

## Tesis de Posgrado

# Efectos estéricos en la sustitución nucleofílica aromática activada : Estudio de la velocidad de reacción de 2-nitro-6-R-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol

Porto, Ana María

1964

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](http://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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Porto, Ana María. (1964). Efectos estéricos en la sustitución nucleofílica aromática activada : Estudio de la velocidad de reacción de 2-nitro-6-R-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1230\\_Porto.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1230_Porto.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Porto, Ana María. "Efectos estéricos en la sustitución nucleofílica aromática activada : Estudio de la velocidad de reacción de 2-nitro-6-R-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1964.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1230\\_Porto.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1230_Porto.pdf)

P853

1230



EFFECTOS ESTERICOS EN LA REACCION  
DE 2-R-6-NITROCLOROBENCENOS CON  
TIOFENATO DE SODIO EN METANOL

**T1230**

Ana María Porto  
1964

---

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

EFFECTOS ESTERICOS EN LA SUSTITUCION  
NUCLEOFILICA AROMATICA ACTIVADA

Estudio de la velocidad de reacción  
de 2-nitro-6-R-clorobencenos con  
tiofenato de sodio en metanol.

Ana María Porto

TESIS 1230

Tesis presentada para optar  
al título de Doctora de la  
Universidad de Buenos Aires

1964

A mis padres

Agradezco al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas el haberme otorgado una beca durante cuya vigencia inicié este trabajo y el subsidio con el cual fue en parte financiado.

Deseo expresar también mi agradecimiento al Dr. Jorge A. Brioux por la dirección de la tesis y su dedicación durante el desarrollo de la misma.

Quiero hacer también extensivo mi agradecimiento a la Dra. Blanca B. de Deferrari por la ejecución de los microanálisis, a mis compañeros y a todos los otros miembros del Departamento de Química Orgánica por la colaboración y hospitalidad que me ha sido brindada.

# EFFECTOS ESTERICOS EN LA SUSTITUCION NUCLEOFILICA

## AROMATICA ACTIVADA

Estudio de la velocidad de reacción de 2-nitro-6-R-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol.

### INTRODUCCION

La sustitución nucleofílica en átomos de carbono aromático se conoce desde 1854 por los trabajos de Scrugham y Williamson (168) y de Pisani (138); pero el estudio sistemático de la misma, se inició recién a principios de la década pasada.

Bunnett y Zahler (43); Bunnett (28) y Sauer y Huisgen (148) han resumido en forma bastante completa todo lo conocido sobre la misma. También han publicado resúmenes parciales : Miller (120), Hammond y Hawthorne (71), Kalberer (99), Kristjanson y Winkler (106) y más recientemente Ross (144).

Han sido estudiados con mayor o menor intensidad diversos aspectos de la sustitución nucleofílica aromática, en particular los siguientes: reactividad relativa de los nucleófilos; efectos polares de los sustituyentes desde las posiciones meta y para con respecto al punto de sustitución y aplicación de la ecuación de Hammett a este tipo de reac

ciones; efectos estéricos; efectos del solvente y movilidad del grupo sustituido.

En la sustitución nucleofílica aromática se heteroliza una unión y se forma otra, siendo el reactivo nucleofílico el que provee los dos electrones de la nueva unión.

El hidrógeno es el grupo comúnmente reemplazado en la sustitución electrofílica; en cambio, en las sustituciones nucleofílicas, el hidrógeno es raramente desplazado ya que, en general, son los halógenos u otros grupos que tienen una estabilidad razonable como aniones, los que sufren heterólisis.

Resulta difícil inducir una sustitución nucleofílica en una molécula aromática si, además del grupo reemplazable, no hay en la misma otro grupo activante. Esto lleva a una distinción entre la sustitución nucleofílica aromática activada y la no activada.

Las reacciones de sustitución nucleofílica en compuestos no activados proceden con mucha dificultad y se llevan a cabo en condiciones drásticas (6) (27) (35), por eso ha recibido especial atención el efecto activante de los grupos nitro ubicados en posición orto y/o para con respecto al átomo o grupo sustituible.

## MECANISMOS DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA

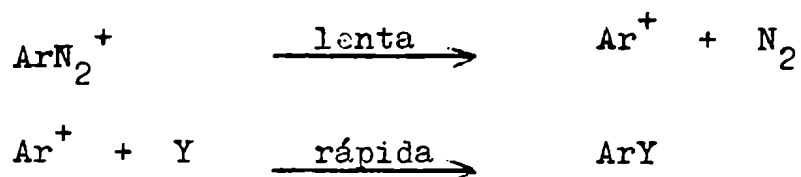
Se han estudiado simultáneamente los mecanismos en la sustitución simple y en la activada pudiendo distinguirse tres tipos:

Mecanismo monomolecular: está ejemplificado por la descomposición térmica no catalizada de las sales de diazonio en solventes hidroxílicos para dar fenoles y éteres fenólicos, acompañados frecuentemente por halogenuros de arilo y otros productos de sustitución.

La sal de diazonio se descompone en una molécula de nitrógeno y un catión arilo que reacciona rápidamente con el agua, con el ion halogenuro o cualquier otro reactivo nucleofílico del medio para dar los productos de sustitución.

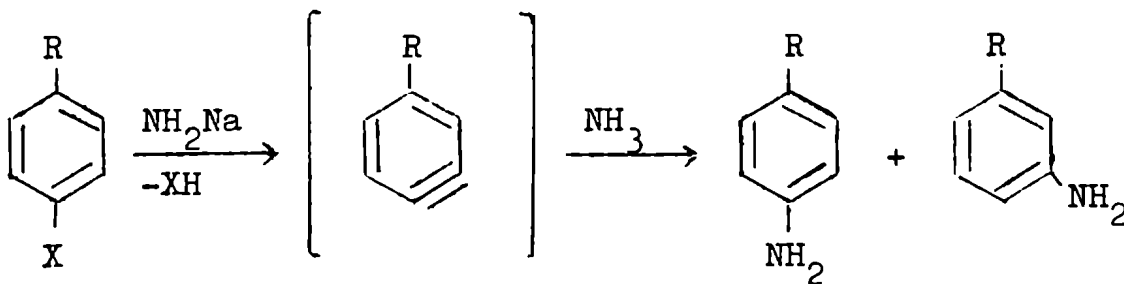
Ha sido especialmente estudiada por Moelwyn-Hughes y Johnson (128), Waters (163) y por Crossley, Behnrook y Kienle (53).

Puede esquematizarse así:



Mecanismo de eliminación-adición: involucra la formación de un intermediario bencino y puede ejemplificarse como:





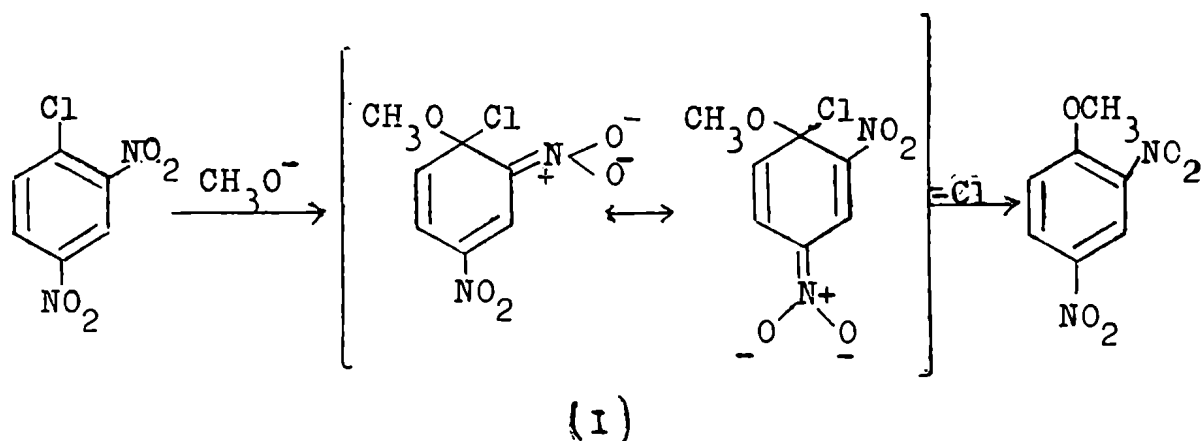
Wittig y colaboradores (169) fueron los primeros en aducir la evidencia de este intermediario en la reacción de fenil-litio con flúorbenceno para dar bifenilo.

Estas reacciones fueron estudiadas por Roberts (143) y por Huisgen y Sauer (92).

Mecanismo bimolecular: es el que rige la mayoría de las sustituciones nucleofílicas en átomos de carbono aromático.

Los desplazamientos nucleofílicos bimoleculares en átomos de carbono saturado proceden en un solo paso sin crónico de ruptura y formación de una nueva unión. Tal mecanismo no es probable para los compuestos aromáticos en base a consideraciones de la mecánica cuántica y, en consecuencia, éste se discute más frecuentemente en términos de un complejo intermedio formado por adición de un nucleófilo al átomo de carbono que participa en la sustitución y que queda, por lo tanto, convertido en uno de configuración tetrédrica. Este complejo sufre después la heterólisis de la

vieja unión para dar finalmente los productos de la reacción. En el caso de la reacción del 2,4-dinitroclorobenceno con el ion metilato, el complejo intermedio que se forma sería (I) .

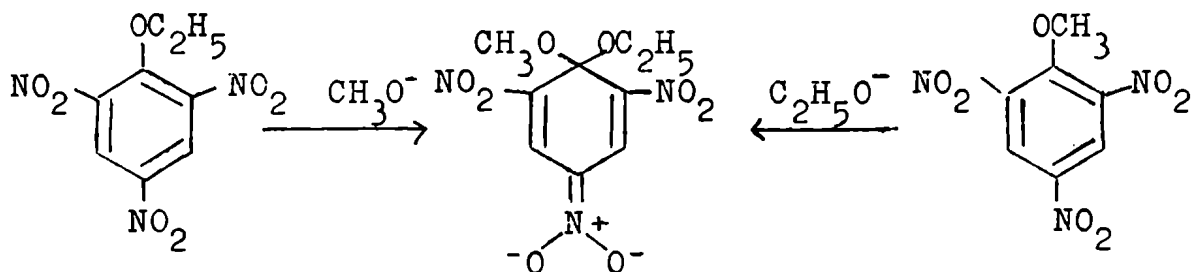


Una razón de analogía que apoya la teoría del complejo intermedio es el reconocimiento definitivo de la formación de un complejo intermedio en la sustitución electrofílica aromática (90).

Varios hechos experimentales dan también solidez a este mecanismo.

Jackson (96) (97) y Meisenheimer (116) aislaron y determinaron la estructura del aducto formado por adición de metilato de potasio a 2,4,6-trinitrofenetol y observaron que coincidía con el producto obtenido por adición de etilato de potasio a 2,4,6-trinitroanisol.

En cada caso el aducto se descomponía por la acción de los ácidos para dar la misma mezcla de trinitroanisol y trinitrofenetol.



La estabilidad de estos complejos se atribuye a la posibilidad de resonancia de la carga negativa entre los varios grupos nitro de la molécula.

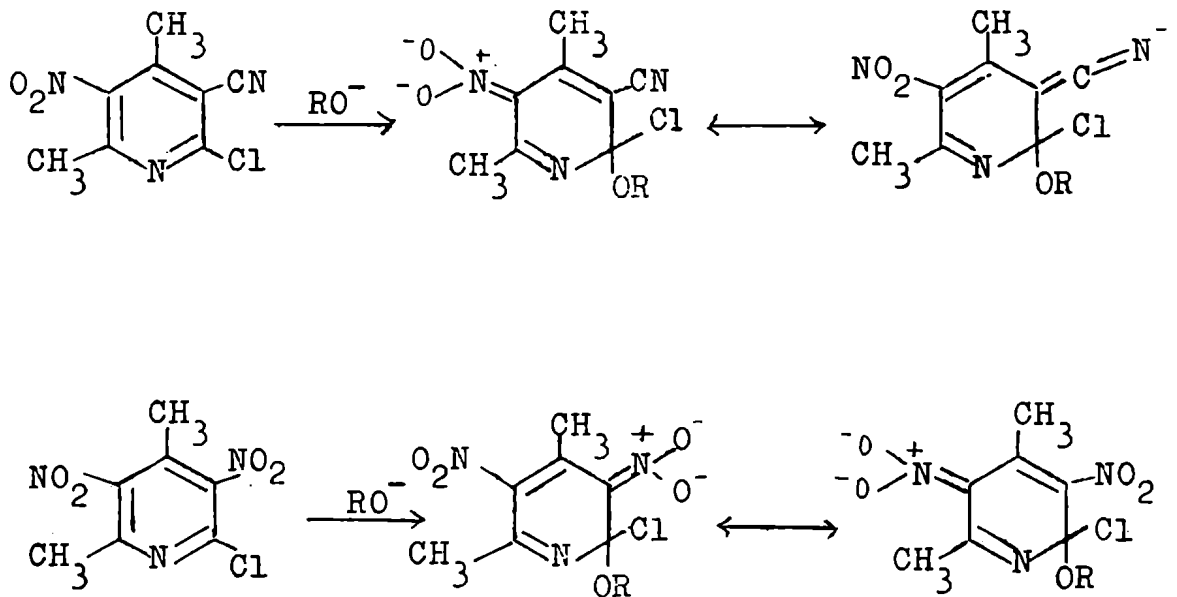
Esta estructura fue confirmada recientemente por los trabajos de Foster (63), Foster y Hammick (64) y por Ainscough y Caldin (1). Estos autores dan evidencia espectroscópica sobre la identidad de los complejos mencionados.

Se aduce que si tales sustratos altamente activados forman complejos de adición aislables, es probable la existencia de intermediarios similares en reacciones con sustratos menos activados, a pesar de que en este último caso los aductos no tendrán la estabilidad suficiente como para ser aislados.

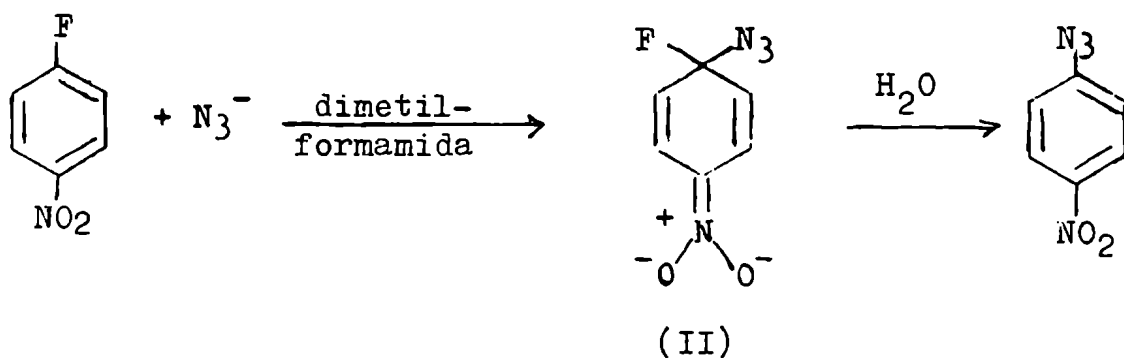
Las 2-cloropiridinas que tienen grupos ciano o nitro en posiciones tres o cinco dan con los alcóxidos, en frío, coloraciones intensas (114) que desaparecen por agregado de agua; puede aislarse, entonces, el producto de sus re

titución del cloruro por el alcóxido.

El color se atribuye a la formación de complejos del tipo indicado a continuación:



Bolton, Miller y Parker (20) realizaron un experimento muy convincente. Observaron que el p-nitroflúorbenceno reacciona, en un proceso de segundo orden, con azida sódica en dimetilformamida anhidra; en esta reacción desaparece el ion aziduro, pero no se forma el ion fluoruro. La desaparición del ion aziduro coincide con la formación de una sustancia que presenta un máximo de absorción en 397 m $\mu$ . El espectro de dicha sustancia es similar al de los compuestos con estructura quinonoide y de absorción mucho más fuerte que el p-azido o p-nitro-flúorbenceno. Estas observaciones son consistentes con la formación del siguiente intermediario (II):



Si consideramos la formación del complejo intermedio, el diagrama de energía potencial de la reacción tendrá dos picos cuyas alturas estarían determinadas por las energías potenciales de los estados de transición para la formación y descomposición del intermediario.

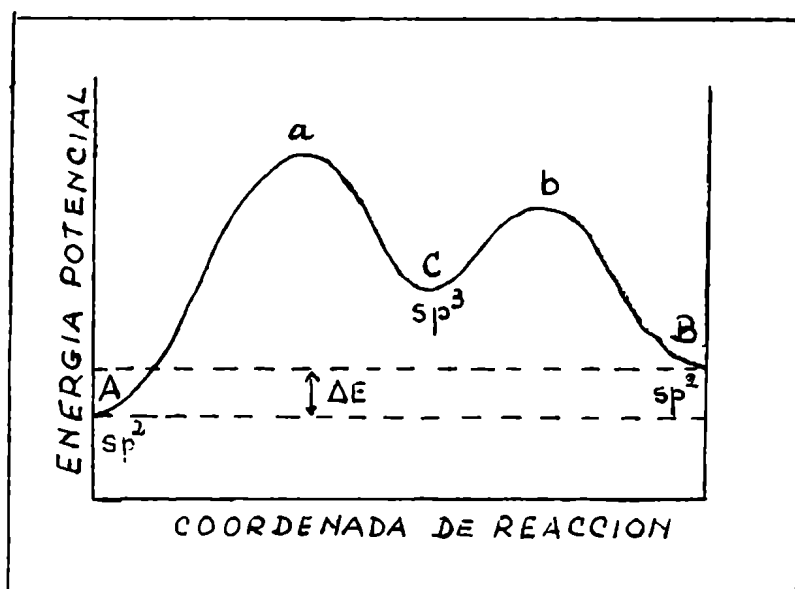


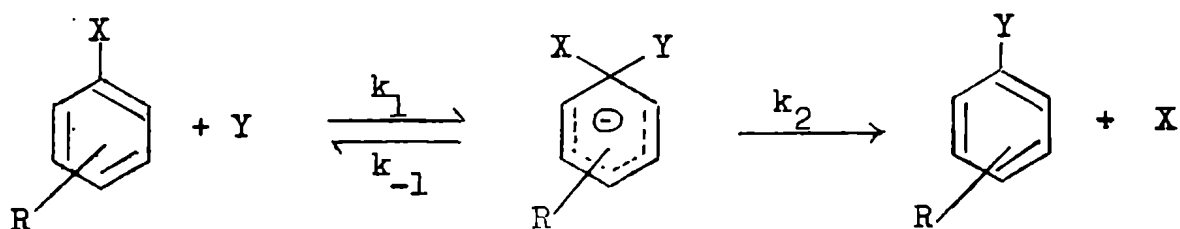
Figura 1

En el diagrama esquematizado en la figura 1, "A" y "B" son los reactivos en el estado inicial y los productos de la reacción respectivamente, "C" es el complejo intermedio y "a" y "b" son respectivamente los estados de transición correspondientes a la formación y descomposición del

intermediario.

En general los picos no tendrán igual altura ya que las energías de los dos estados de transición no serán las mismas.

Aceptada la teoría del complejo intermedio, el mecanismo bimolecular puede formularse de la siguiente manera:



Es característico de este mecanismo, que tanto la primera como la segunda etapa pueden ser responsables de la velocidad total de la reacción, según sea la formación o heterólisis de la unión el paso más importante.

