

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



TESIS DOCTORAL

**Sustitución electrofílica en ácidos polialquilbenzoicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**José Álvarez Alba**

Madrid, 2015

José Alvarez Alba

TP  
1980  
085



\* 5 3 0 9 8 5 3 4 4 7 \*  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x - 53 - 044128 - 2

SUSTITUCION ELECTROFILA EN ACIDOS POLIALQUILBENZOICOS

Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Complutense de Madrid  
1980



BIBLIOTECA

© José Alvarez Alba  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1980  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-17178-1980

Autor: JOSE ALVAREZ ALBA

SUSTITUCION ELECTROFILA  
EN  
ACIDOS POLIALQUILBENZOICOS

Director: RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO  
CATEDRATICO DE TEORIA DE LAS REACCIONES ORGANICAS

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA  
AÑO 1.980

El trabajo correspondiente a esta Memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

El tema fue propuesto y dirigido por los Profesores Dr. D. RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO y Dr. D. DIEGO ARMESTO VILAS, a quienes deseo expresar mi más profundo agradecimiento por su ayuda y colaboración.

Agradezco igualmente a los Profesores de Química Cuántica de esta Facultad, Dr. D. MANUEL FERNANDEZ NUÑEZ y D. JOSE V. MONCHO MORALES, su colaboración y enseñanza en la aplicación de los métodos teóricos a nuestro estudio, así como a la Srta. MARGARITA FERNANDEZ GUIJARRO su ayuda en este campo; al Profesor Dr. D. ANTONIO GARCIA MARTINEZ la realización de los distintos espectros de masas, y a todos aquellos que de alguna forma me ofrecieron su colaboración, especialmente a los Sres. V. AYUSO, L. GARCIA, A. NUÑEZ y P. SANZ.

Finalmente, mi reconocimiento al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de una beca del Plan de Formación de Personal Investigador.

I N D I C E

	<u>Página</u>
1. <u>INTRODUCCION</u> -----	1
2. <u>PARTE TEORICA</u> -----	5
2.1 LA SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA-----	6
2.2 MECANISMO DE LA SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA---	8
2.3 INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES EN LA REACCION DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA-----	22
2.3.1 Sustituyentes con efectos -I, -M -----	23
2.3.2 Sustituyentes con efectos +I -----	30
2.4 INTERES DEL ESTUDIO DE LOS ACIDOS 3,5-DIISOPROPIL, 3,5-DITERBUTIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS -----	33
2.5 ELECCION DE LAS REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA-----	37
2.6 REACCIONES DE NITRACION-----	37
2.7 REACCIONES DE BROMACION-----	39
2.8 VALORACIONES DE LAS RELACIONES <u>ORTO/PARA</u> -----	41
2.8.1 Elección del procedimiento-----	41
2.8.2 Descripción del método utilizado -----	42
2.9 MEDIDA DE LAS VELOCIDADES RELATIVAS -----	43
2.9.1 Elección del procedimiento -----	43
2.9.2 Valoración de las mezclas de reacción para las reac- ciones de competición -----	45
2.10 SINTESIS DEL ACIDO 3,5-DIISOPROPILBENZOICO -----	46
3. <u>PARTE EXPERIMENTAL</u> -----	56
3.1 PREPARACION DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA-----	57
3.1.1 Acido 3,5-diisopropilbenzoico-----	57
3.1.1.1 Reacción de metalación del 3,5-diisopropilbenceno	57

	<u>Página</u>
3.1.1.2 A partir de 1,4-diisopropilbenceno, por medio de una reacción de isomerización-----	60
3.1.1.3 Síntesis por pasos partiendo de 1,3-diisopropilbenceno.-----	65
3.1.1.4 Reacción de taliación de 1,3-diisopropilbenceno	81
3.1.1.5 A partir de 3,5-diisopropilfenol, a través de una reacción de transposición de Smiles-----	88
3.1.2 Acido 3,5-diterbutilbenzoico-----	94
3.1.2.1 Preparación de 3,5-diterbutiltolueno-----	94
3.1.2.2 Oxidación de 3,5-diterbutiltolueno-----	96
3.1.3 Acido 2,3,5-trimetilbenzoico-----	97
3.1.3.1 Bromación de 2,4,5-trimetilanilina-----	97
3.1.3.2 Preparación de 2,3,5-trimetilbromobenceno-----	98
3.1.3.3 Síntesis del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico-----	100
3.2. PREPARACION DE MUESTRAS PATRON DE LOS PRODUCTOS DE NITRACION Y BROMACION DE LOS ACIDOS 3,5-DIISOPROPIL, 3,5-DITERBUTIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS-----	102
3.2.1 Acido 2-nitro-3,5-diisopropilbenzoico-----	102
3.2.2 Acido 2-bromo-3,5-diisopropilbenzoico-----	103
3.2.3 Acido 2-nitro-3,5-diterbutilbenzoico-----	104
3.2.4 Acido 2-bromo-3,5-diterbutilbenzoico-----	105
3.2.5 Acido 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzoico-----	106
3.2.6 Acido 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzoico-----	107
3.2.7 Caracterización de los ácidos 4-nitro y 4-bromo-2,3,5-trimetilbenzoicos y del ácido 4-bromo-3,5-diisopropilbenzoico.-----	108

	<u>Página</u>
3.2.7.1 Acido 4-nitro-2,3,5-trimetilbenzoico-----	109
3.2.7.2 Acido 4-bromo-2,3,5-trimetilbenzoico-----	110
3.2.7.3 Acido 4-bromo-3,5-diisopropilbenzoico-----	111
3.3 REACCIONES DE SUSTITUCION AROMATICA ELECTROFILA DE LOS ACIDOS 3,5-DIISOPROPIL, 3,5-DITERBUTIL Y 2,3,5- TRIMETILBENZOICOS-----	113
3.3.1 Reacciones de nitración-----	113
3.3.1.1 Nitración con mezcla sulfonítrica-----	113
3.3.1.2 Nitración con ácido nítrico en ácido acético glacial-----	114
3.3.1.3 Nitración con ácido nítrico en nitroetano-----	114
3.3.1.4 Nitración con borofluoruro de nitronio en sul- folano-----	115
3.3.1.5 Nitración con borofluoruro de nitronio en ni- trotetano-----	115
3.3.1.6 Nitración con borofluoruro de nitronio en ni- troetano-----	116
3.3.1.7 Nitración con hexafluorofosfato de nitronio en sulfolano-----	116
3.3.2 Reacciones de bromación -----	116
3.3.2.1 Bromación con bromo en ácido acético-----	117
3.3.2.2 Bromación con ácido sulfúrico-----	117
3.3.2.3 Bromación con ácido hipobromoso-----	118
3.4 REACCIONES DE COMPETICION-----	119
3.5 VALORACION CROMATOGRAFICA-----	119
3.5.1 Preparación de esteres metílicos-----	120

	<u>Página</u>
3.5.1.1 Preparación de diazometano-----	120
3.5.1.2 Esterificación de la mezcla de reacción-----	121
3.5.2 Condiciones de operación en las valoraciones por cromatografía en fase gaseosa-----	121
3.6 REACTIVOS Y DISOLVENTES-----	127
3.7 MATERIALES Y METODOS-----	127
4. <u>DISCUSION DE RESULTADOS</u> -----	129
4.1 CARACTER AROMATICO DESACTIVADO DE LOS ACIDOS 3,5-DI- ALQUILBENZOICOS-----	130
4.2 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA DE LOS ACIDOS 3,5-DIISOPROPIL Y 3,5-DITERBUTILBENZOICOS-----	131
4.3 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA DEL ACIDO 2,3,5-TRIMETILBENZOICO-----	133
4.4 COMPARACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS REAC- CIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA DE LOS ACIDOS 3,5- DIALQUILBENZOICOS. CAUSAS DE LA ALTA RELACION <u>ORTO/</u> <u>PARA</u> -----	136
4.5 COMPARACION DE LAS RELACIONES <u>ORTO/PARA</u> OBTENIDAS EN LAS REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA DE LOS ACI- DOS 3,5-DIMETIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS-----	145
4.6 COMPARACION DE LAS VELOCIDADES RELATIVAS AL BENCENO Y FACTORES PARCIALES DE VELOCIDAD DE LOS ACIDOS 3,5- DIALQUIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS-----	147
4.7 SINTESIS DEL ACIDO 3,5-DIISOPROPILBENZOICO-----	156
5. <u>RESUMEN Y CONCLUSIONES</u> -----	160

	<u>Página</u>
6. <u>APENDICE</u> -----	164
7. <u>BIBLIOGRAFIA</u> -----	172

1. INTRODUCCION

## 1. INTRODUCCION

La sustitución electrófila aromática ha sido la reacción orgánica más estudiada desde el siglo pasado, siendo esto debido a que fue la primera en que se observaron notables regularidades tanto en la naturaleza como en la proporción de los productos obtenidos. Esto ha motivado que hayan sido numerosos los autores que han investigado esta reacción, bien en el sentido de estudiar la reactividad de los sustratos aromáticos y las proporciones de isómeros originados o bien con el objeto de determinar la naturaleza y características de los propios reactivos.

El gran número de trabajos publicados a lo largo de los años sobre la sustitución electrófila aromática ha hecho que en la actualidad se disponga de una sistematización casi perfecta. Sin embargo, si se realiza una detallada revisión bibliográfica, se llega a la conclusión, en contra de lo que cabía esperar en principio, de que la parte referible a la sustitución aromática de sustratos desactivados presenta ciertos aspectos que no han sido estudiados con suficiente profundidad. De forma que no se pueden encontrar apenas determinaciones cuantitativas en estos sustratos, siendo las existentes bastante antiguas, lo que implica que estén realizadas por medio de técnicas hoy en desuso o bien que han sufrido en la actualidad un gran desarrollo. En base a todo esto, pensamos que nos encontramos ante un amplio campo de investigación, que nos ofrece tanto la posibilidad de aportación de nuevos datos como la de revisión de los datos y valores publicados anteriormente.

Por consiguiente, el presente trabajo tiene por meta contribuir

al estudio de los sustratos desactivados continuando la línea de investigación iniciada, en nuestro Departamento, con la Tesis Doctoral del Dr. Armesto Vilas (1) sobre las reacciones de sustitución electrófila aromática de los ácidos 3,5-dimetil y 3,5-dietilbenzoicos. Este estudio se ha extendido a otro tipo de sustratos desactivados en trabajos de la Dra. Javier Terrón (2) y de C. Cubillo Losada (3).

Estos trabajos fueron iniciados como consecuencia de un estudio realizado por difracción de rayos X sobre la estructura del ácido 3,5-dimetilbenzoico (4). En él se observa que los enlaces  $C_2-C_3$  y  $C_5-C_6$  del anillo aromático de dicho ácido en estado cristalino son anormalmente cortos, con longitudes propias de dobles enlaces, mientras que los restantes enlaces C-C del núcleo tienen longitudes que los aproximan bastante a enlaces sencillos. Según ello, el ácido 3,5-dimetilbenzoico presentaría una estructura de tipo quinónico dipolar que no cabe esperar del carácter aromático de este ácido.

Debido a no poder predecir en principio si esta estructura era privativa del estado sólido cristalino, se pensó que era de gran interés estudiar la reactividad de este ácido en disolución sobre la que no existía dato bibliográfico alguno.

Igualmente se pensó que sería de sumo interés extender este estudio a la serie completa  $\alpha$ -metilada del ácido 3,5-dimetilbenzoico, para poder comprobar si existe la analogía prevista a priori entre todos estos ácidos. Simultáneamente se están realizando estudios por métodos físicos sobre la estructura de todos estos compuestos.

En esta Tesis han sido objeto de estudio los dos últimos términos de la serie, es decir los ácidos 3,5-diisopropil y 3,5-diterbutilben-

zoicos, así como el ácido 2,3,5-trimetilbenzoico que ofrece la importante particularidad, a diferencia de los ácidos anteriores, de no permitir la perfecta coplanaridad entre el grupo carboxilo y el núcleo aromático. Por este motivo su estudio es importante a la hora de valorar la influencia del efecto conjugativo de estos sustratos en las reacciones de sustitución electrófila aromática.

Este fue el motivo inicial y principal de la investigación, aunque más tarde se viera reforzado, como hemos dicho anteriormente, por la escasez de datos sobre este tipo de compuestos.

Es de hacer notar que las reacciones de sustitución aromática estudiadas han sido la bromación y nitración por ser de control cinético y ser las reacciones sobre las que más datos existen en la bibliografía.

En resumen:

En esta Tesis se pretende determinar las velocidades relativas de reacción frente al benceno de los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetilbenzoicos y estudiar experimental y teóricamente las relaciones orto/para obtenidas en las reacciones de bromación y nitración de dichos ácidos y su dependencia de la estructura y de la naturaleza de los agentes de bromación y nitración, así como de la forma de ataque al núcleo aromático.

## 2. PARTE TEORICA

## 2.1 LA SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA.

La sustitución electrófila aromática es uno de los campos de la Química Orgánica que mayor atención ha merecido por parte de los investigadores. A través de los años el número de trabajos publicados sobre el tema es cuantioso, siendo las conclusiones vertidas sobre el mecanismo del proceso una de las principales bases sobre las que se han apoyado las modernas teorías de las reacciones orgánicas.

La química de los compuestos aromáticos tiene sus comienzos en 1825 cuando Faraday consigue aislar e identificar el benceno. Hecho que, inmediatamente trajo consigo el primer problema a resolver, cual era la formulación de una estructura adecuada para este compuesto. Fue Kekulé (5) quien, 39 años después de su descubrimiento, consiguió dar una interpretación, si no muy exacta, si muy útil de la estructura del benceno. Posteriores contribuciones, en los años 1869-1874, de Ladenburg y Wroblewsky permitieron a Baeyer concluir que la estructura del benceno era la de un hexágono regular. Esta estructura fue totalmente confirmada por la teoría de los orbitales moleculares (6)(7).

El estudio de las reacciones de sustitución electrófila del benceno se inicia cuando Mitscherlich (8), en 1834, obtiene nitrobenceno al hacer reaccionar benceno con ácido nítrico fumante. A partir de este momento se inicia un rápido desarrollo de este estudio, lo que permite observar que la existencia de un sustituyente en el anillo aromático ejerce una doble influencia sobre la reacción de sustitución: por un lado, se descubren regularidades en la orientación de la entrada del segundo grupo, y por otro, se observa que la reactividad del sustrato aromático se ve ampliamente afectada.

En principio, suponiendo que el sustituyente no ejerza ningún efecto, la entrada de un segundo grupo determinará que los tres compuestos disustituídos se formen en cantidades estadísticas (40% de isómero orto, 40% de isómero meta y 20% de isómero para). Pero de hecho esto no ocurre, ya que la distribución de isómeros no se aproxima a la estadística, lo que implica que la entrada del segundo grupo venga determinada por efectos tanto del sustituyente como del reactivo.

Inicialmente este problema se planteó en relación con la influencia del sustituyente, lo que motivó una gran aportación de datos, principalmente de Holleman (9)(10) e Ingold (11), que permitieron clasificar a los sustituyentes en dos grupos fundamentales según que su efecto, sobre la reactividad del anillo bencénico, fuera activante o desactivante. Simultáneamente se pudo comprobar que este efecto estaba íntimamente ligado a la orientación, de tal forma que se pudo afirmar, como regla general, que los sustituyentes activantes orientaban preferentemente a las posiciones orto y para, mientras que los grupos desactivantes dirigían su orientación a la posición meta.

Estos hechos motivaron la aparición de varias teorías (9)(12)(13)(14)(15) que se vieron en la necesidad de introducir una serie de nuevos conceptos, tales como efectos estéricos, inductivos, electrómeros y mesómeros (16)(17), para justificarlas.

Posteriormente, la investigación en la sustitución electrófila aromática se orientó en el sentido de estudiar el efecto del reactivo sobre la reacción, así como la naturaleza del propio reactivo. Entre las muchas aportaciones habidas a este respecto son de destacar las de Ingold y cols. (11)(16)(17) y las de Olah y cols (18).

Toda esta serie de estudios ha contribuido a que el conocimiento de la sustitución electrófila aromática sea muy amplio, pero aún existen algunos aspectos por conocer totalmente. En este caso se encuentran los sustratos desactivados, que si bien han sido tratados desde el aspecto cualitativo, no han sido estudiados a fondo en el cuantitativo, que siendo el que mayor información puede aportar sobre el proceso, aún ofrece algunos puntos interesantes no del todo esclarecidos.

## 2.2 MECANISMO DE LA SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA.

En los sistemas aromáticos la casi totalidad de las reacciones de sustitución son electrófilas ya que, debido a su alta densidad electrónica, el anillo aromático atrae a reactivos con carga positiva, que bien pueden ser iones positivos o los extremos positivos de un dipolo o dipolo inducido. Los grupos salientes necesariamente tienen que dejar el anillo sin su par de electrones, por lo que los más importantes serán aquellos que puedan existir sin el par de electrones necesario para llenar sus orbitales de valencia.

El grupo saliente principal y más frecuente es el protón.

En base a esto se podía pensar que la sustitución electrófila aromática, a semejanza de la sustitución nucleófila alifática, pudiera transcurrir por dos mecanismos diferentes, el unimolecular o el bimolecular. El mecanismo unimolecular, en el que el grupo saliente abandonaría el anillo aromático antes de la entrada del reactivo, se ha encontrado en ciertos casos en los cuales el grupo saliente está unido al núcleo por un átomo de carbono (19) o cuando hay presente en la reacción una base muy fuerte (20). El mecanismo bimolecular (fig. 1), en el que

la sustitución procedería por un desplazamiento directo, en el estado de transición, del grupo saliente por el reactivo electrófilo atacante, no se ha encontrado en las reacciones de sustitución electrófila aromática.

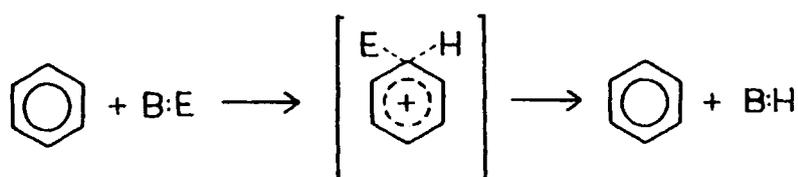


Figura 1.

Estudios realizados por Melander (21) sobre efectos isotópicos cinéticos en reacciones de bromación y nitración pusieron de manifiesto que estos efectos no eran observables salvo en casos excepcionales. Estas conclusiones fueron confirmadas posteriormente por otros autores (22)(23)(24). Estos resultados son, lógicamente, incompatibles con los mecanismos anteriores, en los que la ruptura del enlace C-H ocurriría en el paso determinante de la velocidad de reacción.

Igualmente, estudios realizados para determinar la influencia de la concentración de la base sobre la velocidad de reacción parecen eliminar la posibilidad de cualquiera de ambos mecanismos, ya que en la mayoría de los casos estudiados no existe relación entre la concentración de la base y la velocidad de reacción (25).

A la vista de estos resultados ha sido ampliamente aceptado, hasta los años sesenta, que la sustitución aromática transcurre por un me-

canismo de dos pasos (fig. 2), siendo el primero de ellos la formación de un intermedio de reacción (ión carbonio) por ataque del reactivo electrófilo al anillo aromático. Este intermedio de reacción formado es, en general, altamente reactivo por lo que evoluciona con rapidez perdiendo un protón (26)(27)(23).

Este mecanismo presenta el diagrama de energía indicado en la figura 3, en el que puede observarse que el paso determinante de la velo-



Figura 2.

cidad de reacción es la formación del intermedio reactivo, lo cual justificaría plenamente los resultados isotópicos anteriormente comentados.

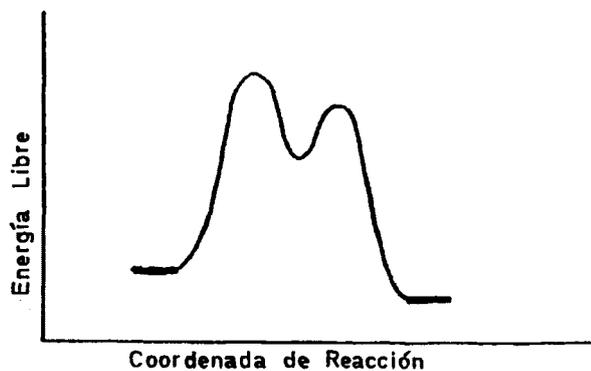


Figura 3.

Por otra parte, este mecanismo está plenamente confirmado por el aislamiento e identificación del intermedio de reacción en diversos casos (28)(29)(30)(31), siendo uno de los más recientes la preparación del catión ciclohexadienilo ( $C_6H_7^+$ ) en  $HF-SbF_5-SO_2ClF-SO_2F_2$ , a  $-134^\circ C$ , que ha sido estudiado espectralmente (32).

El intermedio de reacción que se origina por ataque del reactivo electrófilo al compuesto aromático, formulado como un catión ciclohexadienilo, ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo, como son: complejo de Pfeiffer-Wizinger (33), intermedio de Wheland (34), complejo  $\sigma$  de Brown (35), ión bencenonio, como le denominó Doering (36), y últimamente ión arenio (37), por lo que este mecanismo tradicionalmente conocido como mecanismo del complejo  $\sigma$ , se denomina actualmente mecanismo del ión arenio.

Estos iones arenio, o complejos  $\sigma$ , han sido durante muchos años modelo satisfactorio de los estados de transición de la reacción de sustitución electrófila aromática, ya que se ha comprobado por diversos autores (35)(38)(39) la existencia de una relación lineal entre las velocidades de reacción de la sustitución y la estabilidad de estos complejos.

Sin embargo Dewar, hacia 1950 (40), propuso, en contra de esta teoría, que los complejos  $\pi$  (formados entre el reactivo electrófilo y la nube de electrones  $\pi$  de núcleo aromático) podían jugar un papel importante en las sustituciones electrófilas aromáticas y sugirió el siguiente mecanismo (fig. 4).

