2H_4)$, 23%).

Microanálisis elemental. Calculado para $C_{11}H_{13}BrN_2O_2$, C: 46,33; H: 4,60; Br: 28,02; N: 9,82. Encontrado: C: 46,42; H: 4,78; Br: 27,76; N: 9,56%.

N-(6-bromo-2-nitrofenil) ciclohexilamina (29)

En una ampolla de vidrio de 15 ml se pesó 0,500 g (2,11 mmol) de 6-bromo-2-nitroclorobenceno que se disolvió en 7 ml de etanol; se adicionó 2,2 ml (1,90 g; 19,2 mmol) de ciclohexilamina y se calentó durante cinco días a 60°C. El análisis por cromatografía en placa delgada reveló que la reacción no fue completa formándose un único producto que posteriormente se identificó como 29; el mismo fue separado del sustrato por cromatografía preparativa en placas de sílica gel (Merck G tipo 60) usando como solvente de desarrollo una mezcla de ciclohexano y acetona en relación 9:1. El compuesto de mayor R_f se eluyó con benceno-acetona (1:1) y por evaporación se obtuvo un aceite rojo que se purificó nuevamente por la misma técnica. El producto final obtenido presentó las mismas características, no solidificando aun luego de tratamiento con metanol y de someterlo a presión reducida en desecador durante varios días. Se obtuvo 0,21 g, rendimiento 33%, de producto puro.

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

R.M.P. δ : 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina);
 3,6 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$); 6,2 (1 H señal ancha, $-\text{NH}-$,
 desaparece por intercambio con DCl); 6,81 (1 H t, hidróge-
 no *m* al grupo NO_2); 7,74 (1 H dd, hidrógeno *p* al grupo NO_2);
 7,95 (1 H dd, hidrógeno *o* al grupo NO_2). (Cl_3CD ; 100 MHz).

E.M. m/e: 300/298 (M^+ , 35%); 283/281 ($\text{M}^+ - \text{HO}$, 35%); 270/268 ($\text{M}^+ - \text{NO}$, 8%); 265/263 ($\text{M}^+ - (\text{H}_2\text{O} + \text{HO})$, 50%); 257/255 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100%); 218/216 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}$, 40%); 105 ($\text{M}^+ - (\text{C}_6\text{H}_{10} + \text{Br} + \text{NO})$, 95%); 55 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}$, 88%).

Microanálisis elemental. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$, C: 48,18; H: 5,05; Br: 26,71; N: 9,36. Encontrado: C: 48,47; H: 5,14; Br: 26,55; N: 9,63%.

ESPECTROS U.V.- VISIBLE DE REACTIVOS Y PRODUCTOS

Se hicieron los espectros U.V.-visible de los sustratos y de los productos de reacción, en benceno, en el rango 280-500 nm, a fin de determinar las longitudes de onda adecuadas para el seguimiento espectrofotométrico de las cinéticas. En los casos en los que fue necesario, se realizaron también en ciclohexano y en solución de etanol-HCl, 9:1 (v/v).

Una vez elegida la longitud, o longitudes, de onda apropiada para seguir cada cinética, (que generalmente coincidió con los λ_{\max} de los productos de reacción), se verificó el cumplimiento de la ley de Beer para los distintos compuestos a la longitud, o longitudes, de onda escogida. Para cada producto se prepararon dos soluciones (por pesadas independientes) y a partir de cada una de ellas se hicieron tres diluciones distintas de manera tal que las absorbancias de las soluciones finales estuviesen comprendidas en el rango 0,2-0,9. Para cada caso se calculó el coeficiente de extinción molar, ϵ , por cuadrados mínimos, como la pendiente de la correlación lineal absorbancia vs. concentración. Los resultados se resumen en la Tabla 35.

Un caso especial es el de los nitrofenoles. Como se ha visto, los mismos pueden formarse por demetilación de los anisoles. En el medio básico de reacción los fenoles se encuentran parcialmente disociados de acuerdo con el siguiente equilibrio, ec.77:

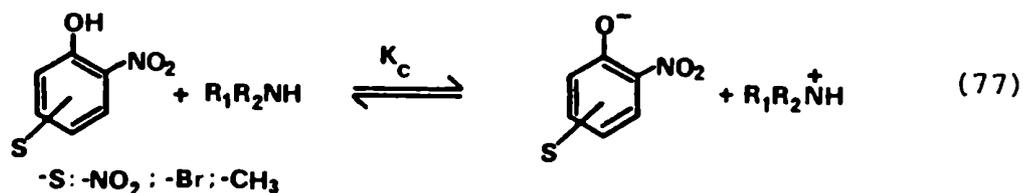


Tabla 35

Propiedades espectroscópicas en la zona U.V.-visible de reactivos y productos.^a

Compuesto	λ	370	390	400	428	434 nm	Otras λ
1		271		-			304: 9600 ^b ; 400: 26
3		1265		95	-		340: 2850 ^c ; 350: 2652
3+ amina		10387 ^d 12159 ^e 8525 ^{e,f}		8032 ^{c,d} 8714 ^{c,e} 6906 ^{e,f}	-		350: 15200 ^{b,d}
2		14197 ^b		9290		-	350: 10815
8		9867 ^f 4906 ^f		5550 ^c 5609 ^f			349: 16734 ^b
11		-	-	5560 ^c			345: 18270 ^b ; 349: 16585 ^{b,g}
13		-	-	-	-	-	360: 15076 ^b
5			70		-	0	304: 2230 ^c ; 345: 597
7			925	-	-	53	345: 4324 ^b
7+ amina			3083 ^{d,e}	-	7800 ^{d,e} 8170 ^h	8112 ^{b,d}	450: 7092 ^d
6			1724 ^b		-	1045	450: 660
9			3425		6086 ^b	5865	-
12			3370		6820 ^b 6440 ^g	-	
10							360: 184
					-		360: 0,062
17			-		-		333: 2150 ^b ; 366: 620; 440: 0
24					-	-	366: 3000 ^b
					440	444	
24+ amina:			-		4950 ^{b,i}	-	
25			-		1380 ^c 550 ^{c,g}	-	
26					6890 ^b	6590 ^{b,g}	-

Tabla 35 (Continuación)

Propiedades espectroscópicas en la zona U.V.-visible de reactivos y productos.^a

Compuesto	λ	370	390	410	440	444 nm	Otras λ
15	-	-	-	-	-	-	300: 2800 ^c
27							350: 2850 ^{c,g}
27 + amina			-				426: 6245 ^{b,i}
28			1187 ^c 1000 ^{c,g}	-			350: 733 ^g
29			-				400: 2750 ^{b,g} ; 406: 3150 ^{b,y} 2750 ^{b,g}
16	1080				0	0	333: 2160 ^b
18	3350 ^b				-	0	360: 3200 ^{b,g}
18 + amina	-			-		4485 ^{b,j}	-
19				1100 ^c		847 0 ^g	
20					6260 ^b	-	-
14				0	-		300: 1600 ^c
21							360: 3350 ^b ; 362: 3240 ^{b,g}
21+ amina							436: 5176 ^{b,j}
22			960 ^{c,g}	-			385: 1200 ^c ; 436: 526 y 481 ^g
23				3135 ^b 2720 ^{b,g}	-		-

^a Coeficientes de extinción molar en benceno ($\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$); error < 2%; ^b $\lambda_{\text{máx}}$;

^c hombro; ^d piperidina, $R > 800$; ^e ciclohexilamina, $R > 800$; ^f en ciclohexano-benceno 99:1; ^g en etanol-HCl 9:1; ^h butilamina, $R > 800$; ⁱ piperidina, $R > 9000$; ^j piperidina, $R > 11000$.

Para obtener mediciones representativas de absorbancia es necesario conocer, si no la constante de equilibrio K_c , al menos la relación mínima $R = [\text{amina}] / [\text{fenol}]$, para la cual el equilibrio representado en la ec.77 está totalmente desplazado hacia la derecha¹¹⁶.

Esto se ejemplificará con los casos de 2,4- y 2,6-dinitrofenol con piperidina en benceno. En la fig.33 se muestra la variación del espectro U.V.-visible del 2,4-dinitrofenol al pasar de $R=0$ a $R=500$; hay un desplazamiento batócronico de la banda del fenol y un efecto hiper-crómico. El espectro ya no se modifica sustancialmente para $R>800$, como puede observarse en la Tabla 36 donde se dan las absorbancias a 370 y 400 nm, para diferentes R.

Tabla 36

Absorbancia del sistema 2,4-dinitrofenol /piperidina a distintas concentraciones de piperidina en benceno. ^a

$10^3 [\text{Pip}] / \text{M}$	R	Absorbancia	
		370 nm	400 nm
6,82	162	0,403	0,300
17,1	405	0,410	0,320
21,3	505	0,413	0,321
25,6	607	0,430	0,328
34,1	808	0,432	0,330
42,2	1000	0,433	0,332

^a $[3] = 4,22 \cdot 10^{-5} \text{ M}$.

El 2,6-dinitrofenol presenta su λ_{\max} a 350 nm sufriendo un desplazamiento batocrómico a 434 nm, λ_{\max} del 2,6-dinitrofenóxido de piperidonio(30), a medida que aumenta R.

La absorbancia de 30 no se modifica para $R > 800$ como puede observarse en la Tabla 37, para $\lambda = 434\text{nm}$.

Tabla 37

Absorbancia del sistema 2,6-dinitrofenol/piperidina a distintas concentraciones de piperidina en benceno ^a

10^3 [Pip] / M	R	Absorbancia 434 nm
0	0	0,030
10	100	0,700
40	400	0,787
60	600	0,801
80	800	0,822
100	1000	0,822

^a [7] = $1,0 \cdot 10^{-4}\text{M}$.

Por lo tanto se determinaron los ϵ de 4 y 30 a las longitudes de onda indicadas en la Tabla 35 a concentraciones de amina tales que $R > 800$.

A partir de los ϵ indicados en la Tabla 35 para 4 y 3, se calculó la constante de equilibrio K_c dada en la ec.78, midiendo las absorbancias A de soluciones

$$K_c = \frac{[4]^2}{[3][\text{Pip}]} \quad (78)$$

que contenían diferentes concentraciones de la amina y del fenol. Las concentraciones de fenol y de fenóxido se calcularon resolviendo el sistema de ecuaciones 79 y 80. Los resultados se indican en la Tabla 38. Se encontró un valor de $p\bar{K}_C = 1,28$ con una desviación standard de 0,07 116.

$$A^{400} = \epsilon_3^{400} [3] + \epsilon_4^{400} [4] \quad (79)$$

$$[3]_0 = [3] + [4] \quad (80)$$

Tabla 38

Determinación espectrofotométrica de la constante K_C para el sistema 2,4-dinitrofenol/piperidina en benceno a 22°C.

$10^5 [3]_0 / M$	$10^3 [Pip]_0 / M$	A^{400}	$10^5 [4] / M$	$10^5 [3] / M$	R	pK_C
2,72	2,09	0,181	2,25	0,47	77,0	1,28
5,43	4,18	0,369	4,58	0,85		1,22
2,13	2,09	0,140	1,74	0,39	98,1	1,43
4,26	4,18	0,298	3,70	0,56		1,23
5,33	5,23	0,356	4,42	0,91		1,38
6,40	6,28	0,448	5,57	0,83		1,22
5,43	20,9	0,419	5,21	0,22	385,0	1,23
6,79	26,1	0,522	6,50	0,29		1,25
8,15	31,4	0,628	7,81	0,34		1,24
4,26	20,9	0,329	4,09	0,17	490,4	1,33

De manera análoga se calculó la constante K_C para el sistema

2,6-dinitrofenol/piperina en benceno. Los resultados se indican en la Tabla 39. Se encontró un valor de $p\bar{K}_C = 1,22$ con una desviación¹¹⁶ standard de 0,06.

En ambos casos se supuso que no hay formación de pares iónicos. La constancia en las constantes de equilibrio calculadas para distintas concentraciones de fenol parece estar de acuerdo con esta suposición. Sin embargo, esto no puede tomarse como una prueba definitiva ya que no se han considerado las desviaciones producidas por la fuerza iónica del medio, que si bien es baja, afecta notablemente a los coeficientes de actividad de las especies cargadas, dada la baja constante dieléctrica del benceno.

