

Tesis de Posgrado

Mecanismos en la sustitución nucleofílica aromática

Cerdeira, Silvia Beatriz

1986

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

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

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

Cita tipo APA:

Cerdeira, Silvia Beatriz. (1986). Mecanismos en la sustitución nucleofílica aromática. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1977_Cerdeira.pdf

Cita tipo Chicago:

Cerdeira, Silvia Beatriz. "Mecanismos en la sustitución nucleofílica aromática". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1986.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1977_Cerdeira.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

MECANISMOS EN LA SUSTITUCION
NUCLEOFILICA AROMATICA

Autora

Silvia Beatriz Cerdeira

Directora de Tesis

Dra. Norma S. de Nudelman

Lugar de Trabajo

Departamento de Química Orgánica

Tesis presentada para optar al

Título de Doctor en Ciencias Químicas

1986

Ceris 1977
ej. 2

A mis padres y a mi hermano

Deseo agradecer :

A la Dra. Norma Sbarbati Nudelman , Directora de esta Tesis, no solo por la posibilidad que me brindó para realizar la misma sino también por sus enseñanzas y su estímulo.

Al CONICET por el apoyo financiero mediante el otorgamiento de las Becas de Iniciación y Perfeccionamiento.

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 3,5-dinitro-2-metoxipiridina.

A UMYMFOR (CONICET-FCEN) por la disponibilidad de su equipamiento instrumental y a los miembros de su personal de apoyo : Dra. Blanca Deferrari, Lic. María de las Mercedes R. de Aznarez, María M. de Moglia y Marta Marcote, Sres. Jorge Aznarez y Gustavo Arabehehy, por el interés puesto en la realización de los espectros, CGL, microanálisis y pesadas exactas que forman parte de este trabajo. En especial al Dr. Gerardo Burton y al Lic. Darío Doller por su colaboración en la búsqueda de condiciones adecuadas y realización de los numerosos espectros de la presente Tesis.

A mis compañeros de laboratorio: Dres. Arturo Vitale, Patricio Mac Cormack, Susana Socolovsky y Daniel Perez, Lic. Raquel Goldberg, Pablo Outumuro, Elizabeth Lewkowicz, Gabriel Frydman, Gabriel Pineda y Favio Doctorovich por su colaboración y amistad y muy especialmente al Dr. Daniel R. Palleros por su apoyo incondicional.

A los Dres. Ricardo Rofi, Carlos Buschi, Claudio Schteingart, Adolfo Iribarren , Adriana Veleiro y Carlos Stortz y a los Lic. Elizabeth

Jares, Rodolfo Biekofsky , Cecile Du Mortier, Lucio Jeroncic y Claudia Martini quienes con su alegría y apoyo hicieron más llevadero este trabajo.

A todos los integrantes del Departamento de Química Orgánica: profesores, en especial a la Dra. Alicia Pomilio de Vitale , y compañeros por su cordialidad y en especial al personal no docente : Sres. José Ruel y Eduardo Lopez y Sra. Hilda Martini por su agradable compañía.

Y a toda mi familia : Livia Cseh, Silvia, Elsa, Guillermo, Roberto, Ricardo, Javier, Mariella y Hernán Ortí; Hilda, Fernando, Paula, Adriana y Marcia Cerdeira por su cariño . En especial a mi marido y a mi hijo por su cariño y paciencia y a mis padres por su colaboración y comprensión ; sin las cuales no hubiera podido realizar este trabajo.

INDICE

<u>CAPITULO I</u> . COMPUESTOS PIRIDINICOS. CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES. DETERMINACIONES ESPECTROSCOPICAS.	Pág
INTRODUCCION.....	2
Sustratos heteroaromáticos. Generalidades. Características estructurales. Grupo <i>aza</i> versus nitro.	
ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE ¹ H y ¹³ C DE NITROPIRIDINAS Y NITROBENCENOS SUSTITUIDOS.....	8
Resultados. Discusión. Grupo <i>aza</i> . Grupo <i>aza</i> versus nitro. Tautomerismos. Asociación: unión hidrógeno inter e intramolecular.	
ESTUDIO POR ESPECTROSCOPIA DE MASA DE NITROPIRIDINAS SUSTITUIDAS.....	23
ESPECTROS ULTRAVIOLETA DE NITROPIRIDINAS SUSTITUIDAS.....	28
ESTRUCTURA CRISTALINA OBTENIDA POR DIFRACCION DE RAYOS X.....	31
REFERENCIAS.....	39
 <u>CAPITULO II</u> . REACCIONES DE SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA CON SUSTRATOS BENCENICOS.	
INTRODUCCION.....	44
Sustitución Nucleofílica Aromática : ausencia de efecto del elemento, incidencia en algunos casos	

de catálisis básica. Sustrato : grupo saliente, influencia de los grupos nitro. Amina entrante : pK_b de la amina entrante, el hecho que la amina sea primaria o secundaria, requerimientos estéricos. Efectos del solvente. Efectos de proximidad. Mecanismos de descomposición del compuesto intermediario. Mecanismos de la etapa base-catalizada : a) Mecanismo de catálisis básica específica - ácida general, b) Mecanismo concertado, c) Mecanismo cíclico, d) Mecanismo de transferencia protónica, e) Mecanismo de catálisis básica específica, f) Mecanismo del dímero. Mecanismos de descomposición espontánea.

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE SUSTRATOS BENZENICOS CON DISTINTAS AMINAS.....	64
Sustitución Nucleofílica Aromática con <i>o</i> - y <i>p</i> -fluornitrobenceno en solventes apróticos. Efectos estéricos sobre el paso base-catalizado. Reacciones de <i>o</i> - y <i>p</i> -NFB con <i>n</i> -PA e IPA. Reacción de <i>p</i> -NFB con <i>n</i> -PA en tolueno anhidro.	
REACCIONES DE 2,4,6-TRINITROCLOROBENCENO CON DIFERENTES AMINAS.....	78
REFERENCIAS.....	90

CAPITULO III. REACCIONES DE SUSTITUCION NUCLEOFILICA HETEROAROMATICA CON 2-METOXIPIRIDINAS NITRADAS EN TOLUENO ANHIDRO.

INTRODUCCION.....	98
Sustitución Nucleofílica heteroaromática. Catálisis ácida y autocatálisis. Reactividad del	

sustrato piridínico. Efecto de solvente. Sustitución nucleofílica alifática.

REACCION DE 3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA CON CICLOHEXILAMINA EN TOLUENO ANHIDRO.....	111
REACCION DE 3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA CON n-BUTILAMINA EN TOLUENO ANHIDRO.....	127
REACCION CON METOXIPIRIDINAS MONONITRADAS EN TOLUENO ANHIDRO.....	130
A) Reacciones de 2-metoxi-3-nitro- y -5-nitropiridina con CHA en tolueno anhidro. B) Reacciones de 2-metoxi-3-nitro- y -5-nitropiridina con n-butilamina en tolueno anhidro.	
REFERENCIAS.....	133

CAPITULO IV. COMPUESTOS INTERMEDIARIOS EN LAS REACCIONES DE SNHA. REACCION DE 3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA CON CICLOHEXILAMINA EN DMSO.

INTRODUCCION.....	138
REACCION DE 3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA CON CICLOHEXILAMINA EN DMSO.....	150
A- Estudio por espectroscopía UV-visible.....	150
B- Estudio por espectroscopía de ¹ H-RMN.....	156
REFERENCIAS.....	168

CAPITULO V. PARTE EXPERIMENTAL.

ASPECTOS GENERALES.....	173
PURIFICACION DE SOLVENTES Y REACTIVOS.....	175
Solventes. Aminas. Sustratos.	
PREPARACION DE SUSTRATOS Y PRODUCTOS PIRIDINI- COS.....	177
1. 2-metoxi-5-nitropiridina, 2. 2-metoxi-3-ni- tropiridina, 3. 3,5-dinitro-2-metoxipiridina, 4. 2-ciclohexilamin-5-nitropiridina, 5. 2-ci- clohexilamino-3-nitropiridina, 6. 2-ciclohexil- amino-3,5-dinitropiridina, 7. 2-butilamino-5-ni- tropiridina, 8. 2-butilamino-3-nitropiridina, 9. 2-butilamino-3,5-dinitropiridina, 10. 5-ni- tro-2-piperidino piridina, 11. 3-nitro-2-pipe- ridino piridina, 12. 3,5-dinitro-2-piperidino piridina, 13. 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina, 14. 2-hidroxi-3-nitropiridina, 15. 2-hidroxi- 5-nitropiridina.	
SINTESIS DE SUSTRATOS Y PRODUCTOS BENCENICOS...	186
16. N-(2,4,6-trinitrofenil)n-propilamina, 17. N- (2,4,6-trinitrofenil)isopropilamina, 18. N-(2,4, 6-trinitrofenil)di-n-propilamina, 19. N-(2,4,6- trinitrofenil)di-etilamina, 20. N-(2,4,6-trinitro- fenil)anilina, 21. N-metil-N-(2,4,6-trinitrofe- nil)anilina, 22. N-(2,4,6-trinitrofenil)piperi- dina, 23. (2,4,6,4'-tetranitro)difenilamina, 24. Picrato de diisopropilamina, 25. N-(2,4,6-trini- fenil)diisopropilamina, 26. N-(4-nitrofenil)n- propilamina, 27. N-(4-nitrofenil)isopropilamina, 28. N-(2-nitrofenil)n-propilamina, 29. N-(2-ni- fenil)isopropilamina.	
ESPECTROS UV-VISIBLE DE REACTIVOS Y PRODUCTOS....	193

DESCRIPCION GENERAL DE CGL.....	198
MEDICIONES CINETICAS.....	201
ESTUDIO POR CGL/EM DE LOS A_{∞} DE LAS CINETICAS DE LAS CINETICAS DE 3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA CON CICLOHEXILAMINA EN TOLUENO ANHIDRO.....	205
REFERENCIAS.....	210

RISTICAS



RMINACIO

INTRODUCCION

Sustratos heteroaromáticos. Generalidades.

De todos los sistemas heteroaromáticos conocidos, el piridínico revista entre los de mayor importancia; ya sea por el interés de sus derivados y sus reacciones en el campo de la síntesis orgánica, como por el valor biológico de muchos de estos compuestos utilizados como herbicidas, agentes quimioterapéuticos, colorantes etc.

Las propiedades químicas del sistema piridínico pueden agruparse en 2 grandes categorías :

- 1) Propiedades que son muy similares a las del sistema bencénico, modificadas en cierto grado por la presencia del nitrógeno en el anillo. Estas incluyen las reacciones típicas de sustitución electrofílica aromática tales como la sulfonación y halogenación que se producen con mayor dificultad que en el caso del benceno y las reacciones radicalarias que son muy similares. También intervienen en reacciones de sustitución nucleofílica aromática, las que serán ampliadas en el Capítulo III. El comportamiento de la mayor parte de los sustituyentes del anillo sigue aproximadamente el mismo patrón que en la serie bencénica observándose las mayores diferencias en las piridinas 2- y 4- sustituidas.
- 2) Propiedades asociadas con el par de electrones no compartido del nitrógeno del anillo como por ejemplo la formación de sales cuaternarias o N-óxidos.

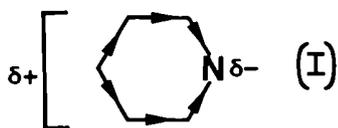
Como sabemos la estructura del anillo piridínico es completamente análoga a la del benceno en la que se reemplaza un grupo =CH- por un grupo =N- (*aza*). Las diferencias fundamentales son :

- a) el alejamiento de una geometría perfectamente hexagonal regular cau-

sada por la presencia de una unión carbono-nitrógeno más corta.

b) el reemplazo de un hidrógeno en el plano del anillo por un par de electrones no compartido que de igual forma se encuentra en dicho plano y en un orbital sp^2 pero que no está involucrado en el sistema aromático de electrones π , y que es el responsable de las propiedades básicas de los sistemas piridínicos.

c) un fuerte dipolo permanente causado por la mayor electronegatividad del nitrógeno comparada con la del carbono. Esto causa por un lado una polarización inducida principalmente de las uniones σ (Estructura I) y π lo que aumenta la densidad electrónica sobre el átomo de nitrógeno. Por lo tanto en el anillo piridínico los efectos llamados "inductivos y mesoméricos" actúan en igual dirección, siendo el nitrógeno el centro de carga negativa y encontrándose la carga positiva distribuida principalmente en los carbonos 2, 4 y 6.

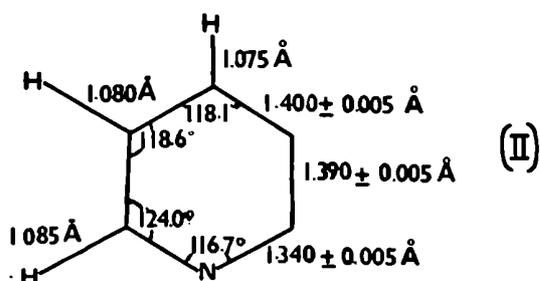


Polarización inducida del esqueleto σ .

La geometría de la molécula de piridina fue calculada por medidas de microondas (Estructura II).¹ Se observa que el anillo no es tan simétrico como el del benceno lo que implica que la "energía de resonancia" del anillo piridínico es de igual orden pero un poco menor que la del benceno.

Los métodos espectroscópicos permiten demostrar la presencia de ciertos hechos estructurales como por ejemplo la formación de puentes de hidrógeno, existencia de tautómeros, etc.; así como también para estudiar la reactividad de estos sistemas y compararlos con

sus análogos bencénicos.



Geometría de la piridina.

El espectro en la región ultravioleta (UV)-visible de las azinas monocíclicas muestra dos bandas cada una con estructura fina; una ocurre en el estrecho rango de 240-260 nm y corresponde a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ (bandas E, B y K) que son análogas a las que ocurren en la misma región en los sistemas bencénicos y la otra ocurre a mayores longitudes de onda y corresponde a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ (bandas R) que por supuesto no ocurre en el benceno. Esta última es extremadamente sensible a los efectos de solvente y desaparece al producirse la protonación del nitrógeno del anillo lo que a su vez aumenta considerablemente la intensidad de la primera banda sin variar significativamente su posición, teniendo considerable valor diagnóstico. La interacción de los grupos funcionales con el núcleo piridínico produce cambios en el espectro que frecuentemente son similares a los correspondientes a derivados bencénicos. La descripción detallada de las propiedades de cada uno de los compuestos utilizados en la presente tesis se encuentra en este Capítulo y en el Capítulo V (Parte experimental), dado que dichas determinaciones fueron necesarias para la elección del método cinético.

A su vez, las determinaciones por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) tanto de ^1H (^1H -RMN) como de ^{13}C (^{13}C -RMN)

se utilizaron en el estudio de los efectos electrónicos y estéricos del grupo *aza* y comparados con los producidos por un grupo nitro,²⁻⁵ habiéndose encontrado, recientemente, distintas correlaciones entre las densidades electrónicas calculadas por métodos semiempíricos y los desplazamientos químicos de distintas piridinas sustituidas.⁶⁻⁸ Los espectros RMN de piridinas sustituidas suelen ser difíciles de asignar debido a que la presencia del nitrógeno del anillo causa diferencias pronunciadas en los desplazamientos químicos (δ) de los protones α , β y γ siendo una complicación adicional la presencia de uno o más sustituyentes en el sistema heteroaromático. Algunos de estos cambios pueden interpretarse en términos de cambios en la distribución electrónica y de anisotropía magnética. Son numerosos los trabajos en base a cálculos de orbitales moleculares realizados con sustratos homoaromáticos existiendo aún algunas dificultades con aquellos sistemas que contienen un heteroátomo.

Características estructurales.

Un estudio exhaustivo de las propiedades espectroscópicas de las piridinas sintetizadas en la presente tesis se discute en extensión en este Capítulo. Recientemente se han realizado determinaciones de RMN de 2-halógeno;⁹⁻¹² 2-hidroxi¹³ y 2-metoxipiridinas,⁷ así como también estudios de los equilibrios tautoméricos de 2-hidroxi y 2-aminopiridinas.¹³ En el caso de estos últimos compuestos además de los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se utilizan los de ^{14}N cuadrupolar que son interpretados en base a variaciones de las densidades electrónicas σ y π sobre el nitrógeno del anillo producidas por los diversos sustituyentes.¹⁴ Sin embargo; en la literatura no se han encontrado estudios realizados con 2-R-piridinas nitrosustituidas (R=

-OCH₃ o -NR¹R²). Los datos estructurales de estos compuestos son fundamentales en el estudio de los mecanismos de reacción de los mismos con aminas de diferentes características y además para establecer correlaciones con los correspondientes derivados bencénicos.

También la espectrometría de masa (EM) es un método útil para establecer los diferentes tipos de interacciones espaciales como formación de puente de hidrógeno, los llamados efectos "orto", etc. En compuestos piridínicos 2-sustituídos resulta interesante determinar si la pérdida primaria es la del sustituyente en carbono-2 tanto como radical o como una molécula neutra o si está involucrada la ruptura del ciclo.¹⁵ Por este método también se han estudiado los equilibrios tautoméricos¹⁶ anteriormente mencionados y recientemente se determinaron las estructuras de los diferentes iones producidos por algunas técnicas especiales como son la espectrometría de masa CAD¹⁷ ("collisionally activated dissociation mass spectra") o MIKE¹⁸ ("mass-analyzed-ion-kinetic-energy").

Como complemento de las investigaciones espectroscópicas mencionadas y de las determinaciones cinéticas se pueden realizar estudios cristalográficos de las distintas conformaciones de los sustratos involucrados en las reacciones estudiadas. Los efectos estéricos secundarios sobre todo los vinculados con dichas conformaciones son importantes para determinar la reactividad de los mismos frente a diferentes nucleófilos. Los modelos moleculares indican que existe una fuerte compresión estérica entre los sustituyentes -NO₂ en posiciones 2 y 6 y el grupo metilo de los correspondientes anisoles, que adopta entonces una posición no coplanar. En el presente Capítulo se encaró el estudio por Rayos X de una de las 2-metoxipiridinas utilizadas como sustrato en las cinéticas estudiadas, así como también la

de los correspondientes sustratos bencénicos.

Grupo *aza* versus nitro.

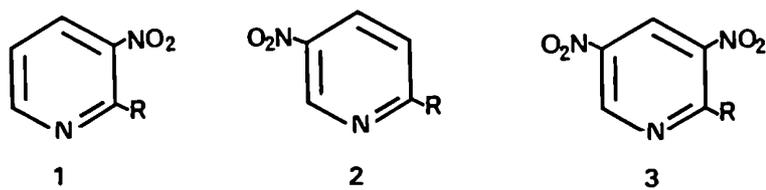
Dentro de la gran variedad de reacciones que pueden ocurrir con estos sistemas heteroaromáticos, para el presente trabajo son de interés aquellas en las que una base (o reactivo nucleofílico en general) produce el desplazamiento de un nucleóforo tal como un halógeno, un alcoxi, un nitro, etc.. Si éstos se encuentran en posiciones 2 o 4 del anillo las mismas ocurren rápidamente con gran variedad de reactivos y se conocen como reacciones de sustitución nucleofílica heteroaromática. Las características mecanísticas de las mismas se tratarán en el Capítulo III debido a que la mayor parte de los trabajos se basan en las investigaciones previas realizadas en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática de sustratos bencénicos. La activación del sistema por el grupo *aza* juega un rol fundamental en este tipo de estudios. Las principales propiedades asociadas con este grupo pueden resumirse de la siguiente forma :

- a) efecto polar : es del mismo tipo que el de un grupo nitro exocíclico dado que ambos atraen electrones del anillo tanto por el mecanismo inductivo como por conjugación.
- b) requerimientos estéricos : los del sistema =N- no son mayores que los de un grupo =CH- de un anillo aromático.
- c) basicidad : la basicidad es un caso especial de una propiedad más general que es la nucleofilicidad. La basicidad está directamente asociada con la reactividad de los compuestos N-heteroaromáticos dado que la mayor parte de los reactivos y solventes más comunes tienen sus hidrógenos disponibles. Los halógenos afectan la basicidad en una mayor extensión si están en posición α que en la posición γ al grupo *aza* , siendo aún menor el valor de pKa si existe un grupo nitro en el anillo.¹⁹

ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE ^1H Y ^{13}C
DE NITROPIRIDINAS Y NITROBENCENOS SUSTITUIDOS.

Resultados.

Se realizó un estudio exhaustivo de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los siguientes compuestos pertenecientes a las series bencénicas y piridínicas respectivamente (Esquema I).²⁰



R = a-OCH₃
b-NC₅H₁₀
c-NHC(C₆H₁₁)
d-NHn-C₄H₉
e-OH

En las series bencénicas



Esquema I

La Tabla 1 reúne los datos de desplazamiento químico y multiplicidad para los protones aromáticos y los correspondientes a los grupos N-H en ambas series de compuestos. En el caso de los compuestos bencénicos la asignación de las señales es directa, con la única excepción del 2,6-dinitroanisol que presenta un sistema A₂B cuya resolución conduce a los valores de desplazamiento químico que se muestran en la Tabla 1 con una constante de acoplamiento de 8,3 Hz. La numeración de los carbonos y protones de esta serie se realizó de igual forma que en la piridínica (siendo el carbono 1 el que se compara con el grupo *aza* en esta última, ver Esquema I).

En los compuestos piridínicos los protones aromáticos de la 2-metoxi-3-nitropiridina constituyen un sistema ABX, los corres-

Tabla 1.- Datos de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de compuestos nitrados sustituidos de las series bencénicas y piridínicas. Protones del anillo y $-\text{NH}^*$.

COMPUESTO	PIRIDINAS					BENCENOS				
	H3	H4	H5	H6	NH^{\ddagger}	H3	H4	H5	H6	NH^{\ddagger}
1a	-	8,29 dd (8,36) #	7,06 c (7,18) #	8,43 dd (8,51) #	4,14 s $\&$	-	8,25	7,60	8,25	4,05 s $\&$
b	-	8,11 dd	6,68 c	8,32 dd	-	-	7,70 d	7,10 t	7,70 d	-
c	-	8,38	6,58 q	8,38	8,20 s	-	8,20 d	6,85 t	8,20 d	8,20 s
d	-	8,41	6,62	8,43	8,22 s	-	8,60 d	6,73 t	8,60 d	8,80 s ζ
e	-	7,93 c	6,46 c	8,50 c	3,95 s ζ	-	8,37 d	7,24 t	8,37 d	-
2a	6,81 d (7,10) #	8,32 c (8,36) #	-	9,06 d (8,51) #	4,03 s $\&$	7,60 d	8,50 d	-	8,65 c	4,19 s $\&$
b	6,55 d	8,16 c	-	9,02 d	-	7,10 d	8,20 dd	-	8,70 d	-
c	6,34 d	8,12 c	-	8,97	5,58 s	6,95 d	8,20 dd	-	9,10 d	8,60 s
d	6,36	8,14 m	-	9,00	5,68 s	6,92 d	8,26 dd	-	9,12 d	8,51 s
e	6,40 d	8,10 c	-	8,62 d	12,58 s ζ	7,29 d	8,30 dd	-	8,63 d	12,62 s ζ
3a	-	9,07 d (9,22) #	-	9,31 d (8,84) #	4,29 s $\&$	-	8,93 s	-	8,93 s	4,19 s $\&$
b	-	8,89 d	-	9,09 d	-	-	8,66 s	-	8,66 s	-
c	-	9,24	-	9,24	8,70 s	-	-	-	-	-
d	-	9,25	-	9,25	8,78 s	-	-	-	-	-
e	-	9,00	-	9,00	12,52 s ζ	-	9,13 s	-	9,13 s	6,73 s ζ

*: Todos los espectros se determinaron en Cl_3CD (TMS) salvo los de 1e, 2e de la serie piridínica y 2e de la serie bencénica que se realizaron en DMSO-d_6 , el 3e de la serie piridínica realizado en polysol-d y el 3e de la serie bencénica realizado en acetona-d_6 . #: Valores utilizando los parámetros de apantallamiento Ref. 4.
 $\&$: Señal correspondiente al grupo $-\text{OCH}_3$. #: Señal ancha. ζ : Señal correspondiente al grupo $-\text{OH}$ (singulete ancho).

pondientes a los compuestos con un grupo nitro en posición 5 un AMX y los de los compuestos 3,5-dinitrados un sistema AB. Las asignaciones se realizaron por comparación con la serie bencénica y en algunos casos se utilizaron los parámetros de apantallamiento desarrollados por Zanger y Simons.⁴ Los valores calculados con la ecuación 1 para algunas piridinas se muestran entre paréntesis

$$\delta_{\text{Hn}} = \sigma_{3\text{w}}(\text{n}) + \sigma_{4\text{x}}(\text{n}) + \sigma_{5\text{y}}(\text{n}) + \sigma_{6\text{z}}(\text{n}) + \delta_{\text{Hn}} \text{ (piridina sin sustituir)} \quad (1)$$

w,x,y = sustituyentes ; σ_i = parámetro de apantallamiento, i= posición del sustituyente

Los desplazamientos químicos de ^{13}C de algunos de los compuestos piridínicos se indican en la Tabla 2. La diferencia en desplazamientos químicos de los C-3, C-4 y C-5 en los compuestos de la serie 3 es menor que 10 ppm, lo que no permite una asignación inequívoca. En las Tablas 3 y 4 se presentan los datos correspondientes a los protones y carbonos alifáticos respectivamente, de los compuestos mencionados en las primeras dos tablas.

Discusión.

En un reciente estudio sobre la conformación de la 2-metoxipiridina,⁷ se demostró que el grupo metoxi adopta preferencialmente una conformación cis para evitar interacciones con los protones aromáticos *orto*. En los presentes compuestos, existe un hidrógeno o grupo nitro en posición *orto* por lo que es probable que el grupo metoxi también adopte una conformación cis respecto del grupo *aza*. Por cálculos teóricos se demostró que en anisoles sustituidos el grupo metoxi *orto* a un grupo nitro adopta una conformación anti de forma tal que disminuyan las repulsiones estéricas con los átomos de oxígeno del grupo

Tabla 2.- Datos de los espectros de ^{13}C -RMN de nitropiridinas sustituidas. Atomos de carbono del anillo*.

COMPUESTO	C2	C3	C4	C5	C6
1a	156,4	133,9	134,8	116,4	151,5
1b	153,1	132,4	135,4	112,4	151,5
1c	155,7	127,5	135,2	111,2	151,9
1e	154,8	138,4	140,6	104,2	143,7
2a	167,2	111,1	133,7	139,4	144,7
2d	161,3	105,2	132,8	135,4	146,9
2e	162,4	119,2	134,3	130,4	138,8
3a	159,2	132,5 [#]	130,5 [#]	138,1 [#]	147,4
3b	153,5	131,8 [#]	128,5 [#]	133,3 [#]	147,3
3c	153,0	131,3 [#]	125,7 [#]	133,6 [#]	151,1

*: Todos los espectros salvo los de 1e y 2e que se determinaron en DMSO- d_6 se realizaron en Cl_3CD (TMS). #: Estas asignaciones pueden intercambiarse entre columnas.

Tabla 3.- Datos de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de compuestos nitrados sustituidos de las series bencénicas y piridínicas. Protones alifáticos.*

COMPUESTO	PIRIDINAS				BENCENOS			
	αCH	βCH	γCH	δCH	αCH	βCH	γCH	δCH
1b	3,40m	1,69s [#]	1,69s [#]	-	3,00m	1,60s [#]	1,60s [#]	-
1c	4,20s [#]	1,60m	1,60m	1,60m	3,20s [#]	1,60m	1,60m	1,60m
1d	3,64m	1,50m	1,50m	0,98t	3,00q	1,60m	1,60m	0,93t
2b	3,74m	1,69s [#]	1,69s [#]	-	3,30m	1,75s [#]	1,75s [#]	-
2c	3,70s [#]	1,60m	1,60m	1,60m	3,60s [#]	1,60m	1,60m	1,60m
2d	3,40m	1,56m	1,56m	0,98t	3,40q	1,60m	1,60m	1,00t
3b	3,62s [#]	1,75m	1,75m	-	3,16s [#]	1,72m	1,72m	-
3c	4,32s [#]	1,70m	1,70m	1,70m	-	-	-	-
3d	3,78m	1,62m	1,62m	1,00t	-	-	-	-

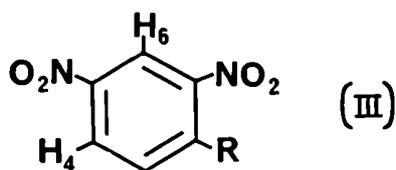
* : Todos los espectros se determinaron en Cl_3CD (TMS). # : Señal ancha.

nitro.²¹ (ver estudio por Rayos X).

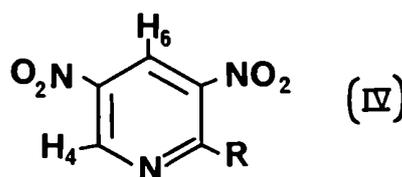
Se analizaron entonces los siguientes hechos estructurales :

-Grupo *aza*.

Comparando los valores de desplazamiento químico de los hidrógenos 4 y 6 de los compuestos de la serie bencénica 2 con los 6 y 4 de la serie piridínica 3 (Tabla 1, Estructuras III y IV, que contienen igual número de grupos nitro y en iguales posiciones respecto del grupo R), observamos que el nitrógeno del anillo causa una considera-



serie 2



serie 3

ble perturbación dado que estos protones experimentan el efecto atractor de electrones del grupo *aza* y las señales se desplazan a menores campos. Este efecto es más pronunciado en el hidrógeno que es *orto* a dicho grupo. Esto también se confirma comparando los protones α y γ al grupo *aza* de los compuestos de las otras series piridínicas con los de los mononitrados bencénicos análogos (Tabla 5).

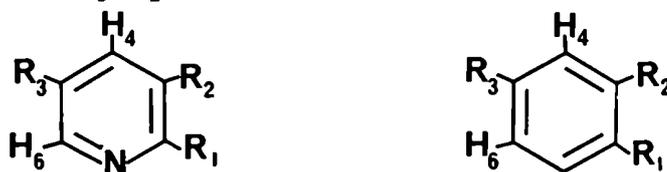
Por el contrario, una comparación de los desplazamientos químicos en las series piridínicas 1, 2 y 3 con los compuestos bencénicos de igual número de serie (comparación horizontal en la Tabla 1) revela que éstos son bastante similares, lo que indica que los efectos electrónicos del grupo nitro sobre el anillo aromático son comparables, en una primera aproximación, a los que produce un nitrógeno piridínico. Las diversas diferencias que surgen al contrastar cada término de la serie procuran útil información estructural.

Tabla 4.- Datos de los espectros de ^{13}C -RMN de nitropiridinas sustituidas. Atomos de carbono alifáticos.*

COMPUESTO	C_α	C_β	C_γ	C_δ
1b	49,1	25,7	24,3	-
1c	49,6	32,9	25,7	24,8
2d	42,1	31,3	20,1	13,7
3b	49,4	25,6	23,7	-
3c	50,9	32,6	25,4	24,6

*: Todos los espectros se determinaron en Cl_3CD (TMS).

Tabla 5.- Desplazamientos químicos de ^1H -RMN de compuestos piridínicos pertenecientes a las series 1 y 2 y de sus análogos benzenicos con igual número de grupos nitro.



R_1	R_2	R_3	H_4	H_6	solvente	H_4	H_6	solvente
$-\text{OCH}_3$	$-\text{NO}_2$	H	8,29	8,43	Cl_3CD	7,85	6,83	Cl_4C
$-\text{CHA}$	$-\text{NO}_2$	H	8,38	8,38	Cl_3CD	8,10	7,36	Cl_3CD
$-\text{OH}$	$-\text{NO}_2$	H	7,93	8,50	$\text{DMSO}-d_6$	8,00	6,90	Cl_4C
$-\text{OCH}_3$	H	$-\text{NO}_2$	8,32	9,06	Cl_3CD	8,12	8,12	Cl_4C
$-\text{CHA}$	H	$-\text{NO}_2$	8,12	8,97	Cl_3CD	8,08	8,08	Cl_3CD
$-\text{OH}$	H	$-\text{NO}_2$	8,10	8,62	$\text{DMSO}-d_6$	8,15	8,15	acetona- d_6

CHA = ciclohexilamino.

- Grupo aza versus nitro.

Para los compuestos piridínicos con un grupo nitro en posición 3 (serie 1) podemos concluir que el poder atractor de electrones de un grupo *aza* en estos compuestos es mayor que el de un grupo nitro, dado que las absorciones de los H₄ e H₆ en la mayor parte de los compuestos piridínicos presenta un desplazamiento paramagnético al compararlos con los correspondientes compuestos nitrobencénicos sustituidos. A pesar que ésto podría estar reñido con suposiciones previas,²² se encontró recientemente que el nitrógeno del anillo es más activante que un grupo nitro en reacciones de cloruros de 2-piridiltrimetilamonio 5-sustituidos con metóxido de sodio.²³

Se puede llegar a una conclusión similar al comparar los desplazamientos de ¹³C de los carbonos del anillo (Tabla 2). El átomo de carbono *orto* al grupo *aza* (y *para* al grupo nitro), C-6, absorbe a menores campos que el carbono *para* al grupo *aza*, C-4, aproximadamente 20 ppm menos en todos los compuestos.

Si bien otros factores pueden también ser importantes, usualmente se asocia una disminución en la densidad electrónica en el carbono con un efecto de desprotección. El poderoso efecto atractor de electrones de un grupo *orto-aza* es tan importante que el C-2 es el más desprotegido de todos los carbonos, y por lo tanto un centro muy reactivo para el ataque nucleofílico. Si comparamos los desplazamientos de ¹³C de los C-6 y C-4 de los compuestos 3,5-dinitrados, se observa claramente que el efecto paramagnético de un grupo *orto-aza* es más importante que el efecto de un grupo *orto-nitro*.

Estos resultados pueden atribuirse, en principio, a dos causas :

a.- que el poder atractor de electrones del grupo *aza* es inherentemen-

te mayor que el de un grupo nitro, o

b.- que la congestión estérica y/o las interacciones electrónicas a través del espacio en estos compuestos perturban la coplanaridad del grupo nitro con el anillo bencénico y por lo tanto restringen el efecto atractor de electrones por el mismo.

Esto es lo más probable en base a las siguientes consideraciones :

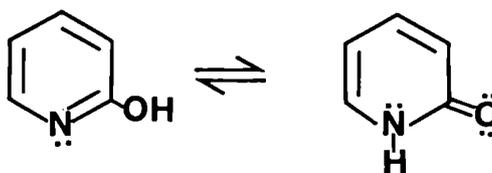
i) Los efectos de un grupo *aza* en *para* son bastante similares a los de un grupo nitro en *para*. Los desplazamientos químicos de los protones en posición 4 de los compuestos piridínicos son mucho más parecidos a los de los protones bencénicos que si comparamos los correspondientes a los H₆ de ambas series.

ii) La antiguamente llamada "inhibición estérica de la resonancia" también puede observarse claramente en las series bencénicas. En los compuestos 1a y 1b, los protones 4 y 6 experimentan el efecto de un grupo 3-nitro cuya conjugación con el anillo está impedida por el sustituyente en posición 2. Por el contrario, en los compuestos 2a y 2b, el grupo nitro en posición 5 es coplanar con el anillo, y los H₄ e H₆ están más desprotegidos que los de 1a y 1b (0.25 ppm y 0.50 ppm respectivamente). Recientemente se demostró que en el caso del *o*-nitroanisol²⁴ el hidrógeno 3 está 0.33 ppm menos desprotegido que lo esperado y se atribuye este efecto a la repulsión entre los grupos 1-metoxi y 2-nitro que perturba la coplanaridad del grupo nitro. Esta conclusión fue confirmada por cálculos teóricos. Esta "inhibición estérica" también puede ser la causa de la menor reactividad del grupo nitro comparada con el nitrógeno del anillo.²³ En los compuestos 1c y 1d la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular fuerza al grupo 3-nitro a adoptar una conformación más coplanar con el anillo aromático.

Los desplazamientos químicos de los protones son sensibles fundamentalmente a las polarizaciones σ y π pero también a las interacciones a través del espacio con el par de electrones no compartido de los átomos de oxígeno. Los átomos de carbono son menos sensibles a este tipo de interacciones y puede verse en la Tabla 2 que los desplazamientos de los C-4 en los 3 compuestos de la serie 1 difieren en menos de 0,5 ppm; lo mismo puede decirse de los C-6, demostrando que las interacciones electrónicas con los sustituyentes en posición *meta* son mínimas. Esto está de acuerdo con estudios previos con compuestos monosustituidos que muestran que los carbonos *meta* están menos afectados por los sustituyentes tanto en las series bencénicas como en las piridínicas.^{2,3}

-Tautomerismo.

Los grupos amino secundarios en posición 2 de los compuestos piridínicos (c y d), en principio, pueden tautomerizarse con el nitrógeno del anillo. Uno de los estudios clásicos del tautomerismo lactama-lactima es el estudio del equilibrio 2-hidroxipiridina-2-piridona (Esquema II).^{25,26}



Esquema II

Estudios de espectroscopía UV e infrarrojo (IR)²⁷⁻³⁰ y de masa^{16,31} revelan que la 2- y la 4-hidroxipiridinas (así como también la 2- y la 4-mercaptopiridinas) existen en la fase gaseosa principalmente en

las formas hidroxí (y mercapto) respectivamente. Esto es contrario a lo que ocurre en solución, en las series de compuestos 2- y 4-sustituidos predomina la piridona en la mayor parte de los solventes y el valor de la constante de equilibrio depende de la polaridad del solvente,³²⁻³³ como se deduce de los valores siguientes de $K_T (= [NH] / [OH])$: 0,4 ± 0,25 en fase vapor;²⁷⁻³⁰ 1,7 en ciclohexano;^{32,33} 6,0 en Cl_3CH ; ^{32,33} 148,0 en acetonitrilo; ^{32,33} 910,0 en agua;²⁷⁻³⁰ a 25-30 °C. Considerando el equilibrio en solventes de polaridad variable se encontró que al aumentar la polaridad del solvente el equilibrio se desplaza hacia la forma piridona que es más dipolar que la forma hidroxí. Además juega un rol importante la habilidad del solvente de formar puentes de hidrógeno; dado que los donores de uniones hidrógeno tienden a estabilizar la forma oxo mientras que los aceptores de uniones hidrógeno estabilizan la forma hidroxí. Por ejemplo, la 6-cloro-2-hidroxí-4-metilpiridina existe predominantemente en la forma oxo en soluciones acuosas mientras que en otros solventes predomina la forma hidroxí : 67% en metanol, 56% en cloroformo, 96% en dimetilsulfóxido (DMSO) y 95% en ciclohexano.³⁴ Se han desarrollado ecuaciones que relacionan la constante de equilibrio con parámetros empíricos relacionados con la polaridad del solvente.³³

En nuestro caso particular, las reacciones se han efectuado en tolueno y en DMSO : la espectroscopía de RMN es un método eficiente para investigar equilibrios tautoméricos^{13,35,36} y por comparación de los desplazamientos químicos de los C-2 (Tabla 2) para los compuestos b y c se observa que estos son similares independientemente que el sustituyente amino tenga (b) o no (c) un hidrógeno. A pesar que el RMN de ¹⁴N es mejor que de ¹³C para medir estos equilibrios tautoméricos, esta similitud en los valores de desplazamiento químico puede to-

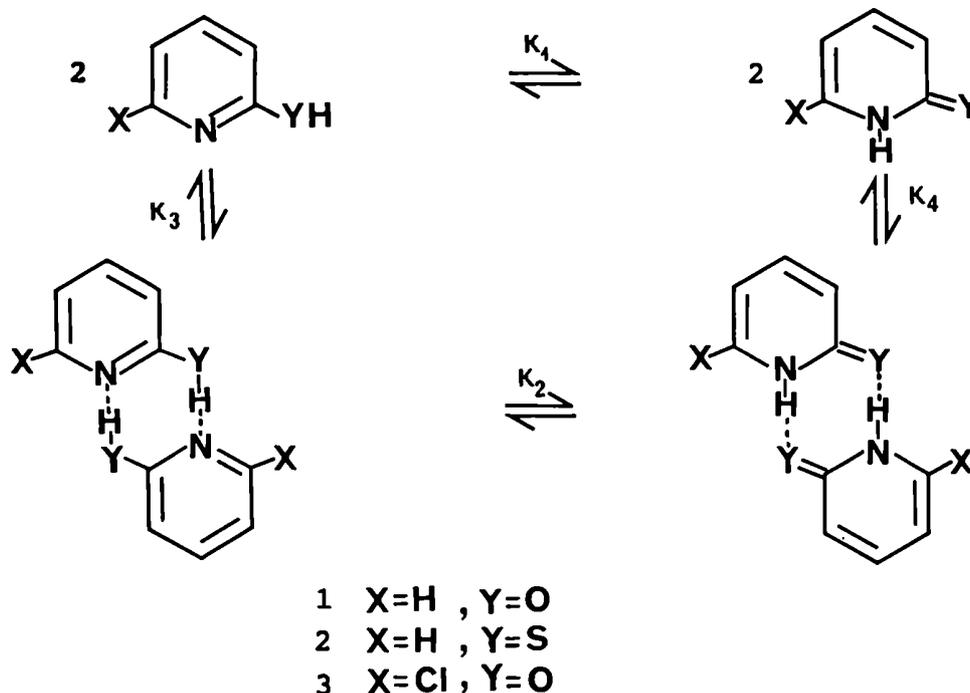
marse como una indicación de que el grupo amino existe en su forma normal, más que como grupo imino. Por extensión de los estudios anteriores sobre efecto de solvente en el equilibrio tautomérico de 2-hidroxipiridina puede concluirse que también en nuestro caso predominará la forma amino tanto en tolueno como en DMSO.

Existen algunos antecedentes en la literatura para las 2- y 4-aminopiridinas : por espectroscopía UV se estableció por comparación con los isómeros N-metilados que la 2-aminopiridina está mejor representada por el tautómero amino. También la similitud de los valores de desplazamiento químico de RMN de ^{14}N y ^{13}C entre los isómeros, puede tomarse como una indicación de que el grupo amino existe como tal más que como grupo imino.³⁶ Mediante cálculos de mecánica cuántica³⁷⁻³⁹ se han estimado las estabilidades relativas de los tautómeros de 2-hidroxipiridinas encontrándose una estabilización mayor de la forma lactama por solventes polares, contribuyendo al desplazamiento de este equilibrio sólo el término electrostático de la energía de solvatación^{39b}. Además se han realizado asignaciones de los espectros electrónicos.³⁸ Así por ejemplo los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (Tabla 2) pertenecientes al carbono 2 de la 2-hidroxipiridina y 2-metoxi-3-nitropiridina son muy similares, indicando que en este caso parece prevalecer la forma hidroxí.

- Asociación : unión hidrógeno inter e intramolecular.

Se observa además que la posición del equilibrio protomérico puede variar significativamente por asociación y que el grado de asociación, al igual que los valores de las constantes de equilibrio entre monómeros , pueden cambiar en varios órdenes de magnitud depen-

diendo del entorno molecular. La 2-hidroxipiridina²⁹ forma dímeros estables que se descomponen al calentar y por dilución extrema, la constante de equilibrio para la asociación en solventes hidrocarbonados es mayor en un factor de 10^4 y 10^6 respecto de las constantes para benceno y dioxano (Esquema III).⁴⁰



Esquema III

Debido al rol importantísimo de la formación de puentes de hidrógeno en procesos bioquímicos que involucran bases nucleicas y proteínas, existe un creciente interés en entender la solvatación del grupo amida heterocíclico. Recientemente se ha estudiado teóricamente la estructura del uracilo⁴¹ y por ¹³C-RMN se realizaron estudios de las propiedades estructurales y dinámicas de la 2-piridona que se utiliza como modelo de bases nucleicas pirimidínicas.³⁵

Se observa que ésta forma complejos estables con metanol y que en tolueno existe principalmente com dímero.

Para el presente estudio, es además , de interés determinar el grado de unión hidrógeno intramolecular en estos compuestos y por extensión , en los respectivos estados de transición. Comúnmente se supone que las *o*-nitroanilinas contienen un puente de hidrógeno intramolecular, a pesar que existen ciertas controversias acerca de cuál es la conformación preferida por éstas.^{41,42} Recientemente estudios realizados en nuestro laboratorio con 16 anilinas nitro-sustituídas⁴³ muestran que se mantiene la coplanaridad de al menos un grupo nitro incluso en 2,6-dinitro-N-alquilanilinas impedidas y que existe una unión hidrógeno entre el grupo amino y el grupo *o*-nitro. Lo mismo se observa en los presentes compuestos. Se puede ver en la Tabla 1 que la señal del protón del grupo -NH de los compuestos 1c (8.20 ppm) y 1d (8.22 ppm) aparecen a campos bajos, lo que es típico de conformaciones desprotegidas por un puente de hidrógeno.

En piridinas sutituídas, el tamaño efectivo del par de electrones no compartido sobre el nitrógeno,⁴⁴ su orientación estereoquímica^{45,46} y su habilidad de formar complejos que tienen unión hidrógeno o halógeno⁴⁶ han sido investigados recientemente. Es claro en base a los datos de ¹H-RMN de la Tabla 1 que no existen importantes interacciones a través del espacio entre el grupo *aza* y el hidrógeno amínico en la serie 2. Las señales aparecen en las posiciones normales a mayores campos (≈5,6 ppm), mientras que para los compuestos bencénicos análogos la unión hidrógeno intramolecular desprotege el hidrógeno del grupo amino y se observa un corrimiento paramagnético de 3 ppm.

De acuerdo con estos resultados y teniendo en cuenta el e-

fecto estabilizante de la unión de hidrógeno intramolecular en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática (Capítulo II y III), se predice una mayor reactividad para la 2-metoxi-3-nitropiridina respecto del isómero nitrado en posición 5 frente a los nucleófilos. Las 3,5-dinitropiridinas 3c y 3d también presentan una unión hidrógeno intramolecular. Los estudios de reactividad de estos compuestos en sus reacciones con aminas se encuentran en los Capítulos III y IV.

Los protones aromáticos 4 y 6 también experimentan la perturbación del campo eléctrico producida por esta unión hidrógeno; mientras que los piperidino derivados (compuestos b) muestran el esperado aumento de apantallamiento comparado con los metoxi-isómeros (compuestos a), los compuestos con ciclohexilamina (CHA) y n-butilamina solo presentan este fenómeno cuando no es posible la formación de una unión hidrógeno (2c y 2d), en los demás casos en los compuestos c y d la unión hidrógeno intramolecular disminuye el efecto de apantallamiento de los grupos alquilamino.

La comparación de los desplazamientos de los H_4 e H_6 en los compuestos 1c, 1d, 3c y 3d revelan que dicha unión hidrógeno hace que el efecto del grupo *aza* sea muy similar al de un nitro, lo que también se confirma por la disminución de la constante de acoplamiento (J_{AB}) en 1c y 1d ($J < 2$ Hz) y su valor cero en 3c y 3d. Los demás protones alifáticos en el grupo alquilamino están suficientemente lejos del anillo piridínico como para presentar una contribución significativa al apantallamiento debida a los efectos inductivos y de anisotropía magnética de los sustituyentes en el anillo. La influencia de esta unión hidrógeno sobre los desplazamientos de ^{13}C de los átomos de carbono piridínicos es pequeña.⁴⁵ La interacción $H...O_2N-$ también se confirma por EM como se verá en la próxima sección.

ESTUDIO POR ESPECTROSCOPIA DE MASA DE
NITROPIRIDINAS SUSTITUIDAS.

La interacción directa entre los sustituyentes de compuestos aromáticos permite frecuentemente diferenciar mediante la EM, 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*-nitrotolueno⁴⁷ y *o*-nitroanilina⁴⁸ con pérdida de radical hidroxilo a partir del ión molecular. Benoit y Holmes⁴⁹ 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, se observa frecuentemente en compuestos que poseen, en posición adyacente al grupo nitro, un sustituyente con un átomo de hidrógeno.^{47b,50}

Un hecho interesante es que en el espectro de masa de las 3-nitro y 3,5-dinitro-2-(N-alquilamino)piridinas sintetizadas y en los correspondientes 2,6-dinitro; 2,4-dinitro- y 2,4,6-trinitro-N-alquilaminobencenos, el pico base es $[M - OH]^+$ lo que indica una transferencia de hidrógeno del grupo amino al grupo *o*-nitro. Como puede observarse en la Tabla 6 en las 5-nitro-2-(N-alquilamino)piridinas, la abundancia relativa de este pico es menor o igual que un 2%.

Un estudio de los espectros de masa de *o*-nitroanilinas N- y N,N-dialquilanilinas sustituidas realizado en nuestro laboratorio,⁵¹ evidenció la existencia de fragmentaciones primarias con pérdida de 17 y 18 unidades de masa en el caso de las anilinas N-sustituidas, así como también de un fragmento proveniente de la pérdida de 35 unidades de masa, cuya abundancia relativa depende del sustituyente alquílico, y es un ión importante en el caso del sustituyente ciclohexilamino. En

Tabla 6.- Datos de EM de 2-(N-alquilamino)nitropiridinas.

COMPUESTO	$(M^+ - OH)$	$(M^+ - H_2O)$	$(M^+ - 35)$	M^+
1b	100,0	1,3	8,5	36,0
2b*	2,3		-	28,9
3b	100,0	2,8	6,6	28,1
1c	100,0	-	15,0	52,1
2c	2,3	-		100,0
3c	100,0	-	-	29,2
1d	-	-	3,6	66,7
2d	0,6	-	-	39,0
3d	2,7	-	0,5	16,0

	A = $(M^+ - C_3H_7)$	A - OH	A - H ₂ O	A - 35
1d	100,0	6,5	10,5	0,07
2d	100,0	-		-
3d	100,0	4,2	1,2	-

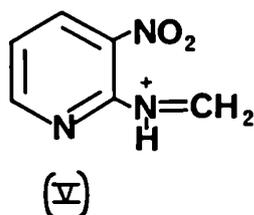
*: Pico base : $M^+ - C_6H_{10}$ ($m/e=139$).

Tabla 7.- Datos de EM de 2-hidroxinitropiridinas.

COMPUESTO	M^+	A= $(M^+ - NO_2)$	A-CO	A-CN _H	B= $(M^+ - 2NO_2)$	B-CO	B-CN _H
1e	100,0	33,6	50,4	21,0	-	-	-
2e	100,0	12,1	37,2	11,3		-	
3e	100,0	27,1	1,3	-	19,4	34,8	21,8

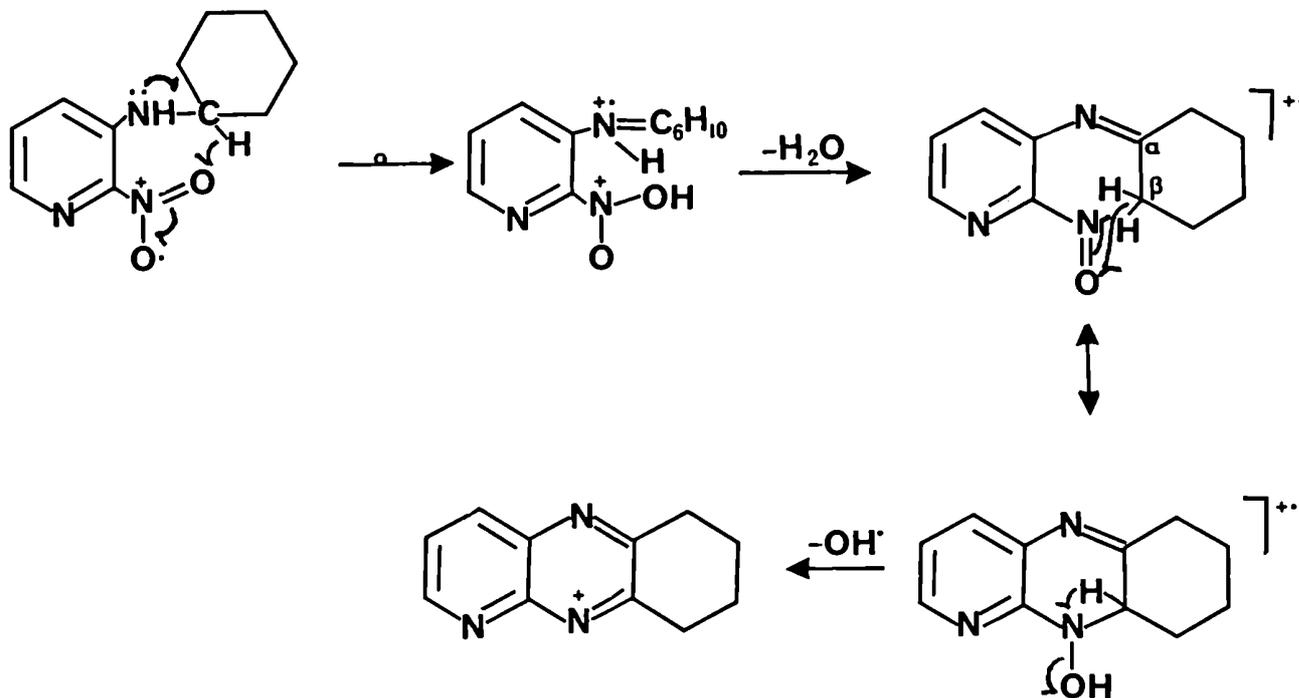
los espectros de las nitroanilinas *N,N*-disustituidas el ión $[M - OH]^+$ está siempre presente, no así el ión $[M - H_2O]^+$ y el $[M - 35]^+$ sistemáticamente ausentes.

En la Tabla 6 se observa que los resultados con las 2-ciclohexilaminopiridinas nitro-sustituidas concuerda con lo obtenido para las anilinas anteriores. Siempre que existe un grupo nitro en *orto* (compuestos 3-nitro y 3,5-dinitro-) existen las tres pérdidas: $[M - OH]^+$, $[M - H_2O]^+$ y $[M - 35]^+$, siendo $[M - OH]^+$ el pico base. Cuando el grupo nitro se encuentra en posición 5 están ausentes los dos últimos fragmentos y el primero tiene una abundancia relativa de 2.3%. En el caso de los compuestos con piperidina el pico $[M - OH]^+$ es el pico base y está ausente el pico $[M - H_2O]^+$ lo que está de acuerdo con lo encontrado para las *o*-nitroanilinas *N,N*-dialquilsustituidas. En el caso de los compuestos con un sustituyente 2-butilamino, la pérdida principal es la ruptura α ($[M - C_3H_7]^+$) como es característico en las aminas (es el pico base en los tres compuestos). A partir de este ión se producen pérdidas de 17 y 18 unidades de masa cuando existe un grupo nitro en *orto* y dado que no tiene hidrógenos en β , este ión no puede perder 35 unidades de masa (Estructura V).



