Biblioteca Digital
F C E N - U B A

BIBLIOTECA CENTRAL LUIS F LELOIR
BIBLIOTECA CENTRAL LELOIR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES UBA

Tesis de Posgrado

Efectos estéricos secundarios en la sustitución nucleofílica aromática

Vicente, Jorge Alberto

1966

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

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

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

Cita tipo APA:
Vicente, Jorge Alberto. (1966). Efectos estéricos secundarios en la sustitución nucleofílica aromática. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1277_Vicente.pdf

Cita tipo Chicago:
Vicente, Jorge Alberto. "Efectos estéricos secundarios en la sustitución nucleofílica aromática". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1966.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1277_Vicente.pdf

EXACTAS UBA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

UBA
Universidad de Buenos Aires

Dirección: Biblioteca Central Dr. Luis F. Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA - Tel. (++54 +11) 4789-9293

Contacto: digital@bl.fcen.uba.ar

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

"Efectos estéricos secundarios en la sustitución nucleofílica aromática"

Jorge Alberto Vicente

Resumen de la tesis presentada para
optar al título de Doctor de
la Universidad de Buenos Aires

1966

En el presente trabajo se han determinado los efectos estéricos secundarios de diversos sustituyentes en la sustitución nucleofílica aromática mediante la comparación de las velocidades de reacción a 35°C con tiofenato de sodio en metanol de varios 3-R-4-nitro-clorobencenos con las de los 5-R-2-nitro-clorobencenos isómeros.

A tal efecto se han sistetizado siete 3-R-4-nitro-clorobencenos con R = CH_3, CF_3, NH_2, CO_2CH_3, OCH_3, OC_2H_5, y $N_2C_6H_5$ y dos 5-R-2-nitro-clorobencenos con R= OC_2H_5 y CF_3, complementándose estos datos con los obtenidos previamente por el Dr. A. J. Castro.

Para la síntesis de los compuestos deseados se prepararon diversos intermediarios empleándose en general métodos descriptos en la literatura en los cuales se introdujo modificaciones, cuando se las juzgó convenientes, para obtener mayor rendimiento y/o pureza.

Se han medido las velocidades de reacción de sustitución del átomo de cloro, con tiofenato de sodio en metanol anhidro, de los compuestos mencionados y del p-nitro-clorobenceno.

Las mediciones cinéticas se han realizado a tres o cuatro temperaturas y a partir de los datos experimen-

tales se han calculado los parámetros termodinámicos de activación: energía, entropía, entalpía y energía libre.

En las experiencias realizadas se observó una vez más la alta reactividad nucleofílica del ión tiofenato y el fuerte efecto polar del sustituyente m-trifluormetilo, tanto en la serie de los 3-R-4-nitro-clorobencenos como en la de los 5-R-2-nitro-clorobencenos.

Se ha medido el efecto estérico secundario de los sustituyentes citados; es decir su efecto de volumen sobre el nitrogrupo activante, en la reacción de 3-R-4-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol.

Dada la distinta influencia polar de los sustituyentes estudiados, para la medición del efecto estérico secundario de los mismos se calcularon las velocidades relativas k_R / k_H en la serie de 3-R-4-nitro-clorobencenos y se las comparó con las obtenidas en la serie de 4-R-2-nitro-clorobencenos.

Los índices estéricos secundarios de los R-sustituyentes definidos por la expresión

$$\frac{\left(k_{5\text{-}R} / k_{5\text{-}H} \right)_{2\text{-}NO_2}}{\left(k_{3\text{-}R} / k_{3\text{-}H} \right)_{4\text{-}NO_2}}$$

están en general dentro del orden esperado.

El valor obtenido para el índice estérico secundario del grupo metilo en la reacción es concordante con el obtenido a partir de datos existentes en la literatura para reacciones con metilato de sodio.

El carbometoxilo tiene un efecto estérico secundario menor del que sería de esperar en base a su volumen.

La competencia estérica por la coplanaridad con el núcleo bencénico entre el grupo carbometoxilo y el nitrogrupo, en posición orto con respecto a él, sería el factor, que al sacar al carbometoxilo del plano del anillo, con preferencia al nitrogrupo determinaría la alta reactividad observada.

El grupo amino no sólo no ejerce un efecto estérico de inhibición de la resonancia del grupo nitro sino que resulta ser un promotor de ésta; pues se observa un índice estérico menor que la unidad.

El grupo triflúormetilo tiene un efecto estérico más alto del esperado por su volumen; una repulsión entre los átomos de flúor y los de oxígeno del O-nitrogrupo vecino explicaría el índice observado

Los alcoxilos son, entre los sustituyentes estudiados, los que tienen mayor efecto estérico secundario , posiblemente por la libre rotación del grupo alrededor de la unión C-OR tanto en el estado inicial como en el de transición.

Este resultado es novedoso ya que en general se considera a estos grupos como provistos de escasas influencias estéricas en la sustitución nucleofílica aromática.

El 2-nitro-5-cloro-azobenceno no reacciona con tiofenato de sodio en metanol anhidro de acuerdo a la ecuación química general sino que da por ciclación el N-óxido de 2-fenil-5-cloro-benzotriazol.

En una segunda parte del trabajo se sintetizaron los 3-R-4-nitro-difenilsulfuros y los 5-R-2-nitro-difenilsulfuros correspondientes a los productos de la reacción de sustitución del átomo de cloro por el grupo tiofenoxilo. Algunos de ellos son compuestos nuevos no descriptos previamente y fueron analizados para confirmar su composición; obteniéndose resultados satisfactorios. Son los 3-R-4-nitro-difenilsulfuros correspondientes a R = CO_2CH_3, NH_2, CF_3, OCH_3 y OC_2H_5 y los 5-R-2-nitro-difenilsulfuros correspondientes a R = CF_3 y OC_2H_5.

Se determinaron los espectros de absorción en el ultravioleta de estos sulfuros en metanol anhidro y a partir de los datos espedtroscópicos obtenidos se estimó el efecto estérico de los sustituyentes sobre la absorción en el cromóforo $-\ddot{S}-C_6H_4-p-\ddot{N}O_2$. De acuerdo a lo esperado los coeficientes de extinción molecular son menores para compuestos con sustituyentes de un mayor efecto volumétrico. Este resultado es atribuíble a una pérdida de conjugación del grupo nitro con el resto del cromóforo.

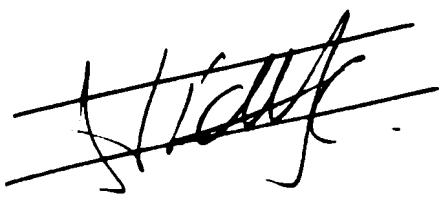
Se ha observado la existencia de una buena correlación entre el índice estérico secundario medido cinéticamente y el medido en el espectro de absorción ultravideta.

Además se ha establecido que el efecto de excitación electrónica es más sensible a los efectos estéricos secundarios de los sustituyentes que las mediciones cinéticas.

Finalmente se han calculado a partir de los coeficientes de extinción medidos en el ultravioleta, los ángulos promedio de rotación fuera del plano del grupo ni-

tro en los 3-R-4-nitro-difenilsulfuros; los valores encontrados son consistentes con las observaciones experimentales.

En el trabajo se dan las referencias bibliográficas sobre los distintos aspectos del tema estudiado.



Jorge Alberto Vicente

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

"Efectos estéricos secundarios en la sustitución nucleofílica aromática"

Jorge Alberto Vicente

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

1966

A la memoria de mi madre

A mi padre

Agradezco al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas el haberme otorgado una beca durante cuya vigencia he realizado este trabajo y los fondos acordados para la realización del mismo.

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

Quiero hacer también extensivo mi reconocimiento a la Dra. Blanca B. de Deferrari por la ejecución de los microanálisis, al Dr. Enrique B. Dennler por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear, infrarrojo y ultravioleta y a todos los otros miembros del Departamento de Química Orgánica por la colaboración brindada.

OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO

Diversos aspectos de la sustitución nucleofílica aromática han sido estudiados con mayor o menor intensidad en los últimos años, en particular los efectos polares de los sustituyentes, los efectos estéricos desde la posición orto, los efectos del solvente, la reactividad de los nucleófilos y la movilidad de los grupos desplazados.

Menor atención ha recibido el estudio de los efectos estéricos secundarios; es decir, la determinación de las influencias de volumen de diversos sustituyentes sobre el grupo activante de la reacción presente en el sustrato.

En el presente trabajo se efectúa un estudio de las velocidades de reacción de 3-R-4-nitro-clorobencenos (R = hidrógeno, metilo, trifluormetilo, carbometoxilo, amino, metoxilo y etoxilo) con tiofenato de sodio en metanol.

El mismo ha permitido la verificación de la existencia de efectos estéricos secundarios en la reacción y hacer una medida cuantitativa de su valor para cada sustituyente R estudiado.

La relación de velocidades relativas

$$\frac{k_{\text{2-nitro-5-R-clorobenceno}}}{k_{\text{o-nitro-clorobenceno}}} \Big/ \frac{k_{\text{3-R-4-nitro-clorobenceno}}}{k_{\text{p-nitro-clorobenceno}}}$$

define el efecto estérico secundario del sustituyente R y se ha usado como una medida de este factor, los datos cinéticos empleados correspondientes a las reacciones de 5-R-2-nitroclorobenceno con tiofenato de sodio en metanol, han sido determinados previamente en este laboratorio por A. J. Castro (43) y en los casos necesarios han sido complementados con más determinaciones durante el curso de la investigación objeto de esta tesis.

INTRODUCCION BIBLIOGRAFICA

La sustitución nucleofílica aromática estudia aquellas reacciones en las cuales un reactivo nucleofílico de cualquier tipo (donante de un par de electrones) se coordina a un átomo de carbono aromático unido a un sustituyente (nitro, alcoxilo, halógeno) que resulta heterolizado asociado con el par electrónico de su unión al núcleo aromático.

Se distinguen dos grandes grupos de sustituciones nucleofílicas aromáticas, las activadas y las no activadas.

En la sustitución nucleofílica aromática activada existe un grupo sustituyente en posición adecuada cuya estructura, por un efecto -I, -T, facilita la reacción (nitro, ciano, carbometoxilo o sulfonilo) o un heteroátomo.

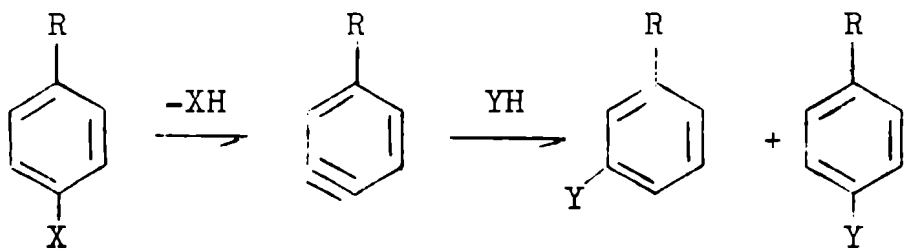
Estas reacciones ocurren en condiciones normales

de presión y temperaturas en el rango de 0 a 100°C.

Las sustituciones nucleofílicas no activadas ocurren, en cambio, en numerosos casos con mayor dificultad y se llevan a cabo en general en condiciones de presión y temperatura más severas (24) (31) (5), aunque hay algunas excepciones a estas características predominantes.

Paralelamente a la distinción entre sustituciones nucleofílicas aromáticas activadas y no activadas, pueden distinguirse tres mecanismos de sustitución nucleofílica aromática: mecanismo de eliminación-adición, mecanismo monomolecular y mecanismo bimolecular.

Mecanismo de eliminación-adición. Este mecanismo corresponde a las reacciones que pasan por un intermediario de tipo bencino y puede esquematizarse así:



Wittig y coloboradores (104) fueron los primeros en señalar que en ellas hay una etapa de eliminación (formación del intermediario bencino) seguida por otra de adición del nucleófilo a la triple ligadura. Roberts (138) estudio en detalle este tipo de reacciones, resumidas por Huisgen y Sauer (84) y por Bunnett (27), quienes a su vez han efectuado distinguidas contribuciones al tema.

Mecanismo monomolecular. Está ejemplificado por la descomposición no catalizada de las sales de diazonio en medio

ácido y solventes hidroxílicos, para formar fenoles o éteres fenólicos.

La sal de diazonio se descompone dando nitrógeno molecular y el catión arilo, que reacciona rápidamente con los nucleófilos del medio (agua, alcohol o ión halogenuro).

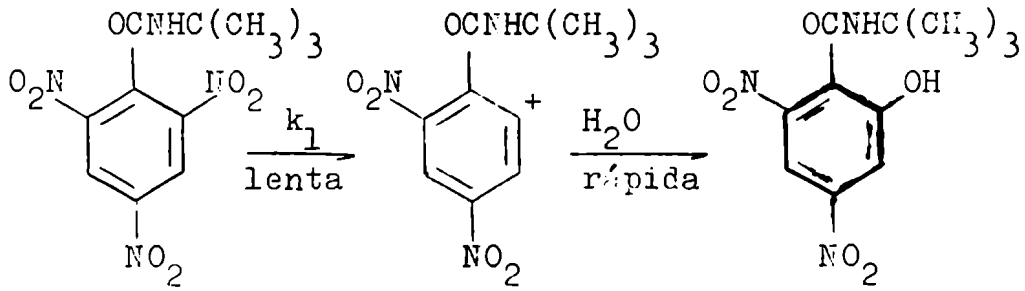
Se puede esquematizar la reacción de la siguiente manera

$$ArN_2^+ \xrightarrow{\text{lenta}} Ar^+ + N_2$$

$$Ar^+ + Y \xrightarrow{\text{rápida}} ArY$$

Los primeros argumentos a favor de dicho mecanismo fueron aportados por Moelwyn-Hughes y Johnson (123), Waters (148), Crossley, Kinley y Benbrook (54) y posteriormente por Lewis y Miller (102) y Lewis y Johnson (101).

Recientemente se ha descripto una reacción de sustitución nucleofílica aromática monomolecular que sería la única de este tipo hasta el presente descripta que no es de descomposición de una sal de diazonio. La 2,4,6-trinitro-N--ter-butilbenzamida reacciona con hidróxidos y metilato de sodio en metanol con cinética de primer orden, para dar 2-hidroxi-4,6-dinitro-ter-butilbenzamida y 2-metoxi-4,6-dinitro-ter--butilbenzamida respectivamente liberando nitrito en forma estequiométrica (85).



Sustitución nucleofílica aromática bimolecular

De acuerdo a la teoría cualitativa de Hughes (82) las reacciones de sustitución nucleofílica aromática a temperaturas no muy elevadas, por ejemplo entre 0 y 100°C, transcurren por un mecanismo bimolecular. En su apoyo hay un conjunto de evidencias experimentales que pueden resumirse asi:

a) Las ecuaciones cinéticas de segundo orden se adecúan a la medición de la velocidad específica de reacción en estas reacciones.

b) Bunnett y Zahler (37) en un trabajo de recopilación, mostraron que las velocidades específicas de sustitución nucleofílica aromática siguen el orden del llamado "poder nucleofílico". Así por ejemplo para el 2,4-dinitro-clorobenceno establecieron el siguiente orden de nucleofilía:

$$C_2H_5^- > C_6H_5O^- \simeq C_5H_{10}NH > C_6H_5NH_2 > I^- > Br^-$$

c) La velocidad de reacción aumenta con la presencia de grupos aceptores de electrones en el sustrato, lo cual es incompatible con un mecanismo monomolecular en el que la heterólisis de la unión carbono-grupo sustituído (nitrogrupo, alcoxilo, halógeno) tendría que ser inhibida por ese tipo de sustituyentes.

En la sustitución nucleofílica bimolecular en átomos de carbono saturado hay sincronismo entre la formación y la rotura de las uniones químicas en el punto de sustitución. En consecuencia debe ocurrir, si se cumple el principio de exclusión de Pauli, que el grado de heterólisis de la unión carbono-grupo sustituído sea mayor o igual al grado de unión con el grupo entrante. No se postula en este esquema mecanístico el pasaje por un intermediario relativamente estable; por ello no describe el mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática pues, en algunas de éstas, se han aislado precisamente intermediarios estables.

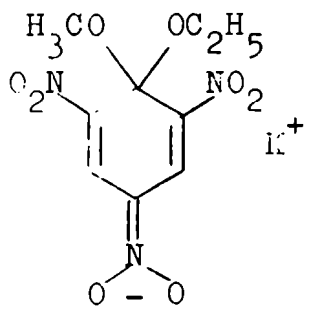
Queda así expresada la diferencia fundamental entre los mecanismos de la sustitución nucleofílica en carbonos saturados y no saturados de los compuestos arílicos y vinílicos.

Las consideraciones anteriores son argumentos en contra de la postulación de un mecanismo semejante al

ocurrente en la sustitución nucleofílica bimolecular en carbonos saturados pero favorecen, en cambio, para la sustitución nucleofílica aromática, un mecanismo en dos etapas con formación de un complejo intermedio metaestable.

A los argumentos negativos ya presentados se agregan varios hechos experimentales favorables para la validez de este mecanismo.

Jackson (89) (88) y Meisenheimer (117) aislaron y determinaron la estructura del producto fuertemente coloreado formado al tratar con metilato de potasio en metanol el 2,4,6 -trinitro-fenetol. Este producto es idéntico al obtenido al hacer reaccionar con etilato de potasio en etanol el 2,4,6,-trinitro-anisol

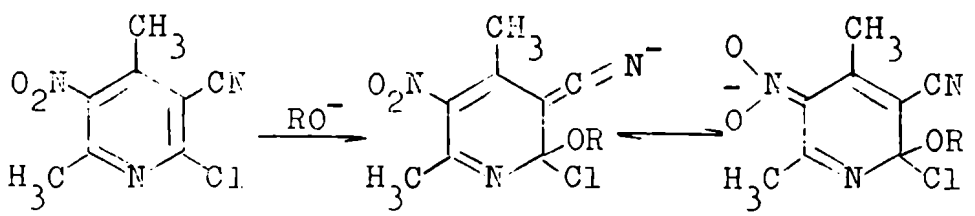


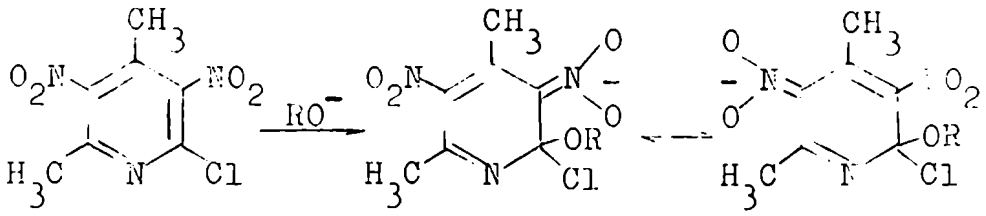
Cualquiera sea el procedimiento seguido para obtener este producto, cuando se lo trata con ácidos da la misma mezcla de 2,4,6-trinitro-anisol y 2,4,6-trinitro-fenetol, señalando que la proporción de los productos de descomposición

del complejo es una propiedad intrínseca del mismo no asociada con el método empleado para su preparación.

La estabilidad de estos aductos se atribuye a la posibilidad de resonancia de la carga negativa del anión entre los varios grupos nitro en posición orto y para al átomo de carbono que toma configuración tetrahédrica. Posteriormente la estructura de estos compuestos ha sido objeto de otros estudios que la confirman por parte de Foster (61), Foster y Hammick (62), Ainscough y Caldin (1) y más recientemente Gold y Rochester. (64)

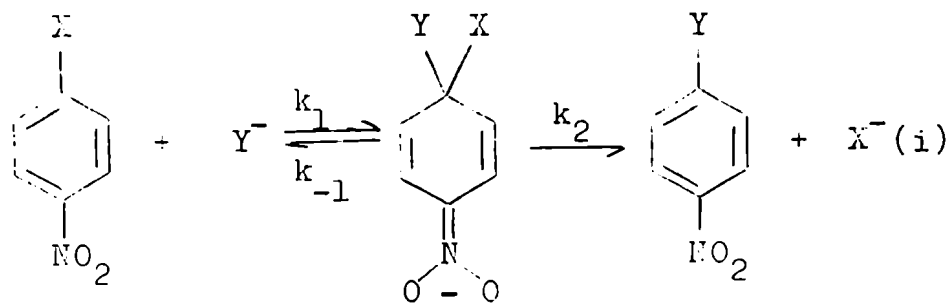
Las 2-cloropiridinas con sustituyentes ciano y nitro en las posiciones 3 y 5 dan por agregado de alcóxidos una coloración intensa, que desaparece por agregado de agua (114) aislándose entonces el producto de sustitución del átomo de cloro por el grupo alcoxilo. Se atribuye el color a la formación de un complejo semejante al anterior.



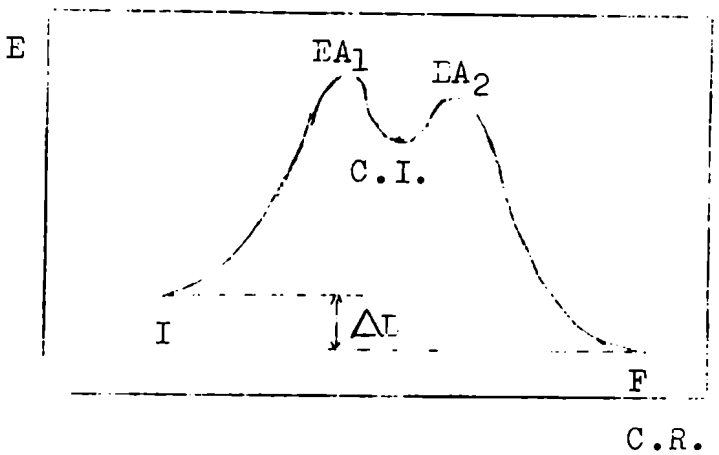


Dado que en sustratos tan activados es posible aislar estos complejos de adición, se ha inferido que en otras reacciones, con sustratos no tan sustituídos, se debe formar durante la sustitución un complejo intermedio semejante, aunque no aislable debido a su menor estabilidad por falta de suficiente número de grupos activantes entre los cuales la carga negativa pueda dispersarse por resonancia.

Si se acepta la formación de un complejo intermedio en la sustitución nucleofílica aromática activada el perfil de energía de la reacción en función de la coordenada de reacción tendría el siguiente aspecto.



A B C.I. D E



El estado inicial está representado por I y el estado final por F, entre I y F hay una variación de energía ΔE; CI corresponde al complejo intermedio metaestable que evoluciona hacia F si vence la barrera de energía EA_2 o hacia I si en cambio vence EA_1 ; EA_1 y EA_2 son los estados de activación por los que pasa la reacción; el primero (EA_1) corresponde a la formación de la nueva unión, en la cual la unión carbono-grupo sustituído está apenas deformada; el segundo (EA_2) corresponde a la heterólisis de esta unión, cuando la unión carbono-nucleófilo ya está casi completamente formada.

En general los estados de activación EA_1 y EA_2 no tienen la misma energía, dependiendo del nucleófilo y del grupo desplazado sus valores relativos.

