

## Tesis de Posgrado

# Mecanismos de la sustitución nucleofílica aromática : Efectos estéricos del nucleófilo

Socolovsky, Susana Emilia

1985

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

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

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

**Cita tipo APA:**

Socolovsky, Susana Emilia. (1985). Mecanismos de la sustitución nucleofílica aromática : Efectos estéricos del nucleófilo. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1910\\_Socolovsky.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1910_Socolovsky.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Socolovsky, Susana Emilia. "Mecanismos de la sustitución nucleofílica aromática : Efectos estéricos del nucleófilo". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1985.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1910\\_Socolovsky.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1910_Socolovsky.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Tema de Tesis

MECANISMOS DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA  
Efectos estéricos del nucleófilo

Autora

Susana Emilia Socolovsky

Directora de Tesis

Dra. Norma S. Nudelman

Lugar de trabajo

Departamento de Química Orgánica

Tesis presentada para optar al título de  
Doctora en Ciencias Químicas

1985

*Tesis 1910  
v. 2*

*Este trabajo está dedicado  
con todo mi cariño,*

*a mi esposo,  
José Franklin Sananes,  
por la constante comprensión,  
enorme colaboración e inagotable  
paciencia, sin las cuales jamás  
hubiera podido completarlo,*

*y a nuestros hijos,*

*a mi madre y a mi hermana,*

*y especialmente,  
a la memoria de mi padre,  
por la dedicación puesta en mi  
formación, su desbordante  
afecto y exquisito humor.*

Mi más sincero agradecimiento  
a la Dra. Norma Sbarbati de Nudelman,  
Directora de esta Tesis, no sólo por  
las enseñanzas en el plano científico  
sino, sobre todo, por el estímulo y  
afecto que siempre me ha brindado.

Agradezco también:

Al Prof. J. Kavka y a sus colaboradores del LEA de la Universidad Nacional de San Luis, por los análisis por Espectrometría de Masa con registro vinculado de numerosas muestras.

A la Dra. G. Punte y al Dr. B. E. Rivero del Laboratorio de Cristalografía del Departamento de Física, FCE, de la Universidad Nacional de La Plata, por la determinación de la estructura molecular de una muestra de N,N-diisopropil-2,4-dinitroanilina.

Al Sr. R. J. Rossi del Laboratorio de Espectrometría de Masa del INTI, por haberme cedido la fase Pennwalt 223.

Al Lic. G. Aldomá y a Laplex, S. A. por la realización de espectros de RMN  $^1\text{H}$  y la determinación de humedad en solventes por el método de Karl Fischer.

A UMYMFOR (CONICET-FCEN), y a cada uno de sus integrantes, por los espectros de RMN y de masa, por las cromatografías gas-líquido, cgl-EM y por los microanálisis realizados. En especial a las Lic. M. M. Rivero y M. Moglia por la atención dedicada a las numerosas determinaciones cuantitativas por cgl.

A la Directora del Dpto. de Biblioteca de la FCEN, Srta. Virginia Trucco y a todo el personal de Hemeroteca por la valiosa y eficiente colaboración prestada.

A mis compañeros de laboratorio: Dres. Arturo Vitale y Patricio Mac Cormack, Lic. Raquel Goldberg, Silvia Cerdeira, Pablo Outumuro y Elizabeth Lewkowicz, por su permanente cariño y cordialidad, y muy especialmente, a los Dres. Daniel Paileros y Daniel Pérez quienes con su apoyo y estímulo constantes hicieron más llevadero este trabajo.

A las Dras. Lydiá Galagovsky, Alicia Seldes y María Dolores González, por la amistad y ayuda brindadas en todo momento.

A mis amigos, Lic. N. Fridman por la impresión de las tapas de estos ejemplares, y a los Dres. B. y G. Feldberg por la colaboración prestada en la duplicación de los mismos.

A la Sra. F. Ch. de Sananes por su valiosa e incondicional cooperación.

Y a todos los integrantes del Departamento de Química Orgánica: profesores, compañeros y personal no docente por la cordialidad que me mostraron durante todos estos años.

INDICE GENERAL

	pág.
CAPITULO I. INTRODUCCION BIBLIOGRAFICA	
SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA. Introducción.....	1
El mecanismo de adición-eliminación (AE).....	2
Efecto del elemento.....	3
Complejos de Meisenheimer.....	4
Catálisis básica.....	8
Factores que determinan la incidencia de la catálisis básica:	
Grupo saliente.....	12
Amina entrante. Influencia del grupo o-nitro.....	13
Catálisis básica. Influencia del volumen de la base catalizadora.....	21
Efecto del solvente.....	24
Mecanismos de descomposición del compuesto intermediario	
<i>Mecanismos de la etapa base catalizada (<math>k_3^{B^-}</math>).....</i>	25
a.-Mecanismo de catálisis básica específica-ácida general (SB-GA "specific base-general acid").....	25
b.-Mecanismo concertado.....	30
c.-Mecanismo cíclico.....	30
d.-Mecanismo del dímero.....	32
e.-Mecanismo de transferencia protónica.....	36
f.-Mecanismo de catálisis básica específica (SB)....	38
<i>Mecanismo del paso de descomposición espontánea (<math>k_2</math>)....</i>	39

	pág.
Efectos de proximidad.....	42
Relación $\sigma/\rho$ .....	44

## CAPITULO II. REACCIONES DE SNA CON AMINAS PRIMARIAS

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE 2,4- Y 2,6-DINITROCLORO- BENCENOS CON AMINAS PRIMARIAS. Resultados y discusión..	47
Reacciones de 2,4- y 2,6-dinitrociorobencenos con ciclo- hexilamina e isopropilamina en metanol.....	47
Dependencia de $k_A$ con la concentración del nucleó- filo.....	51
Efectos <i>ortho</i> . Reactividades relativas de 2,6- y 2,4- dinitrohalobencenos con aminas.....	55
Reactividad relativa de 2,6- y 2,4-dinitrofluorbencenos con isopropilamina. Influencia del solvente.....	59
Movilidad del halógeno como grupo saliente.....	61
Efectos estéricos del nucleófilo. Reactividad de CHA vs. IPA.....	64
Efectos de solvente en la SNA.....	65
Estudio del efecto de solvente en la reacción de 2,4-dinitrociorobenceno con isopropilamina.....	68
Resultados y Discusión.....	68
Reacción en ciclohexano.....	68
Reacción en tolueno.....	72
Reacción en dimetilsulfóxido.....	74
Reacción en metanol.....	76



CAPITULO III. REACCIONES DE AMINAS ESTERICAMENTE IMPEDIDAS: DEGRADACION

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE 2,4-DINITROHALOBENCENOS CON AMINAS SECUNDARIAS ESTERICAMENTE IMPEDIDAS. Resultados y discusión.....	82
Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con diisopropilamina en tolueno.....	82
Análisis de las tablas presentadas.....	87
Antecedentes de reacciones de desalquilación de aminas	89
Búsqueda de evidencias de desalquilación.....	91
Estudio cinético de la reacción.....	93
Determinación de la pureza de DIPA.....	97
Degradación de DIPA durante la reacción de SNA.....	102
Estudio cinético de la reacción de 2,4-DNCB con DIPA en tolueno.....	103
Resultados.....	103
Estudio de la degradación térmica de la DIPA.....	107
Estudio de la degradación durante el almacenamiento...	110
Discusión.....	111
Hidrólisis de iminas.....	112
Formación de productos de adición tipo aldólica. Evidencias.....	117
Absorción ultravioleta de azometinos.....	121

	pág.
Azometinos conjugados.....	123
Conclusiones.....	124
Degradación de isopropilidenoisopropilamina.....	124
Análisis por cgl.....	124
Mecanismo propuesto para la deshidrogenación de DIPA..	126
Estudios con isopropilciclohexilamina y dicitiohexilamina.....	132
Conclusiones generales.....	134
CAPITULO IV. REACCION DE SNA CON DIISOPROPILAMINA	
EFFECTOS ESTERICOS DEL NUCLEOFILO.....	137
Tratamiento cinético de los resultados. Reacción de 2,4-DNCS con DIPA.....	143
Reacciones consecutivas.....	144
Discusión.....	148
Reacción de 2,6-dinitroclorobenceno con DIPA.....	154
Discusión.....	154
REACCION DE 2,4-DINITROCLOROBENCENO CON DIPA EN DMSO.	
Objetivo del estudio.....	160
Resultados.....	160
Discusión.....	163
Aplicación de los resultados hallados en la síntesis de herbicidas.....	165

	pág.
CAPITULO V. ESTUDIOS ESTRUCTURALES	
Estudio de nitroanilinas por RMN <sup>1</sup> H. Resultados.....	167
Discusión.....	169
Conclusión.....	174
Espectros de absorción ultravioleta de N-alkil y N,N-dialquil-2,4- y 2,6-dinitroanilinas	
Resultados y discusión.....	175
Estructura cristalina obtenida por Difracción de Rayos X.....	180
Efecto <i>orto</i> del grupo nitro en anilinas N-alkil y N,N-dialquilsustituidas	
Estudio por Espectrometría de Masa (EM).....	187
CAPITULO VI. PARTE EXPERIMENTAL	
Instrumental y métodos generales empleados.....	198
Purificación de nitrógeno.....	200
PURIFICACION DE SOLVENTES Y REACTIVOS	
Benceno, tolueno, ciclohexano, metanol, dimetilsulfóxido...	201
Ciclohexilamina, isopropilamina, <i>n</i> -propilamina, diisopropil- amina, isopropilciclohexilamina.....	202
Diciclohexilamina, <i>o</i> -nitrofluorbenceno, <i>p</i> -nitrofluorbenceno, 2,4-dinitrofluorbenceno, 2,4-dinitroclorobenceno.....	203
2,6-dinitroclorobenceno, 2,4-dinitrobromobenceno.....	204
Purificación de otras sustancias utilizadas.....	204
2,4-Dinitrofenol, 2,6-dinitrofenol, <i>o</i> -nitroanilina, <i>p</i> -nitro- anilina, 2,4-dinitroanilina, 2,6-dinitroanilina.....	204
N-(2,4-dinitrofenil)-metoxianilina, <i>n</i> -butanol.....	204

	pág.
N-(--metil-2-nitrofenil)-ciclohexilamina, N-(6-metil-2-nitrofenil)-ciclohexilamina, N-(4-bromo-2-nitrofenil)-ciclohexilamina y N-(6-bromo-2-nitrofenil)-ciclohexilamina.....	205
N-(2,4-dinitrofenil)- <i>n</i> -butilamina, N-(2,6-dinitrofenil)- <i>n</i> -butilamina, cumeno, ciclohexeno, 2,4,6-trinitroclorobenceno.....	205
<b>SINTESIS DE SUSTRATOS Y PRODUCTOS</b>	
2,6-Dinitrofluorbenceno.....	206
N-(4-nitrofenil)-isopropilamina, N-(4-nitrofenil)-ciclohexilamina.....	207
N-(2-nitrofenil)-isopropilamina.....	208
N-(2-nitrofenil)-ciclohexilamina.....	209
N-(2,4-dinitrofenil)isopropilamina.....	210
N-(2,4-dinitrofenil)ciclohexilamina.....	211
N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina.....	212
N,N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilciclohexilamina.....	213
N-(2,6-dinitrofenil)-isopropilamina.....	214
N-(2,6-dinitrofenil)-ciclohexilamina.....	215
N-(2,6-dinitrofenil)-diisopropilamina.....	216
N,N-(2,6-dinitrofenil)-isopropilciclohexilamina.....	218
N-(2,4-dinitrofenil)- <i>n</i> -propilamina.....	219
N-(2,6-dinitrofenil)- <i>n</i> -propilamina, N-(2,4-dinitrofenil)-metilamina.....	220
N-(2,4-dinitrofenil)-etilamina y N-(2,4-dinitrofenil)- <i>t</i> -butilamina.....	221
N-(2,4-dinitrofenil)-dietilamina, N-(2,4-dinitrofenil)-di- <i>n</i> -propilamina, N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilmetilamina, N-(2,4-dinitrofenil)-etilisopropilamina, N-(2,4-dinitrofenil)-metil- <i>n</i> -propilamina, N-(2,4-dinitrofenil)-etil- <i>n</i> -propilamina.....	222
N-(2,4-dinitrofenil)-isopropil- <i>n</i> -propilamina.....	225
N-(2,4-dinitrofenil)-diciclohexilamina.....	228
Preparación de halogenuros de alquilo: cloruro y bromuro de ciclohexilo, bromuro de isopropilo, 1,2-dibromopropano....	229

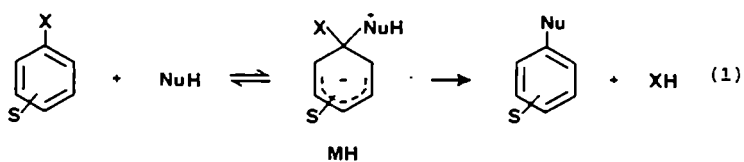
	pág.
Síntesis de iminas	
<i>N</i> -isopropiliden- <i>isopropilamina</i> .....	230
<i>N</i> -ciclohexiliden-ciclohexilamina.....	231
<i>N</i> -isopropiliden-ciclohexilamina.....	231
Preparación de triisopropilamina.....	231
2,4-dinitrofenetol.....	232
DETERMINACIONES CINÉTICAS.....	233
ESPECTROS UV-VISIBLE DE REACTIVOS Y PRODUCTOS.....	237
Determinación cuantitativa de los productos de reacción de SNA por cromatografía gas-líquido.....	239
Análisis por cromatografía gas-líquido de trazas de aminas secundarias contaminantes de la DIPA.....	242
Detección de <i>n</i> -propilamina.....	243
Reacción de 2,4-DNCB con DIPA en DMSO	
Cálculos de las cantidades relativas de pro- ductos obtenidos.....	246
Métodos de purificación de diisopropilamina.....	249
Análisis de DIPA por cromatografía gas-líquido.....	249
Dosaje del umbral de detección de IPA en DIPA.....	250
Análisis por cgl-EM de los productos de condensación tipo aldólica de la <i>N</i> -isopropiliden- <i>isopropilamina</i> ...	251
Búsqueda de evidencias de desequilibración.....	252
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	253
INDICE DE TABLAS.....	272
INDICE DE FIGURAS.....	275
INDICE DE COMPUESTOS NUMERADOS.....	278
LISTA DE ABREVIATURAS.....	280
RESUMEN.....	281

CAPITULO I  
INTRODUCCION BIBLIOGRAFICA

## SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA

### INTRODUCCION

En la sustitución nucleofílica aromática bimolecular, (S<sub>N</sub>A), el reactivo atacante (nucleófilo), provee los electrones para la nueva unión C-Nu y el átomo o grupo de átomos desplazados (nucleófujo), incorpora a su estructura el par electrónico de unión con el núcleo aromático original; según se muestra en la ecuación 1, para el caso en que el nucleófilo es una amina (NuH).



El nucleófilo puede ser un anión o una molécula neutra que posea al menos un par electrónico libre.

A diferencia de la sustitución electrofílica aromática la:

sustitución nucleofílica de hidrógeno u otro grupo unido al anillo aromático es dificultosa y ocurre, generalmente, cuando el complejo intermediario está estabilizado por sustituyentes (S) atractores de electrones en posiciones convenientes.

Si bien a mediados del siglo pasado ya aparecían publicadas reacciones de sustitución nucleofílica aromática,<sup>1</sup> el estudio de los mecanismos de estas reacciones recién tuvo auge en la segunda mitad de este siglo.

Desde entonces han aparecido periódicamente numerosos trabajos de recopilación que condensan los rápidos avances hacia el esclarecimiento de los distintos mecanismos.

Hasta el presente han sido descriptos cinco mecanismos generales para la SNA: el mecanismo de eliminación-adición<sup>2</sup> (benzino) inicialmente informado por Roberts y col.,<sup>3</sup> el mecanismo unimolecular ( $S_N1$ ) (casi exclusivamente observado en reacciones de aril-diazonio), el de sustitución fononucleofílica<sup>4</sup> descubierto en 1956,<sup>5</sup> el de sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular<sup>6</sup> encontrado en 1970, y el de adición-eliminación<sup>7-12</sup> por el que ocurren la gran mayoría de las reacciones de SNA.

#### El mecanismo de adición-eliminación (AE)

Las reacciones estudiadas en este trabajo ocurren todas por un mecanismo de este tipo, por lo cual será tratado detalladamente.

El mecanismo de adición-eliminación<sup>13</sup> fue propuesto por



Bunnet y Zahler<sup>7</sup> como alternativo del mecanismo bimolecular en una sola etapa que defendían Chapman y col.<sup>14</sup> Estos autores<sup>15</sup> habían descartado un mecanismo en dos etapas al que llamaban "mecanismo de Berliner"<sup>16</sup> propuesto para reacciones entre halonitronaftalenos y piperidina.

El mecanismo en dos etapas es aceptado desde hace 35 años y fue inequívocamente establecido en base a tres evidencias fundamentales:

- a.- la ausencia de "efecto del elemento",
- b.- el aislamiento de los complejos intermediarios de la reacción,
- c.- la incidencia, en algunos casos, de catálisis básica.

#### Efecto del elemento

En 1957 Bunnett defendió la hipótesis de un mecanismo en dos etapas para la SNA usando un criterio que llamó "efecto del elemento",<sup>17</sup> basado en la variación de la velocidad de sustitución que tiene lugar al cambiar el grupo saliente. Así, en el estudio de la reacción de una serie de 2,4-dinitrobenzenos-1-sustituídos con piperidina en metanol, se observó que para los seis nucleófilos, cuyos primeros átomos representaban cinco elementos diferentes, la variación máxima encontrada en las velocidades de reacción fue de un factor de cinco.

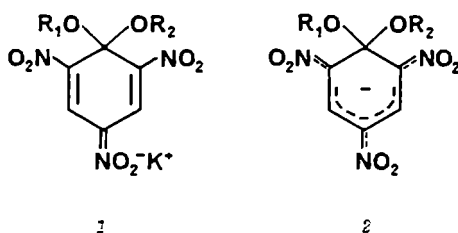
En un mecanismo en un sólo paso donde la ruptura de la unión C-nucleófilo estuviera casi concertada con la formación de la unión C-nucleófilo debería observarse una mayor variación de velocidades, debido a las diferencias en las energías de unión C-grupo

saliente, polarizabilidad y requerimientos de solvatación del mismo,<sup>16</sup> entre otros factores. Por lo tanto, la ausencia del "efecto del elemento", sólo es compatible con un mecanismo en el que la ruptura de la unión C-nucleófilo no ha hecho un progreso significativo en el estado de transición (ET) determinante de la velocidad de reacción. La formación del complejo intermediario MH (ec.1) es entonces el paso lento de estas reacciones.

En las reacciones de halogenuros de alquilo<sup>19</sup> que tienen lugar por mecanismos  $S_N1$  y  $S_N2$  la unión C-F se rompe mucho más lentamente que la unión con los otros halógenos, mientras que en la S<sub>N</sub>A el orden de reactividad generalmente observado es  $F \gg Cl \gtrsim Br > I$ .<sup>7,14,20</sup> Se deduce de esto que aquellas reacciones en las cuales el flúor sea desplazado más rápidamente que los demás halógenos deben transcurrir a través de un mecanismo en el que la unión C-halógeno no esté involucrada en el paso determinante de la velocidad de reacción.<sup>21</sup> Este orden de reactividad, otra evidencia de la falta de "efecto del elemento",<sup>17</sup> favorece por tanto el mecanismo de adición-eliminación.

#### Complejos de Meisenheimer

El estudio de los aductos denominados corrientemente complejos de Meisenheimer data de los comienzos de este siglo. En 1900, Jackson y Gazzolo<sup>22</sup> propusieron una estructura quinoidea, 1, para el aducto formado a partir de éteres de picrilo y alcóxidos de potasio.



En 1902, Meisenheimer<sup>23</sup> aisló el compuesto 1 ( $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ) a partir de 2,4,6-trinitroanisol y etóxido de potasio así como también por reacción de 2,4,6-trinitrofenetol y metóxido de potasio. Desde entonces, y a partir del mecanismo en dos etapas propuesto por Bunnett<sup>7</sup> en el que se postula un intermediario de reacción estructuralmente igual al complejo de Meisenheimer, éstos han sido ampliamente investigados.

La caracterización de los complejos se llevó a cabo mediante la utilización de técnicas espectroscópicas: IR y UV y estudios cristalográficos por difracción de rayos X. La elucidación estructural de estos complejos  $\sigma$  aniónicos adquirió gran auge a partir de la primera caracterización por RMN protónico de Crampton y desde entonces se han sucedido numerosos estudios que incluyen determinaciones de velocidades de formación y descomposición.

La vasta información ha dado origen a importantes trabajos de recopilación<sup>25-32</sup> que compendian los aspectos relacionados tanto con la determinación de estructuras por los distintos métodos<sup>25-28</sup> como lo referido al comportamiento cinético y termodinámico.

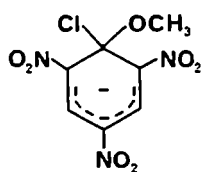
mico de estas especies.<sup>29-32</sup>

Ultimamente se han podido obtener espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los complejos de Meisenheimer<sup>33</sup> con los cuales se han logrado datos más precisos en lo que respecta a la distribución electrónica en el anillo.

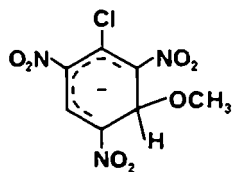
Si bien en los trabajos cinéticos suele utilizarse una representación deslocalizada, como lo muestra la figura 2, para representar a estos aductos, los estudios cristalográficos,<sup>34</sup> y cálculos de orbitales moleculares<sup>35,36</sup> indican que la estructura de tipo 1 propuesta inicialmente por Jackson, es más adecuada que la 2 ya que se ha comprobado que la carga negativa se encuentra fundamentalmente localizada sobre el grupo nitro en posición *para* respecto del carbono tetrahédrico. El corrimiento de las bandas de tensión simétrica y asimétrica del grupo nitro en posición *para* a menores longitudes de onda, observado por estudios de espectroscopía infrarroja<sup>37</sup> para el complejo entre trinitroanisol y etóxido de potasio, avalan también una estructura similar a 1.

El gran interés que los investigadores en el campo de la SNA han manifestado hacia los complejos de Meisenheimer, surge de la importancia que tales especies tienen como intermediarios de la reacción. Si bien los estudios sobre los complejos de Meisenheimer son realmente muy vastos existen pocos ejemplos de observación *directa* de especies del tipo 2 durante el *curso* de la reacción de sustitución. El informe de la detección del intermediario de tipo 3<sup>38</sup> en la reacción de metóxido con cloruro de picrilo, de acuerdo a datos de espectroscopía UV-visible, resultó

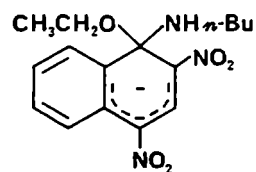
ser erróneo en base al trabajo de Crampton,<sup>39</sup> que mostró que la absorción es debida, en cambio, al complejo (1,3) de Servis,<sup>40</sup> 4.



3



4



5

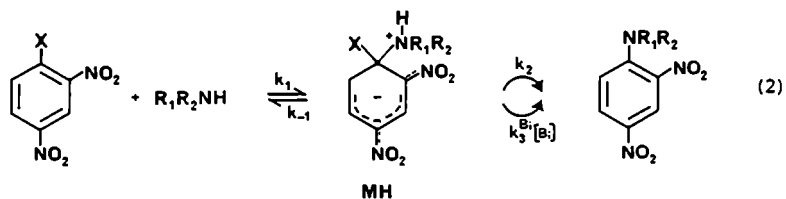
En efecto, estos complejos (1,n), donde n es la posición del carbono no sustituido que sufre la adición (generalmente 3 ó 5 en anillos bencénicos, siendo 1 la posición del nucleófilo), están cinéticamente favorecidos y se forman antes que los complejos de Meisenheimer, termodinámicamente estables. Lo anteriormente expuesto ilustra las dificultades que involucra la asignación de estructuras en base a espectroscopía UV-visible. El primer ejemplo confiable de detección de los complejos involucrados en el curso de la sustitución, fue dado por Orvik y Bunnett,<sup>41</sup> quienes detectaron espectroscópicamente estructuras del tipo 5 en la reacción de 2,4-dinitronaftil-etil-éter con n-butilamina en DMSO, y midieron la velocidad de descomposición de dicho intermediario que coincide con la de aparición del producto de sustitución. La estructura 5 fue posteriormente confirmada por RMN <sup>1</sup>H de flujo.<sup>42</sup>

En 1979, Fyfe y col.<sup>43</sup> detectaron y caracterizaron el complejo  $\sigma$  aniónico intermediario en la reacción de 2,4,6 -

trinitroanisol con *n*-butilamina por RMN  $^1\text{H}$  de flujo a bajas temperaturas en un solvente adecuado para la aplicación de tal técnica: 50% DMSO-50% MeOH. En 1981, Bunnett, Sekiguchi y Smith<sup>44</sup> lograron resultados cinéticos que caracterizan las dos etapas de la reacción de 2,4-dinitro-1-naftil-etil-éter con piperidina en DMSO, y la detección del intermediario aniónico<sup>45</sup> involucrado por RMN  $^1\text{H}$ . Dos trabajos posteriores<sup>46,47</sup> recientemente aparecidos contribuyen a incrementar las evidencias obtenidas hasta el momento y permitirían concluir que el intermediario  $\sigma$  aniónico se encuentra en la coordenada de reacción de la SNA, y junto con las mediciones cinéticas constituirían el soporte inequívoco del mecanismo en dos etapas de Bunnett.

#### Catálisis básica

Tal vez, la evidencia más fuerte del proceso en varias etapas sea la incidencia de catálisis básica en reacciones de sustitución nucleofílica aromática con aminas primarias y secundarias. En estos casos, un protón debe ser transferido a la base catalizadora en alguna etapa del mecanismo, de modo que la ecuación 1 puede escribirse ahora como la ecuación 2, para la reacción de un 2,4-dinitrohalobenceno con una amina secundaria. En esta ecuación  $B_1$  representa cualquier base presente en la mezcla de reacción.



En contraste con la reacción con un nucleófilo aniónico, para el caso de una amina primaria o secundaria, el intermediario MH puede descomponerse para dar productos ya sea espontáneamente ( $k_2$ ) o a través de un paso catalizado por base ( $k_3^{B_i}$ ). La base es usualmente el mismo nucleófilo, pudiendo además ser aniones o aminas terciarias adicionadas *ex-profeso* a la mezcla de reacción.

La ecuación cinética (ec.3) para el mecanismo representado por la ec.2, puede obtenerse aplicando la aproximación de Bodenstein<sup>48</sup> o tratamiento del estado estacionario<sup>49</sup> al intermedio MH:

$$\frac{\text{velocidad}}{[\text{sustrato}][\text{amina}]} = k_A = \frac{k_1 k_2 + k_1 \sum_i k_3^{B_i} [B_i]}{k_{-1} + k_2 + \sum_i k_3^{B_i} [B_i]} \quad (3)$$

donde  $k_A$  es la constante específica de velocidad de segundo orden y la suma es sobre toda base presente en el medio.

La ecuación 3 predice que cuando la magnitud de  $k_2 + \sum_i k_3^{B_i} [B_i]$  sea comparable a la de  $k_{-1}$  o dicho de otro modo, si  $k_2$  es re-

lativamente pequeña y la magnitud de  $k_{-1} = \sum_i k_3^{B_i} [B_i]$  se observará una dependencia menor que lineal entre  $k_A$  y la concentración de la base catalizadora. En otras palabras, predice que, a baja concentración de la base catalizadora, el paso determinante de la velocidad de reacción será la descomposición del intermediario MH para dar productos, y que a altas concentraciones de la misma el paso lento será la formación del complejo intermediario (CI), MH.

La ecuación 3 tiene además, dos casos extremos, (para simplificar las expresiones se omitirá de ahora en más el signo  $\sum_i$  entendiéndose que se estudia el comportamiento de una sola base presente por vez):

1) cuando  $k_{-1} \ll k_2 + k_3^{B_i} [B_i]$ , la ecuación 3 se reduce a la expresión 4:

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

y la reacción se vuelve insensible a la catálisis básica;

2) cuando  $k_{-1} \gg (k_2 + k_3^{B_i} [B_i])$ , la ec. 3 se simplifica a la ecuación 5 y en este caso  $k_A$  incrementa linealmente con la concentración de base.

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

Comparativamente a la gran cantidad de estudios sobre catálisis básica, sólo un número reducido de reacciones de aminólisis mues-



tra el gráfico curvo característico,<sup>50-53</sup> representado por la ec. 3; la mayoría de las reacciones no sufren catálisis básica,<sup>54-56</sup> (ec.4), cuando lo hacen,  $k_A$  depende linealmente de  $[B_1]$  en todo el rango de concentraciones,<sup>57-60</sup> (ec.5).

En base a la forma en que la velocidad de la reacción responde al agregado de base puede obtenerse gran cantidad de información.<sup>11</sup> Así, si la respuesta es curvilínea y se determina la dependencia de  $k_A$  con las bases agregadas incluyendo la amina nucleófila, se pueden calcular:  $k_1$ , y las relaciones  $k_2/k_{-1}$ ,  $k_3^{B_i}/k_{-1}$  y  $k_3^{B_i}/k_2$ , en base a procedimientos ya descritos.<sup>50</sup> Si la respuesta es lineal, puede inferirse que  $k_3^{B_i}/k_{-1} \ll 1$  y que  $k_2/k_{-1} \ll 1$ . De las pendientes y ordenadas al origen de las representaciones gráficas de  $k_A$  vs. la concentración de las diferentes bases, se puede determinar la relación  $k_3^{B_i}/k_2$  en base a la ecuación 5. Cuando no se observa catálisis básica, puede obtenerse  $k_1$  pues coincide con  $k_A$  y además puede inferirse que  $k_2 \gg k_{-1}$ .

Es importante hacer notar que muchas reacciones que involucran sustratos tales como clorobencenos activados, realizadas en solventes no polares, suelen presentar "suaves" aceleraciones cuando se incrementa la concentración de amina,<sup>61,62</sup> o cuando se adicionan otras sustancias.<sup>64</sup> La constante de velocidad de segundo orden mantiene generalmente una dependencia lineal con la concentración de la base (ecuación 6) y se observan valores típicos para  $k_B/k_O$  entre 0.5 y  $5 \text{ M}^{-1}$ ,

$$k_A = k_O + k_B [B] \quad (6)$$

los que fueron inicialmente interpretados como provenientes de una catálisis básica,<sup>62,63</sup> (ver ec. 5). De sus resultados Suhr infirió que  $k_{-1} \gg k_2$  y además  $k_B/k_O = k_3^B/k_2$ ; esta interpretación fue criticada por Bunnett y Garst,<sup>55</sup> los que adujeron que el agregado de una base más fuerte no producía una catálisis más eficiente; según Bunnett entonces, sólo puede garantizarse el fenómeno de catálisis básica en los casos donde  $k_B/k_O \geq 50 \text{ M}^{-1}$ .<sup>55</sup>

#### Factores que determinan la incidencia de la catálisis básica.

Una revisión de la literatura sobre estudios de reacciones catalizadas por bases, evidencia la existencia de muchos y variados factores que determinan que ocurra o no este tipo de catálisis. Estos factores están en muchos casos interrelacionados, de modo que resulta difícil e incorrecto analizarlos separadamente. Sin embargo, se pueden hacer ciertas generalizaciones sobre los mismos, que resultan esclarecedoras, aun cuando no se analizarán con gran detalle.

#### Grupo saliente:

La influencia del grupo saliente sobre la relación  $k_2/k_{-1}$ , que "gobierna" la susceptibilidad de una reacción a la catálisis básica, puede comprenderse con facilidad, considerando que cuanto mayor sea la tendencia del grupo saliente a separarse del complejo tetrahédrico intermediario (nucleofugacidad<sup>64</sup>), mayor será  $k_2$  y, consecuentemente, mayor será la relación  $k_2/k_{-1}$ , aunque también se verá, en parte afectada  $k_{-1}$ .<sup>11</sup> En general, se han obtenido buenas correlaciones de la nucleofugacidad con el  $pK_a$  del

ácido conjugado del nucleófilo<sup>65,66</sup>: a menor  $pK_a$  mayor nucleofugacidad. Así por ejemplo, mientras la reacción de 2,4-dinitroclobenceno (2,4-DNCB) con anilina en acetato de etilo no es catalizada por la amina nucleófila,<sup>67</sup> la de su análogo fluorado presenta un cociente  $k_2/k_{-1} \ll 1$ ,<sup>68</sup> en las mismas condiciones.

Otro factor que debe tenerse en cuenta al analizar la nucleofugacidad de distintos grupos salientes, es la naturaleza del solvente, el cual debe proveer al nucleófilo la solvatación necesaria como para permitir su desprendimiento del CI; esto explica por qué la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno (2,4-DNFB) con piperidina en metanol no es catalizada por la amina;<sup>54</sup> mientras que en benceno se obtiene un valor de  $k_3^B/k_2 = 1230 \text{ M}^{-1}$  para la misma reacción.<sup>57</sup> Si bien el fluoruro no es un nucleófilo particularmente pobre en solventes próticos, se hace muy pobre en solventes apróticos debido a su gran demanda de solvatación<sup>11</sup> que no puede ser provista por estos solventes, de modo que la ruptura de la unión C-nucleófilo es dificultosa,  $k_2$  puede hacerse poco detectable y por lo tanto la relación  $k_3^B/k_2$ , que mide la efectividad de una base para catalizar una reacción, arroja valores altos.

#### Amina entrante. Influencia del grupo $\nu$ -nitro

Al analizar la influencia del nucleófilo sobre la relación  $k_2/k_{-1}$  deben considerarse los factores que afectan principalmente a  $k_{-1}$ . Así, por ejemplo, cuanto más básica sea la amina, menor será su tendencia a separarse del CI, y menor será  $k_{-1}$ ,<sup>69</sup> con lo cual el valor del cociente aumentará y menor será la inciden-

cia de catálisis básica. Como ejemplo de esto: con aminas muy poco básicas como la *p*-anisidina ( $pK_a = 5,3$ ) es posible observar catálisis básica aún en reacciones con 2,4-dinitroclorobenceno en benceno.<sup>69</sup>

Otro aspecto notable es que la relación  $k_2/k_{-1}$  es generalmente mucho menor para aminas secundarias que para aminas primarias de basicidades similares; por lo que las reacciones con aminas secundarias suelen ser susceptibles a la catálisis básica mientras que, casi siempre, aquellas con aminas primarias no lo son. La reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con anilina ( $pK_a = 4,60$ ) en una mezcla de 60% dioxano-40% agua,<sup>55</sup> presenta una muy leve aceleración al aumentar la concentración de la base lo que no se considera como una genuina catálisis, mientras que la misma reacción con *N*-metilanilina,<sup>50</sup> es catalizada por el ión hidroxilo aunque no por el nucleófilo ( $k_2/k_{-1} = 0,071$ ;  $k_3^B/k_2 = 683 \text{ M}^{-1}$ ).

Cuando la expulsión del ion fluoruro se vuelve muy difícil, en solventes de muy baja polaridad como el benceno o el acetato de etilo, es posible detectar catálisis básica en reacciones con aminas primarias: tal es el caso de la reacción de 2,4-DNFB con anilina en acetato de etilo<sup>68</sup> en la que se observa catálisis por la amina reactivo.

Bunnett<sup>55</sup> atribuyó la menor relación  $k_2/k_{-1}$  obtenida en el caso de aminas secundarias comparado con el de aminas primarias a una mayor congestión estérica en el CI. Este puede relajarse con la reversión a reactivos dado que el estado de transición para ese paso ( $k_{-1}$ ) está menos impedido estéricamente que el propio

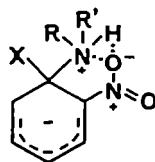
complejo intermediario. Esto incrementará  $k_{-1}$  y por lo tanto reducirá  $k_2/k_{-1}$  para aminas secundarias. Ya que ese estado de transición parcialmente congestionado, es el mismo para el ataque nucleofílico,  $k_1$  debería ser también menor para aminas secundarias que para primarias, lo que efectivamente ocurre ya que la N-metil-anilina<sup>50</sup> es 30 veces menos nucleofílica que la anilina<sup>55</sup> ( $k_1 = 2,0 \cdot 10^{-7} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  vs.  $6,35 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Sin embargo, las aminas secundarias alifáticas y alicíclicas son mejores nucleófilos que sus análogas aminas primarias<sup>51</sup> excluyendo factores estéricos, (es decir  $k_1$  es mayor para aminas secundarias que para primarias) y, no obstante eso, dan menores valores para las relaciones  $k_2/k_{-1}$  con excepción de la pirrolidina.<sup>70</sup>

Una explicación alternativa para el menor valor de tal cociente con aminas secundarias fue planteada por Bernasconi y de Rossi<sup>60</sup> basados en el hecho de que prácticamente todos los ejemplos conocidos involucran reacciones de sustratos *o*-nitrosustituídos. La participación del grupo nitro situado en posición *orto* en el anillo aromático se hace evidente al comparar el valor del cociente  $k_2/k_{-1}$  que resulta de 0,24 cuando el sustrato es 2,4-dinitrofluorobenceno y alcanza un valor estimado mucho menor que  $10^{-4}$  cuando se reemplaza el grupo nitro por un anillo bencénico condensado de requerimientos estéricos similares, como el 1-fluor-4-nitronaftaleno y 1-fluor-4,5-dinitronaftaleno;<sup>60</sup> en todos los casos para las reacciones con *n*-butilamina en benceno a 25°C.

Los autores invocan la presencia de un puente hidróge-

no entre el hidrógeno del grupo amino y el grupo nitro en posición *orto*, ya descrito tempranamente por otros autores.<sup>71</sup>

Para explicar la mayor velocidad de las reacciones de sustratos *o*-nitrosustituídos con aminas, respecto de las observadas para los análogos *p*-sustituídos, Bunnett y Morath<sup>71</sup> postularon inicialmente una interacción intramolecular electrostática entre la carga positiva del nitrógeno amínico y un átomo de oxígeno del grupo nitro con una carga negativa, a la que llamaron solvatación interna ("built-in solvation"). Actualmente resulta más apropiado definir la solvatación interna de Bunnett como todas las interacciones intramoleculares que conducen a la estabilización del complejo intermediario. Así se incluye el puente de hidrógeno que se forma entre el hidrógeno amínico y un oxígeno del grupo nitro (*o*); existe evidencia de que tal puente de hidrógeno se forma aún en solución acuosa, por información obtenida a partir de estudios cinéticos sobre transferencia protónica.<sup>72</sup>



6

Estos sugieren una fuerza de unión de alrededor de  $2,3 \text{ kcal mol}^{-1}$  en solución acuosa para un derivado del 2,4,6-trinitrobenceno.

La fuerza de este enlace de hidrógeno aumenta al dismi-

nir la polaridad del solvente,<sup>71</sup> y en sustratos que tienen un número menor de grupos nitro para repartir la carga del  $CI$ ;<sup>18</sup> de hecho se ha sugerido que ocurre una transferencia protónica completa al grupo nitro cuando el solvente es benceno.<sup>73</sup> Esta sugerencia encuentra soporte en cálculos de orbitales moleculares.<sup>36</sup>

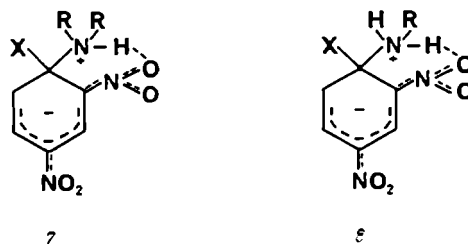
Este tipo de interacción intramolecular no está confinada sólo al grupo nitro. Se ha encontrado un efecto similar para el grupo carboxilato<sup>74,75</sup> para el cual también puede ser usado el concepto de built-in solvation<sup>76</sup> en reacciones con aminas y para el grupo carbonilo en *o*-aminobenzofenonas sustituidas.<sup>77</sup>

Debido a estos efectos el complejo intermediario está más estabilizado en el caso del isómero *orto* lo que resulta en un incremento de la velocidad de reacción para este compuesto y por lo tanto en una mayor relación *orto/para*, (ver pág. 44).

De acuerdo con la teoría antes expuesta, Ross y colaboradores<sup>78,79</sup> encontraron que las aminas terciarias que no tienen la posibilidad de formar puente hidrógeno intramolecular, reaccionan con *o*-y *p*-nitrohalobencenos en forma análoga a los nucleófilos aniónicos, es decir dando relaciones *o/p* menores que uno.

El efecto del grupo nitro en posición *orto*, según Bernasconi y de Rossi, sería disminuir  $k_{-1}$  en una magnitud similar para aminas primarias y secundarias, pero reducir a la vez  $k_2$  más para aminas secundarias que para aminas primarias con el consecuente aumento del cociente  $k_2/k_{-1}$  para éstas últimas. Examinemos la explicación detalladamente: tal como se muestra en las figuras 7 y 8, la unión hidrógeno intramolecular en la forma

zwitteriónica del intermediario podría ser un factor adicional importante en la discriminación entre aminas primarias y secundarias, particularmente en solventes no polares.



La unión hidrógeno intramolecular estabilizaría el complejo intermediario con las siguientes consecuencias:

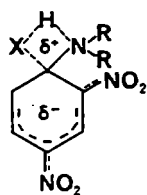
1.- disminuye  $k_{-1}$ , ya que la ruptura de la unión C-N requiere también la del puente hidrógeno y por lo tanto, una energía de activación extra. Este efecto sería presumiblemente igual para aminas secundarias y primarias de igual basicidad;

2.- el mecanismo del paso  $k_2$  involucra la transferencia de un protón del grupo amonio al grupo saliente en forma concertada a la salida de éste último (ET 9).

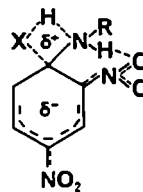
En el caso de las aminas secundarias sólo hay un protón de este tipo y está involucrado en la unión hidrógeno intramolecular (CI 7), su participación catalítica en el estado de transición 9 requeriría, por tanto una mayor energía de activación para el paso  $k_2$ , por lo que  $k_2$  se reduce de manera similar a  $k_{-1}$ .

En el caso de las aminas primarias, en cambio, hay un





9



10

hidrógeno disponible (ver 8) y en primera aproximación, no es requisito romper el puente hidrógeno al pasar a 9 y  $k_2$  no se ve afectada. Esto, por supuesto, no es exactamente cierto dado que la transferencia del hidrógeno "disponible" al incipiente anión  $X^-$  reduce la acidez del protón unido a 8 y, por lo tanto, reduce la estabilización del complejo intermediario debida al puente hidrógeno; sin embargo, esto está parcialmente compensado por un aumento en acidez a causa de la transformación de una amina alifática en otra aromática. De todo lo expuesto se evidencia que: el efecto neto de introducir un grupo *o*-nitro es hacer el cociente  $k_2/k_{-1}$  mayor para aminas primarias que para aminas secundarias.

El efecto del puente hidrógeno intramolecular sobre  $k_3^B$  y por lo tanto, sobre  $k_3^B/k_{-1}$  varía según se consideren uno u otro de los mecanismos propuestos para la etapa base-catalizada. Según los resultados de Bernasconi y de Rossi,<sup>60</sup> que ratifican el mecanismo SB-GA (ver pág. 25) para este paso, la presencia de un grupo *o*-nitro no permite discriminar entre aminas primarias y secundarias, ya que el protón se pierde en el paso de rápido equilibrio

que implica para ambas aminas la conversión de un zwitterion (estabilizado por el puente hidrógeno intramolecular) en un intermedio aniónico no estabilizado.

Todo lo anteriormente expuesto tiene validez para las reacciones desarrolladas en solventes no polares. Por otro lado, en solventes hidroxílicos la unión hidrógeno intramolecular es relativamente débil y el efecto diferencial sobre  $k_2$  y  $k_{-1}$  es por ende leve. Así, cuando se comparan los valores del cociente  $k_2/k_{-1}$  para las reacciones de 2,4-dinitrofenil-feniléter<sup>52,80</sup> y 2-ciano-4-nitrofenil-feniléter con piperidina en la mezcla dioxano 10% - agua 90%, se obtienen valores muy similares de  $k_2/k_{-1} = 0,069$  para el primer sustrato y 0,035 para el segundo,<sup>11</sup> que ponen de manifiesto la escasa influencia de la presencia del grupo nitro en posición *orto* en medios polares, especialmente cuando existe activación en posición *para*.

El hecho incontrovertible es que la presencia de un grupo nitro en posición *orto* aumenta la incidencia del paso no catalizado respecto del base catalizado, como queda reflejado en los cocientes  $k_3^B/k_2$  que son mayores cuando no hay grupos nitro en la posición *orto*.<sup>60</sup> Pietra,<sup>81</sup> Kaválec<sup>82</sup> y Chapman<sup>83</sup> atribuyen el efecto a un aumento en  $k_2$  como consecuencia de la estabilización del ET por la formación del puente hidrógeno intramolecular, mientras que, como ya mencionáramos, Bernasconi<sup>60</sup> argumenta que ocurre una importante disminución en  $k_{-1}$  y  $k_3$  por formación de este enlace.

Catálisis básica. Influencia del volumen de la base catalizadora.

La influencia del volumen de la base catalizadora es fundamental en la incidencia de la catálisis. Así, por ejemplo, la reacción de 2,4-DNFB con anilina en acetonitrilo es catalizada por la amina, mientras que esto no ocurre en la reacción con N-metilanilina<sup>84</sup> lo que puede racionalizarse en base al impedimento estérico que dificulta el acceso de un catalizador altamente congestionado en el estado de transición;<sup>60</sup> tal fenómeno es bien conocido en los casos de aminas voluminosas y en general, puede decirse que las aminas son cada vez menos efectivas como catalizadores a medida que aumenta su congestión estérica.

Así las reacciones de 2,4-DNFB con tres aminas secundarias de similar basicidad pero con creciente congestión estérica, como lo son la piperidina,<sup>57,59</sup> la 2-metilpiperidina<sup>85</sup> y la *trans*-2,6-dimetilpiperidina,<sup>86</sup> en benceno como solvente son catalizadas en diferente medida por cada una de ellas, como se refleja en los valores de los cocientes  $k_3^B/k_2$  que son respectivamente 1230; 37 y  $2 \text{ M}^{-1}$ . Sirve también como ejemplo de lo dicho anteriormente la reacción de 2,4-DNFB con piperidina en benceno que no es catalizada por la trietilamina<sup>57</sup> mientras que la trietilendiamina<sup>59,87</sup> menos impedida estéricamente, cataliza efectivamente la reacción.

Pietra y Vitali<sup>56</sup> estudiaron las reacciones de 1-flúor- y 1-cloro-2,4-dinitrobencenos con *n*-butil, *s*-butil y *t*-butilaminas en benceno. Encontraron una dependencia curvilínea de  $k_A$  con la concentración del nucleófilo para el sustrato fluorado y las dos primeras aminas, y una dependencia casi lineal para la *t*-butila-

mina, tal como se muestra en la figura 1.

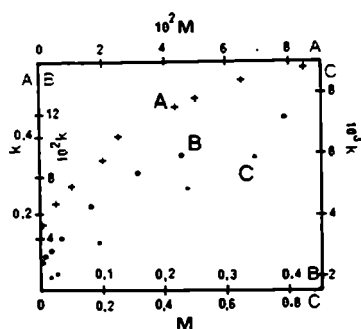


Figura 1: Constantes de velocidad de segundo orden para las reacciones de 2,4-DNFB con: A *n*-butilamina (+); B *s*-butilamina (\*); C *t*-butilamina (•).

Su interpretación fue: auténtica catálisis en la reacción de *n*- y *s*-butilaminas, y aumento de  $k_{-1}$  y disminución de  $k_3$  como consecuencia del gran volumen de la *t*-butilamina, lo que convierte a  $k_1$  en la etapa predominante. Bernasconi,<sup>11</sup> calculó en base a los datos originales de los autores, el cociente  $k_3^i/k_2$  obteniendo los valores 210; 61,5 y 108 M<sup>-1</sup> en orden de impedimento estérico creciente de los nucleófilos y para  $k_1$  obtuvo 0,71; 0,13 y 0,01 s<sup>-1</sup>M<sup>-1</sup>. En base a estos valores se hace evidente la influencia de los efectos estéricos de la base sobre  $k_1$ ,<sup>88</sup> pero imposible descartar la incidencia de catálisis básica para las aminas ramificadas primarias estudiadas como consecuencia del aumento del volumen de la base siendo necesario aparentemente un

incremento superior de la congestión estérica, tal como se evidencia en los casos anteriormente expuestos. En todos los casos citados se hallaban involucrados sustratos *o*-nitrosustituídos, de modo que el paso de descomposición espontánea del CI a productos ( $k_2$ ) se hallaba asistido<sup>81-83</sup> por formación del puente hidrógeno intramolecular.

Muy recientemente<sup>89</sup> se han estudiado en nuestro laboratorio las reacciones de *o*- y *p*-nitrofluorbencenos con *n*- e isopropilaminas en tolueno y DMSO. Con el sustrato *o*-sustituído no se observó el fenómeno de catálisis básica; la disminución de la velocidad de reacción en un factor de 8 al pasar de la amina lineal a la ramificada es una medida de los efectos estéricos primarios<sup>10,88</sup> sobre  $k_1$ . En las reacciones con *p*-nitrofluorbenceno, en cambio, pudo apreciarse la incidencia de catálisis. Con *n*-propilamina la reacción procede exclusivamente *via* la etapa base catalizada ( $k_3/k_2 = \infty$ ), mientras que para la isopropilamina el valor es de 5 para ese cociente. Dado que obviamente los efectos estéricos primarios no pueden ser mayores que con el sustrato *o*-sustituído, la disminución observada debe provenir de una reducción en la velocidad del paso base-catalizado. Estos resultados prueban la importancia de los efectos estéricos de la base catalizadora.

Se han tratado en esta sección los aspectos estéricos del nucleófilo relacionados con la catálisis básica; los referidos a otros temas de la sustitución nucleofílica aromática se verán separadamente.

Efecto del solvente.

Ya se mencionó que la nucleofugacidad puede verse afectada notoriamente al variar el solvente; en general cuanto menor sea la polaridad del mismo, la incidencia de catálisis básica aumentará debido principalmente a un incremento en  $k_{-1}$ , (dado que la reversión del compuesto intermediario zwitteriónico a reactivos conduce a una neutralización de cargas<sup>90</sup>), lo que deriva en una reducción de la relación  $k_2/k_{-1}$  a menos que exista algún efecto compensador que haga incrementar  $k_2$ . Como ejemplo de lo expuesto: la reacción de 2,4-dinitrofenil-feniléter con piperidina muestra un valor  $k_2/k_{-1} = 0,069$ <sup>52,80</sup> si se lleva a cabo en una mezcla de 90% agua-10% dioxano, mientras que al reducir la polaridad del solvente, el valor del cociente disminuye (0,0121,<sup>53,91</sup> en 40% agua-60% dioxano).

Por otro lado, el solvente puede asistir la partida del nucleófilo, tal es el caso del metanol, que actúa como *donante* de puente hidrógeno incrementándose de ese modo  $k_2$  y consecuentemente  $k_2/k_{-1}$  y provocando la disminución de  $k_3/k_2$ . Es por eso que rara vez se ha detectado catálisis básica en solventes próticos.

Mecanismos de descomposición del compuesto intermediario

Como ha sido ya presentado, y según lo establece la ecuación 2, el compuesto intermediario puede dar origen a los productos de sustitución por dos caminos independientes: espontáneamente ( $k_2$ ) o con la asistencia de una base presente en el medio de reacción ( $k_3^{B_i}$ ).

*Mecanismos de la etapa base catalizada ( $k_3^{B_i}$ )*

La incidencia del fenómeno de catálisis básica es variable. La observación de tal fenómeno depende de factores que ya hemos presentado tales como la identidad de la amina, el grupo saliente, la presencia de otras bases agregadas y el solvente. En general, puede decirse que la catálisis básica se observa más frecuentemente con aminas secundarias que con aminas primarias, con grupos salientes pobres y medios poco polares.

El mecanismo de esta etapa ha dado lugar a discusiones desde que Bunnett y Randall<sup>50</sup> presentaron en 1958 la primera evidencia de catálisis básica y sigue siendo hoy origen de numerosos trabajos tendientes a corroborar alguno de los propuestos.

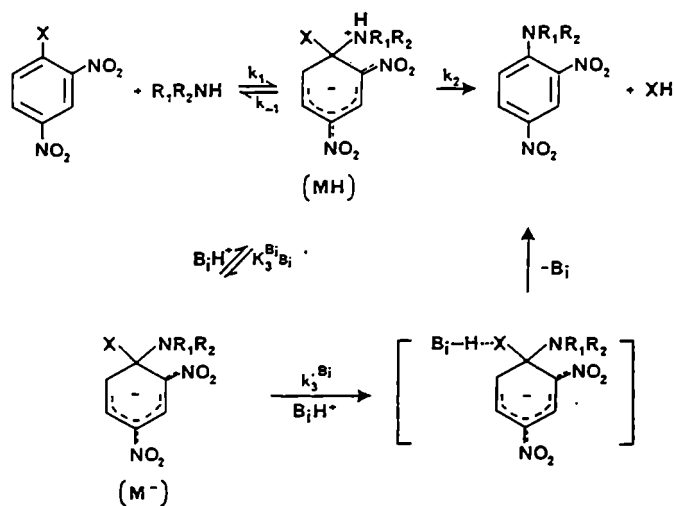
Seis mecanismos principales se han planteado para este paso:

a.- Mecanismo de catálisis básica específica - ácida general (SB-GA "specific base-general acid") :

Fue propuesto inicialmente por Bunnett y Davis<sup>92</sup> e involucra un rápido equilibrio ácido-base entre el intermediario

zwitteriónico formado inicialmente (MH) y su base conjugada ( $M^-$ ), ver *esquema 1*, seguida por la expulsión lenta del grupo saliente asistida por un catalizador ácido general  $B_iH^+$ . En términos de este mecanismo el coeficiente de velocidad  $k_3^{B_i}$  de la ecuación 3 estará dado por la ecuación 7:

$$k_3^{B_i} = K_3^{B_i} k'_3^{B_i} \quad (7)$$



Esquema 1

Existen evidencias experimentales directas que avalan este mecanismo en solventes apróticos dipolares<sup>41,44,93</sup> como el DMSO donde la expulsión del grupo saliente es dificultosa.<sup>93</sup> Muy



recientemente Bunnett y Cartaño<sup>94</sup> han confirmado este mecanismo propuesto también<sup>80,91</sup> para reacciones llevadas a cabo en mezclas de composición variable de dioxano-agua. En los solventes próticos puede ser aplicable en las reacciones con nucleófilos pobres.<sup>31,95,6</sup>

El mecanismo de "la salida del nucleófilo determinante de la velocidad de reacción"<sup>94</sup> ha sido observado directamente en las reacciones de 2,4-dinitronaftil-alquil-éteres con cuatro aminas en solución de DMSO. En este tipo de sistema, el aducto  $\sigma$  amiónico ( $M^-$ ) tiene un tiempo de vida suficientemente largo, de modo que puede ser caracterizado por espectroscopía UV y RMN.<sup>45,42</sup> Así, en un "elegante"<sup>47</sup> estudio cinético de las reacciones del etil éter con *n*-butilamina y *t*-butilamina, Orvik y Bunnett<sup>41</sup> pudieron observar en etapas separadas la formación de intermediarios con la estructura 5 y su posterior conversión catalizada por áci-



11

do, en los productos de sustitución correspondientes. La confirmación de la estructura 5 se obtuvo por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de flujo,<sup>42</sup> como ya lo mencionáramos.

Los estudios cinéticos indican que la salida del nucleófilo es de primer orden con respecto al ácido conjugado de la amina, lo que resulta consistente con la catálisis ácida general pa-

ra la salida del grupo etóxido.<sup>41</sup>

En 1981, las medidas cinéticas de Bunnett y Cartaño<sup>94</sup> muestran que en 60% dioxano-40% agua la reacción de 2,4-dinitro - fenil-fenil-éter con pirrolidina, catalizada por ion hidroxilo, está caracterizada por una relación  $k_3/k_{-1}$  casi 14 veces mayor que para la misma reacción con piperidina. Los autores sugieren que, si la magnitud de  $k_{-1}$  es aproximadamente la misma, tal como se lo ha medido en sistemas análogos<sup>96</sup> una diferencia tan grande en las velocidades de deprotonación de los dos intermediarios del tipo 11 por el ion hidroxilo es improbable. En base a esta hipótesis descartan el mecanismo de transferencia protónica como determinante de la velocidad de reacción, que presentaremos más adelante. Los resultados de Bunnett y col.<sup>44</sup> donde se muestra que para intermediarios del tipo 5 (análogo del 11) la velocidad de la salida del nucleófilo es cuatro órdenes de magnitud mayor en el caso de la reacción con pirrolidina respecto de la misma reacción con piperidina, avalarían la proposición de Bunnett y Cartaño<sup>94</sup> de que la diferencia observada en la relación  $k_3/k_{-1}$  se debe a la pérdida del grupo saliente limitante de la velocidad general del proceso.

Ultimamente, Bamkole, Hirst y Onyido<sup>97</sup> han reafirmado la validez del mecanismo SB-GA en solventes dipolares apróticos y han descartado su incidencia en solventes apróticos no polares a partir de sus estudios de catálisis básica en las reacciones de 2,4-dinitrofenil-fenil-éter con aminas en acetonitrilo y benceno.

La experiencia acumulada en estudios de reacciones de

sustitución nucleofílica aromática permite asegurar que cuando los efectos estéricos son despreciables, el poder catalítico de las bases aumenta con el incremento de sus respectivas fuerzas como bases (basicidades). Sin embargo, una evaluación de la magnitud de la relación entre la basicidad del nucleófilo y de las bases agregadas como catalizadores necesaria para que llegue a observarse el fenómeno de catálisis, y la influencia que sobre tal relación tiene el solvente, fue encarada por Hirst y col. en 1982.<sup>97</sup> Estos autores mostraron por comparación de los datos por ellos obtenidos con los de otros autores,<sup>59,98</sup> que la catálisis en benceno ocurre independientemente de que la basicidad en *agua* del catalizador sea mayor o menor que la basicidad del nucleófilo; mientras que en acetonitrilo la catálisis ocurre sólo si la basicidad del catalizador es aproximadamente igual o mayor que la basicidad del nucleófilo; ya que debe tomarse como medida de basicidad la correspondiente en acetonitrilo o en el solvente en el que se lleva a cabo la reacción.

En base a los cálculos de Bernasconi<sup>96</sup> que muestran que la basicidad del intermediario zwitteriónico formado entre 1,3,5-trinitrobenceno con aminas primarias y secundarias es entre 100 y 400 veces menor que la de los nucleófilos de los cuales derivan y que diferencias de tal magnitud pueden esperarse entre el complejo  $\sigma$  aniónico y el nucleófilo, Hirst<sup>97</sup> concluyó que la abstracción de un protón del zwitterion por parte del nucleófilo será siempre un proceso termodinámicamente favorable de modo que el mecanismo SB-GA actuará cuando el catalizador agregado tenga basicidad comparable o mayor que la del nucleófilo. Así, confirma

el mecanismo SB-GA para solventes como acetonitrilo pero lo des -  
carta para el benceno.

b.- Mecanismo concertado:

La ruptura concertada de las uniones N-H y C-X en el inter-  
mediario MH de la ecuación 2, llevada a cabo por el ataque de  
una molécula de base sobre el hidrógeno fue propuesta como meca-  
nismo alternativo por los primeros investigadores<sup>50</sup> de la catáli-  
sis básica. Este mecanismo con un estado de transición tipo E2  
fue criticado por varios autores,<sup>91,94,98</sup> y aceptado por otros  
26,61,83,99,100 (ver *figura 2a*).

c.- Mecanismo cíclico:

Fue propuesto inicialmente por Capon y Rees<sup>101</sup> para ex-  
plicar la posibilidad de que la piperidina actuara como cataliza-  
dor bifuncional en la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con pi-  
peridina en benceno (ver ET en la *figura 2b*). La observación de  
catálisis básica por parte de la  $\alpha$ -piridona<sup>102</sup> cinco veces más  
efectiva que la de la piperidina, y la consideración de que la ce-  
tona es una base mucho más débil que la piperidina e igualmente  
un ácido más débil que los que fueron probados como catalizaño-  
res, condujo a la racionalización de las evidencias a través de  
un estado de transición tipo 2c en el que la  $\alpha$ -piridona actuaría  
como catalizador bifuncional asistiendo la separación concertada  
del protón amínico y del ion fluoruro. Muy recientemente Ayediran  
y col.<sup>103</sup> reafirmaron la validez de este mecanismo para solventes  
de baja constante dieléctrica como el acetato de etilo. La racio-

nalización del mecanismo cíclico se apoya principalmente en dos postulados: 1) la necesidad de catálisis electrofílica para asistir la salida de los nucleófilos pobres<sup>41,57,98</sup> y 2) la incapacidad de estos solventes de estabilizar las especies zwitteriónicas intermedias. Sin embargo, los autores<sup>103</sup> hacen notar que la conocida estabilización del intermediario zwitteriónico a través de la unión hidrógeno intramolecular con el grupo *o*-nitro no es tenida en cuenta al considerar el estado de transición cíclico, (comparar *figuras 2d* y *2e*). Para sortear esta aparente contradicción los investigadores<sup>103</sup> sugieren como posibles alternativas: 1) la formación inicial de agregados de amina convenientemente orientados, 2) la reacción ocurriría dentro de estos agregados de modo que el catalizador electrofílico no se produciría nunca como una entidad cinética separada.

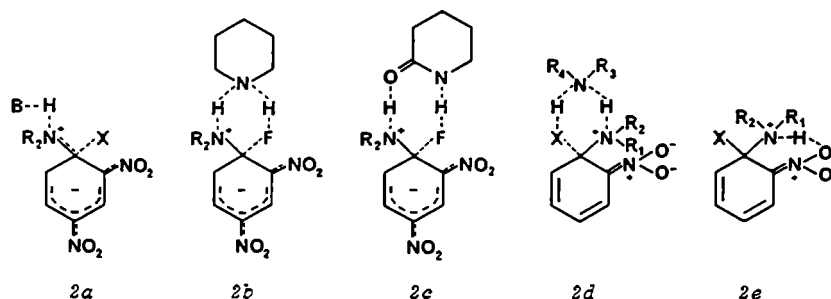


Figura 2

Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer (*2a* a *2d*) y complejo zwitteriónico estabilizado por puente hidrógeno intramolecular (*2e*)

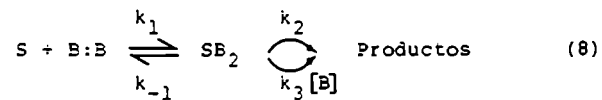
Tales ideas son planteadas en base a la fuerza de las interacciones electrostáticas en solventes de baja polaridad que justificarían una "homoconjugación"<sup>97</sup> del nucleófilo con su ácido conjugado. Cabe mencionar aquí, que mientras el mecanismo cíclico de Capon y Rees<sup>101</sup> y el concertado<sup>50</sup> son cinéticamente indistinguibles del SB-GA, el propuesto por Hirst y col.,<sup>97,103</sup> se apoya en la observación de orden tres para las reacciones estudiadas. Existen, no obstante otras dificultades conceptuales en contra del mecanismo cíclico.<sup>103</sup>

d. Mecanismo del dímero:

Merece mención aparte el mecanismo del dímero propuesto por Nudelman y Palleros hace cuatro años, observado en las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisoles con aminas en solventes apróticos no polares y, que luego se comprobó puede extenderse a otros sustratos bencénicos convenientemente activados cuando el grupo saliente es pobre. Los estudios de distintos sustratos bencénicos, diversas aminas y varios solventes permiten establecer por el momento, con satisfactoria certeza, las variables que influyen para que se observe o no el mecanismo hoy conocido como "el mecanismo del dímero".