Experiencias realizadas sobre el orden de movilidad de los halógenos y sobre el efecto "elemento" (34) (36) permitieron observar la influencia de los factores que determinan la ruptura de la unión, sobre la velocidad de la reacción; y reconocer así el probable mecanismo.

Movilidad de los halógenos : para las reacciones de los halogenuros de alquilo, en las cuales se sabe que la velocidad de reacción está dada por la velocidad de heterólisis de la unión carbono-halógeno, el orden de movilidad

de los mismos decrece en el orden:  $I > Br > Cl > F$  ; (47) (52), o sea el orden de facilidad de ruptura de dichas uniones. Sin embargo, en las reacciones de sustitución de halogenuros de arilo por aminas, alcóxidos o mercaptanes (7) (19) (36) no es válido lo anterior, ya que el orden de movilidad es en estos casos :  $F \gg Cl \sim Br \sim I$  . Esto lleva a pensar que la heterólisis de la unión carbono-halógeno no ha progresado mucho en el paso que determina la velocidad de la reacción.

Efecto elemento : la comparación de las velocidades de l-R-2,4-dinitrobencenos (para  $R = Cl, Br, I, SOPh, SO_2Ph$  y  $p-O.C_6H_4.NO_2$ ) con piperidina en metanol (34) muestra que todos ellos son desplazados con aproximadamente la misma velocidad. Dichas reacciones involucran la ruptura de uniones entre el carbono y cinco elementos diferentes. Se deduce, en consecuencia, que dichas heterólisis no deben haber progresado significativamente en el estado de transición que determina la velocidad de la reacción.

Si bien estas experiencias son argumentos poderosos contra el mecanismo sincrónico, no excluyen la posibilidad de un mecanismo en una sola etapa, como ha sido sugerido por Chapman (49), Fierens (62) y Hammond (72).

Hammond apoya un mecanismo en un solo paso en el cual la unión primitiva está sólo ligeramente afectada en el estado de transición y lo discute en base a perfiles de

energía (72).

Braddy y Cropper (22) apoyan también un mecanismo en una sola etapa para las reacciones de 1-cloro-2,4-dinitrobenceno con diversas aminas.

El mecanismo en un solo paso es especialmente apoyado para las reacciones de ion yoduro (62) y N-metilanilina (72) con 1-halógeno-2,4-dinitrobencenos, en las cuales el orden de movilidad de los halógenos es similar al correspondiente a las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular alifática, o sea  $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ .

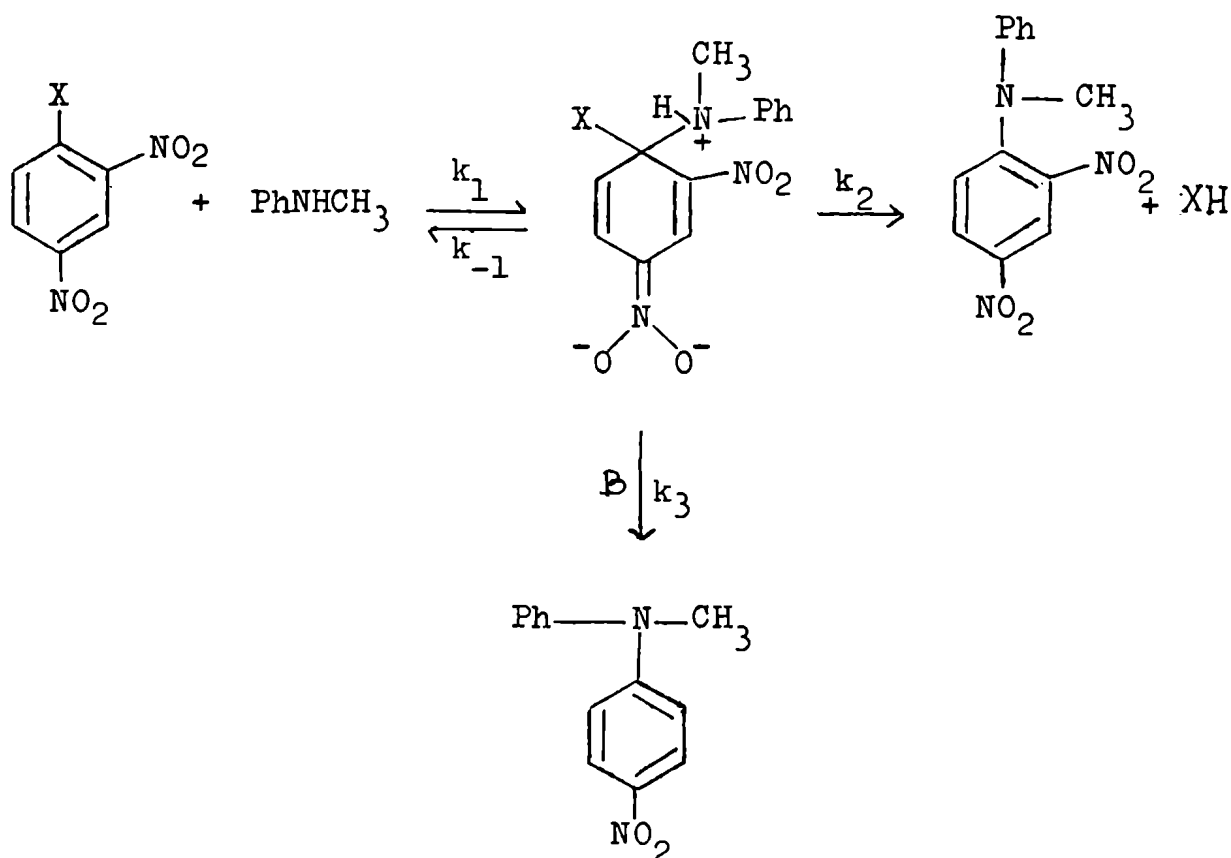
Sin embargo este orden puede también explicarse en base al mecanismo del complejo intermedio de la siguiente manera: si el grupo desplazado, o sea "X", tiene menor estabilidad como anión que el reactivo nucleofílico, o sea "Y", será  $k_{-1} > k_2$  y la velocidad dependerá de  $k_2$ , es decir de la ruptura de la unión.

Una evidencia más a favor del mecanismo del complejo intermedio lo constituye la forma de catálisis básica de la reacción del 2,4-dinitrofluorobenceno con N-metilanilina (40). En ausencia de base, el orden de movilidad de los halógenos es  $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$  (72) para las reacciones de 2,4-dinitrohalógenobencenos frente a la N-metilanilina. Si se agrega al medio acetato de sodio 0,1 M., la velocidad de reacción del fluorocompuesto aumenta catorce veces, es decir mucho más de lo esperado para un simple efecto salino; en



cambio la aceleración encontrada en los casos del bromo- y cloro-compuestos es pequeña y compatible con un efecto salino. La velocidad de catálisis por ion acetato depende linealmente de la concentración del mismo y no disminuye por adición de ácido acético.

Esto unido al hecho de que tampoco el hidróxido cataliza la reacción del clorocompuesto, pero sí la del fluorocompuesto análogo y que además en este último caso la velocidad de catálisis tiene una pendiente decreciente, es decir sólo es catalizada hasta cierta concentración, no se concilia con un mecanismo en un solo paso, pero es consistente con el esquema siguiente:



La expresión cinética para el mismo sería:

$$k_{\text{obs.}} = \frac{k_1 k_2 + k_1 k_3 [B]}{k_{-1} + k_2 + k_3 [B]}$$

Si  $k_{-1} > k_2 + k_3 [B]$ , entonces  $k_{\text{obs.}}$  es función lineal de la concentración de B, o sea éste es el caso de la catálisis básica del acetato para el fluorocompuesto.

Si  $k_2 > k_{-1}$ , entonces  $k_{\text{obs.}} = k_1$  y la reacción resulta insensible a la catálisis; éste es el caso del acetato frente al cloro- o bromocompuestos.

Si  $k_3 [B] > k_{-1}$ , resulta  $k_{\text{obs.}} = k_1$  y la reacción pierde su sensibilidad a la catálisis con el aumento de la concentración de base y éste es el caso a que se llega en la catálisis por el hidróxido.

## EFEECTO ACTIVANTE DEL GRUPO NITRO

El trabajo sintético al igual que los estudios cinéticos han demostrado que los grupos activantes más efectivos son aquéllos capaces de estabilizar una carga negativa por un proceso electromérico.

El efecto activante del grupo nitro en posiciones orto y para respecto del halógeno fue señalado por Pisani (136) al observar la reactividad del cloro en el cloruro de picrilo y por Clemm (51) quien encontró que la reactividad aumentaba con la acumulación de grupos nitro en posiciones orto y para.

El efecto activante de este grupo y en especial la activación comparativa entre las dos posiciones fue objeto de estudio de numerosos investigadores.

Un examen de dichos trabajos indica que la relación orto/para varía en forma muy compleja. Los trabajos experimentales pueden resumirse de la siguiente manera:

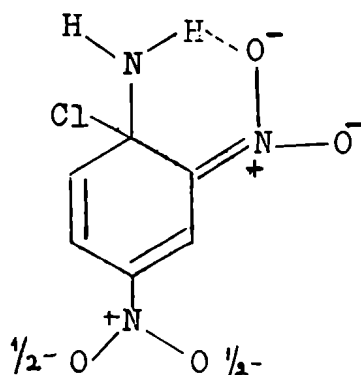
1) Predomina la activación orto, es decir,  $k_{\text{orto}}/k_{\text{para}} > 1$  : a) en las reacciones de 2,4-dihalógenonitrobencenos con agentes nucleofílicos de todo tipo (104) (4) (154) (87) (105) (78) (107), ya que en estos casos se observa siempre sustitución del halógeno en el átomo de carbono en posición orto respecto del grupo nitro; b) los o-halógenonitrobencenos reaccionan más rápido que los isómeros

para frente a las aminas (48)(38) (73) (24).

2) Predomina la activación para, es decir  $k_o/k_p < 1$  los p-halógenonitrobencenos reaccionan más rápido que los isómeros orto frente a los alcoholatos (9) (125) y al tiofenato de sodio (42).

3) Además la relación orto/para disminuye con la mayor polaridad del solvente (38) y varía desde  $k_o/k_p = 80$  en xileno hasta  $k_o/k_p = 1,4$  en dioxano 1%-agua 99%.

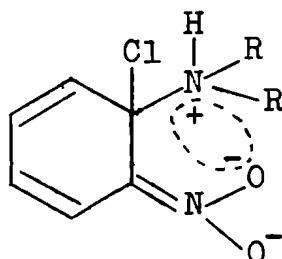
Chapman (14) atribuyó la mayor velocidad de los o-halógenonitrobencenos frente a las aminas a la formación de una unión hidrógeno en el estado de transición de estas reacciones. Una idea similar había sido sugerida por Lindeman y Pabst (109) sin mucha evidencia a su favor.



Hawthorne (73) rechazó esta hipótesis ya que no observó el efecto isotópico del deuterio en las reacciones de o- y p-cloronitrobencenos con piperidina y N-deuteropiperidina en xileno.

Bunnett sugirió más tarde (38) otra posible ex-

plicación. Supone una interacción electrostática, entre los polos positivo y negativo vecinos, en el estado de transición de las reacciones de o-nitrocompuestos y denominó a este efecto "solvatación interna". La solvatación interna disminuye la participación de moléculas de solvente en el complejo intermedio y resulta plausible para explicar la disminución de la relación orto/para con el aumento de la polaridad del solvente.



A favor de la hipótesis de Chapman, o sea de la formación de unión hidrógeno en el estado de transición de los o-halógenonitrobencenos, están los recientes trabajos de Ross (145). Este autor observó que en las reacciones de o- y p-cloronitrobencenos frente a aminas terciarias como el 1,4-diazabicyclo (2,2,2)-octano, donde no existe la posibilidad de unión hidrógeno, predomina la p-activación.

Esta teoría puede sin embargo objetarse con el argumento de Hammond (71) quien sostiene que la formación de unión hidrógeno en el estado de transición requiere la casi perpendicularidad del grupo nitro con el anillo aro-

mático. Esta no coplanaridad del grupo activante no sólo quitaría toda la estabilización aportada por la unión hidrógeno sino también más; en eso basa la poca probabilidad de su existencia.

De los estudios mencionados resulta evidente que existe una interacción en el estado de transición en los compuestos orto-sustituídos, pero hasta el momento no se puede discriminar si se trata de una interacción electrostática directa o de un problema de unión hidrógeno.

## EFFECTOS POLARES DE LOS SUSTITUYENTES

Ya en 1929 Ingold (39) estableció una clasificación para los sustituyentes en la sustitución nucleofílica en sistemas aromáticos, según su carácter polar.

Miller (120) da una clasificación de los sustituyentes y explica los efectos polares de los mismos desde las posiciones orto, meta y para respecto del punto de sustitución.

Berliner y Monack (5) estudiaron las reacciones de 4-R-2-nitroclorobencenos con piperidina actuando como reactivo y como solvente y encontraron el siguiente orden de activación decreciente para los sustituyentes empleados:  
 $\text{NO}_2 > \text{Br} > \text{Cl} > \text{I} > \text{COO}^- > \text{H} > \text{F} > \text{C}(\text{CH}_3)_3 > \text{CH}_3 > \text{OCH}_3 > \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{N}(\text{CH}_3)_2 > \text{OH} > \text{NH}_2$ .

Bevan (8) estudió las reacciones de o-flúornitro bencenos-4-sustituídos con etilato de sodio en etanol.

Bevan, Hughes e Ingold (13) estudiaron el efecto de alquilos desde la posición para al punto de reacción en 2,6-dinitrobencenos-4-sustituídos y demostraron la presencia del efecto hiperconjugativo.

Bunnett y colaboradores (33) (37); Miller y colaboradores (56) (75) (76) (121) (123) (124) (125) y Eliel y Nelson (60) estudiaron la influencia de para-sustituyentes en reacciones con metilato de sodio en metanol.

Bunnett y Snipes (42) estudiaron las reacciones de 4-R-2-nitroclorobencenos con tiofenato de sodio en dioxano-agua y la aplicación de la ecuación de Hammett a dichas reacciones.

Entre los trabajos de interés cuantitativo sobre la influencia de los sustituyentes desde la posición meta está en el trabajo de Capon y Chapman (45) con 5-cloro-2,4-dinitroalquilbencenos, usando piperidina y metilato de sodio como nucleófilos, que demuestra que el efecto polar de los alquilos desde la posición meta es esencialmente inductivo.

Bevan y colaboradores (11) y Liveris, Lutz y Miller (110) estudiaron el reemplazo de un átomo de halógeno activado en compuestos meta-sustituídos con metilato de sodio en metanol.

Greizerstein, Bonelli y Brioux (68) estudiaron las reacciones de varios 4-R- y 5-R-2-nitroclorobencenos con piperidina en benceno y aplicaron la ecuación de Hammett a dichas reacciones.

D. Potasznik (137) estudió las reacciones de 4-R- y 5-R-2-nitroclorobencenos con piperidina en metanol.



## EFFECTO DEL SOLVENTE Y DEL GRUPO DESPLAZADO

Efecto del medio : a pesar de que se han propues-  
to varias ecuaciones para correlacionar cuantitativamente  
la velocidad de reacción con la naturaleza del solvente nin-  
guna parece tener generalidad completa.

Según la teoría cualitativa de Hughes-Ingold (89)  
(91) sobre los efectos del solvente, un aumento en el po-  
der solvatante (ionizante) del medio acelerará la creación  
y concentración de cargas e inhibirá su destrucción y dis-  
persión. Así la reacción entre dos iones de igual carga,  
que involucra la concentración de las mismas en una sola  
estructura en el estado de transición, estará favorecida  
por un aumento en el poder solvatante del medio.

En el presente trabajo, en el cual una molécula  
neutra reacciona con un anión, la carga resulta dispersada  
en el estado de transición y es de esperar que la reacción  
proceda algo más lentamente en un solvente polar que en uno  
no polar.

Los efectos del solvente en la sustitución nucleo  
fílica aromática activada fueron estudiados por Briner y  
Miller (26) para la reacción de 1-cloro-2,4-dinitrobenceno  
con ion metilato usando como solvente distintas proporci-  
nes de metanol-acetato de metilo y metanol-benceno.

Bevan y Bye (10) encontraron que en las reaccio-

nes de o-flúornitrobenceno y 1-cloro-2,4-dinitrobenceno con metilato de sodio en metanol, la velocidad de las mismas aumentaba algo al pasar a un solvente más polar (por agregado de agua hasta un 20%), contrariamente a lo que debería esperrarse por la teoría de Hughes-Ingold.

También las reacciones entre aminas y sustratos neutros proceden con mayor velocidad en solventes más polares (38); sin embargo el cambio es a veces pequeño (39).

Miller (122) estudió el efecto causado sobre la velocidad de reacción del ácido 4-cloro-3,5-dinitrobenzoico al pasar del sistema ion metilato-metanol a ion hidróxido-agua.

Parker (133) (134) analizó las diferentes tendencias nucleofílicas en solventes próticos y apróticos.

Watkinson, Watson y Yates (164) estudiaron las velocidades de hidrólisis alcalina de fenilacetatos de etilo sustituidos con diferentes proporciones de etanol-agua y acetona-agua. Estos autores observaron que los efectos de los sustituyentes y en especial los orto-sustituyentes están afectados por el solvente. Sugieren, en consecuencia, que un factor de importancia es la interacción estérica con la solvatación en el estado de transición.

Mientras que la velocidad de la mayoría de las reacciones polares están influenciadas por la fuerza iónica del medio de reacción, las reacciones entre iones están más fueru

temente influidas. Esto es de esperar ya que los coeficientes de actividad de los iones son más sensibles a la fuerza iónica que los de la mayoría de las moléculas neutras.

De la ecuación de Debye-Hückel y de la teoría del estado de transición se puede llegar a :

$$\log k/k_0 = 2 Z_A Z_B \alpha \sqrt{\mu}$$

En consecuencia las reacciones entre iones de igual carga proceden más rápido al aumentar la fuerza iónica , mientras que entre iones de cargas opuestas proceden más lentamente.

Estos efectos pueden ser razonados cualitativamente en términos de la teoría de acción del solvente de Hughes-Ingold ya que los iones pueden ser estabilizados de una manera análoga a la solvatación siendo rodeados por iones de distinta carga.

Una propiedad importante del solvente es la manera en que éste afecta la condición del reactivo. En un solvente poco ionizante, los iones pueden formar pares iónicos o moléculas no ionizadas; especialmente cuando está involucrado el anión de una base o ácido débil. Cambiando a un solvente más ionizante el anión estará más libre para atacar al sustrato. El cambio en el solvente puede alterar el grado o clase de solvatación y afectar de este modo la actividad del reactivo.

Reinheimer, Kieffer y Cochran (139) observaron

que la reactividad con 1-cloro-2,4-dinitrobenceno en metanol disminuye en el orden: metilato de potasio > metilato de sodio > metilato de litio. La adición de sales de potasio al metilato de litio o de sodio aumenta la velocidad en un 48%, mientras que la adición de sales de litio disminuye la velocidad. Si se mantienen constantes los cationes, las velocidades dependen de los aniones de las sales agregadas: son mayores con acetato y menores con perclorato. La formación de pares iónicos es responsable de estos fenómenos. Los resultados son consistentes con la suposición de que el ion metilato libre es un reactivo más efectivo que cualquier par iónico metilato-metal y que, la tendencia a formar pares iónicos disminuye en el orden : Li > Na > K para los cationes y  $\text{AcO}^- > \text{ClO}_4^-$  para los aniones.