El mecanismo bimolecular de la reacción puede esquematizarse en la forma descripta para los casos en los cuales no hay complicaciones mecanísticas debidas a la existencia de más de un camino de descomposición del complejo intermedio, C.I.

En la teoría del complejo intermedio el valor de la velocidad específica de segundo orden medida (k_{obs}) se puede relacionar, aceptando el postulado del estado estacionario, con las constantes k_1, k_{-1} y k_2 mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{d\,[CI]}{dt} = k_1\,[A]\,[B] - k_{-1}\,[CI] - k_2\,[CI] = 0$$

de donde

$$[CI] = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2}\,[A]\,[B]$$

y como

$$-\frac{d\,[A]}{dt} = -\frac{d\,[B]}{dt} = \frac{d\,[D]}{dt} = \frac{d\,[E]}{dt} = k_2\,[CI]$$

queda

$$-\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = \frac{d[D]}{dt} = \frac{d[E]}{dt} = \frac{k_2 k_1}{k_{-1} + k_2}\,[A]\,[B]$$

de donde

$$k_{obs} = \frac{k_1\,k_2}{k_{-1} + k_2}$$

Para $k_2 \gg k_{-1}$ queda $k_{obs} = k_1$; es decir que la velocidad medida es estas condiciones es justamente la de formación del complejo intermedio; si en cambio, $k_{-1} \gg k_2$ resulta entonces $k_{obs} = k_2 k_1 / k_{-1} = k_2 K_e$, donde K_e es la constante de equilibrio del complejo intermedio. Pueden en consecuencia derivarse distintas expresiones cinéticas para este mecanismo según que la primera o la segunda etapa sea la determinante de la velocidad de reacción.

Las observaciones realizadas sobre la movilidad de los halógenos y el " efecto elemento " (30) (32) permiten decidir entre estas dos alternativas y proponer un mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática activada bimolecular.

En las sustituciones nucleofílicas de halogenuros de alquilo, para los cuales no hay dudas sobre que la velocidad de reacción está dada por la de la rotura de la unión carbono-halógeno, el orden de movilidad observado es I > Br > Cl > F (44) (49), o sea el orden inverso al de las fuerzas de unión.

En cambio en las reacciones de sustitución de halogenuros de arilo, por aminas, alcóxidos y mercaptóxidos (7) (16) (32) no se mantiene este orden sino que, por el contrario, se observa que las movilidades varían en estos casos

de acuerdo a la secuencia: F >> Cl ~ Br ~ I.

La rotura de la unión carbono-halógeno no es, en consecuencia, determinante de la velocidad de la reacción; sino que este parámetro está en cambio asociado con la velocidad de coordinación del nucleófilo.

En la reacción de 1-X-2,4-dinitro-clorobencenos (X= Cl, Br, I, SOC_6H_5, $SO_2C_6H_5$, y $O-C_6H_4-p-NO_2$) con piperidina en metanol se observa que las velocidades de sustitución son aproximadamente iguales (50).

Bunnett ha señalado que, no obstante tratarse de grupos unidos al núcleo bencénico mediante cinco elementos diferentes, la velocidad de reacción no varía mucho, de lo cual ha inferido que en los casos estudiados las distintas heterólisis deben haber avanzado muy poco hasta la formación del estado de transición.

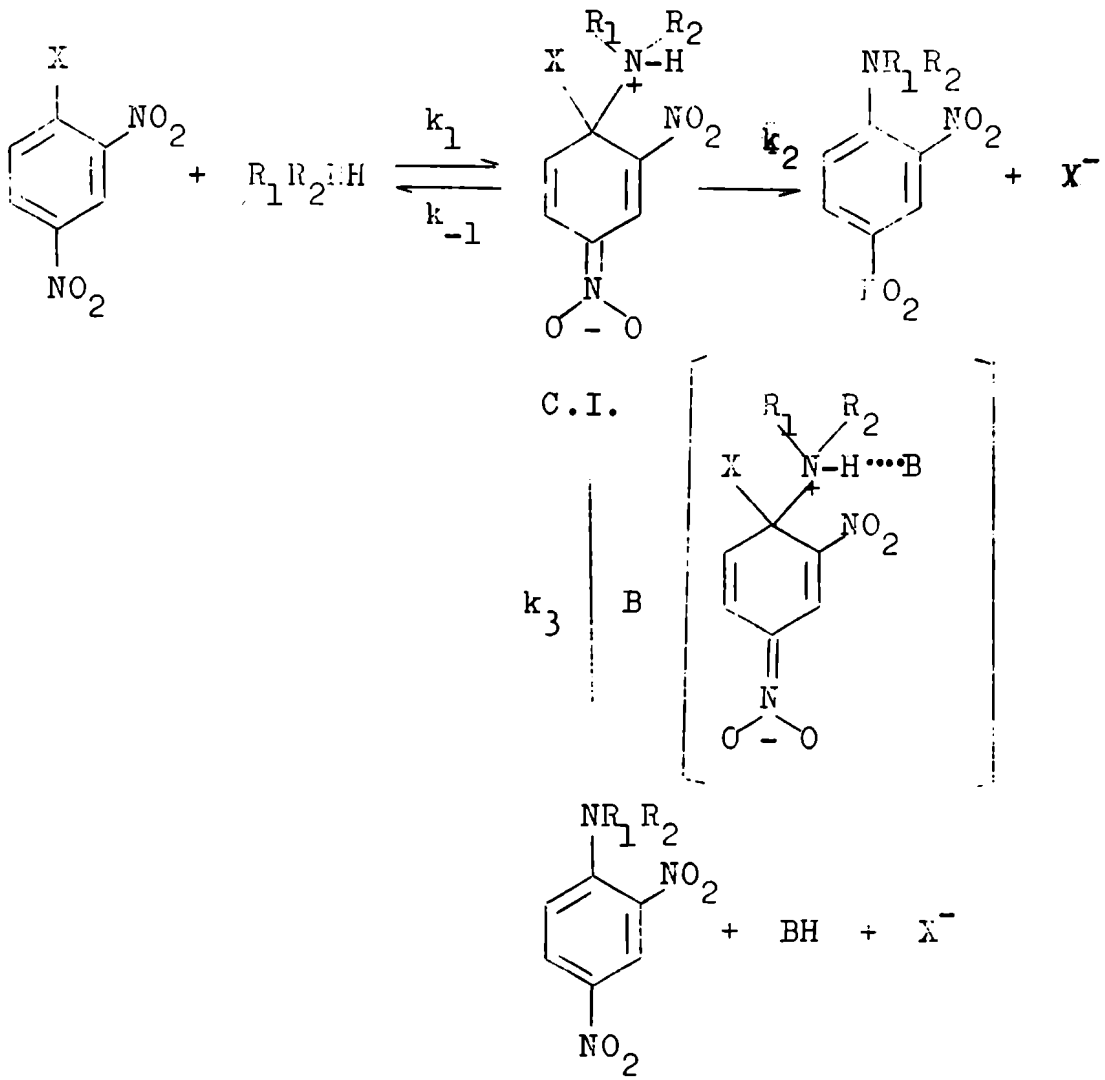
Sin embargo se conocen dos reacciones de sustitución nucleofílica aromática en que el orden de reactividad es Br > Cl > F, son las de 2,4-dinitro-halógenobencenos con ioduro de potasio en acetona (50) (59) y con N-metilanilina en etanol o nitrobenceno (68).

La observación en estos casos del mismo orden de reactividad que en la serie de los halogenuros de alquilo

hizo suponer que estas reacciones transcurren por un mecanismo sincrónico, pero se ha señalado (26) que los hechos observados son también compatibles con un mecanismo en etapas si se supone $k_{-1} \gg k_2$; es decir que la velocidad medida, dependería de k_2 o en otros términos que se estaría midiendo la velocidad de rotura de la unión carbono-halógeno en el complejo intermedio.

En el esquema(i)para X = F e Y = I^-, k_{-1} sería mucho mayor que k_2 ya que en el complejo intermedio la descomposición hacia reactivos se vería favorecida frente a la descomposición hacia productos porque la rotura de la unión carbono-iodo es más fácil que la rotura de la carbono-flúor, como se puede apreciar en los valores de la energía de unión (E_{C-F} = 107 Kcal/ unión y E_{C-I} = 52 Kcal/ unión) (51).

Otro hecho experimental que apoya el mecanismo del complejo intermedio lo constituye la existencia de catálisis básica en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática cuando el nucleófilo es una amina primaria o secundaria. En estos casos el complejo intermedio tendría una estructura como la de C.I. en la cual la separación del protón es facilitada por una base aceptora como se muestra en el paso k_3-B



La catálisis básica por ión acetato fué señalada por Bunnett y Randall (35) en la reacción de 2,4-dinitro--fluorbenceno con N-metilanilina. Se observa que en presencia de acetato de sodio 0.1M la velocidad de reacción aumenta catorce veces, lo que no es compatible con un efecto salino ya que el agregado de perclorato de potasio 0.1M produce sólo un li-

gero aumento, compatible con el efecto salino esperado.

Más recientemente han sido estudiadas reacciones de este tipo que presentan catálisis básica y que dan evidencias para la existencia del complejo intermedio; Ross (139) y Caneda (41) han resumido la bibliografía existente al respecto.

EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES

El grupo nitro como activante.-

Los grupos activantes más efectivos en la sustitución nucleofílica aromática son aquellos capaces, por un efecto electromérico, de localizar en su estructura una carga negativa proveniente de la distorsión de la nube aromática pi del sustrato.

El efecto activante del grupo nitro fue puesto de manifiesto ya en el siglo pasado, por Pisani (130) al estudiar la reactividad del átomo de cloro en el cloruro de picrilo y por Clemm (47) al demostrar que la acumulación de nitro grupos en posiciones orto y para aumenta la velocidad de sustitución del halógeno.

El hecho de que el nitro grupo active este tipo de reacciones, tanto desde la posición orto como desde la para, ha dado lugar a numerosos estudios sobre la relación entre ambos factores.

Los p-halógeno-nitrobencenos reaccionan más rápido que sus isómeros orto frente a reactivosaniónios como los alcoholatos alcalinos (9) (121) y el tiofenato de sodio (36).

En los 2,4-dihalógeno-nitrobencenos el halógeno de la posición orto al nitro grupo es más reactivo que el de la posición para, frente a los más diversos reactivos nucleofílicos (144) (3) (75) (81) (95) (96) (99).

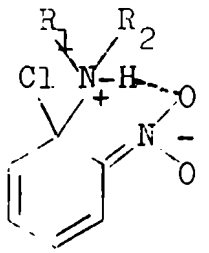
Este resultado llama, a primera vista, la atención si se tiene en cuenta lo expresado sobre la reactividad de los o- y p-halógeno-nitrobencenos en sus reacciones con alcóxidos y tiofenato de sodio; pero en este caso particular, el halógeno en posición 2 inhibe estéricamente el efecto mesomérico del nitro grupo activante en posición orto con respecto a él y en consecuencia éste activa más al halógeno en posición 2, que al halógeno en posición 4, pues opera principalmente por su efecto inductivo negativo.

Los o-halógeno-nitrobencenos son más reactivos que sus isómeros para frente a las aminas primarias o secundarias (23) (33) (45) (69). La relación orto/para depende en estos casos de la polaridad del solvente; así, para los cloro-nitrobencenos con piperidina se observa una relación k_{orto}/k_{para} = 80 en xilol y k_{orto}/k_{para} = 1.4 en dioxano 1%-agua 99% (33). Es decir que la relación k_{orto}/k_{para} disminuye con la polaridad del solvente.

Se han formulado dos explicaciones de la mayor re-

actividad de los o-halógeno-nitrobencenos que sus isómeros para frente a las aminas.

Chapman postula la existencia de una unión hidrógeno entre el protón de la amina y los átomos de oxígeno de un orto-nitrogrupo (13).



Este efecto estabilizaría relativamente más al complejo intermedio del isómero orto y determinaría su mayor reactividad. Esta hipótesis fué objetada por Hawthorne (69) quién no encontró efecto isotópico al hacer reaccionar N-deuteropiperidina en xileno con o- y p-cloro-nitrobenceno; sin embargo este argumento no es inobjetable porque el cambio de hidrógeno por deuterio tiene poco efecto en cuanto a la energía de la unión hidrógeno (55), que es precisamente el tipo de efecto que Chapman invoca. Aún para el caso de la unión hidrógeno más fuerte, F····H-F, el cambio de hidrógeno por

deuterio produce en la energía de unión un cambio de tan sólo 50 cal/mol (105).

Por consiguiente con menos razón es de esperar que el efecto sea observable en la unión hidrogeno $\overset{+}{N}$-H····O, que por los átomos asociados en ella es más débil que la anterior.

Ross (140) aportó una nueva evidencia experimental; estudió la relación orto/para en la reacción cloro-nitrobencenos con 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano en alcohol bencílico a 150°C. El cociente k_{orto}/k_{para} = 0.004 fué observado con esta amina carente de un hidrógeno suceptible de formar una unión hidrógeno en el complejo intermedio de su reacción con el O-nitro-clorobenceno; mientras que en esas mismas condiciones, por ejemplo, la di-n-butilamina reacciona diecisiete veces más rápido con el isómero orto que con el para.

La existencia de esta unión hidrógeno es compatible también con el aumento de la relación k_{orto}/k_{para} cuando la polaridad del solvente disminuye, pues un solvente más polar compite con este efecto estructural interno formando uniones hidrógeno por solvatación externa.

La hipótesis de Chapman ha sido también objetada por Hammond (67) al sostener que para que pueda haber un ión hi-

drógeno con un átomo de oxígeno del o-nitrogrupo éste debería quedar perpendicular al plano del núcleo bencénico, impidiéndose de este modo la conjugación con el centro de reacción.

Según Bunnett (33) existiría una estabilización del complejo intermedio por una " solvatación interna " por estabilización de cargas: positiva en el nitrógeno amínico y negativa en el átomo de oxígeno del grupo nitro. Esta interacción electrostática también atenúa la posibilidad de acción del solvente en el complejo intermedio haciéndose más importante a medida que disminuye la polaridad del mismo, lo cual justifica el aumento de la relación k_{orto}/k_{para}.

Efectos polares de los sustituyentes.-

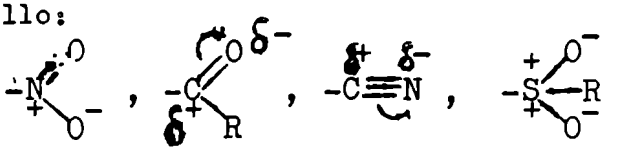
La introducción de un sustituyente en una molécula aromática produce como efecto principal, una modificación de la distribución electrónica de la nube pi; así, si por efecto polar de algún sustituyente, hay átomos de carbono más desprovistos de electrones que otros, este punto será susceptible de un ataque nucleofílico. Los grupos que producen este efecto se denominan activantes de la sustitución nucleofílica.

Los sustituyentes se pueden dividir en siete grupos según el efecto que produzcan en la distribución electrónica y el mecanismo por el que lo hagan.

1) Grupos sustituyentes con una carga positiva directamente unida al anillo aromático: $-\overset{+}{N}R_3$, $-\overset{+}{S}R_2$. Operan principalmente por un efecto inductivo -I y son fuertes activantes de las posiciones orto y para y moderadamente activantes de las meta. Se puede incluir en esta subdivisión o en la tercera al sustituyente diazonio $-\overset{+}{N}_2$, porque posee una ligadura triple que lo habilita para operar fuertemente por efecto tautomérico sobre las posiciones orto y para y también sobre la meta, pero más débilmente. Su efecto polar se describe como -I, -T.

2) Grupos con una carga negativa directamente unida al anillo : $-\ddot{O}^-$, $-\ddot{S}^-$. Repelen electrones por efecto inductivo y tautomérico; se los clasifica como +I, +M y desactivan las posiciones orto y para fuertemente y más débilmente las posiciones meta.

3) Grupos que tienen la carga positiva de un dipolo unida al anillo:



. Atraen electrones por ambos efectos, inductivo y tautomérico. Se los clasifica como -I, -T; excepto el grupo $-SO_2R$ (sulfona) que actúa solamente por efecto inductivo y se le clasifica como -I. Todos activan las posiciones orto y para y débilmente las posiciones meta.

4) Grupos unidos al anillo bencénico, que no tienen átomos cargados ni un par de electrones n : CF_3, CH_3.

El trifluormetilo atrae electrones por efecto inductivo e hiperconjugativo; se lo clasifica como -I (-M) y activa las posiciones orto y para y más débilmente las posiciones meta.

El metilo repele electrones también por ambos efectos, inductivos e hiperconjugativo; se lo clasifica como +I (+M) y desactiva las posiciones orto y para y más débilmente las posiciones meta.

5) Grupos unidos al núcleo bencénico, sin carga pero con electrones n : $-\ddot{O}R$, $-\ddot{N}R_2$, $-\ddot{C}l$. Estos grupos atraen electrones por efecto inductivo y los repelen por efecto mesomérico, por lo que se los clasifica como -I, +M.

En este grupo la predicción de su efecto es más compleja ya que el efecto inductivo disminuye en el orden o ~ m > p, mientras que el efecto mesomérico es mayor desde la posición para.

Simultáneamente tiene importancia la ubicación en la tabla periódica del átomo del sustituyente directamente unido al núcleo aromático.

El efecto +M disminuye al aumentar el número del

período; por ejemplo, para el grupo de los halógenos es F > Cl > Br > I . En el grupo VI de la tabla periódica el efecto -I no es importante excepto para el oxígeno y el +I es sólo moderado, mientras que en el grupo V los elementos directamente unidos al núcleo pertenecientes al mismo poseen un débil efecto -I pero un fuerte efecto +I que desactiva fuertemente desde las posiciones orto y para y levemente desde la posición meta.

6) Esta división está integrada por los sustituyentes con estructura etilénica del tipo RR´C = CH- conjugados con núcleos bencénicos. Este tipo de sustituyentes repele débilmente los electrones por un efecto +I y los atrae por un efecto de -T. Se los clasifica en consecuencia como +I, -T y activan débilmente desde orto y para; en cambio su acción desde meta es indeterminada, por la contraposición de efectos cuya importancia relativa es imposible predecir " a priori ".

7) Este subgrupo está integrado por los anillos aromáticos que actúan como sustituyentes unidos al núcleo bencénico (principalmente el fenilo) y su habilidad para tomar o repeler electrones según la necesidad de la reacción hace que se lo clasifique como $\pm$ T; en la sustitución nucleo-

fílica aromática actúan por su efecto -T, activando la sustitución desde orto y para y muy débilmente desde meta.

Este análisis de los efectos polares de los sustituyentes en la sustitución nucleofílica aromática es más extenso y detallado con respecto a la acción de los sustituyentes desde las posiciones para y orto que desde meta, los cuales han sido menos estudiados.

Berliner y Monack (6) encontraron el siguiente orden de reactividades, en los 1-R-2-nitro-clorobencenos con piperidina: NO_2 > Br > Cl > I > COO^- > H > F > $C(CH_3)_3$ > CH_3 > OCH_3 > OC_2H_5 > $N(CH_3)_2$ > OH > NH_2.

Bevan, Hughes e Ingold (12) estudiaron el efecto de los alquilos en la reacción de los 4-alquil-2,6-dinitro--clorobencenos con etilato de sodio en etanol y encontraron evidencias experimentales que justifican la existencia de hiperconjugación de los alquilos en esta reacción.

Bevan (8) también estudió la influencia de los halógenos desde la posición para en la reacción de los 4-R-2--nitro-fluorbencenos con etilato de sodio en etanol, el orden de reactividad decreciente encontrado fue I > Br > Cl > F > H > NH_2 .

Bunnett y colaboradores (29) midieron el efecto

de distintos sustituyentes en la velocidad de sustitución nucleofílica del átomo de cloro de 4-R-2-nitro-clorobencenos por ión metilato en metanol y encontraron el siguiente orden de reactividad: $NO_2 > SO_2CH_3 > \overset{+}{N}(CH_3)_3 > OCH_3 > Cl > H$.

Miller y colaboradores fueron quienes más exahustivamente estudiaron la influencia de diversos sustituyentes, cuando se usa como nucleófilo el metilato de sodio en metanol y llegaron a establecer los siguientes órdenes de reactividad para la serie de los 4-R-2-nitro-clorobencenos:

$COC_6H_5 > COCH_3 > CO_2CH_3 > CONH_2 > CO_2^-$ (119);

$SO_2Ar > SO_2R > SO_2NR_2 > SO_2X > H$ (73) y

$I > Br > Cl > F > H$ (72).

Greizerstein, Bonelli y Brieux (65) estudiaron la influencia polar de diversos sustituyentes R sobre la velocidad de sustitución nucleofílica con piperidina en benceno de 4-R y 5-R-2-nitro-clorobencenos encontrando los siguientes órdenes de reactividad: $NO_2 > CN > CO_2C_2H_5 > CF_3 > N_2C_6H_5 > CO_2H > I > Br > Cl > C_6H_5 > H > C(CH_3)_3 > CH_3 > OCH_3 > OC_2H_5 > NH_2$, en la serie de los 4-R-derivados; no hay diferencia significativa con el orden encontrado por Berliner y Monack, a menos de algunos cambios no muy relevantes en el orden de los halógenos; en la serie de los 5-R-2-nitro-clorobencenos el or-

orden de reactividad encontrado fué $CN > Br > Cl > I > CO_2C_2H_5 > OCH_3 > OC_2H_5 > C_6H_5 > H > NH_2 > CH_3 > CO_2H > C(CH_3)_3$.

Bunnett y Snipes (36) y Altieri (2) midieron las velocidades de reacción de diversos 4-R-2-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en dioxano-agua y en metanol respectivamente. Este último autor observó el orden de reactividad: $NO_2 > CN > CO_2CH_3 > N_2C_6H_5 > CO_2C_2H_5 > CF_3 > I > Br > Cl > C_6H_5 > F > H > C(CH_3)_3 > OCH_3 > CH_3 > NH_2$.

Liveris, Lutz y Miller (104) estudiaron la influencia de diversos sustituyentes en la reacción de los 5-R-2,4-dinitro-clorobencenos con metilato de sodio en metanol y encontraron el siguiente orden de reactividad: $Cl > H > OCH_3 > CH_3 > NH_2 > N(CH_3)_2 > O^-$. En este caso la influencia del sustituyente R no es solamente polar ya que ejerce algún efecto estérico secundario sobre el nitro grupo de la posición 4.

Castro (43) midió las velocidades de reacción de diversos 5-R-2-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol y encontró para los sustituyentes utilizados el si-

güiente orden de reactividad: CN > Br > I > Cl > CO_2CH_3 > OCH_3 > $C(CH_3)_3$ > CH_3 > H > NH_2.

EFECTO DE LA NATURALEZA DEL GRUPO DESPLAZADO

A igualdad de otros factores en la reacción $Ar\text{-}X + Y \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} Ar\begin{matrix}X\\Y\end{matrix} \xrightarrow{k_2} ArY + X$ cabría esperar que el complejo intermedio se descompusiera de manera de liberar al grupo X o Y, más estable.

