

Tesis de Posgrado

Efectos polares de sustituyentes en la reacción de 4-R y 5-R-2-Nitroclorobencenos con la piperidina en benceno

Bonelli, Roberto Adolfo

1959

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:

Bonelli, Roberto Adolfo. (1959). Efectos polares de sustituyentes en la reacción de 4-R y 5-R-2-Nitroclorobencenos con la piperidina en benceno. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1022_Bonelli.pdf

Cita tipo Chicago:

Bonelli, Roberto Adolfo. "Efectos polares de sustituyentes en la reacción de 4-R y 5-R-2-Nitroclorobencenos con la piperidina en benceno". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1959.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1022_Bonelli.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

EFFECTOS POLARES DE SUSTITUYENTES EN LA REACCION DE
4-R y 5-R-2-NITROCLOROBENCENOS DON LA PIPERIDINA
EN BENCENO

Resumen reglamentario de la Tesis presentada por Roberto Adolfo Bonelli para optar al título de Doctor en Química en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad Nacional de Buenos Aires; Buenos Aires, 1959.-

Padrino de tesis: Dr. Jorge A. Brioux

Se midieron las velocidades específicas a 100°, 75° y 45° de la reacción de 4-R y 5-R-2-nitroclorobencenos con la piperidina en benceno para los sustituyentes ciano, fenilazo, metilo, metoxilo, etoxilo, cloro, carboxilo y amino.-

Se ha podido estudiar así uno de los factores determinantes de la reactividad de los halogenuros aromáticos en la sustitución nucleofílica bimolecular, empleando un reactivo nucleófilo muy activo, la piperidina, en un solvente no polar, el benceno.-

El cálculo de las velocidades relativas ($k_2 R / k_2 H$) dió dentro del campo de temperatura 45°-100° para los sustituyentes estudiados en el siguiente orden de influencia:
p-CN > p-C₆H₅-N₂ > p-Cl > p-CO₂H > m-Cl > m-OCH₃ > m-OC₂H₅ > p-C₆H₅
m-C₆H₅ > m-NH₂ > m-CH₃ > p-OCH₃ > p-CH₃ > p-OC₂H₅ > p-NH₂

Las diferencias de reactividad del halógeno en los diferentes compuestos estudiados se atribuyen a los efectos polares totales del sustituyente en posición meta, o para, respecto del punto de sustitución (efectos inductivos, mesoméricos e hiperconjugativos) y se suponen libres de influencias estéricas primarias-sobre el punto de sustitución - o secundarias - sobre otros sustituyentes eventualmente presentes.-

Res de Tesis: 1022

La introducción de grupos repulsores de electrones baja en general la reactividad del halógeno no permitiendo mediciones precisas. La dificultad ha sido resuelta estudiando el efecto de grupos activantes y desactivantes en un sistema ya activado en el cual se supone constante la influencia del grupo activante. En el presente estudio se ha empleado a tal efecto un nitrogrupo colocado en posición orto al punto de sustitución.-

En la introducción bibliográfica general se mencionan los trabajos de otros investigadores relacionados con el estudio de la sustitución nucleofílica aromática activada.-

Los resultados obtenidos concuerdan en términos generales en dirección y magnitud a pesar de diferencias en los reactivos y solventes empleados en los otros trabajos.-

El cálculo de los parámetros de la ecuación de Arrhenius para la reacción estudiada señala la mayor influencia general del factor de energía sobre la velocidad de reacción de los compuestos estudiados. El factor de probabilidad es aproximadamente constante.-

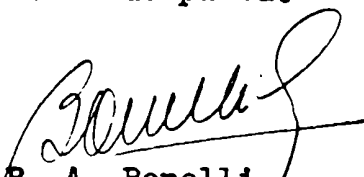
El análisis de los resultados obtenidos mediante la aplicación de la ecuación de Hammett revela que son aplicables las constantes σ de Hammett basadas en los efectos polares de los sustituyentes sobre la ionización de los ácidos benzoicos meta o para mono-sustituídos. No es necesario aplicar las constantes σ^- o σ^+ especiales señaladas por Brown y Okamoto resultado que es particularmente significativo en la serie de los 5-R-2-nitrohalógenobencenos. Esta serie está libre de efectos estéricos debidos al sustituyente pero existe una posible interacción por resonancia, entre R y el nitrogrupo activante que están en posición para uno con respecto al otro (conjugación cruzada). El resultado obtenido con el conjunto

de sustituyentes R empleados cuyos efectos polares totales son muy variables en tipo, magnitud y sentido, revelan que en las sustituciones nucleofílicas de los 5-R-2-nitroclorobencenos la conjugación cruzada señalada, y el posible efecto estérico secundario del nitrogrupo activante sobre el carbono sustituido, son efectos poco importantes.-

Los valores, altos y positivos, de la constante ρ obtenidos $\rho = +3,96$ a 75° y $\rho = +3,80$ a 45° , revelan la sensibilidad de la reacción a los efectos electrónicos de los sustituyentes. Valores de ρ superiores a 3,5, han sido observados por varios investigadores en otras sustituciones nucleofílicas aromáticas activadas y son característicos de las mismas.-

Los halógenonitrobencenos sustituidos empleados en el presente trabajo fueron sintetizados mediante métodos generales citados en la literatura química. El 4-cloro-3-nitrodifenilo empleado es una especie química no descripta previamente.-

Se empleó la técnica de tubos cerrados y el halógeno aromático liberado como ión halogenuro se tituló potenciométricamente con solución de nitrato de plata.



R. A. Bonelli

Buenos Aires, noviembre de 1959.

✓

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Doctorado en Ciencias Químicas
(Orientación Química Biológica)

Efectos polares de sustituyentes en la
reacción de 4-R y 5-R-2-Nitr. cloroben-
zenos con la piperidina en benceno

Tesis presentada por Roberto Adolfo Bonelli para optar al
título de Doctor en Química

Buenos Aires

1959

A mi madre.

A mi esposa e hijos

Agradezco al Dr. Venancio Deulofeu sus generosos y valiosos consejos y al interés con que siguió el desarrollo del presente trabajo.-

Reconozco al Dr. Jorge A. Brieux la constante dedicación dispensada y cuyos detalles configuran un enaltecido padrinazgo.-

Deseo expresar mi reconocimiento a los docentes e investigadores del Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad y a su personal técnico por la colaboración que de ellos he recibido.-

AGRADECIMIENTO

Se agradece las generosas donaciones a continuación mencionadas, que han posibilitado la ejecución de este trabajo:

CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS:

Subsidio de m\$n 10.000.-

ATANOR S.A.: Subsidio para la compra de reactivos orgánicos.-

DUPERIAL S.A.: Acidos nítrico y sulfúrico fumantes.-

SQUIBB & SONS ARG. S.A.: Diversos intermediarios orgánicos y catalizadores.-

DIRECCION GENERAL DE FABRICACIONES MILITARES: Benceno y tolueno de síntesis.-

PRODUCTOS QUIMICOS CIBA S.A.: Diversos intermediarios orgánicos.-

HULYTECO S.A.: Una heladera para conservar hielo seco.-

VIPLASTIC S.A.: Dicloroetileno.-

S.Q.I. S.R.L.: Sulfato de metilo.-

INTRODUCCION

(Resumen bibliográfico)

En la sustitución nucleofílica bimolecular de halogenuros aromáticos se han estudiado preferentemente tres factores determinantes de la reactividad: los efectos polares y estéricos de los sustituyentes; el halógeno sustituido y los reactivos nucleofílicos. Simultáneamente se han estudiado los mecanismos en la sustitución simple y en la sustitución activada.-

Los trabajos cuantitativos iniciales del grupo de químicos holandeses -Lulofs (98), Holleman y colaboradores (83), Steger (129) (130), de Craw (52) y de Rheinlander (121) han sido considerablemente ampliados en los últimos años y resumidos por Bunnett y Zahler (39) y por Bunnett (29). Resúmenes parciales han sido publicados por Miller (104), por Hammond y Hawthorne (69), por Keistjanson y Winkler (95) y por Kalberer (93).-

En el presente trabajo se han estudiado los efectos polares de diversos sustituyentes en una sustitución nucleofílica aromática activada, determinando las velocidades específicas de la reacción de 4-R y 5-R-2-nitroclorobenzenos con la piperidina en benceno y calculando los respectivos parámetros de la ecuación de Arrhenius.-

Se considera que el efecto del sustituyente R está libre, en ambas series de compuestos de efectos estéricos y que es constante la acción polar y estérica del nitro-

grupo en posición orto al átomo de carbono sustituido.-

La influencia de los sustituyentes del núcleo aromático sobre las sustituciones nucleofílicas ha sido estudiada repetidas veces. El efecto activante del nitrogrupo colocado en las posiciones orto y para con respecto al halógeno fué ya señalado por Pisani (115) en 1894 al observar la reactividad del cloro en el cloruro de picrilo, y por Clemm (48) quien demostró que la misma aumentaba gradualmente con la acumulación de nitrogrupos en dichas posiciones.-

El efecto relativo de un sustituyente desde una misma posición en distintas reacciones de sustitución nucleofílica es aproximadamente constante y está determinado principalmente por la capacidad limitada del núcleo aromático para transmitir efectos electrónicos desde la posición del sustituyente al punto de sustitución. Estos efectos son aproximadamente independientes del halógeno desplazado, como puede observarse en la relación de velocidades específicas de las reacciones con metilato de sodio en metanol a 202° determinadas por Liveris y Miller (97)

$$k - p - \text{cloronitrobenzeno} / k^o \text{ clorobenceno} \approx 10^6 \\ 202^\circ \quad 202^\circ$$

$$k - p - \text{flornitrobenzeno} / k \text{ fluorbenzeno} = 1,3 \times 10^6 \\ 202^\circ \quad 202^\circ$$

El efecto activante del grupo trietilamonio en la sustitución del cloro y del bromo en 4 - R - 2 - nitrohalógenobenzenos ($R = \overset{+}{N} (CH_3)_3$; halógeno = cloro o bromo) con metilato de sodio en metanol confirma que el efecto del constituyente es aproximadamente independiente de la naturaleza del halógeno desplazado. (Daly, Kruger y Miller (51))

$$\frac{k_2 \text{ 4-N (CH}_3)_3\text{-2-NO}_2 \text{ clorobenceno (50.0\%)}}{k_2 \text{ 2-NO}_2\text{-clorobenceno (50.0\%)}} = \frac{5,36 \times 10^{-2}}{2,52 \times 10^{-6}} = 2,1 \times 10^4$$

$$\frac{k_2 \text{ 4-N (CH}_3)_3 \text{ bromobenceno (0\%)}}{k_2 \text{ 2-NO}_2\text{-bromobenceno (0\%)}} = \frac{1,34}{0,000114} = 1,2 \times 10^4$$

El efecto activante de otros grupos resultante de su capacidad de atraer electrones, ha sido estudiado en varias sustituciones nucleofílicas aromáticas.-

Bunnett y Levitt (34) encontraron que los sustituyentes por ellos estudiados activan en el orden $\text{NO}_2 \gg \text{CH}_3\text{SO}_2 > \text{CN} > \text{CH}_3\text{CO} > \text{H}$ en la reacción de bromobencenos para-sustituídos con la piperidina en benceno a 99°.-

Badger, Cook y Vidal (2) en un estudio similar sobre la influencia de sustituyentes desde la posición para en el orto-clorobromobenceno en la reacción con la piperidina en benceno obtuvieron midiendo el porcentaje de intercambio de halógeno en condiciones determinadas, la secuencia: $\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N} > \text{NH}_2$.

Las reacciones de sustitución nucleofílica del halógeno en halógenobencenos, halógenovinilos y halógenocetilenos son por su lentitud, poco adecuadas para el estudio cuantitativo; y para el estudio sistemático del efecto sustituyente; ver por ejemplo (95) (8) (108) (100).-

El clorobenceno intercamia en 48 horas a 165° menos del 1% de su halógeno con la piperidina (8).-

Miller y colaboradores encontraron que el clorobenceno y el fluorobenceno reaccionan con el metilato de sodio en metanol a 202°,5 con velocidades específicas del orden de 10^{-6} y 3×10^{-5} respectivamente (16) (97).-

Bunnett y Brotherton (31) (30) han estudiado las

reacciones de los halógenobencenos y halógenonaftalenos con la piperidina y el aniduro de sodio.-

En las reacciones de intercambio de halógenos se ha observado que el bromobenceno (65) (131) y el yodobenceno (102) no intercambian su halógeno con ión bromuro y yoduro respectivamente a 100° en etanol.-

Ufintsev y Malafeeva (134), en trabajos sólo conocidos por su resumen, encontraron que el bromobenceno se reacciona con la piperidina a 150° y que a 200° sólo intercambia a 0,5% del halógeno en una hora.-

La introducción de grupos repulsivos de electrones baja aún más la reactividad. La dificultad ha sido resuelta estudiando el efecto de grupos activantes y desactivantes sobre un sistema de referencia ya activado en el que se supone constante la influencia del grupo activante.-

Las series de los orto- y para-nitrohalógenobencenos (27) e naftaleno (135); los 2-4- y 2-6-dinitrohalógenobencenos, los orto- y para-bromobenzonitrilos el 3-nitrofluorobenceno, etc. han sido empleadas.-

La serie de los para-nitrohalógenobencenos presenta una complicación estérica; el sustituyente queda en posición vecina al punto de sustitución e al grupo activante.-

Se ha preferido estudiar la serie de los 4-*R*-2-nitrohalógenobencenos en la cual las diferencias de reactividad del halógeno se atribuyen a los efectos polares del sustituyente y se suponen libres de influencias estéricas (9) (7) (32) (36) (38) (105) (55) (73) (106) (57). La serie de los 5-*R*-2-nitrohalógenobencenos está también libre de efectos estéricos debidos al sustituyente pero existe una posible interacción por resonancia entre *R* y el nitrogrupo activante que están en posición para- uno con respecto al otro

(conjugación cruzada). El estudio de la importancia relativa de esta interacción en las sustituciones nucleofílicas de los 5-R-2-nitroclorobencenos constituye uno de los objetos del presente trabajo.-

Posiblemente por la razón mencionada, así como por la mayor dificultad de síntesis, la serie de los 5-R-2-nitrohalógenobencenos ha sido muy poco estudiada. El trabajo de Bevan, Fayita y Hirst (12) es uno de los pocos estudios de la influencia de sustituyentes desde la posición meta en una sustitución nucleofílica aromática activada refiriéndose a la reacción de los 5- alquil - 3 - fluornitrobenzenos con metilato de sodio en metanol.-

Berliner y Monack (7) en la reacción de los 4-R-2-nitrobromobencenos con piperidina en exceso y actuando simultáneamente como reactivo y como solvente (reacciones pseudomonomoleculares con cinética de primer orden) observaron el siguiente orden de reactividades: $\text{NO}_2 > \text{Br} > \text{Cl} > \text{I} > \text{CO}_2\text{H}(\text{CO}_2)$ $\text{H} > \text{F} > \text{ter-C}(\text{CH}_3)_3 > \text{CH}_3 > \text{OCH}_3 > \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{N}(\text{CH}_3)_2 > \text{OH} > \text{NH}_2$ que corresponden al esperado en base a los efectos electrónicos de los sustituyentes.-

Bunnett y colaboradores (32) (36) determinaron las constantes de velocidad de reacción de varios 4-R-2-nitroclorobencenos con metilato de sodio en metanol. El orden de poder activante observado es $\text{NO}_2 > \text{CH}_3\text{SO}_2 > (\text{CH}_3)_3\overset{+}{\text{N}} > \text{CH}_3\text{CO}$ Cl H en esta secuencia es particularmente interesante la posición relativa del sustituyente $\text{N}(\text{CH}_3)_3$. Estos mismos autores han también determinado para la misma reacción la secuencia parcial: $\text{CH}_3\text{CO} > \text{CF}_3 > \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}$.-

Miller y colaboradores (55) (106) (73) determinaron las velocidades específicas de la reacción de varios 4-R-2-nitroclorobencenos con el metilato de sodio en meta-

nol.-

Los sustituyentes por ellos seleccionados en el primer trabajo presentan efectos inductivos opuestos, destacándose el efecto activante intenso del grupo trifluorometilo y la influencia del metóxilo a través de un metileno en el sustituyente para que el sustituyente tenga un ligero efecto activante.-

Al publicar el trabajo completo estos autores agregaron los compuestos R=H, CH₃ y CF₃ de la serie de los 4-nitro-2-R-clorobencenos confirmando también para esta serie el efecto ligeramente desactivante del grupo trifluorometilo desde la posición orto al punto de sustitución (74).

Es interesante señalar que mientras el 4-cloro-3-nitrotolueno y el 2-cloro-5-nitrotolueno reaccionan con el metilato de sodio a 100° con velocidad medible, y comparable a la de los respectivos compuestos de referencia (74); estos mismos compuestos reaccionan con la piperidina con reactividad relativa muy diferente (23) (24).-

El efecto activante en la sustitución nucleofila activada de sustituyentes del tipo -CX=O(CO₂, CO.NH₂, COCH₃, COC₆H₅, CH=O) y C≡N no concuerdan totalmente con los efectos electrónicos predichos por la teoría de Ingold (90) en las reacciones de los 4-R-2-nitroclorobencenos (106) y 2-R-4-nitroclorobencenos (110) con dichos sustituyentes y el metilato de sodio en metanol.-

En el rango de temperaturas 0-100° el orden desde la posición para es COC₆H₅ > COCH₃ > CO₂CH₃ > CONH₂ > CO₂, quedando los grupos aldehído y ciano fuera del orden predicho por la teoría.-

En la serie de los 2-R-4-nitroclorobencenos con los mismos sustituyentes se observó el orden CONHC₆H₅ > CONH₂ >

$\text{COCH}_3 > \text{CO}_2\text{CH}_3 > \text{COC}_6\text{H}_5 > \text{H} > \text{CO}_2^-$ que nos es estrictamente comparable con el observado en la serie anterior. Las relaciones $k_{p-R} : k_{p-H}$ y $k_{o-R} : k_{o-H}$ revelan en primera aproximación la dirección y magnitud de los respectivos "efecto orto", el cual es acelerativo para el grupo CO.NH_2 .

El grupo COC_6H_5 presenta el efecto orto de mayor magnitud. Miller y colaboradores no han encontrado relación alguna entre los tamaños de estos sustituyentes y su efecto orto. La magnitud y dirección de este efecto para cada sustituyente dependen de una relación de varios factores.

Los efectos polares en la sustitución nucleofílica aromática de los halógenos desde la posición para ha sido determinada por distintos investigadores (7) (73) (9) en 4-R-2-nitrohalógenobencenos. Heppolette y Miller (73) confirmaron en la reacción con el metilato de sodio en metanol que estos sustituyentes son débilmente activantes con respecto al hidrógeno. El orden observado es $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F} \cong \text{H}$.

La reacción de los orto-fluornitrobencenos para-sustituídos con el etilato de sodio en etanol absoluto fué estudiada por Bevan (9) para los sustituyentes $\text{NH}_2, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ y NO_2 .

Los resultados demostraron que los halógenos activan con respecto al hidrógeno la sustitución nucleofílica del halógeno desde la posición para observándose el orden de sus respectivos efectos mesoméricos $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ según fueron determinados por Baker y Hopkins en el equilibrio benzaldehído-cianhidrina (4).