En este mecanismo la velocidad de sustitución electrófila, en contra de la teoría generalizada, debería depender de la estabilidad de

los complejos  $\pi$ .

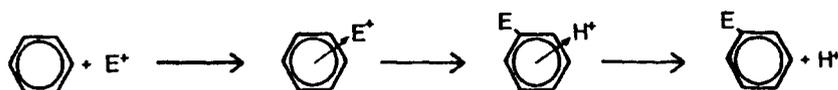


Figura 4.

A partir de 1960 aparecieron contribuciones de varios grupos de investigadores que han hecho surgir dudas sobre el mecanismo de la sustitución electrófila aromática a través del complejo  $\sigma$ , apareciendo nuevos problemas relacionados con el estado de transición. Por ello en los últimos años se han presentado opiniones contradictorias sobre el mecanismo de la sustitución aromática basadas en el estudio de los intermedios de reacción de una serie de casos particulares (Tabla I).

Estas teorías se pueden resumir en dos: la primera, defendida por Olah, justifica el mecanismo a través de un estado de transición análogo al complejo  $\pi$ , y la segunda, apoyada principalmente por Ridd, defiende el mecanismo clásico a través de un estado de transición de tipo complejo  $\sigma$ .

En 1961 Olah y cols. (42), como consecuencia de los resultados obtenidos en nitraciones competitivas de sustratos aromáticos con sales de nitronio, sugieren un mecanismo de reacción en el que la fase determinante de la velocidad de reacción sea la formación de un complejo  $\pi$  entre el ión nitronio y la nube de electrones  $\pi$  del anillo benzenico, que posteriormente evolucionaría con rapidez para la formación

ESTABILIDADES RELATIVAS DE COMPLEJOS  $\sigma$  Y  $\pi$   
Y VELOCIDADES RELATIVAS DE CLORACION Y NITRACION

<u>Sustituyentes</u>	<u>Estabilidad relativa complejo <math>\sigma</math> (41)</u>	<u>Estabilidad relativa complejo <math>\pi</math> (35)</u>	<u>Velocidad de cloración (35)</u>	<u>Velocidad de nitración (42)</u>
H (benceno)	0,09	0,61	0,0005	0,51
Me	0,63	0,92	0,157	0,85
p-Me <sub>2</sub>	1,00	1,00	1,00	1,00
o-Me <sub>2</sub>	1,1	1,13	2,1	0,89
m-Me <sub>2</sub>	26	1,26	200	0,84
1,2,4-Me <sub>3</sub>	63	1,36	340	
1,2,3-Me <sub>3</sub>	69	1,46	400	
1,2,3,4-Me <sub>4</sub>	400	1,63	2.000	
1,2,3,5-Me <sub>4</sub>	16.000	1,67	240.000	
Me <sub>5</sub>	29.000		360.000	

TABLA I.

del complejo  $\sigma$  y finalmente la del complejo  $\pi$  entre el grupo saliente y el anillo bencénico (fig. 5) (43).

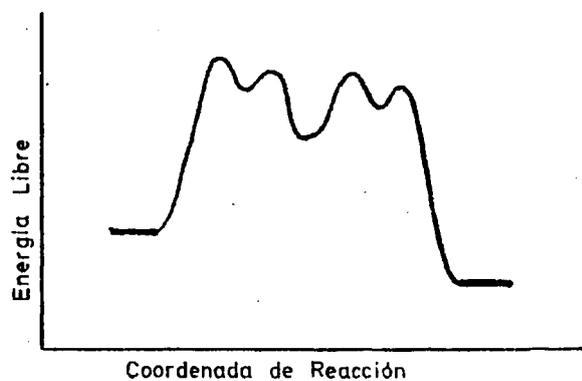
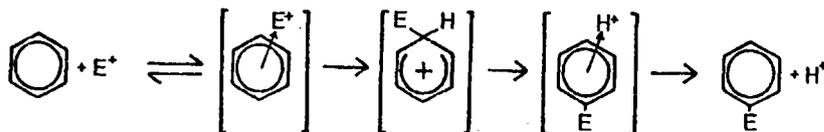


Figura 5.

Esta teoría, como hemos dicho anteriormente, está basada en el hecho experimental de observar que las velocidades relativas de nitración con sales de nitronio guardan relación con la estabilidad de los complejos  $\pi$  que forman los compuestos aromáticos objeto de estudio (43) (44)(45)(46)(47)(48).

Con este mecanismo del complejo  $\pi$ , en el que la fase determinante de la velocidad de reacción sería la formación de dicho complejo  $\pi$  y la posterior formación del complejo  $\sigma$  determinaría la formación de isó-

isómeros, Olah justifica los resultados obtenidos en la reacción de competición entre benceno y tolueno con tetrafluorborato de nitronio. Es decir, las velocidades relativas "anormales" (baja selectividad entre sustratos, de forma que la relación  $K_{\text{tolueno}}/K_{\text{benceno}}$  es 1,7) y la orientación normal en la sustitución (alta selectividad posicional, manifestada en una relación orto/para superior a 2 y una pequeña formación de isómero meta).

Rápidamente surgieron opiniones contrarias a los conceptos expuestos por Olah. Así, Tolgyesi (49), uno de los primeros colaboradores de Olah, dice que la baja selectividad encontrada por este último es debida a la mezcla insatisfactoria de los reactivos con los disolventes. De forma que cuando se utilizan soluciones poco concentradas de sales de nitronio, y se adicionan con fuerte agitación, la relación  $K_{\text{tolueno}}/K_{\text{benceno}}$  sube a 25-30, aproximándose a los valores clásicos.

Por otra parte, Schofield y cols (50) demuestran que la velocidad de reacción no aumenta al incrementar el número de grupos metilo cuando se nitran polimetilbencenos en ácido sulfúrico, ocurriendo que la velocidad de reacción alcanza un valor límite, que es la velocidad de formación de "un complejo de encuentro" entre el ión nitronio y el compuesto bencénico (fig. 6).

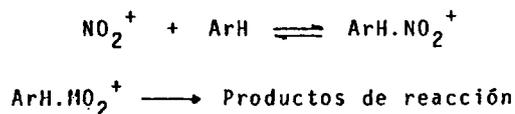


Figura 6.

Estos hechos, junto con los datos experimentales obtenidos en la nitración de dibencilo con tetrafluorborato de nitronio en sulfolano (51), conducen a Ridd a criticar la teoría de Olah, exponiendo en su contra que éste ha efectuado una ampliación incorrecta del método de velocidades de competición, puesto que las nitraciones competitivas dejan de ser válidas, como medida de velocidades relativas, en el caso de adición de la sal de nitronio a la solución de hidrocarburos aromáticos debido a que se produce la reacción durante el proceso de difusión del propio reactivo en el medio (52).

Por tanto, de acuerdo a todos estos conceptos expuestos y en contraposición a la teoría del complejo  $\pi$ , una larga serie de autores (49) (50)(51)(52)(53)(54)(55)(56) siguen defendiendo la teoría del complejo  $\sigma$ , aceptando la formación de los complejos  $\pi$  inicial y final, pero siendo la fase determinante de la velocidad de reacción la formación del complejo  $\sigma$  (fig. 7) (26).

Parece definitivo, según Banthorpe (57), la existencia del complejo  $\pi$  pero no hay evidencia de que dicho complejo este implicado en la fase determinante de la velocidad de reacción.

Olah ha rebatido los datos de Tolgyesi, ya que piensa que al utilizar pequeñas concentraciones de sales de nitronio las impurezas del sulfolano pueden reaccionar con la totalidad de las sales de nitronio originando otros agentes de nitración (44). Por otra parte, opina que entre los resultados de Schofield y los suyos no hay discrepancia, puesto que las sustituciones aromáticas a través de complejos de encuentro pueden ser consideradas como reacciones que implican estados de transición del tipo complejo  $\pi$  (46). Por último, siguiendo en su habitual línea de

investigación, ha intentado solucionar el problema que representa la difusión de los reactivos sobre la medida de las velocidades de reacción. Para ello ha buscado un reactivo que no sea capaz por sí solo de llevar a cabo la reacción y necesite, por tanto, un catalizador. Así ha encontrado un sistema nitrante que cumple estos requisitos, que es el nitrato de metilo-trifluoruro de boro en nitroetano (58).

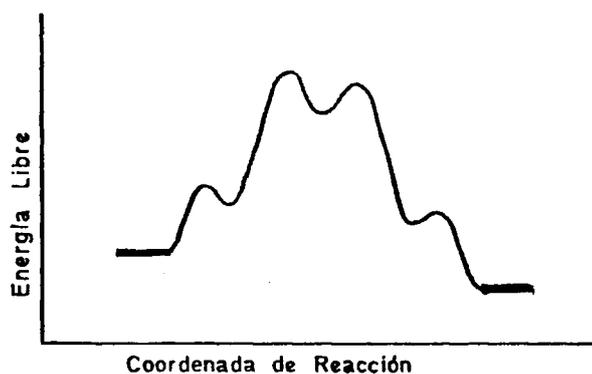
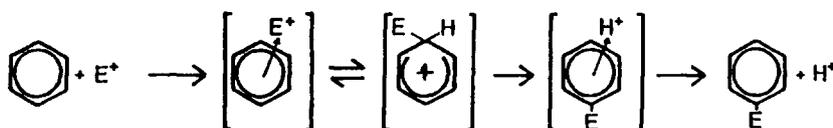


Figura 7.

En base a los resultados obtenidos en esta reacción, así como en reacciones de alquilación Friedel-Crafts (59)(60), Olah ratifica las conclusiones obtenidas en sus primeros trabajos con sales de nitronio, afirmando que el estado de transición no siempre se asemeja al

complejo  $\sigma$ , sino que con frecuencia se asemeja más al estado inicial (complejo  $\pi$  orientado, que en la formación de enlace con el electrófilo supone la participación de dos electrones y tres átomos) (fig. 8) (46). La existencia de estos complejos ha sido demostrada, por ejemplo, en el caso del complejo tolueno-fluoruro de etilo-trifluoruro de boro,

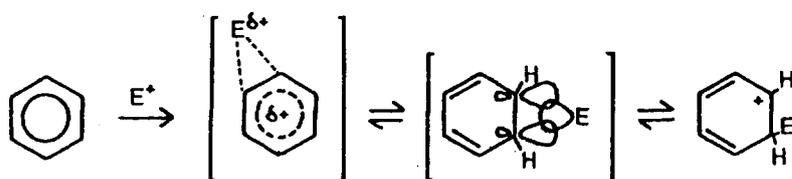


Figura 8.

cuya estructura ha sido estudiada por espectrometría IR, UV y RMN (61).

De todo esto, Olah concluye que el perfil energético de la reacción de sustitución aromática puede ser de dos tipos (fig. 9) (48). En el caso A, el estado de transición se asemeja al complejo  $\pi$  orientado y en el B, se parece al complejo  $\sigma$  pudiendo existir un complejo  $\pi$  inicial. Este segundo tipo de reacciones, que incluye las clásicas nitraciones con ácidos minerales, se caracteriza por una alta selectividad intermolecular, así como entre las diversas posiciones dentro del anillo aromático del mismo sustrato. En las reacciones que siguen el perfil energético A, esta última selectividad se mantiene, pero se pierde, casi totalmente la selectividad intermolecular.

Según Olah la basicidad del anillo aromático así como la electro-

filia del reactivo son las variables determinantes de que una reacción siga un perfil energético u otro. Las reacciones con reactivos electrófilos débiles o sustratos aromáticos de pequeña basicidad discurren siguiendo el perfil B. Por el contrario, aquellas reacciones con electrófilos fuertes o sustratos aromáticos de mayor basicidad deberán discurrir de acuerdo al perfil A.

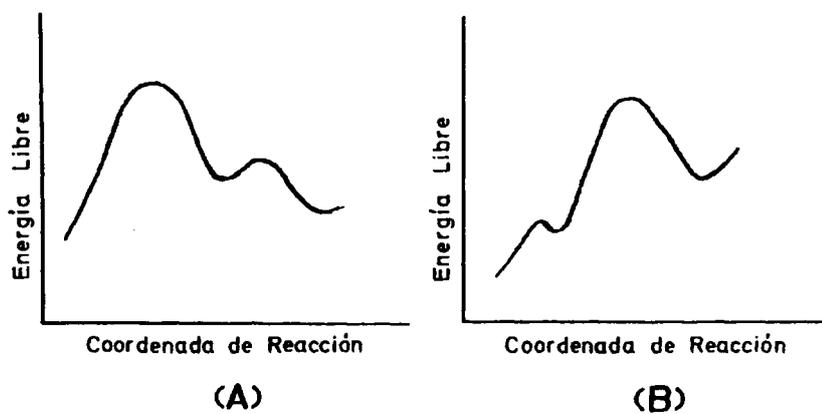


Figura 9

Es necesario resaltar que en las reacciones de nitración con nitrato de metilo-trifluoruro de boro se obtienen unas velocidades relativas superiores a las alcanzadas con sales de nitronio pero muy similares a las que se obtienen con los agentes de nitración clásicos. El autor atribuye estos hechos a una mayor selectividad del agente nitrante, pero para otros autores no es sino una evidencia de la influencia de la velocidad de difusión de los reactivos sobre las velocidades de

reacción con sales de nitronio (62).

Por último, Zollinger y cols. (53) hacen una crítica a los trabajos de Olah mostrando que solo una parte de los postulados de éste pueden ser confirmados. Para ello representan velocidades relativas de bromación de la serie de polimetilbencenos (39) frente a las constantes de basicidad  $\sigma$  (fig. 10) y las relaciones de productos de nitración de dichos sustratos con  $\text{NO}_2\text{BF}_4$ /Sulfolano, obtenidos por Olah (43), frente a las constantes de basicidad  $\pi$  (fig. 11).

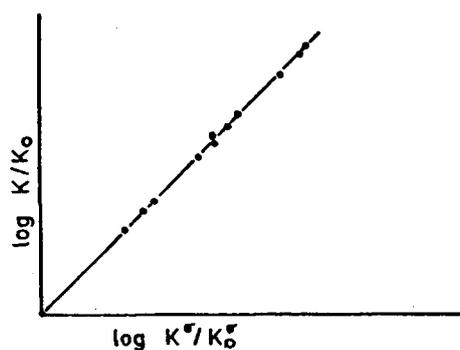


Figura 10.

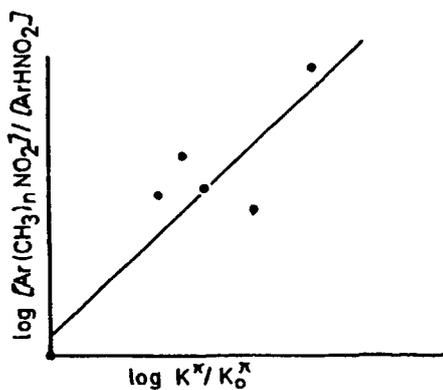


Figura 11.

En estas gráficas se observa una absoluta correlación entre las velocidades de bromación y las constantes de basicidad  $\sigma$ . Sin embargo solo se encuentra una moderada correlación entre las relaciones de productos de nitración de las reacciones de competición y las estabilidades de los complejos  $\pi$ . Incluso se llega a observar que al representar estas relaciones de productos de nitración frente a las constantes de

basicidad  $\sigma$  (fig. 12), no se observa peor correlación que la anterior.

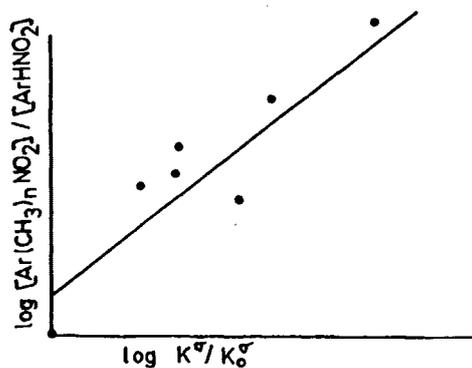


Figura 12.

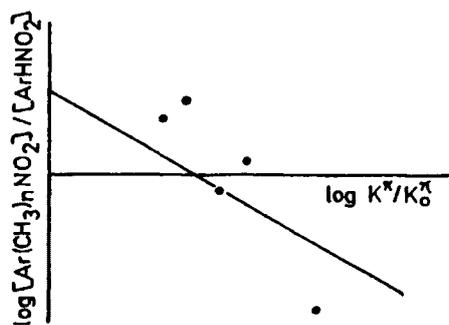


Figura 13.

Igualmente la relación de productos de nitración de los sustratos citados anteriormente, obtenidos en nitraciones con mezcla de ácidos en sulfolano (18), dan una correlación con la estabilidad de los complejos  $\pi$  incluso más pobre que las obtenidas con nitraciones con sales de nitronio (fig. 13).

Estos datos y los buenos coeficientes de correlación obtenidos para una serie de reacciones de sustitución electrófila aromática hacen creer a Zollinger que los estados de transición poseen una estructura del tipo complejo  $\sigma$ , que parece ser el mecanismo de la sustitución electrófila aromática más ampliamente aceptado.

En resumen podemos decir que la sustitución electrófila aromática que hace algunos años parecía un campo totalmente cerrado, en el

cual todo el trabajo significativo estaba hecho, aparece hoy en día, debido a toda esta serie de opiniones recientemente vertidas sobre el tema, como un campo abierto a nuevas investigaciones.

### 2.3 INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES EN LA REACCION DE SUSTITUCION AROMATICA ELECTROFILA.

Como hemos visto anteriormente uno de los primeros problemas que se presentaron en el estudio de la sustitución aromática electrófila fue la determinación de la influencia de los sustituyentes del anillo aromático sobre la reacción de sustitución. Trás una gran aportación de datos se pudo clasificar a los sustituyentes en dos grupos fundamentales, según su efecto sobre la reactividad del anillo aromático fuese activante o desactivante. Al mismo tiempo se comprobó que este efecto estaba íntimamente ligado al efecto de la orientación, pudiendo asociar, como regla general, la orientación a las posiciones orto y para con los sustituyentes activantes y la orientación a la posición meta con los sustituyentes desactivantes, comprobándose posteriormente que existen sustituyentes que siendo desactivantes dirigen su orientación a las posiciones orto y para.

Los efectos de reactividad y orientación se han explicado en base a la influencia de los efectos inductivo y de resonancia del sustituyente sobre el anillo aromático en el estado inicial, prefiriéndose, posteriormente, la justificación en base a la influencia sobre la estabilidad del complejo  $\sigma$  intermedio. De esta forma, se han clasificado los sustituyentes en varios grupos según sus efectos inductivo y conjugativo (Tabla II).

Tipo Efecto	Mecanismo Electrónico	Efecto sobre		Ejemplos
		Orientación	Reactividad	
+I	Ph ← Y	o:p	Act.	Ph-Me
-I	Ph → Y	m	Des.	Ph-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
-I, -M	Ph → Y	m	Des.	Ph-COOH
		m	Des.	Ph-SMe <sub>2</sub> <sup>+</sup>
-I, +M	Ph ↔ Y	o:p	Des.	Ph-Cl
		o:p	Act.	Ph-OMe
+I, +M	Ph ← Y	o:p	Act.	Ph-O <sup>-</sup>

Tabla II

Centraremos nuestra atención en los sustituyentes con efectos -I y -M (grupos carboxilo) y +I (grupos alquilo), pues son los que se encuentran en los compuestos aromáticos que son objeto de estudio en la presente Memoria.

### 2.3.1. SUSTITUTENTES CON EFECTOS -I y -M.

La sustitución de un hidrógeno del anillo bencénico por un grupo con efectos inductivo -I y conjugativo -M, como son los grupos -COOH, -NO<sub>2</sub>, -COOR, -CO-R, -C=N, etc., provoca, según se ha demostrado experimentalmente, una fuerte desactivación del núcleo bencénico y una orientación predominante hacia la posición meta. Ambos hechos están totalmente justificados tanto desde el punto de vista estructural de la molécula aromática como en función del mecanismo de la reacción.

Sin embargo en las reacciones de sustitución electrófila aromática de este tipo de sustratos hay un hecho de difícil predicción a priori. En estas reacciones, junto a la mayor cantidad de isómero meta, se

obtienen en general cantidades apreciables de isómeros orto y para. En principio era de esperar, por dos razones, que la relación orto/para fuese igual o inferior a dos. La primera de ellas es que al tener estos sustituyentes un fuerte efecto -I la desactivación se debería manifestar de forma más acusada en las posiciones orto que son las más próximas y la segunda son los requerimientos estéricos de estos grupos que justificarian la dificultad de ataque a la posición orto. Pero en contra de lo esperado, en base a estas dos razones anteriores, las relaciones orto/para obtenidas experimentalmente han sido siempre superiores a dos (27) (Tabla III).

Relación orto/para en sustratos con sustituyentes  
con efectos -I y -M

<u>Nitración</u>		<u>Cloración</u>	
<u>Sustituyente</u>	<u>orto/para</u>	<u>Sustituyente</u>	<u>orto/para</u>
-NO <sub>2</sub>	21,33	-NO <sub>2</sub>	11,73
-CN	7,77	-CN	8,00
-COOH	14,23	-CHO	5,29
-CONH <sub>2</sub>	9,00	-	-
-CO <sub>2</sub> Et	8,58	-	-

TABLA III

Para explicar este hecho experimental se ha sugerido que el proceso de sustitución implica una interacción dipolo-dipolo entre el reactivo electrófilo y los pares de electrones sin compartir del sustituyente en el estado de transición, seguida de una transposición posterior a la posición orto del anillo (63)(64). Esta teoría es conocida como

"teoría de la O-nitración" y en base a ella se puede formular, para el caso de la nitración del nitrobenzono, el siguiente estado de transición (fig. 14) (64).

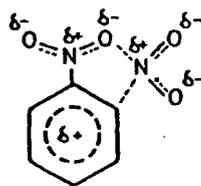


Figura 14.