Los autores encontraron una dependencia cuadrática de  $k_A$  con la concentración de amina en las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroanisoles<sup>104,105</sup> con butilamina y ciclohexilamina en benceno y ciclohexano y de 2,4-dinitrofluorbenceno<sup>106</sup> con *o*-anisidina en benceno.

interpretaron los resultados en base a la existencia de un agregado de la amina (dímero) B:B (ver ecuación 8) y sugirieron que este dímero sería un mejor nucleófilo que el monómero de la amina, lo cual fue confirmado por cálculos teóricos,<sup>107,108</sup>



El mecanismo implica el ataque del dímero al sustrato y posterior descomposición base-catalizada del compuesto intermedio,  $SB_2$  formado. La ecuación cinética que se obtiene por aplicación del tratamiento del estado estacionario tiene la forma dada por la ecuación 9.

$$k_A = \frac{k_1 k_2 K [B] + k_1 k_3 K [B]^2}{k_{-1} + k_2 + k_3 [B]} \quad (9)$$

donde K indica la constante aproximada de asociación de la amina,  $K = [B:B] / [B]^2$

Una de las condiciones que primero se establece para la observación de este mecanismo, es la baja nucleofugacidad del grupo saliente. En estos casos la segunda etapa es determinante de la velocidad de reacción, se cumple la desigualdad:  $k_{-1} \gg (k_2 + k_3 [B])$  y por lo tanto la ecuación anterior puede simplificarse a la ecuación 10.

$$\frac{k_A}{[B]} = \frac{k_1 k_2 K}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_3 K [B]}{k_{-1}} \quad (10)$$

Esta última ecuación muestra la dependencia cuadrática de  $k_A$  vs.  $[B]$  observada por primera vez en la reacción de 2,4-dinitroanisol con *n*-butilamina en benceno.<sup>104</sup> La ecuación 10 acomoda los resultados de los trabajos ya citados como así también los de las reacciones de 2,6-dinitroanisol con CHA en ciclohexano,<sup>109</sup> y los de la misma reacción en benceno y en mezclas de benceno-metanol con bajo contenido de este último.<sup>110</sup>

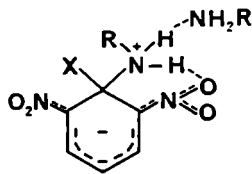
Recientemente, Banjoko y Ezeani<sup>111</sup> encontraron que las reacciones de 2,4,6-trinitrofenil-feniléter con varias anilinas sustituidas son también de orden tres respecto del nucleófilo. Para explicar sus resultados sugirieron que dos moléculas de amina intervendrían en la descomposición del compuesto zwitteriónico formando un estado de transición cíclico de ocho miembros. Sin embargo, los resultados encontrados<sup>104-106,109</sup> indican que las dos moléculas de amina deben intervenir en la primera etapa.

Tanto los resultados de Hirst y col.<sup>97</sup> como los de Banjoko y Ezeani,<sup>111</sup> y también los de Banjoko y Otiono<sup>112</sup> y Banjoko y Rahman<sup>113</sup> para reacciones del mismo sustrato con aminas primarias y secundarias, pueden ser adecuadamente racionalizados a través del mecanismo del dímero. Al mismo tiempo, se examinaron datos de la literatura encontrándose que ciertos resultados anómalos resultan claros a la luz del nuevo mecanismo.<sup>83,114,115</sup>

Si bien Nudelman y Palleros habían propuesto una estructura cíclica<sup>104-106</sup> para el ET  $SB_2$  (ver *figura 2d*) de acuerdo con la propuesta original de Capon y Rees,<sup>101</sup> la estructura 12 es una mejor representación para este intermediario ya que es sabido que



las aminas alifáticas no forman trómeros cíclicos.<sup>116</sup> Esto ha sido demostrado en el caso de la *n*-butilamina, por lo que puede suponerse que será válido asimismo para la CHA. Como ya lo mencionáramos, otros autores<sup>103</sup> han reconocido que existen dificultades conceptuales en contra del intermediario cíclico. Se han excluido intermediarios cíclicos similares en la aminólisis de ésteres.<sup>117</sup>



12

La estructura 12 clarifica la participación de la tercera molécula de amina: debido a la incapacidad del solvente aprótico no polar de solvatar especies iónicas, la tercera molécula de amina actuaría formando un ácido homoconjugado<sup>97</sup>  $BH^+B$  por transferencia protónica con el intermediario 12 y la salida catalizada electrofílicamente del nucleóforo podría ser debida, al menos en parte, a la asistencia de  $BH^+B$ . Esta interpretación de la catálisis electrofílica serviría para explicar en forma alternativa los resultados anómalos en benceno que Bernasconi y Zollinger,<sup>69</sup> atribuyen a un "efecto del medio". Nagy y col.<sup>118</sup> han propuesto una catálisis por el dímero de la amina para explicar las constantes de velocidad observadas en la reacción de tetracloro-*N*-*n*-butilftalimida con *n*-butilamina en la evaluación cuantitativa de las interacciones soluto-solvente.

Otros autores<sup>117,119</sup> han propuesto dímeros de aminas como probables especies reactivas en solventes apróticos para otros sistemas.

En base a todo lo comentado es indudable que el solvente desempeña un papel fundamental en el control del mecanismo de estas reacciones, ya que tanto las reacciones de Nudelman y Palleros<sup>104-106,109</sup> como las de otros autores<sup>69,83,112,114,115,118</sup> que se ajustan al mecanismo planteado fueron realizadas en medios apróticos no polares (vg, benceno, tolueno, ciclohexano, isooctano). Los mismos sistemas estudiados en un solvente aprótico dipolar presentan el mecanismo clásico de catálisis básica.

La formación de dímeros mixtos (B:C) donde la segunda molécula (C) es un *acceptor* de unión-hidrógeno no nucleofílico (vg. piridina,<sup>106</sup> dimetilsulfóxido,<sup>120</sup>) fue extensamente comprobada y provee un soporte adicional al mecanismo del dímero.

#### e.- Mecanismo de transferencia protónica:

Este mecanismo es importante para las reacciones desarrolladas en solventes próticos y fue sugerido por Bunnett,<sup>50</sup> en 1958. La etapa determinante de la velocidad de reacción sería la transferencia protónica desde MH a la molécula de base, seguida por una rápida expulsión del grupo saliente. Este mecanismo fue criticado en discusiones posteriores<sup>52,91,98</sup> sobre la base de los trabajos de Eigen,<sup>121</sup> quién mostró que la transferencia protónica a bases es un proceso muy rápido y generalmente controlado por difusión. Sin embargo, las investigaciones realizadas por Bernasconi

y col.<sup>95</sup> demuestran que este mecanismo es el más adecuado para interpretar el comportamiento de ciertos sistemas, sobre todo en los casos de grupos salientes moderadamente buenos como el fenóxido y en solventes próticos.

El mecanismo de transferencia protónica limitante de la velocidad de reacción ha sido fundamentado por Bernasconi<sup>95</sup> a través de sus medidas de "cinéticas de relajación" en dos tipos de sistemas: la adición reversible de nucleófilos a sustratos tales como el 2,4,6-trinitroanisol para formar aductos  $\sigma$  aniónicos del tipo de los complejos de Jackson-Meisenheimer y las reacciones reversibles de sustitución con reordenamientos como las reacciones de reordenamiento de Smiles.<sup>122</sup> El mecanismo de transferencia protónica limitante de la velocidad de reacción ha sido defendido en base a cuatro observaciones que descartan o al menos, refutan, la intervención del mecanismo SB-GA, para reacciones en solventes próticos:

- 1.- la falta de evidencia de catálisis ácida general en la pérdida del nucleófugo del complejo  $\sigma$  aniónico.
- 2.- medidas de las velocidades de expulsión de los iones alcóxido o fenóxido acopladas a una "conveniente extrapolación"<sup>95</sup> conducen a la conclusión siguiente: el desprendimiento del ión fenóxido del intermediario deprotonado  $M^-$  debería ocurrir a una velocidad mayor que su reprotonación para dar MH;
- 3.- la estimación de los valores de  $pK_{MH}$  que aportan una idea de las probables constantes de velocidad para la protonación de  $M^-$  y
- 4.- medidas de la velocidad de salida de la amina del intermediario zwitteriónico que llevan a la conclusión de que la reversión

del MH a reactivos es muy rápida.

Estas cuatro observaciones permiten concluir que la catálisis básica involucra un paso determinante de la velocidad de reacción que es la deprotonación de MH cuando el grupo saliente es moderadamente bueno como en el caso del ión fenóxido, si bien puede aceptarse que la salida del nucleóforo será determinante de la velocidad del proceso para nucleóforos pobres.

En 1981, Bunnett y Cartaño<sup>94</sup> han puesto en duda la generalidad de este mecanismo en solventes próticos. Basan sus argumentos en el hecho de que las reacciones por Bernasconi<sup>95,96,123-125</sup> estudiadas no son ejemplos clásicos representativos de la reacción de SNA en solventes próticos comunes como agua o metanol. La formación reversible de complejos de Jackson-Meisenheimer no es una reacción típica de SNA así como tampoco lo es el reordenamiento de Smiles. Existen efectos entrópicos especiales y probablemente haya también características estéricas o estereoelectrónicas propias en la última reacción. Además el DMSO es un solvente completamente "diferente" a los mencionados solventes comunes.

f.- Mecanismo de catálisis básica específica (SB):

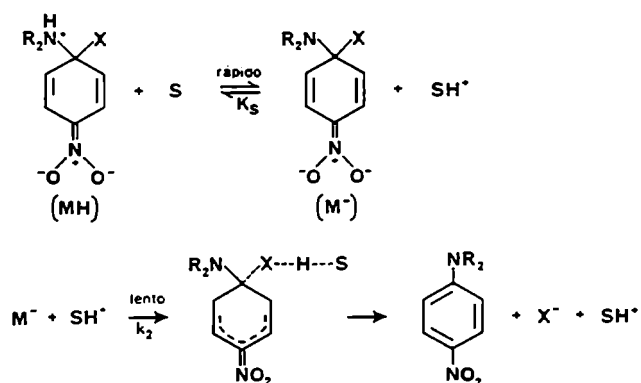
Es una variación del mecanismo SB-GA en el que la expulsión del nucleóforo no es catalizada por ácido. Ha sido ocasionalmente propuesto<sup>95,126-128</sup> para explicar la observación experimental de catálisis básica específica en medios polares.<sup>95</sup>

Sigue siendo hoy materia de controversia el/los mecanismos de la etapa base-catalizada.

Mecanismo del paso de descomposición espontánea ( $k_2$ )

Contrariamente a lo ocurrido para la etapa base catalizada, el paso de descomposición espontánea de MH ha sido escasamente estudiado.

Se ha sugerido<sup>50</sup> que el mecanismo del paso no catalizado podría ser similar al mecanismo SB-GA, donde una molécula de solvente actuaría asistiendo la salida del nucleófilo, tal como se muestra en el *esquema 2*:



Esquema 2

Sobre la base de esta interpretación,  $k_2 = \bar{k}_2 K_S$  (ecuación 11) donde  $K_S$  estará dada por la igualdad:

$$K_S = [\text{SH}^+] [\text{M}^-] / [\text{MH}] \quad (12)$$

Así, en el caso de soluciones acuosas, Bernasconi<sup>11</sup> demostró que de operar ese mecanismo, se obtendrían valores de  $k_3^{\text{OH}}/k_2 \gg 4 \cdot 10^5$  de modo que  $k_2$  sería demasiado pequeña no siendo posible entonces detectarla experimentalmente, lo que contradice los resultados hallados dado que tal cociente nunca ha alcanzado tan altos valores.<sup>52,80</sup>

En el caso de reacciones llevadas a cabo en solventes apróticos dipolares, Hirst<sup>103</sup> encontró un efecto de solvente pequeño sobre  $k_3/k_2$ : 86 para DMSO,<sup>185</sup> para acetonitrilo aunque sus basicidades difieren en gran medida, siendo el DMSO  $10^{10}$  veces más básico que el acetonitrilo.<sup>129</sup> Dado que la acidez varía notablemente al cambiar el solvente era de esperar que la relación  $k_3/k_2 = \bar{k}_3 K_B / \bar{k}_2 K_S$ , (donde  $K_B$  y  $K_S$  se refieren al equilibrio ácido-base entre MH y  $\text{M}^-$  con B o con el solvente), se viera afectada en forma considerable al variar la acidez del solvente; los resultados reflejan, entonces que el paso no catalizado no sigue un mecanismo tipo SB-GA en solventes apróticos dipolares.

La transferencia protónica de MH al solvente como paso determinante de la velocidad de reacción conduce de modo similar a bajos valores para  $k_2$  por lo que tal mecanismo fue igualmente descartado.<sup>11</sup>

Banjoko y Ezeani<sup>111</sup> han reafirmado la actuación de un mecanismo que involucra catálisis ácida intramolecular para la expulsión del grupo saliente, *figura 3a*, en la reacción de 2,4,6-

trinitrofenil-feniléter con morfolina en benceno. Esta posibilidad había sido previamente considerada por Kirby y Jencks<sup>98</sup> y explica razonablemente bien el hecho de que se observe el paso de descomposición espontánea para reacciones en benceno aún cuando el grupo saliente es fluoruro. Varios autores<sup>26,100</sup> criticaron el mecanismo SB-GA propuesto por Bunnett para la etapa base catalizada sobre la base de la ausencia de evidencias de catálisis electrofílica. El mecanismo de catálisis intramolecular propuesto para la etapa de descomposición espontánea serviría para racionalizar esta falta de evidencia de catálisis electrofílica general: un ácido débil no puede competir eficientemente como catalizador electrofílico con el proceso de catálisis intramolecular favorecido entrópicamente; por otra parte, un ácido fuerte "inmovilizaría" una gran proporción del nucleófilo y produciría una disminución de la velocidad.

Kirby y Jencks<sup>98</sup> adelantaron también la posibilidad de un mecanismo donde interviene una molécula de solvente, como en la *figura 3b*, para el caso de un alcohol, que actuaría como un agente de transferencia protónica pasivo, a diferencia del papel activo que se le asigna a la molécula de piperidina,<sup>101</sup> (*figura 2b*) o a la  $\alpha$ -piridona,<sup>102</sup> (*figura 2c*) en los estados de transición cíclicos propuestos en solventes no polares para la catálisis básica. En el caso de la intervención del solvente, su actuación como un agente de transferencia protónica sería una reacción ácido-base intermolecular ordinaria,<sup>121</sup> siendo la fuerza impulsora del proceso la diferencia de pK entre el ion amonio y el incipiente anión saliente.

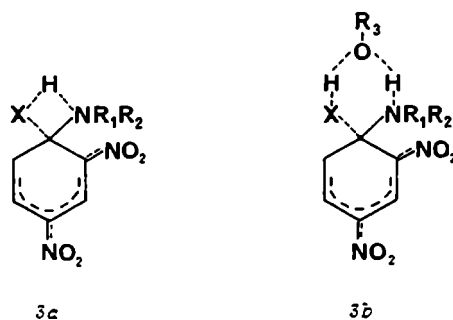


Figura 3

Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer

Efectos de proximidad.

Ya en 1872, Hoffmann<sup>130</sup> informó que ciertas dialquilaminas-*orto*-disustituidas resistían la N-alkilación al ser tratadas con ioduro de metilo en condiciones ordinarias. El concepto de impedimento estérico fue inicialmente propuesto por Kehrman<sup>131</sup> para explicar lo observado en la reacción de oximación de benzoquinonas sustituidas.

Desde entonces, la literatura abunda en ejemplos sobre efectos estéricos observados en una enorme variedad de reacciones orgánicas.

Se denominan efectos de proximidad a todas las consecuencias que sobre la reactividad o propiedades físicas de un determinado compuesto tienen los sustituyentes ubicados en las cer-



canías del centro de reacción en ese compuesto. El efecto *orto* es el efecto de proximidad que tiene lugar cuando el sustituyente y el centro de reacción se encuentran en carbonos adyacentes en el anillo aromático.<sup>132</sup>

El efecto de proximidad puede considerarse como la suma de tres contribuciones principales:

a.- efectos eléctricos: el efecto inductivo, el efecto de resonancia y el efecto de campo<sup>133</sup> que opera entre un sustituyente con alto momento dipolar, o bien con una carga neta, y el centro de reacción cuando en el mismo se desarrollan cargas,

b.- efectos estéricos: estos efectos son función del volumen o tamaño del sustituyente o reactivo, y pueden deberse a:

1.- impedimento estérico al ataque al centro de reacción por el reactivo;

2.- impedimento estérico a la solvatación, que puede involucrar al sustituyente, al centro de reacción o a ambos;

3.- inhibición estérica de la resonancia en los sustratos, los productos y/o en el ET provocado por un sustituyente en posición *orto*;

4.- control estérico de la conformación reactiva del ET.<sup>134</sup>

c.- fuerzas de unión intramoleculares secundarias: 1.- puente hidrógeno; 2.- fuerzas de Keesom (dipolo-dipolo); de Debye (dipolo-dipolo inducido) y de London<sup>135</sup> (dipolo inducido-dipolo inducido) y 3.- interacciones de transferencia de carga.

El presente trabajo trata las reacciones de aminas primarias y secundarias de importantes requerimientos estéricos con

dinitrohalobencenos por lo que se discutirán en detalle oportunamente aquellos efectos de proximidad que tengan relación con estos estudios.

#### Relación o/p.

Es muy conocido el hecho de que la reactividad de *o*- y *p*-nitrohalobencenos varía al variar el nucleófilo. Así, por ejemplo, para reactivos aniónicos el isómero *para* es casi siempre más reactivo que el *orto*, con escasas excepciones como las reacciones de *o/p*-nitrofluorbencenos con algunos aniones. Este tema ha sido profusamente investigado por Miller y colaboradores, entre otros autores, en la década del 50.<sup>136</sup>

Para que la activación por el grupo nitro sea realmente efectiva a través del efecto mesomérico, el grupo nitro debe estar coplanar con el anillo aromático. Tal geometría se logra fácilmente en los *p*-nitrohalobencenos, pero menos en los isómeros *orto*, sobre todo si el halógeno es voluminoso. Esto explica la mayor reactividad de los compuestos *para* sustituidos respecto de sus análogos *orto*, exceptuando el caso del *o*-nitrofluorbenceno para el cual el efecto estérico es menor, lo que resulta en una mayor reactividad de éste comparado con el *p*-nitrofluorbenceno.<sup>137</sup>

En las reacciones con aminas primarias y secundarias el orden de reactividad está invertido. El comportamiento tan marcadamente diferente entre nucleófilos aniónicos y aminas primarias y secundarias puede ser justificado en base a interacciones que actúen estabilizando el complejo intermediario; (ver pág.16 ).

El efecto *orto* es también importante en reacciones de 2,4-dihalónitrobenzenos en las que el halógeno en posición *orto* es desplazado mucho más rápidamente que el situado en *para*; <sup>71</sup> este desplazamiento preferencial fue atribuido, en ausencia de otras influencias a que el grupo nitro es inherentemente más activante en posición *orto*, siendo el efecto inductivo <sup>8,71</sup> probablemente el responsable. La selectividad observada fue demostrada por Greizerstein y Brioux <sup>138</sup> quienes encontraron que en la reacción de piperidina con 2,4-dicloronitrobenzeno-4-<sup>36</sup>Cl, el desplazamiento *orto* ocurría casi exclusivamente en benceno mientras que, en metanol, la relación de desplazamiento *orto-para* era 12,5:1.

CAPITULO II  
REACCIONES DE SNA  
CON AMINAS PRIMARIAS

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE 2,4- Y 2,6-DINITROCLORO Y  
FLUORBENCENOS CON AMINAS PRIMARIAS

Resultados y discusión

Se estudiaron las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitrocloro- y fluorbenzenos con isopropilamina y ciclohexilamina en tolueno y metanol con el objeto de analizar variados aspectos de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática;

- 1.- dependencia de  $k_A$  con la concentración del nucleófilo,
- 2.- influencia de sustituyentes voluminosos en posición cercana al centro de reacción manteniendo constante la presencia de un grupo *o*-nitro:  $k_{2,6-}/k_{2,4-}$  y su variación con el solvente,
- 3.- movilidad del nucleófilo,  $k_{ArF}/k_{ArCl}$ ,
- 4.- reactividad del nucleófilo al variar el número de hidrógenos en carbono  $\beta = k_{CHA}/k_{IPA}$ .

Reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroclorobenzenos con ciclohexilamina e isopropilamina en metanol

Se estudiaron las reacciones mencionadas a tres temperaturas y varias concentraciones de las aminas. Los resultados se indican en las *Tablas 1-4*. Las reacciones conducen a la formación cuantitativa de los productos de sustitución esperados: N-(2,4-dinitrofenil)-ciclohexilamina (2,4-DNFCHA); N-(2,6-dinitrofenil)-ciclohexilamina (2,6-DNFCHA), N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilamina (2,4-DNFIPA) y N-(2,6-dinitrofenil)-isopropilamina (2,6-DNFIPA).

Tal como se describe en la parte experimental (ver página 233), las reacciones estudiadas fueron seguidas espectro-

Tabla 1

Reacción de 2,4-DNCB con ciclohexilamina en metanol  
 Constantes de velocidad de segundo orden  
 Valores de  $k_B$  y  $k_O$  y del cociente  $k_B/k_O$

[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$ 35 °C	[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$ 45 °C	[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$ 60 °C
0,0195	0,58	0,0195	1,88	0,0187	6,33
0,0503	0,72	0,0488	2,01	0,0427	6,50
0,0976	0,75	0,0936	2,37	0,0853	6,62
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-2}$	2,08		6,73		4,25
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-2}$	0,57		1,72		6,28
$k_B / k_O M^{-1}$	3,64		3,90		0,68

[2,4-DNCB] = ca.  $9 \cdot 10^{-4}$  M.

Tabla 2

Reacción de 2,6-DNCB con ciclohexilamina en metanol  
 Constantes de velocidad de segundo orden  
 Valores de  $k_B$  y  $k_O$  y del cociente  $k_B/k_O$

[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$ 35 °C	[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$ 45 °C	[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$ 60 °C
				0,017	13,47
		0,042	6,15	0,034	17,72
0,084	2,61	0,084	6,63	0,084	17,95
0,210	2,631	0,210	6,76	0,168	19,36
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-2}$	0,16		3,03		12,86
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-1}$	2,60		6,17		17,11
$k_B / k_O M^{-1}$	0,06		0,50		0,75

[2,6-DNCB] =  $1,62 \cdot 10^{-3}$  M.

Tabla 3

Reacción de 2,4-DNCB con isopropilamina en metanol

Constantes de velocidad de segundo orden. Valores de  $k_B$  y  $k_O$  del cociente  $k_B/k_O$

	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$
	35 °C	45 °C	60 °C
	[CHA] / M	[CHA] / M	[CHA] / M
	0,0088	0,0088	0,0079
	0,0177	0,0177	0,0157
	0,0446	0,0446	0,0394
	0,0888	0,0893	0,0787
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-2}$	4,09	6,34	46,95
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-1}$	0,47	1,26	2,74
$k_B / k_O / M^{-1}$	8,68	5,03	17,11

$$[2,4-DNCB] = 8,656 \cdot 10^{-4} \text{ M.}$$

Tabla 4

Reacción de 2,6-DNCB con isopropilamina en metanol

Constantes de velocidad de segundo orden. Valores de  $k_B$  y  $k_O$  y del cociente  $k_B/k_O$

[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$	[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$	[CHA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$
	35 °C		45 °C		60 °C
0,0677	2,30	0,0677	5,23	0,0271	9,86
0,0966	2,68	0,0966	6,10	0,0924	10,67
0,1933	3,02	0,1933	6,87	0,1933	12,44
					14,02
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-2}$	5,16		11,74		25,23
$10^4 k_B / s^{-1} M^{-1}$	2,05		4,67		9,35
$k_B / k_O / M^{-1}$	2,5		2,5		2,7

[2,6-DNCB] =  $2,08 \cdot 10^{-3}$  M.



fotométricamente a la longitud de onda correspondiente al máximo de absorción de los productos de sustitución.

#### Dependencia de $k_A$ con la concentración del nucleófilo

El análisis de los valores de las constantes de velocidad de segundo orden revela un aumento al aumentar la concentración del nucleófilo en las reacciones estudiadas. Se observa una dependencia rectilínea entre  $k_A$  y la concentración de las bases de acuerdo con la ecuación 6, ya presentada;

$$k_A = k_0 + k_B [B] \quad (6)$$

donde B representa a la amina. Los valores de  $k_B$  y  $k_0$  obtenidos se indican también en las *Tablas 1 a 4*.

Estas "pequeñas aceleraciones" han sido frecuentemente observadas en las reacciones de halobencenos convenientemente activados con aminas: así en las reacciones del 2,4-DNCB con varias aminas en cloroformo y etanol<sup>139</sup> se obtuvieron cocientes  $k_B/k_0$  entre 0,21 y 4,6 M<sup>-1</sup>; las reacciones de piperidina con *p*-nitrofluorobenceno en diversos solventes<sup>62</sup> no polares arrojó valores menores que 3,2 M<sup>-1</sup> para la mencionada relación. Pero, en general, mientras las reacciones de 2,4-DNCB con aminas en solución bencénica son aceleradas levemente por el exceso de la amina las reacciones con el sustrato análogo fluorado o aquellas con *p*-nitrofluorobenceno suelen ser fuertemente dependientes de la concentración del nucleófilo observándose valores de  $k_B/k_0$  superiores a 100 M<sup>-1</sup>.<sup>56,59,140</sup>

Como ya se indicara, uno de los casos extremos de la ecuación general 3 se verifica cuando  $k_{-1} \gg (k_2 + k_3 [B])$ , para el caso en que haya una sola base catalizadora presente en el medio de reacción; con lo que se obtiene como ya lo mencionáramos, la ecuación simplificada 5:

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

que tiene la forma matemática de la ecuación 6. Así, el cociente entre la pendiente y la ordenada al origen,  $k_B/k_0 = k_3/k_2$ , muestra la magnitud relativa de la etapa base catalizada respecto del paso de descomposición espontánea.

En solventes próticos como el metanol, la reacción de 2,4-DNFB con *n*-butilamina<sup>55</sup> presenta un cociente  $k_B/k_0$  de  $1,2 \text{ M}^{-1}$ . Si bien Ross<sup>139</sup> y Suhr<sup>62</sup> interpretaron estas bajas relaciones para el cociente  $k_B/k_0$  como producto de la catálisis básica, Bunnett y Garst<sup>55</sup> refutaron esa interpretación aduciendo que el cambio por una base más fuerte no traía como consecuencia una catálisis más eficiente. De acuerdo con estos autores, entonces, el paso determinante de la velocidad de todas las reacciones mencionadas que presentan cocientes  $k_B/k_0 \leq 5 \text{ M}^{-1}$ , es la formación del complejo intermediario y la aceleración leve producida al aumentar la concentración del nucleófilo es de origen "incierto". Según Bunnett<sup>55</sup> la situación límite  $k_{-1} \ll k_2 + k_3 [B]$  que se encuentra para grupos salientes buenos hace la reacción "inmune" a la catálisis básica. En contraste, la catálisis básica se manifiesta a través de la ecuación 5 para nucleófilos pobres ( $k_2$  y  $k_3 [B]$  serán bajas frente

a  $k_{-1}$ ) y/o cuando el solvente o varios otros factores provocan el aumento de  $k_{-1}$ . Valores de  $k_3/k_2 > 50 \text{ M}^{-1}$  se han obtenido para las reacciones de piperidina con 2,4-dinitroanisol<sup>53,80</sup> y 2,4-dinitrofenil-feniléter<sup>91</sup> en dioxano acuoso, como ejemplo de grupos salientes pobres, y deben ser considerados como ejemplos de genuina catálisis básica.

Kirby<sup>98,141</sup> sugirió que las pequeñas aceleraciones de origen incierto podrían atribuirse a una catálisis básica del primer paso del mecanismo en dos etapas. Bunnett<sup>55</sup> descartó completamente tal sugerencia, ya que sustancias de basicidades muy diferentes como el ion hidróxido, aminas y nitrocompuestos han resultado igualmente efectivos como catalizadores.

En la presente Tesis usaremos el cociente  $k_B/k_O$  para indicar el efecto que causa el agregado de base, pero diferenciándolo del  $k_3/k_2$  que indica netamente la existencia de dos pasos independientes en la descomposición del CI con características mecánicas medianamente conocidas.

La interpretación del fenómeno que representan los valores del cociente  $k_B/k_O$  entre 5 y  $50 \text{ M}^{-1}$  es menos directa y requiere el examen de cada caso en forma particular. Bernasconi, de Rossi y Schmid<sup>95</sup> proponen analizar independientemente la magnitud de la aceleración y el rango de concentraciones del catalizador en el que se observa el fenómeno. Si la aceleración se observa a altas concentraciones de la base, debe descartarse la incidencia de catálisis básica. Asimismo, si la aceleración producida es pequeña (menor de un 50% de aumento de la velocidad), aun a concen-

traciones de base bajas ( $<0,01$  M) y con un valor  $k_B/k_O > 50$  M<sup>-1</sup>, la existencia de catálisis básica debe también ser descartada, ya que el valor alto del cociente podría deberse a un valor elevado para la relación  $k_2/k_{-1}$  lo cual indica que el paso  $k_1$  sería el determinante de la velocidad de la reacción, aún en ausencia del catalizador.

La interpretación resulta evidente en el caso de la reacción de *n*-butilamina con 1-metoxi-4,7-dinitronaftaleno en dioxano acuoso.<sup>95</sup> El aumento de  $k_A$  no sólo ocurre a bajas concentraciones de amina sino que en un rango de concentraciones de 0,001-0,040 M la aceleración producida es de 2,5 veces entre los valores extremos de concentraciones estudiadas. Los autores obtienen un valor de  $k_2/k_{-1} = 0,32$  y  $k_3/k_2 = 946$  M<sup>-1</sup>. Esta reacción constituye el primer ejemplo de catálisis básica para la reacción de una amina primaria en un solvente prótico.

Las reacciones estudiadas presentan valores de  $k_B/k_O$  menores que 5 M<sup>-1</sup> para un rango de concentraciones de 0,02 a 0,2 M y pueden encuadrarse por lo tanto, dentro de las reacciones que presentan pequeñas aceleraciones de origen incierto.

La mayor relación se observa para la reacción de 2,4-DNCB con isopropilamina en metanol a 60° C. Para una variación en la concentración de la base de 0,008 M a 0,08 M la constante de velocidad de segundo orden aumenta más de dos veces, siendo  $k_B/k_O = 17,11$  M<sup>-1</sup>. Si bien el valor del cociente se encuentra en la zona de cuestionada interpretación, el caso puede ubicarse, de acuerdo a la interpretación de Bernasconi,<sup>95</sup> entre los de pequeñas

aceleraciones.

Efectos *orto*. Reactividades relativas de 2,6- y 2,4-dinitrohalobencenos con aminas.

En todas las reacciones estudiadas el paso determinante de la velocidad de reacción ( $k_1$ ) es la formación del complejo intermediario ( $k_1$ ). Los efectos *orto* pueden modificar la velocidad de esta etapa debido a, 1) el impedimento estérico al acercamiento de la amina (efecto estérico primario "F-strain"<sup>142</sup>); 2) por distorsión de la coplanaridad del grupo activante en posición *orto* (efecto estérico secundario) y 3) podría existir también un aumento en el efecto inductivo y una disminución en el efecto mesomérico del sustituyente en posición 6 respecto del mismo sustituyente en posición 4.

El efecto 1 provocaría una disminución de la velocidad de la reacción del sustrato 2,6-disustituido respecto del análogo 2,4-disustituido y  $\Delta H^\ddagger_{2,6-} > \Delta H^\ddagger_{2,4-}$ , y tal efecto estará estrechamente ligado a los requerimientos estéricos del nucleófilo que se aproxima al centro de reacción. En este laboratorio se estudió previamente la influencia de los efectos *orto* en las reacciones de 6-R-2-nitroclorobencenos con piperidina en benceno<sup>143</sup> y se propuso un radio de Van der Waals de 1,9 Å como límite por debajo de cual los efectos estéricos del sustituyente en posición 6 son despreciables. Si se consideran aminas primarias como las del presente trabajo de menores exigencias estéricas que la piperidina<sup>144</sup> es de esperar que el grupo nitro, cuyo radio de van der Waals se

encuentra por debajo del límite propuesto, tenga un efecto estérico despreciable.

El poder activante de los sustituyentes atractores de electrones podrá ejercerse plenamente sólo si éstos se encuentran coplanares con el anillo bencénico, condición para que exista una interacción mesomérica máxima. Si el grupo 6-nitro se encontrara rotado respecto del plano del anillo en el sustrato 2,6-disustituido en comparación con el isómero 2,4-dinitrosustituido, el efecto activante del grupo en posición 6 resultaría menor que el del grupo en posición 4 y  $\Delta H^\ddagger_{2,6} > \Delta H^\ddagger_{2,4}$ . Sin embargo, como se discutirá en detalle en el capítulo IV (ver pág. 133), si el nucleófilo tiene requerimientos estéricos moderados, el poder activante del grupo nitro puede ejercerse plenamente en el estado de transición.

El tercer efecto mencionado puede producir un aumento o una disminución de la velocidad de reacción e igual variación de  $\Delta H^\ddagger$ , y depende de la naturaleza polar del sustituyente. Los sustituyentes atractores de electrones en posición 6 provocarán una disminución en la entalpía de activación ya que los efectos polares inductivos son más efectivos desde la posición más cercana al centro de reacción; mientras que el efecto mesomérico es similar entre ambas posiciones o menor para la posición *orto* si existe impedimento estérico a la resonancia.

Los resultados encontrados en los estudios aquí descritos corroboran nuevamente la ausencia de efectos estéricos importantes en el caso de las reacciones con CHA e IPA como nucleófi-

los, ya que se verifica una mayor velocidad de reacción para los sustratos 2,6-dinitrosustituídos. La mayor reactividad del sustrato 2,6-disustituído respecto del 2,4-disustituído debe ser atribuida entonces a un aumento del efecto inductivo operando desde la posición 6. En este laboratorio se habían<sup>145</sup> encontrado resultados similares en las reacciones de 2,6- y 2,4-dinitrofluorobencenos con ciclohexilamina y bencilamina en metanol y benceno. Se explicó<sup>145</sup> la mayor reactividad del isómero 2,6-dinitrosustituído, por la presencia de dos grupos nitro en las posiciones *orto*, que duplica las posibilidades de interacción por solvatación interna,<sup>7</sup> entre la amina entrante y los oxígenos de ambos grupos nitro, lo cual produce un aumento de la velocidad del paso no catalizado,  $k_2$ .

La menor reactividad del 2,6-dinitroclorobenceno<sup>143</sup> respecto del análogo sustrato 2,4-disustituído<sup>146</sup> con piperidina en benceno ( $k_{2,6-}/k_{2,4-} = 0,12$ ) fue atribuida<sup>143</sup> al fuerte efecto +M que exhibe el sustituyente nitro. Sin embargo, en los casos estudiados en el presente trabajo con CHA e IPA se observa que la relación  $k_{2,6-}/k_{2,4-} > 1$ , mientras que cuando el nucleófilo es muy voluminoso como en el caso de la reacción de ambos sustratos con duso-propilamina (DIPA) es menor la velocidad de reacción para el 2,6-DNCB. Como se discutirá en el capítulo IV, la inhibición estérica a la coplanaridad y concomitante disminución en la activación observada en la reacción del 2,6-DNCB con DIPA depende de la posición del estado de transición en la coordenada de reacción, posición que variará según las exigencias estéricas del nucleófilo.

Además de los efectos *orto* considerados que afectan la entalpía de activación, existen otros que influyen especialmente sobre la entropía de activación. Ellos son: el puente hidrógeno intramolecular, la solvatación interna, el impedimento estérico a la movilidad en el estado de transición y el complejo intermedio. Puesto que se ha mantenido constante la presencia de un grupo nitro en posición 2, la estabilización debido a los dos primeros factores del estado de transición es similar para ambos sustratos. Puede esperarse entonces, que las diferencias provengan de la presencia de un grupo voluminoso cercano al centro de reacción en el sustrato 2,6-DNCB que reducirá el número de niveles de energía accesibles disponibles para el ET relativo al estado inicial. Este efecto de "volumen" provocará la disminución del  $\Delta S^\ddagger_{2,6}$  relativo al  $\Delta S^\ddagger_{2,4}$ .

En la *Tabla 5* pueden compararse los parámetros de activación obtenidos para las reacciones estudiadas y se dan además los cocientes de velocidades del paso no catalizado.

Tabla 5

Cociente de velocidades del paso no catalizado y parámetros termodinámicos para las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitroclobencenos con CHA e IPA en metanol.<sup>a</sup>

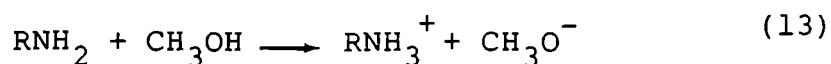
amina	$k_{O_{2,6-}} / k_{O_{2,4-}}$			$\Delta H^\ddagger_{2,4-}$	$\Delta H^\ddagger_{2,6-}$	$\Delta S^\ddagger_{2,4-}$	$\Delta S^\ddagger_{2,6-}$
	35 °C	45 °C	60 °C				
CHA	4,5	3,6	2,7	$18 \pm 1$	$15 \pm 1$	$-20 \pm 2$	$-25 \pm 2$
IPA	4,3	3,7	3,4	$15 \pm 1$	$12 \pm 1$	$-26 \pm 2$	$-36 \pm 2$

<sup>a</sup>  $\Delta H^\ddagger$ , kcal mol<sup>-1</sup>;  $\Delta S^\ddagger$ , cal mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>; (en la presente Tesis se usa cal. en lugar de la unidad internacional recientemente recomendada por la IUPAC, (J)).



Reactividad relativa de 2,6- y 2,4-dinitrofluorobencenos con isopropilamina. Influencia del solvente.

Se estudiaron las reacciones mencionadas en el epígrafe en condiciones muy restringidas por los métodos de seguimiento de las cinéticas. Como puede apreciarse de los datos de la *Tabla 6* las reacciones en metanol y la de 2,6-DNFB en tolueno son demasiado rápidas para un seguimiento adecuado por observación directa del aumento de absorbancia de la mezcla de reacción y hubieran requerido el empleo de un espectrómetro de flujo frenado.<sup>54,60</sup> Además, existe la complicación debida a la posibilidad de solvólisis de los sustratos en medios fuertemente básicos como los estudiados. Una complicación adicional puede surgir de la interferencia del dióxido de carbono atmosférico con el reactivo fuertemente básico. Para sortear además el inconveniente probable que surgiría por disociación básica de la isopropilamina en metanol, (ec. 13) ( $pK_B = 5,68$ ),<sup>147</sup> se utilizó una concentración de amina de 0,0186 M. La disociación básica provoca una disminución de la concentración de la amina libre para reaccionar con el sustrato y consecuentemente un coeficiente de velocidad medido inferior al real; esta disminución es mayor a menor concentración de la base.



La menor concentración de IPA utilizada en la reacción de 2,6-DNFB en tolueno respecto de la usada con el sustrato 2,4-disustituido, obedece a la alta velocidad de reacción medida para la primera.

Tabla 6

Reacción de 2,4-DNFB y 2,6-DNFB con IPA en metanol y tolueno.

Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos

Sustrato	solvente	IPA M	$10^2 k_A/s^{-1}M^{-1}$		$\Delta H^\ddagger$ kcal mol <sup>-1</sup>	$\Delta S^\ddagger$ cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>
			26 °C	45 °C		
2,4-DNFB <sup>a</sup>	MeOH	1,86		60,7		
2,6-DNFB <sup>b</sup>	MeOH	1,86		87,4		
2,4-DNFB <sup>c</sup>	Tolueno	0,635	3,4 <sup>d</sup>	5,2	4,06	-53 <sup>c</sup>
2,6-DNFB <sup>b</sup>	Tolueno	0,195	630			

<sup>a</sup> [2,4-DNFB] =  $2,16 \cdot 10^{-5}$  M; <sup>b</sup> [2,6-DNFB] =  $1,25 \cdot 10^{-4}$  M; <sup>c</sup> [2,4-DNFB] =  $8,47 \cdot 10^{-5}$  M;  
<sup>d</sup>  $10^2 k_A$  : 3,6 (30 °C) obtenido por extrapolación; 6,6 (60 °C) ; <sup>c</sup> calculada a 35 °C.

En términos generales puede verificarse nuevamente que:

- el 2,6-DNFB es más reactivo que el 2,4-DNFB, análogamente a lo observado con los sustratos clorados,
- la relación  $k_{2,6-}/k_{2,4-}$  depende del solvente utilizado.

Así, mientras la relación  $k_{2,6-}/k_{2,4-}$  es de 1,4 aproximadamente en metanol y a concentración constante de amina, la misma relación en tolueno es como mínimo 200 ya que una equiparación de la concentración de base podría aún incrementar el coeficiente de velocidad para la reacción con 2,6-DNFB. Como ya se comentara, es un hecho reconocido desde los primeros tiempos<sup>71</sup> y luego ampliamente confirmado,<sup>63,145</sup> que la relación  $k_{orto}/k_{para}$  disminuye

al pasar de benceno a metanol en las reacciones con aminas, como consecuencia de una competencia entre la "built in solvation" (pág. 16) y la solvatación externa por moléculas del solvente prótico. Este hecho fue demostrado<sup>148</sup> con el estudio de las reacciones de *p*-nitrocloro y fluorbencenos con piperidina cuya velocidad de reacción aumenta linealmente al incrementar la cantidad de etanol añadida al benceno; mientras que las reacciones de los sustratos *o*-nitro sustituidos ven disminuida su velocidad en forma muy marcada al pasar de benceno a benceno 98%-etanol 2%. La caída de velocidad se hace mucho menor con posteriores agregados de etanol y la velocidad permanece constante de mezclas benceno 75%-etanol 25% a etanol puro. Así, mientras en el primer caso la velocidad de reacción aumenta linealmente con la inversa de la constante dieléctrica del medio, en el segundo no existe correlación alguna de la velocidad de reacción con la constante dieléctrica del solvente total. La dependencia de las velocidades de SNA con el medio se verán en otro apartado, (ver pág. 65).

La disminución del cociente  $k_{2,6-}/k_{2,4-}$  al pasar de tolueno a metanol es otra evidencia indirecta de la estabilización del intermediario de la reacción, debida al puente hidrógeno intramolecular, que es mucho más efectiva en solventes apróticos no polares que en solventes próticos, y que en el sustrato 2,6-dinitrosustituido puede operar doblemente.<sup>145</sup>

#### Movilidad del halógeno como grupo saliente

Dos criterios han sido generalmente utilizados para de-

terminar cuál de los pasos del mecanismo de adición-eliminación: la velocidad de formación del compuesto intermediario o su descomposición a productos, es el determinante de la velocidad del proceso. Uno de estos criterios es cinético y ha sido detalladamente analizado al tratar la catálisis básica. El otro criterio es válido solamente<sup>21,149,150</sup> cuando el nucleófilo es un halógeno. El orden de reactividad observado será  $F \gg$  otros halógenos si el pdr no involucra la ruptura de la unión C-halógeno.

En las reacciones presentadas en este capítulo la relación  $k_F/k_{Cl}$  es elevada: aproximadamente 4000 para las reacciones de los sustratos 2,4-dinitrosustituídos con isopropilamina en metanol; y 400 para las reacciones en tolueno.

Hirst<sup>149</sup> halló un valor del cociente de 931 para las reacciones de los mismos sustratos con *n*-butilamina en acetonitrilo, y de 854 para el caso de la bencilamina.

En las reacciones de los sustratos 2,6-disustituídos el cociente  $k_F/k_{Cl}$  es aproximadamente 1300 en metanol.

Pietra y Fava<sup>57</sup> encontraron que la relación  $k_F/k_{Cl}$  variaba de un valor aproximado de 700 en metanol a un valor de 8 en benceno tanto para los sustratos 2,4-disustituídos como para los 4-nitrosustituídos en las reacciones con piperidina; atribuyeron este efecto a la catálisis electrofílica para la expulsión del fluoruro. Según estos autores la catálisis electrofílica indicaría que la ruptura de la unión C-F es importante en el estado de transición que determina la velocidad de reacción mientras que, la ausencia de catálisis básica y de efecto isotópico,<sup>100</sup> implicarían

que la ruptura de la unión N-H no está involucrada en el pdr. Posteriormente Pietra y col.<sup>56,85,86</sup> encontraron que la reactividad relativa de fluor- y cloro-2,4-dinitrobencenos, calculada como el cociente entre los coeficientes de velocidad del paso no catalizado para ambas reacciones es poco dependiente de los requerimientos estéricos del nucleófilo. Estos hallazgos contradecían una predicción de Hammond y Parks,<sup>21</sup> según la cual la reactividad relativa de los fluor- y cloro-2,4-dinitrobencenos hacia las aminas debería disminuir ya sea aumentando la voluminosidad de la amina o cambiando a un solvente mas "lento" como resultado de una mayor ruptura de la unión con el nucleófilo en el estado de transición determinante de la velocidad de reacción. La relación de reactividad no es una función simple del progreso de la ruptura de la unión C-halógeno en el ET, y por lo tanto no representa la movilidad relativa de fluoruro y cloruro como grupos salientes.<sup>18</sup> En las reacciones con sustratos *orto*-nitrosustituídos lo que se observa, en realidad, es la eliminación del protón amínico y del ion haluro asistida por la presencia del grupo *o*-nitro. La participación del grupo *o*-nitro ha sido ampliamente discutida por Bernasconi y de Rossi.<sup>60</sup>

Como se ve entonces, el cálculo de la reactividad relativa de los fluor- y cloro-2,4-dinitrobencenos y la modificación de tal cociente con el cambio de solvente ha dejado de tener en el presente el valor predictivo que le fuera asignado anteriormente,<sup>21,57</sup> aunque sigue siendo calculado por algunos autores<sup>149,151</sup> que le otorgan validez como criterio para distinguir cuál de los pasos del mecanismo de adición-eliminación es el determinante de

la velocidad de reacción.

Efectos estéricos del nucleófilo. Reactividad de CHA vs. IPA.

El trabajo de Brady y Cropper<sup>152</sup> puso de manifiesto en sus comienzos, la importancia que los efectos estéricos del nucleófilo tienen en la SNA, al estudiar las reacciones de 2,4-DNCB con aminas primarias y secundarias en etanol. Posteriormente Suhr<sup>153</sup> sistematizó el estudio para el caso del *p*-nitrofluorbenzeno en sus reacciones con aminas alifáticas en DMSO. Evidenció la escasa importancia de la longitud de la cadena alquílica, (tanto para aminas primarias como secundarias, la mayor influencia de las ramificaciones en  $\beta$ , más importante en el caso de las aminas secundarias, y la preponderante influencia de la ramificación  $\alpha$ , sobre todo para las aminas secundarias (la velocidad de reacción con DIPA es 500 veces menor que con di-*n*-propilamina).

La reactividad de la IPA es muy similar a la de la CHA. En las reacciones con *p*-NFB en DMSO la IPA reacciona 1,5 veces más rápido que la CHA, de acuerdo a las respectivas basicidades ( $pK_B$  IPA = 5,68,  $pK_B$  CHA = 5,89<sup>147</sup>). En las reacciones estudiadas en el presente trabajo, la reactividad está invertida y en todos los casos las reacciones son más rápidas con CHA. El factor de incremento es cercano a 1,3. Para las reacciones consideradas para las cuales el primer paso del mecanismo de adición-eliminación es la etapa determinante de la velocidad del proceso, estos resultados evidencian una vez más, la influencia de los efectos estéricos en esa etapa.

## Efectos de solvente en la Sustitución Nucleofílica Aromática

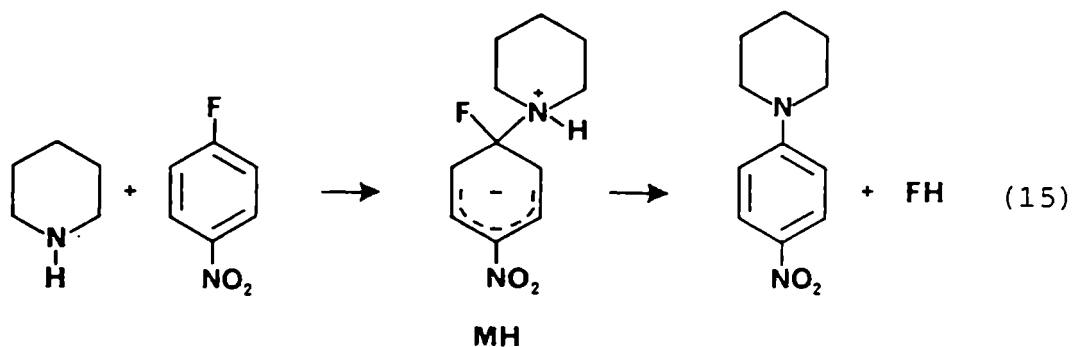
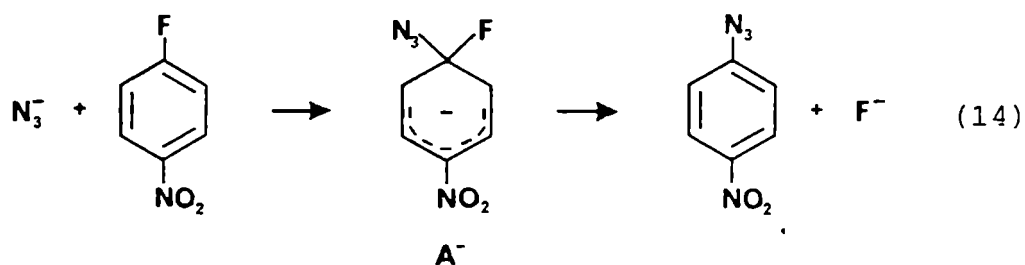
Las primeras comunicaciones sobre los efectos de solvente sobre las reacciones de SNA publicados por Bunnett y Morath<sup>71</sup> hace treinta años pusieron de manifiesto la importancia de esta influencia. Sin embargo, pocos habían sido los estudios sistemáticos sobre el tema.<sup>62,126,153</sup>

Es sabido que el solvente puede influir notablemente sobre las velocidades de las reacciones. Los solventes apróticos apolares interactúan levemente con los solutos a través de fuerzas no específicas direccionales, inductivas y de dispersión. En contraste, los solventes apróticos dipolares, si bien no pueden actuar como donantes de hidrógeno ya que sus uniones C-H no están suficientemente polarizadas, siendo deficientes (en promedio) como solvatantes de aniones, son excelentes donantes del par electrónico libre que poseen y por lo tanto son buenos solvatantes de cationes. Los solventes próticos interaccionan con los solutos debido a su habilidad para formar puentes hidrógeno. Son, entonces, buenos solvatantes de aniones y tanto mejores cuanto mayor sea la densidad de carga del anión. Como consecuencia de lo expuesto, los nucleófilos aniónicos pequeños serán poco reactivos en solventes próticos y extremadamente reactivos en solventes apróticos dipolares en los que se encuentran "desnudos", desprovistos de la capa de solvente.

La solvatación de aniones "grandes" en los solventes apróticos dipolares se logra *via* fuerzas ion-dipolo y ion-dipolo inducido. Las últimas son importantes para los aniones grandes,

polarizables (y "blandos") con baja densidad de carga.

Las reacciones de SNA con nucleófilos neutros o aniónicos proceden a través de intermediarios zwitteriónicos del tipo MH, y aniónicos,  $A^-$ , altamente polarizables, capaces de interactuar fuertemente con solventes muy polarizables como el DMSO o la DMF. Por otro lado, debido a la deslocalización de la carga negativa, los intermediarios aniónicos, son aceptores débiles de puente hidrógeno y por lo tanto, no se solvatan particularmente bien en solventes próticos, mientras que los zwitteriónicos lo hacen mejor.



Que esta diferencia entre los efectos de solventes próticos y dipolares apróticos es principalmente debida al fenómeno de solvatación de aniones, se hace evidente al comparar la influen-



cia que sobre las velocidades de reacción de *p*-nitrofluorobenceno con  $N_3^-$  (ecuación 14) y piperidina (ecuación 15), tiene el cambio de metanol por solventes dipolares apróticos. En la *Tabla 7* se listan las velocidades relativas para las dos reacciones mencionadas a 25° C en solventes apróticos dipolares respecto de metanol.

Tabla 7

Reacción de *p*-nitrofluorobenceno con  $N_3^-$  154-156 y piperidina 62,126,1 en varios solventes a 25° C. Velocidades relativas respecto de metanol.

Solvente	velocidad relativa	
	$\log(k_2^{\text{solvente}}/k_2^{\text{MeOH}})^a$ para la reacción $N_3^-$	para la reacción piperidina
CH <sub>3</sub> OH	0	0
CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	3,5	0,8
CH <sub>3</sub> CN	3,9	0,9
CH <sub>3</sub> SOCH <sub>3</sub>	3,9	2,3
HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,5	1,8
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	4,9	0,4
CH <sub>3</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5,0	1,7
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N <sub>3</sub> PO	7,3	-

<sup>a</sup>  $k_2^{\text{MeOH}}$  es la constante de velocidad de segundo orden para la reacción en metanol;  $k_2^{\text{solvente}}$  la correspondiente a la reacción en un solvente dado.

## Estudio del efecto de solvente en la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con isopropilamina.

Con el objeto de evaluar la influencia del solvente se estudiaron las cinéticas de la reacción mencionada en el epígrafe en tolueno y ciclohexano, solventes apróticos apolares; en dimetilsulfóxido, elegido entre los solventes apróticos dipolares usuales por su estabilidad frente a bases fuertes, su excelente capacidad para disolver los sustratos, su baja acidez y toxicidad nula y el metanol (ver resultados en pág. 49) como solvente prótico.

Si bien *a priori*, puede suponerse que la reacción no estará sujeta a catálisis básica, ya que el cloruro es buen nucleófilo, se investigó la dependencia de la velocidad de reacción con la variación en la concentración de la amina a fin de ratificar tal suposición.

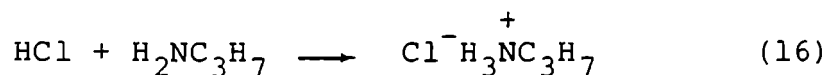
La elección del sustrato clorado *vs.* el fluorado, se basó también en la menor complicación que podría surgir como consecuencia de la hidrólisis del primero y al hecho de que las reacciones con 2,4-DNFB son demasiado rápidas para un seguimiento correcto con los métodos utilizados en el presente trabajo.

### Resultados y Discusión

#### Reacción en ciclohexano

Cuando se estudió la cinética de la reacción de 2,4-di-

nitroclorobenceno con isopropilamina en ciclohexano como medio de reacción según el método espectrofotométrico, midiendo la absorbancia de la mezcla de reacción de alícuotas de la misma retiradas a distintos tiempos del baño termostatzado a la temperatura elegida, se observó la formación de una turbidez creciente a medida que avanzaba la reacción. Dado que el ciclohexano es un solvente de constante dieléctrica muy baja ( $D = 2,0$ )<sup>157</sup> es lógico suponer que la muy baja solubilidad del clorhidrato de isopropilamonio que se va formando a medida que la reacción avanza podría ser la responsable de la turbidez que se observa. En un medio que contiene exceso de isopropilamina, el ácido clorhídrico desplazado en la reacción se salifica según la ecuación 16.



Para sortear el inconveniente de las disparidades observadas en las lecturas de la absorbancia a porcentajes de conversión elevados, se optó por seguir la reacción en todos los casos hasta el 50% de reacción aproximadamente. El valor de la absorbancia a tiempo infinito,  $A_\infty$ , se veía muy afectado por la interferencia del sólido en suspensión.

Se efectuaron, entonces, diluciones de las alícuotas a tiempo  $\infty$  (tolueno, 1/5) con lo que se obtuvo completa disolución de la sal y los resultados fueron en todos los casos reproducibles. En la *Tabla 8* se agrupan los valores de  $k_A$  obtenidos a varias concentraciones de la base y a tres temperaturas; se dan también los correspondientes parámetros termodinámicos.

Tabla 8

Reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con isopropilamina en ciclohexano. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros de activación. <sup>a</sup>

[IPA]/ M	$10^4 k_A / s^{-1}M^{-1}$			$\Delta H^\ddagger / kcal mol^{-1}$	$\Delta S^\ddagger / cal K^{-1} mol^{-1}$
	35 °C	45 °C	60 °C		
0,042	0,403	0,726	1,74	11,3 <sup>b</sup>	-41,9
0,075	0,574	0,887	1,85	8,9	-48,9
0,157	0,890	1,37	2,54	7,9	-51,4
0,204	1,20	1,55	2,96	6,8	-54,3

<sup>a</sup> [2,4-DNCB] *ca.*  $10^{-4} M$ ; <sup>b</sup> la correlación fue excelente  $r \geq 0,999$  en todos los casos.

La variación de los coeficientes de velocidad de segundo orden es de 3 a 35 °C, 2 a 45 °C y 1,7 a 60 °C para un aumento de 5 veces en la concentración del nucleófilo. El aumento en  $k_A$  está acompañado por una disminución en la entalpía de activación y una disminución concordante de la entropía de activación.

La aceleración observada con el aumento en la concentración de la base no puede deberse, en principio, al fenómeno de catálisis básica por las razones antes expuestas. En la *Tabla 9* se muestran los valores de  $k_O$  y  $k_B$  y la relación  $k_B/k_O$  obtenida por correlación lineal de los valores de *Tabla 8*, para la reacción estudiada a tres temperaturas.

Tabla 9

Valores de  $k_B$  y  $k_O$  y de la relación  $k_B/k_O$  para la reacción de 2,4-DNCB con IPA en ciclohexano.

T/ °C	$10^4 k_B / s^{-1}M^{-2}$	$10^4 k_O / s^{-1}M^{-1}$	$k_B/k_O / M^{-1}$	r <sup>a</sup>
35	4,78	0,204	23	0,998
45	5,23	0,510	10,3	0,997
60	1,35	7,74	5,7	0,994

<sup>a</sup> coeficiente de correlación.

Nudelman y col.<sup>158</sup> obtuvieron un valor de  $k_B/k_O = 4,1$  para la reacción del mismo sustrato con piperidina en ciclohexano a 25° C. Atribuyeron esta pequeña aceleración<sup>60</sup> al incremento de polaridad del medio provocada por la adición de piperidina a un solvente de muy baja constante dieléctrica. En nuestro caso, la misma justificación resulta adecuada, ya que las concentraciones de IPA son relativamente elevadas y su constante dieléctrica es 5,5 (20 °C).<sup>157</sup>

Dentro del esquema clásico de tratamiento de los efectos de solvente para las reacciones en las que se pasa de un estado inicial neutro a un compuesto intermediario dipolar, debe esperarse un aumento de la velocidad de reacción al aumentar la constante dieléctrica del medio.<sup>90</sup> Sin embargo, en los casos de sustratos *o*-nitrosustituídos, la reacción es menos sensible a la variación

del solvente debido al efecto de solvatación interna ya mencionada.<sup>71</sup>

### Reacción en tolueno

Se estudió la misma reacción en tolueno a varias concentraciones de amina y a tres temperaturas. A bajas concentraciones del nucleófilo (menores que 0,03M) se observó una relativamente marcada disminución en la velocidad de reacción, de modo tal que la representación gráfica de  $k_A$  vs. concentración del nucleófilo presentaba el carácter curvilíneo típico de las reacciones catalizadas por base. Sin embargo, dado que el aumento observado en las constantes de velocidad de segundo orden es como máximo del 60% y ocurre a muy bajas concentraciones de amina, es correcto descartar la incidencia de catálisis básica en base a las consideraciones ya discutidas por Bernasconi.<sup>60</sup> Debe tenerse en cuenta además, que el medio es fuertemente básico y aun cuando la cinética de la reacción se estudió por el método espectrofotométrico por lectura de las absorbancias de alícuotas de la mezcla de reacción en ampollas purgadas con nitrógeno, se hace difícil descartar la carbonatación de la isopropilamina por purgado ineficiente.

En la *Tabla 10* se informan los resultados obtenidos al estudiar la reacción a tres temperaturas y varias concentraciones del nucleófilo; se dan además los parámetros termodinámicos correspondientes. En la *Tabla 11* se adelantan los valores de  $k_B$  y  $k_O$  calculados por regresión lineal de los valores obtenidos para  $k_A$  a concentraciones de isopropilamina mayores que 0,04M. Los coefi-

cientes de correlación obtenidos son aceptables teniendo en cuenta los inconvenientes ya mencionados.

Tabla 10

Reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con isopropilamina en tolueno.  
Constantes de velocidad de segundo orden.<sup>a</sup>

[IPA] / M	$10^4 k_A / s^{-1} M^{-1}$			$\Delta H^\ddagger / kcal mol^{-1}$	$\Delta S^\ddagger / cal mol^{-1} K^{-1}$
	35 °C	45 °C	60 °C		
0,003	0,69	1,21	2,90	11,1 <sup>b</sup>	-41,7 <sup>c</sup>
0,004	0,73	1,40	3,23	11,5	-40,3
0,021	0,77	1,43	3,55	12,0	-38,7
0,044	0,81	1,60	3,92	12,4	-37,1
0,133	1,06	1,95	4,22	11,4	-39,7
0,200	1,10	2,09	4,36	10,6	-42,4

<sup>a</sup> [2,4-DNCB]  $\approx 10^{-4}$  M; <sup>b</sup> la correlación fue excelente en todos los casos  $r \geq 0,999$ ; <sup>c</sup> calculada a 35 °C.

