

UNIVERSIDAD DE CHILE



3 5601 15231 4526

UCH-FC
Doc-4
S 226
c-2

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS



MECANISMO DE CATALISIS BASICA EN LA SUSTITUCION
NUCLEOFILICA AROMATICA

EUGENIO SANHUEZA CASADO

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL TITULO DE
DOCTOR EN QUIMICA
DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE
DIRECTOR DE TESIS: DR. RODOLFO V. CANEDA

SANTIAGO DE CHILE
1971

a MONICA

Mis sinceros agradecimientos:

a la FUNDACION FORD, que con su ayuda permitió la iniciación de este trabajo.

a la COMISION NACIONAL DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNOLOGICA, por los dos años de beca, en los cuales se completó la presente Tesis

al Dr. RODOLFO V. CANEDA por haberme sugerido e introducido en el tema y por su permanente ayuda.

al Sr. HERNAN RODRIGUEZ CORTES, por su ayuda valiosa y desinteresada.

a la FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA de la UNIVERSIDAD DE CHILE, en donde fué realizado en su totalidad el presente trabajo, en forma especial a la CATEDRA DE QUIMICA ORGANICA en cuyo laboratorio fué desarrollada en forma fundamental la parte experimental, como también en menor parte en el laboratorio de la CATEDRA DE ANALISIS INSTRUMENTAL; lugares todos, en donde se me ofrecieron las mayores facilidades.

I N D I C E

	página
I OBJETO Y PLAN DE TRABAJO	1
II INTRODUCCION	
1.- GENERALIDADES	4
1-1 Efecto del solvente sobre la velocidad de reacción	
1-2 Parametros termodinámicos y Relaciones Isocinéticas	
1-3 Efecto Isotópico Cinético.	
2.- SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA	18
2-1 Mecanismo bimolecular	
a) Mecanismo en una etapa	
b) Mecanismo en dos etapas	
2-2 El efecto activante del grupo nitro en la S.N.A.	
2-3 Influencia del grupo desplazado	
2-4 Efecto del solvente en la S.N.A.	
2-5 Relación orto-para	
3.- EL MECANISMO DE CATALISIS BASICA	35
i) Formulación	
ii) Mecanismo de catálisis básica y el efecto del solvente	
iii) Otras evidencias	
3-1 El efecto isotópico y el mecanismo de catálisis básica	
III PARTE EXPERIMENTAL	51
4.- Solventes y reactivos	
5.- Mediciones cinéticas	
6.- Cálculos	
IV RESULTADOS Y DISCUSION	64
7.- Reacciones de o- y p-cloronitrobenceno con piperidina en diferentes solventes a distintas temperaturas.	
7-1 Catálisis básica	
7-2 Parámetros termodinámicos	
TEMPERATURAS ISOCINETICAS	
TEMPERATURA Y CATALISIS BASICA	

7-3	Mecanismos intimos y efecto del solvente sobre la catálisis básica	74
	RELACIONES EXTRATERMODINAMICAS	
7-3-1	o-cloronitrobenceno	
7-3-2	p-cloronitrobenceno	
7-4	Relación orto/para	
8.-	Reacciones de o- y p-fluornitrobenceno con piperidina y piperidina-1-d en benceno, catalizadas o no por piridina	84
8-1	Catálisis básica	
8-2	Efecto isotópico sobre el mecanismo de catálisis básica	
8-3-1	o-fluornitrobenceno	
8-3-2	p-fluornitrobenceno	
9.-	Reacciones de 1-X-2,4-dinitrobenceno con piperidina en benceno	99
9-1	Catálisis básica	
9-1-1	1-fluor-2,4-dinitrobenceno	
9-1-2	1-cloro-2,4-dinitrobenceno	
	LA PIRIDINA COMO CATALIZADOR BASICO	104
9-2	Efecto isotópico sobre la reacción del 1-cloro 2,4-dinitrobenceno y su posible mecanismo intimo	
10.-	Relación catálisis básica y efecto isotópico. Incidencia del grupo saliente, como de la posición y número de los grupos nitros activantes	110
11.-	RESUMEN	115
	TABLAS	119
V	BIBLIOGRAFIA	142

OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo primordial del presente trabajo fué el de obtener información general sobre el mecanismo de catálisis básica en reacciones de sustitución Nucleofílica Aromática. Esto se planeó en base al estudio de las reacciones de S.N.A. empleando diferentes técnicas de análisis, por medio de las cuales se obtuvieron los posibles mecanismos íntimos de reacción.

En todos los casos se utilizó piperidina como nucleófilo. Esta base reúne diferentes características que fundamentan su elección; reacciona con los sustratos en estudio a velocidades medibles, en un rango más o menos grande de variación en su concentración, por medio de una misma técnica cinética, siendo de esta manera perfectamente comparable los resultados; es un nucleófilo de tipo intermedio en lo que ha requerimientos estéricos se refiere; además es posible sin grandes problemas deuterarla en un alto porcentaje y medir esta marcación.

Los sustratos empleados o-cloronitrobeneno, p-cloronitrobeneno, o-fluornitrobeneno, p-fluornitrobeneno, 2,4-dinitroclorobeneno y 2,4-dinitrofluorobeneno, se eligieron por ser compuestos con átomos de halógenos activado susceptibles de reemplazo nucleofílico por aminas sin complicaciones que oscurezcan los resultados. La utilización de estos sustratos o- y p-monesustituídos y los 2,4-dinitrosustituídos nos permite estudiar el efecto de la posición y número de los grupos nitros sobre los efectos analizados en el mecanismo de catálisis básica (por ej. efecto isotópico cinético). También el hecho de estudiar sustratos clorados y fluorados nos permite entrar en comparaciones sobre la importancia del halógeno saliente en el mecanismo de reacción en estudio.

Se planeó el estudio de las reacciones entre la piperidina y el o- y p-cloronitrobeneno en beneno y metanol a tres temperaturas diferentes con el fin de estudiar los parámetros termodinámicos no en la forma clásica sobre la constante de velocidad total, si no que sobre los dos pasos de reacción que implica el mecanismo de catálisis básica, en la S.N.A., o sea sobre el paso directo y el paso catalizado en forma independiente. En base a los buenos resultados obtenidos y a la posible existencia de temperaturas

isocinéticas, se amplió el estudio de otros solventes con el fin de concretar la existencia de estas temperaturas isocinéticas.

En base a un estudio de relaciones extratermodinámicas se postularon mecanismos íntimos de reacción y se estudió la influencia del solvente sobre la catálisis básica.

El estudio del o- y p-fluornitrobenzeno se llevó a cabo en benceno con piperidina y piperidina-l-d, con y sin la adición de piridina como catalizador no nucleófilico. Esto se planeó con el fin de ampliar el estudio del efecto isotópico sobre las reacciones de S.N.A. y poder analizar los resultados obtenidos en comparación a los ya encontrados en los sustratos clorados. Se estudió por lo tanto la influencia del halógeno saliente sobre el mecanismo de catálisis básica. Además se puede aclarar la influencia del átomo de halógeno como también la de los grupos nitro sobre la salida del protón en la etapa limitante de la reacción.

El estudio sobre los sustratos di-nitrados tiene por objeto completar el análisis hecho sobre los sustratos nitro-activados clorados y fluorados. Además el estudio del 2,4-dinitro-clorobenceno tiene una significación especial ya que este sustrato ha sido cuestionado en cuanto que su reacción transcurre por el mecanismo de catálisis básica y se hacía necesario una revisión de su mecanismo de reacción. Por lo tanto se analizó la reacción en rango de concentraciones mayores que los estudiados hasta este momento y se estudió el efecto isotópico para concentraciones apropiadas de reactivos.

II INTRODUCTION

1.- GENERALIDADES

1-1 Efecto del solvente sobre la velocidad de reacción.-

El estado líquido a nivel microscópico no se conoce con el mismo detalle que los estados sólidos y gaseosos. En el estado gaseoso las interacciones entre moléculas individuales carece por lo común de importancia; por lo tanto, las moléculas tienen un comportamiento casi totalmente al azar y pueden tratarse en términos de la teoría cinética, la cual se basa en esta idea estadística (1). Los sólidos que tienen una estructura regular, pueden tratarse también en forma satisfactoria. Por el contrario, los líquidos ni están completamente al azar ni tienen una estructura totalmente regular y por consiguiente, su tratamiento teórico es mucho más complicado. Por ello es necesario que al tratar las reacciones en solución se proceda de una forma menos fundamental y más empírica de lo que sería posible en el caso de reacciones en fase gaseosa o de reacciones en sólido o sobre superficies sólidas. A pesar de ello, observando las reacciones en solución se han acumulado conocimientos muy valiosos, en particular para ciertas clases de reacciones.

Hay reacciones en las cuales el solvente tiene un papel relativamente secundario, éste actuaría como un simple relleno y ejerce solo una influencia mínima sobre la velocidad de la reacción. Tales reacciones se afectan poco por un cambio de disolvente y se dan en fase gaseosa a la misma velocidad que en solución. Rabinowitch (2) trató este hecho desde un punto de vista teórico en base a la teoría de las colisiones (1) correspondiéndoles a Evans y Polanyi (3) la aplicación de la teoría de las velocidades absolutas a este problema.

Rabinowitch y Wood (4) estudiaron la distribución de las colisiones en el tiempo; para reacciones en solución y formularon el conocido "efecto caja" o "efecto jaula" el cual fué ampliado por Hinshelwood y Fairclough (5).

En las reacciones en las que el disolvente ejerce influencia sobre la velocidad de reacción son varios los factores que deben tenerse en cuenta, siendo los de carácter electrostático los de mayor importancia.

Scartchard (6), Moelwyn-Hughes (7) y Laidler-Eyring (9) estudiaron las reacciones entre iones en forma teórica empleando para ello la teoría de las colisiones (1) la cual no

solo se aplica a las reacciones de simple recombinación de iones, si no, también a reacciones en las que se forman y rompen enlaces covalentes. Los efectos de atracción o repulsión electrostáticas son evidentemente importantes, por lo cual en las reacciones entre iones de distinto signo los factores de frecuencia son mucho mayores de lo normal y en los de distinto signo son anormalmente bajas. Como es lógico suponer la constante dieléctrica del solvente empleado tiene gran importancia en este tipo de reacciones, cuyo estudio fue hecho por Scatchard (6) en base a parámetros de la teoría de Debye-Huckel; este mismo autor propuso un modelo que explica la influencia de la fuerza iónica en la velocidad de reacción entre iones. Se han observado algunas desviaciones sobre el tratamiento teórico, en particular en soluciones más concentradas en las que falla la ecuación de Debye-Huckel, y estas desviaciones pueden aplicarse satisfactoriamente en muchos casos, considerando la formación de pares iónicos (8).

Los efectos del solvente en reacciones que involucran iones y moléculas dipolares fueron primeramente estudiados por Kirkwood (10) en base a la constante dieléctrica del medio y a los tamaños y momentos dipolares de las especies reaccionantes. Laidler y Eyring (9) dedujeron una ecuación que estudia este tipo de sistema; en el cual al considerar al medio como un dieléctrico continuo se debe cumplir una relación lineal entre $\ln k$ y $1/D$ (D =constante dieléctrica y k =velocidad específica). En la teoría de Amis-Jaffe (11) que también estudia ión-dipolo se agregaron correcciones para tener en cuenta que el medio de reacción se ve modificado por la acción de dipolos permanentes e inducidos por las moléculas de reactivos.

También fueron Laidler y Eyring (9) (1) los que estudiaron el sistema Dipolo-dipolo en donde es de esperar una relación lineal entre $\ln k$ y $(D-1)/(2D+1)$.

Un tratamiento teórico-matemático de estos efectos del solvente se encuentran reunidos y tratados exhaustivamente en el libro de Amis (12).

Desde un punto de vista cualitativo se puede decir que; la presencia de un ión o de una molécula polar en un solvente afecta la naturaleza de este; disminuye la libertad de movimiento de las moléculas de solvente en la zona cercana a dicha

molécula o ión extraño. Este hecho tiene dos efectos: por una parte para restringir la movilidad de las moléculas de solvente es necesario un gasto de energía, por lo cual disminuye el contenido energético del sistema; por otra el orden del sistema aumenta ocasionando una disminución de la entropía. Evidentemente en una reacción química es necesario considerar la variación de estos parámetros entre los estados inicial y final, del paso determinante de la velocidad de reacción, para poder así predecir que efecto tendrá el solvente sobre dicha velocidad. En las reacciones que involucran formación de iones, o creación de cargas, la entropía de activación será siempre negativa, sin embargo, en solventes polares, al haber ya un cierto ordenamiento, el aumento de orden del sistema (disminución de entropía) al pasar al estado de transición será menor que en los solventes no polares cuyas moléculas prácticamente carecen de ordenamiento. Es decir que en solventes no polares la entropía de activación será mas negativa que en solventes polares (13). Al ser la solvatación un fenómeno esencialmente eléctrico las densidades de carga en los estados inicial y final del paso determinante de la velocidad de reacción y la polaridad del medio, jugarán un papel fundamental en estos efectos.

De acuerdo a estas ideas Hughes e Ingold (14) enunciaron su teoría cualitativa del efecto del solvente sobre las velocidades de la sustitución nucleofílica alifática, clasificándolas según que en el paso cinéticamente determinante haya creación, desaparición o dispersión de cargas. Esta teoría parte de la premisa de que los cambios en la energía de activación predominan sobre las variaciones entrópicas, en su efecto sobre las velocidades de reacción; así, un cambio a un solvente mas polar disminuirá o aumentará la energía de activación y por ende aumentará o disminuirá la velocidad de reacción, según que el estado de transición sea mas o menos polar respectivamente, que el estado inicial de los reactivos.

La teoría de Hughes e Ingold tiene valor predictivo desde un punto de vista cualitativo a pesar de que un examen de los datos de la literatura indiquen algunas contradicciones con ella, pero también son muchos los aciertos.

En estudios hechos por Kohnan (15) llega a la conclusión de que el tratamiento del efecto del sol-

vente por las teorías electrostáticas (cuali y cuantitativas) es inadecuado y lleva a resultados contradictorios , además Tomila y col. (16) (17) en contraron una pobre correlación lineal entre velocidad específica y constante dieléctrica en la hidrólisis de esteres carboxílicos .

En verdad al tratar de relacionar la velocidad de reacción con la constante dieléctrica del medio involucra una aproximación bastante gruesa , como es suponer que dicha constante no varía en el entorno de las moleculas de reactivo. Esta suposición es aún menos aproximada cuando se emplean mezclas de solvente , pués al haber habitualmente solvatación específica (preferencia de las moléculas de reactivo o iones a solvatarsé mas por uno que por los otros componentes del sistema de solventes) la composición del solvente en la cercanía de las moléculas de los reactivos se modifica , y ya no es correcto usar la constante dieléctrica de la mezcla o de los solventes puros.

Los problemas de solvatación han sido trtados por Bockris (18) (19), Ingold (14) Tomila (16) (17) y principalmente por Brown y Hudson (20) los cuales propusieron una ecuación la cual ha sido ampliamente utilizada con buenos resultados (16) (17), para una reacción del tipo $RX + Y \rightleftharpoons$ Productos, que transcurre en una mezcla de solventes , uno de los cuales es el solvente S que actúa como principal solvatante , la velocidad de reacción estará dada por la expresión;

$$v = k' (S)^n (RX)(Y)$$

La velocidad específica medida para una dada concentración del solvente S será

$$k = k' (S)^n$$

expresión que puede tomar la forma

$$\log k = n \log (S) + \text{cte.}$$

El tema de la solvatación específica que al parecer a veces puede ser la causa de las desviaciones de la teoría de Hughes e Ingold en solventes binarios, fué estudiado por Hine (21)(22)(23), quien postuló un modelo según el cual en una reacción cuyo paso determinante involucre creación de cargas y que se desarrolle en un solvente binario, al aumentar la concentración de solvente menos solvatante el estado inicial disminuirá su solvatación antes que el estado final (que tiene mas localización de cargas). En consecuencia se producirá un mínimo en la energía de activación ; al seguir aumentando

la concentración del solvente menos solvatante ,también el estado inicial sufrirá una disminución de su solvatación y la energía de activación volverá a aumentar. El resultado total de estos efectos será que un gráfico de E_a en función de la concentración del solvente dará un mínimo . Obviamente en el caso de una reacción que involucre la desaparición o dispersión de cargas , el efecto será totalmente opuesto.

Parker y colaboradores (26)(27)(28)(50) han estudiado los problemas de la influencia de solventes polares próticos y no próticos en la velocidad de reacción empleando el concepto de coeficiente de actividad del solvente tanto para los reactantes, como para el complejo activado y productos.

Existen otros diversos tratamientos empíricos o semi-empíricos para predecir el efecto del solvente (25)(26).

1-2; Parametros termodinámicos y Relaciones Isocinéticas.

El estudio cinético de una reacción química presenta diversos aspectos . Uno de estos se refiere a las leyes cinéticas empíricas o fenomenológicas que rigen la velocidad de las reacciones. La forma en que las velocidades dependen de las concentraciones de reactivos y productos entra en este tipo de investigación (30)(8)(1). Estas leyes se emplearán a lo largo de la tesis en la elaboración de los datos.

Un segundo aspecto importante de los estudios cinéticos se concreta en la forma en que la velocidad depende de las temperaturas. La mejor manera de abordar este problema es investigar en que forma dependen de la temperatura las constantes de velocidad, k , en el caso de reacciones complejas , las constantes que aparecen en las ecuaciones cinéticas empíricas. Es la ley de Arrhenius la relación que liga la constante de velocidad con la temperatura .

La ecuación de Arrhenius fué descubierta primeramente por Hood (31) como una relación puramente empírica . Enseguida Van't Hoff(32) y Arrhenius (33) mostraron que era teóricamente consistente con la teoría termodinámica.(8).

Hoy con mas de ochenta años la ecuación de Arrhenius continúa teniendo un rol dominante en estudios clásicos de cinética química. Permite expresar la dependencia de la constante de velocidad sobre un rango de temperaturas en términos de solo dos parámetros empíricos;

$$k(T) = A \exp(-E_{\text{exper.}}/KT) \quad 1-2-1$$

siendo estos la "energía de activación experimental" ($E_{\text{exper.}}$) y el factor pre-exponencial (A) o factor de frecuencia. El significado de estos ha sido objeto de muchos debates y diferentes interpretaciones (34) (35) (1).

Arrhenius sugirió que durante el curso de una reacción se activan las moléculas de reactivos por colisiones mutuas y que existe un equilibrio entre las moléculas normales y las activadas. La energía de activación representa la energía que las moléculas deben adquirir para poder participar en la reacción; cuando los reactivos han adquirido esta energía y se hallan en el momento de reaccionar para formar los productos, se dice que están en forma de "complejo activado".

De la teoría de velocidades absolutas de Eyring (36)(1) para que se produzca una reacción química es necesario que los átomos o moléculas reaccionantes se aproximen unos a otros y pasen sobre una barrera de energía libre. Las especies moleculares que corresponden a la cima de esta barrera de energía las del complejo activado y la velocidad de la reacción queda controlada por la velocidad con que estos complejos atraviezan la cima de la barrera. Una característica esencial de la fórmula de Eyring de las velocidades de reacción es que se supone que los complejos activados están en equilibrio con los reactivos. En el caso de una reacción que ha alcanzado el equilibrio es evidente que los complejos activados deben estar en equilibrio con los reactivos y los productos, por lo tanto, su concentración puede calcularse exactamente por los métodos de la mecánica estadística (1).

De acuerdo a la teoría de las velocidades absolutas (37) la constante de velocidad viene dada por

$$k = \frac{KT}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad 1-2-2$$

siendo K la constante de Boltzman y h la de Plank.

Si la energía libre de activación se expresa en función de la entropía y entalpía de activación

$$k = \frac{KT}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \quad 1-2-3$$

Es conveniente expresar la 1-2-3 en forma que incluya la energía de activación experimental calculada según Arrhenius de (1)(30)

$$k = e^{-2 \frac{KT}{h}} e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-E_{exp}/RT} \quad 1-2-4$$

y de esta forma llegar a poder calcular todos los parametros termodinamicos de activación en función de la ley de Arrhenius.

Relaciones Extratermodinámicas (29)

Quando las expresiones de los efectos del sustituyente o del medio son dados en terminos de efectos similares en una reacción modelo, las cantidades comparadas son termodinámicas frecuentemente energias libres , entalpías o entropías .Las relaciones simples encontradas a menudo entre tales cantidades no son sin embargo, parte de la estructura formal de la termodinámica .Por lo cual son llamadas " relaciones extratermodinámicas ". Aunque las relaciones mismas estan fuera de la termodinámica , su caracter se parece a la termodinámica en el sentido que el mecanismo microscópico en detalle no necesita ser especificado explicitamente .

Por otra parte la forma matemática de una relación extratermodinámica y particularmente las estructuras de los reactivos para los cuales se formula , da información valiosa acerca de los mecanismos microscópicos.

Relaciones extratermodinámicas útiles son normalmente simples en su forma . Por ejemplo , los efectos de sustituyente $\delta_R \Delta F^\ddagger$ en la ionización de una serie de ácidos carboxílicos en un solvente son simplemente proporcional a los mismos efectos del sustituyente, $\delta \Delta F_2^\ddagger$, en un segundo solvente (38)

$$\delta_R \Delta H^\ddagger \propto \delta_R \Delta F_2^\ddagger$$

donde Δ y δ son operadores químicos (29)

En general, δ_M es un operador que describe el efecto del cambio de solvente sobre cualquier cantidad seguida a él (δ_R , para cambios de sustituyente), como en $\delta_M \bar{F}_1$ o $\delta_M \Delta H^\ddagger$. El simbolo Δ también es un operador e indica el efecto de una reacción química sobre cualquier cantidad seguida a él.

Es importante hacer notar que estos operadores conmutan $(\delta, \Delta) = 0$

El operador δ_M es llamado "Operador solvente estabilizador" y δ_R "Operador Sustituyente Estabilizador" (29).

Un ejemplo de relación extratermodinámica que se ha empleado muy profusamente es la relación ρ de Hammett que es esencialmente una proporcionalidad entre $\delta_R \Delta F^\ddagger$ para una reacción en particular de cadena lateral del benceno y $\delta_R \Delta F^\ddagger$ para la ionización del correspondiente ácido benzoico.

molécula o ión extraño. Este hecho tiene dos efectos: por una parte para restringir la movilidad de las moléculas de solvente es necesario un gasto de energía, por lo cual disminuye el contenido energético del sistema; por otra el orden del sistema aumenta ocasionando una disminución de la entropía. Evidentemente en una reacción química es necesario considerar la variación de estos parámetros entre los estados inicial y final, del paso determinante de la velocidad de reacción, para poder así predecir que efecto tendrá el solvente sobre dicha velocidad. En las reacciones que involucran formación de iones, o creación de cargas, la entropía de activación será siempre negativa, sin embargo, en solventes polares, al haber ya un cierto ordenamiento, el aumento de orden del sistema (disminución de entropía) al pasar al estado de transición será menor que en los solventes no polares cuyas moléculas prácticamente carecen de ordenamiento. Es decir que en solventes no polares la entropía de activación será mas negativa que en solventes polares (13). Al ser la solvatación un fenómeno esencialmente eléctrico las densidades de carga en los estados inicial y final del paso determinante de la velocidad de reacción y la polaridad del medio, jugarán un papel fundamental en estos efectos.

De acuerdo a estas ideas Hughes e Ingold (14) enunciaron su teoría cualitativa del efecto del solvente sobre las velocidades de la sustitución nucleofílica alifática, clasificándolas según que en el paso cinéticamente determinante haya creación, desaparición o dispersión de cargas. Esta teoría parte de la premisa de que los cambios en la energía de activación predominan sobre las variaciones entrópicas, en su efecto sobre las velocidades de reacción; así, un cambio a un solvente mas polar disminuirá o aumentará la energía de activación y por ende aumentará o disminuirá la velocidad de reacción, según que el estado de transición sea mas o menos polar respectivamente, que el estado inicial de los reactivos.

La teoría de Hughes e Ingold tiene valor predictivo desde un punto de vista cualitativo a pesar de que un examen de los datos de la literatura indiquen algunas contradicciones con ella, pero también son muchos los aciertos.

En estudios hechos por Kohnan (15) llega a la conclusión de que el tratamiento del efecto del sol-

vente por las teorías electrostáticas (cuali y cuantitativas) es inadecuado y lleva a resultados contradictorios , además Tomila y col. (16) (17) en contraron una pobre correlación lineal entre velocidad específica y constante dieléctrica en la hidrólisis de esterres carboxílicos .

En verdad al tratar de relacionar la velocidad de reacción con la constante dieléctrica del medio involucra una aproximación bastante gruesa , como es suponer que dicha constante no varía en el entorno de las moléculas de reactivo. Esta suposición es aún menos aproximada cuando se emplean mezclas de solvente , pués al haber habitualmente solvatación específica (preferencia de las moléculas de reactivo o iones a solvatarsé mas por uno que por los otros componentes del sistema de solventes) la composición del solvente en la cercanía de las moléculas de los reactivos se modifica , y ya no es correcto usar la constante dieléctrica de la mezcla o de los solventes puros.

Los problemas de solvatación han sido trtados por Bockris (18) (19), Ingold (14) Tomila (16) (17) y principalmente por Brown y Hudson (20) los cuales propusieron una ecuación la cual ha sido ampliamente utilizada con buenos resultados (16) (17), para una reacción del tipo $RX + Y \rightleftharpoons$ Productos, que transcurre en una mezcla de solventes , uno de los cuales es el solvente S que actúa como principal solvatante , la velocidad de reacción estará dada por la expresión;

$$v=k' (S)^n (RX)(Y)$$

La velocidad específica medida para una dada concentración del solvente S será

$$k=k' (S)^n$$

expresión que puede tomar la forma

$$\log k= n \log (S) + \text{cte.}$$

El tema de la solvatación específica que al parecer a veces puede ser la causa de las desviaciones de la teoría de Hughes e Ingold en solventes binarios, fué estudiado por Hine (21)(22)(23), quien postuló un modelo según el cual en una reacción cuyo paso determinante involucre creación de cargas y que se desarrolle en un solvente binario, al aumentar la concentración de solvente menos solvatante el estado inicial disminuirá su solvatación antes que el estado final (que tiene mas localización de cargas). En consecuencia se producirá un mínimo en la energía de activación ; al seguir aumentando

la concentración del solvente menos solvatante ,también el estado inicial sufrirá una disminución de su solvatación y la energía de activación volverá a aumentar. El resultado total de estos efectos será que un gráfico de E_a en función de la concentración del solvente dará un mínimo . Obviamente en el caso de una reacción que involucre la desaparición o dispersión de cargas , el efecto será totalmente opuesto.

Parker y colaboradores (26)(27)(28)(50) han estudiado los problemas de la influencia de solventes polares próticos y no próticos en la velocidad de reacción empleando el concepto de coeficiente de actividad del solvente tanto para los reactantes, como para el complejo activado y productos.

Existen otros diversos tratamientos empíricos o semi-empíricos para predecir el efecto del solvente (25)(26).

1-2; Parametros termodinámicos y Relaciones Isocinéticas.

El estudio cinético de una reacción química presenta diversos aspectos . Uno de estos se refiere a las leyes cinéticas empíricas o fenomenológicas que rigen la velocidad de las reacciones. La forma en que las velocidades dependen de las concentraciones de reactivos y productos entra en este tipo de investigación (30)(8)(1). Estas leyes se emplearán a lo largo de la tesis en la elaboración de los datos.

Un segundo aspecto importante de los estudios cinéticos se concreta en la forma en que la velocidad depende de las temperaturas. La mejor manera de abordar este problema es investigar en que forma dependen de la temperatura las constantes de velocidad, k , en el caso de reacciones complejas , las constantes que aparecen en las ecuaciones cinéticas empíricas. Es la ley de Arrhenius la relación que liga la constante de velocidad con la temperatura .

La ecuación de Arrhenius fué descubierta primeramente por Hood (31) como una relación puramente empírica . Enseguida Van't Hoff(32) y Arrhenius (33) mostraron que era teóricamente consistente con la teoría termodinámica.(8).

Hoy con mas de ochenta años la ecuación de Arrhenius continúa teniendo un rol dominante en estudios clásicos de cinética química. Permite expresar la dependencia de la constante de velocidad sobre un rango de temperaturas en términos de solo dos parámetros empíricos;

$$k(T) = A \exp(-E_{\text{exper.}}/KT) \quad 1-2-1$$

siendo estos la "energía de activación experimental" ($E_{\text{exper.}}$) y el factor pre-exponencial (A) o factor de frecuencia. El significado de estos ha sido objeto de muchos debates y diferentes interpretaciones (34) (35) (1).

Arrhenius sugirió que durante el curso de una reacción se activan las moléculas de reactivos por colisiones mutuas y que existe un equilibrio entre las moléculas normales y las activadas. La energía de activación representa la energía que las moléculas deben adquirir para poder participar en la reacción; cuando los reactivos han adquirido esta energía y se hallan en el momento de reaccionar para formar los productos, se dice que están en forma de "complejo activado".

De la teoría de velocidades absolutas de Eyring (36)(1) para que se produzca una reacción química es necesario que los átomos o moléculas reaccionantes se aproximen unos a otros y pasen sobre una barrera de energía libre. Las especies moleculares que corresponden a la cima de esta barrera de energía las del complejo activado y la velocidad de la reacción queda controlada por la velocidad con que estos complejos atraviezan la cima de la barrera. Una característica esencial de la fórmula de Eyring de las velocidades de reacción es que se supone que los complejos activados están en equilibrio con los reactivos. En el caso de una reacción que ha alcanzado el equilibrio es evidente que los complejos activados deben estar en equilibrio con los reactivos y los productos, por lo tanto, su concentración puede calcularse exactamente por los métodos de la mecánica estadística (1).

De acuerdo a la teoría de las velocidades absolutas (37) la constante de velocidad viene dada por

$$k = \frac{KT}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad 1-2-2$$

siendo K la constante de Boltzman y h la de Plank.

Si la energía libre de activación se expresa en función de la entropía y entalpía de activación

$$k = \frac{KT}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \quad 1-2-3$$

Es conveniente expresar la 1-2-3 en forma que incluya la energía de activación experimental calculada según Arrhenius de (1)(30)

$$k = e^{-2 \frac{KT}{h}} e^{-\Delta S^\ddagger/R} e^{-E_{\text{exp}}/RT} \quad 1-2-4$$

y de esta forma llegar a poder calcular todos los parametros termodinamicos de activación en función de la ley de Arrhenius.

Relaciones Extratermodinámicas (29)

Quando las expresiones de los efectos del sustituyente o del medio son dados en terminos de efectos similares en una reacción modelo, las cantidades comparadas son termodinámicas frecuentemente energias libres , entalpías o entropías .Las relaciones simples encontradas a menudo entre tales cantidades no son sin embargo, parte de la estructura formal de la termodinámica .Por lo cual son llamadas " relaciones extratermodinámicas ". Aunque las relaciones mismas estan fuera de la termodinámica , su caracter se parece a la termodinámica en el sentido que el mecanismo microscópico en detalle no necesita ser especificado explicitamente .

Por otra parte la forma matemática de una relación extratermodinámica y particularmente las estructuras de los reactivos para los cuales se formula , da información valiosa acerca de los mecanismos microscópicos.

Relaciones extratermodinámicas útiles son normalmente simples en su forma . Por ejemplo , los efectos de sustituyente $\delta_R \Delta \bar{F}^\ddagger$ en la ionización de una serie de ácidos carboxílicos en un solvente son simplemente proporcional a los mismos efectos del sustituyente, $\delta \Delta \bar{F}_2^\circ$, en un segundo solvente (38)

$$\delta_R \Delta \bar{H}^\circ \propto \delta_R \Delta \bar{F}_2^\circ$$

donde Δ y δ son operadores químicos (29)

En general, δ_M es un operador que describe el efecto del cambio de solvente sobre cualquier cantidad seguida a él (δ_R , para cambios de sustituyente), como en $\delta_M \bar{F}_1^\circ$ o $\delta_M \Delta \bar{H}^\circ$ El simbolo Δ también es un operador e indica el efecto de una reacción química sobre cualquier cantidad seguida a él.

Es importante hacer notar que estos operadores conmutan $(\delta, \Delta) = 0$

El operador δ_M es llamado "Operador solvente estabilizador" y δ_R "Operador Sustituyente Estabilizador" (29).

Un ejemplo de relación extratermodinámica que se ha empleado muy profusamente es la relación ρ de Hammett que es esencialmente una proporcionalidad entre $\delta_R \Delta \bar{F}^\circ$ para una reacción en particular de cadena lateral del benceno y $\delta_R \Delta \bar{F}^\circ$ para la ionización del correspondiente ácido benzoico.

Relaciones isocinéticas (39)

Una relación de la forma $\delta\Delta H^\ddagger = \beta\delta\Delta S^\ddagger$ con $\beta \geq 0$ es llamada una relación isocinética. La razón para esta nomenclatura se hace evidente al convinar las ecuaciones 1-2-5 y 1-2-6

$$\delta\Delta H^\ddagger = \beta\delta\Delta S^\ddagger \quad 1-2-5$$

$$\delta\Delta F^\ddagger = \delta\Delta H^\ddagger - T\delta\Delta S^\ddagger \quad 1-2-6$$

que nos dan

$$\delta\Delta F^\ddagger = (T-\beta)\delta\Delta S^\ddagger \quad 1-2-7$$

$$\delta\Delta F^\ddagger = (1-T/\beta)\delta\Delta H^\ddagger \quad 1-2-8$$

El parametro β tiene dimensión de temperatura absoluta y puede ser identificado como una temperatura actual o virtual a la cual todas las diferencias en las constantes de velocidad se anulan

$$(\delta\Delta F^\ddagger)_{a T=\beta} = 0 \quad 1-2-9$$

Los ejemplos de relaciones isocinéticas (29) muestran algunas desviaciones de la mejor línea recta. Esos son presumiblemente debido a perturbaciones de una o mas mecanismos de interacción adicionales de menor importancia. A la temperatura igual a la pendiente promedio β la variación en la constante de velocidad será pequeña no exactamente cero.

A la temperatura $T = \beta$ se le denomina temperatura isocinética y se cumple que todos los sistemas reaccionan a esa temperatura con velocidad específica aproximadamente igual.

Como se puede observar de las expresiones de mas arriba la pendiente de un gráfico ΔH^\ddagger vs. ΔS^\ddagger corresponde el valor de β . De datos hipotéticos discutidos por Petersen (40) se puede concluir que la existencia de una relación lineal entropía-entalpía no siempre corresponde con la existencia de relaciones isocinéticas. En cambio si la temperatura isocinética se calcula directamente en el gráfico correspondiente a la relación de Arrhenius ($\log k$ vs. $1/T$) los puntos de intercepción de las rectas son sin lugar a dudas temperaturas isocinéticas y en dichos sistemas se cumple la existencia de relaciones isocinéticas para los integrantes del sistema que pasan por el punto de intercepción que corresponde a β . Este último criterio es el que se emplea en el presente estudio.

1-3 Efecto Isotópico Cinético.

En la presente sección se pretende dar una visión general sobre el problema e introducir los conceptos necesarios que se emplearán posteriormente en los datos.

Uno de los métodos usados en la cinética química para el estudio de los mecanismos de reacción es el denominado efecto isotópico, termino que ha sido aplicado e interpretado en la literatura de muchos modos ; en este trabajo se referirá al efecto que causa la sustitución isotópica de un átomo (de uno de los reaccionantes) sobre la velocidad de reacción .

Existe acuerdo general en cuanto a que el factor mas importante en el efecto isotópico cinético es el referente a la diferencia de energía de vibración de punto cero entre los enlaces de dos isótopos diferentes (41) (42) (43) (44) (45) (46) (55).

Los niveles de energía vibracional de una molécula diatomica A-B está dada por la ecuación 1-3-1 (47) (48) (49) donde h es la constante de Plank, ν la frecuencia de vibración de tensión (stretching) A-B y n el número cuantico vibracional.

$$E = h (n + 1/2) \nu \quad 1-3-1$$

A temperaturas ordinarias (ambientales) la gran mayoría de las moléculas A-B estarán en su nivel vibracional mas bajo (n=0) y tendrán la energía de punto cero igual a $1/2 h \nu$, o sea la molécula no estará nunca en reposo, aún cuando se encuentre en el cero absoluto de temperatura tendrá esta cantidad de energía.

Si A-B se comporta como un oscilador armónico, su frecuencia estará dada por la ecuación 1-3-2 (47)(48)(49). Donde k es la constante de fuerza (una medida de la rigidez del enlace) y μ es la masa reducida de A-B.

$$\nu = (1/2\pi) (k/\mu)^{1/2} \quad 1-3-2$$

Si se reemplaza B por un isótopo mas pesado Bⁱⁱ, aumentará μ y decrecerá ν (k no sería afectado por la sustitución isotópica ya que solo depende de la naturaleza del enlace A-B (43).

Así los niveles de energía de vibración de A-Bⁱⁱ estarán por debajo de los correspondientes a A-B.



La disociación de ambos nos dejará a los átomos con solo energía traslacional de $A+B$ y $A+B^{II}$, las cuales deben de ser idénticas. Ya que $A-B^{II}$ parte de un nivel mas bajo de energía la disociación completa de $A-B^{II}$ requerirá mas energía que la disociación completa correspondiente a $A-B$.

Desafortunadamente, la teoría exacta del efecto isotópico es muy complicada, y es muy difícil de aplicar a efectos particulares. Ello se debe a que cuando se hace una sustitución isotópica, se producen muchos efectos relativamente pequeños que deben tenerse en cuenta para poder interpretar el efecto total. Bigeleisen (41) a establecido una teoría rigurosa de los efectos isotópicos en base a la teoría de las velocidades absolutas de Eyring (1) que ha sido discutida y aplicada por Melander (42)

En general los efectos isotópicos cinéticos se pueden clasificar en dos grandes grupos; efectos primarios y efectos secundarios, siendo el primero de estos el observado cuando en la etapa limitante de la velocidad de reacción se rompe una unión en la que participa un isótopo, en cambio el secundario es observado cuando el átomo isotópico no participa de la unión que se rompe en la etapa limitante.

En la figura 1-3-1 se presenta la reacción estudiada por Streitwieser (53) en donde se pueden aclarar los conceptos. Halevi (52) ha estudiado y hecho un resumen sobre el efecto isotópico secundario.

Ambos efectos pueden presentarse como positivos o inverso. / Un efecto isotópico es positivo cuando la relación k_H/k_D es mayor que 1 e inverso cuando esta es menor que 1.

EFFECTO ISOTOPICO DEL DEUTERIO

Este efecto se ha convertido en una de las herramientas más importantes que el físico-químico orgánico emplea en la aclaración de mecanismos de reacción (45)(54).