En la mayoría de las reacciones el fluor es desplazado más rápidamente que los otros halógenos. Bevan (7), Chapman y Parker (45), Müller (74) y Bunnett y colaboradores (30) (32) dan el siguiente orden de movilidad $F >> Cl \sim Br \sim I$. Sin embargo en los 2,4-dinitro-halógenobencenos Hammond y Parks (68) encontraron en la reacción con N-metilanilina, en etanol y en nitrobenceno, el orden $F < Cl < Br$ lo que se asocia a un cambio de la etapa determinante de la cinética en el mecanismo bimolecular, resultando en estos casos la descomposición del complejo intermedio más lenta que su formación.

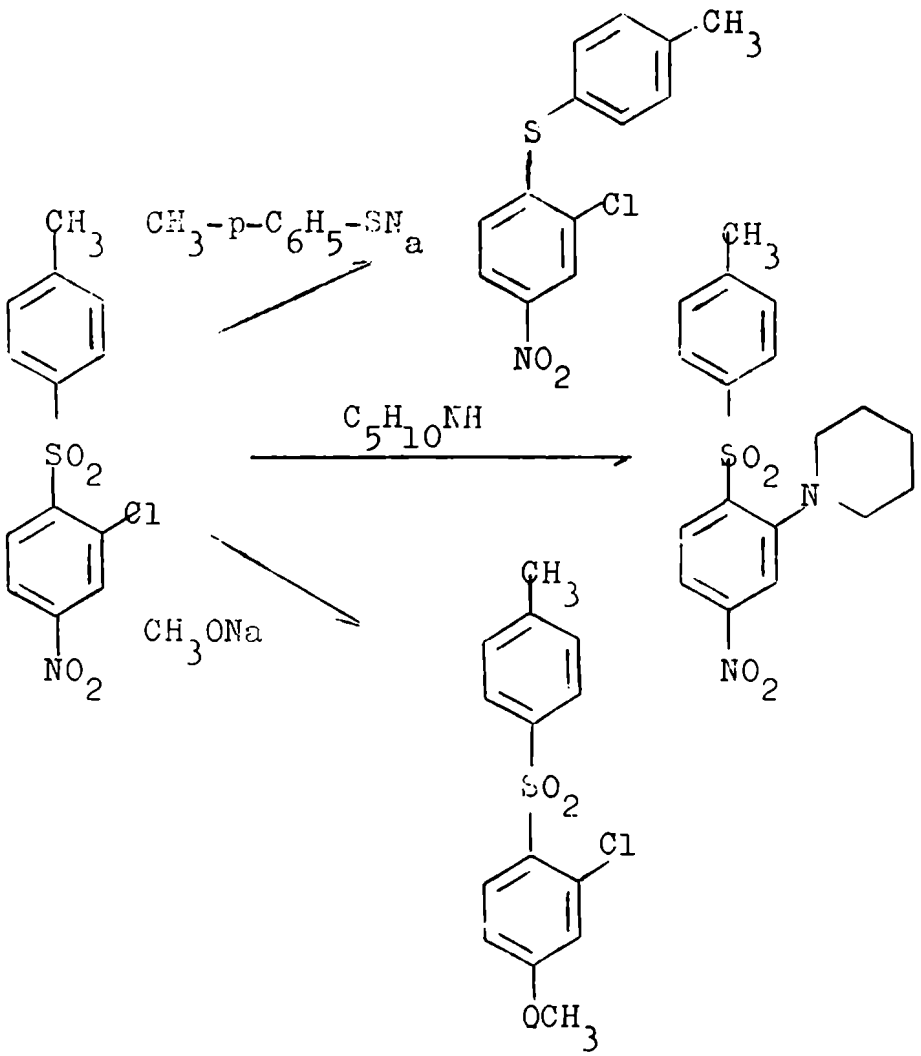
Por análoga razon se observa el mismo orden de movilidades en las reacciones de 2,4-dinitro-halógenobencenos y en 2-halógeno-3,5-dinitrotoluenos con ioduro de potasio en acetona. (59)

Se puede asociar el cambio de reactividad de los

distintos grupos desplazados con el cambio de nucleófilo. Loudon y colaboradores (107) (108) realizaron una experiencia muy demostrativa con la 2-cloro-4-nitro-4'-metil-difenilsulfona. Este compuesto reacciona con el p-tiocresolato de sodio desplazando al grupo p-tolilsulfona; con metilato de sodio en metanol desplazando al grupo nitro, para dar el anisol correspondiente, y con piperidina desplazando el átomo de cloro para dar el piperidín-derivado.

En consecuencia la movilidad relativa de los varios grupos desplazables en esta molécula varía con el nucleófilo de acuerdo al esquema de la página siguiente.

Recopilando datos de la literatura Bunnett y Zahler (37) establecieron el siguiente orden general de movilidad de distintos grupos en la sustitución nucleofílica aromática: $F > NO_2 > Cl > Br > I > OSO_2R > \overset{+}{N}H_3 >$ $OPh > SPh > SR > S^{\wedge}{}_2R > NR_2 > H$.


CH3
S
Cl
NO2
CH3-p-C6H5-SNa
CH3
SO2
Cl
NO2
C5H10NH
CH3
SO2
N
NO2
CH3ONa
CH3
SO2
Cl
OCH3

INFLUENCIA DEL REACTIVO NUCLEOFILICO SOBRE LAS VELOCIDADES RELATIVAS DE REACCION.

En un principio se asoció la nucleofilía del reactivo, es decir su habilidad para coordinar un par electrónico en un punto deficiente en ellos, con su basicidad. Smith (141) en un estudio típico de los que apoyaron experimentalmente este punto de vista, demostró que treinta y dos nucleófilos reaccionaban con el anión cloroacetato siguiendo un orden de reactividad en el desplazamiento del átomo de cloro, paralelo al de basicidad de los nucleófilos.

Para correlacionar los distintos nucleófilos Swain y Scott (143) formularon una relación lineal de energía libre.

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

donde k es la velocidad específica de segundo orden para la reacción con un nucleófilo dado y k_o la de la reacción de hidrólisis (el nucleófilo es el agua), tomada como nucleófilo de referencia, n define a la constante nucleofílica del reactivo y **s** la sensibilidad del sustrato al cambio de nucleófilo.

Esta ecuación presenta numerosas y notables excepciones.

Las experiencias de Loudon y colaboradores (107)

(108) con la 2-cloro-4-nitro-4'-metil-difenilsulfona descripta anteriormente es una de ellas.

Edwards y Pearson (57) dividen en tres los factores que afectan la nucleofilía de un reactivo; la basicidad, la polarizabilidad y el "efecto alfa". La basicidad es más importante frente a centros de reacción con mayor carga efectiva y con baja densidad electrónica, como es el caso del ataque sobre el carbono del carbonilo en la hidrólisis de ésteres, ya que éste en el estado de transición tiene una estructura de tipo dipolar.

La polarizabilidad se pone de manifiesto frente a sustratos con mayor número de electrones relativamente móviles.

Algunos nucleófilos, como la hidroxilamina, la hidrazina y los aniones hipoclorito y oximato ($RR'C = NO^-$), entre otros, tienen una reactividad mayor de la esperada por su basicidad y su polarizabilidad; en ellos se reconoce un par de electrones no apareados en el átomo vecino al que formará la nueva unión.

El mecanismo de su acción es el siguiente: el par electrónico no apareado del átomo coordinable, por ejemplo el cloro con el anión hipoclorito, asiste al oxígeno en la cesión de electrones que éste hace en el estado de transición dando

así mayor estabilidad a dicho estado:

$$Cl\text{-}O^{-} \longrightarrow Cl^{+}{=}O + 2e^{-}$$

En los nucleófilos que presentan esta particularidad no se encuentra ninguna preferencia por algún tipo de sustrato.

Edwards y Pearson (57) proponen una nueva ecuación más precisa que la anterior pero con la desventaja de tener cuatro parámetros:

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

donde k y k_o tienen el mismo significado que en la ecuación de Swain y Scott .

P representa la polarizabilidad del nucleófilo medida por log (R_N / R_{H_2O}), donde R_N y R_{H_2O} son las refractividades moleculares del nucleófilo y del agua respectivamente, reconociéndose que podría operar en la reacción tan sólo una fracción de P.

H es una función de la basicidad del nucleófilo; por ejemplo se ha usado H = pKa + 1.74; A y B son una medida de la suceptibilidad del sustrato a la polarizabilidad y a la basicidad respectivamente.

Hay algunas otras reglas generales en la nucleofilfa. Por ejemplo, dentro de un mismo grupo de la tabla periódica, la

reactividad aumenta con el número del período:

$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$; $RS^- > RO^-$; $R_2S > R_2O$, etc.

Como puede observarse en estos ejemplos el orden de reactividad es justamente el inverso del que podría esperarse por las basicidades de los átomos considerados. La mayor nucleofilía es atribuída al aumento de polarizabilidad que acompaña al aumento del radio atómico. (57)

La posibilidad de poder acomodar mejor cualquier requerimiento electrónico está también asociada al aumento del radio atómico (76), por ejemplo, poder ceder electrones para formar una nueva unión sigma y simultáneamente actuar como receptor de electrones pi.

Los nucleófilos de este grupo que muestran la existencia de esta ambigüedad se denominan reactivos bifílicos. (57)

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

Bunnett y Zahler (37) en 1951 presentaron un orden aproximado de reactividad frente a sustratos aromáticos; posteriormente Bunnett y Davies (28) estudiaron con más detalle el mismo aspecto. Por ejemplo el orden de veloci-

dades de reacción para la sustitución del átomo de cloro del 2,4-dinitro-clorobenceno es $C_6H_5S^-$ >> $C_5H_{10}NH$ > CH_3O^- > $C_6H_5O^-$ > HO^- .

En carbono vinílicos, Modena y Todesco (122) encontraron el orden: $C_6H_5S^-$ > CH_3O^- > N_3^- para la sustitución del átomo de cloro en el trans-1-cloro-2-(p-toluensulfonil)-eteno.

Bevan y Hirst (11) encontraron el orden CH_3O^- > $C_6H_5S^-$ > $C_6H_5NH_2$ frente a p-nitro-fluorbenceno en metanol.

Parker (127) estableció el orden de reactividad: $C_6H_5S^-$ > $p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4O^-$ > CH_3O^- > $C_6H_5NH_2$ para las reacciones con 2,4-dinitro-clorobenceno en metanol.

Se puede apreciar que la reactividad relativa de los nucleófilos tiofenato y metilato varía según los casos. La relación $k_{C_6H_5S^-} / k_{CH_3O^-} \lesssim 1$ (11) se observa con p-nitro-fluorbenceno en metanol y su valor es mayor que la unidad cuando se aumenta el tamaño del grupo desplazado, la activación o la polarizabilidad del sustrato. (25) (32) (134) Bunnett (25) y Reinheimer y Bunnett (134) (36) señalaron que la reactividad de los nucleófilos altamente polarizables, como los iones ioduro y tiofenato, se veía exaltada con respecto a la de los de menor polarizabilidad, como el

hidróxido y el metilato, cuando el sustrato tiene un sustituyente de alta polarizabilidad cerca del punto de reacción

El alto poder nucleofílico del ión tiofenato se asocia a la polarizabilidad del átomo de azufre, que permite satisfacer mejor los requerimientos electrónicos de la reacción mediante la participación de orbitales híbridos p-d y también los requerimientos estéricos ya que puede formar una unión incipiente en el estado de transición a mayor distancia.

Leandri y Tundo (100) demostraron que los sustituyentes que ceden electrones al anillo bencénico en el tiofenol y que por lo tanto incrementan la densidad electrónica en el átomo de azufre, aumentan la velocidad de reacción de tiofenatos R-sustituídos con 2,4-dinitro-clorobenceno en metanol y que por el contrario los aceptores de electrones la disminuyen.

Parker (128) estima que en la sustitución nucleofílica aromática bimolecular con nucleófilos altamente polarizables, como el tiofenato y el ioduro, la primera etapa (formación de la nueva unión) tiene menor importancia cinética respecto de la que presenta en reacciones con nucleófilos menos polarizables como son los reactivos con átomos de oxígeno o nitrógeno con electrones disponibles.

EFECTO DEL SOLVENTE

Se han propuesto varias teorías que relacionan la velocidad de reacción con la naturaleza del solvente (145); sin embargo ellas no reproducen bien los resultados experimentales y el principal inconveniente es que la constante dieléctrica macroscópica no es una buena medida de la interacción màcroscópica soluto-solvente.

El tratamiento de Hughes-Ingold (83) de los efectos del solvente sobre la velocidad de reacción resulta ser de amplia aplicabilidad a pesar de constituir un tratamiento no muy riguroso.

En él se relaciona la energía relativa de solvatación del estado inicial de los reactivos y la del estado de transición con el cambio en la distribución de cargas en la reacción.

Según las ideas de Hughes e Ingold un solvente de mayor poder solvatante debe acelerar una reacción en la que en el estado de transición se formen cargas e inhibir a otra en que ocurra una disminución o dispersión de cargas. Así una reacción entre iones de igual carga será más rápida en un solvente más polar y lo contrario debe ocurrir para una reacción entre

iones de carga opuesta. Una reacción como la sustitución nucleofílica aromática por aminas en que dos moléculas neutras crean en el estado de transición un dipolo relativamente grande debe aumentar su velocidad en un solvente más polar; en cambio en una reacción como la estudiada en el presente trabajo en la cual un anión reacciona con una molécula neutra, produciendo una dispersión de la carga negativa en el complejo intermedio, la reacción debe transcurrir con menor velocidad en un solvente más polar que en uno menos o no polar.

Una propiedad importante del solvente es su acción solvatante sobre los reactivos. En un solvente poco ionizante, los iones pueden por ejemplo formar pares iónicos y los ácidos y bases débiles pueden estar poco disociados. En cambio en solventes con mayor capacidad ionizante el anión estará más libre para atacar al sustrato.

Reinheimer y colaboradores (135) observaron que la velocidad de reacción del 2,4-dinitro-clorobenceno con metilatos en metanol disminuye en el orden: metilato de potasio > > metilato de sodio > metilato de litio.

También señalaron que la adición de sales de potasio al metilato de sodio o de litio aumenta la velocidad mientras que el agregado de sales de litio al metilato de potasio

la disminuye; y que si se mantienen los cationes constantes, variándose los aniones, la velocidad también varía de acuerdo a la posibilidad de formación de pares iónicos. El ion metilato libre es siempre más reactivo que cualquier par metilato-metal. La tendencia a formar pares iónicos disminuye en el orden $Li^+ > Na^+ > K^+$ para los cationes y $AcO^- > ClO_4^-$ para los aniones.

Como ya se señaló en el capítulo correspondiente a la influencia del nucleófilo sobre la velocidad del desplazamiento nucleofílico, la reacción con un mismo sustrato en general transcurre con mayor velocidad para el nucleófilo más polarizable que para el que lo es en menor grado. Así por ejemplo RS^- es aproximadamente mil veces más reactivo que RO^- cuando actúa sobre un carbono aromático, aunque su basicidad es menor.

Sin embargo todas estas reacciones han sido realizadas en solventes próticos donde es más probable la formación de unión hidrógeno entre el nucleófilo y el solvente; en este caso RO^- resulta estar más unido al solvente que RS^- y por lo tanto su reactividad relativa está disminuída frente a la de éste; además cuanto mayor sea la importancia de la unión hidrógeno tanto menor será la posibilidad de participar

en la incipiente unión del par electrónico libre que hace falta (38) .

Esta teoría de la mayor reactividad del azufre puede ser también la explicación del hecho que los nucleófilos ambidentados como el sulfito, los sulfinatos y el tiosulfato, siempre formen uniones carbono-azufre con preferencia a carbono-oxígeno en los desplazamientos nucleofílicos bimoleculares.

Weaver y Hutchison (149) se basan también en la diferencia de solvatación de los nucleófilos, más bien que en una diferencia de polarizabilidad, para explicar el orden de nucleofilía $I^- > Br^- > Cl^-$ en la reacción de éstos con p-toluensulfonato de metilo en dimetilformamida.

Cuando se hace transcurrir la reacción en presencia de 9% de agua, lo que significa un leve cambio en la constante dieléctrica del medio, la sustitución por cloruro, que siendo un nucleófilo pequeño tiene mayor densidad de carga, es veinticuatro veces más lenta; mientras que con el ión ioduro que tiene una menor densidad de carga y por consiguiente está menos unido al solvente, sólo disminuye la velocidad a la mitad.

Miller y Parker (120) y Parker (125) (126)

han estudiado la influencia de solventes dipolares próticos y apróticos en las sustituciones nucleofílicas bimoleculares.

Las velocidades de reacción son mayores por un factor de 10^5 en solventes polares apróticos que en solventes polares próticos. La constante de velocidad k_2 aumenta a medida que la capacidad de formación de unión hidrógeno disminuye; tanto que sea por la incapacidad del solvente para formarla, tanto como que debido a un mayor tamaño la densidad de carga del anión sea menor.

La fuerza iónica del medio tiene una influencia parecida a la de la polaridad del solvente, ya que un ión se estabiliza por la presencia de otros iones de carga opuesta que le rodean; este efecto es similar al de las moléculas del solvente en la solvatación.

De la teoría de Debye y Hückel y de la del estado de transición se puede llegar a la siguiente expresión

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

la cual predice que para iones de igual carga (Z_A y Z_B del mismo signo), a un aumento de la fuerza iónica corresponde un aumento en la velocidad de reacción. Análogamente en una reacción entre iones de carga de distinto signo un aumento en la fuerza iónica disminuirá la velocidad de reacción.

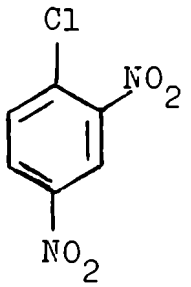
el caso de que en el estado de transición la compresión sea aliviada se encuentra una aceleración de origen estérico.

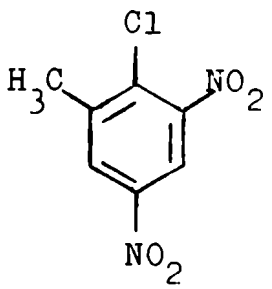
Efectos estéricos primarios.

En la sustitución nucleofílica aromática bimolecular la reacción pasa por un complejo en el cual el carbono en el que se produce la sustitución toma configuración tetrahédrica; los grupos entrante y saliente están fuera del plano del núcleo bencénico y por esta razón es que los efectos estéricos de grupos en posición orto al centro de reacción deben ser pequeños; aún si el grupo nitro activante está en posición orto al punto de sustitución es de esperar una aceleración estérica ya que en el estado de transición puede mantener su coplanaridad con el núcleo bencénico. Este criterio está corroborado, por ejemplo, por el hecho de que en el 2,4-dicloro-nitrobenceno se sustituya el átomo de cloro de la posición 2 con todos los nucleófilos hasta ahora ensayados; sobre esta posición el grupo nitro actúa predominantemente por efecto inductivo con mayor intensidad que sobre la posición para, con la cual la conjugación se ve disminuída porque el o-cloro lo desplaza del plano.

Capon y Chapman (42) midieron las velocidades de sustitución nucleofílicas del 2,4-dinitro-clorobenceno y del

2-cloro-3,5-dinitrotolueno con piperidina en etanol, con anilina en etanol y con metilato de sodio en metanol





Aunque la introducción de un grupo metilo en posición orto al centro de reacción, cuando se pasa del 2,4-dinitro-clorobenceno al 2-cloro-3,5-dinitrotolueno, modifica la velocidad de reacción fundamentalmente por efectos polares, es posible observar un efecto estérico debido al grupo metilo. Así el sustrato o-metil-sustituído reacciona 276 veces más lentamente con la piperidina en etanol y sólo 22 veces más lentamente con la anilina en etanol y 13.5 veces con el metilato de sodio en metanol. Se observa que la piperidina tiene mayores requerimientos estéricos que los otros dos nucleófílos, los cuales son evidentes con la introducción de un grupo metilo en la posición orto.

Fierens y Haleux (59) midieron las velocidades de desplazamiento nucleofílico para una serie de 6-alquil-2,4-dinitro-bromobencenos con ioduro de potasio en acetona. Los valores de las velocidades relativas a 80°C son : CH_3, 0.22;

C_2H_5, 0.13; iso-C_3H_7, 0.15 y ter-C_4H_9, 0.018.

Excepto la inversión entre los compuestos con los sustituyentes etilo e iso-propilo, que de cualquier manera es numéricamente poco significativa, los valores de las velocidades relativas encontradas por estos autores reflejan los efectos estéricos esperados.

Bevan, Fayiga y Hirst (10) encontraron que en la reacción de 2-alquil-5-nitro-fluorbenceno con metilato de sodio en metanol la influencia de grupos pequeños como el metilo es esencialmente polar, mientras que los grupos más voluminosos, como el ter-butilo, ejercen una acción volumétrica notable.

Blanksma y Schreinemakers (15) estudiaron el efecto estérico del nucleófilo, posteriormente Brady y Cropper (17) confirmaron y ampliaron sus resultados. En la tabla I se encuentran los valores de la velocidad específica de sustitución nucleofílica, por diversas aminas, del átomo de cloro del 2,4-dinitro-clorobenceno en etanol a 25°C y el valor del pK_a de las mismas.

Tabla I

amina	$10^4 \times k_{25°C}$ $l.\ mol^{-1}.\ seg^{-1}$	pK_a
$C_2H_5NH_2$	9.2	10.7
$(C_2H_5)_2NH$	1.9	11.0
n-$C_3H_7NH_2$	9.6	10.6
iso-$C_3H_7NH_2$	1.0	10.6
n-$C_4H_9NH_2$	10.0	10.6
sec-$C_4H_9NH_2$	0.81	10.6
ter-$C_4H_9NH_2$	0.038	10.6
$(iso\text{-}C_3H_7)_2NH$	$\sim$ 0.01	11.0
Piperidina	153	11.1
γ-Pipecolina	0.22	-
α,α'-Lupetidina	$\sim$0.01	-

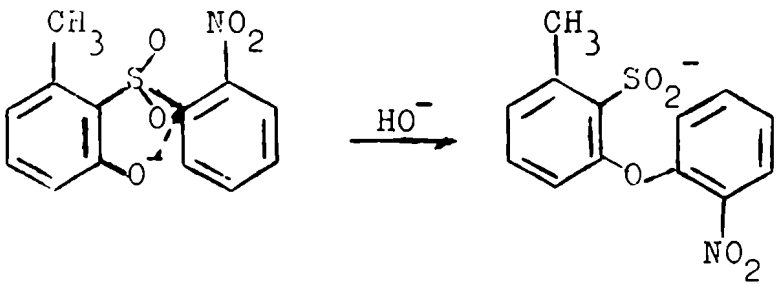
Se puede apreciar que si bien no hay variación significativa en la basicidad de las aminas, a mayor ramificación y sustitución sobre el átomo de nitrógeno menor resulta ser su nucleofilía medida por la reacción con 2,4-dinitro-clorobenceno.

Hawthorne y Cram (70) encontraron que la L-(+)-α-fenil-etilámina reacciona 1.22 veces más rápido con la forma L- del 2-sec-butil-4,6-dinitro-clorobenceno que con la forma D, lo que equivale a una diferencia de energía de activación de 150 $cal.mol^{-1}$ atribuíble a una menor interacción en el estado de transición entre el grupo entrante y el sustituyente sec-butilo de la posición 2.