Eliel y Nelson (57) midieron las velocidades espe

eficaces de la reacción con el metilato de sodio en metanol del ácido 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfónico, su N-N dietilamida y su amida.-

Bannett y Snipes han estudiado comparativamente la reacción de algunos 4-R-2-nitroclorobencenos (R=H, Cl y CF_3) con el tiosulfato de sodio en un trabajo relacionado con la ecuación de Hammett.-

Bevan y colaboradores al estudiar la reacción de los 4-, 5- y 6- metil y terbutil-3- nitrofluorobencenos con el metilato de sodio en metanol aplicaron un principio diferente.-

La serie del meta- nitrofluorobenceno presenta reactividad medible y limita los efectos estéricos del nitrogrupo sobre el punto de sustitución permitiendo observar y comparar los efectos polares y estéricos del alquilo.-

El efecto de sustituyentes catiónicos directamente unidos al núcleo aromático ha sido estudiado por Boltz y Miller, y por Miller y Parker. Comparando las series para-R-fluorobencenos ($R=F, B^+ N_2^+$; NO_2) y 4-R-2-nitroclorobencenos ($R=NO_2, N^+(CH_3)_2, H$) establecieron la serie $N_2^+ \gg NO_2 > N^+(CH_3)_2 > H$ de efecto activante de estos grupos desde la posición para. Daly, Kruger y Miller han comparado en la reacción de 4-R-2-nitroclorobencenos con metilato de sodio en metanol el efecto activante de $R-SCH_3$ y $S^+(CH_3)_2$ con relación al de otros sustituyentes obteniendo la secuencia $S^+(CH_3)_2 > N^+(CH_3)_3 > SCH_3 > H$.-

El efecto muy intenso del sustituyente $S(CH_3)_2$ ha sido interpretado en base a la hipótesis de la expansión del octeto electrónico del átomo de azufre.-

Las series de los 2,6-dinitro 4-R-halógenobencenos han sido estudiadas por varios investigadores.-

Bunnett, Moe y Knutson (36) estudiaron la reacción de los 2,6 -dinitro-4-R-clorobencenos (R-Cl, C₆H₅, CH₃ y OCH₃) con el metilato de sodio en metanol.-

Los dos nitrogrupos orto al halógeno dan suficiente activación para poder estudiar el efecto de grupos activantes y desactivantes desde la posición para- a temperaturas relativamente bajas.-

Se obtuvo el orden Cl > C₆H₅ > H > CH₃ > OCH₃.-

Los resultados de estos autores concuerdan cuantitativamente con los de Holleman (82) pero difieren sistemáticamente de los de Miller y Williams en 20% (109).-

Fierens y colaboradores (60) (114) han determinado las velocidades específicas de los 1-alkil-2-bromo-3,5-dinitrobencenos y 1-alkil-4-bromo-3,5-dinitrobencenos con el yoduro de potasio en acetona anhidra a fin de apreciar independientemente los efectos polares de un grupo alquilo en la sustitución nucleofílica activada. Miller y Williams (109) aplicaron el mismo principio a compuestos similares pero por las razones dadas por Brioux y Deulofeu (23) estas series no son estrictamente comparables.-

Capon y Chapman (41) han estudiado las reacciones de los clorodinitrotoluenos estructuralmente derivados del 2-4-dinitroclorobenceno con la piperilina y con la anilina en etanol 99,8% comparativamente con las del -5-cloro-2,4-dinitroterbutilbencenos concluyendo que el efecto polar de los alquilos en posición meta- con respecto al punto de sustitución es predominantemente inductivo.-

En la reciente publicación de Miller y Parker (107) se consideran los efectos polares en la reacción de 4-R-2-nitrobencenos con metilato de sodio en metanol de sustituyentes cuyo átomo directamente unido al núcleo aromático

es el nitrógeno.-

El orden obtenido por determinaciones, directas o comparaciones indirectas es $H < -\overset{+}{N}=\overset{+}{N}=\overset{+}{N} < -\overset{+}{N}=\overset{+}{N}-C_6H_5 < -N=NC_6H_5 < -\overset{+}{N}=\overset{+}{N}C_6H_5 < -COCH_3 < -CH O < -C N < -\overset{+}{N}=\overset{+}{N}O < -N=O < -\overset{+}{N}\equiv N$

Todos estos sustituyentes activan desde la posición para la sustitución nucleofílica aromática activada; especialmente el catión diazonio que es el grupo activante de acción más intensa. Su acción activante ha sido poco estudiada cuantitativamente, principalmente por Bolto, Liveris y Miller (16), por Bolto y Miller (17) y por Miller y Parker (107) pero es muy conocida por las dificultades que introduce en reacciones de interés preparativo como lo ha señalado con detalle Saunders (125) y determinado cuantitativamente Lewis y Johnson (96).-

PORTE EXPERIMENTAL

MEDICIONES CINÉTICAS Y RESULTADOS

En las sustituciones nucleofílicas activadas de halogenobencenos con aminas a la reacción de sustitución propiamente dicha, sigue otra reacción más rápida entre la molécula del hidrócido y otra molécula de la amina. La velocidad específica para una reacción del tipo indicado está dada por la expresión:

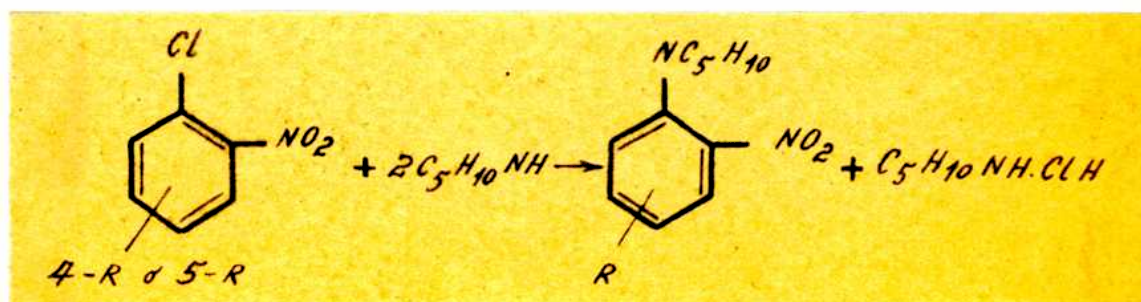
$$-\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-2x)$$

a y b son respectivamente las concentraciones iniciales ($t = 0$) de derivado halogenado y de amina, y x la concentración al tiempo t de los productos de sustitución.-

Para el caso en que la concentración de amina sea mayor que la del derivado halogenado la forma integrada de la ecuación es:

$$k = \frac{2.303}{t(b-2a)} \log_{10} \frac{a(b-2x)}{(a-x)}$$

En el cuadro nº 1 están resumidos los resultados de las velocidades específicas determinadas para la reacción bimolecular para la cual se ha observado consistentemente cinética de segundo orden (cuadro nº 3). Las reacciones fueron efectua-



(R = H, C₆H₅, Cl, CO₂H, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, NH₂, CN, C₆H₅N = N)

das en benceno libre de tiofeno destilado sobre sodio. Los coeficientes de velocidad específica están expresados en l.mol.seg.⁻¹ y su error por el error cuadrático medio del promedio. El control de temperatura fué igual o mejor a $\pm 0,1^\circ$.-

La tabla n° 2 resume los valores de las velocidades relativas (k_R/k_H) a diversas temperaturas calculados en base al presente trabajo (tabla n° 1) y a datos de otros investigadores para los mismos compuestos y reacción.-

Además de los compuestos incluídos en el cuadro n° 1 se ensayaron el 4-cloro-3-nitroazobenceno y el 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo en iguales condiciones experimentales, encontrándose que ambos compuestos son muy reactivos para la medida de sus velocidades específicas con alguna precisión. Como datos semicuantitativos se obtuvieron los siguientes:

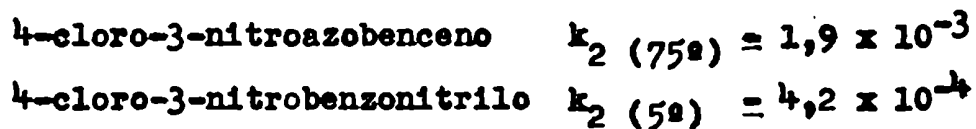


TABLA N° 1

Reacción de 4-R y 5-R 2-nitro cloronitrobenzenos con piperidina en benceno. Valores de $10^4 k_2$ y parámetros de Arrhenius

Compuesto halogenado	100°	75° 1, mol, seg ⁻¹	45°	ΔE kcal/mol	$\ln A$ min ⁻¹
o-cloronitrobenzene	924 ^{±3,9}	248 ^{±2,4}	36,3	13,6	9,3
log k	-4,03	-4,61	-5,44		
ln k	-9,27	-10,60	-12,54		
4-cloro-3-nitrodifenilo	1628 ^{±4,5}	446 ^{±6}	75,8	13,0	8,6
log k	-3,79	-4,35	-5,2		
ln k	-8,72	-10,03	-11,80		
2-5-dicloronitrobenzene	--	1147 ^{±19}	229 ^{±2}	12,3	8,3
log k		-3,94	-4,64		
ln k		-9,06	-10,70		
ácido 4-cloro-3-nitro benzoico	--	2191 ^{±33}	522 ^{±6}	16,4	6,6
log k		-3,66	-4,28		
ln k		-8,44	-9,85		
4-cloro-3-nitrotolueno	152	353 ^{±0,3}	5,31 ^{±0,05}	14,5	8,1
log k	-4,82	-5,45	-6,27		
ln k	-11,10	-12,57	-14,43		
4-cloro-3-nitroanisol	35,9	7,96 ^{±0,01}	--	15,5	8,3
log k	-5,45	-6,10			
ln k	-12,55	-14,05			
4-cloro-3-nitrofenetol	30,2	6,80 ^{±0,05}	--	15,6	8,1
log k	-5,52	-6,17			
ln k	-12,71	-14,21			
4-cloro-3-nitroanilina	3,40 ^{±13}	0,51 ^{±0,02}	--	19,6	11,6
log k	-6,47	-7,29			
ln k	-14,89	-16,8			
3-cloro-4-nitrodifenilo	--	261 ^{±0,5}	38,0	14,1	9,6
log k		-4,58	-5,42		
ln k		-10,56	-12,48		
2-4-dicloro-nitrobenzene	--	5282 ^{±120}	1174 ^{±13}	11,2	8,5
log k		-4,28	-3,93		
ln k		-7,74	-9,04		
4-nitro-3-clorotolueno	--	199,9 ^{±1,1}	31,2 ^{±0,4}	13,8	9,1
log k		-4,70	-5,51		
ln k		-10,83	-12,69		
4-nitro-3-cloroanisol	--	812 ^{±2,3}	152 ^{±0,5}	12,4	8,5
log k		-4,09	-4,82		
ln k		-9,41	-11,10		
4-nitro-3-clorofenetol	--	715 ^{±3,6}	133,5 ^{±2}	13,0	7,8
log k		-4,15	-4,87		
ln k		-9,56	-11,22		
4-nitro-3-cloroanilina	--	233 ^{±1,6}	31,1 ^{±0,8}	13,7	10,5
log k		-4,63	-5,51		
ln k		-10,65	-12,69		

TABLA Nº 2

Velocidades relativas a diversas temperaturas de 4-R- y 5-R-2-nitroclozobencenos respecto del orto-nitroclozobenceno en la reacción con piperidina en benceno

Compuesto halogenado	V.R. (k_R/k_H)			
	100°	75°	60°	45°
4-cloro-3 nitrobenzotrilo		2.200		
4-cloro-3-nitroazobenceno		77		
2-4-dicloro-nitrobenceno		21,3	27,4 (1)	32,3
4-cloro-3-nitrobenzoico		8,84		14,4
2-5-dicloronitrobenceno		4,63	5,17(1)	6,31
4-nitro-3-cloroanisol	3,38	3,27		4,19
4-nitro-3-clorofenetol	3,32	2,88		3,67
4-cloro-3-nitrodifenilo		1,80		2,10
4-nitro-3-clorodifenilo		1,05		1,04
4-nitro-3-cloroanilina		0,94		0,86
4-nitro-3-clorotolueno	0,99	0,81		0,86
4-nitro-3-cloro-terbutil benceno		0,47(1)		
4-cloro-3-nitro-terbutil benceno		0,18(1)		
4-cloro-3-nitro-anisol	0,04	0,032		
4-cloro-3-nitrotolueno	0,16	0,14		0,15
4-cloro-3-nitrofenetol	0,03	0,027		
4-cloro-3-nitroanilina	0,003	0,002		
4-cloro-3-nitrobromobenceno		6,94(1)	8,28(1)	
4-cloro-3-nitroiodobenceno		9,55(1)	10,96(1)	
4-nitro-3-clorobromobenceno		22,8 (1)	28,9 (1)	
4-nitro-3-cloroiodobenceno		17,4 (1)	21,0 (1)	

(1) Valores comunicados por W. Greizerstein.

Tabla N° 3

Velocidades específicas con la piperidina en benceno de
4-nitro y 5-nitro-2-nitroclorobencenos

0-NITROCLOROBENCENO	100°	a=0,1392	b=0,9801	Exp. 3
Tiempo	3180	9420	16800	
k	0,0343	0,0794	0,0820	
10 ⁷ .k	940,4	927,5	930,7	
	$k = (932,9 \pm 3,8) \cdot 10^{-7}$			
0-CLORONITROBENCENO	100°	a=0,0759	b=0,9573	Exp. 4
Tiempo	2760	6240	8340	
k	0,0163	0,0309	0,0381	
10 ⁷ .k	926,0	906,1	914,7	
	$k = (915,6 \pm 4,0) \cdot 10^{-7}$			
0-CLORONITROBENCENO	75°	a=0,1074	b=1,0117	Exp. 94
Tiempo	5460	16080	21420	
k	0,0132	0,0343	0,0432	
10 ⁷ .k	235,6	240,5	246,2	
	$k = (240,7 \pm 3,0) \cdot 10^{-7}$			
0-CLORONITROBENCENO	75°	a=0,1404	b=0,8979	Exp. 95
Tiempo	5280	8940	13020	
k	0,0159	0,0249	0,0352	
10 ⁷ .k	258,7	250,3	257,5	
	$k = (255,31 \pm 1,8) \cdot 10^{-7}$			
4-CLORO-3-NITRODIFENILO	100°	a=0,0930	b=0,9120	Exp. 18
Tiempo	1500	2940	6180	
k	0,0191	0,0330	0,0522	
10 ⁷ .k	1734	1700	1562	
	$k = (1628 \pm 45) \cdot 10^{-7}$			
4-CLORO-3-NITRODIFENILO	75°	a=0,0716	b=0,8928	Exp. 25
Tiempo	3300	6900	10500	
k	0,0088	0,0172	0,0242	
10 ⁷ .k	445,9	450,7	453,5	
	$k = (446 \pm 6) \cdot 10^{-7}$			
4-CLORO-3-NITRODIFENILO	45°	a=0,0644	b=0,9129	Exp. 99
Tiempo	41280	64680	72960	
k	0,0163	0,0234	0,0255	
10 ⁷ .k	79,2	78,7	77,6	
	$k = (78,7 \pm 0,04) \cdot 10^{-7}$			
4-CLORO-3-NITRODIFENILO	45°	a=0,0673	b=0,9011	Exp. 58
Tiempo	54000	67300	86600	
k	0,0192	0,0244	0,0275	
10 ⁷ .k	70,5	76,5	69,7	
	$k = (72,9 \pm 0,03) \cdot 10^{-7}$			

2-5-DICLORO NITROBENCENO 750 $a=0,1022$ $b=0,9092$ **Exp.22**
 Tiempo 2100 4800 6900
 k 0,0205 0,0399 0,0512
 $10^7 \cdot k$ 1203 1191 1184
 $k = (1193 \pm 5,6) \cdot 10^{-7}$

2-5-DICLORO NITROBENCENO 750 $a=0,0792$ $b=0,8901$ **Exp.23**
 Tiempo 1800 3240 4620
 k 0,0117 0,0215 0,0293
 $10^7 \cdot k$ 1013 1129 1166
 $b=0,8901$
 $0,0341$
 1093
 $k = (1100 \pm 33) \cdot 10^{-7}$

2-5-DICLORO NITROBENCENO 450 $a=0,1156$ $b=0,8753$ **Exp.66**
 Tiempo 7200 10800 14400
 k 0,0157 0,0215 0,0279
 $10^7 \cdot k$ 226,4 223,4 226,7
 $k = (225,5 \pm 1,1) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITRO ANISOL 750 $a=0,0812$ $b=0,9238$ **Exp.29**
 Tiempo 93700 173800 242160
 k 0,0054 0,0093 0,0131
 $10^7 \cdot k$ 7,91 7,66 8,01
 $b=0,9238$
 354000
 $0,0186$
 $8,15$
 $k = (7,93 \pm 0,01) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITRO ANISOL 750 $a=0,0720$ $b=0,9052$ **Exp.30**
 Tiempo 81960 179400 242160
 k 0,0042 0,0083 0,0113
 $10^7 \cdot k$ 8,11 7,60 8,06
 $b=0,9052$
 354000
 $0,0165$
 $8,19$
 $k = (7,99 \pm 0,01) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITRO FENETOL 750 $a=0,1087$ $b=0,9783$ **Exp.33**
 Tiempo 79860 160200 246200
 k 0,0056 0,0109 0,0155
 $10^7 \cdot k$ 6,86 6,86 6,50
 $b=0,9783$
 260300
 $0,0163$
 $6,50$
 $k = (6,68 \pm 0,01) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITRO FENETOL 750 $a=0,0865$ $b=0,8381$ **Exp.41**
 Tiempo 79260 166400 176800
 k 0,0040 0,0076 0,0081
 $10^7 \cdot k$ 7,03 6,66 7,03
 $b=0,8381$
 251000
 $0,0116$
 $6,94$
 $k = (6,91 \pm 0,08) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITRO ANILINA 1000 $a=0,0726$ $b=0,9759$ **Exp.14**
 Tiempo 73100 162300 253000
 k 0,0019 0,0033 0,0057
 $10^7 \cdot k$ 3,71 2,97 3,30
 $b=0,9759$
 338000
 $0,0068$
 $3,01$
 $k = (3,25 \pm 0,17) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITRO ANILINA	1000	a=0,1197	b=0,9937	Exp.15
Tiempo	162000	345000	513000	677000
π	0,0065	0,0130	0,0193	0,0254
$10^7 \cdot k$	3,52	3,38	3,52	3,76
$k = (3,5 \pm 0,8) \cdot 10^{-7}$				

4-CLORO-3-NITRO ANILINA	750	a=0,1618	b=0,9858	Exp.92
Tiempo	240000	422000	601000	696000
π	0,0021	0,0030	0,0049	0,0062
$10^7 \cdot k$	0,54	0,45	0,52	0,57
$k = (0,52 \pm 0,02) \cdot 10^{-7}$				

4-CLORO-3-NITRO ANILINA	750	a=0,1111	b=0,9037	Exp.93
Tiempo	231000	413000	592000	688000
π	0,0018	0,0027	0,0032	0,0040
$10^7 \cdot k$	0,55	0,51	0,46	0,46
$k = (0,49 \pm 0,02) \cdot 10^{-7}$				

3-CLORO-4-NITRODIFENILO	750	a=0,0396	b=0,8178	Exp.87
Tiempo	9840	15240	19140	21720
π	0,0075	0,0109	0,0130	0,0143
$10^7 \cdot k$	263,3	262,0	258,5	257,3
$k = (260,3 \pm 1) \cdot 10^{-7}$				

3-CLORO-4-NITRODIFENILO	750	a=0,0286	b=0,9464	Exp.88
Tiempo	9000	16080	19680	23280
π	0,00579	0,0083	0,0109	0,0124
$10^7 \cdot k$	263	262	261	262
$k = (262 \pm 0,04) \cdot 10^{-7}$				

3-CLORO-4-NITRODIFENILO	450	a=0,0459	b=0,7650	Exp.89
Tiempo	7200	25200	91500	11100
π	0,0010	0,0034	0,0113	0,0134
$10^7 \cdot k$	37,9	37,3	37,7	38,0
$k = (37,7 \pm 0,03) \cdot 10^{-7}$				