Cuando en una molécula se sustituye un H por un D no varía la superficie de energía potencial de la molécula y tampoco la superficie correspondiente a cualquier reacción que experimente. La razón de que varíe la velocidad es que hay un cambio en la energía de vibración media de la molécula y el complejo activado. La forma en que esto ocurre puede verse fácilmente en la figura 1-3-2, que muestra una comparación entre las especies H_2 , HD y D_2 . La curva es



La disociación de ambos nos dejará a los átomos con solo energía traslacional de $A+B$ y $A+B^{\ddagger}$, las cuales deben de ser idénticas. Ya que $A-B^{\ddagger}$ parte de un nivel mas bajo de energía la disociación completa de $A-B^{\ddagger}$ requerirá mas energía que la disociación completa correspondiente a $A-B$

Desafortunadamente, la teoría exacta del efecto isotópico es muy complicada, y es muy difícil de aplicar a efectos particulares. Ello se debe a que cuando se hace una sustitución isotópica, se producen muchos efectos relativamente pequeños que deben tenerse en cuenta para poder interpretar el efecto total. Bigeleisen (41) ha establecido una teoría rigurosa de los efectos isotópicos en base a la teoría de las velocidades absolutas de Eyring (1) que ha sido discutida y aplicada por Melander (42)

En general los efectos isotópicos cinéticos se pueden clasificar en dos grandes grupos; efectos primarios y efectos secundarios, siendo el primero de estos el observado cuando en la etapa limitante de la velocidad de reacción se rompe una unión en la que participa un isótopo, en cambio el secundario es observado cuando el átomo isotópico no participa de la unión que se rompe en la etapa limitante.

En la figura 1-3-1 se presenta la reacción estudiada por Streitwieser (53) en donde se pueden aclarar los conceptos. Halevi (52) ha estudiado y hecho un resumen sobre el efecto isotópico secundario.

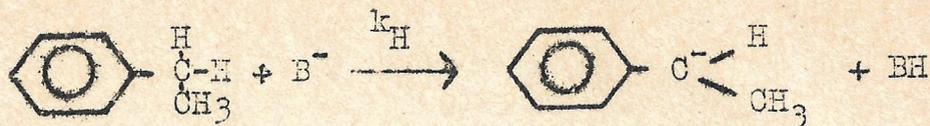
Ambos efectos pueden presentarse como positivos o inverso. Un efecto isotópico es positivo cuando la relación k_H/k_D es mayor que 1 e inverso cuando esta es menor que 1.

EFFECTO ISOTOPICO DEL DEUTERIO

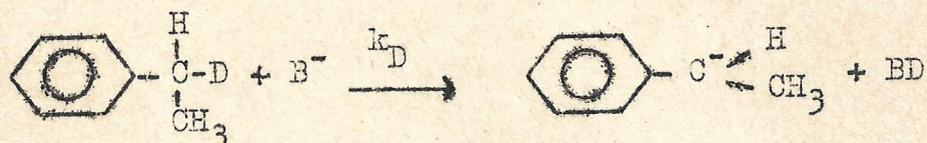
Este efecto se ha convertido en una de las herramientas más importantes que el físico-químico orgánico emplea en la aclaración de mecanismos de reacción (45)(54).

Cuando en una molécula se sustituye un H por un D no varía la superficie de energía potencial de la molécula y tampoco la superficie correspondiente a cualquier reacción que experimente. La razón de que varíe la velocidad es que hay un cambio en la energía de vibración media de la molécula y el complejo activado. La forma en que esto ocurre puede verse facilmente en la figura 1-3-2, que muestra una comparación entre las especies H_2 , HD y D_2 . La curva es

FIGURA 1-3-1

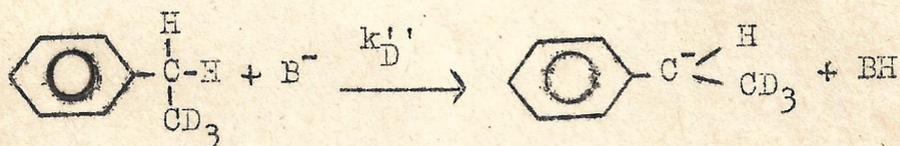
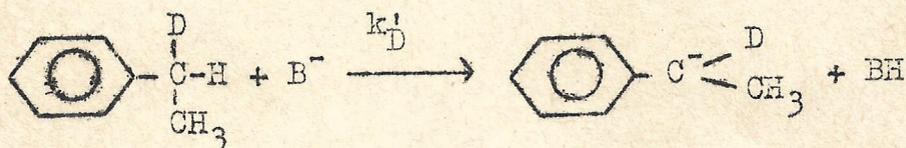


EFFECTO ISOTOPICO PRIMARIO



$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ = efecto primario

EFFECTOS ISOTOPICOS SECUNDARIOS



$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}'$ y $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}''$ = efectos secundarios

la misma para las tres especies , pero los niveles en el punto cero difieren significativamente ; sus valores relativos para el mínimo de la curva son 6. 18, 5. 36. y 4.39 kcal. respectivamente . A temperaturas relativamente bajas las moléculas están mucho tiempo en sus niveles de punto cero . De ello se deduce que la molécula de H₂ requiere menos energía (103,22 kcal.) para reaccionar en estado disociado que la de D₂, que necesita una energía de 105,02. Así pues una reacción en que intervenga H₂, si no hay otros factores significativos , será mas rápida que otra a base de HD o D₂. (46).

La situación para moléculas mas complejas es semejante cualitativamente . Supongamos , por Ej., que una reacción implica una molécula que contiene un enlace C-H. Esta molécula ejecutará un tipo complicado de vibración , y $3N-6$ frecuencias , donde N es número de átomos de la molécula (47) (48) (49). De una aproximación muy buena se considera que algunas de estas frecuencias van asociadas a enlaces individuales ;por ej. , muchas moléculas con un enlace C-H tienen una frecuencia de vibración de $2.900-3/000 \text{ cm}^{-1}$ (46) (44) y esta se debe principalmente a la presencia del enlace C-H. Al reemplazar H por el D cambia esta frecuencia de vibración , de acuerdo con la ecuación 1-3-2 (42) (45)

$$\nu_{\text{H}}/\nu_{\text{D}} = (m_{\text{D}}/m_{\text{H}})^{1/2} = \sqrt{2} \quad 1-3-2$$

este hecho apoya la suposición de que estas frecuencias van asociadas a los enlaces individuales (47) (48) (49).

Siendo esto así , la manera de considerar la reacción de una molécula que contiene un enlace C-H o C-D es muy similar a la consideración para las reacciones del H₂, HD, y D₂ ,

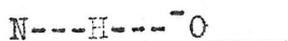
Una vibración del enlace C-H ordinario tiene una energía en el punto cero mayor en 1.2 Kcal a la del enlace C-D (46) que difiere para los diferentes autores (2.3 Kcal en (44) y 1.8 en (56)). La energía de vibración media de la molécula que contiene el enlace C-H será, por tanto mas alta, aproximadamente en esta cantidad, que la molécula correspondiente en la que se ha reemplazado H por D. Así pues, si en la reacción actúan dos moléculas para las que en el complejo activado el enlace C-H o C-D está totalmente roto, la energía de activación de la reacción será

significativamente mayor para el compuesto en que el D ha sustituido al H; por tanto, la velocidad será mayor para la molécula ligera observándose un efecto isotópico cinético primario positivo. Figura 1-3-3.

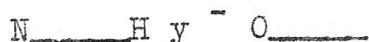
Si en el complejo activado el enlace que lleva el H o D no se ha roto por completo la situación es más complicada. Figura 1-3-4.

Si los enlaces C-H o C-D permanecen intactos en el complejo activado la diferencia entre los niveles en el punto cero será la misma que en el estado inicial, la energía de activación será así esencialmente la misma para ambos compuestos y difícilmente habrá un efecto isotópico. En el caso de que el enlace C-H o C-D se debilite nos encontramos con un caso intermedio, con un efecto isotópico menor que cuando la rotura es total, pero en todo caso este efecto será positivo.

También es posible que el enlace que lleva un átomo de hidrógeno se haga más estrecho en el estado activado. Esto puede ocurrir por ej., si la reacción supone la transferencia de un átomo de H de un átomo a otro. Así si un complejo activado contiene la estructura



el átomo de H estaría sujeto con mayor firmeza que en el estado inicial que consta:



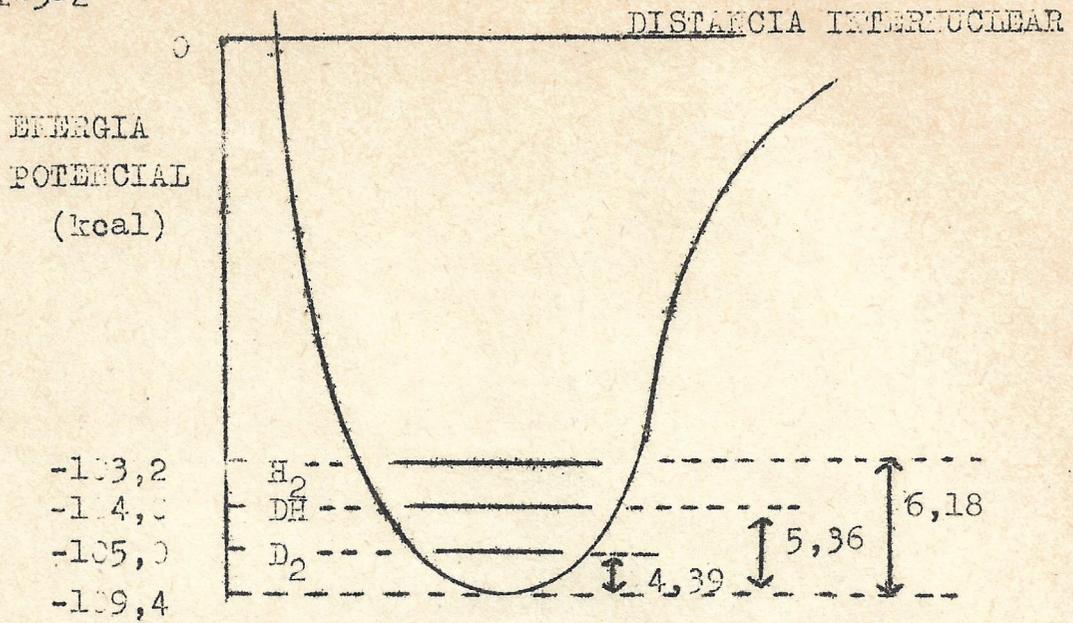
Al sustituir H por D disminuirá la energía del estado activado más que la del estado inicial, y por ello la energía de activación será menor que en la molécula pesada. El efecto isotópico será, pues, inverso y la molécula pesada reaccionará más rápidamente.

Existe también la posibilidad de efecto isotópico intra molecular (44) en donde la diferencia radica en que las energías de punto cero son idénticas existiendo diferencia en el complejo activado.

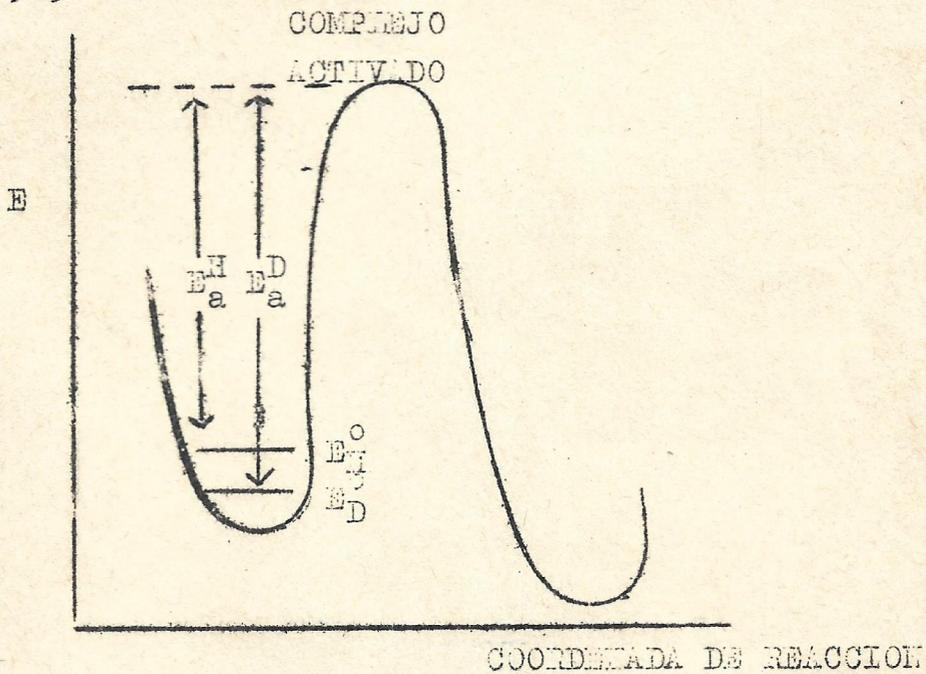
Otro aspecto es que la sustitución isotópica puede afectar la posición del equilibrio químico (46), el cual se verá y aplicará en la discusión de los resultados.

FIGURAS;

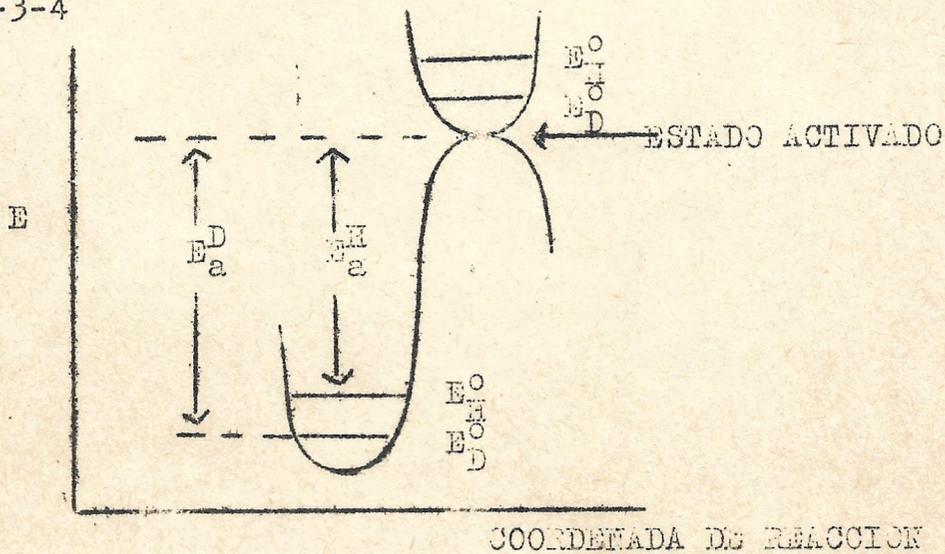
1-3-2



1-3-3



1-3-4



2.- Sustitución Nucleofílica Aromática

La gran variedad de reacciones de sustitución Aromática se clasifica generalmente por medio de la especie atacante. Quehan así determinadas tres clases de sustitución: la electrofílica, la homolítica y la nucleofílica.

En las sustituciones nucleofílicas Aromáticas el nucleófilo ataca un centro de baja densidad electrónica del nucleo aromático y desplaza a un átomo o grupo de átomos unidos a dicho centro, los cuales se separan incorporándose en su estructura los electrones de la unión a la molécula original. Es decir que en el proceso se destruye la unión sigma que unía al grupo desplazado y se forma una nueva unión entre el nucleófilo y un átomo de carbono aromático a su vez participante en un orbital molecular de tipo pi. Como es de suponer la presencia de grupos aceptores de electrones (ej. grupos nitros) en el nucleo aromático favorece las reacciones de sustitución nucleofílica (sustituyentes activantes). Aunque ya descrita en 1854 (57) (58), la sustitución nucleofílica aromática activada por grupos nitros no ha sido estudiada en detalle hasta muy recientemente.

Entre los primeros trabajos que estudiaron el mecanismo de las reacciones de sustitución merecen destacarse los de Holleman, que incluyen en algunos casos mediciones cinéticas e hizo una recopilación sobre el tema (59).

Bunnett y Zahler (60), Miller (61), Bunnett (62), Sauer y Huisgen (63) y Ross (64) han cubierto con excelentes resúmenes la literatura existente sobre el tema, el cual ha sido tratado en diversos textos (65)(66)(67) (68).

Se han postulado tres tipos de mecanismos de sustitución nucleofílica aromática: el mecanismo monomolecular, el mecanismo eliminación-adición o bencino y el bimolecular; éste último será considerado en detalle a lo largo del texto.

El mecanismo monomolecular (SN₁)

Entre las sustituciones nucleofílicas aromáticas, la descomposición térmica de las sales de diazonio por agua en medio ácido es el único ejemplo seguro de mecanismo SN₁. Las evidencias han sido discutidas con detalle

por Bunnett (60) (62) y Ross (64).

Su esquema general es el siguiente:



Este mecanismo se ejemplariza en la figura 2-1-a por la transformación de una sal de diazonio en fenol, en solución acuosa.

El mecanismo Eliminación-Adición o Bencino

Las reacciones que siguen este mecanismo han sido discutidas fundamentalmente por Roberts (68). El proceso comienza por la eliminación del sustituyente saliente junto con un hidrógeno unido a un carbono vecino generándose así un intermediario muy reactivo con una triple ligadura formal (bencino) a la que se adiciona luego el nucleófilo (ver fig. 2-1-b).

La reacción del clorobenceno con potasamida en amoníaco líquido es un buen ejemplo de este tipo de mecanismo. Roberts (69) lo llevó a cabo con carbono marcado en la posición 1 (ver fig. 2-1-c).

Sobre este mecanismo existen buenos compendios en la literatura (63)(70)(74)(65)(68).

2-1 Mecanismo bimolecular SN_2 .

Las sustituciones nucleofílicas aromáticas de mecanismo bimolecular no son en general reacciones que puedan ser descritas con una expresión cinética simple. Muchas son complejas, involucrando varias etapas, con algunos terminos de orden cinético mayor a dos, hay otras donde se presentan efectos de catálisis por el sustrato, el nucleófilo y/o sustancias extrañas agregadas.

Las características generales de las reacciones SN_2 serían (60):

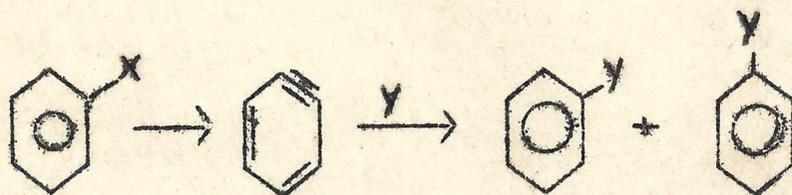
- 1) Se observan cinéticas de segundo orden regularmente, las reacciones son de primer orden con respecto al sustrato y con respecto al nucleófilo.
- 2) Las sustituciones ocurren mas rápidamente con reactivos nucleófilos mas fuertes, lo cual indica que el nucleófilo participa en el paso cinéticamente determinante.
- 3) Las reacciones se ven facilitadas por la presencia de sustituyentes aceptores de electrones.

FIGURA 2-1

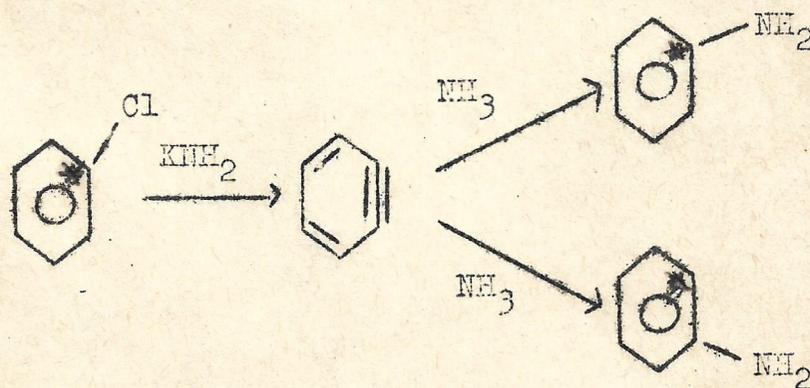
a) MECANISMO SN_1



b) MECANISMO BENCIÑO GENERAL



c)





El mecanismo en general sería del tipo:



El problema central en este caso es si la reacción sigue un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ con una sola etapa, en la cual hay ruptura y formación sincrónica de las uniones, o sea, similar al de la sustitución nucleofílica en átomo de carbono saturado establecido por Ingold (66), o si presenta un mecanismo en dos etapas en el cual se pasa por un complejo intermedio de cierta estabilidad y con configuración tetraédrica en el átomo de carbono donde se efectúa la sustitución. La formación y descomposición de dicho compuesto intermedio sería en este mecanismo etapas separadas y existirían por lo tanto dos estados de transición, uno para la formación del complejo intermedio y otro para la descomposición del mismo.

Como dato ilustrativo se puede indicar que;

En 1928 Lindemann y Fabst (71) sugieren la existencia de un compuesto de adición en la reacción de 2,4 dinitroclorobenceno con alfa-naftilamina en etanol.

En 1933 según Otson (72) en un estudio del mecanismo de las reacciones de sustitución en un proceso del tipo $\text{AB} + \text{C} \longrightarrow \text{AC} + \text{B}$ puede considerarse la posibilidad de toda una gama de mecanismos, desde el unimolecular hasta el bimolecular, pudiendo ser este último en una o dos etapas.

A partir de 1950 la controversia entre los diferentes autores, sobre si el mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática es en una o dos etapas tomó gran impulso. Se presentará un resumen de los trabajos que sustentan ambas teorías.

a) Mecanismo en una etapa.

En 1950 Berliner y col. (73) estudiando la solvolisis del 1-nitro-2-halo y 2 nitro-1-halonaftaleno con piperidina (como nucleófilo y solvente), observaron el orden de un desplazamiento de los halógenos $\text{Br} > \text{Cl} > \text{I}$ y en los compuestos sin el grupo nitro activante el orden $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$. Basándose en el orden de desplazamiento de los halógenos propusieron para la sustitución no activada por el grupo nitro un mecanismo en una sola etapa y para el caso de la activada uno en dos etapas, pero Capman y Parker en 1951 (69) consideraron que al usar piperidina como nucleó-

filo y como solvente (73) el proceso de formación del complejo intermedio que se postula para la sustitución activada sería rápido, por el mayor desplazamiento a la derecha del equilibrio



Así el paso determinante de la velocidad de reacción debería ser el segundo . Si se acepta este punto de vista la acumulación de grupos nitros en el sustrato debería dificultar la salida del halógeno y la velocidad de reacción disminuiría ; sin embargo el efecto observado es el opuesto . Por estas razones estos autores proponen también para la sustitución activadas por grupos nitros un mecanismo en un solo paso. Además (169) al estudiar el desplazamiento nucleofílico del fluor en el 2,4-dinitrofluorbenceno con aminas aromáticas primarias consideran muy difícil la formación de complejos intermedios con uniones covalentes cuando hay grupos nitros en posición orto al grupo que es desplazado , porque el impedimento estérico de la conjugación bajaría demasiado la estabilidad de dicho complejo intermedio .

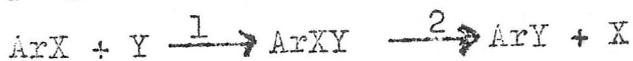
Recientemente en 1962 Parker y Read en un trabajo donde se analiza el orden de desplazamiento de los halógenos objetan el mecanismo en dos etapas (60) y se inclinan por un mecanismo en un solo paso , de manera de poder explicar cualquier secuencia en las velocidades de reacción de los distintos haluros. (169)

b) Mecanismo en dos etapas

Este mecanismo fue señalado como posibilidad por Brady y Cropper (112) pero el mecanismo intimo fue propuesto con numerosos argumentos por Bunnett y Zahler (60) La reacción considerada es



al cual se le propone un mecanismo



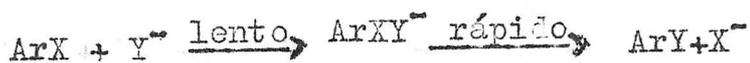
Bunnett (60) estudia todas las posibilidades ya sea que el paso 1 es mas rápido que el 2 o viceversa, o que tienen valores comparables etc.

Las conclusiones (60) son las siguientes:

- i) De consideraciones mecánico-cuánticas el estado de transición en la sustitución nucleofílica aromática involucra hibridización sp^3 del carbono centro de la reacción con la pérdida consiguiente de resonancia bencenoide.
- ii) Las sustituciones mas activadas proceden con formación de un intermediario de cierta estabilidad y las energías potenciales relativas de los estados de transición, para la formación y descomposición de dicho intermediario, dependen mucho de las estabilidades anionicas relativas de los grupos entrante y saliente.
- iii) En sustituciones no activadas los intermediarios pueden llegar a ser verdaderos estados de transición.

Un ejemplo del esquema propuesto por Bunnett se encuentra en la figura 2-1-1 (a) con su correspondiente diagrama de energía potencial en función de la coordenada de reacción (b).

En la figura A y E son las energías potenciales de los estados inicial y final respectivamente, C la energía potencial del complejo intermedio y B y D la de los estados de transición 1 y 2. La energía potencial de los máximos B y D, o sea de los estados de transición 1 y 2 establecerá cual etapa será la determinante de la velocidad de reacción; como en el ejemplo de la fig. el pick. B es mas alto que el D, o sea el estado de transición 1 tiene un contenido energético mayor que el 2 la primera etapa será la mas lenta y por lo tanto la determinante de la velocidad de la reacción, por lo tanto se cumple para este caso. (generalizando)

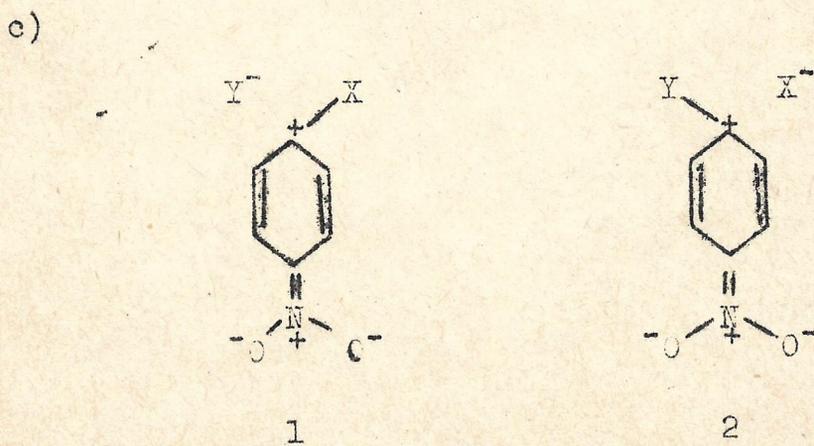
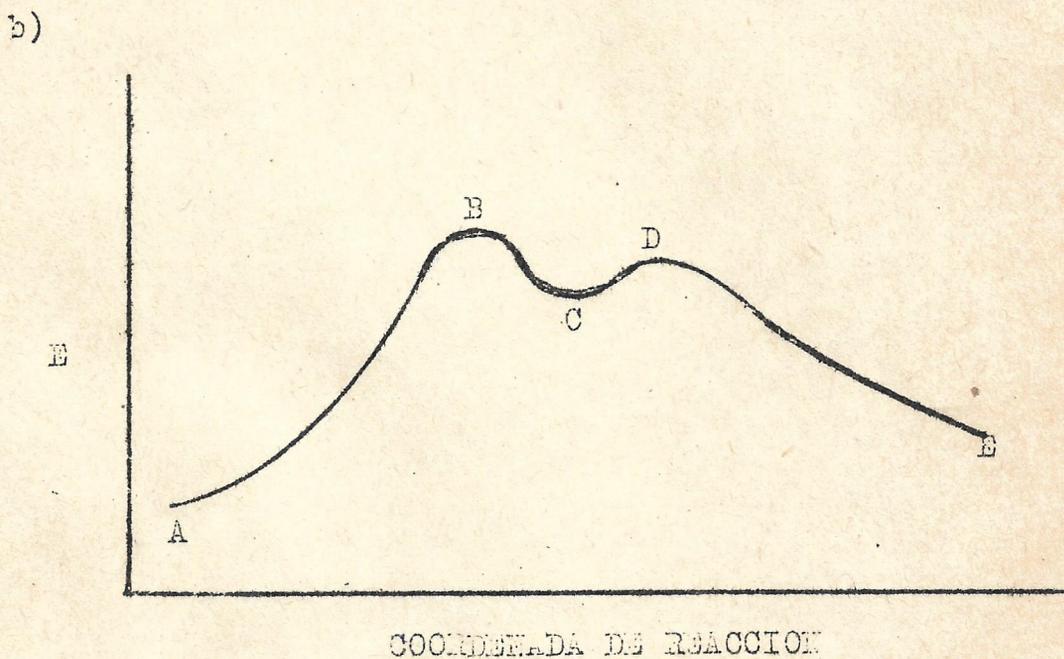
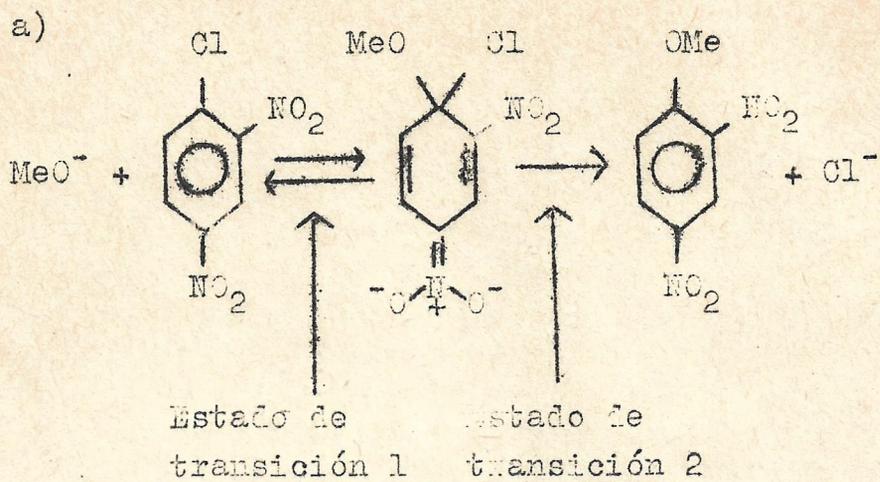


luego X^- (Cl^-) tiene menor energía que Y^- (OCH_3^-) y las energías del estado de transición 2 (ver también fig. 2-1-1 (c) para la descomposición del intermediario es menor que la energía del estado de transición 1.

Existen numerosos argumentos y evidencias en favor del mecanismo en dos etapas resumidos por Ross (64) aquí solo se hará un recuento muy breve.

- i) Evidencia de síntesis.- Meisenheimer (75) obtuvo la misma sal roja tratando tanto 2,4,6 trinitroanisol con etóxido de potasio como 2,4,6 trinitrofenetol con

FIGURA 2-1-1



metóxido de potasio, asignándole la estructura I (figura 2-1-2). Los grupos nitros actuarían estabilizando el aducto, ya que deslocalizarían la carga negativa en exceso. En compuestos menos activados es posible suponer (60) la formación de tales aductos por su menor estabilidad.

ii) Evidencias de la electroquímica.- Farr (76) encontró que electrolizando las soluciones rojas de m-dinitroclorobenceno en amoníaco se desprende halógeno en el cátodo y nitrógeno en el ánodo. Ha propuesto en consecuencia, que el m-dinitrobenzoceno reacciona con dos moléculas de amoníaco para formar ión amonio por una parte y el anión II por la otra (fig. 2-1-2).

iii) Mediciones crioscópicas en etanol amina.- El comportamiento de compuestos polinitroaromáticas han sido estudiados por Baliah y Ramakrishnan.(77)

iv) Evidencias de experimentos de intercambio isotópico, estudiados por Ross (64)

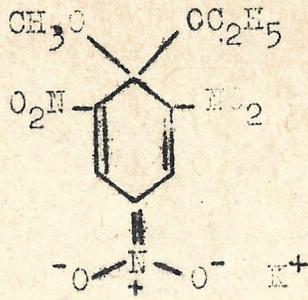
v) Evidencias espectroscópicas.- Se ha confirmado el hecho que ambos complejos de Meisenheimer (75) preparados por los dos caminos diferentes (evidencia i) son el mismo, al estudiar los espectros I.R. y visibles (78) (79), para un estudio mas reciente (80).

No solo se postularon aductos del tipo de Meisenheimer para las reacciones de polinitroderivados con alcóxidos sino también para reacciones con amina (81) (82).

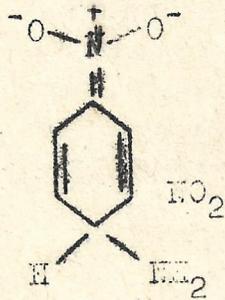
También la resonancia magnética nuclear ha sido utilizada para demostrar la existencia del complejo de Meisenheimer (83)

Parker (84) menciona que el p-nitrofluorbenzoceno reacciona con azida sódica en dimetilformamida anhidra por un proceso bimolecular en el cual desaparece el ión azida, pero no se forma ión fluoruro. La desaparición de ión azida es paralela con la aparición en la solución de un máximo a 397 $m\mu$, distinto a los de los reactivos originales, pero semejante al de aquellos compuestos que poseen estructura paraquinoide. Al agregar agua desaparece la absorción a 397 $m\mu$, se forma p-azidonitrobenzoceno y precipita fluoruro de sodio. Estas observaciones son consistentes con la formación de un intermediario del tipo III.

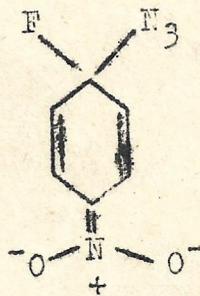
FIGURA 2-1-2



I



II



III

vi) Evidencias de cálculo.- J. Miller (85), basándose en el mecanismo en dos etapas, calculó teóricamente las energías de activación de veinte reacciones de sustitución nucleofílica aromática, utilizando para el cálculo energías de unión, afinidades electrónicas y energías de solvatación. Los valores calculados son bastante próximos a los experimentales. Esto indicaría lo acertado de suponer el mecanismo en dos etapas con formación de un complejo intermedio.

Zollinger y col. ha estudiado los compuestos de Meisenheimer teóricamente por la teoría de "orbitales moleculares" de datos especialmente de resonancia magnética nuclear

vii) "Efecto elemento" o evidencia de tipo "efecto isotópico".- Es conocido que la velocidad de ruptura de una unión C-X depende, sustancialmente, de las características de X. En la sustitución nucleofílica aromática, si en el estado de transición correspondiente al paso determinante de la velocidad de reacción está bastante avanzada la ruptura de la unión C-X, la velocidad de desplazamiento para diversos X será distinta. Por el contrario, si el paso determinante es el ataque del nucleófilo no se observarían grandes diferencias para distintos X, salvo para aquellos que tengan gran efecto estérico o electrónico. Este razonamiento, Melander (42) y Zollinger (86), lo consideran equivalente a un estudio de efecto isotópico. Bunnett y col. (87) estudiaron los desplazamientos por piperidina de 1-X-2,4-dinitrobenceno, donde X representa los sustituyentes fluor, nitro, p-toluensulfonato, fenilsulfóxido, bromo, cloro, fenilsulfona, p-nitrofenóxido, y yodo. Los tres primeros reaccionan a velocidades excepcionalmente altas y decrecientes según el orden indicado; los otros seis grupos son desplazados prácticamente a igual velocidad. Este hecho descarta cualquier mecanismo donde la ruptura de la unión C-X haya progresado en el estado de transición. Es por consiguiente, incompatible con un mecanismo en dos etapas con la segunda determinante de la velocidad de reacción o con cualquier otro que requiera que en el estado de transición haya avanzado la ruptura de dicha unión. El hecho de que

el fluor sea desplazado a una velocidad excepcionalmente alta tampoco está de acuerdo con un mecanismo similar al de la sustitución nucleofílica en átomos de carbon saturado, ya que en esta es el fluor el halógeno mas lentamente desplazado . En definitiva, según Bunnett, los resultados cinéticos solo son compatibles con un mecanismo en dos etapas con la primera de ellas determinante de la velocidad de reacción o, con un mecanismo en una sola etapa con el estado de transición muy similar a los reactivos, dicho autor se inclina por la primera posibilidad.

viii) Catálisis-básica.- Es otro de los argumentos en favor de este mecanismo en dos etapas el cual se verá en forma detallada a lo largo de la presente tesis.

2-2 El efecto activante del grupo nitro en la S.N.A.

En forma general el efecto activante de los diferentes sustituyentes se dividen en varios grupos (60).

i) Grupos mas activantes que el grupo nitro, como lo son los grupos N_2^+ y el NO.

ii) El grupo nitro.

iii) Grupos activantes de poder intermedio como el grupo carboxilico carbóxilato, carboxilamina, etc.

iv) Los halógenos.

v) Los grupos desactivantes como, NH_2 , OH, OCH_3 , etc..

El grupo nitro fué el primer sustituyente reconocido como activante en la S.N. A. Es también uno de los mas poderosos y comunes , dada la relativa facilidad con que puede ser introducido en un sistema aromático y su estabilidad en las condiciones básicas en que se realizan este tipo de reacciones. Para un estudio sobre reacciones del grupo nitro aromático con bases, se puede ver el trabajo de Buck (88).

El efecto activante está basado en sus efectos -I (quita electrones del anillo aromático) y -R que facilita la deslocalización de una carga negativa en los estados de transición y en los complejos intermedios; el efecto -I es consecuencia de la electronegatividad de los elementos que lo componen y el -R de la presencia de uniones pi entre el nitrógeno y los oxígenos (ver fig-2-2-1)

El grupo nitro es esencialmente activante desde las posiciones orto y para con respecto al centro de reacción, como se puede ver en la figura 2-2-1 las dos estructuras de resonancia para el nitrobenzenceno indican que la sustitución de un grupo nitro en el anillo benzenceno provoca el desplazamiento de la densidad electrónica π del anillo especialmente de las posiciones orto y para; la posición meta está activada, aunque en menor grado, pero difícilmente puede detectarse esta activación pues el grupo nitro también sufre en estos casos desplazamientos nucleofílicos (88).

Las estructuras de la fig. 2-2-1 son mas estables cuando el grupo nitro se encuentra en el plano del anillo benzénico, se puede demostrar (89) que el efecto activante del grupo nitro decrece si la molécula es forzada fuera del plano, o sea el grado de conjugación con el sistema aromático depende de la mayor o menor coplanaridad entre ambos que está dificultada por la adyacencia de sustituyentes mas o menos voluminoso en la posición orto, efecto denominado de "inhibición estérica" de la resonancia (89) Este hecho se acrecienta aún mas en el estado de transición de la S.N.A., ya que en el centro de reacción estarán presente el nucleófilo y el grupo a desplazar. Como evidencia para demostrar estos hechos se presenta la reacción del 2,5-dinitro-m-xileno el cual al ser calentado en un tubo cerrado con solución acuosa de amoníaco (90) (fig.2-2-2) el grupo nitro de la posición 2 es reemplazado por el amino para dar nitroxilina. A primera vista esta reacción parece anómala, porque sería predecible que el grupo mas fácil de desplazar es el nitro de la posición 5, debido primero a su menor impedimento estérico y en segundo lugar a que los grupos metilos desactivan mas eficientemente las posiciones orto y para que la meta, luego la explicación del porque se reemplaza el nitro de la posición 2 se debe encontrar en la inhibición estérica de la resonancia producida por los grupos metilos en posición orto al nitro de la posición 2.

Huse y Powell(91) hallaron por difracción de rayos X que en el yoduro de picrilo los grupos nitros en posición orto forman un angulo de 80° con el plano del anillo.