Estudios cinéticos recientes establecieron que los nucleófilos aniónicos en solventes dipolares apróticos, como el dimetilsulfóxido son mucho más reactivos que en solventes hidroxílicos comunes como el etanol (133).

Parker (135) ha citado numerosos ejemplos. Los solventes dipolares apróticos solvatan a los aniones menos firmemente. En contraste con los solventes hidroxílicos, la solvatación tiende a ser mayor cuanto mayor es la polarizabilidad del anión.

Efecto del grupo desplazado : a pesar de que existe una cierta relación entre la movilidad de los sustituyentes

tes y su estabilidad como aniones, ésta tiene un carácter muy general.

Loudon y colaboradores (112) estudiaron las reacciones de una serie de clorofenilarilsulfonas isoméricas con cuatro reactivos principales : p-tiocresolato de sodio, metilato de sodio, amoníaco y piperidina y encontraron una dependencia entre la movilidad de los grupos desplazados y la naturaleza del reactivo.

Los grupos más frecuentemente reemplazados en la sustitución nucleofílica aromática son los halógenos. Se han hecho numerosos estudios sobre el orden de movilidad de los mismos.

De los trabajos de Bevan (7), Brioux y Deulofeu (24), Chapman y Parker (48), Miller (76) y Bunnett y colaboradores (34) (36) se establece el orden de movilidad como :  $F \gg Cl \sim Br \sim I$ . Sin embargo, pueden ocurrir inversiones si el segundo paso del mecanismo del complejo intermedio interviene en la determinación de la velocidad de la reacción. Hammond y Parks (72) obtuvieron el orden:  $Br \gg Cl > F$  en el estudio de 1-X-2,4-dinitrobencenos con N-metilnilina usando distintos solventes : etanol y nitrobenzeno.

Fierens y Halleux (62) encontraron que las movilidades eran :  $F < Cl < Br$  en reacciones de 1-halógeno-2,4-dinitrobencenos y 1-metil-2-halógeno-3,5-dinitrobence-

nos con yoduro de potasio en acetona anhidra.

Hay otros grupos que son fácilmente reemplazables y algunos de ellos exceden a los halógenos en movilidad. Se pueden citar entre otros: el trimetilamonio y dimetilsulfonio (18), el nitro, el p-toluensulfoxi, p-nitrofenoxi y fenilsulfonilo (34).

Fuson y colaboradores (66) (67) observaron, en reacciones del reactivo de Grignard con cetonas con el grupo carbonilo estéricamente bloqueado, como las duril-4-R-fenilcetonas, desplazamientos de sustituyentes nucleares incluyendo grupos como los halógenos, metoxilo, fenato, carboxilato de metilo, sulfonato de metilo, tiofenato y ciano.

## REACTIVIDAD NUCLEOFILICA

Hay poca información sobre la reactividad comparativa de los reactivos nucleofílicos en la sustitución nucleofílica aromática. Esto se debe a que la reactividad no sólo depende del poder nucleofílico del reactivo sino también del sustrato y del medio de reacción.

Las primeras discusiones sobre reactividad nucleofílica estaban directamente relacionadas con la basicidad. Branch y Calvin (23) estuvieron entre los primeros que subrayaron el hecho de que los nucleófilos de alta polarizabilidad son frecuentemente más reactivos de lo que podría anticiparse por sus basicidades. Esto fue notado por Swain y Scott (153). Ellos hallaron una relación lineal de energía libre para correlacionar la velocidad de reacción de los desplazamientos nucleofílicos :

$$\log k/k_0 = s.n$$

donde  $k$  es la constante de segundo orden para la reacción con el nucleófilo dado y  $k_0$  es la constante de velocidad de segundo orden para el ataque nucleofílico del agua (tomado como nucleófilo standard) sobre el mismo sustrato, " $n$ " es la nucleofilia del reactivo y " $s$ " es la sensibilidad del sustrato a cambios en la nucleofilia.

De esta manera " $n$ " representaría la suma de todos los factores que afectan la nucleofilia e implicaría

que todos los nucleófilos conservan el mismo orden de reactividad frente a todos los sustratos. Sin embargo existen observaciones contradictorias en la literatura, tal como la de Loudon y Schulman (112) quienes demuestran que el ion tiofenato desplaza principalmente al grupo fenilsulfonilo de la 2-cloro-4-nitro-difenilsulfona mientras que la piperidina desplaza preferentemente al cloro.

En 1954 Edwards (57) (58) encuentra una ecuación en la cual se distinguen los parámetros que representan la basicidad y polarizabilidad, como componentes de la nucleofilia y que explicaría, en principio, tales inversiones. La ecuación de Edwards toma la forma :

$$\log k/k_0 = AP + BH$$

donde  $k$  y  $k_0$  son las constantes de velocidad de segundo orden para la reacción del sustrato con el nucleófilo dado y con el agua respectivamente.

Un gran número de estudios experimentales a partir de 1956 mostraron que determinados nucleófilos en ciertas reacciones eran desusadamente reactivos con respecto a sus polarizabilidades o basicidades. Edwards y Pearson (59) reconocieron en 1962 la presencia de un par de electrones no compartido en el segundo átomo de estos nucleófilos y atribuyeron al "efecto alfa" el exceso de reactividad.

Otra generalización es que la nucleofilia aumenta, en un grupo dado de la tabla periódica, con el número



atómico del átomo que forma la nueva unión con el carbono. Esto es :  $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$  ;  $RS^- > RO^-$  ;  $R_2S > R_2O$  , etc.

Debe notarse que esta variación que es, generalmente pero no invariablemente, observada está en dirección opuesta a la que se esperaría de las basicidades respectivas.

La mayor nucleofilia es particularmente atribuída al aumento en polarizabilidad que acompaña al aumento de la distancia de la capa electrónica exterior del núcleo.

La mayor facilidad de distorsión de la capa exterior permite un ajuste más fácil a los requerimientos de un estado de transición estable (79).

El orden de nucleofilia de los reactivos frente a carbonos aromáticos y vinílicos ha sido estudiado por varios autores.

Módena y Todesco (127) establecieron el orden :  $C_6H_5S^- > CH_3O^- > N_3^-$  para el desplazamiento nucleofílico del cloro del trans-1-cloro-2-(p-toluensulfonil)-eteno.

Bunnett y Zahler (43) presentaron en 1951 un orden aproximado de reactividad nucleofílica frente a sustratos aromáticos.

Bunnett y Davis (31) examinaron algunos nucleófilos con más detalle.

Bevan y Hirst (12) establecieron el orden  $CH_3O^- > C_6H_5S^- > C_6H_5NH_2$  frente al p-nitroclúorbenceno en metanol.

Más recientemente Bunnett y Davis (32) determinaron el orden:  $C_6H_5S^- > \text{piperidina} > C_6H_5O^- > OH^- > C_6H_5NH_2$  frente al 2,4-dinitroclorobenceno en dioxano 60%.

Parker (131) recogió de varias fuentes las reactividades de varios nucleófilos frente al 2,4-dinitroclorobenceno en metanol y los ordenó según:  $C_6H_5S^- > p\text{-NO}_2 \cdot C_6H_5O^- > CH_3O^- > C_6H_5NH_2 > I^-$ .

Se observa así que la reactividad relativa del tiofenato con respecto al metilato varía con el sustrato. La relación es 1,0 frente al p-nitroflúorbenceno (12) y aumenta con el tamaño del grupo desplazado, con la polarizabilidad de los orto-sustituyentes y con el grado de activación del sustrato (36) (29) (138).

Bunnett (29) y Reinheimer y Bunnett (42) (138) demostraron para varias series de reacción, que involucran sustratos y mecanismos de diverso tipo, que los nucleófilos de alta polarizabilidad como el ion yoduro y el tiofenato son especialmente reactivos con relación a los de menor polarizabilidad, como el ion hidróxido y el metilato, cuando el sustrato tiene un sustituyente de alta polarizabilidad cerca del punto de reacción.

El alto poder nucleofílico del ion tiofenato se atribuye a la gran polarizabilidad del átomo de azufre que hace que el estado de transición sea relativamente insensible a la distancia de la unión parcial azufre-carbono con

una consiguiente disminución de la energía del estado de transición.

Leandri y Tundo (108) demostraron que los sustituyentes en el anillo bencénico de los tiofenoles que aumentan la densidad electrónica en el mismo aumentan también la nucleofilia del sulfuro hacia el 2,4-dinitroclorobenceno y aquellos sustituyentes atractores de electrones la disminuyen.

Parker (132) estima que para el sulfuro u otro nucleófilo altamente polarizable la ruptura de la unión (o sea la segunda etapa del mecanismo de la reacción) tiene mayor importancia que para los nucleófilos menos polarizables como el oxígeno y nitrógeno. Este autor supone que la causa de este comportamiento se halla en la combinación de dos factores : la polarizabilidad y el poder dador de electrones del reactivo.

## EFFECTOS ESTERICOS

Hoffman en 1870 tuvo una primera idea sobre el efecto estérico al notar que las anilinas altamente metiladas como la dimetilmesidina eran incapaces de reaccionar con yoduro de metilo (83) y este hecho guió las investigaciones planeadas con ese objeto en la década de 1890.

Claus (50), al estudiar la nitración y bromación del ácido o-bromo-p-metilbenzoico, y Kehrmann (100), al observar la inercia química de las quinonas orto-sustituídas, ilustraron también este concepto; pero fue Victor Meyer (119) quien estableció definitivamente este principio con el estudio de las velocidades de esterificación de los ácidos benzoicos orto-sustituídos y de la hidrólisis de los ésteres respectivos. Sin embargo las bases del mismo fueron consideradas puramente geométricas y estaban restringidas sólo al estado normal de las moléculas.

Recién en 1940 el avance en el conocimiento de los mecanismos permitió el enfoque del efecto estérico en relación con el mecanismo de la reacción.

Los efectos estéricos pueden ser termodinámicos o cinéticos, es decir, pueden influir en el equilibrio o en la velocidad de la reacción.

Los efectos estéricos cinéticos dependen de los cambios en la energía de compresión entre grupos no direc-

tamente unidos y se manifiestan cuando esas diferencias en tre los estados inicial y de transición no son negligibles en relación con la energía de activación.

Los efectos estéricos que dependen directamente de esas diferencias de energía son los efectos estéricos primarios, mientras que los efectos estéricos secundarios son aquéllos en los cuales la energía de compresión ejerce su influencia indirectamente, o sea por interferencia con algún efecto polar transmitido internamente.

Cuando la energía compresional en el estado de transición es mayor que en el estado inicial se habla de retardo estérico y a este grupo pertenecen, casi en su mayo ría, las reacciones de tipo  $S_{N2}$  que sufren retardo estérico.

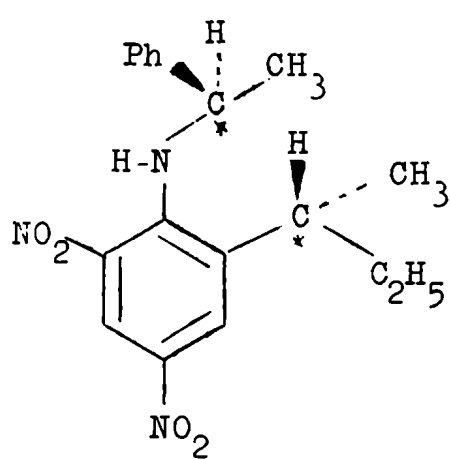
Por otra parte, cuando ocurre lo inverso, se habla de aceleración estérica y éste es en general el caso de las reacciones que dependen de una heterólisis que controla la velocidad de reacción.

Efectos estéricos en la sustitución nucleofílica aromática : dado que la sustitución nucleofílica aromática es esencialmente un proceso de formación de unión, es de esperar que las repulsiones estéricas entre el sustrato y la molécula del reactivo que se acerca sean lo suficientemente grandes como para retardar la reacción. Sin embargo si tenemos en cuenta que en el estado de transición de las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular alifática

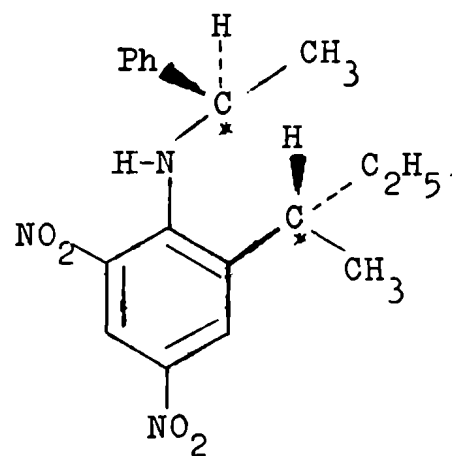
ca, el quinto grupo adicional unido al centro de reacción es el que promueve el retardo estérico y que, en las series aromáticas sólo hay cuatro grupos unidos en el estado de transición, vinculado además con un cambio a una estructura quinonoide, es de esperar que el efecto estérico primario no sea demasiado grande.

Además, la naturaleza tetraédrica del carbono en el estado de transición y el hecho de que los sustituyentes en posición orto se hallan intercalados entre el grupo que sale y el grupo que entra hace que la repulsión sea pequeña; y en el caso de que exista un impedimento estérico considerable en el estado inicial puede ocurrir que la compresión entre el orto-sustituyente y el grupo que sale disminuya en el estado de transición y cause de esta manera un efecto acelerativo.

Un ejemplo de retardo estérico es el dado por Hawthorne y Cram (74). En este trabajo los autores comparan dos procesos electrónicamente iguales. Determinan polarimétricamente las proporciones de los dos diastereoisómeros que resultan de la reacción de cantidades equimoleculares de L-(+)- $\alpha$ -feniletilamina y d,l-2-secbutil-4,6-dinitroclorobenceno en benceno a 100° y encuentran que el isómero (+)-L,L- se forma 1,22 veces más rápido que el isómero (-)-D,L-. Este resultado había sido predicho en base a comparaciones de modelos moleculares.



(-)-D,L



(+)-L,L

La relación de velocidades representa una pequeña diferencia en las energías libres de activación que ha sido atribuída por los autores a las diferencias entre las fuerzas de repulsión de la L-(+)- $\alpha$ -feniletilamina y los grupos del l- y d-secbutilo en posición orto en el estado de transición.

Hammond no descarta la posibilidad de que pueda deberse a efectos estéricos secundarios en el sentido de que el grupo nitro en orto queda más fácilmente coplanar en el estado de transición de uno de los isómeros que en el del otro.

Otro ejemplo, en el cual el efecto estérico de orto-sustituyentes en la sustitución nucleófila aromática queda bien demostrado, es el dado por Sandin y Liskear (147). Estos autores observaron que en las reacciones de p-nitro-yodobenceno con piperidina, la introducción de un átomo de

cloro, bromo o yodo en la molécula en posición orto al átomo de yodo ya existente aumentaba la velocidad de reacción dada la naturaleza polar de los sustituyentes mencionados. Sin embargo, la introducción de un segundo átomo de cloro o bromo, en la otra posición orto, no causaba prácticamente efecto alguno en la velocidad de reacción, mientras que la introducción de un segundo átomo de yodo retardaba la reacción no obstante su efecto electrónico favorable. Esto fue interpretado como efecto estérico debido a la compresión entre la piperidina y los sustituyentes en posición orto al punto de reacción, que compensaba el efecto polar favorable en el caso del cloro y del bromo, pero que dado el mayor volumen del yodo volcaba la balanza a su favor disminuyendo la velocidad de reacción.

Son datos representativos :

PORCENTAJE DE ELIMINACION DE YODO A PARTIR DE 4-YODONITROBENCENOS HALOGENADOS CON PIPERIDINA EN BENCENO A 100°			
SUSTITUYENTE	YODO REEMPLAZADO	SUSTITUYENTE	YODO REEMPLAZADO
Hidrógeno	11,8 %		
3-cloro	73,8 %	3,5-dicloro	76,7 %
3-bromo	77,2 %	3,5-dibromo	77,9 %
3-yodo	55,4 %	3,5-diyodo	38,6 %



El estudio más exhaustivo sobre el efecto estérico de nucleófilos voluminosos en la sustitución nucleofílica aromática fue el hecho por Braddy y Cropper (22), quienes estudiaron el comportamiento de varias alquil- y cicloalquilaminas con 2,4-dinitroclorobenceno en etanol. Observaron que la característica que determina la reactividad de las aminas frente al 2,4-dinitroclorobenceno no es la basicidad respectiva sino el tamaño de los grupos unidos a los átomos de carbono alfa y su distribución espacial. Esto está ilustrado por el siguiente cuadro :

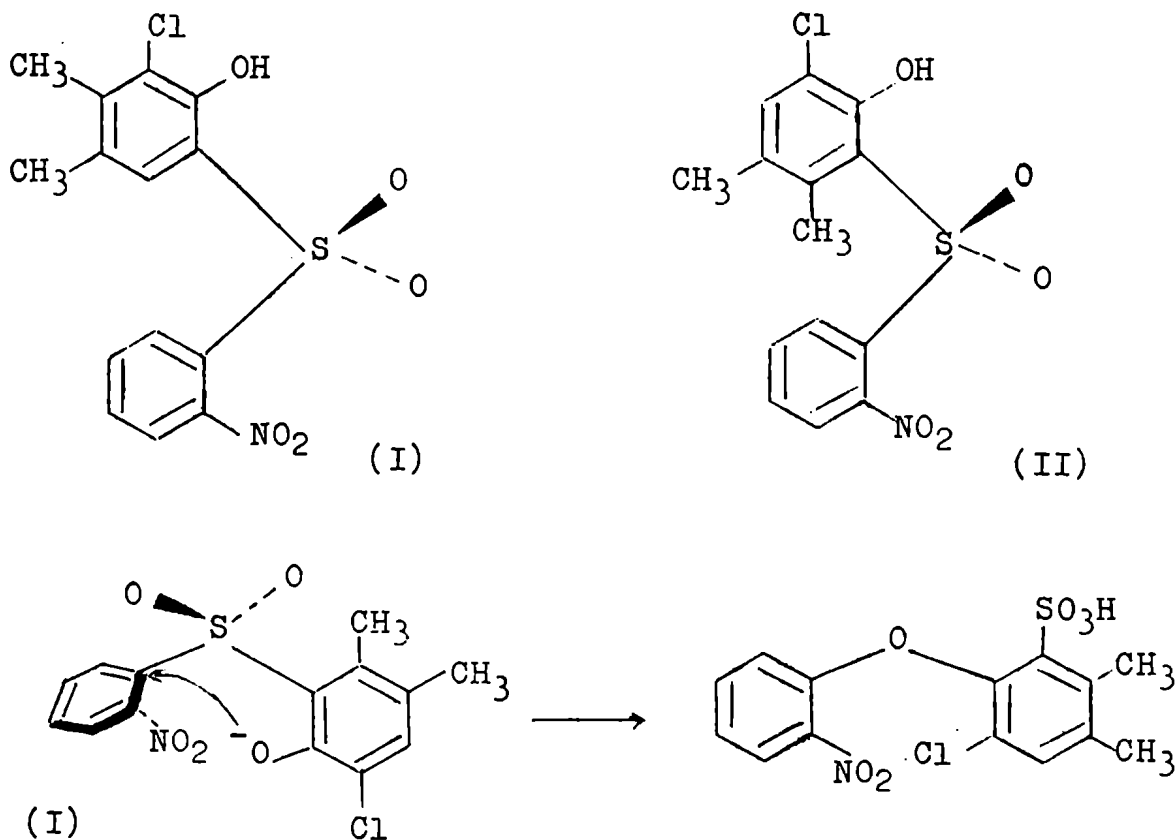
BASICIDADES Y VELOCIDADES DE REACCION DE AMINAS CON 2,4-DINITROCLOROBENCENO A 25° EN ETANOL.		
Amina	k (litro.mol <sup>-1</sup> .seg <sup>-1</sup> )	pK <sub>a</sub>
n-propil	5,8	10,6
isopropil	0,60	10,6
n-butil	6,0	10,6
sec-butil	0,55	10,6
ter-butil	0,023	10,6
di-isopropil	0,005	11,0
piperidina	92	11,1

Van Opstall (157) encontró también efecto estérico al observar que la alfa-naftilamina reacciona más lenta

mente que la beta-naftilamina con 2,4-dinitroclorobenceno en etanol. Las velocidades a 100° son respectivamente 0,021 y 0,182 litro.mol<sup>-1</sup>.seg<sup>-1</sup>.