El reordenamiento de Smiles es una de las pocas reacciones de sustitución nucleofílica aromática, donde el efecto estérico acelerativo es notorio.

En un principio McClement y Smiles (116) atribuyeron a un efecto polar el hecho de que la 2-hidroxi-6-metil-2'-nitro-difenilsulfona se reordenara en medio alcalino mucho más rápido que la 2-hidroxi-2'-nitro-difenilsulfona a los correspondientes 2-(o-nitrofenoxi)-bencensulfinatos.

Bunnett y Okamoto (34) demostraron que dicha aceleración era debida a un efecto estérico, más bien que a un efecto polar, ya que el reemplazo del metilo de la posición 6 por un átomo de bromo, que tiene un volúmen comparable pero un efecto polar opuesto, también acelera la reacción.



Efecto estérico secundario.-

El poder activante del grupo nitro como ya se ha explicado depende de las posibilidades de conjugación con el centro de reacción, para poder crear en él una carga fraccionaria positiva en el estado inicial y para poder estabilizar el complejo intermedio.

En consecuencia si por algún mecanismo se evita la coplanaridad del grupo nitro con el núcleo bencénico la capacidad del mismo como activante se verá disminuída en función del ángulo de torsión.

Por razones teóricas y mediciones empíricas se concluye que la función que mejor relaciona la energía de resonancia con el ángulo de rotación es como lo han señalado Coulson (52), Pauling y Corey (129) y Dewar (56),

$$M_{\varphi} = M_{o} \cdot \cos^{2}\varphi$$

De manera que la energía interna se puede expresar como

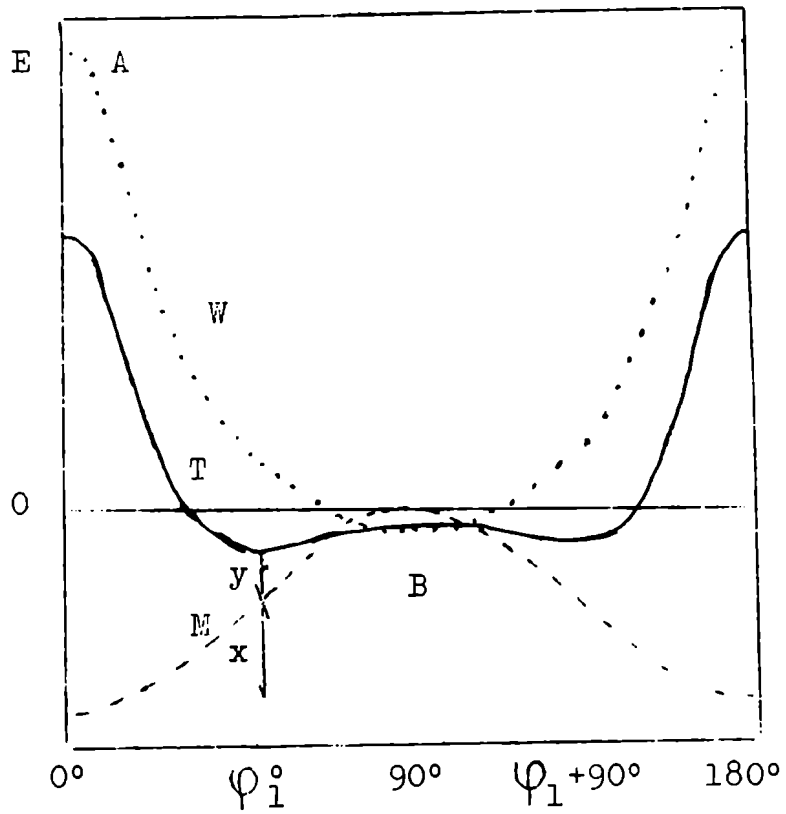
$$E_{\varphi} = E_{90°} - (E_{90°} - E_{0°}) \cos^2 \varphi$$

Otro factor importante que influye en la posición angular del grupo nitro son las fuerzas de van der Waals. Suponiendo que la energía interna debida a fuerzas de van der Waals es A cuando el ángulo de rotación es 0° y B cuando es 90°, representando la energía potencial en función del ángulo de rotación, φ , se obtiene una curva como la W. (Gráfico 1).

La suma algebraica de las curvas de ambas energías (de resonancia y de van der Waals) da una curva como la T.

Como puede observarse que la curva de energía total presenta dos mínimos correspondientes a los ángulos preferidospor ser de mínima energía, φ_1 y $\varphi_1 + 90°$ y dado que el grupo nitro es simétrico respecto del eje de unión, la curva T resulta ser simétrica; por lo que sólo se mencionará uno de los mínimos, el correspondiente a ángulos menores de 90°.

Gráfico 1



En el ángulo de mínima energía φ_1, x representa la "distorsión electrónica" e y la compresión estérica.

Como a temperaturas comunes no sólo se halla ocupado el nivel vibracional más bajo sino también algunos otros y dado que las curvas de energía de resonancia y de van der Waals son distintas para cada uno de ellos, habrá una variedad de ángulos preferidos, y el ángulo de torsión medido representará un promedio pesado de la distribución. (92) (71)

Efectos estéricos secundarios en la sustitución nucleofílica aromática.-

En el período 1920-23 Kenner y colaboradores (86)

(91) (40) encontraron que en el 2,3-dinitrotolueno y el 2,5-dinitrotolueno se sustituía el grupo nitro estéricamente más impedido cuando se los trataba con amoníaco acuoso. Con estas experiencias se reconoció por vez primera este tipo de efecto estérico.

En 1928 Lindeman y Pabst (103) encontraron que el 3-cloro-2,6-dinitrotolueno era prácticamente inerte frente a la anilina en etanol a ebullición; pero más tarde Capon y Chapman (42) señalaron que hay formación de ión cloruro en la reacción a 145°C, índice de una pequeña reactividad.

Estos hechos experimentales están en aparente contradición con la conocida reactividad del 2,4-dinitro-clorobenceno con el mismo nucleófilo en etanol; para explicarlos se postula en el 3-cloro-2,6-dinitrotolueno una dificultad de los grupos activantes a permanecer en el plano. El nitrogrupo de la posición 6 sufre un efecto estérico exacerbado debido a que, por la presencia del nitro de la posición 2, el grupo metilo no puede suficientemente desplazarse sin salir del plano; el mismo efecto actúa sobre el grupo nitro de la posición 2, al cual afecta además, una "di-orto-sustitución" que hace prácticamente imposible un desplazamiento en el plano y

aunque no modifica la curva de resonancia duplica el valor de la repulsión de van der Waals. (152)

El primer estudio cinético sobre la inhibición de la resonancia fué realizada por Spitzer y Wheland (142), mediante la determinación de las constantes específicas de primer orden para las reacciones con piperidina de los sustratos que figuran en la tabla II.

Tabla II

Velocidades de reacción, $10^3.k_1$ ($hs.^{-1}$), de 4-bromo-benzonitrilos y 4-nitro-bromobencenos con piperidina-benceno a ebullición.-

p-bromo-benzonitrilo	17
4-bromo-2,6-dimetil-bezonitrilo	5
p-nitro-bromobenceno	96
3,5-dimetil-4-nitro-bromobenceno	2.8

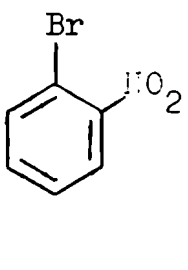
Los dos grupos metilos vecinos al grupo ciano de estructura lineal, disminuyen sólo tres veces la velocidad de reacción, debido principalmente a sus efectos polares; en cambio cuando el activante es el grupo nitro la velocidad disminuye treinta y dos veces lo cual sugiere que además de los e-

fectos polares hay una disminución del poder activante del grupo nitro debida a factores estructurales específicos de este sustrato.

van Berk, Wepster y colaboradores (4) estudiaron el efecto estérico secundario del grupo metilo en la reacción de los nitro-bromobencenos con piperidina; sus resultados están recopilados en el cuadro 2.

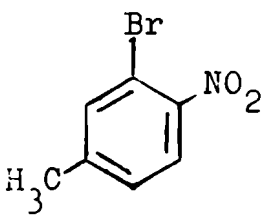
Cuadro 2

Velocidades de reacción, $10^3 \times k_1$ ($hs.^{-1}$) de metil-nitro-bromobencenos con piperidina-benceno a ebullición.-

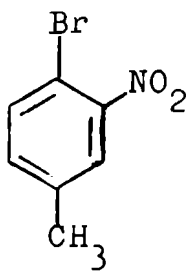


1590

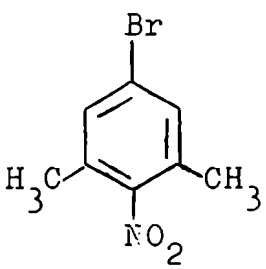
79



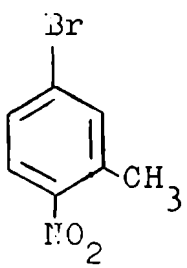
1400



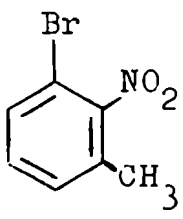
320



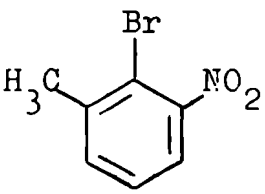
0.3



25



14



12

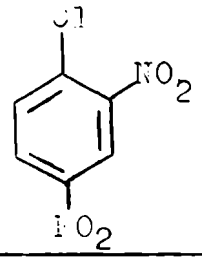
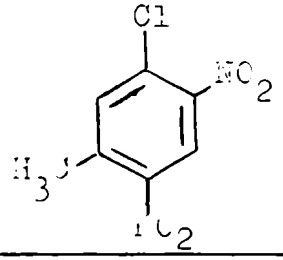
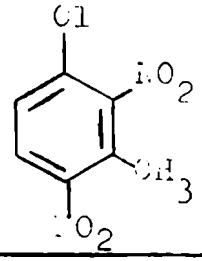
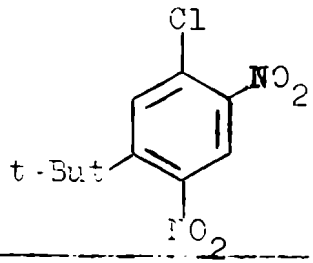
Como puede observarse, en el 3-bromo-4-nitrotolueno el efecto polar del grupo metilo desde la posición meta en esta reacción es poco significativo, $(k_{5\text{-}CH_3} / k_{5\text{-}H})_{2\text{-}NO_2} = 0.38$. En cambio si es notable el efecto estérico secundario al introducir un grupo metilo en posición 3 en el 2-nitro-bromobenceno, $(k_{3\text{-}CH_3} / k_{3\text{-}H})_{2\text{-}NO_2} = 0.0088$, o en el p-nitro-bromobenceno, $(k_{3\text{-}CH_3} / k_{3\text{-}H})_{4\text{-}NO_2} = 0.31$, y es particularmente destacable en el caso del m-xilén-derivado $(k_{3,5\text{-dimetil}} / k_{H})_{4\text{-}NO_2} = 0.0038$.

Tomando como punto de partida las observaciones de Lindeman y Pabts, (108) (103) Capon y Chapman (42) estudiaron la influencia polar y estérica secundaria de los alquilos donde la posición meta al centro de reacción. Los resultados obtenidos por estos autores en la serie de los 2,4-dinitro-clorobencenos están recopilados en la tabla III.

Puede observarse que la introducción de grupos voluminosos no sólo modifica la velocidad de reacción sino también la energía de activación, y a ésta se debe la modificación de la primera ya que no hay ningún cambio significativo en el término entrópico, log A.

Tabla III

Velocidades específicas, k_2 ($l.mol^{-1}.seg^{-1}$) y energías de activación, E_a ($Kcal.mol^{-1}$), de la reacción de alquil-2,4-dinitro-clorobencenos con piperidina y con metilato de sodio en metanol

				
$10^4.k_{20°C}$	133	44.9	0.168	2.88
Piperidina E_a	10.7	11.6	14.9	13.0
$\log A$	6.2	6.3	6.3	6.2
$10^4.k_{20°C}$	1800	41.9	0.53	-
CH_3O^--CH_3OH E_a	17.4	17.7	20.5	-
$\log A$	11.3	10.8	11.0	-

El caso de efecto estérico secundario más sobresaliente es el observado en el 3-cloro-2,6-dinitro-tolueno, $k_{CH_3} / k_H \cong 10^{-3}$, el cual está asociado, como se verá en el próximo capítulo, con que la acumulación de sustituyentes aumenta la repulsión estérica e impide flexiones en el plano, que aliviarían la compresión sin determinar una pérdida de conjugación con el núcleo bencénico.

Relación entre los fenómenos de excitación electrónica del cromóforo nitro-arilo (espectroscopía U. V.) y los efectos estéricos.

El efecto principal de la no coplanaridad de sustituyentes con el plano de anillos aromáticos sobre los espectros electrónicos de compuesto aromáticos es una disminución en la intensidad de la absorción de la banda K, asociada con la máxima conjugación en el compuesto. Este efecto se observa tanto en el valor de ε (coeficiente de extinción molecular) como en f (fuerza del oscilador).

La reducción en el valor de ε puede estar acompañada de un cambio en λ_{max} hacia longitudes de onda mayores o menores, pero en general no hay ningún cambio significativo en la posición del máximo de absorción.

La naturaleza de estos fenomenos no está completa-

mente esclarecida, pero basándose en los primeros argumentos de Remington (136) Braude y colaboradores (21) (22) (20) (19) asocian la disminución en el valor de ε con una diferencia en el valor del ángulo preferido de rotación entre los estados fundamental y excitado, resultante de una distinta contribución relativa de estructuras polares y no-polares.

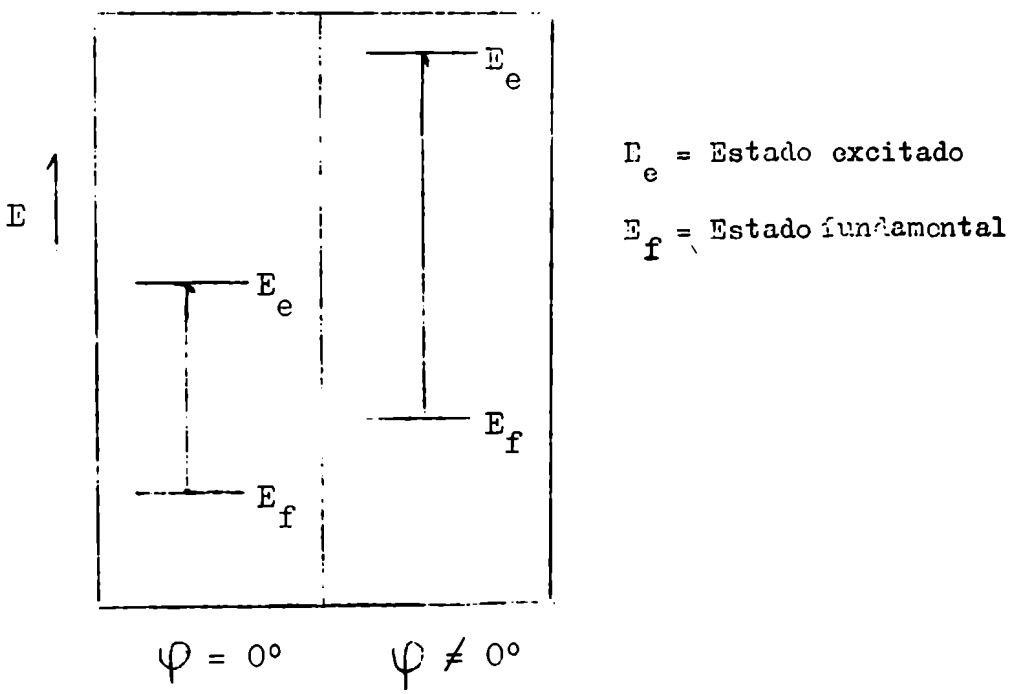
Los cambios de λ_{max} hacia longitudes de onda más corta, son atribuídos a un mayor carácter de doble unión de la ligadura sobre la que se produce la rotación en el estado excitado; esto aumenta más la energía interna de este estado que la del fundamental haciéndo que la energía necesaria para la transición sea mayor cuando el cromóforo está angularmente deformado que cuando no lo está (Ver gráfico 3).

Si, en cambio, en el estado excitado hay un menor requerimiento de doble unión que en el estado fundamental el efecto estérico se traducirá en un corrimiento del máximo hacia longitudes de onda mayores. (87) (22)

Cuando no hay una variación en λ_{max} asociada con una geometría que debería reflejar un efecto estérico se estima que sólo hay un cambio insignificante en el carácter de doble unión durante la transición electrónica. Esto está en apa-

rente contradicción con la idea más generalmente aceptada de que el estado excitado siempre está asociado con una estructura más polar. Sin embargo la primera explicación es compatible con el cálculo de Coulson y Jacobs (53) para los índices de unión de la ligadura C-N en la anilina, en el estado fundamental (1.30) y en el primer estado excitado (1.39).

Gráfico 3



En la tabla IV se recopilan los coeficientes de extinción molecular de diversos alquil-nitrobencenos en isooctano, y alquil-p-amino-nitrobencenos en etanol 96%, correspondientes a las bandas de 250 mμ y 380 mμ respectivamente. También se tabulan los ángulos promedio de rotación del grupo

nitro calculados a partir de la expresión $\varepsilon / \varepsilon_o = \cos^2 \varphi_a$, donde φ_o es el coeficiente de extinción del nitrobenceno o p-amino-nitrobenceno (151). Para todos estos compuestos, los cambios en λ_{max} resultan ser insignificantes.

Tabla IV

Ángulos promedio de rotación del grupo nitro de alquil-nitrobencenos en isooctano y de alquil-p-amino-nitrobencenos en etanol 96% calculados a partir de los coeficientes de extinción de las bandas de absorción de 250 mμ y 380 mμ respectivamente.

Nitrobencenos ($1\text{-}NO_2$)			4-amino-nitrobencenos ($1\text{-}NO_2\text{-}4\text{-}NH)_2$		
	ε_{max}	φ_a^o		ε_{max}	φ_a^o
H	8.900	0	H	15.500	0
2-Me	6.070	34	2-Me	13.200	23
2-Et	5.300	40	2,5-di-Me	13.600	21
2-iso-Pr	4.150	47	2,3-di-Me	9.750	38
2-ter-But	1.540	65	2,6-di-Me	4.840	56
2,5-di-Me	5.640	37	2,3,5,6-tetra-Me	1.560	72
2,3-di-Me	4.210	47	2,6-di-ter-Bu	540	79
2,6-di-Me	1.500	66	2,3-trimetilén	13.900	19

Nitrobencenos ($1\text{-}NO_2$)			4-amino-nitrobencenos ($1\text{-}NO_2\text{-}4\text{-}NH)_2$		
	ε max	φ_a^o		ε max	φ_a^o
2,4,6,-tri-Me	2.170	60	2,3-tetrametilén amino-nitro-hidrindaceno	11.200	32
2,3,5,6-tetra-Me	990	71		12.800	25
2,4-di-Me-6-ter-But	1.050	70			
2,4,6-tri-ter-But	830	71	amino-nitro-octahidroantraceno	2.240	68
2,6-di-ter-But	640	74			

El efecto estérico de los alquilos aumenta de acuerdo a lo esperado 2-Me < 2-Et < 2-iso-Pr < 2-ter-But como puede apreciarse en la tabla IV.

El sustituyente 2-iso-propilo debería presentar un mayor efecto estérico y el hecho de no observarlo implica que el hidrógeno del carbono α permite una orientación favorable al alivio de la compresión, lo que no ocurre en el caso del grupo ter-butilo para el cual el cambio en φ_a es más pronunciado.

En ambas series el 2,3-di-metil-compuesto exhibe un efecto significativamente mayor que el 2-metil-compuesto; este efecto "orto-xileno" se atribuye a una imposibilidad de

flexión del grupo 2-metilo en el plano.

Observando modelos moleculares rígidos, como los de Stuart, no se aprecia una razón para que la sustitución 2,6-di-metil sea tanto más efectiva que la 2-metil; pero si bien la curva de resonancia es la misma, las fuerzas de repulsión de van der Waals se duplican y además queda impedida la flexión del grupo nitro en el plano. Este efecto de "di-orto-sustitución" se observa también en la comparación entre el 2-ter-butilo y el 2,6-di-ter-butilo; entre el 4-amino-7-nitro-indano ($\varphi_a = 19°$) y el amino-nitrohidrindaceno ($\varphi_a = 25°$) y entre el 5-amino-8-nitro-tetrahidronaftaleno ($\varphi_a = 32°$) y el amino-nitro-octanidroantraceno ($\varphi_a = 68°$).

En ambas series de compuestos los efectos estéricos son semejantes y sistemáticamente menores en la de los 4-amino-nitrobencenos, lo cual es atribuible a un aumento de 2.3 $Kcal.mol^{-1}$ en la curva de resonancia debido a la conjugación con el grupo p -amino.

Este hecho determina que las curvas de resonancia y de repulsión se corten a ángulos menores. En otras palabras, el p - amino-grupo "fuerza" al grupo nitro a entrar en el plano del núcleo bencénico.

PARTE EXPERIMENTAL

PREPARACION DE SOLVENTES, REACTIVOS E INTERMEDIARIOS

METANOL: se destiló metanol comercial y se trató según el método descripto por Lund y Bjerrum (109), recogiéndose la fracción de p.e. 65-66°C.

TIOFENOL: se usó tiofenol de la firma Fluka, puro, destilado a presión reducida, recogiendo la fracción de p.e. 47-47,5°C/5 mm Hg.

P-NITROCLOROBENCENO: el producto Eastman-Kodak, etiqueta blanca, se recristalizó de metanol anhidro y se guardó en desecador al vacío, sobre hidróxido de sodio; p.f. 83-84°C.

2-NITRO-5-CLOROTOLUENO: se sintetizó mediante los

siguientes intermediarios: m-toluidina, m-acetotoluidida, 2-nitro-5-acetilamino-tolueno y 2-nitro-5-amino-tolueno.

m-acetotoluidida: a una solución de 100 g de m-toluidina en 150 ml de ácido acético glacial, se agregan gradualmente 150 ml de anhídrido acético. Luego de calentar a reflujo por espacio de una hora se vuelca con fuerte agitación sobre una mezcla de hielo picado y agua. Se obtienen así 120 g de m-acetotoluidida de p.f.63-64°C, que se utiliza en la nitración siguiente sin más purificación.

2-nitro-5-aminotolueno: se nitran 12,5 g de m-acetotoluidida, siguiendo el procedimiento de Wepster y Verkade (153).

A una solución enfriada a -10°C, de 10 g de m-acetotoluidida en 10 ml de anhídrido acético y 5 ml de ácido acético, se añade en el curso de treinta minutos y con agitación constante, una solución de 3.5 ml de ácido nítrico (d:1.50) en 5 ml de ácido acético glacial.