Olah y cols. (65) defienden esta teoría afirmando que en la nitración del nitrobenzono existen dos centros nucleófilos, el grupo nitro y el sextete de electrones  $\pi$  del anillo bencénico. Para estos autores el último es el nucleófilo más débil y por tanto el reactivo se fija en principio sobre el sustituyente, para atacar posteriormente a la posición orto del anillo.

En favor de esta teoría se ha encontrado que al nitrar el nitrobenzono en presencia del ácido  $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$  las proporciones de isómeros obtenidas son 4,4% de isómero orto, 90% de isómero meta y 5,6% de isómero para, es decir una relación orto/para inferior a la unidad (66). Esto se explica como consecuencia de la protonación del grupo nitro en el medio ácido fuerte presente, lo que trae consigo una disminución en la capacidad de fijación del reactivo electrófilo y por tanto una repercusión negativa en la sustitución en la posición orto.

Sin embargo existe un dato experimental que no puede ser explicado por la "teoría de la O-nitración". Este es el caso del benzonitrilo, cuya nitración origina, como en el resto de los sustituyentes con efectos -I y -M, una alta relación orto/para. En el benzonitrilo, debido a la linealidad del sustituyente (-CN), el extremo negativo del dipolo (átomo de nitrógeno del grupo ciano) se encuentra alejado del anillo aromático y por tanto no está favorecida desde el punto de vista estérico, la interacción con la posición orto.

Por tanto, es más seguro pensar que la mayor sustitución en posición orto está favorecida por efectos eléctricos originados por el sustituyente. Así se ha postulado que estos sustituyentes desactivan específicamente la posición para debido a su efecto -M (67). Igualmente se ha podido calcular la distribución de carga del catión benceno ( $C_6H_7^+$ ), siendo la carga positiva en posición para aproximadamente un 15% mayor que en la posición orto. Por otra parte, de las estructuras resonantes que se pueden formular para el nitrobeneno con baja densidad electrónica en posiciones orto y para (fig. 15), parece que la estructura p-quinoide es la de más estabilidad, lo que indica una mayor desactivación en dicha posición (68).

Recientemente la "teoría de los orbitales fronterizos" (69) justifica igualmente la alta relación orto/para encontrada para sustratos con sustituyentes que se conjugan con el núcleo siendo atractores de electrones, como es el caso de los grupos que estamos tratando (sustituyentes Z).

Haciendo caso omiso del factor estérico, ya que los métodos de orbitales moleculares no pueden tenerlo en cuenta, puede verse que si

se considera el estado de transición con un carácter análogo al intermedio reactivo se favorece la sustitución orto frente a la para, ya que la energía  $\pi$  de los orbitales llenos es mayor en el intermedio de ataque a la posición para (-2,93 $\beta$ ) que el correspondiente a la posición orto (-3,05 $\beta$ ) (fig. 16)<sup>(\*)</sup>. Esto predice valores altos para la relación orto/para, cosa que ocurre en la práctica, aumentando dicha relación al aumentar la atracción electrónica por parte del sustituyente Z.

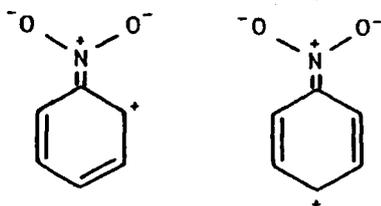
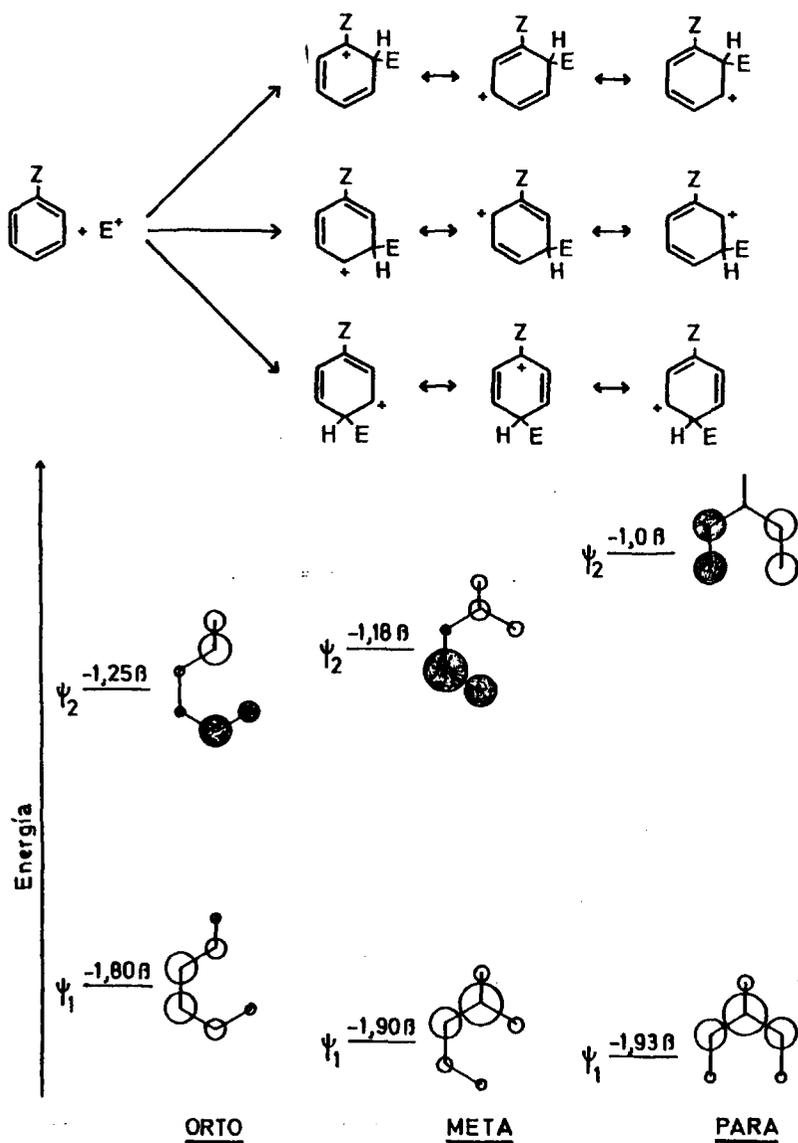


Figura 15.

Por otra parte, si se considera el problema desde el punto de vista de la parte inicial de la coordenada del perfil energético de la reacción de sustitución (fig. 3), se observa que en un benceno Z-sustituido, considerando solamente el orbital HOMO (Fig. 17), la sustitución se realizará por igual en las posiciones orto y meta. Sin embargo, se observa que el orbital NHOMO está próximo al HOMO, por tanto es necesario considerar una pequeña contribución de aquel al término orbitalario, lo que se manifiesta en el incremento de la sustitución en la po-

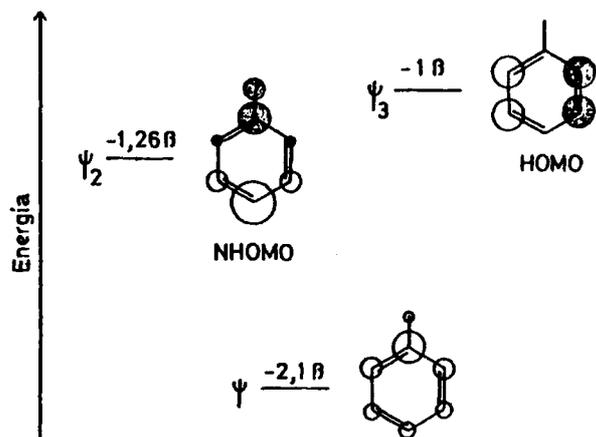
(\*) Las figuras 16 y 17 están tomadas del libro "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions" pág: 50 y 55. (Ref. 69).



Orbitales y energías de los intermedios de la sustitución electrófila del catión bencilo en las posiciones orto, meta y para.

Figura 16.

sición meta seguida de la orto, que a su vez predominaría sobre la para. Igualmente existen tratamientos en que se tiene en cuenta la



Orbitales  $\pi$  ocupados del catión bencilo.

Figura 17.

llamada población electrónica fronteriza y en los que se llegan a valores que predicen un claro predominio de la sustitución en posición orto sobre la posición para (fig. 18).

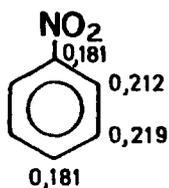


Figura 18.

Como se ve, todos los tratamientos mecanocuánticos explican los altos valores orto/para hallados para este tipo de compuestos bencénicos.

De todo lo expuesto, se puede concluir que el problema de la sustitución electrófila aromática en compuestos bencénicos con sustituyentes -I y -M no está totalmente resuelto, y por tanto sigue siendo un campo abierto a nuevas investigaciones y desarrollos.

### 2.3.2. SUSTITUYENTES CON EFECTO +I.

En este grupo de sustituyentes se encuadran los grupos alquilo. La sustitución de un hidrógeno del anillo aromático por uno de estos grupos provoca una no muy fuerte activación del núcleo aromático, que se manifiesta en todas las posiciones especialmente en orto y para, siendo atribuida esta activación al efecto +I (fig. 19<sup>a</sup>). Igualmente este efecto estabiliza los estados de transición producidos en las sustituciones en orto y para (fig. 19<sup>b</sup>).

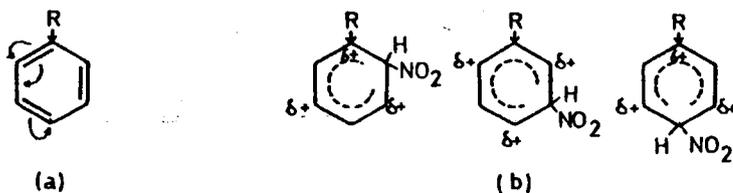


Figura 19.

La explicación de la reactividad de los alquilbencenos (serie  $\alpha$ -metilada) ha sido objeto de cierta controversia.

Los factores parciales de velocidad, tanto para la reacción de bromación como para la de nitración, se encuentran recogidos en las Tablas IV y V.

BROMACION (Br<sub>2</sub>/AcOH 85%)

<u>Compuesto</u>	<u>Vel. rel.</u>	<u>f<sub>o</sub></u>	<u>f<sub>m</sub></u>	<u>f<sub>p</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	1,0	1,0	1,0	1,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	605	600	5,5	2420
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	455	465	-	1800
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	260	180	-	1200
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	140	4,7	6,1	806

TABLA IV

NITRACION (Nitrato acetilo, 0°)

<u>Compuesto</u>	<u>Vel. rel.</u>	<u>f<sub>o</sub></u>	<u>f<sub>m</sub></u>	<u>f<sub>p</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	1,0	1,0	1,0	1,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	27,0	50,0	1,3	60,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	23,0	31,0	2,3	70,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	18,0	15,0	2,4	72,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	15,0	4,5	3,0	76,0

TABLA V

La reactividad de los alquilbencenos decrece en orden Me>Et>iPr>tBu, siendo superior en todos ellos a la del benceno. Este orden de reactividad, que es contrario al que deberíamos esperar de acuerdo a la importancia del efecto inductivo de los grupos alquilo (70) (Tabla VI), se considera, por algunos autores, una consecuencia del efecto hiperconjugativo de estos radicales (71) (Tabla VII).

<u>Compuesto</u>	<u>Momento Dipolar</u>	<u>Radical</u>	<u>K . 10<sup>4</sup> / 20°C</u>
Ph-Me	0,37	Me	2,02
Ph-Et	0,58	Et	1,81
Ph-iPr	0,65	i-Pr	1,63
Ph-tBu	0,70	t-Bu	1,65

TABLA VI.

TABLA VII.

La reacción de nitración es el único caso en que se observa que el orden de reactividad en la posición para es el correspondiente al efecto inductivo ( $f_p^{tBu} > f_p^{Me}$ ), en oposición a otras sustituciones electrófilas aromáticas que siguen el orden debido a la importancia del efecto hiperconjugativo.

Pero esta teoría, basada en el efecto hiperconjugativo, ha sido muy discutida habiendo mantenido diversos autores que el orden de reactividad observado para los radicales alquilo es el resultado de una disminución de la reactividad en la posición orto a lo largo de la serie. Este hecho es atribuido a efectos estéricos y por tanto los efectos polares de los sustituyentes no muestran un cambio importante (72). Esto está plenamente confirmado al no observarse cambio apreciable en la relación  $f_m/f_p$  en toda la serie de alquilbencenos, lo que indica

que los efectos polares de los grupos alquilo son muy similares.

2.4. INTERES DEL ESTUDIO DE LOS ACIDOS 3,5-DIISOPROPIL, 3,5-DITERBUTIL, Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS.

A la vista de todo lo expuesto en los apartados anteriores es evidente que el estudio de las reacciones de sustitución electrófila de los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetilbenzoicos, y en especial la determinación de las reacciones orto/para de estos sustratos en dichas reacciones, es de sumo interés debido a una serie de motivos, que se exponen a continuación:

1°.- Se puede realizar una aportación de datos sobre la sustitución aromática electrófila en el campo de los sustratos desactivados.

2°.- Es factible eliminar el problema que siempre se presenta, en sustratos aromáticos con sustituyentes de efectos -I y -M, cual es la formación mayoritaria del isómero meta que dificulta la valoración exacta de los isómeros orto y para. Evidentemente en nuestros sustratos aromáticos este problema se elimina al estar las posiciones meta ocupadas.

3°.- Se puede estudiar la sustitución electrófila aromática en sustratos desactivados tri y tetra-sustituidos, cuando generalmente se ha realizado en sustratos mono o di-sustituidos, ya que compuestos de mayor grado de sustitución presentan problemas de efectos estéricos y electrónicos. Los datos que se recogen en la bibliografía con referencia a compuestos polisustituidos pertenecen solamente a sustratos activados, caso del mesitileno y durenos (35)(41)(73)(74).

4°.- Se puede realizar un estudio de la influencia de la serie  $\alpha$ -metilada de radicales alquilo (Me, Et, iPr y tBu) sobre la reactividad y selectividad posicional de los ácidos benzoicos 3,5-dialquilsustituidos.

5°.- Por último hay que señalar la razón más importante a la hora de realizar el estudio de estos tres compuestos. Consiste en completar el estudio iniciado, en esta serie de ácidos 3,5-dialquilbenzoicos, por D. Armesto (1). Este trabajo en principio tuvo su origen, como se ha indicado anteriormente, en un estudio realizado por García Blanco y cols (4) en 1967, con el fin de determinar la estructura del ácido 3,5-dimetilbenzoico por difracción de rayos X.

Las distancias interatómicas, así como los ángulos de enlace, obtenidos en este estudio se reflejan en la figura 20.

Por otra parte, la medida del ángulo de desviación del grupo carboxilo respecto al plano medio de la molécula da un valor próximo a cero grados, lo que indica que se encuentra conjugado con el anillo bencénico. Independientemente, Pérez Masia y G. Tablas (75) al determinar el momento dipolar del ácido 3,5-dimetilbenzoico observan un valor de 3,4D, superior al de 0,9D correspondiente al ácido benzoico.

Toda esta serie de datos hicieron pensar que la estructura correcta de este ácido, en estado cristalino, es la que se muestra en la figura 21, es decir una estructura p-quinónica con pérdida de la aromaticidad.

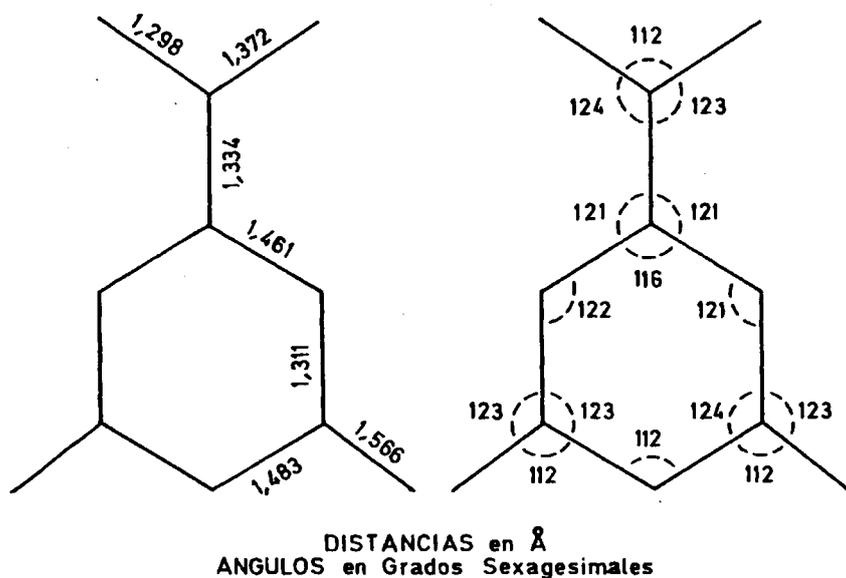


Figura 20.

Este hecho obligaba a estudiar el comportamiento del ácido 3,5-dimetilbenzoico en solución, para ver si esta estructura p-quinónica era solamente privativa del estado sólido.

Los resultados obtenidos por D. Armesto indican que este ácido experimenta fundamentalmente reacciones de sustitución aromática, ya que no pudo aislarse ningún producto de adición.

Asimismo, del estudio de los porcentajes de isómeros orto y para obtenidos se deducen unas relaciones orto/para muy elevadas, pudiendo

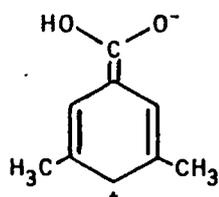


Figura 21.

afirmarse que no se deben a un efecto de 0-nitración.

Toda esta serie de datos permitieron a D. Armesto concluir que si bien el ácido 3,5-dimetilbenzoico no presenta estructura de tipo p-quinónico en disolución, si se puede predecir que las formas canónicas de este tipo han de tener una alta contribución a la estructura real del ácido.

En base a este trabajo era fácil ver el interés del estudio del resto de la serie de los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos, para así poder confirmar los resultados obtenidos en el caso del ácido 3,5-dimetilbenzoico. Por otra parte, el estudio del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico presentaba un gran interés, ya que al tener un grupo metilo en posición orto respecto del grupo carboxilo se rompía la conjugación de este último grupo con el anillo bencénico, como había observado Pérez-Ossorio (76). Por tanto el estudio de este compuesto podía ser decisivo a la hora de establecer la influencia de la estructura p-quinónica.

## 2.5 ELECCION DE LAS REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA

El estudio de la sustitución aromática se ha limitado a las reacciones de nitración y bromación. Los motivos de esta elección se pueden resumir en tres:

1°.- El estudio de los primeros términos de esta serie de ácidos 3,5-dialquilbenzoicos, así como el de otros compuestos desactivados, se efectuó únicamente frente a las reacciones de nitración y bromación y como el principal objeto de nuestro trabajo es establecer una comparación entre los ácidos por nosotros estudiados y los sustratos anteriormente citados, es por lo que han sido elegidas ambas reacciones.

2°.- Son reacciones no reversibles, lo que hace que los productos de reacción sean de control cinético, y por tanto el control termodinámico no puede afectar total o parcialmente el porcentaje de isómeros formados en las reacciones, que será lo que nos permita valorar los efectos orientadores de los sustituyentes.

3°.- Son los dos tipos de reacción de sustitución electrófila aromática que han sido estudiados más ampliamente, de forma que podemos conocer con una cierta precisión la naturaleza del agente electrófilo, así como las posibles influencias del medio de reacción.

## 2.6 REACCIONES DE NITRACION.

Las condiciones bajo las que hemos efectuado las reacciones de nitración tuvieron que ser determinadas a priori considerando una serie de hechos:

1°.- Los sustratos estudiados por nosotros son esencialmente de-

sactivados, por lo que han de ser necesarios agentes de nitración fuertes, o al menos relativamente fuertes.

2°.- La presencia de grupos alquilo en las moléculas que son susceptibles (excepto el grupo terbutilo) de experimentar reacciones de oxidación, nos obliga a no forzar las condiciones de nitración.

3°.- Hemos de estudiar, a ser posible, las mismas reacciones realizadas para el resto de los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos antes estudiados, para poder establecer comparaciones.

Realizando una revisión bibliográfica sobre las reacciones de nitración hemos llegado a la conclusión de que únicamente hay unanimidad, entre los diversos autores, acerca de la naturaleza del agente nitrante, en aquellas reacciones que se realizan con ácido nítrico en medios de ácidos minerales fuertes, donde la existencia del catión nitronio ( $\text{NO}_2^+$ ) está plenamente demostrada (17), aceptándose que es la especie atacante. Pero al pasar a nitraciones con ácido nítrico en disolventes orgánicos, empiezan las divergencias en cuanto se relaciona con el agente nitrante, existiendo teorías en las que se acepta sea el mismo catión nitronio, y otras en las que se piensa sea algún precursor suyo (como el  $\text{NO}_2\text{-OH}_2^+$ , etc.).

Donde, sin duda, hay una mayor controversia es en el campo de las nitraciones con sales de nitronio. En este caso, hay algunos autores (52)(51) que apoyan la idea de que el agente nitrante sigue siendo el catión nitronio, ya existente en la sal, mientras que otros (18)(65) solamente pueden explicar los resultados que se obtienen en estas reacciones si se acepta como reactivo electrófilo el par iónico, es decir la sal.

Considerando todo lo expuesto, creemos que nuestros resultados pueden ofrecer alguna aportación al esclarecimiento de la naturaleza del agente nitrante responsable de la reacción, por lo que las condiciones de nitración elegidas, como más útiles para el estudio de nuestros compuestos, son las siguientes:

- a.- Nitración con ácido nítrico en ácido sulfúrico del 96%, a 0°C.
- b.- Nitración con ácido nítrico en ácido acético glacial a 20°C.
- c.- Nitración con ácido nítrico en nitroetano a 80°C.
- d.- Nitración con borofluoruro de nitronio en sulfolano a 25°C.
- e.- Nitración con borofluoruro de nitronio en nitrometano a 25°C.
- f.- Nitración con borofluoruro de nitronio en nitrometano a 25°C.
- g.- Nitración con hexafluorofosfato de nitronio en sulfolano a 25°C.