Se han empleado diversos otros métodos físicos para estudiar la inhibición estérica de la conjugación en

FIGURA 2-2-1

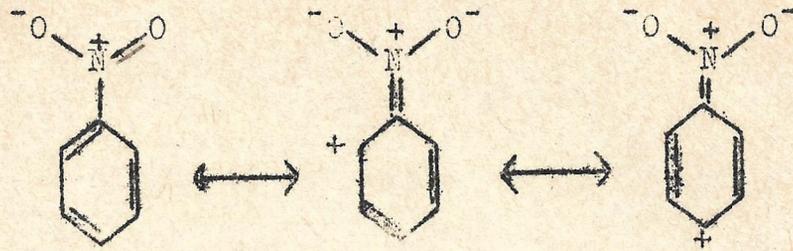
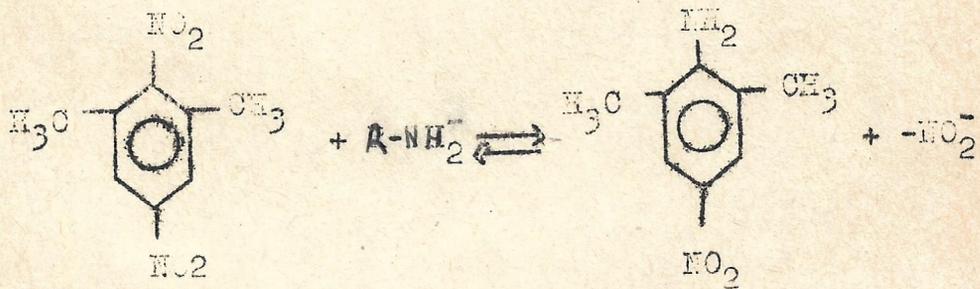


FIGURA 2-2-2



nitrobenceno ortosustituídos, como son los métodos de espectroscopía infrarroja (92), r.m.n., polarografía, resonancia electrónica paramagnética (93)(94).

En cuanto al efecto -I, actúa en forma mas efectiva cuando más cerca está el grupo activante al centro de reacción; es de esperar entonces que por su efecto-I el grupo nitro sea mas activante desde la posición orto.

2-3 Influencia del grupo desplazado.

Como una primera aproximación Bunnett y Zahler (60) han ordenado los sustituyentes reemplazados mas comunmente en orden decreciente de sus movilidades -F, -NO₂, -Cl, -Br, -I, -OSO₂R, NR₃⁺, -OAr, -SR, -SO₂R, -NR₂-H; orden que se puede alterar o aún invertir según sea la reacción.

El orden mas común de movilidad de los halógenos en la S.N.A. es F > Cl > Br > I, mientras que el orden inverso se encuentra menos frecuentemente (65) (95). Hammond y Park (95) obtuvieron el orden F > Cl > Br > I en la reacción del 1-halo-2,4 dinitrobenceno con N-metilamina en nitrobenceno y etanol al 99,8% y colocaron estos valores como soporte para el mecanismo en una etapa, sin embargo puntualizaron que estos experimentos no permiten distinguir entre un mecanismo en una etapa y otro en dos en la cual es la segunda limitante (96).

Parker y Read (97) han resumido las reacciones que siguen los ordenes F >> Cl > Br > I; F >> Br > Cl > I y F >> Br > I > Cl .

Explicaciones plausibles se han dado para todos estos ordenes, ya sea de mecanismos en una etapa o mecanismos en dos etapas o mecanismos complejos. Ross (64) concluye que esos experimentos no aportan una base real para elegir entre los dos mecanismos posibles.

2-4 EFECTO DEL SOLVENTE EN LA S.N.A.

La teoría de Hughes e Ingold ha sido usada como base para la discusión de los efectos del solvente en la S.N.A. no obstante en estos casos es necesario tener en cuenta que el estado de transición es diferente al de la sustitución alifática y la regla debe aplicarse con precaución (ver sección 2-1).

En 1935 Singh y Peacock (98) encontraron que la reacción de 2,4 dinitroclorobenceno con anilina, en etanol era retardada por agregados de benceno, clorobenceno, y nitrobenceno, todos ellos solventes menos polares que

el etanol. En la reacción hay creación de cargas al pasar los reactivos al estado de transición, o sea, que la regla de Hughes e Ingold se cumple. Esta regla también se cumple en las reacciones de p-fluornitrobenzono y 2,4 dinitrofluorbenzono con piperidina estudiadas por Suarez (99) en mezclas benzono-etanol, habiendo sido esta última también estudiada por Zellinger (100) en benzono con agregados crecientes de metanol, con los consiguientes aumentos en la constante de velocidad.

Ross (101) estudió la reacción de 2,4 dinitroclorobenzono con alilamina en mezclas de solventes cloroformo-etanol en donde se observó cumplimiento de la ley de Hughes e Ingold.

Suhr (103) estudió la reacción del p-fluornitrobenzono con piperidina en 26 solventes diferentes, en donde encontró que la constante de velocidad aumenta con la constante dieléctrica del medio. Este mismo autor (104) en reacciones de la piperidina con p-X-C₆H₄-NO₂ (donde X=F, Br, Cl, I, NO₂, C₆H₄O) en 8 solventes diferentes polares próticos, y apróticos y no polares, concluye que también la constante de velocidad aumenta con la polaridad del medio.

Brieux y col. (102) estudiaron la reacción del p-cloronitrobenzono con piperidina en solventes mezclas benzono-etanol y benzono-metanol; los datos experimentales muestran, en ambos casos, un aumento de la velocidad cuando el solvente cambia de benzono a metanol o etanol. Este aumento en la velocidad se ve acompañado por un aumento en la energía de activación, lo cual sugiere ^{que} la velocidad mas baja observada en benzono se debe al valor desusadamente bajo de la entropía de activación. Estos hechos los explicaron (102) suponiendo que un solvente de tan baja constante dieléctrica como el benzono el complejo intermedio puede existir formando pares iónicos con otra molécula de él colocada en posición favorecida y esta sería la forma de estabilizarse de dicho complejo intermedio. Así el ordenamiento requerido sería grande y la entropía entonces tendría un valor bajo. Esta formación de pares iónicos no sería muy factible en solventes de alta constante dieléctrica.

Los resultados que estan en contraposición con las predicciones de la teoría de Hughes e Ingold son nume-

rosos:

Suarez (99) halló que en las reacciones de halogenonitrobencenos con piperidinas por él estudiadas, el agregado de pequeñas cantidades de agua, solvente mucho más polar que los utilizados por él (benceno-etanol), no tenía efecto cinético.

El hecho que la constante de velocidad disminuya al pasar de un solvente de polaridad más baja a otro de una alta, es una observación bastante general para las reacciones de nitrohalobencenos con aminas primarias o secundarias en los cuales hay un grupo nitro vecino al punto de ataque (99)(100)(105). Además el hecho que la sustitución de un átomo de cloro por piperidina en el 2,4-dicloronitrobenceno, que en benceno predomina en la posición orto al grupo nitro ocurre simultáneamente en posición para si la reacción se hace en metanol (105) han llevado a Brioux y col (102) a explicar estas aparentes anomalías considerando que tanto el complejo intermedio de la reacción como los estados de transición correspondientes a su formación y descomposición modifican poco su solvatación al producirse un cambio en la polaridad del solvente, debido a que poseen una solvatación interna, ya sea "built-in-solvation" (106) o formación de unión hidrógeno intramolecular (107). De esta manera la energía de solvatación del estado de transición variará poco al modificarse la polaridad del solvente variando solamente en forma importante la solvatación del estado inicial y de allí los resultados obtenidos.

El efecto de solventes, de constante de polaridad mayor a 15, tanto próticos como apróticos, han sido tratados de acuerdo a la teoría elaborada por Parker (28)(58) y se ha encontrado que las reacciones son más rápidas en solventes polares apróticos (28)(50) ya sea que se trate de un nucleófilo no cargado (170) o uno cargado (51). Se estableció (51)(170) que el aumento en la velocidad se debía fundamentalmente a una solvatación mayor en el complejo activado cuando la reacción transcurría en solventes polares apróticos. Según Miller y Parker (26) el aumento de velocidad de reacción se debería a una pérdida de energía de solvatación del anión atacante (solo para nucleófilos cargados) y a un aumento en la energía de solvatación del estado intermedio.

2-5 Relación orto-para.

En la reacción con aminas primarias y secundarias el o-nitrohalobenceno reacciona más rápidamente que el p-nitrohalobenceno correspondiente, pero en sustituciones que no involucren en ningún estado la remoción de un protón, como en las reacciones con alcóxidos o tiofenóxidos, es el p-nitrohalobenceno quien reacciona más rápidamente. Además la magnitud de la relación orto-para es fuertemente influenciada por la naturaleza del solvente. Para las reacciones de las aminas en solventes no polares, k_o/k_p es alrededor de 50-80, en cambio en solventes polares tales como el alcohol, esta proporción es mucho menor aun cuando sigue siendo mayor que uno.

Se han realizado diversos trabajos con el objeto de explicar el hecho que el isomero orto reaccione más rápidamente que el para a pesar del reconocimiento ya hecho por Bunnett(60) sobre ciertos efectos de impedimento estérico en la relación orto/para.

En 1952 Chapman y col. (107) en base a un estudio con aminas primarias y terciarias, propusieron para las reacciones de las aminas primarias y secundarias la formación de un enlace de H en el estado de transición de estas reacciones como el que muestra la figura 2-5-1. La geometría de 2-5-1 es favorable, pero hay alguna pérdida de estabilización por resonancia, ya que como se vió en la sección 2-2 el grupo o-nitro es no planar con el anillo bencénico.

La formación de una unión H como la indicada, en el estado de transición produciría una disminución en la energía de activación, ya que estabilizaría dicho estado de transición; además al disminuir la solvatación, la entropía de activación será menos negativa.

Para probar esta hipótesis Hawthorne (108) midió el efecto isotópico en las reacciones de o-y p-cloronitrobenzénico con piperidina-1-d en xileno; al no encontrar efecto desestimó la proposición de Chapman (107) sobre la influencia de la unión hidrógeno en el estado de transición.

Bunnett y Morath (106) algo más tarde sugirieron la existencia de una interacción electrostática directa "built-in-solvation", entre los polos negativos y positivos del complejo intermedio, que operaría, debido a la con-

figuración geométrica favorable, solamente en el isomero orto disminuyendo la probabilidad de solvatación externa. Estos autores (106) estudiaron la relación orto/para en las reacciones de o-p-cloronitrobenceno con piperidina en diferentes solventes encontrando que la reacción orto/para disminuye a medida que el solvente se hace más polar. El cambio en la proporción es grandemente causado por un aumento en la velocidad del isomero para, en el isomero orto solo hay pequeños cambios en la velocidad (descenso), en la energía de activación y en la entropía de activación. Estos resultados indicarían que el estado de transición en el isomero orto requiere menos solvatación que el estado de transición del correspondiente isomero para. Para explicar estos hechos se definió el efecto "built-in-solvation".

Grezentein y Brioux (105) estudiaron las velocidades de reacción de o-y-p-cloronitrobenceno con piperidina en mezclas de solventes benceno-metanol; como también la reacción empleando 2,4 dicloronitrobenceno-4-C³⁶ como sustrato, con lo cual sacaron conclusiones sobre la relación orto/para. Sus resultados son concordantes en líneas generales con las ideas de Bunnett y Morath.

Más recientemente Ross y Finkelstein (109) hicieron ver que las reacciones de o-y p-nitrohalobencenos con aminas terciarias en que el estado de transición permite interacciones electrostáticas directas entre el nitrógeno positivo y el oxígeno negativo vecino, pero en donde no hay posibilidad de formación de enlace de H. Al estudiar la reacción de o-y p-cloronitrobenceno con 1,4 diazabicyclo(2,2,2) octano en alcohol bencílico a 150°C la relación orto/para se encontró ser de 0,0040, en cambio para estos mismos sustratos con piperidina (120°C) la relación toma un valor de 5,6. Los autores deducen en base a estos resultados que la hipótesis de Chapman y col. (107), sobre el efecto del solvente en la relación orto/para es correcta, como también lo apoya el hecho que exista catálisis básica (64).

Pietra y Del Cima (110) (111) en las reacciones de o- y p-fluornitrobenceno con piperidina, 2-metilpiperidina y trans 2,6 dimetilpiperidina en dimetilsulfóxido encontraron los valores de 1,5-2,0-0,86 respectivamente para la relación orto/para, valores que son interpretados

en sentido a la formación de un estado de transición en el cual la inhibición estérica de la resonancia del grupo nitro en la posición orto no es pronunciada.

Brieux y col. (102) al estudiar las reacciones de o y p-cloronitrobenceno con piperidina-1-d y al encontrar un efecto isotópico inverso en el isomero orto han aportado un argumento de peso que apoya la idea de formación de un enlace de H en el complejo activado en la reacción de este isomero con aminas primarias y secundarias.

FIGURA 2-5-1

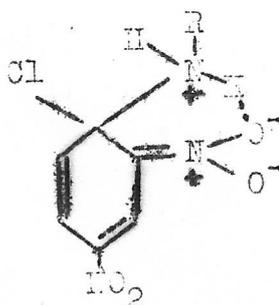
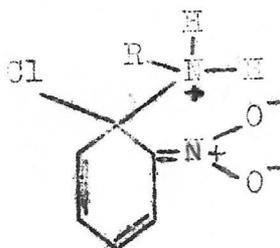


FIGURA 2-5-2



3- EL MECANISMO DE CATALISIS BASICA EN LA S.N.A.

i) Formulaci3n:

La primera comunicaci3n sobre cat3lisis por aminas en una reacci3n de S.N.A. fue hecha por Brady y Cropper (112) quienes notaron que la trietil-amina, la cual no reacciona en forma apreciable con el 2,4-dinitroclorobenceno, sin embargo aumentaba la velocidad de reacci3n de este sustrato con metil amina en etanol.

En 1957 Ross y Finkelstein (113) estudiaron las reacciones de 2,4-dinitroclorobenceno con n-butilamina en cloroformo y en etanol, con 2-fenil-etilamina en cloroformo, con di-n-butilamina en cloroformo y en etanol y con piperidina en etanol. En todas las reacciones mencionadas encontraron una relaci3n lineal entre la velocidad espec3fica y la concentraci3n de la amina; es decir que un aumento de la concentraci3n de la amina se traduc3a en un aumento de la velocidad espec3fica. Los autores luego de considerar las posibles causas de dicho aumento de la velocidad espec3fica, concluyeron que la reacci3n transcurre por el mecanismo expuesto en el esquema 3-2. Es decir, que una vez formado el complejo intermedio, pueden coexistir dos caminos para su descomposici3n en los productos de reacci3n; un camino de descomposici3n directa unimolecular y otro bimolecular con participaci3n de una base, que puede ser el mismo nucle3filo, y cuyo efecto ser3a facilitar la salida de un prot3n unido al nitr3geno am3nico del complejo intermedio.

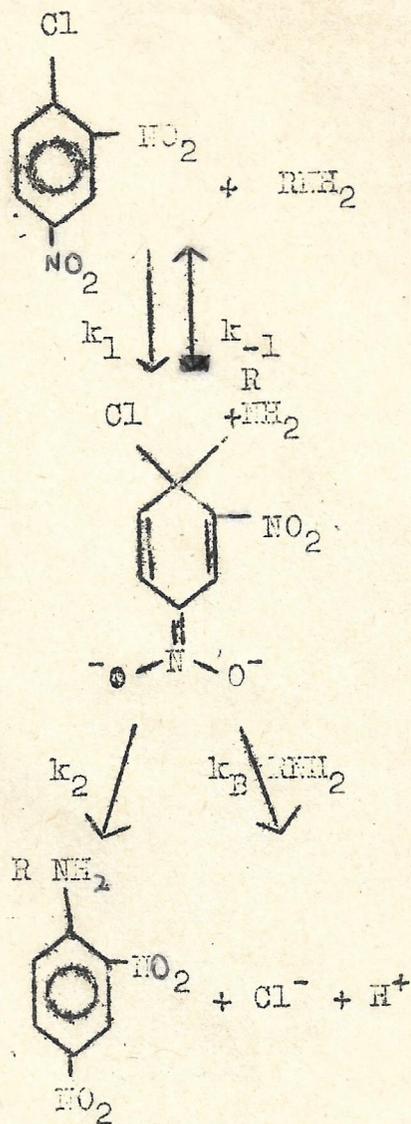
Aplicando la teor3a del estado estacionario al mecanismo propuesto (esquema 3-2) se obtiene la siguiente expresi3n para la velocidad de reacci3n de un proceso como el descrito:

$$v = \frac{k_2 k_1 (RX)(RNH_2)}{k_{-1} + k_2 + k_B (RNH_2)} + \frac{k_1 k_B (RX)(RNH_2)^2}{k_{-1} + k_2 + k_B (RNH_2)}$$

como la velocidad espec3fica se calcula dividiendo la velocidad de reacci3n por las concentraciones instantaneas de nucle3filo y sustrato se tiene:

$$k_T = v / (RX)(RNH_2)$$

FIGURA 3-1



$$k_T = \frac{k_2 k_1}{k_{-1} + k_2 + k_B(RNH_2)} + \frac{k_1 k_B}{k_{-1} + k_2 + k_B(RNH_2)} \quad 3-2$$

Si se supone que $k_{-1} \gg k_2 + k_B(RNH_2)$ se llega a : 3-3

$$k_T = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_B}{k_{-1}} (RNH_2); \text{ que se toma la forma;}$$

$$k_T = k_0 + k_3(RNH_2) \quad (3-1-1) \quad 3-1$$

donde $k_0 = k_2 k_1 / k_{-1}$ y $k_3 = k_1 k_B / k_{-1}$

Representando gráficamente k_T en función de (RNH_2) se obtendrá una recta cuya pendiente será k_3 y la ordenada del origen k_0 . Este mecanismo, entonces es concordante con los resultados experimentales; es decir con el hecho de que la velocidad específica aumente linealmente con el incremento de la concentración de nucleófilo.

Al año siguiente Ross y Petersen (114) demostraron que la reacción del 2,4-dinitroclorobenceno con n-butilamina en cloroformo es catalizada por trietilamina, la que a la temperatura por ellos utilizada no tiene acción nucleofílica sobre el sustrato, y demostraron además, que hasta la concentración por ellos estudiada, no mayores de 0,6 en trietilamina es lineal. Además Bunnett y Randall (115) hallaron que la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con n-metilamina en etanol a 67,2°C era catalizada básicamente por acetato de potasio y que el agregado de la base producía un incremento lineal de la velocidad de reacción, en cambio con ión oxhidrilo el incremento es menor que el lineal.

En 1959, Ross demostró (116) que también el 2,4-dinitrobromobenceno y el 2,4-dinitroyodobenceno son sensibles a la catálisis básica en la reacción con n-butilamina en cloroformo. Este mismo autor y col (117) encontraron que la reacción del 2,4 dinitroclorobenceno con la alil amina en cloroformo es también catalizada por grupos nitros aromáticos (metadinitrobenceno) como por las aminas. Se propuso (117), que no solo el nucleófilo sino que todo aceptor de protones (v.g. un grupo nitro) podía actuar como catalizador de la reacción y que una forma más real de la expresión de k_T sería:



$$k_T = k_0 + \sum k_i c_i$$

donde k_i es la constante catalítica correspondiente a la especie C_i que tiene efecto catalítico.

ii) Mecanismo de catálisis básica y el efecto del solvente.

Bunnett y Randall (115) encontraron que la velocidad de reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con n-metilaminilina cambiaba poco con el cambio de la concentración de amina e indicaron que este aumento de la velocidad se debía a un cambio en el medio de reacción; además para los compuestos clorados y bromados sostienen que no existe catálisis básica de ninguna especie (en el caso del fuorado era catalizada por acetato de potasio) y el hecho que la concentración del ión oxhidrilo en la reacción en agua-dioxano 50% de 2,4-dinitrofluorobenceno con N-metilaminilina, no presentará relación lineal con la velocidad específica de reacción los llevaron a concluir que los efectos del aumento de concentración, indicados por Ross y Finkelstein (113) para las reacciones del 2,4-dinitroclorobenceno, son un efecto del solvente y no de catálisis básica. Agregan que existen evidencias (87)(113) que las reacciones de aminas típicas con 2,4-dinitroclorobenceno en solventes alcohólicos ocurren según el mecanismo bimolecular en dos etapas, siendo la formación del complejo intermedio la determinante de la reacción y por lo tanto insensibles a catálisis básica.

En respuesta a las aseveraciones anteriores, Ross primeramente estudio (119) el efecto del ión oxhidrilo sobre la reacción del 2,4-dinitroclorobenceno con n-butilamina en dioxano-agua 50% y llega a la conclusión de que si bien no está en condiciones de asegurar que el ión OH^- tiene efectos catalíticos sobre la reacción los hechos experimentales parecieran indicar que la hay e indica que las concentraciones iniciales máximas de catalizador empleadas por Bunnett en sus experiencias (115) son muy bajas y en esas condiciones es muy difícil apreciar una variación de las velocidades de reacción, En segundo lugar Ross y col, puntualizaron que si se realiza una serie de experiencias utilizando concentraciones iniciales de aminas grandes y constantes y de sustratos pequeños y variables,

y se eligen para las distintas experiencias diversos tiempos de manera que las concentraciones instantaneas de amina a dichos tiempos sea la misma para todas las experiencias, el efecto del medio sobre todas esas velocidades medidas deberá ser el mismo. Por lo tanto, si el incremento de velocidad mencionado se debiera a un efecto del medio, exclusivamente, la constante k_3 de la formula propuesta por ellos (113), $dD/dt = vk_1(A)(B)^2$, en la cual (A) es la concentración instantanea del sustrato, (B) la concentración instantanea de amina y (D) la concentración instantanea de producto, calculada con los datos de las mediciones realizadas en las condiciones mencionadas, debería ser nula ya que el medio será el mismo. Calculando no se obtuvo un valor nulo para la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con aminas, por lo tanto descartaron que las variaciones observadas en la velocidad de reacción al variar la concentración de amina, puedan atribuirse a un efecto del medio de reacción.

Bernasconi y Zollinger (120) para la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con piperidina en benceno propusieron que el aumento de velocidad por agregados crecientes de piperidina, 1,4 diazabicyclo (2,2,2) octano, piridina y metanol se debían para los dos primeros a una catálisis básica y para el metanol solo a un efecto del solvente. El agregado de dimetilsulfóxido y p-dioxano también fue estudiado (121), el Me_2SO aumenta la velocidad de reacción mucho más que la piridina a pesar de ser mucho menos básico, este aumento también se observó para este sustrato en un estudio realizado previamente por Piertra y Fava (131) y según estos no permitía catálisis básica en esas condiciones de trabajo, por lo cual sostienen (121) que el aumento de velocidad del dimetilsulfóxido se debería a un efecto del solvente, Suhr (104) había propuesto previamente que el dimetil sulfóxido actuaría como catalizador básico.

Bernasconi y Zollinger (122) también estudiaron el efecto del agregado de metanol sobre las reacciones del 2,4 dinitrocloro y 2,4-dinitrofluorbenceno con piperidina en benceno, encontrando para el compuesto fluorado el fenomeno poco usual que la reacción es acelerada por adición de $MeOH$ a bajas concentraciones de $C_5H_{11}N$, pero retardadas en grandes concentraciones, este hecho fue explicado en base a la probabilidad que la piperidina pierda parte de

su caracter nucleofílico por formación de puentes de H con el metanol. La velocidad de reacción con el isomero es retardada por adición de metanol o etanol.

Como es de esperar el solvente afecta la magnitud de la catálisis básica (se observan en la reacción k_0/k_3), Ross (116) para datos del 2,4-dinitroclorobenceno con n-butylamina, en cloroformo, etanol y dioxano-agua 50% encontró que un aumento en la polaridad del solvente disminuye el efecto catalítico de la base. Suhr (103) estudió el efecto del solvente sobre la magnitud de la catálisis en reacciones de p-halogenonitrobenzenos con aminas y llega a la conclusión que a medida que el medio de reacción es menos polar más marcados son los efectos de catálisis básica. Este hecho fue estudiado y confirmado por Caneda (123) el cual además estudió el isómero orto en donde el aumento de polaridad del medio aumenta el efecto de catálisis básica.

Un estudio sobre el efecto del solvente en el mecanismo de catálisis básica fue realizado recientemente por Brioux y col (102), estudiaron las reacciones entre el o- y p-cloronitrobenzeno con piperidina fueron estudiados en un rango muy amplio de concentraciones de amina y en solventes de muy diversa polaridad (metanol, etanol, n-butanol, y benceno) y llegaron a la conclusión de que ambas reacciones transcurren por un mecanismo de catálisis básica y que este se ve afectado ^{por el efecto} del solvente (102). En este trabajo (102) se demuestra que estas reacciones, cuando transcurren en metanol, son catalizadas por piperidina, que en las condiciones utilizadas carece de efecto nucleofílico y se propone para este caso el mecanismo especificado en el esquema 3-2.

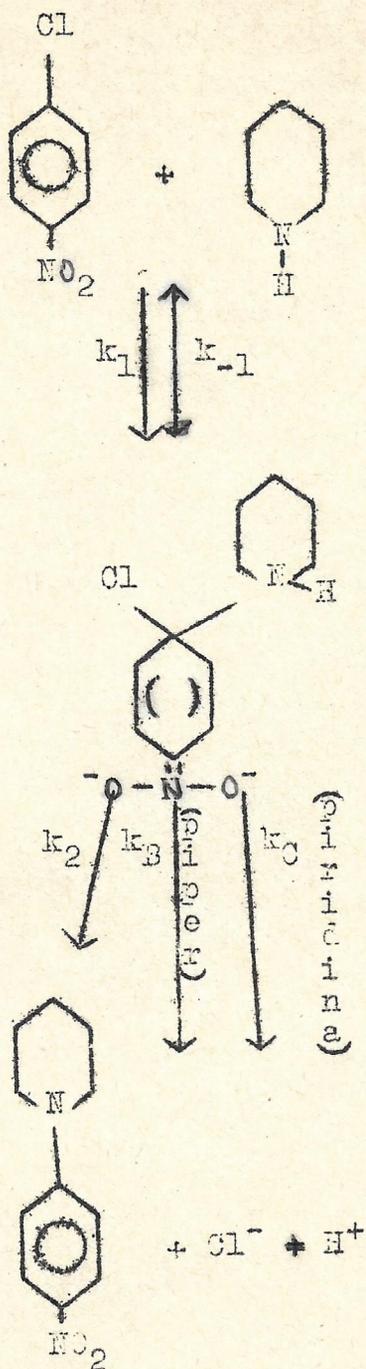
Es decir una vez formado el complejo intermedio coexisten tres pasos de descomposición de éste, uno unimolecular y dos bimoleculares, en los cuales la salida del protón amínico es catalizada en uno por piperidina y en el otro por piridina.

Aplicando a este mecanismo la teoría del estado estacionario se obtiene:

$$k_T = \frac{k_1}{k_{-1} + k_B(\text{pip}) + k_C(\text{piridina}) + k_2} (k_2 + k_B(\text{pip}) + k_C(\text{piridina}))$$

Si $k_{-1} \gg k_2 + k_B(\text{pip}) + k_C(\text{piridina})$ queda:

FIGURE 3-1



$$k_T = k_0 + k_3(\text{pip}) + k_4(\text{piridina})$$

3-ii-1

$$\text{donde } k_0 = k_1 k_2 / k_{-1}; \quad k_3 = k_1 k_B / k_{-1}; \quad k_4 = k_1 k_C / k_{-1}$$

Si se hacen diversas experiencias cinéticas usando siempre igual concentración inicial de sustrato y nucleófilo variando en cada uno la concentración inicial de piridina y luego se hace un gráfico de k_T vs. (piridina) se obtendrá una recta cuya pendiente será k_4 (constante catalítica de la piridina) y la ordenada al origen será $k_0 + k_3(\text{piperidina})$. Por comparación de los valores de k_4 y k_3 los autores (102) estudiaron el efecto estérico y básico del catalizador. También observaron (102) que en cualquiera de los solventes utilizados se observa que un aumento de la concentración inicial de piperidina se traduce en un aumento de la velocidad total (k_T). Este aumento no puede explicarse en base a un efecto simple de solvente, sin tener en cuenta la posibilidad de catálisis básica por las siguientes razones.

- a) El agregado de piperidina aumenta siempre la velocidad de reacción ya sea que el solvente sea menos polar (benceno) o más polar que ella (alcoholes), hecho que se confirma al emplear piridina como catalizador no nucleofílico.
- b) La disminución de k_T para concentraciones altas de piperidina, que se observa en el caso del para-cloronitrobenzeno cuando la reacción transcurre en alcoholes, es difícil de explicar por un efecto clásico de solvente sin tener en cuenta la catálisis básica, ya que habría que postular que en altas concentraciones de amina la disminución de la polaridad del medio tiene un efecto totalmente opuesto al que tiene a concentraciones menores. Los autores explican este último hecho, postulando un cambio de mecanismo a altas concentraciones de amina.
- iii) Otras evidencias.

Se ha demostrado que otras sustancias tales como el bencilo, el dimetilsulfóxido y la dimetilsulfona, capaces de protonarse, pueden actuar como catalizadores en las reacciones del 2,4dinitroclorobenceno con aminas (124)

Bunnett y Garst (125) midieron las velocidades específicas de las reacciones de 2,4dinitrofluorobenceno con n-butilamina en metanol y con anilina en metanol, t-butanol y 60% dioxano-40% agua,

en presencias de distintas bases (las aminas mencionadas, acetato de potasio o hidróxido de sodio). El agregado de estas bases incrementa la velocidad de reacción; no obstante, los autores, basándose en la pequeña magnitud de dicho incremento, señalan que la causa es poco clara. Además (126) sostienen que cuanto mayor sea la congestión estérica producida por el nucleófilo en el complejo intermedio, mayor será la magnitud de k_{-1} y cuanto mayor sea la energía de la unión carbono-grupo saliente, menor será k_2 . Ambos efectos favorecerán la catálisis básica; por lo tanto, es de esperar, que el desplazamiento nucleofílico por aminas del grupo fenoxi o de alcóxidos sea muy sensible a efectos catalíticos por bases. Los autores estudiaron el efecto de la concentración de piperidina en la reacción con el 2,4-dinitrodifeniléter en 60% dioxano-40% agua a 29,4°C y encontraron un marcado efecto catalítico de dicha amina; el cociente k_3/k_2 (donde k_2 es la velocidad específica de descomposición unimolecular) es de 81.2, lo que indica una fuerte predominio de la descomposición del complejo intermedio vía el paso catalizado. En la reacción del 2,4-dinitroanisol con piperidina en etanol la catálisis por el ión metóxido es fuerte (127).

Bunnett y Bernasconi (128) estudiaron las reacciones de varios 2,4-dinitrofenil-éteres con piperidina en función de concentraciones variables de hidróxido de sodio. La sensibilidad de esas reacciones a la catálisis básica varía con el grupo desplazado. Cuando el grupo desplazado es el 2,4-dinitrofenóxido o p-nitrofenóxido la catálisis por NaOH es débil, cuando es metóxido la catálisis es fuerte. Cuando la catálisis es fuerte una representación del coeficiente de velocidad de segundo orden vs. la concentración de la base es una curva. Concluyen que en reacciones con "buenos" grupos salientes (facilmente sustituibles) es pequeña o nula la sensibilidad a catálisis por bases, mientras que es fuerte para grupos salientes "pobres" (dificiles de sustituir)

Bernasconi (129) para las reacciones de bencil y N-metilbencilamina con 2,4-dinitrofenil-feniléter y con algunos resultados complementarios de la reacción con piperidina con el 2,4-dinitroanisol y sulfuro de fenilo y 2,4-dinitrofenilo y en 10% dioxano-90% agua, concluyen que la proporción k_3^{OH}/k_2 , la relativa efectividad catalítica del ión OH^- con el agua, aumenta considerablemente al aumentar la basicidad del grupo saliente, pero decrece solo

ligeramente con el aumento de la basicidad de la amina entrante.

Para la reacción del 2,4-dinitrofenil-fenileter con morfolina (130) se encontró que es moderadamente catalizada por la amina misma (relación lineal) y fuertemente catalizada por ión OH^- (relación curvilínea). La morfolina también la hicieron reaccionar con el 2,4-dinitrofluorbenzoceno (144) en donde se observa también catálisis básica por la amina, al igual que este sustrato con bencilamina y N-metil-bencilamina (145) en donde este último tiene menor fuerza como catalizador que la bencilamina que es más básica. Hacen ver que podría existir una mayor sensibilidad a la catálisis básica a medida que decrece la fuerza básica del catalizador.

Pietra et al. han hecho numerosas contribuciones en este campo. Han trabajado fundamentalmente con el 2,4-dinitrofluorbenzoceno y 2,4-dinitroclorobenzoceno como sustrato (131) (132) (133) (134), como nucleófilo han empleado piperidina (131) y piperidina a, b, metilsustituidas (2 metil piperidina por ej.) (132) (133) con lo cual estudian los factores de impedimento estérico en el mecanismo de reacción cuando el solvente es benceno. Estudio similar se ha hecho (135) para las reacciones en dimetilsulfóxido como solvente, cuando el sustrato es p-fluornitrobenzoceno, los resultados se presentan en la Tabla 3-1 (Temp = 25°C).

SUSTRATO	SOLVENTE	Velocidad relativa para el nucleófilo #.		
		piperidina	2 metilpiperidina	trans 2,6 dimetilpiperidina
p-fluornitrobenzoceno	dimetilsulfóxido	13.500	26	1
2,4-dinitroclorobenzoceno	benceno	21.400	101	1
2,4-dinitrofluorbenzoceno	benceno	57.900	228	1

Para el nucleófilo cis-2,6-dimetilpiperidina solo se tiene el dato (132) de su reacción con 2,4 dinitroclorobenzoceno en benceno cuya velocidad relativa es 0.16.

De comparaciones de los compuestos dinitrados para las proporciones de reactividad ArF/ArCl que son 7, 35, 25, para

piperidina, 2-metilpiperidina, y cis-2,6-dimetilpiperidina respectivamente, concluyen que la reactividad mayor del sustrato fluorado no depende en forma importante del impedimento estérico (131). En los casos en que se observa catálisis básica por la amina, el paso catalizado adquiere menor importancia cuando mayores son los impedimentos estéricos de esta, hecho que había observado también Ross (116). Además se publicó el hecho mas o menos general que la trietilamina no cataliza en este tipo de reacciones (131) (123) (122), lo cual como lo demostró Caneda (123) no es una propiedad general de las aminas terciarias si no se debe a problemas atribuibles a causas puramente estéricas.

Pietra y Vitali (134) reportan datos cinéticos que estudian la catálisis bifuncional en la sustitución nucleofílica aromática activada. Demuestran que la *o*-piridona en razón a sus características acido-base debe actuar como un catalizador bifuncional.

La reacción del 2,4-dinitrofluor y 2,4-dinitroclorobenceno también han sido estudiadas empleando *p*-anisidina como nucleófilo-catalizador, con y sin adición de sustancias catalizadoras no nucleofílicas en benceno (135).

Recientemente se estudió (137) las reacciones de 2,4-dinitrofluor y 2,4-dinitroclorobenceno con *n*-butil, *s*-butil o *t*-butilamina en benceno. Los autores sostienen que hay catálisis básica en todos los casos solamente para el isómero fluorado y que la reactividad relativa entre los compuestos fluorados y clorados no depende en gran forma del tamaño de la amina.

En 1969 Bunnett y col. (137) publicaron las reacciones de seis 2-nitrofluorobenceno-4 sustituido con piperidina en metanol, no encontrando en ninguno de los casos catálisis básica. Se había reportado (138) que la reacción del *o*-fluornitrobenceno con piperidina era catalizada por esta amina cuando la reacción transcurría en benceno.

En ese mismo año Hirst y col. publicaron las reacciones del 2,4 dinitro-*x*-benceno ($x = \text{Cl}$ y F) con piperidina las cuales son base catalizadas cuando el solvente es acetona.

En el campo de la sustitución nucleofílica en heterociclos se ha encontrado también catálisis por aminas (139) Illuminati y col. (140) (141) (142) han encontrado entre otras que la reacción de la 2-cloroquinolina con piperidina

es catalizada por esta base a concentraciones moderadamente altas. Hirst et al. (159) (160) han reportado recientemente las reacciones de 2-x-5 nitropiridina (x=Cl,F) con anilina y con piperidina en acetona existiendo en este solvente catálisis básica la cual no se manifiesta en solventes alcohólicos. (159) (160).

3-1 El efecto isotópico y el mecanismo de catálisis básica.

El primer estudio con nucleófilo marcado fué realizado en 1954 por Hawthorne (108) cuando este trataba de probar la hipótesis de Chapman en cuanto a la formación de enlace intramolecular en los sustratos orto nitrosustituidos .Halló que la velocidad de reacción de o-y p-cloronitrobenceno con piperidina en xileno no era afectada por la sustitución del H por D en el átomo de N del nucleófilo.

En la reacción de 2,4 dinitro-clorobenceno con n-butilamina se encontró que el reemplazo por deuterio de los hidrógenos amínicos no influía sobre la velocidad de reacción (117). Similar resultado se halló para las reacciones de 1-cloro y 1-fluor-2,4-dinitrobenceno con p-anisidina-N-N-d₂ en benceno (146). Tampoco se observó efecto isotópico en la reacción de 1-cloro y 1-fluor-2,4-dinitrobenceno con piperidina en benceno. (131)

El hecho que no se observara un efecto isotópico en las reacciones de S.N.A. por aminas, introducía una complicación en el mecanismo de catálisis básica propuesto por Ross (113), pues como el mismo lo indicaba (117) (64), si el paso determinante de la velocidad de reacción involucrara simplemente una ruptura o debilitamiento de una unión nitrógeno-hidrógeno, sería de esperar un efecto isotópico grande, del orden de 8-9.

Ross explicó la ausencia de efecto isotópico postulando que si el efecto catalítico de la base estuviera asociado a una ruptura parcial de la unión de un H amínico del complejo intermedio y la simultánea formación parcial de una unión entre dicho H y la molécula que actuó como catalizador básico, sería factible la no existencia de un efecto isotópico observable (64) en las condiciones de las experiencias mencionadas. Esto es mas cierto aún cuando la transferencia del H se produce desde un dador al aceptor, en un complejo formado por unión H (fig 3-1-1) dado

que la sustitución isotópica tiene poco efecto sobre la energía de dicha unión; aún en la unión H mas fuerte conocida, (HF---H), el reemplazo de H por D modifica el calor de formación solamente en 50 cal. mol^{-1} (157).

Otra sugerencia dada por Ross (64) para explicar la ausencia de efecto isotópico es que la ruptura, total o parcial, de la unión N-H sea simultánea con la ruptura total o parcial de la unión C-Cl como lo indica la figura 3-1-2. En este caso según el autor no se observaría efecto isotópico.

Sin embargo se han hallado reacciones de S.N.A. por aminas en las cuales es observable un efecto isotópico. Ya en 1961 Koch y Zollinger (mencionado por Zollinger (147)) reportaron un efecto isotópico de 1.7 en la reacción de p-anisidina-N-N-d₂ con el 2,4 dinitrofluorobenceno. Posteriormente Pietra (148) encontró para la reacción del 2,4-dinitrofenil-fenileter con piperidina en benceno un pequeño efecto isotópico positivo de 1.27 el cual fué interpretado como un efecto de tipo primario.. Bernasconi y Zollinger (136) en 1966 para las reacciones del 2,4-dinitrocloro- y 2,4-dinitrofluorobenceno con p-anisidina en benceno reportan que la relación k_H/k_D varía entre 0.80 y 0.94 para la reacción del isómero clorado y entre 0.95 y 1.05 para el fluorado, dependiendo de las condiciones. Los autores no especulan en relación a los datos del compuesto fluorado, indicando para el efecto isotópico inverso del isómero clorado, que se trata de un efecto isotópico secundario.