Una vez completado el período anterior, se deja aproximadamente otras dos horas en el baño frigorífico.

Concluida esta etapa, se deja en reposo por un período de cuarenta y ocho horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se vuelca sobre una mezcla de hielo picado

fino y agua, con agitación enérgica.

El precipitado amarillo pálido se lava hasta total eliminación de acidez. El peso de producto seco es 11.0 g, estando constituído por: 3-acetilamino-6-nitrotolueno, 3-acetilamino-4-nitrotolueno y 3-acetilamino-2-nitrotolueno.

La mezcla finamente pulverizada se suspende en un mortero previamente enfriado con 350 ml de solución de Witt-Uterman (157) mantenida a 0°C.

Este reactivo está constituído por un volumen de hidróxido de potasio acuoso al 50%, cuatro volúmenes de agua y un volumen de etanol.

Luego de agitar la suspensión con la mano del mortero durante diez minutos, se filtra a presión reducida usando placa porosa o papel de filtro Whathman Nº 50; obteniéndose 4.2 g de 2-nitro-5-acetilaminotolueno impuro de p.f.90-100 °C que se recristaliza una vez de etanol obteniéndose p.f.95-102°C. Esta sustancia presenta dimorfismo y es por ello que se observan puntos de fusión distintos, como 121.5-122.5° y 103-104°C según Wepster y Verkade (153); sin más purificación se prosigue con la desacetilación.

El filtrado dejado en la heladera produce en las siguientes veinticuatro horas 3.9 g de 3-amino-4-nitrotolueno

casi puro de p.f.109-110°C.

Del líquido filtrado de esta segunda operación dejado en heladera por un plazo de quince días, precipitan 0.6-0.7 g de 2-nitro-3-aminotolueno de p.f.98-100°C que recristalizado de etanol da p.f.108-109°C. Wepster y Verkade (153) dan p.f.107-108°C.

El 2-nitro-5-acetilaminotolueno se hidroliza hirviendo con ácido clorhídrico concentrado durante media hora; se descecha el aceite obscuro y del líquido sobrenadante cristaliza por enfriamiento el clorhidrato de 2-nitro-5-aminotolueno que se filtra al vacío mediante una placa porosa. El clorhidrato se descompone hirviendo con agua, al enfriar cristaliza la amina libre con p.f.126-130°C. Recristalizada de metanol da p.f.132-133°C. Cohen y Dakin (18) dan p.f. 133-134°C y Wepster y Verkade (153) 136-137°C.

2-nitro-5-clorotolueno: 10 g de 2-nitro-5-aminotolueno se disuelven en 200 ml de ácido clorhídrico concentrado; se calienta hasta ebullición y la solución enfriada a 1°C se diazota con 4.6 g de nitrito de sodio sólido agregados lentamente.

La solución de la sal de diazonio se vuelca sobre una solución enfriada a 0°C de cloruro cuproso en ácido clor-

hídrico concentrado, preparado por el metodo de Marwell-McElvain (115). Se disuelve al efecto en 57 ml de ácido clorhídrico concentrado el cloruro cuproso formado al mezclar en caliente una solución de 40 g do sulfato de cobre penta-hidratado y 8.8 g de cloruro de sodio en 120 ml de agua con otra solución de 8.6 g de bisulfito de sodio y 5.6 g de hidróxido de sodio en 65 ml de agua, lavando finalmente la sal cuprosa por decantación.

Se deja veinticuatro horas a temperatura ambiente y se arrastra con vapor de agua; luego de extraer con éter el 2-nitro-5-clorotolueno y de evaporar el solvente el residuo aceitoso se destila a presión reducida obteniéndose 4.12 g de 2-nitro-5-clorotolueno p.e.116-118°C a 8mm Hg y p.f.25°C.

2-NITRO-5-CLOROANISOL: se sintetizó empleando los siguientes intermediarios: m-nitro-clorobenceno, 3,4-dinitro-clorobenceno, 2-nitro-5-cloroanisol.

3,4-dinitro-clorobenceno: se siguió la técnica de Laubenheimer (97). A una mezcla de 34.2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 42 ml de ácido nítrico fumante (d:1.49) se incorporan lentamente y con agitación 12.6 g de m-nitro-clorobenceno. La solución así resultante se calienta a reflujo en baño-maría en campana durante dos horas. Luego de dejar enfriar

se vuelca con fuerte agitación sobre 400 ml de hielo y agua; de esta manera se obtiene un sólido blanco que se filtra y lava, por sucesivas suspensiones en agua, hasta observar neutralidad. El sólido seco pesa 9.0 g y funde a 37-38°C, recristalizado de etanol da p.f. 38-39°C.

2-nitro-5-cloroanisol: se siguió la técnica de Blanksma (14). A una solución de 4.36 g de 3,4-dinitroclorobenceno en 6 ml de metanol anhidro se agrega una solución de 0.5) g de sodio en 25 ml de metanol anhidro. Se calienta a reflujo durante media hora y luego de dejar enfriar a temperatura ambiente se vuelca con fuerte agitación en 400 ml de hielo y agua; el sólido blanco obtenido pesa, seco, 3.52 g y funde a 59-65°C; recristalizado primeramente de ácido acético glacial da p.f.69-70°C y finalmente de éter de pétroleo de p.e.60-70°C da p.f.70-71°C.

2-NITRO-5-CLOROFENETOL: se sintetizó a partir de los siguientes intermediarios: m-nitro-clorobenceno, 3,4-dinitro-clorobenceno, 2-nitro-5-clorofenetol.

2-nitro-5-clorofenetol: a una solución de 1.44 g de sodio en 50 ml de etanol absoluto se agregan 12.3 g de 3,4-dinitro-clorobenceno. La solución roja formada se calienta a reflujo durante una hora y una vez enfriada a tem-

peratura ambiente, se vuelca con agitación sobre hielo y agua; el sólido formado se separa por filtración, seca y recristaliza de éter de petróleo (p.e.60-70°C). El producto obtenido tiene p.f.61-62°C; Lorang da p.f.63°C (106).

2-NITRO-5-CLORO-TRIFLUORMETILBENCENO: se sintetizó a través de los siguientes intermediarios: m-trifluormetilanilina, m-trifluormetilacetanilida, 2-nitro-5-acetilamino-trifluormetilbenceno, 2-nitro-5-amino-trifluormetilbenceno y 2-nitro-5-cloro-trifluormetilbenceno.

m-trifluormetilacetanilida: se acetilan 100 g de m-trifluormetilanilina con 58.1 ml de anhídrido acético calentando a reflujo durante quince minutos. La mezcla de reacción se vuelca con fuerte agitación en un litro de agua con hielo picado; se produce un precipitado blanco que filtrado, lavado y secado pesa 110 g y funde a 101-104°C; se lo utiliza para la nitración siguiente sin más purificación.

2-nitro-5-amino-trifluormetilbenceno: se siguió para su preparación la técnica descripta por R.G.Jones (90).

A un litro de ácido sulfúrico concentrado mantenido a -5 °C en un balón de dos litros con tres bocas se agregan 190 g de m-trifluormetilacetanilida y se agita hasta total disolución. Mediante una ampolla se agrega en cuarenta y cinco

minutos una solución de 76 g de ácido nítrico (d:1.49) en 95 ml de ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura entre -5 y 0°C. Se deja luego tomar la temperatura ambiente y después de tres horas se calienta a 40°C durante una hora; se deja enfriar y vuelca con fuerte agitación en cuatro litros de agua y hielo picado. El precipitado gomoso formado cristaliza dentro de las 24 horas; se filtra y lava con abundante agua.

El producto crudo (2-nitro-5-acetilamino-trifluormetilbenceno), de dos preparaciones independientes reunidas, se agrega a una solución de 350 ml de hidróxido de sodio 12.5 N en un litro de etanol 96%. La solución oscura resultante se calienta a reflujo durante diez horas y luego de evaporar al vacío hasta un tercio de su volumen se vuelca en seis litros de agua. El 2-nitro-5-amino-trifluormetilbenceno se filtra, lava y seca al aire; el producto crudo pesa 263 g (R:70%) y funde a 118-120°C. Se recristaliza adecuadamente empleando la proporción 3.5 g de amina por cada 100 ml de etanol 30%, agua 70%, obteniéndose p.f.128-129°C.

2-nitro-5-cloro-trifluormetilbenceno: para su preparación se siguió la técnica descripta por Whaley (154).

10 g de 2-nitro-5-amino-trifluormetilbenceno suspendidos en 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de

agua se diazotan en una hora por agregado de 4 g de nitrito de sodio disueltos en 20 ml de agua. Una vez diazotada la amina se vuelca en 400 ml de solución saturada a temperatura ambiente de sulfato de cobre en agua (22 g de sulfato de cobre anhidro / 100 g de agua a 25°C). A continuación se eleva la temperatura lentamente hasta ebullición y se arrastra con vapor de agua.

La mezcla de arrastre se extrae con éter, seca con sulfato de sodio anhidro y evapora el éter; el residuo aceitoso del extracto etéreo se destila a presión reducida obteniéndose 5.79 g de 2-nitro-5-cloro-trifluormetilbenceno de p.e.100-100.5 °C a 9 mm Hg (R:50%).

3-CLORO-4-NITRO-TRIFLUORMETILBENCENO: se sintetizó a partir de los siguientes intermediarios: m-trifluormetilanilina, m-trifluormetilacetanilida, 3-acetilamino-4-nitro-trifluormetilbenceno, 3-amino-4-nitro-trifluormetilbenceno y 3-cloro-4-nitro-trifluormetilbenceno.

3-acetilamino-4-nitro-trifluormetilbenceno: se siguió la técnica descripta por Pouderman y Girardet (132).

Se introducen en pequeñas porciones 20 g de m-trifluormetilacetanilida en 25 g de una mezcla en partes iguales de anhídrido acético y ácido nítrico (d: 1.52) enfriada a 0°C.

Después de algunas horas de reposo se deposita un abundante precipitado blanco que se filtra y lava con poco anhídrido acético; una vez seco pesa 7 g y funde a 171°C. Por saponificación con hidróxido de sodio hidroalcóholico produce cuantitativamente 2-nitro-3-trifluormetilanilina que funde a 64°C.

El filtrado de la mezcla de nitración se vierte sobre hielo y agua con vigorosa agitación y luego de alcalinizarlo con hidróxido de sodio se lleva a ebullición y arrastra con vapor de agua. Por extracción con éter del destilado, secado sobre cloruro de calcio, y pasaje de ácido clorhídrico gaseoso, precipita el clorhidrato de 2-nitro-3-trifluormetilanilina que se filtra. Se libera la base en medio alcalino y se extrae con éter; se lava a neutralidad, seca y evapora el éter con lo cual se obtiene la 2-nitro-5-trifluormetilanilina que funde a 98°C. Si todavía no resultara suficientemente pura, se efectúa un pasaje cromatográfico por una columna de alúmina neutra de grado uno eluyendo con benceno. Después de recristalizar de éter de petróleo se obtiene el producto puro que funde a 101°C. Sólo la amina de p.f.101° es adecuada para la operación siguiente.

3-cloro-4-nitro-trifluormetilbenceno: A una suspen-

sión de 5 g de 2-nitro-5-trifluormetilanilina en 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y 15 ml de agua enfriada a 0°C se agregan en quince minutos 2.0 g de nitrito de sodio p.a. disueltos en 10 ml de agua; terminada la diazotación se vuelca a temperatura ambiente en 25 ml de una solución de 51 g de sulfato de cobre pentahidrato y luego de dejar veinticuatro horas en reposo se arrastra con vapor de agua, extrae con éter, seca y evapora el solvente. El aceite resultante se destila a presión reducida obteniendose 4.0 g de 3-cloro-4-nitrotrifluormetilbenceno de p.e.69.5-70°C/2 mm Hg.

2-NITRO-5-CLOROANILINA: Se sintetizó empleando los siguientes intermediarios: m-cloroanilina, m-cloroacetanilida, 2-nitro-5-cloroacetanilida y 2-nitro-5-cloroanilina.

m-cloroacetanilida: Se siguió la técnica descripta por Forneau, Trefouel y Vancolle (60).

A 63,7 g (52.5 ml) de m-cloroanilina se agregan lentamente 50 g (46 ml) de anhidrido acético; luego se calienta a reflujo durante quince minutos transcurridos los cuales se vuelca sobre 700 ml de mezcla de hielo picado y agua; filtrando y secando se obtienen 77 g de m-cloroacetanilida de p.f.78°C.

2-nitro-5-cloroacetanilida y 3-cloro-4-nitroacetanilida: Fueron preparadas por la técnica indicada por Forneau y

colaboradores (60), purificándose la 2-nitro-5-cloroanilina por el método descripto por Hogdson y Kershaw (77). 32 g de m-cloroacetanilida finamente pulverizada se introducen lentamente y con fuerte agitación en 250 ml de ácido nítrico (d: 1.49) enfriado a -10°C.

Se deja la mezcla en baño frigorífico durante tres horas, al cabo de las cuales se vuelca sobre hielo y agua: filtrando y lavando a neutralidad se obtienen 30 g de una mezcla de cloro-nitro-acetanilidas.

Para la separación de los isómeros se disuelve el producto total en la menor cantidad posible de benceno hirviente a reflujo.

Se deja la solución en heladera durante veinticuatro horas, al cabo de las cuales precipitan 13.5 g de 3-cloro-4-nitroacetanilida de p.f.142-143°C.

Evaporada la solución a sequedad se obtienen 14.7 g de 2-nitro-5-cloroacetanilida impura que disuelta, por calentamiento a reflujo, en 120 ml de ácido clorhídrico al 50% y arrastrando con vapor de agua da 9.2 g de 2-nitro-5-cloroanilina de p.f.125-127°C. Recristalizando de etanol 50% da p.f.126-127 °C. Forneau y colaboradores (60) dan p.f.125-126°C.

3-CLORO-4-NITROFENETOL. Se sintetizó empleando los

siguientes intermediarios: m-cloroanilina, m-cloroacetanilida, 2-nitro-5-cloroacetanilida, 2-nitro-5-cloroanilina, 3-amino-4-nitrofenetol y 3-cloro-4-nitrofenetol.

3-amino-4-nitrofenetol. 20 g de 2-nitro-5-cloroanilina se calientan a reflujo durante diez horas con una solución de 4 g de sodio en 50 ml de etanol absoluto; por enfriamiento precipita un sólido que recristalizado de etanol da 12 g de 3-amino-4-nitrofenetol de p.f.104-105°C. Este producto se utiliza para la diazotación sin más purificación; Reverdin y Lokietek dan p.f.105-106°C (137).

3-cloro-4-nitrofenetol. Una solución de 8.1 g de 3-amino-4-nitrofenetol en 55 ml de ácido acético se agrega a temperatura ambiente en el término de media hora a una solución de 3.7 g de nitrito de sodio en 36 ml de ácido sulfúrico; se mantiene a esa temperatura durante otra media hora y luego se vuelca sobre una solución de cloruro cuproso en ácido clorhídrico concentrado preparada a partir de 11.5 g de sulfato de cobre pentahidrato y 3.2 g de cloruro de sodio y de 2.4 g de bisulfito de sodio y 1.65 g de hidróxido de sodio; se deja la mezcla de reacción en reposo durante veinticuatro horas, luego se calienta a 60 ó 70°C durante media hora y se arrastra con vapor de agua; por estacionamiento a temperatura ambiente la

mezcla de arrastre deposita un sólido que se filtra y destila a presión reducida; se obtienen 7.0 g de 3-cloro-4-nitrofenentol de p.e. 140°C/2 mm Hg.

2-NITRO-5-CLORO-BENZOATO DE METILO. Se preparó vía los siguientes intermediarios: ácido m-clorobenzoico, ácido 2-nitro-5-clorobenzoico y 2-nitro-5-clorobenzoato de metilo.

Ácido 2-nitro-5-clorobenzoico. Se siguió la técnica descripta por Holleman (79), consistente en calentar a reflujo durante quince minutos una solución de 10 g de ácido m-clorobenzoico en 80 ml de ácido nítrico (d: 1.50). Para la separación de los isómeros de nitración obtenidos, se siguió una técnica distinta de las descriptas por Montagne (124), Holleman y De Bruyn (80) y Holleman (79), obteniéndose asi mejor rendimiento y mejor separación: para ello, luego de volcar la mezcla de nitración con fuerte agitación en 50 ml de hielo y agua se filtra, lava y seca el precipitado; esta mezcla se calienta a reflujo con veinticinco partes de benceno y se separa el sólido insoluble (ácido 2-nitro-3-clorobenzoico) por filtración en caliente a presión reducida; el filtrado se deja en heladera durante veinticuatro horas, con lo que se separa el ácido 2-nitro-5-clorobenzoico impuro, sobre el que se repite el tratamiento con diez partes de benceno. Reunidos los

dos filtrados se concentra hasta que comienza a cristalizar en caliente, se enfría, filtra y lava con benceno frio. Este sólido funde a 133-139°C si se lo recristaliza dos veces en un tercio de su peso de alcohol isopropílico; para eliminar completamente el alcohol iso-propílico se suspende el sólido en éter de petróleo (p.e.60-70°C); se calienta a reflujo y se agrega la mínima cantidad de tetrahidrofurano hasta obtener disolución total; por enfriamiento precipita el ácido 2-nitro-5-clorobenzoico con p.f.138-138,5°C Holleman (79) da p.f.135-136°C; Brand y Zöller (18) dan p.f.138-140°C.

2-nitro-5-cloro-benzoato de metilo. 4.8 g de ácido 2-nitro-5-clorobenzoico se tratan con 12 g (7.5 ml) de cloruro de tionilo calentando a reflujo hasta que no se desprenda más ácido clorhídrico; se destila el exceso de cloruro de tionilo, y se guarda en desecador al vacío sobre hidróxido de sodio durante cuarenta y ocho horas; luego se agregan 3.4 g de metanol anhidro (4.2 ml) y se calienta a reflujo durante media hora al cabo de la cual se concentra a presión reducida.

Con el objeto de eliminar los residuos volátiles al aceite así obtenido se le agrega tetracloruro de carbono seco que luego se destila a presión reducida. Después de repetir este tratamiento dos veces el aceite que queda se

recristaliza primero de benceno y luego de éter de petróleo, obteniéndose 3.5 g de 2-nitro-5-cloro-benzoato de metilo de p.f.-50-51°C, Montagne (12%) da p.f.48.5°C.

2-NITRO-5-CLORO-AZOBENCENO. Se ejecutaron los siguientes pasos sintéticos: m-nitro-clorobenceno, 3,4-dinitro-clorobenceno, 2-nitro-5-cloro-hidrazobenceno, y 2-nitro-5-cloro-azobenceno.

2-nitro-5-cloro-hidrazobenceno. Se siguió la técnica descripta por Willgerodt y Ferko (156); se obtiene el 2-nitro-5-cloro-hidrazobenceno trabajando a temperatura ambiente, si se tratan 3 g de 3,4-dinitro-clorobenceno con 3.3 g de fenilhidracina y 5 ml de etanol. De la mezcla que se oscurece inmediatamente despidiendo gases, precipita al término de veinticuatro horas el hidrazobenceno. Se filtra a presión reducida y el sólido oscuro recristalizado de etanol da prismas rojos de p.f.139-140°C.

2-nitro-5-cloro-azobenceno: Se siguió la técnica de Willgerodt y Ellon (155). A 8 g de 2-nitro-5-cloro-hidrazobenceno en 80 ml de ácido acético glacial a 40 ó 50°C, se agregan 2 g de anhídrido crómico disueltos en 15 ml de agua; se deja reposar a temperatura ambiente durante dos horas al cabo de las cuales se filtran las agujas de 2-nitro-5-cloro-azoben-

ceno formadas. Se recristaliza de metanol, obteniendose p.f.-95.5-96°C.

OBTENCION DE LOS 3-R-4-NITRODIFENILSULFUROS

El tiofenato de sodio y el cloronitro-compuesto se hacen reaccionar en relación molar 1:1 (0.1M de tiofenato de sodio con un 5% de tiofenol en exceso y 0.1M del 3-R-4-nitro-clorobenceno o del 5-R-2-nitro-clorobenceno.

La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una hora para los sustratos más reactivos (R: CO_2CH_3, CF_3) y durante dos horas, o más, para los menos (R: H, NH_2, CH_3, CO_2^- , OCH_3 y OC_2H_5) Al cabo de dichos tiempos se deja a temperatura ambiente y si de esta manera cristaliza el difenilsulfuro se filtra; luego de lavar con metanol frío se recristaliza del solvente apropiado hasta punto de fusión constante. Si el difenilsulfuro no cristalizara de la mezcla de reacción se destila el metanol a presión reducida y al producto resultante, previa disolución en benceno, se le extrae el tiofenol en exceso lavando con hidróxido de sodio acuoso al 5% y luego con agua hasta neutralidad. La solución bencénica se seca y luego de evaporar el solvente se recristaliza el producto obtenido.

El 3-carbometoxi-4-nitro-difenilsulfuro fué la única excepción a la metódica descripta pues no fué posible cristalizarlo no obstante haber obtenido un producto cromatográfi-

camente puro. Para purificarlo se le efectuaron repetidas destilaciones moleculares, con los resultados satisfactorios que se informan en la tabla.

En la tabla V se detallan los compuestos sintetizados, sus puntos de fusión, los solventes de recristalización y los análisis elementales de los difenilsulfuros no descriptos previamente en la bibliografía. No se indican rendimientos pues los mismos son totales con respecto a l producto crudo como lo prueban los controles cinéticos de que la reacción en estudio es completa. Los puntos de fusión entre paréntesis corresponden a los dados en los trabajos respectivos.

Reacción del 2-nitro-5-cloro-azobenceno con tiofenato de sodio en metanol.- Al hacer reaccionar, dentro del rango de temperaturas 30-65°C, el 2-nitro-5-cloro-azobenceno con tiofenato de sodio en metanol (con 5% de exceso de tiofenol) en una relación molar 1:1 y en concentraciones 0.1M-2M no se obtiene el 3-fenilazo-4-nitro-difenilsulfuro, sino una mezcla de la cual fué posible aislar, por cromatografía en columna de alúmina neutra de grado 1 y elución con benceno, un producto cristalino incoloro de p.f.140-140.5°C (metanol). El mismo contiene cloro y no contiene azufre y su análisis elemental da: C,59.28%; H,3.55%; N,16,85% y Cl,14.53%. Estos datos cierran adecuadamen-

te para una fórmula mínima, $C_{12}H_8ClN_3O$.

El espectro de resonancia magnética nuclear hecho en deuterocloroformo tiene absorción sólo en la zona aromática, δ7.1-8.3.

El espectro ultravioleta presenta un máximo en 299 mμ (logε : 4.09) otro a 317 mμ (logε : 4.00) y una inflexión en 340 mμ (logε : 3.7) y resulta ser idéntico al del 5-cloro-2-fenil-N-óxido de benzotriazol descripto por Mangini y colaboradores (110) y anteriormente obtenido por Willgerodt y Ferko (156) al tratar el 5-cloro-2-nitro-hidrazobenceno con agua o con ácido acético.