## 2.7. REACCIONES DE BROMACION.

Las reacciones de bromación se pueden clasificar, en función de la naturaleza del reactivo atacante, en tres grupos fundamentales:

- 1°.- Bromación con bromo molecular en disolventes orgánicos.
- 2°.- Bromación con bromo en presencia de un catalizador ácido de Lewis.
- 3°.- Bromación con bromo cargado positivamente (catión brominio).

En la bromación con bromo en ácido acético glacial parece claro que el bromo molecular es el agente electrófilo (77)(78). Aunque en principio, en el caso de nuestros compuestos, este medio de reacción parezca idóneo, en realidad presenta una dificultad, ya que al ser la molécula de bromo un reactivo electrófilo débil los rendimientos de bromación son muy bajos y por consiguiente las valoraciones orto/para se realizan con dificultad.

La bromación con bromo en presencia de un catalizador ácido de Lewis tuvo que ser descartada por tener nuestros sustratos grupos muy lábiles (isopropilo y tercbutilo), que fácilmente experimentarían, en presencia de aquel, reacciones de isomerización. Este hecho teórico se pudo comprobar experimentalmente en nuestro trabajo (ver apartado - 3.1.1.2, Parte Experimental de esta Memoria).

Las reacciones con formación de catión brominio son las más adecuadas, ya que al ser el reactivo electrófilo más fuerte, nuestros sustratos dan con mayor facilidad la reacción de bromación.

A la vista de estas consideraciones las reacciones de bromación estudiadas han sido las siguientes:

- a.- Bromación con bromo en ácido acético glacial a 60°C.
- b.- Bromación con ácido hipobromoso en medio ácido fuerte, condiciones en las que el agente bromante, aunque su naturaleza no está aclarada por completo, parece que puede ser tanto el catión brominio como el propio ácido hipobromoso protonado (79).
- c.- Bromación con bromo en ácido sulfúrico del 96% a 20°C.
- d.- Bromación con bromo en presencia de sales de plata. Al igual que en el caso de la bromación con ácido hipobromoso existen bastantes dudas acerca de si el agente bromante es el catión brominio o un complejo entre el catión plata y la molécula de bromo (80). Este procedimiento se abandonó ya que al realizarlo se presentó el problema de la separación de los productos de reacción y del bromuro de plata formado; como consecuencia de esta separación se pueden introducir errores en la determinación del porcentaje de isómeros.

## 2.8. VALORACIONES DE LAS RELACIONES ORTO/PARA.

### 2.8.1 ELECCION DEL PROCEDIMIENTO.

Los procedimientos posibles para la determinación de los porcentajes de isómeros orto y para formados en las reacciones de sustitución podían ser tres: Métodos espectroscópicos, curvas binarias de puntos de fusión y procedimientos cromatográficos.

El procedimiento más adecuado para nuestro caso es, basándonos en el estudio realizado por D. Armesto, la cromatografía gas-líquido (C.G.L.). Los otros procedimientos, que emplean curvas binarias de punto de fusión (81) y métodos espectroscópicos (82)(83), no son fácilmente aplicables en nuestro caso, puesto que en la mayoría de las reacciones siempre hay, junto a los isómeros formados, una apreciable cantidad de sustrato sin reaccionar, lo que complica mucho la resolución del problema.

Actualmente los procedimientos basados en la técnica de C.G.L. son quizás los más utilizados, por los diversos autores, para este tipo de valoraciones (65)(84), debido a que sin tener apenas limitaciones ofrecen una gran precisión. El único problema que se presenta es la previa determinación de la columna a emplear, así como las condiciones experimentales de trabajo adecuadas para obtener una correcta separación de los compuestos objeto de valoración.

En nuestro caso, al no poder someter directamente a C.G.L. los compuestos ácidos, por ser muy polares y de alto punto de fusión, nos vimos en la necesidad de preparar los ésteres metílicos correspondientes que ya pueden ser sometidos a cromatografía. El método de esterifi-

cación utilizado fue el tratamiento de los ácidos con diazometano, con lo que se consigue la preparación de los ésteres metílicos con rendimientos cuantitativos.

#### 2.8.2 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO UTILIZADO.

La utilización de la cromatografía gas-líquido como técnica cuantitativa está basada en el hecho de existir una proporcionalidad entre las áreas o las alturas de los picos del cromatograma con las cantidades inyectadas de los correspondientes componentes de la muestra objeto de análisis.

Existen diversos procedimientos para valorar el área de los picos siendo el más comúnmente utilizado el de multiplicar la altura por la anchura a la mitad de la altura (85). Este es el procedimiento empleado en este trabajo.

Ante la posibilidad de que los compuestos a analizar tengan distinta respuesta en el detector, lo que originaría un error en la valoración de los productos de reacción, se intentó la síntesis de todos los isómeros que se forman en las distintas reacciones con objeto de observar su respuesta. Pero debido a las dificultades que se presentaron en la preparación de los isómeros 4 y en base a trabajos anteriores (1) (2), en los que se ha observado que las desviaciones, debidas a las distintas respuestas de los isómeros orto y para (bromo y nitro) de los ácidos 3,5-dimetil y 3,5-diethylbenzoicos, así como del 3,5-dimetil y 2,3,5-trimetil-nitrobenzenos, son mínimas y se encuentran dentro del error experimental, hemos aceptado estas mismas conclusiones para nuestros casos.

Para determinar el error del aparato se realizan varias inyeccio-

nes de los productos problemas, y las desviaciones encontradas son tenidas en cuenta para realizar el cálculo del error total de la operación.

## 2.9. MEDIDA DE LAS VELOCIDADES RELATIVAS.

### 2.9.1 ELECCION DEL PROCEDIMIENTO.

El efecto de los sustituyentes sobre el núcleo aromático en las reacciones de sustitución electrófila aromática se puede determinar por la interpretación de las relaciones de isómeros obtenidas y por la medida de las velocidades relativas de reacción. A partir de estos datos se pueden determinar los factores parciales de velocidad para cada posición del anillo aromático.

Por tanto la determinación de las velocidades relativas de nuestros compuestos presentan gran interés, por cuanto nos permitirán conocer el grado de desactivación de nuestros sustratos y calcular los factores parciales de velocidad para las posiciones orto y para.

Las velocidades relativas pueden calcularse por dos procedimientos, bien por medida de la velocidad de reacción del sustrato y posterior comparación con la velocidad de reacción, en las mismas condiciones, del benceno, o bien por el método de competición (86)(87).

Debido a que en nuestro caso, como se ha señalado anteriormente, tenemos que utilizar reactivos electrófilos muy fuertes, que reaccionarían instantáneamente con el benceno haciendo casi imposible efectuar la medida de su velocidad de reacción, nos parece más adecuado aplicar el segundo método, es decir el de competición.

Este método consiste en hacer reaccionar simultáneamente, en un mismo medio, una mezcla valorada de los dos sustratos aromáticos con una pequeña cantidad del reactivo electrófilo, en condiciones tales que la velocidad de difusión de los sustratos y el reactivo sean muy superiores a la velocidad de reacción.

Las proporciones de los sustratos guardan relación con sus velocidades de reacción, por lo que solo es necesario un sencillo cálculo para determinar la velocidad relativa de los sustratos que son objeto de estudio. Para este cálculo se aplica la fórmula de Ingold.

$$\frac{k_x}{k_y} = \frac{\log (x_0/x)}{\log (y_0/y)}$$

Donde  $x_0$  e  $y_0$  son las concentraciones iniciales y  $x$  e  $y$  las concentraciones finales.

Una vez conocida la velocidad relativa de un sustrato, así como su distribución de isómeros obtenida en una reacción de sustitución electrófila, el cálculo de los factores parciales de velocidad para las posiciones orto y para se realiza según las expresiones siguientes (27).

$$f_{\text{orto}} = \frac{\% \text{ isómero orto}}{100} \cdot \text{velocidad relativa} \cdot \frac{6}{2}$$

$$f_{\text{para}} = \frac{\% \text{ isómero para}}{100} \cdot \text{velocidad relativa} \cdot 6$$

En el presente trabajo se han calculado las velocidades relativas de los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetil-benzoicos, respecto del ácido 3,5-dimetilbenzoico, así como los factores parciales

de velocidad para sus posiciones orto y para, para diversos tipos de reacciones de sustitución electrófila aromática.

En el caso del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico el cálculo del factor parcial de velocidad para la posición orto, debido a que solamente hay libre una de ellas, se realiza según la siguiente expresión:

$$f_{\text{orto}} = \frac{\% \text{ isómero orto}}{100} \cdot \text{velocidad relativa} \cdot 6$$

#### 2.9.2 VALORACION DE LAS MEZCLAS DE REACCION PARA LAS REACCIONES DE COMPETICION.

Las valoraciones de las mezclas de estas reacciones se realizan por C.G.L., utilizando para ello la técnica del patrón interno, que ofrece una mayor seguridad para hacer una comparación de áreas antes y después de efectuar la reacción. (87(88)(89).

Para la elección del patrón interno se han de tener en cuenta dos características; que dicho patrón interno ofrezca una respuesta cromatográfica similar a la de los sustratos y que sea totalmente inerte en las condiciones de reacción en que se realizan los ensayos.

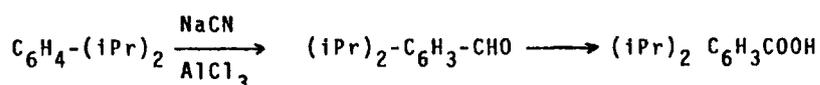
Después de diversos ensayos para determinar las condiciones óptimas de valoración, decidimos utilizar como patrón interno el ftalato de dietilo.

Naturalmente, al igual que en el caso de la valoración de mezcla de isómeros orto y para, es necesario antes de realizar la cromatografía proceder a la esterificación total, con diazometano, de las mezclas de los ácidos objeto de valoración.

## 2.10 SINTESIS DEL ACIDO 3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

Un estudio detallado de la bibliografía permite llegar a la conclusión de que, si bien el ácido 3,5-diisopropilbenzoico se encuentra descrito en algún trabajo, ninguno de los procedimientos utilizados para su síntesis tiene aplicación práctica como método de obtención, ya que únicamente se le ha podido caracterizar en mezclas de productos que presentan graves dificultades de separación y siempre con rendimientos muy bajos para su empleo con fines preparativos.

El primer trabajo que describe la síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico data del año 1943 y presenta una síntesis industrial de ácidos diisopropilbenzoicos basada en la reacción de Gattermann (90). (Esquema I).

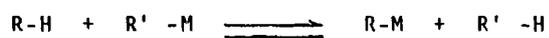


### ESQUEMA I

Este procedimiento no puede ser considerado como una síntesis inequívoca del ácido 3,5-diisopropilbenzoico, puesto que solamente ha podido ser caracterizado en mezcla con otros ácidos isómeros.

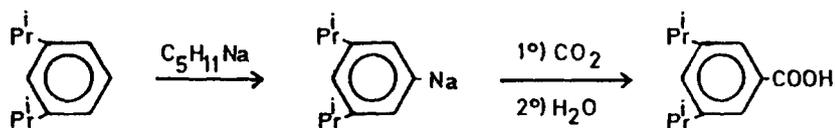
Posteriormente, en el año 1955, aparece un trabajo de C.E. Claff (91) en el que se obtiene el ácido 3,5-diisopropilbenzoico a través de una reacción de metalación del 1,3-diisopropilbenceno.

La reacción de metalación consiste en la sustitución de un protón por un metal activo (litio, sodio o potasio) que proviene de otro compuesto organometálico.



Al implicar esta reacción la transferencia de un protón, el equilibrio está desplazado hacia el lado del ácido más débil y siendo los protones aromáticos normalmente más ácidos que los alifáticos, R es generalmente un radical arilo mientras que R' es un alquilo.

A la vista de estas consideraciones, si se hace reaccionar 1,3-diisopropilbenceno con un alquilsodio y debido a que el grupo isopropilo orienta, en esta reacción, hacia la posición meta del anillo bencénico, se debe obtener el 3,5-diisopropilfenilsodio que por posterior carbonatación conduciría al ácido 3,5-diisopropilbenzoico. (Esquema II).

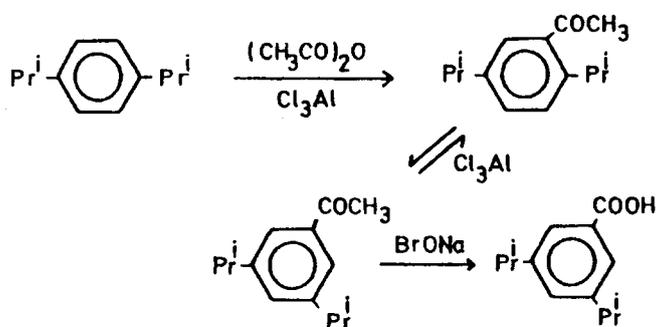


ESQUEMA II.

Claff da un rendimiento muy bajo (inferior al 15%), para esta reacción, por lo que en principio parece que no es un procedimiento de síntesis muy interesante.

Por lo tanto, y como consecuencia de no tener en la bibliografía una síntesis inequívoca y con interés preparativo, se proyectaron varios procedimientos de síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico, los cuales se comentan a continuación:

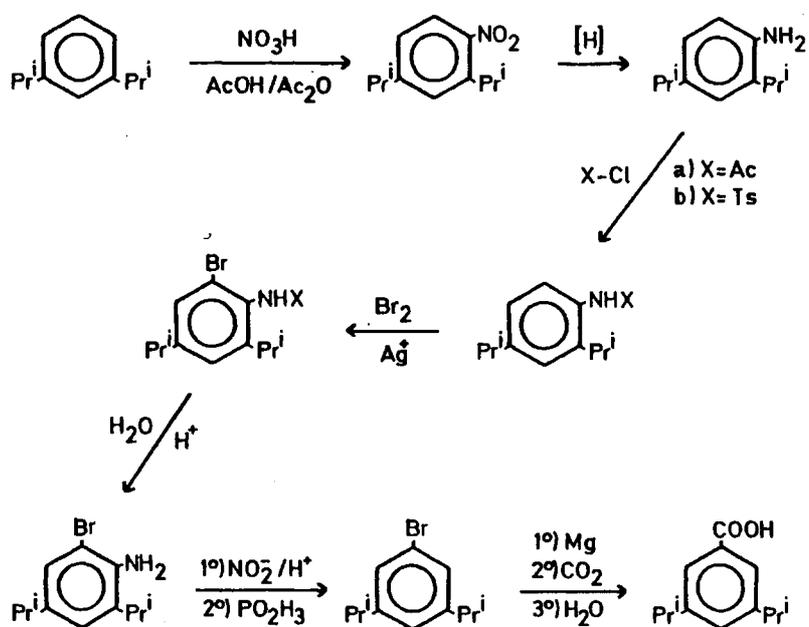
1°.- En principio se pensó que la reacción de Friedel-Crafts ofrecía buenas perspectivas al ser un proceso reversible, en el que, encontrando las condiciones adecuadas, podríamos obtener un compuesto aromático sustituido en 1,3,5, es decir el producto termodinámicamente más estable, que sería fácilmente transformable en ácido 3,5-diisopropilbenzoico. Así se intentó su síntesis según el siguiente esquema de reacciones: Esquema III.



ESQUEMA III.

En 1952, Baddeley (92) realizó un estudio de este proceso, encontrando que cuando la 2,5-diisopropilacetofenona se trata con tricloruro de aluminio en cloruro de etileno se producen transposiciones de los grupos isopropilos que conducían, como productos principales de la reacción, a meta-isopropilacetofenona y 3,5-diisopropilacetofenona.

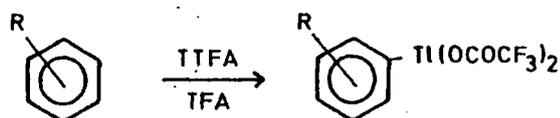
2°.- El segundo procedimiento consiste en una larga síntesis por pasos cuyo esquema de reacciones se detalla a continuación: (Esquema IV)



ESQUEMA IV.

3°.- La reacción de taliación de compuestos aromáticos nos ofreció un nuevo método de síntesis para el ácido 3,5-diisopropilbenzoico.

Esta reacción, estudiada recientemente por McKillop, Taylor y cols. (93)(94) es una sustitución aromática electrófila que consiste en la reacción de trifluoracetato de talio con un sustrato aromático para dar el correspondiente ditrifluoracetato de ariltalio (Esquema V).



ESQUEMA V.

Presenta dos características muy importantes, que son: (a) ser extremadamente sensible a factores estéricos, lo que se puede comprobar al comparar los resultados obtenidos en las taliações de tolueno y cumeno (Tabla VIII), y (b) ser una reacción totalmente reversible, lo que permite predecir que, bajo condiciones de equilibrio, la proporción de isómero meta debería aumentar a expensas de la proporción de isómeros orto y para, cinéticamente favorecidos. De acuerdo con esto, experimentalmente se ha encontrado que cuando la taliação, en el caso del cumeno, se lleva a cabo a 73°C, la proporción de isómero meta es 17 veces mayor que si se realiza a temperatura ambiente (Tabla VIII).

Distribución de isómeros

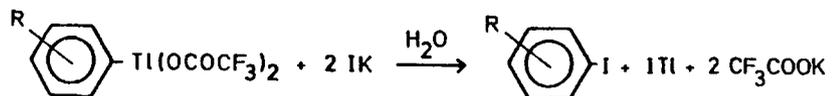
<u>Sustrato</u>	<u>Temp. °C</u>	<u>orto</u>	<u>meta</u>	<u>para</u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	20	9	4	87
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	1	5	91
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	73	12	85	3

TABLA VIII.

La calefacción prolongada del trifluoracetato de talio en ácido trifluoracético es origen de una limitación a la utilidad sintética de esta reacción, ya que produce una gradual descomposición del reactivo, con regeneración subsiguiente de sustrato no taliado.

Otro hecho experimental observado por McKillop y Taylor es que la sustitución en posición meta se puede incrementar por adición de varias bases a la mezcla de taliación. El ejemplo más claro de esta inesperada catalisis se observa en la adición de morfolina a la mezcla de cumeno-trifluoracetato de talio (TTFA)-ácido trifluoracético (TFA). Hecho que se concreta en un 53% de isómero meta, en una hora de reacción, en contraste con el 18% en ausencia de morfolina.

Por otra parte, McKillop y Taylor han encontrado que los ditri-fluoracetatos de ariltalio, originados en la reacción de taliación, a su vez pueden reaccionar con nucleófilos inorgánicos, como yoduro potásico, para dar lugar al yoduro de talio y al correspondiente yoduro aromático (Esquema VI), con alto rendimiento, siendo de resaltar el he-

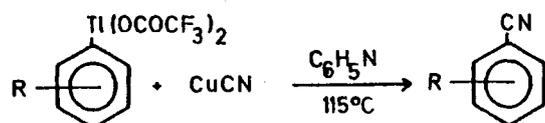


ESQUEMA VI.

cho de que en esta reacción el yodo entrante sustituye siempre al talio en la misma posición del anillo aromático. Por tanto, el proceso total

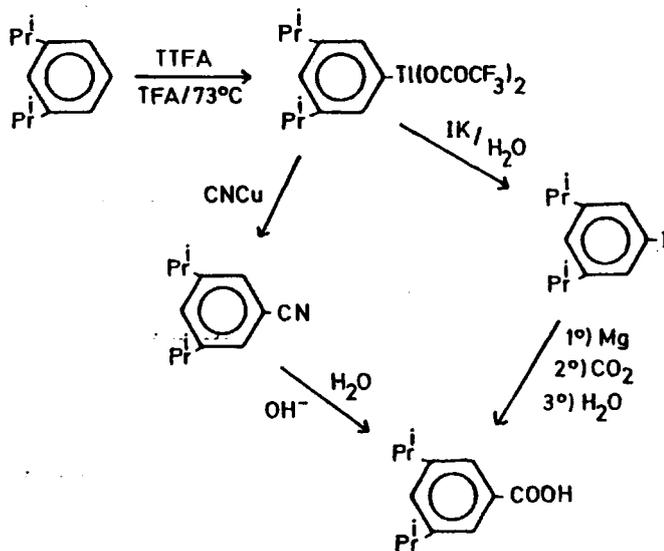
de tálación seguido de tratamiento con ión yoduro, constituye un procedimiento simple de síntesis de yoduros aromáticos.

Más recientemente, Uemura, Ikeda e Ichikawa (95) han llevado a cabo, con altos rendimientos, la sustitución del radical de talio por el ión cianuro. (Esquema VII).



ESQUEMA VII.

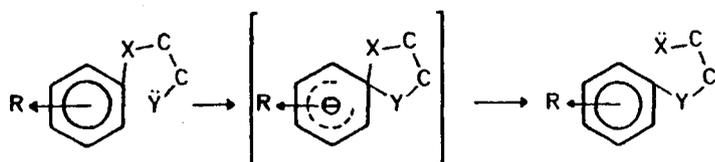
Todos estos datos experimentales nos han permitido desarrollar un nuevo método de síntesis para el ácido 3,5-diisopropilbenzoico, cuyo esquema de reacciones es el siguiente: (Esquema VIII).



ESQUEMA VIII.

4°.- En el año 1976 Bayles, Johnson, Maisey y Turner (96)(97) han desarrollado una aplicación de la transposición de Smiles para la transformación de fenoles en las correspondientes anilinas.