3-CLORO-4-NITRODIFENILO	450	a=0,0379	b=0,8792	Exp.81
Tiempo	82000	141900	161500	231000
π	0,0091	0,0141	0,0158	0,0198
$10^7 \cdot k$	38,5	38,0	38,8	37,4
$k = (38,2 \pm 0,03) \cdot 10^{-7}$				

2-5-DICLORO NITROBENCENO	450	a=0,0928	b=0,9162	Exp.68
Tiempo	3600	7260	18800	14400
π	0,0069	0,0128	0,0181	0,0251
$10^7 \cdot k$	235,5	226,1	227,4	246,1
$k = (233,7 \pm 4) \cdot 10^{-7}$				

2-5-DICLORO NITROBENCENO	45°	a=0,1034	b=1,0407	Exp.70
Tiempo	7200	11000	17000	20160
x	0,0162	0,0233	0,0333	0,0381
10 ⁷ .k	131,1	228,4	227,4	228,0

$k = (228,8 \pm 0,8) \cdot 10^{-7}$

Acido 4-CLORO-3-NITROBENZOICO	75°	a=0,0188	b=0,8978	Exp.26
Tiempo	2100	3900	5880	7500
x	0,0062	0,0102	0,0129	0,0142
10 ⁷ .k	2138	2262	2232	2132

$k = (2191 \pm 33) \cdot 10^{-7}$

Acido 4-CLORO-3-NITROBENZOICO	45°	a=0,0140	b=0,9183	Exp.65
Tiempo	7200	10800	14400	18060
x	0,0041	0,0055	0,0070	0,0082
10 ⁷ .k	522,6	505,9	526,5	534,9

$k = (522,4 \pm 6) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITROTOLUENO	75°	a=0,0859	b=0,8126	Exp.31
Tiempo	97400	176640	189200	256320
x	0,0214	0,0336	0,0348	0,0436
10 ⁷ .k	37,3	36,1	35,5	36,2

$k = (36,3 \pm 0,4) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITROTOLUENO	75°	a=0,0867	b=1,0103	Exp.42
Tiempo	74760	160500	173340	246500
x	0,0202	0,0365	0,0381	0,0488
10 ⁷ .k	35,9	35,1	34,5	35,2

$k = (35,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITROTOLUENO	75°	a=0,1258	b=0,8578	Exp.46
Tiempo	70260	74460	87480	87480
x	0,0225	0,0242	0,0279	0,0279
10 ⁷ .k	33,7	34,5	34,6	34,6

$k = (34,4 \pm 0,2) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITROTOLUENO	45°	a=0,1203	b=0,4100	Exp.52
Tiempo	84960	171720	258500	332800
x	0,0022	0,0044	0,0065	0,0082
10 ⁷ .k	5,12	5,42	5,29	5,28

$k = (5,28 \pm 0,06) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITROTOLUENO	45°	a=0,1094	b=0,7814	Exp.53
Tiempo	166200	252720	327300	
x	0,0076	0,01099	0,0139	
10 ⁷ .k	5,61	5,38	5,40	

$k = (5,45 \pm 0,07) \cdot 10^{-7}$

4-CLORO-3-NITROTOLUENO	45s	a=0,0987	b=0,7745	Exp.57
Tiempo	149820	252900	264060	
x	0,0058	0,0093	0,0103	
$10^7 \cdot k$	5,19	5,09	5,42	
$k = (5,29 \pm 0,11) \cdot 10^{-7}$				

2-4-DICLORONITROBENCENO	75s	a=0,0371	b=0,7124	Exp.90
Tiempo	600	1200	1800	
x	0,0067	0,0136	0,0179	
$10^7 \cdot k$	4735	5460	5277	
$k = (5342 \pm 59) \cdot 10^{-7}$				

2-4-DICLORONITROBENCENO	75s	a=0,0819	b=0,7838	Exp.86
Tiempo	600	1200	1800	
x	0,0190	0,0305	0,0395	
$10^7 \cdot k$	5763	5189	4940	
$k = (5223 \pm 181) \cdot 10^{-7}$				

2-4-DICLORONITROBENCENO	45s	a=0,0347	b=0,9210	Exp.76
Tiempo	2400	4800	10200	
x	0,0079	0,0136	0,0231	
$10^7 \cdot k$	1180	1140	1202	
$k = (1175 \pm 17) \cdot 10^{-7}$				

2-4-DICLORONITROBENCENO	45s	a=0,0618	b=0,9150	Exp.78
Tiempo	2760	5160	7560	
x	0,0155	0,0274	0,0335	
$10^7 \cdot k$	1162	1155	1158	
$k = (1172 \pm 7,7) \cdot 10^{-7}$				

3-CLORO-4-NITROTOLUENO	75s	a=0,1127	b=0,8612	Exp.44
Tiempo	10800	16200	19800	
x	0,0184	0,0267	0,0310	
$10^7 \cdot k$	196,9	201	196,1	
$k = (197,4 \pm 1,5) \cdot 10^{-7}$				

4-NITRO-3-CLORO TOLUENO	75s	a=0,1175	b=0,7406	Exp.45
Tiempo	7620	11700	14800	
x	0,0124	0,0185	0,0228	
$10^7 \cdot k$	200,7	202,9	201,8	
$k = (202,1 \pm 0,6) \cdot 10^{-7}$				

4-NITRO-3-CLOROTOLUENO	45s	a=0,1315	b=0,9074	Exp.61
Tiempo	78200	87200	150400	
x	0,0255	0,0285	0,0455	
$10^7 \cdot k$	31,4	32,3	31,2	
$k = (31,6 \pm 0,3) \cdot 10^{-7}$				

4-NITRO-3-CLOROTOLUENO 450 a=0,0559 b=1,0379 Exp.67
 Tiempo 7020 80900 98100 101700
 K 0,0122 0,0138 0,0148 0,0152
 10⁷.k 30,7 31,1 30,6 30,2
 k= (30,7 ± 0,5).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROANISOL 750 a=0,1073 b=1,0136 Exp.82
 Tiempo 3600 7200 10900 14500
 K 0,0269 0,0461 0,0612 0,0714
 10⁷.k 615,0 811,0 821,1 814,2
 k= (815,6 ± 2,2).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROANISOL 750 a=0,0930 b=0,8830 Exp.83
 Tiempo 3600 7860 10800 15200
 K 0,0207 0,0383 0,0478 0,0590
 10⁷.k 808,6 803,3 806,7 814,2
 k= (808,2 ± 2,3).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROANISOL 450 a=0,0855 b=0,9368 Exp.71
 Tiempo 3600 7320 9600 11300
 K 0,0043 0,0083 0,0105 0,0124
 10⁷.k 152,0 152,4 150,1 150,4
 k= (151,2 ± 0,6).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROANISOL 450 a=0,1072 b=0,9655 Exp.74
 Tiempo 3600 7200 12600 15200
 K 0,0055 0,0107 0,0178 0,0211
 10⁷.k 151,6 152,9 152,3 153,1
 k= (152,7 ± 0,4).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROPHENOL 750 a=0,1258 b=0,7396 Exp.84
 Tiempo 3900 7800 12400 16400
 K 0,0231 0,0406 0,0559 0,0682
 10⁷.k 724,8 717,2 699,5 721,5
 k= (715,6 ± 5).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROPHENOL 750 a=0,1069 b=0,9833 Exp.85
 Tiempo 3600 9200 11900 15900
 K 0,0234 0,0486 0,0580 0,0687
 10⁷.k 714,1 709,2 717,0 718,0
 k= (714,5 ± 2,2).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROPHENOL 450 a=0,0927 b=1,0479 Exp.72
 Tiempo 4500 7440 10440 13000
 K 0,0053 0,0091 0,0131 0,0153
 10⁷.k 137,6 130,6 140,6 134,2
 k= (135,2 ± 2).10⁻⁷

4-NITRO-3-CLOROFENETOL	450	a=0,1010	b=0,8542	Exp.73
Tiempo	3600	7300	11200	14800
x	0,0040	0,0082	0,0117	0,0158
$10^7 \cdot k$	129,5	136,4	130,5	136,7
$k = (133,2 \pm 2) \cdot 10^7$				

4-NITRO-3-CLOROANILINA	750	a=0,0305	b=1,1396	Exp.79
Tiempo	7200	9960	12540	144000
x	0,0053	0,0070	0,0088	0,0098
$10^7 \cdot k$	233,9	230,4	235,1	238,4
$k = (234,5 \pm 1,6) \cdot 10^{-7}$				

4-NITRO-3-CLOROANILINA	750	a=0,0315	b=1,0879	Exp.50
Tiempo	10140	15540	16920	20520
x	0,0073	0,0098	0,0107	0,0128
$10^7 \cdot k$	240,6	22,4	228,1	237,0
$k = (232 \pm 1,6) \cdot 10^{-7}$				

4-NITRO-3-CLOROANILINA	450	a=0,0278	b=0,9142	Exp.62
Tiempo	69400	82100	93100	162400
x	0,0046	0,0055	0,0065	0,0111
$10^7 \cdot k$	28,2	29,5	31,4	34,7
$k = (31,3 \pm 1,4) \cdot 10^{-7}$				

4-NITRO-3-CLOROANILINA	450	a=0,0263	b=0,9416	Exp.64
Tiempo	70600	88600	156100	167000
x	0,0048	0,0059	0,0095	0,0101
$10^7 \cdot k$	30,5	30,6	30,8	31,2
$k = (30,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-7}$				

Las unidades empleadas en esta tabla son las siguientes:

Tiempo; seg. x mol/litros k litro.mol.seg⁻¹

PREPARACION DE REACTIVOS

E. INTERMEDIARIOS

PIPERIDINA:

El producto E. Kodak (p.e. 98-108°) fué sacado sobre hidróxido de potasio y destilado sobre sodio en una columna eficiente (22 platos, Fenske). La fracción de p.e. 106,5° fué utilizada.-

BENCENO:

Se empleó benceno de síntesis destilado sobre sodio, p.e. 80-81°.-

O-CLORONITROBENCENO:

El producto E. Kodak etiqueta blanca fué recristalizado de etanol, p.f. 32°.-

4-CLORO-3-NITRODIFENILO:

Se preparó este compuesto a partir del 4-aminodifenilo mediante la secuencia siguiente: 4-acetilaminodifenilo, 4-acetilamino-3-nitrodifenilo, 4-amino-3-nitrodifenilo, 4-cloro-3-nitrodifenilo.-

4-acetilaminodifenilo. Se colocan en un balón de 2 litros, 250 g de p-aminodifenilo (E. Kodak, p.f. 52°) finamente pulverizados y 200 ml de ácido acético glacial agregándose lentamente por la boca de un refrigerante 160 ml de anhídrido acético. Se calienta a reflujo una hora y se vuelca sobre 5 litros de agua-hielo. Se obtienen 250 g de 4-acetilaminodifenilo de p.f. 169°-168°. Hübner (85) da p.f. 167°, Friebel y Rassow (64) señalan p.f. 170-171°.-

4-acetilamino-3-nitrodifenilo. La técnica seguida es la de Campbell, Anderson y Gilmore (40). En 100 ml de ácido acético glacial se disuelven calentando a 70°, 50 g de 4-acetilaminodifenilo y se agrega gota a gota con buena agitación una solución

de 50 g de ácido nítrico (d. 1,51) en 50 ml de ácido acético glacial.-

Luego de mantener la mezcla a 70° durante una hora se vuelca sobre agua. Recristalizando de etanol se obtienen 50 g de 4-acetilamino-3-nitrodifenilo de p.f. 130°. Fichter y Sulsberger (59) indican p.f. 132°; Anderson, Campbell y Gilmore (40) p.f. 132°.-

4-amino-3-nitrodifenilo. Calentando dos horas a reflujo una solución de 50 g de 4-acetilamino-3-nitrodifenilo en 250 ml de etanol con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado se obtiene un precipitado de 32 g de 4-amino-3-nitrodifenilo de p.f. 166-167° luego de lavarlo con etanol 30%; Fichter y Sulsberger (59) dan p.f. 167°; Anderson, Campbell y Gilmore (40) señalan p.f. 167-169°.-

4-cloro-3-nitrodifenilo. Siguiendo el método de Hodgson y Walker (79) se preparan las siguientes soluciones: a) 23,8 g de 4-amino-3-nitrodifenilo disueltos en 150 ml de ácido acético glacial; b) 7,7 g de nitrito de sodio disueltos en 60 ml de ácido sulfúrico concentrado; c) una solución en 50 ml de ácido clorhídrico concentrado del cloruro cuproso obtenido de la mezcla de una solución de 30 g de sulfato de cobre y 7,5 g de cloruro de sodio en 100 ml de agua con una solución de 5,5 g de bisulfito de sodio y 4 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua.-

Se vuelca gradualmente a temperatura ambiente la solución acética de la amina sobre la solución de ácido nitrosil sulfúrico. Luego de agitar treinta minutos se vuelca sobre la solución de la sal cuprosa enfriada previamente a 5°-10°.-

Pasadas veinticuatro horas se calienta a 60°-70° y arrastra por vapor sobrecalentado. Se obtienen 15,3 g de 4-cloro-3-nitrodifenilo. Recristalizando de etanol absoluto

se obtienen 9,3 g de p.f. 40° - 41°.-

Destiló con p.e. 163,5° - 164°/1 mm Hg

Para $C_{12}H_8NO_2Cl$ corresponde C: 61,7%; H:3,45% ;
N: 6,0%; Cl: 15,20%.-

Obtenido: C, 60,94%; H, 3,44%; N, 6,18%; Cl, 14,87%.

4-CLORO-3-NITROANILINA:

Se siguió el método de Fourneau, Trefouel y Wancolle (62).-

Se vierte lentamente con enérgica agitación y cuidando que la temperatura no pase de 0° una solución de 100 g de p-cloroanilina en 460 ml de ácido sulfúrico, preparada agregando la amina finamente molida al ácido mantenido a una temperatura inferior de 20°, sobre una solución enfriada a 0° de 48 ml de ácido sulfúrico concentrado.-

Luego de dejar la mezcla en heladera a 0° durante veinticuatro horas se vuelca sobre un gran volumen de agua fría. Se completa la precipitación neutralizando con amoníaco y enfriando mediante agregado de hielo. Recristalizando de agua y decolorando con carbón se obtienen 73 g de p.f. 102° - 103°. Fourneau y colaboradores (62) indican p.f. 103°; Hepolette y Miller (73) p.f. 102° y Claus y Stiebel (47) señalan p.f. 102° - 103°.-

ACIDO-4-CLORO-3-NITROBENZOICO:

El método indicado por Montagne (111) no dió en nuestras manos, productos nitrados, recuperándose el ácido p-clorobenzoico.-

Se siguió con algunas modificaciones, la técnica de Thompson y Turner (133) modificación de la indicada por Hübner (86).-

Se disuelven 20 g de ácido p-clorobenzoico de p.f. 236° en 140 g de ácido nítrico (d. 1,51) y se calienta en ba

ño maría a ebullición durante treinta minutos. Se vuelca sobre agua. Recristalizando de etanol 70% se obtienen 20 g de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico de p.f. 180°.-

Thompson y Turner (133) dan p.f. 184°; Montagne (111), p.f. 178-180°, 181,5°; Dunlop, Macrae y Tucker (56), p.f. 180°-181°; King y Murch (94), p.f. 180°.-

3-CLORO-4-NITROTOLUENO:

Se preparó pasando por los siguientes intermediarios: m-acetotoluidida, 3-amino-4-nitrotolueno, 3-cloro-4-nitrotolueno.-

m-acetotoluidida. A una solución de 100 g de m-toluidina en 150 ml de ácido acético glacial se agregan gradualmente 100 ml de anhídrido acético y luego de calentar a reflujo durante una hora se vuelca sobre agua. Se obtienen 120 g de producto de p.f. 63-64° que se utiliza en la nitración sin más purificación. 3-amino-4-nitrotolueno. Se aisló de los productos de la nitración de la m-acetotoluidida siguiendo el procedimiento descrito por Webster y Verkade (140). A una solución a -10° de 10 g de m-acetotoluidida en 10 ml de anhídrido acético y 5 ml de ácido acético se añade, en el curso de treinta minutos, con agitación, una solución de 3,5 ml de ácido nítrico (d:1,50) en 5 ml de ácido acético glacial. Continuando la agitación se mantiene la temperatura a -10° durante otra media hora y en las dos horas siguientes se permite su elevación gradual hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego de cuarenta y ocho horas de reposo se vuelca sobre agua. El precipitado lavado hasta total eliminación de la acidez pesa seco, 11,0 g estando constituido por una mezcla de 3-acetilamino-6-nitrotolueno, 3-acetilamino-4-nitrotolueno y 3-acetilamino-2-nitrotolueno.-

La mezcla finamente pulverizada se suspende empleando un mortero en 400 ml de reactivo de Witt - Uterman (141)

bien frío.-

El reactivo está constituido por un volumen de solución de hidróxido de potasio al 50%; cuatro volúmenes de agua y un volumen de etanol. -

Luego de agitar la suspensión con la mano del mortero durante 10 minutos se filtra al vacío obteniéndose 4 g de 3-acetilamino-6-nitrotolueno impuro de p.f. 90°-105°; recristalizando de etanol se obtuvo p.f. 105°. Webster y Verkade (140) dan p.f. 116°-118°.-

El filtrado dejado a temperatura ambiente precipita en las siguientes veinticuatro horas 4,0 g de 3-amino-4-nitrotolueno casi puro, p.f. 106° - 107°; recristalizando de etanol 75% da p.f. 108° - 109°.-

El líquido de esta segunda filtración dejado en heladera a 0°-5° durante quince días precipita 0,7-0,8 g de 3-amino-2-nitrotolueno de p.f. 104°. Recristalizando de etanol funde a 106°-108°.-

3-cloro-4-nitrotolueno. 15 g de 3-amino-4-nitrotolueno disueltos en una solución de 17 ml de ácido clorhídrico concentrado y 34 ml de agua se diazotan a 0° con 7,5 g de nitrito de sodio disueltos en 100 ml de agua. Esta solución se vuelca a temperatura ambiente y con agitación sobre la solución de cloruro cuproso preparada mezclando una solución de 25 g de sulfato de cobre y 7 g de cloruro de sodio en 200 ml de agua con otra de 5,2 g de bisulfito de sodio y 3 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua lavado con agua por decantación y disolviendo en 30 ml de ácido clorhídrico concentrado.-

Se deja a temperatura ambiente durante 24 horas, arrastra por vapor de agua y extrae el 3-cloro-4-nitrotolueno del destilado con éter; luego de lavar con hidróxido de sodio diluido y con agua se obtienen por destilación al vacío del

residuo aceitoso de la solución etérea, 8,3 g de 3 de cloro-4-nitrotolueno de p.e. 154°-157°/25 mm Hg; 99°-101°/2 mm Hg. Eison, Gibson y Johnson (58) dan p.e. 146°/18 mm Hg, p.f. 22°. **3-CLORO-4-NITROETILBENCENO (3-CLORO-4-NITROFENETOL):**

Se partió del m-aminofenol y pasó por los siguientes intermediarios: m-acetilaminofenol; m-acetofenetidina; 1-etoxi-3-acetilamino-4-nitrobenceno y 1-etoxi-3-amino-4-nitrobenceno. m-acetilaminofenol. Se utilizó el método de Reverdin, Luc y Armand (119). A 150 g de m-aminofenol (p.f. 120°-122°) suspendidos en 120 ml de agua se agrega gradualmente una solución de 100 ml de ácido acético glacial y 150 ml de anhídrido acético. Se calienta a reflujo media hora con enérgica agitación. El m-acetilaminofenol precipita al enfriar. Se obtiene 165 g de p.f. 146°. Reverdin, Luc y Armand dan p.f. 148°.-

m-acetofenetidina. Siguiendo el método de Reverdin y Lekietek (118) se disolvieron, agitando y calentando a baño maría, 38 g de hidróxido de sodio finamente molidos en 320 ml de etanol. A la solución fría se agregaron lentamente 150 g de m-acetilaminofenol y a continuación con enérgica agitación 120g de bromuro de etilo. Luego de calentar a reflujo durante dos horas, se filtró en caliente y precipitó la m-acetofenetidina por dilución con agua. Se obtuvo 126 g de p.f. 95°. Recristalizando de etanol 60% el producto funde a 96°. Reverdin y Lekietek (118) dan p.f. 96°.-

1-etoxi-3-acetilamino-4-nitrobenceno. Este compuesto se obtiene conjuntamente con el 1-etoxi-3-acetilamino-6-nitrobenceno en la nitración de la m-acetilfenetidina. Para su obtención se combinaron detalles de los métodos indicados por Verkade y Witjens (139) y por Reverdin y Lekietek (117) para el etoxido y por Hodgson y Clay (75) para el n-propoxiderivado. A 18 g de m-acetofenetidina suspendidos en 100 ml de anhídrido

acético se agrega gota a gota, manteniendo la temperatura inferior a -5° y enérgica agitación, una solución de 10 g de ácido nítrico (d_{1,5}) en 50 ml de anhídrido acético. Se agita la solución verde oscura durante dos horas y se vuelca sobre hielo. El precipitado verde marrón filtrado, lavado y secado, pesa 13,5-14,5 g. Los productos de nitración se separan por extracción con éter de petróleo de p.e. 60-80° anhídrido (seca durante 48 horas sobre cloruro de calcio).-

De la solución se obtiene 8,2 g de 1-etoxi-3-acetilamino-4-nitrobenzono de p.f. 94-95°. Verkade y Witjens (139) dan p.f. 94°-95°; Reverdin y Lokietek (117), p.f. 95°.-

La parte de los productos de nitración insolubles en éter de petróleo, 4,4 g, está constituida por 1-etoxi-3-acetilamino-6-nitrobenzono impuro de p.f. 144° aproximadamente. Disolviendo en cloroformo, decolorando con carbón y reprecipitando con éter de petróleo se obtiene 4 g de 1-etoxi-3-acetilamino-6-nitrobenzono de p.f. 146-147°. Reverdin y Lokietek (117) dan p.f. 147°; Verkade y Witjens (139) dan p.f. 146-147°.-

1-etoxi-3-amino-4-nitrobenzono. Empleando el método de desacetilación catalítica de Verkade y Witjens (139) se calentó tres horas a reflujo una solución de 15 g de 1-etoxi-3-acetilamino-4-nitrobenzono en 200 ml de solución 0,02 N de etilato de sodio en etanol absoluto. Volcando la solución sobre agua se obtiene un rendimiento cuantitativo de la nitrofenetidina cruda.