Tabla 39

Determinación espectrofotométrica de la constante K_C para el sistema 2,6-dinitrofenol/piperidina en benceno a 22°C. ^a

$10^5 [\gamma]_0 / M$	A^{434}	pK_C
1,72	0,124	1,10
3,44	0,243	1,20
4,30	0,296	1,29
5,16	0,860	1,24
8,60	0,597	1,26
12,90	0,890	1,28

^a $\lambda = 434 \text{ nm}; R = 104$

En los casos de los metil y bromonitrofenoles estudiados, es necesaria una relación R mucho mayor que en el caso de los dinitrofenoles, para desplazar el equilibrio 77 totalmente a la derecha. Para 4-bromo y 6-bromo-2-nitrofenol R debe ser mayor que 9000 y para 4-metil

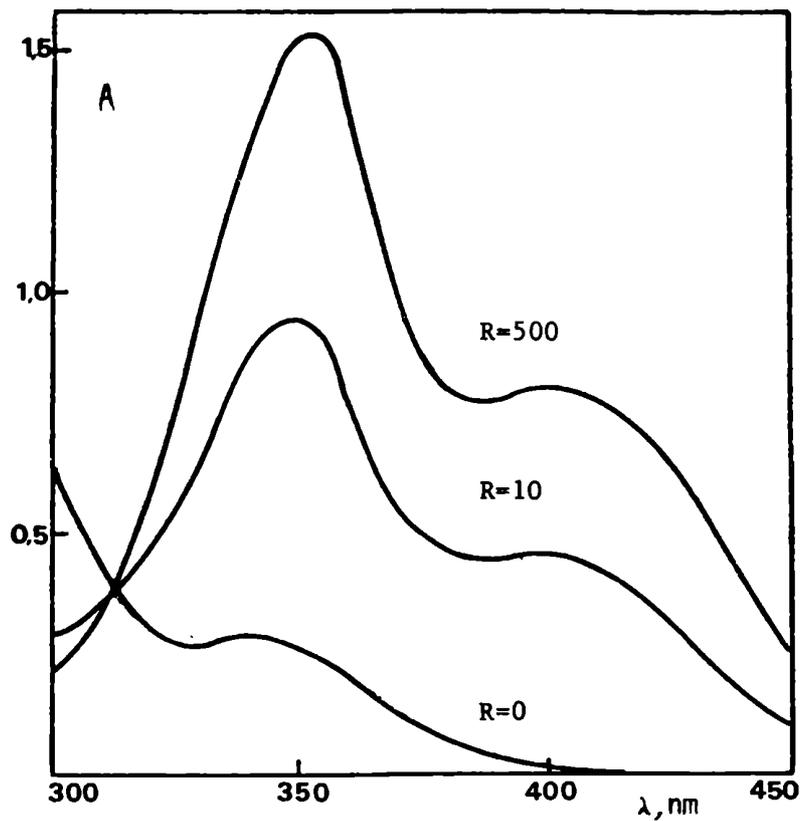


Figura 33. Espectros U.V.-visible del sistema 2,4-dinitrofenol/piperidina para distintas concentraciones de piperidina en benceno.

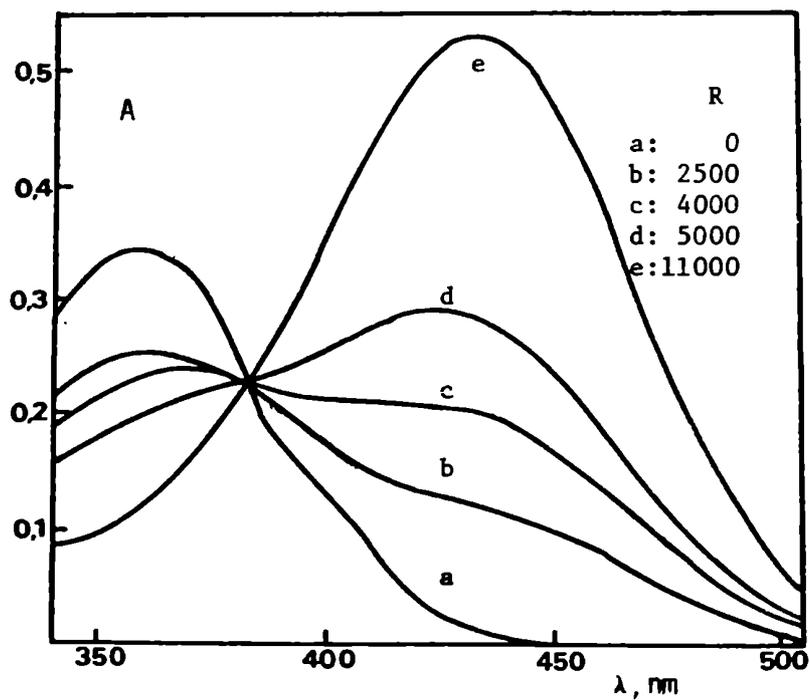


Figura 34. Espectros U.V.-visible del sistema 6-metil-2-nitrofenol/piperidina para distintas concentraciones de piperidina en benceno.

y 6-metil-2-nitrofenol $R > 11000$. En la figura 34 pueden apreciarse los espectros del 6-metil-2-nitrofenol para diferentes R , observándose un desplazamiento batocrómico desde 360 hasta 435 nm a medida que aumenta R . Para R superiores a 11000 el espectro ya no se altera.

MEDICIONES CINÉTICAS

La mayor parte de las cinéticas fue estudiada espectrofotométricamente²²³. En todos los casos se trabajó con una relación [amina]/[sustrato] superior a 50, de manera de asegurar condiciones de pseudo-primer orden. Las soluciones de reacción se prepararon a partir de "soluciones madre" de sustrato y de amina en el solvente adecuado. En un matraz aforado (50 o 100 ml) se diluyó un volumen adecuado de la solución de sustrato con la mayor parte del solvente de reacción, se agregó la cantidad apropiada de la solución de amina para obtener la concentración final deseada y se llevó a volumen con el solvente, termostatazando para ello la solución a 22°C. A fin de minimizar el error en la concentración de amina, la masa de solución de nucleófilo agregada se determinó por diferencia de pesadas. La solución de reacción se trasvasó en alícuotas de 2-3 ml a ampollas de vidrio de 10 ml de capacidad que se cerraron a la llama bajo corriente de nitrógeno, (el nitrógeno comercial se purificó haciéndolo pasar por un tren que contenía sucesivamente, una solución de pirogalol alcalino y luego hidróxido de sodio para eliminar el oxígeno y la humedad residual). Las ampollas de vidrio, en número de 13 a 15, se sumergieron en el termostato a la temperatura deseada. Se retiraron muestras a intervalos adecuados y se midió la absorbancia de la solución, A_t .

La absorbancia a tiempo infinito, A_∞ , (luego de un lapso superior a diez vidas medias) se determinó por lo menos por triplicado. Todas las constantes de velocidad se calcularon por regresión lineal empleando el método de cuadrados mínimos. Las rectas obtenidas en todos los casos fueron excelentes ($r > 0,999$). A menos que se indique

específicamente otro error las desviaciones standard en las constantes de velocidad siempre fueron inferiores al 2%. La determinación de la misma constante de velocidad por dos experiencias diferentes arrojó valores que no difirieron en más de un 2%.

En las reacciones llevadas a cabo en soluciones de las aminas puras (ciclohexilamina, piperidina) se pesó en un matraz de 50,0 ml la cantidad adecuada del sustrato y se adicionó la amina correspondiente hasta llevar a volumen a 22°C.

En el caso de las reacciones de 1 y 5 con ciclohexilamina en ciclohexano, dada la baja solubilidad de estos sustratos no fue posible preparar las "soluciones madre" en este solvente. Las mismas se prepararon en benceno; 1,00 ml de cada solución se diluyó, en un matraz de 100,0 ml, con la mayor parte de ciclohexano, se adicionó la cantidad adecuada de solución de ciclohexilamina en ciclohexano y se llevó a volumen con este solvente a 22°C. La solución final contiene, por lo tanto, 1% de benceno (v/v).

Dada la variedad de reacciones estudiadas (en total 20 sistemas diferentes), las características espectrales diversas de los sustratos y productos de reacción, y la diversidad de condiciones investigadas (que llevaron a realizar alrededor de 300 cinéticas), es lógico que no pudieron hacerse todos los estudios empleando un único procedimiento cinético. Además en muchos de los sistemas estudiados, paralelamente al proceso de SNA ocurre la mencionada reacción de demetilación de los anisoles, por lo cual fue necesario determinar en cada caso la relación de concentraciones de los productos formados a fin de calcular las constantes específicas de velocidad para cada proceso. Según el caso, se han aplicado diferentes variantes del método

espectrofotométrico, que se describen a continuación.

A) Se midió la absorbancia de la solución de reacción a diferentes tiempos, a dos longitudes de onda, A^1 y A^2 . Se aplicó el sistema de ecuaciones 81-83 para calcular la concentración de productos y su tratamiento en función del tiempo. Los cálculos se efectuaron con un programa escrito para tal fin, en Fortran IV.

$$A^1 = \epsilon_S^1 [S] + \epsilon_P^1 [P] + \epsilon_F^1 [F] \quad (81)$$

$$A^2 = \epsilon_S^2 [S] + \epsilon_P^2 [P] + \epsilon_F^2 [F] \quad (82)$$

$$[S]_0 = [S] + [P] + [F] \quad (83)$$

S simboliza el sustrato; P al producto de SNA y F al fenóxido correspondiente.

Como se señalara anteriormente, una complicación adicional es la disociación parcial del fenol en el medio básico de reacción; a fin de garantizar que en la solución de lectura todo el fenol presente se encontrara como fenóxido, se trabajó con una relación $[amina] / [fenol] > 800$.

A título de ejemplo se describe a continuación una cinética seguida con este procedimiento, Tabla 40.

La constante de velocidad total de segundo orden, k_T se obtuvo como la pendiente de la correlación lineal $-\ln[1]$ vs. t , dividida por la concentración de la amina. Las constantes de velocidad de segundo orden para la formación del producto de SNA, k_A , y del fenol, k_{S_N2} , se calcularon con las ec. 84 y 85

$$k_A = \frac{k_T}{1 + ([F]/[P])} \quad (84); \quad k_{S_{N2}} = k_T - k_A \quad (85)$$

Los valores obtenidos para esta cinética en particular, fueron:

$$k_T = (11,9 \pm 0,2) 10^{-6} s^{-1} M^{-1}; \quad (r = 0,9987)$$

$$k_A = (8,25 \pm 0,5) 10^{-6} s^{-1} M^{-1}$$

$$k_{S_{N2}} = (3,65 \pm 0,5) 10^{-6} s^{-1} M^{-1}$$

Tabla 40

Experiencia n°17 : 2,4-dinitroanisol con piperidina en benceno a 80°C^a

tiempo/ hs	A ¹	A ²	10 ⁵ [1]/ M	10 ⁵ [2]/ M	10 ⁵ [4]/ M	-ln[1]	[4]/[2]
0	0,031	0	11,49	0	0	9,07145	-
18,0	0,290	0,183	9,46	1,41	0,61	9,26545	0,433
27,5	0,397	0,256	8,66	2,08	0,75	9,35462	0,361
42,5	0,552	0,365	7,42	2,86	1,22	9,50913	0,426
52,0	0,618	0,411	6,90	3,21	1,38	9,58164	0,430
67,0	0,719	0,484	6,05	3,61	1,84	9,71311	0,510
75,5	0,784	0,528	5,57	4,03	1,89	9,79634	0,469
93,0	0,884	0,596	4,82	4,66	2,01	9,94103	0,431
117,5	0,987	0,670	3,96	5,09	2,44	10,13702	0,479

^a [Pip] = 0,211 M; [1] = 1,149 10⁻⁴ M; A¹: Abs. a 370 nm; A²: Abs. a 400 nm

Este método está especialmente indicado cuando no es posible la medición del A_∞. En la reacción de 1 con piperidina en benceno en muchos casos no pudo medirse A_∞ dada la lentitud de algunas reaccio -

nes, (diez vidas medias > 1 año).