Mc Chemant y Smiles (115) informaron que el reordenamiento de las 2-hidroxi-2'-nitrofenilsulfonas a ácidos 2-(o-nitrofenoxi)-bencensulfónicos, inducido por los álcalis, es acelerado por el grupo metilo en posición 6.

Bunnett y Zahler (43) mostraron que la aceleración puede ser interpretada sobre bases estéricas.

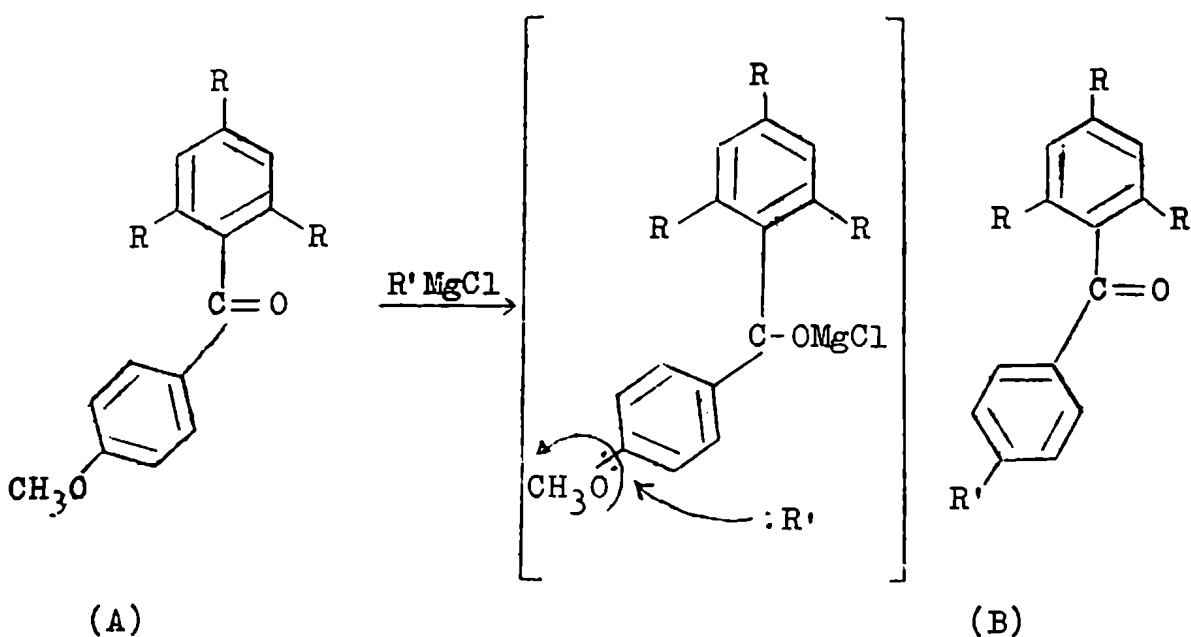


La comprobación de esta hipótesis fue llevada a cabo por Bunnett y Okamoto (130) quienes encontraron que sustituyendo el grupo metilo en posición 6 por cloro o bromo, la reacción era también acelerada. Dado los efectos elec

trónicos contrarios del bromo y cloro con respecto al metilo, la única explicación posible es el predominio del factor estérico. Además esto fue confirmado por la introducción de un grupo metilo en posición 4 (I); se esperaba que la aceleración producida por este sustituyente en dicha posición fuese similar a la observada cuando el mismo se hallaba en posición 6 (II) ya que los efectos polares son aproximadamente iguales desde ambas posiciones. Sin embargo no se observó prácticamente aceleración alguna. En consecuencia, los resultados experimentales sólo son explicables en base a fenómenos estéricos.

Otra reacción estéricamente favorecida es la del reactivo de Grignard con las benzofenonas sustituidas con dos sustituyentes orto en un anillo y otro orto- o para-sustituyente en el segundo anillo.

(A) reacciona con el cloruro de terbutilmagnesio para dar (B) :



La explicación es que el puente carbonilo cuando se compleja con el reactivo de Grignard se convierte en un centro electrofílico, que está oculto para la parte nucleofílica del reactivo de Grignard debido a la presencia de los orto-sustituyentes del anillo vecino. Así, el alcohol terciario, que sería el producto normal de la reacción, está estéricamente prohibido; sin embargo, el anillo que lleva un grupo metoxilo u otro sustituyente que posea suficiente estabilidad aniónica puede colocarse coplanarmente al grupo carbonilo complejado y activar sus posiciones orto o para para el ataque nucleofílico del grupo terbutilo del reactivo de Grignard.

Desde el punto de vista de nuestro estudio, hay en la literatura muy pocos resultados que podrían ser comparables.

Pueden citarse los obtenidos por Miller (125) para las reacciones de 4-R-2-nitro- y 2-R-4-nitroclorobencenos y 4-R-2,6-dinitro- y 6-R-2,4-dinitroclorobencenos con metilato de sodio en metanol.

Si bien las series estudiadas por Miller no pueden ser comparadas entre sí pues los efectos activantes no son constantes (en el primer caso un sistema está activado por un o-nitro grupo y el otro por un p-nitro grupo y en el segundo caso una serie está activada por dos o-nitro-grupos y la otra por un orto- y un para-nitro grupos), es

posible estudiar los efectos de los sustituyentes dentro de cada una de ellas. En particular nos interesa la del 2-R-4-nitroclorobenceno y la del 6-R-2,4-dinitroclorobenceno ya que en cada una de ellas hay un sustituyente variable en posición orto con respecto al halógeno.

Los compuestos estudiados por Miller son : el p-cloronitrobenzoceno (I), 2,4-dinitroclorobenceno (II), 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (III), ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico (IV), 3,4-dicloronitrobenzoceno (V), 2-cloro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (VI), ácido 2-cloro-3,5-dinitrobenzoico (VII), 2-cloro-3,5-dinitrotolueno (VIII), 1,2-dicloro-4,6-dinitrobenzoceno (IX) y 2-cloro-3,5-dinitroanilina (X).

El orden de activación decreciente de los sustituyentes es:  $\text{NO}_2 > \text{CO}_2\text{Me} > \text{Cl} > \text{CH}_3 > \text{CO}_2^- > \text{NH}_2$ .

Los resultados obtenidos por el autor se hallan resumidos en las tablas siguientes:

REACCION DE 6-R-4-NITROCLOROBENCENOS CON METILATO DE SODIO EN METANOL A 50°.				
Las velocidades específicas están expresadas en $\text{l.mol}^{-1}.\text{seg}^{-1}$				
COMPUESTO	SUSTITUYENTE	$k_2 \cdot 10^5$	$E_a$ (Kcal)	log B
I	H	0,902	23,7	10,98
II	o- $\text{NO}_2$	28750	17,4	10,30
III	o- $\text{CO}_2\text{Me}$	3,95	18,6	10,17
IV	o- $\text{CO}_2\text{H}$	0,321	28,6	13,87
V	o-Cl	11,5	21,9	10,80

REACCION DE 6-R-2,4-DINITROCLOROBENCENOS CON METILATO  
DE SODIO EN METANOL A 50°.

Las velocidades específicas están expresadas en  $l.mol^{-1}seg^{-1}$

COMPUESTO	SUSTITUYENTE	$k_2 \cdot 10^7$	$E_a$ (Kcal)	log B
II	H	287,5	23,7	10,98
VI	o-CO <sub>2</sub> Me	1543	17,3	11,89
VII	o-CO <sub>2</sub> H	7,51	22,02	12,77
VIII	o-CH <sub>3</sub>	28,20	19,16	11,41
IX	o-Cl	3280	21,36	14,97
X	o-NH <sub>2</sub>	1,05	19,58	10,26

Miller y Williams (77) (126) estudiaron también el efecto de orto-sustituyentes en reacciones de 2-R-4-nitrobencenos y 6-R-2,4-dinitrobencenos con metilato de sodio en metanol, siendo las sustituyentes del tipo R = -COX.

Para la primera serie encontraron el siguiente orden de activación creciente: CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CPh, H, COMe y CONH<sub>2</sub>.

Para la segunda serie el orden de activación hallado fue : CN > CPh > CO<sub>2</sub><sup>-</sup> > COMe > H > CONH<sub>2</sub>.

También puede mencionarse el trabajo de Bevan y Hirst (11) en el cual el grupo nitro activante está situado en posición meta respecto del halógeno y hay un sustituyente variable en posición orto respecto del grupo desplazado.

Los resultados de nuestro interés se hallan tabu-

lados en el siguiente cuadro :

REACCIONES DE 3-FLUOR-1-NITRO-4-ALQUILBENCENOS CON METILATO DE SODIO EN METANOL A 130°			
SUSTITUYENTE	$k_2 \cdot 10^6$ (l.mol <sup>-1</sup> .seg. <sup>-1</sup> )	E <sub>a</sub> (Kcal.)	logB
H	1350	28,9	12,8
CH <sub>3</sub>	133	27,8	11,2
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	26	—	—

Son también interesantes los resultados obtenidos por Fierens y Halleux (62) para reacciones de 1-alquil-2-bromo-3,5-dinitrobencenos y 1-alquil-2-cloro-3,5-dinitrobencenos con ion yoduro en acetona anhidra.

Estos autores comprueban la presencia de un factor estérico para R =metilo y terbutilo en el caso de los derivados bromados; sin embargo cuando el grupo desplazado es el cloro, si bien el efecto estérico del grupo terbutilo es observable, el del metilo no lo es. Los autores atribuyen este resultado al menor volumen del cloro comparado con el bromo.

EFECTO DE ORTO-SUSTITUYENTES EN LA SUSTITUCION NUCLEO-  
FILICA AROMATICA ACTIVADA

Los efectos diferenciales entre las posiciones orto y para son relativamente pequeños en comparación con las grandes diferencias usualmente encontradas entre dichas posiciones y la posición meta.

Un orto-sustituyente puede superponer a su comportamiento polar normal un factor estérico que generalmente reduce su efecto comparado con el compuesto sustituido en posición para.

Los efectos inductivos, que normalmente son los menos potentes, actúan más fuertemente desde la posición orto o sea la más cercana. Los efectos tautoméricos (mesoméricos y electroméricos), cuando existen, son menores desde orto y esto puede deberse a la inhibición estérica de la conjugación de dicho grupo con el anillo o bien a la menor deslocalización de los electrones  $\pi$  o  $p$  comparados con la del mismo sustituyente en posición para.

Puede existir además un efecto de campo de una carga directa, no posible desde la posición para, que puede acelerar o retardar la reacción de acuerdo con el signo de la carga y el carácter eléctrico del reactivo.

Recientemente fue reconocido un nuevo factor que afecta la velocidad de los desplazamientos nucleofílicos



bimoleculares. Se ha observado que nucleófilos de alta polarizabilidad como el ion yoduro y el ion tiofenato son especialmente reactivos comparados con los nucleófilos de baja polarizabilidad, especialmente con sustratos que tienen sustituyentes de alta polarizabilidad en o cerca del punto de reacción. Esto fue apreciado en reacciones comparativas de 1-X-2,4-dinitrobencenos frente a tiofenato de sodio y metilato de sodio (29).

Esta regularidad fue posteriormente buscada y encontrada por Bunnett y Reinheimer (41) en reacciones de tiofenato de sodio (versus metilato e hidróxido de sodio) con 2-R-1-flúor-4-nitrobencenos.

El principio físico en que se apoya este fenómeno parece ser la existencia de las fuerzas de London entre regiones de alta polarizabilidad en el reactivo y en el sustrato en el estado de transición. Esto lleva a suponer que orto-sustituyentes de alta polarizabilidad tenderán en general, aparte de sus efectos electrónicos y estéricos, a acelerar reacciones con nucleófilos de alta polarizabilidad.

Los autores anteriormente mencionados eligieron como orto-sustituyentes, en las reacciones de cloruros de bencilo con metilato de litio, tiofenato de litio, yoduro de potasio y trimetilamina, al grupo metilo y al bromo que son de tamaño similar pero difieren fundamentalmente en la

polarizabilidad.

La interacción de las fuerzas de London están ilustradas por el efecto acelerativo absoluto del grupo metilo en posición orto para este tipo de reacciones. En este caso las fuerzas de London sobrepasan ambos efectos desfavorables del grupo metilo : los electrónicos y los estéricos.

Spinner (152) discutió las fuerzas de London como un factor que afecta las velocidades de desplazamiento nucleofílico.

## OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO

Las reacciones de 2-cloronitrobenzenos sustituidos frente a distintos nucleófilos han sido bastante estudiadas, especialmente para la serie 4-R- y algo menos para la serie 5-R-2-nitroclorobenceno desde el punto de vista de su influencia polar y la aplicación de la ecuación de Hammett a dichas reacciones.

Otros aspectos han sido menos estudiados como el efecto de los solventes y los efectos estéricos de los sustituyentes ubicados en posición orto con respecto al punto de reacción.

El presente trabajo comprende el estudio de las velocidades de reacción de 6-R-2-nitroclorobencenos con tiofenato de sodio en metanol para R = hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, carbometoxi, amino y nitro.

El objeto del mismo es la verificación de la eventual presencia de factores estéricos reflejados en la velocidad de reacción.

La relación  $k_{\text{orto}}/k_{\text{para}}$  fue el criterio elegido para discriminar la importancia relativa de los factores polares y estéricos de los orto-sustituyentes, es decir, se compara la reactividad de los compuestos en estudio con la de los 4-R-2-nitroclorobencenos correspondientes, para la misma reacción y en condiciones similares.

Los resultados obtenidos en este trabajo complementan los ya obtenidos en este laboratorio para reacciones de 6-R-2-nitroclorobencenos con piperidina en benceno los cuales eran hasta el presente difíciles de interpretar dentro de un cuadro más general por la carencia de otros estudios.

## PARTE EXPERIMENTAL

### PREPARACION DE SOLVENTE, REACTIVOS E INTERMEDIARIOS

METANOL: se utilizó el obtenido destilando metanol comercial que luego se trató según el método indicado por Lund y Bjerrum (113) y se recogió la fracción de punto de ebullición 65-66°.

TIOFENOL: se usó tiofenol purísimo de la firma T. Schuhardt recogiendo la fracción de p.e. 55-56° a 10 mm Hg.

2,6-DINITROCLOROBENCENO: se preparó en líneas generales según la técnica descrita por Gunstone y Tucker (69).

4-cloro-3,5-dinitrobencensulfonato de potasio: en un balón de tres bocas provisto de agitador, termómetro, refrigerante y ampolla de decantación se colocaron 325 ml. de óleum 13% (preparados agregando 265 ml. de óleum 20% a 60 ml. de ácido sulfúrico concentrado, d. 1,83).

Se agregaron lentamente y con agitación continua 50,9 ml. (56,3 gr.; 0,5 moles) de clorobenceno manteniendo la temperatura entre 45 y 50°. Se llevó luego la temperatura a 70° y después de media hora se agregaron, al ácido p-clorobencénsulfónico sin aislar, 51 gr. (0,5 moles) de nitrato de potasio, o sea la cantidad requerida para la mononitración. El agregado se hizo en pequeñas porciones durante veinte minutos. Se llevó luego la temperatura a

105° y se agregó durante quince minutos, en la forma anteriormente indicada, una nueva porción de 51 gr. de nitrato de potasio observando que la temperatura no excediera los 130°. Se agregaron finalmente a 125-130° 51 gr. de nitrato de potasio. Se produjo una efervescencia fácilmente controlable. Se dejó a 130° durante una hora y luego de enfriar se volcó sobre hielo. Se dejó a 0° durante toda la noche; el producto cristalino así obtenido se filtró al vacío y lavó exhaustivamente. Se dejó secar en plato poroso y luego en desecador al vacío sobre hidróxido de sodio. Los líquidos ácidos del filtrado fueron diluidos con los de lavado y dieron una segunda porción del producto deseado. Se obtuvieron en total 148 gr. (92 %).

Para purificar el producto, se extrajeron las impurezas con benceno en un aparato de Soxhlet. Se obtuvo así una mezcla de 4-cloro-3,5-dinitrobencensulfonato de potasio y el correspondiente ácido sulfónico.

4-amino-3,5-dinitrobencensulfonato de potasio:

la mezcla de 4-cloro-3,5-dinitrobencensulfonato de potasio y el correspondiente ácido sulfónico se disolvió en 200 ml. de agua hirviendo y se calentó a reflujo en un balón de un litro. Se dejó enfriar la solución hasta que comenzó a cristalizar ; se añadió, entonces, en porciones, una solución de amoníaco concentrado (d. 0,88), agitando vigorosamente luego de cada adición. Se formó una pasta amarilla espesa

que se calentó hasta que no produjo más espuma y casi todo el sólido pasó a la solución. Se agregó a continuación, agitando y en porciones, una solución de amoníaco concentrado (50 ml.) en 50 ml. de agua y se hirvió a reflujo durante media hora hasta disolución casi total. Por enfriamiento precipitó el 4-amino-3,5-dinitrobencensulfonato de potasio que fue filtrado y recristalizado de agua. Se obtuvo un rendimiento de 90% (100 gr).

2,6-dinitroanilina: se colocaron en un balón de un litro 100 gr. de 4-amino-3,5-dinitrobencensulfonato de potasio y 560 ml. de ácido sulfúrico 60% (280 ml. de ácido sulfúrico d. 1,83 y 280 ml. de agua). Se hirvió a reflujo durante tres horas. Se dejó enfriar y filtró. El producto sublimado en el refrigerante se recuperó por lavado con 150 ml. de agua; estas aguas de filtrado se usaron para lavar la porción principal de 2,6-dinitroanilina. Se obtuvieron 55 gr. de producto crudo de p.f. 134-136° (Rend. 93%).

Recristalizado de benceno dio p.f. 137,5-138°.

Körner (103) da p.f. 137,8°; Holleman y van Haef ten (86) dan p.f. 137°; Gunstone y Tucker (69) p.f. 137-138° y Salkowski (146) da p.f. 138°.

2,6-dinitroclorobenceno: 36,6 gr. (0,2 moles) de 2,6-dinitroanilina se diazotaron según el método de Hodgson y Walker (82). Se disolvió la amina en 400 ml. de ácido acético glacial caliente. A esta solución se le agregó otra

de 15,2 gr. de nitrito de sodio (0,22 moles) en 160 ml. de ácido sulfúrico concentrado, de manera que la temperatura se mantuviera debajo de los 10° durante todo el agregado y hasta media hora después de finalizado el mismo. Se volcó luego sobre una solución fría recientemente preparada de 44 gr. de cloruro cuproso (0,44 moles) en 400 ml. de ácido clorhídrico concentrado (d. 1,18). A continuación se llevó a 80° para completar la reacción. Se dejó enfriar y se diluyó al doble de su volumen con hielo-agua. Se obtuvieron 36 gr. de 2,6-dinitroclorobenceno crudo de p.f. 80-84°. (Rend. 89 %).