Como se observa la reacción está sujeta a una pequeña aceleración por aumento en la concentración de la base. Nudelman y Garrido<sup>159</sup> encontraron resultados similares al estudiar la reacción de 2,4-DNCB con CHA en benceno. Además, los parámetros termodinámicos de *Tabla 10* confirman la justificación. Si la catálisis básica fuera importante, la entropía de activación para la reacción total debería ser menor ( $\approx -60 cal K^{-1} mol^{-1}$ );<sup>105,159</sup> los

datos experimentales son concordantes con los valores para reacciones no catalizadas.

Tabla 11

Valores de  $k_B$  y  $k_O$  y de la relación  $k_B/k_O$  obtenidos para la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con isopropilamina en tolueno.

T / °C	$10^4 k_B / s^{-1}M^{-2}$	$10^4 k_O / s^{-1}M^{-1}$	$k_B/k_O / M^{-1}$	$r^a$
35	1,92	0,75	2,6	0,949
45	2,89	1,53	1,9	0,992
60	2,77	3,82	0,7	0,999

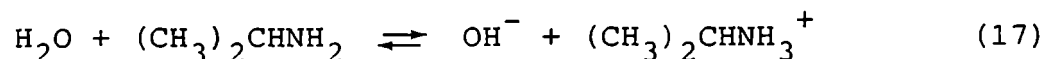
<sup>a</sup> coeficiente de correlación

Reacción en dimetilsulfóxido.

Con el objeto de ampliar el estudio de los efectos de solvente sobre la reacción de sustitución nucleofílica aromática, se midieron las velocidades de la reacción de 2,4-DNCB con IPA en DMSO, como ejemplo de solvente aprótico dipolar. Aun cuando es sabido<sup>160</sup> que el DMSO puede reaccionar con el sustrato dando productos tales como: 2,4-dinitrotioanisol; 2,4-dinitrofenol; 3,5-dinitrosalicilaldehído entre los de mayor importancia, éstas reacciones ocurren a temperaturas muy superiores a las utilizadas en el presente trabajo, de modo que la complicación debida a estos efectos puede ser despreciada. Puede ocurrir en cambio, solvólisis del sustrato, ya que en medios altamente básicos el agua presente en cantidades de trazas en el DMSO se encuentra disociada debido a la



reacción de equilibrio expresada por la ecuación 17:



de modo que se genera un nuevo nucleófilo, el ion hidroxilo, extremadamente reactivo debido a la escasa solvatación por el DMSO, que puede competir con la IPA en la reacción de SNA. Para sortear este inconveniente, se extremaron los recaudos para obtener DMSO anhidro (ver Parte Experimental); se controló el contenido de agua por el método de Karl-Fisher, y se verificó por ccd la existencia o ausencia de 2,4-dinitrofenol como producto de la reacción en la mezcla de reacción a tiempo infinito.

En la *Tabla 12* se informan los resultados obtenidos al estudiar la reacción a tres temperaturas para una concentración de nucleófilo de  $3,6 \cdot 10^{-2}$  M ; se dan también los parámetros termodinámicos correspondientes. La constante de velocidad de segundo orden medida a una concentración 15 veces inferior de amina muestra mínima variación.

Tabla 12

Reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con isopropilamina en DMSO.

Constantes de velocidad de segundo orden.<sup>a</sup>

[IPA] / M	$10^2 k_A / \text{s}^{-1}\text{M}^{-1}$			$\Delta H^\ddagger / \text{kcal mol}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger / \text{cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$
	30 °C	35 °C	40 °C		
0,036	2,44	2,76	3,11	4,57	-47,9 <sup>b</sup>
0,0024	2,0				

<sup>a</sup> [2,4-DNCB]  $32 \cdot 10^{-4}$  M; <sup>b</sup> calculada a 35 °C.

Reacción en metanol

En pág. 49 se han descripto los resultados obtenidos al estudiar las cinéticas en metanol. Un hecho singular llama la atención: la baja reactividad del sustrato con isopropilamina en metanol comparable a la observada en medios de reacción apolares. Según el criterio ya comentado de solvatación interna en compuestos *o*-nitrosustituídos, se esperaría una baja sensibilidad de la reacción a efectos de solvente. En la *Tabla 13* se observa un cambio de  $10^2$  en la constante de velocidad de segundo orden al pasar de ciclohexano a DMSO.

Tabla 13

Reacción de 2,4-dinitroclorobenceno<sup>a</sup> con isopropilamina<sup>b</sup> en diversos solventes a 35 °C. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros de activación.

Solventes	$10^5 k_A$ $s^{-1}M^{-1}$	$\Delta H^\ddagger$ kcal mol <sup>-1</sup>	$\Delta S^\ddagger$ cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>
ciclohexano	4,03	11,35	-41,9
metanol	6,6	17,1	-22
tolueno	8,09	12,4	-37,1
DMSO			

<sup>a</sup> [2,4-DNCB] *ca.*  $10^{-4}$  M; <sup>b</sup> [IPA] *ca.* 0,04 M.

La baja reactividad encontrada en metanol puede explicar-

se en términos de una alta solvatación del estado inicial, debido a fuertes uniones hidrógeno entre la IPA y las moléculas de metanol. Estas uniones deberían romperse para formar el compuesto intermediario con una considerable pérdida de energía de solvatación. Esta pérdida no estaría compensada por la solvatación del complejo intermediario, ya que posee su propia solvatación interna. La alta solvatación de la IPA bajaría la energía del estado inicial para la reacción en metanol, mientras que la del compuesto intermediario sería relativamente insensible al cambio de solvente. Esto da como resultado una mayor energía de activación para la reacción en metanol, que sería la responsable de la baja reactividad observada en ese medio. Efectivamente, los parámetros de activación mostrados en la *Tabla 13*, ponen en evidencia la gran diferencia en la entalpía de activación para la reacción en metanol, comparada con la prácticamente similar en el resto de los solventes analizados. La diferencia de aproximadamente 3 kcal/mol sería una medida de la energía de solvatación de la isopropilamina y su valor es acorde con el obtenido para las uniones hidrógeno.<sup>161</sup> La entalpía de activación es más negativa a medida que disminuye la polaridad del solvente, lo que está de acuerdo <sup>162</sup> con lo esperado para las reacciones en las que se pasa de un estado inicial neutro a un CI dipolar.

#### Parámetros empíricos de polaridad de solventes

Dado que el solvente puede afectar la reactividad química, como ya ha sido expuesto, los químicos orgánicos han intentado

describir estos efectos de solvente en términos de la "polaridad" del mismo. El concepto de polaridad de un solvente es fácilmente apreciado en forma cualitativa, sin embargo, es difícil definirlo precisamente y mas aún, expresarlo cuantitativamente. En lo que a la influencia del solvente sobre las reacciones de sustitución nucleofílica aromática se refiere, resulta de interés definir cuál de los parámetros empíricos de polaridad usuales reflejan correctamente los efectos de solvente experimentalmente observados.

El uso de la constante dieléctrica (D) como medida de polaridad del solvente ha resultado inadecuado<sup>163</sup> para el presente sistema, ya que, al considerar el solvente como un medio "continuo", y no compuesto por moléculas individuales, no tiene en cuenta las interacciones específicas tales como uniones hidrógeno, DPE-APE (*donor* de par electrónico-*acceptor* de par electrónico) que pueden operar entre las moléculas de soluto y de solvente. Ningún otro parámetro físico macroscópico puede dar cuenta<sup>164</sup> de las múltiples interacciones que tienen lugar entre el solvente y los reactivos y complejos intermediarios, así como entre las moléculas en los estados fundamental y excitados: interacciones *coulómbicas* entre iones, interacciones direccionales entre dipolos, fuerzas inductivas, de dispersión, puente hidrógeno, transferencia de carga, así como también interacciones solvofóbicas. Hasta el presente, la complejidad de las interacciones mencionadas ha impedido encontrar expresiones matemáticas de aplicación general que permitan predecir las velocidades de reacción o constantes de equilibrio medidas en diferentes solventes.

Varios han sido los parámetros empíricos simples propuestos para correlacionar velocidades de reacción y efectos del medio: la escala de Dimroth-Reichardt  $E_T$  (30),<sup>164,165</sup> el parámetro  $\delta_H$  de Hildebrand,<sup>166</sup> los parámetros de basicidad (B) y acidez (electrofilicidad) (E) de Lewis,<sup>167</sup> los números de Gutmann "Aceptor" (AN) o "Donor" (DN)<sup>168</sup> los valores de Kosower,<sup>169</sup> el parámetro solvatocrómico  $\pi$  de Taft y col.,<sup>170</sup> entre otros.

También se han propuesto modelos multiparamétricos, entre los que merecen citarse: la ecuación de Grunwald y Winstein<sup>171</sup> que correlaciona las velocidades de solvólisis por mecanismos  $S_N1$  con las propiedades del medio y la de Koppel y Pal'm<sup>172</sup> que utiliza el mismo proceso de referencia.

Muy recientemente, Nudelman y col.<sup>158</sup> han discutido ampliamente la aplicabilidad de los distintos parámetros empíricos de polaridad para correlacionar la velocidad de una reacción de SNA elegida como proceso modelo (2,4-dinitroclorobenceno y piperidina) con la polaridad del medio, utilizando trece solventes apróticos.

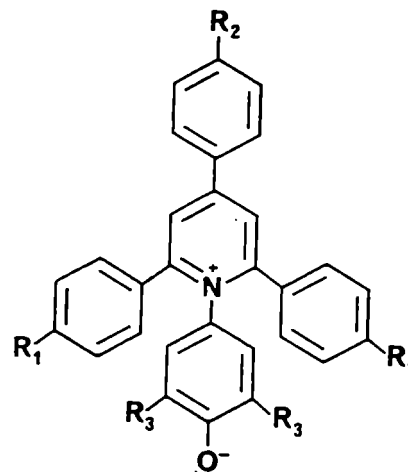
Exceptuando el nitrometano y el cloroformo, los demás solventes dan una muy buena correlación de  $\log k_A$  vs. el parámetro  $E_T$  (30) de Dimroth-Reichardt.<sup>164,165</sup>

En el complejo intermediario que se propone para la SNA, MH, la carga positiva está "enterrada", de forma similar a lo que ocurre en la *betaina* de Dimroth,<sup>173</sup> (13).

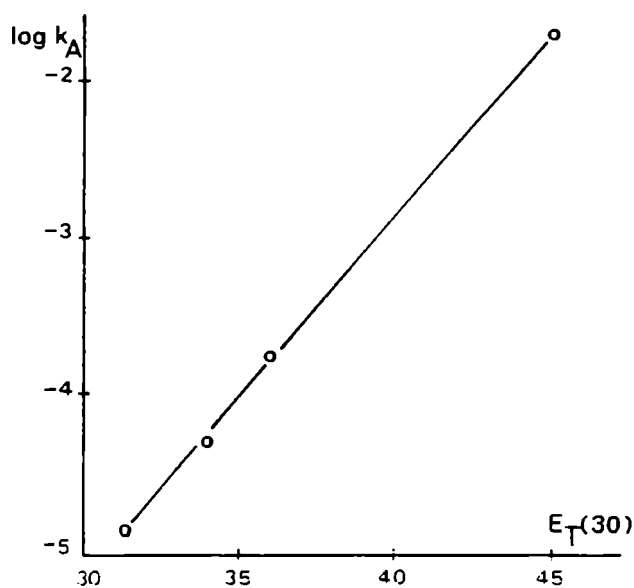
Además, el hidrógeno amínico está involucrado en la formación de un puente intramolecular con el grupo nitro en la posi-

ción *orto*, de modo que los solventes *aceptores* de unión hidrógeno (THF, dioxano, acetona, DMF y DMSO) correlacionan bien a través de los valores  $E_T(30)$ .

Colorante de tipo betaína (13):  
 $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  varían para distintas betaínas entre H,  $C_6H_5$ ,  $CH_3$ , Br,  $C(CH_3)_3$ .



En la *figura 4* se ha representado gráficamente el  $\log k_A$  vs.  $E_T(30)$  para las constantes de velocidad de segundo orden obtenidas en el presente trabajo, las mismas se han extrapolado a 30 °C con el objeto de incluir un dato obtenido de la literatura para la reacción llevada a cabo en dioxano.<sup>174</sup>



*Figura 4:* Correlación del  $\log k_A$  vs.  $E_T(30)$  para la reacción de 2,4-DNCB con IPA a 30°C

CAPITULO III  
REACCIONES DE AMINAS ESTERICAMENTE  
IMPEDIDAS . DEGRADACION

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE 2,4-DINITROHALOBENCENOS CON AMINAS  
SECUNDARIAS ESTERICAMENTE IMPEDIDAS

Resultados y Discusión.

Uno de los propósitos del presente trabajo fue el de examinar en profundidad las consecuencias que puede producir la congestión estérica en las inmediaciones del centro de reacción sobre las velocidades de reacción.

Se abordaron con tal objetivo los estudios de las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitrohalobencenos con aminas secundarias de requerimientos estéricos importantes, tales como: diisopropilamina, dicitclohexilamina (DICHA) e *isopropil*ciclohexilamina (IPCHA) en solventes de propiedades solvatantes bien diferenciadas como tolueno, metanol y dimetilsulfóxido.

Se describe a continuación el estudio realizado sobre la reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con diisopropilamina en tolueno que dio origen a interesantes resultados.

Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con diisopropilamina en tolueno.

Cuando se llevó a cabo la reacción en las condiciones usuales (ver parte experimental, pág.214) con el objeto de sintetizar el correspondiente producto de sustitución, a partir de 2,4-DNFB (purificado) y diisopropilamina (bidestillada sobre sodio) en la menor cantidad de etanol necesaria para obtener la disolución del sustrato, se obtuvo, después de algunas horas de reflujo, una



mezcla de reacción compleja, la que por cuidadosa separación cromatográfica permitió detectar dos productos principales que se identificaron como : N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilamina (2,4-DNFIPA) y N-(2,4-dinitrofenil)-*n*-propilamina (2,4-DNFPA), una muy pequeña cantidad del producto de sustitución esperado : N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina (2,4-DNFDIPA), y además se recuperó , en parte, el sustrato de partida.

En otras reacciones repetidas con mayores tiempos de calentamiento se obtuvo, en lugar del sustrato, 2,4-dinitrofenetol, proveniente de la solvólisis del mismo.

Dada la dificultad en obtener una reacción simple en esas condiciones se probó la síntesis utilizando benceno anhidro como solvente. Repitiendo el proceso separativo descrito, se obtuvieron las sustancias mencionadas en proporciones muy similares.

Tal como se describe en la parte experimental, las sucesivas separaciones por placa preparativa de las fracciones provenientes de la cromatografía en columna, permitieron, además, aislar eficientemente trazas de otros productos de sustitución cuyas estructuras se determinaron por cgl-EM, comparando los espectros obtenidos con los de muestras auténticas sintetizadas por vías independientes.

Los productos identificados en cantidades de trazas fueron: N,N-(2,4-dinitrofenil)-etil-isopropilamina (2,4-DNF<sub>Et</sub>IPA); N,N-(2,4-dinitrofenil)-metil-*n*-propilamina (2,4-DNF<sub>Me</sub>PA); N,N-(2,4-dinitrofenil)-isopropil-*n*-propilamina (2,4-DNF<sub>PI</sub>IPA) y 2,4-dinitroanilina (2,4-DNAn).

Es necesario aclarar a esta altura de la presentación de los resultados, que la detección de productos de sustitución con las aminas primarias y secundarias mencionadas no resultaría , en principio, extravagante por cuanto es sabido que las aminas secundarias comerciales suelen estar impurificadas con otras aminas.

No obstante, la diisopropilamina usada en la presente Tesis, (Aldrich o Fluka, calidad *puriss*, en ambos casos, con un análisis de la firma fabricante que garantizaba una pureza superior al 99% por cgl), era previamente sometida en nuestro laboratorio a una bidestilación, y en todos los casos, los resultados eran reproducibles.

También resultaba sorprendente el hecho de que la única mención de síntesis similar<sup>175</sup> databa de 1906 y con resultados negativos, Mulder había fracasado al intentar obtener N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina a partir de diisopropilamina (sintetizada por el método de Van deb Zande<sup>176</sup>) y de 2,4-dinitrobromobenceno por reacción en etanol ensayando distintas condiciones de temperatura, trabajando aún en tubo cerrado a 120-130 °C y modificando la duración de la síntesis. Obtuvo cuatro productos cristalinos en cantidades variables, de los cuales informa el análisis elemental y los puntos de fusión, pero que no coinciden en modo alguno, con los productos por nosotros hallados.

Se programó entonces, un estudio sistemático de la reacción de diisopropilamina (DIPA) con distintos 2,4-dinitrohalobencenos, a fin de evaluar el efecto del nucleófilo sobre la proporción relativa de los productos obtenidos.

En la *Tabla 14* pueden observarse los resultados obtenidos. Los datos están expresados en cantidades molares porcentuales de los principales productos hallados, dosados usando N-(2,4-dinitrofenil)-ciclohexilamina (2,4-DNFCHA) como standard interno, en el análisis cuantitativo realizado por cgl utilizando una columna OV 17 3%, (ver parte experimental).

Tabla 14

Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con diisopropilamina en benceno a 80 °C.<sup>a</sup>

	X = F	X = Cl
2,4-DNFDIPA	0,4	13,7
2,4-DNFIPA	90,6	83,6
2,4-DNFPA	4,4	1,4
Total <sup>b</sup>	26,2 <sup>c</sup>	78,5

<sup>a</sup> DIPA = 0,282 M; sustrato ca.  $10^{-2}$  M; <sup>b</sup> cantidad molar total de la entidad 2,4-dinitrofenil de la que dan cuenta los productos dosados, la presencia de otros productos también dosados totalizan el 100%; <sup>c</sup> se observa por ccd gran cantidad de 2,4-dinitrofenol.

Puede observarse que el nucleófilo tiene, aparentemente, poca importancia en el % relativo de 2,4-DNFIPA obtenido. Es, en cambio, decisivo en el porcentaje total de dinitroanilinas formadas: el 2,4-DNFB experimenta una fuerte solvolisis.

Se extendió el estudio a otro nucleófilo, evaluándose también la influencia de la temperatura y de la relación [amina]: [sustrato]. Esta, que en la *Tabla 14* es del orden de 20, es de más de 100 en la *Tabla 15* y mayor que 600 en la *Tabla 16*.

Tabla 15

Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con diisopropilamina en benceno a 60 y 80 °C.<sup>a</sup> Relación [amina] : [sustrato] *ca.* 110.

	X = F		X = Cl		X = Br	
	60 °C	80 °C	60 °C	80 °C	60 °C	80 °C
2,4-DNFDIPA	0,0	0,0	0,8	1,2	0,6	0,9
2,4-DNFIPA	90,7	92,9	86,0	89,9	88,2	92,0
2,4-DNFPA	7,3	6,7	11,5	8,4	10,4	6,9
Total <sup>b</sup>	52,2 <sup>c</sup>	47,4	73,3	90,7	86,3	95,0

<sup>a</sup> [sustrato] *ca.*  $2 \cdot 10^{-3}$ ; [DIPA] = 0,282 M; <sup>b</sup> cantidad molar total de la entidad 2,4-dinitrofenil de la que dan cuenta los productos dosados; la presencia de otros productos también dosados totalizan el 100%; <sup>c</sup> se observa por tlc gran cantidad de 2,4-dinitrofenol.

Tabla 16

Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con diisopropilamina en benceno a 60 y 80 °C.<sup>a</sup> Relación [amina] : [sustrato] *ca.* 650.

	X = F		X = Cl		X = Br	
	60 °C	80 °C	60 °C	80 °C	60 °C	80 °C
2,4-DNFDIPA	0,0	0,2	2,0	2,0	1,7	2,0
2,4-DNFIPA	81,7	80,9	85,4	88,5	82,5	89,3
2,4-DNFPA	15,8	15,1	12,6	9,2	11,7	8,7
Total <sup>b</sup>	84,7	78,9	81,1	81,8	86,9	80,8

<sup>a</sup> [sustrato] *ca.*  $4,2 \cdot 10^{-4}$ ; [DIPA] = 0,282 M; <sup>b</sup> cantidad molar total de la entidad 2,4-dinitrofenil de la que dan cuenta los productos dosados; la presencia de otros productos también dosados totalizan el 100 %.

### Análisis de las tablas presentadas

#### Tabla 14

1.- La cantidad de producto 2,4-DNFIPA obtenido a menor relación [amina]: [sustrato] indicaría un mínimo de 2,4 % molar de IPA presente en la DIPA usada (considerando que prácticamente reacciona toda la IPA presente, como puede suponerse de consideraciones cinéticas).

2.- Es sabido que las reacciones con aminas primarias<sup>56,61</sup> de los sustratos fluorados son más rápidas que las de sus análogos clorados. En cambio, se ha demostrado experimentalmente, que tanto en

metanol como en solventes de baja polaridad la velocidad de la reacción de 2,4-DNFB con N-metilanilina es análoga a la del 2,4-DNCB;<sup>177</sup> resultados similares se encontraron para los dos sustratos con *cis*-2,6-dimetilpiperidina.<sup>86</sup> En base a estos hechos, resulta evidente que en el caso de la reacción con 2,4-DNFB que da reacciones muy rápidas con IPA (ver capítulo II), ésta alcanzará a reaccionar casi completamente consumiendo casi cuantitativamente el sustrato; para aquellas reacciones más lentas con 2,4-DNCB, la DIPA (en considerable exceso) tendrá una velocidad de reacción más comparable con la de la reacción con IPA, y podrá obtenerse algo de producto de disustitución, además del producto con amina primaria.

Tablas 15 y 16.

- 1.- A medida que la relación molar [amina] : [sustrato] aumenta, se observa un aumento en el porcentaje del producto 2,4-DNFPA respecto de 2,4-DNFIPA, lo que está de acuerdo con la mayor reactividad de la amina lineal *vs.* la ramificada en posición  $\alpha$  (ver capítulo II, pág. 64);
- 2.- Aparentemente la energía de activación para la reacción con *n*-propilamina es menor que la de la reacción con isopropilamina, como se pone de manifiesto de los datos de las tablas, ya que en todos los casos se obtiene a menor temperatura, mayor cantidad relativa del producto de sustitución con *n*-propilamina.
- 3.- Son aplicables también a estas tablas las conclusiones derivadas de la *Tabla 14*.

Todas estas conclusiones podrían conducir a la hipótesis de que tanto la isopropilamina como la *n*-propilamina pueden estar inicialmente presentes en la DIPA usada, y reaccionar en forma competitiva con los mismos sustratos, pero es muy improbable que pueda atribuirse una cantidad mínima de 2,4% molar de IPA a una impureza.

Con el objeto de ratificar o descartar la hipótesis antes planteada, se llevó a cabo una reacción de 2,6-DNCB y DIPA en tolueno en condiciones de pseudo primer orden para el sustrato ( $[S] : [A] = 16,74$ ). La mezcla de reacción se analizó por cgl (ver parte experimental, pág.239) a distintos tiempos, a los 60 días de reacción a 80 °C la mezcla de reacción contiene como único producto de sustitución 2,6-DNFIPA, en una cantidad que corresponde a un porcentaje molar de IPA en DIPA de alrededor de 15%.

Este resultado puso de manifiesto la imposibilidad de que el producto anómalo principal obtenido pudiera provenir de una impureza inicialmente presente en la amina usada como reactivo; y sugería la posibilidad de que otras reacciones laterales, probablemente de origen térmico, podrían estar ocurriendo paralelamente a la SNA.

#### Antecedentes de reacciones de desalquilación de aminas

Pocos son los ejemplos registrados de desalquilaciones térmicas de aminas secundarias.<sup>178</sup> Ciertas aminas aromáticas secundarias tratadas con bromuro de hidrógeno a 200 °C dan anilinas. El clorhidrato de di-*n*-outilamina calentado a la temperatura de fu-

sión da clorhidrato de *t*-butilamina e isobutileno.<sup>180</sup> Si bien es cierto que las reacciones mencionadas ocurren todas a temperaturas muy superiores a las usadas en la presente Tesis, se prefirió investigar de cualquier modo la posibilidad de que el producto principal de la reacción proviniera ya sea de un proceso de desalquilación sufrido por la DIPA durante el calentamiento dando origen a la IPA que luego reaccionaría mediante la reacción de SNA, o bien de algún proceso similar pero que tendría lugar en alguna etapa de la reacción de sustitución bajo estudio.

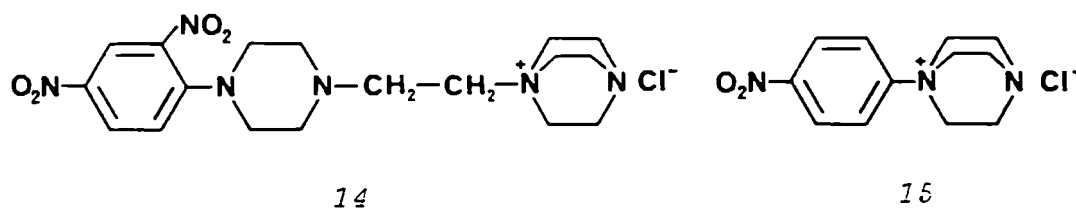
Entre los procesos de desalquilación ocurridos durante las reacciones de sustitución nucleofílica aromática pueden mencionarse los que sufren algunas aminas terciarias. Bunnett y Zahler<sup>7</sup> recopilaron algunos de estos ejemplos: Leymann<sup>181</sup> fue incapaz de separar la sal de amonio cuaternaria por reacción entre 2,4-dinitroclorobenceno y N,N-dimetilanilina, obteniendo en cambio un producto igual al de la reacción entre el sustrato y la N-metilanilina. Según Brady y Cropper<sup>152</sup> la trietilamina no reacciona con 2,4-DNCB en etanol a 25 °C y de haber reacción ésta no es la cuaternización; sin embargo la misma amina sí da reacción con *o*-nitrobromobenceno obteniéndose la sal de amonio correspondiente.<sup>184</sup>

Cuando se llevó a cabo la reacción de 1-cloroisquinolina con trimetilamina pura a 35 °C durante 30 días con el propósito de obtener el producto proveniente de la cuaternización,<sup>183</sup> se obtuvo en cambio, 1-dimetilaminoisquinolina y cloruro de metilo.

Asimismo, Ross y col.<sup>79</sup> encontraron que el producto de la reacción de 2,4-DNCB con 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO)



en acetonitrilo es la sal 14 que proviene de un rápido desplazamiento nucleofílico de otra molécula de DABCO sobre el intermedio 15 inicialmente formado. Resultados análogos se encontraron en la reacción con el *p*-nitrofluorbenceno.<sup>78</sup>



Ciertas reacciones fotoquímicas han presentado problemas similares. Así, la reacción fotoquímica de 2-fluorpiridina con trietilamina dio dos productos mayoritarios, uno de los cuales fue 2-(N,N-dietilamino)-piridina que los autores<sup>184</sup> sugieren proviene de un mecanismo de adición-eliminación relacionado con la reacción de Vón Braun,<sup>185</sup> aunque aclaran que ni en ese sistema ni en el de la reacción de fluorbenceno con trietilamina pudieron encontrar el fluoruro de etilo entre los productos gaseosos de la reacción, lo que hubiera constituido una prueba concluyente.

Con tales ideas se llevaron a cabo las experiencias que se describen a continuación.

### Búsqueda de evidencias de desalquilación

A.- Ante la suposición de que el alquilo pudiera haber formado el halogenuro correspondiente se intentó la detección de:

1.- bromuro de *isopropilo* en la reacción de 2,4-dinitrobromobence-

no con diisopropilamina;

2.- cloruro de ciclohexilo en la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con dicitclohexilamina y bromuro de ciclohexilo en la reacción con el sustrato análogo bromado.

B.- En la eventualidad de que hubiera ocurrido un proceso de desalquilación con eliminación de un alqueno, se investigó la presencia de las siguientes sustancias:

1.- ciclohexeno en la reacción de 2,4-dinitrofluorbenceno con dicitclohexilamina en benceno;

2.- propeno, que intentó detectarse como 1,2-dibromopropano, en la reacción de 2,4-DNFB con diisopropilamina en benceno, llevada a cabo en un aparato diseñado a tal efecto y que permitía el pasaje de los gases formados a través de una "trampa" conteniendo bromo.

C.- Se investigó también la posibilidad de que el isopropilo generado hubiera podido alquilar la DIPA reactivo, por lo que se intentó localizar a la triisopropilamina entre los productos de reacción.

D.- Igualmente, se investigó la presencia de cumeno entre los productos de la reacción de 2,4-DNCB con DIPA en benceno, ante la eventual alquilación del solvente.

E.- Se verificó que el producto 2,4-DNFDIPA no sufre degradación térmica. Se lo sometió a prolongado calentamiento en las mismas condiciones utilizadas para su síntesis y se recuperó inalterado.

Todas las experiencias citadas presupusieron la síntesis previa de las sustancias involucradas, la selección del método a -

nalítico, la optimización del mismo a través del análisis de mezclas de reacción simuladas, la realización de las experiencias mencionadas en condiciones adecuadas para el propósito perseguido (variación de temperatura, tiempos de reacción, concentración de reactivos). La descripción detallada de los distintos estudios se relata en la parte experimental.

Todas las experiencias antes citadas arrojaron resultados negativos de modo que se pudo garantizar que el grupo alquilo faltante no había seguido ninguno de los caminos propuestos, siendo otro su destino.

#### Estudio cinético de la reacción

Se estudió la reacción de 2,4-DNFB con DIPA (bidestilada según el método A, ver pág. 99) en benceno a 45, 60 y 70 °C variando la concentración del nucleófilo, pero conservando en todos los casos condiciones de pseudo primer orden para la amina.

De igual modo, se siguió el curso de las reacciones del sustrato análogo clorado por determinación espectrofotométrica del producto principal, 2,4-DNFIPA, que si bien no es el único, representa en todos los casos un 97% (o más) de los productos totales, por lo que el error del método de seguimiento elegido fue considerado de poca importancia.

Al representar los datos cinéticos como  $\ln (A_{\infty} - A_t)$  vs. tiempo se obtuvieron curvas como las que se muestran en la *figura 5* para el caso de la reacción de 2,4-DNFB con DIPA a 60 °C y varias concentraciones de DIPA. En ningún caso se obtuvo una repre-

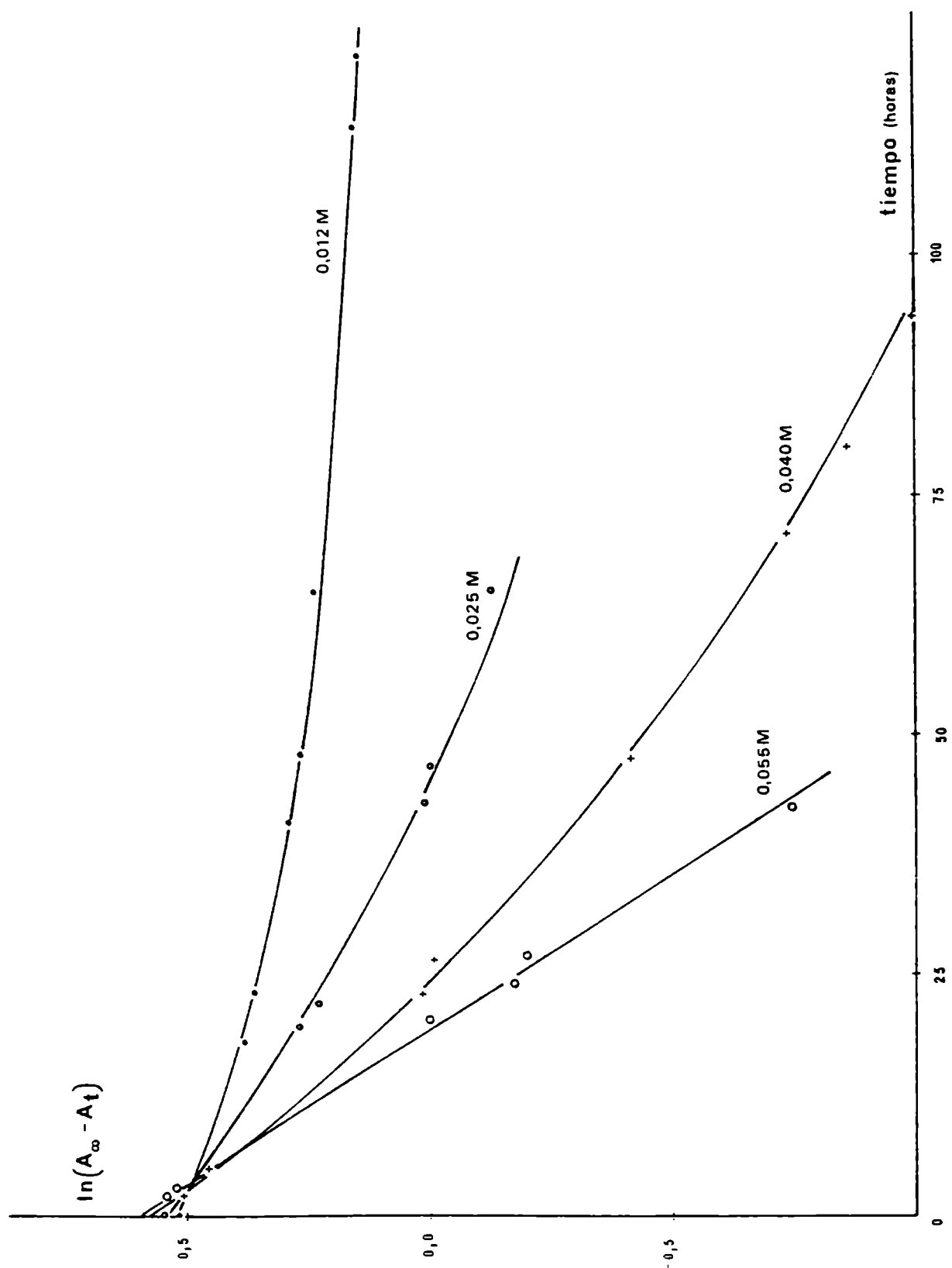


Figura 6: Reacción de 2,4-DNFB con DIPA purificada según el método A, en benceno, a 60°C, (ver págs. 97 y 99).

sentación lineal.

Como puede calcularse de las curvas de la *figura 5*, hay un decrecimiento de la velocidad de la reacción, ésta es rápida al principio, y luego mucho más lenta. Brady y Cropper<sup>152</sup> observaron un comportamiento similar al estudiar las reacciones de una serie importante de aminas primarias y secundarias con 2,4-dinitroclorobenceno en condiciones bimoleculares en etanol. Hacen notar que tal comportamiento prepondera en el caso de las aminas que reaccionan más lentamente: diisopropilamina, *t*-butilamina y 2,6-dimetilpiperidina y lo atribuyen a que estas aminas podrían contener pequeñas cantidades como impurezas de aminas más reactivas que reaccionarían con el sustrato en los primeros estadios de la reacción. Para aminas que reaccionan muy lentamente y aún más en condiciones de pseudo primer orden para la amina, como es nuestro caso, trazas de aminas reactivas presentes como impurezas tendrían un efecto bien visible en los primeros momentos de la reacción. Cabe señalar aquí, que los autores mencionados seguían el curso de la reacción por determinación del ion cloruro liberado de modo que, su explicación resulta coherente. En nuestro seguimiento espectrofotométrico, sucedería algo similar, ya que cualquier otro producto coloreado de reacción con coeficiente de extinción similar al del producto determinado en el curso de la reacción (ver tabla comparativa de propiedades espectroscópicas, pág.237), tendría un efecto aditivo e incrementaría la absorbancia medida.

Las reacciones hasta aquí presentadas, se estudiaron todas a temperaturas comprendidas entre los 45 y 80 °C. Con la inten-

ción de distinguir si el producto de sustitución principal formado, 2,4-DNFIPA, provenía de una impureza, (IPA), inicialmente presente en la DIPA o se generaba durante el curso de la reacción, por algún eventual proceso térmico no conocido se eligió un sustrato, 2,6-DNFB, que reacciona rápidamente con la IPA, de modo que la reacción pudiera estudiarse a temperatura ambiente.

Al estudiar la cinética de la reacción usando soluciones de  $[2,6\text{-DNFB}] = 2,94 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  y  $[DIPA] = 0,294 \text{ M}$  (relación molar  $[DIPA]/[2,6\text{-DNFB}] = 1000$ ); y representando los datos obtenidos considerando reacción de segundo orden,  $(A_t/A_\infty - A_t \text{ vs. } t)$ , se obtuvo una línea recta con  $r \geq 0,999$  y pendiente  $= 2,9816 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  que dividida por una concentración mil veces menor que la de DIPA arrojó un valor de  $k_2 \approx 10 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  coincidente con el orden obtenido para las constantes de velocidad de segundo orden de la reacción de 2,6-DNFB con IPA en tolueno (ver capítulo II).

Estos resultados parecen indicar una concentración de IPA en el medio de reacción, que si se la considera como impureza de la DIPA es de  $\approx 0,1 \%$ . Como veremos más adelante este valor coincide con la contaminación de la DIPA destilada y almacenada en desecador, producida por descomposición de la DIPA durante el almacenamiento. Los porcentajes mayores, deducidos de experiencias cinéticas (vg. 15%) se producen, como veremos luego, por degradación térmica de la DIPA durante el desarrollo de la reacción.

### Determinación de la pureza de DIPA

Hasta aquí se han puesto en evidencia los resultados anómalos encontrados en las reacciones de DIPA con dinitrohalobenzenos. También se describieron algunas experiencias indirectas realizadas para detectar la posible contaminación y/o degradación del reactivo, ya que una valoración directa no había podido realizarse por cgl por cuanto en todas las fases disponibles aún a la temperatura mínima del horno lograda, la retención era inadecuada debido a la alta volatilidad de la isopropilamina (ver parte experimental sobre análisis de aminas por cgl).

A esta altura de la investigación pudo lograrse un análisis adecuado usando una fase especial para aminas "Pennwalt 223 amine packing" (28% Pennwalt 223 + 4% KOH sobre soporte Gas-Chrom R malla 80-100), que evidenció la presencia de IPA así como de otras sustancias en la DIPA (Aldrich) usada durante las experiencias anteriores, en proporciones que pueden verse en la *Tabla 17*.

Se diseñaron procedimientos químicos, físicos y combinados que permitieran eliminar los productos contaminantes. Los métodos ensayados fueron numerosos y se describen en la parte experimental (pág. 249); sólo se mencionan aquí aquellos que habían sido utilizados anteriormente y los que arrojaron los mejores resultados:

- A.- bidestilación sobre cinta de sodio con aparato de destilación fraccionada;
- B.- destilación con aparato de destilación fraccionada equipado con columna de banda rotante ("spinning band");

C.- tratamiento con 2,4-DNCB en relación molar 2,4-DNCB 1: DIPA 10 (en ausencia de solvente) 20 días a 60 °C. Tratamiento posterior de la mezcla de reacción: se disgrega con tolueno, se filtra y el filtrado se destila por aparato de "spinning band" recogiendo una fracción de P.E.: 83 °C que contiene 0,5% en peso de tolueno y que se descuenta en el análisis.

Los resultados del análisis de las fracciones separadas en los distintos métodos, expresados en porcentajes, se resumen en la *Tabla 17*.

Como se desprende de la *Tabla 17*, el único método que permite obtener una DIPA libre de IPA es el método C. Los métodos A y B, no varían sustancialmente el contenido de IPA y acetona respecto de la DIPA comercial, mientras que hay un aumento en el porcentaje de isopropilidénisopropilamina. En el método C, por el contrario, el porcentaje de la imina es mucho menor ya que esta se hidrolizaría durante el procedimiento de purificación.

Se logró la identificación de las sustancias presentes en la DIPA mediante el análisis por cromatografía gas-líquido acoplada a la espectrometría de masa de muestras adecuadas: cabeza de destilación de la amina comercial en el caso de los picos 1 y 2; de una muestra de DIPA degradada *ex-profeso* a altas temperaturas y en atmósfera con alto contenido de oxígeno (ver pág. 109) para la identificación del pico 6. Los espectros de masa obtenidos sugirieron la identidad de los productos, la cual fue corroborada por análisis por cgl de las mismas muestras y coinyección con testigos puros, verificándose en todos los casos aumento del área del



Tabla 17

MÉTODOS DE PURIFICACION DE DIISOPROPILAMINA.

Resultados del análisis de las fracciones separadas por varios métodos.<sup>a</sup>

Pico	Compuesto	Tiempo de retención (TR)	DIPA comercial	Método A	1a. Fr.	Método B 2a. Fr.	3a. Fr.	Método C
1	ISOPROPILAMINA	3.45	0.036	0.046	1.432	0.154	0.025 <sup>b</sup>	0.000
2	ACETONA	4.74	0.059	0.044	0.907	0.103	0.057	0.059
3	c	5.93	0.044	0.000	0.276	0.015	0.000	0.176
4	c	7.29	0.229	0.095	6.277	0.467	0.020	0.000
5	DIISOPROPILAMINA	8.59	99.249	99.034	90.426	98.913	99.034	99.799
6	ISOPROPILIDEN- ISOPROPILAMINA	10.93	0.392	0.781	0.683	0.347	0.578	0.036

<sup>a</sup> Todos los porcentajes fueron determinados por cgl (utilizando "PENNWALT 223 AMINE PACKING" : 28 %

PENNWALT 223 + 4 % KOH sobre soporte GAS-CHROM R malla 80-100); <sup>b</sup> dosado utilizando butanol como standard interno; límite de detección de IPA en DIPA: 100 ppm. <sup>c</sup> los picos 3 y 4, por análisis que se describen en la parte experimental, (pág. 242) corresponden a mezclas de trazas de otras aminas secundarias.

pico correspondiente. Además, los espectros de masa de los testigos puros coinciden con los de las muestras estudiadas. En el caso del pico 2, se corroboró además que se trataba de acetona por desaparición del pico respectivo en el análisis por cgl utilizando detector de nitrógeno y fósforo, (ver cgl, *figura 6*).

De este modo pudo establecerse que el pico de menor tiempo de retención correspondía a isopropilamina, el pico 2 a acetona y el pico 6 a *isopropilidenoisopropilamina*. En la parte experimental se detalla el análisis por cgl de muestras impuras de DIPA donde se verifica la presencia de trazas de otras sustancias contaminantes no presentadas aquí.

La detección e identificación de *n*-propilamina como impureza presente en la DIPA comercial se da también en la parte experimental.

De la descripción del procedimiento posterior utilizado para la separación de la DIPA no consumida según el método C, se hace evidente el cambio operado en la elección del solvente. Mientras hasta ese entonces utilizábamos benceno como solvente de baja polaridad tanto en síntesis, como en estudios espectrofotométricos y cinéticos, esta vez elegimos el tolueno como solvente alternativo. Tal modificación se debió no sólo a motivos toxicológicos, sino primordialmente, a necesidades surgidas de la experiencia: el tolueno remanente en la muestra aparece con un tiempo de retención de 18,5 min. El análisis de muestras similares que contenían benceno resultó infructuoso, por cuanto el benceno aparece en el cromatograma superpuesto con el pico de RT 10,93. Más aún, en los casos

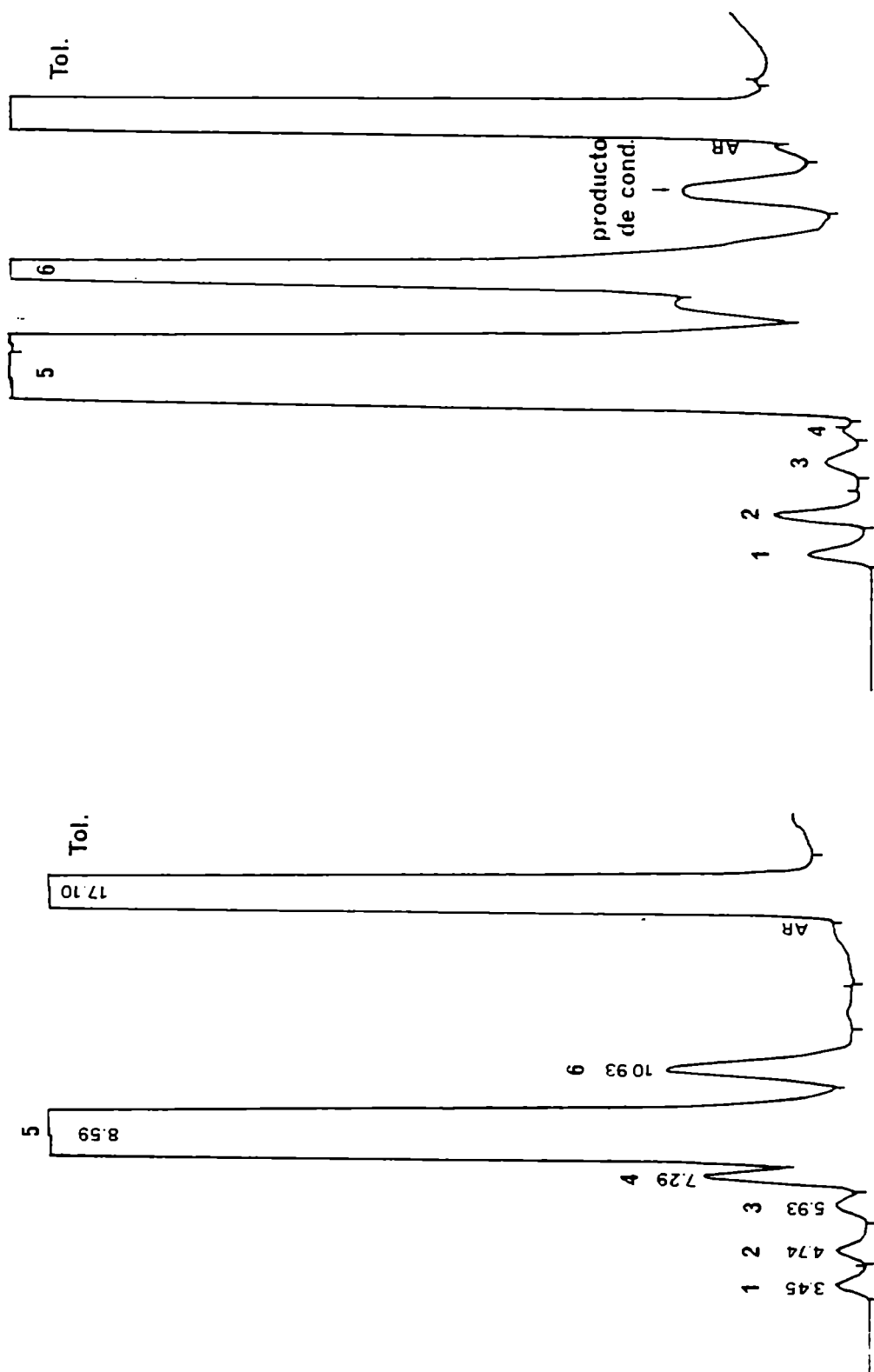


Figura 6: a. cgl de DIPA comercial b. cgl de DIPA degradada

Pennwalt 223

Pennwalt 223

en que las determinaciones por cromatografía gas-líquido se realizan con muestras muy diluidas, como es el caso del seguimiento de la degradación de DIPA por cgl, el benceno "solapa" casi por completo la zona donde se determinan los picos de tiempo de retención mayores que 9.

Si bien la equivalencia en el comportamiento de benceno y tolueno es, en principio esperable, tomando en consideración las constantes físicas, las características espectrofotométricas y otros parámetros, aquella fue verificada experimentalmente repitiendo en tolueno estudios cinéticos realizados previamente en benceno, guardando todas las demás condiciones constantes.

#### Degradación de DIPA durante la Reacción de SNA

Es importante destacar que una impureza inicial de la imina en la DIPA no resultó sorprendente por cuanto el método industrial usualmente utilizado para la síntesis de aminas secundarias es justamente la obtención de cetimina y posterior reducción catalítica de ésta.<sup>186</sup>

Se trató de eliminar los restos de imina presentes en mínimas proporciones en la DIPA purificada según el método C y se repitió varias veces el procedimiento de purificación pero no se lograron mejoras. De modo que se procedió a utilizar la DIPA así purificada inmediatamente después de la separación por destilación fraccionada (previo análisis por cgl).

Se llevaron a cabo tres experiencias paralelas con la misma muestra de DIPA. Estos estudios se describen a continuación:

## Estudio cinético de la reacción de 2,4-DNCB con DIPA en tolueno

Con muestras de DIPA sometidas al proceso de purificación extrema, detallado en la parte experimental, se estudió la cinética de su reacción con 2,4-DNCB en tolueno anhidro a 45, 60 y 80 °C, usando dos concentraciones de DIPA: 0,046 M y 0,236 M.

El curso de la reacción se siguió espectrofotométrica - mente a dos longitudes de onda correspondientes a los máximos de absorción de los productos 2,4-DNFIPA y 2,4-DNFDIPA, 346 y 376 nm respectivamente.

### Resultados

Las reacciones son extremadamente lentas. A la menor concentración de amina estudiada y a 45 °C, en dos meses se consume sólo el 20% de sustrato; aproximadamente el 32% a 60 °C y a 80 °C se alcanza la vida media en 17 días. Por razones de orden práctico, las absorbancias a tiempo infinito se leyeron a los trece meses de iniciada la reacción para las reacciones a 45 y 60 °C. La mezcla de reacción se analizó por cgl para determinar la composición de la mezcla de productos y pudo verificarse que no existía sustrato remanente.

La reacción estudiada para una concentración inicial de DIPA de 0,236 M, dio los siguientes valores aproximados de la vida media: 28 días a 45 °C, 14 días a 60 °C y 4,5 días a 80 °C.

La representación del  $\ln (A_{\infty} - A_t)$  vs. tiempo resultó curvilínea tal como se muestra en la *figura 7* para las cinéticas a

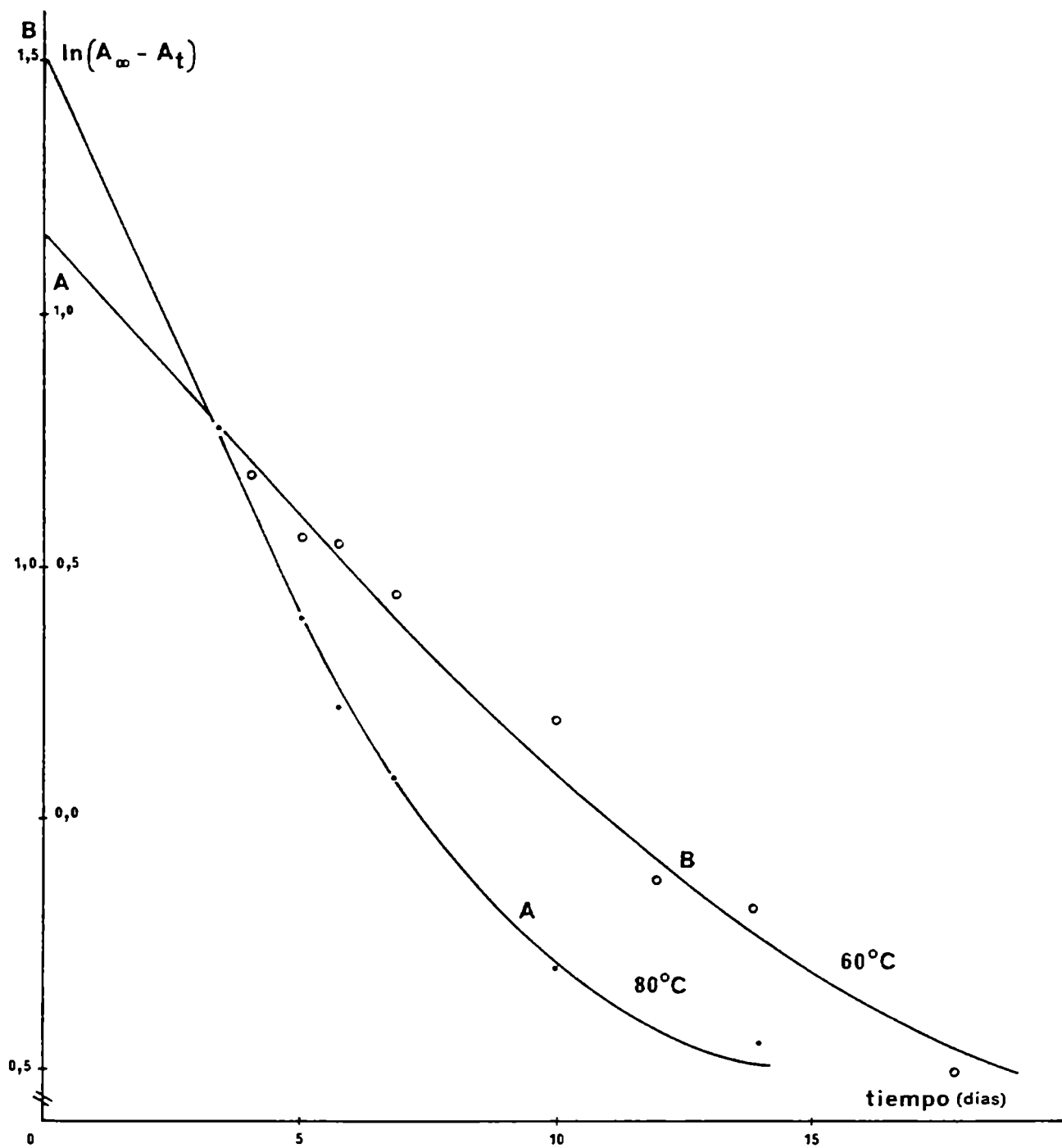
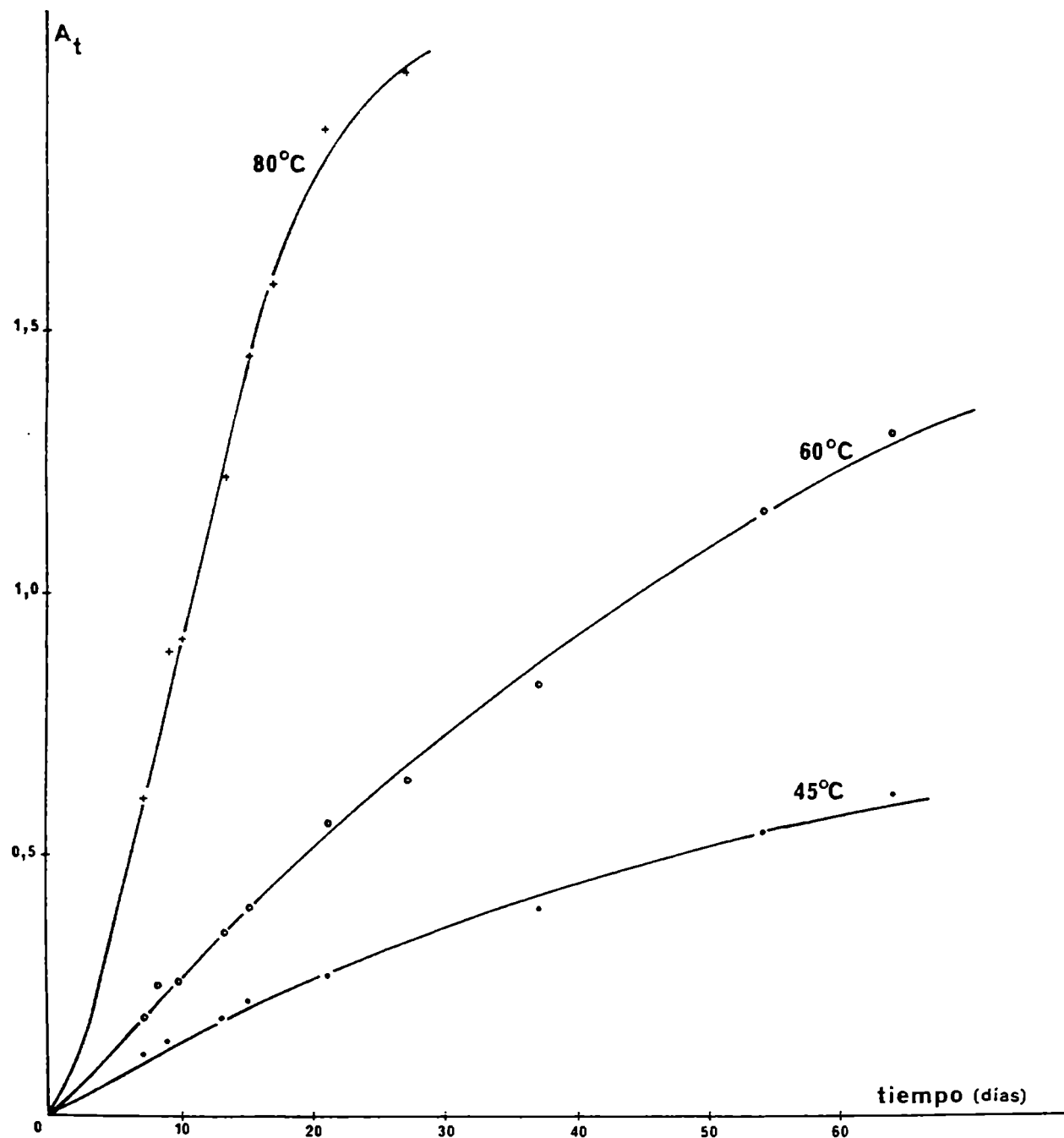
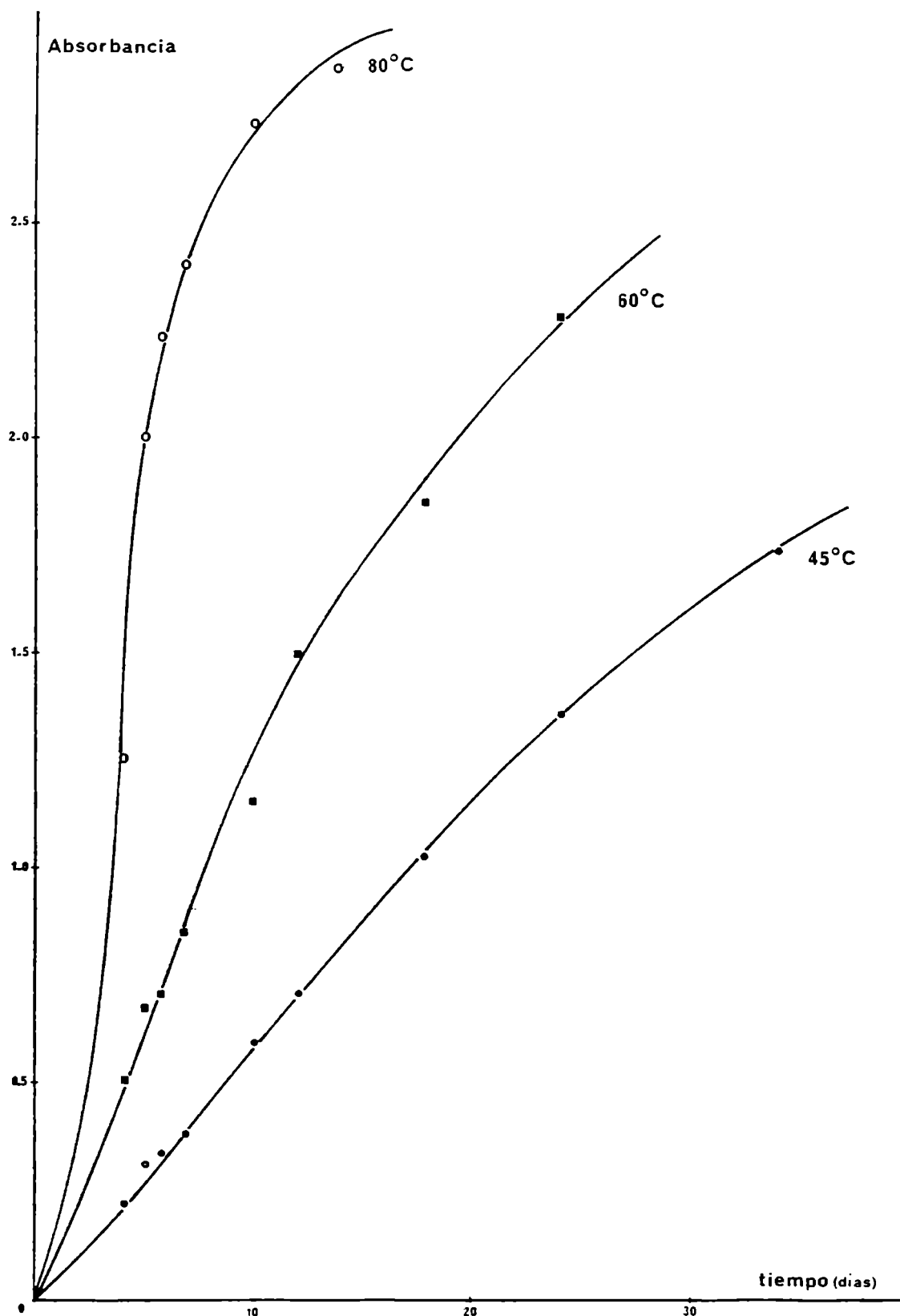


Figura 7: Reacción de 2,4-DNCB con DIPA purificada según método C, en tolueno; DIPA = 0,286 M.



*Figura 8:* Reacción de 2,4-DNCB con DIPA pura en tolueno;  
[DIPA] = 0,046 M



*Figura 2:* Reacción de 2,4-DNCB con DIPA pura en tolueno;  
[DIPA] = 0,236 M



60 y 80 °C y  $[DIPA] = 0,286$  M. Al representar directamente la absorbancia leída *vs.* tiempo para todas las cinéticas estudiadas se obtuvieron las curvas que se ven representadas en las *figuras 8 y 9*.

El análisis por cgl de las mezclas de reacción a tiempo infinito arrojó los siguientes resultados:

para  $[DIPA] = 0,046$  M;  $[2,4-DNFIPA] / [2,4-DNFDIPA] = 40,3$ ;

para  $[DIPA] = 0,236$  M;  $[2,4-DNFIPA] / [2,4-DNFDIPA] = 33,5$ .

Como puede apreciarse, a menor concentración inicial de nucleófilo se obtiene menor proporción del producto de sustitución normal.