Recristalizando de etanol 50% se obtuvieron 11,7 g de 1-etoxi-3-amino-4-nitrobenzono p.f. 105°.-

Reverdin y Lokietek (117) dan p.f. 105°-106°; Holgeon y Clay (76), p.f. 105°-106°.-

3-cloro-4-nitroetoxibenzono (3-cloro-4-nitrofenetol). Se con-

bió la reacción de Sandmeyer con el método de diazotación de Hodgson y Walker (79).-

Se preparan separadamente las siguientes soluciones: a) solución de 13,5 g de 3-amino-4-nitrofenol en 90 ml de ácido acético glacial; b) solución, preparada manteniendo la temperatura inferior a 20°, de 6 g de nitrito de sodio en 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Terminado el agregado del nitrito de sodio se calienta a 70° para obtener disolución total y vuelve a enfriar a temperatura ambiente. c) solución en 30 ml de ácido clorhídrico concentrado del cloruro cuproso obtenido al verter una solución de 4 g de bisulfite de sodio y 2,5 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua sobre una solución de 18,5 g de sulfato de cobre y 5,5 g de cloruro de sodio en 150 ml de agua y lavar el precipitado por decantación con agua.-

Se agrega gradualmente a temperatura ambiente la solución acética de la amina sobre la solución de sulfato de nitrosilo y luego de media hora se vierte sobre la solución de sal cuprosa enfriada previamente a 0° - 2°. Se deja a temperatura ambiente veinticuatro horas caliente a 60°-70° y arrastra por vapor de agua.-

Filtrando el precipitado obtiéndose 11,3 g de 3-cloro-4-nitrofenol de p.f. 37°. Recristalizando de etanol funde a 37° - 38°.-

3-CLORO-4-NITROMETOXIBENCENO (3-CLORO-4-NITROANISOL):

Partiendo del *m*-acetilaminofenol se pasó por los siguientes intermediarios: *m*-acetanisidina, 1-metoxi-3-acetilamino-4-nitrobenzene, 1-metoxi-3-amino-4-nitrobenzene.- ~~*m*-acetanisidina.~~ Se empleó el método indicado por Reverdin, Lac y Armand (119). Se disuelven 75 g de *m*-acetilaminofenol en una solución de 25 g de hidróxido de sodio en 150 ml de

agua y se agrega en pequeñas porciones con enérgica agitación y frecuente enfriamiento 100 g de sulfato de dimetilo recientemente destilado.-

El precipitado formado se filtra a las dos horas, lava con hidróxido de sodio diluido y con agua. Se obtienen 80 g de p.f. 78-79°. Reverdin, Luc y Armand (119) indican p. f. 91°.-

1-metoxi-3-acetilamino-4-nitrobenceno. Se siguió un procedimiento similar al empleado para el fenetol homólogo.-

A 16,5 g de acetil-m-anisidina disueltos en 100 ml de anhídrido acético se agrega gota a gota manteniendo la temperatura inferior a -5°C una solución de 10g de ácido nítrico (d: 1,50) en 50 ml de anhídrido acético. Se agita la solución resultante a 0° durante dos horas y a continuación se vuelca sobre agua agitando hasta solidificación del aceite. Se obtienen 15-16 g de productos de nitración. Por extracción continua con éter de petróleo (p.e. 60°-80°) se obtienen de la solución etérea 8,5 g de 1-metoxi-3-acetilamino-4-nitrobenceno de p.f. 124-125°. Reverdin y Widmer (120) dan p.f. 125°. El residuo insoluble en éter de petróleo está constituido por 5,5 de 1-metoxi-3-acetilamino-6-nitrobenceno de p.f. 161°. Reverdin y Widmer (120) señalan p.f. 165°.-

1-metoxi-3-amino-4-nitrobenceno. Se preparó en forma análoga al etoxiderivado.-

15 mg de 1-metoxi-3-acetilamino-4-nitrobenceno fueron calentados a reflujo durante tres horas con 150 ml de solución de 0,02 N de etilato de sodio en etanol absoluto y volcados sobre agua. El precipitado recristalizado de etanol pesó 11,2 g y fundió a 129°-130°. Reverdin y Widmer (120) dan p.f. 129°.-

3-cloro-4-nitro-metoxibenceno. El método seguido es similar al empleado para el 3-cloro-4-nitro-etoxibenceno. Se prepa-

ran las siguientes soluciones: a) solución de 16,4 g de 3-amino-4-nitro-metoxibenceno en 120 ml de ácido acético glacial; b) solución de 8 g de nitrito de sodio en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado; c) solución en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado del cloruro cuproso preparado volcando una solución de 5,2 g de bisulfito de sodio y 3,6 g de hidróxido de sodio en 80 ml de agua sobre una solución caliente de 25 g de sulfato de cobre y 7 g de cloruro de sodio en 200 ml de agua.-

Se agrega gradualmente, a temperatura ambiente, la solución acética de la amina sobre la solución de ácido nitrosulfúrico y luego de media hora se vuelca la solución así obtenida sobre la solución de cloruro cuproso enfriada previamente a 0°.-

Hay abundante formación de espuma. Se deja veinticuatro horas a temperatura ambiente; se calienta a 60°-70° y arrastra por vapor de agua. Se obtienen 15,8 g de 3-cloro-4-nitroanisol de p.f. 55-56°. Recristalizando de etanol funde a 58°.

4-CLORO-3-NITROLUENO:

Se adaptó el método indicado por Gatterman y Kaiser (66).-

A una solución de cloruro cuproso, obtenida disolviendo en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado el precipitado obtenido agregando una solución de 11 g de bisulfito de sodio y 8 g de hidróxido de sodio en 80 ml de agua a una solución de 50 g de sulfato de cobre y 17 g de cloruro de sodio en 200 ml de agua calentada a 60°-70°, se le agrega una suspensión fina de clorhidrato de 4-amino-3-nitrotolueno obtenida disolviendo la amina en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y agregando 250 ml de agua con agitación. Se lleva a ebullición y se agrega por debajo del nivel del líquido una

solución de 17 g de nitrito de sodio en 45 ml de agua. El 4-cloro-3-nitrotolueno se arrastra por vapor de agua y se extrae con éter.-

Destilando al vacío el residuo no volátil de la solución etérea se obtiene 22 g de 4-cloro-3-nitrotolueno de p.e. 98°/3 mm Hg y punto de solidificación 7°.-

Heilbron (72) indica p.s. 7°; p.e. 260°/745 mm Hg, 118°/11 mm Hg; Gatterman y Kaiser (66) señalan p.s. 7°; p.e. 260°/741 mm Hg.-

4-CLORO-3-NITROFENETOL:

Fue preparado mediante la reacción de Sandmeyer según las indicaciones de Van Erp (137) y de Reverdin y Düring (116).-

La solución de cloruro cuproso se prepara disolviendo 200 g de sulfato de cobre y 55 g de cloruro de sodio en 700 ml de agua a 60-70° y agregando una solución de 45 g de bisulfito de sodio y 29 g de hidróxido de sodio en 300 ml de agua. El precipitado se lava por decantación y disuelve en 300 ml de ácido clorhídrico concentrado.-

Se diazotan a 0° con una solución de 9,5 g de nitrito de sodio en 50 ml de agua, 25 g de 4-amino-3-nitrofenetol (p.f. 110-111°) suspendidos en 200 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua y se vuelca esta solución sobre la solución de sal cuprosa fría. Pasadas 24 horas se calienta a 60-70°, arrastra por vapor de agua y previo enfriamiento se filtra el 4-cloro-3-nitrofenetol. Recristalizando de etanol y decolorando con carbón se obtienen 23 g de p.f. 48°. Van Erp (137) da p.f. 47,5°.-

4-CLORO-3-NITROANISOL:

Se preparó en forma análoga al 4-cloro-3-nitrofenetol.-

23 g de 4-amino-3-nitroanisol dieron 18 g de 4-cloro-3-nitroanisol de p.f.: 44-45°. Hodgson y Crook (77) dan p.f. 45°; Van Erp (137) p.f. 43° (metanol).-

3-CLORO-4-NITROANILINA:

Partiendo de la m-cloroanilina se pasó para su preparación por los siguientes intermediarios: m-cloroacetanilida y 3-cloro-4-nitroacetanilida.-

m-cloroacetanilida. Fué seguido el método indicado por Fournéau, Trefouel y Wancolle (62).-

A 63,7 g de m-cloroanilina se agregaron lentamente 50 g de anhídrido acético. Una vez atenuada la reacción inicial se calienta a reflujo durante quince minutos y se vuelca sobre hielo finamente dividido. Por filtración se obtiene 82 g de m-cloroacetanilida de p.f. 74°. Recristalizando de ácido acético 50% se obtiene p.f. 78°.-

3-cloro-4-nitroacetanilida y 3-cloro-6-nitroanilina. Fueron preparadas según Fournéau y colaboradores (62) purificándose la 3-cloro-6-nitroanilina según las indicaciones de Hodgson y Kershaw (78).-

32 g de m-cloroacetanilida finamente pulverizada se introducen lentamente y con vigorosa agitación en 256 ml de ácido nítrico (d: 1,49) enfriado a -10°. Se deja durante dos horas permitiendo que en ese lapso la mezcla alcance la temperatura ambiente lentamente y a continuación se vuelca sobre agua.-

Se obtienen 32,5 g de mezcla de nitroaminas que se disuelve en 1000 ml de benceno a ebullición. Se deja la solución en heladera durante veinticuatro horas; precipitan 12,5 g de 3-cloro-4-nitroacetanilida de p.f. 140°. Recristalizando de etanol se obtienen 11,5 g de p.f. 142°-143°. Fournéau y colaboradores dan p.f. 144°.-

Evaporando la solución bencénica a sequedad se obtienen 12,5 g de 3-cloro-6-nitroacetanilida impura de aproximadamente p.f. 95° que, disueltos en 120 ml de ácido clorhídrico 50%, calentando a reflujo en baño maría durante una hora y arrastrando por vapor de agua sobrecalentado, dan 5,1 g de 3-cloro-6-nitroanilina de p.f.: 126°. Fourneau y colaboradores (62) señalan p.f. 125-126°.-

3-cloro-4-nitroanilina. Se disuelven 40 g de 3-cloro-4-nitroacetanilida en 60 ml de ácido clorhídrico concentrado y 60 ml de agua calentando una hora a baño maría. Volcando en agua se obtiene por filtración 30,2 g de 3-cloro-4-nitroanilina de p.f. 156-157°. Fourneau y colaboradros (62) señalan p.f. 157°.-

2-4-DICLORONITROBENCENO:

Se combinó el método de diazotación de Hodgson y Walker (79) con la reacción de Sandmeyer.-

Se diazotan 17,2 g de 3-cloro-6-nitroanilina disueltos en 100 ml de ácido acético glacial agregándolos a una solución de 7,7 g de nitrito de sodio en 120 ml de ácido sulfúrico concentrado.-

Pasada media hora se vuelca la solución de sal de diazonio sobre una solución fría de cloruro cuproso preparada disolviendo, en 75 ml de ácido clorhídrico concentrado, el precipitado obtenido vertiendo una solución de 10,4 g de bisulfito de sodio y 4 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua sobre una solución de 250 g de sulfato de cobre; 25,8 g de cloruro de sodio y 200 ml de agua lavando varias veces con agua.-

Luego de dejar en reposo durante veinticuatro horas se arrastra el 2-4-dicloronitrobenceno por vapor de agua. Recristalizando de etanol se obtiene 11 g de p.f. 31-32°.-

Holleman (81) y Van de Lande (136) dan p.f. 31,5°;

Roberts y Turner (124) y Holleman (89) dan p.f. 33°, señalando este último p.e. 258,5/760 mm Hg; Crossley y Hass (50) dan p.f. 33-34° (etanol).-

2-5-DICLORONITROBENCENO:

Se siguió un procedimiento análogo al indicado para el 2-4-dicloronitrobenceno.-

25 g de 4-cloro-3-nitroanilina dieron 16,8 g de 2-5-dicloronitrobenceno de p.f. 52-53° (recristalizado de etanol).-

De Craw (52) y Page y Heasman (112) dan p.f. 54,5-54,6°; Holleman, Hollander y Van Halften (84) dan p.f. 56°.-

3-CLORO-4-NITRODIFENILO:

Partiendo de la m-nitroanilina se preparó el 3-cloro-4-nitrodifenilo pasando por los siguientes intermedios: 3-nitrodifenilo; 3-acetilaminodifenilo; 3-acetilamino-4-nitrodifenilo y 3-amino-4-nitrodifenilo.-

3-nitrodifenilo. Se siguió el método de France, Heilbron y Hey (63) revisado por Bachman y Hoffman (1).-

En un balón de tres bocas se calienta en baño de agua con eventual agitación durante una hora 50 g de m-nitroanilina, 250 ml de ácido acético glacial y 125 ml de anhídrido acético. Transcurrido el tiempo señalado se sumerge el balón en agua fría continuando la agitación mediante un agitador con cierre de mercurio y cuando la temperatura llega a 5°-8° se hace burbujear una corriente de vapores nitrosos durante dos o tres horas hasta que la solución tome color verde oscuro protegiéndose la boca de salida del balón con un tubo con cloruro de calcio.-

Los vapores nitrosos se obtienen por goteo de ácido nítrico concentrado sobre nitrito de sodio y arrastre por una corriente de aire regulada mediante un cuentabur-

jas. Se secan por pasaje a través de tres frascos lavadores con cloruro de calcio.-

La solución de *m*-nitro-*N*-nitrosacetanilida se vuelca sobre 1,5 litros de agua fría y el aceite marrón resultante se extrae con 1,5-2 litros de benceno libre de azufre; se lava dos veces con agua fría y una vez con un litro de solución de hidróxido de sodio al 2%. La capa benzenica separada cuidadosamente se agita 6-8 horas en un vaso de precipitado con 75 g de sulfato de sodio anhidro y 50 g de carbonato de sodio anhidro. Después de veinticuatro horas, se decanta la solución, concentra y destila el residuo a presión reducida. Se obtienen 32-36 g de 3-nitrodifenilo de p.e. 154-158°/3 mm Hg. Recristalizado de metanol funde a 58-59°. France, Hailbron y Hoy (63) dan p.f. 58-59°; Blakley y Scarborough (15) p.f. 62° y Jacobson y Loeb (91) p.f. 61°.-

3-acetilaminodifenilo. Se disuelven 12 g de *m*-nitrodifenilo en 200 ml de acetato de etilo e hidrogenan a 45 libras/pulgada empleando 4 g de alúmina con 0,25% de platino (Adams). Se elimina el solvente y se agrega al residuo 12 ml de anhídrido acético. Dejando en desecador a vacío con ácido sulfúrico hasta total eliminación del ácido acético se obtiene 11,7 g de 3-acetilaminodifenilo de p.f. 147-148°. Blakley y Scarborough (15) señalan p.f. 149°.-

3-acetilamino-4-nitrodifenilo. Se preparó según Blakley y Scarborough (15).-

5 g de 3-acetilaminodifenilo se disuelven a 70° en 30 ml de ácido acético glacial y 10 ml de anhídrido acético y manteniendo la temperatura se agrega gota a gota una solución de 1,5 ml de ácido nítrico (d_{1,5}) en 5 ml de ácido ac. glacial. Pasados treinta minutos se vuelca sobre agua; el

residuo gomoso se lava hasta total eliminación de acidez, se seca y muele finamente. Extrayéndolo con metanol se obtiene un producto de p.f. 105-108° que recristalizado da 1,8-2,4 g de 3-acetilamino-4-nitrodifenilo de p.f. 112-113°. Blakley y Scarborough dan p.f. 115°.-

3-amino-4-nitrodifenilo. Se siguieron las indicaciones de Blakley y Scarborough (15).-

15 g de 3-acetilamino-4-nitrodifenilo calentado tres horas en baño maría con 70 ml de una solución alcohólica al 10% de ácido clorhídrico dan 12 g de 3-amino-4-nitrodifenilo de p.f. 114-115°; Blakley y Scarborough dan p.f. 116°.

3-cloro-4-nitrodifenilo. Se combinó para su diazotación el método de Hodgson y Walker (79) con la reacción de Sandmeyer.