Si suponemos que las reacciones transcurren por el mecanismo de catálisis básica el paso del mismo cuya velocidad debería afectarse fundamentalmente, al reemplazar H por D en el nucleófilo catalizador, sería el de descomposición del complejo intermedio por vía catalizada; es decir que en la fórmula $k_T = k_0 + k_3(B)$, la constante mas sensible al efecto isotópico sería k_3 .

Bricux et al (149) hallaron en la reacción de 2-nitro-4-trifluormetil-clorobenceno con piperidina y con piperidina-1-d en benceno, un marcado efecto isotópico que se refleja en la relación $k_{BH}/k_{BD} = 2.1$. Estos autores demostraron que el efecto isotópico se manifiesta fundamentalmente sobre las constantes catalíticas, como es de esperar de acuerdo al mecanismo de catálisis básica, y de ahí que para

asegurar la no existencia de un efecto isotópico en este tipo de reacciones, es necesario hacer la comparación de las constantes catalíticas o de los valores de k_T en altas concentraciones de amina. A la no observancia de estos requisitos, puede deberse algunos de los intentos fallidos de encontrar dicho efecto, Hawthorne (108) había empleado concentraciones de sustrato superiores a las de amina.

Hart y Bourns (150) para la reacción del 2,4-dinitrofenil-fenileter con piperidina en dioxano-agua(o agua pesada) catalizada por OH^- U CD^- encontraron que sobre el paso catalizado se manifestaba un efecto isotópico apreciable ($k_{-1}^D k_3^H / k_{-1}^H k_3^D = 1.8$) en cambio sobre el directo prácticamente no existía ($k_1^H / k_1^D = 1.03$)

Ademas estudiaron el efecto isotópico del oxígeno ($\text{O}^{16} / \text{O}^{18}$) el cual resultó ser prácticamente nulo.

En base a todas estas consideraciones, se deduce que la ausencia del efecto isotópico, para algunas reacciones no es prueba terminante para asegurar que una reacción de S.N.A. por aminas transcurre o no por un mecanismo de catálisis básica.

Recientemente Pietra y col (151) (152) estudiaron sobre diversos sustratos el efecto isotópico empleando piperidina-1-d, para los compuestos clorados: 4,7-dinitrocloronaftaleno y 2-nitro-4-trifluormetilclorobenceno encontraron catálisis básica pero no un efecto isotópico apreciable; para los fluorados: p-nitrofluorobenceno un efecto isotópico de 1.1 (sobre la velocidad de reacción total) y para el 1-F-4.7 dinitronaftaleno un valor de 1.03. El efecto isotópico mas apreciable fué sobre el 2,4-dinitrofenil-ciclohexileter de 1.49.

Finalmente Bricux y col (153) (154) estudiaron las reacciones de o- y p-cloronitrobenzono con piperidina y con piperidina-1-d con y sin la adición de piridina (155). En el caso del isómero para no observaron un efecto isotópico medible. En cambio en el isómero orto encontraron un efecto isotópico inverso de 0.84 solamente en el paso catalizado, no existiendo efecto isotópico en el paso de descomposición directa. Además este efecto isotópico no era afectado por la basicidad del catalizador (piridina). Completando un trabajo anterior (149) se estudió el efecto de la piridina (153) en la reacción de la piperidina con el 2-nitro-4-trifluormetilclorobenceno en benzono y se encontró que el efecto isotópico (positivo) era función de la base-catalizadora.

Se concluyó que los efectos isotópicos observados son primarios.

Simonetta y col (158) han estudiado el efecto isotópico del solvente en la S_NA.

Illuminatti y col (156) ha estudiado el efecto isotópico en la piperidin-dihalogenación de sustratos con heteroátomos.

FIGURA 3-1-1

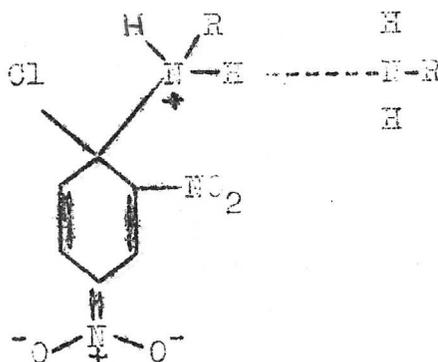
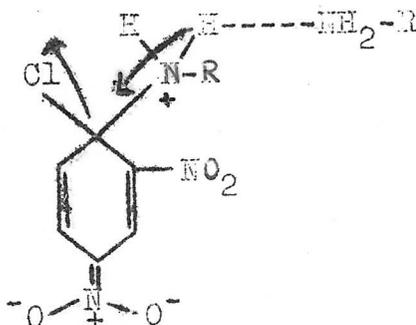


FIGURA 3-1-2



4.- Solventes y reactivos

Metanol.- El producto comercial previamente destilado, se trató según el método de Lund y Bjerrum (161) reco- giéndose la fracción de p.e. 63.5-64.5 °C.

Etanol.- Se deshidrató por el método Lund Bjerrum emple- ando etanol absoluto p.a. Merck, p.e. 77 °C.

n- Butanol.- El producto comercial, previamente destila- do se trató según el método Harkins y Wampler (162), p.e. 115 °C.

Benceno.- Se empleó el producto "Fluka" libre de tiofe- no el cual fué secado y destilado sobre sodio, p.e. 79-80 °C.

Piridina.- El producto "Fluka" secado sobre hidróxido de potasio, se redestiló sobre hidróxido de sodio y se reco- gió la fracción de p.e. 113-114 °C.

Piperidina.- El producto "Fluka" purris p.a. fué secado sobre hidróxido de potasio y destilado sobre sodio, re- cogiéndose la fracción de p.e. 103-104 °C.

Oxido de deuterio.- Se empleó directamente el producto "Fluka" (98% de pureza isotópica).

o- y p-cloronitrobenceno.- Los productos "Eastman Kodak" etiqueta blanca, se recrystalizaron en metanol., p.f. 32,5-33 °C y 83,5-84 °C.

o- y p-fluornitrobenceno.- Los productos "Fluka" purum, fueron destilados a presión reducida.

2,4- dinitroclorobenceno.- El producto "Merk" p.a. fué utilizado directamente; p.f. 51-52 °C.

2,4 dinitrofluorbenceno.- El producto "Fluka" purris p.a. fué empleado directamente.

1-(2-nitrofenil)piperidina.- Se obtuvo con rendimiento cuantitativo mezclando los reactivos en frio y en la pro- porción de dos moles de piperidina por mol de halogeno- nitrobenceno (99); al día siguiente se disolvió el pre- cipitado en el mínimo de etanol a ebullición y por en- friamiento se obtuvieron cristales de p.f. 77 °C. Se hizo un espectro infrarrojo el cual se puede ver en las

Los puntos de ebullición y fusión indicados estan sin corregir.

páginas siguientes.

1-(4-nitrofenil)piperidina.- Se obtuvo en forma similar que el isómero ort. con p.f. 104 °C, su espectro I.R. en páginas siguientes.

1-(2,4-dinitrofenil)piperidina. Por idéntico procedimiento se obtuvo con p.f. 92°C. Su espectro I.R. en página siguientes.

Los puntos de fusión de estos tres últimos productos concuerdan con los descritos en la bibliografía (99).

Piperidina-1-d.- Fue sintetizada según la técnica descrita por Hawthorne (108) con ciertas modificaciones (163), en el cual el calentamiento a reflujo descrito por Hawthorne, de la piperidina con el óxido de deuterio y pentóxido de fósforo, se le continuó (163) con la adición de benceno y la destilación en forma continua (Markusson) del azeótropo formado (benceno-agua de p.e. 62 °C) hasta extracción total del agua pesada diluida. Luego se separó el benceno de la piperidina-1-d por destilación fraccionada en una columna de 60 platos teóricos y se redestiló en las mismas condiciones . Este proceso se realizó tres veces sucesivas, estimándose en cada intercambio, la marcación por la desaparición (en el infrarrojo) de la banda de N-H a 3,0 y la aparición de la correspondiente de N-D a 4,1 μ valorándose finalmente la muestra (3 intercambios) por R.M.N.

Los espectros I.R. se realizaron en un aparato LEITZ MODEL III -G y las de R.M.N. en un aparato Hitachi, sobre la piperidina-1-d sin agregado de solvente, con tetrametilsilano como indicador interno y a la temperatura ambiente; la muestra con tres intercambios indicó desaparición total, a máxima sensibilidad del aparato, de la señal de N-H a δ =1.63, que presentaba el espectro de piperidina realizado en idénticas condiciones. En base a esto se estima que la marcación isotópica fué superior al 90%.

5.- Mediciones cinéticas.-

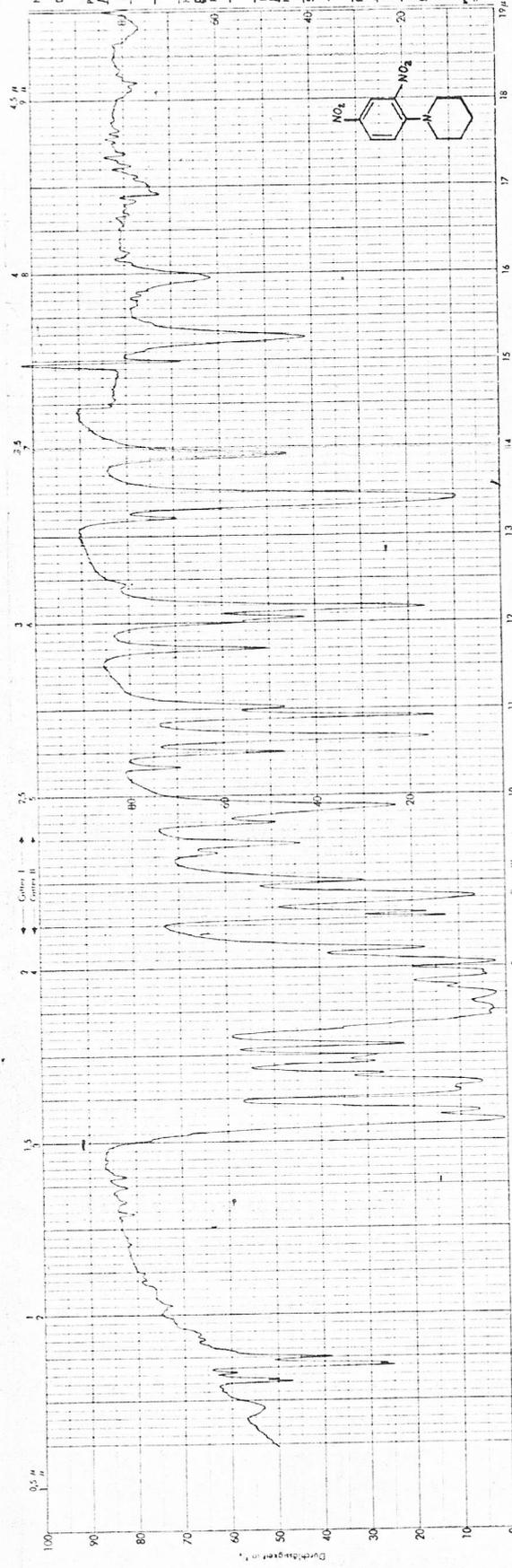
5-1.- Reacciones estudiadas:

i) Se midieron las velocidades específicas de reacción de o- y p- cloronitrobenzono con piperidina en metanol, etanol, n-butanol y benceno, a 45, 60 y 75 °C, variando las concentraciones de piperidina desde 0,3 M hasta 4 M, manteniendo en todos los casos una concentración ini-

Nr. 507
 Datum: 8 SEP 1969
 Probe: I-(2,4-Dinitrophenyl) piperidin

Hersteller: E. S. Sauer
 Bezeichnung: I-(2,4-Dinitrophenyl) piperidin
 Dos. Inhalt: 25 mg
 Konzentration: 0.5 - 0.54

Registrier-Dauer: 1.2 min
 Spaltweite: 2.5 mm
 Strahlendosis: 1.300 r/min
 I-Dosis: 1.300 r/min
 I-Dosis: 1.300 r/min
 I-Dosis: 1.300 r/min

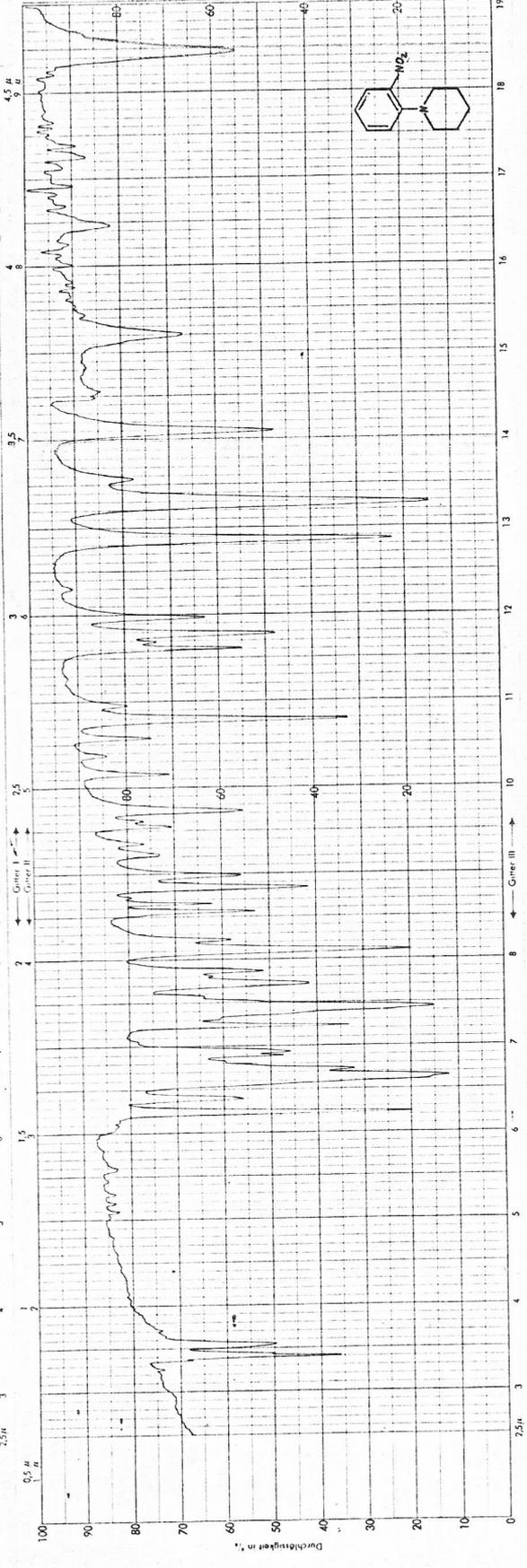


Einstrahlungsnummer: 615 374

Nr. 327
 Datum: 22 APR 1969
 Probe: I-(2-Nitrophenyl) piperidin

Hersteller: E. S. Sauer
 Bezeichnung: I-(2-Nitrophenyl) piperidin
 Dos. Inhalt: 25 mg
 Konzentration: 0.5 - 0.54

Registrier-Dauer: 1.2 min
 Spaltweite: 2.5 mm
 Strahlendosis: 1.300 r/min
 I-Dosis: 1.300 r/min
 I-Dosis: 1.300 r/min
 I-Dosis: 1.300 r/min



Einstrahlungsnummer: 615 374

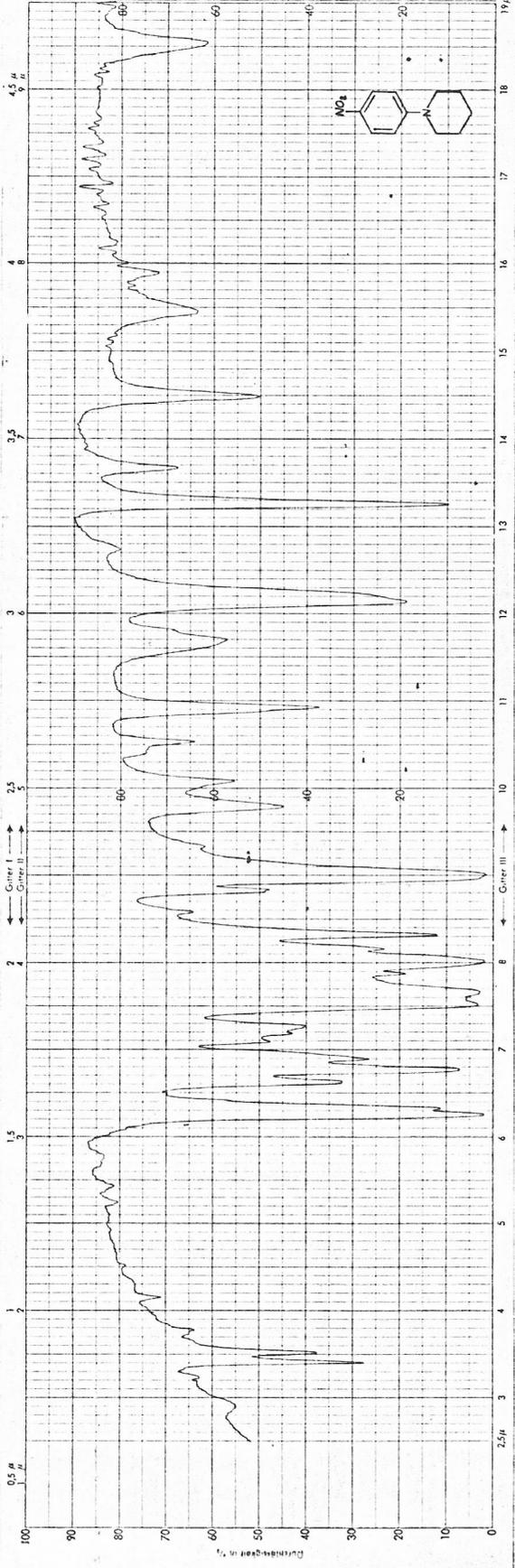
Nr: 274
 Datum: 27 DIC 1968
 Probe: J-O-Ritafinil-D-
 Piperidine

Hersteller: E. Schöbke
 Reinheit:

Verf. / Erzeug. / Fertg.
 V. / M. / H.
 Konzentration:
 Sammelort:

Regener-Dauer:
 1,2 ml/min
 Spritzprogramm:
 2,5
 elektr. Detekt.:
 S.S-D.1.54
 1. 300.0 mm, Durchmesser 2.
 II 100.0 mm, Durchmesser 2.
 III 75.0 mm, Durchmesser 2.

LEITZ-MILLIKAN
 GERMANY



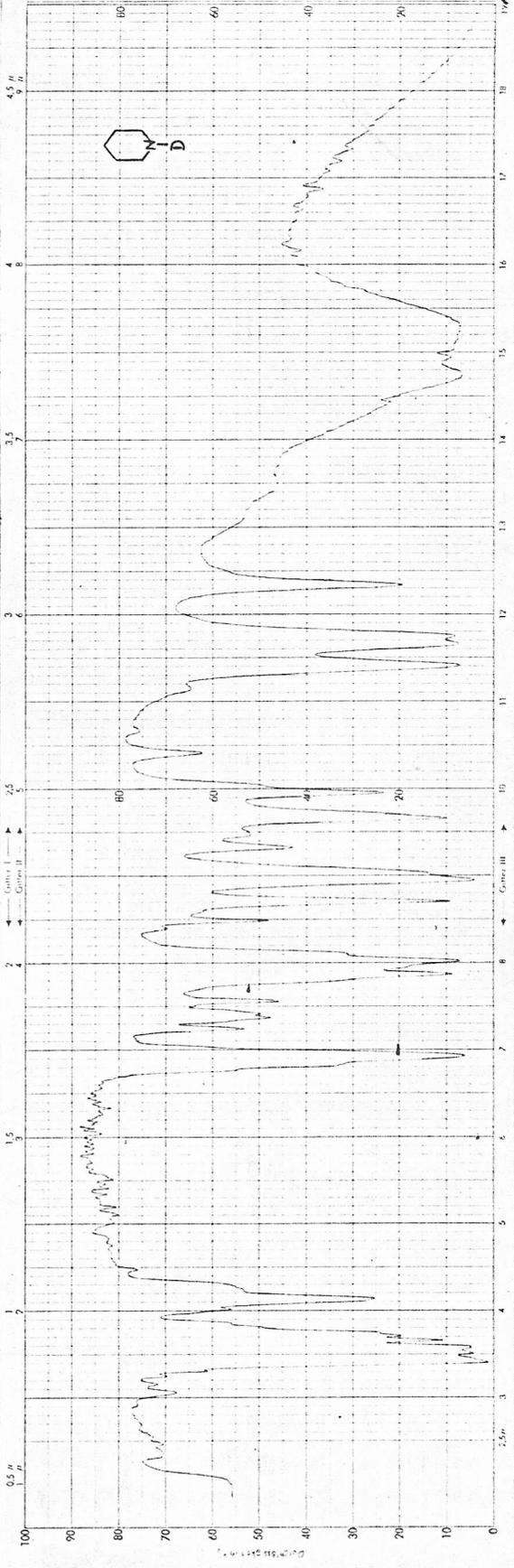
Nr: 20
 Datum: 9-1-68
 Probe: p. perils-
 M.S. - 1-d

Hersteller: ESC
 Reinheit: 95.00

Verf. / Erzeug. / Fertg.
 V. / M. / H.
 Konzentration:
 Sammelort:

Regener-Dauer:
 C. 27
 Spritzprogramm:
 3
 elektr. Detekt.:
 S.S-D.1.54
 1. 300.0 mm, Durchmesser 2.
 II 100.0 mm, Durchmesser 2.
 III 75.0 mm, Durchmesser 2.

LEITZ-MILLIKAN
 GERMANY



cial constante de sustrato de 0.07 M o 0.1 M. Todas estas mediciones cinéticas mencionadas se realizaron por la técnica de tubos cerrados (ver sec-5-2).

ii) Se midieron también las velocidades específicas de reacción de o- y p-fluornitrobenceno, con piperidina y con piperidina-l-d, con y sin la adición de piridina como catalizador no nucleofílico en benceno a 60 y 75 °C respectivamente, variando las concentraciones de piperidina desde 0.2 hasta 2.5 M, manteniendo en todos los casos una concentración inicial constante de sustrato, de 6×10^{-4} y 3×10^{-3} M respectivamente. Cuando se empleó piridina se mantuvieron constante las concentraciones del sustrato y el nucleófilo y se hizo variar en forma creciente la concentración de piridina.

Para las mediciones del isomero "para" se empleó la técnica de tubos cerrados y en las del isomero "orto" se empleó una técnica espectrofotométrica, (ver sec-5-3).

iii) Además se midieron las velocidades específicas de reacción de 2,4-dinitrocloro y 2,4-dinitrofluor-benceno con piperidina y con piperidina-l-d con y sin la adición de piridina cuando el sustrato es el compuesto clorado, en benceno, a 25 °C, variando las concentraciones de piperidina y manteniendo el sustrato constante; cuando se empleó piridina en concentraciones variables, el sustrato y el nucleófilo se mantuvieron constante.

En todos estos últimos casos se empleó una técnica espectrofotométrica para las mediciones cinéticas.

5-2 Técnica de Tubos Cerrados.

Se pesa exactamente en un matraz aforado la cantidad de nucleófilo necesaria para obtener una solución de la molaridad deseada, se agrega una cantidad de solvente adecuada y se le agrega solución madre del sustrato suficiente para obtener una solución de molaridad requerida, finalmente se enrasa con el solvente. Esta solución así preparada se reparte en varios tubos pyrex (10 ml en c/u) los cuales cerrados a la llama se colocan en el termóstato. Los tubos se retiran a intervalos adecuados y se detiene la reacción por enfriamiento en agua-hielo; una vez abiertos se continúa de acuerdo al método de valoración que se emplee.

En el caso de los compuestos clorados, se les agrga

ácido nítrico al 30%, hasta neta acidez, para así detener la reacción por completo. El contenido de los tubos se pasa cuantitativamente a vasos de precipitados y se titula el ión cloruro, potenciométricamente, con nitrato de plata 0.05 M.

Para el sustrato fluorado (p-fluornitrobenceno) una vez abiertos los tubos se pipeteó una alícuota perfectamente medida y se vacó en un matraz aforado, el cual contenía solución de ácido sulfúrico en metanol en cantidad suficiente para detener la reacción; después se enrasó con metanol y se midió en el espectrofotómetro U.V. la aparición de la banda del 1-(4-nitrofenil)-piperidina.

La temperatura de reacción se controló en todas las experiencias cinéticas con la precisión de 0.1 °C.

5-3 Técnica Espectrofotométrica.

Se empleó un espectrofotómetro U.V. "Unican S.P. 800" con cámara termostaticada, midiendo la absorción, del cromóforo de la N-fenil-piperidina sustituida formada, en la región de 380 a 420 m μ que es la más conveniente.

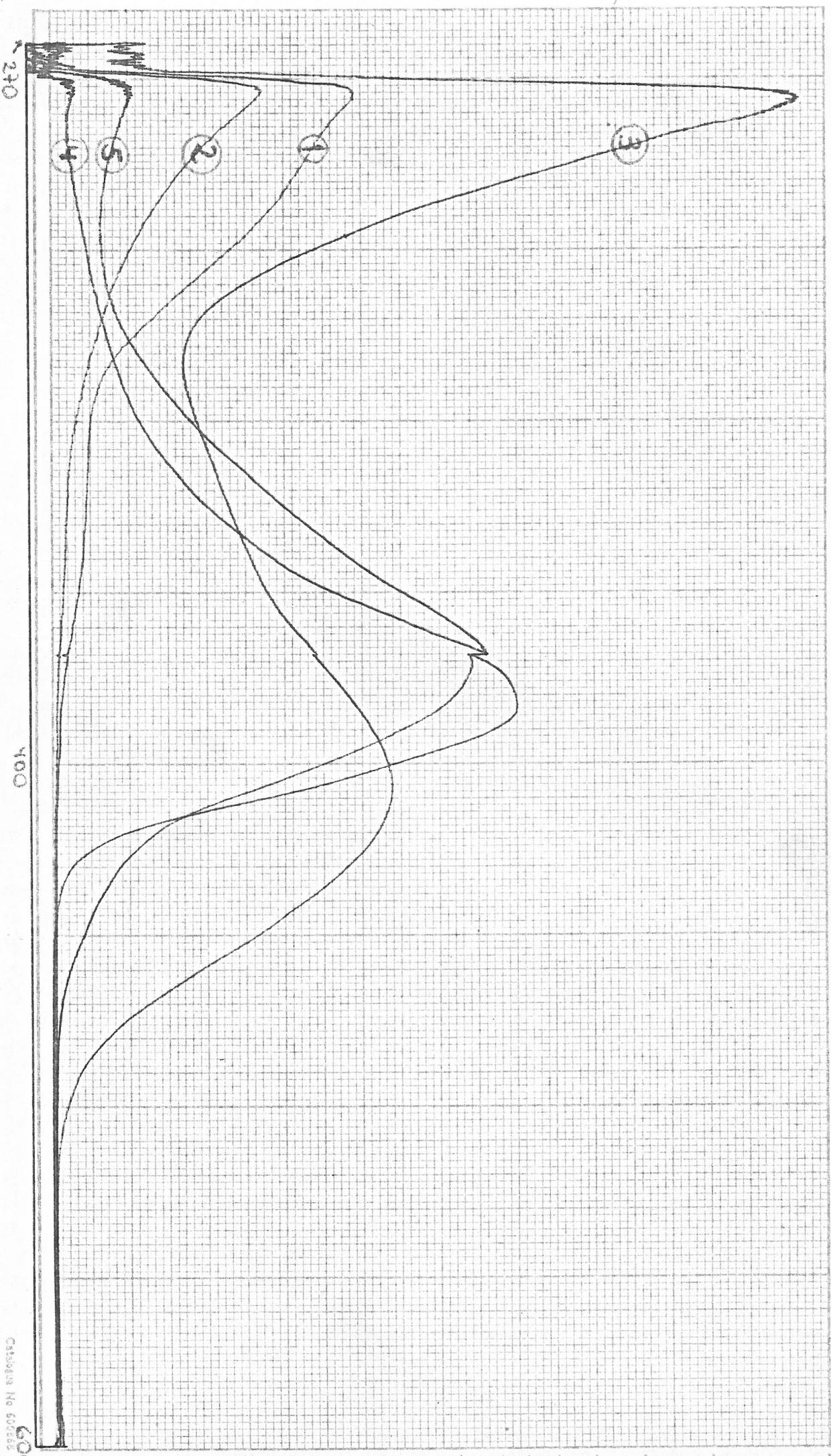
Primeramente se echó en un matraz aforado un volumen determinado de solución madre del halogenonitrobenceno y gran parte del benceno, colocándose a continuación el matraz en un termostato regulado a la temperatura deseada. Alcanzado el equilibrio térmico se añadió un volumen determinado de la solución madre de piperidina previamente termostaticada y luego se enrasó inmediatamente con benceno termostaticado y se agitó rápida y energicamente antes de colocar el matraz nuevamente en el baño. Con esta solución se llenó la celda de cuarzo termostaticada del espectrofotómetro y se midió su absorbancia, A_t , a tiempos t determinados.

En el caso en que se empleó piridina esta se agregó después de la piperidina y solvente en cantidad suficiente.

En el espectro U.V. presentado más adelante se puede apreciar claramente que la zona entre 380 y 420 m.micrones es la más apropiada para trabajar con los sistemas estudiados.

Los sustratos presentados corresponden:

1) o-fluornitrobenceno y 2) 2,4-dinitroclorobenceno en concentraciones del orden de 6×10^{-4} y 9×10^{-5} respectivamente



IN WITH INDEX
THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA
SUBSTRATOS

CONCENTRATION de trabajo
REFERENCE

SCAN SPEED
DATE

FAST SLOW

Calculus No 60288
600

Los productos corresponden a :

3) 1-(2-nitrofenil)-piperidina, 4) 1-(4-nitrofenil)-piperidina y 5) 1-(2,4-dinitrofenil)-piperidina, en concentraciones del orden de 6×10^{-4} , 6×10^{-6} y 8×10^{-5} M respectivamente.

6.- CALCULOS

6-1 Cálculos de velocidad específica de reacción.

6-1-1. En los casos en que se empleó como sustrato o- y p-cloronitrobenceno (técnica de tubos), las velocidades específicas de reacción (k_T) se calcularon con la fórmula:

$$k_T = \frac{2.303}{t(b-2a)} \log \frac{a(b-2x)}{b(a-x)} \quad 6-1-1$$

correspondiente a la reacción:



En la fórmula 6-1-1 a y b son, respectivamente, las concentraciones molares del sustrato y del nucleófilo a tiempo cero, x es la concentración de ión cloruro a tiempo t. El momento de sacar el primer tubo se tomó como origen de los tiempos.

A título de ejemplo se indican los resultados de dos de las experiencias realizadas:

.- Reacción de o-cloronitrobenceno con piperidina en metanol a 60 °C.

a = 0.0699 M

b = 0.4902 M

t_{po.}(seg.) x (moles/l.) x 10³

1.800 0.1489

3.600 0.2170

17.280 1.3862

19.080 1.5348

22.680 1.6833

22.680 1.7823

26.680 2.0994

29.880 2.2774

$$k_T = 2.33 \times 10^{-6} \text{ l.mol}^{-1}\text{seg}^{-1}$$

(Los k_T corresponden al valor promedio de los calculados individualmente a los tiempos t)

.- Reacción de p-cloronitrobenceno con piperidina en benceno a 60 °C.

$$a = 0.0698 \text{ M}$$

$$b = 0.988 \text{ M}$$

tpo.(seg.)	x (moles/l) x 10 ³
147.000	5.10
408.960	8.60
753.900	13.15
1202.520	18.00
1698.900	23.85
1698.900	25.60
2218.500	27.70

$$k_T = 0.212 \times 10^{-6} \text{ l.mol}^{-1}\text{seg}^{-1}.$$

6-1-2. En los casos en que los sustratos eran o- y p-fluornitrobenceno se empleó un método de cálculo pseudo-unimolecular, debido a que la concentración del nucleófilo fue en todos los casos superior 1000 veces de la correspondiente concentración de sustrato para el isómero orto y 100 veces en el isómero para. El método empleado fue espectrofotométrico; se midió la absorbancia, A_t , a tiempos determinados y la correspondiente a tiempo infinito, generalmente leída después de diez vidas medias de la experiencia y siempre concordante con el obtenido por determinación del espectro de la 1-(a-nitrofenil)-piperidina (a = 2 o 4) pura. El logaritmo de la diferencia entre la absorbancia a tiempo infinito, A_{∞} , y la absorbancia a tiempo t, A_t , representada en función del tiempo dió excelentes rectas cuya pendiente multiplicada por 2.303 dió la constante de velocidad específica monomolecular, la cual dividida por la concentración de piperidina dió la velocidad específica de segundo orden, k_p .

Las siguientes experiencias son demostrativas de los resultados obtenidos:

.- Reacción del o-fluornitrobenceno con piperidina-l-d en benceno a 60 °C.

$$a = 6.0184 \times 10^{-4} \text{ M}$$

$$b = 0.8089 \text{ M}$$

$$A_{\infty} = 0.895$$

tpo.(seg)	k_t
60	0.419
120	0.475

180	0.520
240	0.500
300	0.595
360	0.628
420	0.655
480	0.679
540	0.698
600	0.719

$$k_T = 2.125 \times 10^{-4} \text{ l.mol}^{-1}\text{seg}^{-1}.$$

.- Reacción del p-fluornitrobenceno con piperidina en benceno a 75 °C.

$$a = 3.001 \times 10^{-3} \text{ M}$$

$$b = 0.7977 \text{ M}$$

$$A_\infty = 0.850$$

(se empleó una dilución de 1/5, ver sec-5-1)

tpo.(seg)	A_t
6.000	0.077
13.200	0.177
22.200	0.287
33.000	0.378
83.400	0.610
105.000	0.665
548.706	0.702

$$k_T = 1.815 \times 10^{-5} \text{ l.mol}^{-1}\text{seg}^{-1}.$$

$k_T = k_1 / (\text{pip})$ donde k_1 = pendiente de la recta ($\log(A_\infty - A_t)$ vs. tpo.) x 2.303.

6-1-3 Cuando los sustratos fueron 2,4-dinitrofluorobenceno y 2,4 dinitroclorobenceno, los cuales se realizaron por el método espectrofotométrico, los cálculos se realizaron por el método pseudounimolecular empleando la formula:

$$k = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{a-x}$$

y por el bimolecular empleando las formulas: 6-1-1 cuando el sustrato era el compuesto clorado y la 6-1-2 para el compuesto fluorado

$$k_T = \frac{2.303}{t(b-a)} \log \frac{a(b-x)}{b(a-x)} \quad 6-1-2$$

Los valores de x se calcularon a través del coeficiente de extinción, "a", el cual se obtuvo de la determinación de la absorbancia (A) para distintas concentraciones (c) de producto puro; en base a la fórmula:

$$A = abc \quad b = 1 \text{ cm.} \quad A = ac$$

luego se determinó "a" como la pendiente de la recta obtenida al graficar A vs. concentración, lo cual se realizó por el método de cuadrados mínimos reseñado en la sección 6-4. Las razones por las cuales se realizó este tipo de cálculo se discuten en la sección 9.

6-2 Cálculo de velocidad específica de reacción extrapoladas a tiempo cero.

Se deseaba conocer la velocidad específica de reacción (k_T) en función de la concentración de la amina agregada que no actúa como nucleófilo, manteniendo constante la concentración inicial de piperidina. Dado que esta última se consume al avanzar la reacción se calcularon gráficamente las velocidades (k_T) extrapoladas a tiempo cero. Para ello se representó gráficamente x (concentración de producto) en función del tiempo y se calculó el valor de la pendiente dx/dt para $t = 0$. El valor de la velocidad específica a tiempo cero se calculó mediante la fórmula:

$$(k_T)_{T=0} = (dx/dt)_{T=0} \frac{1}{a_0 - b_0}$$

donde $(dx/dt)_{T=0}$ es el valor de la pendiente calculada gráficamente a tiempo cero.

6-3 Cálculo de parámetros termodinámicos.

Cuando se emplearon sustratos clorados las reacciones se llevaron a efecto a tres temperaturas diferentes, con lo cual se calcularon las energías de activación (E_a) en base a la ecuación de Arrhenius Sec-1-2.

La energía de activación se determinó experimentalmente representando el logaritmo de la constante de velocidad frente a la inversa de la temperatura absoluta; la pendiente de la línea recta que se obtuvo es entonces igual a la energía de activación dividida por R, con signo cambiado.

La pendiente de la recta se calculó por el método de cuadrados mínimos, encontrándose en todos los casos excelentes correlaciones lineales. (ver sec-6-4)

El valor de la energía de activación está entonces dado por:

$$\begin{aligned} E_a &= -2.303 \times R \times b \\ E_a &= -4.576 \times 10^{-3} \times b \end{aligned} \quad 6-3-1$$

donde b es la pendiente calculada.

Los demás parámetros termodinámicos se calcularon en base a la ec. 1-2-4 la cual en último termino se reduce a:

$$\frac{\Delta S^\ddagger}{4.576} = \log k - 10,753 - \log T + \frac{E_a \times 10^3}{4.576 \times T} \quad 6-3-2$$

que nos da la entropía en función de la E_a , y empeando las relaciones:

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad R = 2 \times 10^{-3} \text{ Kcal. grado}^{-1} \text{ mol}^{-1} \quad 6-3-3$$

$$\Delta F^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad 6-3-4$$

se calcularon la entalpía y la energía libre de activación.

6-4 Calculos estadísticos.

En todos los casos en que se halló que graficamente existía una relación lineal entre las velocidades específica de reacción y las concentraciones de base; se calculó la regresión estadística de k_T sobre la concentración del catalizador básico por el método de cuadrados mínimos con la siguiente formula:

$$b = \frac{\sum Bk - n\bar{B}\bar{k}}{\sum B^2 - n\bar{B}^2} \quad a = \bar{k} - b\bar{B} \quad 6-4-1$$

En esta expresión b es la pendiente de la mejor recta que pasa por los puntos considerados; a es la ordenada al origen de dicha recta; n es el número de pares de valores considerados; B las distintas concentraciones de base agregada, k los distintos valores de k_T , medidos a distintos valores de B; \bar{k} y \bar{B} los valores medios de ellos; $\sum Bk$ la sumatoria de los productos de abscisa y ordenada en cada punto.

El coeficiente de correlación lineal (r) entre k_T y B, que indica cuanto mas cercano a la unidad sea su valor, existe una mejor correlación lineal, se calculó con

la siguiente expresión:

$$r = \frac{\sum Bk - n\bar{B}\bar{k}}{((\sum B^2 - n\bar{B}^2)(\sum k^2 - n\bar{k}^2))^{1/2}}$$

En todos los casos considerados en esta Tesis los valores de r son superiores a 0.96.

Cuando se calcularon E_a (sec-6-3) en la formula 6-4-1 el termino B se reemplazó por el termino $1/T$ y el de k por el de $\log k$ para el cálculo correspondiente.

A título de ejemplo se indican algunos de los cálculos realizados:

i) cálculo de las constantes k_0 y k_3 .

Reacción del o-fluornitrobenzeno con piperidina en benceno a 60 °C.