Si se tiene en cuenta que el medio de reacción es parcialmente reductor es explicable que se obtenga también el mismo producto a partir del 5-cloro-2-nitro-azobenceno.

Tabla V

R-nitro-difenilsulfuros

Difenilsulfuros	P.f.	Solvente de recristalización	Análisis Calculado	Hallado
4-nitro-difenilsulfuro(153)	55° (55°)	éter de petróleo p.e.60-70°	-	-
3-metil-4-nitro difenilsulfuro(113)	72° (68-69°)	metanol		
3-amino-4-nitro-difenilsulfuro	118°	metanol	C,58.52%; H,4.09% N,11.37%; S,13.02%	C,58.72%; H,4.25% N,11.57%; S,12.79%
3-metoxi-4-nitro difenilsulfuro	100.5°	metanol+benceno (6:1)	C,59.75%; H,4.24% N,5.37%; S,12.27%	C,59.80%; H,4.20% N,5.38%; S.10.94%

Difenilsulfuros	p.f.	Solvente de recristalización	Análisis Calculado	Hallado
5-trifluormetil-4-nitro-difenilsulfuro	68°	metanol	C,52.17%; H,2.69% N,4.68%; S.10.72%	C,52.48%; H,2.60% N,4.40%; S,10.94%
5-trifluormetil-2-nitro-difenilsulfuro	83-84°	metanol	C,52.17%; H,2.69% N,4.68%; S,10.72%	C,52.22%; H,2.97% N,4.56%; S,10.80%
3-carboxi-4-nitro-difenilsulfuro	130.5°	benceno	C,56.72%; H,3.30% N,5.09%; S,11.75%	C,56.89%; H,3.37% N,4.91%; S,11.35%
3-carbometoxi-4-nitro-difenilsulfuro	-	purificado por destilación molecular a 120°C a 1 mmHg	C,58.12%; H,3,85% N,4.84%;	C,58,39%; H,3.76% N,5.01%

Difenilsulfuros	p.f.	Solvente de recristalización	Análisis Calculado	Hallado
5-fenetoxi-2-nitro-difenilsulfuro	152-153°	benceno:metanol (7:3)	C,61.07%; H,4.76% N,5.09%; S,11.65%	C,61,24%; H,4.70% N,5.39%; S,11.43%
3-fenetoxi-4-nitro-difenilsulfuro	81-82°	metanol	C,61.07%; H,4.76% N,5.09%; S,11.65%	C,61.34%; H,4.82% N,4.94%; S,11.46%

MEDICIONES CINETICAS

Se midieron las velocidades de reacción de diversos 3-R-4-nitro-clorobencenos y 5-R-2-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol anhidro a tres o más temperaturas.

La reacción puede esquematizarse según:

$$R\text{-}NO_2\text{-}C_6H_3\text{-}Cl + C_6H_5S^- \xrightarrow[CH_3OH]{} R\text{-}NO_2\text{-}C_6H_3\text{-}S\text{-}C_6H_5 + Cl^-$$

es decir que se trata de la sustitución del átomo de cloro por el nucleófilo tiofenóxido.

El tiofenato de sodio se prepara "in situ" en el momento de hacer la medición cinética, agregando a una cantidad pesada de tiofenol de 3 a 5% en exceso de la necesaria, disuelta en metanol, una cantidad medida exactamente de solución valorada de metilato de sodio en metanol necesaria para neutralizar el 95-97% de tiofenol total presente.

En este medio existe el siguiente equilibrio:

$$PhSH + CH_3O^- \rightleftharpoons PhS^- + CH_3OH$$

para el cual

$$K = \frac{[PhS^-]}{[PhSH]\,[CH_3O^-]} = 1.26 \times 10^5\ l.mol^{-1}$$

K se calcula a partir de las constantes de autoprotólisis del metanol (66) y de disociación del tiofenol en metanol (78), pKa (PhSH) = 11.6 y pK_{CH_3OH} = 16.7 .

Del valor de la constante de equilibrio calculada y teniendo en cuenta que un 5% de exceso de tiofenol significa $[PhSH]$ = 0.01M, resulta $[PhS^-]$ / $[CH_3O^-]$ = 1.26×10^3; de lo cual se deduce que a los efectos de los cálculos es correcto suponer que todo el metilato de sodio transforma estequiométricamente al tiofenol en tiofenato de sodio.

Se usaron dos métodos para medir las velocidades de reacción; la técnica de tubos cerrados y la técnica de matraces.

Técnica de tubos cerrados.-

En un matraz aforado de 100 ml se preparó una solución de concentración exactamente conocida de tiofenato de sodio aproximadamente 0.2 y de cloro-nitroarilo aproximadamente 0.1, de manera de tener una relación de nucleófilo a sustrato de 2:1; de ese matraz se tomaron nuevo alícuotas de 10 ml, exactamente medidos, que se descargaron en otros tantos tubos de vidrio Pyrex que se cerraron a la llama y se pusieron en un termostato, regulado a la temperatura deseada.

Cuando el contenido de los tubos llegó a la temperatura de la experiencia se extrajeron dos de ellos y se enfriaron para congelar el avance de la reacción. Estos dieron la medida coincidente, dentro del 1%, del grado de avance de la reacción a "tiempo cero". Los restantes tubos fueron sacados del termostato a distintos tiempos y posteriormente también analizados. A tal efecto se pasó cuantitativamente su contenido a un erlenmeyer conteniendo 25 ml de ácido clorhídrico valorado, aproximadamente 0.1N, y 20 ml de benceno. Luego se tituló el exceso de ácido por retorno con hidróxido de sodio valorado, aproximadamente 0.1N, hasta viraje del indicador mixto, compuesto por una solución alcohólica 0.1% en rojo de metilo y 0.3% en verde de bromocresol, con el que se obtuvieron datos de mayor precisión que con el descripto por Kolthoff y Sandell (94) y cuyo viraje se produce a pH 5.

La constante de velocidad específica se calculó tomando como base la expresión

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)(b-x)$$

que integrada resulta

$$k_2 = \frac{2.303}{t(b-a)} \log \frac{a(b-x)}{b(a-x)}$$

donde b y a son las concentraciones iniciales de tiofenato de

sodio y halogenuro de arilo respectivamente (t = 0) y x es la concentración del producto de la reacción al tiempo t.

Técnica de matraces.-

Es una ligera variación de la anterior usada para reacciones más rápidas, que por lo tanto se hacen a menor temperatura; no es adecuada para experiencias por encima de 35°C si se usa metanol como solvente. Consiste en introducir en el termostato el matraz aforado de 100 ml y pipetear del mismo a distintos tiempos, alícuotas de 10 ml que también son volcadas en 25 ml de ácido clorhídrico valorado, de concentración aproximadamente 0.1N, y 20 ml de benceno. El exceso de ácido se titula como en el caso anterior, con hidróxido de sodio 0.1N.

Para las mediciones hechas con el 3-cloro-4-nitrotrifluormetilbenceno, del cual se disponía de pequeña cantidad, se empleo la técnica de matraz modificada; la solución a medir fué de 25 ml y las alícuotas de 2 ml se descargaron en 5 ml de ácido clorhídrico 0,11N y 20 ml de benceno; para la titulación por retorno se utilizó hidróxido de sodio 0.06N.

Como ejemplo ilustrativos de los dos métodos empleados se dan a continuación los resultados de las siguientes experiencias:

Técnica de tubos cerrados.- Reacción de 2-nitro-5-clorotolueno con tiofenato de sodio en metanol a 60°C; a = 0.0905 M; b = 0.1887 M

tiempo (seg)	x (mol/l)
0	0.0000
7530	0.0248
12600	0.0362
16200	0.0428
21600	0.0511
21600	0.0508
25200	0.0558
25200	0.0555

$$k_2 = (24.2 \pm 0.2) 10^{-5} \text{ l.mol}^{-1}.\text{seg}^{-1}.$$

Técnica de matraz.- Reacción de 2-nitro-5-cloro-trifluormetilbenceno con tiofenato de sodio en metanol a 10°C; a = 0.0866 M; b = 0.1845 M

tiempo (seg)	x (mol/l)
0	0.0000
1200	0.0070
2100	0.0112
3030	0.0154
4500	0.0214
7200	0.0314
9040	0.0369
11700	0.0434

$$k_2 = (3.70 \pm 0.04) 10^{-4} \text{ l.mol}^{-1}.\text{seg}^{-1}.$$

RESULTADOS CINETICOS

En las tablas siguientes se recopilan los resultados de las mediciones cinéticas efectuadas durante el presente trabajo.

Velocidades específicas de la reacción de 3-R-4-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol. a es la concentración del sustrato y b la del nucleófilo.

R	t °C	a $l.mol^{-1}$	b $l.mol^{-1}$	$10^4 \times k_2$ $l.mol^{-1}.seg^{-1}$.
H	35.0	0.0962	0.1856	0.706
	44.7	0.0972	0.1773	1.96
	60.3	0.0991	0.1998	8.06
	75.0	0.0875	0.1761	28.2
CH_3	45.0	0.0769	0.1959	0.623
	60.0	0.0905	0.1887	2.42
	75.0	0.0808	0.1734	9.01
OCH_3	35.0	0.1091	0.2036	0.633
	45.0	0.0939	0.2115	1.70
	60.0	0.1000	0.1886	6.15
	75.0	0.0911	0.1969	18.6

R	t °C	a $l.mol^{-1}$	b $l.mol^{-1}$	$10^4 \times k_2$ $l.mol^{-1}.seg^{-1}$.
NH_2	60.0	0.1110	0.2098	2.40
	70.0	0.1053	0.2011	5.93
	75.0	0.1019	0.2008	9.11
	85.0	0.0944	0.2010	16.6
OC_2H_5	45.0	0.1003	0.1961	0.903
	60.0	0.0922	0.1991	3.20
	75.0	0.0971	0.2102	10.23
CO_2CH_3	20.0	0.0935	0.1753	3.64
	35.0	0.0771	0.1814	15.4
	45.0	0.0789	0.1819	35.9
CF_3	10.0	0.0866	0.1845	3.70
	20.0	0.0840	0.1970	9.79
	30.0	0.0719	0.1796	25.9

Velocidades específicas de la reacción de 5-R-2-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol.

R	t °C	a $l.mol^{-1}$	b $l.mol^{-1}$	$10^4 \times k_2$ $l.mol^{-1}.seg^{-1}$
OC_2H_5	45.0	0.0930	0.1899	2.56
	60.0	0.1014	0.1952	8.89
	75.0	0.0848	0.1980	28.7
CF_3	0.5	0.0889	0.2148	2.83
	10.4	0.0861	0.1815	8.44
	20.1	0.0860	0.1952	20.1

CALCULO DE LOS PARAMETROS TERMODINAMICOS DE ACTIVACION

Las fórmulas que permiten calcular los parámetros termodinámicos de activación se derivan de la ecuación de S. Arrhenius que relaciona la velocidad de reacción con la temperatura

$$k = Ae^{-E/RT}$$

y de la ecuación deducida de la teoría absoluta de la velocidad de reacción desarrollada por M. Polanyi y H. Eyring

$$k = \frac{\kappa T}{h} e^{-\Delta F^{\ddagger}/RT}$$

donde κ es la constante de Boltzman, R la constante de los gases ideales, h la constante de Plank y $\Delta F^{\ddagger}$ es la energía libre de activación que se relaciona con la entalpía de activación ($\Delta H^{\ddagger}$) y la entropía de activación ($\Delta S^{\ddagger}$) como en la termodinámica clásica.

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

Tomando logaritmos, la ecuación de Arrhenius toma la forma

$$\log k = \frac{-E}{2.303\ RT} + \log A$$

y entre el logaritmo de la velocidad de reacción y la inversa de la temperatura absoluta hay una relación lineal cuya orde-

nada al origen es log A y cuya pendiente, $\frac{-E}{2.303\ R}$, permite estimar la energía de activación de la reacción multiplicando su valor por-2.303 R.

Reemplazando $\triangle F^{\ddagger}$ en la expresión que da el valor de k , tomando logaritmos y teniendo presente que $E = \triangle H^{\ddagger} - RT$ se tiene

$$2.303 \log k = 2.303 \log \frac{\kappa e}{h} + 2.303 \log T - \frac{E}{RT} + \frac{\triangle S^{\ddagger}}{R}$$

sustituyendo por su valor la constante e y las constantes físicas ($\kappa = 1.3803 \times 10^{16}$ erg / °C mol, $h = 6.6238 \times 10^{27}$ erg. seg. y R = 1.9872 cal / °C mol), la entropía de activación a la temperatura T está dada por la expresión

$$\triangle S_T^{\ddagger} = 4.576 \left(\log k_T - 10753 - \log T \right) + \frac{E}{T}$$

Tabla VI

Velocidades específicas y parámetros termodinámicos de activación de las reacciones de 5-R-2-nitro- y 3-R-4-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol

R	$k_{35°C}$ $l.mol^{-1}.seg^{-1}$	$\Delta H^{\neq}$ $Kcal.mol^{-1}$	$-\Delta S^{\neq}$ u.e.	$\Delta F^{\neq}$ $Kcal.mol^{-1}$	k_R/k_H	$\frac{(k_{5\text{-}R}/k_{H})_{2\text{-}NO_2}}{(k_{3\text{-}R}/k_{H})_{4\text{-}NO_2}}$
$2\text{-}NO_2\text{-}5\text{-}H$	0.242	19.3	17.3	24.6	1.00	1.00
$4\text{-}NO_2\text{-}3\text{-}H$	0.721	19.2	16.1	24.2	1.00	
$2\text{-}NO_2\text{-}5\text{-}NH_2$	0.0578	19.1	20.7	25.5	0.239	0.824
$4\text{-}NO_2\text{-}3\text{-}NH_2$	0.209	19.1	18.1	24.7	0.290	
$2\text{-}NO_2\text{-}5\text{-}CO_2CH_3$	15.8	17.6	14.4	22.0	65.3	3.12
$4\text{-}NO_2\text{-}3\text{-}CO_2CH_3$	15.1	16.4	18.3	22.0	20.9	

R	$k_{35°C}$ $l.mol^{-1}.sec^{-1}$	$\Delta H^{\neq}$ $Kcal.mol^{-1}$	$-\Delta S^{\neq}$ u.e.	$\Delta F^{\neq}$ $Kcal.mol^{-1}$	k_R / k_H	$\frac{(k_R/k_H)}{(k_R/k_H)}$ 2-NO$_2$ / 4-NO$_2$
2-NO$_2$-5-CH$_3$	0.258	19.3	17.2	24.6	1.07	3.70
4-NO$_2$-3-CH$_3$	0.209	19.4	17.3	24.6	0.290	
2-NO$_2$-5-CF$_3$	74.1	15.1	19.4	21.1	306	5.62
4-NO$_2$-3-CF$_3$	39.2	15.9	18.1	21.5	54.4	
2-NO$_2$-5-OCH$_3$	1.39	17.2	20.5	23.5	5.74	5.98
4-NO$_2$-3-OCH$_3$	0.692	17.2	21.9	23.9	0.960	
2-NO$_2$-5-OC$_2$H$_5$	0.984	17.4	20.4	23.7	4.07	8.39
4-NO$_2$-3-OC$_2$H$_5$	0.350	17.5	22.3	24.4	0.485	

ANALISIS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Al introducir en la estructura del p-cloro-nitrobenceno un sustituyente en posición orto al grupo nitro y, en consecuencia, meta al centro de reacción, es de esperar que a los efectos estéricos secundarios debidos a una acción de volumen sobre el grupo nitro activante, se superpongan las influencias polares del sustituyente desde la posición meta al punto de sustitución.

Estas influencias polares se pueden apreciar en la tabla VI. La columna de velocidades relativas k_R / k_H registra un rango de 186 unidades de velocidad relativa que va desde 0.290 para el sustituyente m-amino hasta 54.4 para el m-trifluormetilo.

Para poder efectuar una apreciación semicuantita-

tiva de los efectos estéricos secundarios de los R-sustituyentes en la sustitución nucleofílica con tiofenato de sodio en metanol de 3-R-4-nitro-clorobencenos, es necesario tener como referencia algún parámetro que mida la influencia estrictamente polar desde meta de los sustituyentes, a fin de descontarla de su efecto total desde esa posición (estérico secundario + polar).

Los datos cinéticos de la reacción de sustitución nucleofílica de los 5-R-2-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol, en la cual el 5-R-sustituyente ejerce exclusivamente sus efectos polares desde la posición meta al punto de reacción son por consiguiente útiles al fin expresado. Los mismos han sido dados por Castro (43) (R: H, NH_2, CO_2CH_3, y OCH_3). En el presente trabajo se los ha completado para los sustituyentes CF_3 y OC_2H_5.

Debe tenerse presente, sin embargo, que la relación de velocidades ($k_{5\text{-R-2NC}_2} / k_{3\text{-R-4-NO}_2}$) no es suficiente ya que, en una de ellas, el grupo nitro activa la reacción desde la posición orto y en la otra lo hace desde la posición para. Por consiguiente es necesario asignar el efecto estérico secundario de R no a dicho cociente sino al de velocidades relativas, para eliminar la influencia sobre la cinética del cam-

bio de posición del nitrogrupo en ambos conjuntos de reacciones.

El parámetro

$$\frac{\left(k_{2\text{-}NO_2} / k_{4\text{-}NO_2} \right)_R}{\left(k_{2\text{-}NO_2} / k_{4\text{-}NO_2} \right)_H}$$

mide en consecuencia el efecto estérico secundario que también puede expresarse por el triple cociente de las velocidades específicas.

$$I.E = \frac{\left(k_R / k_H \right)_{2\text{-}NO_2}}{\left(k_R / k_H \right)_{4\text{-}NO_2}}$$

En estas expresiones $k_{R\text{-}2\text{-}NO_2}$ es la velocidad específica de la reacción con tiofenato de sodio en metanol de los 5-R-2-nitro-clorobencenos y $k_{R\text{-}4\text{-}NO_2}$ la de los 3-R-4-nitro-clorobencenos.

Este parámetro define el INDICE ESTERICO y su valor es uno en el caso de no producirse una influencia estérica del sustituyente (R=H).

El índice estérico es tanto mayor cuanto mayor es

el impedimento estérico de la resonancia del grupo nitro activante, debido al grupo R en posición orto con respecto a él. Sus valores para la reacción en estudio también están incluídos en la última columna de la tabla VI y varían para los sustituyentes elegidos aproximadamente desde uno hasta ocho (en el caso del grupo etoxilo).

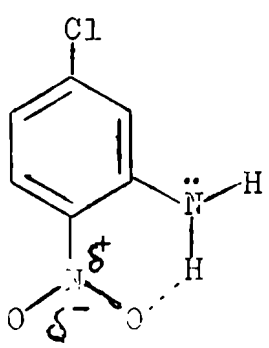
El grupo amino aparentemente no tiene un efecto de inhibición estérica de la resonancia sino por el contrario un efecto promotor de la misma.

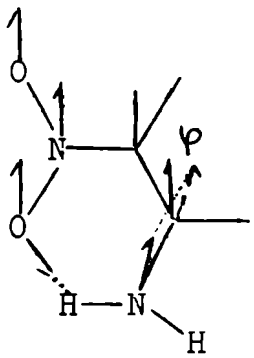
En la bibliografía existen ejemplos acerca de la nulidad del efecto volumétrico del grupo amino (63) (150) (39).

El hecho de que en el presente caso se obtenga un índice estérico menor que uno, 0.824, sugiere que el grupo nitro es más coplanar con el núcleo bencénico en la 2-nitro-5-cloroanilina que en el p-cloro-nitrobenceno probablemente por estar "forzado" a permanecer en él por algún efecto estructural; por ejemplo un puente hidrógeno entre el grupo amino y el grupo nitro.

El plano formado por las uniones C_{Ar}-N-H sería también coplanar con el grupo nitro, lo cual haría que el par electrónico no compartido del nitrógeno amínico no quede en la

posición más adecuada para interaccionar con la nube pi del núcleo bencénico (paralelo al orbital p del carbono aromático unido a él) sino que esté parcialmente inhibida su posibilidad de conjugación debido al ángulo φ de giro para poder formar el puente hidrógeno.





La suma de estos efectos, promoción de la conjugación del grupo nitro e inhibición de la resonancia del grupo amino, determinan la mayor velocidad relativa del 3-amino-4-nitro-clorobenceno en comparación con la de 5-amino-2-nitro-clorobenceno

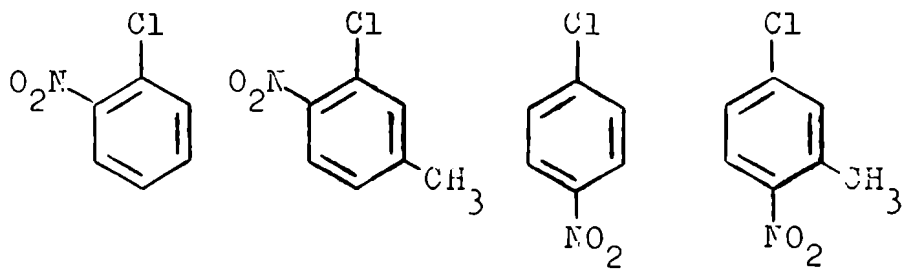
$(k_{5-NH_2}/k_{5-H})_{2-NO_2} = 0.239$ y $(k_{3-NH_2}/k_{3-H})_{4-NO_2} = 0.290.$

El grupo metilo introducido en la estructura del p-cloro-nitrobenceno en posición orto al grupo activante disminuye 3.45 veces la velocidad de reacción ($(k_{3-CH_3}/k_{3-H})_{4-NO_2} =$

0.290); este valor comparado con la velocidad relativa del 3-cloro-4-nitrotolueno al o-cloro-nitrobenceno, (k_{5-CH_3} / k_{5-H}) $_{2-NO_2}$ = 1.07 , corresponde a un índice estérico a 35°C de 3.70 .

Si se compara mediante los datos existentes en la bibliografía (42) reunidos en el cuadro 4, los valores del efecto estérico secundario del metilo para los mismos sustratos en sus reacciones con metilato de sodio, en metanol a 90 °C, se puede observar que ambos índices estéricos coinciden satisfactoriamente.

Cuadro 4



$10^4 \times k_{90°C}$ l.mol^{-1}.seg^{-1}	1.50	1.20	5.2	1.3
(k_{CH_3}/k_H)	0.80		0.25	
(I.E.) $_{CH_3O^-}$		3.2	METILATO-METANOL	
$10^4 \times k_{90°C}$ ⊛ l.mol^{-1}.seg^{-1}	32	32.7	89	28.5
(k_{CH_3}/k_H)	1.03		0.32	
(I.E.) $_{C_6H_5S^-}$		3.2	TIOFENATO-METANOL	

(*) Calculados aplicando la ecuacion de Arrhenius; puede observarse que el valor del índice estérico secundario del grupo metilo baja con el aumento de la temperatura; es 3.70 a 35°C y 3.2 a 90°C.

De la igualdad de ambos efectos estéricos secundarios se deduce que la susceptibilidad a los cambios de conjugación del grupo nitro con el centro de reacción para la sustitución con metilato y con tiofenato de sodio es similar, por lo menos para este tipo de sustratos. En esta conclusión está implícito que no hay ninguna diferencia fundamental en el mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática con estos reactivos aniónicos.