Se disuelven 12 g de 3-amino-4-nitrodifenilo de p.f. 113°-114° en 25 ml de ácido acético glacial y se diazotan con una solución de 4,8 g de nitrito de sodio en 30 ml de ácido sulfúrico (d:1,84). A los treinta minutos se vuelca la solución anterior sobre una solución enfriada a 0-5° de cloruro cuproso resultante de agregar una solución de 3,6 g de bisulfito de sodio y 1,8 g de hidróxido de sodio en 60 ml de agua, a una solución de 18 g de sulfato de cobre y 4,2 g de cloruro de sodio en 60 ml de agua, lavar dos veces con agua y disolver el precipitado de cloruro cuproso en 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta la mezcla resultante a 60-70° y arrastra por vapor de agua. Se obtiene 6 g de 3-cloro-4-nitrodifenilo de p.f. 62°. Recristalizando de etanol se obtiene p.f. 64-65°; destilando al vacío este producto, se obtuvo p.e. 170-172°/1 mm Hg. Schoeffle y Truesdail (126) dan p.f. 78,5-79,5°.-

4-CLORO-3-NITROBENZONITRILLO:

A una solución de 23 g de nitrosobenceno, prepara-

do cada vez según la técnica de Coleman y Mc Closky (49), en 70 ml de ácido acético glacial se agrega a temperatura ambiente una solución de 36 g de 4-cloro-3-nitroanilina en 108 ml de ácido acético glacial.-

Se mantiene 24 horas a 0° y filtra el precipitado. Recristalizando de etanol y decolorando con carbón se obtienen 14 g de 4-cloro-3-nitroazobenceno de p.f. 87°. Borsche y Exss (21) dan p.f. 84°.-

4-CLORO-3-NITROAZOBENCENO:

Se empleó modificado, el método de Dunlop, Macrae y Tücker (56).-

10 g de p-clorobenzonitrilo se disuelven en 50 ml de ácido nítrico (d:1,515) obtenido destilando un volumen de ácido nítrico (d:1,42) con un volumen y medio de ácido sulfúrico concentrado (d:1,84) y se deja veinticuatro horas a la temperatura ambiente. Volcando sobre agua se obtiene un precipitado que recristalizado de etanol y decolorado con carbón da 8,5 g de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo de p.f. 100°. Mattaar (99) da p.f. 101°; Claus y Kuez (46), p.f. 100-101°; Dunlop, Macrae y Tücker (56), p.f. 101°.-

LOS MECANISMOS DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

El mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática está todavía en estudio. Es distinto, al mecanismo de la sustitución no activada que es similar al mecanismo bimolecular en átomos de carbono saturados.-

Los trabajos de Roberts y colaboradores (123) (122) demuestran que el recoplase del halógeno en halógenobencenos por iones amiduro, se produce mediante una transposición diferenciándose de otras sustituciones aromáticas que se producen por mecanismos más simples.

Barnett y Brotherton (31) encontraron que la reacción de los monohalógenonaftalenos con piperidina -amiduro de sodio da una mezcla de α y β (N-piperidino) -naftalenos correspondiente a un mecanismo con un intermediario acetilénico.-

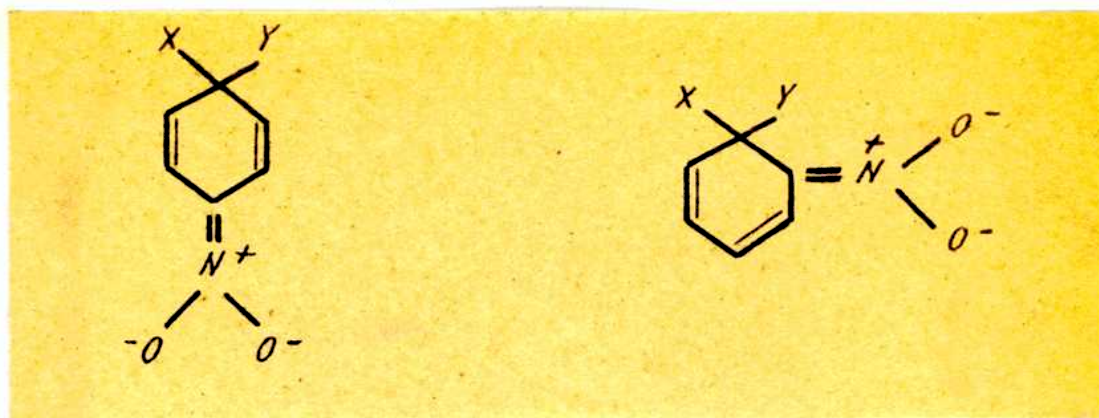
El α -fidornaftaleno reacciona sin embargo sólo parcialmente por este mecanismo y en parte por sustitución directa. Los dos mecanismos pueden presentarse conjuntamente e ir dominar uno u otro según las condiciones experimentales.

Miller y colaboradores (16) señalan que el grupo metoxilo desplaza a los halógenos por sustitución directa.

Chapman y colaboradores han presentado argumentos en favor de un mecanismo bimolecular en un sólo paso para sustitución activada. (45) (43) (44) (42)

Brady y Cropper (22); Fierens y Halleux (61); Miller y colaboradores (109) (105) (20) (6) (97) (19) (18); Bevan y colaboradores (11) (10) (13); Parks, Hammond y Hawthorne (113) representan al complejo activado para los nitrocompuestos con

las siguientes configuraciones:



Los efectos inductivo y mesoméricos negativos del nitrogrupo colocado en posición orto- o para- con respecto al halógeno aumentan la carga positiva parcial del átomo de carbono sustituido operando, además, al coordinarse el reactivo Y el efecto electrónicó negativo del nitrogrupo. Todos estos efectos facilitan el ataque nucleofilo pero no hay unanimidad de opiniones sobre su importancia relativa.

En la tabla nº 4 están reunidos los datos de las velocidades específicas a 90° para tres reacciones nucleofílas de halógenonitrobenzenos: a) con piperidina en etanol (14); b) con piperidina en benceno (25) (26); c) con etilato de sodio en etanol (10).-

Puede observarse que la energía de activación de la reacción bajó con el pasaje de un solvente polar a uno no polar y también baja el parámetro A de la ecuación de Arrhenius hecho observado por Moelwyn Hughes para varias aminas y derivados halogenados alifáticos que siguen el mecanismo bimolecular alifático SN_2 (88).-

TABLA No 4

Reacción de los halógenonitrobenzenos con diversos reactivos y solventes a 90°. Velocidades específicas x 10⁵(l.mol. .seg.)

Derivado halogenado	e/piperidina etanol			e/piperidina benceno			e/etilato de sodio etanol		
	logA	(18) ΔE (Kcal/mol) 10 ⁵ .k	10 ⁵ .k	logA	(10) - (11) ΔE (Kcal/mol) 10 ⁵ .k	10 ⁵ .k	logA	(19) ΔE (Kcal/mol) 10 ⁵	10 ⁵
o-F	7,0	14,8	1230	--	---	---	11,7	20,1	4x10
Cl	6,4	18,1	2,98	3,8	13,4	5,4	10,0	22,2	39,
Br	6,8	18,2	5,60	4,6	14,1	13,9	--	--	--
I	6,9	19,2	2,32	5,0	15,3	6,2	--	--	--
p-F	5,3	13,2	225	--	---	---	10,7	19,0	2,2x
Cl	5,3	17,1	1,08	2,3	13,7	0,11	9,0	20,1	96,
Br	5,2	16,8	1,39	2,6	13,6	0,26	9,2	20,3	83,
I	5,5	18,0	0,40	5,8	19,5	0,12	--	--	7,

El argumento más importante de Chapman y de Bevan para asimilar el mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática activada al de la sustitución bimolecular alifática es la analogía de los parámetros de la ecuación de Arrhenius en ambos tipos de reacciones de los derivados halogenados correspondientes con aminas alifáticas y la piperidina.

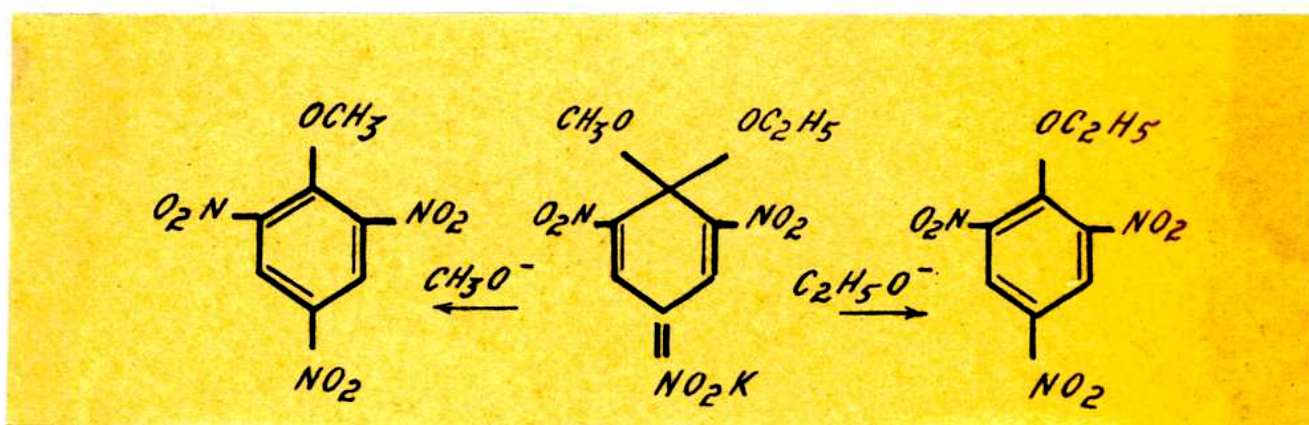
Esta comparación puede ser aplicable en la serie aromática a sustituciones no activadas como las estudiadas por Berliner y colaboradores (8) y por Brewer y Anstutz (26) pero no a los halógeno-nitrobenzenos y naftaleno como Chapman mismo lo ha reconocido recientemente (*).

(*) En G. W. Gray (editor), "Steric effects in conjugated systems", cap. 10, Butterworths Sc. Pub., Londres, 1958

Bunnett y colaboradores (39) (33) (37) y Hammond (68) opinan que la reacción transcurre en dos etapas a través de un intermediario de cierta estabilidad.-

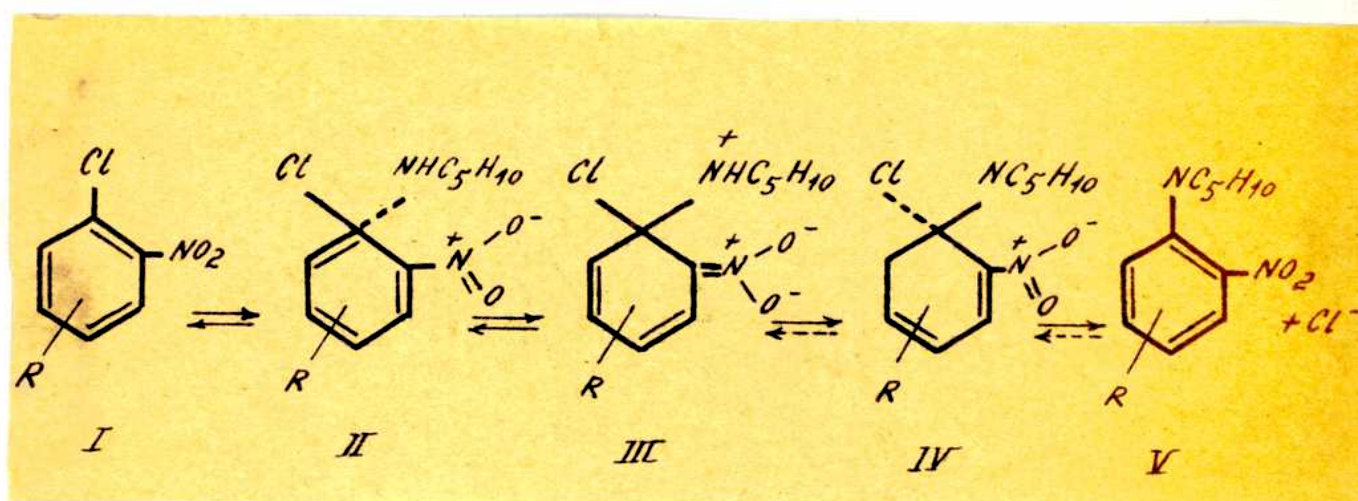
Se han aislado en algunas sustituciones nucleofílicas complejos de adición relativamente estables.-

El complejo metoxilado del 2-4-6-trinitrofenetol da el fenetol o el anisol en la reacción con el alcoholato correspondiente; en forma análoga reacciona el complejo etoxilado del 2-4-6 trinitro anisol. Estos complejos moleculares dan soluciones intensamente coloreadas cuando se producen con transferencia de cargas.-

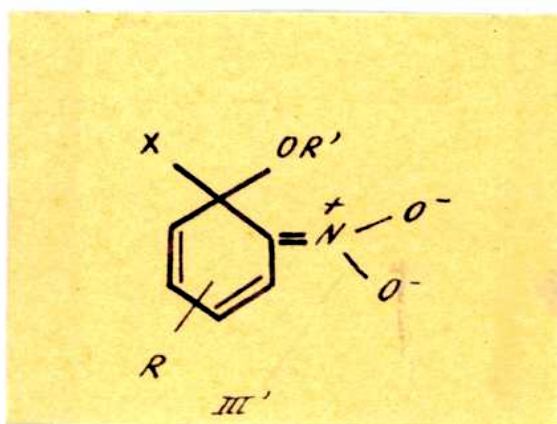


Se ha observado que desde el punto de vista teórico no hay un modelo aceptable del estado de transición de una sustitución aromática en el que se mantenga la resonancia de los seis electrones π característica del núcleo bencénico. Es necesario suponer que se pierde esta resonancia y que el átomo de carbono sustituido pasa de una hibridización trigonal a una hibridización tetraédrica. Se pierde en general un factor de estabilización con la estructura resultante. En los casos en que se han podido aislar complejos estables se supone que la energía de resonancia del sistema bencenoide es del mismo orden que la energía de resonancia del sistema diénico que se origina en el estado de transición de una sustitución activada.-

Para la reacción de los 4-R y 5-R-2-nitroclorobencenos con la piperidina el mecanismo general puede representarse mediante el siguiente esquema:

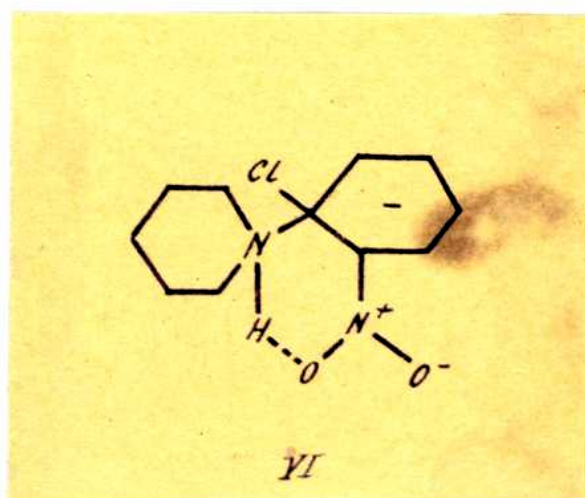


El complejo activado en esta reacción es muy probablemente eléctricamente neutro diferenciándose del complejo activado de las reacciones con alcoholatos que es un anión de tipo



Hawthorne (71) demostró que no hay efecto isotópico en las reacciones del orto-nitroclorobenceno con la piperidina y la N-D-piperidina; por consiguiente la unión hidrógeno entre el nitrogrupo en orto - o su heterólisis en cualquiera de las etapas I - V de la reacción no es cinéticamente significativa. La sugestión de Dewar (53)(54) para explicar que en los halógenonitrobenzenos el isómero orto - es más reactivo que el isómero para- en reacciones con reactivos nucleofílicos no iónicos (amoníaco, aminas) mientras que con los reactivos

iónicos (alcoholatos, hidróxidos, tiofenatos, etc.) se observa la situación inversa, y el argumento de Chapman y colaboradores (14) para explicar el orden reactividad de dichos compuestos con las aminas primarias y secundarias en general, en base a estructuras en el complejo activado de tipo VI no con-



cuerdan con la observación de Hammond y Hawthorne (69) quienes señalan que para formación de una unión hidrógeno en el complejo activado es necesario por razones estéricas que el nitrogrupo quede perpendicular al núcleo aromático. Esta disposición es precisamente la opuesta a la de coplanaridad del orto nitrogrupo con el núcleo requerida para la activación.-

Relacionando la diferencia de las reactividades señaladas con la energía de los respectivos complejos activados al adoptar la configuración tetraédrica, Hammond (68) señala la mayor energía interna del complejo correspondiente al isómero para- en las reacciones con aminas e inversamente para los complejos activados correspondientes a las reacciones con alcoholatos.-

En las reacciones con aminas el reactivo dona un par de electrones y se carga positivamente en el estado de transición; la atracción electrostática entre el nitrógeno positivamente cargado y los polos negativos del grupo activante (NO₂, CN, etc.) contribuyen a disminuir la energía total del

complejo activado mientras que en las reacciones con alcoxi-
los no hay mayor interacción electrostática entre el sustituy-
ente y el reactivo ya que sólo puede haber repulsión culóm-
bica.-

Además si el grupo activante se encuentra en posi-
ción orto- al punto de sustitución actúan los efectos estéri-
cos y por la conjunción de ambos factores es más estable el
estado de transición correspondiente al isómero para- determi-
nando la mayor velocidad de sustitución.-

Bunnett (3) ha estudiado la influencia del elemento
unido directamente al carbono sustituido variando la natura-
za del sustituyente X desplazado.-

Es sabido que la velocidad de rotura heterolítica
de uniones C - X depende de la naturaleza de X (87).-

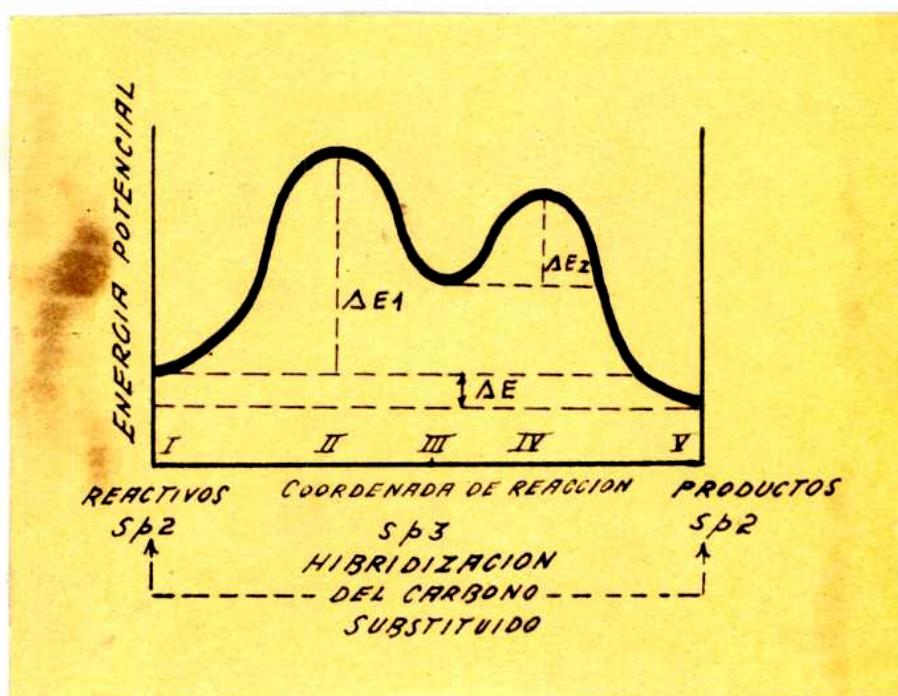
Si la heterólisis de la unión C - X ha avanzado su-
ficientemente al llegar el sistema al complejo activado III,
las velocidades específicas del desplazamiento de grupos cu-
yos átomos unidos directamente al átomo de carbono sustituido
pertenecan a distintos elementos deberán ser muy diferentes;
en cambio si el proceso de activación está relacionado con el
de coordinación del reactivo X con dicho átomo de carbono el
efecto de variar la naturaleza de X es más difícil de prever.

En la reacción de varios 1 - X - 2,4-dinitrobenzenos
con la piperidina en metanol la heterólisis de la unión C - X
no se produce antes del proceso cinéticamente importante para
cinco elementos: S, Br, Cl, O, I, siendo las energías de acti-
vación aproximadamente iguales.-

Estos resultados se interpretan con la formación de
un complejo activado en el que el paso cinéticamente impor-
tante es la formación de la unión C - Y y, en cambio, son in-
compatibles con mecanismos que requieran la heterólisis C - X

y la coordinación C - Y simultáneas.-

La coordenada de reacción para un proceso que se desarrollara según las ideas de Bunnett, a través de un complejo activado y dos estados de transición, tomaría el aspecto de la figura adjunta.