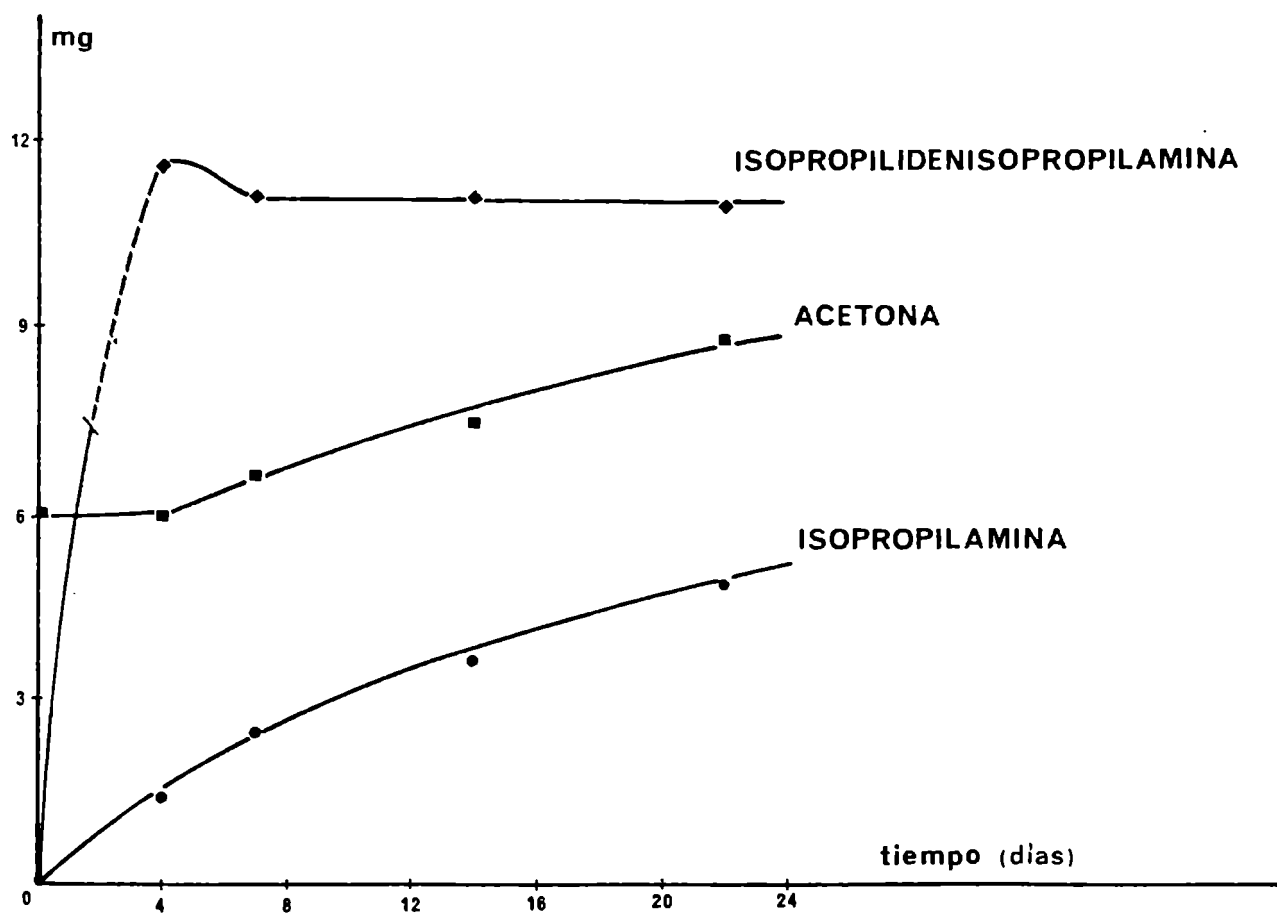
#### Estudio de la degradación térmica de la DIPA

Como ya se manifestó, los resultados presentados hasta aquí, sugerían la existencia de un proceso de degradación de la amina durante la reacción. Con el objeto de corroborar tal presunción, paralelamente a la experiencia anterior, se estudió la degradación "térmica" de la DIPA (en tolueno,  $[DIPA] = 0,50$  M; en ampollas de vidrio cerradas a la llama bajo atmósfera de nitrógeno manteniéndolas en todo momento al abrigo de la luz).

Las ampollas retiradas periódicamente fueron analizadas por cromatografía gas-líquido (Pennwalt 223, condiciones usuales, ver parte experimental) para determinar el contenido de IPA, acetona e *isopropilidenisopropilamina*, usando butanol como standard interno, observándose un crecimiento curvilíneo de la concentración de IPA en la muestra, algo similar para la acetona y en cam-

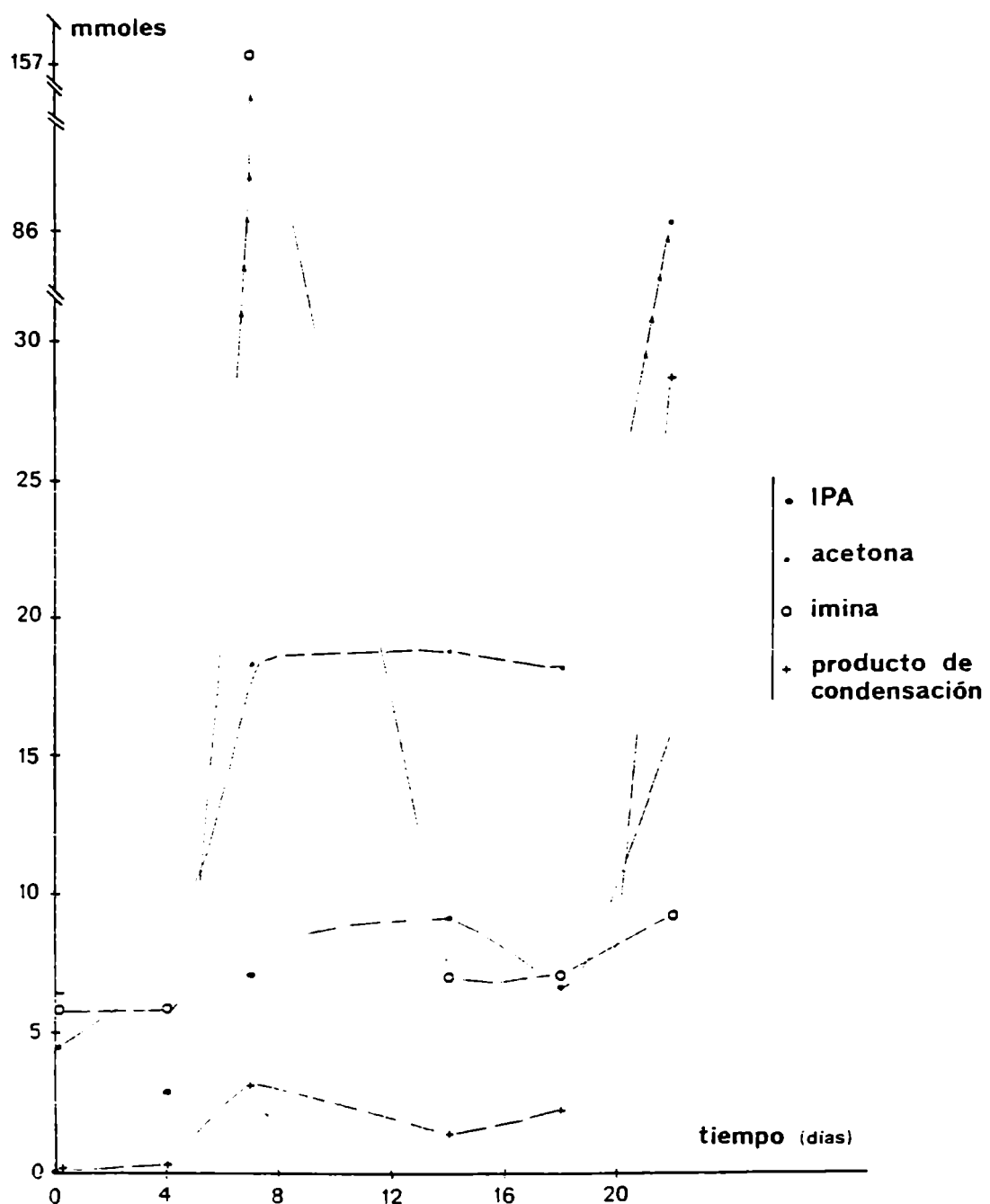
bio, para la imina se observó un rápido incremento inicial, una leve disminución y posterior constancia de la concentración. En la *figura 10* se han representado las cantidades de productos (mg) vs. tiempo de reacción.

Con el objeto de garantizar un dosaje apropiado por cgl, se utilizó una concentración dos veces superior para esta experiencia, respecto de la utilizada en el estudio cinético a mayor concentración de amina.



*Figura 10* : Degradación de diisopropilamina en atmósfera de nitrógeno. Productos principales.

La reacción de degradación "térmica" llevada a cabo en "atmósfera ambiente" y estudiada de igual modo que en el caso anterior, evidencia la formación aleatoria de imina en cantidades mucho mayores, (ver *figura 11*).



*Figura 11* : Degradación de diisopropilamina en "atmósfera ambiente".  
Productos principales.

Estudio de la degradación durante el almacenamiento

Se analizó la muestra de DIPA pura antes citada a distintos tiempos y en condiciones diversas de almacenamiento, la *Tabla 18* muestra los resultados de una de estas experiencias.

Tabla 18

Efecto del Almacenamiento.<sup>a</sup>

Compuesto	Análisis Inmediato	Al mes	A los dos meses
Isopropilamina	0.000 <sup>b</sup>	0.050	0.124
Acetona	0.059	0.082	0.115
	0.106	0.117	0.103
	0.000	0.000	0.000
Diisopropilamina	99.799	98.976	98.866
Isopropiliden- Isopropilamina	0.036	0.775	0.790

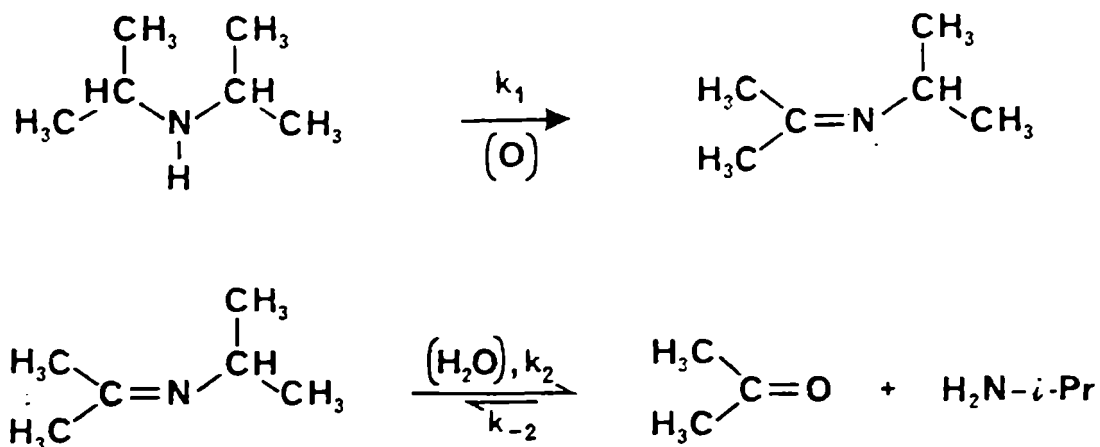
<sup>a</sup> Condiciones: muestra inicial "DIPA tratada según método C" almacenada en desecador, sin atmósfera de nitrógeno ni resguardo de la luz, <sup>b</sup> todos los porcentajes fueron determinados por cgl en condiciones idénticas a las citadas en la *Tabla 17*.

## Discusión

En base a los datos presentados y al análisis de las *figuras 7, 8 y 9* es posible extraer las conclusiones que a continuación se presentan;

1.- La reacción de SNA procede hasta consumir completamente el sustrato independientemente de la concentración inicial de DIPA, dando en ambos casos estudiados más de un 97% del producto de sustitución 2,4-DNFIPA.

2.- En el caso más desfavorable estudiado, con concentración inicial de DIPA más baja, es obvio que el producto formado no puede provenir sólo de la IPA formada por la eventual hidrólisis de la imina en el medio de reacción, por cuanto el contenido residual de ésta (aproximadamente de 4/10.000) daría cuenta de un 9% de sustrato consumido. Además, el contenido de imina, según se ve en la *figura 10*, aumenta en los primeros días llegando a un máximo, en algún momento anterior a los siete días de reacción, tiempo en el cual alcanza la constancia que conservará a lo largo de todo el proceso. La imina es por tanto, un intermediario cuya concentración no varía pasado el primer período, es decir, podemos considerarla en estado estacionario; esto indicaría que se establece un pseudo equilibrio entre una deshidrogenación de la DIPA para formar la correspondiente imina y la hidrólisis de esta última, (ver *esquema 4*),

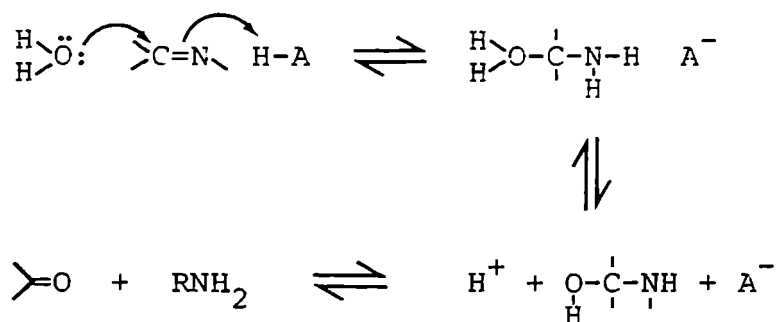
Esquema 4Hidrólisis de iminas

La hidrólisis de iminas ha sido objeto de extensos estudios ya que la ocurrencia de esta reacción es vasta: entre otras reacciones relacionadas puede mencionarse la ruptura de uniones peptídicas en proteínas y oligopéptidos a través del intermediario iminolactona,<sup>187,188</sup> la existencia de la base de Schiff rodopsina en el pigmento de la visión,<sup>189,190</sup> etc.

Jencks<sup>191</sup> describe un detallado estudio mecanístico sobre hidrólisis de iminas y posteriormente Patai<sup>192</sup> amplía la recopilación. No es intención de esta discusión, presentar detalladamente los mecanismos propuestos, sino que sólo plantearemos un enfoque general.

En la parte experimental se verá que la formación de i-

minas (ver pág. 230) a partir de cetonas y aminas primarias involucra catálisis ácida general de modo que en la reacción inversa, por el principio de la reversibilidad microscópica, debe hallarse involucrado el mismo estado de transición; es decir, debería estar sujeta a catálisis ácida específica o básica general.



Esquema 5

Algunas características generales del mecanismo de la hidrólisis son las siguientes:

- 1.- A medida que el pH de la solución disminuye, el paso determinante de la velocidad de reacción para la hidrólisis cambia del ataque nucleofílico a la descomposición de la carbinolamina intermediaria;
- 2.- A menor basicidad del componente básico (IPA), se produce una disminución de la reactividad de la imina bajo condiciones básicas, y aumenta su reactividad en condiciones acídicas;
- 3.- Las iminas protonadas (los ácidos conjugados) son más reactivas al ataque nucleofílico que las correspondientes bases libres.

De lo dicho anteriormente se deduce que:

- 1.- En nuestro caso, la reacción de hidrólisis de la imina ocurre en un medio básico fuerte (DIPA,  $pK_a = 11,05$  en solución acuosa a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ )<sup>193</sup> por lo que puede suponerse que el paso determinante de la velocidad de hidrólisis es el ataque nucleofílico del agua, (de donde es lógico inferir que la concentración del nucleófilo afectará la velocidad de reacción).
  
- 2.- En la *isopropilidenoisopropilamina*, existe un componente básico fuerte por lo tanto será más reactiva (se hidrolizará más fácilmente) en condiciones básicas, por lo que, aún a bajas concentraciones de agua presente en el tolueno, y en un medio básico fuerte, es fácil aceptar que la imina formada a partir de una reacción de deshidrogenación de la DIPA se hidroliza muy rápidamente, de modo que  $k_2 \gg k_{-2}$ , estando la reacción inversa muy desfavorecida por la alta basicidad del medio.

Frente a la válida suposición de que la reacción de hidrólisis está muy desplazada hacia la derecha y considerando que la imina es un intermediario en estado estacionario, se puede calcular aproximadamente del gráfico 10 una velocidad global del proceso que estará dada por la ecuación 18.

$$V = \frac{\Delta \text{ concentración}}{\Delta \text{ tiempo}} = k_2 [\text{H}_2\text{O}] [\text{I}] \quad (18)$$

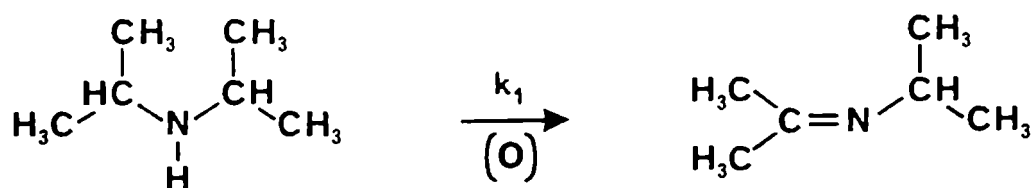
obteniéndose un valor  $\approx 10^{-10} \text{ M s}^{-1}$ .



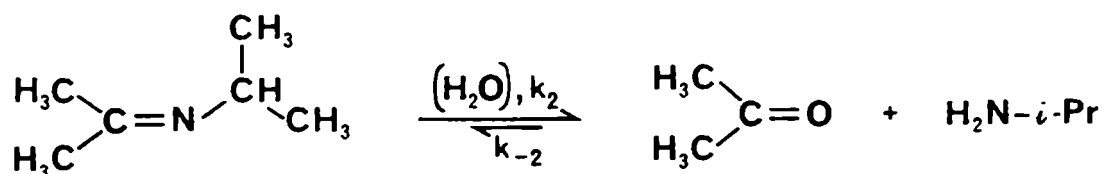
3.- Las figuras 8 y 9 muestran curvas de tipo sigmoideo para la representación de los valores  $A_t$  vs. tiempo, siendo  $A_t$  la absorbancia de 2,4-DNFIPA. Estas curvas sigmoideas, típicas de reacciones consecutivas, parecerían indicar, que la IPA que reacciona con el sustrato aromático nitrado, hasta consumirlo casi totalmente, se forma en algún paso previo a la reacción de sustitución nucleofílica aromática.

En resumen, la reacción estudiada de 2,4-DNCB con DIPA en tolueno cuyo producto principal es la 2,4-DNFIPA, es un proceso extremadamente complejo, ya que consecutivamente tienen lugar tres reacciones:

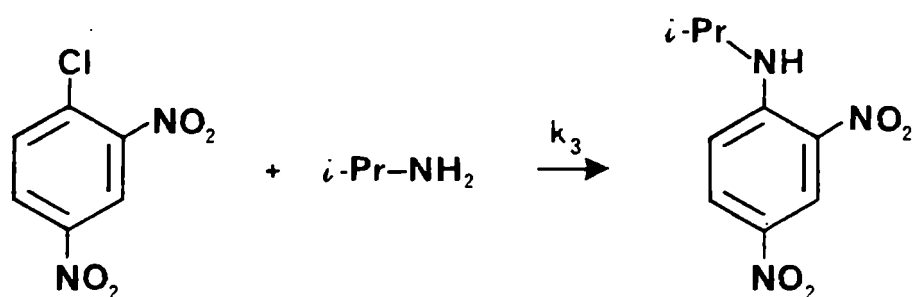
1.- la deshidrogenación, que será tratada separadamente:



2.- la hidrólisis de la imina formada *in situ*, cuyo proceso inverso está muy desfavorecido:

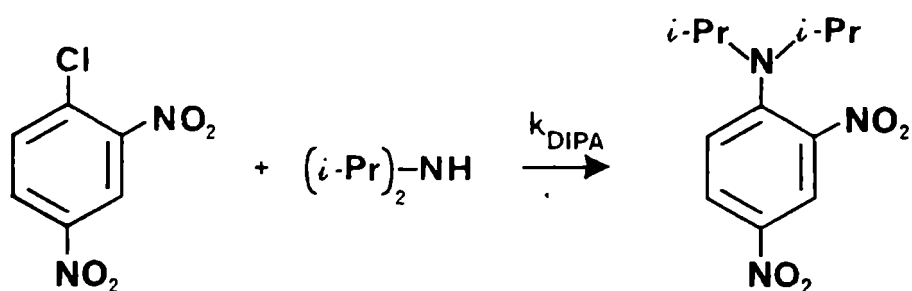


3.- la reacción de SNA con la IPA producto de la hidrólisis, el que describimos globalmente aun cuando es una reacción en etapas:



En el Capítulo IV se presentarán los cálculos que permitieron estimar las constantes de velocidad de cada una de las etapas del proceso consecutivo.

4.- Paralelamente ocurre la reacción de SNA con DIPA que es extremadamente lenta:



5.- La imina formada sufre además, en forma paralela, una reacción que da origen a productos de adición tipo aldólica. Esta reacción se discute seguidamente.

Formación de productos de adición tipo aldólica. Evidencias.

El estudio de la degradación térmica de la DIPA llevado a cabo a 45, 60 y 80 °C evidenció la formación de otros productos aparte de los ya mencionados: (IPA, acetona e isopropilidenoisopropilamina). La concentración de tales sustancias era mayor en el caso de la reacción a 80 °C, a tiempos prolongados de calentamiento. También se observó mayor concentración en el estudio realizado en "atmósfera de aire" respecto del correspondiente analizado en atmósfera de nitrógeno. Los resultados se muestran en las *Tablas 19 y 20*.

Existen pruebas de que algunas aminas alifáticas sufren degradación oxidativa lenta al ser almacenadas en atmósfera de aire y expuestas a la luz, aunque existe escasa información sobre los mecanismos de tales procesos.<sup>194, 195</sup> Las evidencias disponibles sugieren que las aminas terciarias, más rápidamente que las primarias y secundarias,<sup>195</sup> reaccionan con oxígeno, al estado puro o disueltas en solventes no polares, por un mecanismo en cadena similar al de la autooxidación de alcanos.

Además, en el estudio cinético de 2,4-DNCB con DIPA en tolueno para las reacciones a 80 °C, se obtuvieron en algunas experiencias valores de absorbancia a tiempo infinito superiores a los esperados en base a la reacción completa de 2,4-DNCB para dar 2,4-DNFIPA, producto de sustitución principal y con el mayor coeficiente de extinción a la longitud de onda utilizada para seguir el curso de la reacción.

Tabla 19Degradación térmica de DIPA en atmósfera de nitrógeno a 80°C.<sup>a</sup>

tiempo días	ISOPROPILAMINA		ACETONA		IMINA		PROD. CONDENS.	
	mg	10 <sup>2</sup> mmol	mg	10 <sup>2</sup> mmol	mg	10 <sup>2</sup> mmol	mg	10 <sup>2</sup> mmol
0	0,0	0,0	6,05	10,43	0,0	0,0	0,0	0,0
4	1,38	2,34	5,90	10,17	11,58	11,70	0,0	0,0
7	2,44	4,14	6,60	11,38	11,08	11,19	0,0	0,0
14	3,56	6,03	7,43	12,81	11,07	11,18	0,0	0,0
22	4,85	8,22	8,78	15,14	9,92	10,02	2,03	1,46

<sup>a</sup> Todas las sustancias fueron dosadas usando n-butanol como standard interno, sin incluir en la integración el pico de DIPA.

Tabla 20Degradación térmica de DIPA en "atmósfera de aire" a 80°C.<sup>a</sup>

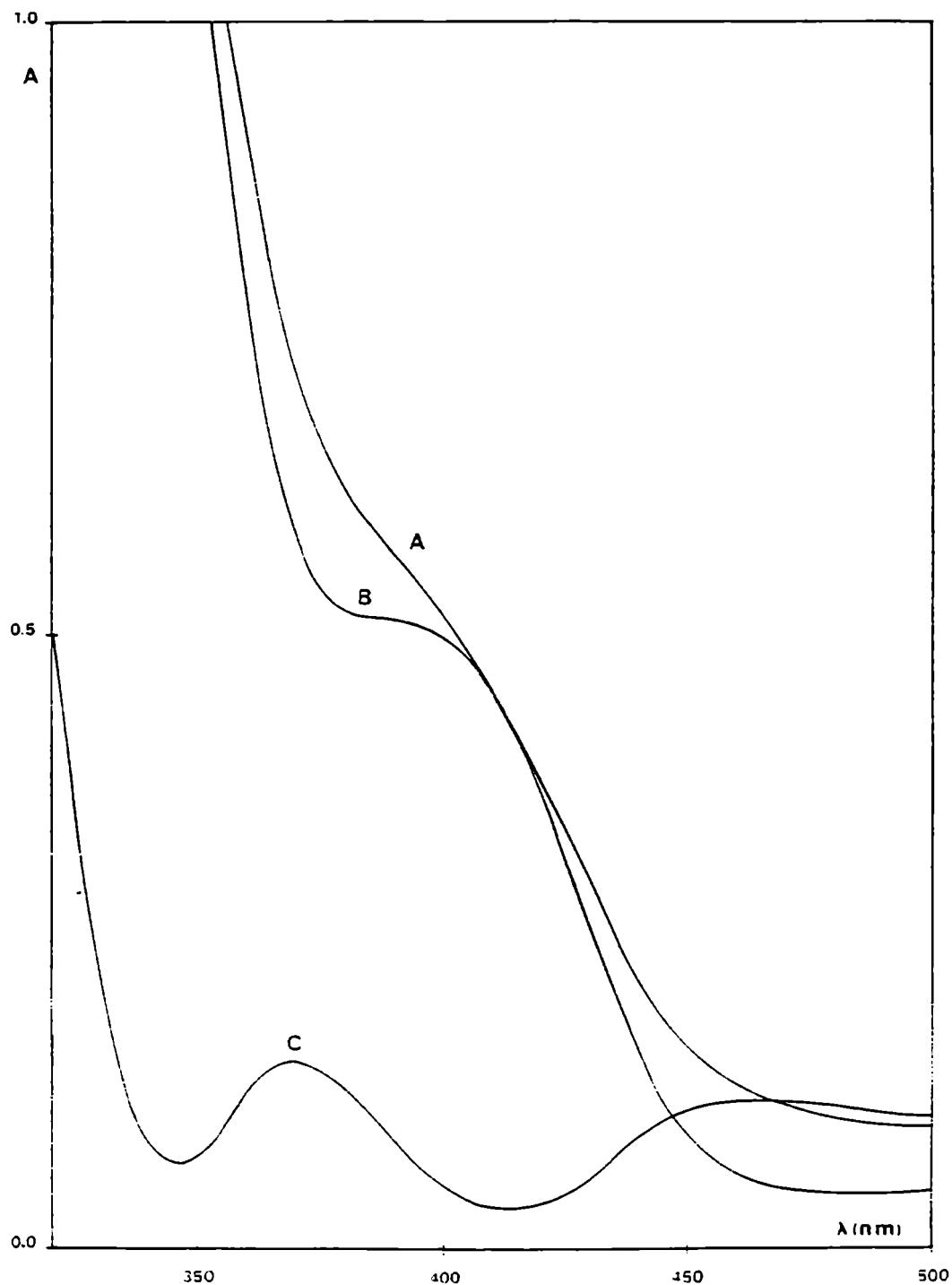
tiempo días	ISOPROPILAMINA		ACETONA		IMINA		PROD. CONDENS.	
	mg	10 <sup>2</sup> mmol	mg	10 <sup>2</sup> mmol	mg	10 <sup>2</sup> mmol	mg	10 <sup>2</sup> mmol
0	0,0	0,0	2,60	4,48	0,0	0,0	0,0	0,0
4	1,68	2,84	4,65	8,03	5,90	5,96	0,35	0,25
7	4,22	7,15	10,66	18,34	155,97	157,54	4,23	3,04
14	5,40	9,15	10,86	18,72	6,96	7,03	1,89	1,36
18	3,95	6,69	10,53	18,15	6,80	6,87	2,98	2,14
22	9,32	15,80	50,13	86,43	9,06	9,15	39,92	28,72

<sup>a</sup> Todas las sustancias fueron dosadas usando n-butanol como standard interno, sin incluir en la integración el pico de DIPA.

Resultó de interés, entonces, conocer la procedencia de los productos anteriormente mencionados responsables del aumento de la absorbancia, ya que en nuestro caso si bien eran más importantes en las reacciones llevadas a cabo en presencia de aire, aparecían también en aquellas realizadas en atmósfera de nitrógeno.

Otra evidencia indirecta de la actuación de reacciones laterales, provenientes esta vez de la imina intermediaria, se obtuvo al estudiar la reacción de 2,4-DNCB con isopropilidenoisopropilamina en tolueno, con el objeto de evaluar la magnitud de la reacción de la hidrólisis de la imina.

La reacción de 2,4-DNCB e isopropilidenoisopropilamina en tolueno ( $[2,4\text{-DNCB}] = 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  ;  $[\text{DIPA}] = 0,088 \text{ M}$ ) se estudió a 45, 60 y 80 °C siguiendo la formación de productos espectrofotométricamente a 346 nm. Se determinó por cgl de alícuotas llevadas a seco (reacción completa), que el único producto formado era 2,4-DNFIPA. Sin embargo, la absorbancia leída a tiempo infinito de la reacción llevada a cabo a 80 °C era mayor que la esperada para la completa conversión del 2,4-DNCB en 2,4-DNFIPA. Así, el espectro electrónico de la mezcla de reacción en el tiempo infinito muestra una importante absorbancia en la zona de los 370 nm. Cuando se determinó el mismo utilizando como referencia una solución de 2,4-DNFIPA en la concentración adecuada correspondiente a la reacción total de 2,4-DNCB con IPA, se obtuvo el espectro que se muestra en la *figura 12*.



*Figura 12:* Espectro UV-visible de A: MR a  $t_g$  de 2,4-DNCB con DIPA en tolueno ( $80^\circ\text{C}$ ); B: referencia de 2,4-DNFIPA de concentración adecuada; C: A - B.

Absorción ultravioleta de azometinos

Las propiedades cromofóricas del grupo azometino en un entorno alifático pasaron inadvertidas hasta 1963. En ese año Bonnett<sup>196</sup> mostró que las neopentilidenalquilaminas presentan una absorción débil en la región de los 240 nm que debe considerarse inherente del sistema azometino. La *Tabla 21* muestra algunos ejemplos:

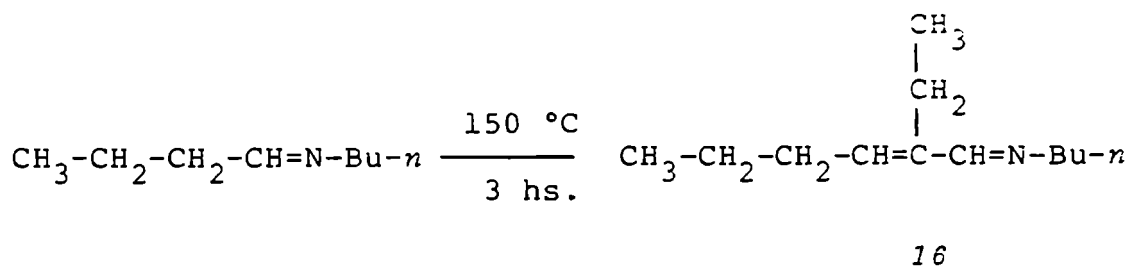
TABLA 21

Espectros electrónicos de algunos azometinos alifáticos no conjugados.

Compuesto	Solvente	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$
$\text{Me}_3\text{C}-\text{CH}=\text{N}-\text{Bu}-\alpha$	EtOH	235	107
	Hexano	244	87
$\text{Me}_3\text{C}-\text{CH}=\text{N}-\text{Bu}-\epsilon$	MeOH	233	100
	EtOH	236	93
	<i>t</i> -BuOH	239	83
$\text{Me}_3\text{C}-\text{CH}=\text{N}-\text{Bu}-t$	Hexano	243	85
	EtOH	242	83
	Hexano	250	80

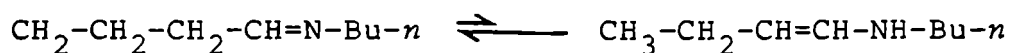
Los espectros ultravioleta de iminas que poseen átomos de hidrógeno en el carbono  $\alpha$ , pueden componerse de una superposición de bandas debidas a:

1.- productos tales como 16:



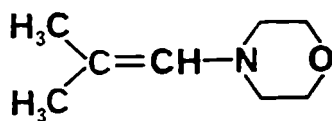
que absorben en la región de 220 nm y que pueden provenir de una condensación aldólica autocatalizada<sup>197</sup> y/o,

2.- una pequeña proporción de la enamina tautomérica 17 que también absorbe en la misma región:



por analogía con la enamina terciaria 18,<sup>198</sup>

17



18

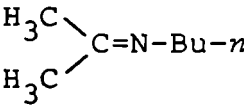
$\lambda$  Max 217 nm

$\epsilon$  6600 en NaOH  $10^{-3}$  N

En la *Tabla 22* se da otro ejemplo del espectro electrónico de una imina capaz de sufrir el tautomerismo imina-enamina, en varios solventes.

Tabla 22

Espectro electrónico de isopropilidenbutilamina.<sup>a</sup>

	Solvente	$\lambda$ máx .	$\epsilon$ máx .
	Heptano	179	8900
	Ciclohexano	246	140
	CH <sub>3</sub> CN <sup>b</sup>	235	192
	EtOH	232	200

<sup>a</sup> datos obtenidos de la referencia 199; <sup>b</sup> referencia 200.



La banda a 240 nm puede ser atribuida<sup>196, 201</sup> a una transición  $n \rightarrow \pi^*$  (lo corroboran la ausencia de la banda en el espectro de las aminas correspondientes y el corrimiento hipercrómico observado en solventes más polares). La banda intensa en la zona de los 180 nm que sufre desplazamiento batocrómico con la polaridad creciente del solvente se atribuye a una transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ .<sup>199</sup>

### Azometinos conjugados

La conjugación del cromóforo azometino con dobles enlaces olefínicos cambia considerablemente el espectro, ya que las bandas débiles debidas a las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  quedan "sumergidas" por las fuertes absorciones asociadas a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$ . En notable contraste con el comportamiento de los azometinos no conjugados, la protonación de una imina C-conjugada causa un desplazamiento batocrómico de la absorción. Los datos de la *Tabla 23* ilustran este efecto.

Tabla 23

Espectros electrónicos de iminas C-conjugadas.

Compuesto	solvente	$\lambda$ máx. (nm)	$\epsilon$ máx.
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ <sup>a</sup>	Ciclohexano	213	10.000
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NBu}-n \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ <sup>b</sup>	MeOH	281	37.700
	$\text{CH}_3\text{CN}$	273,5	40.000
	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}^+$	330	40.000
	Isooctano	270,8	39.100

<sup>a</sup> datos obtenidos de la referencia 202; <sup>b</sup> referencia 203.

## Conclusiones

En base a lo expuesto sobre las propiedades cromofóricas de las iminas e iminas C-conjugadas, la absorción en la zona de 370 nm (*figura 12*) era difícilmente asignable en principio a los productos de condensación tipo aldólica antes mencionados, cuya absorción se encuentra a menor longitud de onda.

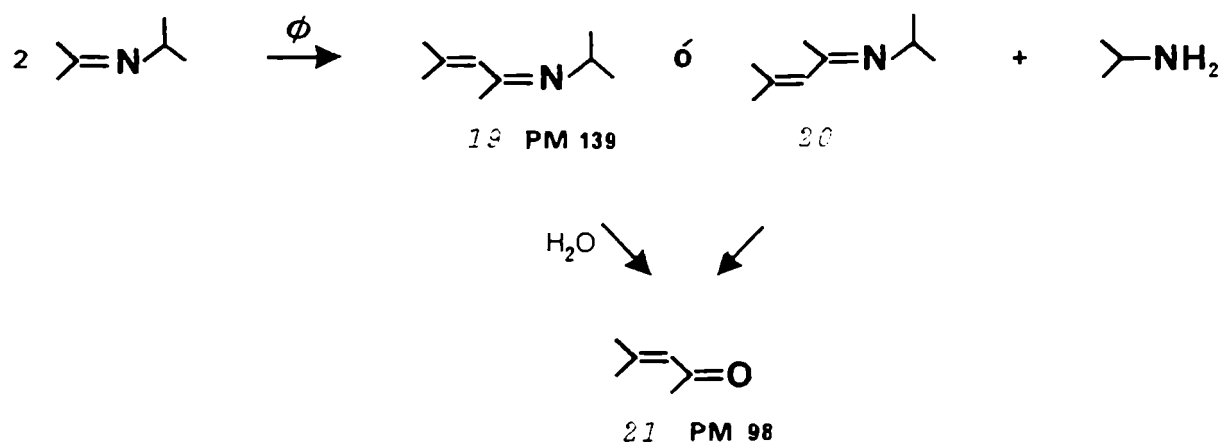
## Degradación de isopropilidenoisopropilamina

Resultó de interés verificar si los compuestos formados durante las reacciones de degradación de DIPA a altas temperaturas y prolongados períodos de calentamiento, eran los productos de condensación aldólica de la imina. Se sometió una muestra de imina pura obtenida por síntesis independiente (ver parte experimental, pág. 230) a degradación térmica expuesta a la luz y al aire. La muestra degradada se analizó por cgl-EM.

Además de los productos provenientes de la hidrólisis de la imina, se obtuvieron dos sustancias isoméricas 19 y 20 productos de la condensación aldólica y la cetona 21 derivada de la hidrólisis. En el *esquema 6* se muestran las reacciones ocurridas.

## Análisis por cgl

El análisis por cgl (Pennwalt 223, condiciones usuales) de la muestra de imina degradada *ex-profeso* permitió establecer la identidad de las sustancias formadas por degradación de DIPA (picos de TR 16.72 y 30.77). El tiempo de retención de la cetona 21,



Esquema 6

y el de la mezcla de isómeros 19 y 20 que en el análisis por cgl aparecen como un sólo pico ancho, resultaron coincidentes con los de las sustancias desconocidas.

De modo que puede suponerse que la reacción de condensación tipo aldólica que sufre la isopropilidenoisopropilamina, constituiría una fuente adicional de isopropilamina, que reaccionaría con el sustrato.

No queda inequívocamente establecido sin embargo, que el aumento de absorción en la zona de los 370 nm se deba exclusivamente a los productos de adición tipo aldólica 19 y 20, pudiendo ser debida a la presencia de otros productos de autooxidación<sup>194,195,20</sup> de la amina, no identificados.

## Mecanismo propuesto para la deshidrogenación de diisopropilamina

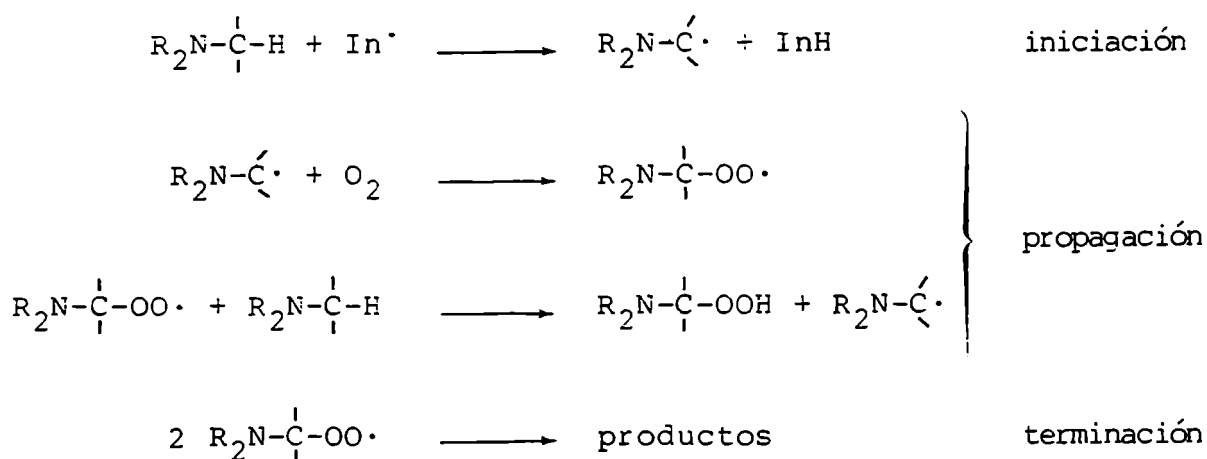
Lo referido hasta el momento permite concluir que la deshidrogenación de DIPA ocurre en "atmósfera de nitrógeno" y sobre todo en atmósfera de aire, dando en el último caso, no sólo mayor cantidad de la imina, sino también una proporción mayor de productos provenientes de la condensación tipo aldólica de la misma.

Es importante destacar que el estudio realizado no pretende ser un análisis completo de la reacción de degradación de diisopropilamina. La investigación exhaustiva de tales procesos esta fuera del alcance de la presente Tesis.

A continuación se presentarán antecedentes que avalan la propuesta mecanística por nosotros ofrecida.

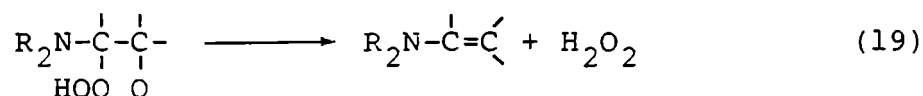
Si bien es conocido el hecho que las aminas almacenadas en presencia de aire sufren una lenta degradación oxidativa, pocos han sido los estudios sistemáticos del mecanismo de tales autooxidaciones. Como ya se mencionara, las evidencias disponibles sugieren que las aminas terciarias, como líquidos puros, o disueltas en solventes no polares, reaccionan con oxígeno a través de un mecanismo radicalario similar al de la autooxidación de alcanos (*esquema ?*).

Kovtun<sup>195</sup> ha señalado que las aminas secundarias y primarias sufren oxidación en forma más lenta que las aminas terciarias; la autooxidación es iniciada eficientemente por precursores de radicales libres como el azo-*bis-isobutironitrilo*.



Esquema 7

La formación de peróxido de hidrógeno durante la reacción fue atribuida a la eliminación a partir del hidroperóxido de la amina (ecuación 19):



Si bien los productos no fueron identificados en estas reacciones, se supuso que la abstracción de hidrógeno estaba confinada a la posición  $\alpha$ , hipótesis razonable a la luz de recientes evidencias de que tales posiciones son excepcionalmente reactivas al ataque de radicales oxigenados.<sup>205</sup>

En el estudio de la reacción de fotooxidación sensibilizada por colorantes<sup>206</sup> de tributilamina en solventes polares (acetona, acetonitrilo, etanol) se aislaron, en cambio, todos los productos involucrados. El *esquema 8* muestra los caminos planteados para la reacción: siendo 22 el producto principal aislado, aunque también se separaron 23 y 24 en apreciables proporciones.

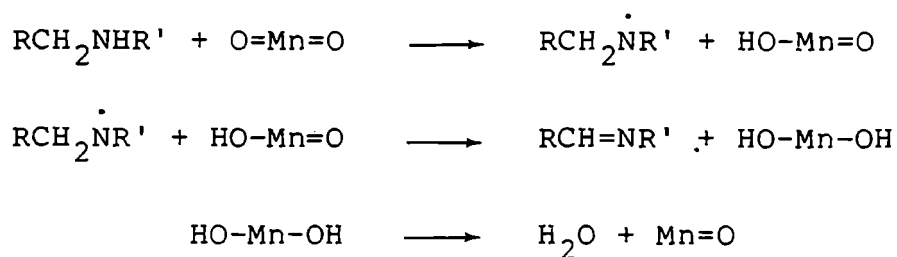


de hidrógeno en posición  $\alpha$  ( $R_2CHNR'$ ) que dan azometinos estables.

Pratt y Mc Govern<sup>208</sup> encontraron que cuando se calienta a reflujo una solución de N-bencilanilina en benceno que contiene  $MnO_2$  en suspensión en un aparato equipado con una trampa para agua se obtienen benzalanilinas con excelentes rendimientos.

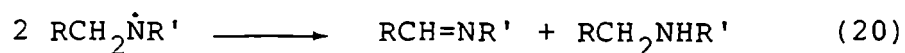
El efecto de los cambios en la estructura del reactivo sobre la velocidad de oxidación sugiere que el proceso ocurre *vía* radicales libres, ya que prácticamente no se observan modificaciones de velocidades de reacción al variar el carácter electrofílico de los sustituyentes en posición *para*. El carácter radicalario de estas reacciones se encuentra además avalado por el hecho de que la oxidación de fenilcarbinoles<sup>209</sup> y de difenilmetanos<sup>210</sup> en condiciones similares es también un proceso homolítico.

Se propuso un mecanismo, (*esquema 10*):



Esquema 10

Algo de producto podría también formarse por reacción del intermediario radical:



aunque debido a la baja concentración de radicales puede esperarse

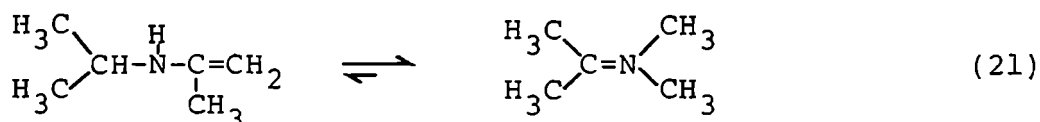
que ésta reacción sea despreciable.<sup>211</sup>

Si bien Pratt y Mc Govern<sup>208</sup> han propuesto la abstracción preferida del átomo de hidrógeno del N, la pérdida del hidrógeno de C $\alpha$  ha encontrado mayor soporte.<sup>205</sup>

En el presente trabajo, se postula una reacción de deshidrogenación de DIPA que conduce a la formación de *isopropilidenoisopropilamina*. Experimentalmente la reacción se lleva a cabo en ampollas de vidrio que son selladas a la llama desplazando previamente el aire con corriente de nitrógeno. El procedimiento empleado, si bien se tomaron los recaudos necesarios para realizar la operación con nitrógeno libre de oxígeno (ver parte experimental), no puede garantizar la TOTAL exclusión de oxígeno debido a que no se desairearon las soluciones y a que el sellado de las ampollas se realiza justamente a la llama de soplete.

En base a los estudios de Kovtun<sup>194,195</sup> podría postularse un mecanismo radicalario que involucre la participación de oxígeno, como el planteado en el *esquema 7*.

La formación de imina podría explicarse en base a una reacción como la 19 que daría peróxido de hidrógeno y una enamina, tautómero de la imina:





Es sabido que en solventes no polares el equilibrio imina-enamina (ecuación 21) se encuentra desplazado hacia la imina.<sup>212</sup>

El peróxido de hidrógeno podría consumirse en reacciones con la imina, análogamente a lo planteado en los pasos b y c del *esquema 9*. Otro posible destino de  $H_2O_2$  es el consumo directo como oxidante de DIPA. Schaefer y Zimmermann<sup>206</sup> estudiaron la reacción de dibutilamina con peróxido de hidrógeno. Encontraron como productos principales N,N-dibutilhidroxilamina y *n*-butiliden-*n*-butilamina, así como los correspondientes productos de oxidación de la imina.

El aislamiento de 2,4-dinitroanilina entre los productos de la reacción de 2,4-DNFB y diisopropilamina permite suponer que se forma amoníaco en alguna etapa del proceso degradativo de la amina. En el estudio de oxidación de dibutilamina<sup>206</sup> se encontró N,N-dibutilformamida, 28, y propionaldehído como productos minoritarios; los autores explican la obtención de 28 según un proceso en el que se libera amoníaco.

La formación de amoníaco se ha propuesto también en reacciones de descomposición térmica de la ciclohexilamina sobre óxido de aluminio<sup>213</sup> donde la N-ciclohexilidenciclohexilamina es el producto mayoritario. También se ha encontrado amoníaco como producto de la descomposición térmica de dibutilamina y *n*-butilamina.<sup>214,215</sup>

Muy recientemente, Gawinecki y Rasala<sup>216</sup> informan sobre la obtención de un 67% de *o*-nitroanilina como producto de la reacción entre *o*-nitrofluorbenceno y *t*-butilamina a reflujo en ausencia de solvente, junto con un 13% del producto de sustitución esperado.

Estudios con isopropilciclohexilamina y diciticlohexilamina.

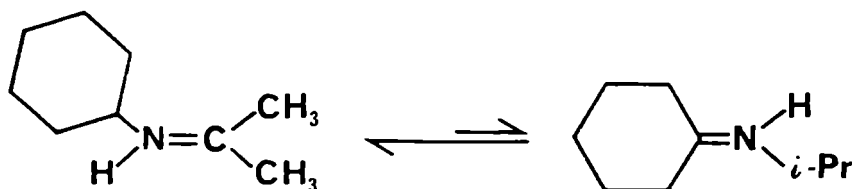
A fin de evaluar los alcances de la reacción de degradación observada con DIPA, se examinó el comportamiento de otras aminas secundarias con sustituyentes voluminosos: la isopropilciclohexilamina (IPCHA) y la diciticlohexilamina (DICHA).

Luego de someter la IPCHA a un cuidadoso proceso de purificación, se estudió su reacción con 2,4-DNFB, 2,4-DNCB y 2,4-DNBB, encontrándose que, tanto en benceno como en metanol, los productos principales de reacción eran 2,4-DNFIPA y 2,4-DNFCHA. Los resultados de la *Tabla 24* permiten extraer las siguientes conclusiones:

- 1.- La IPCHA sufre un proceso de degradación del mismo tipo que el estudiado para la DIPA;
- 2.- La velocidad de descomposición debe ser menor, por cuanto se obtienen en los tres casos, porcentajes de reacción de alrededor del 50%, mientras que con la DIPA el consumo de sustrato era mucho mayor, lo que indicaba la mayor disponibilidad de aminas primarias;
- 3.- La relación IPA:CHA es variable y dependiente del sustrato, revelando que la degradación ocurre, al menos en parte, durante la reacción. No obstante, de los porcentajes de productos de sustitución obtenidos, es claro que la CHA se encuentra en una relación aproximada de 10:1 con respecto a la IPA.

Los resultados experimentales antes expuestos son coherentes con un mecanismo de degradación de IPCHA similar al propuesto para la DIPA. Las pequeñas diferencias observadas son también consistentes con el mismo, en efecto: los menores requerimientos

estéricos de la IPCHA hacen que su velocidad de descomposición sea menor que la de la DIPA. La relación IPA/CHA en la degradación de la IPCHA está de acuerdo con el equilibrio tautomérico observado también en otras iminas.<sup>192</sup>



Este tautomerismo es base catalizado y estaría muy favorecido en el medio de reacción presente. El equilibrio está desplazado hacia el carbono *isopropílico* que alivia su congestión estérica al adoptar la hidridación  $sp^2$ .

Estas consideraciones fueron confirmadas por cgl-EM de la IPCHA almacenada que demostró que el pico de imina encontrado, correspondía a la *isopropilidenciclohexilamina*. El análisis de los porcentajes de productos de SNA (Tabla 24) con esta amina asimétrica, permite corroborar el grado de desplazamiento del equilibrio.

Finalmente, se estudió también la reacción de SNA con DICHA. Nuevamente se observa descomposición de la amina, obteniéndose 2,4-DNFCHA como único producto de sustitución, lo que demuestra que, al menos con las tres aminas secundarias estudiadas la velocidad de descomposición es mejor que la de reacción con los sustratos aromáticos dinitroactivados.

Tabla 24

Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con *isopropilciclohexilamina* en benceno a 60 °C.<sup>a,b</sup>

	X = F	X = Cl	X = Br
2,4-DNFIPA	5,5	9,3	7,5
2,4-DNFIPCHA	0,1	2,1	1,9
2,4-DNFCHA	94,4	88,6	90,6
Total <sup>c</sup>	56,6	46,1	59,1

<sup>a</sup> [sustrato] *ca.*  $2 \cdot 10^{-3}$ ; <sup>b</sup> [DIPA] = 0,236 M; <sup>c</sup> cantidad molar total de las 2,4-dinitroanilinas de la que dan cuenta los productos dosados; la presencia de otros productos también dosados totalizan el 100%; (st. int.:N-(2,4-dinitrofenil)-2-metoxianilina).

### Conclusiones generales

Los resultados anteriores permiten extraer las siguientes conclusiones:

- 1.- Las curvas sigmoideas obtenidas en los estudios cinéticos y la producción altamente mayoritaria de 2,4-DNFIPA indican que tienen lugar reacciones consecutivas con producción y consumo de IPA durante el desarrollo de las mismas.
- 2.- El método de tratamiento de DIPA elaborado en la presente Tesis permite obtenerla libre de IPA (el contaminante más indeseable por su alta reactividad).
- 3.- Se presenta un método analítico adecuado que permite detectar la presencia de trazas de IPA del orden de 100 ppm.

4.- La alta inestabilidad de la DIPA, se debe fundamentalmente a su deshidrogenación para producir *isopropilidenoisopropilamina*. Este proceso está favorecido por la presencia de oxígeno, luz y altas temperaturas, pero sucede también en atmósfera de nitrógeno, en la oscuridad y a temperatura ambiente.

5.- La imina sufre luego: hidrólisis, que produce IPA y, reacciones de condensación tipo aldólica, que fueron estudiadas separadamente.

6.- El seguimiento cinético de los tres productos principales de la descomposición de DIPA: *isopropilidenoisopropilamina*, acetona e *isopropilamina* permitió proponer un mecanismo coherente con los resultados anteriores.

7.- Estudios similares realizados con IPCHA y con DICHA, parecen indicar que la descomposición no es privativa de la DIPA. Dada la baja reactividad nucleofílica de estas aminas, debida probablemente a su importante congestión estérica, la degradación es más rápida y no pueden obtenerse satisfactoriamente los productos de sustitución directa.

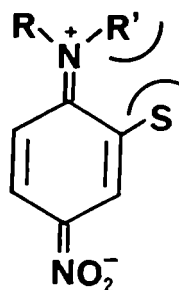
El vasto uso de la DIPA en Química Orgánica, especialmente en reacciones de síntesis y como aceptor de protones, como así también con compuestos altamente reactivos (*vg.* compuestos organometálicos) exige en muchos casos una pureza superior a la obtenida por métodos convencionales. Entendemos que la utilidad de los resultados de esta parte de la presente Tesis excede el campo de la SNA procurando un método de obtención de DIPA en alto grado de pureza y alertando sobre su degradación durante el almacenamiento y su uso en las reacciones.

CAPITULO IV  
REACCION DE SNA  
CON DIISOPROPILAMINA

EFFECTOS ESTERICOS DEL NUCLEOFILO

De acuerdo con el mecanismo clásico para las reacciones de sustitución nucleofílica aromática representado por la ecuación 2, 1) un aumento de la congestión estérica en las inmediaciones del centro de reacción, provocado ya sea por el nucleófilo o por un sustituyente en posiciones 2 o 6 en el sustrato, deberá conducir a valores menores de  $k_1$  y mayores para  $k_{-1}$ ,  $k_2$  y  $k_3$ , es decir se verán favorecidos los caminos de descomposición del compuesto intermediario. Sin embargo, la magnitud con que estos efectos afectarán la velocidad de reacción dependerá de cuán cercano sea el compuesto intermediario al estado de transición, pregunta que es muy difícil de responder *a priori*.

2) Otro efecto estérico a tener en cuenta en el caso de aminas secundarias, y más aún en las de grandes requerimientos estéricos, es el impedimento al desarrollo de la resonancia en los productos (ver 27) causada por la repulsión entre el resto alquílico de la amina y el sustituyente en posición *orto*,<sup>60</sup> lo cual debe aumentar  $k_{-1}$  y disminuir  $k_2$  y  $k_3$ .



3) Un tercer efecto estérico podría surgir<sup>60</sup> de la relajación de la repulsión entre el resto amínico y el nucleófilo en el complejo  $\sigma$ , como consecuencia de la salida de este último, lo que provocará aumento de  $k_2$  y  $k_3$ .

En lo relativo a la influencia de los efectos estéricos del nucleófilo sobre la conformación del estado de transición para la reacción de sustitución nucleofílica aromática, un trabajo de Pietra y Del Cima<sup>217</sup> podrá ser esclarecedor sobre algunos aspectos.

Estos autores<sup>57,85,86</sup> estudiaron las reacciones de 2- y 4-nitrofluorbencenos y de 2,4-dinitrofluorbenceno con aminas de requerimientos estéricos crecientes: piperidina (28), 2-metilpiperidina (29) y *trans*-2,6-dimetilpiperidina (30) usando DMSO como solvente. A pesar de que el espectro de reactividades de las aminas es realmente amplio, mayor de  $10^4$ , no se observó una alteración de la tendencia de las velocidades relativas cuando se introdujo un grupo nitro en posición *orto* (ver columnas 5 y 7 de la *Tabla 25*).

En todos los casos, la etapa de formación del complejo intermediario es la determinante de la velocidad general del proceso.

Además, como puede calcularse en base a los datos de columnas 2 y 4, la relación *o/p* varía muy poco y sin tendencia definida al cambiar la amina: es de 1,6; 2,0 y 0,86 en orden de congestión estérica creciente.

Las siguientes conclusiones se derivan de los resultados expuestos:



Tabla 25

Coeficientes de velocidad de segundo orden y velocidades relativas (respecto a la amina más reactiva) para reacciones de piperidinas con fluornitrobenzenos en DMSO a 25 °C.

Amina	1-fluor-2-nitro $k$ ( $M^{-1}s^{-1}$ ) $k_{rel}$	1-fluor-4-nitro $k$ ( $M^{-1}s^{-1}$ ) $k_{rel}$	1-fluor-2,4-dinitro $k$ ( $M^{-1}s^{-1}$ ) $k_{rel}$
28	$1,60 \cdot 10^{-2}$ 1	$1,01 \cdot 10^{-2}$ 1	630 1
29	$3,60 \cdot 10^{-5}$ $2,2 \cdot 10^{-2}$	$1,76 \cdot 10^{-5}$ $1,7 \cdot 10^{-3}$	0,65 $1,0 \cdot 10^{-3}$
30	$6,0 \cdot 10^{-7a}$ $3,7 \cdot 10^{-5}$	7 $10^{-7a}$ $6,9 \cdot 10^{-5}$	0,011 $1,7 \cdot 10^{-5}$

<sup>d</sup> extrapolado de datos a mayores temperaturas.

- 1.- La reactividad decreciente observada con el aumento del tamaño del nucleófilo es el reflejo de un importante incremento en la congestión estérica en el estado de transición; ya que desde un punto de vista meramente electrónico la sustitución de hidrógeno por metilo en el nucleófilo debería producir, de existir cambio alguno, un aumento en la velocidad de reacción;
- 2.- Esta congestión estérica parece no involucrar al grupo nitro en posición *orto* de modo demasiado importante;
- 3.- La comparación con resultados anteriores de las reacciones de los mismos nucleófilos con 2,4-dinitroclorobenceno en benceno<sup>86</sup> (velocidades relativas: 1,7;  $5 \cdot 10^{-4}$  y  $4,7 \cdot 10^{-6}$  para 28, 29 y 30 respectivamente) permite derivar otra conclusión: la congestión estérica en el estado de transición no involucra de modo considerable al grupo saliente. Puede arribarse a conclusiones similares a partir del estudio de la reactividad relativa de fluor y cloro-2,4-dinitrobencenos con *n*-, *s*-y *t*-butilaminas en benceno,<sup>56</sup> donde queda demostrado que ésta no depende en gran medida de los requerimientos estéricos del nucleófilo.

Por lo tanto el importante decrecimiento en velocidad observado para las reacciones mencionadas al ir de piperidina a 2-metilpiperidina y de ésta a *trans*-2,6-dimetilpiperidina debe ser atribuido preponderantemente a interacciones repulsivas crecientes entre el nucleófilo y los átomos de carbono e hidrógeno del anillo bencénico, en el estado de transición. Estas consideraciones conducen a pensar que la conformación preferida del estado de transición para las reacciones entre sustratos *o*-sustituidos con las tres aminas mencionadas es tal que: "los átomos de carbono de la

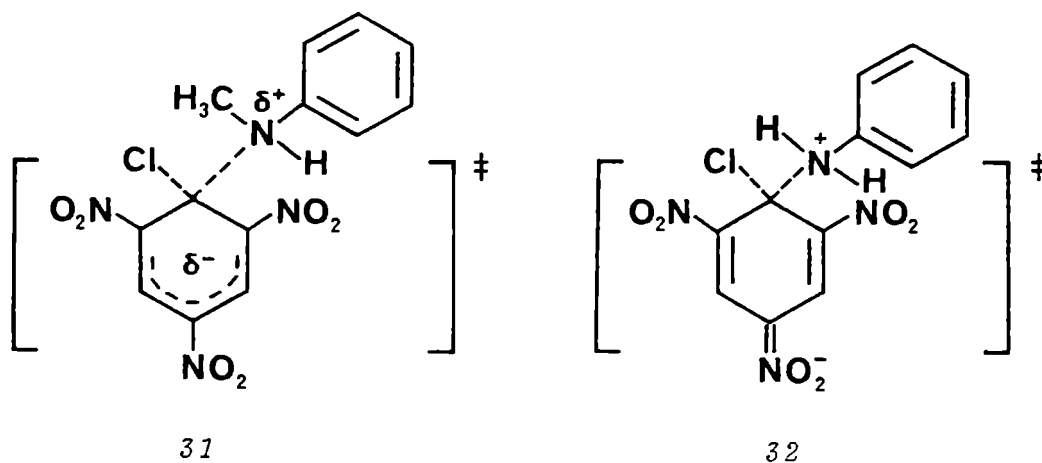
piperidina están alejados del grupo *o*-nitro, y el hidrógeno amínico se vuelca hacia el grupo nitro permitiendo la unión hidrógeno".<sup>21</sup>

De este modo los diversos efectos: inductivo, puente hidrógeno, inhibición estérica de la resonancia, etc, para el grupo *o*-nitro operan con igual eficiencia cualquiera sea el tamaño del nucleófilo. Mientras Pietra y col., entonces, atribuyen una conformación preferida del estado de transición similar al complejo aniónico tetrahédrico basándose en la escasa interacción observada entre el grupo *o*-nitro por una parte y el grupo saliente por otra, con la entidad amínica de creciente congestión estérica, Zollinger y col.<sup>218</sup> analizan el problema de la conformación del estado de transición asignándole una posición más o menos temprana sobre la coordenada de reacción.

En 1975, los mencionados autores<sup>218</sup> estudiaron las reacciones de *o*-nitroclorobencenos sustituidos con anilina y N-metilanilina usando acetonitrilo como solvente. Como era de esperar en base a la alta nucleofugacidad del cloruro y a la polaridad del medio, no se observó catálisis básica, siendo la formación del compuesto intermediario el paso determinante de la velocidad de las reacciones. En todos los casos se verificó una mayor velocidad para las reacciones con anilina y la relación de velocidades para la misma reacción con anilina y N-metilanilina ( $k_A/k_M$ ) manifestó un incremento al aumentar el tamaño del sustituyente en posición 6. Por otro lado, la reacción de 2,6-dinitroclorobencenos-4-sustituidos con anilina mostró una susceptibilidad mayor a los efectos de los sustituyentes en posición *para* respecto de las mismas reacciones con N-metilanilina.

Estos resultados fueron interpretados en términos de dos efectos:

- 1.- un efecto estérico primario que dificulta el acercamiento de la N-metilanilina de importantes requerimientos estéricos al sustrato y,
- 2.- por "diferencias estructurales" de los ET para las dos reacciones: asignan una estructura del estado de transición similar a la de los reactivos (31), causada justamente por el efecto estérico primario, para el caso de la N-metilanilina (en estos estados de transición tempranos es de esperar que el poder activante de los sustituyentes atrectores de electrones en el sustrato, sea pequeño); mientras que proponen un ET tardío (32), con mayor carácter  $\pi$ , para el caso de la anilina menos congestionada.