Piperidina moles/l	k_T l. mol. ⁻¹ seg. ⁻¹	
0.1996	2.099	$b = 0.289 \times 10^{-4} = k_3$
0.3992	2.180	
0.7984	2.280	$a = 2.050 \times 10^{-4} = k_0$
0.9998	2.330	
1.1976	2.404	$r = 0.985$

ii) Cálculo de la energía de activación de Arrhenius.

Reacción del p-cloronitrobenzeno con piperidina en benceno.

a) k_0

$1/T \times 10^3$	$\log k_0$	
3.1446	-7.420	$b = -0.897$ $E_a = 4.086 \text{ kcal/m}$
3.0030	-7.301	
2.8736	-7.222	$a = -4.629$
		$\Delta S^\ddagger = -80.318 \text{ u.e.}$
		$\Delta H^\ddagger = 3.420 \text{ Kcal/mol}$
		$\Delta F^\ddagger = 30.166 \text{ Kcal/mol}$

b) k_3

$1/T \times 10^3$	$\log k_3$	
3.1446	-7.181	$b = -2.929$ $E_a = 13.405 \text{ Kcal/M}$
3.0030	-6.783	
2.8736	-6.377	$a = 2.0287$
		$\Delta S^\ddagger = -51.518 \text{ u.e.}$
		$\Delta H^\ddagger = 12.739 \text{ Kcal/mol}$
		$\Delta F^\ddagger = 29.894$ "

IV RESULTADOS Y DISCUSION

7 Reacciones de o- y p-cloronitrobenceno con piperidina en diferentes solventes a distinta temperatura.

7-1 Catálisis básica.

Los datos de las tablas I - VII resumen los resultados de las mediciones cinéticas de las reacciones de o-y p- cloronitrobenceno con piperidina en benceno, metanol, n-butanol y etanol, a tres temperaturas distintas; en estas experiencias se utilizó una misma concentración inicial de sustrato en todas las determinaciones efectuadas y se fué aumentando la concentración inicial de nucleófilo-catalizador.

Los valores de velocidad específica (k_T), que se encuentran en estas tablas se correlacionaron linealmente con la concentración de base (piperidina) y se calcularon los valores de k_0 y k_3 (Tabla VIII) a diferentes temperaturas para los distintos solventes.

En todos los casos estudiados las rectas obtenidas tienen un coeficiente de correlación superior a 0.97; ya sea en los diferentes solventes como a las distintas temperaturas ensayadas se cumple la ecuación $k_T = k_0 + k_3$ (RNH_2) (sec-3-1) lo que apoya la suposición de que estas reacciones transcurren por el mecanismo de catálisis básica (sec-3-1).

El hecho de que, en todos los casos estudiados en este trabajo la velocidad específica aumente siempre con el aumento de concentración de piperidina en los distintos solventes, ya sean estos de menor polaridad (benceno) o mayor polaridad (metanol) que ella, hacen desechar la suposición de que el efecto observado se deba simplemente a un cambio en la polaridad del medio, sino a un efecto de catálisis básica (64) el cual es influenciado obviamente por el medio de reacción.

De las Tablas I-VIII se pueden señalar los siguientes hechos generales;

i) Las velocidades específicas k_T de las reacciones de o-cloronitrobenceno con piperidina disminuyen a medida que aumenta la polaridad del solvente a concentración constante de nucleófilo. Hecho que apoya una vez mas el mecanismo propuesto, ya que al agregar piperidina se aumenta la polaridad del medio cuando la reacción transcurre en benceno y no obstante aumenta k_T .

ii) Los k_T de las reacciones de p-cloronitrobenceno aumentan a medida que aumenta la polaridad del medio para una concentración dada de nucleófilo; lo que apoya el mecanismo de catálisis; si tomamos el valor de k_T en metanol, al agregar piperidina disminuye la polaridad del medio, sin embargo k_T aumenta con el incremento de concentración de piperidina.

iii) En el isómero orto la catálisis básica se hace mas importante en los solventes polares.

iV) En el isómero para la catalisis básica es mas importante; en solventes menos polares.

v) En forma general para todas las temperaturas y solventes, como se desprende de los valores de k_0/k_3 (Tabla VIII), el paso catalizado es de mayor importancia en el isómero para en relación a los correspondientes del isómero orto.

7-2 Parametros termodinámicos.

Se estudiaron los parametros termodinámicos de las reacciones del o- y p- cloronitrobenceno con piperidina, no en la forma clásica sobre la velocidad específica de reacción, sino que sobre las constantes de descomposición del complejo intermedio, uno de descomposición directa (k_0) y el otro catalizado (k_3); los valores de k_0 y k_3 (Tabla VIII) inicialmente en estudio, fueron aquellos en los cuales se emplearon como solvente benceno y metanol.

Al aplicar la ecuación de Arrhenius a los valores de k_0 y k_3 , se ve que esta se cumple en buena forma para los sistemas en estudio, lo cual aporta un fuerte argumento en favor del mecanismo propuesto (ec. 3-1), ya que la descomposición del complejo intermedio se realizaría por medio de dos pasos independientes entre si, los cuales cada uno de ellos cumple en forma satisfactoria la ecuación de Arrhenius, lo cual difícilmente se cumpliría si se tratara de un efecto del solvente. En la tabla IX se encuentran las rectas correspondientes a los valores de $\log k_0$ o $\log k_3$ vs. $1/T$ (ecuación de Arrhenius) calculadas por el método de cuadrados mínimos (sec-6-4) y en la tabla XI los correspondientes valores de los parametros termodinámicos calculados según las ecuaciones 6-3-1 a 6-3-4.

TEMPERATURAS ISOCINETICAS.

En las reacciones estudiadas varían la posición del grupo nitro activante y el solvente; como se observa en la Tabla XI se mantiene prácticamente constante la energía libre de activación, varían en cambio las entalpías y entropías de activación.

Relaciones de entalpía y entropía de activación han sido analizadas en la sección 1-2 en base a las llamadas relaciones extratermodinámicas e isocinéticas.

Como las relaciones entre la influencia del solvente en la temperatura isocinética y las temperaturas a las cuales han sido efectuadas una serie de experiencias pueden también analizarse para las reacciones en dos o mas solventes en un diagrama de Arrhenius ($\log k$ vs. $1/T$) en el presente estudio se intenta demostrar la presencia de temperaturas isocinéticas, dos para cada uno de los sustratos; una perteneciente al paso de descomposición directa k_0 y la otra al catalizado (k_3).

En el gráfico de $\log k$ vs. $1/T$ (Gráfico 1) las rectas correspondientes a k_0 en benceno y metanol, para la reacción del para-cloronitrobenceno, se cortan entre sí en un punto que corresponde a una temperatura de 294.89 °K (Tabla X) y las correspondientes a k_3 para la misma reacción a 309.4 °K, estos puntos en base a la teoría de la relación entálpico-entrópica, son temperaturas isocinéticas y de acuerdo con la ecuación 1-2-7 a la temperatura $T=T_{iso}$ (β), se debe cumplir $\Delta F^\ddagger = \Delta H^\ddagger$, es decir todos los sistemas isocinéticos (diferentes solventes por ejemplo) reaccionan a esa temperatura con igual velocidad específica. En base a esto se planeó verificar los puntos isocinéticos para lo cual se hicieron, en el caso del isomero para, las reacciones en n-butanol y en etanol.

Para el n-butanol se calcularon los valores de k_0 y k_3 a 75 °C, (Tabla VIII) y con estos y el de los k_0 y k_3 calculados a la temperatura isocinética (Tabla X) se trajo una recta teórica en la gráfica de $\log k$ vs. $1/T$. Para verificar las bondades de la recta se hicieron cinética a 45 °C (Tabla VI) y se compararon con los datos teóricos obtenidos en la recta a esa temperatura, para ambos valores (2 cinéticas a 45 °C) se encontró con el valor calculado un 3,2% de diferencia, el cual está dentro del error experimental.

Se pone como ejemplo el cálculo de una de las cinéticas:

p-cloronitrobenceno = 0.0702 mol/l

piperidina = 2.002 "

$k_T = 0.366 \times 10^{-6} \text{ l.mol}^{-1}\text{seg.}^{-1}$. (Tabla VI)

El cálculo a partir de la recta teórica (Tabla IX)

$\log k_0 = -3.8206 \times 10^3 (3.1446 \times 10^{-3}) + 5.3009$ y

$\log k_3 = -3.8605 \times 10^3 (3.1146 \times 10^{-3}) + 5.03739$

realizando el cálculo: $k_0 = 0.193 \times 10^{-6}$

$k_3 = 0.079 \times 10^{-6}$

de la ecuación -3-1, considerando (RNH_2) como 2.0021 mol/l

$k_T = 0.197 \times 10^{-6} + 0.079 \times 10^{-6} (2.0021)$ por lo cual

$k_T = 0.351 \times 10^{-6}$

En el isómero "para" en Metanol las rectas teóricas fueron calculadas con los datos experimentales, para cada constante, a 75 °C y a 60 °C (Tabla VII) y el dato teórico de k_0 y k_3 a la temperatura isocinética; la comprobación de las rectas se hizo a 45 °C encontrándose un 3,5% de error, ya que el dato práctico para k_T es 0.386×10^{-6} (Tabla VII) y el de cálculo teórico 0.399×10^{-6} .

Debido a la buena comprobación de las rectas trazadas para el n-butanol, la excelente correlación de los tres datos, dos prácticos y uno teórico, en la recta para el etanol y su buena comprobación a una cuarta temperatura, se puede concluir que los puntos correspondientes a $T = 294,89^\circ\text{K}$ para k_0 y $T = 309,4^\circ\text{K}$ para k_3 corresponden a temperaturas isocinéticas y que la reacción del p-cloronitrobenceno con piperidina en los solventes estudiados cumple la relación entálpico entrópica. Por lo tanto se pueden calcular a partir de las rectas los parámetros termodinámicos cuando la reacción transcurre en ambos solventes, n-butanol y etanol los cuales debido a su polaridad intermedia entre el benceno y metanol nos permiten ampliar el panorama mecanístico. En principio estas temperaturas isocinéticas pueden extenderse a cualquier solvente.

En el gráfico 2 se tiene las rectas correspondientes a la reacción del "o-cloronitrobenceno" en benceno y metanol las cuales se cortan entre sí a $T = 414.7^\circ\text{K}$ para k_0 y $T = 407.13$ para k_3 . Estas temperaturas isocinéticas se com-

probaron en forma similar a las empleadas en el caso del isómero para, utilizando para ello el n-butanol como solvente, obteniéndose un error, entre los datos teóricos y los realizados prácticamente con valores que se encuentran dentro del correspondiente error experimental, ya que los valores experimentales para k_T a 45 °C (Tabla VI) son de 0.83×10^{-6} y su valor calculado, por las rectas trazadas entre los puntos teóricos (isocinéticos) y los obtenidos experimentalmente a 75 °C (Tabla VI), es de $k_T = 0,87 \times 10^{-6}$

Con las rectas obtenidas para el n-butanol se calcularon los valores de sus parámetros (Tabla XI).

Dado que tanto k_0 como k_3 involucran constantes correspondientes a la formación del complejo intermedio (etapa rápida), se calcularon también las diferencias de dichos parámetros por medio de la siguiente deducción, con el objeto de que el estudio sea puramente de los pasos de las dos reacciones de descomposición del C.I., k_2 y k_B : Como se vió en la sec-3-i:

$$k_0 = k_1 k_2 / k_{-1} \quad k_3 = k_1 k_B / k_{-1}$$

de donde:

$$k_0/k_3 = k_2/k_B = k_r$$

de la sección 1-2, ecuación, 1-2-1 tenemos que:

$$k_0 = A_0 e^{-E_0/RT} \quad k_3 = A_3 e^{-E_3/RT}$$

$$k_r = k_2/k_B = A_0/A_3 e^{-(E_0-E_3)/RT}$$

aplicando logaritmo

$$\ln k_r = (E_3 - E_0)/RT + \log A_0/A_3$$

o sea que representando gráficamente $\log k_r$ vs. $1/T$ se pueden calcular los parámetros correspondientes a k_r , los cuales corresponden a los valores de la diferencia entre el paso catalizado k_B y el directo k_2 , en los cuales no interviene el paso correspondiente a la formación del complejo intermedio.

Las rectas así calculadas en las cuales la correlación lineal fué buena, se encuentran en la Tabla XII, a partir de las cuales se calcularon las diferencias de parámetros correspondientes a los dos pasos independientes, valores que se encuentran reunidos en la Tabla XII,

Estos valores comparados con las relaciones extrater-

GRAFICO 1

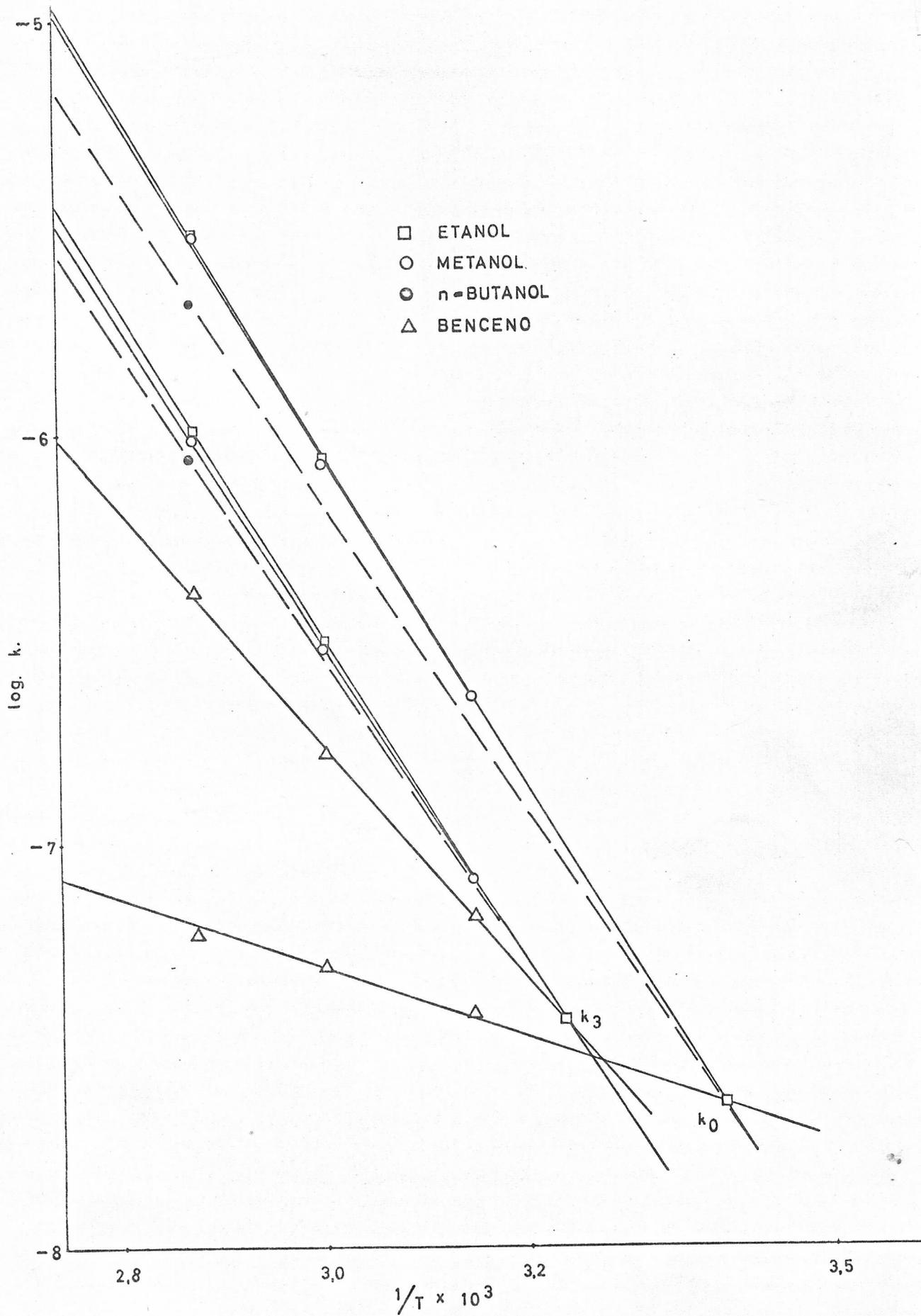
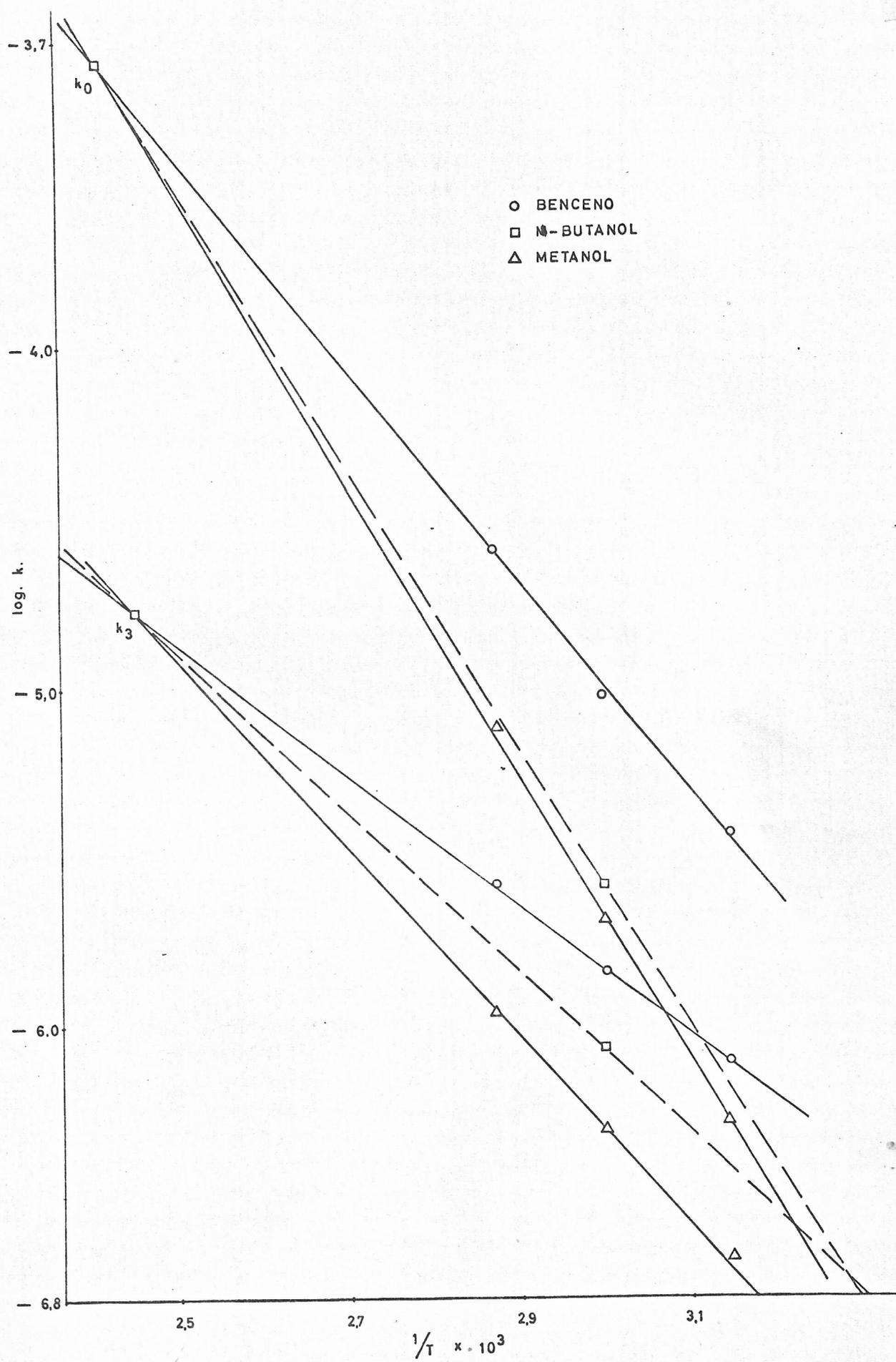


GRAFICO 2



modinámicas entre los valores de k_0 y k_3 señalan que la incidencia del paso de formación del complejo intermedio es pequeña o constante, y que las constantes k_2 y k_3 cumplen separadamente la ecuación de Arrhenius lo que apoya el mecanismo propuesto .

TEMPERATURA Y CATALISIS BASICA.

Se debe dejar constancia que las temperaturas isocinéticas calculadas se cumplirían siempre y cuando la ecuación de Arrhenius tuviera validez hasta el rango de temperatura considerado y el mecanismo de reacción no sea afectado fundamentalmente por la temperatura.

Las temperaturas isocinéticas pueden ser observables o no ,en el primer caso tienen un significado físico preciso y en los demas corresponde a un coeficiente de relación matemático. Además algunas de estas temperaturas isocinéticas tienen un significado experimental restringido ya sea porque el sistema solidifica, porque los compuestos son muy o muy poco reactivos (p-cloro) en estas condiciones o porque debería trabajarse a presiones relativamente elevadas (o-cloro).

La temperatura mas conveniente para magnificar la relación k_0/k_3 se puede sacar de los gráficos 1 y 2. La temperatura en donde la catálisis se hace mas importante en forma relativa al paso directo, es aquella que se encuentra lo mas bajo posible con respecto a las temperaturas isocinéticas correspondientes, como se desprende de los valores de las pendientes de la Tabla XI, para el isomero "orto". En el isomero "para" a mayor temperatura (sobre las isocinéticas) habría una mayor contribución del paso catalizado . Por lo tanto es importante si se quiere visualizar catálisis básica tener en cuenta que a diferentes temperaturas esta es mas o menos importante con respecto al paso directo y que en algunos casos puede ser totalmente enmascarada por un valor muy alto de este último.

Sin embargo se debe tener cuidado con el hecho de que la temperatura cambia la forma de las curvas, como pasa concretamente en el o-cloronitrobenceno (164) en donde a 75 °C. 60 °C y 45 °C se cumple con la ec-3-1 y a 100 °C ya no es válida la aproximación 3-3 y la velocidad viene dada por la expresión completa 3-2, y el gráfico k_T vs(pi-peridina) tiene forma curvilínea.

Al encontrarse la temperatura de 100 °C entre la última estudiada en esta Tesis y la temperatura isocinética calculada, se puede adelantar que esta solo corresponde a una extrapolación de los datos a una zona donde no se cumple la ec-3-1, base de nuestro estudio; debido a que ya a 100 °C no se cumple, como ha sido demostrado experimentalmente (164). Por lo cual se puede concluir que extrapolaciones fuera de las temperaturas estudiadas puede llevar a error de interpretación que no son los reales, y que las temperaturas isocinéticas solo tienen validez en cuando a un punto de apoyo matemático para ampliar la discusión en la zona en donde si se cumplen los mecanismos que le dieron origen, a no ser que se demuestre experimentalmente lo contrario.

7-3 Mecanismos íntimos y efecto del solvente sobre la catálisis básica.

Si bien es cierto que los mecanismos propios de las reacciones estudiadas, dentro del esquema de catálisis básica, han sido recientemente bosquejados (102), en el presente estudio, en base a los parámetros termodinámicos y sus correspondientes relaciones extratermodinámicas se da una amplia explicación de dichos mecanismos gracias a la gran cantidad de datos que se dispone.

7-3-1 o-cloronitrobenzeno.

Partiendo de la premisa demostrada en la sec-7-1 en cuando a que la reacción transcurre por el mecanismo de catálisis básica se analizará su posible mecanismo íntimo.

La reacción de este isomero con piperidina tiene un estado de transición (E.T.) (figura 7-3-1) en el cual hay creación de cargas respecto al estado inicial y de acuerdo a la teoría de Hughes Ingold debería observarse un aumento de la velocidad específica de reacción con el aumento de la polaridad del medio. Sin embargo los datos de las tablas I, II y V indican que el efecto es totalmente opuesto, ya que la velocidad en benceno (D=2,28) es mayor que la correspondiente en n-butanol (D=17.0) y esta a su vez mayor que la en metanol (D=32,63)

Estudios de esta reacción en solvente mezcla (benceno-etanol)(102) dió resultados similares; además el hecho que la sustitución de un átomo de cloro por piperidina sobre el 2,4-dicloronitrobenceno, que en benceno predomina en la posición orto al grupo nitro, ocurre simultáneamente en posición para si la reacción se hace en metanol (105).

Estas aparentes anomalías se explican (102) en base al hecho que al pasar de un solvente no polar como el benceno a uno polar prótico como los alcoholes empleados, la energía de solvatación del estado inicial aumenta (debido a la mayor solvatación de la amina por el protón alcohólico) mientras que la del estado de transición (E.T.) varía muy poco, debido a que posee una solvatación interna, la cual podría ser "built-in-solvation" (106) o formación de unión hidrógeno intramolecular (107).

Esto se confirma con la comparación de los valores de E_a o los correspondientes de entalpía de activación para los diferentes solventes ($\delta_M \Delta H^\ddagger$) en ambas constantes (k_0 y k_3).

Si analizamos las diferencias existentes entre los valores al emplear metanol y benceno, tenemos que para ambas constantes estas diferencias son:

para la constante k_0

$$(E_a)_{\text{metanol}} - (E_a)_{\text{benceno}} = (19,4 - 14,2) = 5,2 \text{ Kcal/mol}$$

$$\delta_M (\Delta H^\ddagger) = (18,7 - 13,5) = 5,3 \text{ Kcal/mol}$$

para la constante k_3

$$\delta_M (\Delta H^\ddagger) = (12,3 - 8,3) = 4,0 \text{ Kcal/mol}$$

Este aumento de la energía de activación se debería al gradual incremento en la solvatación del estado inicial, con la correspondiente disminución de la velocidad específica de reacción. Lo cual sería confirmado en base a los valores correspondientes a la diferencia entre n-butanol y benceno:

$$k_0 : \quad \delta_M \Delta H^\ddagger = 4,5$$

$$k_3 : \quad \delta_M \Delta H^\ddagger = 2,0$$

Si pasamos a comparar los valores de $E_{a(0)}$ y $E_{a(3)}$, para un mismo solvente, vemos que el valor de $E_{a(3)}$ es menor en todos los casos, como es de esperar en una reacción de catálisis. Sin embargo la constante de velocidad

catalítica k_3 es menor que la correspondiente a k_0 de descomposición directa, como se puede observar en la tabla VII en donde todos los valores de la relación k_0/k_3 son mayores que 1. Esto viene una vez mas a demostrar la independencia de los pasos de descomposición del C.I., ya que el directo reacciona mas rápidamente a pesar de su E_a mas alta debido a que se trata de un paso unimolecular, en cambio el de descomposición catalizada es bimolecular y necesita un mayor orden como lo demuestra el análisis de los valores de $\delta_p \Delta S^\ddagger$

Definimos δ_p como la relación extratermodinámica correspondiente a la comparación de los parámetros termodinámicos entre el "PASO" no catalizado y su respectivo catalizado. Así por ejemplo en el análisis anterior tenemos que la entropía de activación de k_0 es en benceno por ej. -42.2 u.e. y la del k_3 respectivo -60.7 u.e. de donde:

$$\delta_p \Delta S^\ddagger = 19,7 \text{ u.e.}$$

con lo cual podemos concluir que en benceno (igual cosa sucede en los otros solventes) en el paso catalizado (k_3) es necesario un acercamiento de la molécula que actúa como catalizador básico en una determinada posición (impedimento estérico), en cambio en el paso no catalizado (k_0) la descomposición del complejo intermedio es espontánea, sin mayor orden.

Los valores de $\delta_p \Delta H^\ddagger$ son: en benceno 5.7 Kcal/mol
 metanol 6.5 "
 n-butanol 7.8 "

con estos valores de $\delta_p \Delta H^\ddagger$ y los correspondiente $\delta_M \Delta H^\ddagger$ podemos trazar el diagrama de perfil de energía de la figura 7-3-1, en donde se supone que:

- i) el estado inicial se solvata mas en solventes polares.
- ii) el estado C.I. no es afectado por la solvatación, como tampoco lo es el estado E.T. 1.
- iii) el estado de transición 2 correspondiente al paso no catalizado tampoco es afectado por el solvente, ya que es unimolecular y existe una solvatación interna inicial en el C.I.
- iv) el E.T. 2 del paso catalizado es afectado por la polaridad del solvente.

Los tres primeros puntos están de acuerdo con lo discutido hasta el momento. En cuanto al cuarto punto es ex-

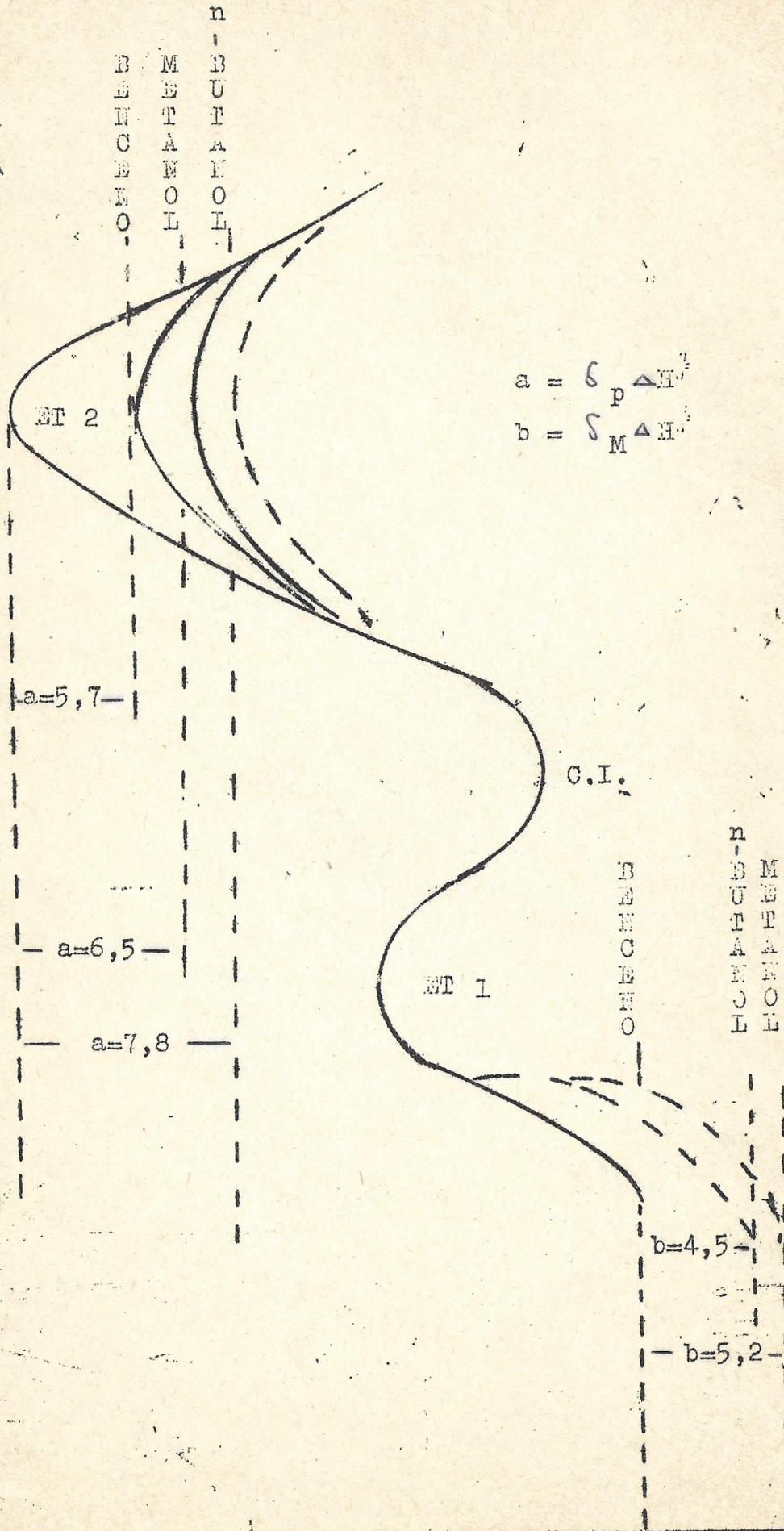
pllicable en base a la siguiente linea de análisis; En el complejo intermedio existiría un enlace de H (fig-7-3-2) el cual debería ser mucho mas fuerte en benceno que en los alcoholes, con lo cual la energía de activación es mayor en este solvente. Esto se debe a que el n-butanol es mas polar que el benceno y la unión H del E.T. se debilita en el medio polar, igual cosa sucede en metanol y por lo tanto el hecho que en n-butanol exista una energía de activación mas baja que en metanol (en k_3) se debería a que como se trata de una reacción bimolecular entra a jugar nuevamente la energía de solvatación de los reaccionantes del paso correspondiente y de allí que al ser la piperidina (catalizador) mas fuertemente solvatada en metanol que en n-butanol sería en este último solvente en donde la energía de activación es menor considerando que la solvatación del C.I. y del E.T. 2 es practicamente igual para ambos solventes.

Todas estas elucubraciones vienen a ser confirmadas, cuantitativamente, con los valores obtenidos practicamente con una aproximación de 0.2 Kcal/mol, al ser los valores para el paso k_3 de $\delta_M \Delta H^\ddagger = 4,0$ (metanol-benceno) y $\delta_M \Delta H^\ddagger = 2,0$ (n-butanol-benceno) los cuales calzan en el perfil de energía (fig-7-3-1) con dicha aproximación. Además el hecho hasta el momento considerado general, en cuanto a que el paso catalizado aumenta de importancia con la polaridad del medio se ve debilitado y no encuentra apoyo en los datos experimentales aquí obtenidos, ya que a 60 °C (Tabla VIII) los valores de k_0/k_3 son : benceno 6.80, metanol 4.17 y n-butanol 3.0 que estan en perfecto acuerdo con los planteamientos hechos en esta Tesis y con los valores de la figura-7-3-1.

El valor de aproximadamente 5 Kcal/mol obtenidos en los $\delta_M \Delta H^\ddagger$ analizados concuerdan perfectamente con los citados en la literatura (165) en cuanto a lo que se podría esperar para la formación de un enlace de H.

Como último punto de análisis podemos tomar valores de la tabla XII, calculados en base a la ecuación 7-2-1, en donde el paso de formación del complejo intermedio no interviene. Las diferencias entre los valores de los parametros termodinámicos del paso catalizado (k_3) y el no catalizado (k_2) son:

FIGURA 7-3-1



$$a = \int_P \Delta H$$

$$b = \int_M \Delta H$$

COORDENADA DE REACCIONE

ENERGIA

FIGURA 7-3-1

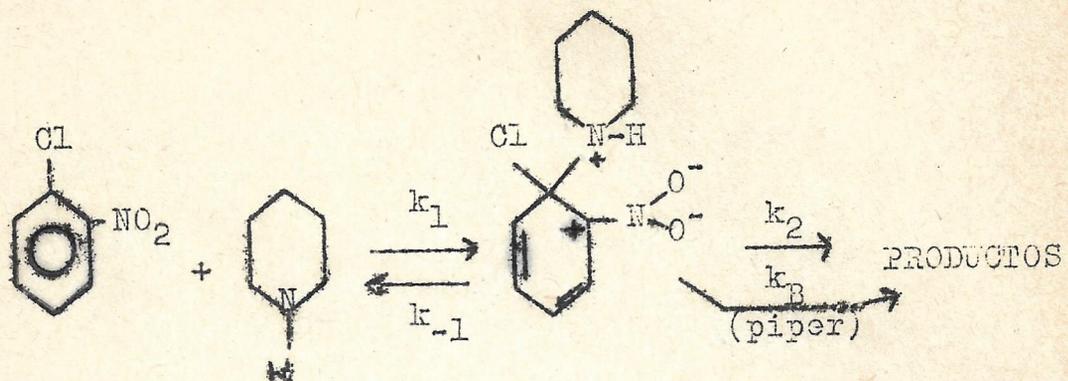
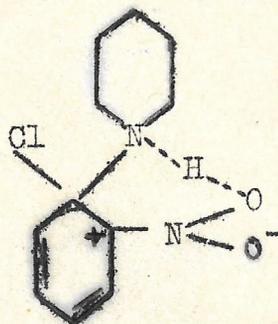


FIGURA 7-3-2



$$E_B - E_2 = -5.2 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S_B^\ddagger - \Delta S_2^\ddagger = 11.3 \text{ u.e.}$$

que nos demuestra que el paso catalizado tiene una energía de activación menor y que requiere mayor ordenamiento, confirmando lo dicho en el análisis extratermodinámico.

7-3-2 para-cloronitrobenceno.

Analizando los valores de la Tabla XI se diferencian notablemente los resultados obtenidos cuando el solvente es benceno y cuando este es cualquiera de los alcoholes empleados.

Para la reacción en benceno, de los valores de $\delta_p \Delta H^\ddagger = -9,2 \text{ Kcal/mol}$, $\delta_p \Delta S^\ddagger = 29,8 \text{ u.e.}$ y de k_0/k_3 menor que uno (a todas las temperaturas ensayadas), podemos deducir que se trata de una reacción regida por la "entropía". Este hecho puede explicarse suponiendo que en un solvente de tan baja constante dieléctrica como el benceno, el complejo intermedio puede existir formando un par iónico (102) con otra molécula de él colocada en posición favorecida y esta sería la forma de estabilizarse de dicho complejo intermedio. En base a esta explicación, el hecho que la energía de activación sea mayor para el paso catalizado, lo cual parecería una contradicción, se debería a que estos pares deben primero romperse o debilitarse antes que una segunda molécula de amina actúe como catalizador, mientras que en el paso no catalizado esa energía no es necesaria, porque no interviene una molécula externa. Además al ser la etapa catalizada bimolecular, en el estado de transición habría mayor desorden que en el respectivo estado inicial correspondiente al paso, con respecto a la etapa unimolecular, como lo indica el valor $\delta_p \Delta S^\ddagger$, por lo tanto es mas fácil que el C.I. se descomponga en productos de reacción por intervención de una segunda molécula de amina que rompa el par iónico (k_p) que por una descomposición espontánea (k_2) lo que se confirma con los valores de k_0/k_3 menores a 1 y con los valores de la tabla XII

$$E_{a(B)} - E_{a(2)} = 10.1 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S_B^\ddagger - \Delta S_2^\ddagger = 27.9 \text{ u.e.}$$

en donde no interviene la etapa de formación del C.I.

Cuando la reacción transcurre en los alcoholes se puede apreciar que los valores correspondientes a metanol y etanol se diferencian muy poco por lo cual es difícil especular sobre la pequeña diferencia; en ambos solventes de acuerdo a los valores de $\delta_p \Delta H^\ddagger$ y $\delta_p \Delta S^\ddagger$ y de la relación k_0/k_3 la reacción estaría regida por el termino energético, dado que en estos solventes próticos no hay posibilidad de formación de pares iónicos y el C.I. se estabilizaría por solvatación.

En cambio las comparaciones de etanol o metanol con n-butanol sí que pueden dar alguna luz sobre el mecanismo.

Si tomamos el metanol como referencia, tendremos que $\delta_M \Delta H^\ddagger$ para k_0 toma el valor de 1.3 y 0.4 para k_3 ; los $\delta_M \Delta S^\ddagger$ correspondientes 2.2 y 1.3; Es decir que en el estado de transición en n-butanol tienen menor energía de activación que en metanol y se ve mas acentuada en el paso directo, (este hecho se podría deber a que en metanol el estado inicial se encuentra mas solvatado.) En cuanto a esto, se podría concluir que el paso catalizado es mas importante en el metanol, hecho que no ocurre (Tabla VIII) y esto se debe a la posibilidad de formar pares iónicos que ya existiría en n-butanol, lo cual es confirmado por los valores de $\delta_M \Delta S^\ddagger$

De la siguiente Tabla se puede generalizar sobre el efecto de la polaridad del solvente sobre el paso catalizado con respecto al correspondiente directo.