Puesto que la aplicación de este procedimiento requiere el conocimiento de los seis ϵ involucrados, cada uno afectado por su propio error, y dos medidas simultáneas de absorbancia, el error en las constantes de velocidad es mayor que el error usual (2%) del método espectrofotométrico a sólo una longitud de onda. La desviación standard, σ , en k_T fue en todos los casos 4%, mientras que en k_A y $k_{S_N^2}$ $\sigma < 10$ y 20% respectivamente. El hecho de que a 400 nm 2 y 4 tengan ϵ que sólo difieren en un 13%, resulta en un menor error en la determinación de [1], y por lo tanto en una mejor k_T . El menor error en k_A respecto de $k_{S_N^2}$ se debe a la menor dispersión en los valores de [2] pues $\epsilon_2^{370} > \epsilon_4^{370}$

B) Cuando fue posible determinar A_∞ , para calcular el cociente $[F]/[P]$ se aplicó un procedimiento más simple, midiendo la absorbancia en función del tiempo, A_t , a una longitud de onda; k_T se obtuvo como el cociente entre la pendiente de la correlación lineal $-\ln(A_\infty - A_t)$ vs. t y la concentración de amina. A fin de determinar las concentraciones de P y F se aplicó el sistema de ecuaciones 86 y 87 a tiempo infinito. Como ejemplo de este procedimiento, en la Tabla 41 se dan los resultados de una cinética de la reacción entre 2,6-dinitroanisol y piperidina en benceno.

$$A_\infty^1 = \epsilon_P^1 [P]_\infty + \epsilon_F^1 [F]_\infty \quad (86)$$

$$[S]_0 = [P]_\infty + [F]_\infty \quad (87)$$

Tabla 41

Experiencia N°47: 2,6-dinitroanisol con piperidina en benceno a 35°C^a

tiempo/ min	A _t	$-\ln (A_{\infty} - A_t)$	tiempo/ min	A _t	$-\ln (A_{\infty} - A_t)$
0	0	-0,0862	173	0,506	0,5379
25	0,107	0,0172	205	0,569	0,6520
66	0,236	0,1578	239	0,630	0,7765
106	0,345	0,2944	270	0,671	0,8699
125	0,400	0,3711	316	0,732	1,0272
150	0,457	0,4573	367	0,801	1,2413

^a [Pip] = 0,30 M; [5] = 1,77 · 10⁻⁴ M; λ = 450 nm; A_∞ = 1,09; [30]/[6] = 6,0

En todos los casos 6 fue el producto minoritario de reacción y además de menor ε que 30, por lo tanto el error en la determinación de 6 es más alto que en la de 30, la desviación standard de k_A varía entre el 5 y el 60% dependiendo de la proporción [30]/[6]. La desviación standard en k_{S_N2} es del 4%. Los valores calculados en esta cinética son:

$$k_T = (19,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}; (r = 0,9998)$$

$$k_A = (2,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$$

$$k_{S_N2} = (16,9 \pm 0,3) \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$$

C) Cuando el espectro U.V.-visible del producto de SNA, P, presenta un máximo alejado del máximo del fenol correspondiente, F, es posible calcular la concentración del primero por dilución de una alícuota de la solución de reacción a tiempo infinito con "solución ácida". En el

medio ácido el fenóxido pasa a fenol y no interfiere en la medición si su ϵ a la longitud de onda de medida es pequeño. En tal caso la ec. 86 se transforma en la ec. 88, donde f es el factor de dilución apropiado

$$\frac{A_{\infty}^1}{f} = \epsilon_P^1 [P]_{\infty} \quad (\text{en solución ácida}) \quad (88)$$

En todos los casos se usó como "solución ácida" una solución de ácido clorhídrico concentrado en etanol, (50,0 ml de ácido clorhídrico concentrado (Merck, p.a.) se llevaron a 500 ml con etanol). Esta solución es adecuada para diluir soluciones de reacción en benceno y ciclohexano sin problemas de miscibilidad de los líquidos, siempre que los factores de dilución sean $\leq 3/10$ y $1/10$, respectivamente.

En este caso la cinética se siguió por medición directa de la absorbancia de la solución de reacción a diferentes tiempos, A_t , y a tiempo infinito, A_{∞} . k_T se obtuvo a partir de la pendiente de la correlación $-\ln(A_{\infty} - A_t)$ vs. t dividida por la concentración de la amina; k_A y k_{S_N2} por aplicación de las ec. 84 y 85 y el cociente $[F]/[P]$ por las ec. 87 y 88.

Un ejemplo representativo de este procedimiento es una cinética de la reacción entre 5 y n-butilamina en benceno, como se indica en la Tabla 42.

$$k_T = (2,09 \pm 0,01) 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}; \quad (r = 0,99997)$$

$$k_A = (2,02 \pm 0,04) 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1};$$

$$k_{S_N2} = (0,07 \pm 0,02) 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$$

Tabla 42

Experiencia N°220: 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno a 45°C

tiempo/ min	A_t	$-\ln (A_\infty - A_t)$	tiempo/ min	A_t	$-\ln (A_\infty - A_t)$
0	0,044	-0,0257	438	0,401	0,4020
90	0,130	0,0619	478	0,420	0,4308
192	0,219	0,1613	512	0,442	0,4652
255	0,266	0,2182	1296	0,780	1,2379
317	0,316	0,2824	1528	0,838	1,4610
375	0,356	0,3369			

^a $[BA] = 7,78 \cdot 10^{-2} M$; $[5] = 1,56 \cdot 10^{-4} M$; $\lambda = 428 \text{ nm}$; $A_\infty = 1,07$; $f = 1/10$
 $A_\infty^{428} / f (\text{EtOH-HCl}) = 0,970$; $[F] / [P] = 0,0352$

D) Una pequeña modificación del procedimiento anterior consiste en diluir con solución ácida también cada alícuota de la solución de reacción antes de efectuar la lectura espectrofotométrica. Este procedimiento requiere una solución de reacción más concentrada en sustrato. Si a esa longitud de onda el sustrato absorbe, se corrige el valor de la absorbancia medida con la ec. 89.

$$A_t^C = \frac{A_t \cdot \epsilon_P - A_\infty \cdot \epsilon_S}{\epsilon_P - \epsilon_S} \quad (89)$$

k_T se calcula como la pendiente de la correlación $-\ln (A_\infty - A_t^C)$ vs. t dividida por la concentración de amina. Como ejemplo de este procedimiento se dan los resultados de una cinética de la reacción entre 5 y N-metilpiperidina en benceno, Tabla 43.

Tabla 43

Experiencia N°37: 2,6-dinitroanisol con N-metilpiperidina en benceno a 60°C. ^a

tiempo/ min	A_t	A_t^C	$-\ln (A_\infty - A_t^C)$
0	0,144	0.000	-0.0677
17	0,184	0,042	-0,0275
30	0,196	0.056	-0.0139
102	0,271	0,143	0,0758
158	0,329	0,210	0,1512
217	0,385	0,275	0,2298
292	0,450	0,351	0,3295
368	0,509	0,419	0,4295
418	0,549	0,466	0,5034
490	0,602	0,527	0,6107
609	0,669	0,605	0,7652

^a $[NMP] = 0,156 \text{ M}$; $[S] = 1,21 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; $\lambda = 345 \text{ nm}$; $A_\infty = 1,07$;
 $f = 2/10$; $k_T = k_{SN2} = (1,47 \pm 0,02) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$, ($r = 0.9998$)

E) En las reacciones en las que se forma un solo producto las cinéticas se siguieron por medición directa de la absorbancia de la solución de reacción a diferentes tiempos; k_T se calculó como el cociente entre la pendiente de la correlación lineal $-\ln (A_\infty - A_t)$ vs. t y la concentración de amina.

Como ejemplo de este procedimiento en la Tabla 44 se resumen los resultados encontrados para una cinética de la reacción entre 1 y ciclohexilamina en ciclohexano.

Tabla 44

Experiencia N° 130: 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano a 60°C ^a

tiempo/ min	A_t	$-\ln (A_\infty - A_t)$	tiempo/ min	A_t	$-\ln (A_\infty - A_t)$
0	0,083	0,0704	129	0,519	0,7012
19	0,164	0,1613	156	0,582	0,8370
35	0,225	0,2357	203	0,672	1,0700
59	0,315	0,3567	292	0,790	1,4917
78	0,379	0,4526	338	0,830	1,6874
102	0,448	0,5674			

^a $[CHA] = 0,402$; $[1] = 1,64 \cdot 10^{-4} M$; $\lambda = 400 \text{ nm}$; $A_\infty = 1,015$, $k_T = k_A = (2,01 \pm 0,01) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} M^{-1}$; ($r = 0,99985$)

En los casos en que el sustrato absorbe a la longitud de onda de lectura se corrige el valor de A_t , como se mencionó en el procedimiento D, ec.89. Esta situación se presentó para la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno donde además fue necesario descontar la absorbancia debida a la o-anisidina, A_{O-An} , ya que la concentración de la misma fue de hasta 0,8 M en algunas cinéticas y su ϵ a 360 nm es de 0,062. Como ejemplo de este procedimiento, en la Tabla 45 se resumen los resultados para una cinética típica de la reacción entre 2,4-dinitrofluorobenceno y o-anisidina en benceno.

F) Las cinéticas de los 4-R- y 6-R-2-nitroanisoles ($R = -CH_3$; $-Br$), se siguieron por medición de la absorbancia, A_t , de las soluciones de reacción a diferentes tiempos, luego de diluir con benceno ($f = 1/10$).

Tabla 45

Experiencia N°164: 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en benceno a 50°C. ^a

tiempo/ min	A_t	A'_t	A_t^C	$-\ln (A'_\infty - A_t^C)$
0	0,091	0,054	0,042	-0,0212
31	0,121	0,084	0,072	0,0089
82	0,172	0,135	0,124	0,0624
140	0,224	0,187	0,176	0,1201
210	0,291	0,254	0,244	0,1997
306	0,360	0,323	0,314	0,2888
371	0,411	0,374	0,365	0,3602
430	0,460	0,423	0,415	0,4340
540	0,519	0,482	0,475	0,5307
589	0,550	0,513	0,506	0,5856
1417	0,880	0,843	0,840	1,5019

^a $[o-An] = 0,593 \text{ M}$; $[10] = 6,99 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $\lambda = 360 \text{ nm}$; $A_\infty = 1,10$;
 $A_{o-An} = 0,037$, $A'_t = A_t - A_{o-An}$; A_t^C calculado según la ec.89
donde en lugar de A_∞ se ha usado $A'_\infty = A_\infty - A_{o-An}$.
 $k_T = k_A = (3,01 \pm 0,02) \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$; ($r = 0,9997$).

En los casos en los que el producto de reacción es el fenol respectivo (reacciones con piperidina) se agregó 4,00 ml de piperidina a la solución de lectura antes de llevar a volumen con benceno a fin de garantizar que la relación $[amina]/[fenol]$ fuese la necesaria para que todo el fenol se encontrase como fenóxido. Se midió también la absorbancia de la solución de reacción luego de diluir con "solución ácida" (60,0 ml de ácido clorhídrico a 500 ml con etanol) y se aplicó el sistema de ecuaciones 90-91 a fin de determinar la relación $[F] / [P]$.

$$A^{1/f} = \epsilon_P^1 [P] + \epsilon_F^1 [F] \quad (\text{en solución bencénica}) \quad (90)$$

$$A^{1/f} = \epsilon_P^1 [P] \quad (\text{en solución ácida}) \quad (91)$$

En las reacciones con ciclohexilamina se encontró que $[F] = 0$ mientras que en las reacciones con piperidina se halló que $[P] = 0$, excepto en el caso de 17 donde se formaron ambos productos. Estas observaciones se confirmaron por análisis por cromatografía en capa delgada y c.g.l. de las mezclas de reacción.

Se calculó la constante de velocidad de pseudo-primer orden, $k_{\psi T}$, como la pendiente de la correlación lineal $-\ln (A_{\infty} - A_t)$ vs. t ; $k_{\psi A}$ y $k_{\psi S_N2}$ se calcularon de acuerdo con las ec. 84 y 85 empleando $k_{\psi T}$ en lugar de k_T .

A modo de ejemplo en la Tabla 46 se dan los resultados de la cinética entre 14 y ciclohexilamina.

En las Tablas 47 y 48 se resumen los procedimientos empleados para el estudio cinético de cada una de las reacciones investigadas, así como las longitudes de onda a las que fueron seguidas las diferentes cinéticas.

Los resultados obtenidos en las experiencias figuran en los libros foliados de cinética N° 1 y 2 depositados en el Laboratorio 12-18 del Departamento de Química Orgánica, registrados bajo los números 1 al 286.