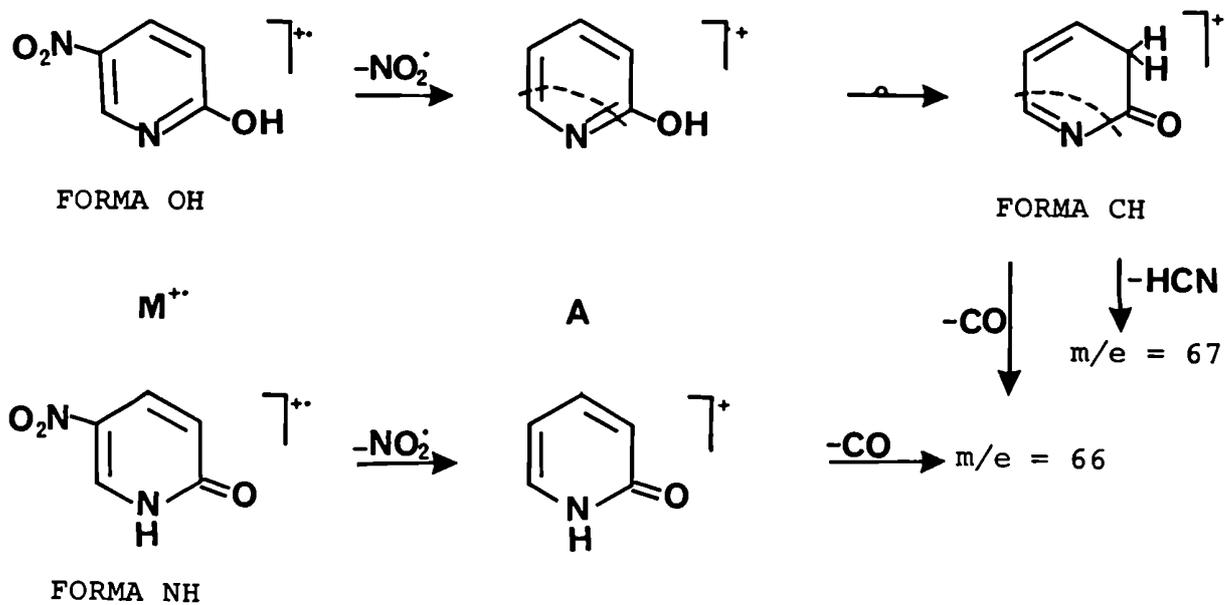
En base a los resultados obtenidos en el trabajo citado⁵¹ por medio de la determinación de la génesis de los fragmentos por registro vinculado ("linked scan") del campo magnético y del campo electrostático, se propone el siguiente esquema de fragmentación para $[M - 35]^+$

representado para la 2-ciclohexilamino-3-nitropiridina (Esquema IV) :

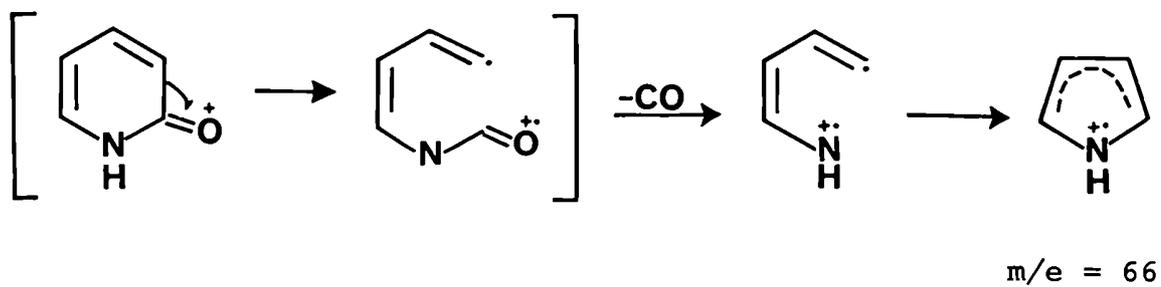


Esquema IV

El mecanismo de las otras fragmentaciones (Tabla 7) puede establecerse por analogía con estudios realizados por EM-CAD de 2- y 4-hidroxipiridinas no sustituidas.^{17,18} Como puede verse en el Esquema V si estos compuestos se encuentran en la forma $-OH$ pueden perder tanto CO como HCN mientras que si estuvieran en la forma piridona solo podrían perder CO .¹⁶ A su vez las nitropiridinas pierden, al igual que los nitrobenzenos, por impacto electrónico el grupo nitro como radical para producir el pico base.¹⁵ En principio los datos obtenidos con las nitrohidroxipiridinas (Tabla 7) sugieren que en la fuente del espectrómetro de masa existen preponderantemente las formas hidroxiladas, lo que está de acuerdo con lo encontrado para las hidroxipiridinas sin sustituir.¹⁶



ION A



Esquema V

ESPECTROS ULTRAVIOLETA DE NITRO-
PIRIDINAS SUSTITUIDAS.

Una medida de la interacción por resonancia entre el grupo amino sustituido y el grupo nitro en posición *para*, está dada por la energía de la transición electrónica de la banda (${}^+R_1R_2N=C1 \rightarrow C4=NO_2^-$) en el UV. Esta energía de transición depende de la densidad electrónica del nitrógeno en el estado fundamental observándose un corrimiento batocrómico a mayor densidad electrónica en el mismo. Depende también de la naturaleza del sustituyente en posición 2 y de su grado de coplanaridad con el anillo. Si es coplanar la atracción de electrones que éste produce será más efectiva y por lo tanto disminuirá la interacción entre el N y el grupo nitro en posición *para*, si no está coplanar se producirá entonces un corrimiento batocrómico. Se observó en 2,4-dinitroanilinas que la N-alquilación produce un desplazamiento batocrómico de ambas bandas respecto de la 2,4-dinitroanilina y que la N,N-dialquilación lleva a la desaparición de la banda 2 (${}^+R_1R_2N=C1 \rightarrow C2=NO_2^-$) (en el caso de las nitropiridinas se tomó como C1 aquel al que está unido el grupo alquilamino a fin de comparar con las series bencénicas). En este caso también se observa el corrimiento de la banda 1 (${}^+R_1R_2N=C1 \rightarrow C4=NO_2^-$) como consecuencia de la excesiva rotación del grupo *o*-nitro por causas estéricas (Tabla 8, es el caso de la piperidina). Como podemos observar en la Tabla 8 ocurre exactamente lo mismo en la serie de piridinas 3,5-dinitradas. Si comparamos esta última con la serie bencénica dinitrada correspondiente se observa un corrimiento a menores longitudes de onda de la banda 1 en la serie piridínica lo que podría deberse a una mayor coplanaridad del grupo *o*-nitro en éstos compuestos heteroaromáticos. En la serie con un grupo nitro en posición 5

Tabla 8.- Espectros UV de (N-alkilamino)nitropiridinas y nitro-bencenos.

COMPUESTO	$H_2\overset{\ddagger}{N}=C_1 \rightarrow C_4=NO_2^-$		$H_2\overset{\ddagger}{N}=C_1 \rightarrow C_2=NO_2^-$		SOLVENTE
	$\lambda_{m\acute{a}x}$ banda 1	ϵ	$\lambda_{m\acute{a}x}$ banda 2	ϵ	
2-ciclohexilamino- 5-nitropiridina	354,0	17507	-	-	tolueno
	384,0	22996	-	-	DMSO
	364,0	17400	-	-	metanol
2-n-butilamino-5- nitropiridina	351,0	17662	-	-	tolueno
	382,0	17942	-	-	DMSO
5-nitro-2-piperi- dinopiridina	370,0	16796	-	-	tolueno
	390,0	14390	-	-	DMSO
N-(2,4-dinitrofenil)- ciclohexilamina	349,0	16734	400,0*	5550	benceno
	350,0	16000	410,0*	6300	metanol
N-(2,4-dinitrofenil)- n-butilamina	345,0	18270	400,0*	5560	benceno
N-(2,4-dinitrofenil)- piperidina	370,0	14197	-	-	benceno
2-ciclohexilamino- 3,5-dinitropiridina	332,0	12213	401,0	5886	tolueno
	347,0	19660	-	-	DMSO
2-n-butilamino- 3,5-dinitropiridina	333,0	14030	403,0	5500	tolueno
	346,0	15733	385,0*	7898	DMSO
3,5-dinitro-2- piperidinopiridina	355,0	18201	-	-	tolueno
	369,0	18343	-	-	DMSO
N-(2,6-dinitrofenil)- ciclohexilamina	-	-	428,0	6086	benceno
N-(2,6-dinitrofenil)- n-butilamina	-	-	428,0	6820	benceno
N-(2,6-dinitrofenil)- piperidina	-	-	390,0	1724	benceno
2-ciclohexilamino- 3-nitropiridina	-	-	416,0	5443	tolueno
	-	-	425,0	4736	DMSO
2-n-butilamino- 3-nitropiridina	-	-	414,0	7053	tolueno
	-	-	424,0	7050	DMSO
3-nitro-2-piperidino- piridina	-	-	415,0	3425	tolueno
	-	-	425,0	3550	DMSO

*: Hombro.

que solo presenta la primer banda se observa también un corrimiento batocrómico al pasar de los compuestos con aminas primarias al derivado con piperidina. Como observamos en la serie 3-nitro la segunda banda no sufre modificaciones por estos cambios, esta banda se encuentra a mayor λ que la correspondiente al isómero 5-nitro lo que indica una menor coplanaridad de este grupo en el isómero *orto* sustituido . En el caso de las anilinas 2,6-disustituidas tanto con un sustituyente ciclohexilamino como con un butilamino se produce un corrimiento a mayores longitudes de onda de la banda 2 tanto respecto de los compuestos 2,4-dinitrados como respecto de las series piridínicas. En el caso de los derivados con piperidina el corrimiento es inverso para los 2,6-dinitrados indicando que existe una gran rotación de estos grupos y por lo tanto una menor interacción. Podemos concluir que los efectos de un grupo nitro y de un grupo *aza* son comparables.

ESTRUCTURA CRISTALINA OBTENIDA POR
DIFRACCION DE RAYOS X.

Se realizó el estudio de la estructura cristalina de la 3,5-dinitro-2-metoxipiridina por difracción de Rayos X en colaboración con el Departamento de Física de la Universidad Nacional de La Plata obteniéndose la disposición de átomos que se muestra en la Figura 1. Los datos correspondientes a dicha estructura se agrupan en tres tablas : las distancias interatómicas en Å en la Tabla 9, los ángulos de enlace en grados en la Tabla 10 y, los ángulos de torsión y los dihedros en grados en la Tabla 11.

A pesar que el anillo piridínico se aleja de la estructura hexagonal regular sigue siendo plano dentro del error experimental. Los ángulos de enlace entre los átomos del anillo no se alejan demasiado del valor correspondiente a una unión sp^2 . Los menores son los formados por C(5)-N(1)-C(1) : $119.0(5)^\circ$ y C(4)-C(3)-C(2) : $117.1(5)^\circ$ (ángulos enfrentados) que son similares a los encontrados para la piridina sin sustituir (116.7° y 118.0° respectivamente),¹ por lo que esta pequeña desviación podría atribuirse a la presencia del grupo *aza* en el anillo.

Los estudios cristalográficos del 2,4,6-trinitrofenetol indican una disposición no coplanar para el carbono del grupo etilo unido al oxígeno,⁵² mientras que en el caso del 2,2'-dianisilcarbinol,⁵³ un compuesto con menor congestión estérica en las proximidades de los grupos metoxilo, los carbonos de los mismos son coplanares a los anillos aromáticos. En base a los datos de la Tabla 11 puede observarse que el grupo metilo del metoxilo se encuentra rotado $7,3^\circ$ respecto del plano del anillo, una desviación no muy grande del mismo. A su vez el gru-

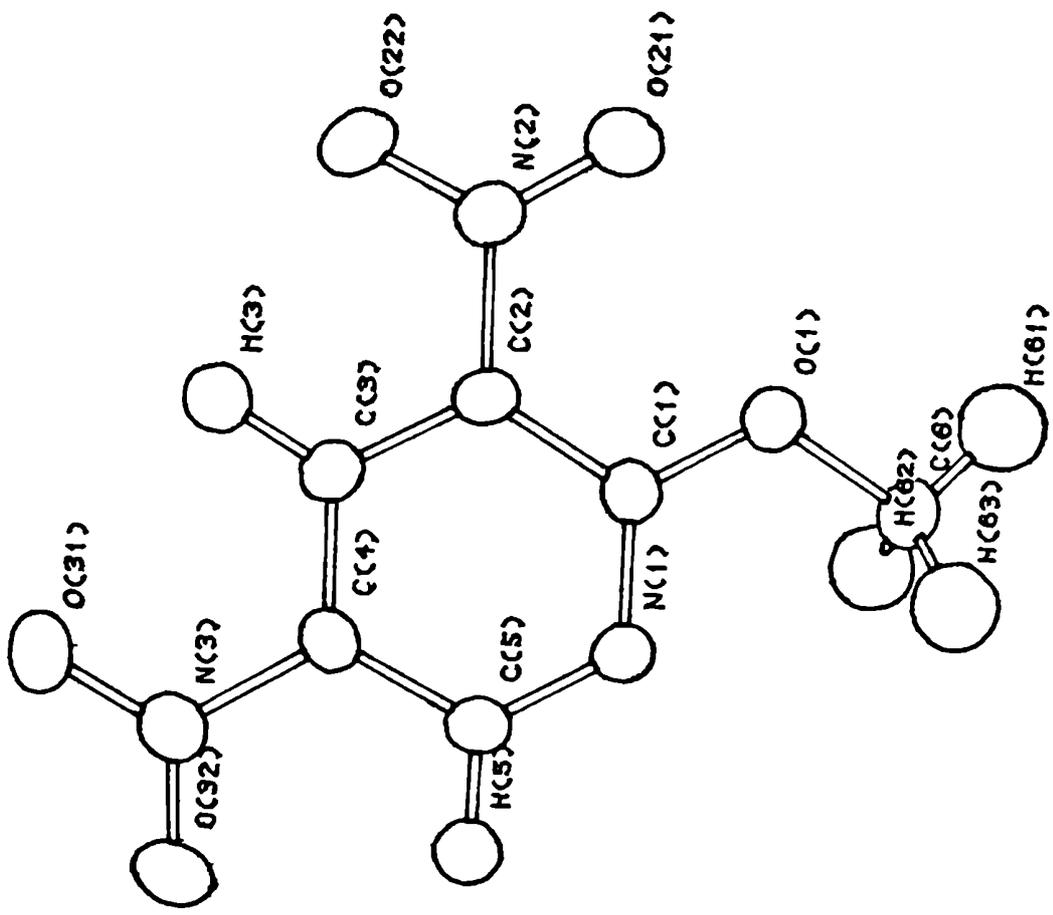


Figura 1 : Estructura molecular de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina.

ESPECTROSCOPIA DE DIFRACCION DE RAYOS X DE
3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA

Tabla 9.- Distancias interatómicas (Å).

N(1)-C(1)	1,332 (7)	C(5)-H(5)	1,077 (8)
N(1)-C(5)	1,325 (7)	N(2)-O(21)	1,215 (7)
C(1)-C(2)	1,420 (7)	N(2)-O(22)	1,200 (7)
C(1)-O(1)	1,309 (7)	N(3)-O(31)	1,219 (7)
C(2)-C(3)	1,357 (8)	N(3)-O(32)	1,225 (7)
C(2)-N(2)	1,471 (7)	O(1)-C(6)	1,445 (6)
C(3)-H(3)	1,079 (7)	C(6)-H(61)	1,076 (8)
C(3)-C(4)	1,379 (8)	C(6)-H(62)	1,080 (8)
C(4)-C(5)	1,381 (7)	C(6)-H(63)	1,080 (8)
C(4)-N(3)	1,452 (8)		

Tabla 10.- Angulos de enlace (grados).

C(1)-N(1)-C(5)	119,0 (5)	C(4)-C(5)-H(5)	117,1 (6)
N(1)-C(1)-C(2)	120,4 (5)	C(2)-N(2)-O(21)	119,5 (5)
N(1)-C(1)-O(1)	119,8 (5)	C(2)-N(2)-O(22)	116,9 (5)
C(2)-C(1)-O(1)	119,7 (5)	O(21)-N(2)-O(22)	123,7 (5)
C(1)-C(2)-C(3)	120,7 (5)	C(4)-N(3)-O(31)	118,5 (5)
C(1)-C(2)-N(2)	121,9 (4)	C(4)-N(3)-O(32)	119,4 (5)
C(3)-C(2)-N(2)	117,4 (4)	O(31)-N(3)-O(32)	122,1 (5)
C(2)-C(3)-H(3)	120,8 (6)	C(1)-O(1)-C(6)	118,5 (4)
C(2)-C(3)-C(4)	117,1 (5)	O(1)-C(6)-H(61)	104,3 (5)
H(3)-C(3)-C(4)	122,1 (6)	O(1)-C(6)-H(62)	109,2 (5)
C(3)-C(4)-C(5)	120,4 (5)	O(1)-C(6)-H(63)	114,7 (5)
C(3)-C(4)-N(3)	120,3 (5)	H(61)-C(6)-H(62)	109,3 (6)
C(5)-C(4)-N(3)	119,3 (5)	H(61)-C(6)-H(63)	109,7 (6)
N(1)-C(5)-C(4)	122,4 (5)	H(62)-C(6)-H(63)	109,3 (6)
N(1)-C(5)-H(5)	120,5 (6)		

Tabla 11a.- Angulos de torsión (grados).

1	2	Atomo		Angulo	1	2	Atomo		Angulo
		3	4				3	4	
C(5)	N(1)	C(1)	C(2)	0,6	C(3)	C(2)	N(2)	O(22)	-15,1
C(5)	N(1)	C(1)	O(1)	-178,5	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	0,3
C(1)	N(1)	C(5)	C(4)	0,9	C(2)	C(3)	C(4)	N(3)	178,2
C(1)	N(1)	C(5)	H(5)	179,3	H(3)	C(3)	C(4)	C(5)	-179,5
N(1)	C(1)	C(2)	C(3)	-1,6	H(3)	C(3)	C(4)	N(3)	-1,6
N(1)	C(1)	C(2)	N(2)	179,3	C(3)	C(4)	C(5)	N(1)	-1,4
O(1)	C(1)	C(2)	C(3)	177,5	C(3)	C(4)	C(5)	H(5)	-179,9
O(1)	C(1)	C(2)	N(2)	-1,6	N(3)	C(4)	C(5)	N(1)	-179,3
N(1)	C(1)	O(1)	C(6)	6,4	N(3)	C(4)	C(5)	H(5)	2,2
C(2)	C(1)	O(1)	C(6)	-172,7	C(3)	C(4)	N(3)	O(31)	-2,5
C(1)	C(2)	C(3)	H(3)	-179,0	C(3)	C(4)	N(3)	O(32)	176,6
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	1,1	C(5)	C(4)	N(3)	O(31)	175,4
N(2)	C(2)	C(3)	H(3)	0,1	C(5)	C(4)	N(3)	O(32)	-5,5
N(2)	C(2)	C(3)	C(4)	-179,7	C(1)	O(1)	C(6)	H(61)	175,3
C(1)	C(2)	N(2)	O(21)	-16,3	C(1)	O(1)	C(6)	H(62)	58,5
C(1)	C(2)	N(2)	O(22)	164,0	C(1)	O(1)	C(6)	H(63)	-64,6
C(3)	C(2)	N(2)	O(21)	164,5					

Tabla 11b.- Angulos dihedros (grados).

Plano N°	Plano N°	Angulo	Plano N°	Plano N°	Angulo
1	1	7,3	3	4	0,2
1	3	15,6	3	5	17,9
1	4	15,6	3	6	18,4
1	5	3,8	3	7	15,6
1	6	3,9	4	5	17,9
1	7	0,0	4	6	18,4
2	3	20,9	4	7	15,6
2	4	21,0	5	6	0,6
2	5	3,5	5	7	3,8
2	6	3,4	6	7	3,9
2	7	7,3			

Planos: Ecuación del plano: $Ax + By + Cz - D = 0$, donde A,B,C y D son constantes, y x,y,z son coordenadas ortogonales.

Atomos incluidos en cada plano:

N° 1: átomos del anillo y el H(3)

N° 2: C(1), O(1), C(6)

N° 3: N(2), O(21), O(22)

N° 4: C(2), N(2), O(21), O(22)

N° 5: N(3), O(31), O(32)

N° 6: C(4), N(3), O(31), O(32)

N° 7: átomos del anillo, H(3), H(5), O(1), C(6).

po nitro unido al C(2) (la numeración de los átomos es la que se muestra en la Figura 1) está rotado respecto del mismo plano $15,6^\circ$ en sentido contrario, formando un ángulo de $20,9^\circ$ con el metoxilo (Figura 2).

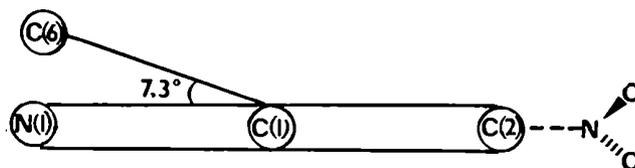
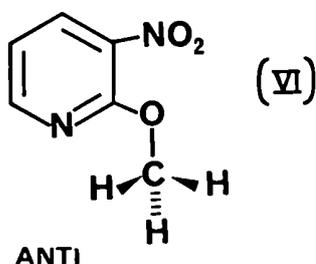


Figura 2. Vista esquemática de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina según la unión N(1)-C(1).

En el caso del 2,4-dinitroanisol⁵⁴ se encontró que la ubicación del metilo es coplanar y anti respecto del grupo nitro en posición 2, existiendo acoplamiento entre el hidrógeno *orto* del anillo y los hidrógenos del metilo. Al igual que en la 2-metoxipiridina,⁷ en nuestro caso se observa también que el grupo $-OCH_3$ adopta una conformación anti respecto del grupo nitro en *orto* disminuyendo de esta forma las interacciones estéricas (Estructura VI). El grupo nitro unido al C(4) se desvía



del plano del anillo $3,8^\circ$ (en igual sentido que el grupo $-OCH_3$, $3,5^\circ$ respecto de este grupo) siendo mayor su interacción con "la nube π ". Como puede observarse en la Tabla 9, la distancia C(4)-N(3) ($1,452(8)$ Å) es más corta que la C(2)-N(2) ($1,471(7)$ Å) lo que está de acuerdo con la menor rotación del grupo *para* nitro y el mayor grado de unión doble C(4)-N(3). A su vez las uniones N(1)-C(5) y C(2)-C(3) son más cortas al igual que la C(1)-O(1), lo que podría sugerir una estructura del tipo *p*-quinoidea. Otra evidencia del efecto *orto* es la distorsión de los ángulos externos de los carbonos que tienen unidos grupos

nitro, en el caso del C(4) son aproximadamente iguales ($120,3(5)^\circ$ y $119,3(5)^\circ$) mientras que los correspondientes al C(2) son $117,4^\circ$ y $121,9(4)^\circ$ lo que implica una mayor rotación de dicho grupo nitro.

Los estudios cristalográficos para el 1,4-dimetoxibenceno⁵⁵ donde los grupos $-\text{OCH}_3$ se encuentran en el plano del anillo y anti uno respecto del otro la distancia $\overset{\circ}{\text{C}}_{\text{Ar}}-\text{O}$ es de $1,36 \text{ \AA}$ más corta que la distancia $\overset{\circ}{\text{C}}_{\text{Alif}}-\text{O}$ ($1,43 \text{ \AA}$),⁵⁶ lo cual indica que la misma tiene un considerable carácter de doble unión. En nuestro caso dicha distancia es menor aún ($1,309(7) \text{ \AA}$) evidenciando un mayor carácter de doble ligadura. En el caso de la 2-hidroxipiridina⁵⁷ esta distancia es $1,236 \text{ \AA}$ y el ángulo C(2)-C(1)-O(1) es $121,3^\circ$, indicando que la forma estable en el cristal es la 2-piridona (carbono sp^2). El ángulo $\overset{\circ}{\text{C}}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_3$ ^{52, 53} de los compuestos bencénicos mencionados anteriormente es de 120° aproximadamente, lo que indicaría que la hibridización del oxígeno en los alquil-fenil éteres es sp^2 . Por lo tanto la pérdida de coplanaridad del grupo metilo inhibiría la estabilización del sustrato haciendo al mismo más reactivo al perder carácter de doble unión el enlace $\overset{\circ}{\text{C}}_{\text{Ar}}-\text{O}$ favoreciéndose el ataque sobre el carbono del anillo y la salida del nucleófilo. El ángulo C(1)-O(1)-C(6) es de $118,5(4)$ en este compuesto, esto junto con lo mencionado anteriormente, harían más reactivo a este sustrato, al igual que la 2-metoxi-3-nitropiridina, respecto de la 2-metoxi-5-nitropiridina en la que el $-\text{OCH}_3$ estaría totalmente coplanar (Capítulo III).

En la Figura 3 puede observarse la celda unidad, es clara la disposición simétrica de las moléculas con los grupos metoxilos enfrentados en el corte longitudinal. Puede advertirse la interacción de cada metoxilo con los grupos nitro de las moléculas situadas por encima y por debajo de este corte. Las distancias están dentro del orden de

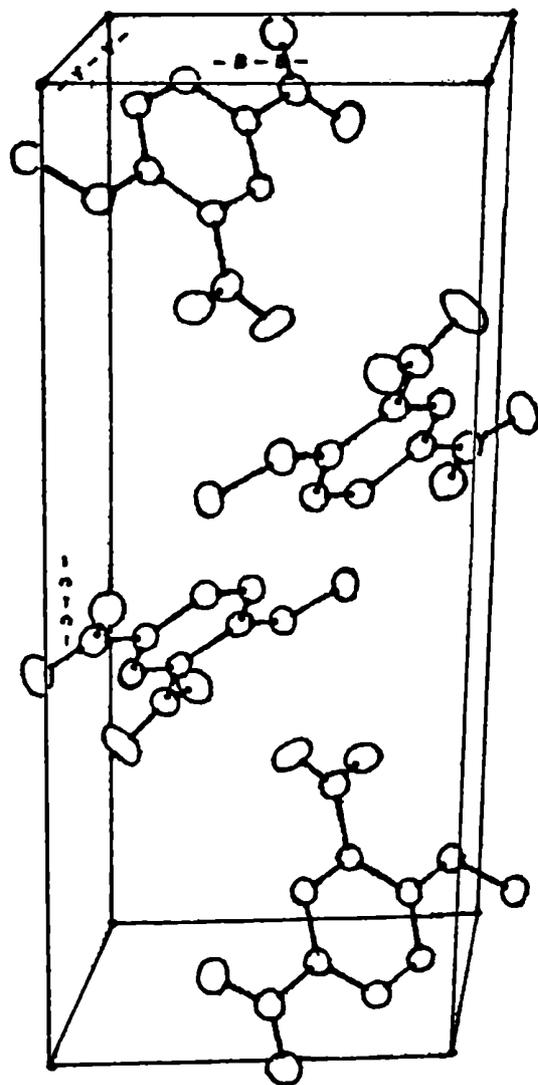


Figura 3 : Celda unitaria de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina.

las observadas para interacciones del tipo unión hidrógeno. La menor distancia se observa entre los hidrógenos de los grupos $-OCH_3$ de las dos moléculas centrales ($H(6,3)-H(6,3) = 2,385 \text{ \AA}$). En la parte inferior de la misma, se observa que el $H(3)$ de una de las moléculas está cerca del grupo nitro en el $C(2)$ de otra ($H(3)-O(2,1) = 2,464 \text{ \AA}$) y el $H(5)$ de una al $N(1)$ de la otra molécula ($N(1)-H(5) = 2,585 \text{ \AA}$).

REFERENCIAS

1. B. Bak, L. Hansen y J. Rastrup-Andersen , J. Chem. Phys. , 22 , 2013 (1954).
2. D. W. Aksnes y H. Kryvi , Acta Chem. Scand. , 26 , 2255 (1972).
3. H. L. Retcofsky y R. A. Friedel, J. Phys. Chem. , 72 , 2619 (1968).
4. M. Zanger y W. W. Simons, Anal. Chem. , 46 , 2042 (1974).
5. T. Schaefer, J. Peeling y T. A. Wildman , Org. Magn. Reson. , 22 , 477 (1984).
6. M. K. Mahanti , Indian J. Chem. , Sect. B , 15 B(2) , 168 (1977).
7. W. J. P. Blonski, F. E. Hruska y T. A. Wildman, Org. Magn. Reson. , 22(8) , 505 (1984).
8. R. C. Rastogi y N. K. Ray, Indian J. Chem. , 12(6) , 601 (1974).
9. M. Stadali y W. Von Philipsborn , Org. Magn. Reson. , 15 , 106 (1981).
10. H. J. Jakobsen y N. S. Brey , J. Chem. Soc. , Chem. Commun. , 478 (1979).
11. M. P. Sibi y R. L. Lichter , Org. Magn. Reson. , 14 , 494 (1980).
12. Y. Takeuchi y K. Aoki , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 285 (1979).
13. L. Stefaniak , Tetrahedron , 32 , 1065 (1976).
14. R. A. Marino, L. Guibé y P. J. Bray , J. Chem. Phys. , 49 , 5104 (1968).
15. G. H. Keller, L. Bauer y C. L. Bell , J. Heterocycl. Chem. , 5(5) , 647 (1968).
16. A. Maquestiau, Y. van Haverkebe, C. de Meyer , A. R. Katritsky, M. J. Cook y A. D. Page , Can. J. Chem. , 53 , 490 (1975).
17. M. W. E. M. van Tilborg y J. van Thuijl , Org. Mass Spectrom. 18(8) , 331 (1983).
18. A. Atmani y J. L. Aubagnac , Bull. Soc. Chim. Belg. , 91(4) , 289 (1982).

19. J. D. Reinheimer, J. T. Gerig, R. Garst y B. Schrier, J. Am. Chem. Soc., 84, 2770 (1962).
20. N.S. Nudelman y S.B. Cerdeira, Magnetic Reson. in Chem., 24, 507 (1986).
21. N.S. Nudelman y D. Palleros, J. Chem. Soc., Perkin Trans.2, 805 (1985).
22. G.B. Barlin, J. Chem. Soc. B, 641 (1967).
23. G.B. Barlin y A.C. Young, J. Chem. Soc. B, 1675 (1971).
24. R.H. Contreras, M.B. Ferraro, D.G. de Kowalewski y L. Diaz, Org. Magn. Reson., en prensa (1985).
25. A.R. Katritzky y J.M. Lagowski, Advan. Heterocycl. Chem., 1, 310 (1963).
26. J. Elguero, C. Marzin, A.R. Katritzky y P. Linda, Advan. Heterocycl. Chem., Supplement 1 (1976).
27. P. Beak y F.S. Fry Jr., J. Am. Chem. Soc., 95, 1700 (1973).
28. P. Beak, F.S. Fry, J. Lee y F. Steele, J. Am. Chem. Soc., 98, 171 (1976).
29. P. Beak, J.B. Convington y S.G. Smith, J. Am. Chem. Soc., 98, 8284 (1976).
30. P. Beak, Acc. Chem. Res., 10, 186 (1977).
31. T. Gronneberg y Y. Kundheim, Org. Mass Spectrosc., 6, 823 (1972).
32. A. Gordon y A.R. Katritzky, Tet. Lett., 2767 (1968).
33. J. Frank y A.R. Katritzky, J. Chem. Soc., Perkin Trans.2, 1428 (1976).
34. G. Simchen, Chem. Ber., 103, 3981 (1970).
35. J. Guillerez, B. Tiffon, B. Anclan, J. Aubard y J.E. Dubois, J. Phys. Chem., 87, 3015 (1983).
36. R.H. Cox y A.A. Bothner-By, J. Phys. Chem., 73, 2465 (1969).
37. M. Berndt y J.S. Kwiatkowski, Theor. Chim. Acta, 17, 35 (1970).

38. H. Morita, J.S. Kwiatkowski y A. Tempczyk , Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 271 (1982).
39. a) J.S. Kwiatkowski, Acta Phys. Pol. A, 55, 923 (1979).
b) C. Krebs, W. Foerster, C. Weiss y H.J. Hofmann, J. Prakt. Chem. 324(3), 369 (1982).
40. G.G. Hammes y H.O. Spivey, J. Am. Chem. Soc., 88, 1621 (1966).
41. H. Morita, J.S. Kwiatkowski y A. Tempczyk, Bull. Chem. Soc. Jpn., 54, 1797 (1981).
42. P.D. Rae , Aust. J. Chem., 20, 2381 (1967).
43. N.S. Nudelman, S.E. Socolovsky y R.G. Waisbaum, An. Quim., 78C, 145 (1982).
44. D. Gust y M.N. Fagan, J. Org. Chem., 45, 2511 (1980).
45. K. Breuker, N.J. Kos, H.C. Van der Plas y J. Van Veldhuizen, J. Org. Chem., 47, 963 (1982).
46. J.J. Schuster y J.D. Roberts, J. Org. Chem. 44, 2658 (1979).
47. 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).
48. a) R.A. Saunders y A.E. Williams, en F.W. McLafferty (Ed.) "Mass Spectrometry of Organic Ions", Academic Press, New York, p. 376 (1963).
b) V.E. Sahini, C. Podina y M. Strul, Rev. Roum. Chim., 18, 1283 (1973)
49. F. Benoit y J.L. Holmes, Org. Mass Spectrom., 3, 993 (1970).
50. H. Budziekiewicz, C. Djerassi y D.H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden Day, San Francisco, p.516 (1967).
51. S.E. Socolovsky, Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires (1985).
52. C.M. Gramaccioli, R. Destro y M. Simonetta, Acta Crystallogr., B24, 129 (1968).

53. C. Faerman, H. Negri, G. Punte, A. A. Vitale y N. S. Nudelman, Can. J. Chem., 61, 2001 (1983).
54. D.G. de Kowalewski, R.H. Contreras, A.R. Engelman, J.C. Facelli y J.C. Durán, Org. Magn. Reson., 17, 199 (1981).
55. T.H. Goodwin, M. Prybylska y J.M. Robertson, Acta Crystallogr., 3, 279 (1950).
56. J.A. Pople y M. Gordon, J. Am. Chem. Soc., 89, 4253 (1967).
57. B. Penfold, Acta Crystallogr., 6, 591 (1953).

CAPITULO II

REACCIONES DE SUSTITUCION NUCLEO

FILICA AROMATICA CON SUSTRATOS

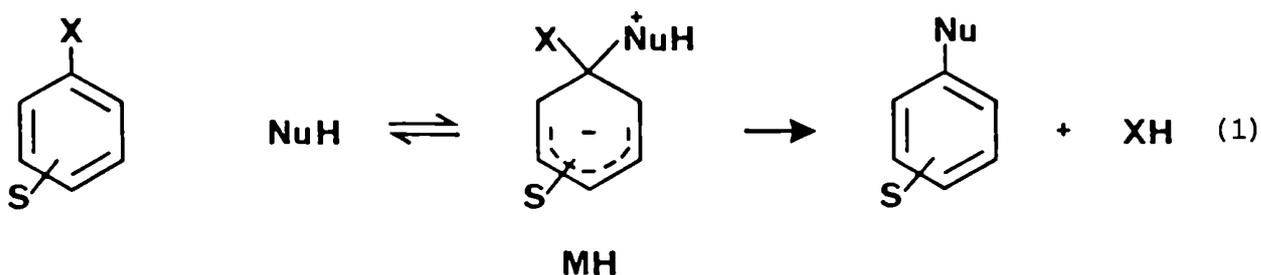
BENCENICOS

INTRODUCCION

Sustitución Nucleofílica Aromática (SNA).

En la SNA bimolecular el reactivo atacante (nucleófilo) que puede ser un anión o una molécula neutra que contiene por lo menos un par de electrones no enlazantes, ataca a un centro de baja densidad electrónica de un anillo aromático y desplaza un átomo o grupo de átomos (nucleófugo) que incorpora a su estructura el par de electrones de unión con la molécula original.

Hasta el presente han sido descritos cinco mecanismos generales para la SNA : el mecanismo unimolecular (SN1) observado para la descomposición térmica de las sales de diazonio,¹ el de eliminación-adición (bencino),² el de sustitución fononucleofílica,³ el de sustitución nucleofílica radicalaria (SNR1)⁴ y el de adición-eliminación^{1,5-9} por el cual ocurren la mayor parte de las reacciones que involucran sustratos activados con sustituyentes atractores de electrones (S) y nucleófilos tales como aminas, alcóxidos, halogenuros, etc.. Este último mecanismo fue propuesto por Bunnett y Zahler⁹ y se ha esquematizado en la ecuación 1.



El mecanismo en dos etapas es aceptado en base a tres tipos de evidencias que son :

a) Ausencia de "efecto del elemento" : Este efecto fue definido por Bunnett¹⁰ como la variación de la velocidad de reacción que se produce al cambiar en el nucleófilo el primer átomo unido al anillo aromático.

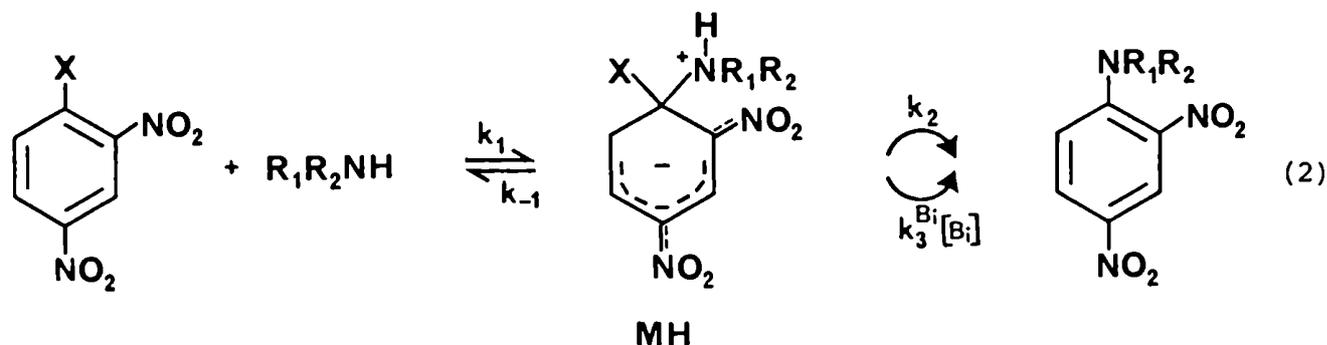
En un mecanismo en un solo paso donde la ruptura de la unión C-nucleófilo estuviera casi concertada con la formación de la unión C-nucleófilo debería observarse una variación de velocidades relativamente grande, debido a las diferencias en las energías de unión C-grupo saliente, polarizabilidad y requerimientos de solvatación del mismo¹¹ entre otros factores. Experimentalmente, trabajando con 2,4-dinitrobenzenos-1-sustituídos¹⁰ no se observaron variaciones grandes con diferentes nucleófilos, lo que solo es compatible con un mecanismo en el que la ruptura de la unión C-nucleófilo no avanzó significativamente en el estado de transición (ET) determinante de la velocidad de reacción.

En la SNA el orden de reactividades generalmente observado es $F \gg Cl \approx Br > I$ ^{9,12,13} inverso al de las reacciones SN1 y SN2, por lo que se puede concluir que las primeras transcurren a través de un mecanismo en el que la unión C-halógeno no está involucrada en el paso determinante de la velocidad de reacción.¹⁴ Esto también favorece un mecanismo en 2 etapas siendo en estos casos la primera de ellas la determinante de la velocidad.

b) Observación directa de los complejos intermediarios de reacción: MH, complejos de Meisenheimer : Este tema se desarrollará en extensión en el Capítulo IV.

c) Incidencia en algunos casos de catálisis básica : La catálisis básica en reacciones de SNA es una de las evidencias más fuertes

en favor del mecanismo de adición-eliminación. En estos casos un protón debe ser transferido a una base en alguna etapa del mecanismo; por lo tanto la ecuación 1 puede reescribirse como la ecuación 2 para 1-X-2,4-dinitrobenzenos con una amina secundaria.



El intermediario de reacción MH puede descomponerse para dar productos ya sea espontáneamente (k_2) o a través de un paso base catalizado (k_3^{Bi}). La base catalizadora puede ser una especie agregada al medio de reacción como por ejemplo el ión acetato o una especie generada en el medio por ejemplo el ión oxhidrilo o bien la misma amina nucleofílica.

Aplicando el tratamiento de estado estacionario¹⁵ al mecanismo anterior se obtiene la siguiente ecuación,

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

donde k_A es la constante específica de velocidad de segundo orden y Bi cualquier base presente en el medio. Se pueden plantear dos casos límites :

a) $(k_2 + \sum k_3^{Bi} [\text{Bi}]) \gg k_{-1}$: la ecuación 3 se simplifica a la ecuación 4

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

y la reacción se vuelve insensible a la catálisis básica.

b) $k_{-1} \gg (k_2 + \sum k_3^{Bi} [Bi])$: la ecuación 3 se simplifica a la ecuación 5 y k_A incrementa linealmente con la concentración de base.

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

Cuando la magnitud de $(k_2 + \sum k_3^{Bi} [Bi])$ es comparable a la de k_{-1} , deberá observarse una dependencia menor que la lineal (curvilínea) entre k_A y la concentración de la base catalizadora Bi (manteniendo constante la concentración de cualquier otra base Bj presente en el medio). En este caso cambia la etapa determinante de la velocidad de reacción dependiendo de la concentración de la base : a bajas concentraciones de la misma este será la descomposición del intermediario MH y a altas concentraciones el paso lento será la formación del mismo.

Dependiendo de la variación de la velocidad de reacción con el agregado de base pueden calcularse las diferentes constantes :

a) Si la respuesta es curvilínea se determina la dependencia de k_A con las bases agregadas incluyendo la amina nucleófila y se pueden calcular k_1 y las relaciones k_2/k_{-1} , k_3^{Bi}/k_{-1} y k_3^{Bi}/k_2 en base a procedimientos ya descritos.¹⁶

b) Cuando no existe catálisis básica $k_A = k_1$ y puede inferirse que $k_2 \gg k_{-1}$.

c) Si la respuesta es lineal puede suponerse que $k_3^{Bi}/k_{-1} \ll 1$ 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^{Bi}/k_2 (en base a la ecuación 5) que es una medida

de la importancia del paso base catalizado sobre el de descomposición espontánea k_2 . La dependencia lineal puede representarse en general por la ecuación 6 :

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

De acuerdo con Bunnett¹⁷ cuando k_B/k_o es mayor que $50 M^{-1}$ puede inferirse que se trata de un caso de genuina catálisis básica mientras que si k_B/k_o es menor que $5 M^{-1}$ se trataría de una "pequeña aceleración de origen incierto". La interpretación de los casos intermedios es más difícil y deben tratarse individualmente. Otro criterio es el utilizado por Bernasconi⁵ quien infiere que cuando no se observa catálisis básica puede afirmarse que $k_2 \gg k_{-1}$ y por lo tanto el cociente k_2/k_{-1} puede tomarse como parámetro para decidir la incidencia de la misma.

Los factores que determinan que ocurra o no catálisis básica pueden resumirse en los siguientes: naturaleza i) del sustrato, ii) de la amina atacante y iii) del solvente. Todos estos factores están interrelacionados pero pueden tratarse independientemente para hacer generalizaciones.

Sustrato.

1- Grupo saliente.

La nucleofugacidad¹⁸ puede definirse como la tendencia de un dado átomo o grupo de átomos para separarse del compuesto intermedio. La nucleofugacidad relativa de los dos grupos salientes potenciales del complejo MH determinan el cociente k_2/k_{-1} y los factores a ser tenidos en cuenta son :

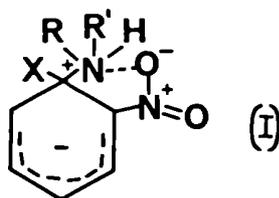
a) la acidez de los respectivos ácidos conjugados : la nucleofugacidad se incrementa al aumentar la fuerza del ácido conjugado del grupo saliente (menor pK_a). Como era de esperarse se ha encontrado experimen-

talmente que el fluoruro es siempre un peor grupo saliente que el cloruro y por lo tanto para el fluoruro se obtienen menores valores de k_2/k_{-1} ¹⁹ y como consecuencia de esto las reacciones que involucran al cloruro como nucleófilo muy difícilmente son catalizadas por bases⁵ mientras que las que involucran al ión fluoruro lo son muy a menudo.²⁰⁻²¹

b) la naturaleza del solvente : éste debe proveer al nucleófilo la solvatación necesaria como para permitir su desprendimiento del complejo intermediario. El fluoruro no es un grupo saliente particularmente pobre en solventes próticos, mientras que se hace muy pobre en solventes apróticos debido a su gran demanda de solvatación.^{22,23} En general puede decirse que la descomposición del compuesto intermediario será más dificultosa en solventes apróticos.

2- Influencia de los grupos nitro.

Se observa en general con los halonitrobenzenos una mayor reactividad del isómero *orto* respecto del *para* frente a aminas primarias y secundarias. Este efecto se llamó solvatación interna ("built in solvation")²⁴ y se lo interpreta como una interacción electrostática entre el nitrógeno del grupo amonio que soporta una carga positiva y un átomo de oxígeno del grupo nitro con carga negativa y también como un enlace de hidrógeno entre el N-H y un átomo de oxígeno del grupo nitro (Estructura I). La fuerza de este enlace de hidróge-



no aumenta en solventes menos polares²⁴ y en sustratos con un número menor de grupos nitro para repartir la carga.²⁵ De esta forma el com-

plejo 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 una mayor relación *orto* : *para*.

La presencia de un grupo nitro en posición *orto* aumenta la incidencia del paso no catalizado lo que se refleja en los cocientes k_3^{Bi}/k_2 que son mayores cuando no existen dichos grupos.²⁶ Algunos autores²⁷⁻²⁹ explican la influencia de los grupos *orto*-nitro por un aumento en k_2 como consecuencia de la estabilización del estado de transición por la formación del enlace de hidrógeno intramolecular mientras que Bernasconi^{5,26} atribuye este fenómeno a una importante disminución en k_{-1} y k_3 por formación de este enlace (ver punto siguiente).

Amina entrante.

Los factores a ser tenidos en cuenta son :

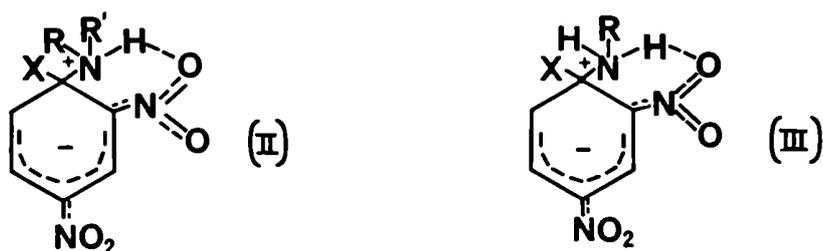
1- El pK_b de la amina entrante.

En general se observa una tendencia a incrementar k_2/k_{-1} a medida que la amina es más básica dado que presenta una menor tendencia a separarse del compuesto intermediario disminuyendo por lo tanto k_{-1} .^{20b} Además se observó una fuerte tendencia a aumentar los valores de k_3^{Bj}/k_2 donde Bj se refiere a otra base presente en el medio, a medida que disminuye la basicidad de la amina atacante.³⁰ Cuando hay otras aminas en el medio, cuanto más básicas sean éstas mayor será la importancia de k_3 en relación a k_2 .^{20b, 23}

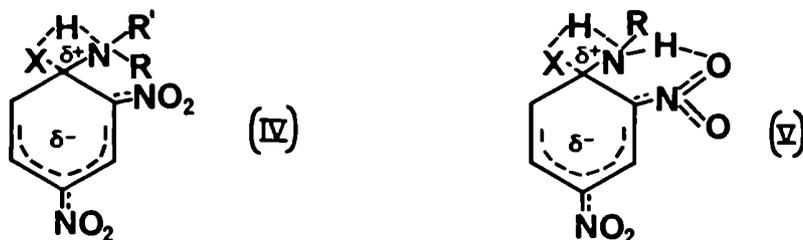
2- El hecho que la amina sea primaria o secundaria.

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 de catálisis básica mientras que con las primarias en general no lo

son.^{5,30} Bunnett¹⁷ atribuyó la menor relación k_2/k_{-1} para aminas secundarias a una mayor congestión estérica en el complejo intermedio lo que aumentará k_{-1} . Una explicación alternativa fue la planteada por Bernasconi y de Rossi^{5,26} que invocan la existencia de un puente de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo amino y el grupo nitro en posición *orto*, sobre todo en solventes no polares que estabilizarían el complejo intermedio (Estructura II y III). Esto causaría una dis-



minución de k_{-1} ya que la ruptura de la unión C-N requiere también la del puente de hidrógeno y por lo tanto una energía de activación extra, este efecto sería igual en aminas primarias y secundarias de igual basicidad. El mecanismo del paso k_2 involucra la transferencia de un protón del grupo amonio del complejo, al grupo saliente en forma concertada a la salida de este último (estado intermedio, estructuras IV y V). En el caso de aminas secundarias sólo existe un protón de este



tipo y está involucrado en la unión hidrógeno intramolecular (II), su participación catalítica en el intermedio IV requeriría 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 aminas primarias existe un hidrógeno

disponible (III) y en primera aproximación no es requisito romper el puente de hidrógeno al pasar a V y k_2 no se ve afectada.

3- Requerimientos estéricos.

A medida que aumenta la compresión estérica en las mismas, éstas son catalizadores menos efectivos. Para la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno en benceno los cocientes de k_3^{Bi}/k_2 son para piperidina 1230 M^{-1} ^{20b,23} y para 2-metilpiperidina 37 M^{-1} . ³¹

Pietra y Vitali ¹⁹ estudiaron las reacciones de 1-fluor y 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno con n-butil, s-butil y t-butilaminas en benceno. Se encontró 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-butilamina. Se considera que existe una auténtica catálisis en la reacción de n- y s-butilaminas y en el caso de la t-butilamina que se produce un aumento de k_{-1} y una disminución de k_3 como consecuencia de su gran volumen lo que convierte a k_1 en la etapa predominante. En este caso los valores de k_1 obtenidos son 0,71, 0,13 y 0,01 $\text{s}^{-1} \text{ M}^{-1}$ en orden de impedimento estérico creciente, lo que hace evidente la importancia de los efectos estéricos sobre k_1 . ³² En todos los casos anteriores se hallan involucrados sustratos *o*-nitrosustituidos, de modo que el paso de descomposición espontánea del complejo intermediario a productos (k_2) está asistido por formación del puente de hidrógeno intramolecular. ²⁷⁻²⁹

En el presente capítulo se discuten las reacciones con *o*- y *p*-fluornitrobenzoceno con n- e isopropilaminas en tolueno y DMSO, ³³ no observándose catálisis básica con el sustrato *orto* sustituido. La disminución de la velocidad de reacción en un factor de 8 al pasar de la amina lineal a la ramificada puede ser una medida de los efectos esté-

ricos primarios sobre k_1 .

Efectos del solvente.

A medida que disminuye la polaridad del solvente es mayor la incidencia de catálisis básica debido principalmente a un aumento en k_{-1} (que conduce a una neutralización de la carga en el complejo intermediario) no compensado por un aumento de k_2 ⁵ (lo que a su vez implica una disminución de k_2/k_{-1}).

En solventes apróticos no polares, tales como benceno, tolueno e isooctano se ha observado con distintos sustratos (como 2,4-dinitrofluorbenceno) con grupos salientes pobres y diversas aminas que el gráfico de la constante de velocidad de segundo orden k_A en función de la concentración de amina muestra una concavidad hacia arriba no predecible por el mecanismo para la SNA descrito por la ecuación 2. Estos resultados pueden ser explicados mediante un mecanismo donde interviene una tercera molécula de amina conocido como "mecanismo del dímero"³⁴ (este se tratará en extensión en el siguiente punto de mecanismos de descomposición del compuesto intermediario).

El solvente además puede asistir la salida del nucleófilo, tal como es el caso de metanol que actúa como donante de puente de hidrógeno aumentando k_2 y disminuyendo k_3/k_2 , por esto rara vez se ha detectado catálisis básica en solventes próticos.

Otro efecto a ser tenido en cuenta es la posibilidad de solvolisis del sustrato en el transcurso de la reacción, esta interferencia será más importante cuanto menor sea la nucleofilicidad y mayor sea la basicidad de la amina.⁶

Efectos de proximidad.

Se da esta denominación a todas las consecuencias que sobre la reactividad o propiedades físicas de un determinado compuesto tie-

nen los sustituyentes ubicados en la cercanía del centro de reacción en ese compuesto, un ejemplo de estos es el efecto *orto*.³⁵ Las principales contribuciones a estos son :

- A) Efectos electrónicos :son los llamados efectos inductivo, de resonancia y de campo³⁶ que es importante cuando los sustituyentes son polares y hay desarrollo de carga en el estado de transición.
- B) Efectos estéricos : que son función del volumen o tamaño del sustituyente o reactivo y pueden deberse a : i) impedimento estérico al ataque al centro de reacción por el reactivo, ii) impedimento estérico a la solvatación del sustituyente y/o el centro de reacción, iii) inhibición estérica de la resonancia en los sustratos, en los productos y/o en el ET causada por un sustituyente en posición *orto*.²⁶
- C) Fuerzas de unión intramoleculares secundarias : puente de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, fuerzas de London, interacciones electrostáticas (built-in-solvation²⁴) e interacciones de transferencia de carga.

Estos efectos de grupos vecinos al centro de reacción han sido observado en un gran número de reacciones orgánicas siendo objeto de estudios sistemáticos en la SNA.³⁷

Mecanismos de descomposición del compuesto intermediario.

De acuerdo con la ecuación 2, la descomposición del compuesto intermediario puede proceder ya sea con la asistencia de una base presente (k_3^{Bi}) o bien espontáneamente (k_2).

Mecanismos de la etapa base catalizada (k_3^{Bi}).

En general puede decirse que la catálisis básica se observa más frecuentemente con aminas secundarias que con primarias, con grupos salientes pobres y medios poco polares. Después que Bunnett y Ran-

dall¹⁶ presentaron la primera evidencia de catálisis básica se han detallado distintos casos y al presente se han planteado 6 mecanismos posibles para este paso donde se hace intervenir a la base catalizadora o a su ácido conjugado de manera diferente en el ET :

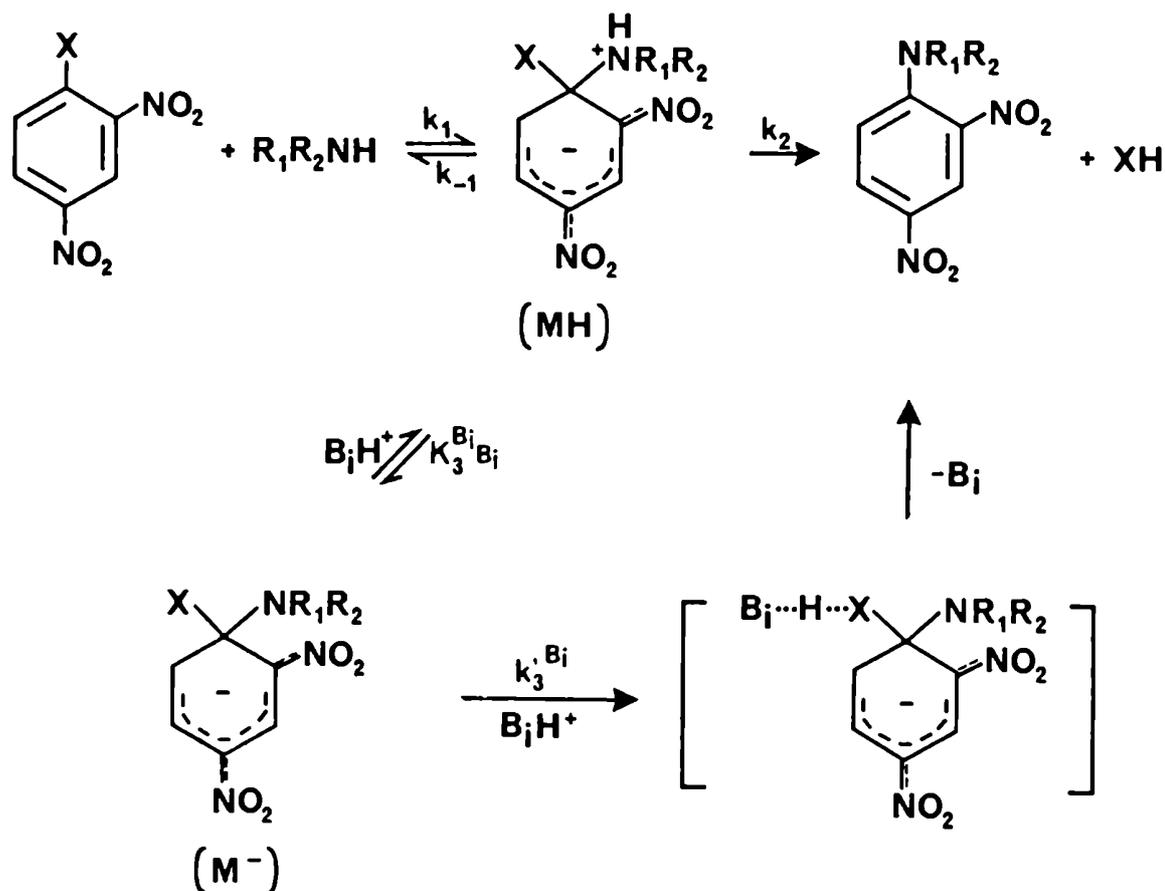
a.- Mecanismo de catálisis básica específica-ácida general (SB-GA, "specific base-general acid).