En el caso de los halógenobencenos el proceso de separación de X se desarrolla con facilidad y lleva a considerar ΔE_2 relativamente pequeña con respecto a ΔE_1 . Esta situación en su caso extremo coincide con el mecanismo en un solo paso postulado por Chapman y por Bevan y sería aplicable a las sustituciones nucleofílicas aromáticas no activadas como las estudiadas por Berliner y colaboradores (8) y por Brower y Amstutz (28).-

Los trabajos mencionados señalan con suficiente claridad el mecanismo de las reacciones estudiadas en el presente trabajo. Son sustituciones nucleofílicas aromáticas activadas cuyo mecanismo es bimolecular con un complejo activado de relativa estabilidad y cinética de segundo orden en las condiciones experimentales elegidas para la determinación de sus velocidades específicas.-

APLICACIONES DE LA ECUACION DE HAMMETT A LA SUSTITUCION NUCLEO-
FILICA AROMATICA

Hammett (67) encontró empíricamente la relación:

$$\log k_h = \rho \cdot \log K_1 + A \quad (1)$$

comparando las velocidades específicas de hidrólisis k_h de los meta- y para- R-benzoatos de etilo con las constantes de ionización K_1 de los ácidos correspondientes. Esta relación no se cumple para los derivados orto - sustituidos, posiblemente por razones estéricas. Muchas otras reacciones cumplen relaciones similares. Tomando como referencia para todas ellas las constantes de ionización de los ácidos benzoicos meta- y para-sustituidos se observa que los logaritmos de las velocidades de reacción de los derivados bencénicos meta- y para- sustituidos varían linealmente en función de los logaritmos de las constantes de ionización de los ácidos benzoicos correspondientes. (con el mismo sustituyente)

La relación (1) se generaliza en la (2)

$$\log k = \rho \cdot \log K_1 + A \quad (2)$$

Introduciendo la constante de ionización del ácido benzoico K_1^0 resulta la ecuación:

$$\log k = \rho (\log K_1 - \log K_1^0) + (A + \rho \cdot \log K_1^0) \quad (3)$$

$A + \rho \cdot \log K_1^0$ es el valor de $\log k$ para $K_1 = K_1^0$ o sea el valor correspondiente a la velocidad de reacción del derivado bencé-

nico no sustituido, y al término $\log K_1 - \log K_0$ es una constante que sólo depende de la naturaleza y posición del sustituyente; se la representa con el símbolo ρ .

La ecuación (3) puede escribirse

$$\log k - \log k_0 = \rho \sigma \quad (4)$$

o

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \sigma \quad (4)^1$$

Esta relación señala que la velocidad de reacción de un derivado bencénico meta- o para- sustituido es función de dos parámetros; ρ dependiente, para una serie de compuestos, del tipo de reacción y σ característico del sustituyente y de su posición pero independiente de la reacción.-

Las aplicaciones de la ecuación de Hammett han sido resumidas por Jaffé (92) y desarrolladas para la sustitución nucleofílica aromática por Bunnett y Levitt (34); Bevan (9); Berliner y Monack (7); Bunnett y colaboradores (32) (35) (38) (36); Miller (103); Sixma (127); Parks, Hammond y Hawthorne (113); Chapman y colaboradores (45); Eliel y Nelson (57).-

Los parámetros σ se calculan mediante las constantes de ionización de los ácidos benzoicos y los parámetros ρ empleando los valores de σ y los logaritmos de la velocidad específica de una reacción determinada.-

En general, ρ es una constante de proporcionalidad dependiente de la reacción y de sus condiciones experimentales, que mide el grado de influencia de los efectos polares de sus sustituyentes sobre la reacción. Los valores de ρ altos revelan la sensibilidad de la reacción a los efectos electrónicos de los sustituyentes.-

Debe también tenerse presente que a una reacción entre dos tipos de derivados bencénicos corresponden dos pará

metros ρ diferentes según que se considere la reacción con respecto a uno u a otro de los reactivos; por ejemplo, la reacción de una serie de cloruros de bencilo con la anilina está caracterizada por un valor positivo de ρ y en cambio la de una serie de anilinas con el cloruro de bencilo por un parámetro ρ negativo.-

En la tabla n° 5 se han reunido, tomados principalmente del resumen de Jaffé (92), los valores de ρ determinados para una serie de reacciones relacionadas con las estudiadas en el presente trabajo.-

Los parámetros ρ pequeños, positivos e negativos se presentan en reacciones donde las influencias de los constituyentes que son transmisibles a través del núcleo aromático no llegan a la cadena lateral por la interposición de grupos metílenos o la compensación de influencias opuestas.-

La constante σ permite un análisis más preciso de las influencias electrónicas de un sustituyente desde una determinada posición; su valor es positivo para sustituyentes electronegativos y negativo para los electropositivos.-

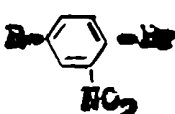
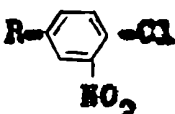
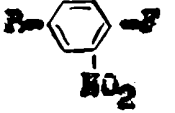
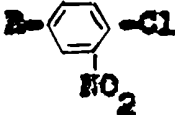
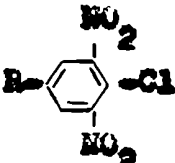
Posteriormente al resumen de Jaffé, Mc Daniel y Brown (101) han recopilado tablas más extensas de los valores de σ con sus correspondientes cotas de error; algunos de los cuales están transcritos en la tabla n° 6. Estas constantes han sido empleadas en los gráficos nos. 1, 2 y 3. Para el sustituyente p - CO_2H se ha agregado tanto en la tabla como en los gráficos el valor de σ dado por Jaffé.-

En general, las constantes de Hammett basadas en los efectos polares de los sustituyentes sobre la ionización de los ácidos benzoicos m - y p -sustituídos, han podido aplicarse directamente a los 5 -R y 4 -R-2-nitroclorobencenos estudiados en los gráficos nos. 1, 2 y 3, sin necesidad de re-

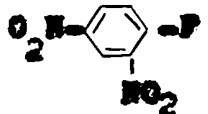
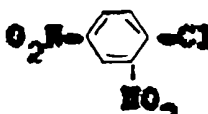
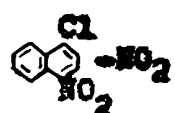

TAULA Nº 5

Parámetros ρ (92)

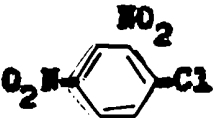
A) Ataque nucleofilo del compuesto aromático (+ ρ)

<u>Bibliografía</u>	<u>Reactivos</u>	<u>Solvente</u>	<u>Temperatura</u>	ρ	
(7)		piperidina	piperidina	25°	+ 4,92
(7)	"	"	"	35°	+ 4,37
(34)	ArBr ArCH ₂ Cl	" IK	benzene acetona	99° 20°	+ 4,87 + 0,79
(32)		CH ₃ ONa	metanol	25°	+ 3,94
(9)		C ₂ H ₅ ONa	etanol	49,6°	+ 4,07
(36)		CH ₃ ONa	metanol	45°	+ 3,97
		CH ₃ ONa	metanol	45°	+ 4,3

B) Ataque nucleofilo por el compuesto aromático (- ρ)

(45)	ArNH		etanol 99,8%	20°	-4,24
)"	"	"	30°	-4,10
	"	"	"	40°	-4,01
(138)	"		etanol	25°	-3,98
(128)	"	"	"	35°	-3,21
	"	"	"	45°	-3,06
	"	"	"	100°	-2,41
(138)	"		"	25°	-3,73
(14)	"		agua	65°	-3,68

C) Parámetros pequeños.

<u>Bibliografía</u>	<u>Reactivos</u>	<u>Solventes</u>	<u>Temperatura</u>	ρ	
(132)	ArCH_2Cl	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$	benzene	100°	+0,37
(3) (4)	ArCH_2Br	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	acetona	20°	-0,26
(113)		Ar CO_2^-	dioxano	93°	-0,20

currir a las constantes σ^* e σ^- de Brown y Okamoto señaladas por Bunnett (29).-

Las constantes σ^- difieren de la constante σ en un factor de resonancia suplementario resultante de la mayor interacción mesomérica directa del sustituyente en ciertas reacciones para las cuales la variación de la densidad electrónica del átomo de carbono sustituido en el complejo activado es grande.-

El grupo p-carboxilo constituye aparentemente una excepción pero no debe olvidarse que en las condiciones de las presentes experiencias podría actuar también el ión carboxilato y deberse en parte a esta variación de la estructura del sustituyente la necesidad del empleo del valor de σ dado por Jaffé para este sustituyente.-

En el gráfico N° 1 se observa la relación lineal existente entre los valores de σ y de $\log k_{75^\circ}$.

El coeficiente angular tiene un valor alto y positivo ($\rho = +3,96$) a 75°) concordante con los obtenidos por otros investigadores en el estudio de reacciones similares (Tabla n° 5, A).-

Bunnett ha señalado (29) la importancia general de

los efectos mesoméricos de los sustituyentes en posición para el punto de sustitución en reacciones de este tipo. Berliner y Monack (7) en la reacción de 2-nitro-4-R-bromobencenos con la piperidina interpretan las diferencias de velocidad específica observadas en base al efecto polar total del grupo R en posición para el átomo de bromo y consideran al efecto del nitrogrupo constante.-

En el gráfico nº 1 puede observarse que los compuestos de la serie del 4-R-2-nitroclorobenceno cumplen con la relación de Hammett en forma similar a los estudiados por Berliner y Monack.-

En el presente trabajo se emplea una sustitución nucleofílica con cinética de segundo orden en benceno con solvente, mientras que la reacción de los investigadores americanos es una solvolisis que presenta cinética de primer orden.-

Estas diferencias de carácter experimental no tienen mayor influencia en el orden de efecto de los sustituyentes observado que es el orden de sus efectos polares totales. Los compuestos de referencia son en cada caso el orto-cloro y el orto-nitro-benceno; en concordancia con la hipótesis que la influencia total, polar y estérica, del orto-nitro grupo es constante.-

La serie de los 5-R-2-nitroclorobencenos, no ha sido estudiada previamente en detalle. En ella podría presentarse con importancia variable según el efecto mesomérico de R-, el efecto de resonancia entre el sustituyente R, en posición 5, y el orto-nitro-grupo que están en posición para entre sí. En el gráfico nº 1 puede observarse que para los compuestos de esta serie también existe la misma relación lineal entre σ y $\log_2 750$ que cumplen los 4-R-2-nitroclorobencenos.

El efecto de "para - conjugación" entre R y el nitrogrupo es posiblemente poco importante en el complejo activado; e por lo menos su importancia es de segundo orden respecto a los efectos directos del nitrogrupo y del sustituyente 5-R sobre el átomo de carbono unido al halógeno.-

Los gráficos nos. 2 y 3 señalan la mayor influencia general del factor de energía de la ecuación de Arrhenius en las diferentes velocidades específicas medidas.-

En ambas series el único sustituyente que presenta un factor de probabilidad en P.Z superior a 10 es el grupo amino, pero es difícil señalar algún factor determinante de esta diferencia respecto del valor promedio.-

TABLA Nº 6

Sustituyente R	Constante σ (2)	R.V. _{75º}	$\log k_{75º}$	ΔE kcal/mol.	$\log k_{45º}$	ln P
p-CN	0,660	$\pm 0,02$	2.200	---	---	---
p-PhN ₂	---	---	77	---	---	---
m-Cl	0,373	$\pm 0,02$	21,3	-3,2826	11,5	-3,90
p-COOH	(0,45)	$\pm 0,1$	8,84	-3,66	10,4	-4,28
p-Cl	0,265(1) 0,227	$\pm 0,02$	4,63	-3,9408	12,1	-4,64
m-OCH ₃	0,115	$\pm 0,02$	3,27	-4,09	12,4	-4,82
m-OC ₂ H ₅	0,1	$\pm 0,1$	2,88	-4,15	13,0	-4,87
p-C ₆ H ₅	-0,01	$\pm 0,05$	1,80	-4,35	13,0	-5,2
m-C ₆ H ₅	0,06	$\pm 0,05$	1,05	-4,58	14,1	-5,42
m-NH ₂	-0,16	$\pm 0,1$	0,94	-4,63	13,7	-5,51
m-CH ₃	-0,069	$\pm 0,02$	0,81	-4,6993	13,8	-5,51
m-t. But.(3)	-0,10	$\pm 0,03$	0,47	-4,9344	14,0	-5,78
p-t. But.(3)	-0,197	$\pm 0,02$	0,18	-5,3828	14,2	-6,21
p-OCH ₃	-0,268	$\pm 0,02$	0,032	-6,10	15,5	-7,53 (extrap.)
p-CH ₃	-0,170	$\pm 0,02$	0,14	-5,4447	14,5	-6,27
p-OC ₂ H ₅	-0,24	$\pm 0,1$	0,027	-6,17	15,6	-7,58 (extrap.)
p-NH ₂	-0,66	$\pm 0,1$	0,002	-7,29	19,6	---
p-Br (3)	0,232	$\pm 0,02$	6,94	-3,7645	12,3	-4,46
p-I (3)	0,18	$\pm 0,1$	9,55	-3,6256	12,0	-4,36
m-Br (3)	0,391	$\pm 0,02$	22,8	-3,2478	11,0	-3,90
m-I (3)	0,352	$\pm 0,02$	17,4	-3,3651	11,8	-4,04
H	---	---	1	-4,6112	13,6	-5,44

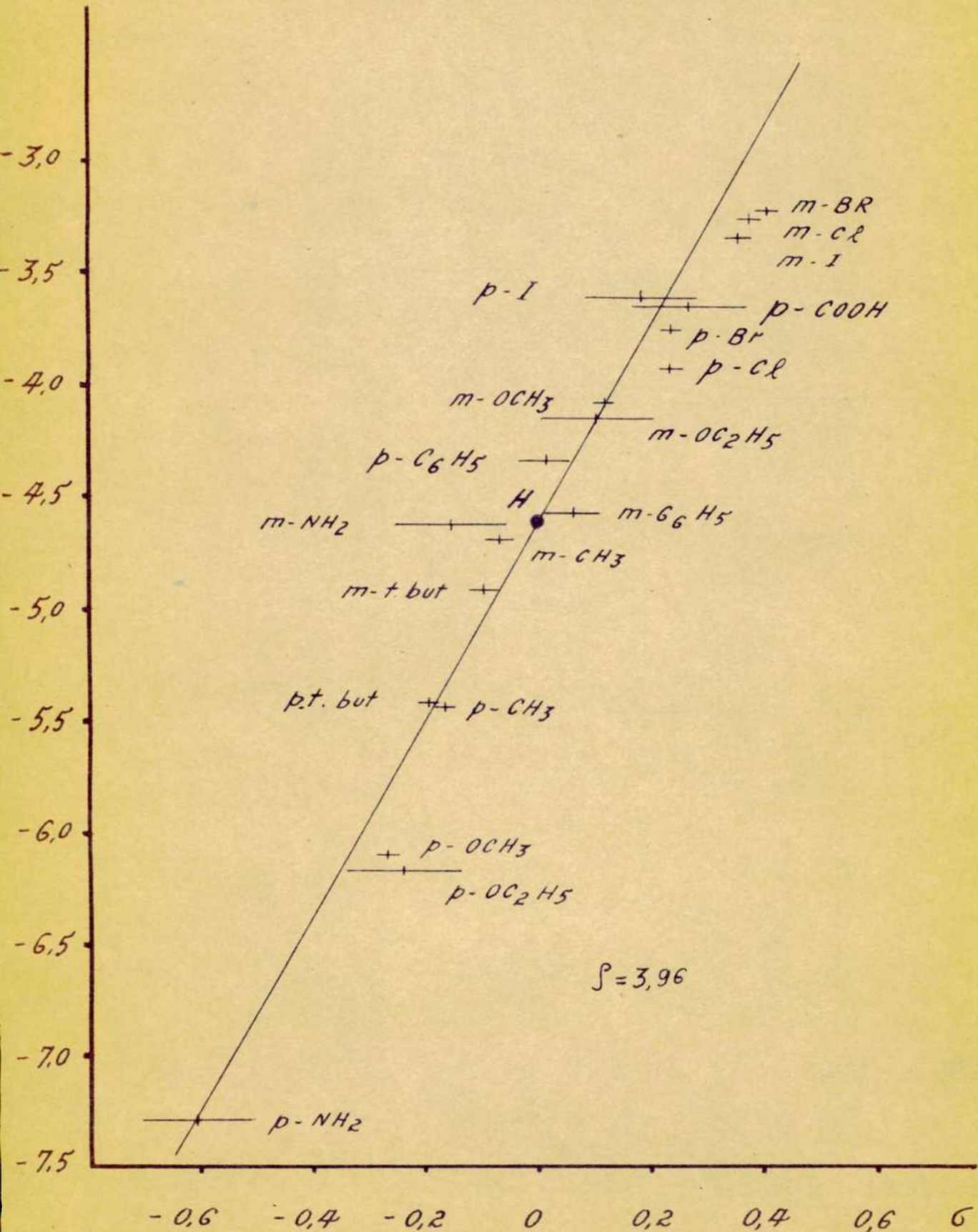
(1) JAFFÉ H. H., Chem. Rev. 53 (1953) 191.

(2) MC DANIEL & BROWN, J. Org. Chem. 23(1958) 420.

(3) Datos comunicados por W. Greizerstein.