Tabla 46

Experiencia 247: 6-metil-2-nitroanisol con ciclohexilamina a 30°C. ^a

tiempo/ días	A_t	$-\ln (A_\infty - A_t)$	tiempo/ días	A_t	$-\ln (A_\infty - A_t)$
0	0	-0,0926	12,7	0,559	0,6199
1,0	0,071	-0,0257	18,0	0,691	0,9014
4,0	0,230	0,1427	22,75	0,782	1,1552
7,0	0,356	0,2998	29,0	0,872	1,4917
8,8	0,430	0,4050	35,9	0,934	1,8140
12,7	0,559	0,6199			

^a $[14] = 3,50 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; $\lambda = 410 \text{ nm}$; $A_\infty = 1,097$ (solución bencénica) $A_\infty = 0,950$ (solución ácida); $f = 1/10$; $[F] = 0$
 $k_{\psi_T} = k_{\psi_A} = (6,18 \pm 0,05) \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$.

Tabla 47

Longitudes de onda a las que fueron seguidas las cinéticas de 4-R- y 6-R-2-nitroanisol con ciclohexilamina y piperidina por el procedimiento F.

Sustrato	Amina	
	CHA	Pip
14	410	436
15	406	426
16	440	444
17	440	440

Tabla 48

Procedimientos empleados para los estudios cinéticos y longitudes de onda (nm) a las que fueron efectuados.

Sistema	Procedimiento				
	A	B	C	D	E
1 + Pip/benceno	370 y 400				
5 + Pip/benceno		450			
1 + NMP/benceno					400
5 + NMP/benceno				345	
1 + CHA/benceno		400			400 ^a
5 + CHA/benceno	428 y 390				428 ^b
1 + BA /benceno					400
5 + BA /benceno			428		428 ^c
1 + CHA/ciclohexano	370 y 400				400 ^d
5 + CHA/ciclohexano				428	428 ^e
5 + CHA/benceno-me_ tanol			426 ^f		426
5 + CHA/metanol					426
10 + o-An/benceno					360

^a[CHA] > 0,0751 M; ^b[CHA] > 0,0264 M; ^c[BA] > 0,1 M;

^d[CHA] > 0,0578 M; ^e[CHA] > 0,101 M; ^f para metanol:

4; 8; 20; 30; 40 y 59%.

Determinaciones por cromatografía gas-líquido

Si bien este método es más laborioso y menos reproducible que el espectrofotométrico se intentó su aplicación para el seguimiento de reacciones lentas donde aquél fracasa ya que a elevadas temperaturas (100°C) y luego de un prolongado calentamiento las amins estudiadas dan productos de descomposición que "oscurecen" las soluciones de reacción. Pese a los intentos realizados el método cromatográfico tampoco brindó resultados satisfactorios. A continuación se describe el seguimiento de la reacción entre 4-bromo-2-nitroanisol y ciclohexilamina que, de las reacciones lentas estudiadas, es una de las más rápidas como puede apreciarse en la Tabla 26..

Procedimiento: Se preparó la solución de reacción mezclando cantidades adecuadas de "solución madre" de sustrato y de amina y llevando a volumen con benceno. Alícuotas de la misma se trasvasaron a ampollas de vidrio que se cerraron a la llama bajo corriente de nitrógeno y se termostataron. Los tubos se retiraron periódicamente y de cada uno de ellos se tomó una alícuota de 2,00 ml que se diluyó aproximadamente a 8 ml con benceno a fin de detener la reacción por dilución y por enfriamiento; cada muestra se guardó perfectamente tapada hasta su análisis en conjunto por c.g.l.

En el momento de hacer el análisis cromatográfico, se agregó a cada muestra 1,00 ml de una solución de 20 (1,177 mg/g de solución) en benceno, usado como patrón interno y cuya masa en la solución final se determinó por pesada; se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 1/5 del volumen original y se inyectó 1 μ l de esta solución.

Condiciones de c.g.l.:

Columna: OV 17 al 3% sobre Cromosorb W.A.W.-DMCS, malla 80-100, de 6 pies.

Temperatura 1	130 °C	Temperatura Inyección	200 °C
Tiempo 1	4 min	Temperatura Detector	290 °C
Velocidad	6 °/min	Atenuación	8
Temperatura 2	250 °C	Sensibilidad de pendiente	0,50
Tiempo 2	30 min		

Se determinó la respuesta, k_i (ec. 92), de sustrato y producto respecto del patrón interno. En la Tabla 49 se dan los valores de k_i junto con los tiempos de retención observados.

$$k_i = \frac{m_{20} \cdot A_i}{m_i \cdot A_{20}} \quad (92)$$

donde m_{20} : masa de patrón interno

m_i : masa de compuesto i

A_i : área de compuesto i

A_{20} : área de patrón interno

Se observó que los nitrofenoles formados no tienen una respuesta reproducible.

Por análisis de los cromatogramas se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 50.

Tabla 49

Caracterización por c.g.l. de sustrato, productos y patrón interno de la reacción de 4-bromo-2-nitroanisol con ciclohexilamina en benceno. ^a

Compuesto	t_R /min	k_i^b
24 ^c	2,05	-
17	6,99	0,526
20	14,89	1
26	17,62	0,680

^a ciclohexilamina $t_R < 0.5$ min; ^b determinada por triplicado;
^c no se cuantificó.

Tabla 50

Experiencia N° 126: 4-bromo-2-nitroanisol con ciclohexilamina en benceno a 100°C. ^a

tiempo/ días	m_{20}	A_{20}	A_{17}	m_{17}	A_{26}	m_{26}	$\ln m_{17}$
0	1,022	30,941	69,059	2,893	0	0	1,0624
4	1,024	40,942	56,863	2,706	2,195	0,081	0,9954
6	1,018	40,895	56,287	2,666	2,818	0,103	0,9805
11	1,025	41,330	53,718	2,534	4,952	0,181	0,9297
18	1,020	39,266	51,478	2,545	9,256	0,354	0,9341
35	1,021	40,594	42,833	2,050	14,889	0,551	0,7178
50,75	1,010	38,291	37,488	1,882	24,221	0,940	0,6322
83	1,011	33,078	20,416	1,188	35,074	1,578	0,1721

^a $[CHA] = 0,570$ M; $[17] = 6,23 \cdot 10^{-3}$ M; las masas (mg) están referidas a 2,00 ml de la solución de reacción.

De la pendiente de la correlación lineal $-\ln m_{17}$ vs. t dividida

por la concentración de amina se obtuvo la constante de velocidad de segundo orden total, k_T , :

$$k_T = (2,05 \pm 0,13) 10^{-7} \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}; (r= 0,988)$$

A partir de los datos indicados en la Tabla 50 puede calcularse la relación molar $[24]/[26]$ que debería ser constante a lo largo de la reacción. Sin embargo, este cociente disminuye desde 2,0 ($t = 4$ días) hasta 0,40 ($t = 83$ días) lo cual fue interpretado como un indicio de que algún producto de descomposición de la amina interfería en el análisis, incrementando el área del pico del producto de sustitución, ya que a partir de los 35 días de reacción en los cromatogramas comenzaron a aparecer picos anómalos que aumentaban su área porcentual al aumentar el tiempo de reacción. En la fig. 35 se muestra el cromatograma correspondiente a los 83 días de reacción donde se observan, además de los picos esperados, otros a t_R : 3,06; 4,43; 16,00 y 16,51. El pico a $t_R = 2,00$ coincide con el del fenol pero su área es inesperadamente alta. El análisis cromatográfico de una solución 0,570 M de ciclohexilamina en benceno calentada a 100°C durante cuatro meses se indica en la fig. 36, donde aparecen picos a 2,16; 3,31; 7,54; 16,38; 16,97 y 17,99 que, a menos de una pequeña diferencia constante en los tiempos de retención, coinciden con los picos anómalos detectados en la mezcla de reacción luego de tres meses de calentamiento. Esto invalida los resultados ya que los picos a 7,54 y 17,99, debidos a la descomposición de la amina, coinciden con el de 17 y 26 respectivamente. El pico a $t_R = 4,43$ de la fig. 35, no aparece en la fig. 36 lo cual indica que no corresponde a un producto de descomposición de la ciclohexilamina. Una solución de 4-bromo-2-nitrofenol ($3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$), en benceno en presencia de ciclohexilamina (0,6 M)

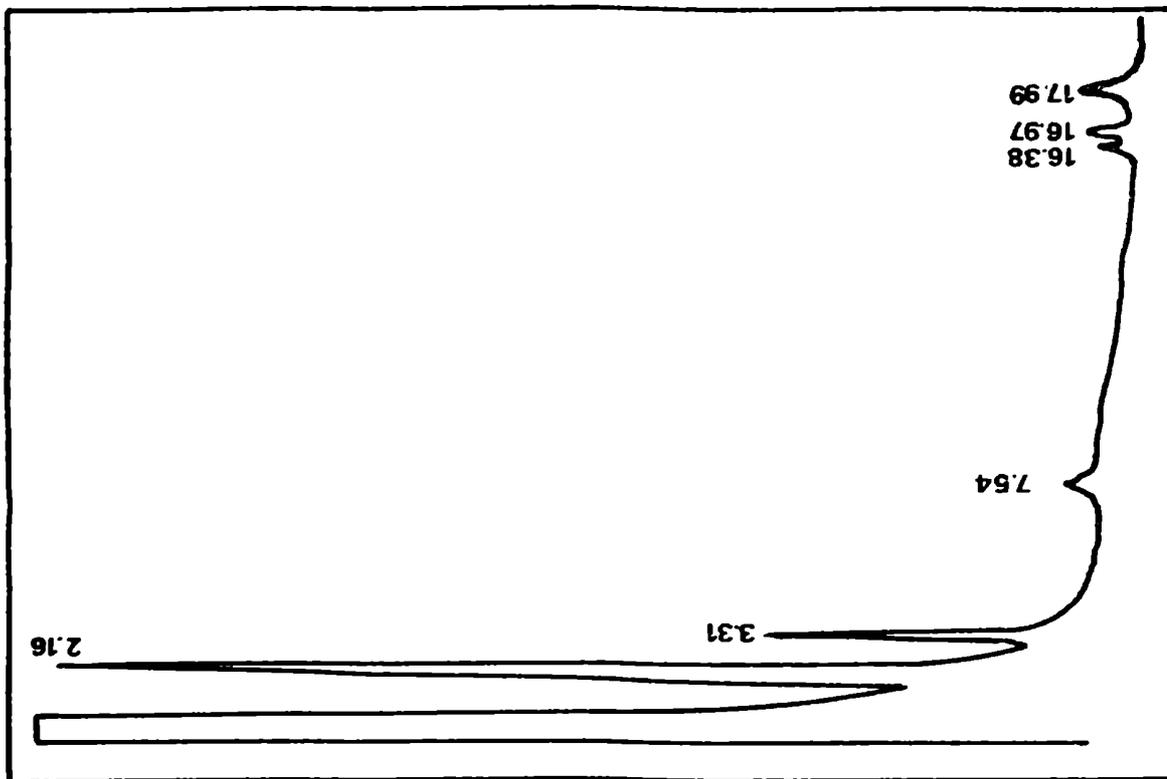


Figura 36. C.g.l. de una solución de ciclohexilamina (0,570M) en benceno a 100°C (120 días)

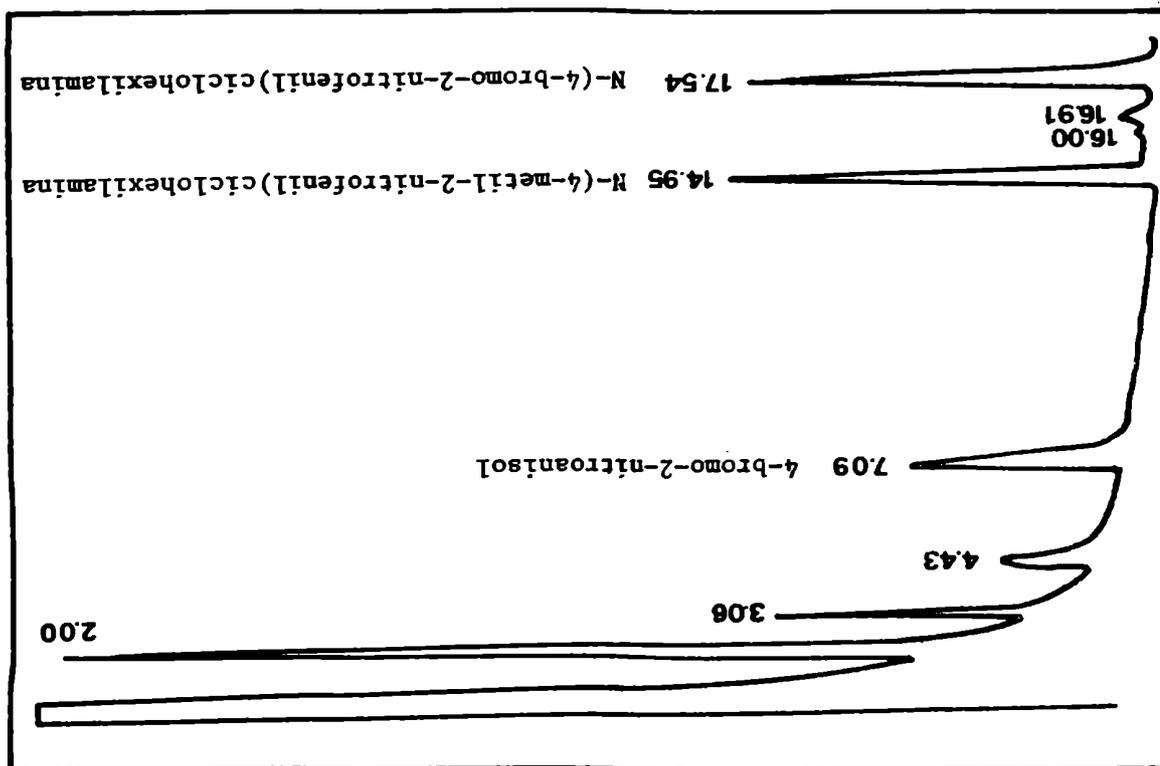


Figura 35. C.g.l. de la mezcla de reacción de 4-bromo-2-nitroanisole con ciclohexilamina (0,570M) en benceno a 100°C (83 días)

calentada durante dos meses a 100°C muestra por c.g.l. el pico a 4,43, además de los correspondientes a la descomposición de la amina, por lo tanto es probable que este pico se deba a un producto de descomposición del fenol en el medio de reacción.