Construyendo un modelo de Stuart de la molécula del 3-carbometoxi-4-nitro-clorobenceno se observa que el grupo carbometoxilo ejerce un efecto de volumen sobre el grupo nitro en posición orto relativamente grande al rotar sobre la unión $C_{Ar}-CO_2CH_3$ o permanecer coplanar con el núcleo bencénico. Este efecto es mayor que el ejercido por un grupo o-metilo.

Sin embargo se observa que el índice estérico del grupo carbometoxilo es relativamente pequeño en comparación con el resto de los índices estéricos obtenidos y con excepción del correspondiente al amino grupo, resulta ser el me-

nor de todos.

Se puede interpretar el bajo efecto estérico secundario del carbometoxilo ($I.E._{CO_2CH_3} = 3.12$) en base a que este grupo sale principalmente del plano de máxima conjugación, en vez de hacerlo el nitro grupo.

Esta situación tendría por efecto hacer que el grupo carbometoxilo actúe principalmente por su efecto inductivo sobre el átomo de carbono, centro de reacción, al quedar prácticamente impedida, o por lo menos sustancialmente disminuídas, las posibilidades de resonancia del sustituyente con el núcleo bencénico.

La salida del plano del grupo carbometoxilo en el 2-nitro-5-cloro-benzoato de metilo sería similar a la ya observada por Porto(131)en la reacción del 2-carbometoxi-6-nitroclorobenceno con tiofenato de sodio en metanol. La velocidad específica de esta reacción a 35°C es 1.94×10^{-4} $l.mol^{-1}.seg^{-1}$, casi igual a la del 5-carbometoxi-2-nitro-clorobenceno ($k_{35°C} = 1.84 \times 10^{-4}$ $l.mol^{-1}.seg^{-1}$) y diferente por un orden de cinco de la del 4-carbometoxi-2-nitro-clorobenceno ($k_{35°C} = 8.63 \times 10^{-4}$ $l.mol^{-1}.seg^{-1}$) reaccionando todos en las mismas condiciones.

Puede inferirse a partir de los resultados anterio-

res que el efecto del grupo 6-carbometoxilo en esta reacción es esencialmente inductivo, como lo es el del sustituyente 5-carbometoxilo al actuar desde la posición meta; en cambio el efecto polar del 4-carbometoxilo tiene una componente mesomérica además de la inductiva.

La inhibición de la resonancia del grupo 6-carbometoxilo está asociado con la presencia del átomo de cloro en la posición orto que interfiere su coplanaridad y hace mínima su interacción mesomérica.

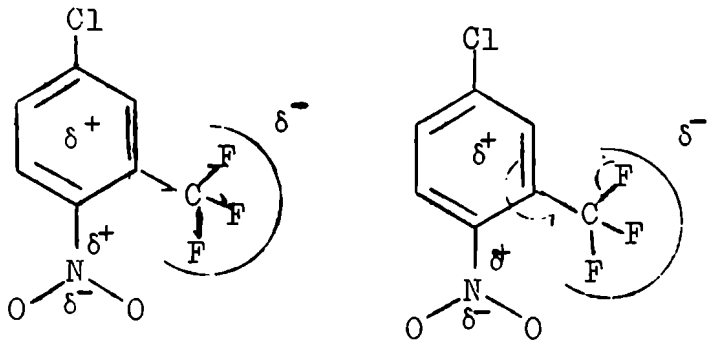
En un modelo del 3-trifluormetil-4-nitro-clorobenceno se observa que el efecto volumétrico del grupo trifluormetilo sobre el o-nitrogrupo tendría que ser relativamente pequeño, del orden del metilo y menor que el del carbometoxilo, pero el índice estérico para el mismo resulta ser significativamente mayor ($I.E._{CF_3} = 5.62$).

El grupo trifluormetilo actúa desde la posición meta al centro de reacción por una superposición de efectos polares inductivo e hiperconjugativo (146) que se traducen en un fuerte efecto activante; el mayor encontrado en el presente trabajo. En la serie de referencia, la de las reacciones de 5-R-2-nitro-clorobencenos, la velocidad relativa (k_{CF_3} / k_H) a 35°C es 306 y en la serie objeto del presente estudio, la de

3-R-4-nitro-clorobencenos, es $(k_{CF_3} / k_H)_{35°C} = 54.4$ señalando la influencia de un efecto estérico secundario.

Dadas las electronegatividades del carbono y del flúor las uniones C-F en el grupo trifluormetilo son muy polares, acumulándose en el átomo de flúor la mayor densidad de carga negativa. Se crearía así una carga fraccionaria positiva sobre el átomo de carbono del sustituyente que se transmite al centro de reacción por efecto inductivo y superpuesta a esta transmisión electrónica opera el efecto de hiperconjugación aniónica.

Ambos efectos generan en la periferia del grupo trifluormetilo una carga negativa considerable que actúa por un efecto de campo sobre el nitrogrupo vecino haciendo que, por repulsión electrostática con la carga fraccionaria negativa existente sobre los átomos de oxígeno del nitrogrupo, éste se separe de la posición coplanar. Se inhibe así parcialmente su conjugación con el centro de reacción; en un grado mayor del debido a un simple efecto de volumen del grupo trifluormetilo que, como ya se señaló, debería ser pequeño.



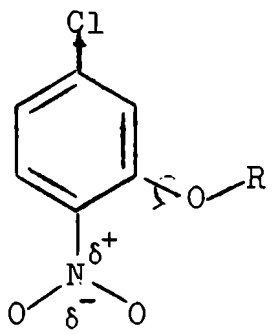
Los sustituyentes que presentan un efecto estérico secundario mayor, dentro de los estudiados en el presente trabajo, son los alcoxilos: el del metoxilo, 5.98, resulta ser del mismo orden que el del trifluormetilo y el del etoxilo es mayor aún, 8.39.

En general no se les atribuye a estos grupos influencias estéricas muy significativas; Farthing y Nam (231) consideran que sus efectos son menores que los del grupo metilo.

En la reacción estudiada parecen tener, por el contrario, un efecto estérico exaltado, el cual podría asociarse con la libre rotación alrededor de la unión C_{Ar}-OR ; incluso en el complejo intermedio.

Su acción sobre el o-nitrogrupo sería así mayor que

si permaneciera en la posición de conjugación estéricamente más favorable, como se indica en el esquema siguiente, en el que el orbital p no apareado del átomo de oxígeno está conjugado con el núcleo bencénico.



En cuanto al grupo etoxilo, que tiene un índice estérico mucho mayor que el metoxilo, la mayor longitud de la cadena de átomos de carbono en el sustituyente determinaría el aumento en el factor estérico secundario al interaccionar el sustituyente más con el nitrogrupo activante en posición orto al alcoxilo.

El efecto polar del etoxilo en el 5-etoxi-2nitroclorobenceno medido por $(k_{5-OC_2H_5} / k_{5-H})_{2-NO_2} = 4.07$, en la sustitución nucleofílica con tiofenato de sodio en metanol, fué determinado en el presente trabajo para poder evaluar el efecto estérico secundario de dicho sustituyente. Su valor resulta ser un poco menor que el de su homólogo inferior, el sustituyente metoxilo, $(k_{5-OCH_3} / k_{5-H})_{2-NO_2} = 5.74$. Esta

menor influencia activante del etoxilo respecto del metoxilo está dentro de lo esperado ya que la transmisión inductiva del grupo metilo unido al oxígeno se ve aumentada por el alargamiento de la cadena carbonada. Este hecho es general (76).

CORRELACION ENTRE LOS ESPECTROS DE ABSORCION EN EL ULTRAVIOLETA DE DIFENILSULFUROS AROMATICOS Y LOS EFECTOS ESTERICOS SECUNDARIOS DE LOS SUSTITUYENTES

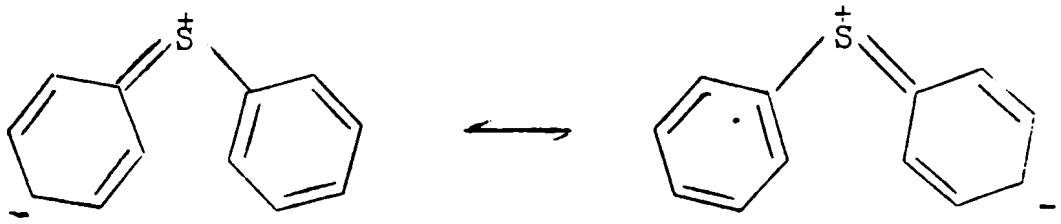
El estudio de los espectros de absorción en el ultravioleta de los difenilsulfuros ha sido motivo de un número importante de trabajos en los últimos años; en especial por parte de químicos italianos.

La literatura al respecto ha sido resumida por Cilento (46) y más específicamente, sobre los nitro-difenilsulfuros, por Altieri (2) y por Castro (43).

El espectro de absorción ultravioleta del difenilsulfuro presenta un máximo de absorción en 250 mμ y una inflexión en 275 mμ

Para la asignación de estas bandas han sido propuestos dos criterios.

Kock (93) atribuye la banda de 275 mμ a una conjugación de los electrones p de no unión del átomo de azufre con los electrones pi del núcleo bencénico y la banda de 250 mμ a una resonancia de carga entre los dos anillos bencénicos que estarían por lo tanto conjugados entre sí por intermedio de los electrones p de no unión del átomo de azufre.



Leandri, Mangini y Passerini (98) asignan en cambio la banda de 250 mμa la excitación del cromóforo "pi^{6}" de un núcleo bencénico y la de 275 mμa una excitación del cromóforo "pi^{8}" formado por los seis electrones pi del fenilo y dos electrones p de no unión del azufre.

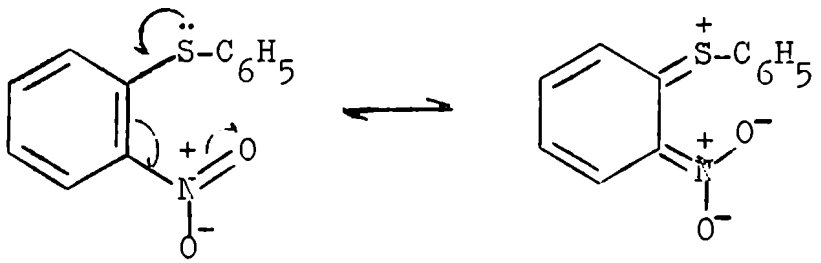
El azufre estaría conjugado intercambiablemente con uno u otro de los dos fenilos, según los estudios de Mangini y Passerini (112).

Este punto de vista es concordante con el hecho experimental de que ambos núcleos bencénicos no son coplanares, como fué demostrado por Toussaint (147) para el p,p'-dibromodifenilsulfuro. En este último compuesto, los planos de ambos fenilos forman un ángulo de 36° y la unión carbono-azufre tiene un 12% de carácter de doble unión.

Al introducir en la estructura del difenilsulfuro un grupo nitro aparece una banda a longitudes de onda mayores de

300 mμ atribuída a la presencia de un cromóforo más extendido y de diez electrones pi; seis del núcleo bencénico, dos de no unión del azufre y dos aportados por el nitrogrupo. En esta asignación coinciden Kock y la escuela italiana (93) (111) (113).

Cuando se introducen sustituyentes variados en el núcleo bencénico no nitrado la banda (pi) $^{10}_{NO_2}$ no se altera en forma significativa pero si, en cambio, las bandas de longitudes de onda menores de 300 mμ. Estos hechos exprimentales son atribuídos a una falta de conjugación entre ambos núcleos bencénicos (111).



En el presente trabajo se determinaron los espectros de absorción en el ultravioleta de R-nitro-difenilsulfuros preparados, en el rango de 220 a 400mμ, empleando un espectrofotómetro Beckman DK-2A. En todos los casos se emplearon soluciones de metanol anhidro y concentraciones 10^{-5}-10^{-4} M.

TABLA VII

EFECTOS ELECTRICOS Y COEFICIENTES DE EXTINCION DE BIFENILOS SUSTITUIDOS

SUSTITUYENTES	$10^{-3} \times \varepsilon$ (λ_{max} >300 mμ)	$\varepsilon_R/\varepsilon_H$	$\frac{(\varepsilon_R/\varepsilon_H)_{4\text{-}NO_2}}{(\varepsilon_R/\varepsilon_H)_{2\text{-}NO_2}}$	φ	I.E.	1/I.E.
4-NO_2-3-H	13.5 (337)	1.00	1.000		1.00	1.00
2-NO_2-5-H	4.37 (367)	1.00				
4-NO_2-3-NH_2	10.68 (337)	0.791	-		0.824	1.213
2-NO_2-5-NH_2	-	-				
4-NO_2-3-CO_2CH_3	10.70 (338)	0.793	0.793	27°	3.12	0.320
2-NO_2-5-CO_2CH_3	4.37 (380)	1.000				

SUBSTITUENTS	$10^{-3} \times \varepsilon$ (λ_{max} >300 mμ)	$\varepsilon_R/\varepsilon_H$	$\frac{(\varepsilon_R/\varepsilon_H)}{(\varepsilon_F/\varepsilon_H)^2}$	φ	I.E.	1/I.E.
4-NO_2-3-CH_3	9.86 (331)	0.73	0.730	51°	5.70	.270
2-NO_2-5-CH_3	4.37 (364)	1.000				
4-NO_2-3-CF_3	3.92 (330)	0.510	0.519	45°	5.62	.178
2-NO_2-5-CF_3	4.47 (336)	1.023				
4-NO_2-3-OCH_3	8.92 (340)	0.331	0.490	43°	5.93	0.167
2-NO_2-5-OCH_3	5.90 (353)	1.350				
4-NO_2-3-OC_2H_5	8.55 (340)	0.333	0.450	48°	8.39	0.119
2-NO_2-5-OC_2H_5	6.14 (352)	1.405				

En la tabla VII se tabulan los coeficientes de extinción moleculares de la banda con $\lambda > 300$ mμ de los espectros de absorción en el ultravioleta de diversos difenilsulfuros.

Como se ha señalado en el capítulo correspondiente a las relaciones entre los espectros de absorción y los efectos estéricos, estos valores son una medida de la conjugación del cromóforo; en este caso el sistema 3-R-4-$\ddot{N}O_2$-C_6H_3-$\ddot{S}$-.

En la serie de compuestos objeto del presente trabajo 4-nitro-3-R-difenilsulfuros, los sustituyentes son grupos electrónicamente complejos por su capacidad de conjugación y de producir así cambios en la longitud de onda del máximo de absorción y en el coeficiente de extinción molecular. Por esta razón es necesario no sólo comparar el efecto de los 3-R-sustituyentes sobre el cambio en el coeficiente de extinción, ε, con respecto al compuesto sin sustituir (R = H), sino también compárar estas variaciones con el cambio en ε producido por el mismo reemplazo en la serie de los 5-R-2-nitro-difenilsulfuros. El principio de este tratamiento es semejante al desarrollado por Wepster (152) y al utilizado con las velocidades específicas de sustitución y permite definir mediante la relación $\frac{(\varepsilon_{3\text{-R}} / \varepsilon_{H})_{4\text{-}NO_2}}{(\varepsilon_{5\text{-R}} / \varepsilon_{H})_{2\text{-}NO_2}}$ un indice estérico espectroscópico y a-

demás estimar los ángulos promedio de rotación fuera del plano del grupo nitro en los 3-R-4-nitro-difenilsulfuros calculados con la relación

$$\cos^2\varphi = \frac{(\varepsilon_{3\text{-R}} / \varepsilon_{H})_{4\text{-NO}_2}}{(\varepsilon_{5\text{-R}} / \varepsilon_{H})_{2\text{-NO}_2}}$$

En la tabla VII se incluyen con fines de comparación los valores del efecto estérico secundario cinético y su inversa: $I.E.^{-1} = (k_R / k_H)_{4\text{-NO}_2} / (k_R / k_H)_{2\text{-NO}_2}$. Como puede observarse esta magnitud guarda la misma relación que la expresión del ángulo de rotación variando en forma correlativa.

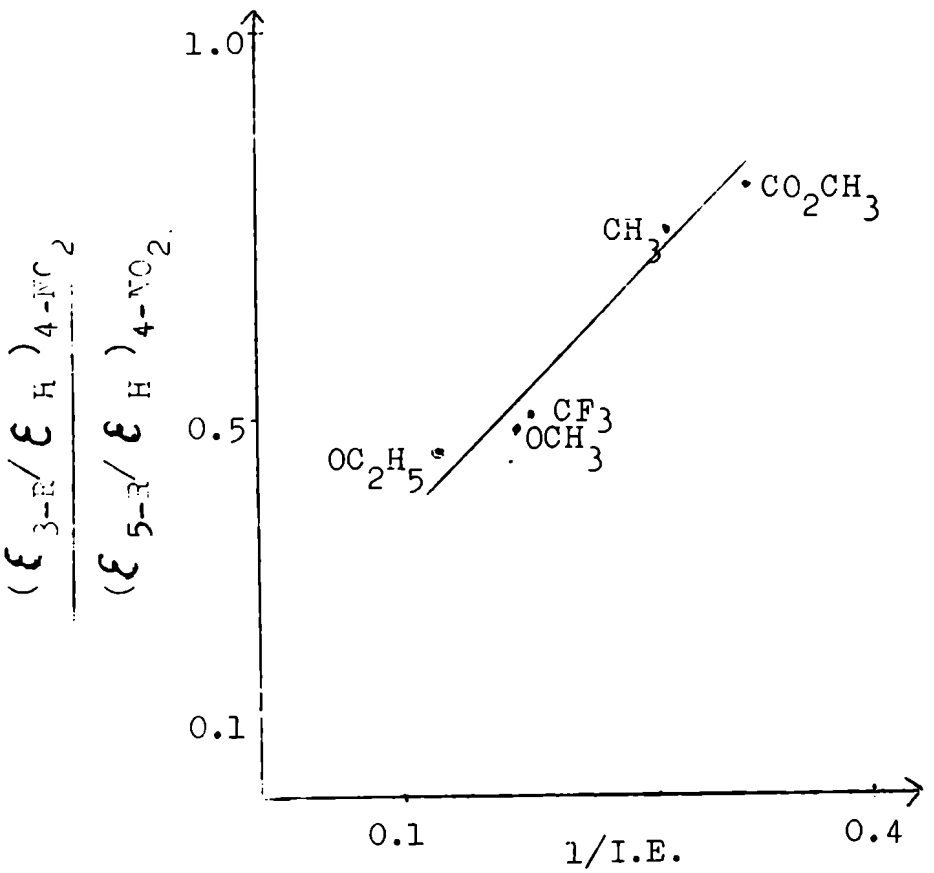
La tabla VII señala la buena correlación entre las influencia volumétricas de los R- sustituyentes sobre la velocidad de reacción y sobre los coeficientes de extinción.

Analizando los valores de los ángulos de deflexión del grupo nitro respecto del núcleo aromático calculados para estos compuestos se concluye que también desde este punto de vista el grupo carbometoxilo tiene menor efecto de volumen sobre el nitrogrupo. Esta conclusión concuerda con la obtenida a partir de los datos cinéticos señalada en el capítulo de interpretación de los resultados cinéticos. Estos dos tipos de evidencia, cinética y espectroscópica, sugieren que el sus-

tituyente carbometoxilo pierde más conjugación con el núcleo bencénico que el nitrogrupo, en el balance entre las contribuciones de ambos grupos a la estabilización del sistema por resonancia.

Gráfico 5

Correlación entre el efecto estérico secundario cinético y espectroscópico de R-sustituyentes en 3-R-4-nitro-clorobencenos y 3-R-4-nitro-difenilsulfuros.



La pendiente de la recta obtenida representando el efecto de volumen del R-sustituyente sobre la absorción ultra-

violeta en función de su efecto sobre la velocidad de reacción es aproximadamente dos como puede observarse en el gráfico 5; o sea que el fenómeno de excitación electrónica es dos veces más sensible a la pérdida de energía de resonancia del grupo nitro que la velocidad de reacción de estos compuestos con tiofenato de sodio en metanol. A conclusión similar llegaron Capon y Chapman (42) en su investigación de los efectos estéricos secundarios de los alquilos en la reacción de los alquil-2,4-dinitro--clorobencenos con piperidina. El presente trabajo al confirmarla, y extenderla a otros sustituyentes distintos de los alquilos, señala la posibilidad de predicción cuantitativa de los efectos estéricos secundarios cinéticos de R-sustituyentes a partir de datos espectroscópicos y viceversa: por lo menos dentro del rango de efectos volumétricos medidos.

Como se discutió en un capítulo anterior la introducción de un sustituyente capaz de conjugarse en posición para a un grupo nitro, como es el caso de los alquil-p-amino-nitrobencenos, produce un decrecimiento sistemático en el valor del ángulo promedio de rotación del grupo nitro respecto del medido en los alquil-nitrobencenos. El aumento de la energía de resonancia facilita la permanencia del grupo nitro en

el plano del núcleo aromático.

De esta manera el cambio del sustituyente p-cloro por el p-tiofenoxilo en los 3-R-4-nitro-clorobencenos, al obtener los 3-R-4-nitro-difenilsulfuros, determina un aumento en la energía de resonancia en la unidad p-X-C_6H_4-NO_2 y en consecuencia en el sistema C_6H_5-S-C_6H_4-p-NO_2 los ángulos promedio de rotación del grupo nitro son algo menores que en los p-cloro-nitrobencenos. De manera que en los sustratos clorados de las reacciones objeto del presente trabajo, la conjugación entre el nitrogrupo activante y el centro de reacción será menor que la calculada a partir de los datos obtenidos para los difenilsulfuros.

Dado que el sistema p-nitro-tiofenoxilo tiene una mayor energía de resonancia que el p-nitro-clorofenilo es de esperar que el cromóforo de este último sea más sensible, que el del primero, a los efectos de volumen de un orto-sustituyente al grupo nitro.

Es decir que si se representara el índice estérico espectroscópico, $(\varepsilon_R/\varepsilon_H)_{4\text{-}NO_2} / (\varepsilon_R/\varepsilon_H)_{2\text{-}NO_2}$, de los 3-R-4-nitro-clorobencenos y 5-R-2-nitro-clorobencenos en función de $(\text{I.E.})^{-1}$, $(k_R/k_H)_{4\text{-}NO_2} / (k_R/k_H)_{2\text{-}NO_2}$, la recta debería tener una pendiente mayor que la encontrada

para los p-nitro-difenilsulfuros correspondientes.

La correlación entre los índices estéricos cinéticos obtenidos y los índices estéricos espectroscópicos de los R-cloro-nitrobencenos hubiera sido una representación más correcta, ya que con dichos sustratos se midieron las velocidades de reacción. Este control no es posible con los compuestos y reacciones estudiadas porque en la serie de los 5-R-2-nitroclorobencenos, para algunos sustituyentes, no aparece la banda que se asocia al cromóforo o-cloro-nitrofenilo. Este caso se presenta en la 3-cloro-4-nitroanilina, el 3-cloro-4-nitroanisol y el 3-cloro-4-nitro-fenetol; por lo tanto no es posible hacer una comparación entre los coeficientes de extinción molecular de los sustratos de la serie citada, porque se compararían efectos de excitación electrónica de distinto tipo, asociados a cromóforos distintos.