Este involucra un rápido equilibrio ácido-base entre el compuesto intermediario formado inicialmente MH y su base conjugada M⁻ (Esquema I), seguido de un proceso determinante de la velocidad de reacción que es la expulsión del nucleóforo catalizada por el ácido general BiH⁺. En este mecanismo el coeficiente de velocidad k_3^{Bi} de la ecuación 3 está dado por la ecuación 7

$$k_3^{\text{Bi}} = K_3^{\text{Bi}} k_3^{\text{Bi}} \quad (7)$$

Existen evidencias experimentales que avalan este mecanismo en solventes apróticos dipolares^{38,39,40} como el DMSO, donde la expulsión del grupo saliente es dificultosa.⁴⁰ Un ejemplo son las reacciones de 2,4-dinitro-1-naftil-etil-éter con n-butilamina y t-butilamina en DMSO donde los estudios cinéticos indicaron que la salida del nucleóforo era de primer orden respecto de la concentración del ácido conjugado de la amina, lo cual es consistente con la catálisis ácida para la salida del nucleóforo.³⁸

Ultimamente Bamkole, Hirst y Onyido⁴¹ 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. Estos autores mos-



Esquema I

traron 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 solo si la basicidad del catalizador es aproximadamente igual o mayor que la basicidad del nucleófilo. Además concluyen que la abstracción de un protón del "zwitterion" por parte del nucleófilo será siempre un proceso termodinámicamente favorable de modo que el mecanismo de SB-GA actuará cuando el catalizador agregado tenga una basicidad comparable o mayor que la del nucleófilo.

b.- Mecanismo concertado.

Un mecanismo alternativo es la ruptura concertada de las uniones N-H y C-X en el intermediario MH de la ecuación 2, llevada a

cabo por el ataque de una molécula de base sobre el hidrógeno.¹⁶ Este mecanismo con un estado de transición tipo E2 fue criticado por varios autores^{17,42,43} y aceptado por otros^{21,29,44,45} (ver Figura 1a).

c.- Mecanismo cíclico.

En la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con piperidina en benceno se observa catálisis básica por parte de la α -piridona⁴⁶ que es cinco veces más efectiva que la piperidina.⁴⁷ En base a esto y a que la cetona es una base mucho más débil que la piperidina se propone un estado de transición tipo 1b en el que la α -piridona actuaría como catalizador bifuncional asistiendo la separación concertada del protón amínico y del ión fluoruro. Muy recientemente Ayediran y col.⁴⁸ reafirmaron la validez de este mecanismo para solventes de baja constante dieléctrica como el acetato de etilo. La racionalización del mecanismo cíclico se apoya principalmente en dos postulados : 1) la necesidad de catálisis electrofílica para asistir la salida de los nucleófilos pobres^{38,23,43} y 2) la incapacidad de solventes de baja constante dieléctrica de estabilizar las especies zwitteriónicas intermediarias. No se tiene en cuenta la estabilización del intermediario a través de la unión hidrógeno intramolecular con el grupo *o*-nitro (ver Figuras 1c y 1d). Para explicar este hecho los investigadores⁴⁸ sugieren : 1) la formación inicial de agregados de amina convenientemente orientados y 2) la reacción ocurriría dentro de estos agregados de modo que el catalizador electrofílico no se produciría nunca como una entidad cinética separada. Mientras el mecanismo cíclico de Capon y Rees⁴⁷ y el concertado¹⁶ son cinéticamente indistinguibles del SB-GA, el propuesto por Hirst y col.^{41,48} se apoya en la observación de orden tres para las reacciones estudiadas. Existen, no

obstante otras dificultades conceptuales en contra del mecanismo cíclico.⁴⁸

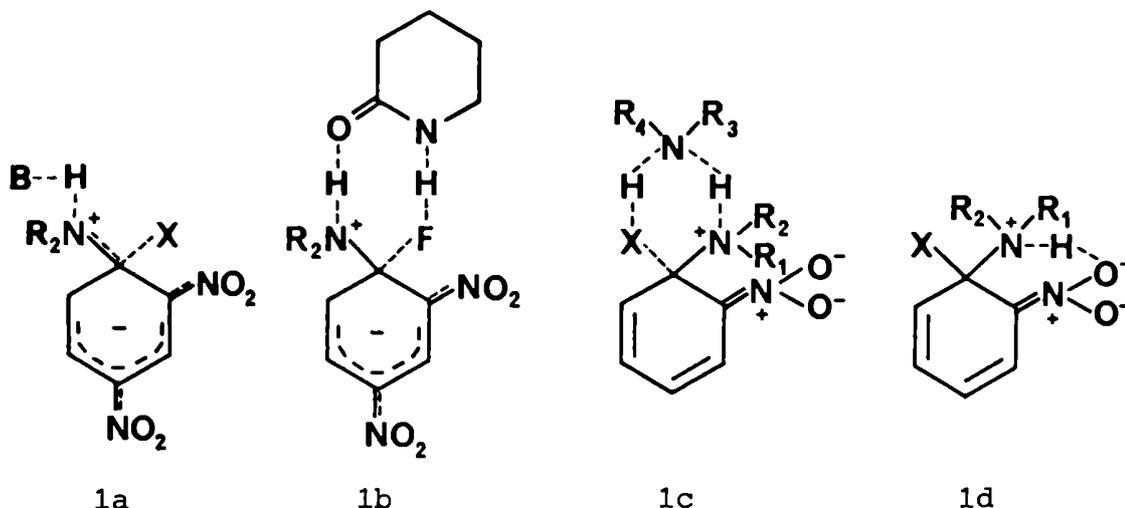


Figura 1 : Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer (1a-1c) y complejo "zwitteriónico" estabilizado por puente de hidrógeno intramolecular.

d.- Mecanismo de transferencia protónica.

Este consiste en la transferencia protónica desde MH a la molécula de base como etapa determinante de la velocidad de reacción, seguida por la expulsión rápida del nucleófilo.¹⁶ Este mecanismo fue criticado en varias oportunidades^{17,30,44,49} fundamentalmente sobre los trabajos de Eigen⁵⁰ quien mostró que la transferencia protónica a bases fuertes es un proceso muy rápido y a menudo controlado por difusión. Sin embargo, luego de las investigaciones de Bernasconi y col.⁵¹ parece el más conveniente para interpretar el comportamiento de ciertos sistemas, especialmente aquellos donde el grupo saliente es moderadamente bueno, como el fenóxido y en solventes próticos.⁵¹ Ultimamente, la generalidad del mismo ha sido puesta en duda por Bunnett.⁴²

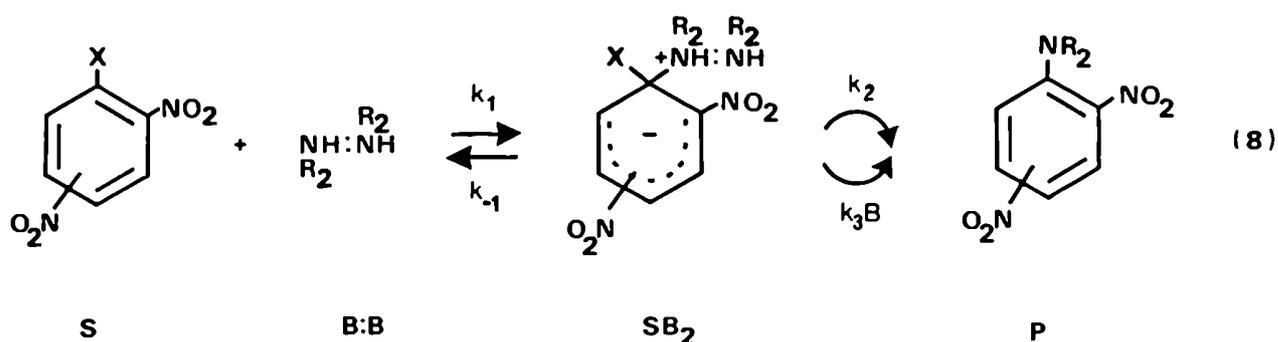
e.- Mecanismo de catálisis básica específica (SB).

Es una variación del mecanismo SB-GA en el que la expulsión del nucleófilo no es catalizada por ácido. Ha sido ocasionalmente pro-

puesto⁵¹⁻⁵⁴ para explicar la observación de catálisis básica específica en medios polares.⁵¹

f.- Mecanismo del dímero.

Este mecanismo se ha encontrado por primera vez en nuestro laboratorio, estudiando reacciones de dinitroanisoles con aminas en solventes apróticos, y luego se comprobó que puede extenderse a otros sustratos bencénicos convenientemente activados si se cumplen ciertas condiciones. El estudio de distintos sustratos bencénicos, diversas aminas y varios solventes permiten establecer por el momento, con satisfactoria certeza qué variables influyen para que se observe el mecanismo esquematizado en la ecuación 8.



Como se muestra en la ecuación implica el ataque por un oligómero del nucleófilo, específicamente el dímero y posterior descomposición base-catalizada del compuesto intermediario SB_2 , formado. En solventes apróticos no polares tanto las aminas alifáticas como las aromáticas⁵⁵⁻⁵⁸ se hallan parcialmente autoasociadas formando dímeros, trímeros e incluso oligómeros mayores, lo cual explica la gran variedad de órdenes cinéticos que se han observado para las aminas en diferentes reacciones desarrolladas en estos solventes.⁵⁹ Además el dímero de la amina es una especie más nucleofílica^{20,60,61} que la amina libre por cuanto la formación del enlace de hidrógeno N-H...N aumenta la densidad electrónica sobre el átomo de nitrógeno que cede parcial-

mente su hidrógeno, esto ha sido confirmado por cálculos teóricos.⁶² La ecuación cinética que se obtiene por aplicación del tratamiento de estado estacionario tiene la forma dada para k_A (ecuación 9), donde K indica la constante aproximada de asociación de la amina ($K = [B:B] / [B]_0^2$) y el resto de las k están definidas como en la reacción 8.

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

Una de las condiciones que primero se establecieron 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 9 puede simplificarse a la ecuación 10.

$$k_A = \frac{k_1 k_2 K [B]}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_3 K [B]^2}{k_{-1}} \quad (10)$$

Esta última ecuación muestra la dependencia cuadrática para k_A versus $[B]$ observada por primera vez en la reacción de 2,4-dinitroanisol con butilamina en benceno⁶³ así como también en las reacciones de 2,6-dinitroanisol con ciclohexilamina en ciclohexano⁶⁴ y en benceno y en mezclas de benceno-metanol con bajo contenido de este último.⁶⁵

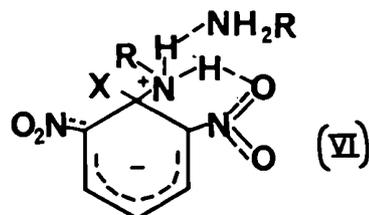
Se analizaron luego otros sustratos bencénicos distintos de los anisoles, también se examinaron aminas aromáticas como nucleófilos y otras bases nucleofílicas agregadas.⁶⁶⁻⁶⁷ Al mismo tiempo se analizaron datos de literatura encontrándose que ciertos resultados "anómalos" resultan claros a la luz del nuevo mecanismo.^{29,41,68-71} Posteriormente se realizó un estudio de solvente sobre este mecanismo y los

resultados encontrados evidencian la existencia del dímero.⁶⁵⁻⁷²

Recientemente, dos grupos de investigadores^{73,74} han informado también sobre la observación de cinéticas de tercer orden con respecto a la amina pero los mecanismos que ellos proponen para explicar sus resultados solo dan cuenta de la relación lineal entre $k_A/[B]$ y $[B]$ pero no del plateau observado en algunos casos, cuando la concentración de amina aumenta considerablemente.

La estructura propuesta para el intermediario SB_2 es la que se muestra en VI⁵⁵⁻⁵⁷ y explica 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 homoconjugado⁴¹ BH^+B por transferencia protónica con el intermediario VI y la salida catalizada electrofílicamente del nucleófilo podría ser debida, al menos en parte a la asistencia de BH^+B lo que podría explicar los resultados anómalos en benceno que Bernasconi y Zollinger atribuyen a un "efecto del medio".^{20b} Otros autores proponen dímeros de aminas como especies reactivas en solventes apróticos.^{59d,75,76}

La formación de dímeros mixtos (B:C) donde la segunda molécula (C) es un aceptor de unión hidrógeno no nucleofílico (por ejemplo piridina⁶⁷, DMSO⁷²) fue extensamente comprobada y provee un soporte adicional al mecanismo del dímero.



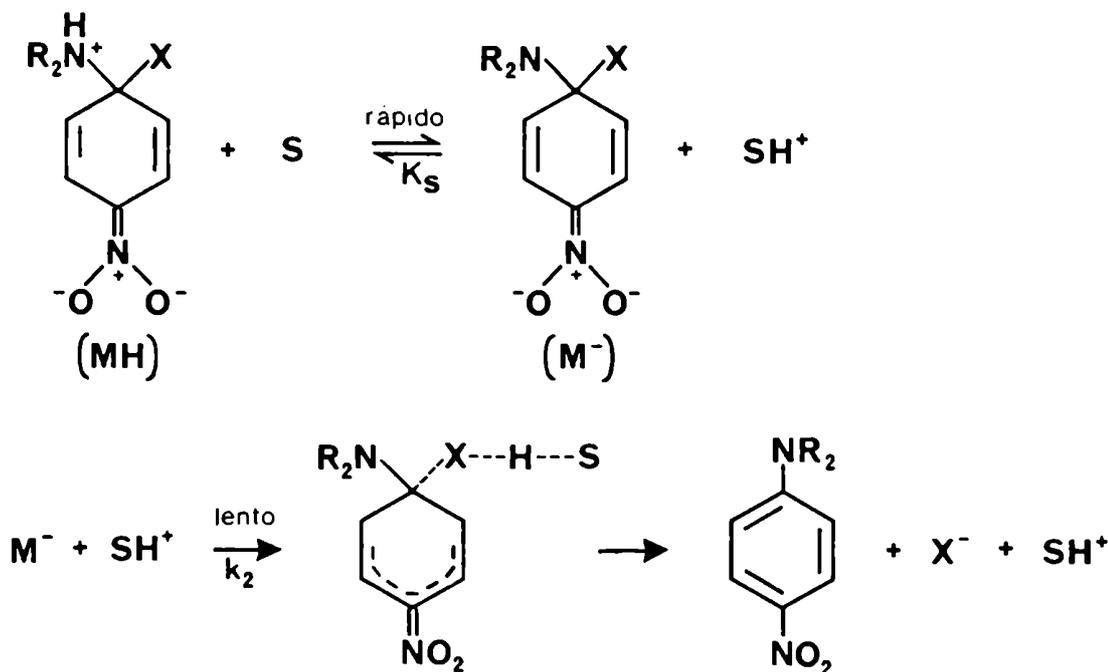
Más detalles de este mecanismo y nuevos ejemplos de su aplicación pueden encontrarse en este y otros capítulos de esta Tesis.

El o los mecanismos de la etapa base catalizada siguen siendo hoy materia de diversos estudios.

Mecanismos del paso de descomposición espontánea (k_2).

Solo en unos pocos trabajos se ha estudiado el mecanismo de la etapa no catalizada. En solventes próticos polares en principio puede atribuirse un papel importante al solvente en la descomposición del complejo MH. Se propusieron las siguientes posibilidades :

a) Un mecanismo similar al SB-GA donde el solvente funcionaría como base, como se indica en el esquema II donde $k_2 = \bar{k}_2 K_S$ con $K_S = \frac{[SH^+][M^-]}{[MH]}$



Esquema II

Así en el caso de soluciones acuosas Bernasconi⁵ demostró que de operar ese mecanismo, se obtendrían valores de k_3^{OH}/k_2 $4 \cdot 10^5$ de mo-

do que k_2 sería demasiado pequeña no siendo posible detectarla experimentalmente, lo que contradice los resultados encontrados dado que tal cociente nunca ha alcanzado valores tan altos.^{30,44} Los resultados de Bamkole y Hirst indican que este mecanismo tampoco opera en solventes apróticos dipolares, ya que para la reacción de 2,4-dinitrofenil-fenil-éter con morfolina y piperidina^{48,77} el cociente $k_3/k_2 (\bar{k}_3 K_B / \bar{k}_2 K_S$, donde K_B y K_S se refieren al equilibrio ácido-base entre MH y M^- con B o el solvente actuando como bases, respectivamente) varía muy poco al pasar de DMSO a acetonitrilo mientras que el primero es 10^{10} veces más básico que el segundo.⁷⁸

b) Un mecanismo donde la transferencia protónica de MH al solvente sea la etapa determinante, conduce también a valores bajos de k_2 y fue descartado.⁵

c) Un mecanismo del tipo E2, como muestra la Figura 2a, que involucra catálisis ácida intramolecular para la expulsión del grupo saliente; o bien uno donde interviene una molécula de solvente, un alcohol, que actuaría como un agente de transferencia protónica pasivo, (Figura 2b), ambos fueron mencionados como posibilidades por Kirby y Jenks.⁴³ Un mecanismo tal como el indicado en la Figura 2a es una buena explicación para el paso no catalizado en solventes como el benceno.

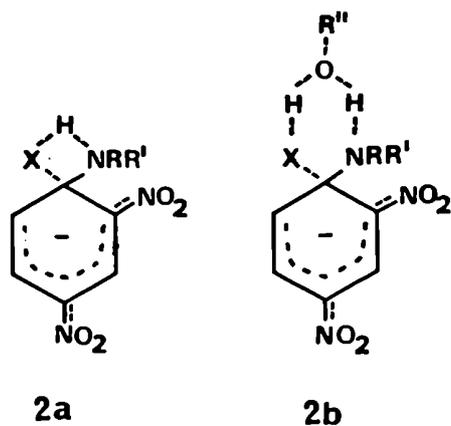


Figura 2 : Mecanismos de descomposición del compuesto de Meisenheimer.

ESTUDIOS DE LAS REACCIONES DE
SUSTRATOS BENCENICOS CON DISTINTAS AMINAS.

El análisis de la introducción anterior muestra que hay varios aspectos controversiales: uno de ellos es el de efectos de proximidad o de volumen que en la mayoría de los casos han sido interpretados clásicamente como efectos estéricos primarios.

A fin de demostrar lo equívoco de este tipo de tratamiento en muchas reacciones de SNA se diseñó un esquema de sustrato : nucleófilo "ad hoc" para esclarecer este punto. Se estudiaron las reacciones con compuestos monoactivados como *o*-fluornitrobenceno (*o*-FNB) y *p*-fluornitrobenceno (*p*-FNB) con *n*-propilamina (*n*-PA) e isopropilamina (IPA) en tolueno y DMSO. Se evaluaron variados aspectos de estas reacciones :

- a) la influencia del sistema sobre la existencia o no de catálisis básica.
- b) el efecto de los grupos nitro en posición vecina al centro de reacción (razón *orto:para*, *o:p*).
- c) la aplicabilidad del mecanismo del dímero en alguno de estos sistemas.

En conexión con ciertos resultados anómalos encontrados en reacciones de 2,4-dinitrohalobencenos se examinaron las reacciones de 2,4,6-trinitroclorobenceno (2,4,6-TNCB) y 2,6-dinitroclorobenceno (2,6-DNCB) con diversas aminas a fin de esclarecer la identidad de los productos de reacción.

RESULTADOS Y DISCUSION.

A.- Sustitución nucleofílica aromática con *o*- y *p*- fluornitrobenzeno en solventes apróticos.

Efectos estéricos sobre el paso base-catalizado.

Después que Bunnett y Morath²⁴ discutieron los factores que gobiernan los cocientes *o:p* en la activación producida por un grupo nitro en las reacciones de SNA, aparecieron un gran número de trabajos que apoyan o dan argumentos en contra de sus propuestas^{5,6} y en el presente los estudios sobre efectos *orto* y sobre la activación de grupos *orto versus para* volvieron a convertirse en un área de intensa investigación dado su interés teórico^{26,72,79,80} y sintético.⁸¹⁻⁸³

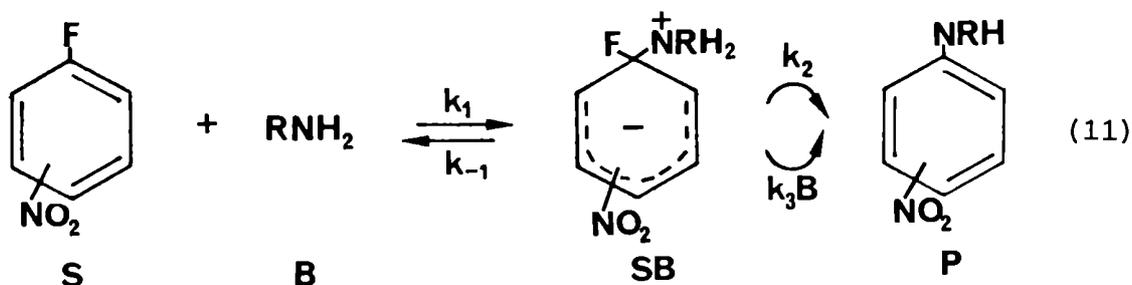
Muchos trabajos discuten estos aspectos en términos de los efectos estéricos clásicos⁸⁴ sin tener en cuenta cual es el paso determinante de la velocidad de la reacción en el mecanismo clásico en dos etapas para las reacciones de SNA, mencionado en la introducción. Trabajos previos realizados en nuestro laboratorio con 4-R- y 6-R-2-nitrobenzenos⁸⁵ demostraron que es crucial establecer cual es la etapa determinante de la velocidad a fin de extraer conclusiones correctas y sugirieron la necesidad de un estudio más detallado de los sustratos *para*-activados. Dado que las reacciones con derivados bencénicos mononitrados generalmente son muy lentas son pocos los estudios de dependencia de la velocidad con la concentración de amina con estos sustratos, la mayor parte de los trabajos en este área se realizaron con sustratos dinitrados.

En el presente capítulo se estudiaron las reacciones de *o*- y *p*-FNB con *n*-PA e IPA en tolueno y DMSO anhidros y se demuestra que la muy baja velocidad de la reacción de IPA con *p*-FNB en tolueno no puede ser interpretada en términos de un típico efecto estérico pri-

mario.

Reacciones de *o*- y *p*-FNB con *n*-PA e IPA.³³

Existen abundantes evidencias tanto experimentales^{5,6,16,19,86} como teóricas^{87,88} que demuestran que en las reacciones de SNA bimolecular llevadas a cabo en solventes apróticos, cuando el flúor es el nucleófilo, la segunda etapa del mecanismo indicado en la ecuación 11 puede ser la determinante de la velocidad y además frecuentemente se observa catálisis básica. Por aplicación de la hipótesis de estado estacionario al intermediario de dicha reacción se obtiene la ecuación 12 que es un caso particular de la ecuación 3 (introducción) cuando está presente en el medio solo una especie básica catalizadora. Los valores de los cocientes $k_1 k_3 / k_{-1}$ y $k_1 k_2 / k_{-1}$ se pueden obtener por procedimientos standard.



$$k_A = \frac{k_1 (k_2 + k_3 [B])}{k_{-1} + k_2 + k_3 [B]} \quad (12)$$

Como ya se mencionó recientemente se han observado órdenes mayores que dos respecto de la amina en ciertos sistemas^{41,66}. Sin embargo, las reacciones estudiadas con *o*-FNB son solo ligeramente sensibles a la concentración del nucleófilo. La Tabla 1 y 2 reúne los valores de k_A para la reacción de dicho sustrato con *n*-PA e IPA respectiva-

Tabla 1.- Reacción de *o*-fluornitrobenceno con *n*-propilamina en tolueno.^a

$[C_3H_7NH_2]$ M	$10^5 k_A / l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$			ΔH^\ddagger kcal mol ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger$ cal K ⁻¹ mol ⁻¹
	45 °C	60 °C	80 °C		
0,034	2,27	4,92	10,80	9,68	49,5
0,067	2,40	4,95	11,65	9,81	49,0
0,168	2,46	5,23	18,09	11,47	43,7
0,337	2,69	5,27	23,82	13,76	36,3

^a: [*o*-fluornitrobenceno] = $1,70 \cdot 10^{-4}$ M.

Tabla 2.- Reacción de *o*-fluornitrobenceno con isopropilamina (IPA) en tolueno.^a

[IPA] M	$10^6 k_A / l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$			ΔH^\ddagger kcal mol ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger$ cal K ⁻¹ mol ⁻¹
	45 °C	60 °C	80 °C		
0,034	5,12	12,51	32,37	11,54	46,6
0,069	5,09	12,83	32,71	11,28	47,7
0,172	5,80	14,35	35,97	11,41	46,8
0,221	5,90				
0,344	7,08	17,11	38,16	11,13	47,3
0,441	7,36				

^a: [*o*-fluornitrobenceno] = $3,46 \cdot 10^{-4}$ M.

mente en tolueno anhidro a 45, 60 y 80 °C para distintas concentraciones de amina junto con los correspondientes parámetros de activación. De estos datos puede observarse que un aumento de más de 10 veces en la concentración de amina produce solamente una pequeña aceleración ("mild acceleration") en la velocidad de ambas reacciones. Los parámetros de activación para la reacción con n-PA varían de forma tal que se compensan mientras que en el caso de IPA éstos son insensibles a los cambios en la concentración de nucleófilo. Cuando se observan pequeñas aceleraciones se puede expresar la constante de velocidad k_A mediante la ecuación 13

$$k_A = k' + k'' [B] \quad (13)$$

Si el efecto se debe a una auténtica catálisis básica k' y k'' toman los valores de los cocientes k_1k_2/k_{-1} y k_1k_3/k_{-1} respectivamente. A pesar que éste no es el caso en las reacciones de *o*-FNB, se calcularon los valores de k' y k'' que se encuentran en la Tabla 7 para poder comparar con las reacciones de *p*-FNB. Los bajos valores obtenidos para el cociente k'/k'' muestran claramente que la descomposición del complejo *o* intermediario no es el paso lento de la reacción.

Previamente las reacciones mencionadas se llevaron a cabo con otro sustrato, el 2,4-dinitrofluorbenceno para el que la activación se debe principalmente al grupo nitro en posición *para*.^{5,6,16,19,87} En estas reacciones el grupo *o*-nitro en el complejo intermediario estaría fuera del plano,²⁴ la magnitud de dicha desviación depende fundamentalmente de los requerimientos estéricos en el carbono sp^3 .^{89,90} Pero cuando no está presente el grupo *p*-nitro, una activación eficiente requiere la coplanaridad del grupo *o*-nitro (los átomos de oxígeno de dicho grupo soportan una fuerte carga negativa como se ha demostrado por cálculos teóricos).⁸⁸ El puente de hidrógeno que se for-

ma entre el hidrógeno del grupo amonio y estos átomos de oxígeno debilita la unión N-H (los cálculos indican que se produce una transferencia de hidrógeno real en el vacío)⁸⁸ que disminuye la energía del intermediario ayudando su descomposición a productos. La entropía de activación para este proceso intramolecular debe ser bastante alta. El hecho que la reacción de *o*-FNB con piperidina en benceno no presente catálisis básica mientras que la reacción del isómero *para* es de segundo orden respecto de la concentración de amina,¹¹ está de acuerdo con la suposición anterior. Hirst y colaboradores⁹¹ pusieron de manifiesto las dificultades que existen cuando se quieren comparar los cocientes *o*:*p* para medidas realizadas con compuestos 1,2,4-trisustituídos en sus reacciones con nucleófilos aniónicos. En las reacciones con aminas la situación es aún más compleja debido al mencionado efecto del puente de hidrógeno.

En las Tablas 3 y 4 se encuentran los valores de k_A y de los parámetros de activación correspondientes a las reacciones de *o*-FNB con *n*-PA e IPA respectivamente en DMSO a 30, 45 y 60 °C para distintas concentraciones de aminas. En trabajos anteriores^{92,93} habíamos demostrado que el uso de un solvente aceptor de unión hidrógeno (HBA) minimiza la influencia de la catálisis básica. Se puede observar que las reacciones son insensibles a las variaciones en la concentración de nucleófilo dentro del error experimental. En este caso también los parámetros de activación para la reacción con *n*-PA se ven más afectados que los correspondientes a la reacción con IPA que no cambian, al variar la concentración de amina.

Los trabajos de Brady y Cropper⁹⁴ y también los de Suhr⁹⁵ demuestran que una ramificación en la molécula de amina produce una importante disminución en su reactividad. En la Tabla 7 puede obser-

Tabla 3.- Reacción de *o*-fluornitrobenceno con *n*-propilamina en DMSO.^a

[C ₃ H ₇ NH ₂] M	10 ⁴ k _A /l mol ⁻¹ s ⁻¹				ΔH [‡] kcal mol ⁻¹	-ΔS [‡] cal K ⁻¹ mol ⁻¹
	20 °C	30 °C	45 °C	60 °C		
0,037		17,90	30,00	66,54	8,12	59,7
0,073		15,27	32,39	62,29	8,77	57,3
0,110	7,88	15,07	31,29		9,54	55,1

^a: [*o*-fluornitrobenceno] = 3,65 10⁻⁴ M.

Tabla 4.- Reacción de *o*-fluornitrobenceno con isopropilamina (IPA) en DMSO.^a

[IPA] M	10 ⁴ k _A /l mol ⁻¹ s ⁻¹			ΔH [‡] kcal mol ⁻¹	-ΔS [‡] cal K ⁻¹ mol ⁻¹
	30 °C	45 °C	60 °C		
0,025	2,92	6,38	14,63	10,15	41,4
0,050	3,09	6,58	15,84	10,28	40,9
0,101	2,95	6,43	13,89	10,05	41,7
0,126	3,12	6,83	14,14	9,91	42,0

^a: [*o*-fluornitrobenceno] = 2,74 10⁻⁴ M.

vase un decrecimiento de casi cinco veces en la velocidad de reacción al pasar de *n*-PA e IPA cuando el sustrato es el *o*-FNB; esto es una medida del efecto estérico primario esperado para este sistema. Las reacciones en DMSO siguen una tendencia similar, apoyando la hipótesis del efecto F de ramificación de la molécula de amina.

La Tabla 5 contiene los valores correspondientes a los coeficientes de velocidad de segundo orden para las reacciones de *p*-FNB con *n*-PA en tolueno a 45, 60, 80 y 100 °C a distintas concentraciones de amina y sus respectivos parámetros de activación. La Tabla 6 presenta los datos análogos correspondientes a la reacción de *p*-FNB con IPA en tolueno; en este caso la reacción se estudió a solo dos concentraciones de amina debido a que su baja velocidad no permite medidas a menores concentraciones de nucleófilo en tiempos razonables. Se puede observar en la Tabla 5 que un aumento de 10 veces en la concentración de amina produce en la velocidad de reacción un incremento de más de un orden de magnitud. La entalpía de activación de éstas se mantiene aproximadamente constante dentro del error experimental, este aumento en la velocidad se debe a un continuo incremento en la entropía de reacción.

Se supone que los efectos estéricos en el centro de reacción son los responsables de las razones *o*:*p* observadas en numerosas reacciones de SNA.^{6,80,91,95-97} Sin embargo, en trabajos previos realizados en nuestro laboratorio con 6-R-2-nitro-X-bencenos (X=Cl⁹⁸ y OCH₃^{72,85}) y piperidina no se observó una gran influencia de los efectos estéricos. El examen de datos de la literatura indica que el cloro, el bromo y el iodo como grupos salientes muestran reactividades similares incluso en aquellos casos en los que existe un gran impedimento estérico.^{91,95a} Por otro lado, Zollinger observó que la velocidad de reac-

Tabla 5.- Reacción de *p*-fluornitrobenceno con *n*-propilamina en tolueno.^a

$[C_3H_7NH_2]$ M	$10^6 k_A / l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$				ΔH^\ddagger kcal mol ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger$ cal K ⁻¹ mol ⁻¹
	45 °C	60 °C	80 °C	100 °C		
0,102		0,09 ^b	0,21 ^b	0,34	7,39	68,7
0,285		0,24	0,54	0,86	7,24	67,2
0,481		0,45	0,96	1,60	7,22	66,5
0,677		0,71	1,46	2,34	6,78	66,1
1,190	0,86	1,51	3,08		7,51	62,8
1,420	1,08	1,92	3,93		7,61	62,1

^a: $[p\text{-fluornitrobenceno}] = 2,37 \cdot 10^{-4}$ M. ^b: este punto fue excluido de la correlación de k_A versus $[B]$.

Tabla 6.- Reacción de *p*-fluornitrobenceno con isopropilamina (IPA) en tolueno.^a

$[IPA]$ M	$10^7 k_A / l \cdot \text{mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$			ΔH^\ddagger kcal mol ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger$ cal K ⁻¹ mol ⁻¹
	45 °C	60 °C	80 °C		
1,00	0,54	1,05	2,33	8,69	64,6
1,35	0,85	1,50	3,38	8,19	65,3

^a: $[p\text{-fluornitrobenceno}] = 2,37 \cdot 10^{-4}$ M.

ción de 6-R-anilinas aumenta con el tamaño del sustituyente 6-R.⁸⁰ Teniendo en cuenta las observaciones anteriores es difícil aceptar que las reacciones en las que el grupo saliente es el flúor pueden estar fuertemente influenciadas por factores estéricos primarios.

Efectivamente, en la Tabla 7 puede observarse una razón *o:p* de 444 para las reacciones en tolueno con n-PA lo que demuestra que la alta estabilización del complejo intermediario σ en el isómero *orto* supera el pequeño efecto estérico. Pero un hecho interesante es que la reacción de *p*-FNB transcurre exclusivamente por el camino base catalizado. Se sabe que el flúor es un nucleófilo pobre en solventes apróticos y que en ausencia de un puente de hidrógeno intramolecular, la descomposición del intermediario solo puede ocurrir con la ayuda de una segunda molécula de amina. En algunos casos se observó también un efecto salino.⁴⁰ Los bajos valores de la entropía de activación están de acuerdo con un estado de transición que involucra tres moléculas de amina.

Las reacciones de *p*-FNB con IPA muestran una disminución de la velocidad de más de 100 veces cuando se la compara con la reacción con n-PA en tolueno (esta reacción se tratará con mayor detalle en el próximo punto de este capítulo). Es obvio que los efectos estéricos primarios no pueden ser mayores que con el *o*-FNB. La gran disminución de la velocidad se debe a la gran lentitud del paso base-catalizado. Es conocido que las aminas terciarias²³ o las aminas secundarias altamente impedidas⁹⁹ no son buenos catalizadores. Los presentes datos (Tabla 7) muestran que la baja velocidad con IPA se debe a la gran disminución de la velocidad del paso base catalizado con esta amina primaria ramificada. A pesar que el valor del cociente k_3/k_2 para esta reacción no tiene la precisión de los otros, es cier-

Tabla 7.- Valores calculados para las reacciones de *o*- y *p*-fluor-nitrobenzenceno.^a

	$[n-C_3H_7NH_2]$		$[i-C_3H_7NH_2]$	
	Tolueno	DMSO	Tolueno	DMSO
<i>o</i> -fluornitrobenzenceno				
$10^6 k_A / l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	24	3130	5,4	643
$10^6 k''$	12,90	-	6,04	
$10^6 k'$	22,60	-	4,77	
k''/k'	0,57	-	1,27	
$\Delta H^\ddagger / \text{kcal mol}^{-1}$	10,60	9,5	11,10	10
$-\Delta S^\ddagger / \text{cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$	46	55	48	42
<i>p</i> -fluornitrobenzenceno				
$10^6 k_A / l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	0,054	205 ^b	0,0005	400 ^b
$10^6 k_3 k_1 / k_{-1}$	0,075	-	0,06 ^c	
$10^6 k_2 k_1 / k_{-1}$	-	-	0,01 ^c	
k_3 / k_2	∞	-	5 ^c	
$\Delta H^\ddagger / \text{kcal mol}^{-1}$	7,4	-	9	
$-\Delta S^\ddagger / \text{cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$	69	-	65	-

^a: A T = 45 °C, [Amina] = 0,1 M. ^b: Datos a 50 °C tomados de la referencia H. Suhr y H. Grube, 95a. ^c: Orden de magnitud.

tamente menor que infinito. Por lo tanto cuando se comparan las reactividades en reacciones con sustratos fluorados deben estudiarse los efectos estéricos a varias concentraciones de amina. En general, puede concluirse que los efectos estéricos primarios serán pequeños pero los efectos estéricos sobre la abstracción de hidrógeno del complejo intermediario serán importantes.

La observación de restricción de catálisis básica en el caso de aminas voluminosas tiene importantes consecuencias en las aplicaciones sintéticas. Dado que los efectos estéricos afectan la velocidad de la segunda etapa se podrá aumentar la velocidad del proceso total agregando una amina no nucleofílica tal como se observa en otros sistemas^{41,66} u otro catalizador aceptor de uniones hidrógeno.¹⁰⁰

A pesar que podría argumentarse que una ramificación en la molécula de amina reduce el valor de k_3/k_{-1} no solo por disminución de la velocidad de transferencia de hidrógeno (k_3) sino también por un aumento de la velocidad de la descomposición del intermediario a reactivos (k_{-1}) debido a la congestión estérica, en base a los datos de las Tablas 1 y 2 este último no parece ser muy importante.

Existen evidencias^{39,101} de la presencia de efectos conformacionales estereoelectrónicos desfavorables cuando el ET contiene un grupo piperidino y se demostró recientemente¹⁰² que un cambio de una amina primaria a piperidina implica una reducción de la velocidad de transferencia protónica. Pero dentro de los ejemplos conocidos hasta el momento, este es el primero en el que el impedimento estérico en una amina primaria implica un aumento de aproximadamente 20 veces de la razón $o:p$. Este se debe a la reducción en la velocidad de transferencia protónica del intermediario zwitteriónico a la amina catalizadora, para el caso de *p*-FNB pero no para el isómero *orto*.

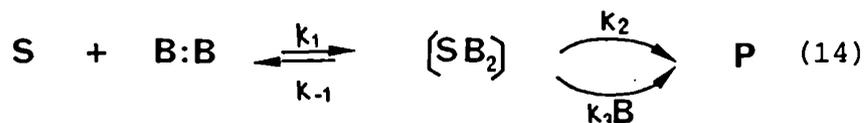
También son significativas las reacciones en DMSO. En reacciones de *p*-fluor y -cloro-nitrobenzeno con aniones se demostró previamente que la catálisis por DMSO es aproximadamente la misma para los sustratos fluorados que para los clorados, lo que implica que los efectos de solvatación diferentes para ambos grupos salientes tienen un pequeño efecto sin importar que la salida del flúor sea el paso determinante.¹⁰³ El efecto se estudió en mezclas de DMSO/metanol. Sin embargo, luego se probó que las reacciones en las que el segundo paso es el determinante de la velocidad,^{23,20a} al pasar a metanol puro es el primer paso el que determina dicha velocidad.²² Recientemente se mostró que agregados de DMSO a tolueno disminuyen en un orden de magnitud la dependencia de la velocidad de la concentración de amina para contenidos de DMSO mayores al 2%.¹⁰⁰ El presente trabajo indica que las reacciones en DMSO no son sensibles a la catálisis básica dado que la solvatación por el DMSO asiste la salida del flúor y el primer paso es determinante de la velocidad. Sustentando nuevamente la idea de que los efectos estéricos primarios no son muy importantes k_{n-PA}/k_{IPA} cambia de 100 en tolueno (segundo paso determinante) a aproximadamente 1 en DMSO (primer paso determinante), en las reacciones con *p*-FNB.

Los datos anteriores confirman entonces que los efectos estéricos primarios en el centro de reacción no son muy importantes en la disminución de la velocidad de las reacciones de SNA bimolecular. Sin embargo, las reacciones con aminas voluminosas pueden ser extremadamente lentas cuando la segunda etapa es la determinante de la velocidad debido al reducido poder de la amina como catalizador aceptor de uniones hidrógeno. La velocidad de la misma puede incrementarse por agregado de una base no nucleofílica o llevándola a cabo en presencia

de otro catalizador aceptor de uniones de hidrógeno como el DMSO.

Reacción de *p*-FNB con *n*-PA en tolueno anhidro.^{92,93}

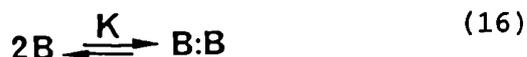
La reacción mencionada en el epígrafe presenta características que podrían permitir la observación de un mecanismo de "nucleófilo dímero", descrito anteriormente, y puede esquematizarse por la ecuación 14.



La ecuación 9 describe la constante de velocidad deducida para el mismo. Cuando el grupo saliente es pobre (como en este caso) dado que se cumple $k_{-1} \gg (k_2 + k_3 [B])$ o sea que la segunda etapa es la determinante de la velocidad de reacción, puede simplificarse la ecuación 9 y reescribir 10 de la siguiente forma

$$\frac{k_A}{[B]} = \frac{k_1 k_2 K}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_3 K}{k_{-1}} [B] \quad (15)$$

Esta ecuación predice una dependencia parabólica de k_A con $[B]$ y una dependencia de $k_A/[B]$ versus $[B]$ lineal para las reacciones de 2,4-dinitroanisol con ciclohexilamina⁶⁶ y de 2,6-dinitroanisol con *n*-butilamina⁶³ en benceno. También se esperan entalpías de activación negativas debido a la existencia del siguiente preequilibrio



Pannetier et alia^{55,56} estudiaron la autoasociación de distintas aminas siendo las conclusiones de dicho trabajo las siguientes : a) el grado de asociación disminuye al aumentar la temperatura, b) las aminas

secundarias están menos asociadas que las respectivas aminas primarias y c) las aminas aromáticas están más asociadas que las alifáticas.

Se estudiaron las reacciones de *p*-FNB con *n*-PA a concentraciones de *n*-PA menores que 0.1 M y el gráfico de k_A versus $[B]$ presenta una curvatura hacia arriba (Figura 3) y típico de una cinética de tercer orden. También se cumple que existe una dependencia lineal entre $k_A/[B]$ y $[B]$ como puede observarse en la Figura 4 lo que también indica que está involucrada una tercer molécula de amina. En base a estos resultados se plantea como mecanismo de esta reacción el mencionado anteriormente. Este sistema presenta características comunes con las reacciones en las que hasta el momento se ha observado este tipo de comportamiento : un sustrato con un nucleófilo pobre (flúor), una amina alifática primaria (*n*-PA) y un solvente aprótico no polar (tolueno).

B.- Reacciones de 2,4,6-trinitroclorobenceno (2,4,6-TNCB) con diferentes aminas.

Dado los resultados obtenidos en las reacciones de sustratos dinitrados con aminas secundarias de requerimientos estéricos importantes, tales como la diisopropilamina (DIPA),^{104,105} se realizaron las reacciones del cloruro de picrilo con aminas de diferentes características.

El primer paso en este estudio fue la preparación y caracterización espectroscópica de los productos de SNA del 2,4,6-TNCB (descritos en detalle en el Capítulo V) con :

a) aminas tales como IPA y *n*-PA dado que los mismos aparecían como

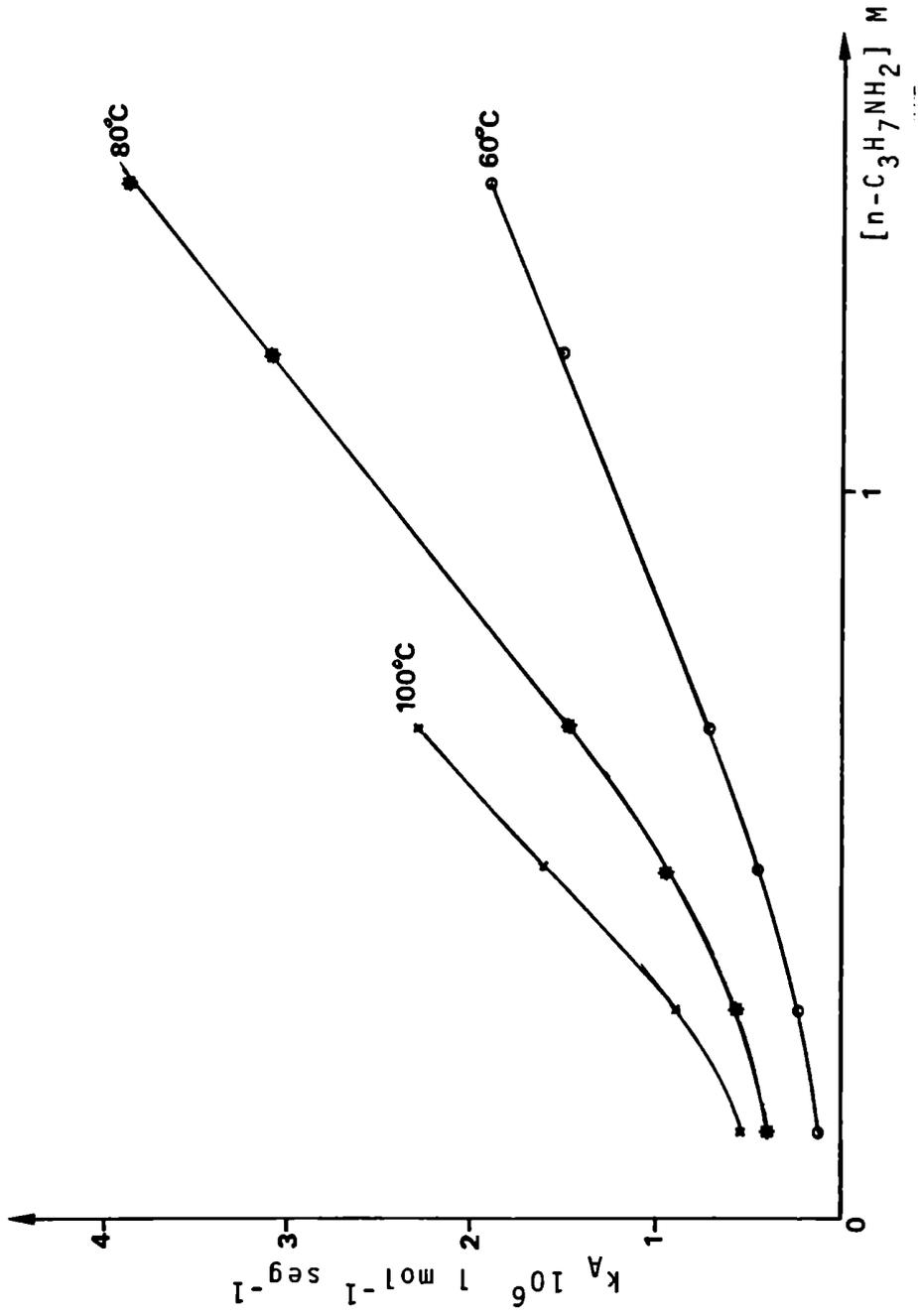


Figura 3. Gráfico de k_A versus concentración de n-propilamina para la reacción de p-fluornitrobenceno con n-propilamina en tolueno anhidro a 60, 80 y 100 °C.

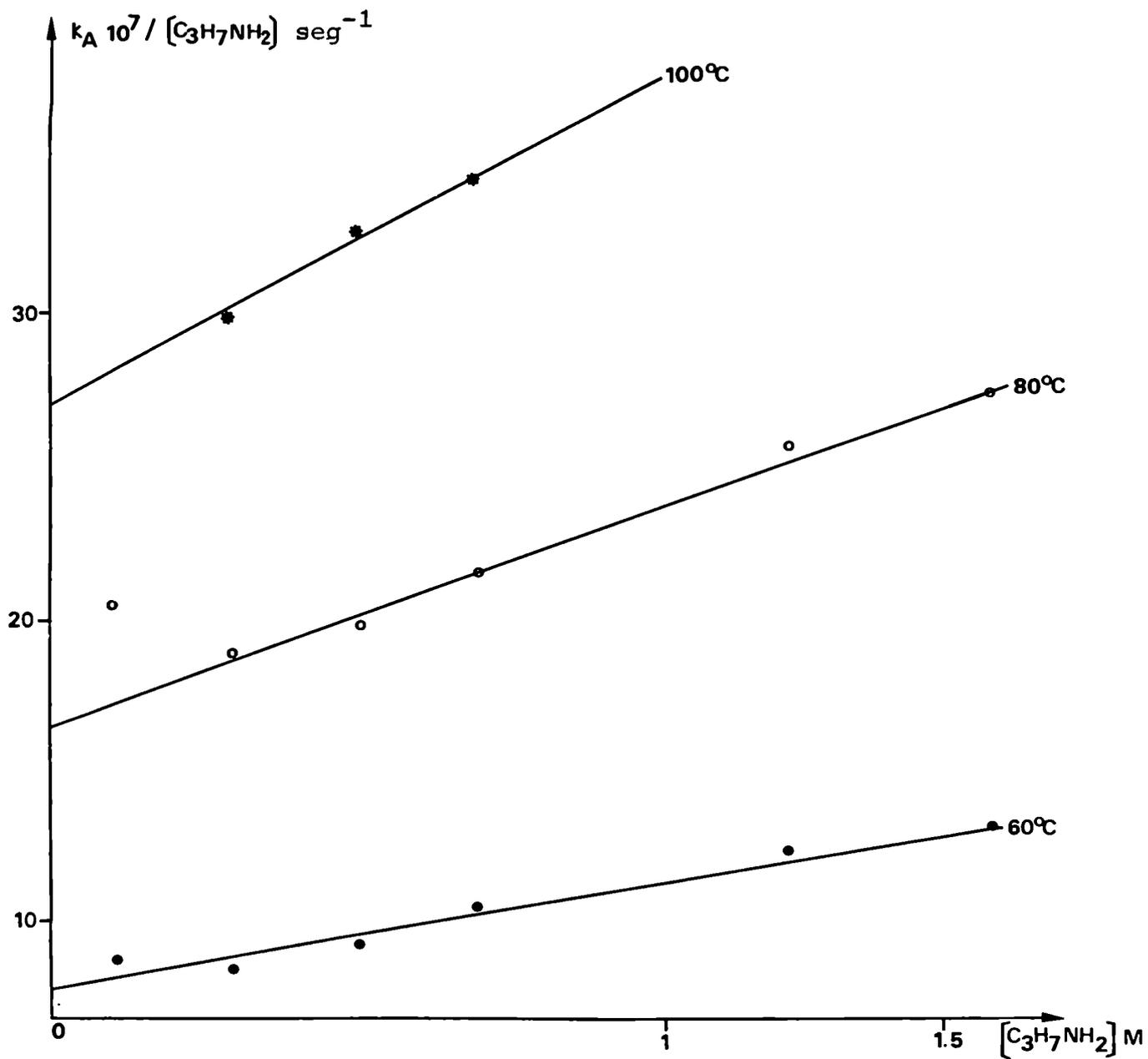


Figura 4. Gráfico de $k_A / n\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$ versus $[\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2]$ para la reacción de *p*-fluornitrobenceno con *n*-propilamina en tolueno anhidro.

productos "laterales" de las reacciones estudiadas con aminas secundarias voluminosas como la DIPA.

b) aminas secundarias con menores requerimientos estéricos que la mencionada en el punto a) como *di*n-propilamina, dietilamina y piperidina a fin de estudiar la influencia del factor estérico en la aparición de productos secundarios en este tipo de sustituciones nucleófilicas.

c) aminas aromáticas como anilina, N-metilanilina, p-nitroanilina para comparar estas reacciones con las de las aminas alifáticas.

Todas estas reacciones presentan un inconveniente serio que es la alta reactividad de este sustrato con el ión oxhidrilo proveniente de trazas de humedad presentes en el medio alcalino utilizado para las reacciones de sustitución. Cuando la sustitución no está favorecida, la formación casi inevitable del picrato de la amina correspondiente (se preparó por vía independiente el producto con DIPA, ver Capítulo V), de ácido pícrico libre y de sus reacciones de oxidación dificulta seriamente la aislación y purificación de los productos resultantes, a pesar de los extremos cuidados para operar en atmósfera inerte y la cuidadosa purificación de solventes y reactivos.

Todas las mezclas de reacción fueron analizadas por cromatografía gas-líquido (CGL) y cromatografía en capa delgada (ccd). Con fines comparativos se utilizaron los compuestos mononitrados mencionados en la primera parte de este capítulo : *o*-FNB y *p*-FNB. Se encontró que la distribución de los productos es sensible a la relación [sustrato] : [amina] utilizada por lo que la misma se indica como parte de los datos que para mayor claridad se presentan en las siguientes Tablas : a) Tabla 8 : resultados obtenidos con 2,4,6-TNCB, *o*-FNB y *p*-

FNB y aquellas aminas con las que se obtuvo solamente el producto de sustitución normal y b) Tabla 9 : resultados obtenidos con los mismos sustratos y las restantes aminas que presentan reacciones más complejas. En ambas tablas el tiempo de reacción indicado es el tiempo al que se realizó el análisis y no el necesario para que se completen las mismas.

De la Tabla 8 se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- A) Tanto con las aminas primarias como con las secundarias se obtiene el producto de sustitución con rendimiento cuantitativo.
- B) Debido a la gran activación del sustrato trinitrado las reacciones con estas aminas son demasiado rápidas para un seguimiento adecuado por observación directa del aumento de absorbancia de la mezcla de reacción y para su estudio cinético se hubieran requerido técnicas especiales. A la elevada velocidad de las mismas tenemos que sumar la complicación adicional de solvólisis del sustrato. Un estudio para encontrar las mejores condiciones para el seguimiento cinético de dicho sustrato con IPA en tolueno anhidro a 27 °C utilizando una concentración de amina $2,3 \cdot 10^{-3}$ M y de sustrato $1,6 \cdot 10^{-4}$ M mostró que la constante de velocidad de segundo orden es $1,42 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (r= coeficiente de correlación = 0,999).

En base a los resultados que se indican en la Tabla 9 se observa en todos los casos la formación de una mezcla de productos. Se procedió a separar e identificar los mismos, las experiencias realizadas son las siguientes :

- a) Se separaron los productos obtenidos de las mezclas de reacción de 2,4,6-TNCB con DIPA (relación [sustrato]:[amina] 1:9,3) en tolueno anhidro mantenidas 10 días a temperatura ambiente y 21 días a 80 °C por medio de una columna de sílica gel (en relación aproximada sustrato: sí-

Tabla 8.- Reacciones de 2,4,6-trinitroclorobenceno, o -fluornitrobenceno Y p -fluornitrobenceno con distintas aminas en tolueno anhidro.^a

Sustrato	Amina	Relación Sustrato:Amina	Temperatura °C	Tiempo de Reacción	Producto de Sustitución	
					Rt	% ^b
2,4,6-trinitroclorobenceno	n-propilamina	1 : 15,3	ambiente	4 días	11,33	94,3
	isopropilamina	1 : 9,8	ambiente	2 días	9,98	100,0
	anilina	1 : 7,3	ambiente	4 días	14,96	88,5
	piperidina	1 : 7,8	ambiente	4 días	12,17	97,2
	di-n-propilamina	1 : 8,8	ambiente	4 días	12,17	100,0
	dietilamina	1 : 9,8	ambiente	4 días	10,89	100,0
P-fluornitrobenceno	n-propilamina	1 : 95,1	45	12 días	9,30	100,0
	isopropilamina	1 : 77,9	80	52 días	21,74	100,0
o-fluornitrobenceno	n-propilamina	1 : 92,3	45	12 días	4,84	96,3
	isopropilamina	1 : 91,0	45	12 días	3,59	100,0

^a: También se comprobó por cromatografía en capa delgada la obtención de un solo producto que es el de sustitución normal. ^b: Los porcentajes se calcularon respecto de la cantidad de sustrato inicial.