La explicación ofrecida por Zollinger<sup>218</sup> viola el postulado de Hammond<sup>219</sup> pero permite una explicación razonable de los hechos observados. En resumen, el efecto estérico provocado por el grupo N-metilo forzaría la formación del estado de transición so-

bre la coordenada de reacción, más tempranamente en el caso del nucleófilo impedido que en el del menos impedido, cuya reacción tiene la misma energía de activación.

En rigor, la contradicción del postulado de Hammond surge de considerar que la estructura del intermediario de la reacción es idéntica a la de los complejos de Meisenheimer. Recientes cálculos<sup>220</sup> sobre la estructura de los intermediarios realizados en nuestros laboratorios, permiten ofrecer una visión diferente de los hechos sin contradecir un principio de aplicación general; como se verá en pág. 158.

#### Tratamiento cinético de los resultados. Reacción de 2,4-DNCB con DIPA

Tal como se ha presentado en el capítulo III, no es posible realizar en forma directa el estudio de la reacción de SNA con DIPA debido a la degradación que sufre la amina durante el proceso.

Como se ha descrito en el mismo capítulo, ha sido posible identificar las principales etapas de degradación, lo que permite tratar cinéticamente el sistema teniendo en cuenta las reacciones consecutivas y paralelas que tienen lugar. Este tratamiento hace posible luego lograr una estimación de la velocidad de la reacción de SNA.

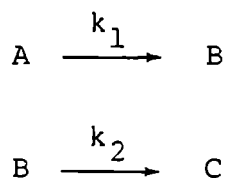
Según se ha demostrado en el capítulo II, la reacción de

2,4-DNCB con IPA en tolueno tiene una constante de velocidad del orden de  $10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , teniendo en cuenta los largos tiempos de vida media de la reacción con DIPA, es razonable suponer que la IPA formada no se acumulará en el medio de reacción, sino que se formará según el *esquema 4* (pág. 112), y se consumirá inmediatamente por reacción con el sustrato.

Según se manifestara en el capítulo III, el paso inverso de la hidrólisis es despreciable lo que permite considerar como irreversible dicha reacción. En consecuencia se usará un tratamiento de reacciones consecutivas que se describe a continuación.

### Reacciones consecutivas

El tratamiento cinético de un sistema de reacciones consecutivas irreversibles de primer orden como el del *esquema 11* ha sido ampliamente discutido.<sup>162,221</sup>



*Esquema 11*

Esson<sup>222</sup> fue el primero en integrar las ecuaciones diferenciales siguientes:

$$d[A] / dt = -k_1 [A] \quad (22)$$

$$d[B] / dt = k_1 [A] - k_2 [B] \quad (23)$$

$$d[C] / dt = k_2 [B] \quad (24)$$

La ecuación 22 puede integrarse obteniéndose:

$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t} \quad (25)$$

siendo  $[A]_0$  la concentración inicial de A; ésta sustituida en la ecuación 23 da:

$$d[B] / dt = k_1 [A]_0 e^{-k_1 t} - k_2 [B] \quad (26)$$

integrando la ecuación 26, y si  $[B]_0 = 0$  se obtiene:

$$[B] = \frac{[A]_0 k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad (27)$$

La velocidad de aparición de C se halla fácilmente teniendo en cuenta que:

$$[C] = [A]_0 - [A] - [B] \quad (28)$$

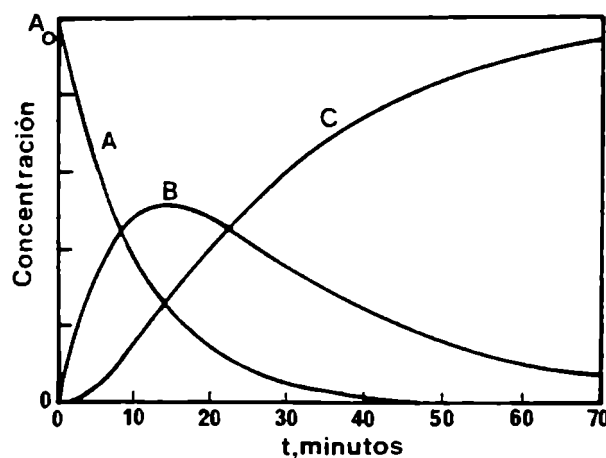
$[C]_0 = 0$ , entonces:

$$[C] = [A]_0 \left[ 1 + \frac{1}{k_1 - k_2} (k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}) \right] \quad (29)$$

En la *figura 13* se representan gráficamente las variaciones en las concentraciones de A, B y C como función del tiempo para un caso típico donde  $k_1 = 1,66 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  y  $k_2 = 8,33 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ .

En lo que a C se refiere, al principio de la reacción, su velocidad de formación es muy baja, existe un "período de inducción" cuya duración se toma arbitrariamente como el tiempo que transcurre hasta alcanzar el punto de inflexión en la curva respectiva y es igual al tiempo en el que B alcanza su máximo valor. La existencia de este período de inducción, es señal de que el producto no se forma directamente, sino a través de algún producto inter-

mediario.<sup>162</sup>



*Figura 13:* Variación de las concentraciones de A, B y C vs. tiempo para una serie de reacciones consecutivas de primer orden.

El problema práctico de la determinación de las constantes de velocidad a partir de los datos experimentales ha sido tratado inicialmente por Swain.<sup>223</sup> Se han publicado también dos métodos alternativos. El método gráfico de Powell<sup>224</sup> muestra que para reacciones simples, así como también para reacciones complejas, un gráfico de concentración relativa o porcentaje de reacción vs.  $\log t$ , produce una curva cuya forma depende sólo del tipo de reacción y de parámetros adimensionales. Esta técnica, además de permitir la determinación de las constantes de velocidad involucradas, indica si realmente la reacción bajo estudio obedece al mecanismo aquí presentado.

Frost y Schwemer<sup>225</sup> presentaron un método más exacto para la determinación de las constantes de velocidad para reacciones competitivas de segundo orden. Este método es de aplicación gene-



ral y puede aplicarse a reacciones competitivas de primer orden. En base a este procedimiento se determinó la relación  $\kappa = k_2/k_1$ . Se obtuvieron valores muy cercanos a la unidad. Esto ratifica, en cierto modo, que es adecuada la suposición de que la imina se encuentra en estado estacionario.

Si se toman lapsos posteriores al tiempo de inducción, es posible obtener de la representación gráfica de  $A_t$  vs.  $t$  (Figuras 8 y 9), un valor aproximado de la velocidad de reacción dado por:

$$v = \Delta A_t / \epsilon \cdot \Delta t \quad (30)$$

siendo  $\epsilon$  el coeficiente de extinción molar.

Para la reacción llevada a cabo a 80 °C y en concentración de [DIPA] = 0,23M se obtiene un valor aproximado a  $v = 10^{-10} \text{ M s}^{-1}$  lo que indica que la velocidad de aparición del producto coloreado está determinada por la velocidad de la reacción de hidrólisis, que es de la misma magnitud que la velocidad de dehidrogenación de DIPA, ( $k_2/k_1 \approx 1$ ).

Paralelamente a la serie de reacciones consecutivas descritas, tiene lugar la reacción de sustitución nucleofílica aromática con DIPA; se obtiene en ambos casos estudiados entre un 1 y 2 % del producto 2,4-DNFDIPA. La relación [2,4-DNFIPA] : [2,4-DNFDIPA] dosada por cgl, se mantiene constante, acotada entre esos valores, pasado el período de inducción. Puede inferirse entonces que la velocidad de ese proceso es del orden  $10^{-12} \text{ M s}^{-1}$ . Así, por ejemplo, para la concentración de sustrato ([2,4-DNCB] =  $2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ) y de DIPA ([DIPA] = 0,23 M) utilizadas, puede plantearse la ecua -

ción 31:

$$v = k_{\text{DIPA}} [S] [\text{DIPA}] \approx 10^{-12} \text{ Ms}^{-1} \quad (31)$$

de donde la constante de velocidad de segundo orden  $k_{\text{DIPA}}$  tendrá un valor acotado entre  $10^{-7}$  y  $10^{-8} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

La *Tabla 26* muestra los resultados comparativos de las reacciones de IPA y DIPA con 2,4-DNCB en tolueno.

Tabla 26

Reacciones de 2,4-DNCB con IPA y DIPA en tolueno. Constantes de velocidad de segundo orden.<sup>a, b</sup>

[Amina] M	IPA			DIPA		
	35 °C	45 °C	60 °C	45 °C	60 °C	80 °C
0,236				1-2 $10^{-8}$	2-4 $10^{-8}$	2-4 $10^{-7}$
0,200	1,10 $10^{-4}$	2,09 $10^{-4}$	4,37 $10^{-4}$			
0,046				2-4 $10^{-9}$	4-8 $10^{-9}$	2-4 $10^{-8}$
0,044	0,79 $10^{-4}$	1,64 $10^{-4}$	3,94 $10^{-4}$			

<sup>a</sup>  $\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ; <sup>b</sup>  $[2,4\text{-DNCB}] \text{ ca. } 10^{-4} \text{ M}$ .

### Discusión

Si bien no existe correlación entre la reactividad nucleofílica de un reactivo y su basicidad, ha sido ampliamente reconocido el hecho de que la basicidad no constituye la causa única de la nucleofilicidad. Branch y Calvin<sup>226</sup> fueron los primeros en

enfaticar en 1941, la importancia de los nucleófilos altamente polarizables que son más reactivos de lo que podría esperarse en base a sus respectivas basicidades. De hecho, la reactividad relativa de los nucleófilos depende no solamente de las interacciones entre el nucleófilo y el grupo saliente, sino que está influenciada por las interacciones con el resto de la molécula de sustrato; por lo tanto, los datos experimentales pueden correlacionarse satisfactoriamente con la ecuación de cuatro parámetros de Edwards<sup>227</sup> que considera a la basicidad y a la polarizabilidad como factores que contribuyen a la nucleofilicidad.

Todesco<sup>228</sup> propuso en 1964 una correlación (ec. 32) que pretende expresar en forma cuantitativa la observación hecha por Bunnett<sup>229</sup> de que la constante de velocidad de las reacciones ( $k_p$ ) con reactivos más polarizables aumenta respecto de aquellas con reactivos menos polarizables ( $k_o$ ) al aumentar la polarizabilidad del grupo saliente, hecho que había sido justificado por Bunnett<sup>229</sup> en base a las fuerzas de dispersión de London.

$$\log (k_p/k_o) = A + B \log R_{C-X} \quad (32)$$

$R_{C-X}$  es el valor de la refracción de enlace<sup>230</sup> C-X donde X es el nucleófugo, y A y B son constantes de proporcionalidad que no separan suficientemente los dos factores principales que determinan la reactividad nucleofílica: basicidad y polarizabilidad. Un tratamiento más completo fue propuesto por Bartoli y Todesco,<sup>231</sup> (ecuación 33):

$$\log (k_p/k_o) = A' + B' \log \left[ (R_{sust} + R_{C-X})/R_{H_3O^+} \right] \quad (33)$$

Aquí  $A' = \alpha \Delta pK_a$  (derivada de la ecuación de Brønsted; se supone que al cambiar el nucleófilo no se cambia  $\alpha$ ), donde  $\Delta pK_a$  es la diferencia en los valores de  $pK_a$  entre los dos nucleófilos considerados ( $k_p$  y  $k_o$ ),  $R_{sust.}$  y  $R_{C-X}$  son las contribuciones a la polarizabilidad del sustrato y de la unión C - X, respectivamente y  $R_{H_3O^+}$  contiene la contribución de los factores de polarizabilidad debidos a la interacción entre el nucleófilo y el agua protonada, como se expresa por la basicidad.

La notable diferencia de reactividad entre la IPA y la DIPA puesta de manifiesto en las reacciones estudiadas en la presente Tesis, no puede atribuirse exclusivamente a diferencias en la basicidad ( $pK_a = 10,63$  y  $11,05$ <sup>193</sup> respectivamente en solución acuosa) ya que la misma es pequeña y a favor de la amina secundaria. Datos de basicidad de IPA y aminas secundarias en metanol<sup>147</sup> muestran idéntica tendencia. Los datos de refracción molar ( $R_D$  DIPA = 33,82;  $R_D$  IPA = 19,69<sup>232</sup>), muestran que la DIPA es más polarizable que la IPA dando sin embargo las reacciones más lentas. Resulta evidente entonces, que el impedimento estérico de la amina secundaria es tal que gobierna la reactividad.

Suhr<sup>153</sup> puso de manifiesto la importancia de los requerimientos estéricos del nucleófilo en reacciones de *p*-nitrofluorbenzeno con aminas en DMSO: mientras el largo de la cadena alquílica no influencia la reactividad de las di-*n*-alquilaminas, una ramificación en la posición  $\beta$  provoca una disminución mayor en la reactividad de las aminas secundarias que en las primarias (butilamina:  $k = 1,65 \cdot 10^{-3}$ ; isobutilamina:  $k = 1,33 \cdot 10^{-3}$ ; dibutilamina:  $k = 302 \cdot 10^{-3}$ ).

diisobutilamina:  $k = 11,6 \cdot 10^{-6}$ ); la ramificación en el carbono  $\alpha$  al nitrógeno conduce a una notable disminución de la reactividad. Así, comparadas con la dimetilamina, la dietilamina es 61 veces menos reactiva y la diisopropilamina ve disminuida su reactividad 80.000 veces. La diisopropilamina es 500 veces menos reactiva que la di-*n*-propilamina.

En idénticas condiciones de reacción la DIPA es 1200 veces menos reactiva que la IPA. Cabe señalar que el efecto estérico responsable de esta disminución de la reactividad deberá operar a través de una disminución en el paso  $k_1$  por impedimento estérico al acercamiento del nucleófilo al centro de reacción, ya sea por repulsión con el grupo saliente o la entidad aromática, ya que no existen grupos voluminosos en posición *orto* en el sustrato.

En las reacciones estudiadas en la presente Tesis se verifica una mayor diferencia entre la reactividad IPA y la de DIPA respecto del sustrato elegido, 2,4-DNCB de requerimientos estéricos superiores al estudiado por Suhr<sup>153</sup>. De modo que tomando en consideración las múltiples interacciones repulsivas que se ejercen entre el sustrato y el nucleófilo en un solvente "lento" como el tolueno puede admitirse una relación de reactividad de  $10^{-4}$ .

No son muchos los resultados publicados sobre estudios de reacciones de sustitución nucleofílica aromática de 2,4-DNCB con aminas estéricamente impedidas en solventes de baja polaridad. La *Tabla 27* agrupa los más representativos.

Tabla 27

Constantes de velocidad de segundo orden para las reacciones de 2,4-DNCB con aminas estéricamente impedidas en benceno.

Amina	T(°C)	k (l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	[Amina] (M)	[2,4-DNCB] (M)
<i>t</i> -butilamina <sup>a</sup>	25	1,50 10 <sup>-6</sup>	0,427	2 10 <sup>-5</sup>
<i>cis</i> -2,6-dimetil- piperidina <sup>b</sup>	80,1	2,73 10 <sup>-6</sup>	0,101	5 10 <sup>-2</sup>
	80,1	3,32 10 <sup>-6</sup>	0,801	5 10 <sup>-2</sup>
	25 <sup>c</sup>	6,3 10 <sup>-8</sup>	d	5 10 <sup>-2</sup>
<i>trans</i> -2,6-dimetil piperidina <sup>b</sup>	80,1	14,2 10 <sup>-6</sup>	0,650	5 10 <sup>-2</sup>
	25 <sup>c</sup>	4,0 10 <sup>-8</sup>	d	5 10 <sup>-2</sup>

<sup>a</sup> datos obtenidos de referencia 56, <sup>b</sup> referencia 86, <sup>c</sup> por extrapolación,

<sup>d</sup> la constante de velocidad de segundo orden muestra pequeña dependencia con la concentración de amina.

Brady y Cropper<sup>152</sup> informaron un coeficiente de velocidad de segundo orden aproximado de  $7 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  para la reacción de 2,4-DNCB con 2,6-dimetilpiperidina en etanol a 25 °C (la configuración de la amina no se da como dato, pero en base al punto de ebullición informado: 127 °C debe tratarse principalmente<sup>233</sup> del isómero *cis*). El efecto del solvente esperado para esta reacción debe conducir a una velocidad mayor en benceno respecto de la observada en etanol,<sup>1</sup> de modo que, los datos informados por Brady y col. no pueden deberse al desplazamiento de cloruro por la amina. Aparentemente, como ya lo señalara Bunnett<sup>7</sup> los autores han medido el desplazamiento de iones etóxido.

Por la misma razón resulta incorrecto tomar en consideración el coeficiente de velocidad de segundo orden informado por Brady y Cropper para las reacciones de 2,4-DNCB con DIPA en etanol ( $k = 4-6 \cdot 10^{-5} \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>152</sup>

Los valores aproximados de la constante de velocidad de segundo orden calculados en la presente tesis (ver pág. 148) son un orden de magnitud menores que los obtenidos por Pietra<sup>86</sup> para la misma reacción con *cis*-2,6-dimetilpiperidina. Esta es seis veces menos reactiva que su isómero *trans*, como surge de la comparación de los valores de *Tabla 27*.

Es evidente entonces que la conformación preferida del estado de transición deberá ser tal que un grupo metilo se encuentre más cerca del grupo nitro en el caso del isómero *cis*, lo que puede verse claramente al examinar los modelos moleculares (Dreiding) asignando al estado de transición una conformación tetrahédrica similar a la de los complejos de Meisenheimer, en la que se ha respetado la posición ecuatorial del sustituyente en el átomo de nitrógeno (en este caso: la entidad nitroaromática), en base a los datos de literatura<sup>234</sup> que otorgan una estabilización de 2-3 kcal/mol para la N-metilpiperidina con el sustituyente en posición ecuatorial.

El mayor volumen de las dialquilaminas respecto de las aminas secundarias cíclicas (DIPA vs. 2,6-dimetilpiperidinas) ha sido reiteradamente considerado el causante<sup>145,152</sup> de la menor reactividad de las primeras.

Los resultados anteriores ponen de manifiesto la impor -

tancia de la congestión estérica en las inmediaciones del centro de reacción.

### Reacción de 2,6-dinitroclorobenceno con DIPA

Según se vio en el capítulo II, los sustratos 2,6-dinitroactivados suelen ser más reactivos que sus isómeros 2,4-. Sin embargo, cuando el nucleófilo tiene altos requerimientos estéricos, este factor puede superar el aumento de reactividad esperada por la *o*-activación.

Como se acaba de discutir en las reacciones de 2,4-DNCB con DIPA, existe impedimento estérico al acercamiento de este nucleófilo, hecho que también debe manifestarse en la reacción con 2,6-DNCB.

En efecto, la reacción de 2,6-DNCB con DIPA llevada a cabo con propósitos sintéticos, en idénticas condiciones que la reacción con el sustrato análogo 2,4-dinitro sustituido, da lugar a la obtención de solamente un 1 % del producto de sustitución normal esperado; mientras que se obtiene un 20 % de 2,4-DNFDIPA a partir de 2,4-DNCB y DIPA.

### Discusión.

Consideremos ahora en más detalle, la naturaleza del efecto estérico que provoca que la reacción de diisopropilamina con 2,6-dinitrohalobencenos sea mucho más lenta que la correspondiente reacción con isopropilamina.



El acercamiento de la DIPA hacia el sustrato está acompañada por una creciente repulsión entre el nucleófilo y el sustrato (efecto estérico primario). No intentaremos especificar a esta altura de la discusión si la amina interfiere específicamente con los sustituyentes en posiciones *orto*, con el grupo saliente o con los átomos de carbono o hidrógeno del anillo bencénico. Es obvio que este tipo de impedimento estérico conducirá a un estado de transición cuya geometría se asemeje más a los reactivos que a los productos, en otras palabras, conducirá a un estado de transición temprano. Por otro lado, traerá también aparejado una disminución en la velocidad de reacción ya sea por una disminución de  $k_1$  o aumento de  $k_{-1}$ ,  $k_2$  ó  $k_3$ . La reacción que involucre impedimento estérico atravesará por lo tanto, un estado de transición de mayor energía potencial, más parecido a los reactivos que aquella que no esté sujeta a efectos estéricos importantes.

Otra consideración merece un comentario más amplio: es razonable suponer que el efecto estérico primario esté, en este caso, incrementado por un efecto secundario adicional. El nucleófilo voluminoso que se acerca al sustrato puede provocar la distorsión de al menos uno de los grupos sustituyentes en posición *orto*, forzándolo a salir del plano del anillo, reduciendo en gran medida de este modo, su capacidad como atractor de electrones, y, consecuentemente su poder activante. Una explicación alternativa puede nuevamente plantearse en base a la posición del estado de transición sobre la coordenada de reacción.

Es sabido que los grupos nitro en posiciones *orto* en

2,4,6-trinitrobencenos-1-sustituídos están girados fuera del plano del anillo aromático en forma considerable: así, por ejemplo, en el ioduro de picrilo<sup>235</sup> ambos grupos nitro se encuentran en ángulo aproximadamente recto respecto del plano aromático. En el trinitrofenetol<sup>236</sup> se han hallado ángulos diedros de 62° entre el anillo y los grupos *o*-nitro; en el 2,4-dinitroclorobenceno<sup>237</sup> el ángulo es de 39°. Estudios de resonancia magnética protónica<sup>238</sup> y otras medidas espectroscópicas han evidenciado que en las N-alquil-2,4,6-trinitroanilinas uno de los sustituyentes nitro en posición *orto* está girado fuera del plano del anillo entre 60° y 90° dependiendo del tamaño del sustituyente N-alquílico. En el complejo tetrahédrico de Meisenheimer, por otro lado, podríamos esperar un alivio de la interacción repulsiva entre los grupos *orto*-nitro y el nucleófilo: los grupos nitro deberían ser capaces de acomodarse entre el grupo saliente y el nucleófilo consiguiendo de ese modo la coplanaridad con el anillo, o al menos acercándose hacia la posición coplanar. Esta idea fue inicialmente propuesta por Hammond y Hawthorne<sup>239</sup> y luego impulsada por Pietra y col.<sup>88,217</sup> quienes presentaron datos experimentales para corroborar este punto de vista. Este aparece avalado notablemente por los resultados de las determinaciones cristalográficas de rayos X ya comentadas<sup>34</sup> de los aductos de metil-picril éter con metóxido de potasio, que muestran que los grupos nitro en posiciones *orto* al átomo de carbono tetrahédrico están casi coplanares con el anillo, de donde se deduce que estos grupos son capaces de ejercer plenamente su poder activante en estados de transición tardíos con considerable carácter de complejos  $\sigma$ . Un estado de transición temprano, tal como el que

hemos propuesto para las reacciones estéricamente impedidas, debería tener por lo tanto una energía potencial mucho mayor, tal como se encontró experimentalmente.

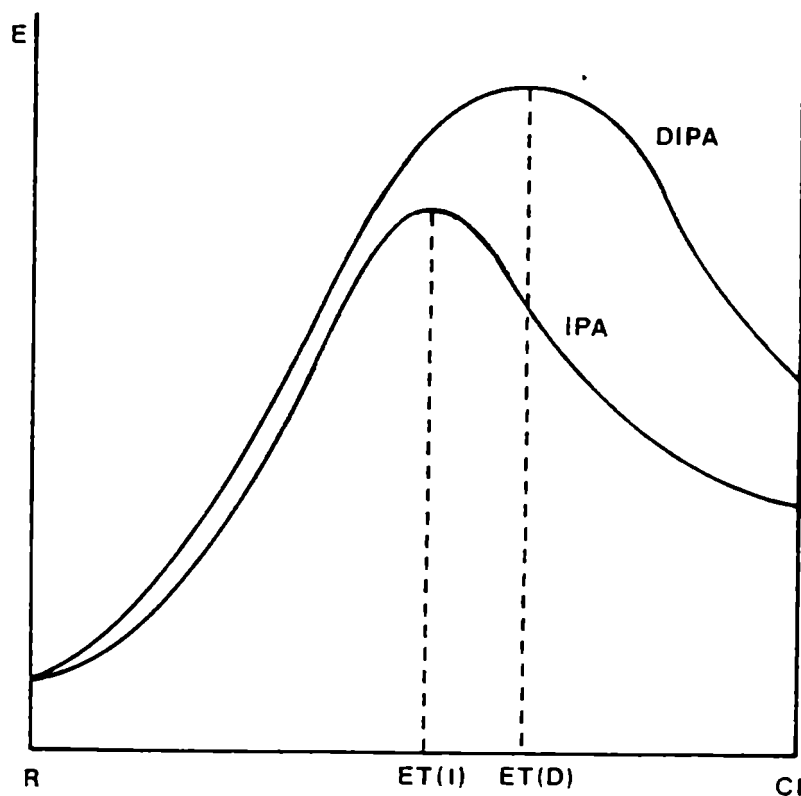
La baja reactividad de la diisopropilamina comparada con isopropilamina en estas reacciones de sustitución nucleofílica aromática puede ser entonces racionalizada en base a dos factores:

- 1.- un efecto estérico primario que dificulta el acercamiento del nucleófilo voluminoso hacia el sustrato y,
- 2.- como resultado de este efecto estérico primario el estado de transición ocurre antes sobre la coordenada de reacción. Este desplazamiento del estado de transición está acompañado por una disminución en el poder activante de los sustituyentes atractores de electrones en el sustrato.

Resulta importante destacar que la propuesta de un estado de transición temprano para la reacción más lenta y de uno tardío para la más rápida, no viola el postulado de Hammond,<sup>219</sup> tal como lo supuso Zollinger.<sup>218</sup>

Los resultados geométricos de cálculos<sup>220</sup> realizados en nuestro laboratorio indican que cuando el nucleófilo presenta mayor impedimento estérico debe esperarse que la nueva unión (Cl-N) sea más débil y que la correspondiente al nucleófugo sea más fuerte que cuando el aducto intermediario es formado por una especie menos voluminosa. Así, es de esperar que el intermediario se parezca más a los reactivos en el caso del nucleófilo más impedido, contrariamente a la suposición de Zollinger de que la estructura del "complejo de Meisenheimer" es común a las reacciones de las dos aminas.

El principio de Hammond,<sup>219</sup> que se aplica habitualmente a reacciones sencillas, en un solo paso, establece que a la reacción más rápida debe corresponder un estado de transición más temprano. El proceso sencillo al que debe aplicarse en este caso es el que puede definirse a través de una coordenada de reacción que parte de sustrato y nucleófilo, alcanzando el 100 % en el "producto" del paso elemental, es decir el intermediario. La *figura 14* ilustra la aplicación del principio de Hammond en las reacciones en discusión.



*Figura 14* : Representación gráfica del Principio de Hammond aplicado a la etapa determinante de la reacción de SNA.

De acuerdo con lo dicho anteriormente, si ubicáramos este proceso en una coordenada de reacción que abarque la sustitución

ción completa (vg. 100 % en el producto de sustitución), los intermediarios corresponderán a grados de avance diferente, y al considerar este cambio de escala puede perfectamente suceder que el estado de transición que conduce a la formación del complejo más impedido (con DIPA), se asemeje más a los reactivos que el correspondiente a la sustitución con la IPA, a pesar de ser más tardío dentro del primer paso elemental de la reacción (ver *figura 15*).

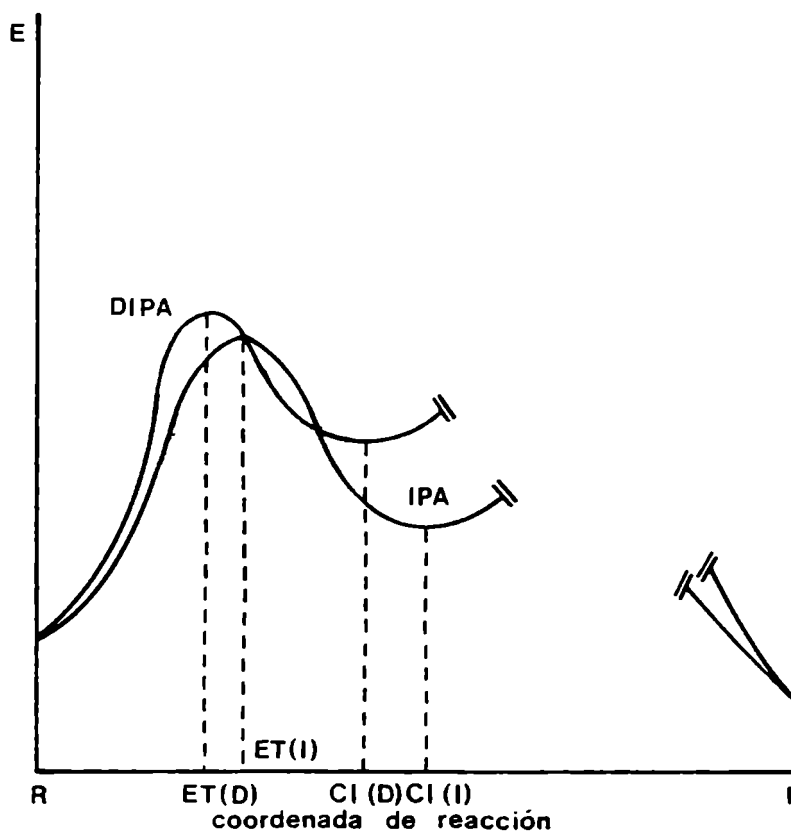


Figura 15 : Representación gráfica del Principio de Hammond para la reacción de SNA.

REACCION de 2,4-DINITROCLOROBENCENO CON DIISOPROPILAMINA EN DMSOObjetivo del estudio

Tal como se ha descrito en el Capítulo III, la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con DIPA en tolueno es altamente compleja, ya que debido a la intrínseca baja nucleofilicidad de la amina y a la escasa estabilización del compuesto zwitteriónico intermedio por el solvente, la reacción de SNA directa ocurre en forma extremadamente lenta.

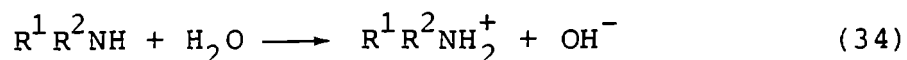
Competitivamente la DIPA inicia una serie de reacciones consecutivas ya descritas, dando lugar a la formación de isopropilamina que consume casi cuantitativamente el sustrato inicial.

En base al efecto de solvente esperado (ver Capítulo II), y a las observaciones realizadas durante la síntesis de los productos de sustitución en las que se ponía de manifiesto la asistencia del DMSO a la reacción de SNA, se abordó el estudio de la reacción de 2,4-DNCB con DIPA en este solvente. Si la serie de reacciones consecutivas que dan origen a la IPA ocurren por un mecanismo radicalario, su velocidad se verá afectada mínimamente al variar de un medio apolar a un solvente aprótico dipolar, mientras que, la velocidad de reacción de SNA debería aumentar sensiblemente.

Resultados

La reacción se llevó a cabo a 31 °C con DIPA exhaustivamente purificada según se describe en la Parte Experimental. Se

obtuvieron como productos 2,4-dinitrofenato de diisopropilamonio y 2,4-DNFDIPA en relación 9:1, lo que evidencia una nueva dificultad: la competencia de la DIPA y del ión hidroxilo, formado como consecuencia de la inevitable presencia de trazas de agua en el solvente, según la reacción de solvólisis dada por la ecuación 34:

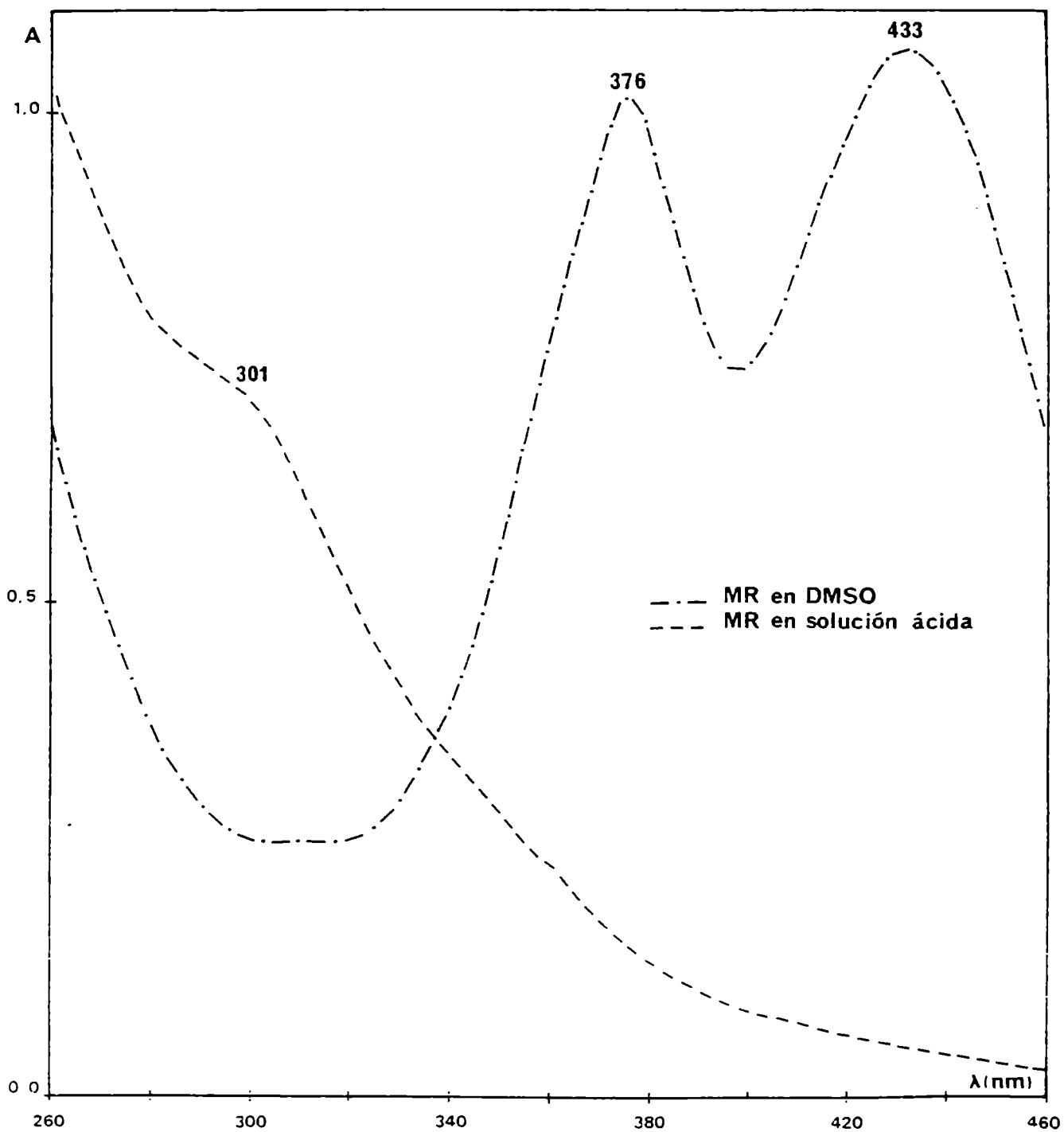


Resulta por lo tanto interesante discutir la variación de la basicidad de la amina al variar el solvente, ya que ésta afectará la posición del equilibrio expresado por la ecuación 34 y consecuentemente la concentración del nuevo nucleófilo generado que compite con la DIPA en la reacción de SNA.

En base a los datos obtenidos en el análisis por cgl de la muestra de DIPA utilizada en la experiencia que se describe y a los contenidos real y mínimo de agua residual después del secado exhaustivo de DMSO de acuerdo al método de Burfield,<sup>240</sup> las relaciones molares de sustrato y nucleófilos considerando que el agua se halla totalmente ionizada es la siguiente: por cada mol de sustrato hay 1660 moles de DIPA, 0,07 moles de IPA (proveniente de la hidrólisis de la imina) y entre 30 y 1220 moles de OH<sup>-</sup>.

En la *figura 16* se muestra el espectro UV-visible de la mezcla de reacción a tiempo infinito en DMSO y en una mezcla 1 DMSO : 9 ClH-MeOH.

La relación molar de los productos obtenidos se calculó en base a los valores de los  $\epsilon$  para el producto de sustitución, 2,4-DNFDIPA y para el 2,4-dinitrofenol a 410 nm (ver pág.237), y



*Figura 16:* Espectro UV-visible de la MR a  $t_{\infty}$  de 2,4-DNCB con DIPA en DMSO y en solución ácida.



al valor de absorbancia de la mezcla de reacción a tiempo infinito en solución ácida, (en la que el 2,4-dinitrofenato de diisopropilamonio se convierte en fenol, simplificándose de esa manera los cálculos), (ver Parte experimental, pág.246).

La constante de velocidad de pseudo primer orden se obtuvo del modo habitual y arrojó un valor de  $1,87 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ , ( $r = 0,996$ ); considerando entonces la relación de productos que se forman por las dos reacciones competitivas de los nucleófilos presentes en la mezcla de reacción, se obtienen los siguientes valores para las constantes de velocidad de segundo orden:

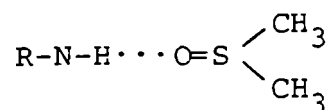
$$k_2 \text{ (DIPA)} = 1,1 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ y } k_2 \text{ (OH}^{-})} = 1,4 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} .$$

### Discusión

Si se compara el resultado obtenido de la constante de velocidad de segundo orden para la reacción de 2,4-DNCB con DIPA en DMSO a 31 °C con el respectivo para la misma reacción en tolueno (calculado por extrapolación de los datos de la *Tabla 26*), se observa que el cambio de solvente, de uno apolar a otro aprótico dipolar, genera un incremento de la constante de velocidad de segundo orden de tres órdenes de magnitud, en la dirección esperada para un efecto de solvente en reacciones de SNA.

El notable aumento observado excede, no obstante, lo que sería predecible sobre una única base de cambios de polaridad del medio. Para interpretar dicho efecto es necesario tomar en consideración que la DIPA experimenta un incremento en su basicidad como consecuencia de la formación de un agregado (33), resul-

tado de la asociación de una molécula de la amina y otra de dimetilsulfóxido, que actúa como *aceptor* de puente hidrógeno.<sup>241</sup> Agregados de este tipo ya han sido observados previamente en nuestro laboratorio con otras aminas y DMSO.<sup>120</sup>



33

Este tipo de coordinación del protón amínico debería producir un aumento en la nucleofilicidad de la amina, debido a la incrementada densidad electrónica sobre el átomo de nitrógeno,<sup>24</sup> como se ha observado experimentalmente en otras reacciones de SNA en DMSO.<sup>120</sup>

El aumento de la basicidad de la diisopropilamina que tiene lugar en solución de DMSO, se pone de manifiesto además al estudiar la variación de la posición del equilibrio 2,4-dinitrofenol-2,4-dinitrofenato de diisopropilamonio con la modificación de la concentración de DIPA. Así, mientras en este caso se observa que el fenol se encuentra totalmente disociado para una relación equimolar de fenol-amina; en tolueno, en cambio, se requiere una relación molar de 800, siendo la amina piperidina.<sup>243</sup>

Los resultados presentados en este trabajo de Tesis permiten destacar la relevancia del conocimiento de los mecanismos de las reacciones bajo estudio, ya que solamente en base a ellos se podrá seleccionar adecuadamente las condiciones (solvente, temperatura, tiempo de reacción, etc.) que permitan la obtención

satisfactoria de los productos deseados.

### Aplicación de los resultados hallados en la síntesis de herbicidas.

La utilidad de las dinitroanilinas como reguladores eficientes del crecimiento de las plantas ha sido ampliamente reconocida desde hace más de veinte años.<sup>244</sup> Sin embargo, el estudio de sus mecanismos de acción<sup>245</sup> así como los relacionados con estructura *vs.* actividad<sup>246</sup> estuvieron limitados a los compuestos comercialmente disponibles: la trifluralina (2,6-dinitro-4-trifluormetil-N,N-di-*n*-propil-anilina) (34) y la nitralina (2,6-dinitro-4-metilsulfonil-N,N-di-*n*-propil-anilina). La extendida utilidad de este grupo de herbicidas ha estimulado la investigación y síntesis de nuevas dinitroanilinas.<sup>247</sup> Es importante destacar que los métodos de síntesis propuestos para el análogo de 34 con DIPA<sup>247a</sup> son totalmente inadecuados, a la luz de las investigaciones presentadas en este trabajo, ya que se utilizan prolongados calentamientos a temperaturas entre 85 y 95 °C en solución bencénica, lo que redundó en pésimos rendimientos (5-7%). La utilización de condiciones más favorables (*vg.* DMSO como solvente) permitiría mejorar sensiblemente la obtención de este producto de reconocida utilidad industrial.

CAPITULO V  
ESTUDIOS ESTRUCTURALES

## ESTUDIOS ESTRUCTURALES

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos en los estudios estructurales de los productos de sustitución y de otros compuestos relacionados, llevados a cabo por RMN  $^1\text{H}$ , espectroscopía UV y espectrometría de masa. Las conclusiones se relacionan con datos conformacionales de la estructura cristalina de 2,4-DNFDIPA obtenidos por estudios de difracción de rayos X. Se discutirá separadamente el significado que los estudios presentados tienen sobre los resultados cinéticos ya discutidos.

### Estudio de nitroanilinas por RMN $^1\text{H}$ .

#### Resultados.

La *Tabla 2A* reúne los datos obtenidos de los desplazamientos químicos de una serie de nitro- y dinitroanilinas, N-alcil y N,N-dialcilsustituidas. Se utilizó deuterocloroformo como solvente porque: permite la completa solubilización de las muestras; es aprótico, de modo que no existe competencia entre la conocida "built in solvation" y la solvatación por el solvente: hace posible el estudio de los protones aromáticos. El compuesto 1 insoluble en cloroformo, fue disuelto en acetona- $\text{D}_6$ . Por lo tanto, la comparación del desplazamiento químico de los protones amínicos de este compuesto con otros, no es directa.

La señal para el protón de C4 en los compuestos 15 y 16 es un doble doblete y las señales a campos bajos, para los protones de C3 y C5, son dos dobletes con diferente J, la componente de cada

Tabla 2f  
Espectros de RMN <sup>1</sup>H de nitroanilinas. <sup>a</sup>

Compuesto	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	N-H <sup>b</sup>	C-H
<u>1</u>	-NH <sub>2</sub> <sup>c</sup>	403	478	NO <sub>2</sub>	478	403	360	---
<u>2</u>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	388	490	NO <sub>2</sub>	490	388	261	222 <sup>d</sup>
<u>3</u>	-NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	388	485	NO <sub>2</sub>	485	388	240	201
<u>4</u>	-NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	484	400	440	407	367	---
<u>5</u>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	487	394	443	409	480	227 <sup>d</sup>
<u>6</u>	-NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	NO <sub>2</sub>	486	392	442	408	480	210 <sup>b</sup>
<u>7</u>	-NH <sub>2</sub> <sup>e</sup>	NO <sub>2</sub>	551	NO <sub>2</sub>	499	418	486	---
<u>8</u>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	544	NO <sub>2</sub>	493	418	506	242
<u>9</u>	-NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	NO <sub>2</sub>	545	NO <sub>2</sub>	493	417	516	216 <sup>b</sup>
<u>10</u>	-N $\begin{matrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	NO <sub>2</sub>	507	NO <sub>2</sub>	490	441	---	220
<u>11</u>	-N $\begin{matrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{matrix}$	NO <sub>2</sub>	509	NO <sub>2</sub>	491	443	---	225,187
<u>12</u>	-NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	511	406	511	NO <sub>2</sub>	505	---
<u>13</u>	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	491	410	491	NO <sub>2</sub>	489	211 <sup>f</sup>
<u>14</u>	-NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	NO <sub>2</sub>	488	408	488	NO <sub>2</sub>	492	192 <sup>b</sup>
<u>15</u>	-N $\begin{matrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	NO <sub>2</sub>	465 <sup>g</sup>	446 <sup>g</sup>	465 <sup>g</sup>	NO <sub>2</sub>	---	214
<u>16</u>	-N $\begin{matrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{matrix}$	NO <sub>2</sub>	456 <sup>g</sup>	437 <sup>g</sup>	456 <sup>g</sup>	NO <sub>2</sub>	---	213,182

<sup>a</sup> valores de desplazamiento químico (v) en Hz relativos a SiMe<sub>4</sub>; solvente CDCl<sub>3</sub>; <sup>b</sup> singlete ancho; <sup>c</sup> solvente acetona-D<sub>6</sub>; <sup>d</sup> septuplete; <sup>e</sup> tomado de referencia 252; <sup>f</sup> doble septuplete; <sup>g</sup> sistema AB<sub>2</sub> (ver texto).

doblete a campos más altos colapsa en un único pico. El sistema es de tipo  $AB_2$  y los valores de  $\nu$  informados en la *Tabla 28* fueron obtenidos del análisis del sistema  $AB_2$ .

Para los compuestos 13 y 14 se obtienen dobletes para los protones de C3 y C5, sin embargo el pico central del triplete debido al protón de C6 muestra una partición incipiente, y cuando se corre el espectro en ácido trifluoroacético deuterado la zona aromática muestra las señales de un sistema  $AB_2$  similar al descrito para los compuestos 15 y 16.

Los valores de  $\delta$  calculados para los compuestos 10 y 11 son: 9,07 (H3); 8,45 (H5) y 7,01 (H6); para los compuestos 15 y 16,  $\delta = 8,45$  (H3 y H5) y  $\delta = 7,00$  (H4). Estos son los únicos compuestos para los cuales  $|\Delta\delta| \leq 0,15$  ( $\Delta\delta = \delta_{\text{calc.}} - \delta_{\text{obs.}}$ ).

### Discusión

La comparación del desplazamiento químico del protón amínico de los compuestos 2 y 3 con el obtenido para 5 y 6 revela un cambio importante. En principio podrían ofrecerse tres explicaciones de tal efecto:

1.- La desviación de la coplanaridad del sustituyente en posición *orto* produce una disminución de la conjugación: como resultado el nitrógeno amínico tendría una mayor densidad electrónica y causaría una mayor protección del protón adyacente. Sin embargo el efecto observado es en sentido opuesto. Cualquier otra explicación basada puramente en efectos estéricos sería inadecuada, ya que el

compuesto 6 relativamente menos impedido, así como los más impedidos 13 y 14 exhiben un valor similar de la señal debida al protón del grupo amino;

2.- Un efecto anisotrópico debido al grupo *o*-nitro vecino debería conducir a un cambio mayor y en sentido opuesto para los compuestos 13 y 14;

3.- La tercera explicación en base al puente hidrógeno entre el protón del grupo amino y el grupo *o*-nitro, daría cuenta de las posiciones a campos bajos de las señales encontradas,<sup>248</sup> lo que ha sido observado para otras N-alkil-*o*-nitroanilinas.<sup>249</sup>

La influencia del campo eléctrico producido debido al puente de hidrógeno se extiende también a los protones metínicos, observándose un desplazamiento a campos bajos al comparar 2 con 5, ó 3 y 6. El efecto de los diferentes grados de unión hidrógeno se hace evidente además, en el acoplamiento *spin-spin* con el protón del grupo amino. Mientras para el compuesto 2 la señal del protón metínico es un septuplete ( $J=6$ ), se observa una incipiente partición de segundo orden ( $J \approx 1,5$ ) en el espectro del compuesto 5 y para el compuesto 13 se evidencia claramente la superposición de dos septupletes,<sup>250</sup> siendo el segundo  $J$  de 8,5 Hz. Un valor semejante para la constante de acoplamiento ha sido rara vez observado en espectros de otras anilinas. En el caso de N- $R_1$ -2-nitro-4- $R_2$ -anilinas (siendo  $R_1 = \text{Me, } \text{CH}_2\text{Ph}$  o arilo;  $R_2 = \text{NO}_2$  o H) se ha observado un acoplamiento a larga distancia NH-H5 ( $J = 0,55-0,70$  Hz) y es evidencia de la existencia de puente hidrógeno entre el NH y el grupo *o*-nitro.<sup>251</sup> En el caso del grupo ciclohexilo, la partición



del protón metínico con los demás protones del ciclohexilo da origen a una señal ancha en la que el efecto del protón del grupo amino pasa inadvertido. El acoplamiento entre los protones NH y CH prueba que el protón amínico no está involucrado en un proceso de intercambio (rápido) en solución clorofórmica.<sup>238</sup>

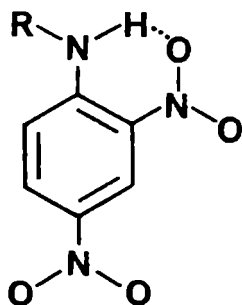
Pueden asimismo derivarse conclusiones respecto de las conformaciones preferidas de estas *o*-nitroanilinas en base a los espectros.

En solución en solventes no polares, aún en el compuesto N-monosustituido más congestionado, (13), debe existir coplanaridad con el anillo de, por lo menos, un grupo *o*-nitro, el involucrado en la unión hidrógeno, ya que las señales del NH aparecen en posiciones a campos bajos, típicas de tales enlaces. El grupo N-alquilo adopta la configuración *s-trans*,<sup>252</sup> de modo que el apiñamiento sea mínimo, (ver 35).

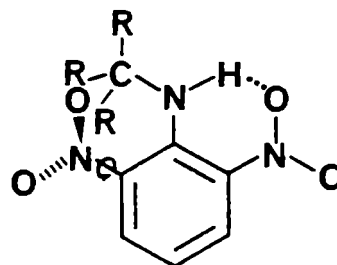
Cuando existen dos grupos *o*-nitro (13 y 14 vs. 8 y 9), uno de ellos es forzado a salir del plano del anillo con el consecuente alivio de la congestión estérica, y el desplazamiento a campos más altos del protón amínico experimenta la disminución del efecto anisotrópico del grupo nitro. Los protones aromáticos adyacentes a grupos nitro darán señales a campos más altos como consecuencia de la disminución tanto del efecto anisotrópico como electrónico del grupo nitro producida por la rotación de tal grupo fuera del plano del anillo;<sup>252</sup> (ver 36).

Una rotación de ambos grupos nitro es de esperarse en el caso de las 2,6-dinitroanilinas disustituidas muy congestionadas,

15 y 16, y el abrupto desplazamiento de las señales a campos altos para los H3 y H5 es mayor que la obtenida por cálculos (ver "resultados").



35



36

La influencia del volumen de los sustituyentes alquílicos en el nitrógeno del grupo amino sobre la rotación inducida de los grupos nitro en posiciones 2 y 6, se evidencia al comparar los desplazamientos químicos obtenidos para el caso de una 2,6-dinitroanilina disustituida menos comprometida estéricamente: la N,N-dimetil-2,6-dinitroanilina, con los obtenidos para los compuestos 15 y 16; las señales de H3 y H5 del compuesto menos congestionado aparecen a 470 Hz.

Un desplazamiento similar aunque menor se observa para el H3 de los compuestos 10 y 11; en los cuales el grupo nitro en posición 2 estará rotado mientras que, el grupo en posición 4 será coplanar de modo de mantener la conjugación con el grupo dialquilamino, lo que fué comprobado por Kamlet<sup>253</sup> para el caso de N,N-dimetil-2,4-dinitroanilina por espectroscopía ultravioleta. Cálculos en base a los datos de Yamaguchi<sup>254</sup> muestran que la desprotección

anisotrópica ejercida por un grupo nitro vecino decrece unos 40 c/s cuando el ángulo de rotación se aproxima a los 90°. <sup>252</sup>

Un estudio relativamente reciente de RMN dinámico <sup>255</sup> ha permitido establecer la barrera rotacional del grupo dimetilamino en la N,N-dimetil-2,4-dinitroanilina; el valor obtenido no es muy diferente del predicho <sup>256</sup> para la *p*-nitrodimetilanilina. La introducción de un grupo *o*-nitro en la 2-dimetilamino-5-nitro-piridina (isoelectrónica de *p*-nitrodimetilanilina), para dar 2-dimetilamino-3,5-dinitro-piridina, no produce tampoco un cambio apreciable en la altura de la barrera rotacional. <sup>257</sup> Estos estudios parecen indicar, coincidentemente con los de Kamlet, que la conformación preferida de las N,N-dialquil-2,4-dinitroanilinas es tal que exista máxima conjugación con el grupo *p*-nitro, estando el grupo *o*-nitro rotado respecto del plano del anillo bencénico, y tanto más, cuanto mayor sea el volumen de los sustituyentes alquílicos, lo que surge de comparar el desplazamiento químico de H3 para la N,N-dimetil-2,4-dinitroanilina (518 Hz) con el obtenido para los compuestos 10 y 11.

Sin embargo, nuestros resultados parecen indicar que si los grupos sustituyentes en el N son suficientemente "grandes" ocurre también rotación del grupo N,N-dialquilamino. Así, puede verse, que en los compuestos 10 y 11, el desplazamiento químico del H6 es mayor que el correspondiente en los compuestos 8 y 9, lo que refleja una menor conjugación del grupo N,N-dialquilamino con el anillo.

Esta disminuida conjugación es más evidente en los com-

puestos 2,6-dinitrosustituídos. La rotación del grupo N,N-dialquilamino es aún mayor, de modo que la desprotección del H4 en este caso (comparar el desplazamiento químico de H4 para compuestos 15 y 16 respecto de 13 y 14) es más pronunciada. El espectro electrónico de 15 confirma este resultado; se obtiene un valor extremadamente bajo de  $\lambda_{\text{máx}}$  y  $\epsilon$  (ver *Tabla 29* ).

### Conclusión

1.- De los resultados presentados puede concluirse que en las N-alquil anilinas *o*-nitrosustituídas, la coplanaridad del grupo amino está preservada por formación del puente hidrógeno, cualquiera sea el tamaño del sustituyente N-alquílico, el que adoptará la configuración *s-trans*; si el compuesto es 2,6-dinitrosustituído la rotación del grupo nitro no comprometido en la unión hidrógeno, será mayor cuanto mayor sea el tamaño del sustituyente del grupo amino.

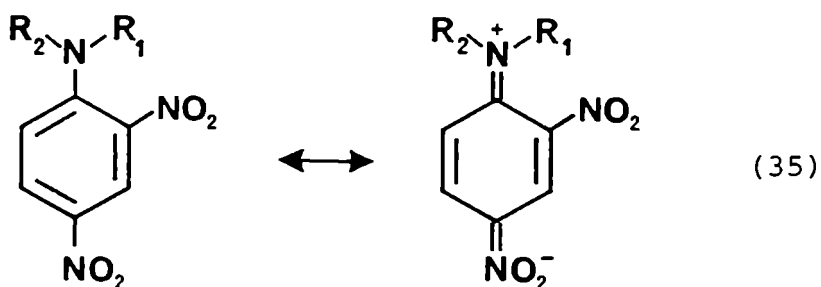
2.- Por el contrario, en las N,N-dialquil-2,4- y 2,6-dinitroanilinas los grupos amino y *o*-nitro comparten la necesaria rotación como para lograr una distensión de la compresión estérica; la rotación será mayor cuanto mayor sea el tamaño de los sustituyentes N-alquílicos.

A fin de comprobar estas conclusiones se realizó el estudio cristalográfico de la N,N-diisopropil-2,4-dinitroanilina y se analizaron resultados previos de otras anilinas, (ver pág. 180).

Espectros de absorción ultravioleta de N-alquil y N,N-dialquil-  
2,4- y 2,6-dinitroanilinas

Resultados y Discusión

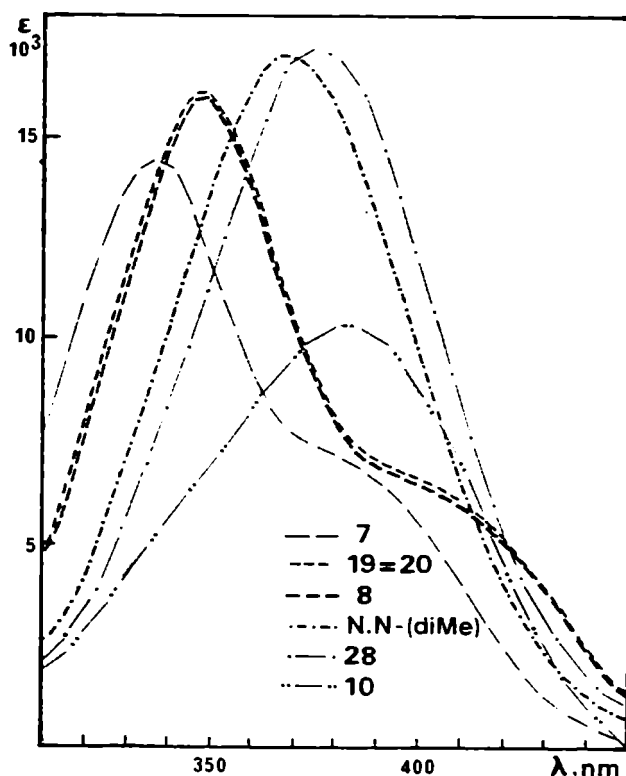
Una medida de la interacción por resonancia entre el grupo amino sustituido y el grupo nitro en posición 4 (ecuación 35), está dada por la energía de transición electrónica de la banda ( ${}^+R_1R_2N=C1 \rightarrow C4=NO_2^-$ ) en el ultravioleta. Esta energía de transición depende fuertemente de la densidad electrónica del nitrógeno en el estado fundamental, observándose un corrimiento de  $\lambda_{\text{máx}}$  hacia el rojo a mayor densidad electrónica en N. A su vez, ésta es fuertemente dependiente de la naturaleza del sustituyente en posición 2 y de su grado de coplanaridad con el anillo. Si este sustituyente es coplanar producirá una atracción electrónica tanto inductiva como mesomérica de los electrones del N y provocará la disminución de la interacción por resonancia entre el N y el grupo nitro en posición 4. Si en cambio, es nocoplanar, ejercerá solamente su efecto inductivo con la consecuente disminución de la interacción mencionada, aunque en menor grado.



En la *figura 17a* se muestran los espectros electrónicos

de la 2,4-dinitroanilina (7), así como los de una serie de N-alkil y N,N-dialquil-2,4-dinitroanilinas; en la *figura 17a* se dan los ejemplos equivalentes en la serie de las 2,6-dinitroanilinas.

El espectro de 7 resulta de la envolvente de dos bandas: la banda 1:  $\lambda_{\text{máx}}$  333-336 nm ( $\epsilon$  13.500-14.000) debida a la transición electrónica ( $^+H_2N=C1 - C4=NO_2^-$ ) y la banda 2 :  $\lambda_{\text{máx}}$  380-390 nm ( $\epsilon$  4.000-5.000) que surge de la transición electrónica ( $^+H_2N=C1 - C2=NO_2^-$ ). El espectro de la 2,6-dinitroanilina (12) confirma la asignación de las bandas; en este caso, las dos transiciones electrónicas en dos ejes moleculares equivalentes dan origen a una banda 2 con  $\lambda_{\text{máx}}$  412nm y  $\epsilon$  9.200.



*Figura 17a*: Espectros de absorción ultravioleta de N-alkil y N,N-dialquil-2,4-dinitroanilinas.

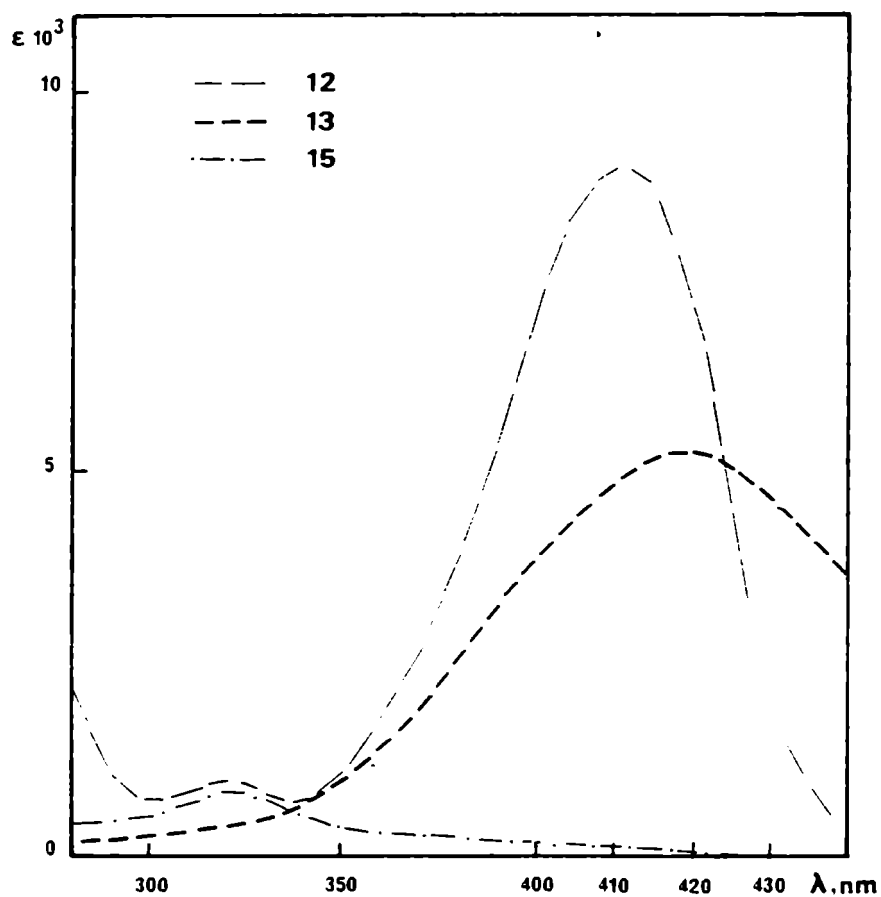
La N-alquilación produce un desplazamiento batocrómico de ambas bandas en la serie 2,4- debido a factores electrónicos y de unión hidrógeno con el solvente.<sup>253</sup> La N,N-dialquilación lleva a la desaparición de la banda 2 y al corrimiento batocrómico de la 1 como consecuencia de la excesiva rotación del grupo *o*-nitro por causas estéricas.

Se deduce entonces que cuanto mayores sean los requerimientos estéricos del grupo amino sustituido, mayor será el alejamiento de la coplanaridad del grupo *o*-nitro y mayor será la interacción por resonancia entre el grupo amino sustituido y el grupo nitro en posición *para*. Esta "disminución estérica de la supresión electrónica de la interacción por resonancia"<sup>253</sup> fue observada previamente en otras 2,4-dinitroanilinas N,N-disustituídas y llamada sucintamente "aumento estérico de la resonancia".<sup>253</sup> El aumento estérico de la resonancia en un eje de la molécula está siempre acompañado de la inhibición estérica de la resonancia en otro eje de la molécula.<sup>258</sup>

En las 2,6-dinitroanilinas, la banda 2 de los compuestos N-alquilsustituídos aparece desplazada batocrómicamente por efectos similares a los planteados para la serie 2,4-; mientras que las N,N-dialquilanilinas presentan un corrimiento hipsocrómico muy marcado: la N,N-diisopropil-2,6-dinitroanilina (15) tiene una banda a 330 nm con  $\epsilon$  de 800 lo que pone de manifiesto la extremada rotación tanto de los grupos nitro como del grupo amino disustituido produciendo una mínima interacción por resonancia.