Por ello sólo es factible la correlación entre los índices estéricos cinéticos medidos y los espectroscópicos de los productos de la reacción (R-nitro-difenilsulfuros) en los cuales la banda K está asociada con el mismo efecto: la conjugación $p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4\text{-}S\text{-}$.

RESUMEN

En el presente trabajo se han sintetizado siete 3-R-4-nitro-clorobencenos, con R = CH_3, CF_3, CO_2CH_3, OCH_3, NH_2 OC_2H_5, y $N_2C_6H_5$, y dos 5-R-2-nitro-clorobencenos con R = OC_2H_5 y CF_3 .

Al efecto se prepararon diversos intermediarios empleándose en general, métodos de síntesis descriptos en la literatura en los cuales se introdujeron modificaciones convenientes para obtener mayor rendimiento y/o pureza.

Se han medido las velocidades de reacción de sustitución del átomo de cloro con tiofenato de sodio en metanol anhidro, de los compuestos mencionados y del p-nitro-clorobenceno.

Las mediciones cinéticas se han realizado a tres o cuatro temperaturas y con ellas se han calculado los parámetros termodinámicos de activación: energía, entropía, entalpía y energía libre.

A partir de los datos experimentales se observó, una vez más, la alta reactividad nucleofílica del ión tiofenato y el fuerte efecto polar del sustituyente m-trifluormetilo, tanto en la serie de los 3-R-4-nitro-clorobencenos como en la

de los 5-R-2-nitro-clorobencenos.

Se han determinados los efectos estéricos secundarios de los sustituyentes citados en la reacción de 3-R-4-nitro-clorobencenos con tiofenato de sodio en metanol. Es decir, su efecto de volumen sobre el grupo activante de la reacción.

Dada la distinta influencia polar de los sustituyentes estudiados, (CH_3, CF_3, NH_2, CO_2Me, OCH_3 y OC_2H_5), la medición del efecto estérico secundario de los mismos se realizó comparando las velocidades relativas de la serie de 3-R-4-nitro-clorobencenos con las de la serie de 5-R-2-nitro-clorobencenos.

Se calcularon los índices estéricos secundarios de los sustituyentes R definidos por la expresión

$$\frac{(k_{5-R} / k_{5-H})_{2-NO_2}}{(k_{3-R} / k_{3-H})_{4-NO_2}}$$

El valor obtenido para el índice del grupo metilo en la reacción es concordante con el esperado a partir de los datos existentes en la literatura para otras reacciones.

El carbometoxilo tiene un efecto estérico secundario menor del que sería de esperar en base a su volumen.

La competencia estérica por la coplanaridad con el núcleo bencénico, entre el grupo carbometoxilo y el nitro gru-

po en posición orto con respecto a él, sería el factor que al sacar al carbometoxilo del plano del anillo, con preferencia al nitrogrupo, determinaría la alta reactividad observada.

El grupo amino no sólo no ejerce un efecto estérico de inhibición de la resonancia del grupo nitro, sino que resulta ser un promotor de la misma ya que se observa un índice estérico menor que la unidad.

El grupo trifluormetilo tiene un efecto estérico más alto del esperado por su volumen; una repulsión electrostática importante entre los átomos de flúor y los de oxígeno del o-nitrogrupo vecino explicaría el índice estérico observado.

Los alcóxilos son, entre los sustituyentes estudiados, los que tienen mayor efecto estérico secundario. Esta observación está posiblemente asociada a la libre rotación del grupo alrededor de la unión $C_{Ar} - OR$, tanto en el estado inicial como en el de transición y resulta novedosa ya que en general se considera a estos grupos como provistos de escasas influencias estéricas en la sustitución nucleofílica aromática.

El 2-nitro-5-cloro-azobenceno no reacciona con tiofenato de sodio en metanol anhidro produciendo la sustitución

del átomo de cloro sino que da por ciclación el N-óxido de 2-fenil-5-cloro-benzotriazol.

En una segunda parte del trabajo se sintetizaron los 3-R-4-nitro-difenilsulfuros y los 5-R-2-nitro-difenilsulfuros correspondientes a los productos de la reacción de sustitución en estudio. Algunos de ellos son compuestos nuevos no descriptos previamente y fueron analizados para confirmar su composición. Son los correspondientes a R = CO_2CH_3, NH_2, CF_3, OCH_3 y OC_2H_5 y los 5-R-2-nitro-difenilsulfuros correspondientes a R = CF_3 y OC_2H_5 .

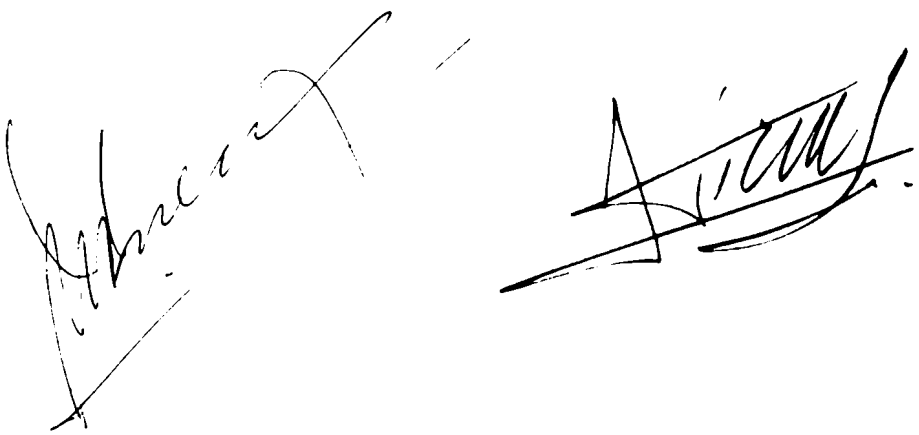
Se determinaron los espectros de absorción ultravioleta de estos sulfuros en metanol anhidro y, a partir de los datos espectroscópicos obtenidos, se estimó el efecto estérico de los mismos sustituyentes sobre la absorción del cromóforo $-S-C_6H_4-p-NO_2$. De acuerdo a lo esperado los coeficientes de extinción moleculares son menores para compuestos con sustituyentes de un mayor efecto volumétrico, lo cual es atribuíble a una pérdida de conjugación entre el grupo nitro y el resto del cromóforo.

Se ha observado la existencia de una buena correlación entre el efecto estérico secundario medido cinéticamente y el efecto estérico sobre la absorción en el ultra-

violeta.

Además se ha establecido que el efecto de excitación electrónica es más sensible a los efectos estéricos secundarios de los sustituyentes que las mediciones de velocidad de reacción.

Se han calculado a partir de los coeficientes de extinción medidos en el ultravioleta, los ángulos promedio de rotación fuera del plano del grupo nitro en los 3-R-4-nitro-difenilsulfuros; los valores encontrados son consistentes con las observaciones experimentales.



BIBLIOGRAFIA

(1) J.D. Ainscough y E. F. Caldin, J. Chem. Soc., 1956, 2658.

(2) L. Altieri, Tesis, Universidad de Buenos Aires (1964).

(3) F.Beilstein y A. Kurbatow, Ann., 182, 94 (1876).

(4) P. van Berk, J. O. M. van Langen, P.E. Verkade y B. M. Wepster, Rec. Trav. Chim., 75, 1137 (1956).

(5) E. Berliner, M.J. Quinn y P. J. Edgerton, J. Am. Chem. Soc., 72, 5305 (1950)

(6) E. Berliner y L. Monack, J. Am. Chem. Soc., 74, 1574 (1952).

(7) C. W. L. Bevan, J. Chem. Soc., 1951, 2340.

(8) C. W. L. Bevan, J. Chem. Soc., 1953, 655.

(9) C. W. L. Bevan y G. C. Bye, J. Chem. Soc., 1954, 3091.

(10) C. W. L. Bevan, T. O. Fayiga y J. Hirst, J. Chem. Soc., 1956, 4284.

(11) C. W. L. Bevan y J. Hirst, J. Chem. Soc., 1956, 254.

(12) C. W. L. Bevan, E. D. Hughes y C. K. Ingold, Nature, 171, 301 (1953).

(13) R. R. Bishop, E. A. S. Cavell y N. B. Chapman, J. Chem. Soc., 1952, 437.

(14) J. J. Blanksma, Rec. Trav. Chim., 21, 321 (1902).

(15) J.J.Blanksma y H.H.Schrenemakers, Rec.Trav.Chim.,52, 428 (1933).

(16) B. A. Bolto, J. Miller y V. Williams, J. Chem Soc., 1955, 2926.

(17) O. L. Brady y W. H. Cropper, J. Chem. Soc., 1950, 507.

(18) K. Brand y H. Zöller, Ber., 40, 3334 (1907).

(19) E. A. Braude, Experientia, 11, 457 (1955).

(20) E. A. Braude y F. Sondheimer, J. Chem. Soc., 1955, 3754 y 3773.

(21) E. A. Braude, F. Sondheimer y W. F. Forbes, Nature, 173, 117 (1954).

(22) E. A. Braude y E. S. Waight, "Progress in Stereochemistry" Vol. 1, Ed. W. Klyne, Butterworths, London, (1954).

(23) J. A. Brieux y V. Deulofeu, Anales Asoc. Quim. Argentina, 39, 189 (1951)

(24) K. R. Brower y E. D. Amstutz, J. Org. Chem., 18,1075(1953)

(25) J. F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., 79,5969 (1957).

(26) J. F. Bunnett, Quart. Revs., 12, 1 (1958).

(27) J. F. Bunnett, J. Chem. Ed., 38, 278 (1961).

(28) J. F. Bunnett y G. T. Davies, J. Am. Chem. Soc., 76, 3011 (1954)

(29) J.F.Bunnett, F. Draper, P. R. Ryason, P. Noble, R. G. Tonkyn y R. E. Zahler, J. Am. Chem. Soc., 75, 642 (1953)

(30) J. F. Bunnett, E. W. Garbisch y K. M. Pruitt, J. Am. Chem. Soc., 79, 385 (1957).

(31) J. F. Bunnett y A. Levitt, J. Am. Chem. Soc., 70, 2778 (1948).

(32) J. F. Bunnett y W. D. Merritt, J. Am. Chem. Soc., 79, 5967 (1957).

(33) J. F. Bunnett y R. Morath, J. Am. Chem. Soc., 77, 5051 (1955)

(34) J. F. Bunnett y T. Okamoto, J. Am. Chem. Soc., 77, 5055 (1955).

(35) J. F. Bunnett y J. Randall, J. Am. Chem. Soc., 80, 6020 (1958).

(36) J. F. Bunnett y R. Snipes, J. Am. Chem. Soc., 77, 5422 (1955).

(37) J. F. Bunnett y R. E. Zahler, Chem. Revs., 49, 273 (1951).

(38) C. A. Bunton y V. J. Shiner, J. Am. Chem. Soc., 83, 3207 (1961).

(39) J. Burgers, B. M. Wepster, M. A. Hoefnagel, P. E. Verkade y H. Visser, Rec. Trav. Chim., 77, 491 (1958).

(40) H. Burton y J. Kenner, J. Chem. Soc., 1921, 1047.

(41) R. V. Caneda, Tesis, Universidad de Buenos Aires, (1965)

(42) B. Capon y N. B. Chapman, J. Chem. Soc., 1957, 600.

(43) A. J. Castro, Tesis, Universidad de Buenos Aires, (1964).

(44) N. B. Chapman y J. Levy, J. Chem. Soc., 1952, 1673.

(45) N. B. Chapman, R. E. Parker y P. Soanes, J. Chem. Soc., 1954, 2109.

(46) G. Cilento, Chem. Revs., 60, 147 (1960).

(47) C. Clemm, J. prakt. Chem., 1, 145 (1870).

(48) J. B. Cohen y H. D. Dakin, J. Chem. Soc., 1903, 333.

(49) K. A. Cooper y E. D. Hughes, J. Chem. Soc., 1937, 1183.

(50) J. Cortier, P. J. C. Fierens, M. Gilon y A. Halleux, Bull. Soc. Chim. Belg., 64, 709 (1955).

(51) T. L. Cottrell, "The Strenghts of Chemical Bond", Butterworths Scientific Publications, London, 1958.

(52) C. A. Coulson, citado por L. L. Ingrahan en "Steric Effects in Organic Chemistry", Ed. M. S. Newman, Wiley and Sons, New York, 1956.

(53) C. A. Coulson y J. Jacobs, J. Chem. Soc., 1949, 1983.

(54) M. L. Crossley, R. H. Kinle y C. Benbrook, J. Am. Chem. Soc., 62, 1400 (1940).

(55) P. B. D. de la Mare, "Progress in Stereochemistry", Vol. 2, Ed. W. Klyne y P. B. D. de la Mare, Academic Press, New York, 1958, pag. 85.

(56) M. J. S. Dewar, J. Am. Chem. Soc., 74, 3345 (1952).

(57) J. O. Edwards y R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc., 84, 16 (1962).

(58) A. C. Farthing y B. Nam, "Steric Effects in Conjugated Sistems", Ed. G. W. Gray, Butterworths Scientific Publications. London, pag. 131.

(59) P. J. Fierens y A. Halleux, Bull. Soc. Chim. Belg., 64, 717 (1955).

(60) M. Porneau, J. Trefouell y A. Wancolle, Bull. Soc. Chim., 47, 743 (1930).

(61) R. Foster, Nature, 176, 746 (1955).

(62) R. Foster y D. L. Hammick, J. Chem. Soc., 1954, 2153.

(63) D. H. Geske, J. L. Ragle, M. A. Banbeneck y A. L. Blanch, J. Am. Chem. Soc., 86, 987 (1964).

(64) V. Gold y C. H. Rochester, J. Chem Soc., 1964, 1687-1735.

(65) W. Greizerstein, R. Bonelli y J. A. Brieux, J. Am. Chem. Soc., 84, 1026 (1962).

(66) L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry". Mc Graw-Hill Co., New York, 1940, pag 256.

(67) G. S. Hammond y M. F. Hawthorne, "Steric Effects in Organic Chemistry", Ed. M. Newman, J. Wiley and Sons, New York, 1956, Cap. 3.

(68) G. S. Hammond y L. R. Parks, J. Am. Chem. Soc., 77, 340 (1955).

(69) M. F. Hawthorne, J. Am. Chem. Soc., 76, 6359 (1954).

(70) M. F. Hawthorne y D. J. Cram, J. Am. Chem. Soc., 74, 5859 (1952).

(71) E. Heilbronner y R. Gerdil, Helv. Chim. Acta, 39, 1996 (1956)

(72) R. L. Heppolette y J. Miller, J. Am. Chem. Soc., 75, 265 (1953).

(73) R. L. Heppolette y J. Miller, J. Chem. Soc., 1956, 2329.

(74) R. L. Heppolette, J. Miller y V. Wiiliams, J. Chem. Soc., 1955, 2926.

(75) H. der Hertog y C. Jouwersma, Rec. Trav. Chim., 72, 44 (1953).

(76) J. Hine, "Physical Organic Chemistry", Mc Graw-Hill Inc., Tokio, 1962.

(77) H. H. Hodgson y A. Kershaw, J. Chem. Soc., 1929, 2917.

(78) J. Hine y M. Brader, J. Am. Chem. Soc., 75, 3964 (1953).

(79) A. F. Holleman, Rec. Trav. Chim., 19, 199 (1900)

(80) A. F. Holleman y B. R. De Bruyn, Rec. Trav. Chim., 20, 212 (1901).

(81) A. F. Holleman, W. De Mooy y J. der Veel, Rec. Trav. Chim., 35, 1 (1916).

(82) E. D. Hughes, Trans. Faraday Soc., 37, 603 (1941).

(83) E. D. Hughes y C. K. Ingold, Trans. Faraday Soc., 37, 657 (1941).

(84) R. Huisgen y J. Sauer, Angew. Chem., 72, 91 (1960).

(85) J. Hutchison y R. J. L. Martin, Austral. J. Chem., 18, 699 (1965).

(86) K. Ibbotson y J. Kenner, J. Chem. Soc., 1923, 1260.

(87) L.L. Ingraham, "Steric Effects in Organic Chemistry", Ed. M. S. Newman, J. Wiley and Sons, New York, 1956.

(88) C. L. Jackson y C. Earle, Amer. Chem. J., 29, 89 (1903).

(89) C. L. Jackson y P. Gazzolo, Amer. Chem. J., 23, 376 (1900)

(90) R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 69, 2346 (1947).

(91) J. Kenner y M. Parkin, J. Chem. Soc., 1920, 852

(92) L.H. Klemm, H. Ziffer, J. W. Sprage y W. Hodes, J. Org. Chem., 20, 190 (1955).

(93) H. P. Kock, J. Chem. Soc., 1949, 387.

(94) I. M. Kolthoff y E.B.Sandell, "Text-book of Quantitative Inorganic Analysis", The Macmillan Co., New York, 1943, pag. 451.

(95) W. Körner, Gazz. Chim. Ital., 4, 373, (1874).

(96) C. B. Kremer y A. Benedich, J. Am. Chem. Soc., 61, 2658 (1939).

(97) A. Laubenheimer, Ber., 9, 760 (1876).

(98) G. Leandri, A. Mangini y R. Passerini, Gazz. Chim. Ital., 84, 3 (1954).

(99) G. Leandri y A. Tundo, Ann. Chim., 44, 271 (1954).

(100) G. Leandri y A. Tundo, Ann. Chim., 45, 832 (1955).

(101) E. S. Lewis y M. D. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 82, 5399 (1960).

(102) E. S. Lewis y E. B. Miller, J. Am. Chem. Soc., 75, 429 (1953).

(103) H. Lindeman y A. Pabst, Ann., 462, 24 (1928).

(104) M. Liveris, P. Lutz y J. Miller, J. Am. Chem. Soc., 78, 3375 (1956).

(105) R. W. Long. J. H. Hildebrand y W. E. Morell, J. Am. Chem. Soc., 65, 182 (1943).

(106) H. F. Lorang, Rec. Trav. Chim., 47, 187 (1928).

(107) J. D. Loudon y T. D. Robson, J. Chem. Soc., 1937, 242.

(108) J. D. Loudon y N. Shullman, J. Chem. Soc., 1941, 422.

(109) H. Lund y J. Bjerrun, Ber., 64, 210 (1931).

(110) A. Mangini, D. Dal Monte Casoni y F. Montanari, Gazz. Chim. Ital., 88, 1035 (1958).

(111) A. Mangini y R. Passerini, J. Chem. Soc., 1952, 1168.

(112) A. Mangini y R. Passerini, J. Chem. Soc., 1956, 4954.

(113) A. Mangini, R. Passerini y S. Serra, Gazz. Chim Ital., 84, 47 (1954).

(114) R. P. Mariella, J. J. Calahan y A. O. Jibril, J. Org. Chem., 20, 1721 (1955).

(115) C. S. Marwell y S. M. McElvain, "Organic Syntheses", Vol.1, pag. 170.

(116) C. S. McClement y S. Smiles, J. Chem. Soc., 1937, 1016

(117) J. Meisenheimer, Ann., 323, 205 (1902).

(118) V. Meyer, Ber., 27, 510 (1894).

(119) J. Miller, J. Am. Chem. Soc., 76, 449 (1954).

(120) J. Miller y A. J. Parker, J. Am. Chem. Soc., 83, 117 (1961).

(121) J. Miller y V. A. Williams, J. Chem. Soc., 1953, 1475.

(122) G. Modena y P. E. Todesco, Gazz. Chim. Ital., 89, 866 (1950)

(123) E. A. Moelwyn-Hughes y P. Johnson, Trans. Faraday Soc., 36, 948 (1940).

(124) P. J. Montagne, Rec. Trav. Chim., 19, 55 (1900).

(125) A. J. Parker, J. Chem. Soc., 1961, 1328.

(126) A. J. Parker, J. Chem. Soc., 1961, 4398.

(127) A. J. Parker, "Organic Sulphur Compounds", Pergamon Press, London, 1961, Cap. 11.

(128) A. J. Parker, ref. (127), pag. 103.

(129) L. Pauling y R. B. Corey, J. Am. Chem. Soc., 74, 3964 (1952).

(130) F. Pisani, Comp. rend., 39, 852 (1854).

(131) A. H. Porto, Tesis, Universidad de Buenos Aires (1964).

(132) D. Pouterman y A. Girardet, Hel. Chim. Acta.,30, 107 (1947).

(133) G. W. Raiziss, L. W. Clemence, M. Severac y J. C. Noetsch, J. Am. Chem. Soc., 61, 2763 (1939).

(134) J. D. Reinheimer y J. F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., 81, 315 (1959).

(135) J. D. Reinheimer, W. F. Kieffer y J. C. Cochran, J. Am. Chem. Soc., 80, 164 (1958).

(136) W. R. Remington, J. Am. Chem. Soc., 67, 1838 (1945).

(137) F. Reverdin y J. Lokietck, Bull. Acad. Belg., (4), 19, 225.

(138) J. D. Roberts, Chemical Society Simposia 1958 (The Chemical Society, London, 1958, pag. 115).

(139) S. D. Ross, "Progress in Physical Organic Chemistry", Ed. S. G. Cohen, A. Streitwieser y R. W. Taft, J. Wiley and Sons, New York, 1962, pag 31.

(140) S. D. Ross y M. Finkelstein, J. Am. Chem. Soc., 86, 2603 (1963).

(141) G. F. Smith, J. Chem. Soc., 1943, 521.

(142) W. C. Spitzer y C. W. Wheland, J. Am. Chem. Soc., 62, 2995 (1940).

(143) C. G. Swain y C. B. Scott, J. Am. Chem Soc., 75, 141 (1953).

(144) F. Swarts, Rec. Trav. Chim., 35, 154 (1915).

(145) D. R. Swarts y L. S. Le Roux, J. Chem. Soc., 1957, 406

(146) R. L. Toranzo, Tesis, Universidad de Buenos Aires, (1966).

(147) J. Toussaint, Bull. Soc. Chim. Belg., 54, 319 (1945).

(148) A. A. Waters, J. Chem. Soc., 1942, 266.

(149) W. W. Weaver y J. D. Hutchison, J. Am. Chem. Soc., 86, 261 (1964).

(150) B. M. Wepster, Rec. Trav. Chim., 76, 357 (1957).

(151) B. M. Wepster, "Progress in Stereochemistry", Vol. 2, Ed. W. Klyne y P. B. D. de la Mare, Butterworths Scientific Publication, London, 1958.

(152) B. M. Wepster, ref. (151), pag. 111.

(153) B. M. Wepster y P. E. Verkade, Rec. Trav. Chim., 68, 104 (1949).

(154) W. B. Whaley, J. Chem. Soc., 1949, 3016.

(155) C. Willgerodt y L. Ellon, J. prack. Chem., 44, 67 (1891).

(156) C. Willgerodt y E. Ferko, J. prack. Chem., 37, 345 (1888).

(157) G. E. Wittig y A. Uterman, Ber., 39, 3903 (1906).

(158) G. Wittig, G. Dieper y G. Fuhrman, Ber., 73, 1193 (1940).