Tabla 9.- Reacciones de 2,4,6-trinitroclorobenceno (2,4,6-TNCB), *o*-fluornitrobenceno (*o*-FNB) y *p*-fluornitrobenceno (*p*-FNB) con diisopropilamina (DIPA) y de 2,4,6-TNCB con *N*-metilnilina (N-MA) en tolueno anhidro.^a

Sustrato	Amina	Relación Sustrato:Amina	Temperatura °C	Tiempo de Reacción	Producto de Sustitución		Producto de Reacción			
					Rt	%	Rt	%		
2,4,6-TNCB	DIPA	1 : 9,3	80	37 días	10,89	27,4 ^b 9,4 ^c	11,23	9,3 ^b	-	-
			ambiente	10 días	10,88	33,5 ^b	11,21	9,1 ^b	-	-
			80	21 días	10,87	11,2 ^c	11,39	5,8 ^b	-	-
			60	37 días	10,87	32,9 ^b 10,6 ^c	11,40	6,9 ^b	-	-
			45	37 días	10,87	40,3 ^b 14,3 ^c	11,40	6,5 ^b	8,61	3,3 ^b 17,2 ^c
			ambiente	37 días	10,87	35,5 ^b 15,5 ^c	11,04	7,4 ^b	-	-
<i>o</i> -FNB	DIPA	1 : 76,43	ambiente	36 días	15,81	5,4 ^b 5,0 ^c	17,29	2,3 ^b 2,6 ^c	8,62	2,4 ^b 65,1 ^c
			ambiente	37 días	-	-	3,37	75,9 ^b 98,7 ^c	-	-
<i>p</i> -FNB	DIPA	1 : 71,91	80	12 días	-	-	-	8,25	80,0 ^c	

^a: La DIPA utilizada se bidestilló sobre sodio metálico y no se sometió a otro proceso de purificación. En todas las reacciones de 2,4,6-TNCB con esta amina se detectó la presencia de picrato por cod. ^b: % en área. ^c: % respecto de la cantidad inicial de sustrato.

lica gel 1:100, solvente de elución tolueno : hexano 9:1, se sembró en forma de pastilla con una relación sustrato : sílica gel 1:5). Se aislaron e identificaron los siguientes productos i) N-(2,4,6-trinitrofenil)diisopropilamina (fracción principal) y ii) N-(2,4-dinitrofenil)isopropilamina.

b) Se separaron mezclas de reacción de *o*-FNB y *p*-FNB con DIPA realizadas en DMSO (relación sustrato : amina 1:2,35) mediante columnas de sílica gel (relación sustrato : sílica gel 1:100); para lo cual se eliminó el solvente y se formó una pastilla (relación sustrato : sílica gel 1:5). Se utilizó como solvente de elución tolueno : hexano 9:1 y las mezclas de reacción se mantuvieron 35 días a 81 °C. Se separaron éstas y no las realizadas en tolueno anhidro dado que como vimos en la primera parte de este capítulo las reacciones son muy lentas y hubiésemos tenido que esperar un tiempo aún más prolongado para tener un porcentaje de conversión del sustrato razonable. Además estaba descrito este procedimiento en literatura^{95b} con fines sintéticos pero en nuestro caso no logramos obtener el producto de sustitución normal. En el caso del isómero *orto* se aisló el sustrato y una fracción principal que era una mezcla de N-(2-nitrofenil)isopropilamina y N-(2-nitrofenil)n-propilamina, mientras que con el *p*-FNB se recuperó principalmente el sustrato inicial (de acuerdo con su menor reactividad).

Teniendo en cuenta lo anterior existían dos alternativas : i) que ocurriese un proceso de dealquilación en alguna etapa de las reacciones estudiadas, o ii) que la DIPA sufriese un proceso de descomposición durante el calentamiento.

Existen ejemplos en la literatura de procesos de dealquilación , ocurridos durante reacciones de SNA con aminas terciarias tanto con 2,4-dinitroclorobenceno^{94,106,107} como con ~~*o*~~-FNB.¹⁰⁸ Uno de estos es la

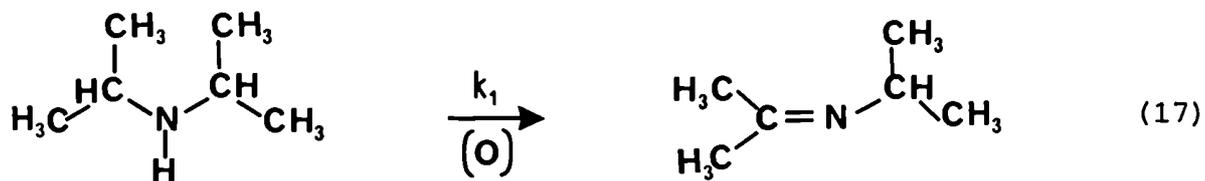
reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con N,N-dimetilanilina¹⁰⁶ donde no se obtiene la sal de amonio cuaternaria sino un producto igual al de la reacción entre el sustrato y la N-metilanilina. Al realizar la reacción del 2,4,6-TNCB con esta amina en tolueno anhidro los resultados fueron diferentes, se analizaron por espectroscopía UV distintas mezclas de reacción variando la relación [sustrato]: [amina]. En todos los casos al agregar la amina la mezcla adquiere un color rojo cuya intensidad aumenta al aumentar la concentración de la misma. En el espectro UV se observa un hombro a $\lambda_{\text{máx}}$: 450 nm. Cuando se analizan las mezclas por ccd se observan dos manchas correspondientes al sustrato y a la amina, respectivamente, se obtienen idénticos resultados por CGL. Estos hechos están de acuerdo con la formación de un complejo donador-aceptor que se descompone por ccd y CGL.¹⁰⁹

En nuestras reacciones con 2,4,6-TNCB y DIPA inicialmente podría pensarse que este proceso de dealquilación ocurría por la gran congestión estérica en las inmediaciones del centro de reacción (dos grupos nitro *orto* en el sustrato y una amina voluminosa). Cuando utilizamos los sustratos monoactivados tampoco logramos obtener el producto de sustitución normal, en principio podría pensarse que con el isómero *orto* seguíamos teniendo un impedimento estérico considerable (aunque en las reacciones con aminas primarias éste no parecía ser extremadamente importante) y en el caso del *p*-FNB podíamos atribuirlo a su baja reactividad. De todas formas era contradictorio, a pesar de su mayor reactividad, que con el sustrato trinitrado más impedido se obtenía el producto con DIPA (producto principal a todas las temperaturas) mientras que con los mononitrados no era posible detectarlo.

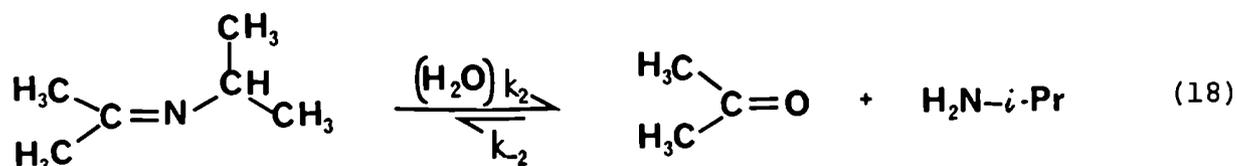
Dado que con todos los métodos analíticos utilizados (cro-

matográficos, cinéticos, etc.) no se había evidenciado hasta el momento la presencia de IPA en DIPA bidestilada, se procedió a realizar la reacción de 2,6-dinitroclorobenceno con esta amina en condiciones tales que la misma se encontraba en defecto (es decir pseudo-primer orden respecto del sustrato).¹¹⁰ El análisis por CGL de dichas mezclas de reacción revelaba la presencia de un 10% de impurificación con la amina primaria lo que no estaba de acuerdo con el análisis de pureza de los reactivos de partida. Paralelamente en nuestro laboratorio¹⁰⁵ luego de un gran número de pruebas se logró un sistema eficaz para detectar IPA en calidad de trazas en la DIPA. Este sistema consiste en una columna de CGL 28% Pennwalt 223 (amine packing: 28% Pennwalt 223 y 4% KOH sobre soporte de Gas-Chrom R de malla 80/100). Además este estudio¹⁰⁵ permitió encontrar un método adecuado para la eliminación de esta impureza mediante el tratamiento de la DIPA con 2,4-dinitroclorobenceno en relación molar 1:10 (sin solvente) durante 20 días a 60 °C en ampolla cerrada bajo nitrógeno, disgregación de la misma con tolueno y posterior destilación con un aparato de destilación Nester-Faust, Wilmington Del.; 2912520 31 cm (spinning band). Utilizando una curva de calibración se establecieron los siguientes límites : mínimo 0,19% y máximo 0,29% en peso de IPA en DIPA. Además se comprobó la existencia de una serie de reacciones consecutivas de producción y consumo de IPA, así como también la presencia de otras impurezas : acetona, n-propilamina, aminas secundarias e isopropilidenoisopropilamina. Por distintas experiencias se propone el siguiente mecanismo de descomposición de la DIPA como más probable :

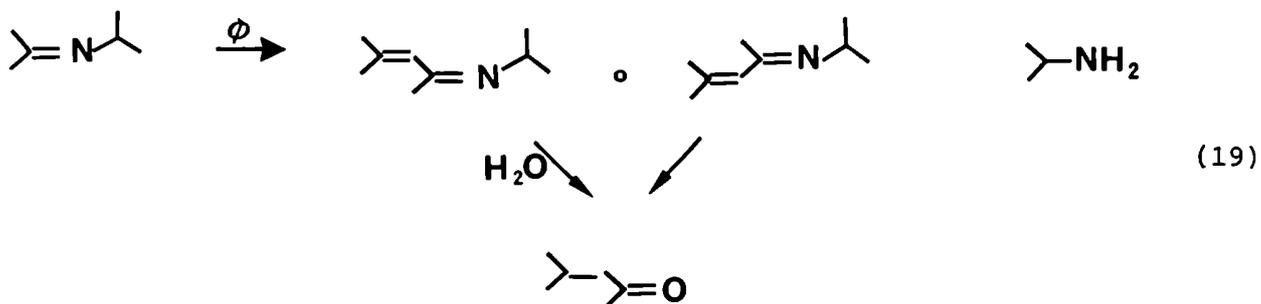
- 1) Deshidrogenación que podría ser en principio una reacción radicalaria iniciada por el O₂.



2) hidrólisis de la imina formada in situ



La IPA producida intervendría luego en una reacción de SNA que sería más rápida que con DIPA (reacción que también ocurre). Además la imina da origen a reacciones de tipo aldólica que son fuentes adicionales de producción de la amina primaria.



Con el 2,4,6-TNCB los porcentajes del producto de sustitución con DIPA son mayores que con 2,4-dinitroclorobenceno (utilizado en el estudio anterior) debido a que la reacción es más rápida y por lo tanto es menor la descomposición de la amina. Por lo anterior no se pudieron realizar las cinéticas del 2,4,6-TNCB con DIPA dado que no es posible eliminar totalmente las interferencias producidas por todas las impurezas (el método descrito no elimina totalmente la i-

mina y la extremada reactividad del sustrato no permite dosar adecuadamente las reacciones laterales).

El resultado alcanzado además de su relevancia en el presente estudio tiene importancia también en otros aspectos ya que la DIPA es usada industrialmente¹¹¹ en la preparación de ciertos herbicidas y la contaminación con IPA disminuye notablemente el rendimiento de producto útil el que se obtiene fundamentalmente por una reacción de SNA. Además se ha logrado aislar la N-(2,4,6-trinitrofenil)diisopropilamina que no estaba descrito previamente en la literatura. Un compuesto similar en donde se ha reemplazado el grupo nitro en posición 6 por un grupo trifluormetilo de excelentes propiedades como herbicida¹¹¹ ha sido sintetizado con muy bajo rendimiento (~5%).

REFERENCIAS

1. F. Pietra , Quart. Rev. Chem. Soc. , 23 , 504 (1969).
2. a) H. Heavy , Fortschr. Chem. Forsch. , 16 , 35 (1970).
b) R. Huisgen y J. Sauer , Angew. Chem. , 72 , 91 (1960).
3. J. Cornelisse, G. R. Degunst y E. Havinga , Adv. in Phys. Org. Chem. , 11 , 225 (1975).
4. J. F. Bunnett , Acc. Chem. Rev. , 11 , 413 (1978).
5. C. F. Bernasconi , MTP International Rev. Sci. Ar. Compds. Org. Chem. series one , 3 , 33 (1973). H. Zollinger, Butterworths, Londres.
6. N. S. Nudelman, Anal. Acad. Nac. Cs. Ex. Fis. Nat. Buenos Aires , 32 , 109 (1980).
7. J. Miller, "Aromatic Nucleophilic Substitution", Elsevier , New York, (1969).
8. J. F. Bunnett , Quart. Rev. Chem. Soc. , 12 , 1 (1958).
9. J. F. Bunnett y R. E. Zahler , Chem. Rev. , 49 , 275 (1951).
10. J. F. Bunnett, E. W. Garbisch y K. M. Pruitt , J. Am. Chem. Soc. , 79 , 385 (1957).
11. F. Pietra y F. del Cima , Tetrahedron Lett. , 4573 (1967).
12. N. B. Chapman, R. E. Parker y P. W. Seoanes , J. Chem. Soc. , 2109 (1954).
13. R. E. Parker y T. O. Read , J. Chem. Soc. , 3149 (1962).
14. G. S. Hammond y L. R. Parks , J. Am. Chem. Soc. , 77 , 340 (1955).
15. a) M. Bodenstein , Z. Physik Chem. , 85 , 329 (1913).
b) L. P. Hammett , "Physical Organic Chemistry", 2da edición , Mc Graw Hill Book Co. , Inc. , New York, p. 78 (1970).
16. J. F. Bunnett y J. J. Randall , J. Am. Chem. Soc. , 80 , 6020 (1958).
17. J. F. Bunnett y R. H. Garst , J. Am. Chem. Soc. , 87 , 3875 (1965).
18. J. Mathieu , A. Allais y J. Valls , Angew. Chem. , 72 , 71 (1960).

19. F. Pietra y D. Vitali , J. Chem. Soc. (B) , 1200 (1968).
20. a) C. F. Bernasconi y H. Zollinger , Helv. Chim. Acta , 49 , 103 (1966).
b) Ibid , 49 , 2570 (1966).
21. T. O. Bamkole y J. Hirst, J. Chem. Soc. (B) , 848 (1969).
22. J. F. Bunnett, T. Kato y N. S. Nudelman , J. Org. Chem. , 34 , 785 (1969).
23. F. Pietra y A. Fava , Tetrahedron Lett. , 1535 (1963).
24. J. F. Bunnett y R. J. Morath , J. Am. Chem. Soc. , 77 , 5051 (1955).
25. F. Pietra y F. del Cima , Tetrahedron Lett. , 4573 (1967).
26. C. F. Bernasconi y R. H. de Rossi , J. Org. Chem. , 41 , 44 (1976).
27. F. Pietra y F. del Cima , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1420 (1972).
28. J. Kaválek y V. Sterba , Coll. Czech. Chem. Comm. , 38 , 884 (1973).
29. D. M. Brewis, N. B. Chapman, J. S. Paine, J. Shorter y D. J. Wright , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1787 (1974).
30. C. F. Bernasconi , J. Org. Chem. , 32 , 2947 (1967).
31. F. Pietra , Tetrahedron Lett. , 745 (1965).
32. F. Pietra, D. Vitali, F. del Cima y G. Gardinali , J. Chem. Soc. (B) , 1659 (1970).
33. N. S. Nudelman y S. B. Cerdeira , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 695 (1986).
34. D. R. Palleros , Tesis Doctoral , 1982 , Universidad de Buenos Aires.
35. M. Charton , Prog. Phys. Org. Chem. , 8 , 236 (1971).
36. a) J. G. Kirkwood y F. H. Westheimer , J. Chem. Phys. , 6 , 506 (1938)
b) F. H. Westheimer y N. W. Shookhoff , J. Am. Chem. Soc. , 61 , 555 (1939)
c) F. H. Westheimer , J. Am. Chem. Soc. , 61 , 1977 (1939).
37. a) J. D. Reinheimer y J. F. Bunnett , J. Am. Chem. Soc. , 81 , 315 (1959).

- b) N. Sbarbati , J. Org. Chem. , 30 , 3365 (1965).
38. J. A. Orvik y J. F. Bunnett , J. Am. Chem. Soc. , 92 , 2417 (1970).
39. J. F. Bunnett, S. Sekiguchi y L. A. Smith, J. Am. Chem. Soc. , 103 , 4865 (1981).
40. D. Ayediran, T. O. Bamkole y J. Hirst , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1013 (1974).
41. T. O. Bamkole, J. Hirst e I. Onyido, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 889 (1982).
42. J. F. Bunnett y A. V. Cartaño , J. Am. Chem. Soc. , 103 , 4861 (1981).
43. A. J. Kirby y W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc. , 87 , 3217 (1965).
44. I. Giardi, G. Illuminati y G. Sleiter , Tetrahedron Lett. , 5505 (1968).
45. C. R. Hart y A. N. Bourns, Tetrahedron Lett. , 2995 (1966).
46. F. Pietra y D. Vitali , Tetrahedron Lett. , 5701 (1966).
47. B. Capon y C. W. Rees , Ann. Reports , 61 , 278 (1964).
48. D. Ayediran, T. O. Bamkole, J. Hirst e I. Onyido , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 597 (1977).
49. J. F. Bunnett y C. F. Bernasconi , J. Am. Chem. Soc. , 87 , 5209 (1965).
50. M. Eigen , Angew. Chem. Int. Ed. , 3 , 1 (1964).
51. C. F. Bernasconi , R. H. de Rossi y P. Schmid , J. Am. Chem. Soc. , 99 , 4090 (1977).
52. H. Suhr , Chem. Ber. , 97 , 3268 (1964).
53. S. D. Ross , Tetrahedron , 25 , 4427 (1969).
54. S. D. Ross y R. C. Petersen , Tetrahedron Lett. , 4699 (1968)
55. M. Kern, D. Servais, L. Abello y G. Pannetier , Bull. Soc. Chim. France , 2763 (1968).
56. G. Pannetier y L. Abello , Bull. Soc. Chim. France , 1645 (1966).

57. S. D. Pradhan y H. Mathews , Proc. Indian Ac. Sc. , Sec. A , 87 , 23 (1978).
58. J. E. Sinsheimer y A. M. Keuhnelian , Anal. Chem. , 46 , 89 (1974).
59. a) A. Sami, A. S. Shawali y S. Biechler , J. Am. Chem. Soc. , 89 , 3020 (1967).
- b) F. M. Menger, J. Am. Chem. Soc. , 88, 3081 (1966)
- c) Ibid , 91 , 5346 (1969).
- d) F. M. Menger y J. H. Smith, Tetrahedron Lett. , 4163 (1970).
- e) F. M. Menger y J. H. Smith , J. Am. Chem. Soc. , 94 , 3828 (1972).
- f) D. P . L. Satchell y J. Secemski, J. Chem. Soc. B , 130 (1969).
60. S. D. Ross, Tetrahedron , 25 , 4427 (1969).
61. C. F. Bernasconi, M. Kaufmann y H. Zollinger, Helv. Chim. Acta , 49 , 2563 (1966).
62. R. Cetina, M. Rubio y M. A. Mora, Rev. Latinoamer. Quim. , 10 , 50 (1979).
63. N. S. Nudelman y D. R. Palleros, Acta Sud. Quim. , 1 , 125 (1981).
64. N. S. Nudelman y D. R. Palleros , Acta Sud. Quim. , 3 , 49 (1983)
65. N. S. Nudelman y D. R. Palleros, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1277 (1984).
66. N. S. Nudelman y D. R. Palleros , J. Org. Chem. , 48 , 1607 (1983).
67. N. S. Nudelman y D. R. Palleros , J. Org. Chem. , 48 , 1612 (1983).
68. G. Illuminati, F. La Torre, G. Liggieri, G. Sleiter y F. Stegel , J. Am. Chem. Soc. , 97 , 1851 (1975).
69. G. Consiglio, R. Notto y D. Spinelli , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 222 (1979).
70. O. Banjoko y P. Otiono , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 399 (1981).
71. O. Banjoko y K. U. Rahman, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1105 (1981)
72. N. S. Nudelman y D. R. Palleros , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 479 (1985).

73. T. O. Bamkole, J. Hirst e I. Onyido , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 889 (1982).
74. O. Banjoko y C. Ezlani, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1357 (1982).
75. O. B. Nagy, M. Muanda y J. B. Nagy , J. Phys. Chem. , 3 , 1961 (1979).
76. G. Guanti, G. Petrello y S. Thea, Tetrahedron , 38 , 505 (1982).
77. D. Ayediran, T. O. Bamkole, J. Hirst e I. Onyido , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1580 (1977).
78. E. M. Arnett, Prog. Phys. Org. Chem. , 1 , 223 (1963)
79. R. Bolton y J. P. B. Sandall, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 141 (1978).
80. W. Eggiman, P. Schmid y H. Zollinger , Helv. Chim. Acta, 58 , 257 (1975).
81. D. Hawkins, S. M. Lindley, I. M. Mc Robbie y O. Meth-Cohn , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2387 (1980).
82. A. H. Khuthier , J. Org. Chem. , 46 , 3634 (1981).
83. G. Ryszard y R. Danuta , Pol. J. Chem. , 55 , 921 (1981).
84. L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry" , Verlag Chemie Weinheim, 2da edición , 1973.
85. N. S. Nudelman y D. R. Palleros, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 995 (1981) y referencias que se encuentran en él.
86. C. F. Bernasconi y H. Zollinger , Helv. Chim. Acta , 50 , 3 (1967).
87. J. Miller , Aust. J. Chem. , 22 , 921 (1969)
88. N. S. Nudelman y P. Mac Cormack , Tetrahedron , 40 , 4227 (1984).
89. K. J. Watson , Nature (London) , 188 , 1102 (1960).
90. R. Destro, C. Gramaccioli y M. Simonetta , Acta Crystallogr. , 24 , 1369 (1968).
91. T. O. Bamkole, J. Hirst y E. I. Udoessien, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 110 (1973).
92. D. R. Palleros, S. B. Cerdeira y N. S. Nudelman , Rev. Latinoameri-

- cana de Química , en prensa (1986).
93. D. R. Palleros , S. Cerdeira y N. S. Nudelman , Atualidades de Físico-Química Orgânica , en prensa (1985/1986, Brasil).
94. O. L. Brady y F. R. Cropper , J. Chem. Soc. , 507 (1950).
95. a) H. Suhr y H. Grube , Ber. , 70 , 544 (1966).
b) H. Suhr , Liebig's Ann. Chem. , 687 , 175 (1965).
c) Ibid , 689 , 109 (1965).
96. T. O. Bamkole , J. Hirst y E. J. Udoessien, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 2114 (1973).
97. M. Shein y P. P. Rodionov , Kinet. Katal. , 14 , 1128 (1973).
98. N. S. Nudelman , J. Org. Chem. , 30 , 3365 (1965).
99. F. Pietra y F. del Cima , Tetrahedron Lett. , 1925 (1966).
100. D. Palleros y N. S. Nudelman , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 479 (1985).
101. S. Sekiguchi y J. F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc. , 103 , 4871 (1981).
102. M. R. Crampton y P. J. Routledge , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 573 (1984).
103. C. A. Kingsbury , J. Org. Chem. , 29 , 66 (1962).
104. N. S. Nudelman y S. Socolovsky , Tetrahedron Lett. , 21 , 3331 (1980).
105. S. Socolovsky , Tesis Doctoral, 1985, Universidad de Buenos Aires.
106. H. Leyman , Ber. , 15 , 1233 (1882).
107. S. D. Ross, J. J. Bruno y R. C. Petersen , J. Chem. Soc. , 85 , 3999 (1963).
108. S. D. Ross y M. Finkelstein , J. Am. Chem. Soc. , 85 , 2603 (1963).
109. a) D. B. Parihar, S. P. Sharma y K. K. Verma , J. Chromatog. , 29 , 255 (1967).
b) A. M. Hindawey, A. M. G. Wassar , R. M. Issa e Y.M.Issa , Set. A, 19 a (7), 615 (1980).

110. S.E. Socolovsky, S. B. Cerdeira y N. S. Nudelman, Anales de la Asoc. Qca. Arg. 70, 763 (1982).
111. C. Hall y C. Giam J. Agr. Food Chem. 20(3), 546 (1972).

CAPITULO III

**REACCIONES DE SUSTITUCION NUCLEO-
FILICA HETEROAROMATICA CON 2-ME-
TOXINITROPIRIDINAS EN TOLUENO
ANHIDRO**

INTRODUCCION

Sustitución Nucleófila Heteroaromática (SNHA).

La sustitución nucleofílica que involucra sustratos N-heteroaromáticos con un anillo de 6 miembros se caracteriza por la basicidad del grupo *aza*. Comenzó a desarrollarse después de la SNA debido a la importancia teórica de dichos compuestos heterocíclicos y también por la utilidad sintética de algunos derivados en conexión con la química de colorantes,¹ analgésicos,^{2,3} cancerostáticos,⁴ análogos de las benzodiazepinas,⁵ herbicidas⁶ y otras aplicaciones. Los mecanismos involucrados son principalmente el conocido para la SNA en 2 etapas o también vía "arinos"⁷ sobre todo si el nucleófilo se encuentra en posición 3. Si éste se encuentra en posición 2 o 4 las reacciones ocurren principalmente por el primer mecanismo, incluso con reactivos que inducen la formación de intermediarios del tipo arinos. Tanto con alcóxidos como con aminas los ejemplos hasta ahora estudiados pueden explicarse por el mecanismo en dos etapas. Algunas características especiales de estas reacciones incluyen: catálisis ácida (autocatálisis), catálisis bifuncional e interacciones específicas con el reactivo y/o el solvente.^{8,9} Las interacciones específicas que involucran el *aza*-derivado como aceptor de protón pueden consistir en la formación de sales o la formación de una unión hidrógeno y también dependen de la habilidad como donador de protones de las especies presentes en el medio. Los nucleófilos más comunes involucrados posiblemente en tales interacciones son las aminas primarias y secundarias y los tioles, dado que tienen un átomo de hidrógeno ionizable unido al átomo nucleofílico y entre los solventes los alcoholes debido a su carácter hidrofílico. Por diversos métodos tales como espectroscópicos,¹⁰ termoquímicos,¹¹ etc. se establecieron interac-

ciones de unión hidrógeno de especies hidroxílicas con piridina y otras azinas estrechamente relacionadas con ésta que están involucradas en reacciones de SNHA. Se supone^{8,9} que tales interacciones juegan un papel importante para determinar la reactividad del compuesto heterocíclico pero no existe una apreciación cuantitativa de su influencia.

Debido a las conocidas analogías entre la SNA y la SNHA, muchos de los problemas que conciernen a la primera son también importantes en estas últimas reacciones, uno de ellos es la catálisis básica especialmente en las reacciones con aminas. Las reacciones con estas y con otras especies no cargadas como alcoholes y agua se investigan en condiciones de pseudo primer orden y en el caso particular de las reacciones con aminas han sido investigadas en alcoholes¹² y en solventes no hidroxílicos¹³ y siguen en general cinéticas de segundo orden.

Cuando durante la reacción se libera un protón y éste se transfiere a una base B, la presencia de un sustrato básico puede causar un fenómeno autocatalítico (ecuación 1)



Para algunas reacciones de tioles y aminas en hidrocarburos se encuentran cinéticas de tercer orden.^{14,15} Por toda la evidencia cinética se acepta en general un mecanismo bimolecular para las reacciones consideradas incluso en aquellos casos estudiados en condiciones de pseudo primer orden. Existen distintas evidencias para esta conclusión que trataremos por separado, tal como la influencia de los sustituyentes sobre las velocidades de reacción.

Se detallan a continuación los hechos característicos de la SNHA, solo se mencionarán algunos ejemplos importantes para los aspectos ya tratados en las reacciones de SNA (Capítulo II) que son comunes a ambos tipos de sustratos.

Catálisis ácida y autocatálisis.

Un hecho estructural importante de la mayor parte de los sustratos heteroaromáticos (su basicidad) es responsable de la existencia de catálisis ácida en este tipo de reacciones. Este fenómeno esencialmente involucra la conversión del grupo *aza* en el grupo $=\overset{+}{N}H-$ que atrae fuertemente electrones lo que implica un efecto pronunciado sobre la velocidad de reacción.

Una serie de factores interrelacionados pueden causar una completa inhibición o por el contrario un gran aumento de la catálisis ácida. Estos son :

- 1- La competencia entre el sustrato y el nucleófilo por el protón, esto depende de las basicidades relativas y de sus concentraciones.
- 2- El solvente puede actuar como base afectando las basicidades y solubilidades relativas de los reactivos y productos.
- 3- En la reacción puede liberarse un ácido fuerte como producto, en este caso se produce el efecto incluso en ausencia inicial del mismo y la reacción está autocatalizada.

La autocatálisis puede producirse cuando el átomo nucleofílico del reactivo está unido a un átomo de hidrógeno que eventualmente se elimina durante la reacción. Esto ocurre con reactivos neutros como aminas primarias y secundarias, tioles y alcoholes. Si el grupo desplazado (generalmente un anión) es una base suficientemente débil, el protón se transfiere efectivamente a cualquier reactivo básico.

En reacciones con aminas aromáticas primarias en soluciones acuosas se observa que ocurre catálisis ácida y autocatálisis.¹⁶ Por otra parte en etanol con un exceso de amina de 2 a 4 veces, las reacciones con cloropirimidinas y sus metilderivados con anilina¹⁷ son autocatalíticas en contraste con aquellas con reactivos básicos como piperidi-

na o morfolina. La 4-cloroquinolina presenta autocatálisis con piperidina o morfolina. Dado que estos dos nucleófilos tienen basicidades muy distintas, la 2-cloroquinolina presenta catálisis solo con la base más débil, la morfolina. Dentro de las cloropiridinas y sus derivados nitrosustituidos,¹⁸ aquéllos que tienen el cloro en posición 2 tienen una menor tendencia a presentar un comportamiento autocatalítico que los isómeros con el cloro en posición 4 con un dado nucleófilo. Habría que reformular estos trabajos¹⁶⁻¹⁸ a la luz de los conocimientos actuales.

Reactividad del sustrato piridínico.

La basicidad del nitrógeno del anillo que implica fenómenos de autocatálisis produce complicaciones en el estudio de efectos estructurales del sustrato sobre la reactividad del mismo. Con reactivos neutros del tipo RZH (Z= O, S, NH y NR'), se pueden encontrar condiciones tales que se evite la autocatálisis. Existen distintos ejemplos en la literatura que ponen de manifiesto que hechos estructurales en el sustrato juegan un papel importante en la determinación de la reactividad aparente del reactivo. Por ejemplo el cociente de constantes de velocidad¹⁷ $k_{3-\text{NO}_2}/k_{5-\text{NO}_2}$ en las reacciones de la 2-cloro-3-nitro y -5-nitropiridinas con piridina y piperidina en etanol a 55 °C es menor que 1 (0,5 y 0,6 respectivamente) mientras que con la anilina es tres veces mayor (1,4). Esta aparente mayor reactividad de la anilina con el isómero que tiene el grupo nitro en orto puede explicarse por formación de una unión hidrógeno entre el grupo amino y el nitro como ya hemos visto para sustratos bencénicos (Capítulo II). Los valores de estos cocientes sugieren que un grupo *o*-nitro tiene mayor tendencia a formar uniones hidrógeno que un grupo *aza*.

Los factores a tener en cuenta son :

- a) La magnitud de la activación del sistema heteroaromático.
- b) Los efectos de los sustituyentes.
- c) Los efectos del nucleófilo.

a) La activación relativa de un grupo *aza* respecto de un grupo =CH- aromático, en posición *para* respecto del grupo saliente es del orden de 10^7 ,¹⁸ en *orto* y *meta* están en los rangos de $3 \cdot 10^3$ a $7 \cdot 10^9$ y de 4 a 10^4 respectivamente.⁸ Las velocidades relativas nitro/*aza* involucran factores dentro de un orden de magnitud lo que es una pequeña diferencia comparada con la gran reactividad respecto de un grupo =CH- aromático. En general un grupo nitro produce una mayor activación que un grupo *aza*¹⁹ pero recientemente se demostró (como lo mencionáramos en el Capítulo I) que un nitrógeno en el anillo es más activante que un grupo nitro en reacciones de cloruros de 2-piridil trimetilamonio sustituidos en posición 5 con metóxido de sodio.²⁰

b) No existen muchos estudios sistemáticos de los efectos de sustituyentes con los anillos de 6 miembros²¹ pero en comparación con los *azanafalenos* para los que se han desarrollado distintas relaciones de energía libre,⁸ se puede concluir que los sistemas *aza* y *poliazabencénicos* también serán altamente reactivos. Se ha encontrado que el efecto sobre la velocidad de sustitución de un cloro respecto de un grupo alcóxido en el sustrato con los derivados de la cloro-*s*-triazina²² es intermedio entre los correspondientes a los derivados de la 2- y 4-cloroquinolinas.²³ Esta constancia en la selectividad es sorprendente dado que los sustratos son muy diferentes así como también los nucleófilos (bencilamina para la triazina y metóxido para las quinolinas) y los solventes (THF en el primer caso y metanol en el segundo) utilizados. El efecto

sobre la velocidad de un grupo *p*-nitro sobre la reacción de la 2-cloropiridina con piperidina¹⁷ es muy grande y muestra la gran sensibilidad de estas reacciones a cambios estructurales. Como todos los sustituyentes atrectores de electrones, el efecto activante de un grupo nitro en la reacción anterior involucra factores de $7,3 \cdot 10^6$ y $4,5 \cdot 10^6$ para la posición *para* y *orto* respectivamente. Un grupo ciano en posición *orto* es bastante menos activante que un grupo *orto* nitro pero aún más activante con respecto a un hidrógeno. La reacción de la 2-cloro-3-ciano-5-nitropiridina con anilina a 20 °C es $7 \cdot 10^3$ veces más rápida que la de la 2-cloro-5-nitropiridina.²¹ Como era de esperarse esta activación es mucho mayor que la de un grupo ciano en *meta* que es del orden de 10^2 .

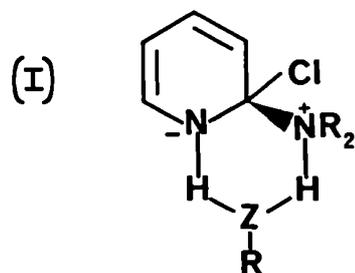
c) En base a los resultados obtenidos por Illuminati²⁴ para 2-halopiridinas con piperidina y metóxido de sodio y por comparación con los sustratos nitrobencénicos los efectos del nucleófilo parecen ser sustancialmente similares en sustratos *aza* y nitro-activados respecto de la menor energía de activación para el desplazamiento del fluor comparada con la de los correspondientes isómeros con un cloro y del orden de reactividad $k_F > k_{Cl}$. Sin embargo existen diferencias entre ambos tipos de sustratos, en las reacciones con piperidina tanto las constantes de velocidad individuales como las relaciones k_F/k_{Cl} generalmente son menores con los sustratos *aza*-activados que con los derivados nitrobencénicos, salvo en el caso de tolueno (benceno) donde el cociente de constantes de velocidad es menor en el último sistema. Estos efectos sobre la velocidad pueden interpretarse en términos de la menor capacidad del grupo *aza* respecto del nitro para aceptar la carga electrónica en el estado de transición por el mecanismo conjugativo. La hipótesis que un menor cociente

k_F/k_{Cl} se debe a un desplazamiento del paso determinante de la velocidad de reacción hacia la descomposición del intermediario ($k_{-1} \gg k_2$) no está sustentado por suficiente evidencia de catálisis básica o electrofílica para estas reacciones. Otra diferencia entre los sustratos es el efecto posicional en la reacción de las halo-piridinas y -quinolinas con metóxido de sodio. En éstas las entropías de activación son sustancialmente mayores que para la reacción con piperidina y ésto se debe a diferencias en el tipo de cargas de la reacción. En la reacción con ión metóxido se observa un menor valor para k_F/k_{Cl} cuando el nucleófilo se encuentra en posición α al grupo *aza* que si está en posición γ , ésto puede deberse a una disminución en la estabilidad del estado de transición causada por inhibición estérica de la solvatación. Ampliaremos el efecto del solvente en el próximo punto.

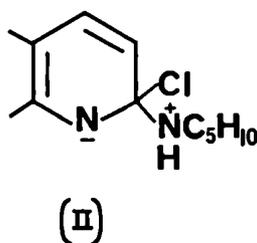
Efecto de solvente.

Hay que tener en cuenta el grado de solvatación del nucleófilo y del nucleófilo. La formación de uniones hidrógeno que involucren el par de electrones no compartido sobre el átomo nucleofílico disminuye su nucleofilicidad.²⁵ Los efectos de solvente dependen de la estructura del estado fundamental del sustrato y de la del ET, los sustratos N-heterocíclicos tienden a formar uniones de hidrógeno con solventes hidroxilados. Si se forma un puente de hidrógeno con el solvente en el paso determinante de la velocidad de reacción se modifica la geometría como para formar un intermediario de 6 miembros (Estructura I) y se requiere una molécula extra del medio que puede ser una molécula de solvente ($Z=O$) o una segunda molécula de reactivo ($Z=NR$) lo que implicaría que la cinética es de orden mayor que uno para el nucleófilo.^{13a}

Si el nucleófilo se encuentra en posición 2 es decir α al gru-



po *aza* las reacciones de sustitución son menos sensibles a los efectos de solvente (efecto α -*aza*). Por ejemplo la 4-cloroquinolina es 11,3 veces más reactiva en acetato de etilo que en tolueno mientras que con el isómero con el cloro en posición 2 este factor de velocidades es 2,5.²⁶ El ataque por la amina neutra sobre el carbono 2 de este último isómero resulta en el desarrollo de cargas eléctricas de signo opuesto a una distancia relativamente pequeña en el ET (Estructura II).



Por lo tanto se requiere una estabilización menor por el solvente debido a un fenómeno del tipo de solvatación interna ("built-in-solvation"). Cuando el centro reactivo se encuentra en γ la reactividad se ve afectada específicamente por solventes hidroxílicos, la formación de uniones hidrógeno con el grupo *aza* es la responsable del aumento de velocidad en dichos solventes respecto de los apróticos²⁶ y de una variación en la sensibilidad al efecto de los sustituyentes.²⁷

La solvatación específica puede estar impedida por la proxi-

midad de grupos voluminosos.²⁸ En particular el impedimento estérico para la solvatación juega un rol importante en la disminución de la basicidad de la piridina en agua²⁹ cuando existen 2 grupos t-butilo en posiciones α . Las interacciones de hidrógeno del grupo *aza* con solventes próticos como el metanol sufren efectos estéricos similares a los anteriores, como se comprobó experimentalmente con una serie de 6- y 8-R-4-cloroquinolinas (R=CH₃, t-butilo)²⁷⁻³⁰ y piperidina en piperidina, DMSO y metanol y metóxido de sodio en metanol. Con piperidina cuando el R está en posición 6 (*para* al grupo *aza*) la razón de reactividades $k_{\text{CH}_3}/k_{\text{t-butilo}}$ es prácticamente independiente del solvente mientras que en posición 8 (*orto* al grupo *aza*) de 3,1 en los dos primeros solventes pasa a 24,5 en metanol. Estos efectos estéricos sugieren que la solvatación en metanol es específica dado que involucra el grupo *aza* y tiene ciertos requerimientos estéricos. Por el contrario la solvatación por los otros solventes probablemente ocurra por interacciones electrostáticas con una mayor dispersión de carga en el sustrato y una menor estereoespecificidad. Con metóxido de sodio los efectos son similares que con piperidina y dado que éstos son nucleófilos con diferente tipo de carga se puede suponer que se desplazan cargas eléctricas similares en sus respectivos ET cuya estructura sería la de los complejos σ -aniónicos.

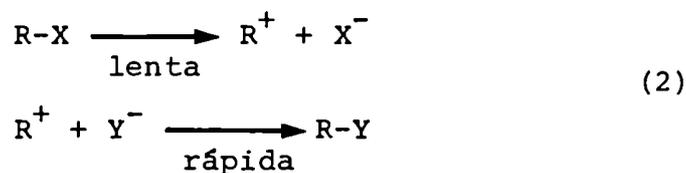
Sustitución nucleófilica alifática (SN2).

Las reacciones entre anisoles y aminas terciarias conducen exclusivamente a la formación de los nitrofenóxidos correspondientes³¹⁻³³ a través de procesos de sustitución nucleofílica alifática. Sin embargo cuando las aminas son primarias^{34,35} o secundarias,³⁶ son posibles dos caminos de reacción el de S_NA y el de S_N2. Estas reacciones

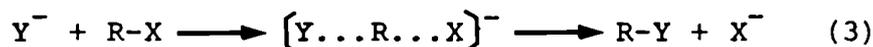
laterales de SN2 en las cuales se rompe la unión oxígeno alquilo de los éteres también han sido observadas en sustratos heteroaromáticos como la 3,5-dinitro-2-metoxipiridina.³⁷ Experimentalmente se encontró la competencia entre ambos tipos de reacciones con este sustrato lo que será discutido en la próxima sección.

Inicialmente, se habían propuesto dos mecanismos³⁸ bien conocidos para las reacciones de sustitución nucleofílica alifática :

1) Sustitución nucleofílica unimolecular (SN1) esquematizado en la ecuación 2 y donde el primero es el paso determinante de la velocidad de reacción



2) Sustitución nucleofílica bimolecular (SN2) donde la reacción de desplazamiento procede en un paso como se indica en la ecuación 3.



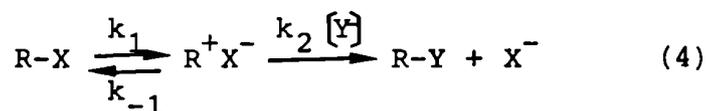
Sin embargo, este esquema SN1-SN2 es demasiado simple y no logra explicar todos los resultados experimentales³⁹ entre otros : a) "el efecto de ión común":⁴⁰ que se explica teniendo en cuenta que la primera etapa del proceso SN1 puede ser reversible (siempre que R⁺ sea suficientemente estable), y b) las reacciones "fronterizas":⁴¹ reacciones que en general involucran sustitución sobre átomos de carbono secundarios y no responden a ninguno de los mecanismos mencionados (tienen características de ambos).

Se plantearon entonces mecanismos generales para todas las reacciones de sustitución alifática, cada caso tendría una distribu-

ción electrónica diferente en el ET; siendo sus casos límites la SN1 y la SN2 mientras que las reacciones fronterizas se encontrarían en algún punto intermedio.

Se plantearon distintos mecanismos generales, estos son :

1.- El propuesto por Snee⁴²⁻⁴³ que involucra un par iónico como intermediario representado por la ecuación 4



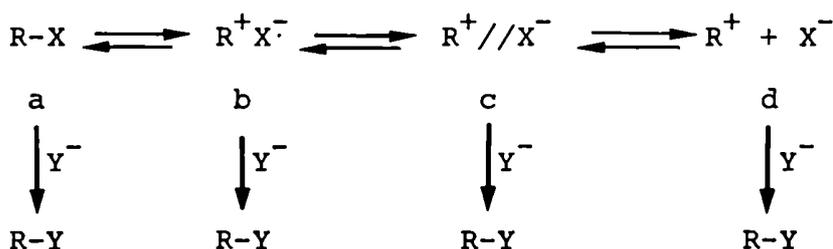
Cuando $[\text{Y}^-]_0 \gg [\text{RX}]$ aplicando la hipótesis de estado estacionario para R^+X^- , la constante de pseudoprimer orden k_{obs} está dada por la ecuación 5.

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1 k_2 [\text{Y}^-]}{k_{-1} + k_2 [\text{Y}^-]} \quad (5)$$

Los casos límites son a) $k_2 [\text{Y}^-] \gg k_{-1}$ lo que implica que $k_{\text{obs}} = k_1$ resultando la velocidad independiente de $[\text{Y}^-]$ y cinéticamente similar a un proceso SN1 y b) $k_{-1} \gg k_2 [\text{Y}^-]$ siendo entonces $k_{\text{obs}} = k_1 k_2 [\text{Y}^-] / k_{-1}$ y la reacción es segundo orden e indistinguible de un proceso de SN2. Si $k_{-1} = k_2 [\text{Y}^-]$ el orden de la reacción está entre cero y uno, y es la región de las reacciones fronterizas.

2.- El propuesto por Winstein⁴⁴ que es más detallado y ampliamente aceptado, Esquema I, que también involucra pares iónicos incluyendo uno separado por el solvente (c). Las reacciones de SN1 y SN2 están incluidos en este esquema, las de SN1 pueden interpretarse como aquellas en las cuales el paso determinante es la formación unimolecular de b, c o d y las de SN2 como aquellas en las que la etapa determinante es el ataque bimolecular sobre a, b, c o d. Varios son los factores

que determinan si a, b, c o d estarán involucrados en una reacción en particular, uno de ellos es la nucleofilicidad de Y^- , si ésta aumenta la reacción transcurrirá por un intermediario menos disociado mientras que éste estará más disociado si aumenta la estabilidad del nucleófu-
go o del catión R^+ . Este es el mecanismo más adecuado para explicar los datos experimentales, pero algunas observaciones no se ajustan a él y puede ser necesaria una formulación futura más complicada.



Esquema I

3.- Transferencia de un electrón

En el estudio de diversas reacciones de nitroanísoles, Nudelman y Palleros⁴⁵ observaron que el 2,6-dinitroanisol reacciona más rápidamente que el 2,4-dinitroanisol tanto en las reacciones de SNA como en las de SN2. Comparando las reacciones de ambos sustratos con dos aminas de similar basicidad y requerimientos estéricos parecidos como la piperidina que produce las dos reacciones y la N-metilpiperidina con la que sólo ocurre el proceso de SN2 se observó que la primera es más efectiva para producir la demetilación que la N-metilpiperidina debido probablemente a una mayor compresión estérica en el estado intermediario con esta última. La mayor reactividad del 2,6-dinitroanisol se debe fundamentalmente a una menor energía de activación pues entrópicamente está menos favorecida. Según cálculos del efecto de campo ejercido por los grupos nitro se vio que la mayor

velocidad de demetilación observada para este sustrato probablemente se deba a una acción conjunta de un mayor efecto inductivo y un efecto estabilizante ejercidos por el grupo nitro en posición 6, lo que está de acuerdo con resultados encontrados por otros autores.^{33,46} Este efecto estabilizante desde la posición *orto* se encontró también en las reacciones de otros 6-R-2-nitroanisoles en comparación con los 4-R isómeros.⁴⁷ Las reacciones de transferencia de grupo metilo del tipo de las aquí descritas son motivo de creciente interés en la actualidad.⁴⁸

Para las reacciones SN1 y SN2, entre otras, se han propuesto recientemente⁴⁹ mecanismos de transferencia de un electrón en contraposición al clásico movimiento de electrones de a pares. Este proceso de transferencia monoelectrónica (SET) implica menor reorganización electrónica que los mecanismos que implican movimiento de dos electrones simultáneamente y es consistente con resultados de espectrofotometría UV-visible descritos en esta Tesis y en la literatura así como con experiencias electroquímicas.⁵⁰

REACCION DE 3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA CON
CICLOHEXILAMINA (CHA) EN TOLUENO ANHIDRO.

En las primeras cinéticas realizadas se obtuvieron los datos que se indican en la Tabla 1, se observa un efecto inverso de temperatura (la reacción es más lenta cuanto mayor es la temperatura) y en algunos casos la constante de velocidad es prácticamente la misma para las 3 temperaturas. Lo primero que se estudió fue la posibilidad de una reacción lateral de demetilación que conduciría a la formación de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina o la sal de amina correspondiente (un proceso SN2 al que hicimos mención en la Introducción). Se confirmó por cromatografía en placa delgada la presencia de dicho producto y se intentó valorarlo por CGL. Se utilizó el programa que se detalla en el Capítulo V y se observó que una solución madre de 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina daba un solo pico ancho con un tiempo de retención (Rt) de 19,2 minutos mientras que si se agregaba a ésta CHA (en iguales concentraciones que las utilizadas en las cinéticas) el pico anterior no aparecía y se observaba una señal a Rt= 9,7. Este pico es poco probable que corresponda a la sal de la amina dado que por su bajo tiempo de retención tiene que ser un compuesto volátil (de baja polaridad). Al analizar los A_{∞} de las cinéticas aparecieron dos picos cuyos Rt coincidían con el del producto de sustitución y con el del pico a 9,7 (no se observó ninguna señal en la zona correspondiente a la hidroxipiridina incluso variando la atenuación del cromatógrafo). Cuando se quisieron realizar las medidas cuantitativas de ambos productos se encontró que el producto secundario no tenía una respuesta reproducible, lo más significativo era que si se determinaban los A_{∞} en dos días diferentes utilizando las mismas muestras el primer pico no apa-

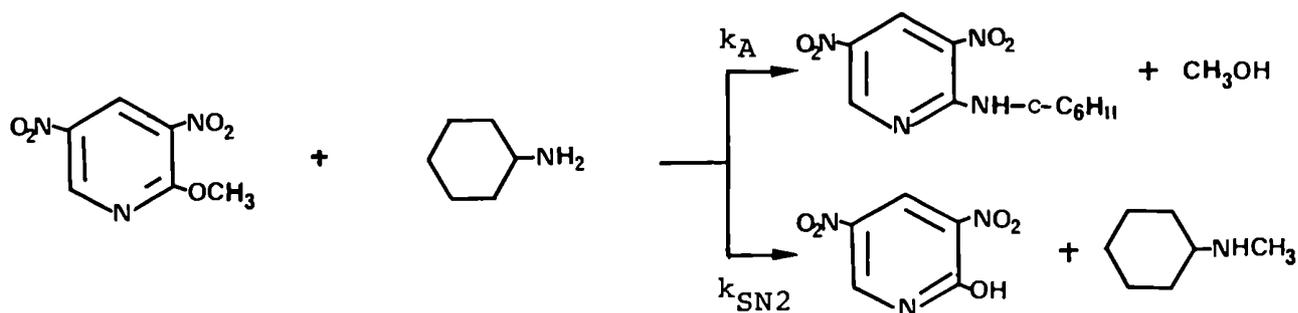
Tabla 1.- Datos de las cinéticas de la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina (2-OMePy) con CHA en tolueno anhidro.^a

[CHA] M	[2-OMePy] 10 ⁴ M	k _T 10 ³ l mol ⁻¹ s ⁻¹			E _a kcal mol ⁻¹	ΔH _{318 K} [‡] kcal mol ⁻¹	ΔS _{318 K} [‡] cal K ⁻¹ mol ⁻¹
		35 °C	45 °C	60 °C			
0,051	2,98	0,37	0,34	0,30	-1,71	-2,34	-76,53
0,100	3,81	1,02	1,10	-	1,47	0,84	-74,19
0,185	3,81	1,88	-	-	-	-	-
0,200	3,81	1,91	2,53	-	5,48	4,85	-72,52
0,300	3,81	2,47	3,79	-	8,34	7,71	-71,71
0,400	3,92	-	4,71	-	-	-	-
0,406	3,13	3,01	-	-	-	-	-
0,462	3,81	3,30	-	-	-	-	-
0,499	3,81	3,38	-	-	-	-	-

^a Si bien solo para la más baja [CHA] se pudieron hacer determinaciones a tres temperaturas, se indican algunos parámetros de activación a los efectos de ofrecer una estimación de la tendencia del cambio en los mismos con incrementos en la concentración de ciclohexilamina.

recía al segundo día. En la Tabla 2 se indican los datos obtenidos en algunas de estas experiencias que no resultaron ser un método adecuado de medición.

Para encontrar el método de seguimiento cinético más adecuado se realizó por espectroscopía UV-visible el estudio de las propiedades de los posibles productos de reacción (Esquema II); así como también la identificación por espectrometría de masa del producto lateral (este estudio se detallará en el Capítulo V). Se obtuvieron los espectros en tolueno de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina y de distintas mezclas de este compuesto con diferentes concentraciones de CHA (por problemas de solubilidad dado que la concentración utilizada es mayor que la que se puede formar de este compuesto en las mezclas de reacción, se disolvió la hidroxipiridina en la mínima cantidad de metanol y se llevó a volumen con tolueno anhidro). Como ya mencionamos en el Capítulo I con estos compuestos existe la posibilidad de un equilibrio tautomérico. En tolueno la 2-hidroxipiridina existe principalmente como dímero de la 2-piridona, la introducción de dos grupos nitro en posiciones 3 y 5 aumentan la acidez del grupo -OH desplazando el equili-



Esquema II

Tabla 2.- Análisis por CGL de los A_{∞} de las cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 35 y 45 °C.

[CHA] M	[2-OMePy] M	Relación de áreas P/F	[P] M	[F] M	Relación [P]/[F]	k_A $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
$T = 35 \text{ }^{\circ}\text{C}$						
0,0526	$3,20 \cdot 10^{-4}$	1 : 1,17	$3,70 \cdot 10^{-4}$	$7,62 \cdot 10^{-5}$	4,85 : 1	$0,43 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9997$)
0,0998	$3,81 \cdot 10^{-4}$	2,24 : 1	$4,38 \cdot 10^{-4}$	$3,48 \cdot 10^{-5}$	12,59 : 1	$1,02 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9998$)
0,1996	$3,81 \cdot 10^{-4}$	2,25 : 1	$4,70 \cdot 10^{-4}$	$3,70 \cdot 10^{-5}$	12,70 : 1	$1,91 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,99995$)
0,2994	$3,81 \cdot 10^{-4}$	1 : 1,37	$3,69 \cdot 10^{-4}$	$9,00 \cdot 10^{-5}$	4,10 : 1	$2,48 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9997$)
0,3696	$3,81 \cdot 10^{-4}$	1,06 : 1	$3,67 \cdot 10^{-4}$	$6,18 \cdot 10^{-5}$	5,95 : 1	$2,97 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9993$)
0,4989	$3,81 \cdot 10^{-4}$	1 : 1,21	$3,24 \cdot 10^{-4}$	$6,97 \cdot 10^{-5}$	4,64 : 1	$3,38 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9998$)
0,2994	$3,81 \cdot 10^{-4}$	1,04 : 1	$4,36 \cdot 10^{-4}$	$7,46 \cdot 10^{-5}$	5,85 : 1	$2,48 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9997$)
0,4989	$3,81 \cdot 10^{-4}$	1 : 1,08	$2,94 \cdot 10^{-4}$	$5,63 \cdot 10^{-5}$	5,22 : 1	$3,38 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9998$)
$T = 45 \text{ }^{\circ}\text{C}$						
0,0526	$3,20 \cdot 10^{-4}$	1 : 1,49	$3,76 \cdot 10^{-4}$	$8,34 \cdot 10^{-5}$	4,51 : 1	$0,36 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9970$)
0,1996	$3,92 \cdot 10^{-4}$	10,25 : 1	$3,63 \cdot 10^{-4}$	$5,27 \cdot 10^{-5}$	68,88 : 1	$2,53 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9999$)
0,1996	$3,92 \cdot 10^{-4}$	8,28 : 1	$3,61 \cdot 10^{-4}$	$6,49 \cdot 10^{-5}$	55,62 : 1	$2,53 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9999$)
0,2994	$3,92 \cdot 10^{-4}$	1 : 1,30	$1,62 \cdot 10^{-4}$	$3,27 \cdot 10^{-5}$	5,17 : 1	$3,79 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9999$)
0,3991	$3,92 \cdot 10^{-4}$	1 : 2,23	$1,72 \cdot 10^{-4}$	$5,71 \cdot 10^{-5}$	3,01 : 1	$4,71 \cdot 10^{-3}$ ($r=0,9994$)

r : coeficiente de correlación, P: producto de sustitución, F: producto de demetilación.

brío hacia dicha forma. Además en el medio básico de reacción se encuentran parcialmente disociados, por formación de la sal de amina. En la Tabla 3 se indican los datos correspondientes a una de las experiencias realizadas y puede observarse que el valor de absorbancia tanto a la longitud de onda correspondiente al máximo del producto de demetilación a aproximadamente 339 nm (el máximo depende de la concentración de amina); como a la correspondiente al producto de sustitución, 401 nm) se mantiene prácticamente constante a partir de relaciones $[\text{susttrato}]: [\text{amina}] (R)$ muy bajas como 1:130 (Figura 1). Los espectros UV-visible de los A_{∞} de las cinéticas realizadas están de acuerdo con la presencia de ambos productos.