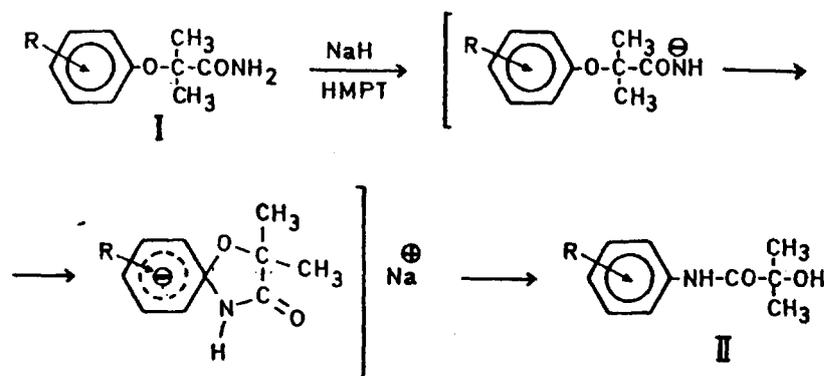
Hasta el momento todos los ejemplos de la transposición de Smiles citados en la bibliografía, salvo unas pocas excepciones implicaban anillos aromáticos activados para un ataque nucleófilo, por sustituyentes atractores de electrones (Esquema IX).



ESQUEMA IX.

Pero en los últimos años esta reacción de sustitución nucleófila aromática se ha realizado en anillos bencénicos no activados o desactivados para este tipo de sustitución. Esto se ha facilitado con el empleo de aniones activos, que normalmente se generan usando HMPT como disolvente. De esta forma se ha extendido el campo de aplicación de la transposición de Smiles a anillos bencénicos con sustituyentes dadores de electrones (Tabla IX) mediante el uso de hidruro sódico en HMPT (Esquema X).

Esta transposición permite la fácil transformación de fenoles en anilinas, ya que las 2-metil, 2-fenoxipropanamidas (I) son fácilmente



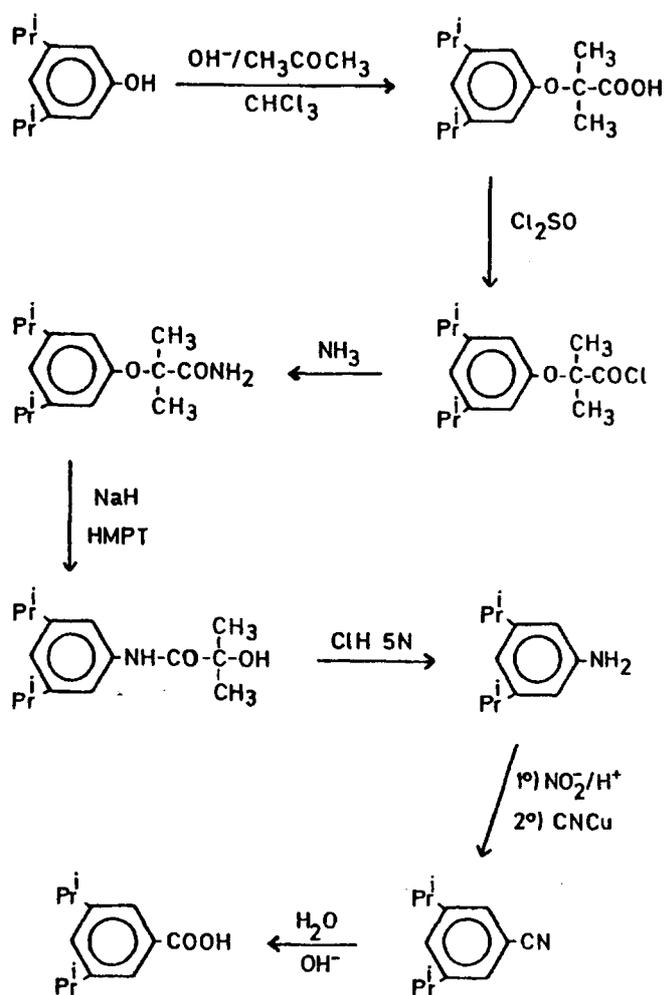
ESQUEMA X.

-R	Disolvente	T °/t h.	Rend. %
H	HMPT	100/1	85
4-Cl	HMPT	25/16	85
2-CH <sub>3</sub>	HMPT	100/1	60
4-CH <sub>3</sub> O	HMPT	100/16	50

TABLA IX.

sintetizadas en dos pasos a partir de sus correspondientes fenoles y las N-aril, 2-hidroxi, 2-metilpropanamidas (II) se hidrolizan sin dificultad a la correspondiente anilina.

Este tipo de reacción nos ha permitido planificar un nuevo método de síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico, cuyo esquema de reacciones es el siguiente: (Esquema XI).



ESQUEMA XI.

Los resultados experimentales de estos procedimientos se discuten en la sección 4.7 de esta Memoria.

3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. PREPARACION DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA.

Siendo objeto de estudio, en esta Memoria, las reacciones de sustitución electrófila de los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetilbenzoicos, se incluyen en la parte experimental los procedimientos de síntesis estudiados para la preparación de dichos ácidos.

##### 3.1.1. ACIDO 3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

La síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico se ha intentado, como se expone en la Parte Teórica de esta Memoria (sección 2.10), por cinco procedimientos diferentes.

##### 3.1.1.1. REACCION DE METILACION DEL 1,3-DIISOPROPILBENCENO.

Para la realización de esta reacción se ha seguido, en primer lugar, el procedimiento descrito por Claff (91), consistente en hacer reaccionar amilsodio, preparado "in situ", con 1,3-diisopropilbenceno. El amilsodio se prepara a partir de cloruro de amilo y sodio.

##### 1° SINTESIS DE CLORURO DE AMILO

Se prepara según procedimiento descrito por Clark y Mosher (98).

En un matraz de dos litros, con tres bocas, se colocan 2,62 moles (231 ml) de alcohol amílico disueltos en 777 ml de piridina seca. Se añaden lentamente, en siete horas y con fuerte agitación 272 ml de cloruro de tionilo purificado, enfriando exteriormente con un baño de hielo y sal. Una vez finalizada la adición, se calienta en baño de agua hasta que no se observa más desprendimiento de gases. Posteriormente

se enfría y se vierte en hielo, extrayendo la capa orgánica con éter. La fase etérea se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se separa el éter por destilación a vacío. El residuo orgánico se somete a destilación, recogiendo la fracción 102-106°, que se identifica por su espectro IR como cloruro de amilo.

Rendimiento: 98 gramos (35%).

Posteriormente se repitió, con más alto rendimiento, la síntesis de cloruro de amilo siguiendo el procedimiento descrito por Noffer y Dinsmore (99).

En un matraz de dos litros provisto de agitador mecánico, embudo de goteo, refrigerante de reflujo y termómetro, se colocan 7 moles (616 g) de alcohol amílico. A través del embudo de goteo se van adicionando lentamente, durante cuatro horas y media, 2,56 moles (352 g) de tricloruro de fósforo, manteniendo la temperatura por debajo de 0°. Una vez finalizada la adición se abandona, manteniendo la agitación, la masa de reacción durante un día a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se destila el producto bruto de reacción a presión reducida (200 mm Hg), recogiendo el destilado a 65°. Este destilado se lava, a 0°, con ácido sulfúrico concentrado y después con agua. Se seca sobre carbonato potásico anhidro y se destila con columna Vigreux de medio metro, a presión atmosférica, recogiendo la fracción 104-105°, que se identifica por su espectro IR como cloruro de amilo.

Rendimiento: 324 gramos (44%).

## 2° REACCION DE METALACION

Se prepara n-amilsodio a partir de 31 ml (0,25 moles) de cloruro de amilo y 11,5 g (0,5 at-g) de sodio, en virutas, en 200 ml de n-hep-

tano. La solución de n-amilsodio toma un color amarillento, que al adicionar lentamente 11 ml (0,1 moles) de alcohol t-amílico, pasa a anaranjado. A continuación se añaden 20,25 g (0,125 moles) de 1,3-diisopropilbenceno y se deja la reacción durante nueve días manteniendo la agitación. Al cabo de este tiempo, la masa de reacción se vierte sobre dos kg de hielo seco pulverizado. El producto de reacción resultante se hidroliza con ácido clorhídrico al 5% formándose dos fases, que se separan por decantación. La fase etérea se lava con agua, y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. A continuación se elimina el éter por destilación quedando un residuo líquido, que por espectroscopía de IR se identifica como ácido n-hexanoico.

A la vista de los resultados negativos de la reacción anterior, se repite pero siguiendo en este caso el procedimiento descrito por Bryce-Smith (100).

En un matraz de dos litros, con tres bocas, provisto de embudo de adición, termómetro de baja temperatura y tubos de cloruro cálcico, se colocan 630 ml de n-pentano y 23 gramos (1 at-gramo) de sodio hilado. Por medio del embudo de adición se va añadiendo, gota a gota, una disolución de 36 ml (0,3 moles) de cloruro de n-amilo en 100 ml de n-pentano, manteniendo la temperatura entre  $-10^{\circ}$  y  $-15^{\circ}$ . Una vez acabada la adición se deja la reacción a la misma temperatura durante 12 horas. A continuación se concentra la masa de reacción, eliminando n-pentano a vacío, y se añaden 56,8 ml (0,3 moles) de 1,3-diisopropilbenceno, manteniendo la reacción a  $20^{\circ}$  durante 9 días. Al cabo de este tiempo la masa de reacción se vierte sobre 5 Kg de hielo seco y se hidroliza con ácido clorhídrico al 5%. La fase orgánica se separa, secándose sobre sulfa-

to magnésico anhidro y eliminando el éter por destilación. Al obtener el espectro del producto de reacción se observa la presencia principal de 1,3-diisopropilbenceno. Por este motivo, el residuo orgánico se disuelve en éter, extrayendo con hidróxido sódico diluido. El extracto acuoso se acidula con ácido clorhídrico diluido sin observar separación de ácidos.

A la vista de esta serie de resultados negativos, pensamos que en el caso del 1,3-diisopropilbenceno la reacción de metalación no está favorecida, ya que los hidrógenos del núcleo bencénico tienen un débil carácter ácido debido a la presencia de dos grupos isopropilos. La baja acidez de estos hidrógenos, quizás menor que los alifáticos, justifica la formación, en la reacción de metalación, del ácido n-hexanoico.

Como conclusión, estos resultados nos obligan a abandonar esta reacción como procedimiento de síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico.

### 3.1.1.2 A PARTIR DE 1,4-DIISOPROPILBENCENO, POR MEDIO DE UNA REACCIÓN DE ISOMERIZACIÓN.

A la vista del antecedente bibliográfico sobre la isomerización de la 2,5-diisopropilacetofenona (92), se ha procedido, en primer lugar, a su síntesis y a continuación se ha intentado su isomerización en las condiciones experimentales descritas por Baddeley.

#### 1° PREPARACION DE 2,5-DIISOPROPILACETOFENONA

Se siguió el procedimiento descrito por Noller y Adams (101).

Una solución de 1,91 moles (309,4 g) de 1,4-diisopropilbenzeno en 760 ml de disulfuro de carbono, se introducen en un matraz de tres li-

tros, con tres bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, ambos con tubo de cloruro cálcico. A esta solución se le añaden 2,09 moles (279 g) de tricloruro de aluminio anhidro y a continuación, con fuerte agitación se comienza la adición de 1,91 moles (196 g) de anhídrido acético. Esta adición requiere una hora y media, alcanzando la mezcla de reacción la temperatura de ebullición del sulfuro de carbono y produciéndose un gran desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Una vez terminada la adición la mezcla se calienta en baño de agua, manteniendo la agitación, durante dos horas, consiguiéndose que al final de dicho tiempo no haya más desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se deja enfriar y se descompone con agua y hielo. Se separa la capa orgánica y se lava, primero con hidróxido sódico al 10% y después con agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y previa eliminación del sulfuro de carbono, se destila a vacío, recogiendo las siguientes fracciones: 1<sup>a</sup> 29-47°/0,05 mm Hg; 2<sup>a</sup> 47-60°/0,05 mm Hg; 3<sup>a</sup> 60-64°/0,05 mm Hg.

Esta última fracción está constituida únicamente por 2,5-diisopropilcetofenona, como se puede comprobar por sus espectros de infrarrojo y RMN, así como por cromatografía en fase gaseosa.

Rendimiento: 191 gramos (49%).

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2970, 2920, 2880; 1690 (C=O); 1610; 1470; 1385, 1360 (CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 1250; 890; 830 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (Cl<sub>4</sub>C)  $\delta$  = 1,25 (12H, d, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 2,45 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO); 2,9 (1H, sp, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 3,65 (1H, sp, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 6,95-7,55 (3H, m, aromáticos).

## 2° ISOMERIZACION DE 2,5-DIISOPROPILACETOFENONA

Se realizó siguiendo el proceso descrito por Baddeley, Holt y Pickles (92).

En un matraz de dos litros, con dos bocas, provisto de tubo de cloruro cálcico y entrada de gas, se introduce una solución de 191 g de 2,5-diisopropilacetofenona en 477,5 ml de 1,2-dicloroetano. El matraz se enfría exteriormente con baño de hielo y se añaden 200,5 g de tricloruro de aluminio. La mezcla de reacción se satura con cloruro de hidrógeno seco y se mantiene a temperatura ambiente, con fuerte agitación, durante 4 días. El producto de reacción se descompone con agua y hielo y la capa orgánica, después de decantada, lavada con agua y secada sobre sulfato magnésico anhidro, se destila a vacío con columna Vigreux.

El análisis, de las fracciones de destilación, en cromatografía de gases indica la existencia, en todas ellas, de una mezcla compleja de productos, por lo que el método no puede ser viable para la obtención de la 3,5-diisopropilacetofenona.

A la vista de estos resultados, se pensó que si, en la reacción de obtención de la 2,5-diisopropilacetofenona, se aumentaba la temperatura y el tiempo de reacción, se podría alcanzar el control termodinámico en el mismo medio de reacción, con lo que, lógicamente, la 3,5-diisopropilacetofenona sería el producto principal de reacción.

## 3° REACCION DE 1,4-DIISOPROPILBENCENO CON ANHIDRIDO ACETICO EN PRESENCIA DE TRICLORURO DE ALUMINIO.

En un matraz de seis litros y tres bocas provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de adición se introducen 3,98 moles (758,8 ml) de 1,4-diisopropilbenceno

disueltos en 1586 ml de sulfuro de carbono, junto con 4,37 moles (583,4 g) de tricloruro de aluminio. A continuación se añaden lentamente, con fuerte agitación, 3,98 moles (375,1 ml) de anhídrido acético. Durante la adición, que se prolonga por tres horas y media, se alcanza el punto de ebullición de la mezcla. Una vez terminada la adición, manteniendo la agitación, se calienta a temperatura de ebullición durante tres horas. La mezcla de reacción se abandona a temperatura ambiente durante cuatro días, al cabo de los cuales se vierte sobre agua y hielo. La fase orgánica se decanta, se lava sucesivamente con agua, hidróxido sódico diluido y agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Posteriormente se destila a presión reducida, con columna de relleno de un metro, recogiendo las fracciones siguientes:

<u>Fracción</u>	<u>Punto ebullición (°)</u>	<u>Presión (mm Hg)</u>
1	55	26
2	97-99	26
3	100	30
4	127	30
5	147-149	30
6	154	30
7	155-165	30

La identificación de las fracciones de destilación se realizan en los casos más sencillos, las fracciones puras de destilación (comprobadas por cromatografía en fase gaseosa), por espectroscopía IR y RMN. Así se puede reconocer la presencia de cumeno, que constituye casi exclusivamente la primera fracción, y de m-diisopropilbenceno, que es el producto principal de la tercera fracción. En los casos que no se consigue una

adecuada separación por destilación se recurre a la identificación por cromatografía de gases en un cromatógrafo preparativo Perkin-Elmer, modelo F-21, empleando una columna de polifeniléter, de 2 metros de longitud y 4 mm de sección, a 170°. Así se puede identificar la 2,5-diisopropilacetofenona. En algunos casos ha sido necesario recurrir al empleo de un cromatógrafo analítico acoplado a un espectrómetro de masas, con lo que se consigue caracterizar p-diisopropilbenceno y 1,3,5-triisopropilbenceno.

Es de hacer notar que las fracciones 6 y 7, así como el residuo de destilación están constituidos por una gran cantidad de un sólido, de p.f. 84-86°, que corresponde, como se deduce de sus espectros IR, y RMN y microanálisis, a 2,4,6-triisopropilacetofenona.

Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{26}O$  = C-82,93; H-10,5  
Encontrado = C-83,00; H-10,66  
Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2960, 2920, 2860; 1690 (C=O); 1600; 1460;  
1380, 1360 ( $CH_3CHCH_3$ ); 1240; 875  $cm^{-1}$ .  
Espectro RMN ( $C_{14}C$ )  $\delta$  = 1,22 (18H, d,  $CH_3CHCH_3$ ); 2,38 (3H, s,  $CH_3CO$ ); 3,74 (3H, sp,  $CH_3CHCH_3$ ); 6,9 (2H, s, aromáticos).

Al no obtener en esta reacción cantidades apreciables de 3,5-diisopropilacetofenona y observar la dificultad de separación que se presenta, se decidió abandonar este procedimiento de síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico y abordarla por otro camino.

Por otra parte, la identificación de 2,4,6-triisopropilacetofenona como uno de los productos principales de la reacción, hace que esta pueda tener interés industrial, ya que la 2,4,6-triisopropilacetofenona

e emplea como herbicida. Por este motivo ha sido objeto de un estudio detallado en este Departamento.

### 3.1.1.3.- SINTESIS POR PASOS PARTIENDO DE 1,3-DIISOPROPILBENCENO.

#### 1°. SINTESIS DE 2,4-DIISOPROPILNITROBENCENO.

Consiste en una nitración en el anillo aromático del 1,3-diisopropilbenceno con ácido nítrico en un medio ácido acético-anhidrido acético, según el procedimiento descrito por Newton (102), siendo preciso controlar exactamente las condiciones de reacción para evitar posibles oxidaciones de los grupos isopropilos y para que la proporción de los isómeros no deseables, obtenidos como productos secundarios de la reacción, sea mínima.

Se adicionan 233,2 g (3,7 moles) de ácido nítrico fumante, con fuerte agitación, a un matraz de dos litros, con tres bocas, provisto de un agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, que contiene una solución de 300 g (1,85 moles) de 1,3-diisopropilbenceno en 400 ml de ácido acético glacial y 257 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se enfría exteriormente con agua y el ácido nítrico se adiciona de forma que la temperatura no suba de 45-50°. Después de completar la adición de ácido nítrico, la masa de reacción se deja agitando durante 24 horas, y a continuación se diluye con igual volumen de agua, extrayendo el derivado nítrico con éter de petróleo. La solución etérea se lava con hidróxido sódico y posteriormente con agua. Después de secarla sobre sulfato magnésico anhidro, se elimina el éter por destilación y el residuo líquido

se fracciona con una columna Vigreux, recogién dose las siguientes fracciones:

- 1<sup>a</sup>        28-36°/0,1 mm Hg  
2<sup>a</sup>        86-90°/0,1 mm Hg

Se realizan los espectros IR de ambas fracciones y se identifican como 1,3-diisopropilbenceno la primera fracción y como 2,4-diisopropilnitrobenceno la segunda.

2<sup>a</sup> fracción:

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2960, 2930, 2870; 1605; 1520 (NO<sub>2</sub>);  
1460; 1350 (NO<sub>2</sub>); 855; 840; 760 cm<sup>-1</sup>.

Igualmente se realizan cromatografías en fase gaseosa, observándose en la segunda fracción muy pequeña proporción de los otros isómeros nitrados, así como de 1,3-diisopropilbenceno.

Rendimiento: 238 g (60%).

## 2° SINTESIS DE 2,4-DIISOPROPILANILINA

Se obtiene por reducción del 2,4-diisopropilnitrobenceno. Después de unos ensayos previos de reducción con ácido clorhídrico y cinc (103), en los que no se obtenían óptimos rendimientos, se pensó en realizar la reducción con hidrógeno en presencia de catalizadores.

De esta forma, en primer lugar, se llevó a cabo la reducción con hidrógeno en presencia de Niquel-Raney y en condiciones normales de presión y temperatura, siguiendo el procedimiento siguiente:

Se disuelven 26 g (0,125 moles) de 2,4-diisopropilnitrobenceno en 52 g de isopropanol del 99% (previamente destilado sobre cal viva), sometiendo la disolución a reducción con hidrógeno en presencia de 10,2 g

reacción con Niquel-Raney, en condiciones normales de presión y temperatura. La reacción se mantiene durante 56 horas, al cabo de las cuales no se aprecia más absorción de hidrógeno, siendo la cantidad total de hidrógeno absorbida de 7180 ml. Después se elimina el isopropanol por destilación a vacío. El residuo líquido, de color rojo, se identifica por medio de espectroscopía IR y cromatografía de gases, como 2,4-diisopropil-anilina, observándose la total desaparición del grupo nitro.

Rendimiento: 90%

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3450, 3370 ( $\text{NH}_2$ ); 3010; 2960, 2920, 2860; 1620 ( $\text{NH}_2$ ); 1600; 1500; 1460; 1380, 1360 ( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 1270; 885; 815  $\text{cm}^{-1}$ .

En este proceso de reducción, al realizarlo en condiciones normales de presión y temperatura, se emplea mucho tiempo (56 horas), por lo que al repetirlo se sigue el procedimiento descrito por Newton (102), a temperatura y presión elevadas, con lo que se consigue, sin disminuir el rendimiento, una notable reducción de tiempo (2 horas).

188 g (0,908 moles) de 2,4-diisopropilnitrobenzoceno se disuelven en 376 g de isopropanol y se someten a reducción con hidrógeno, en presencia de 20 g de Niquel-Raney, a una presión inicial de 100  $\text{kg/cm}^2$  y temperatura de 90°. Para la realización de esta reacción se hace necesario el empleo de un autoclave, llevándose a cabo la reducción total en 2 horas. A continuación el producto de reacción se filtra y el isopropanol se elimina por destilación. El producto líquido resultante se identifica, por su espectro IR, como 2,4-diisopropil-anilina.

Rendimiento: 90%

Posteriormente al repetir esta reacción de reducción, y con el objeto de evitar los inconvenientes de trabajar a presión y temperatura elevadas, se realizó en presencia de Paladio sobre Carbono al 5% en un tiempo de 4 horas y rendimiento del 95%.