La solución de ciclohexilamina calentada se analizó por c.g.l. E.M. caracterizándose sólo al producto de descomposición mayoritario ($t_R=2,16$) cuyo E.M. coincide con la N-ciclohexilidenciclohexilamina.

E.M. m/e: 179 (M^+ , 48%); 178 ($M^+ -H$, 10%); 164 ($M^+ -CH_3$, 8%); 150 ($M^+ -C_2H_5$, 15%); 136 ($M^+ -(CH_3 + C_2H_4)$, 53%); 98 ($C_6H_{10}NH_2^+$, 100%); 55 ($CH_2=CH-CH=NH_2^+$, 55%).

J, Pašek estudió la cinética de descomposición térmica de la ciclohexilamina sobre óxido de aluminio encontrando que uno de los productos de descomposición es justamente la N-ciclohexilidenciclohexilamina²²⁴.

Los otros productos de descomposición minoritarios no fueron identificados, siendo todos ellos de peso molecular mayor.

REFERENCIAS

- 1.- F. Pisani, *Compt. Rend.*, 39, 852 (1854)
- 2.- J. F. Bunnett y R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, 49, 273 (1951).
- 3.- F. Pietra, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 23, 504 (1969).
- 4.- N. S. Nudelman, *Anal. Acad. Nac. Cs. Ex. Fis. Nat. Buenos Aires*, 32, 109 (1980).
- 5.- C. F. Bernasconi, *MTP International Rev. Sci. Ar. Comps. Org. Chem. Series One*, 3, 33 (1973), H. Zollinger Ed., Butterworths, London.
- 6.- H. Heavey, *Fortsch^r. Chem. Forsch*, 16, 35 (1970).
- 7.- J. Cornelisse, G. P. De Gunst y E. Havinga, *Adv. in Phys. Org. Chem.*, 11, 225-266 (1975).
- 8.- J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Rev.*, 11, 413 (1978).
- 9.- E. D. Hughes, *Trans. Faraday Soc.*, 37, 603 (1941).
- 10.- C. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Cornell Univ. Press, 1953, p. 306s
- 11.- T. H. Kauffmann, A. Risberg, J. Schulz y R. Weber, *Tetrahedron Lett.*, 3563 (1964).
- 12.- J. F. Bunnett, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 12, 1 (1958).
- 13.- J. F. Bunnett y R. H. Garst, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3879 (1965)
- 14.- A. J. Kirby y W. P. Jencks, *ibid.*, 87, 3217 (1965).
- 15.- F. Pietra, *Chimica e Industria*, 47, 890 (1965).
- 16.- F. Pietra y V. Vitale, *J. Chem. Soc.*, (B), 1200 (1968).
- 17.- C. F. Bernasconi, *J. Org. Chem.*, 32, 2947 (1967).
- 18.- C. F. Bernasconi y P. Schmid, *ibid.*, 32, 2953 (1967).

- 19.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 50, 3 (1967)
- 20.- J. F. Bunnett, E. W. Garbisch y K. M. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 385 (1957).
- 21.- K. A. Cooper y E. D. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 1183 (1937).
- 22.- S. D. Ross, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1, 31 (1963).
- 23.- G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 334 (1955).
- 24.- N. B. Chapman, R. E. Parker y P. W. Soanes, *J. Chem. Soc.*, 2109 (1954).
- 25.- R. E. Parker y T. O. Read, *J. Chem. Soc.*, 9 (1962).
- 26.- C. J. Jackson y F. H. Gazzolo, *Am. Chem. J.*, 23, 376 (1900).
- 27.- J. Meisenheimer, *Justis Liebigs Ann. Chem.*, 323, 205 (1902).
- 28.- M. J. Strauss, *Chem. Rev.*, 70, 667 (1970).
- 29.- R. Destro, C. Gramaccioli y M. Simonetta, *Acta Crystallogr.*, 24, 1369 (1968).
- 30.- H. Ueda, N. Sakabe, J. Tanaka y A. Furusaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 41, 2866 (1968).
- 31.- a. P. Caveng, P. B. Fischer, E. Heilbronner, A. L. Miller y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 50, 848 (1967).
b. R. Destro, *Rend. Ist. Lombardo Sci. Lett.*, 101, 725 (1967); *Chem. Abstr.*, 69, 46186 t (1968).
c. H. Hosoya, S. Hosoya y S. Nagakura, *Theor. Chim. Acta*, 12, 117 (1968).
- 32.- J. A. Orvik y J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2417 (1970)
- 33.- C. A. Fyfe, A. Koll, S. W. H. Damji, C. D. Malkiewich y P. A. Forte, *Can. J. Chem.*, 55, 1468 (1977).
- 34.- S. Sekiguchi, T. Itagaki, T. Hirose, K. Matsui y K. Sekine, *Tetrahedron*, 29, 3527 (1973).

- 35.- C. A. Fyfe, S. W. H. Damji y A. Koll, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 951 (1979).
- 36.- C. A. Fyfe, S. W. H. Damji y A. Koll, *ibid*, 101, 956 (1979).
- 37.- M. R. Crampton y B. Gibson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 533 (1981).
- 38.- C. F. Bernasconi y R. Gandler, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 8117 (1978).
- 39.- C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, 11, 147 (1978).
- 40.- a. C. F. Bernasconi y R. H. de Rossi, *J. Org. Chem.*, 38, 500 (1973).
- b. C. F. Bernasconi y F. Terrier, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7458 (1975).
- c. C. F. Bernasconi, G. L. Gehrig y R. H. de Rossi, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 8451 (1976).
- 41.- J. F. Bunnett y J. J. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6020 (1958).
- 42.- a. M. Bodenstein, *Z. Physik. Chem.*, 85, 329 (1913).
- 43.- J. F. Bunnett y C. F. Bernasconi, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5209 (1965).
- 44.- J. Mathieu, A. Allais y J. Valls, *Angew. Chem.*, 72, 71 (1960).
- 45.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 49, 103 (1966).
- 46.- G. Becker, C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 50, 10 (1967).
- 47.- T. O. Bamkole y J. Hirst, *J. Chem. Soc.*, (B), 848 (1969).
- 48.- F. Pietra y F. Del Cima, *Tetrahedron Lett.*, 4573 (1967).
- 49.- F. Pietra y A. Fava, *Tetrahedron Lett.*, 1535 (1963).

- 50.- C. F. Bernasconi y R. H. De Rossi, *J. Org. Chem.*, 41, 44 (1976).
- 51.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 49, 2570 (1966).
- 52.- S. D. Ross y I. D. Kuntz, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3000 (1954).
- 53.- R. E. Parker, *Advan. Fluorine Chem.*, 3, 63 (1963).
- 54.- J. F. Bunnett, T. Kato y N. S. Nudelman, *J. Org. Chem.*, 34, 785 (1969).
- 55.- J. F. Bunnett y R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5051 (1955).
- 56.- G. Biggi, F. Del Cima, F. Pietra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 188 (1972).
- 57.- F. Pietra y F. Del Cima, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1420 (1972).
- 58.- J. Kaválek y V. Sterba, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 38, 884 (1973).
- 59.- D. M. Brewis, N. B. Chapman, J. S. Paine, J. Shorter y D. J. Wright, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1787 (1974).
- 60.- C. F. Bernasconi, R. H. De Rossi y P. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4090 (1977).
- 61.- F. Pietra, *Tetrahedron Lett.*, 745 (1965).
- 62.- F. Pietra y F. Del Cima, *Tetrahedron Lett.*, 1925 (1966).
- 63.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Tetrahedron Lett.*, 1083 (1965).
- 64.- G. Illuminati, F. La Torre, G. Liggieri, G. Sleiter y F. Stegel *J. Am. Chem. Soc.*, 1851 (1975).
- 65.- G. Consiglio, R. Notto y O. Spinelli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 222 (1979).

- 66.- O. Banjoko y P. Otiono, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 399 (1981).
- 67.- a. N. S. Nudelman, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 66, 89 (1978).
b. J. R. Schaefgen, M. S. Newman y F. H. Verhoek, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1847 (1944).
- 68.- J. F. Bunnett y R. H. Garst, *J. Org. Chem.*, 33, 2320 (1968).
- 69.- N. S. Nudelman y D. Garrido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1256 (1976).
- 70.- J. F. Bunnett y G. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 665 (1960).
- 71.- J. F. Bunnett y A. V. Cartaño, *ibid*, 103, 4861 (1981).
- 72.- I. Palmertz y B. Lamm, *Acta Chem. Scand.*, 23, 3361 (1969).
- 73.- I. Giardi, G. Illuminati y G. Sleiter, *Tetrahedron Lett.*, 5505 (1968),
- 74.- B. Capon y C. W. Rees, *Annual Rep. Prog. Chem.*, 60, 278 (1963).
- 75.- E. Bunzel, A. R. Norris y K. E. Russell, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 22, 123 (1968).
- 76.- M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 3, 1 (1964).
- 77.- a. D. Ayediran, T. O. Bamkole, J. Hirst e I. Onyido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 597 (1977).
b. D. Ayediran, T. O. Bamkole, J. Hirst e I. Onyido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1580 (1977).
- 78.- E. M. Arnett, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1, 223 (1963).
- 79.- H. Kohn y F. Grauer, *Monatsh. Chem.*, 34, 1751 (1913).
- 80.- R. S. Cahn, *J. Chem. Soc.*, 1121 (1931).
- 81.- E. Hertel y H. Lüthmann, *Ztschr. Electrochem.*, 45, 405 (1939).