	$\delta_p \Delta H^\ddagger$	$\delta_p \Delta S^\ddagger$	k_c/k_3
metanol	0.7	4.1	3.10
etanol	0.3	3.0	2.90
n-butanol	0.2	1.2	2.40
benceno	-9.3	-29.8	0.14

De los valores de $\delta_p \Delta H^\ddagger$ se aprecia que la energía de activación del paso catalizado se hace más grande a medida que disminuye la polaridad del solvente, llegando a este valor significativamente negativo en benceno; con los valores de $\delta_p \Delta S^\ddagger$ ocurre algo similar es decir que a medida que disminuye la polaridad del solvente tiene menor orden, siendo nuevamente el valor correspondiente al benceno muy significativo de acuerdo a su caracter de solvente no polar. En base a estas relaciones extratermodinámicas y

y los valores de la relación k_o/k_3 , se puede concluir que esta última relación, pasodirecto/paso catalizado, está fuertemente influenciada por el termino entrópico, llegando a gobernar la reacción por completo en benceno.

7-4 Relación orto/para

En base a los datos obtenidos se puede mostrar que la relación orto/para está fundamentalmente influenciada por el mecanismo de catálisis básica.

De las siguientes tablas elaboradas:

solvente	T °C	$k_o(\text{orto})/k_o(\text{para})$	$k_3(\text{orto})/k_3(\text{para})$
Benceno	45	95.7	11.4
	60	190.5	8.5
	75	428.3	6.2
Metanol	45	2.2	2.3
	60	2.4	1.7
	75	2.5	1.1
n-butanol	60	3.8	2.7
	75	4.2	1.8

	$\delta_P \Delta H^\ddagger$		$\delta_R \Delta S^\ddagger$	
	k_o	k_3	k_o	k_3
benceno	10.1	-4.5	39.1	-9.2
metanol	0.6	-5.2	-3.7	-14.4

Se puede concluir, que el hecho de que la relación orto/para tenga un valor mucho menor en alcoholes que en benceno (sec-2-5), se debe en forma fundamental a que en alcoholes el paso directo del compuesto para se hace mucho más rápido. Esto se ve confirmado por los hechos: la relación $k_o(\text{orto})/k_o(\text{para})$ es muy similar a la $k_3(\text{orto})/k_3(\text{para})$ cuando las reacciones transcurren en metanol, en cambio en benceno las diferencias son marcadas; el otro hecho es que los valores de $\delta_P \Delta H^\ddagger$ y $\delta_R \Delta S^\ddagger$ para k_o son sustancialmente diferentes entre ambos solventes, en comparación a diferencias mucho menores en los correspondien-

Si se analiza solo la columna $k_3(\text{orto})/k_3(\text{para})$ se ve claramente que a mayor polaridad se hace mas grande el factor $k_3(\text{para})$, lo que tendería a mantener la relación total $k_{\text{orto}}/k_{\text{para}}$ alta (como en el benceno), pero, en el k_T final, es el cambio en el paso directo (analizado en el parrafo anterior) el que pesaría y de allí las relaciones $k_{\text{orto}}/k_{\text{para}}$ mas bajas en los alcoholes que en benceno.

Un último hecho que se puede analizar es el que se observa al estudiar la relación $k_o(\text{orto})/k_o(\text{para})$, la cual aumenta con la temperatura (en los tres solventes) en cambio en la relación $k_3(\text{orto})/k_3(\text{para})$ disminuye al aumentar la temperatura; hecho que se debe a que la catálisis básica se hace mas importante a temperaturas bajas en el isómero orto y a temperaturas altas en el isómero para, lo que viene a confirmar lo concluido en la sec-7-2.

8.- Reacciones de o- y p- fluornitrobenceno con piperidina y piperidina-1-d en benceno, catalizada o no por piridina.

8-1 Catalisis básica.

En las tablas XIV y XV se encuentran reunidos los valores de las constantes de velocidad específica (k_T) para corridas con una concentración constante de sustrato (o- y p-fluornitrobenceno) y concentraciones crecientes de piperidina; se observa en forma clara que los valores de k_T aumentan con la concentración de base, Igual cosa se observa con el aumento de concentración de piridina, Tabla XVI. En todos los casos se obtuvo una relación lineal entre la concentración de la base que varía y k_T con lo cual se calcularon los valores de k_0 (descomposición directa) k_3 y k_4 (descomposición catalizada) de acuerdo a las ecuaciones 3-i-1 y 3-ii-1, los cuales son presentados en la tabla XVII.

Las reacciones del p-fluornitrobenceno son aminas primarias (168) y piperidinas sustituidas (135) han sido estudiadas en dimetilsulfóxido. La reacción de este isomero con piperidina en benceno se dijo que transcurría por un mecanismo de catálisis electrofílica sobre el fluor (131), lo cual fué objetado (122) y posteriormente se propuso para la reacción el mecanismo de catálisis básica (138) (152) El hecho que la reacción sea mas rápida en solventes polares (104) (99). (131) puede hacer pensar que el aumento de la constante de velocidad específica (k_T) con el aumento de la concentración de piperidina en benceno, es un efecto del solvente. Esta posibilidad es descartada totalmente por la buena correlación obtenida (coeficientes de correlación lineales mayores de 0.97), el alto valor de la relación k_3/k_0 (Tabla XVIII) y en forma fundamental por el efecto isotópico encontrado en la presente tesis, los cuales brindan un apoyo difícil de refutar al mecanismo de catálisis básica por el cual transcurriría la reacción del p-fluornitrobenceno con piperidina en benceno. Sin duda que el solvente debe afectar al mecanismo de catálisis básica (sec-3-ii) y sus efectos se superponen.

La reacción del o-fluornitrobenceno ha sido poco estudiada; Pietra (138) encontró un ligero aumento del coeficiente de velocidad de segundo orden con el aumento de concentración de piperidina. La reacción es mas rápida en

solventes polares próticos (137) lo cual podría hacer pensar, al igual que en el isomero para, que el aumento de k_T se debería a un efecto del medio, ya que en metanol (137) no hay efecto de catálisis básica.

En base a la buena correlación obtenida en los cuatro casos aquí estudiados, (Tablas XIV y XVI) piperidina, piperidina-1-d con y sin la adición de piridina, y los resultados en el estudio del efecto isotópico, se puede asegurar que la reacción transcurre por el mecanismo de catálisis básica cuando el solvente es benceno.

Analizando la relación orto/para vemos que el isomero orto reacciona unas 10 veces mas rápido que el isomero para, esto se explica en base a la estabilización del complejo intermedio del sustrato orto sustituido ya sea por la formación de un enlace de H intramolecular (107) o por "built-in-solvation" (106), lo cual produciría una disminución en la energía de activación (estabilizaría el complejo intermedio) y a la vez la entropía de activación será menos negativa (disminuye la solvatación). En cambio en el isomero para, seguramente, el C.I. se estabiliza por medio de la formación de pares iónicos, en los cuales la entropía de activación se hace altamente negativa. Lo expuesto sería confirmado con la siguiente tabla de valores de parametros termodinámicos confeccionada de datos de la bibliografía cuando la reacción transcurre en diferentes solventes:

Isomero	solvente	E_a Kcal/mol	ΔH^\ddagger Kcal/mol	ΔS^\ddagger u.e	Ref
Orto	Benceno	7.4	-	-50-1	(99)
Para	Benceno	5.7	6.8	-65.7	(99)
Orto	Metanol	-	12.5	-34.0	(137)
Para	Etanol	13.2	-	-34.0	(171)

Se aprecia que la entropía de activación cuando la reacción transcurre en alcoholes es muy similar para ambos isómeros en cambio cuando el solvente es no polar, como el benceno, existe una diferencia apreciable (15 u.e.) lo que hace sin duda que el isomero para reaccione mucho mas lentamente que el compuesto orto sustituido, a pesar de tener en benceno una entropía de activación menor.

En base a lo tratado en las secciones 7-2 y 7-3 los parametros calculados sobre k_T no son los que mejor re-

presentan los distintos pasos de descomposición del C.I. pero sin duda que pueden ser empleados como una primera aproximación.

La relación orto/para toma aproximadamente un valor de 3 en alcoholes (137) (171) y uno aún menor, de 1.6 en dimetil sulfóxido (110) (111). Solventes en los cuales la solvatación del C.I. del isómero para se hace cada vez mayor evitando la formación de pares iónicos.

El hecho que en el isómero para el paso catalizado sea mucho mas importante que el paso de descomposición directa y en el isómero orto sea viceversa, se debe fundamentalmente a que:

- i) En el isómero orto hay gran impedimento estérico de acuerdo al C.I. propuesto para la reacción (sec 8-3-1).
- ii) La unión N—H—O en el C.I. tiene cierta importancia. Por lo cual de i) e ii) se desprende que la piperidina encuentra dificultad para actuar y sacar el protón del C.I., esto se confirma además con el hecho mas o menos general (163) en cuanto a que la piridina cataliza mas que la piperidina aún cuando tiene menor basicidad que esta (Tabla XVII)
- iii) En el isomero para hay requerimientos estéricos, pero no existe la unión H intramolecular del isomero orto.
- iv) La piperidina podría actuar sobre el isomero para como un catalizador bifuncional (122) (134) ya que la configuración del C.I. es favorable.

En el isomero para el valor k_0/k_3 de 0.017, es decir que el paso catalizado es aproximadamente 50 veces mas importante que el directo, hacen suponer que los resultados obtenidos sobre k_0 (intersección de la recta con el eje de ordenadas) estan fuertemente influenciados en su determinación por el alto valor que toma la pendiente que origina a k_3 por lo cual el error experimental se ve altamente aumentado en la determinación de k_0 .

De las siguientes relaciones de las reacciones de los compuestos o-X-nitrobenceno:

	TABLA 9-1-1	
	o-fluor	o-cloro
k_0/k_3	7.08	9.9 (153)
k_0/k_4	1.95	6.27 (163)
k_3/k_4	0.28	0.63

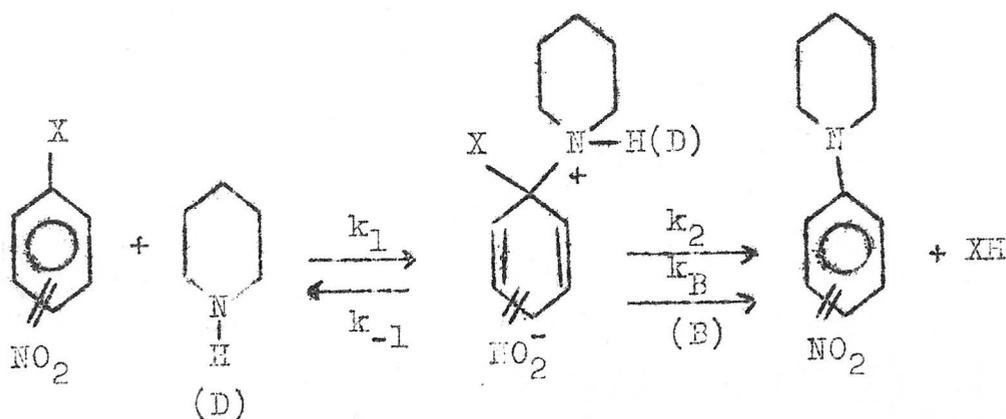
Se ve que la catálisis es mayor para el compuesto fluorado y que la catálisis por piridina es siempre mas importante y lo es más para el compuesto fluorado que para el clorado.

La catálisis por piperidina en compuestos fluorados ha llevado a algunos autores (122) (134) a pensar en una catálisis de tipo bifuncional; este posible mecanismo es descartado en nuestro estudio, en el isómero orto, debido al hecho que la catálisis por piridina es aún mucho mas importante en el compuesto fluorado en relación al clorado no pudiendo esta amina actuar como catalizador bifuncional por carecer de H amínico como la piperidina. Con lo cual se puede postular que las diferencias, mayor catálisis en los compuestos fluorados, se deben a que en el compuesto clorado el enlace de H intramolecular entre el nitrógeno amínico y el oxígeno del grupo nitro de la posición orto que existiría en el C.I. (sec 7-3-1) es de mucha importancia careciendo de fuerza en el sustrato fluorado como se discutirá en la sec 8-3-1.

En la sec -8-1-2 se verá en forma mas general el hecho que la piridina sea tan buen catalizador básico a pesar de su baja basicidad con respecto a la piperidina.

8-2 EFECTO ISOTOPICO SOBRE EL MECANISMO DE CATALISIS BASICA

En base a lo discutido hasta este momento podemos asumir que tanto los isómeros o- y p- fluornitrobenceno como los correspondientes compuestos clorados (sec-7-1) en su reacción con piperidina en benceno el mecanismo general es el de catalisis básica:



para este mecanismo la velocidad específica de reacción, k_T está dada por (sec-7) :

$$k_T = k_0 + k_3(B) = k_1 k_2 / k_{-1} + k_1 k_B / k_{-1} (B)$$

Como lo que se mide experimentalmente son las constantes k_0 y k_3 y en la presente tesis se estudia en estas constantes el efecto isotópico, al emplear piperidina normal y deuterada, es necesario por lo tanto especificar que un efecto isotópico observado sobre k_3 por ejemplo será debido a la superposición de dos efectos isotópicos; uno sobre la constante de equilibrio k_1/k_{-1} y el otro sobre la constante de descomposición catalizada k_B .

Según Laidler (8) la sustitución isotópica puede afectar la posición del equilibrio químico. La dirección del desplazamiento dependerá de que la diferencia entre las energías en el punto cero de la molécula pesada y ligera sea mayor para los reactivos o los productos. Se deduce que la sustitución con un átomo mas pesado favorecerá siempre la formación del enlace mas fuerte.

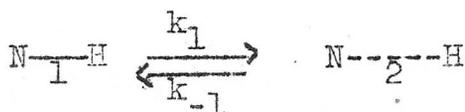
La diferencia entre los niveles en el punto cero es mayor en la molécula que contiene el enlace mas fuerte, por ello, U pesado es mayor que U ligero (Fig 8-2-1). Así pues, para la molécula pesada el equilibrio está desplazado hacia el enlace más fuerte en mayor proporción que en la molécula ligera hacia el enlace mas débil.

Laidler concluye (8) que la cuestión del efecto sobre el equilibrio es importante, ya que en una reacción con mas de una etapa, la velocidad se afecta por la posición de un equilibrio que se establezca antes de producirse la etapa lenta de la reacción.

En el mecanismo de catalisis básica se establece un equilibrio entre los reactivos y el complejo de Meisenheimer antes de la etapa limitante de la reacción.

En forma general podemos suponer que la unión N-H (N-D) en el complejo intermedio es mas débil que el enlace N-H (N-D) que existe en la piperidina inicialmente; en algunos casos podrán ser de una fuerza similar pero nunca el enlace correspondiente al C.I. será mas fuerte.

Si analizamos el caso en que el enlace se debilita en el C.I. tendremos;



El enlace 1 sería mas fuerte que el 2. De acuerdo con Laidler (8) teóricamente k_1 tendrá un efecto isotópico positivo, k_1 tendría un efecto isotópico inverso, y como este último es el que predomina, "para la molécula pesada el equilibrio esta desplazado hacia el enlace mas fuerte en mayor proporción que en la molécula ligera hacia el enlace mas débil" (8). tenemos por lo tanto que $(k_1/k_{-1})_H / (k_1/k_{-1})_D$ es inverso, es decir K_H/K_D menor que uno.

El efecto isotópico sobre k_2 y k_B se analizará tomando como estado inicial el respectivo C.I. (postulado para cada caso), es decir sobre las características del enlace N-H (D) en este estado y el correspondiente estado de transición de la etapa mas lenta de la reacción.

A título de ejemplo se puede reinterpretar el efecto isotópico observado en el o-cloronitrobenceno con piperidina deuterada en benceno (153) (163). Los valores obtenidos para el efecto isotópico son $k_{OH}/k_{OD}=1.0$, $k_{3H}/k_{3D}=0.84$ y $k_{4H}/k_{4D}=0.81$ cuando se empleó piridina como catalizador no nucleofílico.

En base a lo discutido en la sec-7-3-1 y a la interpretación dada para los efectos isotópicos inversos en los pasos catalizados (153) (163). Se establece que en el C.I. el enlace de H intramolecular es de importancia y que en el estado de transición, de la etapa limitante, el H sería primero aceptado por el oxígeno del grupo nitro y después (o en forma simultánea) (163) (154) actuaría el catalizador.

En el C.I. existiría la formación de un enlace de H intramolecular (puente de H), el cual como enlace químico propiamente tal es mucho mas débil que el que existe entre el N y el H en la piperidina en el estado inicial, luego como este enlace de H intramolecular es fuerte, hará que la energía de vibración de punto cero en el C.I. sea muy similar para los isómeros isotópicos pues la vibración del H o D está restringida.

El enlace C-H en el estado de transición de la etapa lenta debe ser algo débil pero en ningún caso restringido.

Si analizamos en el perfil de energía (cualitativo) las correspondientes energías de punto cero para los enlaces que participan el H o D en cuestión (Fig.-8-2-2) podemos apreciar claramente que:

K_H/K_D menor que uno (inverso) (8)

FIGURA 8-2-1



FIGURA 8-2-2

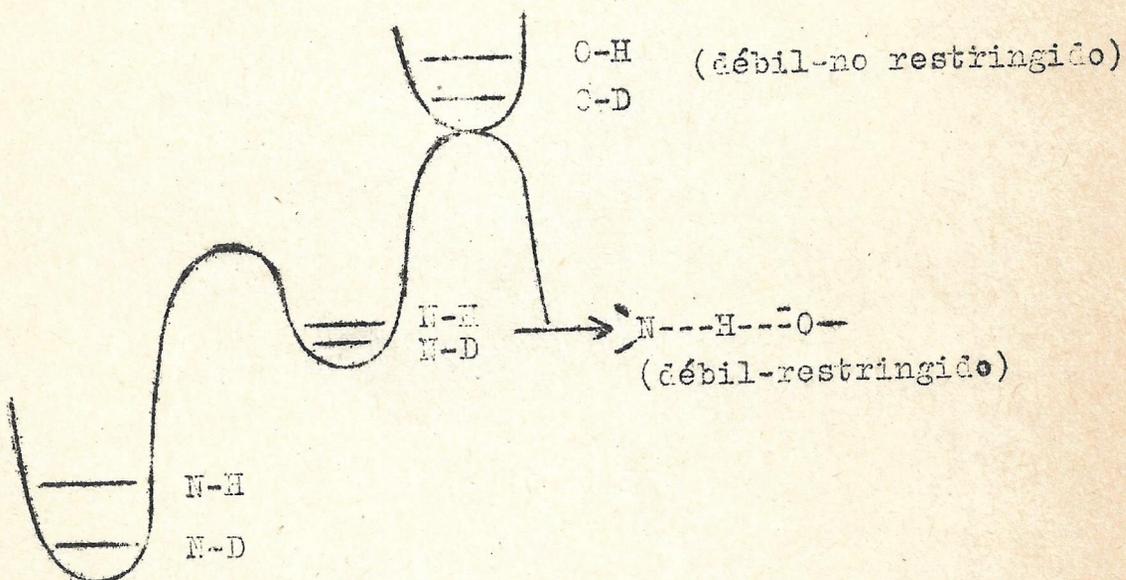
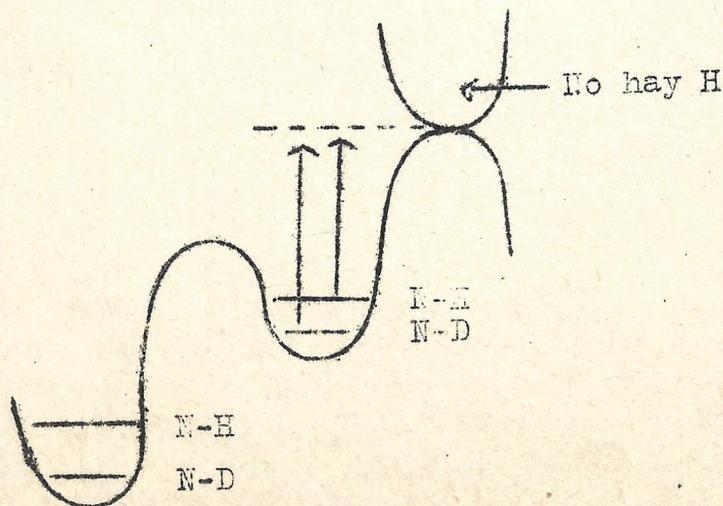


FIGURA 8-2-3





k_{BH}/k_{BD} menor que uno (inverso)

luego se explica satisfactoriamente el efecto isotópico inverso obtenido experimentalmente sobre k_3 y también sobre k_4 ya que el esquema es similar al haberse demostrado (163) que el efecto isotópico en el paso catalizado no depende de la base.

El hecho que sobre k_0 no se observe efecto isotópico en forma experimental se debería a que el enlace N--H--O se rompería cuando aún la unión N-H no se ha debilitado totalmente y el H no alcanzaría a pasar nunca en forma total al oxígeno. (Se trata del paso mas importante).

En la fig. 8-2-3 se puede ver que:

K_H/K_D menor que 1 (inverso de pequeña magnitud)

k_{2H}/k_{2D} mayor que 1 (positivo de pequeña magnitud)

luego sobre k_0 estos efectos se anularían y experimentalmente:

$$k_{0H}/k_{0D} = 1.0$$

8-3-1 O-Fluornitrobenceno.

Partiendo de la base que la reacción transcurre por el mecanismo de catálisis básica se analizará su posible mecanismo intimo.

En las tablas XIV y XVI se encuentran los valores de las constantes de velocidad específica de la reacción de este isómero con piperidina y piperidina-1-d en benceno con y sin la adición de piridina como catalizador no nucleofílico, de cuyos datos se obtuvieron los valores de las constantes de reacción directa y catalizadas (tabla XVII). Relacionando estas constantes cuando se empleó piperidina y piperidina-1-d se obtuvieron los valores para el efecto isotópico correspondiente, Tabla XVIII.

Como se puede observar en la tabla XVIII, experimentalmente no se encuentra efecto isotópico sobre la constante de descomposición directa k_0 , en cambio sobre la constante de descomposición catalizada existe un efecto isotópico positivo de alto valor $k_{3H}/k_{3D} = 3.4$. Cuando se empleó piridina también se encontró un efecto isotópico positivo, de menor valor, $k_{4H}/k_{4D} = 1.22$.

En base a estos resultados y a los hechos que se analizarán a continuación, se tratará de interpretar los re-

sultados del efecto isotópicos encontrados y dar el posible mecanismo íntimo cuando la reacción transcurre en benceno.

La reacción cumple con la teoría de Hughes e Ingold ya que transcurre a velocidad mayor en solventes polares (99) existiendo en el C.I. creación de cargas con respecto al estado inicial, (Fig. 8-3-1).

En el compuesto clorado se demostró (secciones-7-ly 7-3-1) (102) que el C.I. se estabilizaría por la formación de un enlace de H intramolecular entre el N amínico y el oxígeno del grupo nitro de la posición orto (fig 2-5-1) ya que la velocidad disminuye con la polaridad del solvente, el paso catalizado es menos importante que el directo y presenta un efecto isotópico inverso.

De este paralelo con el compuesto clorado se puede decir que el C.I. en la reacción del o-fluornitrobenceno con piperidina en benceno no se estabilizaría por la formación de una unión H intramolecular fuerte, como la del sustrato clorado, ya que su velocidad de reacción es aumentada por la polaridad del medio y el efecto isotópico encontrado en las constantes catalíticas son positivas, es decir, en ningún caso el H es aceptado previamente por el O del grupo nitro antes de ser sacado por la base que cataliza.

En base a estos hechos se puede postular un C.I. que se estabilizaría por la formación de un enlace de H intramolecular muy débil, en donde predominaría la fuerza del enlace N-H, o mas probablemente la estabilización se lograría por medio de una interacción electrostática directa entre los polos positivos y negativos vecinos los cuales actuarían como una especie de solvatación interna, "built-in-solvation" (106); esta posible estructura es apoyada también, con el hecho que el paso catalizado es de menor importancia (idem clorado) y que la piridina que es una base mas chica cataliza mas. Además en la estabilización del complejo intermedio, actuando sobre el protón que sale, debe intervenir el átomo de fluor en mayor proporción de lo que lo haría (si lo hace) el átomo de cloro, ya que como se analizó en la sección 8-1, de los valores de la tabla 8-1-1 la piridina cataliza mucho mas en el fluorado que en el clorado en relación a como lo hace la piperidina, con lo cual indicaría que en el sustrato en estudio hay mayor impedimento estérico que en la reacción del compuesto clorado para

la acción de la base en el paso catalizado en donde se saca el protón o deuterón, debido probablemente a que al estar menos avanzada la ruptura de la unión N-H esta es mas corta y así mas efectiva la congestión estérica del NO_2 en posición orto, por lo tanto:

El mecanismo de reacción por la "vía catalizada" tendría un C.I. (fig.-8-3-1 a) en el cual el enlace N-H está aún bastante fuerte con lo cual se puede asumir (fig.-8-3-1-b) en base a las energías de punto cero en el estado inicial, es decir los reactantes y final del paso o sea el C.I., de los enlaces N-H o H-D en juego, que el efecto isotópico sobre la constante de equilibrio es muy ligeramente de valor inverso.

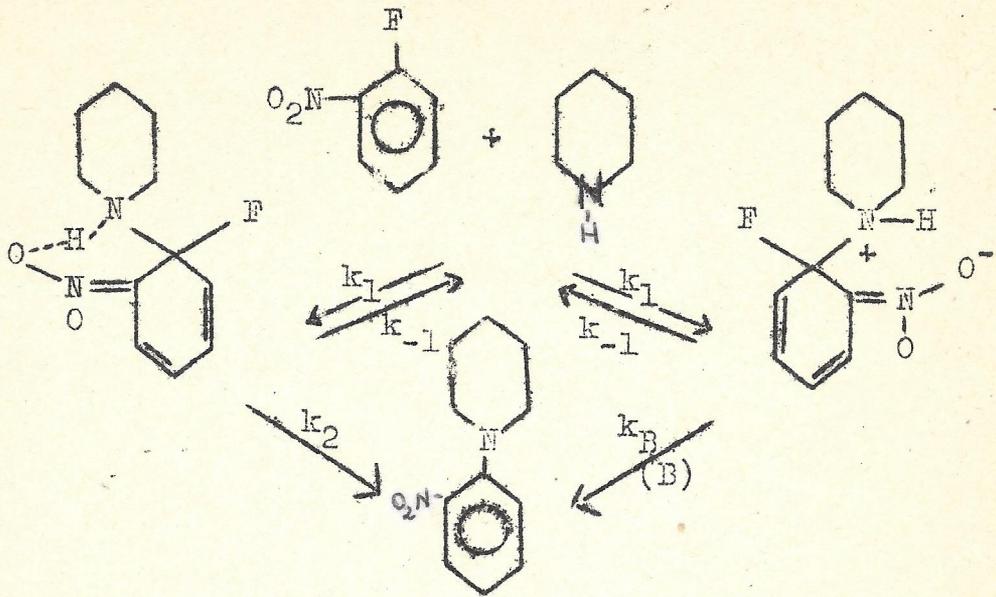
Sobre k_B (constante de velocidad del paso de descomposición del C.I. catalizado por piperidina) se debe manifestar un efecto isotópico positivo, ya que en el C.I. existe una separación notable de las energías de punto cero para ambos isótopos y en el estado de transición (E. T.) de la etapa lenta el H o D ya han sido sacados, y por lo tanto ya no existen en la molécula y como la energía de activación es la misma para ambos casos (43) k_{BH}/k_{BD} debe ser mayor que uno.

Al existir un efecto isotópico muy chico inverso en la constante de equilibrio y un efecto positivo claro sobre k_B , es de esperar que experimentalmente, en base a este mecanismo propuesto un alto valor de efecto isotópico sobre k_3 , lo cual es confirmado por el valor obtenido de $k_{3H}/k_{3D}=3,4$ y por el alto valor $k_{4H}/k_{4D}=1.2$ cuando se empleó piridina como catalizador.

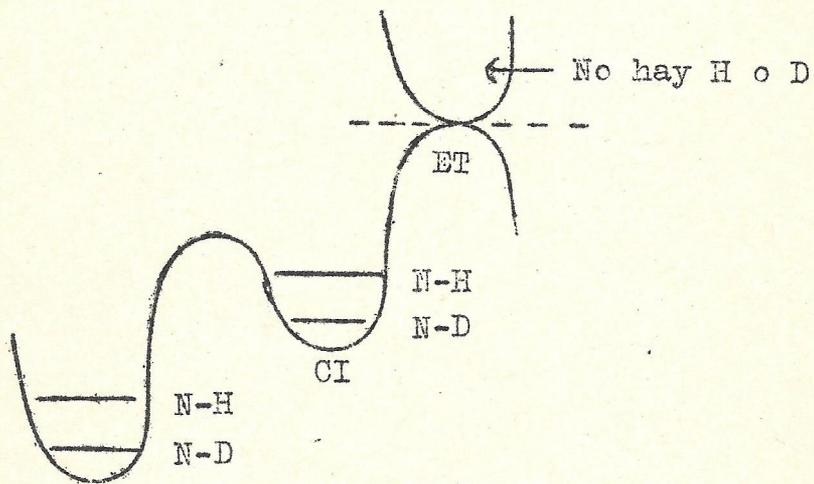
Cuando la reacción transcurre por "via directa" se puede asumir que en el C.I. la unión C-F se ha debilitado (fig-8-3-1), con lo cual el enlace de H intramolecular (puente) se fortalecería por lo tanto la vibración de H o D en el C.I. esta restringida, observándose por lo tanto un acercamiento de los niveles de punto cero para ambos isótopos en el C.I. (fig-8-3-1 c). Con lo cual el efecto isotópico sobre la K de equilibrio se hace mas inversa, y como el protón es sacado en la siguiente etapa limitante k_2 el efecto isotópico sobre esta constante de velocidad debe ser positivo. Luego, el hecho que sobre k_0 no se observe experimentalmente efecto isotópico se debería a la anulación del efecto inverso en la constante de equilibrio

FIGURA 8-3-1

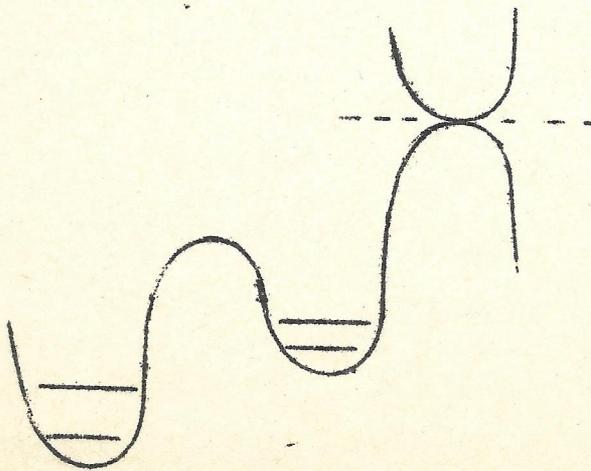
a)



b) Paso catalizado



c) Paso-directo



y el correspondiente positivo en k_B obteniéndose $k_{OH}/k_{OD}=1$

Este esquema está de acuerdo con los resultados experimentales, debido a que el paso directo es 7 veces más rápido que el catalizado o sea, que en el C.I. del paso directo la ruptura de los enlaces está avanzada.

De los valores de la tabla XVIII se puede ver que a pesar que la piridina es mucho más efectiva como catalizador básico, el efecto isotópico observado sobre k_4 es de menor valor que el correspondiente de la piperidina k_3 ; este hecho ha sido también observado en la reacción del 2-nitro-4-trifluorometil-clorobenceno con piperidina y con piperidina- d en benceno (153) (154) en donde la piridina es sobre tres veces más efectiva que la piperidina y los valores del efecto isotópico son $k_{BH}/k_{BD}=2,1$ y $k_{CH}/k_{CD}=1,58$.

La explicación más inmediata, sería que se trata de un hecho, el cual se da experimentalmente como un principio general, en cuanto a que la etapa, paso...etc. más importante hace menos distinción que otra menor. En este caso la piridina hace menos distinción entre el H y D que lo que lo hace la piperidina, y por lo tanto a pesar de ser el paso más importante (catalizado) su efecto isotópico es menor.

Una explicación plausible mecanísticamente sería que la piridina al tener menor impedimento estérico actuaría en mayor forma en el C.I. pudiendo debilitar más el enlace N-H, con respecto a lo que lo haría la piperidina, con lo cual K_H/K_D se hace más inverso y finalmente se observaría experimentalmente un efecto isotópico menor.

Como se ha demostrado el efecto isotópico se manifiesta fundamentalmente sobre las constantes catalíticas, como es de esperar de acuerdo al mecanismo de catálisis básica. Pietra (152) estudió el efecto isotópico de este sustrato encontrando un valor de k_H/k_D de 1,1 el cual concuerda con el calculado para una concentración similar de piperidina del presente trabajo, 0.9 M, con lo cual se aprecia claramente que para asegurar la no existencia de un efecto isotópico en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática por aminas, es necesario hacer la comparación de las constantes catalíticas. Aún haciendo la comparación para valores de k_T en altas concentraciones de amina puede llevar a errores, ya que a la más alta concentración de piperidina 1,2 M, empleada en la presente tesis, el efecto isotópico

es solamente de $k_H/k_D=1.14$ mientras que al estudiar el efecto sobre k_3 , en donde indudablemente la salida del protón se produce, el valor es de 3,4.

El valor obtenido en la relación $(k_0+k_3(B))_H/(k_0+k_3(B))_D=1.0$ (intersección de la recta cuando se emplea piridina como catalizador, Tabla XVIII) se debe a:

- i) sobre k_0 no hay efecto isotópico como se demostró mas arriba.
- ii) de los valores de la tabla IV se ve que a la concentración de piperidina de 0,2M, empleada en las corridas con piridina, no se observa prácticamente efecto isotópico. Por lo tanto que no exista efecto isotópico en esta última relación analizada, confirma internamente lo dicho sobre los resultados obtenidos experimentalmente, y su interpretación.

8-3-2 p-fluornitrobenzeno.

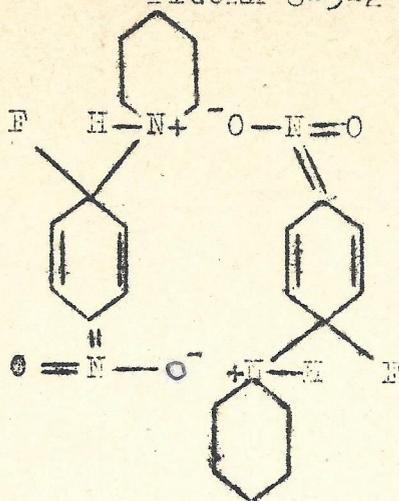
Analizando los datos obtenidos en la relación de este sustrato resaltan dos valores encontrados experimentalmente que deben jugar un rol importantísimo en la interpretación del conjunto de los otros datos para postular un mecanismo íntimo dentro del esquema de catálisis básica; esto serían el alto valor de la relación $k_3/k_6=5,8 \times 10^5$ y el alto efecto isotópico encontrado en el paso de descomposición directa (Tabla XVIII).

Al ser la velocidad más rápida en solventes alcohólicos (99) se confirma el hecho general para este tipo de reacciones en cuanto a que existe creación de cargas en el C.I. en relación al estado inicial, por lo cual en base a la alta entropía de activación encontrada para la reacción $\Delta S^\ddagger = -65.7 \text{ u.e.}$ (99) el C.I. en benceno debe estabilizarse por formación de pares iónicos, los cuales explican, en parte el porque este isómero reacciona unas 10 veces mas lento que el correspondiente isómero orto (Tablas XIV y XV).

Debido a los efectos isotópicos positivos encontrados sobre ambas constantes, la de reacción directa y también sobre la catalizada, y el alto valor de la catálisis podemos postular un C.I. en donde la unión N-H es muy fuerte, produciéndose la formación de pares iónicos en donde la catálisis básica o bifuncional se ve favorecida (Fig. 8-3-2).

El efecto isotópico sobre la constante catalítica $k_{3H}/k_{3D}=1,32$ se debería a que: en la constante de equilibrio de formación del complejo de Meisenheimer al ser los enla-

FIGURA 8-3-2



ces N-H o N-D fuertes en ambos lados, prácticamente no existe por lo tanto efecto isotópico, y sobre k_p naturalmente existe un efecto de tipo positivo. En este paso catalizado el valor menor del efecto isotópico con respecto al paso directo se debería a que es un paso preponderante y además quizás la base debilita el enlace N-H en forma previa a la etapa limitante de la reacción por vía catalizada.

El significativo efecto isotópico sobre k_o ($k_{oH}/k_{oD} = 4,6$) (puede existir un cierto margen de error en su determinación, discutido en la sec-8-1) se debería a que sobre la constante de equilibrio no habría efecto isotópico y sobre k_2 existiría uno muy alto ya que la unión N-H no se debilitaría previamente a su ruptura, en el estado de transición correspondiente. Posiblemente en este caso, corresponde a la etapa mas lenta de todas las estudiadas con los compuestos fluorados, el átomo de fluor saldría después en una etapa rápida, sin debilitamiento previo.

Chapman y Parker (169) para la reacción de aminas primarias con 1-halo-2,4 dinitrobenceno han postulado, como una de las causas de la mayor velocidad de desplazamiento de los fluoruros, un enlace de H entre las aminas y el átomo de fluor saliente. Hirst (159) ha presentado datos termodinámicos que apoyan lo postulado por Parker (169), para reacciones similares en solventes polares.

En el presente estudio, referente a las reacciones del o- y p-fluornitrobenceno con piperidina en benceno, como

se ha visto no es aplicable las suposiciones hechas por Parker para explicar (en parte) la mayor velocidad de los compuestos fluorados en comparación a los respectivos sustratos clorados (vistos en la secciones anteriores), ya que de existir un enlace de H entre el F y el N amínico difícilmente se observaría efecto isotópico positivo. Si el F aceptara el protón en forma previa a la ruptura se produciría un efecto isotópico inverso, similar al discutido en la sec-8-2. Si ambos salieran juntos (enlazados) en el C.I. existiría restricción de vibración para el H o D, por lo cual los efectos isotópicos de la K de equilibrio y de la constante de descomposición se anularían (podría predominar en todo caso el inverso). Sin duda que el átomo de fluor juega un rol importante, ya sea que su enlace se debilite mas o menos en forma previa a la salida del H en el paso limitante, con lo cual entra a condicionar en forma indirecta la velocidad de reacción, como se vió en las secciones anteriores.

9 Reacciones de 1-X-2,4-dinitrobenceno con piperidina en benceno.

9-1 Catálisis básica.

9-1-1 1-fluor-2,4-dinitrobenceno.