Los resultados presentados (ver *Tabla 29*) constituyen una prueba más de las conformaciones asignadas en base a los datos de

RMN  $^1\text{H}$ . El espectro de difracción por Rayos X de la N,N-diisopropil 2,4-dinitroanilina (10) muestra que, si bien el grupo amino disustituido está rotado  $27^\circ$  con respecto al plano del anillo, la distancia C1-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> es más corta que la de un enlace simple C-N. Esto demuestra que cuando se habla de "coplanaridad" no se entiende en un sentido estricto sino que admite razonables desviaciones del plano.



*Figura 17b:* Espectros de absorción ultravioleta de N-alkil y N,N-dialquil-2,5-dinitroanilinas.



Tabla 29

Espectros ultravioleta de dinitroanilinas<sup>a</sup>

serie	dinitroanilina		banda 1		banda 2	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$	$\epsilon$	$\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$	$\epsilon$
2,4-	H	H	336	14.450	390 (h) <sup>b</sup>	6.460
2,4-	H	Me	348	16.200	415 (h)	6.300
2,4-	H	Et	348	16.200	415 (h)	6.400
2,4-	H	<i>i</i> -Pr	348	16.000	413 (h)	6.200
2,4-	H	<i>c</i> -hex	350	16.000	410 (h)	6.300
2,4-	Me	Me	368	16.980		
2,4-	Et	Et <sup>c</sup>	375	16.980		
2,4-	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	380	10.000		
2,6-	H	H			411	9.120
2,6-	H	<i>i</i> -Pr			420	5.300
2,6-	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr			300	800

<sup>a</sup> en metanol; <sup>b</sup> hombro o inflexión; <sup>c</sup> en etanol.

Estructura cristalina obtenida por Difracción de Rayos X.

Las perturbaciones en el sistema del anillo aromático provocadas por la presencia de sustituyentes como los estudiados en la presente Tesis y, puestas de manifiesto a través de las mediciones espectroscópicas antes mencionadas y de las velocidades de reacción de los distintos sistemas podrían también observarse en el estado cristalino. Las nitroanilinas son particularmente sensibles y es objeto de particular interés el estudio de las diversas geometrías que adoptan nitroanilinas convenientemente sustituidas<sup>259-263</sup> y su relación con la barrera rotacional del grupo amino alrededor de la unión  $C_{sp^2}-N$ .<sup>264</sup>

A fin de tener una medida directa de la perturbación provocada por un grupo diisopropilamino colocado en posición *orto-* y *para-* de un dinitrobenceno, se encaró el estudio del cristal de la N-(2,4-dinitrofenil)diisopropilamina por difracción de Rayos X en colaboración con el Departamento de Física de la Universidad Nacional de La Plata, obteniéndose la disposición de los átomos pesados que se muestra en la *figura 18*.

Las distancias intramoleculares agrupadas en la *Tabla 30*, muestran características muy significativas. Es evidente que el anillo adopta una configuración *p*-quinoidea con intensa conjugación *para-*. Así lo demuestran el mayor grado de doble enlace de las uniones C1-C2 comparadas con las C2-C3 y C1-C6 y la unión C3-N2 más corta que la C1-N1. La conjugación del grupo amino con el anillo también es notable, si bien el volumen de los grupos *iso-*propilo hace que la distancia C6-N3 sea algo mayor que en otras

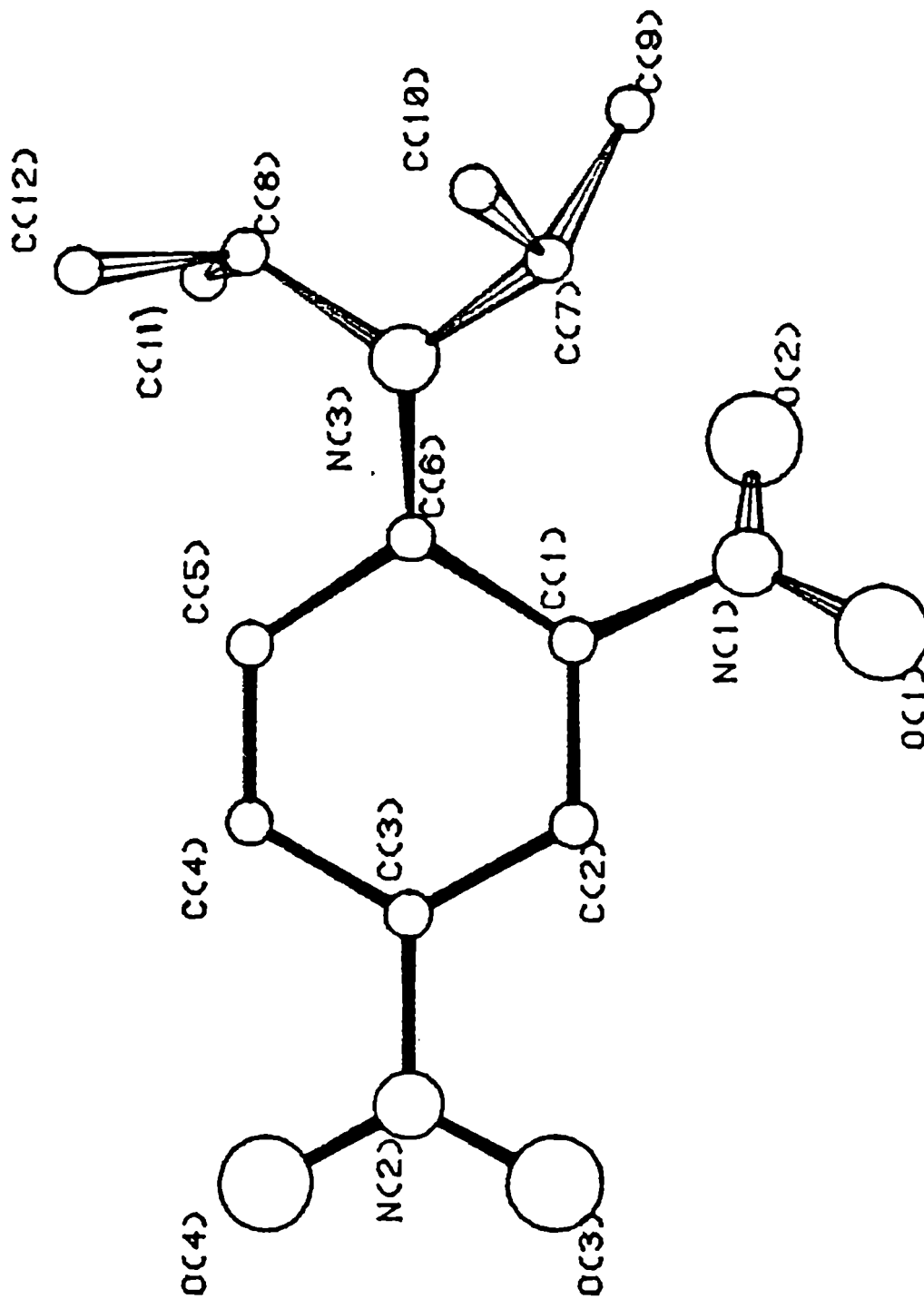


Figura 18: Estructura molecular de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina.

ESPECTROSCOPIA DE DIFRACCION DE RAYOS X DE  
N-(2,4-DINITROFENIL)-DIISOPROPILAMINA

Tabla 30

Distancias Interatómicas (Å)

C(1)-C(2)	1,381	N(1)-O(2)	1,214
C(1)-C(6)	1,427	N(2)-O(3)	1,230
C(1)-N(1)	1,458	N(2)-O(4)	1,219
C(2)-C(3)	1,388	N(3)-C(7)	1,482
C(3)-C(4)	1,379	N(3)-C(8)	1,490
C(3)-N(2)	1,434	C(7)-C(9)	1,515
C(4)-C(5)	1,335	C(7)-C(10)	1,522
C(5)-C(6)	1,442	C(8)-C(11)	1,530
C(6)-N(3)	1,357	C(8)-C(12)	1,534
N(1)-O(1)	1,231		

Tabla 31

Angulos de enlace (grados)

C(2)-C(1)-C(6)	123,65	O(1)-N(1)-O(2)	123,04
C(2)-C(1)-N(1)	113,35	C(3)-N(2)-O(3)	118,48
C(6)-C(1)-N(1)	122,64	C(3)-N(2)-O(4)	118,69
C(1)-C(2)-C(3)	118,73	O(3)-N(2)-O(4)	122,80
C(2)-C(3)-C(4)	119,98	C(6)-N(3)-C(7)	122,21
C(2)-C(3)-N(2)	118,84	C(6)-N(3)-C(8)	122,70
C(4)-C(3)-N(2)	121,12	C(7)-N(3)-C(8)	114,57
C(3)-C(4)-C(5)	120,89	N(3)-C(7)-C(9)	113,20
C(4)-C(5)-C(6)	123,59	N(3)-C(7)-C(10)	110,62
C(1)-C(6)-C(5)	112,60	C(9)-C(7)-C(10)	111,23
C(1)-C(6)-N(3)	125,59	N(3)-C(8)-C(11)	111,09
C(5)-C(6)-N(3)	121,79	N(3)-C(8)-C(12)	115,76
C(1)-N(1)-O(1)	118,11	C(11)-C(8)-C(12)	112,65
C(1)-N(1)-O(2)	118,74		

nitroanilinas donde se observa una distancia promedio de  $1,31 \text{ \AA}$ .<sup>261-263</sup>; es útil señalar que la distancia observada es similar a la C-N en la *p*-nitrodimetilanilina ( $1,358 \text{ \AA}$ ), una amina mucho menos impedida.<sup>265</sup>

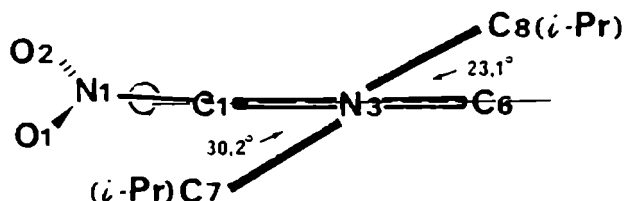
Los ángulos de unión mostrados en la *Tabla 31* son consistentes con la deformación del anillo ya señalada. Es muy importante el estrechamiento del ángulo  $C1-\hat{C}6-C5$  que seguramente ha de producirse ya en el estado de transición que conduce al producto. Esta disminución se provoca a expensas de una apertura del ángulo  $C1-\hat{C}6-N3$  que alivia así la repulsión con el anillo en posición *orto*. Por la misma razón, se abre el ángulo  $C6-\hat{N}3-C8$ , minimizando la repulsión con el H5. Esta reducción en el ángulo  $sp^2$  es una nueva indicación de la deslocalización de los electrones no apareados del grupo amino y también del grado de atracción electrónica del grupo *o*-nitro. Ambos efectos han sido discutidos recientemente para la *N,N*-dimetil-2-fluor-4-nitroanilina.<sup>266</sup>

El efecto *orto* es tan intenso que llega a observarse aún en los átomos del anillo, éste muestra un apartamiento de la planaridad de  $\chi^2 = 449$ , siendo C1 y C6 los átomos que más se desvían y lo hacen en direcciones opuestas, ( $-0,039$  y  $+0,046 \text{ \AA}$  de distancia con respecto al plano medio), a fin de minimizar las repulsiones estéricas. Los átomos C3-O3-O4-N2 tienen un  $\chi^2 = 0$  mostrando la conjugación del grupo *p*-nitro. Dicho grupo forma un ángulo de  $5^\circ$  con el resto del plano del anillo, mientras que el ángulo con el grupo *o*-nitro es de  $140^\circ$ .

La disposición que adoptan los grupos *isopropilo* en el

espacio es altamente significativa y totalmente coherente con las repulsiones electrónicas de los grupos *o*-nitro y *o*-hidrógeno adyacentes. Observando las distancias entre átomos no unidos podría haber interacción entre el H7 y O2. Los parámetros térmicos de los átomos de oxígeno son muy altos, excepto el de O2 lo que apoya la hipótesis de la interacción intramolecular. Si ésta se da con un hidrógeno metínico, es fácil deducir la importancia que tendrá dicha interacción en el estado de transición que involucra el proton amínico.

Cabe finalmente discutir los ángulos de tensión que son una clara evidencia de los efectos *orto*-, punto importante de la presente Tesis. La porción C-N-*i*-Pr<sub>2</sub> se desvía significativamente del plano del anillo; en la *figura 19* se muestra un corte de la molécula a lo largo de la unión C6-N3. Los ángulos de torsión distintos (C5-C6-N3-C8 = -23,1°; C7-N3-C6-C1 = -30,2°) son consistentes con un significativo efecto *orto* provocado por el grupo nitro, especialmente si se tiene en cuenta que el C1 no se encuentra en el plano (C8-N3-C6-C1 = + 21,4°).



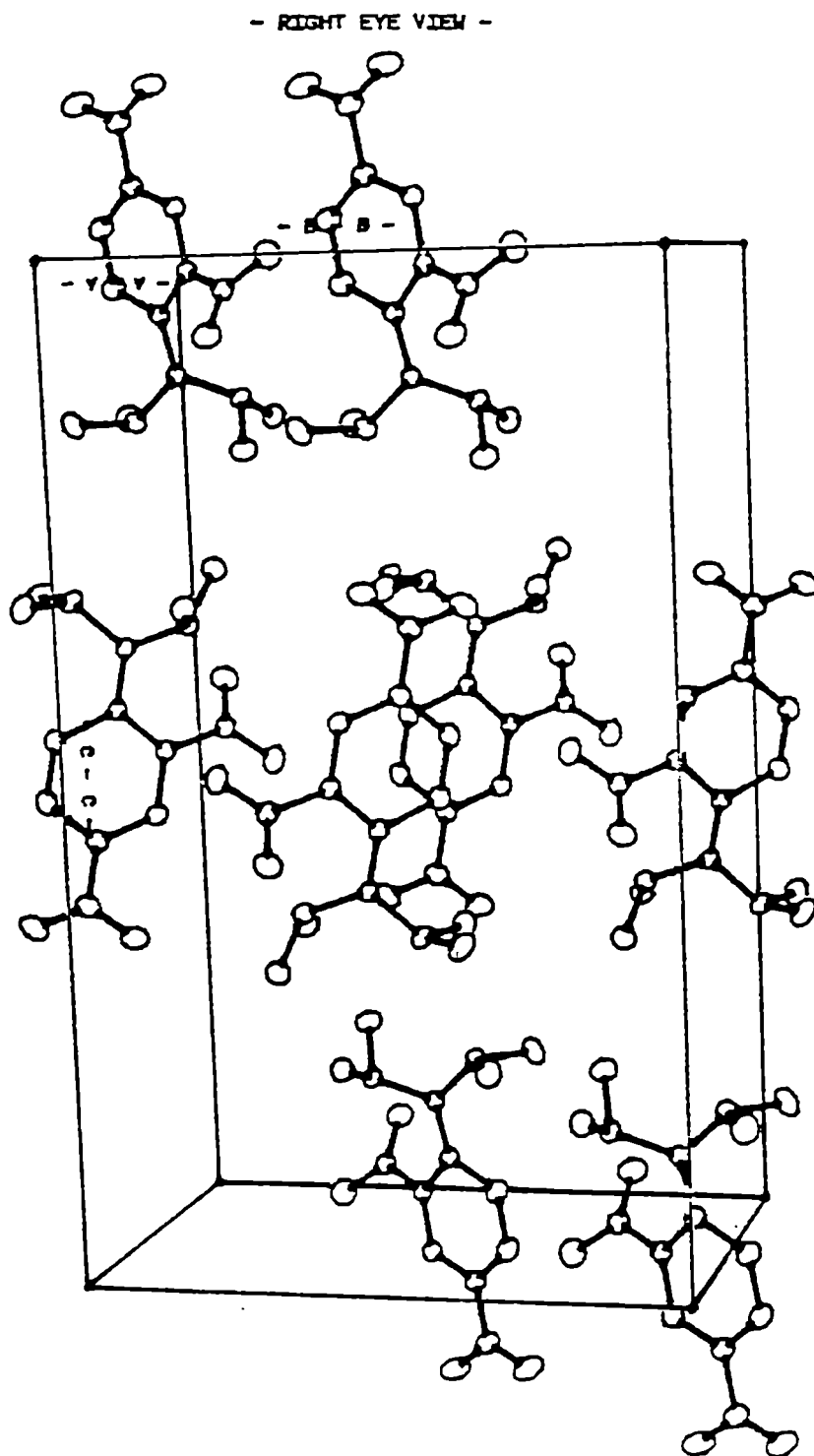
*Figura 19*: Vista esquemática de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina según la unión N(3)-C(6).

Este efecto es menor en la 2-fluor-4-nitro-N,N-dimetil-anilina,<sup>260</sup> en la que el ángulo cercano al grupo flúor es de 23°, mientras que el opuesto es de 7°. Es útil señalar que a partir de datos de espectroscopía UV correspondientes a la banda N → V atribuida a la transición  $H_2\overset{+}{N}=C1 \rightarrow C4NO_2^-$  en el espectro de la 2,3,4,6-tetranitroanilina se calculó una desviación de 42° del grupo *o*-nitro con respecto al plano del anillo<sup>267</sup> y el ángulo observado en el cristal es de 45°. Este acuerdo tan satisfactorio entre los ángulos deducidos a partir de espectros en solución y los determinados en el cristal, indica que las geometrías se mantienen esencialmente invariables en ambos estados y que datos de difracción de Rayos X o de determinaciones espectroscópicas pueden utilizarse con confianza para determinar geometrías de estructuras no pasibles aún de ser determinadas experimentalmente. Recientemente hemos demostrado un acuerdo similar para moléculas *in vacuo* calculadas a partir de cálculos de orbitales moleculares.<sup>220</sup>

La *figura 20* muestra la celda donde dos moléculas están ubicadas en forma perfectamente opuesta favoreciendo la atracción entre el grupo *donor* (N-*i*-Pr<sub>2</sub>) de una y el grupo *atractor* de la otra (NO<sub>2</sub>) y viceversa, en las posiciones 1 y 4. Los grupos *o*-nitro se sitúan en direcciones opuestas minimizando así la repulsión y favoreciendo el empaquetamiento. Este perfecto acoplamiento bimolecular se asemeja al encontrado en los complejos *donor-aceptor* y es muy probable que ocurra transferencia electrónica entre ambas moléculas, en ambas direcciones.

*Figura 20*

Celda unitaria de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina





Efecto *orto* del grupo nitro en anilinas N-alquil y N,N-dialquil-sustituidas.

Estudio por Espectrometría de Masa (EM).

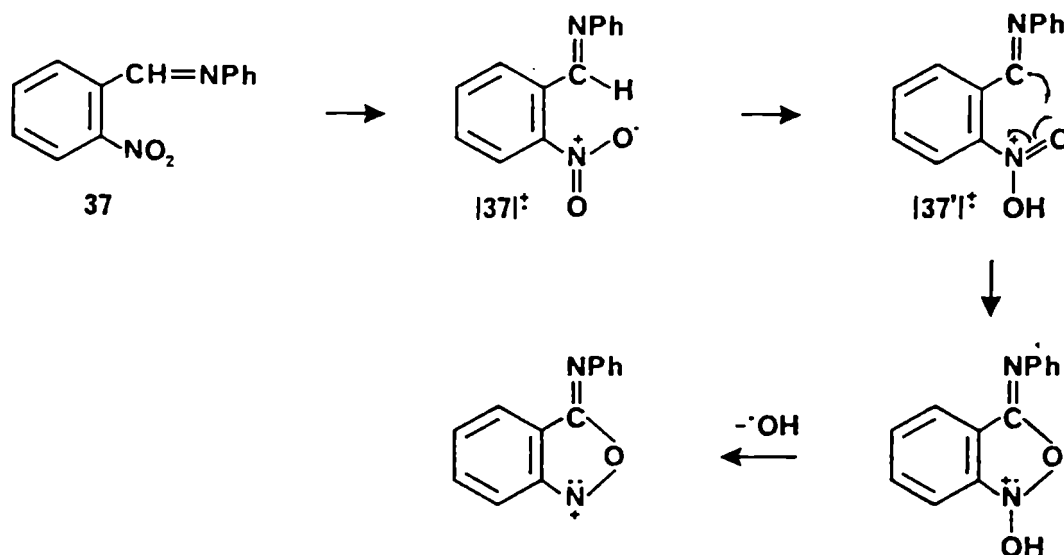
La interacción directa entre los sustituyentes de compuestos aromáticos permite frecuentemente diferenciar mediante la espectrometría de masa, al isómero *orto* de sus análogos *meta* y *para*. Uno de los ejemplos más conocidos de tal efecto *orto*, es la fragmentación primaria de *o*-nitrotolueno<sup>268</sup> y *o*-nitroanilina<sup>269</sup> con pérdida de radical hidroxilo a partir del ion molecular. Benoit y Holmes<sup>270</sup> mencionan que el proceso citado involucra la transición de un hidrógeno del sustituyente en posición *orto* al grupo nitro, a través de un estado de transición de seis miembros.

La pérdida de 17 unidades de masa, ha sido considerada un fenómeno general de compuestos que poseen, en posición adyacente al grupo nitro, un sustituyente con un átomo de hidrógeno en posición  $\alpha$ .<sup>268b, 271</sup> En 1979, Butcher y Thomas<sup>272</sup> extendieron esta aseveración al estudiar la pérdida del radical hidroxilo en una serie de alquilnitrobencenos. La pérdida de 17 unidades de masa en los homólogos superiores del nitrotolueno involucra átomos de hidrógeno de posiciones no bencílicas. Más aún, el *o-t*-butilnitrobenzeno presenta un ion  $|M-OH|^+$ , si bien su intensidad no es grande. Los autores proponen una *randomización* parcial del sustituyente alquilo, ocurriendo la abstracción preferentemente del hidrógeno unido al carbono bencílico, si bien hacen notar que no existe modo experimental alguno de distinguir este proceso de la abstrac-

ción directa de otras posiciones de la cadena alquílica.

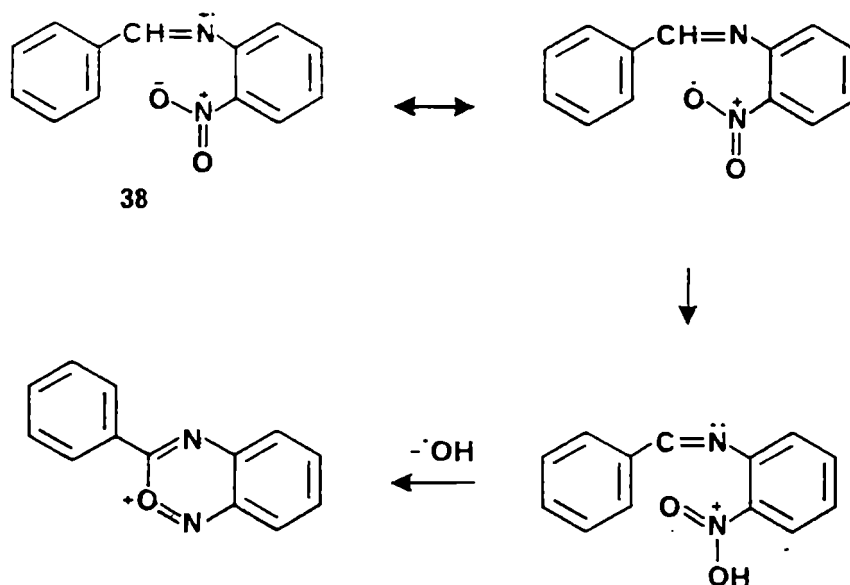
Johnston y Smith<sup>273</sup> examinaron el efecto *orto* puesto de manifiesto en los espectros de masa de N-*o*-nitrobencilidenanilina (37) y N-benciliden-*o*-nitroanilina (38).

El EM de 37 evidencia que el camino de fragmentaciones primordial proviene de la pérdida de OH a partir del ion molecular (ab. rel. 70%), (esquema 12), seguido de la pérdida de CN<sub>2</sub>O o pérdida sucesiva de NO y HCN.<sup>274</sup> La estructura del ion  $|M - OH|^+$  ha sido propuesta.<sup>275</sup>



Esquema 12

Mientras la transferencia de hidrógeno intramolecular  $|37|^+ \rightarrow |37'|^+$  procede *vía* un intermediario de seis miembros, la transferencia análoga en 38 debería involucrar un estado de transición de siete miembros, (esquema 13):



Esquema 13

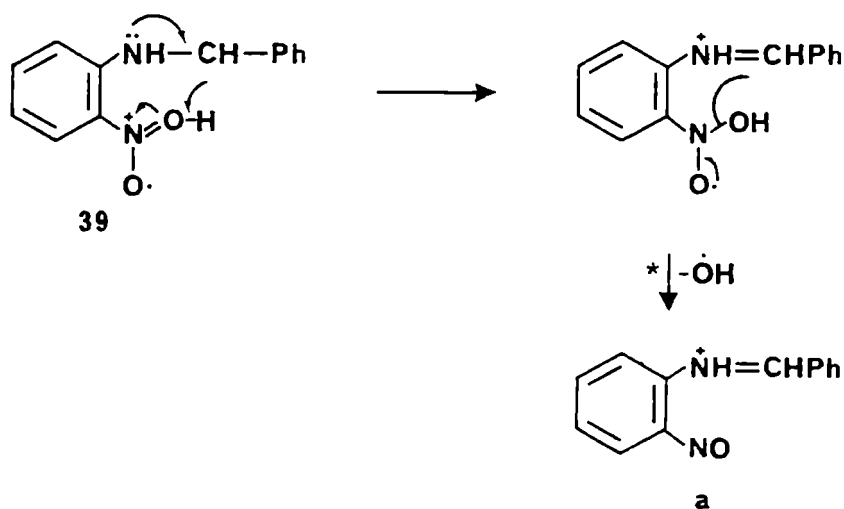
En este último caso el ion  $|\text{M} - \text{OH}|^+$  es de baja intensidad (7%), siendo el camino principal de fragmentaciones derivado de la transferencia de oxígeno del grupo nitro al carbono del azometino.

El estudio de los espectros de masa de las numerosas *o*-nitroanilinas N- y N,N-alquilsustituídas sintetizadas durante el transcurso del trabajo de Tesis, evidenció la existencia de fragmentaciones primarias con pérdida de 17 y 18 unidades de masa en el caso de las anilinas N-sustituídas, así como también de un fragmento proveniente de la pérdida de 35 unidades de masa, cuya abundancia relativa depende del sustituyente alquílico, y constituía un ion muy importante en el caso del sustituyente ciclohexilo. (ver *Tabla 32*).

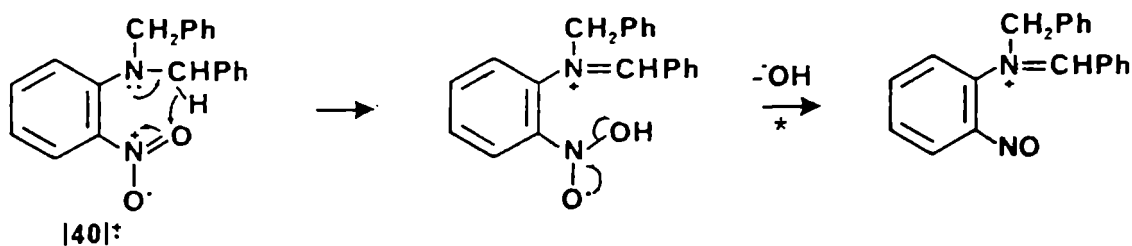
En los EM de las nitroanilinas N,N-disustituídas el ion  $|\text{M} - \text{OH}|^+$  se halla siempre presente no así el ion  $|\text{M} - \text{H}_2\text{O}|^+$  y el

$|M - 35|^+$ , sistemáticamente ausentes, (ver Tablas 21 y 22).

Ramana y Vairamani<sup>276</sup> propusieron los siguientes esquemas de fragmentaciones (ver esquemas 14 y 15) para explicar la pérdida del ion hidroxilo a partir del ion molecular de N-bencil-*o*-nitroanilina (39) y N,N-dibencil-*o*-nitroanilina (40).



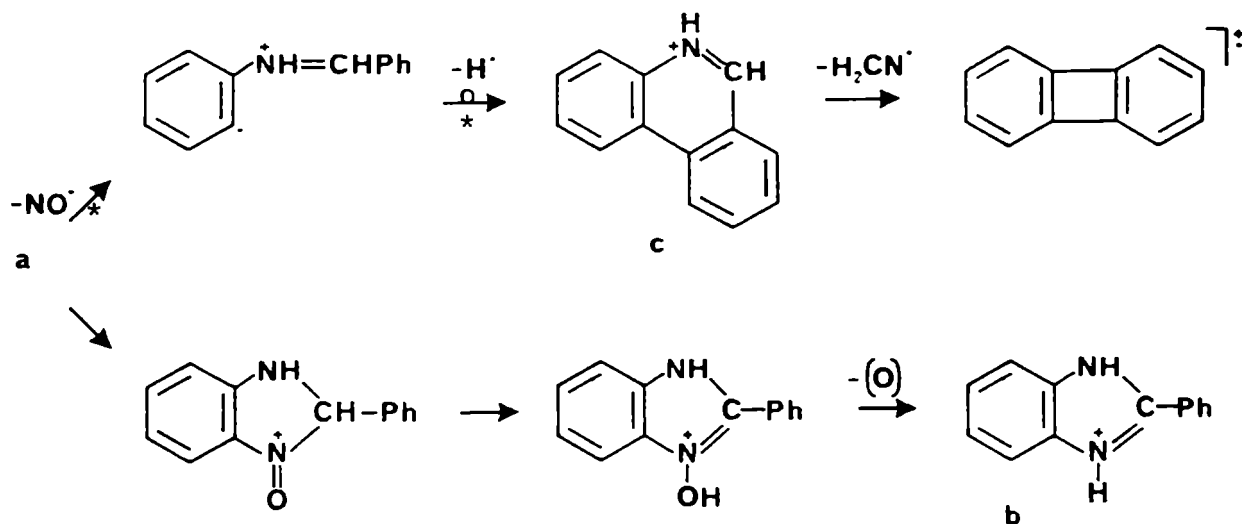
Esquema 14



Esquema 15

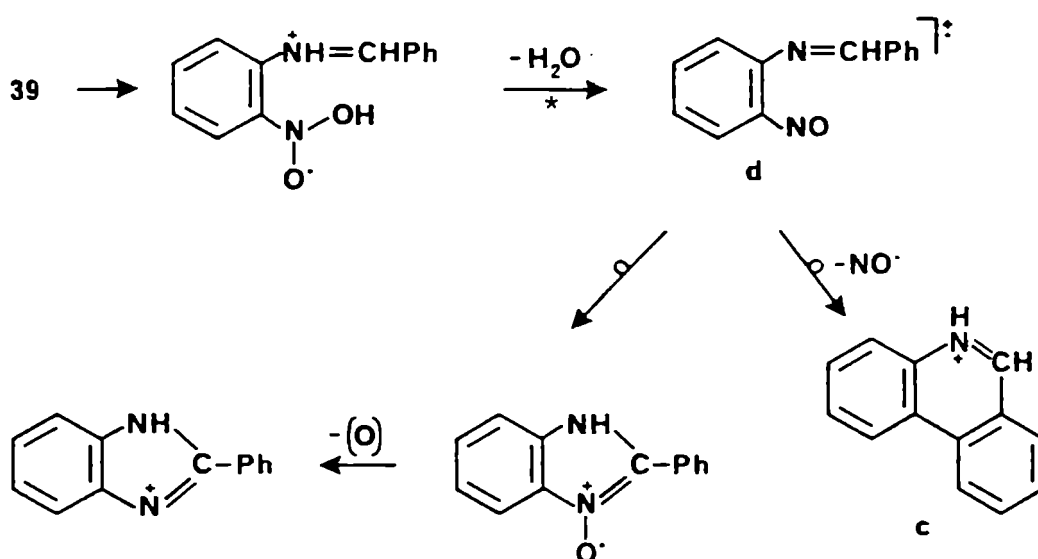
La pérdida de OH conduce a un ion *a* el que después de reordenarse pierde un átomo de oxígeno dando el ion *b*. El ion *a* también elimina los radicales NO y H sucesivamente para dar el

ion estable *c*, (esquema 16).



Esquema 16

Otro camino de fragmentación primaria es la pérdida de agua dando origen a un ion *d* que puede perder alternativamente radical  $\text{O}$  ó  $\text{NO}$ . El hecho de que esta fragmentación la presenten las N-alquil-*o*-nitroanilinas y no así las N,N-dialquil-*o*-nitroanilinas es prueba <sup>276</sup> de que la presencia de hidrógeno en el átomo de nitrógeno es esencial para tal pérdida, (esquema 17).

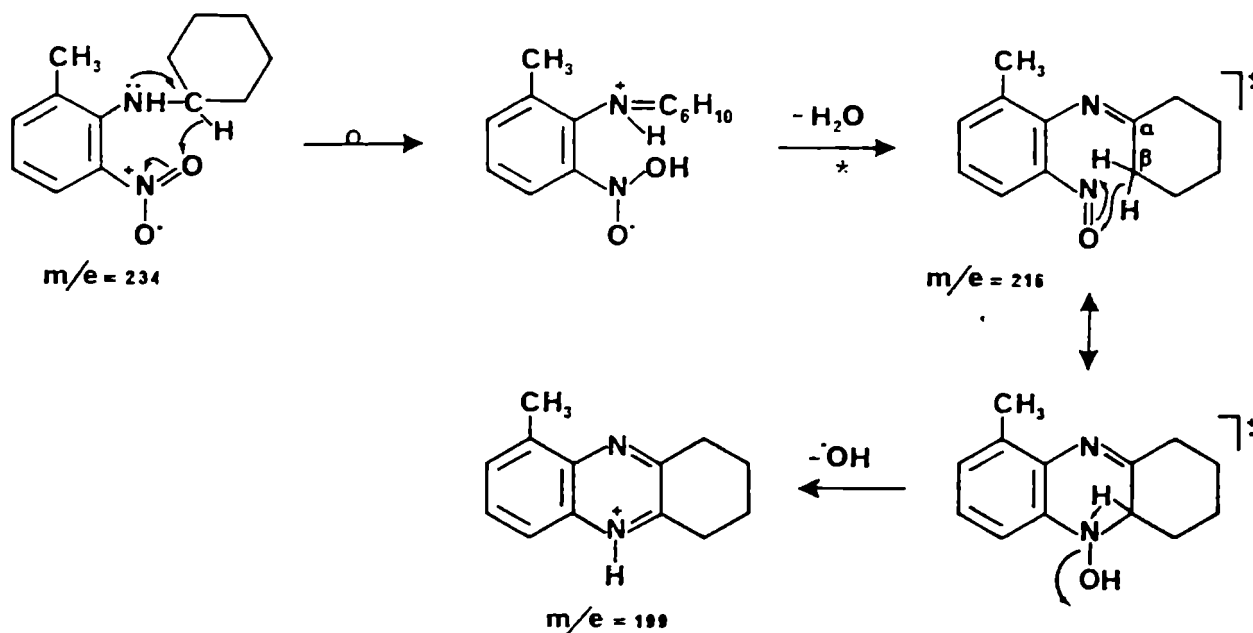
Esquema 17

La fragmentación con pérdida de 35 unidades de masa estimuló una investigación más exhaustiva. Se sintetizaron productos *ad-hoc* con el fin de ratificar el camino de fragmentaciones propuesto en base a los resultados puestos de manifiesto a través de la determinación de la génesis de los fragmentos por registro vinculado ("linked scan") del campo magnético y del campo electrostático, según las modalidades  $U_a/B$  que permite determinar "los hijos" de un dado ion  $m/e$  enfocado, y  $U_a/B^2$  que da "los precursores" o "padres" para un dado ion  $m/e$ . Cualquiera de los dos métodos, permite conocer las transiciones que tienen lugar en la primera zona libre de campo, en un espectrómetro de masa de geometría Nier-Johnson reversa.

Se describen a continuación los resultados obtenidos

con este tipo de análisis para la N-ciclohexil-2-nitro-6-metilani-  
lina, (24).

De acuerdo a la modalidad  $U_a/B^2$ , se obtuvieron dos posi-  
bles precursores del ion  $m/e = 199$ , que son los iones de  $m/e = 216$   
y 234. En base a estos resultados y si suponemos que la estructu-  
ra del ion 216 es única, podría formularse una secuencia  $M - H_2O -$   
 $- OH$  (ver *esquema 18*) para explicar la formación del ion 199, que  
surgiría además a consecuencia de un ruptura concertada con pérdi-  
da de 35 unidades de masa, no propuesta.



La formación del heterociclo 1-metil-6,7,8,9-tetrahi-  
drofenazina protonado daría soporte al camino de fragmentación  
propuesto que da origen a iones muy abundantes.

La determinación de la génesis de los fragmentos de  $m/e = 247$  y  $230$  obtenidos en el espectro de masa de N-ciclohexil-2,4-dinitroanilina (9) ( $M^+$ ,  $m/e = 265$ ), arrojó idénticos resultados.

En base al esquema propuesto, el hidrógeno que origina la pérdida de OH proviene de un carbono  $\beta$  del sustituyente alquílico, de modo que en el N-metil derivado el fragmento  $|M - 35|^+$  debería estar ausente. Efectivamente y según se evidencia de los datos reunidos en la *Tabla 32*, tal compuesto es el único de las 18 N-alquil-*o*-nitroanilinas investigadas que no presenta esa ruptura; a excepción del N-*t*-butil derivado.

Interesó conocer además, si las rupturas primarias con pérdida de OH y de  $H_2O$  estaban restringidas a las anilinas cuyo sustituyente alquílico tuviera un átomo de hidrógeno en el carbono  $\alpha$ . Para ello, se estudió el EM de la N-*t*-butil-2,4-dinitroanilina (27), (ver *Tabla 32*). Ambos fragmentos buscados se encuentran ausentes.

En la *Tabla 33* se listan los fragmentos principales para una serie de N,N-dialquil-2,4-dinitroanilinas. Además del ion molecular y el fragmento  $|M - 17|^+$ , se dan las abundancias relativas de los fragmentos provenientes de la ruptura  $\alpha$  ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  para los alquillos  $R_1$  y  $R_2$ ), así como también los derivados de las fragmentaciones secundarias con reordenamiento de hidrógeno y pérdida del alqueno del radical alquilo del lado opuesto a la fragmentación  $\alpha$  inicial; (vg. "sec<sub>1</sub>" se refiere a la fragmentación secundaria que se origina después de la ruptura  $\alpha$  del alquilo  $R_1$ ).



Tabla 32

Espectros de masa de N-alquil-2-nitroanilinas sustituidas.  
Fragmentos principales <sup>a</sup>

Compuesto	R	S	M <sup>+</sup>	M - 17	M - 18	M - 35
<u>19</u>	Me <sup>b</sup>	4-NO <sub>2</sub>	99,1	8,5	3,6	....
<u>20</u>	Et	4-NO <sub>2</sub>	74,6	7,6	...	14,8
<u>17</u>	n-Pr	4-NO <sub>2</sub>	14,8	2,2	...	1,6
<u>8</u>	i-Pr	4-NO <sub>2</sub>	27,5	3,9	7,7	2,3
<u>21</u>	n-Bu	4-NO <sub>2</sub>	21	3	1	2
<u>27</u>	t-Bu	4-NO <sub>2</sub>	23,2	...	...	...
<u>9</u>	c-Hex <sup>c</sup>	4-NO <sub>2</sub>	23,9	8,6	1,7	20,7
<u>25</u>	c-Hex	4-Br	67	9	...	21
<u>23</u>	c-Hex	4-CH <sub>3</sub>	58	8		17
<u>18</u>	n-Pr	6-NO <sub>2</sub>	40,5	1,0	2,6	3,7
<u>13</u>	i-Pr	6-NO <sub>2</sub>	71,6	67,9	26,2	
<u>22</u>	n-Bu	6-NO <sub>2</sub>	31	8	...	15
<u>14</u>	c-Hex	6-NO <sub>2</sub>	47	100	38	24
<u>26</u>	c-Hex	6-Br	36	31	...	53
<u>24</u>	c-Hex	6-CH <sub>3</sub>	43	26	4	52
<u>36</u>	n-Pr	H	42,0	0,3	...	2,1
<u>5</u>	i-Pr	H	44,9	3,9	6,8	4,2
<u>6</u>	c-Hex	H	57,2	9,4	1,5	29,5

<sup>a</sup> abundancia relativa %; <sup>b</sup> pico base : |M<sup>+</sup> - 2 NO<sub>2</sub>|; <sup>c</sup> todas las N-ciclohexil-c-nitroanilinas dan el fragmento |M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)| como pico base; los demás compuestos presentan como ruptura principal la fragmentación α.

Tabla 35

Espectros de masa de N,N-dialquil-2,4-dinitroanilinas  
Fragmentos principales <sup>a</sup>

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	M <sup>+</sup>	M - 17	Fragmentaciones <sup>b</sup>			
					α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	sec <sub>1</sub>	sec <sub>2</sub>
<u>28</u>	Et	Et	25,9	88,9	100	c	55,3	d
<u>29</u>	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	6,8	3,4	94,8	c	100	d
<u>10</u>	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	8,0	12,0	52,6	c	100	d
<u>34</u>	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	8,5	9,7	50,2	32,7	18,2	100
<u>31</u>	<i>i</i> -Pr	Et	9	20	100	c	5	17
<u>30</u>	<i>i</i> -Pr	Me	16,7	27,1	100	...	...	...
<u>33</u>	Et	<i>n</i> -Pr	16,0	8,6	5,2	100	41,2	d
<u>32</u>	Me	<i>n</i> -Pr	11,7	6,6	...	100	...	...
<u>11</u>	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	27,6	17,9	25,2	11,2	74,8	100
<u>35</u>	<i>c</i> -Hex	<i>c</i> -Hex	4,7	3,0	8,9	c	33,5	d

<sup>a</sup> abundancia relativa %; <sup>b</sup> ver texto; <sup>c</sup> las dos rupturas α dan origen al mismo fragmento; <sup>d</sup> las dos fragmentaciones secundarias originan picos del mismo m/e.

CAPITULO VI

PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES EMPLEADOS

Todas las determinaciones espectrofotométricas a longitud de onda fija, se efectuaron con dos espectrofotómetros: a) un Beckman DU 2 ó, b) un Gilford 260 provisto de posicionador automático de cubetas Gilford 2451-A y acoplado a un registrador Gilford 6051. Se utilizaron cubetas de cuarzo de 1,00 cm de paso del haz luminoso.

Los espectros UV-visible de las sustancias se registraron en un espectrofotómetro Beckman DK 2 A, empleando el mismo tipo de cubetas.

Los espectros de resonancia magnética protónica ( $^1\text{H}$ ) se efectuaron con dos equipos: a) un espectrómetro Varian A 60 y b) un espectrómetro Varian XL 100 acoplado a un computador Varian Data VFT-100, que actúa como transformador de Fourier y a una terminal de teletipo Varian 620 L; usando tetrametilsilano como standard interno. A menos que se indique lo contrario, los datos están expresados en partes por millón (ppm). El orden en que se presentan es el siguiente: solvente, equipo, desplazamiento químico, integración, multiplicidad y asignación. Para expresar la multiplicidad se utilizaron las siguientes abreviaturas: s: singulete; d: doblete; dd: doble doblete; t: triplete; m: multiplete; tp: triplete partido.

Los espectros de masa (EM) se realizaron en un espectrómetro de masa Varian MAT, modelo CH-7A, acoplado a un computador Varian Data Machines 7 B, con terminal de teletipo Textronix 4010-1 y teleimpresora Textronix 4631. En algunos casos se lo utilizó acoplado a un cromatógrafo gaseoso Varian 1400, para efectuar cromatografías gas-líquido acopladas a espectrometría de masa; (cgl-EM).

Los espectros se realizaron a 70 eV. Se dan datos de m/e para todas las señales significativas más todas aquellas cuya abundancia relativa es mayor del 10%, también se indica el valor de la abundancia relativa de cada fragmento y la asignación correspondiente.

Para las cromatografías gas-líquido (cgl) se utilizaron indistintamente dos equipos: a) un cromatógrafo Hewlett-Packard 5830 A equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador-integrador H-P 18850 A y b) un cromatógrafo Hewlett-Packard 5840 A y registrador-integrador 5840 A equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno ; también se utilizó un detector N-P FID. Se utilizaron columnas de vidrio de 1/4 de pulgada de diámetro y 1,8 m de longitud. Las fases fijas empleadas y las condiciones utilizadas en los análisis realizados se informan en otra sección de este capítulo.

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

Los baños termostáticos empleados permiten asegurar la constancia de la temperatura dentro de un margen de 0,1 °C, en tanto que la termostatación directa del espectrofotómetro Gilford mantiene la temperatura dentro de los 0,3 °C.

La determinación de la estructura molecular de una muestra de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina mediante un estudio por espectroscopía de Rayos X, se realizó con un difractómetro automático de cuatro círculos Huber y fue medida con radiación de Cu y filtro de Ni, ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ).

Las cromatografías en placa delgada analítica (ccd) se realizaron en placas de silicagel HF<sub>254</sub> (Merck), extendidas sobre vidrio, de 20 cm de longitud y 0,25 mm de espesor, activadas durante una hora a 105°C. El revelado de las placas se hizo con luz UV y con I<sub>2</sub>.

Para la cromatografía en placa preparativa se empleó silicagel G (tipo 60, Merck) extendida sobre placas de vidrio de 40 cm de longitud y 1 mm de espesor, activadas durante una hora a 105°C.

Las cromatografías en columna se realizaron usando silicagel grado 923, malla 200-300 (Davidson Chemical) como relleno. El o los eluyentes empleados se especifican en las descripciones de las síntesis.

#### Purificación de nitrógeno

Se utilizó el gas comercial purificado según la técnica descrita por Vogel<sup>277a</sup>. Se utilizó para ello un tren compuesto por una solución alcalina de pirogalol y a continuación una columna conteniendo lentes de hidróxido de potasio.

PURIFICACION DE SOLVENTES Y REACTIVOS

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

Tolueno: El producto comercial bidestilado se secó sobre cinta de sodio durante una noche y se bidestiló sobre sodio. Se recogió la fracción de punto de ebullición 110-111°C y se mantuvo en todo momento al resguardo de la humedad ambiente.

Ciclohexano: El producto comercial (Carlo Erba), puro, se secó sobre sodio metálico y luego se bidestiló sobre este elemento. Se recogió la fracción de punto de ebullición 81-82°C. Se mantuvo resguardado de la humedad ambiente.

Metanol: El producto comercial de síntesis, previamente destilado, se trató según el procedimiento de Lund y Bjerrum<sup>277b</sup>, recogiendo la fracción de punto de ebullición 64,5-65°C.

Dimetilsulfóxido: El producto comercial de síntesis (Carlo Erba, Mallinckrodt o Merck) se bidestiló a presión reducida, separándose un 20% de cabeza y recogiendo el destilado sobre tamices moleculares. Luego se reflujo y bidestiló sobre hidruro de calcio recibiendo la fracción de punto de ebullición 80-81°C a 5 mmHg sobre tamices moleculares de 4 Å, (lit.<sup>240</sup> 74,5-75°C a 12 mmHg).

Los solventes utilizados en cromatografía se purificaron por destilación fraccionada.

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

Isopropilamina: El producto "Aldrich" fue secado sobre sodio metálico, luego se reflujo y bidestiló sobre ese elemento a presión atmosférica, manteniendo enfriado el refrigerante del aparato de destilación con agua a 0°C. Se recogió la fracción de punto de ebullición 33-34°C. La amina se guardó sobre tamices moleculares y en heladera, destilándose periódicamente.

n-Propilamina: Se utilizó el procedimiento descrito para IPA. Se recogió la fracción de punto de ebullición 47-48°C.

Diisopropilamina: El producto "Aldrich" o "Fluka", calidad *puriss*, se secó sobre cinta de sodio, luego se reflujo y bidestiló sobre ese elemento. Se recogió la fracción de punto de ebullición 83-84°C. El producto destilado se guardó bajo atmósfera de nitrógeno, al abrigo de la luz en desecador. Los procedimientos especiales utilizados para obtener DIPA libre de IPA y de *isopropilidenisopropilamina* se describen en otra sección de este capítulo.

Isopropilciclohexilamina: La amina "Pfaltz & Bauer" se secó sobre sodio durante varios días. Se destiló a presión atmosférica sobre cinta de sodio en atmósfera de nitrógeno para evitar su carbonatación. El destilado de punto de ebullición 172-173°C se guardó al abrigo de la luz y en desecador.



Diciclohexilamina: Se secó y bidestiló sobre cinta de sodio a presión reducida. Se recogió la fracción de punto de ebullición 146°C a 30 mmHg (lit.<sup>157</sup> 113°C/9 mm). Se guardó en desecador protegida de la luz.

Todas las demás aminas utilizadas para la síntesis de productos de sustitución fueron secadas sobre hidróxido de potasio y bidestiladas. Los puntos de ebullición de las respectivas fracciones se informan en la descripción de las síntesis de los productos de sustitución. Todas fueron guardadas protegidas de la luz y en desecador.

o-Nitrofluorbenceno y p-nitrofluorbenceno: Los productos "Fluka" (grado *purum*) fueron bidestilados a presión reducida, recogiendo las fracciones de punto de ebullición: 78-80°C a 8 mmHg (lit.<sup>278</sup> 116°C/22 mmHg) y 89-91°C a 5 mmHg (lit.<sup>278</sup> 205°C), respectivamente; y se conservaron sobre tamices moleculares de 4 Å al reparo de la luz.

2,4-Dinitrofluorbenceno: El compuesto comercial "Fluka" (p.a.) se bidestiló a presión reducida. Se recogió la fracción de punto de ebullición 178 °C a 20 mmHg (lit.<sup>279</sup> 178 °C a 25 mmHg) que se almacenó al abrigo de la luz.

2,4-Dinitroclorobenceno: El producto "Fluka" (*puriss p.a.*) se recristalizó de metanol hasta punto de fusión constante, 50-52°C, lit.<sup>157</sup> 50-52°C). Se secó en pistola desecadora provista de pentóxido de fósforo y se mantuvo en desecador.

2,6-Dinitroclobenceno: El compuesto comercial "Fluka" (pures) se purificó con el procedimiento empleado para el 2,4-DNCB. El producto recristalizado tiene punto de fusión 86-87°C (lit.<sup>157</sup> 87°C).

2,4-Dinitrobromobenceno: El producto comercial fue purificado por columna (silicagel, benceno 9: ciclohexano 1) para separarlo del *p*-nitrobromobenceno presente como impureza. La última fracción e-luída contenía exclusivamente el producto deseado. Se recristalizó de metanol hasta punto de fusión constante, 74,5-75°C, lit.<sup>157</sup> 75°C.

#### Purificación de otras sustancias utilizadas.

2,4-Dinitrofenol y 2,6-dinitrofenol: Los productos comerciales se recristalizaron de metanol hasta punto de fusión constante: 111-112°C lit.<sup>157</sup> 113°C y 62-63,5°C, lit.<sup>157</sup> 63-64°C, respectivamente.

*o*-Nitroanilina y *p*-nitroanilina: Los productos comerciales fueron recristalizados de metanol hasta punto de fusión constante: 71-72°C y 149-150°C, respectivamente, y secados al vacío sobre pentóxido de fósforo.

2,4-Dinitroanilina y 2,6-dinitroanilina: Purificadas con el procedimiento descrito para las anilinas mononitradas. Puntos de fusión: 176-178°C y 132-134°C (desc.), respectivamente.

N-(2,4-dinitrofenil)-2-metoxianilina: Fue sintetizada anteriormente en nuestro laboratorio.<sup>243</sup> Se recristalizó de etanol hasta punto de fusión constante, 167-168°C.

*n*-Butanol: El alcohol marca "Aldrich" (grado espectrofotométrico) se bidestiló reuniéndose la fracción de punto de ebullición 117-118°C. Se almacenó en desecador al abrigo de la luz.

N-(4-metil-2-nitrofenil)-ciclohexilamina (23); N-(6-metil-2-nitrofenil)-ciclohexilamina (24); N-(4-bromo-2-nitrofenil)-ciclohexilamina (25) y N-(6-bromo-2-nitrofenil)-ciclohexilamina (26): fueron sintetizadas anteriormente en nuestro laboratorio.<sup>243</sup> 23 y 25 se recrystalizaron de metanol hasta punto de fusión constante: 125,5-126°C y 108-109°C respectivamente; 24 y 26 se utilizaron sin previa purificación; son aceites rojos y habían sido almacenados puros en desecador después de su obtención.

N-(2,4-dinitrofenil)-n-butilamina (21): Había sido obtenida anteriormente en nuestro laboratorio.<sup>243</sup> Se recrystalizó de etanol hasta punto de fusión constante, 89-90°C.

Cumeno: El producto "Aldrich" fue bidestillado recojiéndose la fracción de punto de ebullición 152-154°C que se guardó sobre tamices moleculares.

Ciclohexeno: El producto comercial "Merck" se bidestilló recojiéndose la fracción de punto de ebullición 83°C que se almacenó sobre tamices moleculares y al abrigo de la luz en desecador.

2,4,6-trinitroclorobenceno (cloruro de picrilo): se recrystalizó de metanol anhidro y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo; la purificación se realizó hasta reacción negativa con piridina. El punto de fusión del producto recrystalizado es 80-81°C (lit.<sup>278</sup> 83°C).

N-(2,6-dinitrofenil)-n-butilamina (22): Fue sintetizada anteriormente en nuestro laboratorio.<sup>243</sup> Se recrystalizó de metanol hasta punto de fusión constante, 40-41°C.

SINTESIS DE SUSTRATOS Y PRODUCTOS

2,6-Dinitrofluorbenceno

Se lo obtuvo por sustitución nucleofílica del átomo de cloro por fluoruro a partir de 2,6-dinitroclorobenceno. Se procedió según la técnica de Parker y Read.<sup>280</sup> Se pesó 10,1 g (54,3 mmol) de 2,6-DNCB y 6,0 g (100 mmol) de fluoruro de potasio, secado en estufa a 120°C durante toda una noche, y se mezcló con 11 ml de nitrobenzeno destilado en el momento de usar (p. eb.: 88°C/ 12 mm Hg). La mezcla heterogénea resultante se calentó a reflujo durante 5 horas con agitación. Por enfriamiento se obtuvo una pasta de color marrón que se extrajo con dos porciones de 50 ml de tolueno caliente.

El extracto se filtró y destiló a presión reducida. La tercera fracción destilada se recristalizó de etanol y posteriormente de éter de petróleo (60/80). Se obtuvo 4,6 (25 mmol) de 2,6-DNFB, de punto de fusión 60-63°C (lit.<sup>20</sup> 60-63°C). El producto no presentó impurezas visibles por ccd ni por cgl. Se guardó al reparo de la luz y en desecador.

Sus características espectroscópicas son las siguientes:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 100 MHz): δ: 7,5 (1 H t partido, hidrógeno de C4);  
8,3 (2 H dd, hidrógenos de C3 y C5).

EM m/e (ion; ab. rel. %): 186 (M<sup>+</sup>, 95%); 156 (M<sup>+</sup> - NO, 2%); 110 (M<sup>+</sup> - (NO<sub>2</sub> + NO), 5%); 94 (M<sup>+</sup> - (2 NO<sub>2</sub> + F), 100%); 93 (M<sup>+</sup> - (2 NO<sub>2</sub> + F + H), 21%).

N-(4-nitrofenil)-isopropilamina (2)

0,37 ml de *p*-nitrofluorobenceno (0,492 g; 3,49 mmol) se dejaron reaccionar con 3,6 ml (2,5 g; 41,8 mmol) de isopropilamina en ausencia de solvente durante 13 días a 60 °C, en tubo cerrado a la llama. La mezcla de reacción se volcó sobre agua fría precipitando una sustancia cristalina amarilla que se lavó repetidas veces con agua fría hasta reacción neutra. Se obtuvo cuantitativamente el producto deseado que fue recristalizado de metanol hasta constancia de su punto de fusión 84,5-85,5 °C, lit.<sup>250,153</sup>, 83-84°C 85,5-86,5 °C.

La sustancia presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 60 MHz): δ: 1,24 (6 H d, *gem*-dimetilo); 3,71 (1 H m, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,35 (1 H señal ancha, desaparece por intercambio con D<sub>2</sub>O, -NH-); 6,47 (2 H dd, hidrógenos de C2 y C6); 8,16 (2 H dd, hidrógenos de C3 y C5).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 181 ((M + 1)<sup>+</sup>, 3%); 180 (M<sup>+</sup>, 25%); 166 ((M + 1)<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 10%); 165 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 100%); 119 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + NO<sub>2</sub>), 54%); 92 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>NH<sub>2</sub>, 8%); 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 6%); 65 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 10%)

N-(4-nitrofenil)-ciclohexilamina (3)

0,37 ml de *p*-nitrofluorobenceno (0,492 g; 3,49 mmol) y 3,05 ml (2,64 g; 26,6 mmol) de ciclohexilamina se calentaron en solución metanólica (3 ml) en tubo cerrado durante 11 días; al ca-

bo de este tiempo se verificó la ausencia de sustrato y se volcó la mezcla de reacción sobre agua helada observándose la precipitación de un producto amarillo que se lavó con agua hasta neutralidad y que recristalizado repetidas veces de metanol dio punto de fusión 101-103 °C; lit.<sup>153a</sup> 100,2-100,5 °C. La preparación fue cuantitativa.

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 60 MHz): δ: 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 3,35 (1 H señal ancha, -NH- $\overset{|}{\text{C}}\text{-}$ ); 4,0 (1 H señal ancha, desaparece por intercambio con D<sub>2</sub>O, -NH-); 6,46 (2 H dd, hidrógenos de C2 y C6); 8,08 (2 H dd, hidrógenos de C3 y C5).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 220 (M<sup>+</sup>, 45%); 177 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>) 100%); 164 (M<sup>+</sup> - 2 CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, 10%); 131 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> + NO<sub>2</sub>), 15%); 130 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> + NO<sub>2</sub>H), 20%); 55 (CH<sub>2</sub>=CH-CH=NH<sup>+</sup>, 15%); 41 (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 13%).

#### N-(2-nitrofenil)-isopropilamina (5)

Se sintetizó a partir de *o*-nitrofluorobenceno (0,49 g; 3,5 mmol) e isopropilamina (3,6 ml; 2,47 g; 41,8 mmol) por calentamiento en tubo cerrado a 60 °C durante 46 horas. Al cabo de este tiempo de reacción y dado que el propósito era obtener una pequeña cantidad de producto, se volcó la mezcla sobre agua helada, observándose la formación de un aceite naranja. Este se extrajo

repetidas veces con éter etílico, se lavó la capa etérea con agua hasta neutralidad y por eliminación del solvente por destilación a presión reducida, se obtuvo el producto deseado impurificado levemente con sustrato. El producto se purificó por placa preparativa (silicagel; benceno-ciclohexano 9:1); es un jarabe rojo naranja tal como aparece descrito en la literatura<sup>250,280</sup> y fue identificado por sus espectros de masa y de resonancia magnética protónica.

La sustancia presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60 MHz):  $\delta$ : 1,32 (6 H d, *gem*-dimetilo); 3,78 (1 H m,  $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ); 8,0 (1 H señal ancha, desaparece por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\underline{\text{N}}\text{H}-$ ); 6,57 (1 H tp, hidrógeno de C4); 6,80 (1 H dd, hidrógeno de C6); 7,39 (1 H tp, hidrógeno de C5); 8,11 (1 H dd, hidrógeno de C3).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 180 ( $\text{M}^+$ , 45%); 165 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 100%); 162 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 7%); 135 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{NO})$ , 7,5%); 119 ( $\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{CH}_3)$ , 29%); 118 ( $\text{M}^+ - (\text{HNO}_2 + \text{CH}_3)$ , 21%); 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ , 11%).

#### N-(2-nitrofenil)-ciclohexilamina (6)

0,37 ml (0,49 g; 3,5 mmol) de *o*-nitrofluorobenceno y 3,05 ml (2,64 g; 26,6 mmol) de ciclohexilamina se calentaron en tubo reforzado, cerrado a la llama, a 60 °C durante 41 horas. La mezcla se trató como sigue: se decantó la amina remanente inmisible con el producto cristalino naranja y el jarabe naranja en el fondo del tubo; se disgregó el contenido con 2 ml de metanol y se

trasvasó la suspensión a la que se adicionaron las aguas de lavado; por enfriamiento en baño de hielo precipitó un producto cristalino naranja que recristalizado de metanol dio punto de fusión 107,5-108,5 °C; lit.<sup>281</sup> 105 °C.

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 60 MHz): δ: 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 3,50 (1 H señal ancha, -NH-<sup>1</sup>CH-); 6,54 (1 H t partido, hidrógeno de C4); 6,80 (1 H dd, hidrógeno de C6); 7,36 (1 H t partido, hidrógeno de C5); 8,0 (1 H señal ancha, desaparece por intercambio con D<sub>2</sub>O, -NH-); 8,10 (1 H dd, hidrógeno de C3).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 220 (M<sup>+</sup>, 57%); 203 (M<sup>+</sup> - OH, 9%); 185 (M<sup>+</sup> - (OH + H<sub>2</sub>O), 29,5%); 177 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>), 100%); 138 (M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, 14%); 134 (M<sup>+</sup> - (2 CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> + NO), 28%); 131 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> + NO<sub>2</sub>), 23%); 130 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> + NO<sub>2</sub>H), 25%); 106 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sup>+</sup>, 31%); 55 (CH<sub>2</sub>=CH-CH=NH<sup>+</sup>, 28%); 41 (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 17%).

#### N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilamina (8)

1,008 g (4,98 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno disuelto en 15 ml de etanol se dejó reaccionar con 4,28 ml (2,97 g; 50, 25 mmol) de isopropilamina durante 8 días a temperatura ambiente. Se observó la formación de abundantes cristales amarillos que se filtraron y lavaron con etanol frío. Se obtuvo 0,973 g de producto



(rendimiento 88%) que se recristalizó de una mezcla de acetona-etanol en relación 3:1 hasta punto de fusión constante 95-96 °C, lit.<sup>175</sup> 94-95 °C.

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (ClCD; 60 MHz): δ: 1,4 (6 H d, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,03 (1 H m, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,96 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,22 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,4 (1 H señal ancha, -NH-, desaparece por intercambio con D<sub>2</sub>O); 9,07 (1 H d, hidrógeno de C3).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 225 (M<sup>+</sup>, 28%); 210 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 100%); 208 (M<sup>+</sup> - OH, 4%); 207 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 8%); 164 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + NO<sub>2</sub>, 21%); 43 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 29%).