- 82.- B. Lamm e I. Palmertz, *Acta Chem. Scand.*, B 30, 21 (1976).
- 83.- J. L. Gleave, E. D. Hughes y C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 236 (1935).
- 84.- J. M. Harris y C.C. Wamser, "Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1976, pág.134s
- 85.- L. C. Bateman, E. D. Hughes y C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 974 (1940).
- 86.- B. J. Gregory, G. Kohnstam, M. Paddon-Row y A. Queen, *Chem. Comm.*, 1032 (1970).
- 87.- G. Kohnstam, *Advan. Phys. Org. Chem.*, 5, 121 (1967).
- 88.- S. Winstein, E. Grunwald y H. W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2700 (1951).
- 89.- R. A. Sneen y J. W. Larsen, *ibid* , 88, 2593 (1966); 91, 362 (1969).
- 90.- R. A. Sneen, *Acc. Chem. Res.*, 6, 46 (1973).
- 91.- D. J. Mc Lennan, *Acc. Chem. Res.*, 9, 281 (1976).
- 92.- S. Winstein, B. Appel, R. Baker y A. Díaz, *Organic Reaction Mechanisms, Chem. Soc. (London) Spec. Pub.*, 19, 109 (1965).
- 93.- H. L. Goering, M. M. Pombo y K. D. Mc Michael, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 965 (1963).
- 94.- K. Higasi, H. Baba y A. Rembaum, "Quantum Organic Chemistry", Int. Pub., 1965, New York, pág. 263s
- 95.- G. W. Wheland y L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 2086 (1935).
- 96.- C. A. Coulson, *Discussions Faraday Soc.*, 2, 9 (1947).
- 97.- C. A. Coulson y H. C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc.*, A 191, 39 (1947); A 192, 16 (1947),

- 98.- K. Fukui, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 98, 75 (1979).
- 99.- G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 223 (1968).
- 100.- L. Salem, *ibid*, 90, 543; 553 (1968).
- 101.- G. Wheland, *ibid*, 64, 900 (1942).
- 102.- M. J. S. Dewar, *ibid*, 74, 3341; 3345; 3357 (1952).
- 103.- T. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 37, 508 (1964); 39, 627 (1966).
- 104.- R. Pariser y R. G. Parr, *J. Chem. Phys.*, 21, 466; 767 (1953).
- 105.- J. A. Pople, *Trans. Faraday Soc.*, 49, 1375 (1953).
- 106.- a. J. A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, 5129 (1965).
- b. J. A. Pople y G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, 5136 (1965); 44, 3289 (1966).
- 107.- a. J. A. Pople y D. L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory", Mc Graw Hill Co., New York, 1970, b: pág. 111.
- 108.- J. A. Pople, D. L. Beveridge y P. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, 47, 2026 (1967).
- 109.- J. A. Pople y M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4253 (1967).
- 110.- J. E. Bloor y D. L. Breen, *J. Phys. Chem.*, 72, 716 (1968).
- 111.- D. W. Davies, *Molecular Physics*, 13, 465 (1967).
- 112.- N. S. Nudelman, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 68, 95 (1980).
- 113.- a. M. J. S. Dewar y G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3089 (1967).
- b. N. C. Baird y M. J. S. Dewar, *J. Chem. Phys.*, 50, 1262 (1969).
- c. N. C. Baird y M. J. S. Dewar y R. Sustmann, *J. Chem. Phys.*, 50, 1275 (1969).
- d. M. J. S. Dewar y E. Haselbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 590 (1970).

- e. N. Bodor, M. J. S. Dewar, A. Harget y E. Haselbach, *ibid*, 92, 3854 (1970).
- f. N. Bodor, M. J. S. Dewar y D. H. Lo, *ibid*, 94, 5303 (1972).
- g. M. J. S. Dewar y D. H. Lo, *ibid*, 94, 5296 (1976).
- 114.- M. J. S. Dewar y W. Thiel, *ibid*, 99, 4899; 4907 (1977).
- 115.- E. Clementi, J. Mehl y W. von Niessen, *J. Chem. Phys.*, 54, 508 (1971).
- 116.- D. R. Palleros y N. S. Nudelman, *Anales Soc. Cient. Arg.*, 107, 3 (1979)
- 117.- N. S. Nudelman y D. Palleros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 995 (1981).
- 118.- N. S. Nudelman y D. Palleros, *Acta Sud. Quím.*, en prensa.
- 119.- M. J. Gregory y T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4400 (1967).
- 120.- S. D. Ross, *Tetrahedron*, 25, 4427 (1969).
- 121.- H. Suhr, *Ber. Bunsenges physik. Chem.*, 67, 893 (1963).
- 122.- J. F. Bunnett y R. H. Garst, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3875 (1965)
- 123.- J. F. J. Dippy y R. H. Lewis, *J. Chem. Soc.*, 1426 (1937).
- 124.- L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", Mc Graw-Hill Book Co., Inc., New York, 1940, pág. 204-207.
- 125.- N. Sbarbati, *J. Org. Chem.*, 30, 3365 (1965).
- 126.- a. N. Sbarbati Nudelman y J. A. Brioux, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 58, 207 (1970).
- b. N. Sbarbati Nudelman y J. A. Brioux, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 58, 217 (1970).

- 127.- a. J. G. Kirkwood y F. H. Westheimer, *J. Chem. Phys.*, 6, 506; 513 (1938).
- b. F. H. Westheimer y N. W. Shookhoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 555 (1939); F. H. Westheimer, *ibid.*, 61, 1977 (1939).
- 128.- F. W. Baker, R. C. Parish y L. M. Stok, *ibid*, 89, 5677 (1967).
- 129.- M. D. Gregory, H. E. Affsprung y S. D. Christian, *J. Phys. Chem.*, 72, 1748 (1968).
- 130.- S. M. Shein y A. D. Khmelinskaya, *Zh. Organich. Khimii*, 8, 794 (1972).
- 131.- a. N. S. Nudelman y D. Palleros, Primera Reunión Argentina de Fisicoquímica Orgánica, Buenos Aires, junio 1980.
- b. N. S. Nudelman y D. Palleros, Segundo Congreso Argentino de Fisicoquímica, Carlos Paz, Córdoba, septiembre 1980.
- c. N. S. Nudelman y D. Palleros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, en prensa.
- 132.- A. Singh y D. H. Peacock, *J. Chem. Soc.*, 1410; 1411 (1935); *J. Phys. Chem.*, 40, 669 (1936).
- 133.- M. Kern, D. Servais, L. Abello y G. Pannetier, *Bull. Soc. Chim. France*, 2763 (1968).
- 134.- G. Pannetier y L. Abello, *Bull. Soc. Chim. France*, 1645 (1966).
- 135.- S. D. Pradhan y H. Mathews, *Proc. Indian Ac. Sc., Sec. A*, 87, 23 (1978).
- 136.- J. E. Sinsheimer y A. M. Keuhnelian, *Anal. Chem.*, 46, 89 (1974)

- 137.- a. A. Sami, A. S. Shawali y S. Biechler, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3020 (1967).
- b. F. M. Menger, *ibid*, 88, 3081 (1966); 91, 5346 (1969).
- c. F. M. Menger y J. H. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 4163 (1970).
- d. F. M. Menger y J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 3828 (1972).
- e. D. P. L. Satchell y J. Secemski, *J. Chem. Soc., B*, 130 (1969).
- 138.- R. Foster, D. L. Hammick y A. A. Wardley, *J. Chem. Soc.*, 3817 (1953).
- 139.- M. M. Labes y S. D. Ross, *J. Org. Chem.*, 21, 1049 (1956).
- 140.- C. R. Allen, A. J. Brook y E. F. Caldin, *J. Chem. Soc.*, 2171 (1961).
- 141.- M. R. Crampton y V. Gold, *Chem. Comm.*, 549 (1965).
- 142.- G. Briegleb, W. Liptay y M. Cantner, *Z. Physik. Chem. (Frankfurt)*, 26, 55 (1960).
- 143.- O. B. Nagy, M. Muanda y J. B. Nagy, *J. Phys. Chem.*, 83, 1961 (1979).
- 144.- F. Pietra, *Tetrahedron Lett.*, 2405 (1965).
- 145.- B. Bitter y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 44, 812 (1961).
- 146.- F. Pietra y D. Vitali, *Tetrahedron Lett.*, 5701 (1966).
- 147.- C. F. Bernasconi, M. Kaufmann y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 49, 2563 (1966).
- 148.- R. Cetina, M. Rubio y M. A. Mora, *Rev. Latinoamer. Quim.*, 10, 50 (1979).
- 149.- S. Jamet-Delcroix, *Acta Crystallogr.*, B 29, 977 (1973).
- 150.- S. Diner, J. P. Malrieu y P. Claverie, *Theor. Chim. Acta*, 13, 1 (1969).
- 151.- P. A. Kollman y L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 4991 (1971).

- 152.- "Handbook of Chemistry and Physics", C. D. Hodgman Ed., Chem. Rubber Pub. Co., 29 na. ed., Cleveland, 1945, pág. 1697.
- 153.- R. Koren y B. Perlmutter-Hayman, *J. Phys. Chem.*, 75, 2372 (1971).
- 154.- H. W. Lee e I. Lee, *J. Korean Chem. Soc.*, 22, 7; 221 (1978).
- 155.- D. M. Brewis, N. B. Chapman, J. S. Paine y J. Shorter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1802 (1974).
- 156.- W. Greizerstein y J. A. Brioux, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1032 (1962).
- 157.- N. E. Sbarbati, T. H. Suárez y J. A. Brioux, *Chem. and Ind.*, 1754 (1964).
- 158.- F. Ratkonics y T. Salamon, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 94, 93 (1977).
- 159.- M. K. D. Choudhury y H. B. Mathur, *Indian J. Chem., Sect. A*, 14, 735 (1976).
- 160.- G. Pimentel A. Mc Clellan, "The Hydrogen Bond", W. H. Freeman & Co., New York, 1960, pág. 360.
- 161.- J. E. del Bene, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5460 (1973).
- 162.- a. D. Palleros y N. S. Nudelman, Segundas Jornadas Argentinas sobre Catálisis, septiembre 1981, Salta.
- b. S. Socolovsky, D. Palleros, S. Cerdeira y N. S. Nudelman, Segunda Reunión Argentina de Fisicoquímica Orgánica, octubre 1981, V. Giardino, Córdoba.
- c. N. S. Nudelman y D. Palleros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, en prensa.
- 163.- S. C. Srivastava, J. Prakash, V. K. Mehrotra y S. Chandra, *J. Chem. Phys.*, 49, 964 (1968).

- 164.- a. A. E. Lutskii y S. A. Miklailenko, *Zh. Obsh. Khim.*, 32, 3054 (1962).
b. A. E. Lutskii, *Zh. Obsh. Khim.*, 24, 440 (1954).
- 165.- G. V. Sandul , V. S. Kutz y V. D. Pokhodenko, *Zh. Obsh. Khim* , 43, 180 (1973).
- 166.- J. L. Mateos, R. Cetina y O. Chao, *Chem. Comm.*, 519 (1965).
- 167.- K. C. Medhi y G. S. Kastha, *Indian J. Phys.*, 37, 139 (1963).
- 168.- J. D. Reinheimer y J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 315 (1959).
- 169.- J. Partington, "An Advanced Treatise on Physical Chemistry", Longman, Green & Co., London, 1949, Vol. I, pág. 741.
- 170.- B. Capon y N. B. Chapman, *J. Chem. Soc.*, 600 (1957).
- 171.- C. S. Mc Clement y S. Smiles, *J. Chem. Soc.*, 1016 (1937).
- 172.- T. Okamoto y J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5357; 5363 (1956).
- 173.- J. Miller y V. A. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1475 (1953).
- 174.- J. F. Bunnett, R. J. Morath y T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*; 77, 5055 (1955).
- 175.- J. F. Bunnett y J. D. Reinheimer, *ibid* , , 84, 3284 (1962).
- 176.- J. A. A. Ketelaar, "Chemical Constitution", 2da. ed., Elsevier Pub. Co., New York, 1958, p. 201.
- 177.- J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1540 (1954); 78, 1819 (1956).
- 178.- R. J. W. Le Fevre, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 3, 1 (1965).
- 179.- O. L. Brady y F. R. Cropper, *J. Chem. Soc.*, 507 (1950).
- 180.- R. G. Pearson, *J. Chem. Ed.*, 45, 581; 648 (1968).
- 181.- P. Van Berk, J. O. M. Van Langen, P. E. Verkade y B. M. Wepster *Rec. Trav. Chim.*, 75, 1137 (1956).
- 182.- W. Greizerstein, R. A. Bonelli y J. A. Brioux, *J. Am. Chem. Soc.*, , 84, 1026 (1962).

- 183.- C. M. Gramaccioli, R. Destro y M. Simonetta, *Acta Crystallogr.*, B24, 129 (1968).
- 184.- C. Faerman, G. Punte, N. S. Nudelman y A. Vitale, enviado al *J. Mol. Struct.*
- 185.- T. H. Goodwin, M. Prybylska y J. M. Robertson, *Acta Crystallogr.* 3, 279 (1950).
- 186.- J. F. Bunnett y J. Y. Bussett, *J. Org. Chem.*, 27, 2345 (1962).
- 187.- "International Critical Tables", National Research Council, Mc Graw Hill, New York, 1929, Vol. 6, pág. 89.
- 188.- L. E. Sutton, "Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions", The Chemical Soc., London, 1958, y Suplemento, London, 1965.
- 189.- V. Galasso, *Z. Naturforsch*, 284, 1951 (1973).
- 190.- a. T. F. Koetzle y G. J. B. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2074 (1976)
b. P. A. Luhan y A. T. Mc Phail, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 2006 (1972).
c. B. Ribar, D. Lazar, A. Kobor y G. Bernath, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1141 (1977).
- 191.- P. A. Lehmann y D. M. Mc Eachern B., *J. Mol. Struct.*, 7, 253 (1971).
- 192.- a. R. H. Contreras, D. G. de Kowalewaki y J. C. Facelli, *J. Mol. Struct.*, en prensa.
b. D. G. de Kowalewski, R. H. Contreras, A. R. Engelman, J. C. Facelli y J. C. Durán, *Org. Magnetic Resonance*, 17, 199 (1981)
c. P. S. Dewar, E. Ernstbrunner, J. R. Gilmore, M. Godfrey y J. Mellor, *Tetrahedron*, 30, 2455 (1974).