Se recristalizó de ácido acético glacial y luego de benceno dando un producto de p.f. 86,5-87°. Hodgson y Dodgson (81) dan p.f. 88°; Holleman (85) da p.f. 88°; Wallagh y Wibaut (162) p.f. 87-88°; Welsch (165) y Gunstone y Tucker (69) dan p.f. 86-87°.

2-CLORO-3-NITROANILINA: se preparó según lo indicado por Gunstone y Tucker (69)

A una solución de 2,03 gr. de 2,6-dinitroclorobenceno disueltos en 80 ml. de ácido acético glacial y 20 ml de agua se agregó, en veinte minutos, la cantidad necesaria, más un 10 % en exceso, de solución de sesquisulfato de titanio al 12 % para reducir cuantitativamente un grupo nitro. Al iniciar el agregado se formó un precipitado gelatinoso negro que se aclaró poco a poco hasta dar una solución



clara una hora después de finalizado el agregado. Se llevó a 200 ml. con agua y se dejó durante la noche. Se separó algo de 2,6-dinitroclorobenceno sin reaccionar; se filtró y el filtrado se extrajo con benceno dando 0,9 gr. de 2-cloro-3-nitroanilina cruda de p.f. 82-87°. (Rend. 53 %).

Se purificó por recristalización de benceno y luego sublimación al vacío. El producto puro fundió a 93,5-94°. Gunstone y Tucker (69) dan p.f. 90-94°; Wallagh y Wibaut (162) dan p.f. 95-96° y Hodgson y Dodgson (81) dan p.f. 96°.

2-CLORO-3-NITROTOLUENO: se siguieron las indicaciones de Holleman (82).

Acetil-o-toluidina: 100 ml. de o-toluidina previamente destilada se calentaron a reflujo durante dos horas con 150 ml. de ácido acético glacial y 100 ml. de anhídrido acético. Se volcó sobre agua-hielo. Se obtuvieron 134 gr. (Rend. 97 %).

2-amino-3-nitrotolueno: tres partes y media en peso de una mezcla preparada con tres partes de ácido nítrico fumante y una parte de ácido acético glacial fueron colocadas en un erlenmeyer. A ella se agregó una parte de acetil-o-toluidina de manera tal que la temperatura no excediera los 7°. Se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se volcó sobre poca agua, se enfrió y filtró. Se lavó exhaustivamente hasta neutralidad para lograr la completa

eliminación de ácido nítrico. Se obtuvo así una mezcla de productos nitrados. Una vez seco, el producto crudo de la nitración se calentó durante dos horas con tres partes de su peso de ácido clorhídrico concentrado para hidrolizar el grupo acetilo.

El 2-amino-3-nitrotolueno se separó de los otros dos isómeros por arrastre con vapor de agua, obteniéndose 3,6 gr. de producto de p.f. 93-94°. Recristalizado de etanol se observó p.f. 95-96°. Bogert y Allen (17) y Reverdin y Crépieux (141) dan p.f. 96°; Morgan, Moss y Porter (129) y Kenner y Parkin (101) dan p.f. 97°.

2-cloro-3-nitrotolueno: se obtuvo diazotando 3,04 gr. de 2-amino-3-nitrotolueno según el método de Hodgson y Walker (82).

La amina diazotada se dejó una hora a 0-10° y se volcó sobre una solución recientemente preparada de cloruro cuproso.

El 2-cloro-3-nitrotolueno se arrastró con vapor de agua y los líquidos de arrastre se extrajeron con benceno. Destilando el benceno se obtuvo un aceite que cristalizó por enfriamiento. Se destiló al vacío y se recogió la fracción de p.e. 147°/25 mm Hg.

Holleman (84) da p.f. 21,5°; p.e. 263°/760 mm Hg. Brieux y Deulofeu (25) dan p.e. 147°/25 mm Hg.

ACIDO-2-CLORO-3-NITROBENZOICO: se preparó según

las indicaciones de Burton y Kenner (44) por calentamiento a reflujo durante cinco días de 10,8 gr. (0,06 moles) de 2-cloro-3-nitrotolueno con 24 ml. de ácido nítrico (d. 1,4).

Se obtuvieron 11 gr. (Rend. 91 %) de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico de p.f. 176-181°. Recristalizado de xileno dio p.f. 183-184°.

Holleman y de Bruyn (86) dan p.f. 185°; Gunstone y Tucker (69) dan p.f. 176-182°; Kenner y Stubbings (102) dan p.f. 181° y Whitmore y Culhane (167) p.f. 180-182°.

2-CLORO-3-NITROBENZOATO DE METILO: se preparó según las indicaciones de Vogel (151).

Se partió de la sal de plata del ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico, que fue preparado agregando a 9 gr. de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico en solución amoniaca, 12 gr. de nitrato de plata disueltos en 20 ml. de agua.

La sal seca se calentó a reflujo con 12 ml. de yoduro de metilo en 100 ml. de benceno anhidro. Se filtró la solución para separar el yoduro de plata y se destiló el benceno. Se obtuvieron 7 gr. del éster (Rend. 75 %) de p.f. 67-69°. Recristalizado de benceno, el producto fundió a 69-70°.

Kenner y Stubbings (102) dan p.f. 70°; Gunstone y Tucker (69) p.f. 69-70°.

2-AMINO-3-NITROANISOL: se obtuvo siguiendo las indicaciones de Verkade y Witjens (159).

p-acetanisidida: 24,6 gr. (0,2 moles) de p-anisidina se trataron con 19 ml. (10,2 gr.; 0,2 moles) de anhídrido acético. El agregado se hizo en treinta minutos. Se calentó luego a reflujo durante media hora y se volcó sobre diez volúmenes de agua-hielo. Se dejó a 0-5° durante varias horas y se filtró. Se lavó bien con agua helada. Se obtuvieron 31,2 gr. (Rend. 95 %) de un producto de p.f. 126-127°.

Blanksma (16) da p.f. 127-131°; Reverdin y Bucky (140) dan p.f. 117°.

2,3-dinitro-p-acetanisidida: de acuerdo con la técnica de Verkade y Witjens (159) a 4,62 gr. (0,28 moles) de p-acetanisidida se agregaron lentamente con baño exterior de hielo y sal y agitación continua, 12,5 ml. de ácido nítrico fumante (d. 1,54) de manera tal que la temperatura no sobrepasara los 5° durante el agregado y la hora siguiente. Se volcó luego sobre hielo-agua y se dejó estar varias horas. Se filtró y lavó exhaustivamente. Se obtuvieron 6,70 gr. (Rend. 94 %) de un producto que fundió a 220-225°. Recristalizado de etanol, la 2,3-dinitro-p-acetanisidida fundió a 227-228°.

Wender (166) da p.f. 230°; Lorang (111) da p.f. 228° y Médola y Eyre (117) dan p.f. 231°.

2,3-dinitro-p-anisidina: según las indicaciones de Verkade y Witjens (159) se hidrolizaron 8 gr. (0,03 mo-

les) de 2,3-dinitro-p-acetanisidida con solución 0,02 N de metilato de sodio en metanol anhidro. La hidrólisis completa necesitaba con este método un calentamiento a reflujo de cinco días.

Se usó para la hidrólisis solución 0,1 N de metilato de sodio y el tiempo de calentamiento a reflujo se redujo a cinco horas. Se obtuvieron 6,5 gr. (Rend. 96 %) de 2,3-dinitro-p-anisidina de p.f. 185-186°. Recristalizado de etanol dio p.f. 138°.

Méldola y Hay dan p.f. 188° (118); Wender (166) da p.f. 182°.

2,3-dinitroanisol: la 2,3-dinitro-p-anisidina se diazotó según la técnica de Hodgson y Walker (82) disolviendo 1,92 gr. (0,01 mol) de amina en 24 ml. de ácido acético y volcando esta solución sobre otra de 0,9 gr. de nitrato de sodio en 7 ml. de ácido sulfúrico. Se dejó una hora a 0-5° y se volcó sobre etanol a ebullición; el etanol contenía 0,3 gr. de óxido cuproso. Se dejó hervir a reflujo durante media hora y se volcó luego sobre agua. Se dejó enfriar durante varias horas. Se filtró y se secó. Se obtuvieron 1,80 gr. (Rend. 96 %) de un producto de p.f. 113-115°. Recristalizado de etanol dio p.f. 118-118,5°.

Wender (166) da p.f. 119°; Vermeulen (160) da p.f. 118,8° y Méldola y Eyre (117) dan p.f. 118°.

2-amino-3-nitroanisol: según las indicaciones de

Verkade y Witjens, 4,95 gr. (0,025 moles) de 2,3-dinitroanisol se calentaron durante tres horas en un tubo cerrado a 150° con 25 ml. de solución 2 N de amoníaco en metanol anhidro. La mezcla de reacción se decoloró hirviéndola con carbón animal. Se filtró y se destiló el solvente. El residuo seco se tomó con 10 ml. de metanol hirviendo. De esta solución se obtuvieron 3,3 gr. de 2-amino-3-nitroanisol (Rend. 75 %) impurificado con un aceite. El producto fundía a 59-67°. Después de dos recristalizaciones sucesivas de etanol se obtuvo un producto de p.f. 75-76°.

Bantlin (3) y Blanksma (15) dan p.f. 75°; Ingold e Ingold (95) dan p.f. 75-76°.

2-CLORO-3-NITROANISOL: no pudo obtenerse a partir del 2-amino-3-nitroanisol por diazotación y posterior reacción de Sandmeyer, por lo que se preparó siguiendo las indicaciones de van Erp (156) y Schlieper (150) o sea a partir de m-nitrofenol.

2-cloro-3-nitrofenol: se disolvieron 5 gr. de m-nitrofenol en 15 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Por enfriamiento brusco se obtuvo un precipitado finamente pulverizado. Una suspensión del mismo se trató con la cantidad estequiométrica necesaria de clorato de potasio en solución acuosa saturada (7 gr. de sal en 100 ml. de agua). El agregado se hizo lentamente, con agitación continua y enfriamiento exterior. Finalizado el mismo se dejó varias

horas a temperatura ambiente para completar la reacción. Se filtró y se obtuvieron 3,5 gr. de un producto impuro que fundió a 86-106°. Recristalizado dos veces de ácido clorhídrico diluído dio p.f. 120-120,5°.

Schlieper (150) da p.f. 120°; van Erp (156) da p.f. 120-120,5°.

2-cloro-3-nitroanisol: se obtuvo por metilación del 2-cloro-3-nitrofenol según las indicaciones de Schlieper . 4 gr. de 2-cloro-3-nitrofenol se calentaron a reflujo durante dos horas con cantidades equimoleculares de metilato de sodio 1 N y yoduro de metilo. Se dejó enfriar. Se filtraron las agujas obtenidas y se obtuvo un producto que fundió a 90-91°. Recristalizado de metanol dio p.f. 93-94°.

Schlieper (150) da p.f. 90°; Reverdin y Eckard (142) dan p.f. 83° y van Erp da p.f. 91°.

2,3-DICLORONITROBENCENO: se recristalizó dos veces de metanol anhidro el producto provisto por la casa T. Schuhardt; se obtuvo un producto que fundió a 61-62°.

De Mooy (54); Holleman y De Mooy (87) y Kremer y Bendich (105) dan p.f. 61° y Silhbom (151) da p.f. 60-61°.

o-CLORONITROBENCENO: el producto de Eastman Kodak, etiqueta blanca, fue recristalizado dos veces de metanol y dio p.f. 32°.

2,6-DINITRODIFENILSULFURO: se obtuvo mezclando a

temperatura ambiente 2,6-dinitroclorobenceno y tiofenato de sodio en metanol en la proporción de un mol de cloronitroderivado por dos moles de tiofenato.

Se dejó durante la noche y el precipitado obtenido se filtró dando un producto de p.f. 105-106°. Recristalizado de metanol anhidro dio p.f. 105,5-106,5°.

Análisis : calculado para  $C_{12}H_8O_4N_2S$  : C, 52,2 %; H, 2,9 % ; N, 10,1 % ; S, 11,6 % . Hallado : C, 51,98 % ; H, 3,07 % ; N, 10,0 % ; S, 11,8 %.

2-NITRO-6-CARBOMETOXIDIFENILSULFURO: se obtuvo en forma similar a la descrita anteriormente, mezclando los reactivos en la proporción de un mol de 2-cloro-3-nitrocarboxilato de metilo a dos moles de tiofenato de sodio.

Se calentó a reflujo durante varias horas. El producto filtrado crudo fundió a 49-50°. Recristalizado de metanol anhidro dio p.f. 50-50,5°.

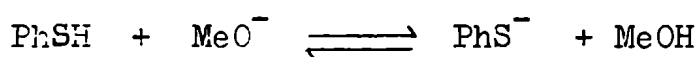
Análisis : calculado para  $C_{14}H_{11}O_4NS$  : C, 58,12%; H, 3,8 % ; N, 4,84 % ; S, 11,08 % . Hallado : C, 57,94 % ; H, 4,1 % ; N, 4,84 % ; S, 10,96 %.



## MEDICIONES CINÉTICAS

Se midieron las velocidades de reacción de 2-nitro-6-R-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol anhidro. El tiofenato de sodio se preparó agregando a una cantidad pesada de tiofenol, disuelta en metanol, una solución valorada de metilato de sodio de manera tal que quedase un exceso de 3 a 5 % de tiofenol.

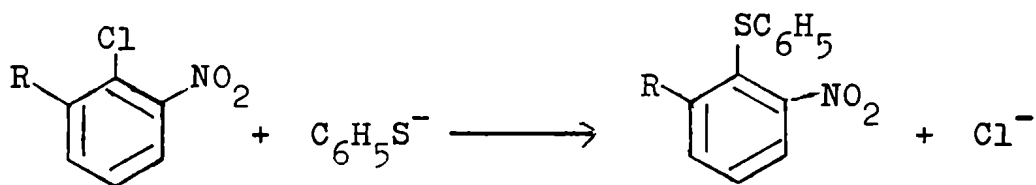
En la solución está presente el siguiente equilibrio :



La constante de autoprotólisis del metanol a 25° ha sido dada por Hammett (70) como  $pK = 16,7$  y la constante de disociación del tiofenol en metanol por Hine y Brader (80) como  $pK_a = 11,6$ .

A partir de esos datos se calcula fácilmente que en las condiciones de las experiencias más del 99 % de tiofenol se halla como ion tiofenato.

La reacción total puede esquematizarse como :



en el cual un mol de tiofenato reacciona con un mol de cloro

ronitroarilo para dar el arilfenilsulfuro correspondiente.

Las velocidades de reacción se siguieron por dos técnicas generales : la espectrofotométrica y la de tubos cerrados complementada con la titulación por retorno con hidróxido de sodio del ácido clorhídrico no consumido por el tiofenato de sodio.

Método espectrofotométrico: se utilizó para las reacciones rápidas como la del 2,6-dinitroclorobenceno.

Se usó un espectrofotómetro Beckman D.U.

Se hicieron los espectros ultravioletas de los reactivos y de los productos de la reacción en el solvente usado en las mediciones cinéticas; de acuerdo con los resultados obtenidos, se eligió la zona de 420 m $\mu$  para seguir el progreso de la reacción ya que a esa longitud de onda la absorbancia del sustrato o sea del 2,6-dinitroclorobenceno es prácticamente nula.

Estas experiencias se realizaron con cantidades equimoleculares de reactivo y sustrato.

Se usaron termostatos regulados a  $\pm 0,1^\circ$  de la temperatura deseada.

Cada cinética se realizó mezclando los reactivos previamente termostatizados a la temperatura de la experiencia en un matraz aforado y llevando a volumen con un solvente también termostatizado.

A intervalos regulares se pipetearon alícuotas

de 2 o 5 ml., según fuera más conveniente, y se volcaron en matracitos de 10 ml. que contenían 2 ml. de solución 0,1 N de ácido clorhídrico en metanol para detener la reacción. Los matraces se llevaron a volumen con solvente y se leyeron las absorbancias de las soluciones resultantes.

La absorbancia a tiempo infinito ( $A_{\infty}$ ) se midió dejando las últimas alícuotas el tiempo necesario para que la reacción se completase.

La coincidencia entre las absorbancias así obtenidas y las calculadas teóricamente, a partir de las absorbancias de soluciones con una cantidad exactamente pesada del difenilsulfuro correspondiente, sirvió como comprobación de que la reacción había sido completa y de que no habían ocurrido reacciones laterales.

La constante de velocidad específica,  $k_2$ , fue determinada en forma análoga a la descrita por Bunnett (30). La base del cálculo es la proporcionalidad entre la absorción y la concentración del producto.

En el presente caso, la velocidad de la reacción de segundo orden viene dada por la expresión .

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

y como  $a=b$ , pues las concentraciones de reactivo y sustrato son iguales, resulta :

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

que integrada da

$$kt = - \frac{l}{a-x} + C$$

Además como la absorbancia es proporcional a la concentración de producto, es decir :

$$A_t = q \cdot x ,$$

donde "q" es una constante de proporcionalidad, resulta:

$$\frac{l}{a-x} = \frac{l}{A_\infty - A_t} \frac{A_\infty}{a}$$

Se representaron en consecuencia, las inversas de las diferencias de las absorbancias a tiempo infinito y al tiempo "t" ,  $A_\infty - A_t$  , en función del tiempo y se obtuvieron rectas cuyas pendientes se calcularon por el método de los cuadrados mínimos. Estos valores multiplicados por las absorbancias a tiempo infinito y divididos por las concentraciones usadas permitieron obtener los valores buscados.

Técnica de los tubos cerrados : se usó para las reacciones más lentas.

En un matraz de 100 ml. se prepararon soluciones de concentración aproximadamente 0,2 molar de tiofenato y 0,1 molar de cloronitroarilo. Se colocaron alícuotas de 10 ml. en cada uno de nueve tubos pyrex que fueron cerrados a la llama.

Los tubos se colocaron en el termostato; una vez

termostatizados (diez o quince minutos después de ser colocados) se fueron retirando a intervalos regulares y enfriaron exteriormente para congelar el equilibrio. Las reacciones eran detenidas por agregado de 25 ml. de solución 0,1 N de ácido clorhídrico.

El exceso de ácido clorhídrico era titulado con solución 0,1 N de hidróxido de sodio, usando como indicador una mezcla de dos partes de solución acuosa al 1 % de rojo de metilo y de tres partes de una solución de verde de bromocresol de la misma concentración, y cuyo viraje se produce a pH = 5,1.

La constante de velocidad específica,  $k_2$ , se calculó teniendo como base la ecuación:

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

que integrada resulta:

$$k_2 = \frac{2,303}{t (b-a)} \log \frac{a (b-x)}{b (a-x)}$$

donde "a" y "b" son las concentraciones iniciales (para  $t=0$ ) de tiofenato de sodio y halogenuro de arilo respectivamente y "x" es la concentración del producto de la reacción al tiempo t.

Técnica de ratraces: consiste en una ligera modificación de la anterior y se usó para compuestos algo más reactivos como el 2,3-dinitroclorobenceno. Esta técnica se

empleó a temperaturas no mayores de 35°.

Un matraz de 100 ml. con la solución de reacción preparada como se indicó anteriormente se colocó en el termostato. Una vez termostatizada la solución se pipetearon a intervalos regulares alícuotas de 10 ml. que se volcaron sobre 25 ml. de ácido clorhídrico 0,1 N. El exceso de ácido se tituló, como en el caso anterior, con hidróxido de sodio 0,1 N.

Como ejemplo de las experiencias realizadas mencionaremos las siguientes:

Experiencia N° 6/170. Técnica de tubos cerrados.