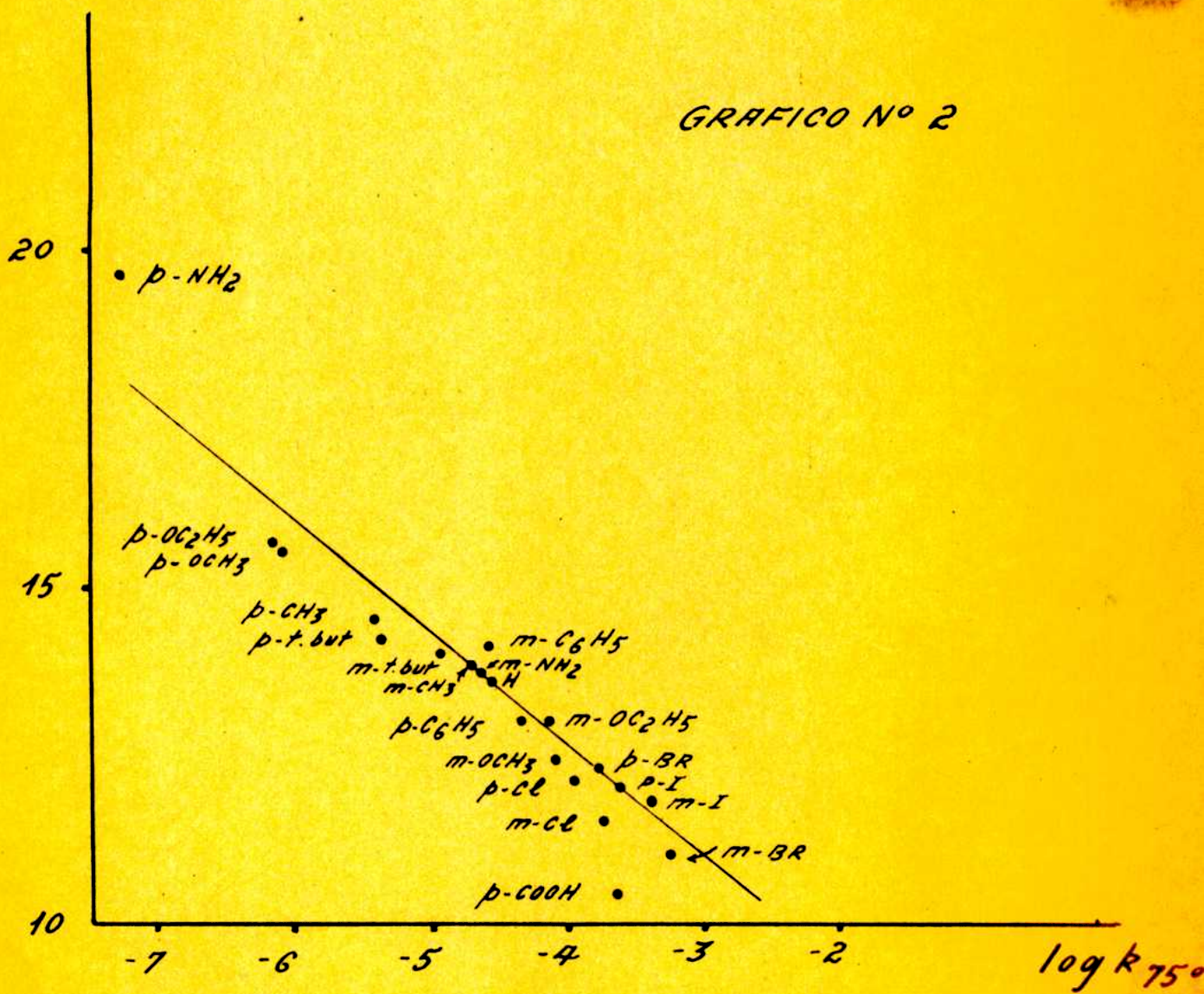
GRAFICO N° 1

$\log k_{750}$



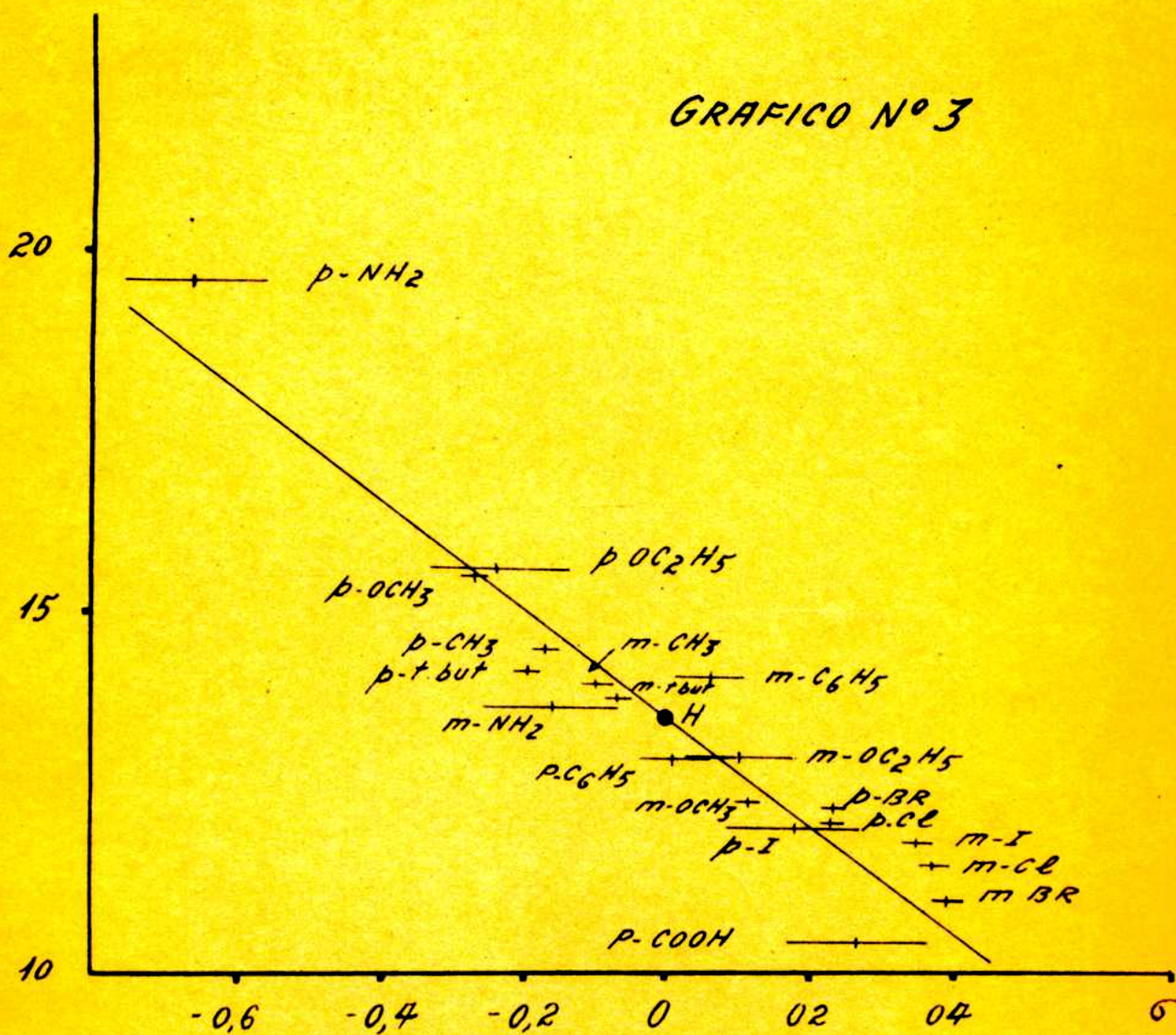
ΔE kcal/mol

GRAFICO N° 2



ΔE kcal/mol

GRAFICO N° 3



ANÁLISIS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

En la tabla n° 7 se han reunido los datos experimentales de la Tabla n° 1 pertinentes al presente análisis.

TABLA N° 7

Valores de $10^7 k_2$ a diversas temperaturas para la reacción de 4-R- y 5-R-2-nitroclorobencenos con piperidina en benceno

4-R	Temperatura			5-R	Temperatura	
	100°	75°	45°		75°	45°
H	924	248	36,3	H	248	36,3
C ₆ H ₅	1628	446	75,8	C ₆ H ₅	261	38,0
Cl	--	1147	229	Cl	5282	1174
COOH	--	2191	522	COOH	--	--
CH ₃	152	35,3	5,34	CH ₃	199,9	31,2
OCH ₃	35,9	7,95	--	OCH ₃	812	152
OC ₂ H ₅	30,2	6,80	--	OC ₂ H ₅	715	133,5
NH ₂	3,40	0,51	--	NH ₂	233	31,1

GRUPO METILO: La introducción de un grupo metilo en meta respecto al halógeno baja ligeramente la velocidad de reacción (R.V. 0,99-0,81). El descenso es más pronunciado si se encuentra en posición para (R.V. 0,16-0,14).-

El efecto del grupo metilo y los alquilos en general desde la posición para puede interpretarse en base a sus efectos inductivos e hiperconjugativos.-

El orden de velocidades específicas observado en la reacción estudiada es



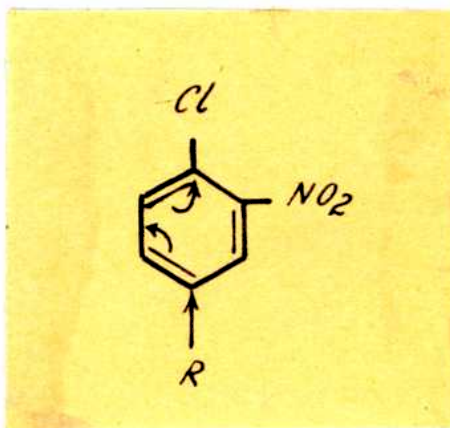
(W. Greizerstein, comunicación privada)

El efecto inductivo de los alquiles (efecto - I) se ejerce en el orden $\text{terBut} > \text{Me} > \text{H.}$

Se ha observado en la reacción el orden



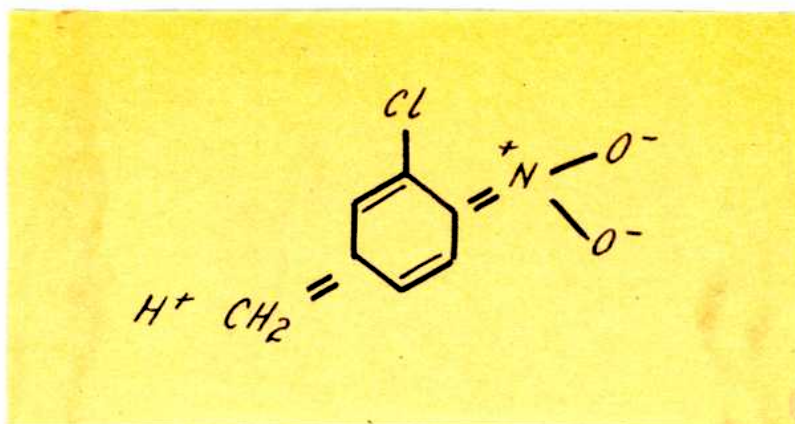
Evidentemente al efecto inductivo de los alquiles, que produce desactivación en las posiciones orto y para para las reacciones nucleofílicas, se superpone el efecto hiperconjugativo, de tal manera que el efecto desactivante de carácter polar del sustituyente transmitido a la posición para es mayor en el caso del grupo metilo y por consiguiente menor su velocidad de reacción.-



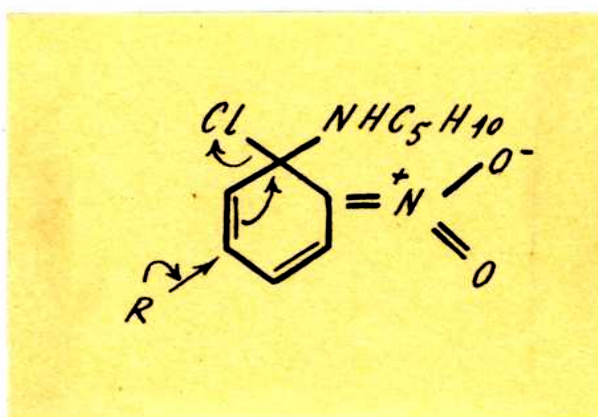
Los compuestos con el sustituyente en meta reaccionan en el orden $k_H > k_{m\text{-Me}} > k_{m\text{-t.But}}$

El efecto inductivo de los alquiles llega a la posición meta sólo como efecto secundario y por esta razón su influencia se considera de menor importancia. Sin embargo, en los compuestos estudiados, el grupo metilo a diferencia del ter-Butilo, puede hiperconjugarse con el nítro grupo en el estado normal de la molécula según estructuras represen-

tadas por la fórmula



y en el complejo activado con el halógeno, según estructuras del tipo



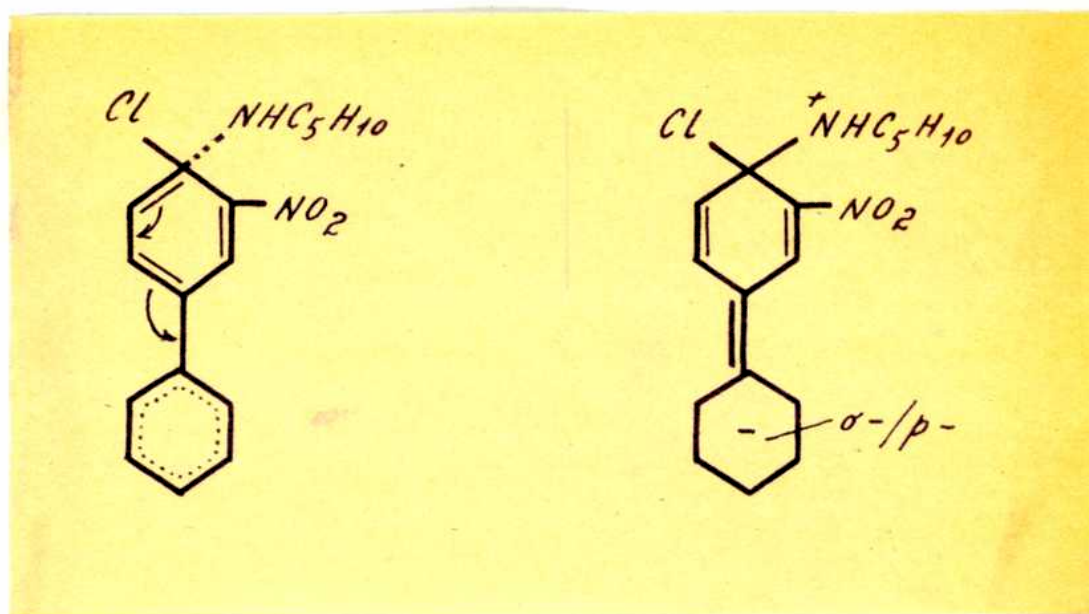
Ambos fenómenos hiperconjugativos, que no pueden presentarse en el grupo terbutilo, favorecerían el orden $k_{mMe} > k_{mtBut}$ al facilitar el primero la coplanaridad del nitrógeno grupo y el segundo al aumentar la estabilidad del complejo activado por resonancia.-

GRUPO FENILO: En la posición meta el grupo fenilo produce un pequeño aumento en la velocidad de reacción (R.V. 1,05) y en la posición para un aumento mayor (R.V. 1,80-2,10).

El efecto inductivo negativo (-I) del grupo fenilo en posición meta que debería manifestarse por un aumento de la velocidad de reacción, está casi exactamente compensado por factores de conjugación.-

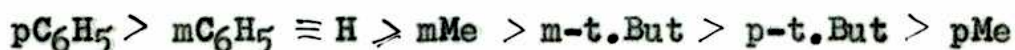
En la posición para se observa en cambio un aumento en la velocidad de reacción que puede atribuirse al efecto -I

y a estabilización del complejo activado por distribución de la carga en el grupo fenilo (estabilización por resonancia).

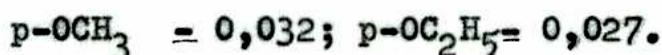
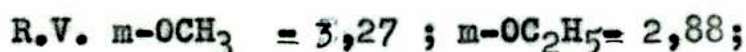


Esta estabilización postula la coplanaridad de los dos núcleos aromáticos.-

El orden general observado para los grupos con C e H es el siguiente:



GRUPOS ALCOXILOS: Los valores de las velocidades relativas permiten observar el efecto activante de estos grupos desde la posición meta y su efecto desactivante desde la posición para



Estos resultados concuerdan con los efectos polares (-I y -M) de los grupos alcoxilos y con el efecto diferencial de la estructura de un metoxilo respecto de un etoxilo.-

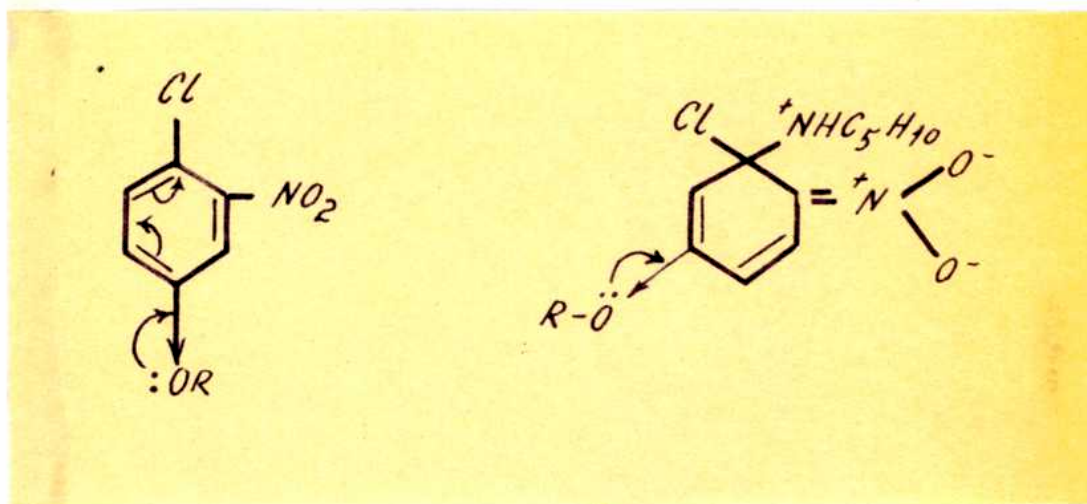
Desde la posición para estos grupos desactivan fuertemente por la mayor intensidad de la influencia mesomérica del sustituyente.-

Esta influencia es mayor en el etoxilo por el efecto inductivo del etilo que está de acuerdo con la relación

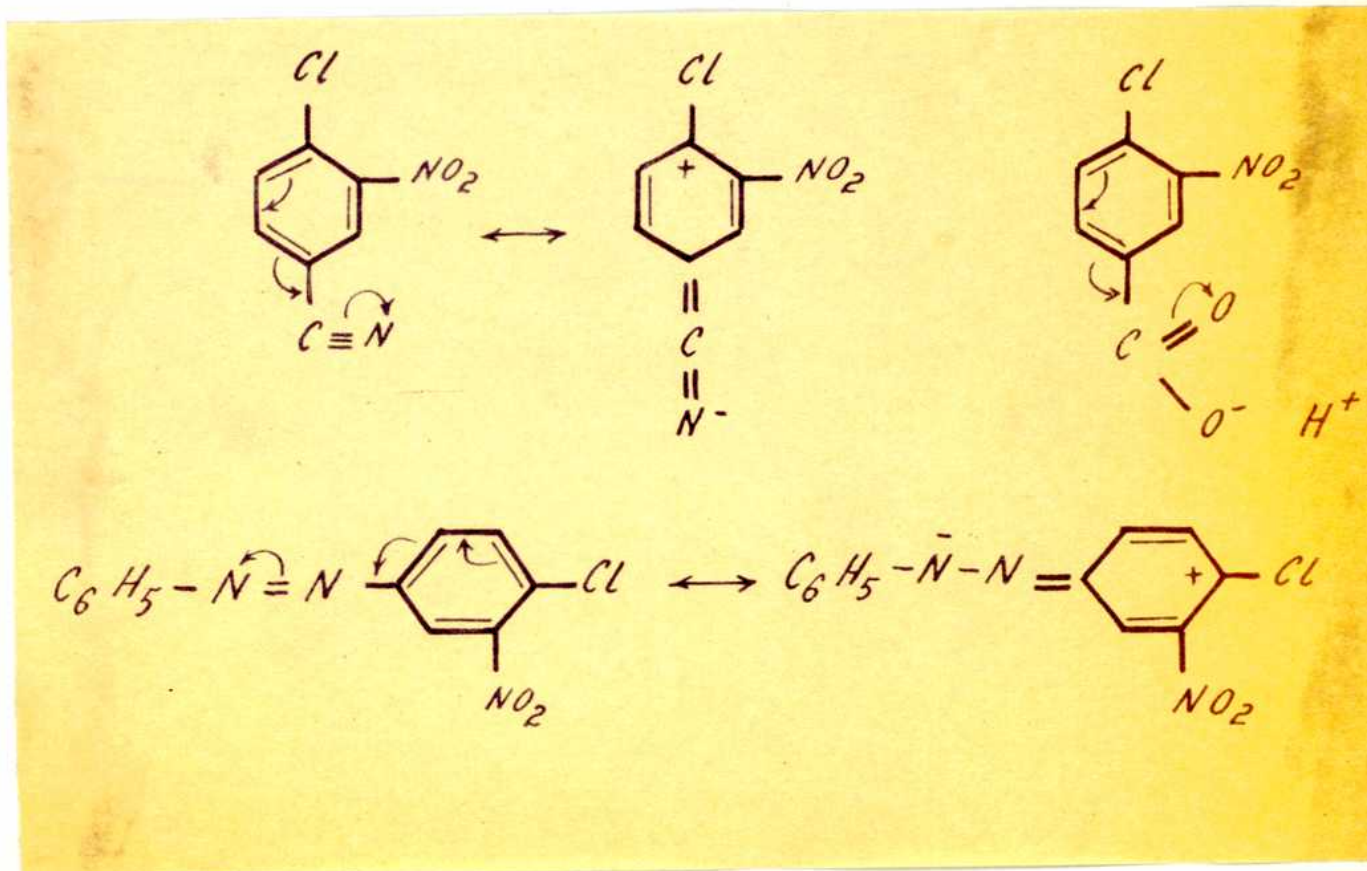
$k_{2pOEt} > k_{2pOMe}$ observada.-

Desde la posición meta estos efectos se ejercen directamente sobre el nitro grupo activante y en el complejo activado sobre el carbono sustituido.-