En un matraz de 500 ml se disuelven 88,3 g (0,66 moles) de 2,4-diisopropilnitrobenzono en 158 g de alcohol etílico previamente destilado sobre cal. Después se añaden 4,41 g de Pd/C al 5%, reduciéndose con hidrógeno en un aparato Parr. Al cabo de 4 horas la masa de reacción había absorbido aproximadamente la cantidad teórica de hidrógeno. El producto de reducción se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el etanol por destilación a vacío, quedando un líquido de color amarillo que oscurece con el tiempo y que se identifica como 2,4-diisopropil-anilina.

Rendimiento: 95%

### 3° BROMACION DIRECTA DE LA 2,4-DIISOPROPILANILINA

Se intentó la bromación directa de la 2,4-diisopropil-anilina siguiendo el procedimiento descrito por Smith y Moyle (104) para la bromación de la 2,4,5-trimetil-anilina.

En un matraz de 500 ml, con tres bocas, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de goteo, se colocan 18 g (0,1 moles) de 2,4-diisopropil-anilina disueltos en 33,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 83,5 ml de agua. Desde el embudo de goteo, con fuerte agitación ya que el clorhidrato de la amina es sólido, se añade en el transcurso de una hora una solución de 6 ml de bromo en 18 ml de ácido acético, con lo que la mezcla de reacción pasa de un co-

lor amarillo a pardo-anaranjado. A continuación el producto bruto de reacción se somete a una destilación en corriente de vapor, separándose una impureza de color rojo. Después se alcaliniza la masa de reacción con hidróxido sódico al 10% y se somete a un nuevo arrastre en corriente de vapor, separándose un líquido que se extrae con éter etílico. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico anhidro y posteriormente al eliminar el éter por destilación a vacío, queda un líquido de color rojo que se identifica por su espectro IR como la amina sin bromar.

A la vista del resultado negativo de esta reacción se pensó en forzar las condiciones de bromación, pero esto nos obligaba a bloquear el grupo amino para evitar posibles reacciones secundarias en este grupo. En primer lugar se realizó este bloqueo con el radical acetilo, pero debido a problemas que se presentaban posteriormente, tuvimos que recurrir al empleo del radical p-toluensulfonilo.

#### 4° SINTESIS DE LA 2,4-DIISOPROPILACETANILIDA

La acetilación de la 2,4-diisopropilanilina se llevó a cabo con anhídrido acético en ácido acético, según el procedimiento descrito (105).

En un matraz de 3 litros, con tres bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, se colocan 145 g (0,82 moles) de 2,4-diisopropilanilina disueltos en 150 ml de ácido acético glacial. Con agitación constante se adicionan lentamente 135 g (1,33 moles) de anhídrido acético. Al final de la adición se calienta la reacción a ebullición durante dos horas. A continuación, una vez

fría, se vierte sobre agua y hielo, formandose un aceite de color rojo oscuro que, una vez separado se diluye en éter de petróleo precipitando en cristales de 2,4-diisopropilacetanilida que se recristalizan en alcohol-agua y se identifican por su espectro IR. P.f: 106-8°

Rendimiento: 40%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3260 (NH); 2960, 2920, 2860; 1655 (amida I); 1610; 1580; 1520 (amida II); 1415; 1380, 1360 ( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 1290; 885; 815; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$  = C-76,66; H-9,65; N-6,38  
Encontrado = C-76,52; H-9,61; N-6,27.

Con objeto de mejorar el rendimiento de la reacción y evitar los problemas de separación de la acetanilida, se repitió la reacción con cloruro de acetilo, siguiendo el procedimiento descrito (105).

En un matraz de 1 litro, de tres bocas, provisto de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se colocan 82 g (0,463 moles) de 2,4-diisopropilaminilina. En el embudo de goteo se colocan, a su vez, 73 ml (1,01 moles) de cloruro de acetilo, que se adicionan lentamente a la amina. Se observa que la mezcla de reacción toma un color rojo oscuro, se forman vapores blancos y hacia la mitad de la adición solidifica. Después de completada la adición, se añade al sólido de reacción éter de petróleo y se agita vigorosamente durante 24 horas con objeto de disolver la amina sin reaccionar. Se filtra el sólido amarillo en un Buchner y una vez seco, se recristaliza en mezcla alcohol-agua, recogiendo unas agujas amarillas cuyo espectro IR nos indica que se trata de la 2,4-diisopropilacetanilida.

Rendimiento: 82%.

#### 5° BROMACION DE LA 2,4-DIISOPROPILACETANILIDA

Una vez bloqueado el grupo amino se somete la 2,4-diisopropilacetanilida a bromación con bromo en ácido acético, según procedimiento descrito (106).

En un matraz de 250 ml provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo, embudo de goteo y termómetro, se colocan 14,4 g (0,066 moles) de 2,4-diisopropilacetanilida disueltos en 33 ml de ácido acético glacial y se añaden lentamente 3,63 ml (0,066 moles) de bromo disueltos en 13,2 ml de ácido acético. La temperatura se mantiene en todo el proceso de adición por debajo de 50°, quedando al final de ella la masa de reacción con color rojo persistente. A continuación se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, a la que se incorpora una pequeña cantidad de bisulfito sódico con el objeto de eliminar el exceso de bromo, precipitando un sólido blanco-amarillento pegajoso que se extrae con éter. La fase etérea se lava con una disolución de bisulfito sódico, después con hidróxido sódico diluido (10%) y finalmente con agua. Luego se seca sobre sulfato magnésico anhidro y por último se elimina el éter a vacío, resultando un aceite casi sólido que se consigue recristalizar en acetato de etilo. De esta forma se obtienen 5 g de un sólido que se identifica por su espectro IR como 2,4-diisopropilacetanilida sin reaccionar.

Al no obtener reacción en estas condiciones experimentales se repite esta misma reacción a 75° y a temperatura de ebullición del ácido acético, sin conseguir en ninguno de los dos casos el producto de bro-

mación. Por este motivo se intentan condiciones de bromación más energéticas, para lo cual se realiza la reacción con bromo en presencia de sales de plata, según el procedimiento de Derbyshire (80), para que sea el catión brominio ( $\text{Br}^+$ ) el agente bromante, ya que es mucho más electrófilo que la molécula neutra de bromo.

En un matraz de 1 litro, de tres bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, se colocan 17 g (0,08 moles) de 2,4-diisopropilacetanilida y 4,03 ml (0,08 moles) de bromo disueltos en una mezcla de 240 ml de ácido acético y 150 ml de ácido nítrico diluido (50 ml de ácido nítrico concentrado y 100 ml de agua). A la mezcla de reacción se le adiciona, con fuerte agitación, una solución acuosa de nitrato de plata (13,6 g en 40 ml de agua). La reacción se deja durante una noche y a continuación, previo filtrado del bromuro de plata formado, se vierte sobre agua y hielo con una pequeña cantidad de bisulfito sódico. El sólido aceitoso que precipita se extrae con acetato de etilo, lavándose dos veces con solución diluida de bisulfito sódico, otras dos con hidróxido sódico diluido y finalmente con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y después de eliminar el acetato de etilo, el residuo sólido se recristaliza en n-hexano, obteniendo un sólido de color amarillo.

Se han realizado espectros IR, RMN y masas, así como microanálisis.

Espectro IR ( $\text{BrK}$ )  $\nu_{\text{máx}}$  = 3280 (NHC=O); 2980, 2940, 2840; 1665 (C=O), 1605; 1555 (NH); 1465; 1390, 1370; 1290; 1105; 1015; 880; 775  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 1,1 (12H, varios dobletes,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ );

1,9 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,6-3,8 (2H, señal  
ancha no resuelta,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 7,15 (2H,  
m, aromáticos); 8,1-8,35 (1H, 2 s,  $\text{NHCO}$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ : C-56,36; H-6,75; N-4,69.

Hallado : C-49,61; H-5,65; N-4,21.

A la vista de todos los resultados analíticos se puede afirmar que el producto de reacción está formado por una mezcla de compuestos, que en base al espectro de masas se puede pensar que sean:

- Bromo-isopropil-acetanilida:

m/e: 257 ( $\text{M}^+ + 2$ ); 255 ( $\text{M}^+$ ); 242; 240 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 214; 212 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$ ); 176 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ).

- Bromo-diisopropil-acetanilida:

m/e: 299 ( $\text{M}^+ + 2$ ); 297 ( $\text{M}^+$ ); 284; 282 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 256; 254 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$ ); 218 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ).

- Dibromo-isopropil-acetanilida:

m/e: 337 ( $\text{M}^+ + 4$ ); 235 ( $\text{M}^+ + 2$ ); 235 ( $\text{M}^+$ ); 332; 330; 328 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 294; 292; 290 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$ ); 254 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ); 175 ( $\text{M}^+ - 2\text{Br}$ ).

- Dibromo-diisopropil-acetanilida:

m/e: 379 ( $\text{M}^+ + 4$ ); 377 ( $\text{M}^+ + 2$ ); 375 ( $\text{M}^+$ ); 364; 362; 360 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 336; 334; 332 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$ ); 298; 296 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ).

6° SINTESIS DE N-(2,4-DIISOPROPILFENIL), p-TOLUENSULFONAMIDA.

La reacción de la 2,4-diisopropilanilina con el cloruro de para-toluensulfonilo se realiza según el procedimiento de Wepster (107)(108).

En un matraz de 500 ml, con dos bocas, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición y agitador magnético, se colocan 40 g (0,226 moles) de 2,4-diisopropilanilina y desde el embudo de adición se

añaden 50 g (0,26 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo disueltos en 100 ml de piridina. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante dos horas con lo que el líquido, de color rojo al principio, pasa a pardo oscuro. En caliente se vierte, lentamente y con fuerte agitación, sobre 1 litro de ácido clorhídrico al 10%, apareciendo un sólido rojizo que se extrae con éter etílico. La solución etérea se lava con tres porciones de ácido clorhídrico al 5%, para eliminar la piridina y el posible exceso de amina sin reaccionar; se seca sobre sulfato magnésico anhidro y por último se elimina el éter por destilación a vacío, obteniendo un sólido marrón que recristalizado en alcohol etílico da un sólido amarillo (p.f. 122-124°). Se realiza el espectro IR de este compuesto confirmandonos que se trata de N-(2,4-diisopropilfenil)-p-toluensulfonamida.

Rendimiento: 75%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3230 (NH); 3030; 2970, 2930, 2870; 1595; 1490; 1405; 1380, 1360 (CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 1320 (SO<sub>2</sub>NH); 1160 (SO<sub>2</sub>NH); 1095; 915; 820; 670 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S = C-68,85; H-7,60; N-4,22  
Encontrado = C-68,96; H-7,55; N-4,40

#### 7° BROMACION DE N-(2,4-DIISOPROPILFENIL), p-TOLUENSULFONAMIDA.

Al igual que para el caso de la 2,4-diisopropilacetanilida se intentó en primer lugar la bromación con bromo en ácido acético siguiendo el procedimiento descrito anteriormente.

En un matraz de 500 ml, de dos bocas, provisto de agitador mag-

nético, refrigerante de reflujo y embudo de goteo, se colocan 54,5 g 0,16 moles de N-(2,4-diisopropilfenil)—p-toluensulfonamida disueltos en 150 ml de ácido acético glacial y se añaden, gota a gota y a temperatura ambiente, 14 ml (0,25 moles) de bromo disueltos en 51 ml de ácido acético glacial. Al final de la adición, la mezcla de reacción mantiene un color rojo oscuro, lo que nos indica que posiblemente no ha habido reacción. Por ello se calienta durante 20 horas al cabo de las cuales aún persiste el color rojo. A continuación se vierte sobre agua fría que contiene bisulfito sódico, precipitando un sólido pastoso de color blanco. Este sólido se extrae con éter y la solución etérea se lava sucesivamente con solución de bisulfito sódico, hidróxido sódico y agua. Posteriormente se seca sobre sulfato magnésico anhidro y por último se elimina el éter a vacío, quedando un sólido de color marrón claro, cuyos espectros de IR y RMN no aportan ningún dato interesante acerca de su estructura debido a la existencia de dos anillos bencénicos que complican mucho la región de protones aromáticos, que es precisamente la que más información nos puede aportar para dilucidar la estructura. Por esta razón, la identificación de este compuesto se realiza más tarde mediante el análisis de los espectros IR y RMN de su correspondiente producto de hidrólisis; resulta ser la 2,4-diisopropil-anilina, hecho que nos indica que no había habido reacción de bromación de la N-(2,4-diisopropilfenil)—p-toluensulfonamida. Por otra parte, el análisis elemental nos confirma la presencia de azufre y nitrógeno pero no la de bromo, lo cual demuestra que no ha habido bromación.

Por tanto se procede a realizar la bromación en condiciones más enérgicas, es decir con bromo en presencia de sales de plata siguiendo

el procedimiento descrito con anterioridad.

En un matraz de 3 litros, con dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de goteo, se colocan 55,5 g (0,168 moles) de N-(2,4-diisopropilfenil)-p-toluensulfonamida y 7,8 ml (0,168 moles) de bromo disueltos en una mezcla de 505 ml de ácido acético glacial y 315 ml de ácido nítrico diluido (105 ml de ácido nítrico concentrado y 210 ml de agua). Se observa que la sulfonamida no es totalmente soluble en el medio de reacción a pesar de añadirse 100 ml de ácido acético glacial más de lo indicado anteriormente y calentar suavemente con objeto de lograr dicha solubilización total.

La mezcla se enfría exteriormente con agua y hielo y, agitando continuamente, se adiciona lentamente una solución acuosa de nitrato de plata (57,12 g en 148 ml de agua). Se observa la formación de un precipitado amarillo de bromuro de plata y la total decoloración de la masa de reacción. Se deja agitando la mezcla de reacción durante 12 horas y a continuación, previo filtrado con lana de vidrio del bromuro de plata formado, se añade lentamente sobre una mezcla de hielo y agua precipitando un sólido amarillo que se separa por filtración y resulta ser bromuro de plata. Al no recuperar producto orgánico, el precipitado de bromuro de plata filtrado anteriormente se lava, sobre el mismo filtro, con acetona destilada, para así extraer el producto bromado, ya que según parece es insoluble, al igual que el bromuro de plata, en el medio de reacción. A continuación la acetona se elimina por destilación, quedando como residuo un sólido cristalino de color amarillo, que recristalizado en alcohol, presenta un p.f.: 137-9°.

Este compuesto se identifica por sus espectros IR y RMN y su microanálisis como N-(2-nitro-4,6-diisopropilfenil)-p-toluensulfonamida.

Asimismo presenta, en espectroscopía de masas, el pico molecular a  $m/e = 376$ , que corresponde con el peso molecular de este compuesto.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3230$  (NH); 2960, 2920, 2860; 1590; 1520 (NO<sub>2</sub>); 1395, 1360 (CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 1330 (SO<sub>2</sub>NH); 1315 (NO<sub>2</sub>); 1155 (SO<sub>2</sub>NH); 1085; 900; 880; 810; 665; 650 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta = 1,25$  (12H, d, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 2,4 (3H, s, CH<sub>3</sub>Ph); 2,97 (1H, sp, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 3,93 (1H, sp, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 7,2-7,7 (6H, m, aromáticos).

Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: = C-60,62; H-6,43; N-7,44.  
Hallado = C-61,22; H-6,42; N-7,53.

A la vista del espectro de RMN no se puede determinar con exactitud la posición del grupo nitro entrante, ya que la zona de protones aromáticos se presenta compleja debido a la presencia del radical to-silo. Por ello se pensó en hidrolizar la sulfonamida a la anilina correspondiente, con lo que se podría simplificar el espectro de RMN de la zona aromática y así poder determinar el tipo de sustitución.

La hidrólisis de la sulfonamida se realizó en medio ácido sulfúrico concentrado, calentando a 65-70° durante 6 días, según el procedimiento propuesto por Wepster (107)(108). De esta forma se obtiene un aceite rojo que al cabo de 24 horas cristaliza.

Rendimiento: 98,5%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}} = 3500, 3380$  (NH<sub>2</sub>); 2960, 2920, 2860; 1635

(NH<sub>2</sub>); 1585; ~1510 (NO<sub>2</sub>); 1380, 1360  
(CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 1320 (NO<sub>2</sub>); 1230; 770 cm<sup>-1</sup>.  
Espectro RMN (Cl<sub>4</sub>C) δ = 1,18 (12H, 2 d, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 2,75 (2H, sp,  
CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 6,2 (2H, s. ancho, NH<sub>2</sub>); 7,11  
1H, d, aromático); 7,73 (1H, d, aromá-  
tico).

Al estudiar la zona aromática del espectro de RMN, se observa la presencia de dos dobletes con una constante de acoplamiento típica de protones aromáticos en posición meta (J = 2,5 Hz). Por consiguiente se trata de la 2-nitro-4,6-diisopropil-anilina.

En vista de estos resultados se realizó la bromación en ácido sulfúrico concentrado en lugar de ácido nítrico, para evitar la nitración del compuesto.

En un matraz de 250 ml, provisto de agitador magnético y embudo de goteo, se colocan 20 g (0,0605 moles) de N-(2,4-diisopropilfenil)-p-toluensulfonamida disueltos en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado y se adicionan 4 ml de bromo dejándose la reacción durante dos horas. Al cabo de media hora se observa una total decoloración de la masa de reacción. A continuación se vierte sobre medio litro de agua y hielo y se extrae el precipitado con éter. La solución etérea se lava con hidróxido sódico diluido y posteriormente con agua hasta pH neutro. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina por destilación el éter, quedando un residuo de dos fases, una líquida y otra sólida. La fase líquida, soluble en éter de petróleo y que destila a 107°/0,4 mm Hg, se identifica por sus espectros IR, RMN y masas como dibromo-isopropil-anilina, con pequeñas impurezas de bromo-isopropil-anilina y bromo-dii-

sopropilanilina.

Rendimiento: 7,5 gramos.

Espectros IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3460, 3370 ( $\text{NH}_2$ ); 2950, 2910, 2850;  
1610 ( $\text{NH}_2$ ); 1470; 1385, 1360; 1250;  
1040; 880; 840; 740  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 1,10 (6H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 3,1 (1H, q,  
 $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 3,96 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ); 6,64 (1H,  
s, aromático); 7,03 (1H, s, aromático).

Espectro de masas (m/e) = 295 ( $\text{M}^+ + 4$ , 15); 293 ( $\text{M}^+ + 2$ , 29); 291 ( $\text{M}^+$ , 15);  
280 (49); 278 (100); 276 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 51); 199  
(48); 197 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{Br}$ , 49); 133 (5) 119 (18);  
118 (30); 91 (15).

En el espectro de masas aparecen los picos debidos a la bromoiso-  
propilanilina: m/e = 215 ( $\text{M}^+ + 2$ , 4); 213 ( $\text{M}^+$ , 4); 200 (13); 198 ( $\text{M}^+ -$   
 $\text{CH}_3$ , 15), y a la bromo-diisopropilanilina: m/e = 257 ( $\text{M}^+ + 2$ , 2); 255  
( $\text{M}^+$ , 2); 242 (6); 240 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 6).

Con los datos espectroscópicos disponibles no se puede determinar  
con exactitud el tipo de sustitución en el anillo bencénico, pudiendo  
afirmarse solamente, de acuerdo con el espectro de RMN, que los dos  
protones aromáticos se encuentran en posición para ( $J = 0-1$  Hz), con lo  
que puede tratarse de 2,5-dibromo-4-isopropilanilina o 4,5-dibromo-2-  
isopropilanilina.

La fase sólida, recristalizada en éter de petróleo, se trata de  
un sólido blanco de p.f. 134-6°, que se identifica como el producto  
de bromación aromática de la N-(2,4-diisopropilfenil)-p-toluensulfona-

mida.

Rendimiento: 1,9 gramos.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3260 (NHSO<sub>2</sub>); 2960, 2920, 2860; 1590;  
1555; 1480; 1410; 1385; 1325 (SO<sub>2</sub>);  
1155 (SO<sub>2</sub>); 1090; 955; 910; 860; 815;  
665 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta$  = 0,97 (6H, d, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 1,17 (6H, d,  
CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 2,4 (3H, s, CH<sub>3</sub>Ph); 2,86  
(1H, q, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 3,29 (1H, q, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>);  
6,43 (1H, s. ancho, NH); 7,06 (1H, s,  
aromático); 7,23 (2H, d, arom. Ts); 7,36  
(1H, s, aromático); 7,63 (2H, d, arom.  
Ts).

Espectro de masas (m/e) = 411 (M<sup>+</sup>+2, 100); 409 (M<sup>+</sup>, 98); 396 (39);  
394 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 37); 257 (14); 256 (96);  
251 (31); 254 (M<sup>+</sup>-Ts, 98); 253 (19);  
238 (38); 214 (14); 212 (17); 175 (15);  
160 (20); 155 (12); 133 (45); 91 (50);  
43 (27).

Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>2</sub>S =  
C-55,60; H-5,85; N-3,41; Br-19,51; S-7,80.

Hallado: C-56,00; H-5,66; N-3,36; Br-19,30; S-8,05.

A la vista de espectro de RMN considerando los desplazamientos de los dos protones aromáticos (7,06 y 7,36) y la constante de acoplamiento entre ellos (J = 0-1 Hz), se deduce que ambos protones han de estar en posición para. Por tanto podemos afirmar que se trata de la N-(2,4-

diisopropil-5-bromofenil)-p-toluensulfonamida.

Después de toda esta serie de ensayos de bromación, con resultados negativos todos ellos, y dada la laboriosidad de esta larga síntesis por pasos se decidió abordar la síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico por otros dos procedimientos.

#### 3.1.1.4 REACCION DE TALIACION DEL 1,3-DIISOPROPILBENCENO.

##### 1°.- TALIACION DEL 1,3-DIISOPROPILBENCENO.

Con objeto de alcanzar una máxima proporción de isómero meta en esta reacción se han realizado diferentes ensayos, variando la temperatura (22 ó 73°), el tiempo de reacción (1 a 5 horas) y la adición en algunos casos de morfolina.