La reacción del 1-fluor-2,4-dinitrobenceno con piperidina en benceno ha sido estudiada por Pietra (134) y Zollinger (100)(120) los cuales han encontrado que la reacción es catalizada por la piperidina. Inicialmente (134) se pensó, al no encontrarse efecto de la concentración de piperidina sobre k_p en el compuesto clorado, que se trataba de una catálisis electrofílica en la salida del fluor. Zollinger (100) propuso que se trataba fundamentalmente de una catálisis básica, porque de resultados con metanol si se acepta la catálisis electrofílica habría que pensar en el hecho poco lógico de que la piperidina fuera 25 veces mas catalizador electrofílico que el metanol. Este autor (100) postula un mecanismo de catálisis bifuncional apoyándose en los resultados de catálisis por diaza-biciclo-octano y piridina. Pietra (134) estudió la reacción con una serie de catalizadores, bi y mono funcionales encontrando resultados muy satisfactorios. Los resultados de k_0 , k_3 y k_4 para esta reacción, se encuentran en la Tabla XXI y fueron calculados de datos de k_p dados en la bibliografía para 25 °C.

La reacción de este sustrato aumenta de velocidad al pasar a solventes mas polares.

9-1-2 1-cloro-2,4-dinitrobenceno.

La reacción del compuesto clorado con piperidina en benceno se ha dicho (100) que no transcurre por el mecanismo de catálisis básica en base a datos publicados por Pietra (134) en donde se hace variar muy poco la concentración de la amina y al parecer, como se verá mas adelante, en una zona de concentración de amina en donde la catálisis básica difícilmente se presentaría.

Ross (113) enunció el mecanismo de catálisis básica en base a estudios con el 1-cloro-2,4-dinitrobenceno con diversas aminas primarias y secundarias en cloroformo y etanol.

La reacción se hace mas lenta a medida que aumenta la polaridad del solvente (99). La adición de fenol (134)

y metanol (120) disminuye la velocidad de reacción en benceno, pero la adición de dimetilsulfóxido (121) aumenta apreciablemente la velocidad de reacción, hecho que indudablemente no se puede atribuir solo a un efecto del medio como se pretende (121).

En base a estos hechos se estudió la reacción con piperidina en benceno. La idea era estudiar la reacción en un rango muy amplio de concentraciones de piperidina, lo cual no se pudo realizar debido a que la reacción se hace muy rápida a concentraciones moderadas de piperidina y habría que cambiar de técnica experimental para seguirla, con lo cual se introduciría en el sistema una nueva variable que podría afectar al estudio total. A concentraciones mas bajas de donde se cumple la pseudounimolecularidad existe una discontinuidad (ver gráfico 3) y solamente hay linealidad a partir de una concentración mas o menos considerable de nucleófilo; por lo tanto se hizo el estudio de catálisis básica en un rango mas o menos pequeño de nucleófilo catalizador.

En la Tabla XIX se encuentran los valores de las constantes de velocidad específica (k_p) para concentraciones crecientes de piperidina, estos valores se encuentran representados en el gráfico. 3.

En la tabla XIX podemos ver que la constante de velocidad calculada como pseudounimolecular concuerda en forma satisfactoria con la bimolecular calculada de acuerdo a la ec-6-1-1, para una concentración de piperidina 25 veces mayor que la del sustrato. Normalmente para reacciones bimoleculares solo se necesita una relación de concentración de 1 es a 10 (172) para que se cumpla la pseudomolecularidad inferior en los cálculos. Luego se puede señalar que en el curso de la reacción se emplea mas piperidina que la esperada para una reacción bimolecular sencilla. Esto hecho también se observó cuando el nucleófilo era piperidina deuterada.

Como se puede observar en el gráfico 3 la constante específica de velocidad entre una concentración de piperidina de 6×10^{-4} M a una de $20-30 \times 10^{-4}$ M baja bruscamente, es de observar (Tabla XIX) que corresponde justamente al rango de concentraciones en donde la k_{pseud} no corresponde estrictamente con la k calculada en forma bimolecular estricta, lo que significa que es mala la suposición

y se podría pensar como una primera aproximación que hay deficiencia de piperidina.

Entre las concentraciones de piperidina de 30 a 40 $\times 10^{-4}$ M la k_T sube bruscamente para continuar subiendo en forma lineal por lo menos hasta una concentración de piperidina de 200 $\times 10^{-4}$ M.

En relación a la bajada y subida brusca observada inicialmente en los valores de k_T , mas adelante se verá solamente algo, ya que no se dispone de suficientes datos como para explicar en detalle el hecho y nos remitiremos al estudio en donde si se observa catálisis básica, es decir para concentraciones superiores a 40 $\times 10^{-4}$.

En la zona en donde k_T es lineal con la concentración de piperidina la constante calculada por la fórmula pseudounimolecular se cumple con gran precisión. Luego se puede suponer que en esta zona sí existe cantidad en exceso de piperidina, la cual cumpliría en forma normal como catalizador básico en la reacción.

Por lo tanto se hicieron las correlaciones lineales a partir de una concentración de 40 $\times 10^{-4}$ en piperidina y piperidina-1-d, ya que como se aprecia en la Tabla XIX y el gráfico 3, los valores de k_T vs. concentración de nucleófilo catalizador siguen igual tendencia para ambas aminas isotópicas.

Se hicieron además algunas cinéticas con el 1-fluor-2,4-dinitrobenceno (Tabla XXIII) con el objeto de ver si también existe una discontinuidad a bajas concentraciones de amina, la cual efectivamente se observa para valores de k_T a concentraciones inferiores a 6 $\times 10^{-4}$ M en piperidina. El hecho que la concentración de piperidina a la cual se empieza a cumplir la pseudomolecularidad (y también la catálisis básica) sea 5 veces menor a la correspondiente al sustrato clorado se debería fundamentalmente al hecho que el HF que se desprende en la reacción no consume piperidina como lo hace el compuesto clorado al formar clorhidrato de amina con el HCl liberado. Para confirmar esto se hicieron los calculos de las cinéticas en que interviene: el 1-fluor-2,4-dinitrobenceno empleando ambas estequiometrías:

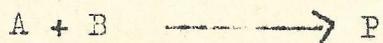
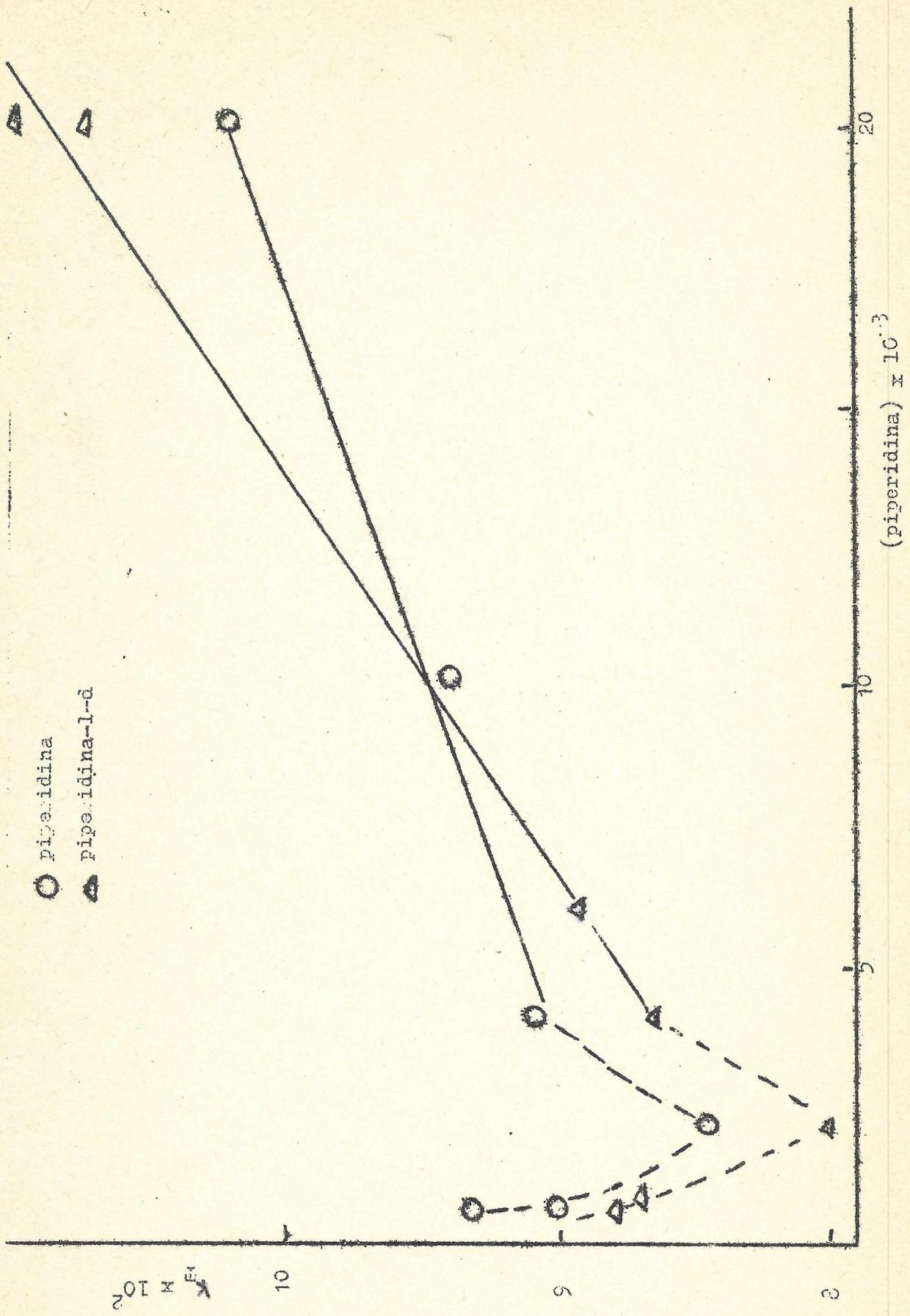


GRAFICO 3



○ piperidina
 ▲ piperidina-l-d

$K \times 10^2$

$(\text{piperidina}) \times 10^3$



para las expresiones bimoleculares cuyas ecuaciones de k_T se encuentran en la sec-6 (ec-6-1-1 y 6-1-2); se encontró que los resultados obtenidos empleando en el cálculo la ec-6-1-2, que corresponde a la expresión en donde entra en la estequiometría un B, son los que tienen menor dispersión en todo el rango de concentración estudiado y que se ajustan a los calculados por el método pseudomolecular cuando se emplean altas concentraciones de amina. Seguramente el HF se neutraliza por formación de cadenas del tipo de -H--F--H--F- etc. (165). Sobre este sustrato fluorado no se hicieron mayores estudios ya que su reacción por el mecanismo de catálisis básica está perfectamente estudiado (100)(120).

De lo visto hasta este punto en esta sección, podemos concluir que para descartar la posibilidad de catálisis básica es necesario trabajar sobre una cierta concentración de amina en relación a la correspondiente del sustrato. La no observación de este hecho puede ser la causa que algunas reacciones no presenten el efecto de catálisis por amina (64).

En la Tabla XXI se encuentran resumidos los valores de k_0 y k_3 calculados en la zona en donde se observa linealidad.

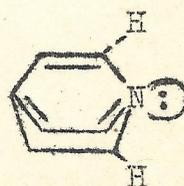
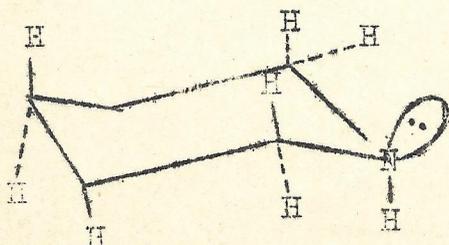
Del valor de k_0/k_3 (Tabla XVIII) = 0.13 se puede ver claramente que el paso catalizado es de mayor importancia que el directo; cuando se empleó o-cloronitrobenceno como sustrato el valor obtenido para la relación k_0/k_3 es de 9.9 (Tabla XVIII). Por lo tanto es lógico suponer que la interacción estabilizadora entre el protón de la amina con el oxígeno del grupo nitro de la posición orto está disminuida en el compuesto dinitrado con respecto al ortomonitrado, debido a la mayor dispersión de la carga negativa por parte de los dos grupos nitros, y de allí que el paso catalizado, en el sustrato actualmente en estudio sea de mayor magnitud que el directo a pesar que en el o-cloro ocurre algo totalmente opuesto existiendo requerimientos estéricos similares.

La piridina como catalizador básico.-

Para completar el panorama mecanístico, se empleó piridina como catalizador básico y los resultados obtenidos se encuentran en la tabla XX. Allí se puede apreciar que k_T siempre aumenta con el aumento de la concentración de piridina. Este incremento en la velocidad no se puede deber a un efecto del solvente ya que la velocidad de reacción disminuye con el aumento de la polaridad del solvente (99). Los valores de k_4 (constante catalítica de la piridina) se encuentran en la tabla XXI.

De los valores de las relaciones $k_0/k_4=1,16$ y $k_3/k_4=8,7$ presentados en la tabla XXII, vemos que el paso catalizado por piridina es el de menor importancia en la reacción. En el sustrato 1-fluor-2,4- dinitrobenceno también la piperidina cataliza mas que la piridina, para ambos pasos catalizados son mucho mas importante que el directo (Tabla XXI). Este hecho observado en relación a la mayor catálisis de la piperidina con respecto a la piridina en los compuestos 1-cloro y 1-fluor 2,4 dinitrobenceno se debería a que la piridina es menos básica y que la congestión estérica en el C/I. donde entrarían a actuar las bases catalizadoras " no es suficientemente "grande" como para favorecer a una amina mas chica (piridina) que tendría menos requerimientos estéricos para actuar. En todo caso debe existir un alto impedimento estérico ya que la diferencia de basicidad de ambas aminas , piperidina $pK_a=11.22$ y piridina $pK_a=5,32$ nos harían esperar efectos catalíticos inmensamente mayores cuando se empleara piperidina, si no existieran otros factores que entraran en juego como por ejemplo el estérico.

Este posiblemente refleje las influencias estéricas sobre la disponibilidad del par electrónico del catalizador



La planaridad de la molécula de piridina permitiría una coordinación de su par electrónico con el H amínico del estado de transición, con menores requerimientos estéricos que las conformaciones de la piperidina. (166) (167).

Estas afirmaciones son corroboradas por los resultados obtenidos, Ross (64), en las reacciones del 1-cloro-2,4-dinitrobenceno con diferentes aminas en cloroformo;

Amina	k_3/k_2	pK_a
β -fenil-etil amina	2,7	9,83
n-butyl amina	2,59	10,59
di-n-butyl amina	0,21	11,25

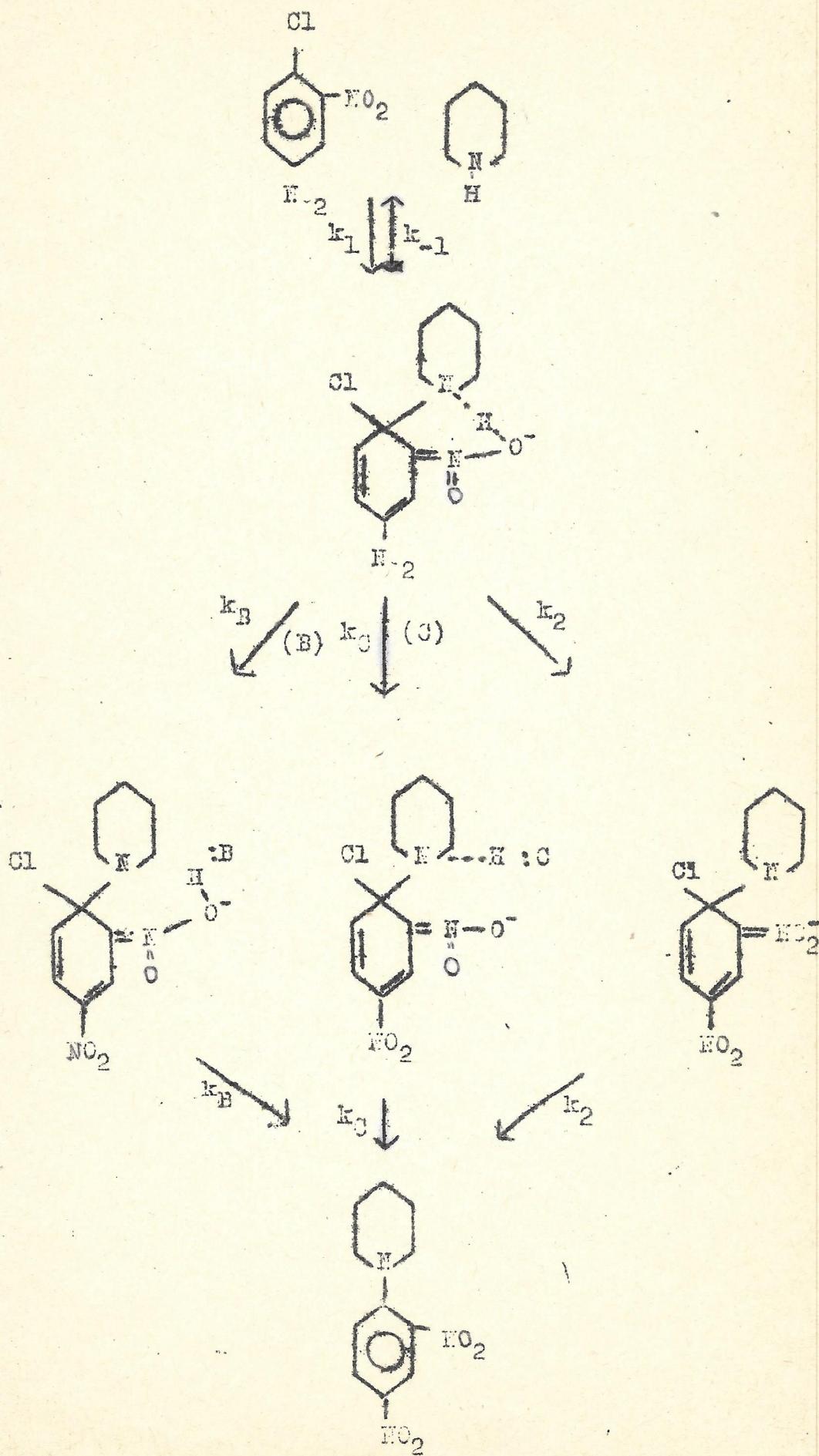
Para sus reacciones en donde la diferencia de basicidad no es tan marcada como la que existe entre la piperidina y piridina, las diferencias en el poder catalizador de estas aminas (medido por las diferencias de k_3/k_2) está asociado a la disponibilidad del par electrónico de la amina. La n-butilamina posee un grupo metilo terminal que se encuentra en el espacio cercano al grupo amino del otro extremo, tornando menos accesible el par de electrones de este. Por el contrario, en la beta-fenil-etil amina, el único carbono que puede desplazarse del plano de los otros siete, es el unido al grupo amino de modo que el par de electrones del nitrógeno no está impedido espacialmente para coordinarse en un ataque nucleófilico.

En la reacción del o-fluornitrobenceno, estudiada en la presente tesis (sec-8) se observa que la piridina cataliza mas que la piperidina, lo cual se debe a que además de la mayor disponibilidad del par electrónico de la piridina, existe en el C.I. como se demostró (sec-8) un mayor impedimento estérico debido a la participación del átomo de fluor en el C.I.

En los sustratos o- y p- cloronitrobenceno la piridina también cataliza en mejor forma que la piperidina (163) existiendo en los C.I. postulados (sec-7) causas estéricas que explicarían el hecho.

Para apoyar mas este estudio en donde se demuestra que existe catálisis básica en la reacción del 1-cloro-2,4-dinitrobenceno con piperidina en benceno se estudió la catálisis por piridina para dos concentraciones diferentes de piperidina. Se observa como es de esperar si el mecanismo es el de catálisis básica, que k_T aumenta mucho mas

FIGURA 9-2



rápido para incrementos iguales de piridina cuando la concentración inicial de piperidina en el medio es menor. La explicación a esto sería que al ser menor la concentración de piperidina el medio es menos polar y la catálisis por piridina sería mayor; la reacción de este sustrato es muy similar a la del o-cloronitrobenzono en donde se observa que a mayor polaridad del medio menor es la catálisis básica (Tabla VIII). Además al ser menor la concentración de piperidina la piridina actuaría mas efectivamente ya que no tendría demasiada competencia de la piperidina.

9-2 Efecto isotópico sobre la reacción del 1-cloro-2,4-dinitrobenzono y su posible mecanismo intimo.

Como se demostró en la sección anterior a partir de una cierta concentración de piperidina la reacción transcurre por el mecanismo de catálisis básica. En base a los datos que existen y al presente estudio del efecto isotópico se analizará el posible mecanismo intimo por el cual se estabiliza y descompone el C.I.

En las tablas XIX y XX se encuentran los valores de las constantes de velocidad específica de reacción con piperidina y piperidina- d_2 en benzono con y sin la adición de piridina. Los valores de las constantes catalíticas y de descomposición directa se encuentran en la Tabla XXI. Los valores de los efectos isotópicos se encuentran en la Tabla XXII.

El C.I. de la reacción se estabilizaría por formación de un enlace de H intramolecular entre el N amínico y el oxígeno del grupo nitro vecino, el cual debe ser fuerte (algo menor que el correspondiente al postulado en la reacción del o-cloronitrobenzono) ya que a pesar de la formación de cargas en el C.I. su velocidad disminuye con la polaridad del solvente, además el efecto isotópico inverso encontrado en la constante de catálisis por piperidina confirma este postulado.

Sobre k_0 prácticamente no se observa efecto isotópico lo cual se debería a que el H saldría de la molécula (en el C.I.) directamente del enlace N-H---O debilitado, por lo cual sobre k_p se observaría un efecto isotópico positivo, el cual sería contrarrestado por el efecto inverso del equilibrio previo (sec 8-2) ver fig-9-2.

Lo mas sorprendente de este sustrato es que la catálisis por piridina da un efecto isotópico contrario al que da

la catalisis por piperidina.

El efecto inverso en la constante k_3 se debería a que al ser fuerte la unión intramolecular la aceptación del protón o deuterón por la piperidina, en el paso catalizado será muy difícil y es de suponer que previo a esto, dicha unión deberá debilitarse. Una forma en que esto podría producirse sería la apertura o debilitamiento de esa unión, pasando el H o D a ser mas compartido por el oxígeno del grupo nitro y recién entonces el H o D sería aceptado por la base. Por lo tanto en el C.I. tendremos un enlace de H fuerte, por lo cual la energía de vibración de punto cero es muy parecida para los isómeros isotópicos pues la vibración del H o D está restringida y además el enlace químico en cuestión es débil (sec-8-2) y en el estado de transición al verse facilitada la vibración habrá diferencias en la vibración de punto cero y por ende sobre k_B se observará un efecto isotópico inverso el cual viene a ser reforzado por el inverso que tiene que existir en la K de equilibrio (ver fig 9-2).

La explicación mas plausible para el pequeño efecto isotópico positivo en el paso catalizado por la piridina sería que al tener la piridina un menor tamaño y su par electrónico dispuesto en forma favorecida (ver sec-anterior) entraría a competir en el complejo intermedio en forma favorable con el oxígeno del grupo nitro por el H. La piridina sacaría el H o D directamente de la unión H intramolecular sin que previamente el H o D pasen a ser compartidos en mayor forma por el Oxígeno. (Ver figura 9-2). Luego el efecto isotópico sobre k_C (constante catalítica de la piridina) sería positivo neutralizado en parte por el inverso del equilibrio.

Si analizamos los valores del gráfico 3 , vemos que en la zona donde no se cumple la pseudomolecularidad, en todos los casos (puntos) el efecto isotópico observado es positivo, lo cual nos demuestra en primera instancia que el paso de descomposición del C.I. sigue siendo la etapa determinante, pero que debido a factores de concentración solvataciones..etc., en esa zona no es posible visualizar el efecto de catálisis.

El hecho que en la reacción del 1-fluor-2,4 dinitrobenzeno no se haya observado efecto isotópico sobre k_T (134) no implica que este no exista y puede ser que en un

estudio sobre las constantes en forma independiente este se manifieste. En todo caso el hecho que sobre un sustrato no se observe efecto isotópico no implica de ninguna manera que la reacción no transcurra por el mecanismo de catálisis básica como se ha demostrado para el p-cloroni-trobenzeno, en donde experimentalmente no se obtuvo efecto isotópico (153) (154) (163) ni sobre k_0 ni sus constantes catalíticas k_3 (piperidina) y k_4 (piridina), debido seguramente a que los efectos sobre la K de equilibrio y la del paso de descomposición del C.I. se anularían en todos los casos ; en la sec-7 se estableció que este sustrato sin duda reacciona con la piperidina por el mecanismo de catalisis básica.

Se debe dejar constancia que la obtención del efecto isotópico en forma experimental en las reacciones de S.N.A. por aminas es de gran valor para clarificar el mecanismo de reacción .

10-Relación catálisis básica y efecto isotópico. Incidencia del grupo saliente, como de la posición y número de los grupos nitro activantes.

Con los datos de catálisis básica y efecto isotópico aquí obtenidos y los que existen en la bibliografía referentes a las reacciones de diferentes sustratos con piperidina se confeccionaron diferentes tablas de valores de las cuales se pueden obtener correlaciones y conclusiones interesantes.

Tabla 10-1

Reacciones de la piperidina y piperidina-1-d con sustratos fluorados en benceno.

SUSTRATO	k_o/k_3	k_{3H}/k_{3D}	Ref.
o-fluornitrobenceno	7.08	3.4	
p-fluornitrobenceno	1.7×10^{-2}	1.32	
1-F-4,7-dinitronaftaleno	6.35×10^{-3} ##	1.03	(152)
1-F-2,4 dinitrobenceno	6.2×10^{-4}	1.0 ^{##}	(134)

[#] Valor publicado para k_T

^{##} calculado de datos dado para k_T (152)

Tabla 10-2

Reacciones de piperidina y piperidina-1-d con sustratos clorados en benceno.

SUSTRATO	k_o/k_3	k_{3H}/k_{3D}	Ref.
o-cloronitrobenceno	9.9	0.84	
1-Cl-2,4 dinitrobenceno	0.13	0.70	
1-Cl-2,4-dinitrobenceno	0.14	0.80-0.94	(136) ^{##}
p-cloronitrobenceno	0.13	1.0	
1-Cl-2,4-dinitronaftaleno	0.05	1.0	(152)
1-Cl-4-trifluormetil			
2-nitrobenceno	0.03	2.1	(149)

El nucleófilo catalizador es p-anisidina y los valores relacionados son los de k_T

Tabla 10-3

Reacciones de la piperidina y piperidina-1-d con sustratos cuyos grupos salientes son oxigenados.

SUSTRATO	SOLVENTE	k_H/k_D	Ref.
2,4-dinitrofenil fenil-eter	benceno	1.27	(152)
2,4-dinitrofenil ciclohexil-eter	benceno	1.49	(148)
2,4-dinitrofenil fenil-eter	dioxano-agua	1.80 ¹¹	(150)

valor correspondiente al paso catalizado por OH^- o OD^- ; en el paso directo no encontraron prácticamente efecto isotópico.

De los valores de la Tabla 10-1 se puede ver en forma clara que a medida que aumenta la importancia del paso catalizado en relación al directo (k_0/k_3) el efecto isotópico sobre la constante catalítica se hace cada vez menor. Esto vendría a confirmar el principio general empleado en las secciones 8 y 9 en cuanto a que un paso mas importante distinguiría menos los diferentes isótopos, Sin duda esta notable baja no se puede deber solo a ese efecto, probablemente la mejor explicación al hecho se encuentra en la posibilidad creciente, junto con el aumento de k_3 para los sustratos de la tabla 10-1, de la existencia de una catálisis bifuncional. En la sec-8-1 se habría demostrado que en la reacción del compuesto orto-sustituido no existiría catálisis bifuncional, en la sec-8-3-2, se dejó abierta, la posibilidad de una catálisis bifuncional en el p-fluor, existiendo esta catálisis en el 2,4 dinitro-fluorbenzoceno (100)(sec-9-1-1). Por lo tanto los resultados obtenidos con los compuestos fluorados, los cuales podrían considerarse contradictorios (152), ya que al estudiar el efecto isotópico sobre el 1-fluor-2,4-dinitrobenzoceno dió resultado negativo (134) en forma contraria a lo esperado en base al mecanismo de catálisis básica. Esto se debería fundamentalmente a la catálisis bifun-

cional, la cual enmascararía el efecto isotópico; seguramente al compensar los efectos producidos sobre la constante de equilibrio en la formación del C.I. y los producidos en la descomposición de este (sec-8-2).

Lo recién postulado podría ser confirmado con los valores de la tabla 10-3, en donde se encuentran los valores de efecto isotópico para dos sustratos en los cuales existen grupos salientes considerados como "pobres" (123)(148) en los cuales se ha encontrado una fuerte catálisis básica. En estos sustratos no existiría posibilidad de catálisis bifuncional, luego a diferencia del 1-F-2,4 dinitrobencono en el cual también existe una fuerte catálisis básica hay en ellos un efecto isotópico apreciable.

Zollinger (136) estudió la reacción del 1-F-2,4 dinitrobencono con N-d₂-p-anisidina y no encontró prácticamente efecto isotópico (los valores varían de 0,95-1.05 de acuerdo a las condiciones) el valor de k_c/k_3 es de 0.045 es decir el paso catalizado es 22 veces mas importante que el directo, con lo cual podemos postular que la ausencia de efecto isotópico se debería a causas similares a las postuladas en las reacciones con piperidina. Si quisiéramos introducir el valor de $k_o/k_3=0.045$ en la tabla 10-1, de acuerdo a ésta se podría esperar un efecto isotópico (cae entre el o-fluor y el p-fluor) pero debemos reconocer que con p-anisidina existe una mayor probabilidad de catálisis bifuncional con lo cual el enmascaramiento mencionado en los párrafos anteriores se produciría antes.

Se puede concluir que en los sustratos fluorados la posición y número de los grupos nitros afectaría directamente al efecto isotópico al modificar el mecanismo íntimo de la reacción catalizada básicamente(sec-8) al posibilitar o no una acción bifuncional del catalizador.

En primera instancia se podría considerar que existe alguna anarquía en los valores de la tabla 10-2 correspondiente a los sustratos clorados. Si analizamos las reacciones de los sustratos que tienen grupo nitro en la posición orto al centro de reacción, vemos que dos de ellos manifiestan un efecto isotópico inverso del o-cloro y el 1-cloro-2,4-dinitrobencono, y el tercero un efecto isotópico positivo. Esta diferencia se debe sin duda al hecho que en el 1-Cl-4-trifluorometil-2-nitrobencono no existiría una unión H intramolecular fuerte entre el N amínico y el

oxígeno del grupo nitro de la posición orto; debido a la influencia del grupo trifluormetilo como lo demuestra el alto valor de la relación k_3/k_0 . (tabla XXII).

En cambio se demostró en la sección 7-3-1^{9a} con el o-cloronitrobenceno existe un enlace de H intramolecular fuerte, el cual como se vió en la sec-8-2 produciría un efecto isotópico inverso, confirmando el valor experimental obtenido (153).

En las reacciones del 1-Cl-2,4-dinitrobenceno con piperidina y p-anisidina se observan valores muy similares para las relaciones k_0/k_3 y k_H/k_D ; sin duda que los resultados obtenidos con p-anisidina podrían ser interpretados en igual forma que los encontrados con piperidina (párrafo anterior).

La relación k_{3H}/k_{3D} de aproximadamente 0,8 para estos sustratos se mantiene, a pesar que en el o-cloro el paso directo es 10 veces mas importante que el catalizado y en 1-Cl-2,4-dinitrobenceno (ya sea con piperidina o p-anisidina como nucleófilo-catalizador) es el paso catalizado unas 10 veces mas importante que el directo; esto se debería a que el efecto isotópico se manifestaría en un paso previo a la aceptación del protón por la base como se ha discutido en la sec-8-2 (163).

Nos restaría por analizar los sustratos que no manifiestan efecto isotópico medible (el p-cloronitrobenceno y el 1-Cl-4,7-dinitronaftaleno) los cuales presentan a su vez un efecto intermedio en el valor de k_0/k_3 .

El p-cloro ha sido estudiado en su mecanismo íntimo en la sec-7-3-2, allí se concluye que la reacción sería regida por entropía y que en C.I. se estabilizaría por la formación de pares iónicos.

Es posible que por la posición del grupo nitro en para, el H sea aceptado por el catalizador (base) a través de una unión intermolecular, ya que no tendría interferencias estéricas mayores para ello, luego probablemente en forma general existe la posibilidad de que el efecto isotópico no se manifieste debido a que se anularía, ya que no existiría un efecto inverso en la K de equilibrio y un pequeño positivo en la etapa de descomposición del C.I. (sec 8-2). Se puede agregar además que como el C.I. está formando pares iónicos es probable que la energía de ruptura de estos enmascaren el efecto isotópico. Sin embargo al ser

estas reacciones regidas por la entropía es factible que no se manifieste efecto isotópico apreciable (caería dentro del error experimental) ya que el factor mas importante en los efectos isotópicos cinóticos (energía de punto cero) no entraría en juego como factor determinante.

R E S U M E N

Se estudió la reacción de seis sustratos (o-cloronitrobenenceno, p-cloronitrobenenceno, o-fluornitrobenenceno, p-fluornitrobenenceno, 2,4-dinitroclorobenceno y 2,4-dinitrofluorbenenceno.) con piperidina en benenceno y también ^{en} alcoholes solo cuando los sustratos fueron el o- y p-cloronitrobenenceno. En todos los casos a un aumento de la concentración de piperidina se observó un aumento en la velocidad específica de reacción. En los casos en que se empleó piridina como catalizador básico se observó que esta aceleraba la reacción. En todos los casos el análisis de los hechos permite descartar que este aumento sea solo un efecto del solvente y se estableció que se debería en forma fundamental a un efecto de catálisis básica.

Se estudiaron las reacciones del o- y p-cloronitrobenenceno en diferentes solventes y a tres temperaturas distintas. La ecuación de Arrhenius se cumple para el paso catalizado y el directo independientemente con muy buena correlación, lo cual confirma el mecanismo propuesto.

Se obtuvieron dos temperaturas isocinóticas para cada uno de los sustratos, una para el paso directo y otra para el correspondiente paso catalizado. A partir de los datos de k_0 y k_3 se calcularon los diferentes parametros termodinámicos para los pasos directo y catalizado respectivamente.

Se analizaron los datos para postular un mecanismo íntimo en base a un estudio de relaciones extratermodinámicas.

Para los sustratos fluorados y el 1-cloro-2,4 dinitrobenenceno se postularon posibles mecanismo íntimos en base al estudio del efecto isotópico empleando piperidina y piperidina-1-d como nucleófilo catalizador. Se analizó el efecto isotópico sobre la K de equilibrio en la formación del C.I. y sobre la descomposición de este ya sea la directa como la catalizada. En base a un estudio conjunto de estos efectos se analizaron los valores obtenidos en forma experimental sobre k_0 y k_3 .

Algunos aspectos fundamentales de los mecanismos íntimos de reacción se bosquejan a continuación.

1) o-cloronitrobenenceno:

En la reacción de este sustrato en C.I. existe una unión de H intramolecular entre el N amínico y el oxígeno

del grupo nitro vecino. En la etapa limitante el H pasaría al oxígeno antes de ser aceptado por la amina catalizadora. Esto se desprende de los siguientes hechos (entre otros).

i) la reacción transcurre mas rápido en solventes no polares (sec-7), lo cual se explica en base a una solvatación de los reactivos no existiendo ésta en el C.I.

ii) Los valores del estudio de las relaciones extratermodinámicas encuadran dentro del mecanismo propuesto (sec-7-3-1).

iii) Existe efecto isotópico inverso en la reacción del paso catalizado ya sea que el catalizador sea piperidina o piridina .

2) p-cloronitrobeneno.

El C.I. se estabilizaría en benceno por la formación de pares iónicos, con la participación de dos moléculas de complejo de Meisenheimer. En alcoholes se estabilizaría el C.I. por solvatación ya que hay creación de cargas en el C.I.

Los hechos que soportan estas suposiciones son:

i) La reacción transcurre en forma mucho más rápida en alcoholes.

ii) Se estableció de acuerdo al estudio de las relaciones extratermodinámicas que la reacción es regida por el término entrópico cuando transcurre en benceno . En cambio cuando el medio es alcohólico el término energético es el que rige la reacción (sec-7-3-2).

iii) Cuando la reacción transcurre en benceno no se observa efecto isotópico alguno (sec-10).

Se estudió la relación orto para sobre ambas constantes de reacción k_o y k_p y sus correspondientes relaciones isocinéticas (sec-7-4). La diferencia entre los valores de k_{orto}/k_{para} en benceno y metanol se debe sustancialmente a cambios grandes en el paso de reacción directa.

3) o- fluornitrobeneno

En este caso el C.I. se estabilizaría por "built in solvation" o por la formación de un enlace de H intramolecular débil . El H sería aceptado por la base sin que el H pase previamente al oxígeno del grupo nitro en la posición orto.

Los hechos experimentales principales:

i) El paso de descomposición directa es mucho mas impotan-

te que el catalizado.

- ii) La reacción cumple la ley de Hughes e Ingold.
- iii) No existe catálisis bifuncional (see 8-1)
- iv) Se observa efecto isotópico positivo sobre la constante catalítica ya sea que el catalizador sea piperidina o piridina.

4) p-fluornitrobenenceno

En el C.I. la unión N-H sería fuerte y esta C.I. se estabilizaría por la formación de pares iónicos. La acción de la amina puede tener carácter de catalizador bifuncional.

Estos postulados se basan en :

- i) Existe una entropía de activación de $-\Delta S^{\ddagger} = 65.7$
- ii) El paso catalizado es muchísimo mas importante que el directo.
- iii) Presenta efecto isotópico positivo tanto el paso catalizado como el directo.

5) 1-cloro-2,4-dinitrobenenceno.

En el presente caso en el C.I. existiría un enlace de H intramolecular por medio del cual se estabilizaría. Este enlace de H sería mas débil que el correspondiente al C.I. del o-cloro, ya que sólo se rompería pasando el H al oxígeno cuando la base no es capaz de competir con el oxígeno del grupo nitro.

Los hechos fundamentales serían:

- i) El agregado del alcohol disminuye la velocidad de reacción.
- ii) Existe efecto isotópico inverso sobre la constante catalítica de la piperidina, siendo este positivo en la constante catalítica de la piridina, no existiendo efecto isotópico en el paso de descomposición directa.

Se analizaron los efectos isotópicos encontrados en los diferentes sustratos estudiados, tanto como lo de este trabajo como todos los que se encuentran en la bibliografía para reacciones similares.

Se encontró que existe una muy buena relación en los compuestos fluorados en cuanto que el efecto isotópico positivo encontrado sobre el paso catalizado decrece a medida que aumenta la relación k_0/k_3 . lo cual se debería fundamentalmente a que la catálisis bifuncional enmascararía el efecto isotópico (see-10).

En los o-clorados (a excepción del 1-cloro-4-trifluorometil-2-nitrobenzeno) el efecto isotópico sería siempre inverso, ya sea que la catálisis sea fuerte o débil, debido a que el efecto isotópico se manifiesta en un paso previo a la aceptación del protón por la base.

En los compuestos para sustituidos (grupos nitro sólo en posición para, con respecto al cloro a sustituir) las reacciones serían regidas por entropía en donde difícilmente se observaría efecto isotópico.

T A B L A S

T A B L A I

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de o-cloronitrobenzenceno con piperidina en benceno, a distintas temperaturas y diferentes concentraciones de nucleófilo.