Como primer método de seguimiento cinético, se midió la reacción a dos longitudes de onda, una correspondiente al máximo del producto de sustitución (401 nm) y otra correspondiente al máximo de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina con CHA, los datos obtenidos se indican en la Tabla 4. Se observa que los valores de la constante total de reacción son iguales a ambas longitudes de onda dentro del error experimental. Este método se utiliza cuando no es posible medir el A_{∞} experimental, en nuestro caso se comprobó que esto es posible y se calcularon las concentraciones del producto de sustitución y del de demetilación así como también las constantes de velocidad del proceso de SNA (k_A) y para el proceso de SN2 (k_{SN2}), mediante los dos métodos que se indican en el Capítulo V (Parte experimental), en la Tabla 4 de este Capítulo se indican los datos de esta reacción a 35 °C calculados por ambos métodos.

Dado que los resultados menos usuales se producen a concentraciones de CHA menores que 0,1 M se realizaron cinéticas a 35, 45 y 60 °C a distintas concentraciones de amina entre 0,01 y 0,1 M (Tabla 5 ,

Tabla 3.- Valores de absorbancia en la región UV-visible de 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina (2-OHPy) a diferentes concentraciones de CHA en tolueno anhidro.

		$[CHA]$ M							
(nm)	2-OHPy	0	0,0106	0,0524	0,1064	0,2030	0,3014	0,3779	0,4827
		R: 1 : 130	R: 1 : 642	R: 1 : 1301	R: 1 : 2483	R: 1 : 3687	R: 1 : 4224	R: 1 : 5906	
326	0,412	-	-	-	-	-	-	-	-
327	<u>0,415</u>	-	-	-	-	-	-	-	-
328	<u>0,415</u>	-	-	-	-	-	-	-	-
329	0,411	-	-	-	-	-	-	-	-
332	0,404	1,069	1,062	1,072	1,075	1,077	1,069	1,062	1,062
333	0,404	<u>1,070</u>	1,066	1,080	1,084	1,088	1,080	1,074	1,074
334	0,402	<u>1,071</u>	<u>1,068</u>	1,084	1,088	1,094	1,087	1,082	1,082
335	0,397	1,065	<u>1,069</u>	1,089	1,095	1,104	1,096	1,092	1,092
336	0,393	1,060	1,067	<u>1,090</u>	1,099	1,109	1,101	1,098	1,098
337	0,389	1,054	1,065	<u>1,091</u>	<u>1,102</u>	1,112	1,105	1,103	1,103
338	0,385	1,047	1,060	1,087	<u>1,101</u>	<u>1,113</u>	<u>1,107</u>	<u>1,108</u>	<u>1,108</u>
339	0,379	1,037	1,053	1,085	1,100	<u>1,114</u>	<u>1,108</u>	<u>1,108</u>	<u>1,108</u>
340	0,374	1,016	1,045	1,079	1,096	1,111	1,106	1,107	1,107
341	-	-	-	1,070	1,090	1,106	1,102	1,106	1,106
401	0,061	0,361	0,380	0,417	0,439	0,457	0,462	0,472	0,472

R: Relación $[2-OHPy] : [CHA]$.
 $[2-OHPy] = 8,17 \cdot 10^{-5}$ M.

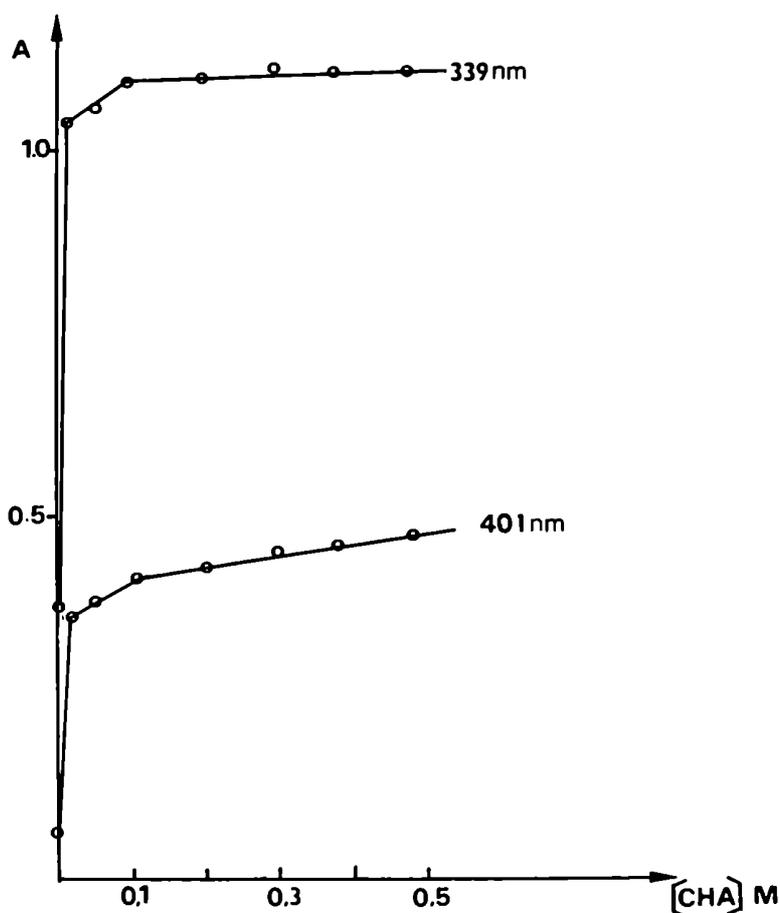


Figura 1.- Datos de los espectros UV-visible de 2-OHPy a diferentes concentraciones de CHA en tolueno anhidro. (A=absorbancia)

Tabla 4.- Datos correspondientes a las cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro, seguidas a dos longitudes de onda.^a

T °C	[CHA] M	$k_T \cdot 10^3$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$		r	
		401 nm	335 nm ^b	401 nm	335 nm
35	0,053	0,43	0,42	0,9997	0,9991
35	0,056	0,40	0,43	0,9992	0,9988
45	0,053	0,36	0,36	0,9970	0,9975
45	0,056	0,39	0,40	0,9986	0,9993
60	0,053	0,32	0,32	0,9969	0,9985
60	0,056	0,33	0,35	0,9965	0,9991

^a: $[2\text{-OMePy}] = 3,20 \cdot 10^{-4}$ M. ^b: El error en estos datos es mayor porque para realizar la medición se hizo una dilución 1/10 con tolueno anhidro, mientras que a 401 nm la medición es directa.

6 y 7 respectivamente). Estas cinéticas se realizaron colocando alícuotas de la mezcla de reacción en ampollas de vidrio que luego se cerraron bajo corriente de nitrógeno y colocaron en termostatos a las temperaturas de trabajo. Para calcular las constantes de velocidad de segundo orden para ambos procesos se utilizó una solución ácida de HCl(c)/metanol (como se indica en el Capítulo V , método b). Con los datos de estas tablas se construyeron los gráficos de k_A versus la concentración de CHA para las tres temperaturas (Figuras 2, 3 y 4) donde se observa una dependencia curvilínea similar a la mencionada para las reacciones de *p*-FNB con *n*-PA en tolueno anhidro en el Capítulo II de la presente tesis (si se calculan rectas por cuadrados mínimos con estos datos se obtienen ordenadas al origen menores que cero , $-1,48 \cdot 10^{-4}$, $-2,60 \cdot 10^{-4}$ y $-3,20 \cdot 10^{-4} \text{ l mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$ a 35, 45 y 60 °C respectivamente). Si se divide la constante de velocidad k_A por la concentración de amina y los cocientes obtenidos se grafican en función de $[\text{CHA}]$ (Tabla 8) se obtiene una relación lineal a todas las temperaturas (en la Figura 5 se indican los datos obtenidos para la reacción realizada a 60°C). Esto indica que se trata de una cinética de tercer orden respecto de la concentración de amina pudiéndose plantear un mecanismo de "nucleófilo dímero" (Capítulo II) para estas reacciones de SNHA como el esquematizado en la ecuación 6 :

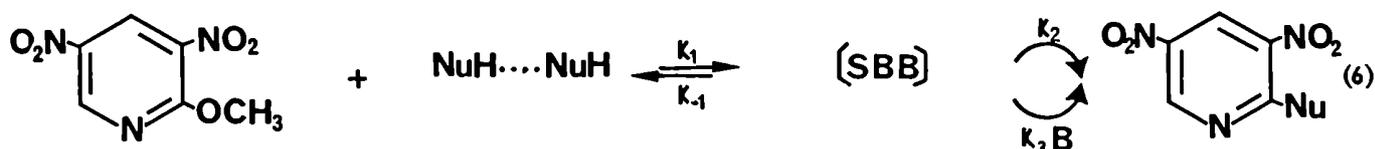


Tabla 5 y Figura 2.- Cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 35 °C, constantes de velocidad de segundo orden.^a

[CHA] M	$k_T \cdot 10^3$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_A \cdot 10^3$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_{SN2} \cdot 10^5$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
0,013	0,051	0,040	1,05
0,014	0,044	0,040	0,45
0,022	0,102	0,082	2,01
0,026	0,156	0,128	2,86
0,051 ^b	0,460	0,420	3,80
0,070	0,681	0,600	8,10
0,089	1,030	0,896	12,90
0,099 ^{b,c}	1,250	1,020	22,80
0,101 ^{b,c}	1,010	0,960	5,00

^a [2-OMePy] = $1,84 \cdot 10^{-4}$ M. ^b: [2-OMePy] = $3 \cdot 10^{-4}$ M. ^c: Esta cinética se realizó directamente en la celda del espectrofotómetro previamente termostatzada.

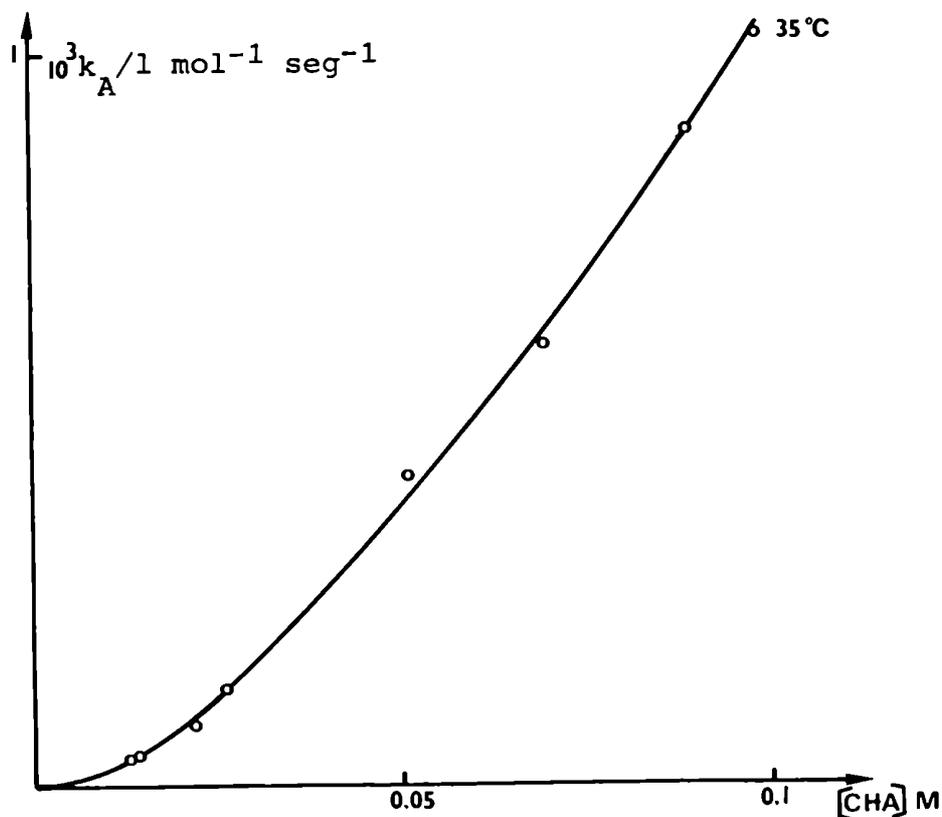


Tabla 6 y Figura 3.- Cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 45 °C, constantes de velocidad de segundo orden.

[CHA] M	$k_T \cdot 10^3$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_A \cdot 10^3$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_{SN2} \cdot 10^5$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
0,013	0,046	0,043	0,27
0,014	0,045	0,044	0,24
0,022	0,096	0,091	0,48
0,026	0,100	0,098	0,22
0,070	0,685	0,685	-
0,089	1,030	1,010	1,68
0,099	1,300	1,290	0,71
0,129	1,900	1,890	1,05
0,137	2,020	1,970	5,49

$$[2\text{-OMePy}] = 1,84 \cdot 10^{-4} \text{ M.}$$

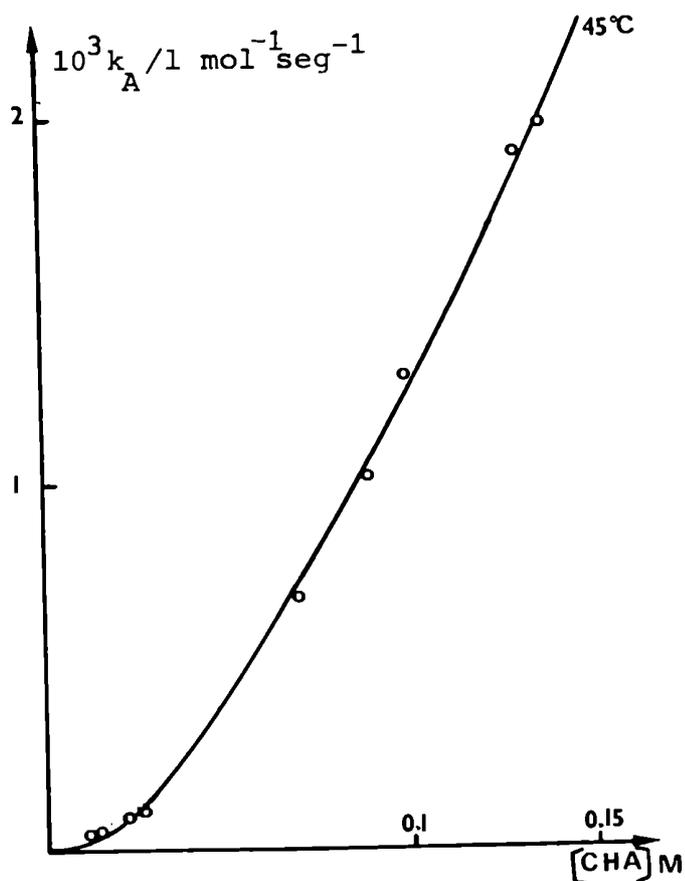


Tabla 7 y Figura 4.- Cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 60 °C, constantes de velocidad de segundo orden.

[CHA] M	$k_T \cdot 10^3$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_A \cdot 10^3$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$k_{SN2} \cdot 10^5$ $l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
0,013	0,047	0,037	1,05
0,014	0,048	0,042	0,55
0,022	0,095	0,087	0,83
0,026	0,135	0,124	1,13
0,070	0,658	0,608	5,01
0,089	0,102	0,931	8,87
0,099	0,119	1,120	7,11
0,129	0,217	2,040	12,97
0,137	0,244	2,260	18,00

$[2\text{-OMePY}] = 1,84 \cdot 10^{-4} \text{ M}$.

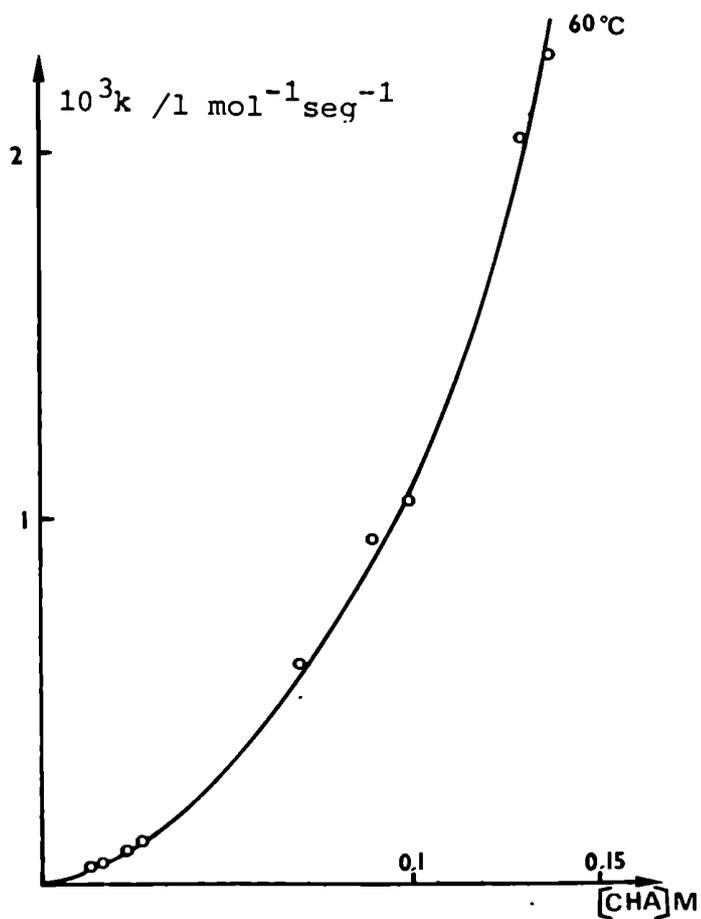
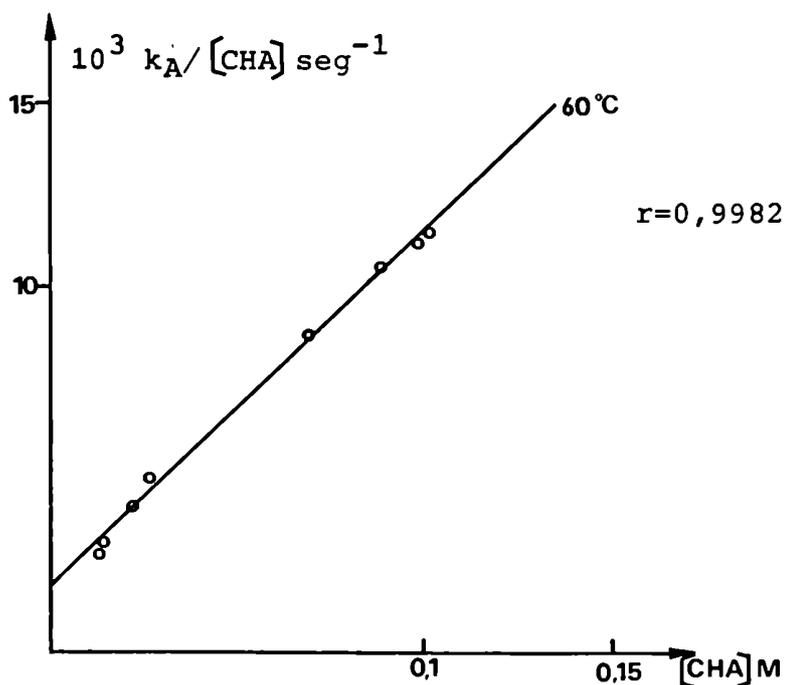


Tabla 8 y Figura 5.- Datos de las cinéticas de la reacción de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro, razones entre la constante de velocidad de segundo orden y la concentración de amina.

[CHA]	$10^3 k_A / [CHA] \text{ seg}^{-1}$		
	35 °C	45 °C	60 °C
0,013	3,08	3,31	2,85
0,014	2,86	3,14	3,00
0,022	3,73	4,14	3,96
0,026	4,92	3,77	4,77
0,070	8,57	9,79	8,69
0,089	10,07	11,35	10,46
0,099	10,30	13,03	11,31



Como mencionamos anteriormente observamos que la reacción a 45 °C es más rápida que a 60 °C. Este efecto inverso de la temperatura está de acuerdo con el mecanismo anterior donde existe un pre-equilibrio rápido que precede a la etapa determinante de la velocidad de reacción de forma tal que un aumento en la velocidad del paso lento con el aumento de temperatura se contraresta con la disminución de la constante de equilibrio precedente (ecuación 16 Capítulo II, asociación de la amina). Se observa también que la reacción de demetilación tiene una constante de velocidad de segundo orden (k_{SN2}) un orden menor que la correspondiente al proceso de SNA.

Los datos de la Tabla 5 indican que puede observarse una diferencia entre los valores obtenidos para k_A ($1,02$ y $0,96 \cdot 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$) a concentraciones de ciclohexilamina próximas ($0,099$ y $0,101 \text{ M}$ respectivamente) utilizando dos métodos de medición diferentes (para la primera concentración se utilizó la técnica en ampollas (A) descrita en la página 20 de este Capítulo y a $0,101 \text{ M}$ se midió directamente en la celda del espectrofotómetro previamente termostaticado (B), referirse al Capítulo V). Para comprobar si los datos obtenidos por ambos métodos son comparables se realizó una cinética en iguales condiciones por las dos técnicas, los resultados obtenidos se encuentran en la siguiente Tabla (Tabla 9, SUST= 3,5-dinitro-2-metoxipiridina).

Tabla 9 . Valores de las constantes de velocidad de segundo orden de las cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro utilizando dos técnicas de medición diferentes.

Método	$[SUST] \cdot 10^4$ M	$[CHA]$ M	$k_T \cdot 10^5$ l/mol seg	$k_A \cdot 10^5$ l/mol seg	$k_{SN2} \cdot 10^5$ l/mol seg
A	1,84	0,0992	125,0	102,0	22,8
B	1,88	0,0996	104,0	96,6	7,4

Por el método B la constante de velocidad es menor, esta diferencia puede deberse a que la temperatura utilizada en ambas técnicas no es exactamente la misma debido a que en las reacciones llevadas a cabo directamente en la celda del espectrofotómetro, por razones técnicas debe utilizarse un sistema de termostatación distinto al empleado en las reacciones en ampolla (Capítulo V).

Se realizaron cinéticas por el método B en el rango de concentraciones de ciclohexilamina : 0,162 M a 0,497 M (Tabla 10) a 35 °C (no es posible termostatar adecuadamente el espectrofotómetro a 60 °C) no observándose en estos casos la reacción de demetilación. En este caso el gráfico de k_A versus $[CHA]$ es una línea recta (Figura 6) y el cociente entre la pendiente y la ordenada al origen de la misma (k_B/k_O , Capítulo II ecuación 6) es $8,42 \text{ M}^{-1}$ lo que puede llegar a considerarse dentro del error experimental como una pequeña aceleración.

Tabla 10. Cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro realizadas por el método B a 35 °C. ($[3,5\text{-dinitro-2-metoxipiridina}] = 1,88 \cdot 10^{-4} \text{ M}$).

$[CHA]$ M	$10^3 k_A$ $\text{l mol}^{-1} \text{seg}^{-1}$
0,162	1,70
0,270	1,88
0,275	2,38
0,324	2,55
0,424	3,19
0,497	3,67

$10^3 k_A / \text{l mol}^{-1} \text{seg}^{-1}$

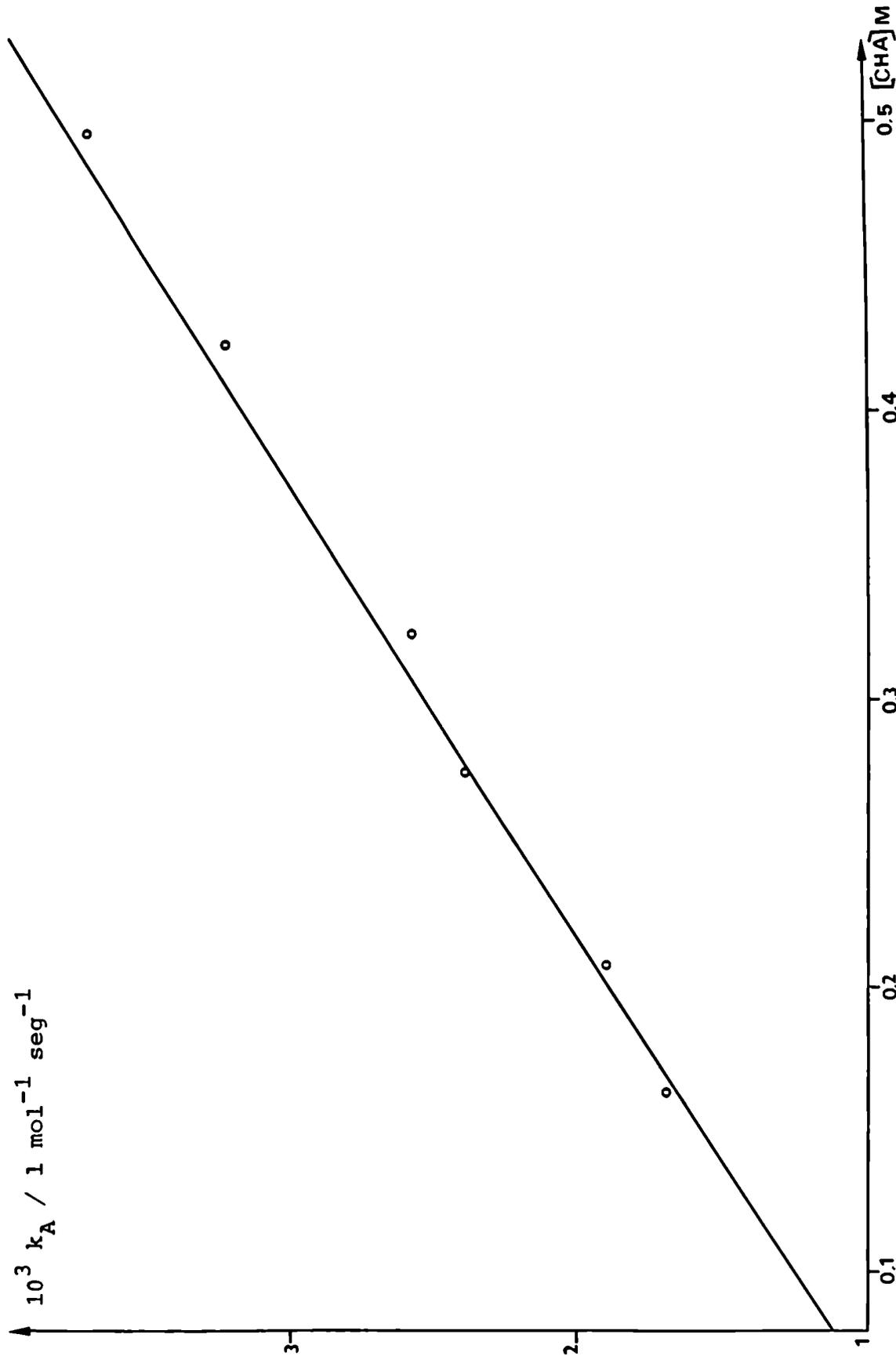


Figura 6. Cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro. Coeficientes de segundo orden en función de la concentración de amina a 35 °C a $[\text{CHA}] > 0,1 \text{ M}$.

Para calcular los parámetros de activación en este rango de concentraciones de aminas se realizaron cinéticas a 35 y 45 °C por el método B (Tabla 11) y se utilizó la ecuación 7 :

$$\log k_2 - \log k_1 = (E_a/4.576) \left[\frac{(T_2 - T_1)}{T_2 T_1} \right] \quad (7)$$

donde $k_2 = k_A$ a 45 °C y $k_1 = k_A$ a 35 °C

Tabla 11. Cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro utilizando la técnica B a 35 y 45 °C. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros de activación.

[CHA] M	log k_2	log k_1	E_a kcal/mol	ΔH^\ddagger kcal/mol	ΔS^\ddagger cal/K mol
0,1	-2,959	-2,991	1,5	0,9	-74,2
0,2	-2,597	-2,719	5,5	4,8	-72,5
0,3	-2,421	-2,607	8,3	7,7	-71,7
0,4	-2,327	-2,521	8,7	8,1	-71,3

$$[3,5\text{-dinitro-2-metoxipiridina}] = 1,88 \cdot 10^{-4} \text{ M.}$$

Las energías de activación son positivas pero están comprendidas entre 1,5 y 8,7 kcal/mol que son valores bajos comparados con los hallados en la mayor parte de las reacciones de SNA^{51,52} (entre 10 y 15 kcal/mol) y de SNHA^{19,23} (entre 7 y 15 kcal/mol). Esto también está de acuerdo con el mecanismo planteado, actuando a estas concentraciones el monómero de la ciclohexilamina como nucleófilo.

REACCION DE 3,5-DINITRO-2-MEOTXIPIRIDINA CON
n-BUTILAMINA EN TOLUENO ANHIDRO.

La n-butilamina (BA) reacciona con este sustrato en tolueno para dar el producto de SNA correspondiente, la 2-n-butilamino-3,5-dinitropiridina y el producto de demetilación. En la Tabla 12 se indican las constantes de velocidad de segundo orden (k_T , k_A y k_{SN2}) a diferentes concentraciones de amina (algunas de ellas se realizaron a las tres temperaturas, a las concentraciones menores (hasta 0,046 M) se utilizó como método de medida el A y las demás se realizaron con el método B) , así como también los parámetros de activación en los casos en los que se pudieron calcular. Como puede observarse en la Figura 7 la dependencia entre k_A y la concentración de amina a 35 °C es del mismo tipo que la encontrada con ciclohexilamina , además se observa un efecto inverso de la temperatura. Estos hechos son demostraciones efectivas de que estas reacciones al igual que las de 2,4- y 2,6-dinitroanisol con las mismas aminas en solventes apróticos no polares ⁴⁵ transcurren por pasos, existiendo un equilibrio previo al paso determinante de la velocidad de reacción tal como lo considera el mecanismo propuesto via el "dímero de la amina". (ecuación 7).

Tabla 12.- Cinéticas de 2-OMePy con BA en tolueno anhidro, constantes de velocidad de segundo orden y parámetros de activación.^a

[2-OMePy] 10 ⁴ M	[BA] M	R ^b	k _T 10 ³	k _A 10 ³	k _{SN2} 10 ³
<u>T = 35 °C</u>					
2,11	0,025	1:97	0,21	0,17	0,04
2,11	0,040	1:190	2,93	1,81	1,12
1,94	0,046	1:238	3,89	2,21	1,68
2,11	0,049	1:233	4,09	3,12	0,97
2,11	0,073	1:346	6,73	4,94	1,79
1,94	0,109	1:562	10,4	8,10	2,31
2,11	0,122	1:578	13,0	9,89	3,15
2,11	0,156	1:739	15,6	12,7	2,90
<u>T = 45 °C</u>					
2,11	0,025	1:97	0,45	0,28	0,13
2,11	0,040	1:190	2,38	1,69	0,69
1,94	0,046	1:238	3,02	1,57	1,45
<u>T = 60 °C</u>					
2,11	0,025	1:97	0,17	0,11	0,06
2,11	0,040	1:190	1,84	1,10	0,74
1,94	0,046	1:238	2,35	1,15	1,20
[BA] M	E _a kcal mol ⁻¹	ΔH [‡] (45 °C) kcal mol ⁻¹	ΔS [‡] (45 °C) kcal mol ⁻¹ K ⁻¹		
0,040	-4,2	-4,8	-73,4		
0,046	-5,3	-5,9	-73,5		

^aDatos de las constantes en l mol⁻¹ seg.⁻¹ ; b_R=[2-OMePy]
: [BA]

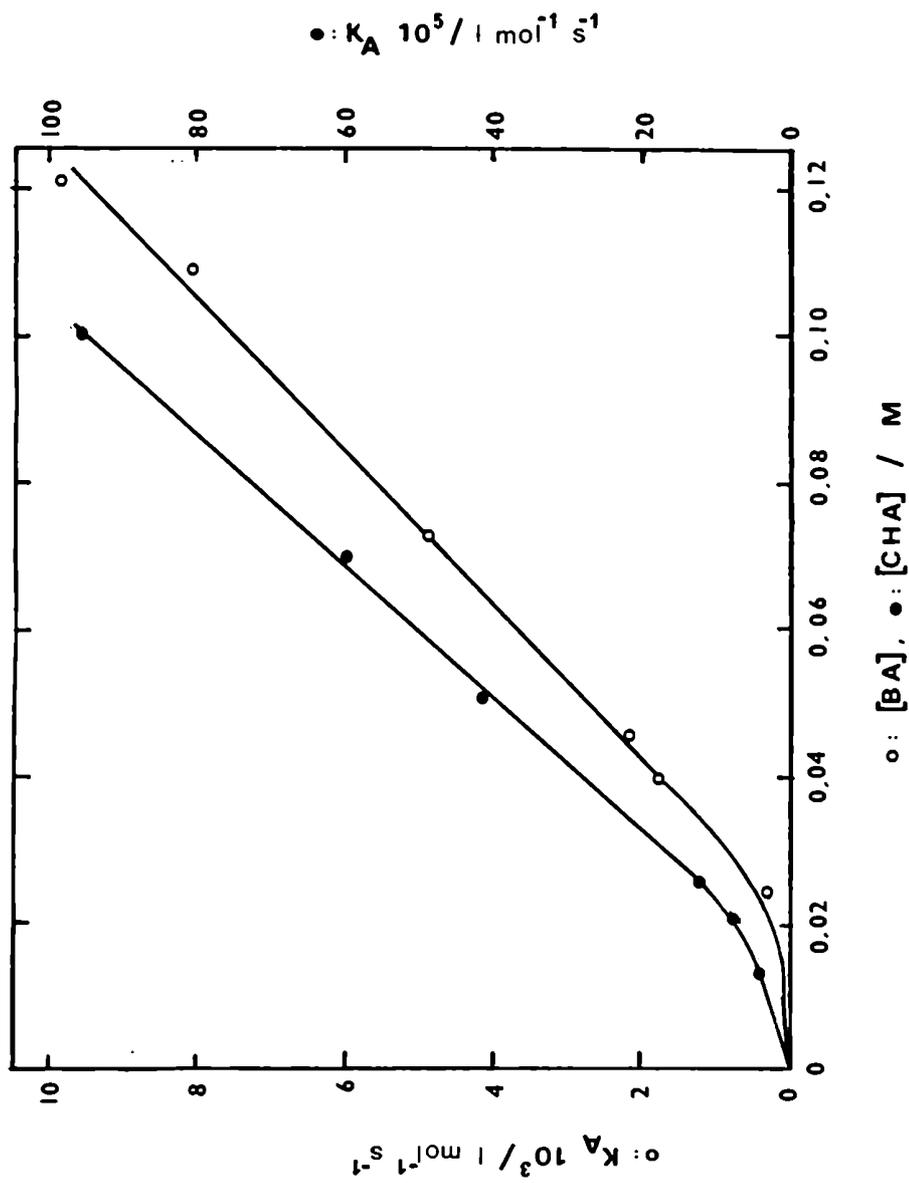


Figura 7. Coeficientes de velocidad de segundo orden para las reacciones de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA y BA en tolueno anhidro a 35 °C, en función de la concentración de amina.

REACCIONES CON METOXIPIRIDINAS MONONITRADAS EN TOLUENO ANHIDRO.

Con todas las aminas alifáticas utilizadas estas reacciones resultaron extremadamente lentas y se obtuvo un muy bajo porcentaje de reacción en las condiciones empleadas para el seguimiento espectrofotométrico. A continuación se describen los resultados obtenidos con las mismas aminas estudiadas con el sustrato dinitrado :

A) Reacciones de 2-metoxi-3-nitro- y 5-nitropiridina con CHA en tolueno anhidro.

Estas se realizaron a dos concentraciones de amina (0,102 y 0,303 M) y a tres temperaturas (60, 80 y 100 °C). En todos los casos estas reacciones son extremadamente lentas y debido al prolongado calentamiento se produce antes la descomposición de la amina (más rápido cuanto mayor es la temperatura) que un avance considerable en la reacción de SNA (como para poder medirla con un error pequeño). Cualitativamente por cromatografía en placa delgada la reacción parece ser más rápida con el compuesto nitrado en posición 3 (lo que está de acuerdo con los resultados presentados en el Capítulo I, lo que se explica por efecto *orto* o de solvatación interna) y mayor concentración de amina (siendo también más rápida la descomposición de la misma), también es probable que ocurra la reacción de demetilación pero existen demasiados productos de descomposición de la amina en la misma zona que aparecerían las hidroxipiridinas o sus sales que enmascararan dicha reacción. Tanto a 100 °C como a 80 °C la descomposición de la ciclohexilamina es muy rápida y luego de un mes de reacción queda aún sustrato sin reaccionar. En el caso de la reacción a 60 °C el mayor impedimento es la lentitud de la reacción de SNA dado que luego de un año de

reacción los porcentajes alcanzados son muy bajos (compuesto 5-nitro a 0,102 M 4,5%, a 0,303 M 15,5% y con el isómero nitrado en posición 3 a 0,102 M 1,9% y a 0,303 M 20,9%).

B) Reacciones de 2-metoxi-3-nitro- y 5-nitropiridina con n-butilamina en tolueno anhidro.

En este caso las reacciones también son extremadamente lentas para poder medir adecuadamente su velocidad. A 100 °C luego de un mes y medio de reacción se observa por cromatografía en placa delgada sólo una mancha en el origen probablemente debida al producto de una reacción de SN2 (demetilación) y una pequeña mancha correspondiente al sustrato sin reaccionar. A 80 °C a igual tiempo de reacción se observa lo mismo pero además luego de casi un año de iniciada la reacción con el compuesto nitrado en posición 5 la situación no varía mientras que con la 2-metoxi-3-nitropiridina se observa una mancha correspondiente al producto de sustitución. A 60 °C luego de un año y dos meses de reacción los porcentajes calculados en base a la absorbancia a la λ máxima del producto de sustitución y a la concentración inicial de sustrato son para la 2-metoxi-5-nitropiridina 3,7% y para la 2-metoxi-3-nitropiridina 6,4%, a una concentración de n-butilamina de 0,098 M. Por cromatografía en capa delgada se observan manchas en el origen muy débiles, sustrato sin reaccionar, algunos productos de descomposición de la amina y pequeñas manchas de los productos de sustitución, en todas las reacciones también cualitativamente parece ser más rápida la reacción del isómero nitrado en posición 3.

En base a los resultados anteriores, se observa que respecto del 2,4-dinitroanisol en sus reacciones con las mismas aminas en benceno,⁴⁵ las constantes de velocidad de segundo orden para el sustrato piridínico dinitrado (que tiene igual número de grupos nitro y en las mismas posiciones respecto del grupo saliente) son dos órdenes mayores indicando el poder activante del grupo *aza* en este tipo de reacciones de sustitución (esto está de acuerdo con los datos obtenidos en el Capítulo I). Las constantes de velocidad de este sustrato y del 2,6-dinitroanisol en sus reacciones con CHA y BA en tolueno y benceno respectivamente difieren en solo un orden de magnitud, debido a que con el sustrato bencénico *orto* dinitrado se produce el efecto activante de formación de una unión hidrógeno intramolecular.

Por los datos obtenidos con los sustratos piridínicos mononitrados se puede concluir que el mayor efecto atractor de electrones del grupo *aza* respecto del grupo nitro (Capítulo I) se ve superado por el efecto de "built in solvation" en los sustratos bencénicos.

REFERENCIAS

1. K. K. Kolikagakukogyo , Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP , 65 , 761 C1 (1982).
2. W. Geigery H. Wollweker , Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. , 17(3) , 207 (1982).
3. R. L. Clark, A. A. Pessolano, Ty. Shen, D. P. Jacobus, H. Jones, V. Lotti y L. M. Flataker, J. Med. Chem. , 21(9), 965 (1978).
4. C. Rivalle et al. , Tetrahedron , 37(11) , 2097 (1981).
5. C. R. Taylor e Y. S. Lo , S. African ZA 8209, 155 (1982).
6. Discroll, P. R. (Mobil Oil Corp.) U. S.; 3,495,969, C1 71-94 (1970).
7. M. G. Reinecke, Tetrahedron , 38 , 427 (1982).
8. G. Illuminati , Advan. Heterocyclic. Chem. , 3 , 285 (1964).
9. R. G. Shepherd y J. L. Fedrick , Advan. Heterocyclic. Chem. , 4 , 145 (1965).
10. A. R. Katritzky y A. P. Amber , "Physical methods in Heterocyclic Chemistry", Vol. II, A. R. Katritzky Ed. , Academic Press Inc. , New York , p.282 (1963).
11. D. Necrincky y L. Lamberts, Bull. Soc. Chim. Belges , 75 , 473 (1966).
12. R. R. Bishop, E. A. S. Cavell y N. B. Chapman, J. Chem. Soc. , 437 (1952).
13. a) K. R. Brower, W. P. Samuels, J. W. Way y E. D. Amstutz, J. Org. Chem. , 18 , 1648 (1953).
 b) K. Matsui, K. Hagiwara e Y. Soeda, Yukigosei Kagaku Kyokai Shi , 18 , 184 (1960).
 c) M. Goi , Ibid , 18 , 327 (1960).
 d) G. Illuminati y G. Marino , Chem. Ind. (London) , 1287 (1963).
14. G. Grassini y G. Illuminati , Gazz. Chim. Ital. , 86 , 437 (1956).
15. a) B. Bitter y H. Zollinger, Angew. Chem. , 70 , 246 (1958).

- b) B. Bitter y H. Zollinger , Helv. Chim. Acta , 44 , 812 (1961).
16. C. K. Banks , J. Am. Chem. Soc. , 66 , 1127 (1944).
17. N. B. Chapman y C. W. Rees , J. Chem. Soc. , 1190 (1954).
18. K. R. Brower, J. W. Way, W. P. Samuels y E. D. Amstutz , J. Org. Chem. , 19 , 1830 (1954).
19. G. B. Barlin , J. Chem. Soc. B , 641 (1967).
20. G. B. Barlin y A. C. Young , J. Chem. Soc. B , 1675 (1971).
21. N. B. Chapman, D. K. Chaudhury y J. Shorter , J. Chem. Soc., 1975 (1962).
22. M. Goi, Yukigosei Kagaku Kyokai Shi , 18 , 332 (1960).
23. M. L. Belli, G. Illuminati y G. Marino , Tetrahedron , 19 , 345 (1963).
24. G.B. Bressan, I. Giardi, G. Illuminati. P. Linda y G. Sleiter, J. Chem. Soc.B , 225 (1971).
25. D. M. Brewis , N. B. Chapman, J. S. Paine y J. Shorter , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 1802 (1974)
26. G. Illuminati, G. Marino y G. Sleiter, J. Am. Chem. Soc. , 89 , 3510 (1967).
27. F. Genel, G. Illuminati y G. Marino , J. Am. Chem. Soc. , 89 , 3516 (1967).
28. G. S. Hammond, "Steric Effects in Organic Chemistry", M. S. Newman Ed., John Wiley and Sons , Inc., New York, p.427-428,437 (1956).
29. H. C. Brown y B. Kanner, J. Am. Chem. Soc. , 75 , 3865 (1953).
30. M. Calligaris, G. Illuminati y G. Marino , J. Am. Chem. Soc. , 89 , 3518 (1967).
31. H. Kohn Y F. Graver , Monatsch. Chem. , 34 , 1751 (1913).
32. R. S. Cahn , J. Chem. Soc. , 1121 (1931).
33. E. Hertel y H. Lührmann , Ztschr. Electrochem. , 45 , 405 (1939).

34. I. Palmertz y B. Lamm , Acta Chem. Scand. , 23 , 3361 (1964).
35. B. Lamm e I. Palmertz , Acta Chem. Scand. B , 30,21 (1976).
36. J. F. Bunnett y R. H. Garst , J. Org. Chem. , 33 , 2320 (1968).
37. a) R. L. Burwell Jr. , Chem. Rev. , 54 , 615 (1954).
b) A. P. Chatrousse, F. Terrier y R. Schaal , J. Chem. Research (S),
228 (1977) ;(M) 2413 (1977).
c) C. Abbolito , C. Iavarone, G. Illuminati, F. Stegel y A. Vazzoler,
J. Am. Chem. Soc. , 91 , 6746 (1969).
38. J. L. Gleave , E. D. Hughes y C. K. Ingold , J. Chem. Soc. ,236
(1935).
39. J. M. Harris y C. C. Wamser , "Fundamentals of Organic Reaction
Mechanisms", John Wiley and Sons, Inc. , New York, p. 1345 (1976).
40. L. C. Bateman , E. D. Hughes y C. K. Ingold, J. Chem. Soc. , 974
(1940).
41. C. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry" Corwell
Univ. Press, p. 3065 (1953).
42. a) R.A. Sneen y J. W. Larsen , J. Am. Chem. Soc. , 88 , 2593 (1966).
b) Ibid , 91 , 362 (1969).
43. R. A. Sneen , Acc. Chem. Res. , 6 , 46 (1973).
44. S. Winstein, B. Appel , R. Baker y A. Diaz , "Organic Reaction
Mechanisms " , Chem. Soc. (London) Spec. Pub. , 10, 109 (1965)
45. D. R. Palleros, Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires, 1982.
46. S. M. Shein y A. D. Khmelinskaya , Zh. Organich. Khimi. , 8 , 794
(1972).
47. N. S. Nudelman y D. R. Palleros, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 479
(1985).
48. E. S. Lewis et alia, J. Am. Chem. Soc. , 107 , 6668 (1985).
49. A. Pross , Acc. Chem. Res. , 18 , 212 (1985); A. Pross y S. S. Shaik,

Acc. Chem. Res. 16 363 (1983)

50. L. Ebersson, Adv. Phys. Org. Chem. 18, 79 (1982).

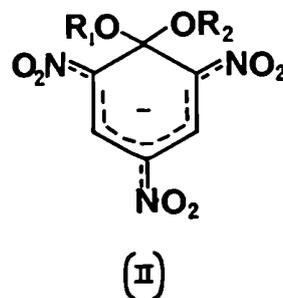
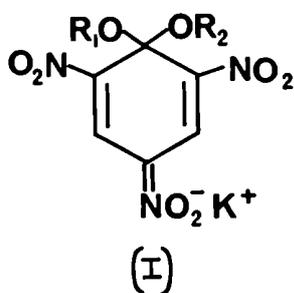
51. J. F. Bunnett y C. F. Bernasconi, J. Am. Chem. Soc., 80, 6020 (1958).

52. N. Sbarbati, J. Org. Chem., 30, 3365 (1965).

COMPUESTOS INTERMEDIARIOS EN LAS
REACCIONES DE SNH₂ (REACCION I)
DE 5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA CON
CICLOHEXILAMINA EN DMSO

INTRODUCCION

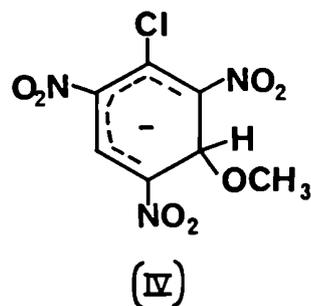
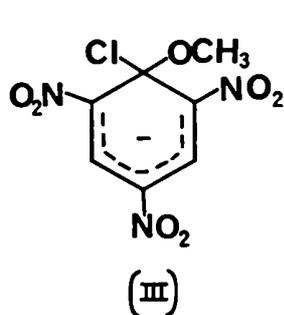
El interés por los complejos σ aniónicos data de los comienzos de este siglo cuando Jackson y Gazzolo¹ propusieron una estructura del tipo quinoidea (Estructura I), para el aducto formado a partir de éteres de picrilo y alcóxidos de potasio, que fue aislado luego por Meisenheimer.² Desde entonces y a partir del mecanismo en 2 etapas planteado por Bunnett³ en el que se propone un intermediario similar a estos complejos, los mismos han sido ampliamente estudiados.⁴⁻⁹ Estos estudios se realizan en general con compuestos nitroaromáticos con grupos atrectores de electrones y en solventes apróticos dipolares, lo que aumenta la estabilidad de los mismos. Se encontró que diferentes complejos de Meisenheimer tienen absorciones características en su espectro UV-visible⁷ pero el mejor método para su identificación es el de RMN tanto protónico (utilizado por primera vez por Crampton¹⁰) como de carbono-13^{11,12} que permitió una caracterización mejor de la distribución electrónica en el anillo.



A menudo se ha preferido una estructura delocalizada, como se muestra en la Estructura II para representar a estos complejos pero los estudios cristalográficos¹³ y los cálculos de orbitales moleculares^{14,15} indican que la Estructura I propuesta inicialmente por Jackson es más adecuada ya que la carga negativa se encuentra localizada fun-

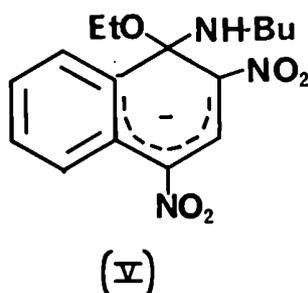
damentalmente sobre el grupo nitro en posición *para* al carbono tetrahédrico. Este tipo de estructura se aplica estrictamente a compuestos donde el nucleófilo y nucleófilo son grupos alcohilo.

Son pocos los ejemplos de observación directa de dichos intermediarios durante el curso de reacciones de SNA debido a su corto tiempo de vida en estas condiciones. Un ejemplo es el complejo formado por el ataque del ión metoxilo sobre el cloruro de picrilo, al que inicialmente se le asignó la Estructura III por espectroscopía UV-visible¹⁶ pero luego Crampton¹⁷ mostró por RMN que dicha absorción se debía al complejo (1,3), Estructura IV, también llamado complejo de Servis.¹⁸ Estos complejos (1,n) donde n es la posición del carbono no sustituido que sufre la adición (generalmente 3 o 5 en anillos benzenicos, siendo 1 la posición del nucleófilo, lo mismo en sustratos piridínicos siendo 2 el N del anillo) están cinéticamente favorecidos, mientras que los aductos formados por reacción en la posición 1 son



termodinámicamente más estables.¹⁸⁻²⁰ Esto demuestra las limitaciones de utilizar como único método la espectroscopía UV-visible para la determinación de estructuras de este tipo de compuestos. Bunnett y Orvik²¹ detectaron por espectroscopía UV-visible el complejo formado durante la reacción de 1-etoxi-2,4-dinitronaftaleno con n-butilamina, al que asig-

naron la Estructura V. La velocidad de descomposición del intermedio era igual a la velocidad de aparición de los productos y el espectro UV era similar al de complejos de Meisenheimer conocidos en la serie de naftalenos. Con estas evidencias el complejo formado también podía ser el 1,3 pero Sekiguchi²² mostró recientemente en base a datos de RMN que especies de tipo V con aminas secundarias son estables a temperatura ambiente. A su vez esta estructura y similares fueron estudiadas posteriormente por RMN de flujo.²³



Utilizando esta técnica a bajas temperaturas (-40 °C) se han podido caracterizar parcialmente los intermediarios de la reacción de SNA del 2,4,6-trinitroanisol (TNA) con n-butilamina en una mezcla 50% DMSO-d₆-50% metanol-d₄.²⁴ Dado que en el espectro ¹H-RMN (Tabla 1) se observan solo singuletes el ataque de la amina debe producirse en el carbono 1 (carbono al que ya estaba unido el -OCH₃) o menos probable en el carbono 4 (carbono con un grupo nitro), dado que un ataque al carbono 3 daría lugar a dos absorciones de aproximadamente igual intensidad a 8.5 ppp y 5.5 ppm (el ataque a los carbonos que tienen los grupos nitro en *orto* crearía una situación similar de no equivalencia de los hidrógenos 3 y 5). En base a estos datos y a que se pudo aislar el producto de reacción se propuso un mecanismo a través del intermedio VI (el tiempo de vida de éste es muy pequeño como para

Tabla 1.- Desplazamientos químicos (δ) de los protones del anillo de complejos σ aniónicos de TNA y aminas alifáticas en 50 % DMSO- d_6 -50 % metanol- d_4 (TMS).^{24,25}

Estructura	H ₃ (ppm)	H ₅ (ppm)
VI	8,50	8,50
VII, VIII	5,55	8,30
IX	5,68	8,47
X, XI	8,37	8,37

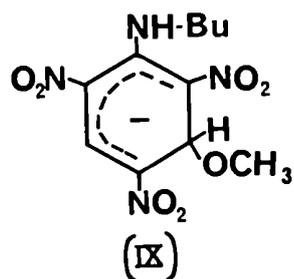
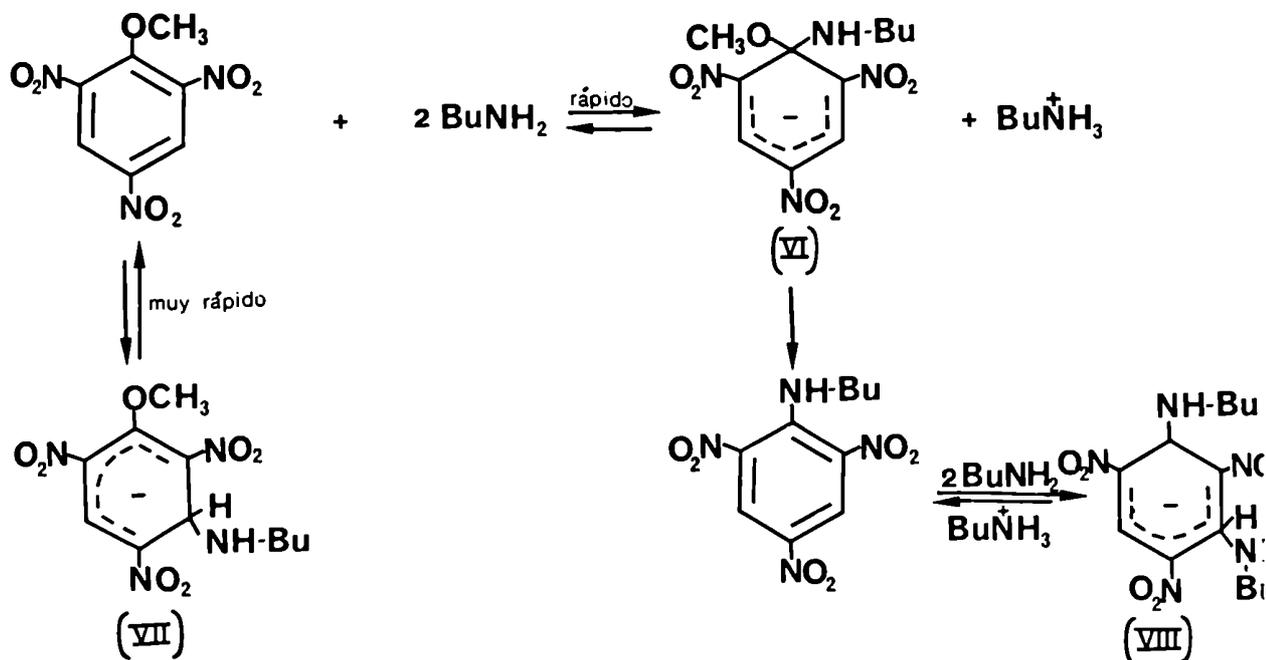


Tabla 2.- Espectros UV-visible de los complejos de TNA con aminas alifáticas en DMSO.