La distribución de isómeros se da en la Tabla X. Los datos recogidos en la misma se refieren a la composición, determinada por cromatografía de gases, de la mezcla de nitrilos obtenida a partir de los productos tallados.

Como se ve, por los datos recogidos en la Tabla X, las condiciones óptimas de reacción son 73° con 4 horas de reacción y en presencia de morfolina.

El procedimiento general de taliación es el descrito por McKillop y Taylor (93).

A una disolución incolora de 1,83 mmoles (0,993 g) de trifluoroacetato de talio en 6 ml de ácido trifluoroacético se le adicionan 1,83 mmoles (0,3 g) de 1,3-diisopropilbenceno, tomando la disolución un color amarillento. En los casos en que la reacción se realiza en presen-

N°	Temp	Horas	Adición morfolina	Bis-trifluoracetato de diisopropilfeniltalio (%)	
				2,4	3,5
1	22	5	no	97	3
2	22	5	sf	84	16
3	73	1	no	80	20
4	73	2	no	70	30
5	73	3	no	55	45
6	73	4	no	46	54
7	73	4	sf	24	76
8	73	5	no	52	48
9(*)	73	4	sf	20	80

(\*) Empleando trifluoracetato de talio recientemente preparado.

TABLA X.

cia de morfolina se adicionan 0,1 g de dicha base. La reacción se lleva a cabo a la temperatura y tiempo de reacción requeridos, según la Tabla X. Una vez enfriada la masa de reacción se elimina el ácido trifluoracético por destilación a vacfo. El residuo taliado se lava con 15 ml de éter etílico, que se elimina posteriormente por destilación, quedando como residuo la mezcla de los trifluoracetatos de ariltalio que posteriormente se someten a reacción de sustitución.

El trifluoracetato de talio usado fue, en general, el comercializado por Merck con la calidad "puriss". También se intentó su síntesis siguiendo el procedimiento descrito por McKillop y Taylor (93).

Una suspensión de 50 g de óxido de talio-III en 200 ml de ácido

trifluoracético conteniendo 25 ml de agua se calienta a reflujo, con fuerte agitación, durante 12 horas en un matraz envuelto en papel de aluminio. Una vez enfriada la solución, se filtra en placa porosa (grano 4), para eliminar el exceso de óxido de talio-III, quedando una solución de trifluoracetato de talio en ácido trifluoracético que puede ser utilizada para posterior reacción de taliación. En las reacciones en que se ha empleado el trifluoracetato de talio obtenido por nosotros los rendimientos han sido bajos, aunque en estos casos la proporción de isómero meta siempre ha sido mayor que la obtenida al emplear el producto Merck.

## 2° SUSTITUCION DEL TALIO POR YODO.

En principio se ha realizado esta reacción siguiendo el método A de los propuestos por McKillop y Taylor (93).

Al producto de reacción de taliación, sin eliminar el ácido trifluoracético, se le adiciona, con fuerte agitación, una disolución de 4,25 mmoles (0,71 g) de yoduro potásico en 3 ml de agua. Después de media hora de reacción se añade 0,1 g de bisulfito sódico disuelto en 1,5 ml de agua, manteniendo la agitación durante otra media hora. A continuación se alcaliniza con hidróxido sódico 4N la mezcla de reacción y se diluye con éter, eliminando por filtración el precipitado de yoduro de talio-I. La fase etérea se separa y la fase acuosa se extrae con éter, uniendo los dos extractos etéreos que se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Tras eliminar el éter por destilación, el residuo orgánico resultante se analiza por cromatografía de gases, observando la presencia, fundamentalmente, de dos compuestos. Se realizan los espectros de masas de estos productos y a partir de ellos se deduce que

se trata del 1,3-diisopropilbenceno, que constituye casi el 100% del producto bruto de reacción, y del diisopropilyodobenceno productos de reacción.

Espectro de masas:

1,3-diisopropilbenceno: (m/e) = 162 ( $M^+$ , 34); 147 (100); 133 (12); 119 (45); 109 (27); 91 (16); 77 (3); 43 (3).

3,5-diisopropilyodobenceno: (m/e) = 289 ( $M^+ + 1$ , 12); 288 ( $M^+$ , 82); 274 (18); 273 (100); 259 (12); 245 (27); 231 (8); 217 (8); 161 ( $M^+ - 127$ , 14); 146 (20); 131 (30); 117 (15); 115 (15); 104 (14); 91 (21); 77 (11); 43 (30).

A la vista del bajo rendimiento obtenido de derivado yodado se repite la reacción según el procedimiento descrito en Organic Synthesis (109).

El residuo, proveniente de la reacción de tiliación, se disuelve en 15 ml de éter etílico y enfriando exteriormente con hielo se adiciona con fuerte agitación, una disolución de 4,86 mmoles (0,81 g) de yoduro potásico en 3 ml de agua. Al cabo de media hora, manteniendo la agitación, se adiciona una disolución de 0,1 g de bisulfito sódico en 1,5 ml de agua. Después de media hora de reacción el yoduro de talio-I formado se separa por filtración, lavándose en el mismo filtro con éter. La fase etérea se separa y la acuosa se lava con éter. Una vez unidas ambas fracciones etéreas se lavan con hidróxido sódico al 10% y dos veces con agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el éter se elimina por destilación a vacío. El residuo se analiza por cromatografía

en fase gaseosa, observándose un aumento de la proporción del derivado yodado. Pero debido a no ser muy alto el rendimiento y más complicado el siguiente paso de este camino de síntesis, nos decidimos por preparar el nitrilo que posteriormente se transformará fácilmente en el ácido.

### 3°.- SUSTITUCION DEL TALIO POR EL GRUPO CIANO.

Se sigue el procedimiento propuesto por Uemura, Ikeda e Ichikawa (95).

El residuo de la reacción de taliación (ditrifluoracetatos de diisopropilfeniltalio) se disuelve en 15 ml de piridina y se le añaden 4,5 mmoles (0,42 g) de cianuro cuproso, calentando a reflujo (115°) durante 5 horas. Una vez enfriada la masa de reacción, se filtra y el filtrado se diluye con agua, extrayendo a continuación con benceno. La fase bencénica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% y agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el benceno se elimina por destilación a vacío, quedando como residuo la mezcla de 1,3-diisopropilbenceno (sin reaccionar), 2,4 y 3,5-diisopropilbenzonitrilos. Los dos nitrilos se separan por cromatografía de gases preparativa, utilizando un cromatógrafo Perkin-Elmer, modelo F-21, con columna de 3 m de longitud y 1/4 de pulgada de sección con relleno de Polifeniléter. El rendimiento global de la taliación y sustitución por el grupo ciano fue superior al 90% en todos los casos. Por sus espectros de IR, RMN y de masas se identifican ambos compuestos.

#### 2,4-diisopropilbenzonitrilo:

Espectro IR ( $\text{Cl}_3\text{CH}$ )  $\nu_{\text{máx}}$  = 2970, 2940, 2880; 2230 (CN); 1610; 1490;

1460; 1385; 1365; 900; 865; 835  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 1,26 (12H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 2,86 (1H, sp,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ );  
3,27 (1H, sp,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 6,81-7,34 (3H, m, aromáticos)

Espectro de masas (m/e) = 187 ( $\text{M}^+$ , 25); 172 (100); 144 (25); 130 (50);  
77 (17); 43 (25).

3,5-diisopropilbenzocitrilo:

Espectro IR ( $\text{Cl}_3\text{CH}$ )  $\nu_{\text{máx}}$  = 2970, 2940, 2880; 2240 (CN); 1595; 1465;  
1445; 1385; 1365; 885; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  = 1,22 (12H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 2,86 (2H, sp,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ );  
7,17 (3H, s, distorsionado, aromáticos).

Espectros de masas (m/e) = 187 ( $\text{M}^+$ , 28); 172 (100); 144 (22); 130 (44);  
77 (22); 43 (33).

El cianuro cuproso utilizado en esta reacción se ha obtenido según el siguiente procedimiento (110).

En un matraz de 1 litro, con tres bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de goteo y refrigerante de reflujo con salida de gases a un extractor, se coloca una disolución de 65 g de  $\text{SO}_4\text{Cu} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en 210 ml de agua y se calienta a  $80^\circ$  por medio de un baño de agua. A continuación, se adicionan lentamente, y con fuerte agitación, una disolución de 35,6 g de cianuro sódico en 65 ml de agua. Esta adición dura media hora, prolongando durante dos horas la agitación para favorecer el desprendimiento de cianógeno. El cianuro cuproso se filtra y sobre el mismo filtro se lava con 400 ml de agua caliente, 200 ml de alcohol

etílico y 200 ml de éter etílico. Posteriormente se seca a vacío.

Rendimiento: 30%.

#### 4°.- HIDROLISIS DEL 3,5-DIISOPROPILBENZONITRILLO.

Se realiza una reacción de hidrólisis ácida (111). 0,24 g de 3,5-diisopropilbenzonitrilo se calientan a reflujo con 2,5 g de ácido sulfúrico del 65% durante 3 horas. Una vez fría la masa de reacción se vierte sobre agua y hielo, precipitando un sólido pastoso, de color marrón, que se extrae con éter. La fase etérea se lava con hidróxido sódico al 10%, separando la fase acuosa que se acidula con ácido clorhídrico al 10% para precipitar un sólido blanco que se separa por filtración y se recristaliza en mezcla alcohol-agua. Punto de fusión: 98-99°.

Rendimiento: 50%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3400-2300 (banda ancha, OH); 2980, 2920, 2880; 1695 (CO); 1605; 1470; 1420; 1390, 1370 ( $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 1290; 1265; 1245; 900; 780; 725; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  = 1,25 (12H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 2,91 (2H, q,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 7,21 (1H, d, aromático); 7,69 (2H, d, aromáticos).

A pesar del éxito de este procedimiento de síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico debido a dos razones fundamentales, una lo costoso de las sales de talio y otra la laboriosidad de la separación de isómeros resultantes de estas reacciones, nos vemos obligados a intentar la síntesis del ácido por otro procedimiento, que a continuación

pasamos a describir.

### 3.1.1.5 A PARTIR DE 3,5-DIISOPROPILFENOL, A TRAVES DE UNA REACCION DE TRANSPOSICION DE SMILES.

En esta síntesis se sigue, hasta la obtención de la 3,5-diisopropilánilina, el procedimiento general descrito por Bayles y cols. (96)(97).

#### 1°.- SINTESIS DEL ACIDO 2-(3,5-DIISOPROPILFENOXI)-2-METILPROPANOICO.

En un matraz de 500 ml, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, se colocan 0,2 moles (35,6 g) de 3,5-diisopropilfenol disueltos en 240 ml de acetona, y se añaden lentamente 1,32 moles (52,8 g) de hidróxido sódico finamente dividido, de forma que la temperatura de reacción permanezca por debajo de 35°. Cuando se finaliza la adición de hidróxido sódico la mezcla de reacción se calienta suavemente a reflujo y se adicionan lentamente 0,15 moles (18 g) de cloroformo para mantener el reflujo. Después de la adición del cloroformo se calienta a reflujo durante 4 horas. La acetona se evapora a vacío y el residuo se disuelve en 2 litros de agua. La solución acuosa se lava con éter y a continuación se acidula con ácido clorhídrico al 10%. Se extrae con éter y la fase etérea, a su vez, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el éter a vacío. El residuo aceitoso se somete a cromatografía en columna (200 g de gel de sílice) utilizando como eluyente una mezcla hexano-éter etílico (85-15), obteniéndose un sólido amarillo que se recristalizó de n-pentano y cuyos espectros IR y RMN nos confirman que se tra-

ta del ácido 2-(3,5-diisopropilfenoxi)-2-metilpropanoico. P. f. 70-72°

Rendimiento: 86%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3500-2300 (banda ancha, OH); 2960, 2860;  
1710 (C=O); 1610; 1590; 1465; 1380,  
1360; 1300; 1165; 865; 855; 790; 725  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  = 1,2 (12H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 1,57 (6H, s,  
 $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ); 2,80 (2H, sp,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 6,50  
(2H, d, aromáticos); 6,67 (1H, d. sin  
resolver, aromático); 10,1 (1H, s, an-  
cho, COOH).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$  = C-72,69; H-9,15  
Encontrado = C-72,90; H-9,13

## 5.2. PREPARACION DEL CLORURO DE ACIDO.

14 g de ácido 2-(3,5-diisopropilfenoxi)-2-metilpropanoico se ca-  
lientan a reflujo, durante 2 horas, con 95 ml de cloruro de tionilo.  
Después se elimina el exceso de cloruro de tionilo y el residuo orgá-  
nico se destila a vacío, recogiendo la fracción que destila a 100-105°/  
0,5 mm Hg. Se identifica por su espectro IR.

Rendimiento: 76%.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2960, 2870; 1815, 1785 (ClC=O);  
1605; 1590; 1455; 1380, 1360; 1175;  
955; 910; 865; 805; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5.3. FORMACION DE LA 2-(3,5-DIISOPROPILFENOXI)-2-METILPROPANAMIDA.

Se disuelven 12 g del cloruro de ácido anterior en un exceso de

dioxano, enfriando exteriormente con hielo. A continuación se hace pasar una corriente de amoníaco durante dos horas. Después la disolución se filtra y el dioxano se elimina por destilación, quedando un sólido blanco que se identifica por sus espectros IR y RMN. P. f: 111-113°.

Rendimiento: 86%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\max}$  = 3430, 3260, 3190 (NH<sub>2</sub>); 2960, 2920, 2860; 1655 (CONH<sub>2</sub>); 1605; 1590; 1465; 1400, 1380, 1360; 1215; 1155; 985; 875; 715; 650 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta$  = 1,20 (12H, d, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 1,5 (6H, s, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); 2,79 (2H, sp, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 5,75 (2H, s. ancho, CONH<sub>2</sub>); 6,50 (2H, d, aromáticos); 6,67 (1H, d. sin resolver, aromático).

Análisis: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> = C-72,96; H-9,56; N-5,31  
Encontrado = C-72,76; H-9,36; N-5,04

#### 5.4. REACCION DE TRANSPOSICION DE SMILES.

Se disuelven 8,5 g de 2-(3,5-diisopropilfenoxi)-2-metilpropanamida en 220 ml de HMPT y se le añaden 4,3 g de una dispersión de hidruro sódico al 55-60% en aceite de parafina. La mezcla de reacción se calienta, con fuerte agitación, a 100° durante 28 horas. Después de este tiempo se vierte sobre 1200 ml de agua, precipitando un sólido blanco que se separa por filtración.

Se identifica por IR y RMN como N-(3,5-diisopropilfenil)-2-hi-

droxi-2-metilpropanamida. P. f. 173-75°.

Rendimiento : 82%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3300 (banda ancha, OH y NH); 2960, 2930, 2860; 1650 (Amida I); 1605; 1550 (Amida II); 1455; 1370; 1200; 1180; 1135; 865; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  = 1,21 (12H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 1,5 (6H, s,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ); 2,7 (1H, s, OH); 2,8 (2H, sp,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 6,72 (1H, d, aromático); 7,15 (2H, d, aromaticos); 8,47 (1H, s, ancho, CONH).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  = C-72,96; H-9,56; N-5,31.

Encontrado = C-72,69; H-9,48; N-5,08.

#### 5.5. SINTESIS DE 3,5-DIISOPROPILANILINA

Se calientan a reflujo 7 g de N-(3,5-diisopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida con 270 ml de ácido clorhídrico 5N y 210 ml de dioxano durante 8 horas. Una vez enfriada la masa de reacción se alcaliniza con hidróxido sódico al 10%, separándose un líquido rojo que se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina por destilación y el líquido orgánico remanente se identifica como 3,5-diisopropilnilina por medio de sus espectros de RMN e IR.

Rendimiento : 90%.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3450, 3380, 3220 ( $\text{NH}_2$ ); 2960, 2930,

2870; 1615; 1600; 1450; 1380, 1360;  
1255; 1120; 875; 850; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 1,18 (12H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 2,67 (2H, sp,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ); 3,32 (2H, s. ancho,  $\text{NH}_2$ )  
6,08 (2H, d, aromáticos); 6,22 (1H, d. sin resolver, aromático).

#### 5.6. SINTESIS DE 3,5-DIISOPROPILBENZONITRILO.

La diazotación de la 3,5-diisopropilanilina y la posterior sustitución del grupo diazo por el ciano, se realiza según procedimiento descrito en Síntesis Orgánicas (112).

En un matraz de 1 litro provisto de embudo de goteo, refrigerante de reflujo y agitador magnético, se coloca una disolución de 52,8 g de sulfato de cobre en 180 ml de agua y se calienta a 60°. A continuación se adicionan lentamente en 2 horas, con fuerte agitación, 28,8 g de cianuro sódico disueltos en 60 ml de agua, formándose un precipitado de cianuro cuproso.

Al mismo tiempo, en un matraz de medio litro, provisto de embudo de adición y agitador magnético, se colocan 2,5 g (14 mmoles) de 3,5-diisopropilanilina en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml de agua. Enfriando exteriormente con una mezcla de hielo y sal, se adicionan en media hora una solución de 12,5 g de nitrito sódico en 25 ml de agua, manteniendo la temperatura de reacción inferior a 0°. Una vez finalizada la adición se continua la agitación durante otra media hora, al cabo de la cual se alcaliniza, con carbonato sódico, la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de 0°.

A continuación el producto de diazotación se adiciona lentamente al matraz donde se ha preparado el cianuro cuproso, al que previamente se le añaden 400 ml de benceno, con objeto de extraer el benzonitrilo según se vaya formando. Después de finalizar la adición de la solución de diazotación se calienta la masa de reacción a reflujo suave durante una hora y posteriormente se mantiene la reacción durante 24 horas.

La capa bencénica se separa por decantación, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El benceno se elimina por destilación y el residuo orgánico se somete a una cromatografía en columna (100 g de gel de sílice), utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo-cloroformo (80-20). Se recogen 0,56 g de un líquido, que por medio de cromatografía en fase gaseosa y espectroscopía IR se identifica como 3,5-diisopropilbenzonitrilo.

Rendimiento: 22%.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 2980, 2940, 2880; 2230 (C=N); 1600; 1470; 1450; 1390; 1370; 890; 715  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 5.7. SINTESIS DEL ACIDO 3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

El ácido 3,5-diisopropilbenzoico se obtiene a partir del 3,5-diisopropilbenzonitrilo por medio de una reacción de hidrólisis básica (113).

Se disuelven 0,93 g de 3,5-diisopropilbenzonitrilo en 10 ml de alcohol etílico y se calienta a reflujo, durante 30 horas, con una disolución de 10 g de hidróxido sódico en 30 ml de agua. Una vez fría la masa de reacción se lava con éter y después se acidula con ácido clor-

hídrico al 10%, precipitando un sólido que se separa por filtración. Este sólido se somete a cromatografía en columna, empleando como absorbente gel de sílice y como eluyente una mezcla de éter de petróleo-éter etílico (85:15), recogiendo un sólido blanco que se recristaliza en etanol-agua, y se identifica, por medio de sus espectros IR y RMN y su microanálisis, como ácido 3,5-diisopropilbenzoico. P.f: 98-99°.

Rendimiento: 60%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3400-2300 (banda ancha, OH); 2980, 2920, 2880; 1695 (C=O); 1605; 1740; 1420; 1390; 1370 (CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 1290; 1265; 1245; 900; 780; 725; 710 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta$  = 1,25 (12H, d, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 2,91 (2H, sp, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 7,21 (1H, d, aromático); 7,69 (2H, d, aromáticos); 11,47 (1H, s. ancho, COOH).

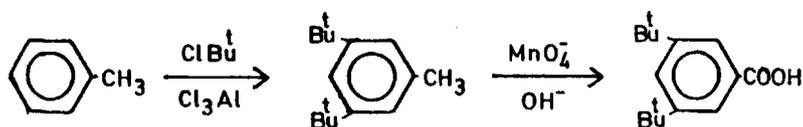
Análisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> = C-75,69; H-8,79  
Encontrado = C-76,19; H-8,96

### 3.1.2. ACIDO 3,5-DITERBUTILBENZOICO

La síntesis del ácido 3,5-diterbutilbenzoico se encuentra descrita en la bibliografía (114), realizándose según el siguiente esquema de reacciones. (Esquema XII)

#### 3.1.2.1. Preparación de 3,5-diterbutiltolueno.

Se ha seguido el procedimiento descrito por Geuze, Ruinard y cols. (115).



ESQUEMA XII.

En un matraz de 3 litros y dos bocas, provisto de agitador mecánico y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se coloca una mezcla de 525 g (5,7 moles) de tolueno y 1000 g (11,35 moles) de cloruro de terbutilo y se van añadiendo, durante ocho horas, 300 (0,22 moles) de tricloruro de aluminio. La masa de reacción se deja reposar 24 horas y después se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se separa por decantación y se lava con agua y solución diluida de carbonato sódico, secándose posteriormente sobre sulfato sódico anhidro. A continuación se destila a presión reducida, recogiendo la fracción de punto de ebullición 60-65° (0,2 mm Hg), que se identifica como 3,5-ditertbutiltolueno por medio de sus espectros IR, RMN y microanálisis. Se comprueba su pureza por Cromatografía en fase gaseosa.

Rendimiento: 50%.

Análisis: Calculado para  $C_{15}H_{24}$  = C-88,23; H-11,77

Encontrado = C-88,39; H-11,59

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3050; 2950, 2900, 2860; 1600; 1475;  
1460; 1390, 1360; 1245; 1200; 890;  
855; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.1.2.2. OXIDACION DE 3,5-DITERBUTILTOLUENO

En el caso del 3,5-diterbutiltolueno la reacción de oxidación no presenta ningún tipo de problema, ya que los grupos terbutilos son totalmente inertes a este tipo de reacción al no tener hidrógenos en posición  $\alpha$  respecto del anillo bencénico. Por tanto, se pueden emplear condiciones de oxidación fuertes, tales como las descritas por Beets, Meeburg y van Essen (114), para la oxidación del grupo metilo.