Reacción de 2-cloro-3-nitrotolueno con tiofenato de sodio en metanol a 85°.

$$a = 0,0893 \text{ moles/l.}$$

$$b = 0,1744 \text{ moles/l.}$$

tiempo (seg.)	x (moles/l.)
0	0,0000
960	0,0106
1560	0,0163
2100	0,0209
2700	0,0254
3300	0,0296
3960	0,0338
4200	0,0354

$$k_2 = 77,4 \cdot 10^{-5} \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{seg.}^{-1}$$

Experiencia N° 6/174..- Técnica de matraces.

Reacción de 2,3-dicloronitrobenceno con tiofenato de sodio en metanol a 25°.

$$a = 0,0792 \text{ moles/l.} \quad b = 0,1749 \text{ moles/l.}$$

tiempo (seg.)	$x$ (moles/l.)
0	0,0000
1272	0,0051
2395	0,0091
3628	0,0132
4655	0,0165
6223	0,0208
7730	0,0248
9338	0,0284
11156	0,0323

$$k_2 = 30,0 \cdot 10^{-5} \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{seg.}^{-1}$$

Experiencia N° 8/61 .-Técnica espectrofotométrica.

Reacción de 2,6-dinitroclorobenceno con tiofenato de sodio en metanol a 0° .

Las lecturas se hicieron para  $\lambda = 420 \text{ m}\mu$  .

$$a = 3,87 \cdot 10^{-3} \text{ moles/l.} \quad b = 3,87 \cdot 10^{-3} \text{ moles/l.}$$

tiempo (seg.)	$A_t$
213	0,076
453	0,121

tiempo (seg.)	$A_t$
698	0,163
927	0,195
1162	0,227
1407	0,254
1637	0,280

$$A_{\infty} = 0,694$$

$$k_2 = 0,101 \text{ l.mol}^{-1}.\text{seg.}^{-1}$$

Los resultados obtenidos en las experiencias figuran en los libros foliados de cinética N° 6 y N°8 depositados en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales registrados bajo los números : 6/5 ; 6/6 ; 6/7 ; 6/8 ; 6/38 ; 6/39 ; 6/42 ; 6/44 ; 6/45 ; 6/47 ; 6/56 ; 6/58 ; 6/59 ; 6/61 ; 6/158 ; 6/160 ; 6/161 ; 6/162 ; 6/170 ; 6/171 ; 6/172 ; 6/173 ; 6/174 ; 6/175 ; 6/176 ; 6/177 ; 6/178 ; 8/5 ; 8/6 ; 8/13 ; 8/14 ; 8/26 ; 8/35 ; 8/36 ; 8/61 ; 8/62 .



## CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS TERMODINÁMICOS

Cálculo de la energía de activación : la ecuación de Arrhenius en su forma integrada es :

$$k = A e^{-E/RT}$$

y tomando logaritmos :

$$\log k = \log A - \frac{E}{2,303 RT}$$

La pendiente de la recta que resulta de representar  $\log k$  en función de  $1/T$  es  $E/2,303 RT$  . A partir de este valor se calcula directamente la energía de activación.

Cálculo de la energía libre, entropía y entalpía de activación : a los efectos de poder efectuar los cálculos se tiene en cuenta la ecuación deducida de la teoría absoluta de la velocidad de reacción o sea :

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

y tomando logaritmos :

$$2,303 \log k = 2,303 \log \frac{eK}{h} + \log T - \frac{E}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad (I)$$

donde  $K$  es la constante de Boltzman cuyo valor es de  $1,3803 \cdot 10^{16}$  erg.grado<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> y "h" es la constante de Plank y su valor es  $6,6238 \cdot 10^{27}$  erg.sec<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> .

En consecuencia:

$$\frac{e K}{h} = 5,6645 \cdot 10^{10} \text{ grado}^{-1} \cdot \text{seg.}^{-1}$$

y ordenando (I) se tiene :

$$\frac{\Delta S^\ddagger}{4,576} = \log k - 10753 - \log T - \frac{E}{4,576 T}$$

$\Delta S^\ddagger$  tiene unidades de caloría.grado<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>, llamadas también unidades entrópicas (u.e.).

La entropía y entalpía de activación se calcularon teniendo en cuenta que :

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT$$

$$\Delta F^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$$

Las tablas I y II que figuran a continuación resumen los valores experimentales de las velocidades de reacción obtenidas en este estudio y los parámetros termodinámicos de ellas derivados, así como también los datos referentes a la misma reacción de 4-R-2-nitroclorobencenos, obtenidos por el Licenciado Luis Altieri, los cuales han sido incluidos con fines comparativos.

TABLA I

Velocidades específicas de la reacción de 4-R- y 6-R-2-nitroclorobencenos con tiofenato de sodio en metanol. La velocidad específica,  $k_2$ , está expresada en  $l.mol^{-1}.seg^{-1}$ . Las concentraciones están dadas en moles/l.

R	T°C	[ClNO <sub>2</sub> deriv.]	[PhSNa]	$k_2 \times 10^6$
6-NH <sub>2</sub>	75	0,1012	0,1972	10,6
	90	0,1041	0,2121	28,5
	100	0,0872	0,1812	51,9
4-NH <sub>2</sub>	75	0,1060	0,2245	1,95
	90	0,1140	0,2132	7,05
	100	0,1026	0,2097	16,08
6-CH <sub>3</sub>	60	0,0938	0,2094	9,5
	75	0,0942	0,1892	33,5
	85	0,0893	0,1744	77,4
4-CH <sub>3</sub>	60	0,1013	0,1982	10,4
	75	0,1224	0,2024	42,3
	85	0,1115	0,1888	89,6
H	45	0,0882	0,1781	6,76
	60	0,0846	0,1765	26,5
	75	0,1060	0,1878	101
6-OCH <sub>3</sub>	45	0,0884	0,1783	8,11
	60	0,0871	0,1813	28,6
	75	0,0882	0,1784	69,5

R	T°C	[ClNO <sub>2</sub> deriv.]	[PhSNa]	k <sub>2</sub> x 10 <sup>6</sup>
4-OCH <sub>3</sub>	50	0,1111	0,2149	5,01
	60	0,1101	0,2022	12,0
	75	0,1019	0,2105	49,1
6-Cl	25,3	0,0792	0,1749	30,0
	35	0,0770	0,1843	73,2
	45	0,0704	0,1688	177
4-Cl	25	0,1137	0,2047	31,8 <sup>*</sup>
	35	0,0904	0,1958	84,7
	45	0,0924	0,2027	223
6-CO <sub>2</sub> Me	26,8	0,0883	0,1827	102
	35	0,0610	0,1469	194
	45	0,0524	0,1437	445
4-CO <sub>2</sub> Me	15	0,0133	0,0133	179
	25,4	0,0098	0,0098	430
	34,8	0,0104	0,0104	863
6-NO <sub>2</sub>	0	3,87.10 <sup>-3</sup>	3,87.10 <sup>-3</sup>	10100
	7	3,27.10 <sup>-3</sup>	3,87.10 <sup>-3</sup>	16500
	15	2,89.10 <sup>-3</sup>	2,89.10 <sup>-3</sup>	33300
4-NO <sub>2</sub>	0	5,68.10 <sup>-4</sup>	5,68.10 <sup>-4</sup>	38300
	7,7	5,58.10 <sup>-4</sup>	5,58.10 <sup>-4</sup>	62800
	15	4,7.10 <sup>-4</sup>	4,7.10 <sup>-4</sup>	106000

TABLA II

Velocidades específicas y parámetros termodinámicos de las reacciones de 4-R- y 6-R-2-nitroclorobencenos con tiofenato de sodio en metanol. Las velocidades específicas son las calculadas a 45° y están expresadas en  $l.mol^{-1}.seg^{-1}$

R	$k_2 \times 10^6$	E (Kcal.)	$\Delta S^\ddagger$ (u.e)	$\Delta F^\ddagger$ (Kcal)
4-NH <sub>2</sub>	0,95	22,1	-17,5	27,2
6-NH <sub>2</sub>	10,1	17,0	-30,1	26,0
4-CH <sub>3</sub>	24,6	20,6	-17,0	25,2
6-CH <sub>3</sub>	20,8	20,5	-17,7	25,5
H	66,2	20,0	-17,0	24,8
4-OCH <sub>3</sub>	29,4	20,5	-16,9	25,1
6-OCH <sub>3</sub>	79,9	17,9	-23,2	24,7
4-Cl	3430	18,4	-15,0	22,4
6-Cl	1830	17,7	-17,6	22,7
4-CO <sub>2</sub> Me	415000	14,0	-19,8	19,5
6-CO <sub>2</sub> Me	4460	15,6	-22,4	22,1
4-NO <sub>2</sub>	59200000	10,6	-19,3	15,9
6-NO <sub>2</sub>	2320000	12,1	-21,0	18,2

## ANÁLISIS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

En general los sustituyentes próximos al centro de reacción pueden ejercer además de los efectos polares, efectos estéricos primarios y secundarios, efectos de campo e interferir también con la solvatación.

En consecuencia el impedimento estérico en la sustitución nucleofílica aromática por sustituyentes voluminosos está generalmente oscurecida por efectos electrónicos de esos mismos sustituyentes de manera que resulta prácticamente imposible decir hasta qué punto el efecto activante de los grupos nitro en orto está disminuído por su tamaño y qué parte del poder desactivante del grupo metilo desde la misma posición debe atribuirse a su volumen.

En este tipo de sustituciones bimoleculares no es de esperar que el efecto estérico primario sea demasiado fuerte ya que el reactivo ataca lateralmente al plano del anillo aromático.

El efecto estérico, que pudiera estar presente, no tiene de por sí la magnitud suficiente para ser notado fácilmente excepto a través de un balance sobre su influencia en la relación orto/para.

Un análisis general de los datos que conciernen a la sustitución orto versus para fue hecho por Ingold (93), quien dedujo la influencia de un factor estérico juntamente

con cuatro factores polares que pueden resumirse de la siguiente manera:

a) Un grupo +I disminuye la reactividad desde la posición orto más que desde la posición para.

b) Un grupo -I aumenta la reactividad desde la posición orto más que desde la posición para.

c) Un grupo +M disminuye la reactividad desde la posición para más que desde la posición orto.

d) Un grupo -T, cuando está ubicado en posición para, aumenta la reactividad más que cuando está en posición orto.

#### Influencia polar de los sustituyentes

Desde el punto de vista electrónico las posiciones orto y para pueden, en primera aproximación, considerarse equivalentes y es previsible una cierta analogía en los efectos de los mismos sustituyentes desde ambas posiciones.

En efecto, un análisis de la tabla II permite observar que los efectos de los sustituyentes desde para y desde orto tienen igual dirección con la sola excepción del metoxilo que resulta ligeramente activante en la serie orto mientras que es algo desactivante en la serie para.

Los grupos nitro y carbometoxi que son atractores de electrones por sus efectos -I, -T, resultan, como es

de esperar, activantes desde ambas posiciones:

$$\begin{aligned} (k_{\text{NO}_2}/k_{\text{H}})_{\text{orto}} &= 34.10^3 & (k_{\text{NO}_2}/k_{\text{H}})_{\text{para}} &= 915.10^3 \\ (k_{\text{CO}_2\text{Me}}/k_{\text{H}})_{\text{orto}} &= 68,9 & (k_{\text{CO}_2\text{Me}}/k_{\text{H}})_{\text{para}} &= 6414 \end{aligned}$$

El sustituyente cloro es también activante por el predominio de su efecto -I sobre el +M, aunque es más débil que los mencionados anteriormente.

$$(k_{\text{Cl}}/k_{\text{H}})_{\text{orto}} = 28,3 \quad (k_{\text{Cl}}/k_{\text{H}})_{\text{para}} = 53$$

El grupo metilo como sustituyente resulta desactivante por la contribución de sus efectos +I y +M. La hiperconjugación reflejada en este último efecto fue comprobada en la sustitución nucleofílica aromática como factor efectivo por el trabajo de Capon (45).

Las relaciones experimentales obtenidas:

$$(k_{\text{CH}_3}/k_{\text{H}})_{\text{orto}} = 0,32 \quad (k_{\text{CH}_3}/k_{\text{H}})_{\text{para}} = 0,38$$

confirman lo expuesto anteriormente.

El grupo amino dado sus efectos -I, +M es fuertemente desactivante, es decir, predomina la conjugación del par de electrones del nitrógeno con el anillo y se tiene:

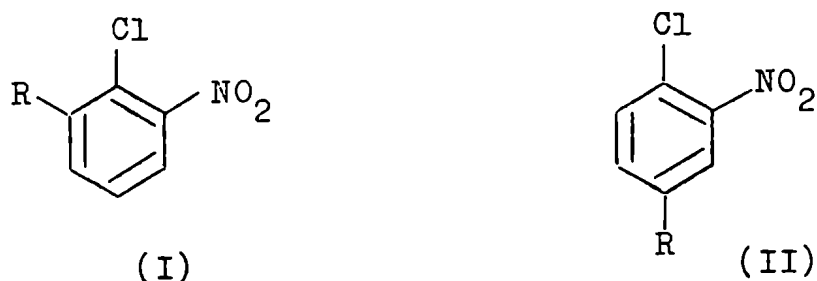
$$(k_{\text{NH}_2}/k_{\text{H}})_{\text{orto}} = 0,16 \quad (k_{\text{NH}_2}/k_{\text{H}})_{\text{para}} = 0,015$$

Reactividad relativa de los sustituyentes desde las posiciones orto y para: .....

Analizando la reactividad diferencial desde el



punto de vista polar entre los compuestos de tipo I y II o sea en el estudio del efecto relativo de los sustituyentes desde las posiciones orto y para se observa que :



1.- Los efectos conjugativos se manifiestan con mayor fuerza desde la posición para. Esto es fácilmente expllicable si se tiene en cuenta:

a) la mayor deslocalización de los electrones  $\pi$  o p desde la posición para con respecto a la posición orto.

b) la inhibición estérica de la conjugación de dicho grupo con el anillo en el caso del orto-compuesto.

2.- Por otra parte, los efectos inductivos se transmiten más fuertemente desde la posición orto dada su menor distancia al centro de reacción.

Si se observa la tabla II, se comprueba la influencia combinada de estos factores.

Los sustituyentes nitro y carbometoxi, que actúan por efecto conjugativo, son más fuertemente activantes desde la posición para, lo que se refleja en las relaciones  $k_o/k_p$ .

En efecto para dichos grupos los cocientes obteni

dos son :

$$(k_o/k_p)_{NO_2} = 0,04 \quad (k_o/k_p)_{CO_2Me} = 0,01$$

De la misma manera el efecto desactivante del grupo amino actúa con mayor fuerza desde la posición para y por consiguiente:

$$(k_o/k_p)_{NH_2} = 10,6$$

En cambio el mayor efecto inductivo del sustituyente metilo desde la posición orto se traduce en una relación algo menor que la unidad:

$$(k_o/k_p)_{CH_3} = 0,86$$

Debido a la dualidad de sus efectos el sustituyente metoxilo resulta difícil de encasillar en un cuadro determinado de efectos polares de los sustituyentes en la sustitución nucleofílica aromática.

Farthing y Nam (61) señalan el comportamiento anormal del metoxilo en su trabajo sobre la aplicación de una relación lineal de energía libre a los efectos producidos por orto-sustituyentes. En la mayoría de los casos puede considerarse a este grupo una excepción y resulta arriesgado predecir su influencia dado que actúa por sus efectos -I y +M cuya magnitud relativa es variable de reacción a reacción.

Desde la posición orto, el efecto +M resulta más débil en relación con su efecto desde la posición para,

TABLA III

Velocidades relativas a 45° de 4-R- y 6-R-2-nitroclorobencenos respecto del orto-cloronitrobenceno con tiofenato de sodio en metanol.

R	$k_R/k_H$	R	$k_R/k_H$
6-NH <sub>2</sub>	0,16	4-NH <sub>2</sub>	0,015
6-CH <sub>3</sub>	0,32	4-CH <sub>3</sub>	0,38
H	1	H	1
6-OCH <sub>3</sub>	1,23	4-OCH <sub>3</sub>	0,45
6-Cl	28,3	4-Cl	53,0
6-CO <sub>2</sub> Me	68,9	4-CO <sub>2</sub> Me	6414
6-NO <sub>2</sub>	35860	4-NO <sub>2</sub>	915000

TABLA IV

Relación  $k_o/k_p$  a 45° en reacciones de 2-nitroclorobencenos orto y para-sustituídos.

R	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	CO <sub>2</sub> Me	NO <sub>2</sub>
$k_o/k_p$	10,6	0,856	1	2,72	0,533	0,011	0,039

mientras que por el contrario, el efecto -I es más fuerte desde la posición orto. Se puede explicar, en consecuencia, el ligero efecto activante de dicho grupo en posición orto postulando el predominio del efecto -I sobre el efecto +M para dicho compuesto ya que:

$$(k_o/k_p)_{OCH_3} = 2,7$$

El cloro como sustituyente parece apartarse de lo esperado. Este grupo actúa por sus efectos -I y +M pero dado su clasificación de activante para la sustitución nucleofílica aromática es visible el predominio del efecto inductivo. En consecuencia de acuerdo con lo expuesto anteriormente, debería esperarse una mayor activación desde la posición orto. Sin embargo esto no coincide con lo observado experimentalmente ya que:

$$(k_o/k_p)_{Cl} = 0,53$$

En este caso se manifiesta de manera elocuente la intervención de factores estéricos que permanecieron oscurecidos por los efectos polares en los casos anteriores, como en el caso del sustituyente metilo para el cual los efectos polares y estéricos, discutidos más adelante, son del mismo sentido.

En trabajos realizados con anterioridad en este laboratorio (21) (149) en reacciones de 2-nitro-4-R- y 2-nitro-6-R-clorobencenos con piperidina en benceno se obtu-

vieron resultados similares ya que:

$$(k_p)_{Cl} \text{ a } 45^\circ = 22,2 \cdot 10^{-6} ; \quad (k_o)_{Cl} \text{ a } 45^\circ = 3,4 \cdot 10^{-6}$$

y por lo tanto.

$$(k_o/k_p)_{Cl} = 0,15$$

es decir se observa también una mayor activación por parte del cloro desde la posición para.

Resultados análogos se observan al analizar los datos obtenidos por Miller (125) sobre la reactividad de 2-R-4-nitro- y 2-nitro-4-R-clorobencenos con metilato de sodio en metanol anhidro.

Con fines comparativos se han incluido en la tabla que figura a continuación los valores obtenidos por dicho autor para el p-cloronitrobenceno (I), 1,2-dicloro-4-nitrobenceno (II), o-cloronitrobenceno (III) y 1,4-dicloro-2-nitrobenceno (IV).

REACCIONES DE CLORONITRODERIVADOS CON METILATO DE SODIO EN METANOL.			
Las velocidades específicas están expresadas en $l \cdot mol^{-1} \cdot se^{-1}$ .			
COMPUESTO	$k_2 \cdot 10^5$ a $50^\circ$	E (Kcal.)	log B
I	0,902	23,7	10,98
II	10,35	21,9	10,80
III	0,260	23,5	10,30
IV	3,61	22,5	10,76

Con los valores de la tabla anterior se calcula.

$$(k_{Cl}/k_H)_{para} = 13,8 \qquad (k_{Cl}/k_H)_{orto} = 11,4$$

$$(k_o/k_p)_{Cl} = 0,82$$

Con los datos disponibles no es posible llegar a una conclusión definitiva acerca del comportamiento real del cloro en este tipo de reacciones pero se puede llamar la atención sobre los siguientes hechos:

Observando la tabla II se aprecia que en el caso de los dicloronitrobencenos, la reacción del isómero orto (2,3-dicloronitrobenceno) tiene una energía de activación menor que el derivado sustituido en para (2,5-dicloronitrobenceno), lo que es de esperar como hemos visto desde el punto de vista de los efectos electrónicos. Sin embargo hay también en el 2,3-dicloronitrobenceno una disminución en la entropía que no sólo compensa sino que supera al efecto producido por la disminución en la energía de activación.