N-(2,4-dinitrofenil)-ciclohexilamina (9)

Se disolvió 1,016 g de 2,4-dinitroclorobenceno (5,01 mmol) en 15 ml de etanol frío; se agregó 6,07 ml (5,26 g; 53,06 mmol) de ciclohexilamina lentamente manteniendo el balón enfriado exteriormente y se calentó a reflujo durante dos horas en baño de agua. Al enfriar precipitó un sólido cristalino amarillo que se filtró y lavó repetidas veces con etanol frío. Se obtuvo 1,29 g del producto, (rendimiento 97%), que se recristalizó de etanol hasta punto de fusión constante 155-156 °C, lit.<sup>282</sup> 156 °C, lit.<sup>145</sup> 152,5-153,5 °C.

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60 MHz):  $\delta$ : 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 3,6 (1 H señal ancha, hidrógeno metínico del anillo ciclohexilo); 6,95 (1 H d, hidrógeno aromático de C6); 8,22 (1 H dd, hidrógeno aromático de C5); 8,6 (1 H señal ancha, desaparece por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$  - $\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ ); 9,09 (1 H d, hidrógeno aromático de C3).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 265 ( $\text{M}^+$ , 24%); 248 ( $\text{M}^+$  - OH, 9%); 235 ( $\text{M}^+$  - NO, 7%); 230 ( $\text{M}^+$  - (OH +  $\text{H}_2\text{O}$ ), 21%); 222 ( $\text{M}^+$  - ( $\text{CH}_3$  +  $\text{C}_2\text{H}_2$ ), 100%); 176 ( $\text{M}^+$  - ( $\text{CH}_3$  +  $\text{C}_2\text{H}_2$  +  $\text{NO}_2$ ), 26%); 130 ( $\text{M}^+$  - ( $\text{CH}_3$  +  $\text{C}_2\text{H}_2$  + 2  $\text{NO}_2$ ), 17%); 83 ( $^+\text{C}_6\text{H}_{11}$ , 14%); 55 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH}^+$ , 57%).

N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina (10)

Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de Brady y Cropper<sup>152</sup> con modificaciones. En un tubo de vidrio de paredes y fondo reforzado se pesó 5,0 g (24,7 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno y se adicionó 5,0 g (49,4 mmol) de diisopropilamina. Se cerró el tubo a la llama y la mezcla se calentó a 100 °C. Al cabo de 8 días de reacción se comprobó la ausencia de sustrato por ccd por lo que se trató la mezcla de reacción (masa pardo oscuro) del siguiente modo: previo enfriamiento se disgregó la masa con etanol a baño maría y se filtró, separándose un precipitado negro que se reflujo con la cantidad de acetona inferior a la necesaria para la disolución total; se enfrió y filtró el precipitado, que se recristalizó de acetona usando carbón activado hasta obtener punto de fusión constante 129-129,5 °C; lit.<sup>152</sup> 127 °C (etanol). Se

obtuvo 1,30 g (rendimiento 20%) de producto puro que fué identificado mediante espectrometría de masa y RMN  $^1\text{H}$ .

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60 MHz):  $\delta$ : 1,29 (6 H d, *gem*-dimetilo); 3,66 (1 H m,  $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ); 7,35 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,17 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,42 (1 H d, hidrógeno de C3).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 267 ( $\text{M}^+$ , 8%); 252 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 53%); 250 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_3\text{H}_6)$ , 100%); 164 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3 + \text{C}_3\text{H}_6 + \text{NO}_2$ , 16%), 134 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_3\text{H}_6 + \text{NO}_2 + \text{NO})$ , 17%); 118 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3 + \text{C}_3\text{H}_6 + 2 \text{NO}_2$ , 14%); 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ , 78%); 41 ( $\text{C}_3\text{H}_5^+$ , 39%).

N,N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilciclohexilamina (11)

Se calentó en un tubo de vidrio reforzado una mezcla de 4,0 g (19,7 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno y 7,3 ml (6,1 g; 43,2 mmol) de N-isopropilciclohexilamina a 100 °C durante 137 horas. La mezcla de reacción (masa negra) se disgregó con metanol caliente y se trató con carbón activado no observándose variaciones después del tratamiento, por análisis por cromatografía en capa delgada de silicagel. Por lo tanto, se destiló el solvente a presión reducida y se separó una parte del residuo sólido por cromatografía en columna de silicagel usando una mezcla de benceno-ciclohexano en relación 95:5 como solvente de elución. La fracción que se eluyó primero de la columna se identificó por su microanálisis elemental y espectros de RMN  $^1\text{H}$  y de masa como 11; el pro-

ducto se recristalizó de metanol hasta constancia de su punto de fusión 91,5-92 °C y no ha sido aún descrito en la literatura.

Microanálisis elemental: Calculado para  $C_{15}H_{21}N_3O_4$ ; C: 58,48; H: 7,14; N: 13,74;

Encontrado: C: 58,61; H: 7,24; N: 13,70.

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN  $^1H$  ( $Cl_3CD$ ; 60 MHz):  $\delta$ : 1,3 (6 H d, *gem*-dimetilo); 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 3,11 (1 H señal ancha,  $-NH-\overset{|}{\text{C}}H-$ ); 3,75 (1 H m,  $-\overset{|}{\text{C}}H(\text{CH}_3)_2$ ); 7,38 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,18 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,45 (1 H d, hidrógeno de C3).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 307 ( $M^+$ , 28%); 292 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 25%); 290 ( $M^+ - \text{NO}$ , 18%); 264 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_2)$ , 78%); 222 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_2 + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3)$ , 100%); 210 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_{10})$ , 74%); 164 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_{10} + \text{NO}_2)$ , 10%); 118 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_{10} + 2 \text{NO}_2)$ , 10%); 83 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}^+$ , 37%); 55 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}=\text{NH}$ , 94%); 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ , 84%).

N-(2,6-dinitrofenil)-isopropilamina (13)

En un balón de 50 ml se disolvió 1,00 g (4,94 mmol) de 2,6-dinitroclorobenceno en la menor cantidad de etanol (15 ml) calentando para favorecer la disolución. Se mantuvo enfriado el balón y se agregó 4,25 ml (2,95 g; 49,90 mmol) de isopropilamina gota a gota. Se calentó a reflujo durante 2 horas para completar

la reacción. Por enfriamiento a  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una noche precipitó el producto deseado (agujas amarillas) (0,71 g, rendimiento 63,6%) que fue recristalizado de metanol hasta constancia de su punto de fusión  $53,5\text{-}54\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; lit.<sup>250</sup>  $54\text{-}55\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60 MHz):  $\delta$ : 1,22 (6 H d, *gem*-dimetilo); 3,52 (1 H septuplete doble,  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 6,83 (1 H t, hidrógeno de C4); 8,15 (1 H señal ancha,  $-\text{NH}-$ ); 8,18 (2 H d, hidrógenos de C3 y C5).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 225 ( $\text{M}^+$ , 72%); 210 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 100%); 208 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ , 68%); 207 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 26%); 164 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{NO})$ , 18%); 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ , 16%).

Microanálisis elemental: Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ , C: 48,00; H: 4,92; N: 18,66.

Encontrado: C: 49,08; H: 5,23; N: 19,32.

N-(2,6-dinitrofenil)-ciclohexilamina (14)

En un balón de 50 ml se disolvió 0,50 g (2,69 mmol) de 2,6-dinitrofluorobenceno en la menor cantidad de etanol frío y se agregó lentamente 3,25 ml (2,80 g, 28,2 mmol) de ciclohexilamina manteniendo el balón enfriado externamente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción fue fuertemente exotérmica. Al cabo de unos minutos y por agitación precipitó un sólido amarillo cristalino. Con el objeto de completar la reacción, se calentó a reflujo la mezcla de reacción

durante dos horas. Por enfriamiento se obtuvo 0,222 g del producto deseado. Una segunda cosecha dio 0,306 g.; rendimiento total 74%; la sustancia se recrystalizó con metanol hasta constancia de su punto de fusión 77,5-78 °C; lit.<sup>145</sup> 78,5 °C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 60 MHz): δ: 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilamina); 3,2 (1 H señal ancha, -NH- $\overset{|}{\text{C}}\text{H}$ -); 6,85 (1 H t, hidrógeno aromático de C4); 8,14 (2 H d, hidrógenos aromáticos de C3 y C5); 8,2 (1 H señal ancha, -NH-, desaparece por intercambio con D<sub>2</sub>O).

EM m/e (ión; ab. rel. %): 265 (M<sup>+</sup>, 46%); 248 (M<sup>+</sup> - OH, 100%); 235 (M<sup>+</sup> - NO, 12%); 230 (M<sup>+</sup> - (H<sub>2</sub>O + OH), 22%); 222 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 82%); 83 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>, 20%); 81 (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>, 27%) 55 (CH<sub>2</sub>=CH-CH= $\overset{+}{\text{N}}\text{H}$ , 90%).

Microanálisis elemental: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, C: 54,33; H: 5,70; N: 15,84

Encontrado: C: 54,20; H: 5,90; N: 16,00.

N-(2,6-dinitrofenil)-diisopropilamina (15)

Usando un procedimiento similar al descrito por Brady y Cropper<sup>152</sup> para la preparación de 2,4-DNFDIPA, se pesó 5,0 g (24,7 mmol) de 2,6-dinitroclorobenceno en un tubo de paredes y fondo reforzado y se adicionó 5,0 g (49,4 mmol) de diisopropilamina; se cerró el tubo a la llama y se calentó a 100 °C durante 13

días. La mezcla de reacción (denso jarabe pardo naranja con partículas en suspensión) se disgregó con etanol caliente y se filtró. El filtrado se destiló a presión reducida para eliminar el solvente y la mayor cantidad posible de DIPA remanente y el residuo se separó por columna cromatográfica de silicagel usando como solvente de desarrollo una mezcla en relación 95:5 de benceno y ciclohexano. El primer producto eluido resultó ser 15; se purificó mediante separaciones sucesivas en placa preparativa (silicagel; benceno-ciclohexano 95:5) obteniéndose unos 100 mg de producto puro de punto de fusión 46,5 - 47,5 °C que fue identificado por su microanálisis elemental y espectros de RMN <sup>1</sup>H de masa.

Microanálisis elemental: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; C: 53,93; H: 6,37; N: 15,73;

Encontrado: C: 54,08; H: 6,47; N: 15,50.

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 60 MHz): δ: 1,03 (6 H d, *gem*-dimetilo); 3,56 (1 H m, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); los hidrógenos aromáticos dan lugar a un sistema A<sub>2</sub>B que presenta siete líneas, en lugar de ocho, ya que las líneas 5 y 6 no pueden resolverse, a 437, 443, 446, 452, 462, 468 y 471 Hz con intensidades relativas: 1; 1; 1,3; 1,6; 5; 1,3 y 1 respectivamente. La resolución del mismo, <sup>283</sup> conduce a δ: 7,43 (hidrógeno de C4) y 7,75 (hidrógenos de C3 y C5) con una constante de acoplamiento de 8 Hz y J/Δν= 0,43.

EM m/e (ion; ab. rel. %): 267 ( $M^+$ , 3%); 252 ( $M^+ - CH_3$ , 8%); 250 ( $M^+ - (CH_3 + C_3H_6)$ , 5%); 43 ( $C_3H_7^+$ , 100%); 41 ( $C_3H_5^+$ , 74%).

N,N-(2,6-dinitrofenil)-isopropilciclohexilamina (16)

3,99 g (19,7 mmol) de 2,6-dinitroclorobenceno disueltos en 110 ml de etanol, se trataron con 36,4 ml (215 mmol) de IPCHA. La mezcla se calentó a 100°C durante 92 horas en tubo de paredes y fondo reforzados cerrado a la llama. Previo enfriamiento de la mezcla de reacción, se eliminó la amina remanente por tratamiento con ácido clorhídrico diluido y repetidos agregados de éter etílico, filtrando luego el clorhidrato precipitado. Los extractos orgánicos se secaron sobre  $SO_4Na_2$  anhidro y luego de eliminar el solvente por destilación a presión reducida, se separó la mezcla en columna de silicagel usando una mezcla de benceno-ciclohexano en relación 9:1 como solvente de elución. El producto deseado 16 se separó en la primera fracción eluida y fue purificado mediante sucesivas placas preparativas (silicagel; benceno-ciclohexano 9:1). Se obtuvo 43 mg de 16 puro de punto de fusión : 64,5-66°C. Su estructura fue confirmada en base a las características espectroscópicas y al microanálisis elemental, ya que no aparece descrito en la literatura.

Microanálisis elemental: Calculado para  $C_{15}H_{21}N_3O_4$ ; C: 58,62;

H: 6,89; N: 13,67.

Encontrado: C: 58,48; H: 7,14; N: 13,74.

El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

RMN  $^1H$  ( $Cl_3CD$ ; 60 MHz):  $\delta$ : 1,06 (6 H d, *gem*-dimetilo); 1,6 (10 H m ancho, metilenos del resto de ciclohexilo); 3,03 (1 H señal



ancha,  $-\text{NH}-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-$ ); 3,55 (1 H m,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); los hidrógenos aromáticos dan lugar a un sistema  $A_2B$  que presenta siete líneas, en lugar de ocho, ya que las líneas 5 y 6 no pueden resolverse, a 428, 434, 437, 443, 452, 459 y 461 Hz, con intensidades relativas: 1,5; 1; 1,5; 2,2; 8; 1,6 y 1,4 respectivamente. La resolución del mismo,<sup>283</sup> conduce a valores de  $\delta$ : 7,2 (hidrógeno de C4) y 7,6 (hidrógenos de C3 y C5) con una constante de acoplamiento de 8 Hz y  $J/\Delta\nu = 0,43$ .

EM m/e (ion; ab. rel. %): 307 ( $M^+$ , 37%); 292 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 16%); 290 ( $M^+ - \text{OH}$ , 11%); 264 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_2)$ , 68%); 222 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_2 + \text{C}_3\text{H}_6)$ , 100%); 210 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_{10})$ , 58%); 164 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_{10} + \text{NO}_2)$ , 11%); 118 ( $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_{10} + 2 \text{NO}_2)$ , 16%); 83 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}^+$ , 20%).

#### N-(2,4-dinitrofenil)-*n*-propilamina (17)

Se disuelven 0,200 g (1 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno en 5 ml de metanol anhidro y se adicionan 1,6 ml (19 mmoles) de *n*-propilamina. Se obtuvo a temperatura ambiente un precipitado amarillo que recristalizado de metanol dio punto de fusión, 98-99°C; lit.<sup>284</sup> 95°C.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60 MHz):  $\delta$ : 1,10 (3 H t,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\overset{1}{\text{C}}\text{H}_3$ ); 1,78 (2 H m,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{1}{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ); 3,38 (2 H m,  $-\text{NH}-\overset{1}{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 6,95 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,30 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,55 (1 H señal ancha, desaparece por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{NH}-n\text{-Pr}$ );

9,10 (1 H d, hidrógeno de C3).

EM m/e (ion; ab. rel. %): 225 ( $M^+$ , 9%); 196 ( $M^+ - CH_2-CH_3$ , 100%);  
 150 ( $M^+ - (C_2H_5 + NO_2)$ , 11%); 104 ( $M^+ - (C_2H_5 + 2 NO_2)$ , 22%);  
 41 ( $C_3H_5^+$ , 12%).

N-(2,6-dinitrofenil)-n-propilamina (18)

Se utilizó la misma técnica empleada en la síntesis de 17. El punto de fusión del producto recristalizado de metanol es 81-82°C; lit. <sup>285</sup> 81-82°C.

La sustancia presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 60 MHz): δ: 0,99 (3 H t, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,7 (2 H m, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,94 (2 H m, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 7,68 (1 H t, hidrógeno de C4); 8,09 (2 H d, hidrógenos de C3 y C5); 8,24 (1 H señal ancha, -HN-n-Pr).

EM m/e (ion, ab. rel. %): 225 ( $M^+$ , 41%); 196 ( $M^+ - C_2H_5$ , 100%);  
 180 ( $M^+ - (C_2H_5 + O)$ , 27%); 151 ( $M^+ - (HN-C_3H_7 + O)$ , 20%);  
 149 ( $M^+ - (NO_2 + NO)$ , 11%); 57 ( $NH=CH-CH_2-CH_3^+$ , 32%); 41 ( $C_3H_5^+$ , 18%).

N-(2,4-dinitrofenil)-metilamina (19)

Se disuelven 0,20 g (1 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno el 5 ml de etanol frío y se agrega gota a gota una solución acuosa de metilamina (exceso) manteniendo el balón enfriado exteriormente. Precipita inmediatamente un sólido amarillo que recristalizado de

metanol dio punto de fusión 177-178°C; lit.<sup>286</sup> 178°C. La preparación fue cuantitativa.

Ver las fragmentaciones principales de su EM en la *Tabla 32*.

N-(2,4-dinitrofenil)-etilamina (20)

Sintetizada utilizando una técnica similar a la empleada en la obtención de 19. El producto se obtuvo con rendimiento cuantitativo y recristalizado de metanol dio punto de fusión 113-114°C; lit.<sup>286</sup> 113-114°C.

La *Tabla 32* muestra los fragmentos principales del EM de 20.

N-(2,4-dinitrofenil)-*t*-butilamina (27)

En una ampolla de vidrio de 10 ml se disolvió 1,23 g (6,1 mmol) de 2,4-dinitroclorobenceno en 4 ml de acetona; se adicionó 1,2 ml (12,1 mmol) de *t*-butilamina y la ampolla se cerró a la llama. La solución se calentó durante dos horas a 80°C y se volcó sobre 20 ml de una mezcla de agua-hielo; se obtuvo un sólido (rendimiento cuantitativo) que se recristalizó de etanol hasta punto de fusión constante, 118-119°C; lit.<sup>152</sup> 119°C.

Los fragmentos principales de su EM se muestran en la *Tabla 32*.

N-(2,4-dinitrofenil)-dietilamina (28)

Se obtuvo por reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno (0,186 g; 1 mmol) disuelto en la menor cantidad de metanol, y dietilamina, (p. eb.: 55°C; 1,5 ml; 14,5 mmol) agregada gota a gota, manteniendo el balón enfriado exteriormente. Precipitó inmediatamente un sólido que fue recristalizado de metanol anhidro hasta punto de fusión constante, 79-80°C; lit.<sup>287</sup> 80°C.

En la *Tabla 33* se dan las rupturas principales de su EM.

N-(2,4-dinitrofenil)-di-n-propilamina (29)

Se utilizó el mismo método de obtención que el empleado para 28, (2,4-DNFB: 0,186 g; 1 mmol; di-n-propilamina, p. eb.: 109°C; 1,5 ml; 10,9 mmol). El producto obtenido y recristalizado de metanol tiene punto de fusión: 40-41°C; lit.<sup>288</sup> 41°C.

Los fragmentos principales de su EM se dan en la *Tabla 33*.

N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilmetilamina (30); N-(2,4-dinitrofenil)-etilisopropilamina (31); N-(2,4-dinitrofenil)-metil-n-propilamina (32) y N-(2,4-dinitrofenil)-etil-n-propilamina (33)

Se obtuvieron por nitración de las N,N-dialquilanilinas correspondientes.

Síntesis de N,N-(metil, isopropil)-anilina, N,N-(etil, isopropil)-anilina, N,N-(metil, n-propil)-anilina y N,N-(etil, n-propil)-anilina.

Todas las N,N-dialquilanilinas se sintetizaron por reacción ya sea de N-metilanilina (p. eb.: 194,5°C) o de N-etilanilina (p.

eb.: 202°C) con el bromuro de alquilo adecuado en tubo de paredes y fondo reforzado, cerrado a la llama, a 80°C durante 48 horas. Se describe a modo de ejemplo la preparación de N,N-(metil,*n*-propil)-anilina.

Se calentó en tubo de paredes y fondo reforzado 10 ml de N-metilanilina (9,86 g; 0,092 mol) y 8,36 ml de bromuro de *n*-propilo (11,32 g; 0,92 mol) durante 48 horas, a 80 °C. Al retirar el tubo del baño se observó abundante precipitado. Una vez abierto el tubo se agregó una solución sobresaturada de NaOH disgregando el sólido con varilla. La N,N-dialquilanilina liberada se separa como un aceite que sobrenada y que fue cuidadosamente separado de la solución con pipeta Pasteur. El producto se secó sobre NaOH en lentejas, se guardó al abrigo de la luz y se usó sin previa purificación en la nitración posterior. Se obtuvo un rendimiento aproximado de 90 % en todos los casos.

#### Nitración de las N,N-dialquilanilinas obtenidas

Se llevó a cabola nitración siguiendo el procedimiento descrito por Ingold y col.<sup>289</sup> la N,N-dialquilanilina cruda obtenida en la preparación arriba mencionada se dejó reaccionar con ácido nítrico manteniendo una relación molar 1 a 1,4, en ácido acético a temperatura ambiente durante 48 hs.. A modo de ejemplo se describe la nitración de N,N-(metil,*n*-propil)-anilina y el tratamiento posterior para la separación y purificación del derivado 2,4-dinitrado.

La anilina terciaria (2,5 g; 16,8 mmol) fue nitrada con ácido nítrico (90,43 g/100 ml), (1,64 ml; 1,48 g; 23,5 mmol) en 25 g de ácido acético a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se llevó a neutralidad con hidróxido de amonio

y se extrajo repetidas veces con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Mg}$  anhidro, filtró y concentró a presión reducida. La mezcla de productos obtenida se separó por placa preparativa (tolueno-ciclohexano, 9:1). Se cortaron cinco fracciones que fueron eluidas con una mezcla de tolueno-acetato de etilo y nuevamente purificadas por cromatografía en placa preparativa. Los productos mayoritarios así purificados fueron identificados mediante espectrometría de masa y RMN  $^1\text{H}$ . Se obtuvo la siguiente relación de productos: *p*-nitro, 34%; *o*-nitro, 23 % y 2,4-dinitro derivado, 14 %.

La N-(2,4-dinitrofenil)-metil-*n*-propilamina obtenida fue recristalizada de metanol y dio punto de fusión, 71-71°C, lit.<sup>175</sup> 71-72°C.

La N-(2,4-dinitrofenil)-etil-*n*-propilamina (33) preparada y purificada siguiendo el procedimiento descrito para 32, dio punto de fusión, 54-55°C, lit.<sup>175</sup> 54-55°C.

El compuesto N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilmetilamina (30) no pudo ser separado eficientemente de los derivados *o*- y *p*-nitrosustituidos, de modo que se lo identificó por su EM en el análisis por cgl/EM.

La N-(2,4-dinitrofenil)-etilisopropilamina (31) se obtuvo como un aceite rojo después de varias purificaciones por placa preparativa, que no cristalizó por tratamiento con metanol ni estacionamiento en desecador al vacío.

Los productos sintetizados presentan los siguientes espectros de RMN  $^1\text{H}$ :

31: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60 MHz):  $\delta$  : 1,12 (3 H t,  $i\text{-Pr}-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 1,27 (6 H d, *gem*-dimetilo); 3,30 (2 H c,  $i\text{-Pr}-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,65 (1 H m,  $(\text{CH}_3)\text{CH}-\overset{|}{\text{N}}-\text{Et}$ ); 7,03 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,08 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,48 (1 H d, hidrógeno de C3).

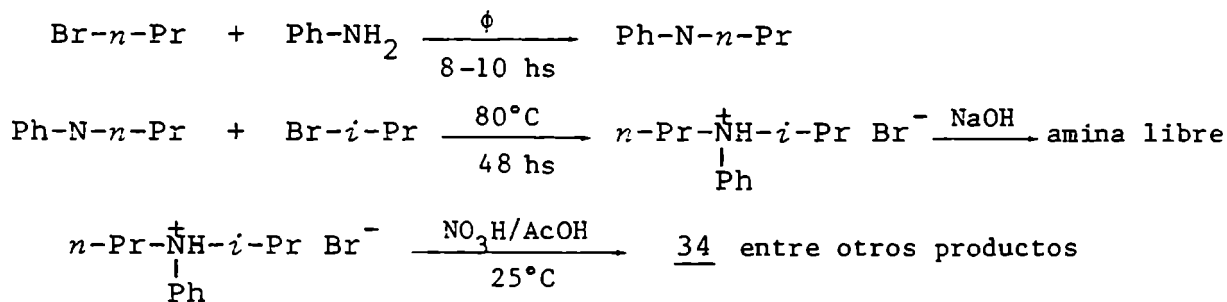
32: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 100 MHz):  $\delta$  : 1,0 (3 H t,  $\text{Me}-\overset{|}{\text{N}}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ ); 1,77 (2 H m,  $\text{Me}-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 2,93 (3 H s,  $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{N}}-n\text{-Pr}$ ); 3,36 (2 H t,  $\text{Me}-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 6,98 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,08 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,58 (1 H d, hidrógeno de C3).

33: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 100 MHz):  $\delta$  : 1,03 (3 H t,  $\text{Et}-\overset{|}{\text{N}}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ ); 1,10 (3 H t,  $n\text{-Pr}-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 1,75 (2 H m,  $\text{Et}-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 3,30 (4 H m, señales superpuestas de  $-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  y  $-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 7,02 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,05 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,50 (1 H d, hidrógeno de C3).

En la *Tabla 33* se dan los fragmentos principales de sus EM.

N-(2,4-dinitrofenil)-isopropil-n-propilamina (34)

Se preparó mediante el siguiente esquema sintético:



### Síntesis de N-*n*-propil-anilina

23 ml de anilina (23,5 g; 0,25 mol) y 9 ml de bromuro de *n*-propilo (12,2 g; 0,10 mol) se calentaron a 80°C durante una noche en tubo de paredes y fondo reforzado, cerrado a la llama. La MR se trató del siguiente modo: se descartó el líquido sobrenadante y el sólido formado (bromhidrato) se disgregó con solución concentrada de NaOH. Se decantó la capa orgánica sobre una solución acuosa de  $\text{Cl}_2\text{Zn}$  (20 g/20 ml) observándose la formación de abundante precipitado blanco. El sólido se secó entre papeles de filtro y se extrajo con 200 ml de hexano en un Soxhlet. El extracto etéreo se secó sobre  $\text{SO}_4\text{Mg}$  anhidro; una vez eliminado el solvente por destilación a presión reducida se destiló la amina obtenida, recogiénose la fracción de punto de ebullición 86-87°C/5 mm Hg. Se obtuvieron 23,3 g de producto puro, (rendimiento: 91%).

### Preparación de N,N-(isopropil, *n*-propil)-anilina

Una mezcla de 5 ml (4,74 g; 35,1 mmol) de N-*n*-propil-anilina y 3,5 ml (4,73 g; 38,5 mmol) de bromuro de isopropilo, se calentó en tubo cerrado a 80°C durante 8 días. Se adicionó igual volumen de agua y se extrajo repetidas veces con  $\text{Cl}_3\text{CH}$ . El análisis por cgl de la fase orgánica reveló una relación 5:2 de amina secundaria a amina terciaria. La capa acuosa se alcalinizó con NaOH en lentejas, con el objeto de liberar la amina terciaria, se extrajo con  $\text{Cl}_3\text{CH}$  repetidas veces. El extracto orgánico se secó y luego de eliminar el solvente a presión reducida se obtuvieron 500 mg de la amina terciaria, (98% de pureza por cgl).



Nitración de N,N-(isopropil, n-propil)-anilina

La anilina terciaria se nitró con ácido nítrico en ácido acético siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 32. La separación de los productos nitrados obtenidos ha sido igualmente detallada en la purificación de 32.

Sucesivas separaciones en placa preparativa, permitieron obtener 44 mg de 34 de punto de fusión 67-69°C. La estructura de 34 fue confirmada en base a sus espectros de masa y de RMN  $^1\text{H}$ , ya que no aparece descrito en la literatura.

El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 100 MHz):  $\delta$ : 0,91 (3 H t,  $i\text{-Pr-N}^{\text{I}}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_3$ ); 1,24 (6 H d, *gem*-dimetilo); 1,51 (2 H m,  $i\text{-Pr-N}^{\text{I}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3,20 (2H t,  $i\text{-Pr-N}^{\text{I}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3,62 (1 H m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$ ); 7,05 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,15 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,56 (1 H d, hidrógeno de C3).

EM m/e (ion, ab. rel.%): 267 ( $\text{M}^+$ , 8,5%); 252 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 50%); 250 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ , 10%); 238 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ , 33%); 210 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_3\text{H}_6)$ , 18%); 196 ( $\text{M}^+ - (\text{C}_2\text{H}_5 + \text{C}_3\text{H}_6)$ , 100%); 164 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_3\text{H}_6 + \text{NO}_2)$ , 8%); 150 ( $\text{M}^+ - (\text{C}_2\text{H}_5 + \text{C}_3\text{H}_6 + \text{NO}_2)$ , 8%); 118 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_3\text{H}_6 + 2 \text{NO}_2)$ , 10%); 104 ( $\text{M}^+ - (\text{C}_2\text{H}_5 + \text{C}_3\text{H}_6 + 2 \text{NO}_2)$ , 10%); 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ , 97%); 41 ( $\text{C}_3\text{H}_5^+$ , 46 %).

N-(2,4-dinitrofenil)-diciclohexilamina (35)

Se disolvió 0,284 g (1,52 mmol) de 2,4-DNFB en 8 ml de DMSO. Se mantuvo el balón enfriado exteriormente y se adicionó 3 ml (2,73 g; 15,1 mmol) de DICHA. Luego de 24 horas de reacción a temperatura ambiente, se agregó igual volumen de agua y se extrajo repetidas veces con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y eliminó el solvente por destilación a presión reducida. La mezcla de productos se separó en placa preparativa de silicagel (tolueno-ciclohexano, 9:1). El producto de mayor  $R_f$  resultó ser 35 y fue identificado por sus espectros de masa y de RMN  $^1\text{H}$ . Su punto de fusión es 98-99°C.

Se obtuvieron 170 mg de 35 puro, (rendimiento 30%).

El compuesto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 100 MHz):  $\delta$ : 1,3 (20 H m ancho, metilenos del anillo ciclohexilo); 3,15 (2 H señal ancha, hidrógeno metínico del anillo ciclohexilo); 7,43 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,13 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,34 (1 H d, hidrógeno de C3).

EM m/e (ion, ab. rel. %): 347 ( $\text{M}^+$ , 5%); 330 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ , 3%); 304 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_2)$ , 9%); 222 ( $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_2 + \text{C}_6\text{H}_{10})$ , 34%); 83 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}^+$ , 46%); 55 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH}^+$ , 100%), 41 ( $\text{C}_3\text{H}_5^+$ , 52%).

### Preparación de halogenuros de alquilo

Cloruro de ciclohexilo (p. eb.: 142°C; lit.<sup>277c</sup> 141,5-142°C) bromuro de ciclohexilo (p. eb.: 163°C; lit.<sup>277d</sup> 163-165°C) y bromuro de isopropilo (p. eb.: 58°C; lit.<sup>277d</sup> 59°C), fueron sintetizados por métodos standard.<sup>277</sup>

### 1,2-Dibromopropano

En un balón de tres bocas se colocaron 15 ml (11,8 g; 0,20 mol) de isopropanol. En la boca central se conectó una ampolla compensada, por una de las bocas laterales se burbujeó nitrógeno durante la preparación y en la boca restante se conectó una alargadera de destilación modificada de modo que pescara en 100 ml de solución de Br<sub>2</sub> en Cl<sub>4</sub>C (0,7 g Br<sub>2</sub>).

Manteniendo el balón calentado en baño de glicerina a 70°C, se comenzó el agregado de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> gota a gota; al cabo de 4 horas se suspendió el calentamiento. La solución de Br<sub>2</sub>/Cl<sub>4</sub>C se lavó con solución de tiosulfato (10%) repetidas veces y luego con agua. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el Cl<sub>4</sub>C a presión reducida; el líquido amarillo claro obtenido se mantuvo en desecador y resultó puro en el análisis por cgl. Fue identificado por su espectro de RMN <sup>1</sup>H.

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>4</sub>C; 60 MHz): δ: 1,83 (3 H d, -CH<sub>3</sub>); 3,60 (2 H dd, señales superpuestas de CH<sub>2</sub>Br-CHBr-); 4,10 (1 H m, -CH-Br).

## Síntesis de iminas

### N-isopropiliden-isopropilamina

Se preparó de acuerdo al método de Norton y col.<sup>186</sup>. A una mezcla de 87 g (1,5 mol) de acetona y 88,5 g (1,5 mol) de isopropilamina, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%; 13 mmol de ClH). La mezcla de reacción se mantuvo tapada a temperatura ambiente durante una noche; se agregó NaOH sólido y se agitó ocasionalmente, se observó enturbiamiento de la solución y al cabo de 24 hs. la solución límpida se filtró por papel plegado, recogiénose el filtrado en un balón de destilación. La destilación se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno en un aparato equipado con columna de banda rotante ("spinning band"). Se separó una fracción de p. eb. 34°C, otra a 55°C y por último una fracción de p. eb. 90-93°C que fue redestilada en idénticas condiciones, recogiénose una fracción de punto de ebullición, 93,5°C con un 97 % de pureza por cgl. El rendimiento de la síntesis es de 90%.

La sustancia presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 100 MHz): δ: 1,06 (6 H d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-); 1,80 (1 H s, CH<sub>3</sub>-C=N *anti* al *i*-Pr); 1,94 (3 H s, CH<sub>3</sub>-C=N *syn* al *i*-Pr); 3,54 (1 H m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-).

EM m/e (ion, ab. rel. %): 99 (M<sup>+</sup>, 15%); 98 (M<sup>+</sup>-1, 5%); 84 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 99%); 42 (CH<sub>3</sub>-C≡NH<sup>+</sup>, 100%).

N-ciclohexiliden-ciclohexilamina

Se utilizó un método de preparación análogo al descrito para la N-*isopropiliden-isopropilamina*. La fracción separada de punto de ebullición, 165°C/35 mm Hg, lit.<sup>290</sup> 157°C/30 mm Hg., fue identificada en base a su espectro de masa.

EM m/e (ion; ab. rel. %): 179 ( $M^+$ , 48%); 178 ( $M^+ - H$ , 10%); 164 ( $M^+ - CH_3$ , 15%); 136 ( $M^+ - (CH_3 + C_2H_4)$ , 53%); 98 ( $C_6H_{10}NH_2$ , 100%); 55 ( $CH_2=CH-CH=NH_2^+$ , 55%).

N-isopropiliden-ciclohexilamina

Fue preparada por el método de Norton y col.<sup>186</sup>, ya descrito en la síntesis de N-*isopropiliden-isopropilamina*. El compuesto fue purificado por destilación a presión atm.. Se recogió una fracción de punto de ebullición, 180-181°C, lit.<sup>186</sup>, 180,6°C.

La sustancia presenta el siguiente EM:

EM m/e (ion, ab. rel. %): 139 ( $M^+$ , 36%); 138 ( $M^+ - H$ , 10%); 124 ( $M^+ - CH_3$ , 89%); 96 ( $M^+ - (CH_3 + C_2H_4)$ , 88%); 55 ( $C_3H_6N^+$ , 100%); 42 ( $M^+ - (CH_3 + C_6H_{10})$ , 60%).

Preparación de triisopropilamina

A 20 ml de una solución de *n*-butil-litio en *n*-hexano (30 mmol) se le adicionaron 4,96 g (35 mmol) de DIPA anhidra, manteniendo el balón herméticamente cerrado, en baño de agua-hielo y con agitación constante. A través del tapón de goma reversible se inyectaron 2,8 ml (30 mmol) de bromuro de *isopropilo* y se mantuvo la MR a temperatura ambiente durante 24 hs. Se observó abundante

precipitado blanco (BrLi), se procedió entonces a calentar la mezcla de reacción 4 horas a 50°C. Se agregó igual volumen de agua y se extrajo repetidas veces con éter etílico. La fase etérea fue extraída con solución de ClH 25%. El extracto ácido se llevó a neutralidad con solución de hidróxido de sodio y se extrajo repetidas veces con éter. Se secó la fase orgánica sobre SO<sub>4</sub>Mg anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. Dado que el objeto de la síntesis era poseer una muestra de triisopropilamina para disponer de su EM, se corroboró por RMN <sup>1</sup>H que la mezcla de productos obtenidos en la preparación descrita contenía el producto deseado en una relación 2 TIPA: 1 DIPA. Se analizó la mezcla obtenida por cgl-EM.

El EM de la triisopropilamina es el siguiente:

EM m/e (ion, ab. rel. %): 143 (M<sup>+</sup>, 16%); 128 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 53%); 86 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub> + C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>), 43%); 44 (CH<sub>3</sub>-CH=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100%); 43 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 19%); 42 (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>, 29%); 41 (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>, 14%).

### 2,4-Dinitrofenetol

Fue preparado siguiendo técnicas standad.<sup>159</sup> El producto recristalizado de etanol absoluto tiene punto de fusión, 86-87°C; lit.<sup>157</sup>, 86-87°C.

El compuesto presenta las siguientes características espectroscópicas:

RMN <sup>1</sup>H (Cl<sub>3</sub>CD; 60 MHz): δ: 1,53 (3 H t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-); 4,36 (2 H c, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-); 7,26 (1 H d, hidrógeno de C6); 8,45 (1 H dd, hidrógeno de C5); 8,72 (1 H d, hidrógeno de C3).

DETERMINACIONES CINÉTICAS

Las determinaciones cinéticas de todas las reacciones de SNA usando aminas primarias como nucleófilos, se llevaron a cabo siguiendo la aparición del producto de sustitución espectrofotométricamente. Esto fue posible ya que todos éstos cumplen con la ley de Beer a la longitud de onda de máxima absorción, en donde los sustratos no interfieren con la medida.

En todos los casos las reacciones se siguieron en condiciones de pseudo primer orden para la amina, para lo cual se utilizaron relaciones [amina] / [sustrato] superiores a 20. La constante de velocidad correspondiente  $k_{\psi}$  se determinó de acuerdo con la ecuación 35:

$$\ln (A_{\infty} - A_t) = \ln A_{\infty} - k_{\psi} t \quad (35)$$

En ésta  $A_{\infty}$  y  $A_t$  corresponden a la absorbancia a tiempo infinito, medida después de transcurridas diez vidas medias, y al tiempo  $t$ , respectivamente. El valor de  $k_{\psi}$  se obtuvo por cuadrados mínimos. A partir del valor calculado de la constante de velocidad de pseudo primer orden se calculó la constante de segundo orden  $k_A$ , dividiendo por la molaridad de la amina. Concluida la determinación, se verificó que el valor de  $A_{\infty}$  experimental coincidiera, dentro de los errores de medición, con el calculado a partir de la concentración inicial de sustrato y el  $\epsilon$  del producto correspondiente. Paralelamente se descartó la presencia de productos laterales en la mezcla de reacción a tiempo infinito por cgl y ccd.

La energía de activación,  $E_a$ , se calculó por cuadrados mí-

nimos como la pendiente de la correlación lineal  $\ln k_A$  vs.  $1/T$ , multiplicada por  $R$ . El valor de  $\Delta H^\ddagger$  se obtiene de la ecuación 36; para el cálculo de la entropía de activación,  $\Delta S^\ddagger$ , se utilizó la ecuación 37.

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (36)$$

$$\frac{\Delta S^\ddagger}{4,576} = \log k_A - 10,753 - \log T + \frac{E_a}{4,576 T} \quad (37)$$

Se emplearon dos técnicas distintas de acuerdo con la velocidad de la reacción estudiada: una para reacciones lentas, tales como las correspondientes a sustratos clorados en solventes apolares y otra para reacciones más rápidas, como lo son las de sustratos fluorados en solventes como el DMSO.

En el primer caso, se pesa exactamente en un matraz aforado (de 50 o 100 ml) la cantidad necesaria de sustrato, o bien se agrega el volumen adecuado de una "solución madre" del mismo, se agrega el solvente y se pesa nuevamente. El volumen de solvente empleado es ligeramente inferior al necesario para enrasar, teniendo en cuenta el volumen de "solución madre" de amina que se agrega en cada caso para completar la mezcla de reacción, y tiene la finalidad de evitar que la concentración de amina sea muy elevada durante la preparación. Seguidamente se agrega la cantidad aproximada de "solución madre" de amina, de concentración en peso conocida, para obtener la molaridad de amina deseada. El matraz se pesa nuevamente después de esta operación para conocer la masa agregada. Finalmente se enrasa con el solvente a 20 °C.



Con esta mezcla se cargan ampollas de vidrio (de 5 o 10 ml de capacidad) con alícuotas de 1 a 1,5 ml aproximadamente, que se cierran a la llama previa eliminación del aire con nitrógeno seco. Conjuntos de por lo menos 15 ampollas se colocan en baños termostáticos ajustados a las temperaturas elegidas para el estudio, de los que se extraen de a una a distintos tiempos para determinar  $A_t$ . Los valores de  $t$  se eligen de forma tal que se obtengan por lo menos diez pares de valores, aproximadamente equiespaciados, que abarquen hasta un 75% de avance de la reacción. El  $A_{\infty}$  se determina por medio de tres lecturas de sendas ampollas independientes. El tiempo de vida media, necesario para la lectura de  $A_{\infty}$ , se estima en base al valor calculado y a los datos cinéticos.

Las reacciones rápidas no permiten aplicar la técnica descrita, por lo que se hizo necesario poner a punto el siguiente procedimiento:

Se preparan "soluciones madre" de sustrato 100 veces más concentradas que los valores a utilizar para las mezclas de reacción. Estas se termostatan a la temperatura de trabajo a la que también se mantienen las cubetas de medida, dentro de la cámara del espectrofotómetro. Para este último se diseñó una tapa térmicamente aislada y que permite, a través de pequeñas aberturas, introducir los reactivos y medir la temperatura dentro de los recipientes de cuarzo colocados en el paso de luz del aparato. Se introduce en la cubeta 3 ml de solución de amina de la concentración estudiada, también mantenida a la temperatura de trabajo, y con ésta en el paso de luz se regula el cero de absorbancia. Se inyecta rápidamente 30  $\mu$ l de la solución de sustrato, mezclando con la misma aguja.

Una vez tapada la abertura se registra la absorbancia como función del tiempo con el graficador acoplado al instrumento. Cuando el tiempo de vida media es menor que 3 minutos, y consecuentemente  $A_{\infty}$  se alcanza en menos de media hora, este valor se registra directamente dentro de la corrida. En este caso se corroboró independientemente que la evaporación de los solventes o las amins fuera despreciable, no pudiendo detectarse por pesada mediante balanza analítica, diferencia alguna. Si la reacción es más lenta se conserva la mezcla, después de medir los  $A_t$  necesarios para el cálculo cinético, en una ampolla que se cierra a la llama y se guarda en un termostato a la temperatura de la experiencia para leer el  $A_{\infty}$  posteriormente.

Todas las constantes de velocidad que se informan son promedio de por lo menos dos determinaciones. La reproducibilidad de las medidas realizadas por el primer método es en todos los casos mejor que el 2%, y para las reacciones rápidas del orden del 5 %.

## ESPECTROS UV-VISIBLE DE REACTIVOS Y PRODUCTOS

Se determinaron los espectros UV-visible de los sustratos y los productos de reacción, en el rango 280-500 nm para los solventes benceno y tolueno, entre 215 y 500 nm para metanol y ciclohexano y a partir de 265 nm para DMSO, con el fin de seleccionar las longitudes de onda adecuadas para el seguimiento espectrofotométrico de las cinéticas. En los casos en los que fue necesario, se realizaron también en solución de etanol-HCl, 9:1 (v/v).

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

Los resultados de las determinaciones se resumen en la *Tabla 34*.

Tabla 34

PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS EN LA ZONA UV-VISIBLE DE REACTIVOS Y PRODUCTOS

Compuesto	solvente	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ ( $\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ )	Otras $\lambda$ ( $\epsilon$ )
2,4-DNFCHA	MeOH	350	(16.800)	348 (16.800) 383 (7.650)
	Bz	349	(16.500)	347 (16.500) 381 (6.300)
2,4-DNFIPA	MeOH	348	(16.000)	350 (16.000) 380 (7.680) 383 (7.150)
	Bz	347	(15.600)	349 (15.500) 379 (5.750) 381 (5.530)
	CH	330	(18.400)	348 (11.900)
	DMSO	362	(16.000)	
2,4-DNFDIPA	MeOH	380	(10.000)	348 (5.800)
	Bz	379	(9.700)	
	Tol	376	(9.000)	
2,4-DNFIPCHA	MeOH	383	(9.370)	350 (5.350) 348 (5.000)
	Bz	381	(8.200)	349 (4.750) 347 (4.450)
2,6-DNFCHA	MeOH	422	(5.200)	
	Bz	428	(5.450)	
2,6-DNFIPA	MeOH	420	(5.270)	
	Bz	426	(5.470)	332 (1.180)
2,6-DNFDIPA	Bz	332	(936)	
2,4-DNFenol	sol.ác.	296	(9.090)	410 (0)
2,4-DNFDIPA	sol.ác.	390	(9.700)	410 (7.950)
2,4-DNFIPA	sol.ác.	353	(16.200)	410 (6.070)
2,4-DNFB	CH <sup>a</sup>	225	(18.300)	
2,6-DNFB	MeOH <sup>a</sup>	231	(14.700)	292,5 (2.340)
2,4-DNCB	MeOH <sup>a</sup>	206	(14.000)	238 (11.300)
2,6-DNCB	MeOH <sup>a</sup>	208	(17.100)	289 (1.350)

<sup>a</sup> Colección Sadtler

Determinación cuantitativa de los productos de reacción de SNA  
por cromatografía gas-líquido

Tal como se ha presentado en el Capítulo III, las reacciones de dinitrohalobencenos con aminas secundarias voluminosas, conducen a la formación de varios productos de sustitución. En la Tabla de propiedades espectroscópicas, pág. 237, se dan los valores de  $\epsilon$  de cada producto de sustitución en la  $\lambda_{\text{máx}}$  de los demás productos formados en la misma reacción, y se hace evidente que aún siguiendo la reacción a varias longitudes de onda, la exactitud de los resultados obtenidos utilizando un sistema de ecuaciones adecuado, sería muy dudosa.

Si bien el método de seguimiento de los productos formados, por cromatografía gas-líquido es muy laborioso, sólo así pudieron obtenerse resultados exactos, que sirvieron luego para compararlos con los obtenidos por el método de seguimiento espectrofotométrico, que fue utilizado una vez que se hubo comprobado que uno de los productos se obtenía en un 97% aproximadamente; ( ver páginas 106 y 107).

Procedimiento utilizado: Se preparó la solución de reacción mezclando cantidades adecuadas de "solución madre" de sustrato y de amina y llevando a volumen con el solvente, tal como se describe con detalle para las determinaciones cinéticas. Alícuotas de la mezcla de reacción de 4,00 ml se trasvasaron a ampollas de vidrio que se cerraron a la llama bajo corriente de nitrógeno y se termostataron. Paralelamente al seguimiento espectrofotométrico, se retiraron ampollas periódicamente en el momento del análisis,

se enfriaron exteriormente, y se agregó un volumen exacto (1,00 ml) de solución de standard interno en el solvente adecuado. La masa de solución agregada se corroboró por pesada; se trasvasó el contenido de la ampolla, previa homogeneización de la solución, a un balón y se redujo el volumen a 0,5 ml aproximadamente. Se inyectó 1  $\mu$ l de esta solución consiguiéndose de ese modo un dosaje correcto.

Condiciones de cgl:

Columna OV 17 3% sobre Chromosorb A - AW DMCS, malla 80-100, de 6 pies.

Temperatura inicial	150°C	temperatura inyección	250°C
tiempo 1	3 min	temperatura detector	300°C
veloc. aumento temp.	10°C/min	atenuación	8
temperatura final	260°C	sensibilidad de pend.	0,50
tiempo 2	30 min		

Con este programa los productos obtenidos en la reacción con DIPA muestran los siguientes tiempos de retención en minutos:

2,4-DNFDIPA: 7,94	2,6-DNFIPA : 6,69
2,4-DNFIPA : 9,07	2,6-DNFDIPA : 7,81
2,4-DNFPA : 9,95	2,6-DNFPA : 8,37
2,4-DNFCHA :13,01 (st. int.)	2,4-DNF-o-An:16,79 (st. int.)

Para el seguimiento de la reacción con IPCHA se utilizaron las mismas condiciones generales, y N-(2,4-dinitrofenil)-o-anisidina (2,4-DNF-o-An) como patrón interno.

2,4-DNFIPA : 9,31
2,4-DNFIPCHA: 11,76
2,4-DNFCHA : 13,05
2,4-DNF-o-An: 16,70

Se determinó la respuesta,  $k_i$  (ecuación 38), de sustratos y productos de reacción respecto del standard interno, y dado que

se conservó en todas las determinaciones aproximadamente la concentración de las sustancias a determinar, no se encontraron variaciones significativas de la "respuesta" de cada producto, que alterarían los resultados finales.

$$k_i = \frac{m_{\text{st.int.}} A_i}{m_i A_{\text{st.int.}}} \quad (38)$$

donde  $m_{\text{st.int.}}$  : masa del standard interno

$m_i$  : masa de compuesto  $i$

$A_i$  : área de compuesto  $i$

$A_{\text{st.int.}}$  : área de standard interno

En el caso de las reacciones de sustratos fluorados, surge el inconveniente de que la reacción de SNA con la amina compite con la solvólisis del sustrato que conduce a la formación de importantes cantidades del fenol correspondiente, que se encuentra como fenolato de la amina en gran exceso en la mezcla de reacción. Se intentó entonces, liberar el fenol y dosarlo por cgl, para lo cual se analizaron paralelamente dos alícuotas tratadas, una con el procedimiento habitual y la otra del siguiente modo: una vez adicionado el standard interno, se agrega la cantidad necesaria de "solución quenching" y la mezcla se lleva a sequedad por destilación a presión reducida, se toma el residuo con aproximadamente 0,5 ml de tolueno, de modo que el clorhidrato de la amina formado sea insoluble; la solución sobrenadante se inyecta en cgl. Se observó que la respuesta de los nitrofenoles formados no es reproducible, y por lo tanto se procedió a dosar la cantidad de fenol formado por el método espectrofotométrico que se describe para el análisis de los productos en la reacción de

2,4-dinitroclorobenceno con DIPA en DMSO, con las necesarias modificaciones y conociendo los espectros UV-visible de todos los productos involucrados en tolueno y en "solución ácida". El fenol dosado de este modo y los productos de sustitución dosados por cgl dan cuenta dentro del 5% de error esperado, de la totalidad del sustrato inicialmente presente.

Análisis por cromatografía gas-líquido de trazas de aminas secundarias contaminantes de la diisopropilamina.

La determinación cuantitativa de los productos de reacción que se ha descrito presupone que la separación de los picos en los cromatogramas es óptima y que además éstos no se encuentran superpuestos con otras señales debidas a productos de sustitución con aminas contaminantes de la diisopropilamina usado como reactivo en exceso durante las reacciones bajo estudio.

Por tal motivo resultó imprescindible aislar todos los productos obtenidos durante la reacción, identificarlos y corroborar sus identidades por coinyección con testigos obtenidos por caminos sintéticos independientes.

En la *figura 21* se muestra el cromatograma de una de las fracciones provenientes de las separaciones sucesivas por placa preparativa, cuyo análisis por cgl-EM sugirió las identidades de las sustancias, posteriormente corroboradas. La *figura 22* muestra el cromatograma obtenido (Pennwalt 223) para la cabeza de destilación de diisopropilamina en aparato de destilación fraccionada equipado con columna de banda rotante, efectuado en distintas condiciones de



las habituales en los análisis de pureza de DIPA y que permite detectar numerosos picos debidos a las aminas secundarias presentes como impurezas, además de otros productos provenientes de la reacción de degradación discutida.

La 2,4-dinitroanilina formada durante la reacción, según se ha discutido en la página 131, tiene idéntico tiempo de retención que el producto de sustitución principal, 2,4-DNFIPA, y pudo identificarse por cgl-EM en el análisis de una de las fracciones de menor  $R_f$  (N°10), en la separación por placa preparativa de la MR de 2,4-DNFB con DIPA en benceno en condiciones de síntesis, en la que se encontraba pura. Las fracciones separadas fueron doce, numeradas de modo que la de mayor  $R_f$  tiene N°1.

La detección de trazas de aminas alifáticas como N-2,4-dinitrofenil derivados es de importancia en química analítica, tal es el caso del dosaje de trazas de aminas alifáticas en orina en cantidades del orden de picogramos.<sup>291</sup>

#### Detección de *n*-propilamina

La *n*-propilamina originalmente presente en la DIPA comercial, reacciona más rápidamente que la IPA que se genera en el proceso degradativo de la DIPA y aún cuando se encuentra en cantidades de trazas (< 100 ppm), la cantidad de producto de sustitución aislada es significativa cuando se utiliza DIPA en gran exceso molar respecto del sustrato.

Su presencia pudo ser detectada por análisis directo de DIPA por cgl usando detector de N y P (FID N-P) ya que su tiempo de retención es coincidente con el de acetona: ver figura

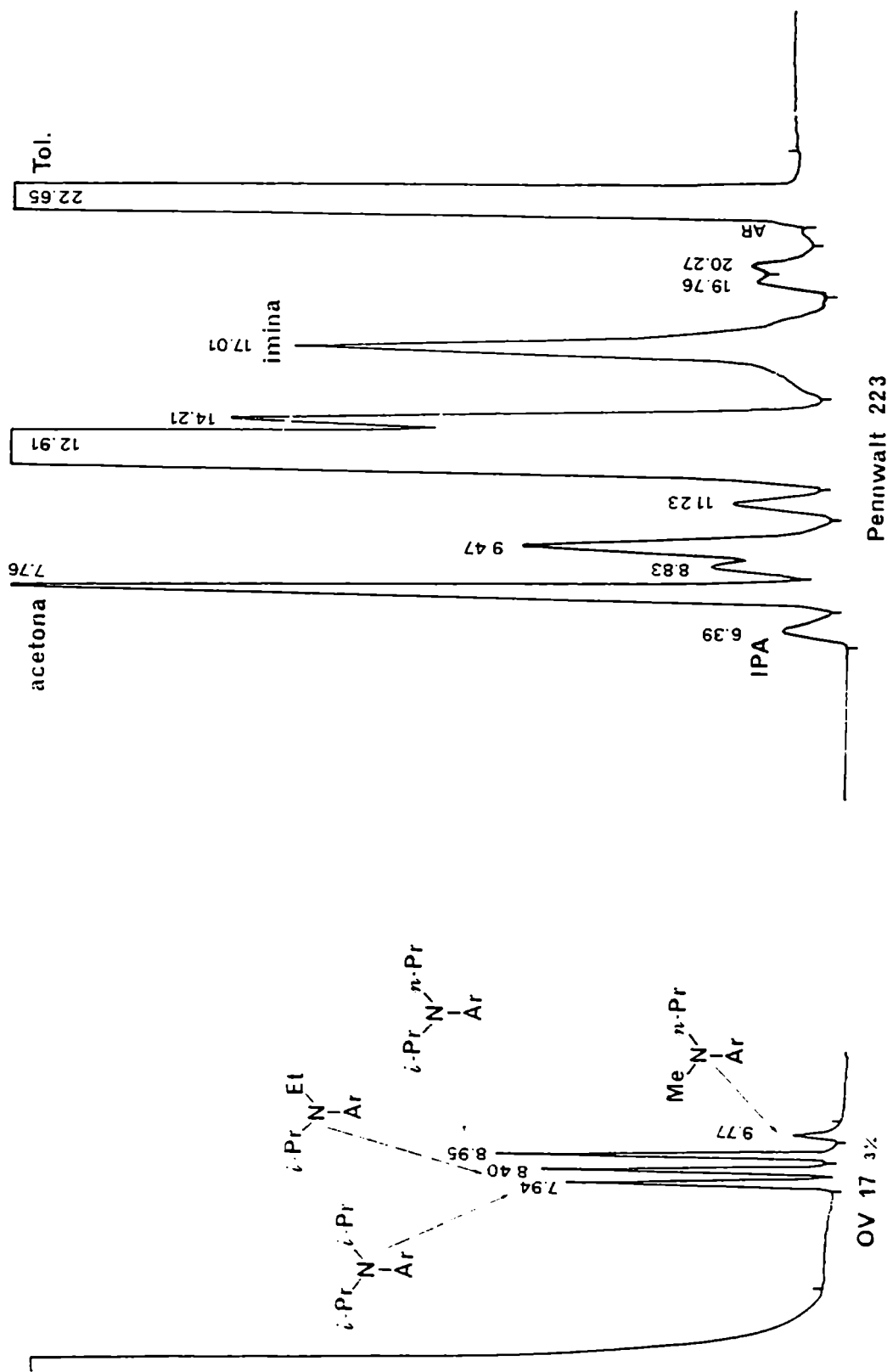


Figura 21: cgl de la fracción N°10 que contiene trazas de productos de sustitución con aminas secundarias contaminantes de la DIPA.

Figura 22: cgl de cabeza de la destilación de DIPA (columna Pennwalt 223).

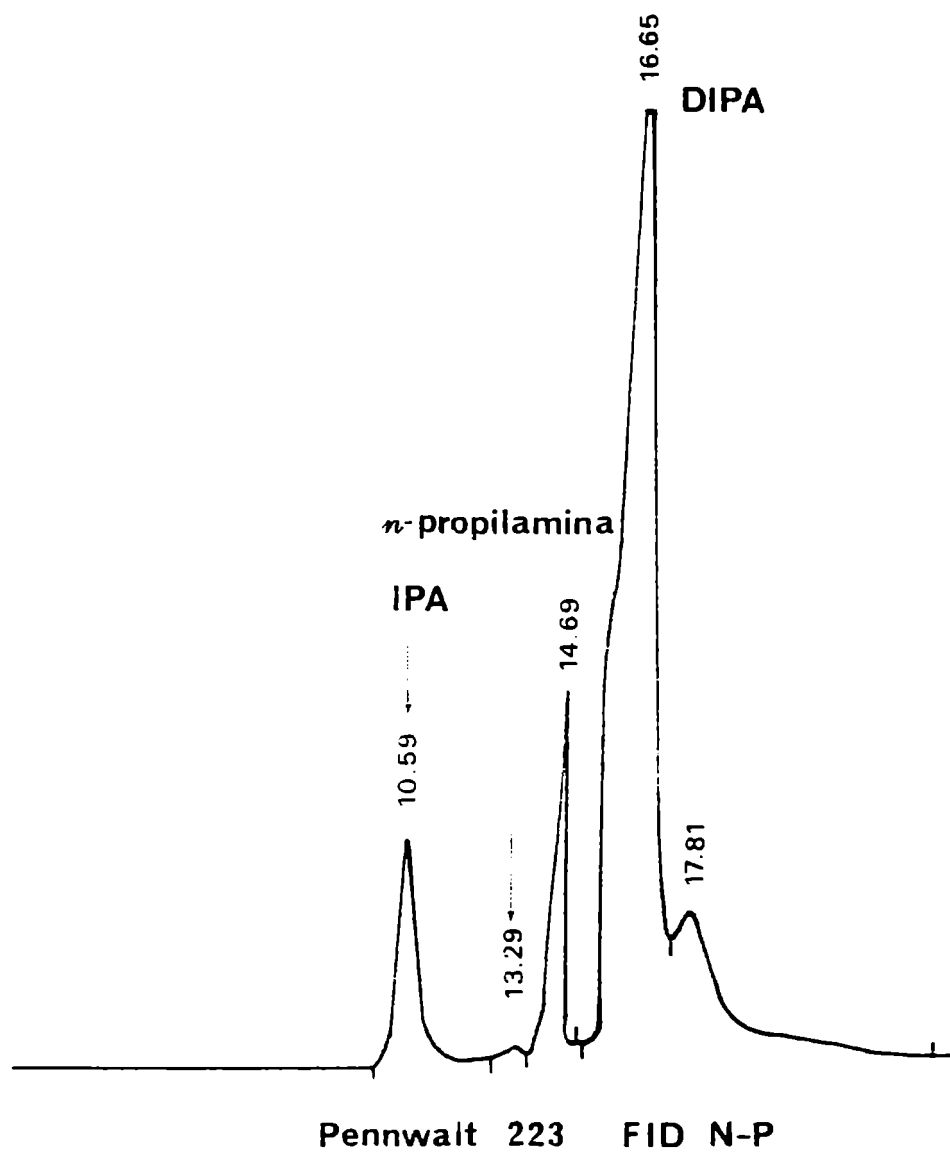


Figura 23: cgl de la 1ra. fracción de destilación de DIPA.

Reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con DIPA en DMSO.

Cálculos de las cantidades relativas de productos obtenidos.

La *figura 24* muestra los espectros UV-visible obtenidos para los productos 2,4-DNFIPA y 2,4-DNFDIPA en solución de DMSO y en "solución ácida". La *figura 25* da los correspondientes para el 2,4-dinitrofenol en DMSO (A); para el sistema 2,4-dinitrofenol/DIPA para distintas concentraciones de DIPA en DMSO (B) y para el 2,4-dinitrofenol en "solución ácida" (C). Como puede observarse el espectro del sistema 2,4-dinitrofenol/DIPA permanece invariable al modificar R de 1 a 1000, siendo  $R = [DIPA]/[fenol]$ .

El estudio por cgl de los productos de reacción evidenció la formación de 2,4-DNFDIPA como único producto de sustitución importante. Ya que el espectro UV-visible de este compuesto presenta un máximo alejado del máximo del fenol correspondiente, es posible calcular la concentración del primero por dilución de una alícuota de la solución de reacción a tiempo infinito con "solución ácida". En el medio ácido, el fenato pasa a fenol y no interfiere en la medición si su  $\epsilon$  a la longitud de onda de medida es pequeño. Se utilizó la ecuación 39 para determinar la concentración de producto de sustitución, donde  $f$  es el factor de dilución apropiado:

$$A_{\infty}/f = \epsilon_{PS} [PS]_{\infty} \quad (39)$$

y la ecuación 40, para determinar la relación  $[fenol]/[producto\ de\ sustitución]$  ( $[F]/[PS]$ )

$$[S]_{\infty} = [PS]_{\infty} - [F]_{\infty}$$

Una vez calculada la relación  $[F]/[PS]$ , pueden calcularse las constantes de segundo orden para cada uno de los nucleófilos, utilizando las ecuaciones 41 y 42:

$$k_2(\text{OH}^-) = k_\psi \cdot \frac{[F]_\infty}{[F]_\infty + [PS]_\infty} \cdot \frac{1}{[\text{OH}^-]} \quad (41)$$

$$k_2(\text{DIPA}) = k_\psi \cdot \frac{[PS]_\infty}{[F]_\infty + [PS]_\infty} \cdot \frac{1}{[\text{DIPA}]} \quad (42)$$

La cinética se siguió por medición directa de la absorbancia, de la solución de reacción a distintos tiempos,  $A_t$ , y a tiempo infinito,  $A_\infty$ .  $k_\psi$  se obtuvo a partir de la pendiente de la correlación lineal:  $-\ln(A_\infty - A_t)$  vs.  $t$ .

En todos los casos se usó como "solución ácida" una solución de ácido clorhídrico concentrado en etanol, (50,0 ml de ClH concentrado (Merck, p.a.) se llevaron a 500 ml con etanol). Esta solución es adecuada para diluir soluciones de reacción en benceno y en tolueno sin problemas de miscibilidad de los líquidos, siempre que los factores de dilución sean  $\leq 3/10$ . No presenta problema alguno la dilución de mezclas de reacción en DMSO.