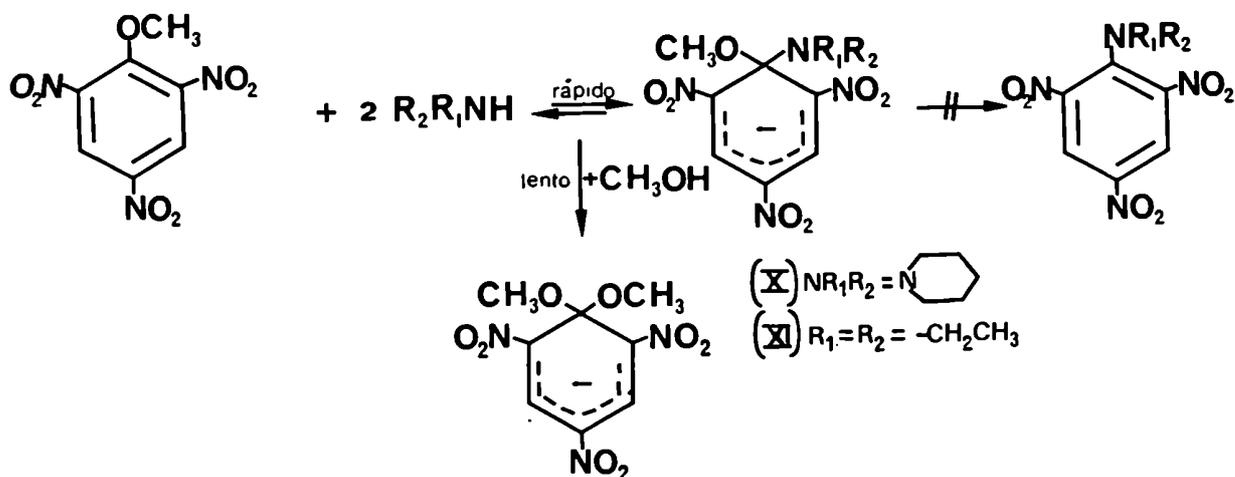
Estructura	$\lambda_{\text{máx 1}}$ (nm)	$\lambda_{\text{máx 2}}$ (nm)
VI	430	500
VII	418	-
X	450	500
XI	430	500

hacer espectros de ^{13}C -RMN) Esto se observa siempre y cuando la relación $[\text{TNA}] : [\text{amina}]$ sea 1:2, si ésta es mayor (1:3, 1:4) se observa la aparición de otro producto, que en los primeros estadios de la reacción se identifica como el complejo VII y a tiempos mayores como el VIII (Esquema I).



Estos resultados fueron confirmados por experimentos de espectroscopía UV de flujo a bajas temperatura (Tabla 2), observándose que cuando la razón $[\text{TNA}] : [\text{amina}]$ es 1:2 el espectro consiste en dos bandas $\lambda_{\text{máx}_1} : 430 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{máx}_2} : 500 \text{ nm}$, característico de complejos de Meisenheimer 1,1-disustituídos (Estructura III).⁴⁻⁷ A mayores relaciones se observa una absorción a 418 nm que se atribuye al complejo VIII. En este caso la descomposición del intermediario es el paso determinante de la velocidad de reacción. Esta reacción es muy distinta si se utilizan aminas secundarias,²⁵ tanto con dietilamina como con piperidina se forma el complejo 1,1 (Estructuras

X y XI), al variar la relación [amina] : [TNA] solo varía el porcentaje de conversión. Estos complejos σ se forman más rápidamente que con aminas primarias y su tiempo de vida es mayor (se pueden caracterizar por ^{13}C -RMN) pero no se forma el producto de sustitución (Esquema II) sino que existe una reacción de formación de otro complejo σ aniónico.

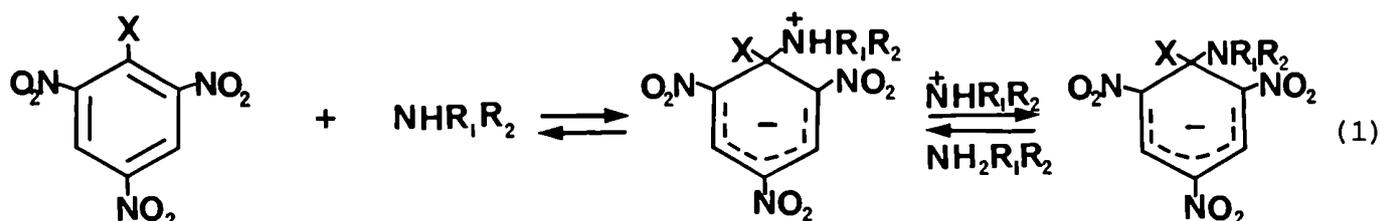


Esquema II

La diferencia entre estas reacciones y las de n-butilamina que dan el producto de sustitución posiblemente se deba a impedimento estérico. En el caso de aminas secundarias las interacciones estéricas entre el grupo dialquilamino y los 2 grupos nitro en el producto aumentan la energía del mismo y del estado de transición para su formación, permitiendo la formación lenta del complejo dimetoxilado. Esto explica también las estabilidades excepcionales de los complejos OR-NR₁R₂ de dinitro y trinitronaftiléteres^{22b, 26a} y de éteres de picrilo impedidos con aminas altamente impedidas.^{26b}

Dada su mayor inestabilidad el estudio de complejos con aminas es más dificultoso pero recientemente han aparecido numerosos trabajos sobre reacciones reversibles de compuestos nitroaromáticos con aminas alifáticas en DMSO. El tipo de interacción depende del sustrato

e incluyen a) la formación de aductos σ , como en los ejemplos anteriores y con 1,3,5-trinitrobenceno,²⁷⁻³⁰ cloruro de 2,4,6-trinitrobencilo,^{31,32} 2,4,6-trinitrotolueno³¹ y 2,2',4,4',6,6'-hexanitrobencilo³³ y b) transferencia de un protón de la cadena lateral que se observa en los tres últimos sustratos. La formación de los complejos σ aniónicos ocurre (ecuación 1) via intermediarios zwitteriónicos y los estudios cinéticos demostraron que en solventes próticos y en DMSO el paso determinante de la velocidad de reacción es la transferencia de un protón del zwitterión a la amina.²⁸⁻³⁰ La disminución de los valores de las constantes de velocidad para la transferencia protónica por debajo de los esperados para las reacciones controladas por difusión se atribuye a efectos estéricos, que son particularmente importantes en el caso de reacciones que involucran aminas secundarias y/o cuando X es una sustituyente voluminoso.^{28, 32-34}



Nuevos trabajos³⁵⁻³⁷ contribuyen a incrementar las evidencias acerca de la existencia de estos intermediarios en las reacciones de SNA y junto con las mediciones cinéticas constituyen un soporte inequívoco para el mecanismo en 2 etapas para nitrocompuestos aromáticos.

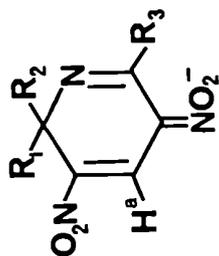
Dado que el grupo *aza* es un grupo activante para las reacciones de SNA no es sorprendente la formación de complejos de Meisen-

heimer considerablemente estables a partir de piridinas y pirimidinas electrodeficientes en su reacción con nucleófilos aniónicos.³⁸⁻⁴¹ Por ejemplo el agregado de metóxido de sodio a la 4-cloro o la 4-metoxi-3,5-dinitropiridina produce el complejo XXI (Tablas 3,4 y 5). El ataque del ión metóxido sobre la 4-cloro-3,5-dinitropiridina implica el desplazamiento del cloruro y el producto adiciona otro metóxido para dar finalmente el complejo mencionado. Por las características espectroscópicas del mismo (Tabla 4) se demostró que este era un complejo 1,1. La misma reacción con la 3,5-dinitro-2-metoxipiridina³⁹ da, sin embargo, el complejo (1,3), Estructura XIII, y no existen evidencias de reordenamiento al complejo dimetoxi geminal; en contraste con lo que ocurre con el TNA que forma con el metóxido el complejo 1,3 que rápidamente se reordena al 1,1. Otros ejemplos son los complejos formados por la 3,5-dinitropiridina tanto como con metóxido de sodio, Estructura XII⁴²(que se hidroliza en acetona para dar el complejo XVIII) como con dietilamina (XV).³⁸

También se han preparado los spiro-complejos a partir de la 2-(β -hidroxi-etoxi)-3,5-dinitropiridina y metóxido de sodio en DMSO (XIV). El espectro de ^1H -RMN presenta un cuarteto a 8.4 ppm para los protones del anillo y un singulete a 4.1 correspondiente a los metilenos. Este último singulete es inesperado dado que los metilenos no son equivalentes, por lo tanto el grupo nitro y el grupo *aza* deben tener efectos anisotrópicos similares en XIV.³⁸

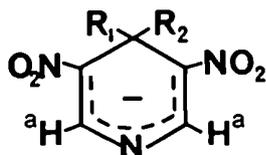
El grupo *aza* es muy efectivo para estabilizar la carga negativa en los complejos aniónicos por ejemplo el complejo XXI, tiene una constante de equilibrio entre 3000-5000 l mol^{-1} en metanol a 25 °C.⁴¹ Si los comparamos con los complejos bencénicos 1,1-dimetoxi-2,6-dinitro-4-sustituidos el orden de estabilidades es el siguiente :

Tabla 3.- Desplazamientos químicos de los protones de complejos de cationes o aniónicos con piridinas 2-sustituidas.



Estructura	R ₁	R ₂	R ₃	δ ppm			CH ₃ O-	Solvente	Referencia
				H ^a	H ^b	H ^c			
XII	H ^c	CH ₃ O-	H ^b	8,3	8,6	6,1	3,2	DMSO-d ₆	38, 42
XIII	H ^c	CH ₃ O-	CH ₃ O-	8,6	-	6,0	3,77 3,26	DMSO-d ₆	39
XIV	-OCH ₂ ^c	CH ₂ O-	H ^b	8,4	8,4	4,1	-	DMSO-d ₆	38
XV	H ^c	(C ₂ H ₅) ₂ N-	H ^b	8,3	8,6	5,9	-	DMSO-d ₆	38
XVI	H ^c	O ₂ NCH ₂ -	H ^b	8,5	8,3	5,8	-	CH ₃ NO ₂	7
XVII	H ^c	CH ₃ COCH ₂ -	(CH ₃) ₂ N-	8,1	-	5,1	-	DMSO-d ₆	38
XVIII	H ^c	CH ₃ COCH ₂ -	H ^b	9,0	8,4	5,5	-	DMSO-d ₆	38
XIX	D	CH ₃ O-	CH ₃ O-	8,5	-	-	3,70 3,21	DMSO-d ₆	43
XX	CH ₃ O-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	8,7	-	-	3,01 (6H) 3,74 (3H)	DMSO-d ₆	44

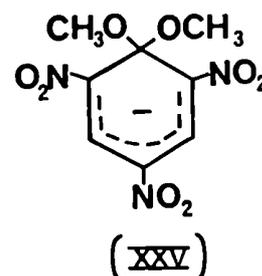
Tabla 4.- Desplazamientos químicos de los protones de complejos σ aniónicos con piridinas 4-sustituidas.

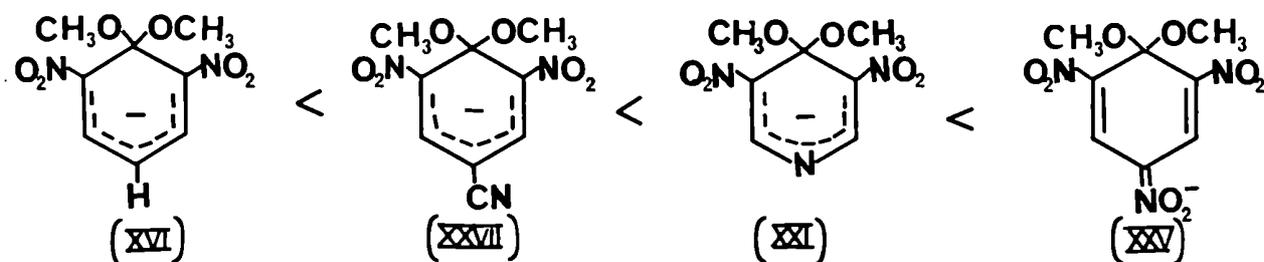


Estructura	R ₁	R ₂	H ^a	H ^b	Solvente	Referencia
XXI	CH ₃ ^b O-	CH ₃ ^b O-	8,8-8,5	3,0-2,9	DMSO-d ₆	41
XXII	CH ₃ ^b O-	CH ₃ ^b O-	8,6	3,1	Metanol-d ₄	7
XXIII	H ^b	O ₂ NCH ₂ -	8,2	5,3	CH ₃ NO ₂	7
XXIV	H ^b	CH ₃ COCH ₂ -	8,2	4,9	DMSO-d ₆	38

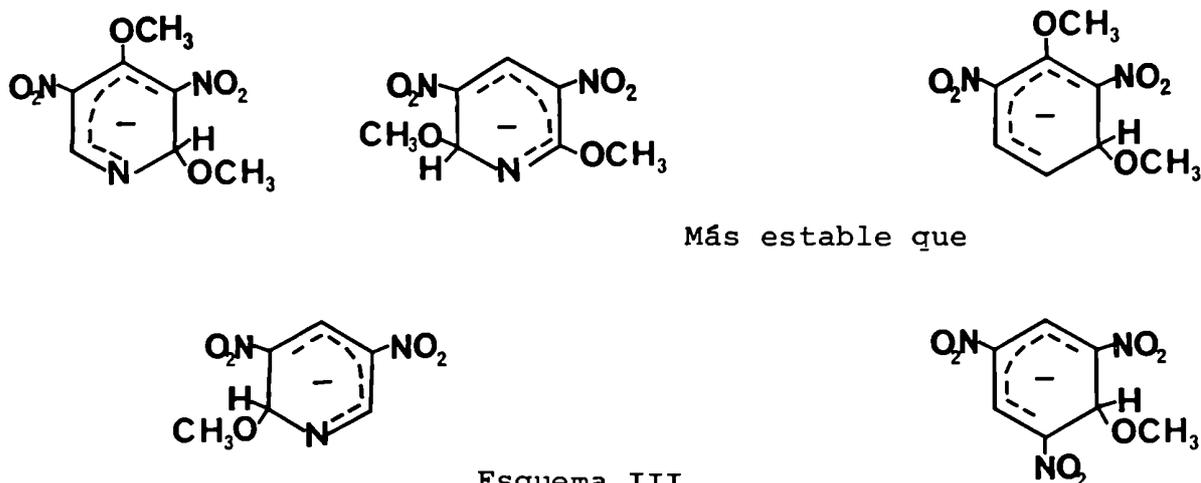
Tabla 5.- Características del espectro UV-visible de los complejos de piridinas en DMSO.

Estructura	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ	K (M ⁻¹)	Referencia
XIII	455	$3,66 \cdot 10^4$ $+0,42 \cdot 10^4$	$1,91+0,15$ (20 °C)	39
XXV	414 487	$2,6 \cdot 10^4$ $1,8 \cdot 10^4$	2260 (25°C) 7700 (25°C)	41
XXI	308 455	$4,9 \cdot 10^3$ $1,8 \cdot 10^4$	2770 (20°C) 4770 (25°C)	41





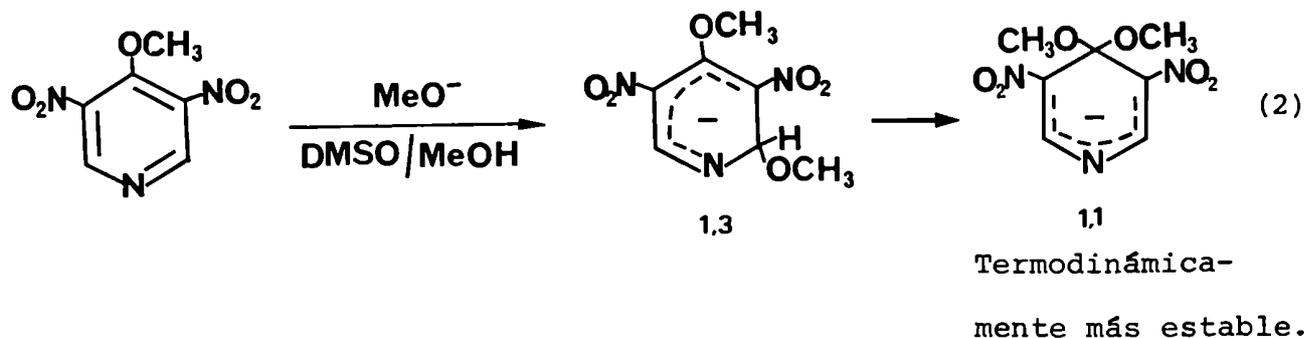
La diferencia de estabildades entre XXI y XXV es pequeña y esto se atribuye a una mayor efectividad del grupo nitro para delocalizar la carga compensada por una solvatación más efectiva del grupo *aza*. La sustitución en *orto* a un carbono sp^3 del complejo, de un grupo nitro por un grupo *aza* aumenta su estabilidad termodinámica, mientras que si la sustitución se produce en *para* ocurre lo contrario (Esquema III).⁴⁴



Esquema III

Por lo anterior vemos que la 3,5-dinitro-4-metoxipiridina se comporta frente al ión metóxido como todos los anisoles 2,6-dinitro-4-sustituídos (ecuación 2).

No parece existir un paralelismo entre la 3,5-dinitro-2-metoxipiridina y los anisoles 2,4-dinitro-6-sustituídos, dado que la primera no se reordena al complejo 1,1. La estabilidad anormalmente



baja de este complejo se debe a que su formación no está acompañada por una disminución de la tensión estérica a nivel del carbono metoxilado de estas moléculas como ocurre en sus homólogos bencénicos. En el presente capítulo se discuten las reacciones de esta piridina con ciclohexilamina en DMSO, siempre teniendo en cuenta que se produce la reacción lateral de demetilación que se sabe que es mucho más lenta que la de formación del complejo.³⁹⁻⁴⁴

REACCION DE 3,5-DINITRO-2-METOXIPIRIDINA
CON CICLOHEXILAMINA (CHA) EN DMSO.

A.-Estudio por espectroscopia UV-visible.

En el estudio de la reacción del epígrafe, se observó que el agregado del nucleófilo a la solución del sustrato ([3,5-dinitro-2-metoxipiridina] : $9,35 \cdot 10^{-5}$ M) produce una inmediata coloración anaranjado-rojizo que cambia al amarillo luego de 10 minutos a 35 °C. Estos resultados sugieren la formación de un compuesto intermediario que luego evoluciona al producto de sustitución (amarillo). Para estudiar que tipo de intermediario se forma se realizaron los espectros UV-visible que se indican en las Tablas 6 y 7. Dado que pueden existir dos reacciones paralelas, SN2 y SNA, deben estudiarse ambas, como puede observarse en la Tabla 6 al aumentar la concentración de amina aumenta la absorbancia a las longitudes de onda máximas de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina (más aún cuando la concentración de CHA es 0,217 M) y aparece una meseta (poco pronunciada) a aproximadamente 480 nm, En la Tabla 7 pueden observarse los datos correspondientes al sustrato y al producto de sustitución así como también los valores obtenidos al realizar dos mezclas de reacción con dos concentraciones diferentes de la amina, manteniendo la misma concentración de sustrato que el espectro inicial. Estos dos últimos espectros se obtuvieron inmediatamente después de haber realizado la mezcla de los dos reactivos (t=0). Nuevamente al agregar la amina la solución adquiere un color rojizo observándose una banda con $\lambda_{\text{máx}} = 530$ nm para las dos concentraciones de CHA. A medida que transcurre el tiempo el color de la solución se torna anaranjado y a aproximadamente 10 minutos es amarillo, obteniéndose un espectro UV-visible con dos bandas $\lambda = 343$ nm y $\lambda = 400$ nm (hombro) similares a las del producto de sustitución. En base al ϵ

Tabla 6.- Espectros UV-visible de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina (2-OHPy) a diferentes concentraciones de ciclohexilamina en DMSO anhidro.^a

[CHA] M	Relación		Banda A	Banda B	Banda C	Otras λ
	[2-OHPy]:[CHA]					
0,000	-		$\lambda=302\text{nm}$ $\epsilon=24824$	$\lambda=360\text{nm}$ $\epsilon=13330$	$\lambda=390\text{nm}$ $\epsilon=12020$	470-500 nm no absorbe
0,069	1 : 1797		- (se va de escala a 298 nm)	$\lambda=358\text{nm}$ $\epsilon_b=15160$	$\lambda=393\text{nm}$ $\epsilon_b=14500$	479 nm $A=0,010$ $\epsilon_a=260$
0,111	1 : 2901		- (se va de escala a 290 nm)	$\lambda=359\text{nm}$ $\epsilon_b=14630$	$\lambda=393\text{nm}$ $\epsilon_b=14370$	480 nm $A=0,015$ $\epsilon_a=390$
0,217	1 : 5675		- (se va de escala a 266 nm)	$\lambda=359\text{nm}$ $\epsilon_b=18030$	$\lambda=393\text{nm}$ $\epsilon_b=17380$	473 nm $A=0,090$ $\epsilon_a=2350$

a: [2-OHPy] = $3,83 \cdot 10^{-5}$ M.

b: ϵ calculados considerando la concentración de 2-OHPy.

Tabla 7.- Espectros UV-visible de 2-ciclohexilamino-3,5-dinitro-piridina (2-CHAPy) y 3,5-dinitro-2-metoxipiridina (2-OMePy) y mezclas de reacción de esta última y CHA en DMSO anhidro.

Compuesto	R:[Sustrato]:[Amina]	[CHA] M	$\lambda=300$ nm	$\lambda=344$ nm	$\lambda=400$ nm	$\lambda=500$ nm
2-CHAPy ^a	-	-	-	$\epsilon=18620$	$\epsilon=7980$ (hombro)	-
2-OMePy ^b	-	-	$\epsilon=31610$	-	-	-
2-OMePy ^c + CHA	0,051 M 1 : 1401	-	-	$A=0,52$ $\epsilon_d=14290$	$A=0,22$ $\epsilon_d=6050$	$A=0,20$ $\epsilon_d=5500$ ($\lambda_M=503nm$)
2-OMePy ^c + CHA	0,221 M 1 : 6071	-	-	$A=0,45$ $\epsilon_d=12370$	$A=0,21$ $\epsilon_d=5770$	$A=0,425$ $\epsilon_d=11680$ ($\lambda_M=500nm$)

^a: [2-CHAPy] = $4,14 \cdot 10^{-4}$ M. ^b: [2-OMePy] = $3,64 \cdot 10^{-5}$ M. ^c: Espectros tomados inmediatamente después de realizar la mezcla de reacción, mientras se mantiene el color rojizo se observa el máximo a $\lambda=500$ nm, luego de 5' la solución adquiere color amarillo y el espectro presenta los máximos a $\lambda=344$ nm y $\lambda=400$ nm. Medidas realizadas en el espectrofotómetro Beckman DK-2A. ^d: respecto de la concentración de 2-OMePy.

de dicho producto y a la absorbancia de las mezclas de reacción a 343 nm obtenemos una concentración de 2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina en las mezclas de reacción de $2,79 \cdot 10^{-5}$ M (76,71% respecto del sustrato inicial) a 0,051 M de CHA y $2,42 \cdot 10^{-5}$ M (66,39%) a 0,221 M de amina. Parece formarse mayor cantidad de producto de sustitución a menor concentración de nucleófilo, el resto del sustrato sufre una reacción de demetilación como ya se mencionara en el Capítulo anterior. Se realizaron nuevamente los espectros de dichas mezclas luego de 4 días de reacción y se obtuvieron los mismos resultados que los mencionados anteriormente.

Esta reacción al igual que con metóxido de sodio³⁹ es muy rápida como para realizar medidas cinéticas por métodos convencionales. De todas formas se realizó una mezcla de reacción ([3,5-dinitro-2-metoxipiridina] : $3,64 \cdot 10^{-5}$ M, [CHA] : 0,0270 M, relación [sustrato] : [amina] : 1:742) y se midió la absorbancia inmediatamente después del mezclado directo en la celda del espectrofotómetro a 500 nm. Se observó una variación de absorbancia en 5 minutos de 0,215 unidades (t=0 A=0,255 y t= 5 minutos A=0,040) estimándose la velocidad como $\Delta A/\Delta t$ y se obtuvo un valor de $7,17 \cdot 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$. A los 5 minutos el color rojizo desapareció y la absorbancia a 343 nm era 0,510 lo que da una concentración de $2,73 \cdot 10^{-5}$ M del producto de sustitución (75,21%), este valor se mantuvo durante una semana.

Para determinar el coeficiente de extinción molar (ϵ) y la constante de equilibrio (K) de estos complejos se utiliza el método de Benesi y Hildebrand.⁴⁵⁻⁴⁷ Este consiste en la medición de la absorbancia a una longitud de onda donde sólo absorbe el complejo formado en función de la concentración de nucleófilo, con estos datos se construye el gráfico de $1/A$ versus $1/[\text{amina}]$ y se obtiene el ϵ de la orde-

nada al origen y la constante de equilibrio de la pendiente (ecuación 3).

$$\frac{1}{A} = \frac{1}{K} \frac{1}{[\text{SUSTRATO}]} + \frac{1}{[\text{NUCLEOFILO}]} + \frac{1}{[\text{SUSTRATO}]} \quad (3)$$

En la Tabla 8 se indican los datos obtenidos con CHA a λ : 500 nm, inmediatamente después de haber agregado la amina. Utilizando el método regresión lineal se obtiene un valor de ϵ de 23700 y una constante de equilibrio $K= 51,83 \text{ M}^{-1}$. La posición de la banda de absorción en el visible y el alto valor de ϵ son consistentes con una estructura del tipo de complejo de Meisenheimer. Existen evidencias⁴⁷ que indican que los aductos formados por ataque de iones alcóxico o aminas a posiciones del anillo aromático similarmente activadas tienen coeficientes de extinción aproximadamente iguales. En base al valor obtenido y a los datos que se indican en la Tabla 5 (Introducción) se observa que el valor de ϵ para la CHA es menor que el correspondiente al aducto formado con iones metóxido³⁹ (complejo 1,3) y se parece más a los obtenidos cuando se forma un complejo 1,1⁴¹ (para la 3,5-dinitro-4-metoxipiridina el ϵ es $1,81 \cdot 10^4$). A su vez la constante de equilibrio es mucho mayor que la obtenida para el complejo mencionado ($K=1,91 \pm 0,15 \text{ M}^{-1}$). Este último valor es mucho menor que el esperado para un ataque del nucleófilo a un carbono que tiene unido un grupo $-\text{OCH}_3$ (estas son del orden de 10^4 y 10^3 M^{-1} para los complejos XXV y XXI respectivamente). El valor de $K=51,83 \text{ M}^{-1}$ sugiere también que en este caso es más probable que se forme el complejo 1,1 termodinámicamente más estable (este valor es menor que los correspondientes a los aductos anteriores dado que los complejos formados con la 3,5-dinitro-2-metoxipiridina son menos estables que los obtenidos con TNA o con la 3,5-dinitro-4-metoxipiridina. En este último caso se pudo aislar el

el complejo con metóxido de sodio).⁴¹

No podemos descartar la formación del complejo 1,3 (cinéticamente más estable) que luego se convertiría en el 1,1 dado que la técnica más adecuada para este tipo de mediciones es la espectroscopía UV-visible de flujo a bajas temperaturas.⁴⁷ Cuando el nucleófilo es el ión metóxido no existen evidencias de reordenamiento al complejo termodinámicamente más estable, no pudiéndose relacionar este comportamiento, al menos de forma sencilla, con la SNHA. En el caso de la reacción con CHA se obtiene finalmente el producto de sustitución lo que se puede explicar fácilmente a través de un intermediario 1,1.

Tabla 8.- Datos obtenidos por el método de Benesi y Hildebrand⁴⁵⁻⁴⁷ para la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con ciclohexilamina en DMSO anhidro.

CHA (M)	A (500 nm)
0,045	0,630
0,088	0,740
0,152	0,798

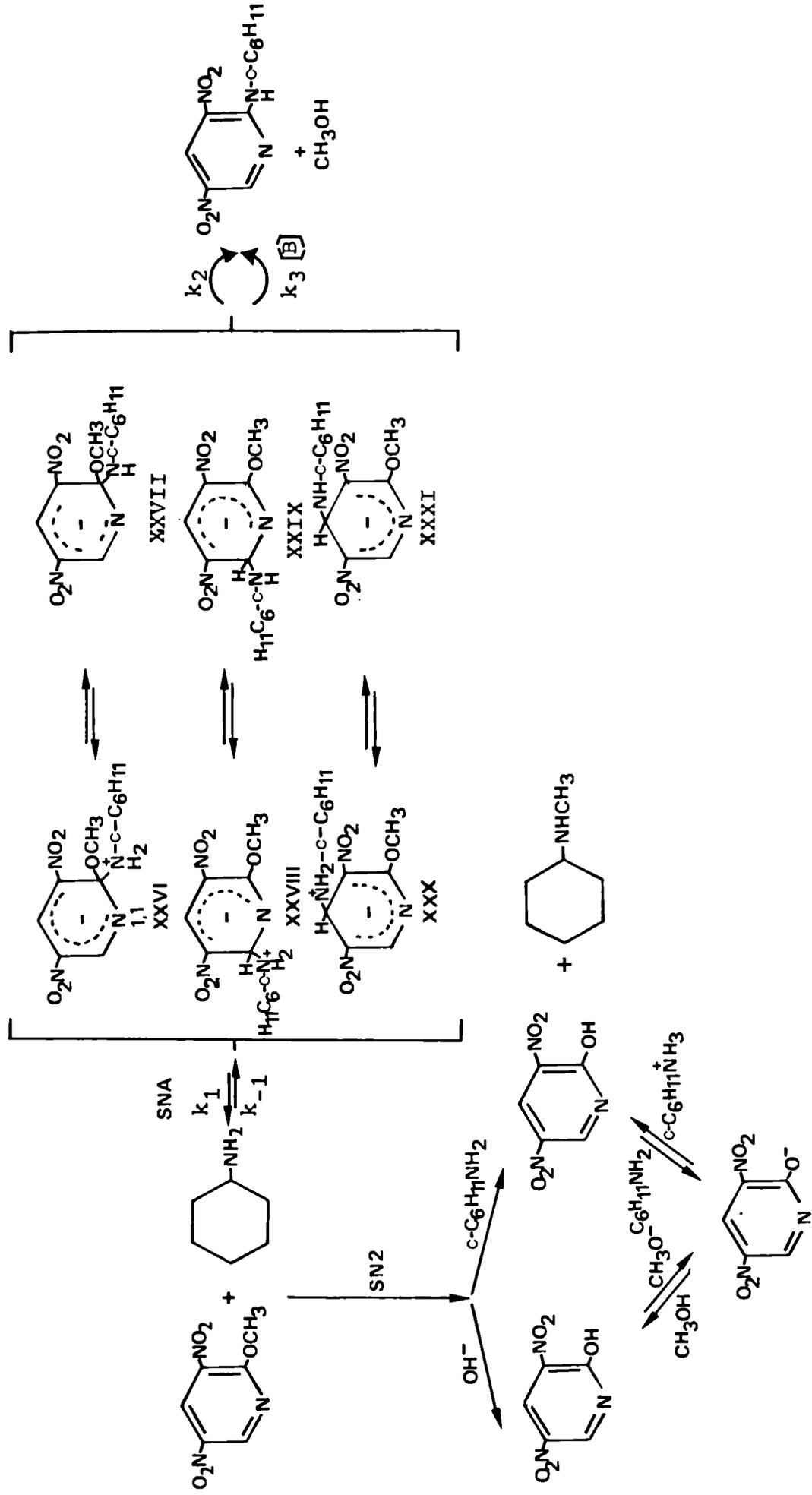
$$[3,5\text{-dinitro-2-metoxipiridina}] = 3,80 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

$$r \text{ (coeficiente de correlación)} = 0,999914.$$

B.- Estudio por espectroscopía de ^1H -RMN.

Para comprobar los resultados anteriores se estudió la misma reacción en DMSO-d_6 por ^1H -RMN. En la Tabla 9 se indican los desplazamientos químicos (δ ppm, TMS) de los protones de reactivos y posibles productos de la reacción con CHA (Esquema IV). Los protones aromáticos de todos estos compuestos presentan un sistema AB; en el caso de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina aumenta la resolución del mismo por agregados crecientes de la amina lo que posiblemente se deba al desplazamiento del equilibrio tautomérico hacia la forma hidroxilada. La Tabla 10 indica los resultados obtenidos a diferentes concentraciones de CHA en 2 experiencias distintas realizadas con sustratos sintetizados independientemente. Se pesó el sustrato en el tubo (probe) donde se realizaron los espectros, se disolvió en 0,5 ml de DMSO-d_6 y se agregaron cantidades variables de amina. A cada concentración se realizaron varios espectros a diferentes tiempos. Siempre al agregar la amina la solución adquiere color anaranjado-rojizo (Figuras 1,2,3 y 4).

La formación de un aducto 1,1 implicaría la aparición de 2 señales en la zona de protones aromáticos mientras que con un complejo 1,3 o 1,5 se obtendría una señal desplazada a campos mayores ($\delta \sim 5,9$ ppm) correspondiente al hidrógeno unido al carbono sp^3 . Tanto en la experiencia 1 como en la 2 (Tabla 10, la zona aromática presenta siempre sistemas AB indicando la presencia de 2 protones aromáticos. El sistema correspondiente al sustrato disminuye en intensidad a medida que aumenta la concentración de amina, para desaparecer con un agregado de 20 μl donde se invierte la relación [sustrato] : [amina] encontrándose esta última en un ligero exceso (también desaparece el singulete a 4,2 ppm correspondiente a los protones del



Esquema IV

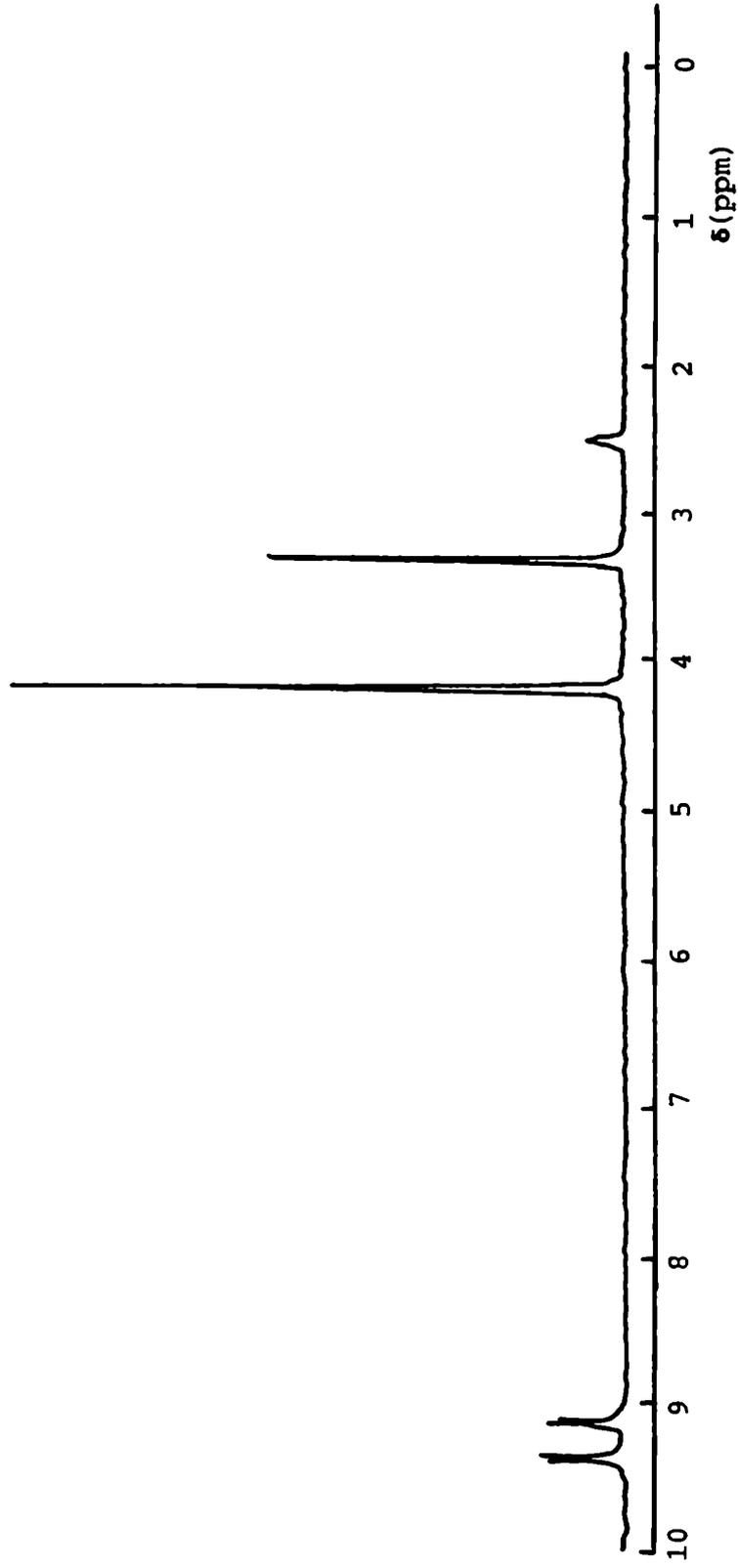


Figura 1. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina en DMSO-d_6 . (100 MHz)

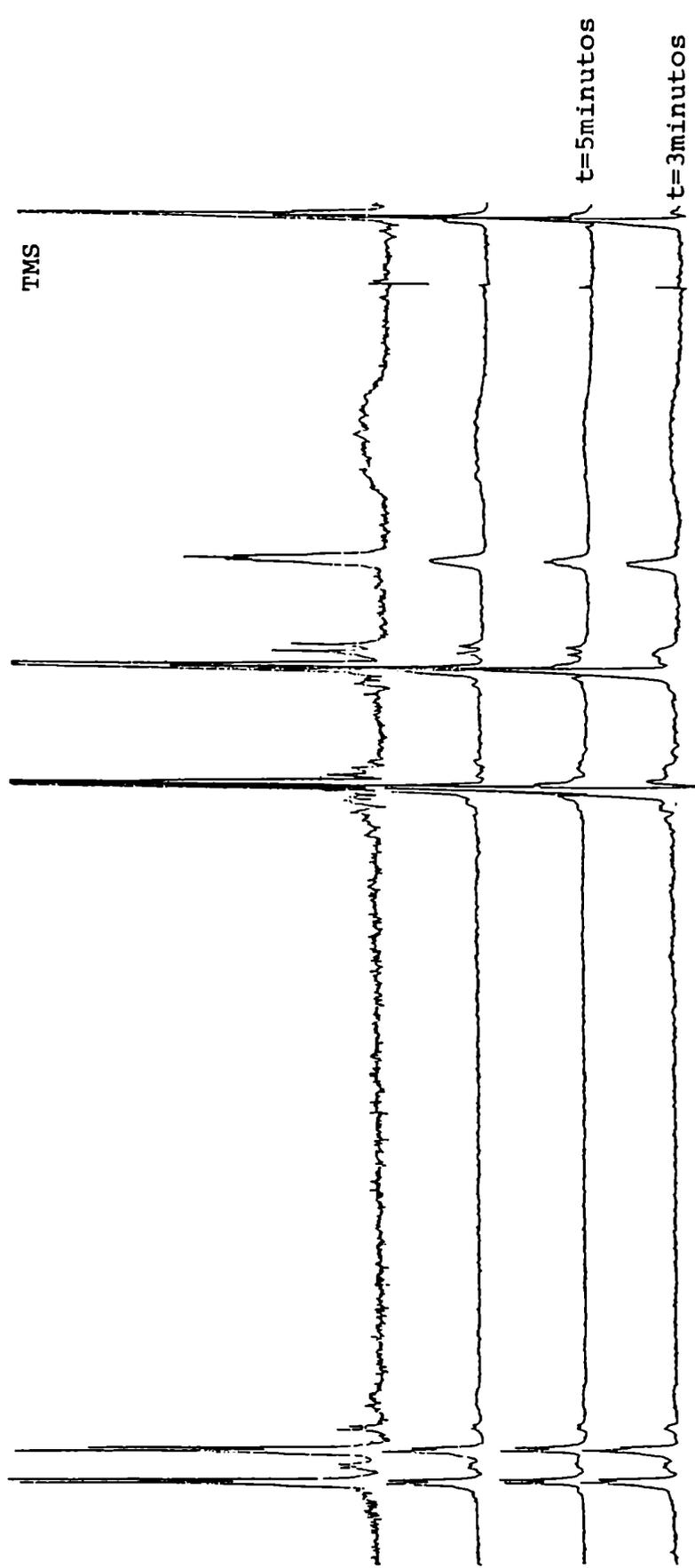


Figura 2. Espectros ¹H-RMN de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con agregado de 1 μ l de CHA en DMSO-d₆ a diferentes tiempos (Experiencia 2), los tiempos se toman a partir del agregado de amina.

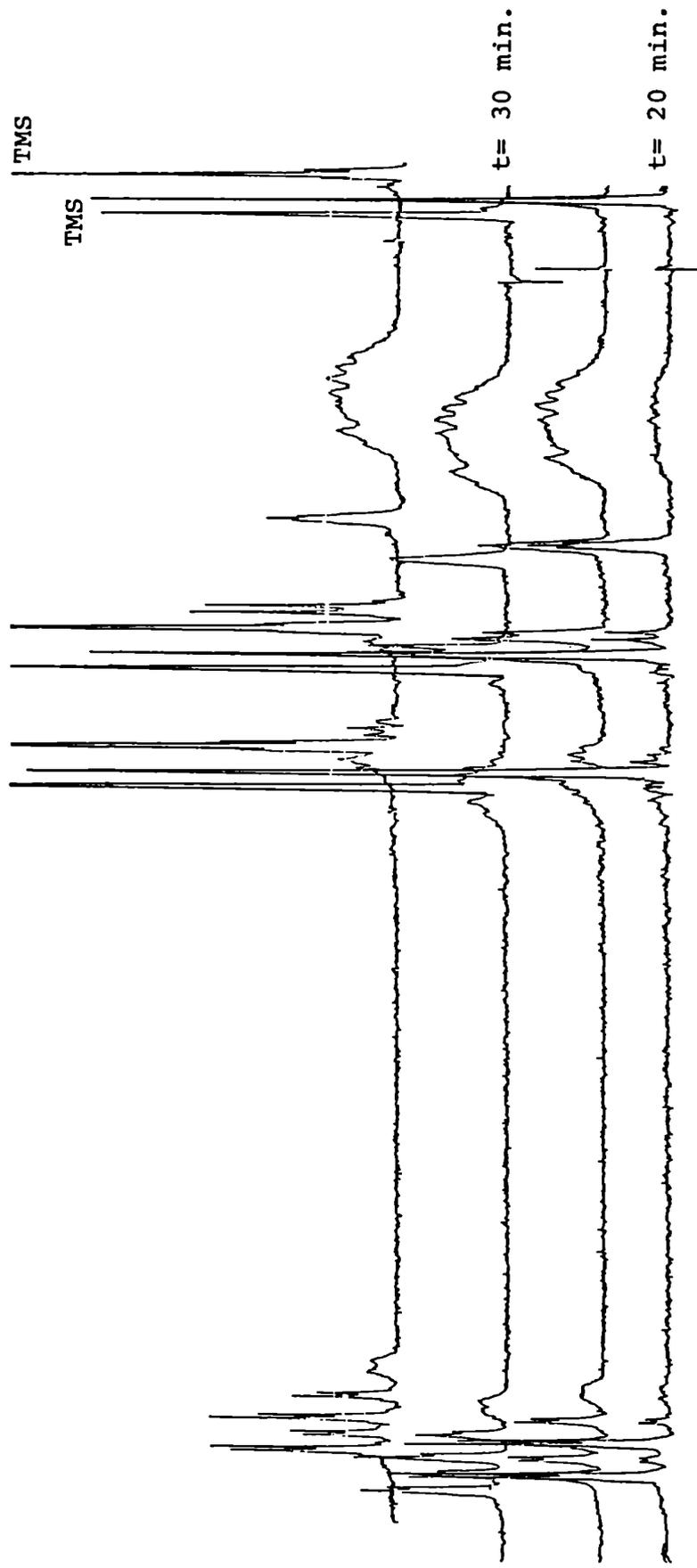


Figura 3. Espectros de $^1\text{H-RMN}$ de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con agregado de $5 \mu\text{l}$ de CHA en DMSO-d_6 adiferentes tiempos (Experiencia 2).

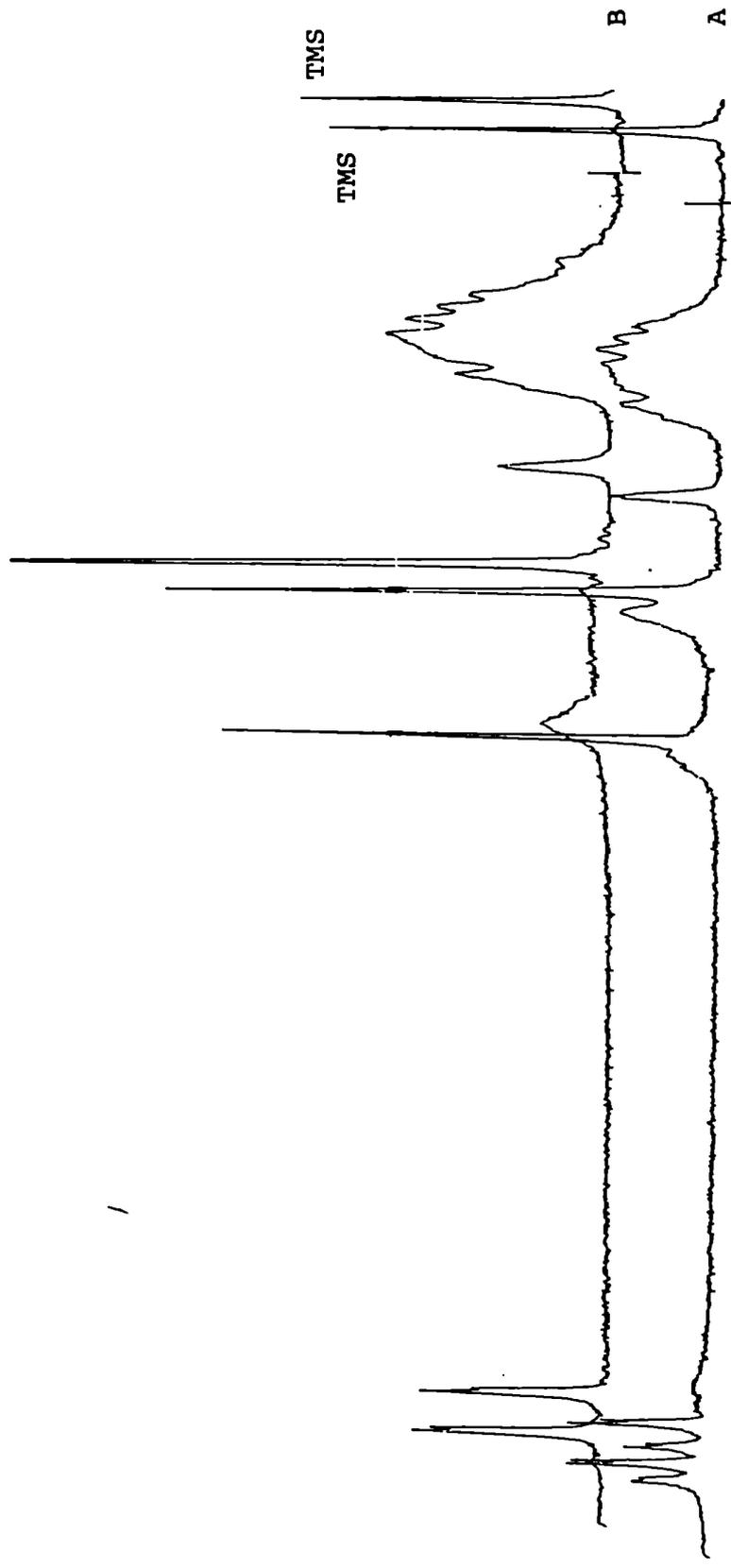


Figura 4. Espectros de ^1H -RMN de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con agregado de A) 10 μl de CHA y B) 20 μl de CHA , en DMSO-d_6 . (Experiencia 2) .

Tabla 9.- Desplazamientos químicos de los protones de reactivos y posibles productos de la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina y ciclohexilamina en DMSO-d₆ (ppm/TMS).

Compuesto	H aromáticos						Observaciones
	H ₄	H ₆	-OCH ₃	-NH-	-CH-	-CH ₂ -	
3,5-dinitro-2-metoxipiridina	9,12 (dd)	9,36 (dd)	4,19 (s)	-	-	-	Sistema AB J=3 Hz
3,5-dinitro-2-hidroxipiridina	9,12 (dd)	9,36 (dd)	4,24 (s)	-	-	-	Sistema AB J=3Hz Referencia 39
3,5-dinitro-2-hidroxipiridina	8,98 (dd)	9,06 (dd)	-	3,44 (OH, s ancho)	-	-	Sistema AB J=3 Hz
3,5-dinitro-2-hidroxipiridina + 5 μl CHA	8,53 (dd)	8,89 (dd)	-	0,8-1,9 (m)	3,5 (s ancho)	0,8-1,9 (m)	R: 1:8:09 Sistema AB J=3,3 Hz
sal de sodio de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina	8,81 (dd)	9,02 (dd)	-	-	-	-	Sistema AB J=3 Hz Referencia 39
2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina	8,95 (dd)	9,25 (dd)	-	8,7 (s ancho)	4,3 (s ancho)	1,0-2,1 (m)	Sistema AB J= 2 Hz
CHA	-	-	-	1,13*	2,48 (s ancho)	0,7-1,8 (m)	* Det. por inter- cambio con D ₂ O CCl ₄ Referencia 48
N-metilCHA	-	-	2,2(CH ₃)	1,51	2,64 (m)	0,8-2,0 (m)	CCl ₄ Referencia 48
DMSO-d ₆	-	-	2,24	0,8-1,9	0,8-1,8 (m)	0,8-1,8 (m)	CL ₃ CD
Metanol	-	-	2,39	0,8-1,9	0,8-1,9	0,8-1,9	DMSO-d ₆
Metanol + CHA	-	-	-	0,8-2,1	0,8-2,1	0,8-2,1	CCl ₃ Referencia 48
Estructura XIII	8,59 (dd)	5,99 (dd)	3,16 (d,CH ₃)	-	CD ₃ COCHD ₂ 2,5 (m)	-	H ₂ O= 3,25 ppm (s)
	-	-	3,20 (s)	4,0 (s)	-	-	
	-	-	3,77 (s,sp ²)	-	-	-	Referencia 39
	-	-	3,26 (s,sp ³)	-	-	-	J = 1 Hz

Tabla 10.- Mezclas de reacción de 2-OMePy con CHA en DMSO-d₆.

Muestra	-CH ₂ - (CHA)	-CH- (CHA)	CD ₃ SOCHD ₂ (DMSO)	Pico 1	H ₂ O (DMSO)	-OCH ₃ (Sustrato)	Pico 2	δA (ppm)	H aromáticos δB (ppm)	J (Hz)
Experiencia 1:										
+ 1 μl CHA R: 15:1	-	-	2,48	-	3,24	4,2(s)	-	9,33	9,09	3
+ 5 μl CHA R: 3,04:1	1-2	2,46	2,46	3,30(d)	3,30	4,2(s)	-	9,35 9,26	9,11 9,04	2 2,5
+ 10 μl CHA R: 1,52:1	1-2	2,46 (ancho)	2,46	3,30 (s ancho)	3,30	4,2(s)	-	9,35 9,26	9,11 9,04	2 ^a 2,5
+ 20 μl CHA R: 1:1,32	0,8-2	2,48	2,48	3,17(s)	3,30		3,52 (s ancho) 4,24 (s ancho)	9,16	8,88	3
Experiencia 2:										
+ 1 μl CHA R: 18,2:1	-	-	2,52	3,14-3,20(d)	3,32	4,2(s)	-	9,36 9,21	9,12 8,93	2 2,5
+ 5 μl CHA R: 3,6:1	1-2,1	2,50	2,50	3,16-3,18(t) 3,22	3,30	4,2(s)	-	9,36 9,21	9,12 8,93	2 2,5
+ 10 μl CHA R: 1,8:1	1-2,1	2,51	2,51	3,18(s)	3,32	4,2(s)	-	9,36 9,21	9,12 8,93	2 2,5
+ 20 μl CHA R: 1:1,10	1-2,1	2,50	2,50	3,18(s)	3,32		4,3(s ancho)	9,26	8,98	2,5

R: Relación sustrato:amina. ^a: Menor resolución que el espectro anterior. ^b: Disminuye el 1er. sistema AB que corresponde al sustrato y aumenta el 2do. sistema. ^c: En estos casos no aparece la señal correspondiente al H del grupo -NH- del producto de sustitución (δ=8,8 ppm, s ancho).

grupo $-OCH_3$ del sustrato). Se observa también una menor resolución del sistema AB, este efecto de solvente probablemente se deba a una aceleración de la dinámica del proceso en el equilibrio (Figuras 1, 2, 3 y 4).³⁹

El segundo sistema AB observado aumenta al aumentar la concentración de amina y es similar al correspondiente al producto de sustitución. Mientras el nucleófilo se encuentra en defecto se observa la señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino de dicho compuesto ($\delta = 8.8$ ppm) confirmando la formación del mismo en DMSO. Al invertirse la relación [sustrato]: [amina] (1:1,10) dicha señal desaparece (al realizar el offset hasta 13 ppm no se observó ninguna nueva señal), esto probablemente se deba a que el complejo se encuentra en mayor concentración respecto del producto de sustitución.

En ambas experiencias se observa lo siguiente (Tabla 10):

- A) Debajo del singulete correspondiente a los hidrógenos del grupo $-OCH_3$ del sustrato (4.2 ppm) se observa la aparición de una señal ancha a medida que se aumenta la concentración de CHA. Cuando desaparece la primera señal se obtiene un singulete ancho a aproximadamente 4.3 ppm que coincide con el pico correspondiente al grupo $-CH-$ del resto ciclohexil-amino del producto de sustitución (pico 2, Tabla 10).
- B) Aparece una nueva señal a menor delta pero cercano al del pico del agua presente en el DMSO- d_6 que se parte en un triplete cuando se agregan 5 μ l de amina y colapsa en un singulete para agregados mayores. El valor de $\delta = 3.17$ ppm indica como posibles asignaciones: i) un grupo $-OCH_3$ unido a un carbono sp^3 (Tabla 3), ii) al agua presente en el DMSO- d_6 , pero esta señal está separada del triplete anterior y no debería mostrar multiplicidad (Figura 2) y iii) al metanol formado en estas reacciones pero éste estaría en menor proporción. Por lo anterior lo

más probable es que dicha señal corresponda a un grupo $-OCH_3$ unido a un carbono sp^3 que se parte por el grupo $-\overset{+}{N}H_2$ del complejo XXVI. Al estar en exceso la amina este complejo se transforma en el XXVII; la señal correspondiente al grupo metoxilo del mismo se encuentra a 3.17 ppm y es un singulete (la señal correspondiente al grupo NH alifático del mismo se observa en la experiencia 1, $\delta = 3.52$ ppm, en la que la relación relación [sustrato]:[amina] es mayor 1:1,32).