- d. G. M. Anderson, P. A. Kollman, L. N. Domelsmith y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2344 (1979).
- e. H. Konschin, H. Tylli y C. Grurdfelt-Forsius, *J. Mol. Struct.* 77, 51 (1981).
- 193.- a. T. Schaefer y K. Chum, *Can. J. Chem.*, 54, 2231 (1976).
b. T. Schaefer, H. D. Gesser y J. B. Rowbotham, *Can. J. Chem.*, 54, 2235 (1976).
- 194.- L. Radom, W. J. Hehre, J. A. Pople, G. L. Carlson y W. G. Fateley, *Chem. Comm.*, 308 (1972).
- 195.- V. Galasso, *Mol. Phys.*, 26, 81 (1973).
- 196.- H. F. Beer y D. T. Clark, *J. Fluorine Chem.*, 4, 181 (1974).
- 197.- H. Lund y J. Bjerrum, *Chem. Ber.*, 64, 210 (1931).
- 198.- K. Brand y K. W. Kranz, *J. Prakt. Chem.*, [2] , 115, 155 (1927).
- 199.- F. Swarts, *Chem. Zentralblatt*, [II], 760 (1913)
- 200.- "Handbook of Chemistry and Physics", R. C. Weast, Ed., 50 ma. ed., Cleveland, 1969, pág. C-424.
- 201.- M. Busch y F. Gebelein, *J. Prakt. Chem.*, [2] , 115, 107 (1927).
- 202.- H. Musso, *Chem. Ber.*, 95, 1711 (1962).
- 203.- F. A. Bovey, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Academic Press, New York, 1969; a: pág. 99; b: pág. 105.
- 204.- E. Zemova y S. Zeman, *J. Chromatogr.*, 154, 33 (1978).
- 205.- R. E. Parker y T. O. Read, *J. Chem Soc.*, 3149 (1962).
- 206.- R. Brasch y G. Freyss, *Chem Ber.*, 24, 1960 (1891).
- 207.- E. Schmidt y H. Fischer, *Chem. Ber.*, 53, 1534 (1920).
- 208.- M. O. De Vries, *Rec. Trav. Chim.*, 28, 284 (1909).
- 209.- M. D. Nair y R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3518 (1961).

- 210.- D. Schelz, M. Priester, *Helv. Chim. Acta*, 58, 317 (1975).
- 211.- J. Meisenheimer y E. Hesse, *Chem. Ber.*, 52, 1161 (1919).
- 212.- A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", Longman, 3ra. ed., London, 1972; a: pág. 578; b: pág. 190. c: pág. 191.
- 213.- E. Lellmann y E. Wurthner, *J. Liebig's Ann. Chem.*, 228, 240 (1885).
- 214.- H. H. Hodgson y J. Walker, *J. Chem Soc.*, 1620 (1933).
- 215.- V. Mraz, *Sb. Pr. Vyzk. Chem. Využití Ujdi, Dehta Ropy*, 7, 21 (1967). *Chem. Abstr.*, 68: 95436n. (1968).
- 216.- L. Spiegel, N. Munblit y H. Kaufmann, *Chem. Ber.*, 39, 3240 (1906).
- 217.- W. Staedel, *J. Liebig's Ann. Chem.*, 217, 56 (1883).
- 218.- M. Van Erp., *Rec. Trav. Chim.*, 29, 218 (1910).
- 219.- M. Kohn y H. Karlin, *Monatsh. Chem.*, 48, 617 (1927).
- 220.- D. Palleros, P. Mac Cormack y N. S. Nudelman, *Anales Asoc. Quím Arg.*, 70, 155 (1982).
- 221.- F. D. Gunstone y S. H. Tucker, *J. Appl. Chem.*, (London), 2, 204 (1952).
- 222.- C. Ingold y E. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1692 (1927).
- 223.- J. F. Bunnett, T. Kato y N. S. Nudelman, en "Fundamental Organic Chemistry Laboratory Manual", K. T. Finley y J. Wilson, Ed., Prentice Hall, New Jersey, 1975, p. 112.
- 224.- J. Pašek, J. Tyrpekl y M. Machova, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 31, 4118 (1966).

INDICE DE TABLAS

N°	Título	Pág.
1	Reacción de 2,4-dinitroanisol con piperidina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden.....	41
2	Valores de k_B y k_O para la reacción de SNA entre 2,4-dinitroanisol y piperidina en benceno	43
3	Reacción de 2,6-dinitroanisol con piperidina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden	46
4	Reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con N-metilpiperina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos.....	51
5	Reactividad relativa de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidina y N-metilpiperidina en benceno	52
6	Parámetros usados para el cálculo del efecto de campo en las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidina	54
7	Valores calculados y experimentales de $\log(k_{6-NO_2} / k_{4-NO_2})$ para las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidina y N-metilpiperidina	54
8	Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos	60
9	Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Constantes de velocidad de tercer orden	60
10	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos	63
11	Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden.....	81

INDICE DE TABLAS (Continuación)

N°	Título	Pág.
12	Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. Corrección por dilatación de las constantes de velocidad de segundo orden	83
13	Reacción de 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden	85
14	Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano. Constantes de velocidad de segundo orden....	86
15	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano. Constantes de velocidad de segundo orden....	88
16	Reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina y n-butilamina. Coeficientes de velocidad de la ec. 52.	94
17	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno-metanol a 45°C. Constantes de velocidad de segundo orden	100
18	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno-metanol a 45°C. Pendiente y ordenada al origen de la correlación $k_A / [CHA]$ vs. $[CHA]$	101
19	Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en benceno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos.....	106
20	Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Constantes de velocidad de segundo orden.....	108
21	Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina. Pendiente y ordenada al origen de la correlación $k_A / [o-An]$ vs. $[o-An]$	112
22	Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Pendiente y ordenada al origen de la correlación k_A vs. $[P]$	115

INDICE DE TABLAS (Continuación)

N°	Título	Pág.
23	Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Coeficientes de velocidad de la ec. 72.....	116
24	Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C a bajas [o-An]. Constantes de velocidad de segundo orden.....	117
25	Reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con o-anisidina en presencia de piridina en benceno a 60°C. Comparación de coeficientes de velocidad determinados a altas y bajas[o-An].....	118
26	Reacciones de 4-R- y 6-R-2-nitroanisol con ciclohexilamina y piperidina puras a 30°C. Constantes de velocidad de primer orden.....	129
27	Parámetros usados para el cálculo del efecto de campo en las reacciones de 6-bromo y 4-bromo-2-nitroanisol con piperidina.....	138
28	Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 2,4-dinitroanisol según los métodos INDO y CNDO/2	143
29	Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 4-metil-2-nitroanisol según los métodos INDO y CNDO/2	143
30	Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 4-bromo-2-nitroanisol según el método CNDO/3R	144
31	Cargas atómicas netas de 4-R-2-nitroanisol en conformación AI	145
32	Energías y momentos dipolares de diferentes conformaciones del 2,6-dinitroanisol según el método INDO.....	151

INDICE DE TABLAS (Continuación)

N°	Título	Pág.
33	Energías, momentos dipolares y distancias entre hidrógenos de diferentes conformaciones del 6-metil-2-nitroanisol según el método INDO.....	152
34	Energías, momentos dipolares y distancias interatómicas de diferentes conformaciones del 6-bromo-2-nitroanisol según el método CNDO/3R	153
35	Propiedades espectroscópicas en la zona U.V.-visible reactivos y productos	190-1
36	Absorbancia del sistema 2,4-dinitrofenol/piperidina a distintas concentraciones de piperidina en benceno	192
37	Absorbancia del sistema 2,6-dinitrofenol/piperidina a distintas concentraciones de piperidina en benceno	193
38	Determinación espectrofotométrica de la constante K_C para el sistema 2,4-dinitrofenol/piperidina en benceno a 22°C.....	194
39	Determinación espectrofotométrica de la constante K_C para el sistema 2,6-dinitrofenol/piperidina en benceno a 22°C.....	195
40	Experiencia N°17: 2,4-dinitroanisol con piperidina en benceno a 80°C.....	201
41	Experiencia N°47: 2,6-dinitroanisol con piperidina en benceno a 35°C.....	203
42	Experiencia N°220: 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno a 45°C.....	205
43	Experiencia N°37: 2,6-dinitroanisol con N-metilpiperidina en benceno a 60°C.....	206

INDICE DE TABLAS (Continuación)

N°	Título	Pág.
44	Experiencia N°130: 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano a 60°C.....	207
45	Experiencia N°164: 2,4-dinitrofluorbenzoceno con o-anisidina en benceno a 50°C.....	208
46	Experiencia N°247: 6-metil-2-nitroanisol con ciclohexilamina a 30°C	210
47	Longitudes de onda a las que fueron seguidas las cinéticas de 4-R- y 6-R-2-nitroanisol con ciclohexilamina y piperidina por el procedimiento F.....	210
48	Procedimientos empleados para los estudios cinéticos y longitudes de onda (nm) a las que fueron efectuados	211
49	Caracterización por c.g.l. de sustrato, productos y patrón interno de la reacción de 4-bromo-2-nitroanisol con ciclohexilamina en benceno	214
50	Experiencia N°126: 4-bromo-2-nitroanisol con ciclohexilamina en benceno a 100°C.....	215

INDICE DE FIGURAS

N°	Título	Pág.
1	Reacción de 2,4-dinitrofenil-fenil-éter con piperidina en dioxano-agua a 29°C Ref.43	10
2	Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer	24
3	Regla del "no cruce"	31
4	Parámetros geométricos del 2,6-dinitroanisol para el cálculo del efecto de campo	53
5	Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. k_A vs. $[CHA]$	59
6	Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. $k_A/[CHA]$ vs. $[CHA]$	61
7	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno a 27°C. k_A vs. $[CHA]$	64
8	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno. $k_A/[CHA]$ vs. $[CHA]$	64
9	Reacciones de 1-flúor-4-nitronaftaleno con n-butilamina en benceno a 25°C (A), ref. 50 y 2,4-dinitrofluorbenceno con p-anisidina en benceno a 25°C (B) ref. 51	66
10	Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. $k_A/[BA]$ vs. $[BA]$	80
11	Reacción de 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno. $k_A/[BA]$ vs. $[BA]$	80
12	Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano. $k_A/[CHA]$ vs. $[CHA]$	87
13	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano. $k_A/[CHA]$ vs. $[CHA]$	87

INDICE DE FIGURAS (Continuación)

N°	Título	Pág.
14	Reacción de 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno a 45°C. k_A vs. $[BA]$ (a bajas $[BA]$).....	91
15	Reacción de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano a 80°C. Gráfico de inversión	93
16	Reacción de 2,4-dinitroanisol con n-butilamina en benceno a 80°C. Gráfico de inversión	93
17	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en mezclas de benceno-metanol a 45°C. k_A vs. $[CHA]$..	99
18	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en mezclas de benceno-metanol a 45°C. $k_A/[CHA]$ vs. $[CHA]$	102
19	Reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en metanol a 45°C. k_A vs. $[CHA]$	102
20	Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno. k_A vs. $[o-An]$, para diferentes concentraciones de piridina a 60°C	107
21	Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno. $k_A/[o-An]$ vs. $[o-An]$	107
22	Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno a 60°C. k_A vs. $[P]$	110
23	Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina en benceno en presencia de piridina a 60°C. k''/k_{-4} vs. $[o-An]$	110
24	Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con morfolina en benceno en presencia de piridina a 25°C. k_A vs. $[P]$, ref. 46.	121
25	Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con morfolina en benceno en presencia de piridina a 25°C. $k_A - k_M/[P]$ vs. $[P]$, ref. 46	121

INDICE DE FIGURAS (Continuación)