Temp. °C	o-(NO ₂) C ₆ H ₄ Cl mol/l	C ₅ H ₁₀ NH mol/l	$k_T \times 10^6$ 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹	Ref.
45	0.1098	0.9976	4.421	
		1.5130	4.709	
		2.5020	5.544	
60	0.1098	0.5008	10.260	
		1.4808	11.600	
		1.9950	12.410	
75	0.110	0.2662	26.100	(102)
		0.9824	27.700	(102)
		2.0347	31.300	(102)
		3.0349	34.100	(102)
		5.8341	40.900	(102)
		8.9975	48.600	(102)

T A B L A II

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de o-cloronitrobenzeno con piperidina en metanol a distintas temperaturas y diferentes concentraciones de nucleófilo.

Temp. °C	o-(NO ₂) C ₆ H ₄ Cl mol/l	C ₅ H ₁₀ NH mol/l	$k_T \times 10^6$ 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹	Ref.
45	0.06992	0.5023	0.61	
		0.9767	0.70	
		1.4869	0.79	
60	0.06992	0.4026	2.30	
		1.0097	2.50	
		1.5190	2.80	
75	0.07000	0.3036	7.70	(102)
		0.6953	8.40	(102)
		1.5348	9.10	(102)
		1.9868	10.20	(102)
		2.2633	10.50	(102)
		0.9855	8.90	(102)

T A B L A III

Velocidades específicas (k_p) de las reacciones de p-cloronitrobenzeno con piperidina en benceno, a distintas temperaturas y diferentes concentraciones de nucleófilo.

Temp. °C	p-(NO ₂) C ₆ H ₄ Cl mol/l	C ₅ H ₁₀ NH mol/l	$k_T \times 10^6$ l. mol ⁻¹ seg ⁻¹	Ref.
45	0.0700	0.700	0.074	
		0.995	0.104	
		2.027	0.170	
		2.900	0.230	
60	0.0698	0.477	0.130	
		0.700	0.162	
		0.988	0.218	
		1.492	0.302	
75	0.0755	0.749	0.40	(1 02)
75	0.0788	1.570	0.70	(1 02)
		5.045	2.20	(1 02)
		5.245	2.30	(1 02)
		7.539	3.40	(1 02)
		10.048	4.60	(1 02)

T A B L A IV

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de p-cloronitrobenzenceno con piperidina en metanol, a distintas temperaturas y diferentes concentraciones de nucleófilo.

Temp. °C	p-(NO ₂) C ₆ H ₄ Cl mol/l	C ₅ H ₁₀ NH mol/l	$k_T \times 10^6$ 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹	Ref.
45	0.07029	0.50045	0.27	
		0.98327	0.31	
		1.98029	0.39	
60	0.07029	0.49387	0.99	
		0.97416	1.10	
		1.47815	1.27	
75	0.07000	0.3474	3.3	(102)
		0.7088	3.8	(102)
		1.0050	4.0	(102)
		1.3003	4.2	(102)
		1.6093	4.6	(102)

T A B L A V

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de o-cloronitrobenzenceno con piperidina en n-butanol, a distintas temperaturas y diferentes concentraciones de nucleófilo.

Temp. °C	o-(NO ₂) C ₆ H ₄ Cl mol/l	C ₅ H ₁₀ NH mol/l	$k_T \times 10^6$ 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹	Ref.
45	0.06998	0.5046	0.830	
60	0.06998	0.5117	3.016	
		1.0110	3.412	
		1.5131	3.852	

T A B L A VI

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de p-cloronitrobenzenceno con piperidina en n-butanol, a distintas temperaturas y diferentes concentraciones de nucleófilo.

Temp. °C	p-(NO ₂) C ₆ H ₄ Cl mol/l	C ₅ H ₁₀ NH mol/l	$k_T \times 10^6$ 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹	Ref.
45	0.07023	1.9582	0.363	
		2.0021	0.366	
75	0.0702	0.7088	2.80	(102)
		1.5026	3.30	(102)
		3.4874	5.20	(102)

T A B L A VII

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de p-cloronitrobenzono con piperidina en etanol, a distintas temperaturas y diferentes concentraciones de nucleófilo.

Temp. °C	p-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₄ Cl mol/l	C ₅ H ₁₀ NH mol/l	$k_T \times 10^6$ l. mol ⁻¹ seg ⁻¹	Ref.
45	0.0699	2.0201	0.3855	
60	0.0699	0.49738	1.068	
		1.32366	1.295	
		2.00551	1.520	
75	0.0743	0.770	3.84	(102)
75	0.0771	2.988	6.28	(102)
		4.718	3.00	(102)

T A B L A VIII

Valores de k_0 , k_3 y k_0 / k_3 de las reacciones de o- y p-clonitrobenzeno con piperidina a diferentes temperaturas y diversos solventes.

SUSTRATO	Temp. °C	SOLVENTE	$k_0 \times 10^6$	$k_3 \times 10^6$	k_0 / k_3	
			$1. \text{mol}^{-1} \text{seg}^{-1}$	$1^2 \text{mol}^{-2} \text{seg}^{-1}$	1^{-1}mol	
o-(NO ₂)C ₆ H ₄ Cl	45	Benceno	3.636	0.75	4.84	
			60	9.526	1.40	6.80
			75	25.700	2.60	9.90
	45	Metanol	0.5152	0.187	2.75	
			60	2.0430	0.487	4.17
			75	7.5000	1.100	6.80
	60	n-butanol	2.582	0.835	3.0	
	p-(NO ₂)C ₆ H ₄ Cl	45	Benceno	0.038	0.066	0.575
				60	0.050	0.165
75				0.060	0.420	0.140
45		Metanol	0.2297	0.0810	2.83	
			60	0.8422	0.2819	2.99
			75	3.0200	0.9700	3.10
75		n-butanol	2.09	0.88	2.40	
60		Etanol	0.9095	0.3132	2.84	
			75	3.0500	1.0600	2.90

T A B L A IX

Rectas correspondientes a los valores de $\log k_0$ y k_3 vs. $1/T$.

I. Isómero orto:

k_0 benceno		$\log k_0 = -3.0925 \times 10^{-3} (1/T) + 4.28220$
metanol		$\log k_0 = -4.2398 \times 10^{-3} (1/T) + 7.04820$
n-butanol		$\log k_0 = -4.0780 \times 10^{-3} (1/T) + 6.65760$
k_3 benceno		$\log k_3 = -1.9536 \times 10^{-3} (1/T) + 0.02371$
metanol		$\log k_3 = -2.8296 \times 10^{-3} (1/T) + 2.17540$
n-butanol		$\log k_3 = -2.3892 \times 10^{-3} (1/T) + 2.09500$

II. Isómero para:

k_0 benceno		$\log k_0 = -0.8930 \times 10^{-3} (1/T) + (-4.629)$
metanol		$\log k_0 = -4.1062 \times 10^{-3} (1/T) + 6.26995$
n-butanol		$\log k_0 = -3.8206 \times 10^{-3} (1/T) + 5.30090$
etanol		$\log k_0 = -4.1291 \times 10^{-3} (1/T) + 6.35165$
k_3 benceno		$\log k_3 = -2.9295 \times 10^{-3} (1/T) + 2.0287$
metanol		$\log k_3 = -3.9507 \times 10^{-3} (1/T) + 5.3920$
n-butanol		$\log k_3 = -3.8605 \times 10^{-3} (1/T) + 5.0374$
etanol		$\log k_3 = -4.0638 \times 10^{-3} (1/T) + 5.6990$

T A B L A X

P U N T O S I S O C I N E T I C O S

Puntos calculados a partir de las rectas correspondientes a los valores de $\log k_0$ y $\log k_3$ vs. $1/T$ (Tabla IX) en los solventes benceno y metanol.

Isómero	k	$1/T \times 10^3$	log k	Temp. °K	$k \times 10^6$
					$\delta - \begin{pmatrix} 1 \cdot \text{mol}^{-1} \text{seg}^{-1} \\ 1^2 \text{mol}^{-2} \text{seg}^{-2} \end{pmatrix}$
para	k_0	3.3910	- 7.6560	294.89	0.02208
	k_3	3.322	- 7.4395	309.40	0.03635
orto	k_0	2.4109	- 3.1735	414.70	670.650
	k_3	2.4563	- 4.7720	407.13	16.805

T A B L A XI

Valores de los parámetros termodinámicos de las constantes k_0 y k_3 para las reacciones de o- y p-cloronitrobenceno con piperidina en diferentes solventes.

Isómero	k	Solvente	E_a K cal/mol	$-\Delta S^\ddagger$ u.e.	ΔH^\ddagger K cal/mol	ΔF^\ddagger K cal/mol
orto	k_0	benceno	14.15	41.20	13.49	27.21
		metanol	19.40	28.57	18.74	28.25
		n-butanol	18.66	30.28	18.00	28.08
para	k_0	benceno	4.09	80.32	3.42	30.17
		metanol	18.81	32.25	18.14	28.75
		n-butanol	17.48	36.49	16.82	28.97
		etanol	18.89	31.68	18.23	28.78
orto	k_3	benceno	8.94	60.68	8.27	28.48
		metanol	12.95	50.85	12.28	29.21
		n-butanol	10.93	55.73	10.27	28.83
para	k_3	benceno	13.41	51.52	12.74	29.89
		metanol	18.08	36.43	17.41	29.55
		n-butanol	17.67	37.70	17.00	29.55
		etanol	18.60	34.67	17.93	29.47

T A B L A XII

Valores de : $E_{a(B)} - E_{a(2)}$, $\Delta S_B^\# - \Delta S_2^\#$, $\Delta H_B^\# - \Delta H_2^\#$ y $\Delta F_B^\# - \Delta F_2^\#$ de la relación $k_0 / k_3 = k_2 / k_B$ (de los valores de la Tabla VIII) para las reacciones de o- y p-cloronitrobenzono con piperidina en benceno y metanol.

Isómero	Solvente	$E_{a(B)} - E_{a(2)}$ K cal / mol	$\Delta S_B^\# - \Delta S_2^\#$ u.e.	$\Delta H_B^\# - \Delta H_2^\#$ K cal/mol	$\Delta F_B^\# - \Delta F_2^\#$ K cal/mol
para	metanol	-0.8000	-0.2470	-0.800	-0.7600
	benceno	10.1097	27.9149	10.109	0.0314
orto	metanol	-7.8520	-20.6405	-7.852	-0.9790
	benceno	-5.1663	-11.2510	-5.167	-1.4100

T A B L A XIII

Rectas correspondientes a los valores de $\log k_r$ vs. $1/T$.

I. Isómero orto

benceno $\log k_r = - 1.129 \times 10^3 (1/T) + 4.2285$

metanol $\log k_r = - 1.4339 \times 10^3 (1/T) + 4.9442$

II. Isómero para

benceno $\log k_r = 2.2093 \times 10^3 (1/T) + (- 7.1778)$

metanol $\log k_r = - 0.175 \times 10^3 (1/T) + 1.002$

T A B L A XIV

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de o-fluornitrobenzenceno con piperidina y con piperidina-1-d en benceno a 60 °C a distintas concentraciones de nucleófilo.

$o\text{-(NO}_2\text{)C}_6\text{H}_4\text{F}$ mol/l	Nucleófilo mol/l	k_T 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹
6.084×10^{-4}	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}$ 0.1996	2.0999
	0.3992	2.1800
	0.7984	2.2800
	0.9998	2.3300
	1.1976	2.4037
6.084×10^{-4}	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{ND}$ 0.2022	2.061
	0.4045	2.070
	0.8089	2.125
	1.2139	2.140

T A B L A XV

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de p-fluor-nitrobenceno con piperidina y con piperidina-1-d en benceno a 75 °C y a distintas concentraciones de nucleófilo.

p-(NO ₂) C ₆ H ₄ F mol/l	Nucleófilo mol/l	k_T 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹
	C ₅ H ₁₀ NH	
3.0013 x 10 ⁻³	0.3999	1.123
	0.7978	1.815
	1.1967	3.190
	1.5956	3.970
	C ₅ H ₁₀ ND	
3.0013 x 10 ⁻³	0.40446	0.8427
	0.80892	1.4000
	1.21338	2.3715

T A B L A X V I

Velocidades específicas, extrapoladas a tiempo cero, de las reacciones de o-fluornitrobenzono con piperidina y con piperidina -1-d en relación de concentraciones iniciales constantes, en benceno a 60 °C y con agregados crecientes de piridina.

$o\text{-(NO}_2\text{)}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ mol/l	Nucleófilo mol/l	Piridina mol/l	$k_T \times 10^4$ 1. mol ⁻¹ seg ⁻¹
6.084×10^{-4}	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}$ 0.20101	0.3926	2.465
		0.7852	2.731
		1.1778	3.079
		1.5705	3.716
		1.9630	4.039
0.21313	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{ND}$	0.3926	2.324
		0.7852	2.591
		1.5704	3.429
		2.3556	3.968

T A B L A XVII

Valores de k_0 (H y D), k_3 (H y D) y k_4 (H y D) de las reacciones del o- y p-fluornitrobenzono con piperidina y con piperidina-1-d en benceno, con y sin el agregado de piridina como catalizador (de datos de las tablas XIV , XV y XVI).

Isómero Nucleófilo Catalizador				$k_0 \times 10^4$ 1 mol ⁻¹ seg ⁻¹	$k_3 \times 10^4$ 1 mol ⁻²	$k_4 \times 10^4$ seg ⁻¹
Orto	C ₅ H ₁₀ NH		piperidina	2.0505		0.2896
	C ₅ H ₁₀ ND		piperidina-1-d	2.0430		0.0852
Para	C ₅ H ₁₀ NH		piperidina	43.00x10 ⁻⁴		0.2490
	C ₅ H ₁₀ ND		piperidina-1-d	9.29x10 ⁻⁴		0.1889
				$k_0 + k_3 (B)^{\#}$		
Orto	C ₅ H ₁₀ NH		piridina	1.966		1.05255
	C ₅ H ₁₀ ND		piridina	1.980		0.85519

[#] (B) = 0.20101 para B = piperidina

(B) = 0.21313 para B = piperidina-1-d.

T A B L A XVIII

Relaciones de los datos de la tabla XVII en comparación a otros obtenidos en trabajos anteriores (163) (153).

Relaciones	S U S T R A T O S			
	o-fluor	o-cloro	p-cloro	p-fluor
k_{OH} / k_{3H}	7.080	9.90	0.130	0.017
k_{OD} / k_{3D}	2.397	3.12	0.130	0.005
k_{OH} / k_{OD}	1.003	1.00	1.000	4.600
k_{3H} / k_{3D}	3.400	0.84	1.001	1.320
k_{OH} / k_{4H}	1.948	6.27	0.067	
k_{OD} / k_{4D}	2.358	5.04	0.063	
$\frac{(k_0 + k_3(B))_H}{(k_0 + k_3(D))_D}$	1.000	1.000	1.000	
k_{4H} / k_{4D}	1.215	0.81	0.950	
k_{3H} / k_{4H}	0.280	0.63	0.500	
k_{3D} / k_{4D}	0.100	0.61	0.480	

T A B L A X I X

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de 2, 4-di-nitroclorobenceno con piperidina y con piperidina-1-d en benceno a 25 °C, y a distintas concentraciones de nucleófilo.

Nucleófilo	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ Cl	$k_1 \times 10^5$	$k_{\text{pseudo}} \times 10^2$	$k_T \times 10^2$
mol/l $\times 10^6$	mol/l $\times 10^6$	seg ⁻¹	1 mol ⁻¹ seg ⁻¹	1 mol ⁻¹ seg ⁻¹
C₅H₁₀NH				
594.551	74.721	5.213	8.765	9.325
603.030	80.031	5.230	8.672	9.000
2008.119	81.219	16.783	8.330	8.450
4019.011	71.314	36.677	9.126	9.168
10032.171	65.371	94.300	9.400	9.440
20084.518	66.718	205.150	10.214	10.220
C₅H₁₀ND				
612.416	78.366	5.2009	8.493	8.863
818.087	78.287	6.9108	8.447	8.793
2051.318	77.019	15.4690	7.540	7.790
4107.155	75.355	35.2077	8.572	8.661
6161.565	72.265	54.706	8.878	8.958
20552.734	60.609	225.428	10.968	10.980
20563.114	71.314	221.600	10.776	10.740

T A B L A XX

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de 2,4-dinitroclorobenceno con piperidina y con piperidina-1-d en relación de concentraciones iniciales constantes, en benceno a 25 °C y con agregados crecientes de piridina.

Nucleófilo	Sustrato	Piridina	$k_1 \times 10^4$	$k_{\text{pseudo}} \times 10^2$	$k_T \times 10^2$
$\frac{\text{mol}}{\text{l}} \times 10^6$	$\frac{\text{mol}}{\text{l}} \times 10^6$	mol/l	seg^{-1}	$\frac{1}{\text{l mol}^{-1}} \text{seg}^{-1}$	$\frac{1}{\text{l mol}^{-1}} \text{seg}^{-1}$
$\text{C}_5 \text{H}_{10} \text{NH}$					
2005.583	78.683	0.1963	1.9212	9.580	9.774
1996.629	69.729	0.5788	2.4210	12.120	12.400
1996.629	69.729	1.1576	3.2280	16.165	16.620
1996.629	69.729	1.7364	3.9910	19.989	20.43
1996.629	69.729	2.8940	5.9210	29.654	30.48
$\text{C}_5 \text{H}_{10} \text{ND}$					
2046.409	72.107	0.5788	2.3760	11.610	11.830
2045.773	71.473	1.1556	2.9064	14.210	14.620
2046.487	72.186	1.7364	4.0081	19.585	19.952
2049.262	74.962	2.3151	4.553	22.217	22.530

T A B L A XXIII

Velocidades específicas (k_T) de las reacciones de 2,4-dinitrofluorobenceno con piperidina en benceno a 25 °C, y a distintas concentraciones de nucleófilo.

Piperidina	sustrato	k_{pseudo}	k_T
mol/l	mol/l	$\text{l.mol}^{-1}\text{seg}^{-1}$	$\text{l.mol}^{-1}\text{seg}^{-1}$
$\times 10^6$	$\times 10^6$		
108,20	99,36	1,24	1,77
185,51	96,26	1,11	1,32
188,14	98,89	1,14	1,24
382,02	91,76	1,11	1,17
579,62	88,35	1,56	1,63
774,89	82,61	1,64	1,72
981,48	88,19	1,92	2,00
1379,94	84,63	2,38	2,44
1968,63	70,29	2,14	2,19
1955,68	57,34	2,37	2,41

T A B L A XXII

Relaciones de los datos de la tabla XXI y otros de la bibliografía (149) (153) .

Relación	1-cloro-R	1-fluor-R	Relación	1-cloro-R'
k_{OH} / k_{3H}	0.13	$6,22 \times 10^{-4}$	k_{2H} / k_{OH}	$3,1 \times 10^{-2}$
k_{OD} / k_{3D}	0.08			
k_{OH} / k_{OD}	1.07		k_{1H} / k_{1D}	1.00
k_{3H} / k_{3D}	0.70		k_{BH} / k_{BD}	2.10
k_{OH} / k_{4H}	1.16	$1,60 \times 10^{-2}$		
k_{OD} / k_{4D}	1.36			
$\frac{(k_0 + k_3(B))_H}{(k_0 + k_3(B))_D}$	0.94			
k_{4H} / k_{4D}	1.25		k_{CH} / k_{CD}	1.58
k_{3H} / k_{4H}	8.70	260	k_{BH} / k_{CH}	0.31
k_{3D} / k_{4D}	1.70		k_{BD} / k_{CD}	0.24

R = 2,4 dinitrobenceno

R' = 2-nitro-4-trifluormetilbenceno

T A B L A X X I

Valores de k_0 (H y D), k_3 (H y D) y k_4 (H y D) de las reacciones de 1-cloro y 1 fluor (134) (100) 2,4-dinitroben- ceno con piperidina y piperidina-1-d en benceno, con y sin la adi- ción de piridina como catalizador.

Sustrato	Nucleófilo	Catalizador	k_0 1.mol ⁻¹ seg ⁻¹	k_3 l ² mol ⁻² seg ⁻²	k_4 l ² mol ⁻² seg ⁻²
1-cloro	C_5H_5NH	piperidina	$8,85 \times 10^{-2}$	$6,67 \times 10^{-1}$	
1-cloro	C_5H_5ND	piperidina-1-d	$8,26 \times 10^{-2}$	1,08	
1-fluor	C_5H_5NH	piperidina	$3,40 \times 10^{-1}$	547,90	
			$k_0 + k_3(B)^{\#}$		
1-cloro	C_5H_5NH	piridina	$7,92 \times 10^{-2}$		$7,63 \times 10^{-2}$
1-cloro	C_5H_5ND	piridina	$8,45 \times 10^{-2}$		$6,03 \times 10^{-2}$
1-fluor	C_5H_5NH	piridina			$2,12 \times 10^{-2}$

(B) = $2,00 \times 10^{-3}$ para B = piperidina
 (B) = $2,04 \times 10^{-3}$ para B = piperidina-1-d.

V BIBLIOGRAFIA

- (1) S. Glasstone, K.J. Laidler y H. Eyring, "The theory of Rate Processes", Mc Graw-Hill, New York, (1941)
- (2) S. Rabinowitch, Trans Faraday Soc., 33, 1225, (1937)
- (3) M.G. Evans y M. Polanyi, Trans Faraday Soc, 32, 1333, (1936)
- (4) S. Rabinowitch y W.J. Wood, Trans. Faraday Soc., 32, 1381, (1936)
- (5) R.A. Fainclough y G.N. Minshelwood, J.Chem.Soc., 1939, 593.
- (6) G. Scartchar, Chem.Rev., 10, 229, (1932)
- (7) R.A. Moelwyn-Hughes, "Kinetics of Reaction in Solution", Clarenton Press, Oxford, 1947, cap. IV.
- (8) K.J. Laidler, "Cinética de Reacciones", Ed. Alhambra, S.A., Madrid, 1966.
- (9) K.J. Laidler y H. Eyring, Ann N.Y. Acad Sci., 39, 303, (1940)
- (10) J.C. Kirkwood, J. Chem., Phys., 2, 351, (1934)
- (11) E.S. Amis y G. Jaffé, J.Chem.Phys., 10, 598, (1942)
- (12) E.S. Amis, "Solvent effects on reaction rates and mechanisms", Academic Press, New York, 1966.
- (13) R.G. Pearson, J.Chem Phys., 20, 1478, (1952)
- (14) J.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Cornell University Press, Ithaca, N.Y. (1953) pag. 345.
- (15) G. Kolmstam, "The Transition State", The Chemical Soc., London (1962) pag. 181.
- (16) M. Tomila y A. Kella, Ann.Acad.Sci.Fennicae., Ser A, II, N° 53, 3, (1954)
- (17) E. Tommila, A. Koivisto, J.P. Lyyra, K. Antell y S. Keinö, Ann.Acad.Sci.Fennicae, SerA, II, N°47, 3, (1952)
- (18) J.O. Bockris, Quart. Revs., 3, 173, (1949)
- (19) O.T. Benfey, S.D. Hughes y J.K. Ingold, J.Chem.Soc. 1952, 2494.
- (20) D.A. Brown y L.F. Hudson, J.Chem.Soc., 1953, 3352.
- (21) J.B. Hynes, J.Am.Chem.Soc., 82, 5129, (1960).
- (22) J.B. Hynes y R. Mills, J.Am.Soc.Chem., 85, 3650, (1963)
- (23) J.B. Hynes, R. Mills y M.W. Winkler, J.Am.Chem.Soc. 84, 2914, (1962)
- (24) H.L. Frisón, T.A. Bak y R.E. Webster, J.Phys.Chem., 66, 2101, (1962)

- (25) S. Winstein y E. Grunwald, J. Am. Chem. Soc., 70, 846, (1948)
- (26) J. Miller y J.A. Parker, J. Am. Chem. Soc., 83, 117, (1961)
- (27) A.J. Parker, Quart. Rev., 16, 163.
- (28) A.J. Parker, "Advanced in Physical Organic Chemistry", Academic Press, 1964, vol. 5, pag. 173.
- (29) J.E. Leffler y E. Grunwald, "Rates and Equilibria of Organic Reaction", John Wiley and Sons, Inc., N.Y. (1963)
- (30) A.A. Frost y R.G. Pearson, "Kinetics and Mechanism", Wiley International Edition, N.Y. (1961)
- (31) J.J. Wood, Philos Mag. 6, 371, (1878); 20, 323, (1885).
- (32) J.H. van't Hoff, "Etudes de Thermodynamique Chimique", F. Muller and Co., Amsterdam, (1884)
- (33) S. Arrhenius, Z. Physik. Chem., 4, 226, (1889)
- (34) M. Menzinger y R. Wolfgang, J. Am. Chem. Soc., 89, 5992 (1967)
- (35) M. Menzinger y R. Wolfgang, Angew. Chem. Int. Ed., 8, 438, (1969) y bibliografía citada.
- (36) E. Myring, J. Chem. Phys., 3, 107, (1935)
- (37) W.F.K. Wynne-Jones y E. Myring, J. Chem. Phys., 3, 492, (1935)
- (38) E. Grunwald y D.J. Porcowitz, J. Am. Chem. Soc., 73, 4939, (1951).
- (39) J.E. Leffler, J. Org. Chem., 20, 1202, (1955).
- (40) R.C. Petersen, J. Org. Chem., 29, 3133, (1964)
- (41) J. Bigeleisen, J. Chem. Phys., 17, 675, (1949)
- (42) L. Melander, "Isotope Effects in Reaction Rates", Ronald Press, N.Y., 1960.
- (43) W.S. Saunders Jr., "Kinetic Isotope Effects", en, "Technique of Organic Chemistry", vol VIII, Interscience Publishers, Inc, N.Y. 1961, pag 389.
- (44) K.B. Wiberg, "Physical Organic Chemistry" Wiley International Edition, N.Y. 1963.
- (45) K.B. Wiberg, Chem. Rev., 55, 713, (1955)
- (46) R.J. Laidler, "Chemical Kinetics", Mc Graw-Hill Book Company, N.Y., 1965, pag. 90.
- (47) R.E. Dixon, "Espectroscopía y Estructura", Ed. Alhambra S.A. Madrid, (1967) pag. 103.
- (48) G. Barrow, "Introduction to Molecular Spectroscopy", Mc Graw-Hill Book Company, Inc N.Y., (1962) pag. 25.
- (49) E.B. Wilson, J.C. Decius y P.C. Cross, "Molecular Vibration", Mc Graw-Hill Book Company, Inc N.Y. (1955).
- (50) A.J. Parker, Chem. Rev., 69, 1, (1969)

- (51) P. Haberfield, L. Clayman, J.S. Cooper, J. Am. Chem. Soc. 91, 789, (1969)
- (52) E.A. Halevy, "Progress in Physical Organic Chemistry"; S. Cohen, A. Streitwieser Jr. y R. Tafs, editores; J. Wiley & Sons, N.Y., 1963, vol 1, pag. 109.
- (53) A. Streitwieser Jr y D.E. Van Siceckle, J. Am. Chem. Soc., 84, 254, (1962).
- (54) F.H. Westheimer, Chem Revs., 61, 265, (1961)
- (55) M. Wolfsberg, Ann. Rev. Phys. Chem., 20, 449, (1969).
- (56) S. Glasstone, "Tratado de Química Física", Aguilar, Madrid, 1960, pag 994.
- (57) A. Williamson y H. Scrugan, J. Chem. Soc., 1, 237, (1854) y Annalen, 92, 316, (1854)
- (58) F. Pisani, F Annalen, 92, 326, (1854)
- (59) A.F. Holleman, Chem Revs. 1, 187, (1924)
- (60) J.F. Bunnett y R. Zahler, Chem. Revs., 49, 273, (1951)
- (61) J. Miller, Revs Pure Appl. Chem. (Austral.) 1, 17, (1951)
- (62) J.F. Bunnett, Quart Revs., 12, 1. (1958)
- (63) R. Huisgen y J. Sauer, Angew. Chem., 72, 91, (1960).
- (64) S.D. Ross., "Aromatic Substitution Reaction", en, "Progress in Physical Organic Chemistry", Interscience, N.Y. 1963, pag. 31.
- (65) J. Hine, "Physical Organic Chemistry", Mc Graw-Hill Book Company, N.Y., 1963, pag 31.
- (66) C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Ithaca, Cornell University Press, 1953, p.789
- (67) E.S. "Gould, "Mecanismos y Estructuras en Química Orgánica", Ed Kapelus, Argentina 1967.
- (68) J.D. Roberts, "Chemical Society Symposia", Bristol 1958, The Chemical Society, London, 1958, pag 115.
- (69) J.D. Roberts, H.E. Simmons Jr., L.A. Calsmith y C.W. Vaughan, J. Am. Chem. Soc., 75, 3290, (1953).
- (70) J.F. Bunnett, J. Chem. Ed., 38, 278, (1961).
- (71) H. Lindeman y A. Pabst, Ann., 462, 24, (1928)
- (72) A.R. Olson, J. Chem. Phys., 1, 418, (1933).
- (73) E. Berliner, M.J. Quinn y P.J. Edgerton, J. Am. Chem. Soc., 72, 5305, (1950).
- (74) R. Huisgen, "Theoretical Organic Chemistry", Butterworths Scientific Publication, 1959, pag. 158.
- (75) J. Meisenheimer, Ann. 323, 205, (1902).
- (76) J.D. Farr, C.C. Bard y G.W. Wheland, J. Am. Chem. Soc., 71, 2013, (1949)

- (77) V. Baliah y V. Ramakrishnan, Rec.Trav.Chem., 78, 783, (1959)
- (78) R. Foster y D.L. Hammick, J.Chem.Soc., 1954, 2153.
- (79) R. Foster, Nature, 176, 746, (1955)
- (80) Pollitt y B.S. Saunders, J.Chem.Soc., 1964, 1132.
- (81) G.N. Lewis y G.T. Seaborg, J.Am.Chem.Soc., 62, 2122 (1940)
- (82) R. Foster, J.Chem.Doc., 1959, 3508.
- (83) M.R. Crampton y V. Gold, J.Am.Chem.Soc., 1964, 4293.
- (84) R. Bolton, J. Miller y A.J. Parker, Chem. and Ind. (London) 1960, 1026.
- (85) J. Miller, J.Am.Chem.Soc., 85, 1628, (1963)
- (86) H. Zollinger, "Advances in Physical Organic Chemistry", Academic Press, London, 1964, vol. 2, pag. 191.
- (87) J.F. Bunnett, E.W. Garbisch Jr. y K.M. Pruitt, J.Am. Chem.Soc. 79, 385, (1957)
- (88) P. Buck, Angew Chem. Internat.Edit, 8, 120, (1969)
- (89) G.W. Wheland, "Resonance in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, N.Y. 1955, pag. 508.
- (90) K. Ibbotson y J. Kenner, J.Chem.Soc. 123, 1260, (1923)
- (91) G. Huse y H.M. Powell, J.Chem.Soc., 1940, 1398.
- (92) R.J. Francel, J.Am.Chem.Soc., 74, 1265, (1952)
- (93) P.C. Laterbur, J.Chem.Phys., 38, 1432, (1963)
- (94) D.H. Geske, J.L. Ragle, M.A. Banbenek y A.L. Balch., J.Am.Chem.Soc., 86, 987, (1964)
- (95) G.S. Hammond y L.R. Parks, J.Am.Chem.Soc., 77, 340, (1955)
- (96) G.S. Hammond, J.Am.Chem.Soc., 77, 334, (1955)
- (97) R.E. Parker y T.O. Read, J.Chem.Soc., 1962, ~~1411~~, 9.
- (99) T.H. Suarez, Tesis, F.C.E.N., U.B.A., 1961.
- (100) C. Bernasconi y H. Zollinger, Tetrahedron Lett., 1965, 1083.
- (101) S.D. Ross, J.E. Barry y R.C. Petersen, J.Am.Chem. Soc., 83, 2133, (1961).
- (102) N. Sbarbati Rudelman, E. Sanhueza, R.L. Toranzo, R.V. Caneda, T.H. Suarez y J.A. Brieux, enviado para su publicación.
- (103) H. Suhr, Ber.Bunsenges Physik Chem., 67, 893, (1963)
- (104) H. Suhr, Chem.Ber., 97, 3277, (1964).
- (105) W. Greserstein y J.A. Brieux, J.Am.Chem.Soc., 84 1032, (1962)
- (106) J.F. Bunnett y R.J. Morath, J.Am.Chem.Soc., 77, 5051, (1955)

- (107) R.R. Bishop, M.A.S. Cavell y E.B. Chapman, J.Chem. Soc., 1952, 437.
- (108) M.F. Hawthorne, J.Am.Chem.Soc., 76, 6358, (1954)
- (109) S. Ross y M. Finkelstein, J.Am.Chem.Soc., 85, 2602, (1963)
- (110) F. Pietra y F. del Cima, Tetrahedron Lett., 4453, (1966)
- (111) F. Pietra y F. del Cima, J.Org.Chem., 33, 1411, (1968)
- (112) O.L. Brady y F.R. Cropper, J.Chem.Soc., 1950, 507
- (113) S.D. Ross y M. Finkelstein, J.Am.Chem.Soc., 79, 6547, (1957)
- (114) S.D. Ross y R.C. Petersen, J.Am.Chem.Soc., 80, 2447 (1958).
- (115) J.F. Bunnett y J.J. Randall, J.Am.Chem.Soc., 80, 6020, (1958).
- (116) S. Ross, J.Am.Chem.Soc., 81, 2113, (1959).
- (117) S. Ross, M. Finkelstein y R.C. Petersen, J.Am.Chem. Soc., 51, 5336, (1959).
- (118) J.F. Bunnett y K.M. Pruitt, J.J. Elisha Mitchell Sci.Soc., 73, 297, (1957).
- (119) S. Ross, J.Am.Chem.Soc., 80, 5319, (1958).
- (120) C. Bernasconi y H. Zollinger, Helv. Chem Acta, 49, 103, (1965)
- (121) C. Bernasconi, M. Kaufman y H. Zollinger, Helv.Chem. Acta, 49, 2563, (1966).
- (122) C. Bernasconi y H. Zollinger, Tetrahedron Lett., 1965, 1083.
- (123) R.V. Caneda, Tesis F.S.B.N., U.B.A. (1965)
- (124) S. Ross, J.E. Barry y R.C. Petersen, J.Am.Chem.Soc., 83, 2133, (1961).
- (125) J.F. Bunnett y R.E. Garst, J.Am.Chem.Soc., 87, 3879, (1965).
- (126) *ibid.* 87, 3879, (1965)
- (127) J.F. Bunnett, J.Org.Chem., 33, 2320, (1968).
- (128) J.F. Bunnett y C. Bernasconi, J.Am.Chem.Soc., 87,
- (129) C. Bernasconi, J.Org.Chem., 32, 2953, (1967).
- (130) C. Bernasconi y P. Schmid, J.Org.Chem, 32, 2953, (1967)
- (131) A. Fava y F. Pietra, Tetrahedron Lett., 1963, 1537
- (132) F. Pietra, *ibid.*, 1965, 745.
- (133) F. Pietra y F. del Cima, *ibid.*, 1966, 1925.
- (134) F. Pietra y D. Vitali, *ibid.*, 1966, 5701.
- (135) F. Pietra y F. del Cima, *ibid.*, 1966, 4453.

- (136) C. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv.Chem.Acta*, 49, 2570, (1966)
- (137) J.F. Bunnett, T. Kato y N. Sbarbati, *J.Org.Chem.*, 34, 785, (1969).
- (138) F. Pietra y F. del Cima, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 4573
- (139) B. Bitter y H. Zollinger, *Helv.Chem.Acta*, 44, 812, 1961.
- (140) G. Illuminati, G. Marino y G. Sletter, *J.Am.Chem.Soc.*, 89, 3510, (1967).
- (141) F. Genet, G. Illuminati y G. Marino, *J.Am.Chem.Soc.*, 89, 3516, (1967).
- (142) M. Calligaris, G. Illuminati y G. Marino, *J.Am.Chem.Soc.*, 89, 3518, (1967).
- (143) P. Caveng y H. Zollinger, *Helv.Chem.Acta*, 50, 861, (1967); 50, 866, (1967) y 50, 848, (1967).
- (144) C. Becker, C. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv.Chim.Acta*, 50, 10, (1967).
- (145) C. Bernasconi y H. Zollinger, *Helv.Chim.Acta*, 50, 2, (1967)
- (146) H. Zollinger, "Advances in Physical Organic Chemistry", Academic Press, London, 1964, vol 2, pag. 191
- (147) F. Pietra, *Tetrahedron Lett.* 1965, 2405.
- (148) H. Zollinger, *Angew.Chem.*, 73, 125, (1961)
- (149) R.L. Toranzo, R.V. Caneda y J.A. Brioux, *J.Am.Chem.Soc.*, 88, 3651, .966.
- (150) C.R. Hart y A.N. Bourns, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 2595.
- (151) F. Pietra y D. Vitali, *Chem.Cumm.*, 1968, 693.
- (152) F. Pietra, D. Vitali y S. Frediani, *J.Chem.Soc*, 1968, 1595.
- (153) E. Sanhueza, R.L. Toranzo, R.V. Caneda y J.A. Brioux, enviado para su publicación.
- (154) E. Sanhueza, R.L. Toranzo, R.V. Caneda y J.A. Brioux, X Congreso Latino-Americano de Química, San José de Costarrica. Actividades Generales y Resúmenes. Ed. Colegio de Quím. de Costa Rica, 1969, pag. 93.
- (156) I. Giardi, G. Illuminati y G. Sletter, *Tetrahedron Lett.* 1968, 5505.
- (157) R.W. Long, J.H. Hildebrand y W.E. Morell, *J.Am.Chem.Soc.*, 65, 182, (1943).
- (198) R. Belloboro, P. Beltrane, M.G. Gatlania y M. Simontata, *T. Lett.* 1968, 2673.
- (159) T.O. Bankole, C.W. Devan y J. Hirst, *Nigerian J. Sci*, 2, 11, (1968).

- (160) T.O. Bankole y J. Hirst, J.Chem.Soc.(B) 1969, 848.
- (161) H. Lund y J. Bjerrum, Ber, 64, 210, (1931).
- (162) W.O. Harkins y R.W. Wampler, J.Am.Chem.Soc., 53, 850, (1936)
- (163) E. Sanhueza, Anales Fac. Química y Farmacia U. de Chile pag. 105. (1967)
- (164) E. Sanhueza, R.L. Toranzo, R.V. Caneda y J.A. Brioux, Tetrahedron Lett., 1969, 4917.
- (165) L. Pauling, "Naturaleza del enlace químico", Kapelus, Buenos Aires, (1965).
- (166) B.A. Arbouson y L.K. Yuldaschewa, Izv.Akad.Nauk. SSSR, 1728, (1962).
- (167) S.A. Barker, E.J. Bourne, R.M. Pinkart y D.E. Whiffen J.Chem.Soc., 1969, 802.
- (168) H. Suhr, Ann.Chem., 687,175, (1965)
- (169) N.B. Chapman y R.E. Parker, J.Chem.Soc. 1951, 3301.
- (170) P. Haberfiel, A. Rudelman, A. Bloom, R. Romm, H. Ginsber y P. Steinberz, Chem.Zommun, 1968, 194.
- (171) N.B. Chapman, R.E. Parker y P.W. Soanes, J.Chem.Soc. 1954, 2109.
- (172) J.F. Bunnett, en "Technique of Organic Chemistry", vol. viii, Interscience Publishers, Inc. N.Y.