Los resultados anteriores parecerían indicar que lo más probable es que se forme un aducto 1,1; no siendo muy importante la reacción de demetilación dado que no se observan las señales correspondientes a los posibles productos de la misma (esta no puede descartarse pero la concentración de los mismos debe ser menor que la de los correspondientes productos de SNA) (Tabla 9). Esto está de acuerdo con los resultados obtenidos por espectroscopía UV-visible (sección A). Además en recientes trabajos^{19,20,33,47} se ha encontrado que distintos sustratos bencénicos con grupos nitro en posiciones *orto* respecto del grupo saliente forman aductos 1,1 con aminas primarias en solventes polares. En estos casos, la formación de un complejo en posición 3 no disminuye las interacciones estéricas desfavorables mientras que si se produce el ataque en posición 1 el grupo alcoxi rota y el grupo *o*-nitro puede aproximarse a la coplanaridad con el anillo aromático¹³ ejerciendo de esta forma su máximo poder atractor de electrones, aumentando de esta forma la estabilidad del aducto.^{19,20,33,47} Estos efectos estéricos predominan sobre los efectos polares de los sustituyentes⁴⁹ especialmente en el caso de aminas primarias. En el caso de los aductos formados con 2,6-dinitro-1-metoxi-4-trifluorometilbenceno con diferentes aminas⁴⁷ el orden de estabilidad de los complejos 1,1 es $n\text{-butilamina} > \text{pirrolidina} > \text{piperidina}$, mientras que para los 1,3 se cumple el orden inverso.

En nuestro caso el impedimento estérico es menor debido a la presencia de un grupo *aza* en *orto* en lugar de un grupo nitro más voluminoso. De todas formas por el estudio por Rayos X (Capítulo I) de dicho sustrato observamos que el grupo *o*-nitro está ligeramente rotado mientras que el que se encuentra en posición 5 está prácticamente coplanar con el anillo. Por lo tanto la formación de un aducto 1,1 disminuiría las interacciones entre sustituyentes. Sin embargo el ataque nucleofílico a las posiciones no sustituidas del anillo es generalmente un proceso más rápido que el ataque a una posición que ya tiene un sustituyente⁵⁰ (siendo el complejo 1,3 el observado en el caso de metóxido de sodio). Debido a la técnica utilizada es probable que no podamos observar las señales correspondientes al complejo cinéticamente más favorecido (XXX y XXXI).

Condiciones generales en las que se realizaron los espectros de ^1H -RMN.

Ancho espectral (Hz) : 1500
 tiempo de adquisición: 2.666
 (segundos)
 separación entre pulsos (segundos) : 6.000
 ancho del pulso
 (μ segundos) : 35
 transientes : 4
 intensidad absoluta : 1
 escala vertical : 350

Experiencia 1 :

Sustrato : $1,33 \cdot 10^{-4}$ moles (26,4 mg)
 1 μl de CHA : $8,76 \cdot 10^{-6}$ moles
 5 μl : $43,80 \cdot 10^{-6}$ moles
 10 μl : $8,76 \cdot 10^{-5}$ moles
 20 μl : $17,52 \cdot 10^{-5}$ moles

Experiencia 2 :

Sustrato : $1,58 \cdot 10^{-4}$ moles (0,32M)
 1 μl de CHA : $8,76 \cdot 10^{-6}$ moles (0,018M)
 5 μl : $43,80 \cdot 10^{-6}$ moles (0,087M)
 10 μl : $8,76 \cdot 10^{-5}$ moles (0,175M)
 20 μl : $17,52 \cdot 10^{-5}$ moles (0,333M)

REFERENCIAS

1. C.J. Jackson y F.H. Gazzolo, J. Am. Chem. Soc., 23, 376 (1900).
2. J. Meisenheimer, Justus Liebigs Ann. Chem., 323, 205 (1902).
3. J.F. Bunnett y R.E. Zahler, Chem. Rev., 49, 275 (1951).
4. R. Foster y C.A. Fyfe, Rev. Pure Appl. Chem., 16, 61 (1966).
5. E. Buncl, A.R. Norris y K.E. Russell, Q. Rev., Chem. Soc., 22, 123 (1968).
6. M.R. Crampton, Adv. Phys. Org. Chem., 7, 211 (1969).
7. M.J. Strauss, Chem. Rev., 70, 667 (1970).
8. F. Terrier, Chem. Rev., 82, 77 (1982).
9. C.F. Bernasconi, Chimia, 34, 1 (1980).
10. M.R. Crampton y V. Gold, J. Chem. Soc., 4293 (1964).
11. G.A. Olah y H. Mayr, J. Org. Chem., 41, 3448 (1976).
12. J.A. Chudek, R.A. Ellingham y R. Foster, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1477 (1985).
13. 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).
14. 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).
c) H. Hosoya y S. Nagakura, Theor. Chim. Acta, 12, 117 (1968).
d) H. Wennerström y O. Wennerström, Acta Chem. Scand., 26, 2883 (1972).
15. N.S. Nudelman y P. Mac Cormack, Tetrahedron, 40, 4227 (1984).
16. R. Gaboriaud y R. Schaal. Bull. Soc. Chim. Fr., 2683 (1969).

17. M.R. Crampton, M.A. Ghariani y H.A. Khan, J. Chem. Soc. D, 834 (1971).
18. a) K.L. Servis, J. Am. Chem. Soc., 87, 5495 (1965).
b) Ibid, 89, 1508 (1967).
19. M.R. Crampton y P.J. Routledge, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 939 (1984).
20. A. Cooney y M.R. Crampton, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1793(1984).
21. J.A. Orvik y J.F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., 92, 2417 (1970).
22. a) S. Sekiguchi, K. Shinoyaki, T. Hirose, K. Matsui y K. Sekine, Bull. Chem. Soc. Jpn., 49, 2264 (1974).
b) S. Sekiguchi, T. Itagaki, T. Hirose, K. Matsui y K. Sekine, Tetrahedron, 29, 3527 (1973).
23. 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, 1469 (1977).
24. C.A. Fyfe, S.W.H. Damji y A. Koll, J. Am. Chem. Soc., 101, 951(1979).
25. C.A. Fyfe, S.W.H. Damji y A. Koll, J. Am. Chem. Soc., 101, 956(1979).
26. a) J.F. Bunnett, S. Sekiguchi y L.A. Smith, J. Am. Chem. Soc., 103 4865 (1981).
b) L.B. Clapp, H. Lacey, G.G. Beekwith, R.M. Srivastara y N. Muhammed, J. Org. Chem., 33, 4262 (1968).
27. a) M.R. Crampton y V. Gold, Chem. Commun., 549 (1965).
b) M.R. Crampton y V. Gold, J. Chem. Soc. B, 23 (1967).
28. M.R. Crampton y B. Gibson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 533 (1981).
29. M.R. Crampton y C. Greenhalgh, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1175 (1983).
30. C.F. Bernasconi, M.C. Muller y P. Schmid, J. Org. Chem., 44, 3189 (1979).

31. D.N. Brooke y M.R. Crampton, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 231 (1982).
32. M.R. Crampton, P.T. Routledge y P. Golding, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 329 (1984).
33. Ibid, 1421 (1984).
34. M.R. Crampton y P.T. Routledge, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 573 (1984).
35. Y. Hasegawa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 56, 1314 (1983).
36. S. Sekiguchi et al. , J. Org. Chem., 50, 5105 (1985).
37. M.R. Crampton y C. Greenhalgh, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 873 (1986).
38. C.A. Fyfe, Tetrahedron Lett., 6, 659 (1968).
39. C. Abbolito, C. Iavarone, G. Iluminati, F. Stegel y A. Vazzoler, J. Am. Chem. Soc., 91, 6746 (1969).
40. G. Iluminati y F. Stegel, Tetrahedron Lett., 6, 4169 (1968).
41. P. Bemporad, G. Iluminati y F. Stegel, J. Am. Chem. Soc., 91, 6742 (1969).
42. M.E.C. Biffin, J. Miller, A.G. Moritz y D.B. Paul, Aust. J. Chem., 23, 963 (1970).
43. Ibid, 23, 957 (1970).
44. A.P. Chatrousse, F. Terrier y R. Schaal, J. Chem. Research (M), 2410 (1977).
45. H.A. Benesi y J.H. Hildebrand, J. Am. Chem. Soc., 71, 2703 (1949).
46. V. Gold y C.H. Rochester, J. Chem. Soc., 1692 (1964).
47. Y. Hasegawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1179 (1985).
48. "The Sadtler Standard Spectra"
49. M. R. Crampton y C. Greenhalgh, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 187 (1986).

50. M. R. Crampton y B. Gibson , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 , 648
(1979).

ASPECTOS GENERALES

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Buchi capilar y/o en un equipo Fisher-Johns de banco térmico y no están corregidos.

Los espectros de absorción en el UV y visible se realizaron en un espectrofotómetro Beckman DK 2 A. Los coeficientes de extinción molar, las verificaciones de la ley de Beer y las mediciones cinéticas se realizaron con un espectrofotómetro Gilford 260 provisto de deslizante automático de cubetas Gilford 2451-A y registrador Gilford 6051. Se utilizaron cubetas de cuarzo de 1.00 cm de paso.

Los espectros de resonancia magnética protónica (^1H -RMN) y de carbono-13 (^{13}C -RMN) se realizaron con un espectrómetro Varian XL 100 acoplado a un transformador de Fourier Varian Data VFT-100 y terminal teletipo Varian 620/L. Se utilizó como standard interno tetrametilsilano (TMS) expresando los resultados en partes por millón (ppm). La multiplicidad se indica con las siguientes abreviaturas : s: singulete, m: multiplete, sex: sexteto, q: quinteto, c: cuarteto, d: doblete.

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

Las cromatografías gas-líquido se llevaron a cabo en un equipo Hewlett-Packard modelo 5830 A, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y con registrador integrador Hewlett-Packard 18850 A y uno modelo 5840 A y registrador-integrador 5840 A con el mismo detector. Se utilizaron columnas de vidrio de 1/4 de pulgada de diámetro y 1,8 m de longitud.

Los baños termostáticos empleados en los estudios cinéticos, aseguraron una constancia en la temperatura de ± 0.1 °C, en tanto que la termostatización directa del espectrofotómetro Gilford mantiene la temperatura dentro de los 0.3 °C. En estos ca-

tos, la temperatura se midió mediante una termocupla que se acopló a un voltímetro digital (Multitester Digital-Kaise-Electric Works Ltd., SK-6110).

La determinación de la estructura molecular 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 placa de sílica-gel HF₂₅₄ (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 I₂.

Para la cromatografía en placa preparativa se empleó sílica-gel 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 sílica-gel grado 923, malla 200-300 (Davidson Chemical) como relleno.

Para todas las determinaciones cinéticas y demás operaciones en atmósfera de nitrógeno se utilizó el gas comercial purificado según la técnica descrita por Vogel,¹ empleando un tren compuesto por una solución alcalina de pirogalol y a continuación una columna conteniendo lentejas de hidróxido de potasio.

PURIFICACION DE SOLVENTES Y REACTIVOS

SOLVENTES

Metanol : El producto comercial de síntesis se trató según el procedimiento de Lund y Bjerrum,¹ recogiendo la fracción de punto de ebullición 64.5-65 °C (lit.² 64.6 °C).

Tolueno : El producto comercial se secó sobre sodio metálico, se calentó a reflujo y bidestiló a presión atmosférica sobre este elemento. Se recogió la fracción de punto de ebullición 110-111 °C (lit.³ 110.8 °C).

Dimetilsulfóxido : El producto comercial se destiló a presión reducida, separándose un 20% en volumen 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.⁴ 74.5-75.0 °C a 12 mmHg).

AMINAS

La mayor parte de las aminas utilizadas se secaron sobre sodio metálico, luego se calentaron a reflujo sobre este elemento y se bidestilaron sobre sodio a presión atmosférica, recogiendo las siguientes fracciones :

- 1) n-propilamina : punto de ebullición 47-48 °C (lit.³ 48.7 °C).
- 2) isopropilamina : punto de ebullición 31-32 °C (lit.³ 34 °C).
- 3) diisopropilamina : punto de ebullición 83-84 °C (lit.³ 83-84 °C).
- 4) di-n-propilamina : punto de ebullición 109-110 °C (lit.³ 110.7°C).
- 5) dietilamina : punto de ebullición 55.5-57 °C (lit.³ 55.5 °C).
- 6) anilina : punto de ebullición 181-182 °C (lit.³ 184.4 °C).
- 7) N-metilanilina : punto de ebullición 194-195 °C (lit.³ 195.7 °C).
- 8) N,N-dimetilanilina : punto de ebullición 191-192 °C (lit.³ 192.5°C).

Con las siguientes aminas se realizaron purificaciones especiales :

9) Piridina : se secó sobre hidróxido de potasio y se bidestiló sobre el mismo, recogiendo la fracción de punto de ebullición 113-114 °C (lit.³ 115.5 °C).

10) Piperidina : se secó sobre hidróxido de potasio y se bidestiló sobre sodio metálico y se recogió la fracción de punto de ebullición

105-106 °C (lit.³ 105.3 °C).

11) Ciclohexilamina : se secó sobre hidróxido de potasio, luego se reflujo y bidestiló sobre cinta de sodio en atmósfera de nitrógeno para evitar su carbonatación. Se recogió la fracción de punto de ebullición 134-135 °C (lit.³ 134.5 °C).

12) n-butilamina : se siguió el mismo procedimiento que con ciclohexilamina recogiendo la fracción de punto de ebullición 77-78 °C (lit.³ 77.8 °C).

13) p-nitroanilina : se recristalizó de etanol y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo, punto de fusión 147-149 °C (lit.³ 147.5°C).

SUSTRATOS

Se siguieron los siguientes procedimientos :

1) 2,4,6-trinitroclorobenceno : se recristalizó 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 recristalizado es 80-81 °C (lit.³ 83 °C).

2) p-nitrofluorobenceno : se destiló a presión reducida recogiendo la fracción de punto de ebullición 89-91 °C a 5 mmHg (lit.³ 205.3 °C a presión atmosférica).

3) o-nitrofluorobenceno : también se destiló a presión reducida y se recogió la fracción de punto de ebullición 89-91 °C a 8 mmHg (lit.³ 214.8 °C a presión atmosférica).

Los siguientes sustratos se recristalizaron de metanol anhidro y secaron luego sobre pentóxido de fósforo hasta punto de fusión constante.

4) 2,6-dinitroclorobenceno : punto de fusión 86-87 °C (lit.³ 87 °C).

5) 2-cloro-3,5-dinitropiridina : punto de fusión 63-65 °C (lit.² 64-66 °C).

6) 2-cloro-5-nitropiridina : punto de fusión 104-106 °C (lit.² 105-107 °C).

7) 2-cloro-3-nitropiridina : punto de fusión 103-104 °C (lit.² 101-104 °C). Esta última se separó cuidadosamente de la 2-cloro-5-nitropiridina con la que estaba impurificada, debido a la similitud de ambos compuestos.

PREPARACION DE SUSTRATOS Y PRODUCTOS PIRIDINICOS

1. 2-metoxi-5-nitropiridina

En primer lugar se sintetizó la sal de amonio cuaternario de la siguiente forma : se disolvieron 6,5 g (68.42 mmol) de clorhidrato de trimetilamina en 15 ml de agua; luego se trató esta solución con lentejas de hidróxido de sodio hasta pH francamente alcalino. Se extrajo con porciones de 15 ml de tolueno y se secó la solución toluénica con sulfato de magnesio. Se filtró dicha solución y se agregó sobre 0,517 g (3.26 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina. Luego de enfriar y después de 2 horas de reacción aparecen pequeños cristales blancos correspondientes al cloruro de 5-nitro-2-piridiltrimetilamonio que se filtraron con placa filtrante; punto de fusión 164-165 °C (lit.⁵ 165.5 °C). 0,500 g (2,30 mmol) de la sal de amonio cuaternario se disolvieron en 15 ml de metanol anhidro y se trataron con 17 ml de una solución de metóxido de sodio 1,36 N (23,12 mmol). Se dejó reaccionar toda la noche observándose un precipitado de cloruro de sodio. Se agregaron aproximadamente 15 ml de agua destilada y se llevó a pH aproximadamente 6, extrayéndose luego 2 veces con cloroformo. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un sólido blanco que se recrystalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 107-108 °C (lit.⁶ 106-108 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 155 ($M^+ + 1$, 9.1%); 154 (M^+ , 100.0%); 153 ($M^+ - 1$, 87.7%); 138 ($M^+ - O$, 3.9%); 137 ($M^+ - OH$, 1.0%); 125 ($M^+ - (CO + H)$, 34.4%); 124 ($M^+ - NO$, 66.2%); 108 ($M^+ - NO_2$, 42.5%); 107 ($M^+ - HNO_2$, 14.1%).

¹H-RMN δ (ppm)⁷ : 9.06 (1H d , H₆ piridínico); 8.32 (1H c , H₄ piridínico); 6.81 (1H d , H₃ piridínico); 4.03 (3H s , -OCH₃). (Cl₃CD).

2. 2-metoxi-3-nitropiridina

Se disolvieron 1,503 g (9,48 mmol) de 2-cloro-3-nitropiridina en 25 ml de metanol anhidro y se trataron con 15 ml de una solución de metóxido de sodio 0,98 M (14,63 mmol). Se calentó a reflujo durante 2 horas la mezcla de reacción y luego se dejó reaccionar

durante toda la noche. Se evaporó el solvente a presión reducida hasta la mitad de volumen y luego se agregó agua destilada obteniéndose un precipitado blanco (agujas). Se filtró y se lavó con agua helada y se recristalizó de eter etílico hasta punto de fusión constante 54-55 °C (lit.⁸ 56-58 °C). Las características espectroscópicas del producto son las siguientes :

EM m/e : 155(M⁺ + 1, 2.5%); 154(M⁺ , 32.8%); 124(M⁺ - NO o CH₂O, 84.6%); 108(M⁺ - NO₂, 1.7%); 106(M⁺ - (NO + OH + H), 5.9%); 78(C₅H₄N⁺, 100%).

¹H-RMN δ (ppm) : 8.43(1H dd , H₆ piridínico); 8.29(1H dd, H₄ piridínico); 7.06 (1H c , H₅ piridínico); 4.14(3H s , -OCH₃). (Cl₃CD, 100 MHz).

¹³C-RMN(25.20 MHz, Cl₃CD(TMS)) δ (ppm) : 156.4(C-2); 151.5(C-6); 133.9(C-3); 116.4 (C-5); 54.7(-OCH₃).

3. 3,5-dinitro-2-metoxipiridina.

0,512 g (2,57 mmol) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina disueltos en 10 ml de metanol anhidro se trataron con 10 ml de una solución de metóxido de sodio 0,39 M (3,94 mmol). Luego de calentar a reflujo 2 horas se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un sólido anaranjado que se tomó con agua destilada. De esta forma se obtuvo un sólido blanco que se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 89-91 °C (lit.⁹ 88-89 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 200(M⁺ + 1, 1.9%); 199(M⁺ , 19.6%); 183(M⁺ - O, 2.0%); 169(M⁺ - NO o CH₂O, 100.0%); 153(M⁺ - NO₂, 1.3%); 152(M⁺ - HNO₂, 1.5%); 139(M⁺ - 2 NO o (NO + CH₂O), 10.5%); 123(M⁺ - (NO + NO₂), 21.5%); 107(M⁺ - 2 NO₂, 3.8%).

¹H-RMN δ (ppm) : 9.31(1H d , H₆ piridínico); 9.07(1H d , H₄ piridínico); 4.29(3H s , -OCH₃). (Cl₃CD, 100 MHz).

¹³C-RMN(25.20 MHz, Cl₃CD(TMS)) δ(ppm): 159.2(C-2); 147.4(C-6); 138.1(C-5); 132.5(C-3); 130.5(C-4); 56.6(-OCH₃).

4. 2-ciclohexilamino-5-nitropiridina.

Se disolvieron 0,501 g (3,16 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina en 5 ml de metanol anhidro y se trataron con 4 ml (4,88 g, 49,24 mmol) de ciclohexilamina. Luego de 2 horas de calentar a reflujo la

mezcla de reacción; se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo que se recristalizó de metanol-agua hasta punto de fusión constante 128-129 °C (lit.⁷ 125-128 °C). Las características espectroscópicas del producto son :

EM m/e : 222(M⁺ + 1, 4.0%); 221(M⁺, 28.9%); 220(M⁺ - 1, 4.9%); 205(M⁺ - O, 3.1%);
204(M⁺ - OH, 1.6%); 178(M⁺ - (CH₃ + C₂H₄), 26.9%); 175(M⁺ - NO₂, 1.3%);
174(M⁺ - HNO₂, 1.9%); 164(M⁺ - C₄H₉, 99.0%); 139(C₅H₅N₃O₂, 100.0%)

¹H-RMN δ(ppm)⁷ : 8.97(1H d, H₆ piridínico); 8.12(1H c, H₄ piridínico); 6.34(1H d, H₃ piridínico); 5.58(1H s ancho, -NH-); 3.70(1H s ancho, -NH-CH-); 1.60(10H m, H de metilenos del resto de ciclohexilamina). (Cl₃CD).

5. 2-ciclohexilamino-3-nitropiridina.

0,504 g (3,18 mmol) de 2-cloro-3-nitropiridina disueltos en 5 ml de metanol anhidro se trataron con 4 ml (3,28 g, 33.03 mmol) de ciclohexilamina. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas y se dejó reaccionar toda la noche. Luego se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo que es una mezcla de clorhidrato de la amina y el producto de sustitución. Se tomó dicho precipitado en tolueno y luego se filtró el clorhidrato de la amina, dicho procedimiento se repitió varias veces. El filtrado se percoló a través de una columna de sílica gel, utilizando como solvente de elución tolueno : hexano 9:1, para separar completamente el clorhidrato. Se evaporó el solvente a presión reducida de las distintas fracciones y se obtuvo un aceite anaranjado. Se dejó durante toda la noche a -20 °C y aparecen cristales amarillos de punto de fusión 20-22 °C (Fisher-Johns), a temperatura ambiente es un aceite (lit.¹⁰ aceite). Las características espectroscópicas del producto son las siguientes :

EM m/e : 222(M⁺ + 1, 4.7%); 221(M⁺, 36.0%); 220(M⁺ - 1, 1.8%); 204(M⁺ - OH, 100.0%); 178(M⁺ - (CH₃ + C₂H₄), 26.8%); 175(M⁺ - NO₂, 7.6%); 174(M⁺ - HNO₂, 40.1%); 139(C₅H₅N₃O₂, 77.3%).

¹H-RMN δ(ppm) : 8.38(2H m, H₄ e H₆ piridínicos); 6.58(1H m, H₅ piridínico); 8.20(1H s ancho, -NH-); 4.20(1H s ancho, -NH-CH-); 1.69(10H m, H de los metilenos del resto de ciclohexilamina). (Cl₃CD, 100 MHz).

¹³C-RMN (25.20 MHz, Cl₃CD(TMS)) δ(ppm) : 159.7(C-2); 151.9(C-6); 135.2(C-4);

127.5(C-3); 111.2(C-5); 49.6(C α); 32.9
(C β); 25.7(C γ); 24.8(C δ).

6. 2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina.

Se disolvieron 0,216 g (1,09 mmol) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina en 2 ml de metanol anhidro y se trataron con 15 ml (1,23 g, 12,39 mmol) de ciclohexilamina calentándose a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo que se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 117-118 °C (lit.⁹ 117 °C). Las características espectroscópicas del producto son :

EM m/e : 267(M⁺ + 1, 4.9%); 266(M⁺, 28.1%); 250(M⁺ - O, 14.1%); 249(M⁺ - OH, 100.0%); 223(M⁺ - (CH₃ + C₂H₄), 39.0%); 220(M⁺ - NO₂, 8.0%); 219(M⁺ - HNO₂, 33.5%); 190(M⁺ - (NO + NO₂), 19.1%); 185(M⁺ - c-C₆H₁₀, 37.9%); 174(M⁺ - 2 NO₂, 3.0%); 168(M⁺ - c-C₆H₁₂N, 51.0%); 139(C₅H₅N₃O₂, 7.4%).

¹H-RMN δ (ppm) : 9.24(2H s, H₄ e H₆ piridínicos); 8.70(1H s ancho, -NH-); 4.32(1H s ancho, -CH-NH-); 1.70(10H m, H de metilenos del resto de ciclohexilamina). (Cl₃CD, 100 MHz).

¹³C-RMN (25.20 MHz, Cl₃CD(TMS)) δ (ppm): 153.0(C-2); 151.1(C-6); 133.6(C-5); 131.3(C-3); 125.7(C-4); 50.9(C α); 32.6(C β); 25.4(C γ); 24.6(C δ).

7. 2-butilamino-5-nitropiridina.

0,654 g (4.12 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina se suspendieron en 6 ml de metanol anhidro y se trataron con 4 ml (3,03 g, 41,40 mmol) de n-butilamina. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas, luego se agregó agua destilada y se enfrió. Se obtuvo un sólido amarillo de punto de fusión 98-100 °C. Las características espectroscópicas son :

EM m/e : 196(M⁺ + 1, 5.7%); 195(M⁺, 39.0%); 194(M⁺ - 1, 2.3%); 179(M⁺ - O, 15.5%); 178(M⁺ - OH, 0.6%); 166(M⁺ - C₂H₅, 34.3%); 153(M⁺ - C₃H₆, 36.9%); 152(M⁺ - C₃H₇, 100.0%); 149(M⁺ - NO₂, 1.4%); 139(C₅H₅N₃O₂, 47.4%); 96(M⁺ - (C₃H₇ + NO₂), 76.2%).

¹H-RMN δ (ppm) : 9.00(1H d, H₆ piridínico); 8.14(1H c, H₄ piridínico); 6.36(1H d, H₃ piridínico); 5.68(1H s ancho, -NH-); 3.40(2H m, -NH-CH₂-);

1.56 (4H m , $-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-$); 0.98 (3H t , $-\underline{\text{CH}}_3$). (Cl_3CD , 100 MHz).

^{13}C -RMN (25.20 MHz, Cl_3CD (TMS)) δ (ppm) : 161.3 (C-2); 146.9 (C-6); 135.4 (C-5); 132.8 (C-4); 105.2 (C-3); 42.1 (C α); 31.3 (C β); 20.1 (C γ); 13.7 (C δ).

8. 2-butylamino-3-nitropiridina.

0,558 g (3,53 mmol) de 2-cloro-3-nitropiridina disueltos en 5 ml de metanol anhidro se trataron con 4 ml (2,97 g, 40,55 mmol) de n-butilamina. Al evaporar el metanol se obtuvo un precipitado que era una mezcla del clorhidrato de la amina y del producto de sustitución. Se disolvió en la mínima cantidad de metanol y se purificó mediante una placa preparativa de sílica gel utilizando como solvente de elución tolueno : hexano 9:1. Se evaporó el solvente a presión reducida y se obtuvo un aceite amarillo (cristalizó a -20 °C). Las características espectroscópicas del producto son las siguientes :

EM m/e : 196 ($\text{M}^+ + 1$, 8.6%); 195 (M^+ , 66.7%); 194 ($\text{M}^+ - 1$, 1.1%); 179 ($\text{M}^+ - \text{O}$, 22.0%); 166 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 11.0%); 153 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, 27.2%); 152 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100.0%); 149 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$, 11.5%); 148 ($\text{M}^+ - \text{HNO}_2$, 5.4%); 139 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$, 62.1%).

^1H -RMN δ (ppm) : 8.43 (1H m , H $_6$ piridínico); 8.41 (1H m , H $_4$ piridínico); 8.22 (1H ancho , $-\underline{\text{NH}}-$); 6.62 (1H sex , H $_5$ piridínico); 3.64 (2H m , $-\underline{\text{NH}}-\underline{\text{CH}}_2-$); 1.58 (4H m , $-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-$); 0.98 (3H t , $-\underline{\text{CH}}_3$). (Cl_3CD , 100 MHz).

9. 2-butylamino-3,5-dinitropiridina.

0,449 g (2,21 mmol) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina disueltos en 4 ml de metanol anhidro se trataron con 2 ml (1,62 g, 22,11 mmol) de n-butilamina. Se purificó el producto de sustitución mediante una placa preparativa utilizando como solvente de elución tolueno : hexano 9:1. Se evaporó el solvente a presión reducida y se obtuvo un sólido de color amarillo de punto de fusión $56-57$ °C. Las características espectroscópicas del mismo son las siguientes :

EM m/e : 241 ($\text{M}^+ + 1$, 2.3%); 240 (M^+ , 16.0%); 224 ($\text{M}^+ - \text{O}$, 4.3%); 223 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 2.7%); 211 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 4.6%); 198 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, 9.9%); 197 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$, 100.0%); 194 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$, 7.4%); 193 ($\text{M}^+ - \text{HNO}_2$, 2.0%); 164 ($\text{M}^+ - (\text{NO} + \text{NO}_2)$, 5.0%); 151 ($\text{M}^+ - (\text{NO}_2 + \text{C}_3\text{H}_7)$, 20.4%); 139 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$, 2.4%).

$^1\text{H-RMN } \delta$ (ppm) : 9.25(2H dd , H_6 e H_4 piridínicos); 8.78(1H s ancho , $-\text{NH}-$); 3.78 (2H m, $-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$); 1.62(4H m , $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-$); 1.00(3H t , $-\underline{\text{CH}_3}$). (Cl_3CD , 100 MHz).

10. 5-nitro-2-piperidino-piridina.

0,664 g (4,19 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina disueltos en 6 ml de metanol anhidro se trataron con 5 ml (5,81 g, 68,23 mmol) de piperidina a temperatura ambiente. Para completar la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo que se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 80-82 °C (lit.¹¹ 82-83 °C). Las características espectroscópicas del producto son las siguientes:

EM m/e : 208($\text{M}^+ + 1$, 10.5%); 207(M^+ , 100.0%); 206($\text{M}^+ - 1$, 24.5%); 191($\text{M}^+ - \text{O}$, 3.8%); 190($\text{M}^+ - \text{OH}$, 2.3%); 179($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$, 10.5%); 178($\text{M}^+ - (\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4)$, 71.2%); 161($\text{M}^+ - \text{NO}_2$, 3.7%); 160($\text{M}^+ - \text{HNO}_2$, 16.3%); 139($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$, 20.1%); 132($\text{M}^+ - (\text{C}_2\text{H}_4 + \text{HNO}_2)$), 26.0%).

$^1\text{H-RMN } \delta$ (ppm)⁷: 9.02(1H d , H_6 piridínico); 8.16(1H c , H_4 piridínico); 6.55 (1H d , H_3 piridínico); 3.74(4H m , $-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-$); 1.69(6H m , $-\underline{\text{CH}_2}-(\underline{\text{CH}_2})_3-\underline{\text{CH}_2}-$). (Cl_3CD).

11. 3-nitro-2-piperidino-piridina.

0,427 g (2,69 mmol) de 2-cloro-3-nitropiridina disueltos en 4 ml de metanol anhidro se trataron con 3 ml (2,58 g, 30,32 mmol) de piperidina. Se calentó a reflujo durante 2 horas, se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un precipitado anaranjado que era una mezcla del clorhidrato de la amina y de producto de sustitución. Este sólido se recristalizó de metanol anhidro y luego se terminó de purificar mediante una placa preparativa utilizando como solvente de elución tolueno : hexano 9:1. Se obtuvo un sólido anaranjado de punto de fusión 52-53 °C (lit.¹² 52 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 208($\text{M}^+ + 1$, 6.4%); 207(M^+ , 52.1%); 206($\text{M}^+ - 1$, 3.5%); 191($\text{M}^+ - \text{O}$, 12.5%); 190($\text{M}^+ - \text{OH}$, 100.0%); 177($\text{M}^+ - \text{NO}$, 2.4%); 162($\text{M}^+ - (\text{OH} + \text{C}_2\text{H}_4)$), 31.5%);

161(M^+ - NO_2 , 6.0%); 160(M^+ - HNO_2 , 44.2%); 133(M^+ - ($\text{NO}_2 + \text{C}_2\text{H}_4$), 33.4%);
132(M^+ - ($\text{C}_2\text{H}_4 + \text{HNO}_2$), 33.1%); 131(M^+ - ($\text{C}_2\text{H}_4 + \text{H} + \text{HNO}_2$), 30.5%).

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm) : 8.32(1H dd , H_6 piridínico); 8.11(1H dd , H_4 piridínico); 6.68(1H
c , H_5 piridínico); 3.40(4H m , $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 1.69(6H m , $-\text{CH}_2-$
 $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$). (Cl_3CD , 100 MHz).

$^{13}\text{C-RMN}$ (25.20 MHz, Cl_3CD (TMS)) δ (ppm): 153.1(C-2); 151.5(C-6); 135.4(C-4); 132.4
(C-3); 112.4(C-5); 49.1(C_α); 25.7(C_β); 24.3(C_γ).

12. 3,5-dinitro-2-piperidino-piridina.

0,293 g (1,44 mmol) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina disueltos en 3 ml de metanol anhidro se trataron con 1,5 ml (1,29 g, 15,16 mmol) de piperidina. Aparece un precipitado amarillo que se filtró y se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 150-152 °C (lit.⁹ 139 °C). Debido a la diferencia entre el punto de fusión experimental y el de literatura se confirmó su estructura espectroscópicamente.

EM m/e : 253(M^+ + 1, 3.9%); 252(M^+ , 29.2%); 251(M^+ - 1, 2.3%); 236(M^+ - O, 12.7%);
235(M^+ - OH, 100.0%); 222(M^+ - NO, 1.2%); 207(M^+ - ($\text{OH} + \text{C}_2\text{H}_4$), 10.8%); 206
(M^+ - NO_2 , 4.9%); 205(M^+ - HNO_2 , 38.5%); 192(M^+ - 2NO, 2.0%); 177(M^+ -
($\text{HNO}_2 + \text{C}_2\text{H}_4$), 15.1%); 176(M^+ - ($\text{NO} + \text{NO}_2$), 7.7%); 160(M^+ - 2 NO_2 , 8.1%);
139($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$, 6.8%).

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm) : 9.09(1H d , H_6 piridínico); 8.89(1H d , H_4 piridínico); 3.62(4H m ,
 $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 1.75(6H m , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$). (Cl_3CD , 100 MHz).

$^{13}\text{C-RMN}$ (25.20 MHz, Cl_3CD (TMS)) δ (ppm) : 153.5(C-2); 147.3(C-6); 133.3(C-5); 131.8
(C-3); 128.5(C-4); 49.4(C_α); 25.6(C_β); 23.7
(C_γ).

13. 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina.

0,207 g (1,02 mmol) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina disueltos en 10 ml de metanol anhidro se trataron con 4 ml de hidróxido de sodio acuoso 3 M (12,00 mmol). Aparece un precipitado amarillo que es la sal de sodio de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina. Este producto se trató con ácido clorhídrico 9 N hasta pH neutro obteniéndose un compuesto anaranjado-marrón que se recristalizó de metanol anhidro hasta

punto de fusión constante 178-180 °C (lit.⁷ 178-180 °C).

EM m/e : 186(M⁺ + 1, 8.7%); 185(M⁺, 100.0%); 169(M⁺ - O, 2.8%); 155(M⁺ - NO o CH₂O, 6.1%); 139(M⁺ - NO₂, 27.1%); 138(M⁺ - HNO₂, 2.0%); 127(M⁺ - (NO + CO), 23.8%); 122(M⁺ - (OH + NO₂), 0.6%); 121(M⁺ - (OH + H + NO₂), 3.4%); 105(M⁺ - (2 OH + NO₂), 1.9%); 93(M⁺ - 2 NO₂, 19.4%).

¹H-RMN δ (ppm)⁷: 12.52(1H s ancho, -OH); 9.00(2H s, H₄ e H₆ piridínicos). (Polysol-d). 8.97(1H dd, H₆ piridínico); 8.86(1H dd, H₄ piridínico). (Polysol-d, ácido trifluoracético). El hidrógeno del grupo -OH no se observa porque su señal se encuentra debajo de la banda de solvente.

14. 2-hidroxi-3-nitropiridina.

El producto comercial se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante : 208 °C descompone (adquiere color rojo mientras que el compuesto original es amarillo) (lit.² 212 °C(d)). Las características espectroscópicas del mismo son las siguientes :

EM m/e : 141(M⁺ + 1, 9.0%); 140(M⁺, 100.0%); 124(M⁺ - O, 2.0%); 123(M⁺ - OH, 0.7%); 112(M⁺ - CO, 1.9%); 110(M⁺ - NO, 7.8%); 94(M⁺ - NO₂, 33.6%); 93(M⁺ - (H + NO₂), 6.2%); 82(M⁺ - (NO + CO), 35.8%); 66(M⁺ - (NO₂ + CO), 50.4%); 65(M⁺ - (NO₂ + H + CO), 10.9%).

¹H-RMN δ (ppm) : 8.50(1H c, H₆ piridínico); 7.93(1H c, H₄ piridínico); 6.46(1H c, H₅ piridínico); 3.95(1H s ancho, -OH). (DMSO-d₆, 100 MHz).

¹³C-RMN (25.20 MHz, DMSO-d₆ (TMS)) δ (ppm) : 154.8(C-2); 143.7(C-6); 140.6(C-4); 138.6(C-3); 104.2(C-5).

15. 2-hidroxi-5-nitropiridina.

Se recristalizó de metanol anhidro el producto comercial (color blanco); punto de fusión: 189-191 °C (lit.² 188-191 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 141(M⁺ + 1, 7.3%); 140(M⁺, 100.0%); 124(M⁺ - O, 3.3%); 123(M⁺ - OH, 1.8%); 112(M⁺ - CO, 4.0%); 110(M⁺ - NO, 14.3%); 94(M⁺ - NO₂, 12.1%); 93(M⁺ - (H + NO₂), 13.0%); 82(M⁺ - (NO + CO), 8.6%); 66(M⁺ - (NO₂ + CO), 37.2%); 65(M⁺ - (NO₂ + H + CO), 8.8%).

¹H-RMN δ (ppm) : 8.62(1H d, H₆ piridínico); 8.10(1H c, H₄ piridínico); 6.40(1H d, H₃ piridínico); 12.58(1H s ancho, -OH). (DMSO-d₆, 100 MHz).

SINTESIS DE SUSTRATOS Y PRODUCTOS BENCENICOS

16. N-(2,4,6-trinitrofenil)n-propilamina.

0,099 g (0,40 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno disueltos en 5 ml de tolueno anhidro se trataron con 0,5 ml (0,36 g, 6,08 mmol) de n-propilamina. Se filtró el clorhidrato de la amina y la solución resultante se evaporó a presión reducida; obteniéndose un aceite amarillo que se tomó con 1 ml de metanol anhidro. Se separó un sólido amarillo que se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 56-57 °C (lit.¹³ 59 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 271(M⁺ + 1, 2.7%); 270(M⁺, 22.0%); 241(M⁺ - C₂H₅, 88.1%); 224(M⁺ - NO₂, 19.8%); 57(H⁺NCHCH₂CH₃, 100.0%); 43(C₃H₇⁺, 23.0%); 30(H₂N⁺CH₂, 64.3%).

¹H-RMN δ(ppm) : 8.96(2H s, H aromáticos); 3.06(2H dd, HN-CH₂-C₂H₅); 1.76(2H m, HN-CH₂-CH₂-CH₃); 1.20(1H s ancho, -NH-C₃H₇); 1.03(3H t, -HN-(CH₂)₂-CH₃). (Cl₃CD, 100 MHz).

17. N-(2,4,6-trinitrofenil)isopropilamina.

1,090 g (4,40 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno se disolvieron en 5 ml de metanol anhidro y se trataron con 5 ml (3,45 g, 58,37 mmol) de isopropilamina. Luego de 2 horas a temperatura ambiente se obtuvo un sólido amarillo que se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 108-109 °C (lit.¹⁴ 106-107 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas:

EM m/e : 271(M⁺ + 1, 1.1%); 270(M⁺, 8.7%); 255(M⁺ - CH₃, 39.2%); 253(M⁺ - OH, 23.6%); 228(M⁺ - CH₂CHCH₃, 9.2%); 57(H⁺NCH(CH₃)₂, 2.4%); 44(H⁺NCHCH₃, 100.0%); 43(C₃H₇⁺, 59.9%).

¹H-RMN δ(ppm) : 8.96(2H s, H aromáticos); 8.90(1H s ancho, HN-CH(CH₃)₂); 3.66(1H m, -HN-CH(CH₃)₂); 1.36(6H d, -HN-CH(CH₃)₂). (Cl₃CD, 100 MHz).

18. N-(2,4,6-trinitrofenil)di-n-propilamina.

Se disolvieron 0,035 g (0,14 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno en 6 ml de tolueno anhidro y se trataron con 0,2 ml (0,15 g, 1,46 mmol) de di-n-propilamina. Se obtuvo un precipitado blanco que

era el clorhidrato de la amina de punto de fusión 250-251 °C (lit.⁷ 276-278 °C). Se filtró y se evaporó la solución resultante a presión reducida obteniéndose un sólido anaranjado de punto de fusión 140-141 °C (lit.¹⁵ 138-139 °C). Las características espectroscópicas del mismo son :

EM m/e : 313 ($M^+ + 1$, 4.9%); 312 (M^+ , 27.9%); 283 ($M^+ - C_2H_5$, 100.0%); 241 ($M^+ - (C_2H_5 + CH_2CHCH_3)$, 91.8%); 101 ($\overset{+}{N}(C_3H_7)_2$, 3.3%); 72 ($H_7C_3\overset{+}{N}HCH_2$, 31.2%); 43 ($C_3^+H_7$, 96.7%).

¹H-RMN δ (ppm) : 8.70 (2H s, H aromáticos); 3.06 (4H t, $-N(CH_2C_2H_5)_2$); 1.68 (4H m, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$); 0.92 (6H t, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$). (Cl_3CD , 100 MHz).

19. N-(2,4,6-trinitrofenil)dietilamina.

0,037 g (0,15 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno disueltos en 5 ml de tolueno anhidro se trataron con 0,15 ml (0,11 g, 1,46 mmol) de dietilamina. La mezcla de reacción tomó un color amarillo oscuro y luego precipitó el clorhidrato de la amina de punto de fusión 225 °C (lit.⁷ 228 °C). Se filtró y se evaporó a presión reducida obteniéndose un sólido anaranjado de punto de fusión 165-166.5 °C (lit.¹⁶ 166.5-167 °C, ¹⁷ 163-164 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 285 ($M^+ + 1$, 3.0 %); 284 (M^+ , 15.2%); 269 ($M^+ - CH_3$, 81.8%); 267 ($M^+ - OH$, 100.0%); 241 ($M^+ - (CH_3 + C_2H_4)$, 28.8%); 58 ($CH_3CH_2\overset{+}{N}CH_2$, 24.2%); 43 ($C_3^+H_7$, 74.2%).

¹H-RMN δ (ppm) : 8.70 (2H s, H aromáticos); 3.20 (4H m, $-N(CH_2CH_3)_2$); 1.24 (6H t, $-N(CH_2CH_3)_2$). (Cl_3CD , 100 MHz).

20. N-(2,4,6-trinitrofenil)anilina.

Se disolvieron 0,275 g (1,10 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno en 5 ml de tolueno anhidro y se trataron con 1 ml (1,02 g, 11,00 mmol) de anilina a temperatura ambiente. Se filtró el clorhidrato de la amina de punto de fusión 195 °C (lit.³ 198 °C) y la solución resultante se evaporó a presión reducida obteniéndose un sólido anaranjado impurificado con anilina. Este producto se recrystalizó de etanol hasta punto de fusión constante 179-180 °C (lit.¹⁸ 179.5-180 °C). Las características espectroscópicas del producto son las

siguientes :

EM m/e : 304(M^+ , 100.0%); 287(M^+ - OH, 14.8%); 259(M^+ - (CNH + H₂O), 24.4%); 213 (M^+ - (CNH + H₂O + NO₂), 20.0%); 166(M^+ - 3 NO₂, 33.3%); 139(M^+ - (3 NO₂ + CNH), 50.0%).

¹H-RMN δ (ppm) : 9.12(2H s , -C₆H₂(NO₂)₃ H aromáticos); 7.38(5H m , C₆H₅-NH- H aromáticos); 1.54(1H s ancho, -NH-). (Cl₃CD, 100 MHz).

21. N-metil-N-(2,4,6-trinitrofenil)anilina.

0,202 g (0,82 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno disueltos en 5 ml de metanol anhidro se trataron con 0,1 ml (0,1 g, 0,92 mmol) de N-metil-anilina y se calentó a reflujo 2 horas en baño de agua. Se evaporó el solvente obteniéndose un aceite rojo que se tomó en 1 ml de metanol anhidro. Se separó un sólido rojo que se recristalizó del mismo solvente hasta punto de fusión constante 106-107 °C (lit.¹⁹ 108-110 °C). Los datos espectroscópicos obtenidos para este compuesto son los siguientes :

EM m/e : 319(M^+ + 1, 19.4%); 320(M^+ , 100.0%); 301(M^+ - OH, 21.5%); 271(M^+ - HNO₂, 22.9%); 211(M^+ - (2 NO₂ + CH₃), 11.1%); 179(M^+ - (2 NO₂ + NO + OH), 50.0%); 77(C₆H₅⁺, 40.2%).

¹H-RMN δ (ppm) : 8.80(2H s , -C₆H₂(NO₂)₃ H aromáticos); 7.10(5H m , C₆H₅-N(CH₃)); 3.38(3H s , -N(CH₃)). (Cl₃CD, 100 MHz).

22. N-(2,4,6-trinitrofenil)piperidina.

0,108 g (0,43 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno se disolvieron en 5 ml de tolueno anhidro y se adicionaron a temperatura ambiente 5 ml (0,43 g, 5,10 mmol) de piperidina. Se obtuvo un precipitado blanco que era el clorhidrato de la amina de punto de fusión 220 °C (lit.²⁰ 247 °C). Se filtró y la solución resultante se evaporó a presión reducida obteniéndose un producto amarillo de punto de fusión 104-105 °C (lit.²¹ 106.5 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 297(M^+ + 1, 2.4%); 296(M^+ , 16.7%); 295(M^+ - 1, 3.3%); 279(M^+ - OH, 100.0%); 176(M^+ - (2 NO₂ + C₂H₄), 39.4%); 130(M^+ - (3 NO₂ + C₂H₄), 6.7%).

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm) : 8.66 (2H s , H aromáticos); 3.16 (4H s ancho , H unidos a los carbonos 2 y 6 de la piperidina); 1.72 (6H s ancho , H unidos a los carbonos 3, 4 y 5 de la piperidina). (Cl_3CD , 100 MHz).

23. (2,4,6,4'-tetranitro)difenilamina.

Se disolvieron 0,109 g (0,44 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno en 3 ml de metanol anhidro y se agregaron 3 ml de una solución metanólica de 0,062 g (0,45 mmol) de *p*-nitroanilina. Luego de un día a temperatura ambiente se obtuvo un sólido amarillo de punto de fusión 220-222 °C (lit.¹⁸ 220-220.6 °C, ²² 222 °C). Las características espectroscópicas son :

EM m/e : 349 (M^+ , 100.0%); 332 (M^+ - OH, 2.4%); 319 (M^+ - NO, 6.1%); 183 (M^+ - (3 NO_2 + H + HCN), 29.3%); 165 (M^+ - 4 NO_2 , 36.6%); 153 (M^+ - (3 NO_2 + H + HCN + NO), 26.8%); 138 ($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_2^+$, 24.4%).

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm) : 9.18 (2H s , $-\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$ H aromáticos); 7.20 (4H m , $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)$ H aromáticos); 1.52 (1H s ancho, $-\text{NH}-$). (Cl_3CD , 100 MHz).

24. Picrato de diisopropilamina

0,203 g (0,82 mmol) de 2,4,6-trinitrofenol disueltos en 3 ml de metanol anhidro se trataron con 1,2 ml (0,87 g, 8,58 mmol) de diisopropilamina. Después de un día a temperatura ambiente se obtiene un sólido amarillo de punto de fusión 142-143 °C (lit.²³ 140 °C). Este producto también se obtuvo al realizar una columna seca de una mezcla de reacción de 2,4,6-trinitroclorobenceno y diisopropilamina en metanol anhidro. El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 230 ($\text{HOC}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3^+$ + 1, 3.1%); 229 ($\text{HOC}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3^+$, 35.1%); 199 ($\text{HOC}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$ - NO, 7.3%); 101 ($\text{HN}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2^+$, 5.8%); 86 ($\text{HN}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ - CH_3 , 40.7%); 44 ($\text{H}_2\text{NCHCH}_3^+$, 100.0%).

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm) : 8.82 (2H s , H aromáticos); 3.62 (2H m , $\text{HN}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$); 2.77 (1H s , H fenólico); 1.40 (12H d , $\text{HN}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$); 1.30 (1H s ancho , $\text{HN}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$). (Cl_3CD , 100 MHz).

Microanálisis elemental : Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7$, C: 43.64%; H: 5.46%; N: 16.97%; O: 33.94%. Encontrado: C: 44.59%; H: 5.89%; N: 16.71%.

25. N-(2,4,6-trinitrofenil)diisopropilamina.

Este producto se aisló por medio de una columna de sílica gel (solvente de elución: tolueno : hexano 9:1) de la siguiente mezcla de reacción : 0,1800 g (0,72 mmol) de 2,4,6-trinitroclorobenceno y 1 ml (0,72 g, 7,14 mmol) de diisopropilamina en 25 ml de tolueno anhidro. La reacción se completó luego de 10 días a temperatura ambiente y 19 días a 45 °C. El producto es un aceite anaranjado que no se encuentra descrito en la literatura. Las características espectroscópicas del mismo son las siguientes:

EM m/e : 313($M^+ + 1$, 0.5%); 312(M^+ , 3.1%); 297($M^+ - CH_3$, 17.7%); 295($M^+ - OH$, 4.7%); 255($M^+ - (CH_3 + CH_3CHCH_2)$, 65.9%); 85($(CH_3)_2CH\dot{N}CHCH_3$, 1.6%); 44($H_2\dot{N}CHCH_3$, 3.0%); 43($C_3^+H_7$, 100.0%).

1H -RMN δ (ppm) : 8.58(2H s, H aromáticos); 3.60(2H m, $-N(CH(CH_3)_2)_2$); 1.13(12H d, $-N(CH(CH_3)_2)_2$). (Cl_3CD , 100 MHz).

26. N-(4-nitrofenil)n-propilamina.

0,250 g (1,77 mmol) de *p*-fluornitrobenzoceno disueltos en 10 ml de tolueno anhidro se trataron con 2 ml (1,44 g, 24,33 mmol) de *n*-propilamina. Al cabo de unas horas se obtiene un precipitado blanco que era el fluorhidrato de la amina. Se filtró y la solución resultante se evaporó a presión reducida, el sólido amarillo resultante se recristalizó de etanol hasta punto de fusión constante 63.5-64 °C (lit.²⁴ 64-65 °C). Las características espectroscópicas del producto son :

EM m/e : 181($M^+ + 1$, 4.6%); 180(M^+ , 43.1%); 151($M^+ - C_2H_5$, 100.0%); 134($M^+ - NO_2$, 2.4%); 105($M^+ - (NO_2 + C_2H_5)$, 82.2%); 43($C_3^+H_7$, 4.4%).

1H -RMN δ (ppm) : 6.73(2H dd, H aromáticos del C_3 y C_5); 5.42(2H dd, H aromáticos del C_2 y C_6); 3.75(1H s ancho, $\underline{H}NC_3H_7$); 2.65(2H c, $HNCH_2C_2H_5$); 1.40(2H sex, $HNCH_2CH_2CH_3$); 0.85(3H t, $HNCH_2CH_2CH_3$). (Cl_3CD , 100 MHz).

27. N-(4-nitrofenil)isopropilamina.

0,492 g (3,49 mmol) de *p*-fluornitrobenzoceno se trataron con 3,60 ml (2,48 g, 42,04 mmol) de isopropilamina en ampolla cerrada a 60 °C durante 13 días. La mezcla de reacción se volcó sobre agua helada obteniéndose un precipitado amarillo. Se filtró y lavó con agua fría

hasta reacción neutra. El sólido amarillo se recristalizó de metanol anhidro hasta punto de fusión constante 84-85 °C (lit.²⁴ 85.5-85.6 °C). El producto presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 181($M^+ + 1$, 2.8%); 180(M^+ , 25.1%); 165($M^+ - CH_3$, 100.0%); 134($M^+ - NO_2$, 1.3%); 119($M^+ - (CH_3 + NO_2)$, 53.9%); 44($H_2\overset{+}{N}CHCH_3$, 1.1%).

1H -RMN δ (ppm) : 8.16(2H dd, H aromáticos correspondientes a los C_3 y C_5); 6.47(2H dd, H aromáticos del C_2 y C_6); 4.35(1H s ancho, $\underline{H}NCH(CH_3)_2$); 3.71(1H m, $HNCH(\underline{C}H_3)_2$); 1.24(6H d, $HNCH(\underline{C}H_3)_2$). (Cl_3CD , 100 MHz).

28. N-(2-nitrofenil)n-propilamina.

Se disolvieron 0,268 g (1,90 mmol) de *o*-fluornitrobenceno en 10 ml de tolueno anhidro y se trataron con 2 ml (1,44 g, 24,33 mmol) de n-propilamina. Al agregar la amina la mezcla de reacción adquiere un color amarillo oscuro y precipita el fluorhidrato de la amina. Se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto es un aceite anaranjado que presenta las siguientes características espectroscópicas :

EM m/e : 181($M^+ + 1$, 6.1%); 180(M^+ , 42.0%); 151($M^+ - C_2H_5$, 100.0%); 134($M^+ - NO_2$, 2.4%); 121($M^+ - (C_2H_5 + NO)$, 9.6%); 105($M^+ - (C_2H_5 + NO_2)$, 19.0%); 43($\overset{+}{C}_3H_7$, 3.0%).

1H -RMN δ (ppm) : 6.80(1H dd, H aromático del C_3); 6.70(1H s ancho, $\underline{H}N(CH_2)_2CH_3$); 6.17(1H m, H aromático del C_5); 5.7(1H dd, H aromático del C_6); 5.52(1H m, H aromático del C_4); 2.73(2H c, $HNCH_2CH_2CH_3$); 1.47(2H sex, $HNCH_2\underline{C}H_2CH_3$); 0.87(3H t, $HN(CH_2)_2\underline{C}H_3$). (Cl_3CD , 100 MHz).

29. N-(2-nitrofenil)isopropilamina.

0,495 g (3,50 mmol) de *o*-fluornitrobenceno se trataron con 3,6 ml (2,48 g, 42,02 mmol) de isopropilamina en tubo cerrado a 60 °C durante 46 horas. Se volcó sobre agua helada obteniéndose un aceite anaranjado.^{25a, b, c} Las características espectroscópicas del producto son las siguientes :

EM m/e : 180(M^+ , 45.0%); 165($M^+ - CH_3$, 100.0%); 163($M^+ - OH$, 4.3%); 162($M^+ - H_2O$, 7.0%); 134($M^+ - NO_2$, 8.1%); 119($M^+ - (CH_3 + NO_2)$, 29.6%); 118($M^+ - (CH_3 + HNO_2$, 21.4%); 43($\overset{+}{C}_3H_7$, 11.0%).

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm) : 8.11-6.57-7.39-6.82-8.00 (5H m , los δ corresponden a los H aromáticos del C₃, C₄, C₅ y C₆ y $\text{HNCH}(\text{CH}_3)_2$ respectivamente); 3.78 (1H m , $\text{HNCH}(\text{CH}_3)_2$); 1.32 (6H d , $\text{HNCH}(\text{CH}_3)_2$). (Cl_3CD , 100 MHz).

ESPECTROS UV - VISIBLE DE REACTIVOS Y PRODUCTOS

Se hicieron los espectros UV-visible de los sustratos y de los productos de reacción en tolueno y DMSO, a fin de determinar las longitudes de onda adecuadas para el seguimiento espectrofotométrico de las cinéticas. En los casos en los que fue necesario se realizaron en solución de metanol-HCl 9:1 (v/v).