El orden general observado $k_{m-OR} > k_H$ concuerda con lo esperado, no así el orden $k_{mOMe} > k_{mOEt}$



GRUPOS CIANO, FENILAZO Y CARBOXILO: Las velocidades específicas altas determinadas para los compuestos con estos sustituyentes en la posición para concuerdan con sus estructuras electrónicas según las fórmulas adjuntas:



R.V.; p-C₆H₅-N₂ = 77; p-CN = 2200; pCO₂H = 8,76

LOS HALOGENOS COMO SUSTITUYENTES: En el cuadro ad-
 junto están resumidos los valores correspondientes al presen-
 te trabajo , y a otros comunicados por W. Greizerstein, de
 las velocidades específicas y relativas a 75° y 60° de la reac-
 ción de 4-R y 5-R-2-Nitroclorobencenos (R= cloro, bromo, iodo)
 con la piperidina en benceno:

R	$10^7 \cdot k_2$		$k_{R,75^\circ} / k_{H,75^\circ}$	$k_{R,60^\circ} / k_{H,60^\circ}$
	75°	60°		
m-Cl	5282	2649 (1)	21,3	27,4
m-Br	5650(1)(2)	2791 (1)	22,7	28,9
m-I	4310(1)(2)	2019 (1)	17,4	21,0
p-Cl	1147	498,7(1)	4,62	5,17
p-Br	1720(1)(2)	798,5(1)	6,93	8,28
p-I	2370(1)(2)	1057 (1)	9,56	10,96
m/p H	248	96,6(2)	1	1

(1) W. Greizerstein; (2) calculado

Todos los halógenos estudiados producen un marcado
 aumento de la velocidad específica; especialmente desde la
 posición meta al carbono sustituido. Los órdenes observados
 son:

$$k_{mCl} > k_{pCl}$$

$$m - k_{2Br} \gg k_{2Cl} > k_{2I}$$

$$p - k_{2I} > k_{2Br} > k_{2Cl}$$

El orden de los efectos -I y -M de los halógenos es
 $F > Cl > Br > I$. El efecto inductivo negativo determina la rela-
 ción general $k_{pX} > k_H$ y las influencias mesoméricas el orden
 diferencial

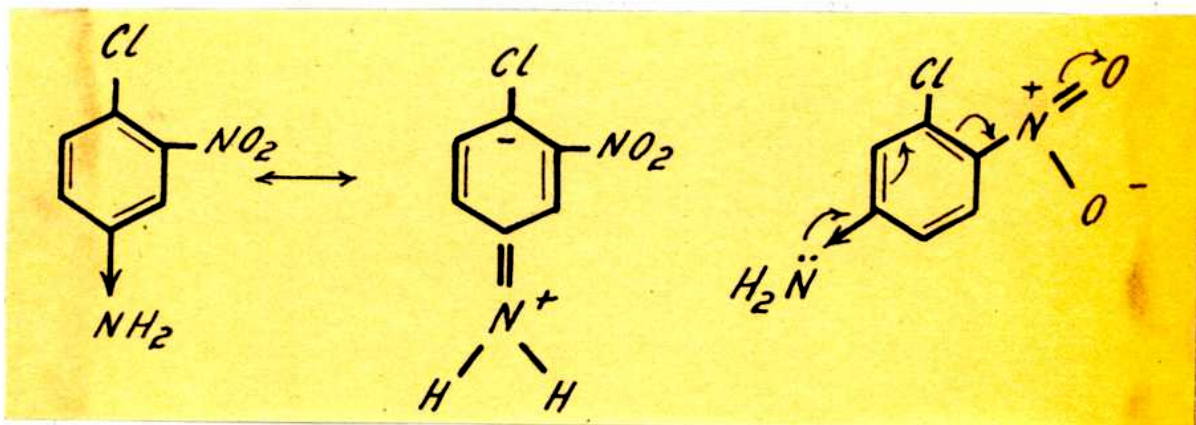
$$k_{pI} > k_{pBr} > k_{pCl} > k_H$$

Los órdenes $k_{mX} > k_{pX}$ y $k_{mBr} \gg k_{mCl} > k_{mI}$

son consistentes con el efecto polar total de los halógenos (-I; -M) en el sentido que desde la posición meta el halógeno no ejerce su efecto mesomérico con igual intensidad que desde la posición para.-

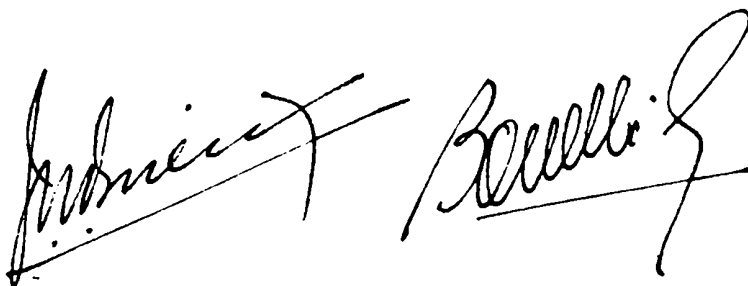
GRUPO AMINO: Las velocidades relativas a 75° obtenidas para este grupo son: R.V. mNH₂ = 0,94 y R.V. p-NH₂ = 0,002.-

La fuerte desactivación del amino grupo en para y la poca influencia desactivante desde la posición meta revelan que no sólo ambos sustituyentes en posición para entre sí (NH₂ y Cl; NH₂ y NO₂ respectivamente) están fuertemente conjugados con el núcleo aromático sino que también lo están entre sí según estructuras del tipo de las señaladas por Ingold (89).-



CONCLUSIONES

- i) Se midieron las velocidades específicas a 100°, 75° y 45° para la reacción de 4-R y 5-R-2 nitroclorobencenos con la piperidina en benceno para R= CN, C₆H₅N₂, C₆H₅, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, Cl, CO₂H, NH₂ .-
- ii) El cálculo de las velocidades relativas (k_{2R}/k_{2H}) dió para los sustituyentes estudiados el siguiente orden de influencia total:
$$p-CN > p-C_6H_5N_2 > p-Cl > p-CO_2H > m-Cl > m-OCH_3 > m-OC_2H_5 > p-C_6H_5 > m-C_6H_5 > m-NH_2 > m-CH_3 > p-OCH_3 > p-Cl_3 > p-OC_2H_5 > p-NH_2 .-$$
- iii) El resultado anterior se interpreta en base a los efectos polares totales (efectos inductivo, mesomérico e hiperconjugativo) de los sustituyentes.-
- iv) El cálculo de los parámetros de la ecuación de Arrhenius para la reacción estudiada señala la mayor influencia general del factor de energía sobre la velocidad de reacción de los compuestos estudiados.-
- v) Son aplicables las constantes ρ de Hammett basadas en los efectos polares de los sustituyentes en la ionización de los ácidos p- y m- R-benzoicos. No es necesario aplicar las constantes ρ^* señaladas por Brown y Okamoto.-
- vi) Se determinó la constante ρ de la ecuación de Hammett. Los valores $\rho = +3,96$ a 75° y $\rho = +3,80$ a 45° obtenidos, altos y positivos, revelan la sensibilidad de la reacción a los efectos electrónicos de los sustituyentes.-
- vii) El 4-cloro-3-nitrodifenilo sintetizado para este trabajo es una especie química no descrita previamente en la literatura química.-



BIBLIOGRAFIA

- (1) BACHMANN Y HOFFMAN, Org. Reactions II (1944) 249.
- (2) BADGER, COOK Y VIDAL, J. (1947) 1109.
- (3) BAKER J. W., J. (1936) 1448.
- (4) BAKER Y HOPKINS, J. (1949) 1089.
- (5) BAKER Y NATHAN, J. (1935) 519.
- (6) BECKWITH, MILLER Y LEAHY, J. (1952) 3552.
- (7) BERLINER Y MONACK, J.A.C.S., 74 (1952) 1574.
- (8) BERLINER, QUIN Y EDGERTON, J.A.C.S., 72 (1950) 5305.
- (9) BEVAN, J. (1953) 655.
- (10) BEVAN, J. (1951) 2340.
- (11) BEVAN Y BYE, J. (1954) 3091.
- (12) BEVAN, PAYIGA Y HIRST, J. (1956) 284.
- (13) BEVAN Y HIRST, Chem. & Ind. (1954) 1422, J. (1956) 254.
- (14) BISHOP, CAVELL Y CHAPMAN, J. (1952) 437.
- (15) BLAKLEY Y SCARBOROUGH, J. (1927) 3003.
- (16) BOLTO, LIVERIS Y MILLER, J. (1956) 750.
- (17) BOLTO Y MILLER, Chem. & Ind. (1953) 640.
- (18) BOLTO Y MILLER, J. Org. Chem. 20 (1955) 558.
- (19) BOLTO Y MILLER, Australian J. of Chem. 9 (1956) 74.
- (20) BOLTO, MULLER Y WILLIAMS, J. (1955) 2926.
- (21) BORSCHKE Y EXSS, Ber. 56(1923) 2353.
- (22) BRADY Y CROPPER, J. (1950) 507.
- (23) BRIEUX Y DEULOFEU, J. (1954) 2519.
- (24) BRIEUX Y DEULOFEU, Anales Asoc. Qca. Argentina 54(1956)159.
- (25) BRIEUX Y DEULOFEU, Chem. & Ind., (1951) 971.
- (26) BRIEUX Y DEULOFEU, Anales Asoc. Qca. Argentina 39(1951)189.

- (27) BRINKER, MILLER, LIVERIS Y LUTZ, J. (1954) 1265.
- (28) BROWER Y AMSTUTZ, J. Org. Chem. 18 (1953) 1075.
- (29) BUNNETT J. F., Quaterly Reviews (London) 12 (1958) 1.
- (30) BUNNETT Y BROTHERTON, J.A.C.S. 28 (1956) 155.
- (31) BUNNETT Y BROTHERTON, J.A.C.S., 28 (1956) 6265.
- (32) BUNNETT, DRAPER, RYASON, NOBLE, TONKYN Y ZAHLER, J.A.C.S., 25 (1953) 642.
- (33) BUNNETT, GARBICH Y PRUITT, J.A.C.S., 29 (1957) 385.
- (34) BUNNETT Y LEVITT, J.A.C.S. 29 (1948) 2778.
- (35) BUNNETT Y MERRITT, J.A.C.S. 29 (1957) 5967.
- (36) BUNNETT, MOE Y KNUTSON, J.A.C.S. 26 (1954) 3936.
- (37) BUNNETT, MORATH Y OKAMOTO, J.A.C.S. 22 (1955) 5055.
- (38) BUNNETT Y SHIPES, J.A.C.S. 22 (1955) 5422.
- (39) BUNNETT Y ZAHLER, Chem. Reviews 49 (1951) 261.
- (40) CAMPBELL, ANDERSON Y GILMORE, J. (1940) 446.
- (41) CAPON Y CHAPMAN, Chem. & Ind., (1953) 683.
- (42) CAPON Y CHAPMAN, J. (1957) 600.
- (43) CAVELL Y CHAPMAN, J. (1953) 3392.
- (44) CHAPMAN, PARKER Y COANES, J. (1954) 2109.
- (45) CHAPMAN Y PARKER, J. (1951) 3301.
- (46) CLAUSS Y KUEZ, J. prakt. Chemie, 32 (1888) 197.
- (47) CLAUSS Y STIEBEL, Ber. 20 (1887) 1379.
- (48) CLEMT, J. prakt. Chemie (2) 1 (1870) 145.
- (49) COLEMAN Y MAC CLOSKY, Org. Syntheses, 25, 80.
- (50) CROSSLEY Y HASS, J. (1903) 502.
- (51) DALY, KRUGER Y MILLER, Australian J. of Chem. 11 (1958) 290.
- (52) DE CRAW, Rec. 50 (1931) 753.
- (53) DENAR, J. (1949) 463.
- (54) DENAR, Annual Rep. (1951) 130.
- (55) DOWING, HEPPOLETTE Y MILLER, Chem. & Ind. (1953) 1260.
- (56) DUNLOP, MACRAE Y TUCKER, J. (1934) 1675.

- (57) ELIEL Y NELSON, *J. Org. Chem.* 20 (1955) 1657.
- (58) ELSON, GIBSON Y JOHNSON, *J.* (1952) 2739.
- (59) FICHTER, SULSBERGER, *Ber.* 37 (1904) 882.
- (60) FIERENS Y HALLEUX, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 64 (1955) 696.
- (61) FIERENS Y HALLEUX, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 64 (1955) 717.
- (62) FOURNEAU, TREFOUEL, WANCOLLE, *Bull. Soc. Chim. France*, (1930) 743.
- (63) FRANCE, HEILBRON Y HEY, *J.* (1939) 1288.
- (64) FRIEBEL Y RASOW, *J. prakt. Chemie* 63 (1901) 455.
- (65) FRIEDMAN, SOLOMON Y WERTHESEN, *Nature* 143 (1939) 472.
- (66) GATTERMAN Y KAISER, *Ber.* 18 (1885) 2600.
- (67) HAMMETT, "Physical Organic Chemistry", New York (1940).
- (68) HAMMOND, *J.A.C.S.*, 77 (1954) 334.
- (69) HAMMOND Y HAWTHORNE, Cap. 8 pág. 191, de "Steric Effects in Organic Chemistry", Melvin Newman Ed. New York (1956).
- (70) HAMMOND Y PARKS, *J.A.C.S.*, 77 (1955) 340.
- (71) HAWTHORNE, *J.A.C.S.*, 76 (1954) 6358.
- (72) HEILBRON, *Dictionary of Organic Compounds* (1934) I 314.
- (73) HEPPOLETTE Y MILLER, *J.A.C.S.* 75 (1953) 4268.
- (74) HEPPOLETTE, MILLER Y WILLIAMS, *J.* (1955) 2929.
- (75) HODGSON Y CLAY, *J.* (1931) 2102.
- (76) HODGSON Y CLAY, *J.* (1930) 966.
- (77) HODGSON Y CROOK, *J.* (1932) 1812.
- (78) HODGSON Y KERSHAW, *J.* (1929) 2917.
- (79) HODGSON Y WALKER, *J.* (1933) 1620.
- (80) HOLLEMAN, *Rec.* 23 (1904) 369.
- (81) HOLLEMAN, *Rec.* 31 (1912) 280.
- (82) HOLLEMAN, *Rec.* 39 (1920) 435.
- (83) HOLLEMAN, DE MOOY Y TER WEELE, *Rec.* 35 (1915) 1.
- (84) HOLLEMAN, HOLLANDER Y VAN HALFTEN, *Rec.* 49 (1921) 325.
- (85) HÜBNER, *Ann.* 209 (1881) 344.

- (86) HUBNER, Z. Chem. (1886) 615.
- (87) HUGHES Y COOPER J. (1937) 1183.
- (88) HUGHES MOELWYN, "Kinetics of reactions in solution", Oxford, 1933, pág. 105 y siguientes.
- (89) INGOLD, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", G. Bell and Sons, Londres, 1953, pág. 105.
- (90) INGOLD, Chem. Reviews 15 (1934) 225.
- (91) JACOBSON Y LOEB, Ber. 36 (1903) 4084.
- (92) JAFFE, Chem. Reviews, 53 (1953) 191.
- (93) KALBERER, Bull. Soc. Fribourg, Sci. nat. 44 (1954) 225.
- (94) KING Y MURCH, J. (1925) 2646.
- (95) KRISTJANSON Y WINKLER, Canadian J. Res. 29 (1951) 154.
- (96) LEWIS Y JOHNSON, J.A.C.S. 81 (1959) 2071.
- (97) LIVERIS Y MILLER, Chem. & Ind. (1957) 954.
- (98) LULOFS, Rec. 20 (1901) 292.
- (99) MATTAAR, Rec. 41 (1922) 25.
- (100) MAY, SARRAF, VOAURE Y P. DAUDEL, Comptes Rendus 233 (1951) 744.
- (101) MC DANIEL Y BROWN, J. Org. Chem., 23 (1958) 420.
- (102) MC KAY, Nature 139 (1937) 283.
- (103) MILLER, Australian J. of Chem. 9 (1956) 61.
- (104) MILLER, Reviews Pure Appl. Chem. 1 (1951) 171.
- (105) MILLER, J. (1952) 3550.
- (106) MILLER, J.A.C.S., 76 (1954) 448.
- (107) MILLER Y PARKER, Australian J. Chem. 11 (1958) 302.
- (108) MILLER Y JONAN, J.A.C.S. 79 (1957) 5931.
- (109) MILLER Y WILLIAMS, J. (1953) 1475.
- (110) MILLER Y WILLIAMS, J.A.C.S., 76 (1954) 5482.
- (111) MONTAGNE, Rec. 19 (1900) 55.
- (112) PAGE Y HEASMAN, J. (1923) 3247.
- (113) PARKS, HAMMOND Y HAWTHORNE, J.A.C.S., 77 (1955) 2903.
- (114) PINGUAIR, FIEMENS, FRENNETT Y HALLEUX, Bull. Soc. Chim. Belg. 64 (1955) 704.

- (115) PISANI, Ann. 92 (1894) 326.
- (116) REVERDIN Y DURING, Ber. 22 (1889) 157.
- (117) REVERDIN Y LOKIETEK, Bull Soc. Chim. France 19 (1915) 252.
- (118) REVERDIN Y LOKIETEK, Bull Soc. Chim. France (19)(1915) 406.
- (119) REVERDIN Y LUC, ARMAND, Ber. 42 (II) (1914) 1537.
- (120) REVERDIN Y WIDNER, Ber. 46 (1913) 4071.
- (121) RHEINLANDER, J. (1923) 3099.
- (122) ROBERTS, SEMENOW, SIMONS Y CARLSMITH, J.A.C.S. 28 (1956) 601.
- (123) ROBERTS, SIMONS, CARLSMITH Y VAUGHAN, J.A.C.S. 25 (1953) 2390.
- (124) ROBERTS Y TURNER, J. (1925) 2011.
- (125) SAUNDERS, "The Aromatic diazo Compounds and their technical applications", E. Arnold & Co., London, 1949, págs. 117 y ss.
- (126) SCHOEFFLE Y TRUESDAIL, J.A.C.S. 59 (1937) 376.
- (127) SIXMA, Rec. 24 (1955) 168.
- (128) SKLAR, J. Chem. Phys. 2 (1939) 984.
- (129) STEGER, Rec. 18 (1899) 13.
- (130) STEGER, Z. Phys. Chem. 49 (1904) 329.
- (131) SUGDEN Y WILLIS, J. (1951) 1360.
- (132) SWAIN Y LANGSDORF, J.A.C.S. 23 (1951) 2813.
- (133) THOMPSON Y TURNER, J. (1938) 35.
- (134) UPIMTSEV Y MALAFREVA, Doklady Akad. Nauk S.S.S.R. 92 (1954) 555; C.A. 49 (1955) 15761.
- (135) UPIMTSEV Y MANACHKINA, Doklady Akad. Nauk S.S.S.R. 92 (1953) 581; C.A. 49 (1955) 1674.
- (136) VAN DE LANDE, Rec. 51 (1932) 98.
- (137) VAN ERP, J. prakt. Chemie 122 (1930) 28-30.
- (138) VAN OPSTALL, Rec. 52 (1933) 901.
- (139) VERKADE Y WITJENS, Rec. 61 (1946) 374.
- (140) WEPSTER Y VERKADE, Rec. 68 (1949) 104.
- (141) WITT Y UTERMAN, Ber. 39 (1906) 3903.