La combinación de ambos parámetros da como resultado una menor energía libre de activación para el 2,3-dicloronitrobenceno y esto se refleja en el hecho de que el cloro como sustituyente es menos activante desde la posición orto al punto de reacción por predominio del factor entrópico.

Los efectos estéricos desde posición orto al centro de reacción pueden manifestarse a través de un efecto

de volumen y/o por inhibición estérica de la solvatación. El efecto de volumen es el producido por las interacciones repulsivas de los sustituyentes voluminosos cercanos al punto de reacción que reducen en el estado de transición el número de niveles de energía accesibles en comparación con el estado inicial disminuyendo la entropía de activación (valores más negativos).

Puede suponerse que para el 2,3-dicloronitrobenzeno hay una mayor inhibición estérica de la solvatación en el estado de transición con respecto al isómero para., en consecuencia el solvente que es polar permanece más ordenado y disminuye la entropía del sistema. Esto justificaría la menor entropía de activación del orto-derivado.

#### La reactividad como función matemática de la estructura

Los efectos polares de los sustituyentes en los 4-R- y 5-R-2-nitroclorobencenos en la sustitución nucleofílica aromática pueden correlacionarse con la ecuación de Hammett.

$$\log k_R/k_H = \rho \sigma$$

donde  $\rho$  es constante para una serie dada y mide la sensibilidad de la reacción a cambios en el sustituyente y  $\sigma$ , constante propia del sustituyente, es una medida del poder dador o aceptor de electrones de dicho sustituyente.

La aplicabilidad de esta ecuación está limitada entre otros factores por una constancia en la entropía de activación o una variación lineal de la misma en función de la energía de activación.

Según es generalmente reconocido, los efectos estrictamente polares se reflejan únicamente en el parámetro de energía permaneciendo la entropía de activación,  $\Delta S^\ddagger$ , a proximadamente constante (158).

No es de extrañar, en consecuencia, que la misma sea válida para 2-cloro-nitrobencenos sustituidos en posiciones meta o para respecto del halógeno, ya que en estos casos los sustituyentes se hallan lo suficientemente lejos del centro de reacción y se manifiestan sólo a través de la transmisión de sus efectos polares.

Para el caso de cloronitrobencenos orto-sustituidos, los factores estéricos y otros efectos que surgen de la proximidad de los sustituyentes al punto de reacción varían con la reacción tanto como con el sustituyente haciendo imposible representar los efectos de los sustituyentes tan simplemente como desde las posiciones meta y para.

Los sustituyentes cercanos al centro de reacción afectan de manera compleja ambos parámetros: energía de activación,  $E_a$  y entropía de activación,  $\Delta S^\ddagger$ . Según expresa Hinshelwood (158) "los factores estéricos producen cambios en la entropía de activación acompañados también por



variaciones correspondientes en la energía de activación".

R. Taft (155) con el objeto de encontrar una relación similar a la ecuación de Hammett que fuera aplicable a los compuestos alifáticos y a los aromáticos orto-sustituídos, separó los efectos polares, estéricos y de resonancia de los sustituyentes y llegó a una expresión general del tipo:

$$\log k_R/k_H = \sigma^* \cdot \rho^* + E_s \cdot \delta$$

donde  $\rho^*$  y  $\delta$  miden respectivamente las susceptibilidades de la reacción a los efectos polares y estéricos de los sustituyentes y  $\sigma^*$  y  $E_s$  son las constantes polares y estéricas de cada sustituyente.

Un tratamiento similar en el presente trabajo no parece por ahora posible en razón de la escasez de datos en la bibliografía sobre las constantes  $E_s$  y  $\sigma^*$  de los orto-sustituyentes.

Sin embargo la aplicación de la ecuación de Hammett a la serie de compuestos orto-sustituídos presentaría desviaciones que permitirían decidir cualitativamente el predominio de los factores estéricos sobre los polares.

A tal efecto se representaron en un gráfico las energías libres de activación de los derivados orto-sustituídos,  $\Delta F^\ddagger$ , en función de las constantes para los sustituyentes ubicados en posición para al centro de reacción,  $\sigma_p$ .

Las constantes de los sustituyentes utilizadas

en esta representación no son las dadas originalmente por Hammett o las comúnmente aceptadas. Los  $\sigma_{\text{para}}$  fueron calculados por Castro (46) y Altieri (2) en base al tratamiento sugerido por Taft. Según ha sido por ellos probado, con esa modificación los efectos polares de los sustituyentes en 4-R- y 5-R-2-nitroclorobencenos en la sustitución nucleofílica aromática parecen correlacionarse mejor que con los  $\sigma$  habitualmente usados para los mismos.

Utilizando los  $\sigma$  de los sustituyentes R = metilo, metoxilo, hidrógeno, bromo, cloro, yodo, carbometoxi, amino y ciano, calcularon para la reacción de los 2-nitro-5-R-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol un  $\rho = 5,15$ . Por regresión y a partir de las expresiones para cálculo estadístico dadas por Jaffé (98) obtuvieron los  $\sigma$  modificados para los restantes sustituyentes de la serie. Un cálculo análogo por regresión efectuaron para obtener los  $\sigma_{\text{para}}$  en la reacción de los 4-R-2-nitroclorobencenos con tiofenato de sodio en metanol usando para ello el valor de  $\rho$  obtenido para la serie anterior.

Para controlar su generalidad en reacciones de compuestos del mismo tipo con otros sistemas nucleófilo-solvente, efectuaron el mismo tratamiento con los resultados obtenidos por Bonelli, Greizerstein y Brioux (68) en las reacciones de dichos compuestos con piperidina en benceno, así como los obtenidos por D.Potaszniak (137) en el

sistema piperidina-metanol.

Fudo observarse como era previsible en base a la alta sensibilidad de la sustitución nucleofílica aromática a efectos estructurales de todo tipo, que hay un conjunto de  $\rho$  que correlaciona mejor los valores experimentales observados, para cada sistema nucleófilo-solvente.

En la figura I se hallan representadas las energías libres de activación de los compuestos orto-sustituídos,  $\Delta F_{6-R}^\ddagger$ , en la reacción con tiofenato de sodio en metanol en función de los  $\sigma_{4-R}$  hallados de la manera ya descrita y que figuran en la tabla VI.

La función así obtenida es aproximadamente lineal. Los puntos no se desvían demasiado de la recta, pero es visible que los correspondientes a los grupos metilo y carbometoxi (los sustituyentes más voluminosos) son los que más se alejan de ella.

Se representaron en forma análoga los resultados obtenidos en este laboratorio por F. Sbarbati (149) en la reacción de 2-nitro-6-R-clorobencenos con piperidina en benceno (figura II). Estos valores se hallan recopilados en la tabla V. En este caso el punto perteneciente al grupo metilo se aleja llamativa y significativamente de la recta. Esto puede explicarse si se considera la geometría de los complejos intermedios: el metilo que es un orto sustituyente muy voluminoso interacciona con mayor intensidad

TABLA V

Reacciones de 6-R-2-nitroclorobencenos con piperidina en benceno. Las velocidades específicas están expresadas en  $l.mol^{-1}.seg^{-1}$ .

R	$k_2 \times 10^7$ a $45^\circ$	E (Kcal)	$\Delta S^\ddagger$ (u.e)	$\Delta F^\ddagger$ (Kcal)
6-NH <sub>2</sub>	0,11	19,6	-36	30,5
6-CH <sub>3</sub>	0,065	19,6	-34	30,3
6-OCH <sub>3</sub>	4,42	15,4	-39	27,6
H	35,2	13,9	-40	26,2
6-Cl	33,7	12,1	-42	26,0
6-CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	394	13,6	-36	24,8
6-CO <sub>2</sub> Et	1391	8,2	-50	23,4
6-NO <sub>2</sub>	79000	7,9	-42	20,6

TABLA VI

Valores de  $\sigma_{para}$  calculados según el tratamiento de Taft para los sistemas piperidina-benceno y tiofenato de sodio-metanol.

R	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	CO <sub>2</sub> Me	NO <sub>2</sub>
$\sigma_p$ (pip-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	-0,85	-0,25	0,00	-0,45	0,19	0,77	1,21
$\sigma_p$ PhSNa-MeOH	-0,40	-0,125	0,00	-0,11	0,26	0,65	1,14

FIGURA I

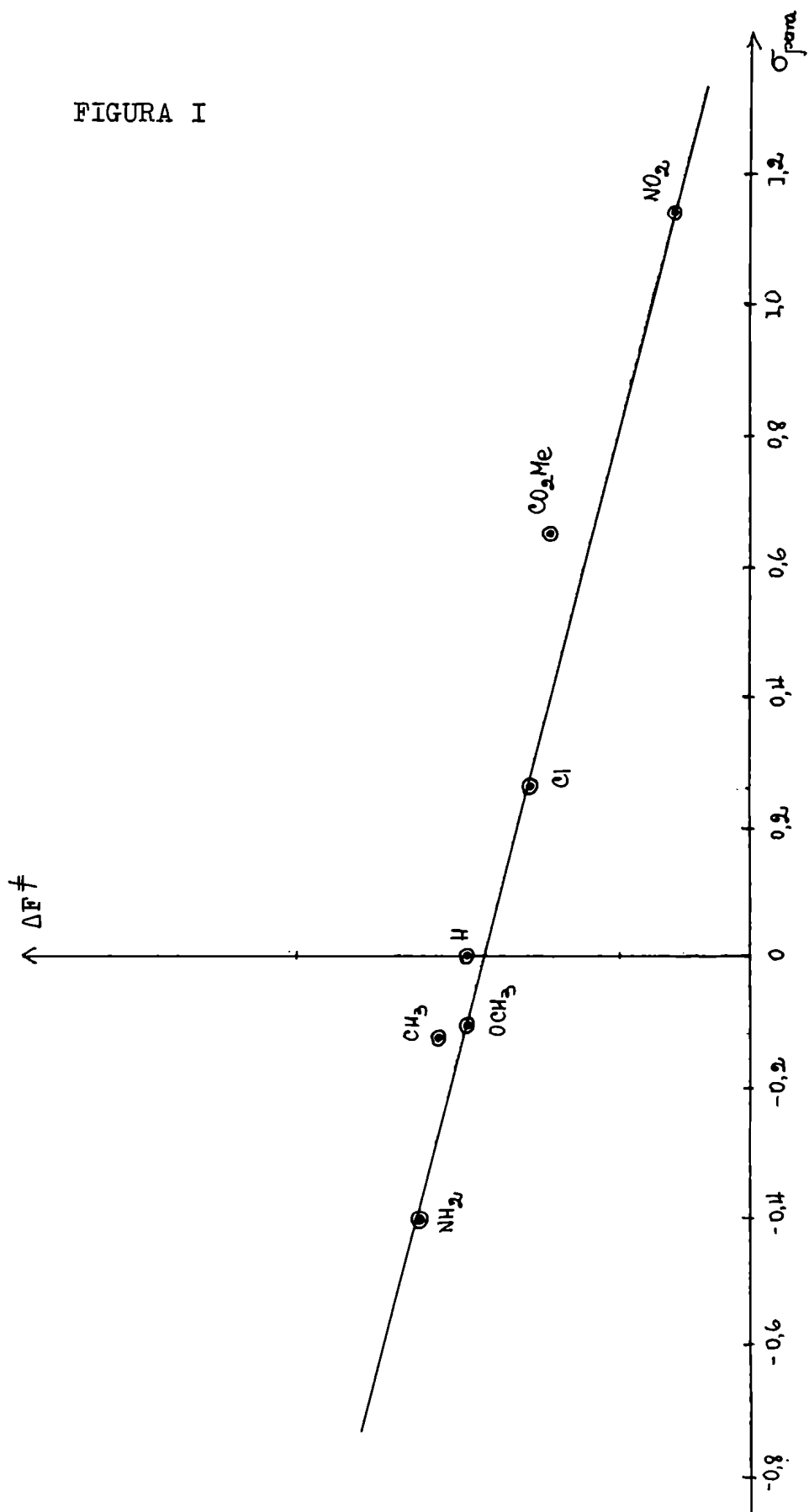
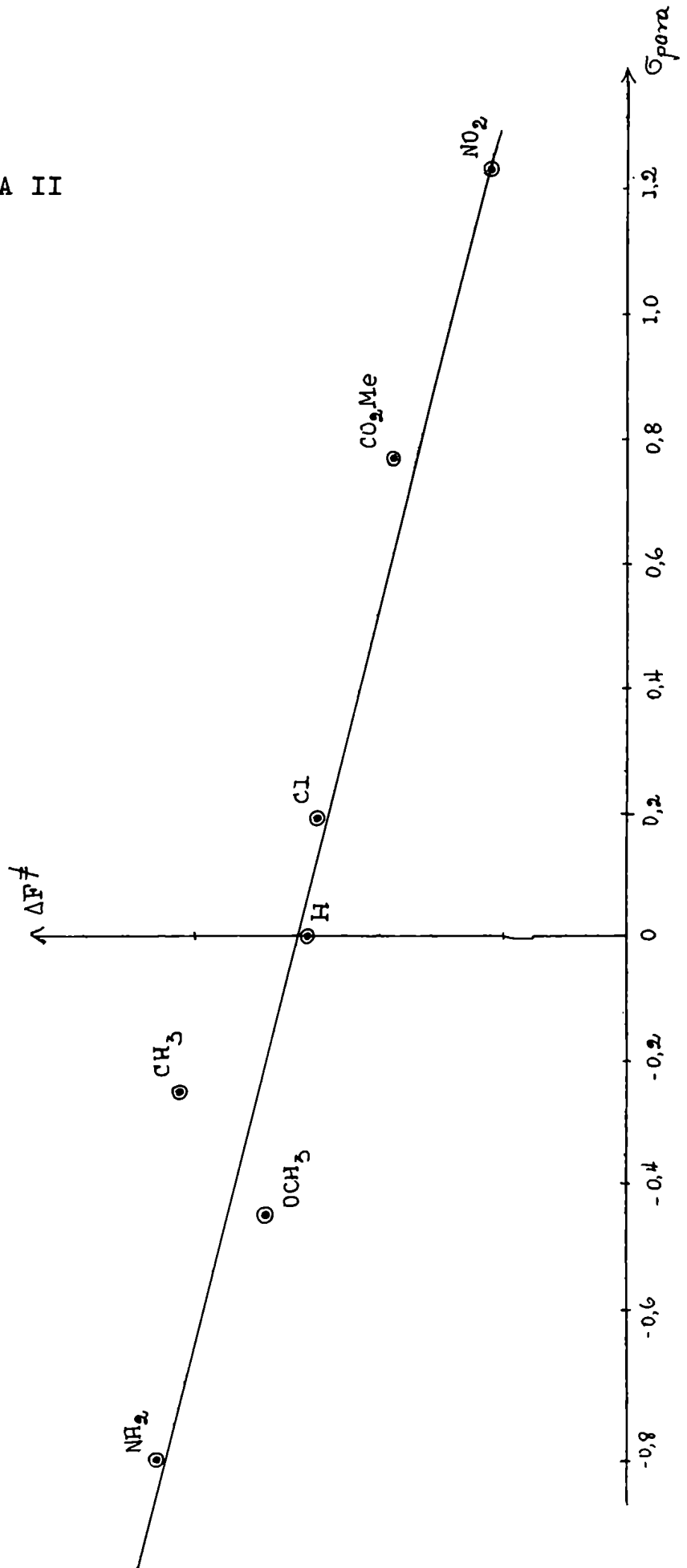


FIGURA II



con un nucleófilo como la piperidina que tiene mayores requerimientos estéricos que el nucleófilo utilizado en este trabajo: el tiofenato de sodio.

Capon y Chapman (45) encontraron un efecto análogo en el estudio de reacciones de 6-alquil-1-bromo-2,4-dinitroclorobencenos frente a nucleófilos como el metilato de sodio, la anilina y la piperidina. Según se observa en la tabla IV, que resume los datos por ellos obtenidos, el impedimento estérico del grupo metilo en posición orto se manifiesta notoriamente al aumentar los requerimientos estéricos de los reactivos.

Estos autores hallaron que la disminución en la velocidad de reacción por introducción de un grupo metilo en posición 6 en el 1-cloro-2,4-dinitrobenceno es de 14, 22 y 276 veces, según el nucleófilo sea respectivamente el metilato de sodio, la anilina o la piperidina. Los resultados obtenidos frente a los dos primeros reactivos están de acuerdo con lo esperado por efectos electrónicos. Sin embargo la considerable disminución en la velocidad de reacción observada en el último caso debe atribuirse a la existencia del impedimento estérico originado por el nucleófilo al interaccionar en el estado de transición con el orto-sustituyente.

Influencia del efecto estérico en la velocidad  
de reacción y en los parámetros termodinámicos

En las reacciones estudiadas no se observa una correlación lineal entre las energías y entropías de activación, posiblemente debido a la presencia de factores estéricos que complican los resultados.

Dada la proximidad de los sustituyentes al centro de reacción tampoco es de esperar una constancia en la entropía de activación. En efecto, en la serie estudiada, los valores de la misma oscilan entre -17 y -30 u.e.

La energía de activación anormalmente baja encontrada para el cloronitroderivado con el sustituyente o-NH<sub>2</sub> (17 Kcal.) en comparación con su isómero sustituido en posición para (22,1 Kcal,) puede ser debida en gran parte a la notable disminución del factor de frecuencia ya que

$$\Delta S_{6\text{-NH}_2}^\ddagger = -30,1 \text{ u.e. mientras que } \Delta S_{4\text{-NH}_2}^\ddagger = -17,5 \text{ u.e.}$$

Estas observaciones, al igual que las hechas anteriormente, revelan la existencia de factores estéricos que parecieran no ser significativos si se los analiza exclusivamente en base a las velocidades de reacción.

- - - - -



## RESUMEN

Se han estudiado cinéticamente las reacciones de una serie de 6-R-2-nitroclorobencenos (con R = metilo, metoxilo, amino, cloro, carbonetoxi, hidrógeno y nitro) con tiofenato de sodio en metanol.

Se han comparado las velocidades de reacción dentro de la misma serie y también diferencialmente con la serie de 4-R-2-nitroclorobencenos análogos para poder determinar los efectos estéricos.

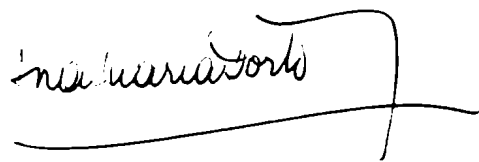
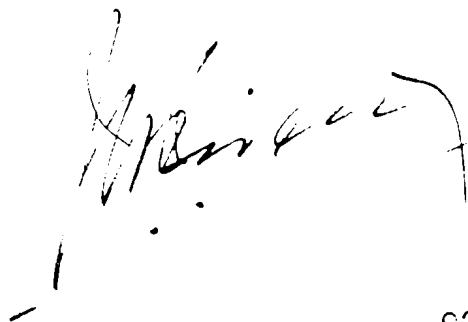
Se pudo así establecer el orden relativo de activación o desactivación de los distintos sustituyentes y apreciar que, en la mayoría de los casos, los efectos polares parecen tener mayor importancia relativa que los efectos estéricos, los cuales se manifiestan especialmente para el caso del 2,3-dicloronitrobenceno, a pesar de que el cloro como sustituyente no es uno de los más voluminosos. Sin embargo este compuesto tiene la ventaja de que los factores estéricos y polares, comparados con los del isómero sustituido en posición para, actúan en direcciones opuestas y se atribuye precisamente a esta circunstancia la influencia estérica observada.