Una vez elegida la longitud, o longitudes, de onda apropiada para seguir cada cinética, (que generalmente coincidió 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 escogidas. Para cada producto se prepararon dos soluciones (por pesadas independientes) y a partir de cada una de ellas se hicieron dos o tres diluciones distintas de manera tal que las absorbancias de las soluciones finales estuviesen comprendidas en el rango 0,2-0,9. Para cada caso se calculó el coeficiente de extinción molar, ϵ , por cuadrados mínimos, como la pendiente de la correlación lineal absorbancia vs. concentración. Los resultados se resumen en las Tablas 1 y 2.

Un caso especial es de las 2-hidroxipiridinas nitradas provenientes del proceso de demetilación de las 2-metoxipiridinas correspondientes. Como se vió en el Capítulo III debido a supolaridad, estas son poco solubles en solventes no polares como tolueno por lo tanto, para efectuar sus espectros en este solvente a fin de comparar con lo que ocurre en las mezclas de reacción, se disolvieron primero en metanol (0.1% v/v) y luego se llevó al volumen deseado con tolueno.

Tabla 1.- Propiedades espectroscópicas en la zona UV-visible de productos y reactivos piridínicos.

Compuesto	λ máx (nm)	ϵ	Solvente
2-metoxi-5-nitro- piridina	294,0	10712	metanol ⁷
	214,5	9248	
	293,0	10300	metanol/HCl ⁷
	294,5	10400	metanol/KOH ⁷
	214,0	9230	
	297,0	7697	
	302,0	10834	DMSO
2-metoxi-3-nitro- piridina	310,0	2992	tolueno
	315,0	3955	DMSO
3,5-dinitro-2-metoxi- piridina	282,7	11100	metanol ⁷
	208,1	16200	
	no se producen cambios		metanol/KOH ⁷
			metanol/HCl ⁷
	no absorbe de 600 a 350 nm (no se puede observar el máximo)		tolueno
	291,0	8830	DMSO
	2-ciclohexilamino- 5-nitropiridina	364,0	17400
225,0		9690	
312,0		14500	metanol/HCl ⁷
214,0		11600	
354,0		17507	
384,0		22996	DMSO
2-ciclohexilamino- 3-nitropiridina	416,0	5443	tolueno
	425,0	4736	DMSO
2-ciclohexilamino- 3,5-dinitropiridina	401,0	5886	tolueno
	332,0	12213	
	347,0	19660	DMSO

Compuesto	λ máx (nm)	ϵ	Solvente
5-nitro-2-piperidino- piridina	376,0	19000	metanol ⁷
	231,0	9570	
	371,0	13100	metanol/HCl ⁷
	224,0	8700	
	370,0	16796	tolueno
	390,0	14390	DMSO
3-nitro-2-piperidino- piridina	415,0	3425	tolueno
	425,0	3550	DMSO
	295,0	4387	
3,5-dinitro-2-piperidino- piridina	355,0	18201	tolueno
	369,0	18343	DMSO
2-butilamino-5-nitro- piridina	351,0	17662	tolueno
	382,0	17942	DMSO
2-butilamino-3-nitro- piridina	414,0	7053	tolueno
	424,0	7050	DMSO
2-butilamino-3,5-dinitro- piridina	333,0	14030	tolueno
	403,0	5550	
	346,0	15733	DMSO
	385,0	7898*	
2-hidroxi-5-nitro- piridina	303,0	11208	metanol ⁷
3,5-dinitro-2-hidroxi- piridina	312,0	8542	tolueno + 0,1% metanol
	395,0	13540	DMSO
	365,0	13332*	

*: hombro.

Tabla 2.- Propiedades espectroscópicas en la zona UV-visible de productos y reactivos bencénicos.

Compuesto	λ máx (nm)	ϵ	Solvente
N-(2,4,6-trinitrofenil)- n-propilamina	416,0	5579	tolueno
	337,0	14211	
N-(2,4,6-trinitrofenil)- isopropilamina	417,0	6826	tolueno
	336,0	16655	
N-(2,4,6-trinitrofenil)- diisopropilamina	415,0	1901	tolueno
	343,0	1662	
N-(2,4,6-trinitrofenil)- di-n-propilamina	383,5	9548	tolueno
	350,0	6724*	
N-(2,4,6-trinitrofenil)- dietilamina	384,0	9305	tolueno
	350,0	6465*	
N-(2,4,6-trinitrofenil)- anilina	360,0	10755	tolueno
N-(2,4,6-trinitrofenil)- metilanilina	525,0	5793	tolueno
N-(2,4,6-trinitrofenil)- piperidina	385,0	8415	tolueno
2,4,6,4'-tetranitro- difenilamina ⁷	384,0	18500	metanol
	219,0	22700	
	464,0	29400	metanol/KOH
	340,0	7090	
picrato de diisopropil- amina	354,0	15124	metanol

Compuesto	λ máx (nm)	ϵ	Solvente
N-(4-nitrofenil)- isopropilamina	364,0	17392	tolueno
	403,0	23880	DMSO ¹⁷
N-(4-nitrofenil)- n-propilamina	364,0	16112	tolueno
	402,0	22900	DMSO ¹⁷
N-(2-nitrofenil)- n-propilamina	426,0	6172	tolueno
	439,0	5752	DMSO
N-(2-nitrofenil)- isopropilamina	426,0	5157	tolueno
	439,0	5887	DMSO
2,4,6-trinitrocloro- benceno ⁷	344,0	1040	metanol
	225,0	8260	
p-fluornitrobenceno	257,5	10957	ciclohexano ⁷
	212,0	10000	etanol ²⁶
	263,0	7943	
Anilina ⁷	287,0	1942	ciclohexano
	234,5	9944	
N-metilanilina ⁷	293,0	1870	metanol
	245,0	11027	
p-nitroanilina ⁷	227,0	6909	metanol
N,N-dimetilanilina ⁷	297,0	2355	ciclohexano
	250,0	16517	

*: hombro.

DESCRIPCION GENERAL DE CGL

Se preparan soluciones standard de cada uno de los productos sintetizados independientemente. En forma general puede decirse que se usan las siguientes condiciones de CGL para los compuestos bencénicos :

Columna : OV 17 3% (sobre Chromosorb A- AW DMCS, malla 80-100, de 6 pies).

Programa

Temperatura 1 : 150 °C.
 tiempo 1 : 3.0 minutos.
 Velocidad : 10.0 °C/minuto.
 Temperatura 2 : 290 °C.
 tiempo 2 : 10.0 minutos.
 Temperatura del inyector : 300 °C.
 Temperatura del detector : 300 °C.
 Temperatura del horno : 300 °C.
 Atenuación : 8

También se adecuaron las condiciones del programa anterior para dosar *o*-fluornitrobenceno , *p*-fluornitrobenceno y los fenoles correspondientes; solo se variaron los siguientes parámetros:

Temperatura 1 : 55 °C.
 Velocidad : 5.0 °C/minuto.
 Temperatura 2 : 250 °C.

Para dosar los productos piridínicos se utilizó un programa similar :

Temperatura 1 : 100 °C.
 Velocidad : 8.0 °C/minuto.
 Temperatura 2 : 250 °C.
 tiempo 2 : 30.0 minuto

Los demás parámetros son los mismos que en el primer programa.

Se determinó la respuesta k_i (ecuación 9) de sustratos y productos de reacción respecto del standard interno (2,4-dinitrofenil-*o*-anisidina) encontrándose que las mismas, al igual que los tiempos de retención (R_t), son reproducibles. La menor reproducibilidad es la de los compuestos bencénicos trinitrados y los piridínicos dinitrados.

$$k_i = \frac{m_{\text{st. int.}} A_i}{m_i A_{\text{st. int.}}} \quad (1)$$

$m_{\text{st. int.}}$ = masa del standard interno.

m_i = masa del compuesto i .

A_i = área del compuesto i .

$A_{\text{st. int.}}$ = área del standard interno.

Mediante este método se estudiaron las mezclas de reacción de los sustratos bencénicos a fin de a) determinar la cantidad e identidad de productos formados en las mismas, y b) en los casos donde se identificó el producto de reacción calcular el rendimiento.

En el caso de los compuestos piridínicos se analizaron los A_∞ de las distintas cinéticas (llevándolos a seco y luego agregando un solvente volátil como metanol en cantidad adecuada) a fin de determinar también el número de productos formados. Se intentó dosar el producto secundario de dichas reacciones de sustitución pero se encontró que su respuesta no era reproducible permitiendo entonces solo un análisis cualitativo de los mismos (la determinación cuantitativa se realizó espectrofotométricamente (Capítulo III) y la caracterización de dichos compuestos se realizó combinando esta técnica con espectroscopía de masa .

En todos los casos también se utilizó esta cromatografía para confirmar la pureza de los sustratos y aminas usadas.

Tabla 3.- Tiempos de retención de reactivos y productos.

Compuesto	Tiempos de retención (Rt)
2,4,6-trinitroclorobenceno	8,64
2,4,6-trinitroanilina	12,96
(2,4,6-trinitrofenil) n-propilamina	13,03
(2,4,6-trinitrofenil) isopropilamina	11,45
(2,4,6-trinitrofenil) diisopropilamina	10,91
(2,4,6-trinitrofenil) dietilamina	10,89
(2,4,6-trinitrofenil) di-n-propilamina	12,17
(2,4,6-trinitrofenil) anilina	17,27
(2,4,6-trinitrofenil) N-metil-anilina	15,82
(2,4,6-trinitrofenil) piperidina	12,17
<i>o</i> -fluornitrobenceno	0,72
<i>o</i> -nitroanisol	2,11
<i>o</i> -nitroanilina	2,63
(2-nitrofenil) isopropilamina	3,49
(2-nitrofenil) n-propilamina	4,77
<i>p</i> -fluornitrobenceno	0,64 (8,25) *
<i>p</i> -nitroanisol	2,21
(4-nitrofenil) isopropilamina	7,92 (21,76) *
(4-nitrofenil) n-propilamina	9,23 (22,90) *
2-metoxi-5-nitropiridina	5,05
2-butilamino-5-nitropiridina	18,18
2-ciclohexilamino-5-nitropiridina	18,53
5-nitro-2-piperidinopiridina	17,44
2-metoxi-3-nitropiridina	5,88
2-ciclohexilamino-3-nitropiridina	14,81
3-nitro-2-piperidinopiridina	13,25
2-butilamino-3-nitropiridina	13,98
3,5-dinitro-2-metoxipiridina	11,65
2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina	19,87
3,5-dinitro-2-piperidinopiridina	19,38
2-butilamino-3,5-dinitropiridina	19,65

*: Rt con el segundo programa.

MEDICIONES CINÉTICAS

En todos los casos las cinéticas fueron estudiadas espectrofotométricamente siguiendo la aparición del o los producto/s de sustitución a la longitud de onda máxima en donde los sustratos no interfieren en la medida. Se trabajó con una relación [sustrato]: [amina] de forma tal de asegurar condiciones de pseudo-primer orden para la amina. Las soluciones de reacción se prepararon de 2 formas distintas : a) A partir de "soluciones madres" de sustrato y de amina en el solvente adecuado. En este caso se diluyó un volumen adecuado de solución de sustrato con la mayor parte del solvente de reacción en un matraz aforado (de 50 o 100 ml), se agregó la cantidad apropiada de la solución de amina para obtener la concentración final deseada y se llevó a volumen con el solvente. b) Pesando la amina directamente en el matraz de reacción; se diluyó luego esta con la mayor parte de solvente, se agregó un volumen apropiado de solución de sustrato, y se llevó finalmente a volumen con el solvente elegido. Para las reacciones lentas (a menores concentraciones de amina) se trasvasaron alícuotas de 2-3 ml a ampollas de vidrio de 5 o 10 ml de capacidad que se cerraron a la llama bajo corriente de nitrógeno, y luego se colocaron en termostatos a la temperatura deseada. Se retiraron muestras a intervalos de tiempo adecuados y se midió la absorbancia de la solución, A_t . Cuando las reacciones son rápidas no puede aplicarse el procedimiento anterior por lo que se utilizó la siguiente técnica. Se termostataron a la temperatura de trabajo las cubetas de medida, la cámara del espectrofotómetro y las soluciones a partir de las cuales se prepararon las mezclas de reacción. Se colocaron alícuotas de aproximadamente 4 ml en las cubetas de medida (con tapa esmerilada evitando la carbonatación y evaporación de la amina de la mezcla de reacción) y se registró la absorbancia en función del tiempo con el graficador acoplado al instrumento (se controló la temperatura de la cámara del espectrofotómetro mediante una termocupla y un voltímetro digital).

La absorbancia a tiempo infinito, A_∞ , (luego de un lapso superior a diez vidas medias) se determinó por lo menos por duplicado. Todas las constantes de velocidad se calcularon por regresión lineal empleando el método de cuadrados mínimos y son promedios

de por lo menos dos determinaciones. La reproducibilidad del valor de las constantes de velocidad determinadas por dos experiencias diferentes es en todos los casos del orden del 2%.

En el caso de los sustratos bencénicos la constante de velocidad correspondiente k_{ψ} se determinó de acuerdo con la siguiente ecuación :

$$\ln (A_{\infty} - A_t) = \ln A_{\infty} - k_{\psi}t \quad (2)$$

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.

En muchos de los sistemas estudiados (sustratos piridínicos), paralelamente al proceso de SNA ocurre la mencionada reacción de demetilación (SN2) por lo cual fue necesario determinar en cada caso la relación de concentraciones de los productos formados a fin de calcular las constantes específicas de velocidad para cada proceso. Como en estos casos es posible leer el A_{∞} se calcularon las concentraciones de producto de sustitución y de demetilación y por lo tanto las constantes de velocidad específicas para el proceso de sustitución nucleofílica aromática (k_A) y para el proceso de demetilación (k_{SN2}) de 2 formas distintas :

a) Midiendo la absorbancia en función del tiempo, A_t , a una longitud de onda (máximo del producto de sustitución nucleofílica); se obtuvo k_T (constante para ambos procesos) como el cociente entre la pendiente de la correlación lineal $-\ln (A_{\infty} - A_t)$ vs. tiempo y la concentración de amina. A fin de determinar las concentraciones de producto de sustitución (P) y de demetilación (F) se aplicó el siguiente sistema de ecuaciones :

$$A_{\infty} = \epsilon_P [P] + \epsilon_F [F] \quad (3)$$

$$[S]_0 = [P] + [F] \quad (4)$$

Para calcular las constantes de velocidad de segundo orden de ambos procesos se utilizaron las siguientes ecuaciones :

$$k_A = \frac{k_T}{1 + ([F] / [P])} \quad (5)$$

$$k_{SN2} = k_T - k_A \quad (6)$$

Para conocer el ϵ_F se realizaron distintas mezclas de las 2-hidroxipiridinas nitradas con aminas en iguales concentraciones que las utilizadas en las cinéticas.

b) Cuando el espectro UV-visible del producto de sustitución presenta un máximo alejado del máximo del producto de demetilación 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 medio ácido el producto correspondiente al proceso de SN2 no interfiere en la medición por que su ϵ a la longitud de onda de medida es pequeño, por lo tanto se obtiene la ecuación 7 donde f es el factor de dilución correspondiente :

$$\frac{A_\infty}{f} = \epsilon_P [P] \quad (\text{en solución ácida}) \quad (7)$$

En todos los casos se usó como "solución ácida" una solución de ácido clorhídrico concentrado en metanol (50.0 ml de HCl(c) (Merck p.a.) y se llevaron a 500 ml con metanol). Esta solución es adecuada para diluir la solución de reacción en tolueno sin problemas de miscibilidad de los líquidos siempre que el factor de dilución (f) sea 1/10. Las constantes de velocidad se calcularon de igual forma que en el caso a).

La energía de activación, E_a , se calculó por cuadrados mínimos como la pendiente de la correlación lineal $\ln k_A$ vs. $1/T$, multiplicada por R. El valor de ΔH^\ddagger se obtiene de la ecuación 8, para el cálculo de la entropía de activación, ΔS^\ddagger se utilizó la ecuación 9

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (8)$$

$$\frac{\Delta S^\ddagger}{4.576} = \log k_A - 10.753 - \log T + \frac{E_a}{4.576 T} \quad (9)$$

En la Tabla 4 se dan como ejemplo los datos de la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro calculados por ambos métodos, se midió la absorbancia a varias concentraciones a fin de determinar el ϵ de la 2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina en la solución de HCl-metanol utilizada, al igual que los espectros de la hidroxipiridina y de las mezclas de este con la amina en el mismo solvente en los que se observa que la absorbancia es cero desde aproximadamente 380 nm. Cuando los A_∞ se diluyen con esta solución ácida presentan un espectro igual al del producto de sustitución en el mismo solvente.

Tabla 4.- Datos de las cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina en tolueno anhidro a 35 °C con ciclohexilamina.^a

[CHA] M	$k_T \cdot 10^3$ l mol ⁻¹ s ⁻¹	Método A				Método B			
		%P ^b	%F ^b	$k_A \cdot 10^3$	$k_{SN2} \cdot 10^5$	%P ^b	%F ^b	$k_A \cdot 10^3$	$k_{SN2} \cdot 10^5$
0,051	0,46	85,9	14,1	0,40	6,5	91,8	8,2	0,42	3,8
0,101	1,01	91,0	9,0	0,92	9,0	94,9	5,1	0,96	5,0
0,304	2,46	94,9	5,1	2,33	12,0	97,1	2,9	2,39	7,0
0,406	3,01	97,4	2,6	2,93	7,7	98,4	1,6	2,96	4,8
0,462	3,29	96,6	3,4	3,18	11,2	97,9	2,1	3,22	6,9

CHA : ciclohexilamina, $k_A : 1 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k_{SN2} : 1 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

^a: Los datos indican que cuanto mayor es la concentración de ciclohexilamina mayor es la concentración de producto de sustitución (P): 2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina, y menor es la concentración de producto de demetilación (F) : 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina.

^b: Son % respecto de la concentración inicial de sustrato : 3,5-dinitro-2-metoxipiridina.

ESTUDIO POR CGL/EM DE LOS A_{∞} DE LAS CINÉTICAS DE 3,5-DINITRO-
2-METOXIPIRIDINA CON CICLOHEXILAMINA EN TOLUENO.

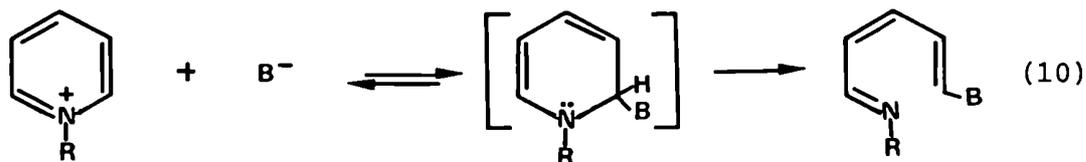
Si se somete el anillo piridínico a condiciones reductoras fuertes se produce la ruptura del mismo. Por otra parte si se somete la piridina a la luz UV en presencia de aire y humedad se convierte en el dialdehído glutacónico (Esquema I).²⁷



Esquema I

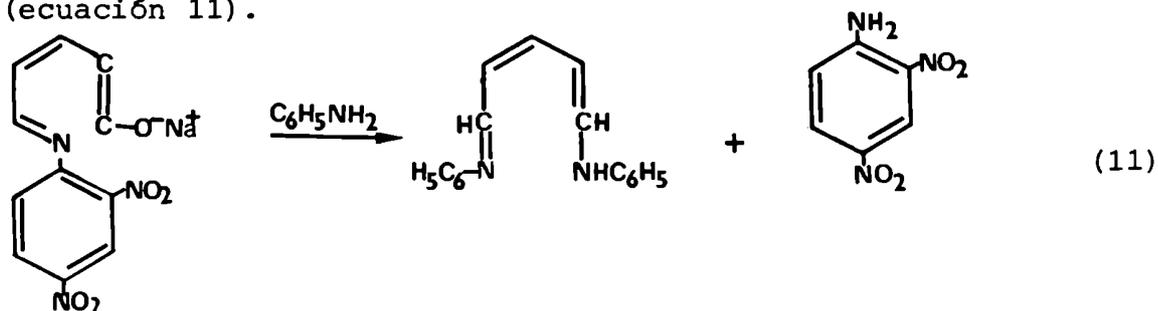
Esta no es un simple hidrólisis facilitada por la absorción de luz dado que aparentemente es necesario el oxígeno. Esta es una reacción general para las piridinas sustituidas y tiene lugar incluso con 2-alkilpiridinas que no pueden abrirse por los métodos químicos comunes.

La más importante de las reacciones de apertura se produce cuando una base reacciona con compuestos de piridonio (ecuación 10).



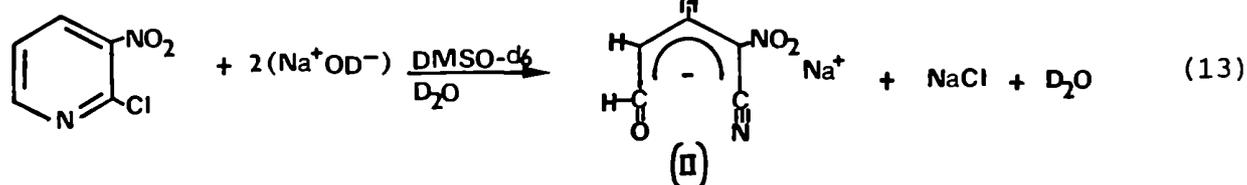
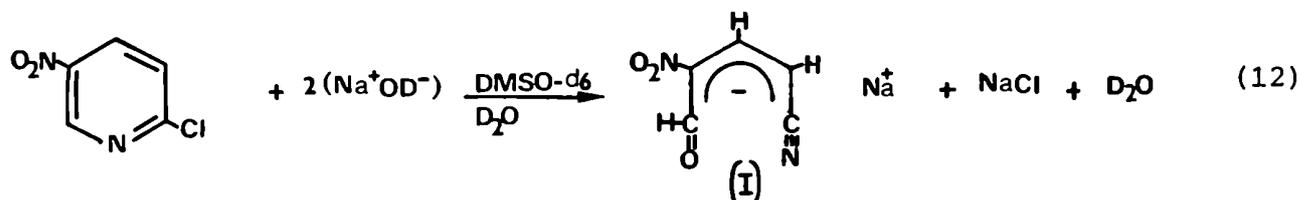
Se puede realizar en diferentes condiciones variando la naturaleza de R y B. Pueden observarse algunas generalizaciones respecto de la influencia de la estructura de R y de los sustituyentes en el anillo sobre dicha reacción. Cualquier grupo R que actúe como aceptor de electrones reduciendo aún más la densidad electrónica del anillo piridínico facilita el ataque por la base. Algunos de los R examinados son R= -CO-R', 2,4-dinitrofenilo, -SO₃, -C=N. Si el intermediario se forma reversiblemente a partir de la sal cuaternaria la principal función de R será estabilizar el producto de apertura por conjugación con el sistema no saturado. Por ejemplo cuando la base es el ión oxhidrilo, se obtiene un sistema conjugado extendido en el que los electrones π de las dobles

ligaduras se delocalizan sobre el sistema entero.²⁸ En presencia de aminas aromáticas tanto primarias como secundarias se forma un complejo con el glutacondialdehído que es posible aislar en forma cristalina (ecuación 11).

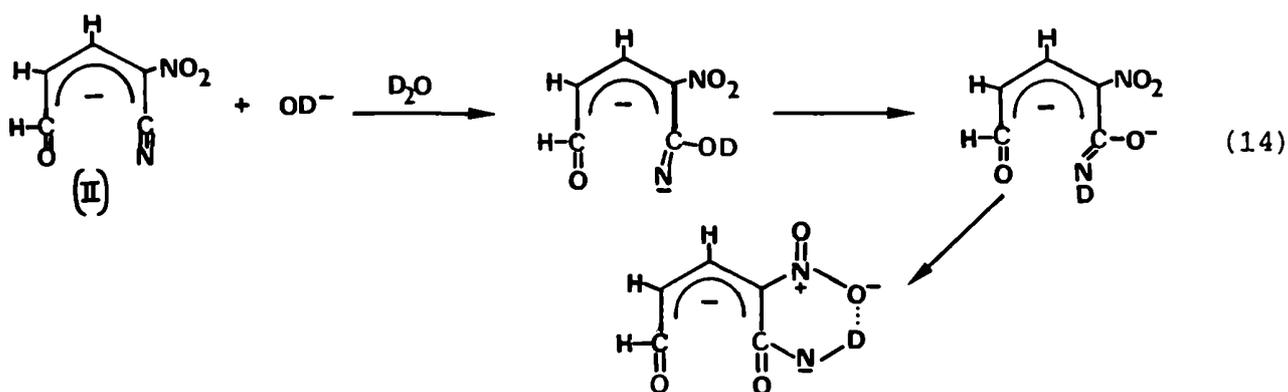


Los grupos atractores de electrones sobre el anillo piridínico facilitarían el proceso de ruptura al igual que los grupos R sobre el nitrógeno, el efecto opuesto lo producen los grupos donores de electrones lo que se comprueba por el menor rendimiento en el producto de apertura de la 3-metilpiridina respecto de la piridina.

Recientemente se han realizado estudios acerca del ataque nucleofílico sobre los anillos heterocíclicos,²⁹⁻³¹ se observó que reacciones posteriores pueden producir productos de apertura del anillo^{30,31} o el anillo puede abrirse y posteriormente cerrarse (mecanismo ANRORC).²⁹ Las reacciones de 2-cloro-5-nitro- y -3-nitropiridina con el ión deuteróxido en $DMSO-d_6$ ³² pueden representarse por las ecuaciones 12 y 13).



Los compuestos I y II pueden mantenerse como productos estables en solución y pueden aislarse como sólidos analizables. Cuando se trata I (preparado in situ) con NaOD acuoso este reacciona produciendo el cierre del ciclo y se forma la sal de sodio de la 2-hidroxi-5-nitropiridina. Por el contrario, el compuesto II sometido a igual tratamiento produce otros productos de cadena abierta (ecuación 14). La presencia del grupo nitro en posición 3 estabiliza el carbanión formado y no se produce la pérdida de DCOCN.



Se realizó el estudio por CGL/EM de los A_{∞} de las cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro, el análisis por CGL de los mismos indicaba la presencia de dos picos (Tabla 2, Capítulo III). Las muestras se prepararon evaporando a sequedad a presión reducida 4 ml de la mezcla de reacción y agregando 0,1 ml de metanol (las condiciones son las mismas que las indicada en la Tabla mencionada). El pico de mayor R_t tiene un espectro de masa que coincide exactamente con el del producto de sustitución, mientras que el primer pico ($R_t = 9,79$) presenta un ión M^+ ($m/e = 187$) 2 unidades de masa mayor que el M^+ de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina (cuyo R_t es mucho mayor, 19,7). Si se somete a igual tratamiento las mezclas de este compuesto con CHA aparece un sólo pico de iguales características que el anterior, además de los productos de descomposición de la amina (previamente encontrados³³ en muestras de CHA calentadas a 100 °C, el producto principal de tal descomposición es la ciclohexilidenciclohexilamina $m/e = 179$). Las mismas muestras analiza-

das un tiempo después no presentan el pico $m/e = 187$. Se prepararon de la misma manera mezclas de 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina con CHA, n-butilamina y piperidina ($[3,5\text{-dinitro-2-hidroxipiridina}] = 1,46 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{CHA}] = 0,111 \text{ M}$, $R = 1:760$; $[\text{n-butilamina}] = 0,092 \text{ M}$, $R = 1:629$; $[\text{piperidina}] = 0,120 \text{ M}$, $R = 1:824$) y en todos los casos se observa la aparición de dicho pico como producto mayoritario. En la Tabla 4 se indica la comparación del espectro de masa para dicho compuesto obtenido en las diferentes muestras mencionadas. Todos son muy similares, siendo probable que se forme siempre el mismo compuesto. Para tener otra prueba de que dicho pico no provenía de ningún producto de descomposición de la CHA, lo que era poco probable dado que este se obtuvo con distintas aminas (además de no haberse encontrado antes como producto de degradación de dicha amina) se analizó una muestra de la CHA utilizada tanto en una columna Pennwalt 223 (utilizada para detectar impurezas en aminas, ver Capítulo II) como en la columna utilizada en los otros estudios (OV17 3%), en ninguno de los dos casos se detectó el mismo. Además se analizó el solvente (tolueno), el sustrato y la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina con igual resultado. En los A_{∞} de las cinéticas de la 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con n-butilamina en tolueno anhidro se obtiene este producto además del producto de sustitución.

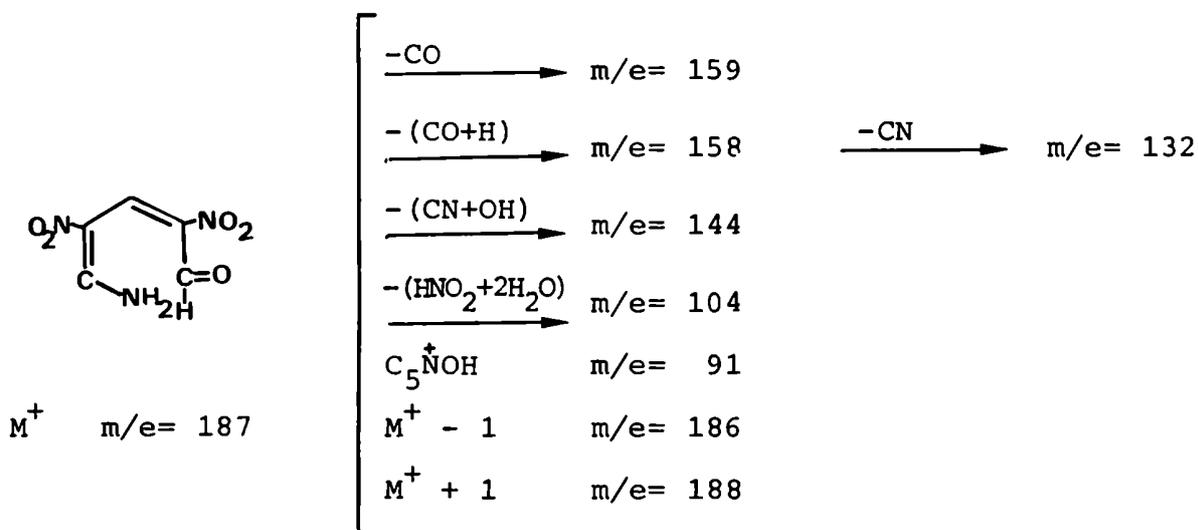
En base a los resultados anteriores y a los ejemplos de literatura presentados podemos proponer la descomposición de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina al evaporar a sequedad las muestras en presencia de un exceso de base. En estas condiciones es posible una reacción de apertura del anillo obteniéndose un derivado del aldehído glutacónico (esto no ocurre en solución dado todas las evidencias por espectroscopía UV-visibles presentadas en el Capítulo III). Se siguen realizando estudios para comprobar la identidad de dicho producto.

Tabla 5. Espectros de masa del pico $M^+ = 187$.

m/e	A_{∞} (%)	2OHPy+CHA* (%)	2OHPy+CHA (%)	2OHPy+n-BA (%)	2OHPy+PIP (%)
91	100.0	49.8	26.3	34.4	48.4
104	37.5	100.0	87.4	97.2	100.0
132	17.0	43.5	41.1	48.6	59.1
144	37.5	91.3	79.6	79.5	99.4
158	36.3	86.4	77.1	87.2	88.3
159	7.4	16.0	14.9	21.0	-
186	19.5	49.8	49.6	44.2	56.0
187	42.5	99.0	100.0	100.0	94.2
188	6.4	13.1	13.3	14.2	-

* [CHA] = 0.05 M. 2OHPy = 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina. CHA= ciclohexilamina. n-BA= n-butilamina. PIP= piperidina.

Esquema II



REFERENCIAS

1. A. I. Vogel, "A text book of practical organic chemistry", Longman, third edition, p. 169, (1972).
2. Aldrich Catalog, Aldrich Chemical Co. (1982-1983).
3. C. D. Hodgmann, "Handbook of chemistry and physics", Chemical Rubber Publishing Co. (1910).
4. D. R. Burfield y R. H. Smithers, J. Org. Chem. , 43 , 3966 (1978).
5. G. B. Barlin y A. C. Young, J. Chem. Soc. B , 1675 (1971).
6. G. B. Barlin y A. C. Young , J. Chem. Soc. Perkin Trans. I , 1269 (1972).
7. "The Sadtler Standard Spectra"
8. Y. Ahmad y D. H. Hey, J. Chem. Soc. , 4516 (1954).
9. Z. Talik y E. Plazck , Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Sci. Chim. , 8 , 219 (1960).
10. R. L. Clark, A. A. Pessolano, Ty. Shen, D. P. Jacobus, H. Jones, V. J. Lotti y L. M. Flataker, J. Med. Chem. , 21(9) , 965 (1978).
11. M. Colonna y P. Dalmonte Casoni , Bull. Sci. Facoltà Chim. Ind. Univ. Bologna , 5 , 35 (1944/47).
12. N. B. Chapman y C. W. Rees , J. Chem. Soc. , 1190 (1954).
13. P. Van Romburgh , Rec. des Trav. Chim. des Pays Bas , 4 , 191 (1885).
14. M. A. Mulder , Rec. des Trav. Chim. des Pays Bas , 25 , 116 (1906).
15. C. Hall y C. Giam , J. Agr. Food Chem. , 20(3) , 546 (1972).
16. Resvergnés , Monit. Scient. de Docteur Quenesville , 16(5), 204.
17. H. Groth , Ch. Kr. , 4 , 209.
18. D. Ashdown , J. Am. Chem. Soc. , 46 , 1054 (1924).
19. E. Wedekind , Chem. Ber. , 33 , 430 (1900).
20. Merck Index , Merck and Co. Inc. , sixth edition , p. 763 (1952).
21. M. C. Ciua , Gazz. Chim. Italiana , 50 II , 303.
22. R. Glover , Pr. Irish Acad. , 34 , 104 (1917/19).

23. A. Skita y F. Kiel , Ber. , 61 B , 1452 (1928).
24. H. Suhr , Liebigs Ann. Chem. , 687 , 175 (1965).
25. a) B. Lamm y K. Nordfalt , Acta Chem. Scandinavia , 24 , 1597 (1970).
b) J. Davoll , J. Chem. Soc. , 308 (1960).
c) A. Rossi et al. , Helv. Chim. Acta , 43 , 1298 (1960).
26. R. C. Weast , "Handbook of Chemistry and Physics" , 57th. edition ,
CRC Press (1976/77).
27. H. Freytag, Ber. , 69 B , 32 (1936).
28. a) R. Zincke et al. , Ann. , 333 (1904).
b) W. Fisher , J. Chem. Soc. , 189 (1933).
29. H. C. van Der Plas , Acc. Chem. Res. , 11 , 462 (1978).
30. D. M. Smith , "Comprehensive Organic Chemistry", Vol. 4, Pergamon
Press, Oxford , p. 50 (1979).
31. J. Becker , Synthesis , 589 (1980).
32. J. D. Reinheimer, N. Sourbatis, R. L. Lavalee, D. Goudwin y G. L.
Gould, Can. J. Chem. , 62 , 1120 (1984).
33. D. R. Palleros , Tesis Doctoral , Universidad de Buenos Aires (1982).

LISTA DE ABREVIATURAS

UV: ultravioleta.

RMN: resonancia magnética nuclear.

¹H-RMN: resonancia magnética nuclear de protón.

¹³C-RMN: resonancia magnética nuclear de carbono-13.

EM: espectroscopía de masa.

IR: infrarrojo.

CGL: cromatografía gas-líquido.

ccd: cromatografía en capa (o placa) delgada.

SNA: sustitución nucleofílica aromática.

SN1: sustitución nucleofílica alifática unimolecular.

SN2: sustitución nucleofílica alifática bimolecular.

SNR1: sustitución nucleofílica radicalaria.

SNHA: sustitución nucleofílica heteroaromática.

ET: estado de transición

P: producto de sustitución.

F: producto de demetilación.

R: relación [sustrato] : [amina].

SUST: sustrato.

A_∞ : absorbancia a tiempo infinito.

n-PA : n-propilamina.

IPA: isopropilamina.

DIPA: diisopropilamina.

CHA: ciclohexilamina.

BA: butilamina.

o-FNB: *o*-fluornitrobenceno.

p-FNB: *p*-fluornitrobenceno.

2,4,6-TNCB: 2,4,6-trinitroclorobenceno.

2,6-DNCB: 2,6-dinitroclorobenceno.

TNA: 2,4,6-trinitroanisol

2OHPy: 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina.

2MeOPy: 3,5-dinitro-2-metoxipiridina.

2CHAPy: 2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina.

DMSO: dimetilsulfóxido.

TMS: trimetilsilano.

Rt: tiempo de retención

ppm: partes por millón.

INDICE DE TABLASCAPITULO I.

N°	Título	Pág.
1	Datos de los espectros de ^1H -RMN de compuestos nitrados sustituidos de las series bencénicas y piridínicas. Protones del anillo y $-\text{NH}$	9
2	Datos de los espectros de ^{13}C -RMN de nitropiridinas sustituidas. Átomos de carbono del anillo.....	11
3	Datos de los espectros de ^1H -RMN de compuestos nitrados sustituidos de las series bencénicas y piridínicas. Protones alifáticos.....	12
4	Datos de los espectros de ^{13}C -RMN de nitropiridinas sustituidas. Átomos de carbonos alifáticos.....	14
5	Desplazamientos químicos de ^1H -RMN de compuestos piridínicos pertenecientes a las series 1 y 2 y de sus análogos bencénicos con igual número de grupos nitro.....	14
6	Datos de EM de 2-(N-alquilamino)nitropiridinas.....	24
7	Datos de EM de 2-hidroxipiridinas.....	24
8	Espectros UV de (N-alquilamino)nitropiridinas y nitrobenzenos.....	29
9	Distancias interatómicas (Å) (Rayos X).....	33
10	Ángulos de enlace (grados). (Rayos X).....	33
11a	Ángulos de torsión (grados).....	34
11b	Ángulos dihedros (grados)	34

CAPITULO II.

N°	Título	Pág.
1	Reacción de o-fluornitrobenzeno con n-propilamina en tolueno.....	67
2	Reacción de o-fluornitrobenzeno con isopropilamina (IPA) en tolueno.....	67

N°	Título	Pág.
3	Reacción de o-fluornitrobenceno con n-propilamina en DMSO.....	70
4	Reacción de o-fluornitrobenceno con isopropilamina (IPA) en DMSO.....	70
5	Reacción de p-fluornitrobenceno con n-propilamina en tolueno.....	72
6	Reacción de p-fluornitrobenceno con isopropilamina (IPA) en tolueno.....	72
7	Valores calculados para las reacciones de o- y p-fluornitrobenceno.....	74
8	Reacciones de 2,4,6-trinitroclorobenceno, o-fluornitrobenceno y p-fluornitrobenceno con distintas aminas en tolueno anhidro.....	83
9	Reacciones de 2,4,6-trinitroclorobenceno (2,4,6-TNCB), o-fluornitrobenceno (o-FNB) y p-fluornitrobenceno (p-FNB) con diisopropilamina (DIPA) y de 2,4,6-TNCB con N-metil-anilina (N-MA) en tolueno anhidro.....	84

CAPITULO III.

N°	Título	Pág.
1	Datos de las cinéticas de la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina (2-OMePy) con CHA en tolueno anhidro...	112
2	Análisis por CGL de los A_{∞} de las cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 35 y 45 °C.....	114
3	Valores de absorbancia en la región UV-visible de 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina (2-OHPy) a diferentes concentraciones de CHA en tolueno anhidro.....	116
4	Datos correspondientes a las cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro, seguidas a dos longitudes de onda.....	117
5	Cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 35 °C constantes de velocidad de segundo orden.....	119

N°	Título	Pág.
6	Cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 45°C constantes de velocidad de segundo orden.....	120
7	Cinéticas de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro a 60°C constantes de velocidad de segundo orden.....	121
8	Datos de las cinéticas de la reacción de 2-OMePy con CHA en tolueno anhidro, razones entre la constante de velocidad de segundo orden y la concentración de amina.	122
9	Valores de las constantes de velocidad de segundo orden de las cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro utilizando dos técnicas de medición diferentes.....	123
10	Cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro realizadas por el método B a 35 °C.....	124
11	Cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro utilizando la técnica B a 35 y 45 °C. Constantes de velocidad de segundo orden y parámetros de activación.....	126
12	Cinéticas de 2-OMePy con BA en tolueno anhidro, constantes de velocidad de segundo orden y parámetros de activación.....	128

CAPITULO IV.

N°	Título	Pág.
1	Desplazamientos químicos (δ) de los protones del anillo de complejos σ aniónicos de TNA y aminas alifáticas en 50% DMSO- d_6 -50% metanol- d_4 (TMS).....	141
2	Espectros UV-visible de los complejos de TNA con aminas alifáticas en DMSO.....	141
3	Desplazamientos químicos de los protones de complejos σ aniónicos con piridinas 2-sustituidas.....	146
4	Desplazamientos químicos de los protones de complejos σ aniónicos con piridinas 4-sustituidas.....	147
5	Características del espectro UV-visible de los comple-	

N°	Título	Pág.
	jos de piridinas en DMSO.....	217
		Pág.
	jos de piridinas en DMSO.....	147
6	Espectros UV-visible de la 3,5-dinitro-2-hidroxipiridina (2-OHPy) a diferentes concentraciones de ciclohexilamina en DMSO anhidro.....	151
7	Espectros UV-visible de 2-ciclohexilamino-3,5-dinitropiridina (2-CHAPy) y 3,5-dinitro-2-metoxipiridina (2-OMePy) y mezclas de reacción de esta última y CHA en DMSO anhidro.....	152
8	Datos obtenidos por el método de Benesi y Hildebrand ⁴⁵⁻⁴⁷ para la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con ciclohexilamina en DMSO anhidro.....	155
9	Desplazamientos químicos de los protones de reactivos y posibles productos de la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina y ciclohexilamina en DMSO-d ₆ (ppm/TMS).....	162
10	Mezclas de reacción de 2-OmePy con CHA en DMSO-d ₆	163

CAPITULO V.

N°	Título	Pág.
1	Propiedades espectroscópicas en la zona UV-visible de productos y reactivos piridínicos.....	194/5
2	Propiedades espectroscópicas en la zona UV-visible de productos y reactivos bencénicos.....	196/7
3	Tiempos de retención de reactivos y productos.....	200
4	Datos de las cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina en tolueno anhidro a 35 °C con ciclohexilamina.....	204
5	Espectros de masa del pico M ⁺ = 187.....	209

RESUMEN

Se han propuesto distintos mecanismos para las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (SNA) de sustratos activados con aminas en solventes próticos y dipolares apróticos. Bajo ciertas circunstancias, el conocido mecanismo en dos etapas no puede explicar ciertos hechos experimentales, tales como que las reacciones son de orden mayor que 2 respecto de la concentración de amina.

Un mecanismo que implica el ataque por un oligómero del nucleófilo y posterior descomposición base-catalizada del compuesto intermedio (complejo σ -aniónico) explica las cinéticas de tercer orden respecto de la concentración de la amina utilizada, así como también el hecho que las energías de activación son menores que cero para algunas de estas reacciones. Este nuevo mecanismo se ha dado en llamar "mecanismo del dímero" y se ha encontrado por primera vez en reacciones de dinitroanisoles con aminas en solventes apróticos y luego se comprobó que puede extenderse a otros sustratos bencénicos convenientemente activados si se cumplen ciertas condiciones. Una de las condiciones que primero se establecieron para la observación de este mecanismo es la baja nucleofugacidad del grupo saliente siendo en estos casos la segunda etapa determinante de la velocidad de reacción. En todos los sistemas estudiados (más de veinte) se utilizaron solventes apróticos no polares y generalmente aminas primarias. Se sabe que en este tipo de solventes tanto las aminas alifáticas como las aromáticas están asociadas; el grado de asociación disminuye con el aumento de temperatura y las aminas secundarias están menos asociadas que las respectivas aminas primarias.

Con el propósito de investigar si este tipo de mecanismo tam-

bién se daba en las reacciones de compuestos heteroaromáticos se han estudiado en la presente Tesis, las reacciones de 2-metoxipiridinas nitradas en diferentes posiciones con aminas primarias (ciclohexilamina (CHA) y n-butilamina (BA)) en tolueno anhidro. Estas reacciones, al igual que la de los nitroanisoles, no son tan simples debido a un proceso lateral de sustitución nucleofílica alifática (SN2) por el cual se rompe la unión O-metilo de los éteres lo que conduce a la formación de las hidroxipiridinas correspondientes, existiendo por lo tanto una competencia entre estas reacciones y las de SNA.

Como primer paso se realizó un estudio exhaustivo de las propiedades espectroscópicas de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y espectroscopía de masa, de las piridinas sintetizadas en este trabajo. En la literatura no se han encontrado estudios realizados con 2-R-piridinas nitro sustituidas ($\text{R} = -\text{OCH}_3$ o $-\text{NR}_1\text{R}_2$). Los datos estructurales de estos compuestos son fundamentales en el estudio de los mecanismos de estas reacciones y además para establecer correlaciones con los correspondientes derivados bencénicos. Las conclusiones de dicho análisis son las siguientes :

- Grupo aza: comparando los valores de desplazamiento químico de los hidrógenos de las series piridínicas y bencénicas con igual número de grupos nitro y en las mismas posiciones respecto del grupo saliente, observamos que el nitrógeno del anillo causa una considerable perturbación dado que estos protones experimentan el efecto atractor de electrones del grupo aza y las señales se desplazan a menores campos.
- Grupo aza versus nitro : en base a los resultados obtenidos se puede concluir que el grupo *orto-aza* es un atractor de electrones más poderoso que el grupo *orto-nitro*; los protones en las series piridínicas muestran un desplazamiento paramagnético respecto de los co-

rrespondientes compuestos bencénicos nitrosustituídos. En los espectros de ^{13}C -RMN el átomo de carbono *orto* al grupo *aza* (y *para* al nitro), C-6, aparece a menor campo que el carbono *para* al grupo *aza*, C-4, aproximadamente a 20 ppm en todos los compuestos. Esto demuestra que el efecto paramagnético del grupo *aza* en *orto* es mayor que el de un grupo nitro en la misma posición, este efecto es tan importante que el C-2 es el más desprotegido de todos los carbonos y por lo tanto un centro muy reactivo para el ataque nucleofílico. Este efecto probablemente se debe a una repulsión entre el grupo nitro en posición 3 y el grupo 2-metoxi que perturba la coplanaridad del primero respecto del anillo aromático, esto se confirma en el estudio de Rayos X del sustrato 3,5-dinitrado.

-Tautomerismo : los grupos amino secundarios en posición 2 de los productos con n-BA y CHA en principio pueden tautomerizarse con el nitrógeno del anillo; en base a los resultados por ^{13}C -RMN se puede concluir que el grupo amino existe como tal más que como grupo imino. Así mismo los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN pertenecientes al carbono 2 de la 2-hidroxi- y 2-metoxi-3-nitropiridina son muy similares, indicando que en este caso parece prevalecer la forma hidroxí en DMSO.

-Asociación : unión hidrógeno inter e intramolecular : los presentes datos son útiles para discutir el fenómeno de formación de unión hidrógeno intramolecular. Se observa que los protones del grupo $-\text{NH}$ de los compuestos 3-nitrados aparece a menores campos típicos de conformaciones desapantalladas por uniones hidrógeno. Es claro a partir de los datos de ^1H -RMN que no existe interacción a través del espacio entre el grupo *aza* y el hidrógeno amínico en los compuestos de la serie piridínica nitrada en posición 5. Los protones H_4 e H_6 también experimentan la perturbación del campo eléctrico producido por el puen-

te de hidrógeno; mientras que en los derivados con piperidina se observa el esperado aumento de apantallamiento respecto de los metoxiisómeros, los compuestos con CHA y n-BA solo lo hacen cuando no existe una unión hidrógeno (grupo nitro en C-5). En todos los demás compuestos con CHA la unión hidrógeno reduce el efecto de apantallamiento de los grupos alquilamino. La influencia de este tipo de unión en los desplazamientos químicos de ^{13}C de los átomos de carbono piridínicos es pequeña. La interacción $\text{H}\dots\text{O}_2\text{N}$ también se confirma en los espectros de masa de los compuestos 2-N-alquil sustituidos de las series con un nitro en posición 3 y con 2 nitro en los carbonos 3 y 5 donde el pico base es $\text{M}^+ - \text{OH}$ que sugiere una transferencia protónica del grupo amino al grupo nitro, incluso en los derivados de piperidina. En la serie de compuestos 5-nitro este pico o no existe o su abundancia relativa es menor que el 2%. De acuerdo con estos resultados y teniendo en cuenta el efecto estabilizante de la unión de hidrógeno intramolecular en las reacciones de SNA se predice una mayor reactividad para la 2-metoxi-3-nitropiridina respecto del isómero nitrado en posición 5 frente a los nucleófilos (lo que se observa en el estudio por difracción de Rayos X en el isómero 3,5-dinitrado).

En las cinéticas de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en tolueno anhidro se observa que a concentraciones de amina menores que 0,1 M existe una relación cuadrática entre la constante de velocidad de segundo orden, k_A , y la concentración de nucleófilo. Si se divide k_A por la concentración de ciclohexilamina y los cocientes obtenidos se grafican en función de la $[\text{CHA}]$ se obtiene una relación lineal a todas las temperaturas estudiadas. Esto está de acuerdo con el mecanismo de nucleófilo "dímero" anteriormente mencionado. Se observa además un efecto inverso de la temperatura lo que indica que existe

un pre-equilibrio rápido que precede la etapa determinante de la velocidad de reacción de forma tal que un aumento en la velocidad del paso lento con el aumento de temperatura se contrarresta con la disminución de la constante del equilibrio precedente (la asociación de la amina). Se observa también que la reacción de demetilación tiene una constante de velocidad de segundo orden, k_{SN2} , un orden menor que la correspondiente al proceso de SNA. A concentraciones de CHA entre 0,162 M a 0,497 M a 35 y 45 °C el gráfico de k_A versus la concentración de la amina es una línea recta y las energías de activación, si bien son positivas, los valores son bajos comparados con los encontrados para la mayor parte de las reacciones de SNA y de Sustitución Nucleofílica Heteroaromática (SNHA) (a estas concentraciones actuaría como nucleófilo el monómero de la amina). En el caso de las reacciones con butilamina se observa también una dependencia curvilínea de k_A y la $[BA]$ similar a la encontrada con CHA. Se encontró además un efecto inverso de la temperatura y que el gráfico de $k_A/[BA]$ versus la concentración de la amina es una recta.

Las reacciones con las mismas aminas y 2-metoxipiridinas mononitradas (en posición 3 o 5 respectivamente) resultaron ser extremadamente lentas y se obtuvieron porcentajes de reacción muy bajos en las condiciones empleadas para el seguimiento espectrofotométrico.

En el caso de la reacción de 3,5-dinitro-2-metoxipiridina con CHA en dimetilsulfóxido se observa la formación de un compuesto intermediario que luego evoluciona al producto de sustitución. Se estudiaron sus propiedades por espectroscopía UV-visible, siendo estas $\lambda_{\text{máximo}} = 500 \text{ nm}$, $\epsilon = 23700$ y una constante de equilibrio $K = 51,83 \text{ M}^{-1}$. Tanto la posición de la banda de absorción como el alto valor de ϵ son consistentes con una estructura de complejo de Meisenheimer. Estos datos

sugieren que en este caso lo más probable es que se forma el complejo 1,1, termodinámicamente más estable, sin descartar la previa formación del complejo 1,3 (cinéticamente más estable) que al ser un proceso más rápido no podemos detectar con la técnica utilizada. Se realizó el mismo estudio por espectroscopía de ^1H -RMN y las conclusiones obtenidas del mismo coinciden con lo encontrado por la técnica anterior.

Otro de los aspectos controversiales de las reacciones de SNA es el de los efectos de proximidad o de volumen lo que en la mayoría de los casos ha sido interpretado clásicamente como efectos estéricos primarios. A fin de demostrar las falencias de este tipo de tratamiento se diseñó un esquema sustrato:nucleófilo *ad hoc* para esclarecer este punto. Se estudiaron las reacciones con compuestos monoactivados como *o*-fluornitrobenceno (*o*-FNB) y *p*-fluornitrobenceno (*p*-FNB) con *n*-propilamina (*n*-PA) e isopropilamina (IPA) en tolueno y DMSO. Se evaluaron distintos aspectos de estas reacciones :

- a) La influencia del sistema sobre la existencia o no de catálisis básica . Las reacciones de *p*-FNB con *n*-PA en tolueno anhidro muestran una notable sensibilidad de la velocidad de reacción con la concentración de nucleófilo lo que indica que la segunda etapa (descomposición del intermediario) es cinéticamente importante. En las reacciones del *o*-FNB en cambio la velocidad de reacción se mantiene prácticamente constante mostrando la importancia de la estabilización del complejo intermediario que provoca el grupo nitro en posición *orto*. La reacción de *p*-FNB con *n*-PA transcurre exclusivamente por un paso base-catalizado.
- b) El efecto de los grupos nitro en posición vecina al centro de reacción (razón *orto:para*, *o:p*). Se obtuvo una relación *o:p* de velocidades de reacción de 444 para la *n*-PA en tolueno lo que pone de manifiesto

que la aceleración por "efecto *orto*" supera a los posibles efectos estéricos al acercamiento del nucleófilo que pudieran esperarse para el isómero *orto*. Este efecto *orto* acelera especialmente la descomposición del complejo intermediario (segunda etapa) que es determinante de la velocidad de reacción en el caso del *p*-FNB : la baja entropía de activación es consistente con la intervención de una segunda molécula de amina. El cambio a IPA produce una disminución en las velocidades de reacción de 5 para el *o*-FNB y 100 para el *p*-FNB, lo que evidencia que los mayores requerimientos estéricos de la IPA no se ejercen fundamentalmente en el ET (acercamiento del nucleófilo) sino que son más importantes cuando el segundo ET (transferencia protónica) es el determinante. Finalmente se estudiaron las reacciones en DMSO a fin de acelerar la segunda etapa por solvatación del flúor. La relación k_{n-PA}/k_{IPA} para *p*-FNB pasó de 100 en tolueno a 1 en DMSO siendo la primera etapa determinante de la velocidad de reacción.

c) La aplicabilidad del mecanismo del dímero en alguno de estos sistemas. La reacción de *p*-FNB con *n*-PA en tolueno presenta estas características, al estudiar las reacciones a concentraciones menores que 0,1 M el gráfico de k_A vs. la concentración de *n*-PA presenta una curvatura hacia arriba típica de una cinética de tercer orden. También se encuentra una relación lineal entre $k_A/[n-PA]$ y $[n-PA]$; en base a estos resultados se plantea el mencionado mecanismo que está de acuerdo con las características del sistema : sustrato (nucleófilo pobre), amina (primaria) y el solvente (aprótico no polar).

En conexión con ciertos resultados anómalos encontrados en reacciones de 2,4-dinitrohalobencenos se examinaron las reacciones de 2,4,6-trinitroclorobenceno (2,4,6-TNCB) con diferentes aminas en particular la diisopropilamina (DIPA). Teniendo en cuenta los resultados ob-

tenidos con dicha amina existían dos alternativas : i) que ocurriese un proceso de dealquilación en alguna de las etapas de las reacciones estudiadas o ii) que la DIPA sufriese un proceso de descomposición durante el calentamiento. Luego de numerosas experiencias se encontró un sistema adecuado para detectar impurezas en calidad de trazas, se determinó la presencia de IPA, acetona, aminas secundarias e isopropilideno-isopropilamina. También se logró aislar y purificar la N-(2,4,6-trinitrofenil)diisopropilamina no descrito en la literatura. El resultado alcanzado además de su relevancia en el presente estudio tiene importancia también en otros aspectos ya que la DIPA es utilizada industrialmente en la preparación de ciertos herbicidas y la contaminación con IPA disminuye notablemente el rendimiento de producto útil el que se obtiene fundamentalmente por una reacción de SNA.

M. A. Wudilman

Silvia B. Cerdina