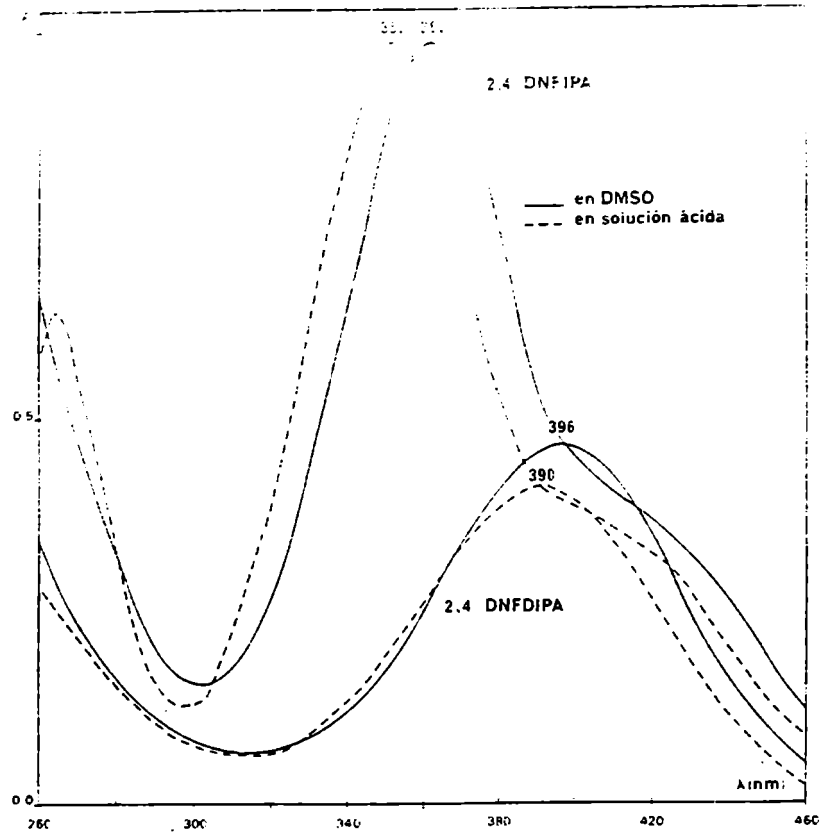


Figura 24: Espectros UV-visible de 2,4-DNFIPA y 2,4-DNFDIPA en DMSO y en "solución ácida".

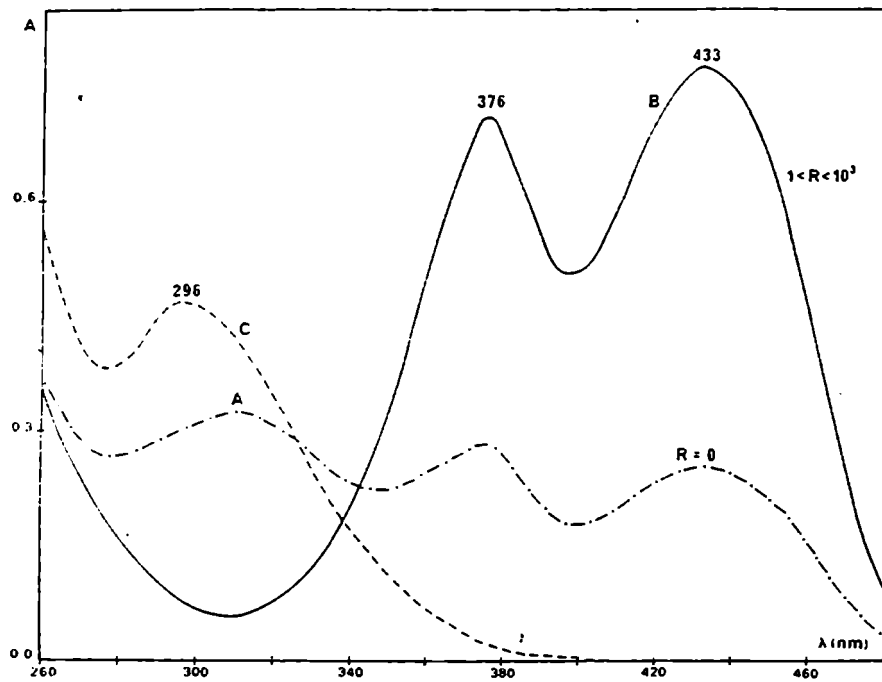


Figura 25: Espectros UV-visible para: A- 2,4-dinitrofenol en DMSO; B- sistema 2,4-dinitrofenol/DIPA para distintas concentraciones de DIPA en DMSO; C- 2,4-dinitrofenol en "solución ácida".

### Métodos de purificación de diisopropilamina

La DIPA, así como también la IPCHA y la DICHA, se encuentra impurificada con los productos provenientes de su degradación; los mismos se generan y consumen durante la reacción con los dinitrohalobencenos utilizados como sustratos, de modo que se empleó el artificio de purificarla usando el mismo tipo de reacción a estudiar posteriormente. La imina se genera principalmente a temperaturas elevadas y se hidroliza rápidamente en presencia de mínimas cantidades de agua; de modo que las premisas a cumplir en el proceso de purificación son: utilizar DIPA comercial sin secar y llevar a cabo la reacción a temperaturas moderadas.

Se ensayaron distintos sustratos, a saber: 2,4-DNFB, 2,4-DNCB y 2,4,6-trinitroclorobenceno; las reacciones se llevaron a cabo a 30, 45, 60 y 80 °C durante períodos que variaron entre 3 y 60 días.

Es importante destacar que la amina que no reacciona, (la relación molar es 10 amina: 1 sustrato), debe ser rápidamente separada de la mezcla de reacción y utilizada inmediatamente en estudios posteriores.

El uso de tolueno en el tratamiento posterior de la MR, previo a la destilación de la amina remanente, puede evitarse, aunque con la consecuente pérdida de sustancia.

### Análisis de DIPA por cromatografía gas-líquido

Columna Pennwalt 223 (28% Pennwalt 223 + 4% KOH sobre soporte Gas-Chrom R, malla 80-100), de 6 pies

Temperatura inicial	50°C	temperatura inyección	180°C
tiempo 1	0 min	temperatura detector	180°C
veloc. aumento temp.	4°C/min	atenuación	8
temperatura final	150°C	sensibilidad de pend.	0,50
tiempo 2	30 min		

Con este programa los productos de degradación de DIPA, y las sustancias contaminantes descritas, muestran los tiempos de retención listados en la *Tabla 17*.

Se determinó la respuesta de IPA, acetona y N-*isopropilidenoisopropilamina* respecto de *n*-butanol como standard interno, mediante la ecuación 38.

#### Dosaje del umbral de detección de IPA en DIPA

Se realizó utilizando *n*-butilamina cuyo tiempo de retención es cercano al de la DIPA, ya que no presenta impurezas de tiempos de retención inferiores a 8,00 ni mayores que 12,00. Se prepararon muestras conteniendo IPA en cantidades variables entre 10 y 1000 ppm para cantidades acordes del standard interno. En el análisis no se incluye en la integración el pico de *n*-butilamina. El método permite dosar en forma reproducible hasta 100 ppm de IPA.



Análisis por cgl-EM de los productos de condensación tipo aldólica de la N-isopropilidenisopropilamina.

La imina sintetizada por vía independiente, se sometió a degradación térmica en solución (tolueno, 0,5 M) expuesta a la luz y al aire. La solución se torna amarilla a los pocos días de calentamiento a 80°C. El análisis por cgl-EM (Pennwalt 223 o Carbowax 6000) permitió detectar los productos de condensación tipo aldólica formados, así como la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada derivada de su hidrólisis. Aparecen además, varios otros productos de degradación, todos ellos de mayor peso molecular.

Los productos analizados, cuyos tiempos de retención coinciden con los de los productos correspondientes, en el análisis por cgl, presentan los siguientes espectros de masa:

19 y 20: EM m/e (ion, ab. rel. %): 139 ( $M^+$ , 19%); 124 ( $M^+ - CH_3$ , 72%); 96 ( $M^+ - C_3H_7$ , 34 %); 82 ( $M^+ - (CH_3 + C_3H_6)$ , 100%); 67 ( $M^+ - (2 CH_3 + C_3H_6)$ , 11%), 42 ( $C_3H_6^+$ , 53%); 41 ( $C_3H_5^+$ , 11%).

21: EM m/e (ion, ab. rel. %): 98 ( $M^+$ , 41%); 83 ( $M^+ - CH_3$ , 100%); 55 ( $M^+ - (CH_3 + CO)$ , 99,8%); 43 ( $CH_3-C\equiv O^+$ , 56%).

## Búsqueda de evidencias de desalquilación

### Técnica general utilizada

La búsqueda de los probables productos de desalquilación que se mencionan en página 91 y subsiguientes se llevó a cabo por análisis de las mezclas de reacción adecuadas por cromatografía gas-líquido.

En todos los casos se realizaron previamente los análisis sobre mezclas simuladas de los productos de reacción a investigar con el fin de verificar que no existieran reacciones laterales que pudieran consumirlos y encontrar además, las condiciones óptimas de análisis.

Se utilizaron las columnas que a continuación se mencionan para cada uno de los productos investigados:

cumeno: Carbowax 20M;

cloruro de ciclohexilo, bromuro de ciclohexilo, bromuro de isopropilo, 1,2-dibromopropano y ciclohexeno: Porapak Q;

triisopropilamina: Carbowax 6000.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- F. Pisani, *Compt. Rend.*, 39, 852 (1854).
- 2.- a) H. Heavey, *Fortschr. Chem. Forsch*, 16, 35 (1970).  
b) R. Huisgen y J. Sauer, *Angew. Chem.*, 72, 91 (1960).
- 3.- J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith y C. W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3290 (1953); J. D. Roberts, D. A. Semenov, H. E. Simmons y L. A. Carlsmith, *Ibid*, 78, 601, 611 (1956).
- 4.- J. Cornelisse, G. P. De Gunst y E. Havinga, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 11, 225 (1975).
- 5.- E. Havinga, R. O. de Jongh y W. Dorst, *Rec. Trav. Chim.*, 75, 378 (1956).
- 6.- J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, 11, 413 (1978).
- 7.- J. F. Bunnett y R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, 49, 275 (1951).
- 8.- J. F. Bunnett, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 12, 1 (1958).
- 9.- F. Pietra, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 23, 504 (1969).
- 10.- J. Miller, "Aromatic Nucleophilic Substitution", Elsevier, New York, 1968.
- 11.- C. F. Bernasconi, *MTP International Rev. Sci. Ar. Compás. Org. Chem. Series One*, 3, 33 (1973). H. Zollinger Ed., Butterworths, Londres.
- 12.- N. S. Nudelman, *Anal. Acad. Nac. Cs. Ex. Fis. Nat. Buenos Aires* 32, 109 (1980).
- 13.- T. H. Kauffmann, A. Risberg, J. Schulz y R. Weber, *Tetrahedron Lett.*, 3563 (1964).

- 14.- N. B. Chapman, R. E. Parker y P. W. Seoanes, *J. Chem. Soc.*, 2109 (1954).
- 15.- N. B. Chapman y R. E. Parker, *J. Chem. Soc.*, 3301 (1951).
- 16.- E. Berliner, M. J. Quinn y P. J. Edgerton, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5305 (1950).
- 17.- J. F. Bunnett, E. W. Garbish y K. M. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 385 (1957).
- 18.- F. Pietra y F. Del Cima, *Tetrahedron Lett.*, 4573 (1967).
- 19.- a) K. A. Cooper y E. D. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 1183 (1937).  
b) N. B. Chapman y J. L. Levy, *ibid*, 1673 (1952);  
c) C. G. Swain y C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 246 (1953)
- 20.- R. E. Parker y T. O. Read, *J. Chem. Soc.*, 3149 (1962).
- 21.- G. S. Hammond y L. R. Parks, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 340 (1955).
- 22.- C. J. Jackson y F. H. Gazzolo, *Am. Chem. J.*, 23, 376 (1900).
- 23.- J. Meisenheimer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 323, 205 (1902).
- 24.- M. R. Crampton y V. Gold, *J. Chem. Soc.*, 4293 (1964).
- 25.- R. Foster y C. A. Fyfe, *Rev. Pure Appl. Chem.*, 16, 661 (1966)
- 26.- E. Buncl, A. R. Norris y K. E. Russell, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 22, 123 (1966).
- 27.- M. R. Crampton, *Advan. Phys. Org. Chem.*, 7, 211 (1969).
- 28.- M. J. Strauss, *Chem. Rev.*, 70, 667 (1970).
- 29.- F. Terrier, *ibid*, 82, 77 (1982).
- 30.- G. A. Artamkina, M. P. Egorov y I. P. Beletskaya, *ibid*, pág. 427.
- 31.- C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, 11, 147 (1978).
- 32.- C. F. Bernasconi, *Chimia*, 34, 1 (1980).

- 33.- G. A. Olah y H. Mayr, *J. Org. Chem.*, 41, 3448 (1976).
- 34.- a) R. Destro, C. Gramaccioli y M. Simonetta, *Acta Crystallogr* 24, 1369 (1968).  
b) H. Hueda, N. Sakabe, J. Tanaka y A. Furusaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 41, 2866 (1968).
- 35.- a) P. Caveng, P. B. Fischer, E. Heilbronner, A. L. Miller y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 50, 848 (1967).  
b) R. Destro, *Rend. Ist. Lombardo Sci. Lett.*, 101, 725 (1967)  
*Chem. Abstr.*, 69, 46186t (1968).  
c) H. Hosoya, S. Hosoya y S. Nagakura, *Theor. Chim. Acta*, 12, 117 (1968).  
d) H. Wennerström y O. Wennerström, *Acta Chem. Scand.*, 26, 2883 (1972).
- 36.- N. S. Nudelman y P. Mac Cormack, *Tetrahedron*, 40, 4227 (1984)
- 37.- R. Foster y D. L. Hammick, *J. Chem. Soc.*, 2153 (1954).
- 38.- R. Gaboriaud y R. Schaaï, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2683 (1969).
- 39.- M. R. Crampton, M. A. El Ghariani y H. A. Khan, *J. Chem. Soc. D.*, 834 (1971).
- 40.- a) K. L. Servis, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5495 (1965).  
b) *ibid*, 89, 1508 (1967).
- 41.- J. A. Orvik y J. F. Bunnett, *ibid*, 92, 2417 (1970).
- 42.- a) C. A. Fyfe, A. Koll, S. W. H. Damji; C. D. Malkiewich y P. A. Forte, *Chem. Commun.* 335 (1977).  
b) *ibid*, *Can. J. Chem.*, 55, 1468 (1977).
- 43.- C. A. Fyfe, S. W. H. Damji y A. Koll, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 956 (1979).
- 44.- J. F. Bunnett, S. Sekiguchi y L. A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4865 (1981).

- 45.- a) S. Sekiguchi, T. Itagaki, K. Matsui y K. Sekine, *Tetrahedron*, 29, 3527 (1973).  
b) S. Sekiguchi, K. Tsutsumi, H. Shizuka, K. Matsui y T. Itagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 49, 1521 (1976).
- 46.- Y. Hasegawa, *ibid*, 56, 1314 (1983).
- 47.- M. R. Crampton y P. J. Routledge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 573 (1984).
- 48.- M. Bodenstein, *Z. Physik Chem.*, 85, 329 (1913).
- 49.- L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", 2 da. edición, Mc Graw-Hill Book Co., Inc., New York, 1970, pág. 78.
- 50.- J. F. Bunnett y J. J. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6020 (1958).
- 51.- C. F. Bernasconi y P. Schmid, *J. Org. Chem.*, 32, 2953 (1967).
- 52.- C. F. Bernasconi, *ibid*, 32, 2947 (1967).
- 53.- J. F. Bunnett y C. F. Bernasconi, *ibid*, 35, 70 (1970).
- 54.- J. F. Bunnett, T. Kato y N. S. Nudelman, *ibid*, 34, 785 (1969).
- 55.- J. F. Bunnett y R. H. Garst, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3875 (1965).
- 56.- F. Pietra y D. Vitali, *J. Chem. Soc. B*, 1200 (1968).
- 57.- F. Pietra y A. Fava, *Tetrahedron Lett.*, 1535 (1963).
- 58.- J. F. Bunnett y R. H. Garst, *J. Org. Chem.*, 33, 2320 (1968).
- 59.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 49, 103 (1966).
- 60.- C. F. Bernasconi y R. H. de Rossi, *J. Org. Chem.*, 41, 44 (1976).
- 61.- T. O. Bankole y J. Hirst, *J. Chem. Soc. B*, 848 (1969).

- 62.- H. Suhr, *Ber. Bunsenges*, 67, 893 (1963).
- 63.- N. S. Nudelman, T. H. Suárez y J. A. Brioux, *Chem. & Ind.*, 1754 (1964).
- 64.- J. Mathieu, A. Allais y J. Vals, *Angew. Chem.*, 72, 71 (1960).
- 65.- A. J. Kirby y W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3209 (1965).
- 66.- S. L. Johnson, *Advan. Phys. Org. Chem.*, 5, 294 (1967).
- 67.- S. D. Ross y I. D. Kuntz, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3000 (1954).
- 68.- R. E. Parker, *Advan. Fluorine Chem.*, 3, 63 (1963).
- 69.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 49, 2570 (1966).
- 70.- J. F. Bunnett y D. H. Hermann, *Biochemistry*, 9, 816 (1970).
- 71.- J. F. Bunnett y R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5051 (1955), *ibid*, pág. 5165.
- 72.- C. F. Bernasconi, *J. Phys. Chem.*, 75, 3636 (1971).
- 73.- R. Minetti y A. Bruylants, *Bull. Acad. Roy. Belg.*, 56, 1047 (1970).
- 74.- a) J. Miller y V. A. Williams, *J. Chem. Soc.*, 2926 (1955).  
b) J. Miller y V. A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5482 (1954).
- 75.- J. Miller, *ibid*, 76, 448 (1954).
- 76.- J. F. Bunnett, R. J. Morath y T. Okamoto, *ibid*, 77, 5055 (1955).
- 77.- N. S. Nudelman, S. E. Socolovsky y R. G. de Waisbaum, *An. Quím. Real Soc. Esp. Quím.*, 78 c, 145 (1982).
- 78.- S. D. Ross y M. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2603 (1963).
- 79.- S. D. Ross, J. J. Bruno y R. C. Petersen, *ibid*, 85, 3999 (1963).

- 80.- J. F. Bunnett y C. F. Bernasconi, *ibid*, 87, 5209 (1965).
- 81.- F. Pietra y F. Del Cima, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1420 (1972).
- 82.- J. Kaválek y V. Sterba, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 38, 884 (1973).
- 83.- D. M. Brewis, N. B. Chapman, J. S. Paine, J. Shorter y D. J. Wright, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1787 (1974).
- 84.- a) J. Kaválek, J. Kubias y V. Sterba, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 37, 4041 (1972).  
b) J. Kaválek, J. Haasová y V. Sterba, *ibid*, 37, 3333 (1972).
- 85.- F. Pietra, *Tetrahedron Lett.*, 745 (1965).
- 86.- F. Pietra y F. Del Cima, *ibid*, 1925 (1966).
- 87.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *ibid*, 1083 (1965).
- 88.- F. Pietra, D. Vitali, F. Del Cima y G. Gardinali, *J. Chem. Soc. B*, 1659 (1970).
- 89.- N. S. Nudelman y S. B. Cerdeira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, aceptado (1985).
- 90.- C. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Cornell Univ. Press, 1953, pág. 345.
- 91.- J. F. Bunnett y R. H. Garst, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3879 (1965).
- 92.- J. F. Bunnett y G. T. Davis, *ibid*, 82, 665 (1960).
- 93.- D. Ayediran, T. O. Bamkole y J. Hirst, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1013 (1974).
- 94.- J. F. Bunnett y A. V. Cartaño, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4861 (1981).
- 95.- C. F. Bernasconi, R. H. de Rossi y P. Smith, *ibid*, 99, 4090 (1977).



- 96.- C. F. Bernasconi, M. C. Muller y P. Schmid, *J. Org. Chem.*, 44, 3189 (1979).
- 97.- T. O. Bamkole, J. Hirst y I. Onyido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 889 (1982).
- 98.- A. J. Kirby y W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3217 (1965).
- 99.- I. Giardi, G. Illuminati y G. Sleiter, *Tetrahedron Lett.*, 5505 (1968).
- 100.- C. R. Hart y A. N. Bourns, *ibid*, 2995 (1966).
- 101.- B. Capon y C. W. Ress, *Ann. Reports*, 61, 278 (1964).
- 102.- F. Pietra y D. Vitali, *Tetrahedron Lett.*, 5701 (1966).
- 103.- D. Ayediran, T. O. Bamkole, J. Hirst y I. Onyido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 597 (1977).
- 104.- N. S. Nudelman y D. R. Palleros, *Acta Sud. Quím.*, 1, 125 (1981).
- 105.- N. S. Nudelman y D. R. Palleros, *J. Org. Chem.*, 48, 1607 (1983).
- 106.- N. S. Nudelman y D. R. Palleros, *ibid*, 48, 1613 (1983).
- 107.- R. Cetina, M. Rubio y M. A. Mora, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 10, 50 (1979).
- 108.- P. A. Kollman y L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 4991 (1971).
- 109.- N. S. Nudelman y D. R. Palleros, *Acta Sud. Quím.*, 3, 49 (1983).
- 110.- N. S. Nudelman y D. R. Palleros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1277 (1984).
- 111.- O. Banjoko y Ch. Ezeani, *ibid*, 1357 (1982).
- 112.- O. Banjoko y P. Otiono, *ibid*, 399 (1981).
- 113.- O. Banjoko y K. U. Rahman, *ibid*, 1105 (1981).

- 114.- G. Illuminati, F. La Torre, G. Liggieri, G. Sleiter y F. Stegel, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1851 (1975).
- 115.- G. Consiglio, R. Notto y D. Spinelli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 222 (1979).
- 116.- J. C. Schug y W. M. Chang, *J. Phys. Chem.*, 75, 938 (1971).
- 117.- F. M. Menger y J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 3824 (1972).
- 118.- O. B. Nagy, M. Muanda y J. B. Nagy, *J. Phys. Chem.*, 83, 1961 (1979).
- 119.- G. Guanti, G. Petrillo y S. Thea, *Tetrahedron*, 38, 505 (1982)
- 120.- N. S. Nudelman y D. R. Palleros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 479 (1985).
- 121.- M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 3, 1 (1964).
- 122.- W. E. Truce, E. M. Kreider y W. W. Brand en "Organic Reactions", Vol. 18, John Wiley & Sons, Inc. New York, (1970), pág. 99.
- 123.- C. F. Bernasconi, C. L. Gehriger y R. H. de Rossi, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 8451 (1976).
- 124.- C. F. Bernasconi y C. L. Gehriger, *ibid*, 96, 1092 (1974).
- 125.- C. F. Bernasconi y F. Terrier, *ibid*, 97, 7458 (1975).
- 126.- H. Suhr, *Chem. Ber.*, 97, 3268, 3277 (1964).
- 127.- S. D. Ross, *Tetrahedron*, 25, 4427 (1969).
- 128.- S. D. Ross y R. C. Petersen, *Tetrahedron Lett.*, 4699 (1968).
- 129.- E. M. Arnett, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1, 223 (1963).
- 130.- A. W. Hofmann, *Ber.*, 5, 704 (1872) ; *ibid*, 8, 61 (1875).

- 131.- F. Kehrmann, *Ber.*, 21, 3315 (1888); 22, 3263 (1889); 23, 130 (1890); *J. Prakt. Chem.*, 2, 40, 188, 257 (1889), 2, 42, 134 (1890)
- 132.- M. Charton, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 8, 236 (1971).
- 133.- K. B. Wiberg, "Physical Organic Chemistry", 1964, J. Wiley & Sons, Inc., New York, 1964., pág. 282.
- 134.- D. R. Palleros y N. S. Nudelman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 633 (1985).
- 135.- J. F. Bunnett y J. D. Reinheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3284 (1962).
- 136.- a) G. P. Briner, J. Miller, M. Liveris y P. G. Lutz, *J. Chem. Soc.*, 1265 (1954).  
b) B. A. Bolto, J. Miller y V. A. Williams, *ibid*, 2926, (1955)  
c) J. Miller y V. A. Williams, *ibid*, 1475, (1953).
- 137.- a) C. W. L. Bevan, *ibid*, 2340, (1951).  
b) C. W. L. Bevan, *ibid*, 655, (1953).  
c) C. W. L. Bevan y G. C. Bye, *ibid*, 3091, (1954).
- 138.- W. Greizerstein y J. A. Brioux, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1032 (1962).
- 139.- S. D. Ross, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1, 31 (1963).
- 140.- C. F. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 50, 3 (1967).
- 141.- A. J. Kirby y M. Jounas, *J. Chem. Soc. B*, 1187 (1970).
- 142.- D. H. Mc Daniel y H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3756 (1955).
- 143.- N. S. Sbarbati, *J. Org. Chem.*, 30, 3365 (1965).
- 144.- B. Capon y N. B. Chapman, *J. Chem. Soc.*, 600 (1957).
- 145.- N. S. Nudelman y J. A. Brioux, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 58, 207 (1970).

- 146.- W. Greizerstein, R. Bonelli y J. A. Brioux, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1026 (1962).
- 147.- N. S. Nudelman, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 66, 89 (1978).
- 148.- N. S. Nudelman, H. Suárez y J. A. Brioux, resultados no publicados.
- 149.- D. Ayediran, T. O. Bamkole y J. Hirst, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1396 (1976).
- 150.- R. E. Parker y T. O. Read, *J. Chem. Soc.*, 9 (1962).
- 151.- G. Guanti, G. Petrillo, S. Thea y F. Pero, *J. Chem. Research (S)*, 282 (1982).
- 152.- O. L. Brady y F. R. Cropper, *J. Chem. Soc.*, 507 (1950).
- 153.- H. Suhr, *Liebigs Ann. Chem.*, 687, 175 (1965).
- 154.- R. Alexander, E. C. F. Ko, A. J. Parker y T. J. Broxton, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5049 (1968).
- 155.- B. G. Cox, G. R. Hedwig, A. J. Parker y D. W. Watts, *Austr. J. Chem.*, 27, 477 (1974).
- 156.- B. G. Cox y A. J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 408 (1973).
- 157.- "C. R. C. Handbook of Chemistry and Physics", 59 na. ed., CRC Press. Inc., (1978-1979).
- 158.- P. M. E. Mancini, R. D. Martínez, L. R. Vottero y N. S. Nudelman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1133 (1984).
- 159.- N. S. Nudelman y D. Garrido, *ibid.*, 1256 (1976).
- 160.- M. E. C. Biffin y D. B. Paul, *Aust. J. Chem.*, 27, 777 (1974).
- 161.- G. C. Pimentel y A. L. McClellan, "The Hydrogen Bond", W. H. Freeman and Co., New York, 1960.
- 162.- A. A. Frost y R. G. Pearson, "Kinetics and Mechanism", J. Wiley & Sons, Inc., New York, 1963. pág. 137.

- 163.- L. R. Vottero, P. M. E. Mancini, R. D. Martínez y N. S. Nudelman, *Acta Sud. Quím.*, (Chile), 2, 19 (1982).
- 164.- C. Reichardt, "Solvent Effects in Organic Chemistry", Verlag Chemie, Weinheim (1979).
- 165.- C. Reichardt, *Angew., Chem., Int. Ed. Engl.*, 18, 98 (1979).
- 166.- a) A. F. M. Barton, *Chem. Rev.*, 75, 731 (1975);  
b) J. H. Hildebrand y R. L. Scott, "The solubility of nonelectrolytes", Dover, New York, 3ra. edición (1964).
- 167.- a) T. Kagiya, Y. Sumida y T. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 41, 767 (1968);  
b) N. B. Chapman, M. R. J. Dack, D. J. Newman, J. Shorter y R. Wilkinson, *J. Chem Soc. Perkin Trans. II*, 962 (1974).
- 168.- V. Gutmann, *Chemtech*, 255 (1977) y referencias allí citadas.
- 169.- E. M. Kosower, "An Introduction to Physical Organic Chemistry", Wiley, New York, 1968, pág. 30.
- 170.- M. J. Kamlet y R. W. Taft, *J. Org. Chem.*, 47, 1734 (1982).
- 171.- E. Grunwald y S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 846 (1948).
- 172.- a) I. A. Koppel y V. A. Palm, *Reakts. Sposobn. Org. Soedin.*, 8, 291 (1971); *Engl. Edn.* 11, 137 (1974);  
b) "Advances in Linear Free Energy Relationships", ed. N. B. Chapman and J. Shorter, Plenum Press, New York, 1972, cap. 5.
- 173.- a) K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann y F. Bohlmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 661, 1 (1963).  
b) C. Reichardt, *ibid*, 752, 64 (1971).
- 174.- W. Y. Lim, B. I. Lazaro y F. Manligas-Nacino, *Philippine J. Sci.*, 261 (1971).
- 175.- M. A. Mulder, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas.* 25, 108 (1906).

- 176.- Van Deb Zande, *ibid*, 8, 202 (1889).
- 177.- J. Miller, *Austr. J. Chem.*, 22, 921 (1969).
- 178.- C. D. Hurd, "The Pyrolysis of Carbon Compounds", ACS, Monograph 50, Chemical Catalog Co., New York, 1929, pág. 310.
- 179.- R. A. Chambers y D. E. Pearson, *J. Org. Chem.*, 28, 3144 (1963).
- 180.- C. Ainsworth y N. R. Easton, *ibid*, 27, 4118 (1962).
- 181.- H. Leymann, *Ber.*, 15, 1233 (1882).
- 182.- I. Nagornoff, *J. Russ. Chem. Ges.*, 29, 699; *Brit. Chem. Abstracts*, 76, 425 (1899).
- 183.- C. B. Reese, *J. Chem. Soc.*, 899 (1958).
- 184.- A. Gilbert y S. Kretonovich, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2531 (1980).
- 185.- H. A. Hageman en "Organic Reactions", Vol. 18, John Wiley & Sons, Inc. New York, (1970), pág. 198.
- 186.- D. G. Norton, V. E. Haury, F. C. Davis, L. J. Mitchell y S. A. Ballard, *J. Org. Chem.*, 19, 1054 (1954).
- 187.- L. A. Cohen y B. Witkop, *Angew. Chem.*, 73, 253 (1961).
- 188.- B. Witkop y L. K. Ramachandran, *Metabolism*, 13, 1016 (1964).
- 189.- R. A. Morton y G. A. J. Pitt, *Biochem. J.*, 59, 128 (1955).
- 190.- a) R. A. Morton y G. A. J. Pitt, *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, 14, 244 (1957); b) D. Noyce, A. Bottini y S. Smith, *J. Org. Chem.*, 23, 452 (1958).
- 191.- W. P. Jencks, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 2, 63 (1964).
- 192.- S. Patai, "The Chemistry of C-N Double Bond", Interscience Publish. (1970) pág. 466.

- 193.- N. F. Hall y M. R. Sprinkle, *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 3469 (1932).
- 194.- a) G. A. Kovtun y A. L. Aleksandrov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 2208 (1973);  
b) G. A. Kovtun, A. L. Aleksandrov y E. T. Denisov, *ibid*, 2611 (1973);  
c) G. A. Kovtun, V. A. Geleibev y A. L. Aleksandrov, *ibid*, 793 (1974).
- 195.- G. A. Kovtun y A. L. Aleksandrov, *ibid*, 1274 (1974).
- 196.- a) R. Bonnett, N. J. David, J. Hamlin y P. Smith, *Chem. Ind. (London)*, 1836 (1963).  
b) R. Bonnett, *J. Chem. Soc.*, 2313 (1965).
- 197.- W. S. Emerson, S. M. Hess y F. C. Uhle, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 872 (1941).
- 198.- E. J. Stamhuis, W. Maas y H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 30, 2160 (1965).
- 199.- D. A. Nelson y J. J. Worman, *Tetrahedron Lett.*, 507 (1966).
- 200.- A. Williams y M. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2508 (1966).
- 201.- S. F. Mason, *Quart. Rev.*, 192 (1952).
- 202.- C. B. Pollard y R. F. Parcell, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2925 (1951).
- 203.- E. M. Kosower y T. S. Sorensen, *J. Org. Chem.*, 28, 692 (1963)
- 204.- A. L. J. Beckwith, P. H. Eichinger, B. A. Mooney y R. H. Prager, *Aust. J. Chem.*, 36, 719 (1983).
- 205.- D. Griller, J. A. Howard, P. R. Marriott y J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 619 (1981).
- 206.- F. C. Schaefer y W. D. Zimmermann, *J. Org. Chem.*, 35, 2165 (1970).

- 207.- a) W. Herzberg y H. Lange, *Ger. Pat.* 482, 837 (1925); *cf C. A.* 24, 626 (1925);  
b) A. Skita, *Chem. Ber.*, 48, 1685 (1915).
- 208.- E. F. Pratt y T. P. Mc Govern, *J. Org. Chem.*, 29, 1540 (1964)
- 209.- E. F. Pratt y J. F. Van de Castle, *ibid*, 26, 2973 (1961).
- 210.- E. F. Pratt y S. P. Suskind, *ibid*, 28, 638 (1963).
- 211.- E. S. Gould, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry", Holt, New York, N. Y., 1959, pág. 692.
- 212.- a) H. Ahlbrecht, *Tetrahedron Lett.*, 4421 (1968);  
b) H. Ahlbrecht y S. Fischer, *Tetrahedron*, 26, 2837 (1970).
- 213.- J. Pasek, J. Tyrpekl y M. Machová, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 31, 4108 (1966).
- 214.- J. P. Catry y J. C. Jungers, *Bull. Soc. Chim. France*, 2317 (1964).
- 215.- W. S. Brey y D. S. Cobbleidick, *Ind. Eng. Chem.*, 51, 1031 (1959).
- 216.- R. Gawinecki y D. Rasala, *Pol. J. Chem.*, 55, 921 (1981).
- 217.- F. Pietra y F. Del Cima, *J. Org. Chem.*, 33, 1411 (1968).
- 218.- W. Eggimann, P. Schmid y H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 58, 257 (1975).
- 219.- G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 334 (1955).
- 220.- P. Mac Cormack, Tesis Doctoral, 1985. Universidad de Buenos Aires.
- 221.- S. W. Benson, "The Foundation of Chemical Kinetics", Mc Graw-Hill Series in Advanced Chemistry, 1960, pág. 33.
- 222.- W. Esson, *Phil. Trans. Roy. Soc. (London)*, 156, 220 (1866).
- 223.- C. G. Swain, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1696 (1944).



- 224.- D. French, *ibid*, 72, 4806 (1950).
- 225.- a) A. A. Frost y W. C. Schwemer, *ibid*, 74, 1268 (1952).  
b) W. C. Schwemer y A. A. Frost, *ibid*, 73, 4541 (1951).
- 226.- G. E. K. Branch y M. Calvin, "The Theory of Organic Chemistry", Prentice-Hall, Inc., New York, 1941, pág. 406.
- 227.- a) J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1540 (1954); *ibid*, 78, 1819 (1956).  
b) J. O. Edwards y R. G. Pearson, *ibid*, 84, 16 (1962).
- 228.- A. Ricci, P. E. Todesco y P. E. Vivarelli, *Tetrahedron Lett.* 3703 (1964).
- 229.- J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5969 (1957).
- 230.- R. J. W. Le Fevre, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 3, 1 (1965).
- 231.- G. Bartoli y P. E. Todesco, *Acc. Chem. Res.*, 10, 125 (1977).
- 232.- J. Grange, *Can. Phys.*, 16, 454 (1962).
- 233.- a) R. K. Hill, T. H. Chan y J. A. Joule, *Tetrahedron*, 21, 147 (1955).  
b) R. K. Hill y T. H. Chan, *ibid*, 21, 2015 (1965).
- 234.- a) J. B. Lambert; S. I. Featherman, *Chem. Rev.*, 75, 611 (1975).  
b) E. L. Kandasamy, C. Yen, y K. D. Hargrave, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3698 (1980).
- 235.- G. Huse y H. M. Powell, *J. Chem. Soc.*, 1398 (1940).
- 236.- C. M. Gramaccioli, R. Destro y M. Simonetta, *Acta Crystallogr* 24, 129 (1968).
- 237.- K. J. Watson, *Nature*, 188, 1102 (1960).
- 238.- J. v. Jovanne y J. Heidberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 487 (1973).
- 239.- G. S. Hammond y M. F. Hawthorne, en "Efectos estéricos en

- Química Orgánica". M. S. Newman, Wiley, New York, 1956, pág. 193.
- 240.- D. R. Burfield y R. H. Smithers, *J. Org. Chem.*, 43, 3966 (1978).
- 241.- A. Reyes y R. Scott, *J. Phys. Chem.*, 84, 3600 (1980).
- 242.- A. Arcoria, E. Maccarone, G. Musumarra y G. A. Tomaselli, *Tetrahedron*, 31, 2523 (1975).
- 243.- D. R. Palleros, Tesis Doctoral, 1985, Universidad de Buenos Aires, pág. 192.
- 244.- S. J. Pieczarka, W. L. Wright y A. F. Alder, *Weed Soc. Amer. Abstr.*, 10 (1961).
- 245.- a) J. D. Mann, L. S. Jordan y B. E. Day, *Plant Physiol.*, 43, 265 (1968).
- b) N. S. Negi, H. H. Funderburk, D. P. Schultz y D. E. Davis *Weeds*, 11, 265 (1968).
- 246.- a) W. A. Genter, *ibid*, 14, 176 (1966).
- b) W. A. Genter, *Weed Sci.*, 18, 629 (1970).
- 247.- a) R. C. Hall y C. S. Giam, *J. Agr. Food Chem.*, 20, 546 (1972).
- b) Z. Eckstein, Z. Ejmocki y J. Kaminski, *Przem. Chem.*, 58, 359 (1979).
- 248.- J. A. Pople, J. A. Bernstein y W. G. Schneider, "High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance". Mc Graw-Hill Book Co. Inc., New York, N. Y., 1959, Cap. 5.
- 249.- B. Lamm y K. Nordfalt, *Acta Chem. Scand.*, 20, 1208 (1966).
- 250.- B. Lamm y K. Nordfalt, *Acta Chem. Scand.*, 24, 1597 (1970).
- 251.- D. J. Gale y J. F. K. Wilshire, *Abst. Chem.*, 25, 2145 (1972).

- 252.- I. D. Rae, *ibid*, 18, 1807 (1965).
- 253.- M. J. Kamlet, H. G. Adolph y J. C. Hoffsommer, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4018 (1964).
- 254.- I. Yamaguchi, *Molec. Phys.*, 6, 105 (1963).
- 255.- D. D. MacNicol, *Tetrahedron Lett.*, 2599 (1975).
- 256.- R. K. Mackenzie y D. D. MacNicol, *Chem. Comm.*, 1299 (1970).
- 257.- A. R. Katrisky y G. J. T. Tiddy, *Org. Magnetic Resonance*, 1, 57 (1969).
- 258.- M. J. Kamlet, J. C. Hoffsommer y H. G. Adolph, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3925 (1962).
- 259.- T. C. W. Mak y J. Trotter, *Acta Cryst.*, 18, 68 (1965).
- 260.- P. J. Cox, A. D. U. Hardy, R. K. MacKenzie y D. D. MacNicol, *J. Chem. Research (S)*, 292 (1977), *J. Chem. Research (M)*, 3341 (1977).
- 261.- H. H. Cady y A. C. Larson, *Acta Cryst.*, 18, 485 (1965).
- 262.- C. Dickinson y J. M. Stewart, *ibid*, 21, 663 (1966).
- 263.- J. R. Holden, *ibid*, 22, 545 (1967).
- 264.- T. Schaefer, G. H. Penner, K. Marat y R. Sebastian, *Can. J. Chem.*, 62, 2686 (1984).
- 265.- A. Hordvick y L. J. Saethre, *Acta Chem. Scand.*, 26, 3114 (1972).
- 266.- A. Domenicano, A. Vaciago y C. A. Coulson, *Acta Cryst.*, B31, 221 (1975); *ibid*, 1630.
- 267.- M.J. Kamlet, R. R. Minesinger, J. C. Hoffsommer, J. C. Dacons y H. G. Adolph, *J. Chem. Soc. B*, 1147 (1968).
- 268.- a) J. H. Beynon, R. A. Saunders, A. Topham y A. E. Williams, *J. Chem. Soc.*, 6403 (1965);

- b) S. Heyerson, I. Puskas y E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 4974 (1966).
- 269.- a) R. A. Saunders y A. E. Williams en F. W. Mc Lafferty (Ed) "Mass Spectrometry of Organic Ions", Academic Press, New York, 1963, pág. 376;  
b) V. E. Sahini, C. Podina, M. Strul, *Rev. Roum. Chim.*, 18, 1283 (1973).
- 270.- F. Benoit y J. L. Holmes, *Org. Mass Spectrom.*, 3, 993 (1970).
- 271.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, San Francisco, 1967, pág. 516.
- 272.- A. R. Butcher y C. B. Thomas, *Org. Mass Spectrom.*, 14, 448 (1979).
- 273.- D. Johnston y D. M. Smith, *ibid.*, 9, 789 (1974).
- 274.- J. H. Bowie, R. G. Cooks, J. W. Fisher y T. McL. Spotswood, *Austr. J. Chem.*, 21, 2021 (1968).
- 275.- J. T. Bursey, M. M. Bursey y D. G. I. Kingston, *Chem. Rev.*, 73, 191 (1973).
- 276.- D. V. Ramana y M. Vairamani, *Org. Mass Spectrom.*, 12, 166 (1977).
- 277.- A. Vogel, "A Textbook of Practical Organic Chemistry", 3ra. ed. Longman, London, 1972, a) pág. 186, b) pág. 169, c) p.275, d) p.277
- 278.- Aldrich Catalog-Handbook of Fine Chemicals, Aldrich Chemical Co., 1984-1985.
- 279.- F. Swarts, *Chem. Zentralblatt*, (II), 760 (1913).
- 280.- J. Davoll, *J. Chem. Soc.*, 308 (1960).
- 281.- J. J. Blanksma y G. F. Wilmink, *Rec. Trav. Chim.*, 66, 445 (1947).

- 282.- M. Busch y F. Gebelein, *J. Prakt. Chem.*, 2, 115, 107 (1927).
- 283.- F. A. Bovey, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Academic Press, New York & London, 1969, pág. 99.
- 284.- P. van Romburgh, *Rec. Trav. Chim.*, 4, 189 (1885).
- 285.- Q. F. Soper, U.S. 3,III, 403; cf. *Chem Abst.*, 60, 13184c (1964).
- 286.- P. van Romburgh, *Rec. Trav. Chim.*, 2, 103 (1883).
- 287.- N. S. Nudelman y J. A. Brioux, *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 58, 217 (1970).
- 288.- A. Hantzsch, *Ber.*, 43, 1662 (1910).
- 289.- J. Glazer, E. D. Hughes, C. K. Ingold, A. T. James, G. T. Jones y E. Roberts, *J. Chem. Soc.*, 2657 (1950).
- 290.- J. Hoch, *Compt. Rend.*, 199, 1428 (1934).
- 291.- T. Walle, *Acta Pharm. Suecica*, 5, 367 (1968).

INDICE DE TABLAS

N°	Título	pág.
1	Reacción de 2,4-DNCB con ciclohexilamina en metanol. Constantes de velocidad de segundo orden. Valores de $k_B$ y $k_O$ y del cociente $k_B/k_O$ ....	48
2	Reacción de 2,6-DNCB con ciclohexilamina en metanol. Constantes de velocidad de segundo orden. Valores de $k_B$ y $k_O$ y del cociente $k_B/k_O$ ....	48
3	Reacción de 2,4-DNCB con isopropilamina en metanol. Constantes de velocidad de segundo orden. Valores de $k_B$ y $k_O$ y del cociente $k_B/k_O$ ....	49
4	Reacción de 2,6-DNCB con isopropilamina en metanol. Constantes de velocidad de segundo orden. Valores de $k_B$ y $k_O$ y del cociente $k_B/k_O$ ....	50
5	Cociente de velocidades del paso no catalizado y parámetros termodinámicos para las reacciones de 2,4- y 2,6-DNCB con CHA e IPA en metanol.....	58
6	Reacción de 2,4-DNFB y 2,6-DNFB con IPA en metanol y tolueno. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros termodinámicos.....	60
7	Reacción de p-nitrofluorobenceno con $N_3^-$ y piperidina en varios solventes a 25°C. Velocidades relativas respecto de metanol.....	67
8	Reacción de 2,4-DNCB con IPA en ciclohexano. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros de activación.....	70
9	Valores de $k_B$ y $k_O$ y de la relación $k_B/k_O$ para la reacción de 2,4-DNCB con IPA en ciclohexano...	71

INDICE DE TABLAS (Continuación)

N°	Título	pág.
22	Espectro electrónico de <i>isopropilidenbutilamina</i> .....	122
23	Espectros electrónicos de iminas C-conjugadas.	123
24	Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con <i>isopropilciclohexilamina</i> en benceno a 60°C....	134
25	Coeficientes de velocidad de segundo orden y velocidades relativas (respecto a la amina más reactiva) para reacciones de piperidinas con fluornitrobenzenos en DMSO a 25°C.....	139
26	Reacciones de 2,4-DNCB con IPA y DIPA en tolueno. Constantes de velocidad de segundo orden.....	148
27	Constantes de velocidad de segundo orden para las reacciones de 2,4-DNCB con aminas estéricamente impedidas.....	152
28	Espectros de RMN <sup>1</sup> H de nitroanilinas.....	168
29	Espectros ultravioleta de dinitroanilinas.....	179
30	Espectroscopía de Difracción de Rayos X de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina. Distancias interatómicas (Å).....	182
31	Angulos de enlace (grados).....	182
32	Espectros de masa de N-alkuil-2-nitroanilinas sustituidas. Fragmentos principales.....	195
33	Espectros de masa de N,N-dialquil-2,4-dinitroanilinas. Fragmentos principales.....	196
34	Propiedades espectroscópicas en la zona UV-visible de reactivos y productos.....	238

INDICE DE FIGURAS

N°	Título	pág.
1	Constantes de velocidad de segundo orden para las reacciones de 2,4-DNFB con <i>n</i> -, <i>s</i> - y <i>t</i> -butilaminas.....	22
2	Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer (2a a 2d) y complejo zwitteriónico estabilizado por puente hidrógeno intramolecular (2e).....	31
3	Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer.....	42
4	Correlación del $\log k_A$ vs. $E_T(30)$ para la reacción de 2,4-DNCB con IPA a 30°C.....	80
5	Reacción de 2,4-DNFB con DIPA purificada según método A, en benceno a 60°C.....	94
6a	C.g.l. de DIPA comercial.....	101
6b	C.g.l. de DIPA degradada.....	101
7	Reacción de 2,4-DNCB con DIPA purificada según método C, en tolueno; [DIPA] = 0,286 M.....	104
8	Reacción de 2,4-DNCB con DIPA pura en tolueno; [DIPA] = 0,046 M.....	105
9	Reacción de 2,4-DNCB con DIPA pura en tolueno; [DIPA] = 0,236 M.....	106
10	Degradación de diisopropilamina en atmósfera de nitrógeno. Productos principales.....	108
11	Degradación de diisopropilamina en "atmósfera ambiente". Productos principales.....	109



INDICE DE FIGURAS (continuación)

N°	Título	pág.
12	Espectro UV-visible de A: MR a $t_{\infty}$ de 2,4-DNCB con DIPA en tolueno (80°C); B; referencia 2,4-DNFIPA de concentración adecuada; C: A - B.....	120
13	Variación de las concentraciones de A, B y C vs. tiempo para una serie de reacciones consecutivas de primer orden.....	146
14	Representación gráfica del Principio de Hammond aplicado a la etapa determinante de la reacción de SNA.....	158
15	Representación gráfica del Principio de Hammond para la reacción de SNA.....	159
16	Espectro UV-visible de la MR a $t_{\infty}$ de 2,4-DNCB con DIPA en DMSO y en solución ácida.....	162
17a	Espectros de absorción ultravioleta de N-alquil y N,N-dialquil-2,4-dinitroanilinas...	176
17b	Espectros de absorción ultravioleta de N-alquil y N,N-dialquil-2,6-dinitroanilinas...	178
18	Estructura molecular de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina.....	181
19	Vista esquemática de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina según la unión N(3)-C(6).....	184
20	Celda unitaria de N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina.....	186

INDICE DE FIGURAS (continuación)

N°	Título	pág.
21	cgl de la fracción N°10 que contiene trazas de productos de sustitución con aminas secundarias contaminantes de la DIPA.....	244
22	cgl de cabeza de la destilación de DIPA (columna Pennwalt 223).....	244
23	cgl de la 1ra. fracción de destilación de DIPA.....	245
24	Espectros UV-visible de 2,4-DNFIPA y 2,4-DNFDIPA en DMSO y en "solución ácida".....	248
25	Espectros UV-visible para: A- 2,4-dinitrofenol en DMSO; B- sistema 2,4-dinitrofenol/DIPA para distintas concentraciones de DIPA en DMSO; C- 2,4-dinitrofenol en "solución ácida".....	248

INDICE DE COMPUESTOS NUMERADOS

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

- 1.... *p*-nitroanilina
- 2.... N-(4-nitrofenil)-isopropilamina \*\*
- 3.... N-(4-nitrofenil)-ciclohexilamina
- 4.... *o*-nitroanilina
- 5.... N-(2-nitrofenil)-isopropilamina
- 6.... N-(2-nitrofenil)-ciclohexilamina
- 7.... 2,4-dinitroanilina
- 8.... N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilamina
- 9.... N-(2,4-dinitrofenil)-ciclohexilamina
- 10.... N-(2,4-dinitrofenil)-diisopropilamina
- 11.... N,N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilciclohexilamina
- 12.... 2,6-dinitroanilina
- 13.... N-(2,6-dinitrofenil)-isopropilamina
- 14.... N-(2,6-dinitrofenil)-ciclohexilamina
- 15.... N-(2,6-dinitrofenil)-diisopropilamina
- 16.... N,N-(2,6-dinitrofenil)-isopropilciclohexilamina
- 17.... N-(2,4-dinitrofenil)-*n*-propilamina
- 18.... N-(2,6-dinitrofenil)-*n*-propilamina
- 19.... N-(2,4-dinitrofenil)-metilamina
- 20.... N-(2,4-dinitrofenil)-etilamina
- 21.... N-(2,4-dinitrofenil)-*n*-butilamina
- 22.... N-(2,6-dinitrofenil)-*n*-butilamina
- 23.... N-(4-metil-2-nitrofenil)-ciclohexilamina
- 24.... N-(6-metil-2-nitrofenil)-ciclohexilamina
- 25.... N-(4-bromo-2-nitrofenil)-ciclohexilamina
- 26.... N-(6-bromo-2-nitrofenil)-ciclohexilamina
- 27.... N-(2,4-dinitrofenil)-*t*-butilamina

INDICE DE COMPUESTOS NUMERADOS (cont.)

- 28.... N-(2,4-dinitrofenil)-dietilamina  
29.... N-(2,4-dinitrofenil)-di-*n*-propilamina  
30.... N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilmetilamina  
31.... N-(2,4-dinitrofenil)-etilisopropilamina  
32.... N-(2,4-dinitrofenil)-metil-*n*-propilamina  
33.... N-(2,4-dinitrofenil)-etil-*n*-propilamina  
34.... N-(2,4-dinitrofenil)-isopropil-*n*-propilamina  
35.... N-(2,4-dinitrofenil)-díciclohexilamina  
36.... N-(2-nitrofenil)-*n*-propilamina

\*\* En las palabras isopropilamina y diisopropilamina, profusamente usadas en este trabajo, se ha evitado distinguir el prefijo iso con letrilla.

LISTA DE ABREVIATURAS

THF: tetrahidrofurano

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DABCO: diazabicyclooctano

ccd o tlc: cromatografía en capa delgada

cgl: cromatografía gas-líquido

EM: espectro de masa o espectrometría de masa

RMN <sup>1</sup>H: resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1

RMN <sup>13</sup>C: resonancia magnética nuclear de carbono 13

UV: ultravioleta

vis: visible

CHA: ciclohexilamina

IPA: isopropilamina

DIPA: diisopropilamina

IPCHA: N-isopropilciclohexilamina

DICHA: diciclohexilamina

*o*-NFB: *o*-nitrofluorbenceno

*p*-NFB: *p*-nitrofluorbenceno

DNFB: dinitrofluorbenceno

DNCB: dinitroclorobenceno

DNBB: dinitrobromobenceno

MR: mezcla de reacción

$t_{\infty}$ : tiempo infinito

$A_{\infty}$ : absorbancia a tiempo infinito

CI: complejo intermediario

ET: estado de transición

S: sustrato

PS: producto de sustitución

## RESUMEN

El mecanismo de la reacción de sustitución nucleofílica aromática (SNA), ha sido objeto de vastos estudios en los últimos treinta años, y sin embargo, existen aún algunos aspectos que no han sido elucidados. Uno de ellos, es el que concierne al mecanismo de la etapa base catalizada.

Estudios preliminares parecían indicar que si el nucleófilo exhibía importantes requerimientos estéricos, su capacidad como catalizador básico disminuía. Con el propósito inicial de examinar esta presunción se encaró el estudio de la reacción de 2,4- y 2,6-dinitrohalobencenos con aminas voluminosas, tales como la diisopropilamina, N-isopropilciclohexilamina y diciticlohexilamina.

A fin de tener un parámetro de comparación de la reactividad de aminas primarias sustituidas por los mismos grupos alquilo que en las aminas secundarias propuestas, se examinaron inicialmente las reacciones de 2,4- y 2,6-dinitrocloro- y fluorobencenos con isopropilamina y ciclohexilamina en distintos solventes.

Los resultados obtenidos permitieron determinar aspectos previamente estudiados en otros sistemas, tales como: 1.- la influencia de la concentración del nucleófilo sobre las velocidades de reacción que, en los casos por nosotros estudiados, resultó ser mínima, observándose aceleración "suave" de origen incierto, y en ningún caso, genuina catálisis básica; 2.- la relativa movilidad del nucleófilo: Cl/ F y la modificación de tal cociente con el cambio de solvente, encontrándose que la relación de reactividad no es una función simple del progreso de la ruptura de la unión

C-halógeno en el estado de transición; 3.- asimismo se enfocó el estudio de la importancia de la nitroactivación y se compararon los resultados obtenidos para los dos isómeros, observándose la mayor preponderancia de los efectos de activación *orto* y escaso impedimento estérico primario al acercamiento del nucleófilo; 4.- se analizó además la reactividad de las aminas primarias estudiadas y se obtuvo una diferencia poco significativa, siendo ligeramente mayor la reactividad de la isopropilamina.

Un estudio de las velocidades de reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con isopropilamina en varios solventes de propiedades solvatantes bien diferenciadas, permitió correlacionar satisfactoriamente el efecto de solvente con las constantes de velocidad de segundo orden mediante el parámetro de Reichardt  $E_T(30)$

Al encarar los estudios de la reacción de 2,4-dinitrohalobencenos con diisopropilamina, se obtuvieron resultados sorprendentes, ya que en las condiciones usuales para estudios de este tipo se obtenía siempre mayoritariamente el producto de sustitución con isopropilamina, además de pequeñas proporciones del correspondiente con *n*-propilamina, y sólo trazas del producto de sustitución con la amina secundaria. Dado que los resultados eran constantemente reproducibles, aún con distintos lotes de reactivos purificados repetidas veces, se llevaron a cabo experiencias tendientes a examinar la posibilidad de que los mismos pudieran deberse a la presencia de trazas de aminas primarias presentes como impurezas en el reactivo usado y no eliminables por los métodos convencionales de purificación. Se descartó también la alternativa de que los productos anómalos pudieran provenir de procesos de

desalquilación durante la reacción de sustitución nucleofílica aromática, que si bien son raros, existen en escasa medida algunos ejemplos en la literatura, (resultados preliminares fueron expuestos en *Tetrahedron Letters*, 21, 3331 (1980)).

Rechazadas ambas alternativas, se abordó el estudio de la reacción en condiciones de pseudo primer orden para el sustrato (publicado en *Anales Asoc. Quím. Arg.*, 70, 763 (1982)), y se obtuvo de igual modo un 15% del producto N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilamina, lo que ratificaba la imposibilidad de que tal resultado pudiera ser ocasionado por la presencia de impurezas y sugirió la existencia de un proceso de degradación de la diisopropilamina durante el transcurso de la reacción de sustitución nucleofílica aromática.

Se llevaron a cabo entonces, experiencias diseñadas especialmente con el objeto de obtener información sobre el proceso degradativo, lográndose a la vez la determinación exacta de la pureza de la amina, e identificándose las sustancias contaminantes originadas durante el proceso degradativo; (resultados presentados en el Primer Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Sierra de la Ventana, Prov. de Bs. As., noviembre 1984).

En el Capítulo III de la presente Tesis se detallan los estudios realizados, los resultados presentados permiten extraer las siguientes conclusiones:

- 1.- las curvas sigmoideas obtenidas en los estudios cinéticos y la producción altamente mayoritaria de N-(2,4-dinitrofenil)-isopropilamina, indican que tienen lugar reacciones consecutivas con producción y consumo de isopropilamina durante el desarrollo de las mis-



mas;

2.- el método desarrollado para el tratamiento de diisopropilamina permite obtenerla libre de isopropilamina, el contaminante más indeseable por su alta reactividad;

3.- se presenta un método analítico adecuado que permite detectar la presencia de trazas de isopropilamina del orden de 100 ppm;

4.- la alta inestabilidad de la diisopropilamina se debe fundamentalmente a su deshidrogenación para producir N-isopropilidenisopropilamina. Este proceso está favorecido por la presencia de oxígeno, luz y altas temperaturas pero sucede también en atmósfera de nitrógeno, en la oscuridad y a temperatura ambiente;

5.- la imina sufre luego hidrólisis que produce isopropilamina y reacciones de condensación tipo aldólica, que generan compuestos con máximos de absorción en el ultravioleta, reacción que fue estudiada separadamente;

6.- el seguimiento cinético de los tres productos principales en la descomposición de diisopropilamina: N-isopropilidenisopropilamina, acetona e isopropilamina, permitió proponer un mecanismo acorde con los resultados anteriores, (Capítulo IV);

7.- estudios similares realizados con otras dos aminas secundarias voluminosas, N-isopropilciclohexilamina y dicitclohexilamina, permiten asegurar que la degradación no es privativa de la diisopropilamina, si bien ésta sería la amina que exhibe la mayor velocidad de descomposición, coherente con sus requerimientos estéricos.

Los resultados presentados tienen mayor preponderancia para las reacciones llevadas a cabo en solventes apróticos como el tolueno. Cuando el medio es aprótico dipolar, tal como DMSO,

la reacción de degradación es menos importante y se logran mejores resultados en la reacción de SNA. Tales estudios demuestran la conveniencia de conocer en profundidad los mecanismos de las reacciones involucradas y permiten seleccionar adecuadamente las condiciones para lograr síntesis exitosas de productos industriales de vasto uso, tal como lo son las dinitroanilinas N,N-disustituidas preparadas en este trabajo, algunas de las cuales son potentes herbicidas de extendida aplicación en nuestro país.

Finalmente, con las nitro y dinitroanilinas, y con los derivados N-alquil y N,N-dialquilsustituidos de la presente Tesis y algunos otros relacionados preparados especialmente para completar la serie, se realizaron estudios estructurales que permitieron destacar la influencia de grupos voluminosos en posiciones *orto* en el sustrato, así como la del volumen de los sustituyentes en el nitrógeno amínico sobre las conformaciones preferidas de las moléculas. Tales estudios se llevaron a cabo mediante espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$ , difracción de Rayos X y ultravioleta, y están detalladas en el Capítulo V.

De los resultados presentados en base a estudios por RMN  $^1\text{H}$  puede concluirse que en las N-alquilanilinas-*o*-nitrosustituidas, se preserva la coplanaridad del grupo amino cualquiera sea el tamaño del sustituyente alquílico, el que adoptará la configuración *s-trans*; si el compuesto es 2,6-dinitrosustituido la rotación del grupo nitro no comprometido en la unión hidrógeno, es mayor cuanto mayor es el tamaño del sustituyente del grupo amino. Por el contrario, en las N,N-dialquil-2,4- y 2,6-dinitroanilinas, los grupos amino y *o*-nitro comparten la necesaria rota-

ción como para lograr una distensión de la compresión estérica, siendo la rotación mayor cuanto mayor es el tamaño de los sustituyentes N-alquílicos; (publicado en *Anales Quím. Real Soc. Esp. Quím.*, 78, 145 (1982)).


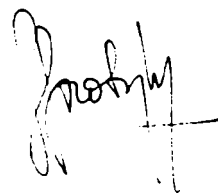
Estos resultados fueron confirmados con la determinación de la estructura molecular de N,N-diisopropil-2,4-dinitroanilina por estudios espectroscópicos de Difracción de Rayos X.

Asimismo, estudios de los espectros de absorción ultravioleta, permiten observar un incremento en el desplazamiento batocrómico de la banda 1 debido a la aumentada interacción por resonancia del grupo amino disustituido y el grupo nitro en posición *para*, como consecuencia de la intensa rotación del grupo *o*-nitro al aumentar el volumen de los sustituyentes amínicos. En la serie 2,6-, el efecto estérico es tan importante que lleva a la casi supresión de la interacción resonante con la dramática disminución del  $\lambda$  y  $\epsilon$  para la N,N-diisopropil-2,6-dinitroanilina.

Otro aspecto interesante relacionado con el efecto *orto*, surge al estudiar los espectros de masa de *o*-nitroanilinas N-alquílsustituidas en los que se observa que exhiben una fragmentación con pérdida de 35 unidades de masa originada en una secuencia  $M^+ - H_2O - OH$ . Estos resultados se obtuvieron al estudiar la génesis de los fragmentos mediante la técnica de registro vinculado conocida generalmente como "linked scan".

Si bien la complejidad de la reacción con diisopropilamina permitió sólo parcialmente cumplir con el objetivo propuesto con las aminas secundarias al comienzo de esta Tesis, el trabajo

se derivó hacia la investigación exhaustiva de la insólita reacción de degradación de diisopropilamina. El estudio completo de los distintos aspectos de esta reacción de degradación, como así también el de las otras reacciones de sustitución realizado, y el análisis del comportamiento de N-isopropilciclohexilamina y diciclohexilamina, procuró un conocimiento detallado de las propiedades de este tipo de aminas y de las características estructurales de los distintos derivados obtenidos por reacciones de sustitución nucleofílica aromática.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'M. W. ...', with a horizontal line extending to the right.A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'J. ...', with a horizontal line extending to the right.