N°	Título	Pág.
26	Estructura del 2,4,6-trinitrofenetol determinada por Rayos X, ref. 183	133
27	Conformaciones de 6-R-2-nitroanisoles	135
28	Geometría para el ataque nucleofílico en las reacciones del tipo S_N2 sobre 6-R-2-nitroanisoles.....	136
29	Conformaciones de 4-R-2-nitroanisoles	142
30	Conformaciones de 2,6-dinitroanisol y 6-metil-2-nitroanisol.....	147
31	Conformaciones y cargas atómicas netas de 6-bromo-2-nitroanisol	148
32	Conformaciones de 2-metoxitri fluoropiperazina, ref. 196.....	151
33	Espectros U.V.-visible del sistema 2,4-dinitrofenol/piperidina para distintas concentraciones de piperidina en benceno	196
34	Espectros U.V.-visible del sistema 6-metil-2-nitrofenol/piperidina para distintas concentraciones de piperidina en benceno	196
35	c.g.l. de la mezcla de reacción de 4-bromo-2-nitroanisol con ciclohexilamina (0,570 M) en benceno a 100°C (83 días).....	216
36	c.g.l. de una solución de ciclohexilamina (0,570 M) en benceno calentada a 100°C durante 120 días	216

INDICE DE COMPUESTOS

- 1.... 2,4-dinitroanisol
- 2.... N-(2,4-dinitrofenil)piperidina
- 3.... 2,4-dinitrofenol
- 4.... 2,4-dinitrofenóxido de piperidonio
- 5.... 2,6-dinitroanisol
- 6.... N-(2,6-dinitrofenil)piperidina
- 7.... 2,6-dinitrofenol
- 8.... N-(2,4-dinitrofenil)ciclohexilamina
- 9.... N-(2,6-dinitrofenil)ciclohexilamina
- 10.... 2,4-dinitrofluorbenceno
- 11.... N-(2,4-dinitrofenil)n-butilamina
- 12.... N-(2,6-dinitrofenil)n-butilamina
- 13.... N-(2,4-dinitrofenil)2-metoxianilina
- 14.... 6-metil-2-nitroanisol
- 15.... 6-bromo-2-nitroanisol
- 16.... 4-metil-2-nitroanisol
- 17.... 4-bromo-2-nitroanisol
- 18.... 4-metil-2-nitrofenol
- 19.... N-(4-metil-2-nitrofenil)piperidina
- 20.... N-(4-metil-2-nitrofenil)ciclohexilamina
- 21.... 6-metil-2-nitrofenol
- 22.... N-(6-metil-2-nitrofenil)ciclohexilamina
- 23.... N-(6-metil-2-nitrofenil)piperidina
- 24.... 4-bromo-2-nitrofenol
- 25.... N-(4-bromo-2-nitrofenil)piperidina
- 26.... N-(4-bromo-2-nitrofenil)ciclohexilamina
- 27.... 6-bromo-2-nitrofenol
- 28.... N-(6-bromo-2-nitrofenil)piperidina
- 29.... N-(6-bromo-2-nitrofenil)ciclohexilamina
- 30.... 2,6-dinitrofenóxido de piperidonio

RESUMEN

El mecanismo de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NA) entre sustratos activados y aminas en solventes apróticos no polares, no ha sido, hasta el momento, debidamente elucidado. Poca atención ha merecido, también, la influencia ejercida por grupos voluminosos vecinos al centro de reacción.

Con el doble propósito de investigar a) *el mecanismo de estas reacciones en solventes de baja constante dieléctrica* y b) *el efecto ejercido por sustituyentes con considerables requerimientos estéricos (-NO₂; -Br; -CH₃) próximos al centro de reacción*, se han estudiado en la presente Tesis, las reacciones de 4-R- y 6-R-2-nitroanisoles con diversas aminas tales como: ciclohexilamina, n-butilamina, piperidina y N-metilpiperidina en benceno y/o ciclohexano.

La elección de estos sustratos se basó en la característica de nucleófilo pobre del grupo metoxilo, muy poco estudiado además, en solventes no polares. Los nitrofenil-alquil-éteres son particularmente adecuados para investigar la catálisis básica por el nucleófilo en las reacciones de S_NA, ya que usualmente en las reacciones de estos compuestos la ruptura del complejo intermediario es el paso determinante de la velocidad.

Estas reacciones, sin embargo, no son tan simples debido a un proceso lateral de sustitución nucleofílica alifática (S_N2) por el cual se rompe la unión O-metilo de los éteres, lo que conduce a la formación de los fenoles correspondientes. Los sistemas estudiados, son, por lo tanto, apropiados para investigar *la competencia entre las reacciones de S_NA y S_N2*.

En la presente Tesis se realizó el estudio cinético de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con piperidina en benceno a diferentes temperaturas y varias concentraciones de la amina, a fin de determinar la importancia del paso base catalizado en la descomposición del compuesto intermediario, como así también, la influencia ejercida por los grupos nitro operando desde las posiciones *orto*.

En la reacción de 2,4-dinitroanisol con piperidina en benceno, los procesos de S_NA y S_N2 ocurren con velocidades semejantes, siendo la reacción de S_NA acelerada suavemente por la amina, lo cual encuadra dentro de los casos de *pequeñas aceleraciones* descriptos por Bunnett. En la reacción de 2,6-dinitroanisol con piperidina, en cambio, hemos observado en todos los casos que la demetilación es entre 5 y 20 veces más rápida que la reacción de S_NA. La velocidad del proceso de S_NA para el 2,6-dinitroanisol es alrededor de 10 veces mayor que para el 2,4-dinitroanisol, lo que es interpretado en términos de un *aumento de velocidad del paso no catalizado*, k_2 (ec. 2).

Si bien es interesante la mayor reactividad del 2,6- frente al 2,4-dinitroanisol para la S_NA, más notorio es el aumento en las velocidades de S_N2. Las mediciones cinéticas permiten establecer que las velocidades de demetilación para el isómero 2,6- son 1000 y 300 veces más rápidas, con piperidina y N-metilpiperidina, respectivamente, que las del 2,4-dinitroanisol. Para explicar este fenómeno se ha calculado el *efecto de campo* ejercido por el grupo nitro desde la posición *orto*.

El cálculo de las temperaturas isocinéticas permite concluir que el proceso de sustitución nucleofílica aromática estará favoreci-

do frente al de sustitución alifática, a más bajas temperaturas y a mayores concentraciones de la amina. Esta es una generalización sumamente útil que permite el control de ambos procesos al planear la síntesis de los productos de SNA a partir de los respectivos anisoles.

Por otro lado, trabajando con aminas primarias, los productos de demetilación se detectaron sólo a baja concentración de amina ($<0,1$ M), esto es consecuencia de la notable aceleración de las reacciones de SNA al aumentar la concentración de aquella. Al estudiar las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en benceno hemos encontrado, sorprendentemente, una relación cuadrática, entre la constante de velocidad de segundo orden, k_A , y la concentración de base como se muestra en las fig. 5 y 7. Este comportamiento anómalo es irreconciliable con el mecanismo conocido hasta el momento para las reacciones de SNA. Trabajos previos de otros investigadores muestran un comportamiento similar, siempre en solventes apróticos no polares como benceno, tolueno e isooctano. Estos resultados no fueron interpretados mecanísticamente y el apartamiento del comportamiento esperado fue atribuido a un efecto inespecífico del solvente.

Sin embargo, si se divide cada constante de velocidad de segundo orden por la concentración de amina, y los cocientes se grafican en función de esta última se observa una dependencia lineal (fig. 6 y 8). Esto indica que se trata de cinéticas de tercer orden respecto de la concentración de la amina.

En 1981, Banjoko publicó resultados similares trabajando con 2,4,6-trinitrofenil-fenil-éter y anilina en benceno, y los explicó haciendo intervenir una tercera molécula de amina en el paso base cata-

lizado. Su mecanismo, y las ec. cinéticas derivadas de él, no se ajustan, sin embargo, a nuestros resultados, ya que como puede observarse en las figuras 6; 10 y 12 para las reacciones desarrolladas a 60°C, se obtiene una meseta para altas concentraciones de la amina, lo cual no es predecible por el mecanismo mencionado. Estas y otras evidencias discutidas en la presente Tesis descartan el mecanismo propuesto por Banjoko.

Es sabido que en solventes de baja constante dieléctrica, tanto las aminas alifáticas como aromáticas, se encuentran parcialmente autoasociadas formando *dímeros*. En el Esquema 5 proponemos un mecanismo para las reacciones de SNA donde el *dímero de la amina compete con el monómero* para llevar a cabo el ataque nucleofílico. Este mecanismo conduce a ecuaciones cinéticas que se ajustan a las expresiones de velocidad halladas experimentalmente, en la presente Tesis y en otros trabajos de la literatura. A fin de investigar la generalidad del mecanismo propuesto se estudiaron otras reacciones de SNA en donde se varió: el sustrato, el nucleófilo y el solvente.

Se realizó el estudio cinético de las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con n-butilamina en benceno, hallándose resultados que se encuadran dentro del esquema propuesto (fig. 10 y 11). Además, en la reacción de 2,4-dinitroanisol se encontró que la *velocidad de reacción disminuye al aumentar la temperatura*. Este poco común efecto inverso de la temperatura halla su explicación en el mecanismo propuesto, ya que la autoasociación de las aminas decrece con el aumento de la temperatura. Un efecto inverso similar se detectó en las reacciones de ambos dinitroanisoles con ciclohexilamina en ciclohexano (fig. 12 y 13).

Según lo determinado por Bernasconi y Zollinger, la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con p-anisidina en benceno no se ajusta al mecanismo clásico; esto fue interpretado nuevamente en términos de un efecto del medio. La misma, sin embargo, responde al mecanismo propuesto vía el dímero. Se estudió entonces, la reacción de este sustrato con o-anisidina en benceno, a fin de comparar los resultados con los hallados por Bernasconi. En todos los casos se ha hallado que la reacción es de tercer orden respecto de la concentración de o-anisidina. (fig. 20 y 21)

El efecto del agregado de una segunda especie básica catalizadora, tal como la piridina, tampoco se ajusta al mecanismo conocido, para la mencionada reacción con p-anisidina. De acuerdo con este mecanismo la pendiente de la correlación lineal k_A vs. la concentración de piridina, $[P]$, debe ser independiente de la concentración de anisidina; no obstante, se encontró que ésta aumentaba al aumentar la concentración de la amina primaria, pero este resultado no fue interpretado por sus autores en términos mecanísticos. En la presente Tesis se estudió también el agregado de piridina en la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con o-anisidina con el objeto de demostrar que existe una *relación lineal* entre la pendiente de la correlación k_A vs. $[P]$ y la concentración de o-anisidina, tal como lo predice el mecanismo del Esquema 6, donde se hace intervenir al *dímero mixto* entre ambas aminas como tercera especie nucleofílica. La fig. 23 muestra que existe la dependencia mencionada.

Experiencias previas desarrolladas en nuestro laboratorio (J. Chem.Soc. Perkin Trans. II, 1256 (1976)) indicaban que la reacción de

2,4-dinitroanisol y ciclohexilamina en metanol no estaba catalizada por la amina. Resultado que es muy diferente al descrito aquí, trabajando en benceno. Por lo tanto, resultó de gran interés estudiar el comportamiento de este tipo de sistemas en mezclas de benceno-metanol. Si se admite la hipótesis de la intervención del dímero en benceno y que en metanol opera el mecanismo clásico, en mezclas variables de benceno-metanol debe observarse alguna manifestación del cambio de mecanismo, si éste verdaderamente ocurre.

En la reacción de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina se observó un *pronunciado descenso* de la velocidad de reacción por el agregado de pequeñas cantidades de metanol. Esto está de acuerdo con la disminución en la concentración del dímero de la amina, (la asociación de las moléculas de amina con el metanol es un proceso más favorecido, como se ha probado termodinámica y teóricamente). Luego la velocidad aumenta al aumentar la proporción de metanol siendo el nucleófilo, en esas condiciones, el monómero de la amina.

Los efectos de los grupos vecinos al centro de reacción en la SNA han sido objeto sólo de unos pocos estudios sistemáticos. En la presente Tesis se discuten los factores que afectan las velocidades y mecanismos de reacción encuadrados dentro de los llamados *efectos orto* o *efectos de proximidad*.

Las reacciones de 4-R- y 6-R-2-nitroanisoles ($R = -CH_3$; $-Br$) con piperidina y ciclohexilamina son sumamente lentas para hacer un estudio sistemático de catálisis básica. Se investigó, en consecuencia, la diferencia de reactividad de estos sustratos trabajando en soluciones de las aminas puras. Las reacciones con ciclohexilamina condu