La representación de las energías libres de activación de los 6-R-2-nitroclorobencenos,  $\Delta F_{6-R}^\ddagger$ , en función de las constantes nucleofílicas de los sustituyentes ubica

dos en posición para respecto del punto de reacción, determinadas según el tratamiento de Taft,  $\sigma_{4-R}$ , permite observar otras influencias estéricas: la del grupo carbometoxi y en especial la del grupo metilo. De la comparación de los resultados obtenidos en este trabajo con las reacciones de los mismos compuestos frente a la piperidina en benceno es posible apreciar el menor requerimiento estérico del ion tiofenato en relación con la piperidina.

Mientras que para el caso de los 4-R-2-nitroclorobencenos, el factor entrópico se mantiene aproximadamente constante, en la serie de los 6-R-2-nitroclorobencenos sus valores oscilan entre -17,2 y -30 u.e. Es además significativo el hecho de que en todos los casos los valores de la entropía de activación son más negativos para los compuestos orto-sustituídos que para los correspondientes isómeros sustituídos en posición para con respecto al cloro.

Para poder emplear la técnica espectrofotométrica en la medición de las velocidades de reacción y como verificación de que el único producto formado en la reacción estudiada es el 6-R-2-nitrodifenilsulfuro correspondiente, se sintetizaron dos de ellos: el 2,6-dinitrodifenilsulfuro y el 2-nitro-6-carbometoxidifenilsulfuro que no han sido previamente descritos en la literatura.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) J.B.Ainscough y E.F.Caldin, J.Chem.Soc., 2658 (1956).
- (2) L.Altieri, comunicación personal.
- (3) A.Bantlin, Ber., 11, 2106 (1878).
- (4) F.Beilstein y A.Kurbatow, Ann., 182, 94 (1876).
- (5) E.Berliner y L.Monack, J.Amer.Chem.Soc., 74, 1574 (1952).
- (6) E.Berliner, M.J.Quinn y P.J.Edgerton, J.Amer.Chem.Soc., 72, 5305 (1950).
- (7) C.W.L.Bevan, J.Chem.Soc., 2340 (1951).
- (8) C.W.L.Bevan, J.Chem.Soc., 655 (1953).
- (9) C.W.L.Bevan y G.C.Bye, J.Chem.Soc., 3091 (1954).
- (10) C.W.L.Bevan, y G.C.Bye, J.Chem.Soc., 459 (1956).
- (11) C.W.L.Bevan, T.C.Fayiga y J.Hirst, J.Chem.Soc., 254 (1956).
- (12) C.W.L.Bevan y J.Hirst, J.Chem.Soc., 254 (1956).
- (13) C.W.L.Bevan, E.D.Hughes y C.K.Ingold, Nature, 171, 301 (1953).
- (14) R.R.Bishop, E.A.S.Cavell y H.B.Chapman, J.Chem.Soc., 437 (1952).
- (15) J.J.Blanksma, Chem. Zentr., II, 1826 (1908).
- (16) J.J.Blanksma, Rec.Trav.Chim., 28, 107 (1909).
- (17) M.T.Bogert y R.W.Allen, J.Amer.Chem.Soc., 49, 1318 (1937).
- (18) B.A.Bolto y J.Miller, Aust.J.Chem., 9, 74 (1956).
- (19) B.A.Bolto, J.Miller y V.Williams, J.Chem.Soc., 2926 (1955).
- (20) R.Bolton, J.Miller y A.J.Farker, Chem. and Ind., 1026 (1960).
- (21) R.Bonelli, Tesis, Fac.Cs.Exactas y Nat. (1959).

- (22) O.L.Braddy y F.R.Cropper, J.Chem.Soc., 507 (1950).
- (23) G.E.Branch y M.Calvin, The Theory of Organic Chemistry. p.408-423 (Prentice-Hall, Inc., New York, N.Y., 1941).
- (24) J.A.Brieux y V.Deulofeu, Anales Asoc. Quim. Argentina, 39, 189 (1951).
- (25) J.A.Brieux y V.Deulofeu, Anales Asoc. Quim. Argentina, 44, 159 (1956).
- (26) G.P.Briner y J.Miller, J.Chem.Soc., 4682 (1954).
- (27) K.R.Brower y E.D.Amstutz, J.Org.Chem., 18, 1075 (1953).
- (28) J.F.Bunnett, Quart.Rev., 12, 1 (1958).
- (29) J.F.Bunnett, J.Amer.Chem.Soc., 79, 5969 (1957).
- (30) J.F.Bunnett y H.D.Crockford, J.Chem.Ed., 33, 552 (1956).
- (31) J.F.Bunnett y G.F.Davis, J.Amer.Chem.Soc., 76, 3011 (1954).
- (32) J.F.Bunnett y G.F.Davis, J.Amer.Chem.Soc., 80, 4337 (1958).
- (33) J.F.Bunnett, F.Draper, P.R.Ryason, P.Noble, R.G.Tonkyn y R.E.Zahler, J.Amer.Chem.Soc., 75, 642 (1953).
- (34) J.F.Bunnett, E.W.Garbisch Jr. y K.M.Fruitt, J.Amer.Chem. Soc., 79, 385 (1957).
- (35) J.F.Bunnett y A.Levitt, J.Amer.Chem.Soc., 70, 2778 (1948).
- (36) J.F.Bunnett y W.D.Merritt, J.Amer.Chem.Soc., 79, 5967 (1957).
- (37) J.F.Bunnett, H. Moe y D.Knutson, J.Amer.Chem.Soc., 76, 3936 (1954).
- (38) J.F.Bunnett y R.Morath, J.Amer.Chem.Soc., 77, 5051 (1955).
- (39) J.F.Bunnett y R.Morath, J.Amer.Chem.Soc., 77, 5165 (1955).
- (40) J.F.Bunnett y J.Randall, J.Amer.Chem.Soc., 80, 6020 (1958).

- (41) J.F.Bunnett y J.D.Reinheimer, *J.Amer.Chem.Soc.*, 84, 3284, (1962).
- (42) J.F.Bunnett y R.Snipes, *J.Amer.Chem.Soc.*, 77, 5422 (1955).
- (43) J.F.Bunnett y R.Zahler, *Chem.Revs.*, 49, 273 (1951).
- (44) H.Burton y J.Kenner, *J.Chem.Soc.*, 119, 1047 (1921).
- (45) B.Gapon y N.B.Chapman, *J.Chem.Soc.*, 600 (1957).
- (46) A.J.Castro, comunicación personal.
- (47) K.B.Chapman y J.Levy, *J.Chem.Soc.*, 1673 (1952).
- (48) K.B.Chapman, R.L.Parker y P.Soanes, *J.Chem.Soc.*, 2109 (1954).
- (49) K.B.Chapman y D.Russell-Hill, *J.Chem.Soc.*, 1563 (1956).
- (50) A.Claus y J.Herbaborg, *Ann.*, 265, 364 (1891) y A.Claus y C.Beysen, *Ann.*, 266, 223 (1891).
- (51) C.Clemm, *J.prakt.Chemie*, 1, 145 (1870).
- (52) K.A.Cooper y E.D.Hughes, *J.Chem.Soc.*, 1163 (1937).
- (53) H.L.Crossley, R.H.Kienle y C.Benbrook, *J.Amer.Chem.Soc.*, 62, 1400 (1940).
- (54) W.J.De Mooy, *Rec.Trav.Chim.*, 35, 9 (1916).
- (55) W.J.De Mooy y A.F.Holleman, *Rec.Trav.Chim.*, 35, 10 (1916).
- (56) D.T.Downing, R.L.Heppolette y J.Miller, *Chem.and Ind.*, 1260 (1953).
- (57) J.O.Edwards, *J.Amer.Chem.Soc.*, 76, 1540 (1954).
- (58) J.O.Edwards, *J.Amer.Chem.Soc.*, 78, 1819 (1956).
- (59) J.O.Edwards y R.G.Pearson, *J.Amer.Chem.Soc.*, 84, 16 (1962).
- (60) E.L.Eliel y K.W.Nelson, *J.Org.Chem.*, 20, 1657 (1955).
- (61) A.C.Farthing y B.Nam, Abstracts of papers presented to the Chem.Soc.Symposium on Steric Effects in Conjugated Systems, Hull, England, jul.1958, p.131-140.

- (62) P.J.Fierens y A.Halleux, Bull.Soc.Chim.Belg., 64, 717 (1955).
- (63) R.Foster, Nature, 176, 746 (1955).
- (64) R.Foster y D.L.Hammick, J.Chem.Soc., 2153 (1954).
- (65) R.C.Fuson y W.Friedlander, J.Amer.Chem.Soc., 75, 5410 (1953).
- (66) R.C.Fuson y W.Friedlander, J.Amer.Chem.Soc., 76, 5782 (1954).
- (67) R.C.Fuson y P.Wiegert, J.Amer.Chem.Soc., 77, 1138 (1955).
- (68) W.Greiserstein, R.Bonelli y J.A.Brieux, J.Amer.Chem.Soc.,  
84, 1026 (1962).
- (69) F.D.Gunstone y S.Tucker, J.Appl.Chem., 2, 204 (1952).
- (70) L.F.Hammett, Physical Org. Chemistry, Mc.Graw-Hill (1940)  
p.256.
- (71) G.S.Hammond y M.F.Hawthorne, Steric Effects in Organic  
Chemistry, M.Newman ed., J.Wiley, New York, N.Y., 1956, Cap. III
- (72) G.S.Hammond y R.L.Parks, J.Amer.Chem.Soc., 77, 340 (1955).
- (73) M.F.Hawthorne, J.Amer.Chem.Soc., 76, 6359 (1954).
- (74) M.F.Hawthorne y D.J.Cram, J.Amer.Chem.Soc., 74, 5859 (1952).
- (75) R.L.Heppolette y J.Miller, J.Amer.Chem.Soc., 75, 4265 (1953).
- (76) R.L.Heppolette, J.Miller y V.Williams, J.Chem.Soc., 2926  
(1955).
- (77) R.L.Heppolette, J.Miller y V.Williams, J.Amer.Chem.Soc.,  
78, 1973 (1956).
- (78) H. den Hertog y C.Jouwersma, Rec.Trav.Chim., 72, 44 (1953).
- (79) J.Hine, Physical Organic Chemistry.
- (80) J.Hine y W.Brader, J.Amer.Chem.Soc., 75, 3964 (1953).
- (81) H.H.Hodgson y D.P.Dodgson, J.Chem.Soc., 1006 (1948).
- (82) H.H.Hodgson y J.Walker, J.Chem.Soc., 1620 (1933).
- (83) A.W.Hoffman, Ber., 5, 704 (1872).

- (84) A.F.Holleman, Rec.Trav.Chim., 27, 455 (1908).
- (85) A.F.Holleman, Rec.Trav.Chim., 35, 48 (1915).
- (86) A.F.Holleman y B.R.De Brujn, Rec.Trav.Chim., 20, 207 (1901).
- (87) A.F.Holleman, W.DeMooy y J.ter Weel, Rec.Trav.Chim., 35, 1,  
(1915).
- (88) A.F.Holleman y F.van Haeften, Rec.Trav.Chim., 40, 92 (1921).
- (89) E.D.Hughes y C.K.Ingold, Trans.Faraday Soc., 37, 657 (1941).
- (90) E.D.Hughes, C.K.Ingold y R.Reed, J.Chem.Soc., 2400 (1950).
- (91) E.D.Hughes y N.A.Taher, J.Chem.Soc., 956 (1940).
- (92) R.Huisgen y J.Sauer, Angew.Chem., 72, 91 (1960).
- (93) C.K.Ingold, Ann.Repts. on Progress Chem., 23, 140 (1926).
- (94) C.K.Ingold, Rec.Trav.Chim., 48, 810 (1929).
- (95) C.K.Ingold y H.Ingold, J.Chem.Soc., 1318 (1926).
- (96) C.L.Jackson y C.Earle, Amer.Chem.J., 29, 89 (1903).
- (97) C.L.Jackson y P.Gazzolo, Amer.Chem.J., 23, 376 (1900).
- (98) H.H.Jaffé, Chem.Revs., 53, 191 (1953).
- (99) F.Kalterer, Bull.Soc.Fribourgeoise des Sci.Nat., 44, 225  
(1954).
- (100) F.Kehrmann, J.prakt.Chem., 40, 257 (1889).
- (101) J.Kenner y M.Parkin, J.Chem.Soc., 117, 852 (1920).
- (102) J.Kenner y W.Stubbings, J.Chem.Soc., 119, 598 (1921).
- (103) W.Körner, Gazzetta, 4, 324 (1874).
- (104) W.Körner, Gazzetta, 4, 373 (1874).
- (105) C.B.Kremer, y A.Bendich, J.Amer.Chem.Soc., 61, 2658 (1939).
- (106) F.Kristjanson y K.Winkler, Can.J.Res., 154 (1951).
- (107) G.Leandri y A.Tundo, Ann.Chim., 44, 271 (1954).
- (108) G.Leandri y A.Tundo, Ann.Chim., 45, 832 (1955).

- (109) H.Lindemann y A.Pabst, Ann., 462, 24 (1928).
- (110) M.Liveris, P.Lutz y J.Miller, J.Am.Chem.Soc., 78, 3375 (1956).
- (111) H.F.J.Lorang, Rec.Trav.Chim., 46, 638 (1927).
- (112) J.D.Loudon y N.Schulman, J.Chem.Soc., 722 (1941).
- (113) H.Lund y J.Bjerrum, Ber., 64, 210 (1931).
- (114) R.F.Mariella, J.J.Callahan y A.O.Jibril, J.Org.Chem., 20, 1721 (1955).
- (115) C.S.Mc Clement y S.Smiles, J.Chem.Soc., 1016 (1937).
- (116) J.Meisenheimer, Ann., 323, 205 (1902).
- (117) R.Méldola y J.V.Eyre, J.Chem.Soc., 81, 990 (1902).
- (118) R.Méldola y J.G.Hay, J.Chem.Soc., 91, 1482 (1907).
- (119) V.Meyer, Ber., 27, 510 (1894).
- (120) J.Miller, Rev.Pure Appl.Chem., 1, 171 (1951).
- (121) J.Miller, J.Chem.Soc., 3550 (1952).
- (122) J.Miller, Chem. and Ind., 40 (1953).
- (123) J.Miller, J.Am.Chem.Soc., 76, 449, (1954).
- (124) J.Miller, J.Am.Chem.Soc., 77, 180 (1955).
- (125) J.Miller y V.A.Williams, J.Chem.Soc., 1475 (1953).
- (126) J.Miller y V.A.Williams, J.Am.Chem.Soc., 76, 5482 (1954).
- (127) G.Módona y F.E.Todesco, Gazz.Chim.ital., 89, 866 (1959).
- (128) E.A.Moelwyn-Hughes y P.Johnson, Trans.Faraday Soc., 36, 948 (1940).
- (129) G.T.Morgan, H.Moss y J.Porter, J.Chem.Soc., 107, 1300 (1915).
- (130) T.Okamoto y J.F.Bunnett, J.Am.Chem.Soc., 78, 5357 (1956).
- (131) A.J.Parker, "Organic Sulphur Compounds, Cap.11, Pergamon Press (1961).



- (132) A.J.Parker, Organic Sulphur Compounds, p. 103, (Kharash, N.Editor, Pergamon Press, London,1961).
- (133) A.J.Parker, J.Chem.Soc., 1328 (1961).
- (134) A.J.Parker, J.Chem.Soc., 4398 (1961).
- (135) A.J.Parker, Quart.Revs., 16, 163 (1962).
- (136) F.Fisani, Comp. rend., 39, 852 (1854).
- (137) D.Potasznik, Tésis, Université Libre de Bruxelles,1963.
- (138) J.D.Reinheimer, y J.F.Bunnett, J.Am.Chem.Soc., 81, 315 (1959).
- (139) J.D.Reinheimer, W.F.Kieffer, S.W.Frey, J.C.Cochran y E.W.Barr, J.Am.Chem.Soc., 80, 164 (1958).
- (140) F.Reverdin y A.Bucky, Ber., 39, 2679 (1906).
- (141) F.Reverdin y P.Crépieux, Ber., 33, 2497 (1900).
- (142) F.Reverdin y F.Eckard, Ber., 32, 2625 (1899).
- (143) J.D.Roberts "Chemical Society Symposia Bristol,1958 (The Chemical Society, London, 1958, p. 115).
- (144) S.D.Ross "Progress in Physical Organic Chemistry" , Vol.I, pag.31, Interscience Publishers, New York,1963.
- (145) S.D.Ross y M.Finkelstein, J.Am.Chem.Soc., 85, 2603(1963).
- (146) H.Salkowski, Ann., 174, 273 (1885).
- (147) R.B.Sandin y M.Liskear, J.Am.Chem.Soc., 57, 1304(1935).
- (148) J.Sauer y R.Huisgen, Angew.Chem., 72, 294 (1960).
- (149) N.Sbarbati, Tésis, Fac.Cs.Exactas y Nat., Univ.Bs.As. (1962).
- (150) F.W.Schlieper, Ber., 26, 2465 (1893).
- (151) L.Sihlbom, Acta Chim. Scand., 7, 1197 (1956).
- (152) E.Spinner, Aust.J.Chem., 13, 218 (1960).

- (153) C.G.Swain y C.B.Scott, *J.Am.Chem.Soc.*, 75, 141 (1953).
- (154) F.Swarts, *Rec.Trav.Chim.*, 35, 154 (1915).
- (155) R.Taft, "Steric Effects in Organic Chemistry", M.Newman editor, J.Wiley, New York, N.Y., 1956, Cap.XIII.
- (156) H.van Erp, *J.prakt.Chem.*, 127, 20 (1930).
- (157) H.J.Van Opstall, *Rec.Trav.Chim.*, 52, 901 (1933).
- (158) H.S.Venkataraman y S.C.Hinshelwood, *J.Chem.Soc.*, 4977 (1960).
- (159) P.Verkaide y P.H.Witjens, *Rec.Trav.Chim.*, 65, 372 (1946).
- (160) M.H.Vermeulen, *Rec.Trav.Chim.*, 25, 14 (1906).
- (161) A.I Vogel, *Text-book of Practical Organic Chemistry*, Longmans, Green and Co, London (1948) p.376.
- (162) G.Wallagh y J.P.Wibaut, *Rec.Trav.Chim.*, 55, 1071 (1936).
- (163) W.A.Waters, *J.Chem.Soc.*, 266 (1942).
- (164) J.G.Watkinson, W.Watson y B.L.Yates, *J.Chem.Soc.*, 5437 (1963).
- (165) L.H.Welsh, *J.Am.Chem.Soc.*, 63, 3276 (1941).
- (166) W.Wender, *Gazz.*, 19, 220 (1889).
- (167) F.C.Whitmore y P.J.Culhane, *J.Am.Chem.Soc.*, 51, 602 (1939)
- (168) A.Williamson y H.Scrughan, *J.Chem.Soc.*, 7, 237 (1854),  
*Ann.*, 92, 316 (1854).
- (169) G.Wittig, G.Pieper y G.Fuhrmann, *Ber.*, 73, 1193 (1940).