En un matraz de 3 litros y tres bocas, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y termómetro, se introduce una mezcla de 190 g (0,93 moles) de 3,5-diterbutiltolueno, 250 g de una solución acuosa al 32% de hidróxido potásico y 500 g de piridina. A continuación se adicionan, en el periodo de dos horas y media y manteniendo la temperatura de reacción a 95°, 363,5 g (2,3 moles) de permanganato potásico. Una vez finalizada la adición se continua la agitación durante 3 horas. El producto de reacción se filtra y el residuo se destila a sequedad, quedando un sólido blanco que se disuelve en agua. La solución acuosa se acidula con ácido sulfúrico diluido, precipitando un sólido que se separa por filtración, se seca y se recristaliza en mezcla al 80% de alcohol etílico-agua. Se obtienen unos cristales blancos, de p.f. 170-171°, que se identifican por medio de sus espectros IR y RMN como ácido 3,5-diterbutilbenzoico.

Rendimiento: 70%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3500-2300 (banda ancha, -OH); 2960, 2860  
1600; 1475; 1460; 1390; 1360; 1200; 890;  
855; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

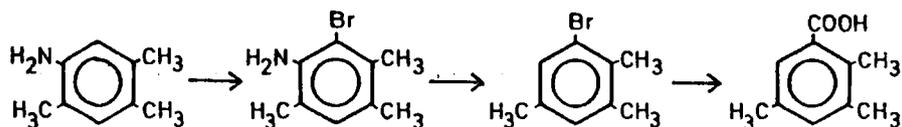
Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 1,38 (18H, s, t-Bu); 7,65 (1H, d, aromá-

tico); 8,0 (2H, d, aromático); 13,17  
(1H, s, -COOH).

Análisis: Calculado para  $C_{15}H_{22}O_2$  = C-76,92; H-9,40  
Encontrado = C-77,15; H-9,63

### 3.1.3. ACIDO 2,3,5-TRIMETILBENZOICO

La síntesis del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico se encuentra descrita en la bibliografía, realizándose según el siguiente esquema de reacciones (Esquema XIII):



ESQUEMA XIII.

#### 3.1.3.1. BROMACION DE 2,4,5-TRIMETILANILINA.

La 2-bromo-3,4,6-trimetilanilina se preparó, según el procedimiento descrito por Smith y Moyle (104), a partir de 2,4,5-trimetilanilina (producto comercial).

En un matraz de 6 litros, con tres bocas, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se introducen 200 g (1,48 moles) de 2,4,5-trimetilanilina disueltos en 454 ml de ácido clorhídrico y 1235 ml de agua. A continuación se adiciona lentamente, durante dos horas y media, una solución de 252 g (1,58 moles) de

bromo en 247 ml de ácido acético. Una vez finalizada la adición, el producto bruto de reacción se somete a una destilación en corriente de vapor, separándose un producto aceitoso de color rojo. Después se alcaliniza la masa de reacción y se somete de nuevo a destilación en corriente de vapor, separándose un sólido amarillo que se extrae con éter. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el éter por destilación a vacío. El residuo sólido se recristaliza en alcohol etílico, previo tratamiento con carbón activo, obteniéndose unas agujas amarillas de p.f. 67-67,5°, con un rendimiento del 65%. El producto así obtenido se identifica por sus espectros IR y RMN como 2-bromo-3,4,6-trimetilanilina.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3410, 3310, 3190 (NH<sub>2</sub>); 3000; 2960, 2910, 2850; 1615; 1610; 1470; 1440; 1280; 1005; 880; 795; 720 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (Cl<sub>4</sub>C)  $\delta$  = 2,11 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,19 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,29 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 3,86 (2H, s, ancho, NH<sub>2</sub>); 6,74 (1H, s, aromático).

### 3.1.3.2. PREPARACION DE 2,3,5-TRIMETILBROMOBENCENO.

Se efectúa la reacción siguiendo el método de síntesis propuesto por Smith y Moyle (104).

En una mezcla de 360 ml de ácido sulfúrico concentrado y 90 ml de ácido fosfórico se disuelven 77 g (0,36 moles) de 2-bromo-3,4,6-trimetilanilina. La solución se enfría a temperatura inferior de 0° y con fuerte agitación se comienza la adición de una disolución de 50 g (0,72 moles) de nitrito sódico en 72 ml de agua. La adición se prolonga du-

rante 2 horas y una vez completada se continúa la agitación durante treinta minutos. Durante todo este tiempo la temperatura de reacción se mantiene inferior a 0°. Seguidamente se añaden 180 ml de alcohol etílico y 7,2 g de polvo de Cobre, calentando la masa de reacción en baño de agua durante 1 hora, dejandola posteriormente en reposo durante 12 horas. Después se adiciona 360 ml de agua y se somete a destilación en corriente de vapor. El destilado se extrae con éter y la fase etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro. Previa eliminación del éter, el residuo orgánico se destila a presión reducida, recogiendo una única fracción de punto de ebullición 135-140° (12 mm Hg), con un rendimiento del 48%. Este producto destilado, al estudiar sus espectros de IR y RMN, se caracteriza como 2-bromo-3,4,6-trimetilfenol.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3500 (OH); 3000; 2960, 2910, 2850; 1610; 1525; 1475; 1455; 1400; 1295; 1215; 1170; 1070; 890; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 2,15, 2,17, 2,22 (9H, 3s,  $3\text{CH}_3$ ); 5,41 (1H, s. ancho, OH); 6,78 (1H, s, aromático).

Por tanto, se realiza la sustitución del grupo diazo por hidrógeno recurriendo al tratamiento con ácido hipofosforoso (116) como se detalla a continuación.

En un matraz de 6 litros, con tres bocas, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se colocan 0,85 moles (182,25 g) de 2-bromo-3,4,6-trimetilanilina y una mezcla de 1278 ml de ácido clorhídrico concentrado y 609 ml de agua, quedando parcialmente sin disolver el compuesto orgánico. A continuación se añaden, du-

rante 2 horas, 1,7 moles (118 g) de nitrito sódico disueltos en 170 ml de agua manteniendo la temperatura de reacción, durante todo este tiempo, inferior a  $-5^{\circ}$ . Después de finalizada la adición se mantiene la agitación durante 15 minutos y posteriormente se añaden, durante 2 horas, 379 g de ácido hipofosforoso al 35%, permaneciendo la temperatura inferior a  $-5^{\circ}$ . La reacción se abandona, a temperatura ambiente, durante 12 días, al cabo de los cuales se alcaliniza con hidróxido sódico diluido y previo filtrado del sólido que aparece, se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el éter y el residuo orgánico se destila a presión reducida, recogiendo una fracción a  $115-119^{\circ}$  (12 mm Hg), que se identifican por espectrometría IR y RMN como 2,3,5-trimetilbromobenceno y se comprueba su óptimo grado de pureza por cromatografía en fase gaseosa.

Rendimiento: 82%.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3010; 2970, 2940, 2920, 2860; 1610; 1550; 1490; 1470; 1445; 1380; 1260; 1000; 960; 845; 800; 735; 695  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 2,11 (6H, s,  $2\text{CH}_3$ ); 2,18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 6,73 (1H, s, aromático); 7,1 (1H, s, aromático).

### 3.1.3.3. SINTESIS DEL ACIDO 2,3,5-TRIMETILBENZOICO.

Se realiza mediante la formación del compuesto de Grignard correspondiente al 2,3,5-trimetilbromobenceno y posterior carbonatación de este en las condiciones experimentales siguientes:

En un matraz de 3 litros, con tres bocas, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de goteo, ambos con tubo de cloruro cálcico, se colocan 1,131 at-gramo (28,25 g) de magnesio y 514 ml de éter etílico anhidro. Se añade lentamente una disolución de 0,377 moles (75 g) de 2,3,5-trimetilbromobenceno y 0,377 moles (41,1 g) de bromuro de etilo en 277 ml de éter etílico anhidro. La adición se realiza en 4 horas, durante las cuales se calienta suavemente, con baño de agua, para mantener un débil reflujo de éter. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción, que ha tomado un color verde oscuro, se calienta a reflujo durante dos horas, al cabo de las cuales se vierte sobre un exceso de anhídrido carbónico sólido. El producto resultante se hidroliza con ácido clorhídrico al 5%, separándose dos fases que se decantan. La fase acuosa se extrae con éter, que se une a la fase etérea anterior, secándose sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el éter por destilación a vacío, quedando un residuo sólido que se disuelve en hidróxido sódico al 15%. Esta solución básica se filtra y el filtrado se acidula con ácido clorhídrico al 15%, precipitando un sólido blanco, que se separa por filtración. Este sólido se recristaliza en mezcla de alcohol-agua, para dar unos cristales blancos, de p.f. 129-130°, que se identifican, por medio de microanálisis y espectros de IR y RMN, como el ácido 2,3,5-trimetilbenzoico.

Rendimiento: 44%.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3340-2300 (banda ancha, -OH); 1680; 1610; 1400; 1300; 1275; 1245; 1220; 1130; 865; 780; 720  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ )  $\delta$  = 2,26 (6H, s,  $2\text{CH}_3$ ); 2,46 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );

7,08 (1H, s, aromático); 7,65 (1H, s, aromático); 12,6 (1H, s. ancho, COOH).

Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{12}O_2$  = C-73,14; H-7,36  
Encontrado = C-72,84; H-7,13

Como se puede observar, para la formación del reactivo de Grignard se hubo de adicionar al derivado halogenado la misma cantidad molar de bromuro de etilo, ya que anteriormente se había intentado, sin éxito, la formación del magnesiano adicionando el 2,3,5-trimetilbromobenceno puro o en solución etérea con unas gotas de yoduro de etilo.

### 3.2 PREPARACION DE MUESTRAS PATRON DE LOS PRODUCTOS DE NITRACION Y BROMACION DE LOS ACIDOS 3,5-DIISOPROPIL, 3,5-DITERBUTIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS.

Con el objeto de poder comparar las proporciones de isómeros obtenidos en las reacciones de sustitución electrófila aromática de los compuestos ácidos estudiados en esta Memoria, se consideró necesaria la preparación previa, o en su caso la separación e identificación, de cada uno de los posibles isómeros formados en estas reacciones. De esta forma se prepararon o identificaron todos los productos que se obtienen en la nitración y bromación de los tres ácidos polialquilbenzoicos estudiados.

#### 3.2.1 ACIDO 2-NITRO-3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

Se ha llevado a cabo su síntesis por nitración directa, con mezcla sulfonítrica, del ácido 3,5-diisopropilbenzoico (117).

En un matraz de 100 ml, con tres bocas, provisto de embudo de adición, agitador mecánico y tubo de cloruro cálcico, se disuelven 0,2 g de

ácido 3,5-diisopropilbenzoico en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado. Una vez disueltos se enfría a 0° y se añade lentamente la mezcla nitrante (0,063 g de ácido nítrico fumante y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado). Una vez finalizada la adición se mantiene la reacción, siempre a 0°, durante una hora, al cabo de la cual se vierte la masa de reacción sobre 100 ml de agua y hielo. El sólido amarillento precipitado se separa por filtración y se recristaliza en mezcla etanol-agua. P.f. : 188-9°.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3400-2300 (OH); 2960; 1685 (CO); 1590; 1530 (NO<sub>2</sub>); 1460; 1410; 1370 (NO<sub>2</sub>); 1280; 1250; 1225; 920; 890; 850; 715 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,24 (12H, d. distorsionado, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>)  
2,87 (2H, sp. distorsionado, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>)  
7,33 (1H, d, aromático); 7,66 (1H, d, aromático).

Espectro de masas (m/e) = 252 (4); 251 (M<sup>+</sup>, 25); 236 (10); 234 (16); 233 (31); 218 (18); 216 (24); 206 (10); 203 (34); 191 (30); 176 (28); 174 (100); 172 (29); 160 (35); 146 (34); 115 (34); 105 (30); 91 (51); 77 (30); 43 (73); 41 (42).

### 3.2.2 ACIDO 2-BROMO-3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

Se preparó por bromación del ácido 3,5-diisopropilbenzoico con bromo en medio ácido sulfúrico.

En un matraz de 100 ml se disuelven 0,1 g de ácido 3,5-diisopro-

pilbenzoico en 5 ml de ácido sulfúrico del 98% y, con agitación constante, se añade una disolución de 0,3 g de bromo en 10 ml de ácido sulfúrico del 98% manteniendo la temperatura a 25°. La reacción se continúa durante 24 horas, vertiéndose a continuación sobre hielo picado y agua. El sólido blanco, que precipita, se separa por filtración y se recristaliza en mezcla de etanol-agua. P.f. 76-8°.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3500-2300; 2950; 1690; 1585; 1455; 1390, 1360; 1290; 1230; 1215; 1020; 885; - 710  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,23 (12H, d,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 2,87 (1H, sp,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 3,50 (1H, sp,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ); 7,17 (1H, d, aromático); 7,39 (1H, d, aromático).

Espectro de masas (m/e): 286 (50); 284 ( $\text{M}^+$ , 52); 271 (98); 269 (100); 253 (17); 251 (17); 243 (9); 241 (10); 229 (17); 227 (18); 225 (8); 211 (8); 209 (18); 205 (13); 129 (13); 128 (15); 105 (17); 91 (17); 81 (8); 79(8); 77 (13); 43 (8).

### 3.2.3 ACIDO 2-NITRO-3,5-DITERBUTILBENZOICO.

Se ha obtenido por nitración directa, con mezcla sulfonítrica, del ácido 3,5-diterbutilbenzoico, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del ácido 2-nitro-3,5-diisopropilbenzoico.

De esta forma se obtiene un sólido amarillento de p.f. 197-8°.

cuyos espectros IR, RMN y de masas nos permiten identificarle como ácido 2-nitro-3,5-diterbutilbenzoico.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3400-2300 (OH); 2970; 1695 (CO); 1585; 1540 (NO<sub>2</sub>); 1390, 1375 (t-Bu); 1360 (NO<sub>2</sub>); 1295; 1250; 1230; 900; 840; 810; 700 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  = 1,33 (9H, s, t-Bu); 1,39 (9H, s, t-Bu); 7,68 (1H, d, aromático); 7,83 (1H, d, aromático); 9,9 (1H, s. ancho, -COOH).

Espectro de masas (m/e): 280 (6); 279 (M<sup>+</sup>, 24); 265 (19); 264 (100); 246 (7); 216 (8); 188 (22); 144 (7); 115 (6); 91 (7); 77 (4); 57 (11); 43 (7); 41 (11).

#### 3.2.4 ACIDO 2-BROMO-3,5-DITERBUTILBENZOICO.

Se ha preparado por bromación directa del ácido 3,5-diterbutilbenzoico con bromo en presencia de sales de plata (80).

En un matraz de 100 ml, provisto de agitador magnético, se disuelven 0,89 g de ácido 3,5-diterbutilbenzoico y 0,64 g de bromo en 80 g de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se añaden 1,12 g de sulfato de plata, manteniendo la agitación durante dos horas, al cabo de las cuales la masa de reacción decolorada se filtra para eliminar el bromuro de plata formado. El filtrado se vierte sobre agua y hielo, precipitando un sólido que se separa por filtración. El bromuro de plata, anteriormente separado, se lava sobre el mismo filtro con solución al 10% de hidróxido sódico. La solución básica se acidula con ácido clorhídrico diluido y el precipitado formado, después de filtrado, se

une al anterior.

El sólido resultante se recristaliza en mezcla de etanol-agua. P.f. 159-60°. Se identifica por sus espectros IR, RMN y de masas.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3500-2200; 2950; 1685; 1580; 1415; 1385, 1360; 1300; 1265; 1250; 1220; 1010; 885; 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,3 (9H, s, t-Bu); 1,53 (9H, s, t-Bu); 7,30 (1H, d, aromático); 7,46 (1H, d, aromático).

Espectro de masas (m/e) = 314 (30); 312 ( $\text{M}^+$ , 32); 299 (98); 297 (100); 281 (11); 279 (11); 271 (13); 269 (14); 243 (8); 241 (8); 233 (3); 138 (8); 115 (9); 105 (3); 91 (8); 81 (3); 79 (3); 57 (50); 41 (18).

### 3.2.5 ACIDO 2-NITRO-3,5,6-TRIMETILBENZOICO.

Se preparó por nitración directa del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico, en las mismas condiciones experimentales que las citadas para la síntesis del ácido 2-nitro-3,5-diisopropilbenzoico.

Se obtuvo un sólido amarillento de p.f. 142-4°, que se identificó, por medio de sus espectros IR, RMN y de masas, como ácido 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzoico.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3400-2300 (OH); 2920, 2860; 1710 (CO); 1620; 1530 ( $\text{NO}_2$ ); 1420; 1355 ( $\text{NO}_2$ ); 1280; 1255; 1240; 900; 865; 800; 720  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,30 (6H, s. dist.,  $\text{CH}_3$ ); 2,36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 7,07 (1H, s, aromático).

Espectro de masas (m/e) = 210 (14); 209 ( $\text{M}^+$ , 100); 191 (88); 190 (93); 161 (49); 143 (73); 91 (59); 77 (29).

### 3.2.6 ACIDO 2-BROMO-3,5,6-TRIMETILBENZOICO.

Se ha preparado por bromación directa del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico con bromo en medio ácido sulfúrico.

En un matraz de 100 ml, provisto de agitador magnético, se disuelven 0,33 g de ácido 2,3,5-trimetilbenzoico y 0,26 g de bromo en 25 ml de ácido sulfúrico del 98%. La reacción se mantiene, durante 24 horas, a 25°. Después se vierte la masa de reacción sobre hielo picado y agua, precipitando un sólido que se separa por filtración. Este sólido blanco se recristaliza en mezcla de alcohol-agua. P.f. 184-6°. Se identifica por sus espectros IR, RMN y de masas como ácido 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzoico.

Espectro IR (BrK)  $\nu_{\text{máx}}$  = 3400-2100; 2900; 1695; 1455; 1415; 1315; 1250; 1230; 1150; 975; 935; 880; 715  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,26 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,33 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 7,0 (1H, s, aromático).

Espectro de masas (m/e) = 244 (97); 242 ( $\text{M}^+$ , 100); 226 (37); 224 (38); 199 (13); 198 (15); 197 (13); 196 (15); 163 (17); 145 (5); 117 (37); 115

(17); 103 (5); 91 (20); 79 (3); 77 (10).

### 3.2.7 CARACTERIZACION DE LOS ACIDOS 4-NITRO Y 4-BROMO-2,3,5-TRIMETILBENZOICOS Y DEL ACIDO 4-BROMO-3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

Al estudiar, por medio de la técnica de cromatografía en fase gaseosa, los productos de las reacciones de nitración y bromación del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico y la bromación con ácido hipobromoso del ácido 3,5-diisopropilbenzoico se observó la presencia de otro compuesto junto al isómero originado por sustitución en posición orto respecto del grupo carboxilo. En el resto de las reacciones ensayadas con el ácido 3,5-diisopropilbenzoico, así como en las del ácido 3,5-diterbutilbenzoico, no se apreció la formación de ningún otro compuesto distinto del isómero de sustitución en posición 2.

Con el fin de confirmar que los productos de reacción observados, que no correspondían a los isómeros en posición 2, eran los isómeros en posición 4 (sustitución en posición para respecto del grupo carboxilo), y debido a que sus síntesis inequívocas se presentaban muy laboriosas, pensamos en la utilización de la técnica de cromatografía de gases-espectrometría de masas como medio para su identificación. Para ello era necesario esterificar los ácidos y así poder someter a cromatografía de gases los correspondientes ésteres metílicos para obtener los espectros de masas de cada uno de ellos. Las condiciones de esterificación y las de operación utilizadas en la cromatografía de gases son las mismas que se han utilizado para la valoración de isómeros en las reacciones de sustitución electrófila (ver apartados 3.5.1 y 3.5.2).

Los isómeros de sustitución en posición 4 deben presentar el mis-

mo espectro de masas que los correspondientes isómeros en posición 2, variando únicamente la intensidad de algunos picos, ya que las fragmentaciones en ambos casos han de ser iguales.

En los datos de los espectros de masas realizados solamente se citan aquellos picos (m/e) más importantes y característicos para la confirmación de la estructura.

#### 3.2.7.1 ACIDO 4-NITRO-2,3,5-TRIMETILBENZOICO.

Se han realizado los espectros de masas de los tres compuestos presentes en el producto de la reacción de nitración del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico con ácido nítrico y ácido sulfúrico. Dos de estos compuestos están previamente identificados como ácidos 2,3,5-trimetilbenzoico y 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzoico.

Espectro de masas del ester metílico del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico.

m/e = 178 (M, 68); 163 (M-CH<sub>3</sub>, 16); 147 (M-CH<sub>3</sub>O, 90); 146 (M-CH<sub>3</sub>OH, 100); 119 (M-COOCH<sub>3</sub>, 60); 118 (M-HCOOCH<sub>3</sub>, 48); 91 (25); 77 (16).

Espectro de masas del ester metílico del ácido 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzoico.

m/e = 223 (M, 17); 206 (M-OH, 52); 193 (M-NO, 10); 192 (M-CH<sub>3</sub>O, 55); 191 (M-CH<sub>3</sub>OH, 100); 190 (59); 177 (M-NO<sub>2</sub>, 10); 164 (M-COOCH<sub>3</sub>, 3); 163 (M-HCOOCH<sub>3</sub>, 17); 162 (26); 161 (38); 147 (33); 146 (72); 134 (29); 130 (20); 118 (50); 117 (47); 91 (64); 77 (43).

Espectro de masas del compuesto a identificar.

m/e = 223 (M, 19); 206 (M-OH, 57); 193 (M-NO, 10); 192 (M-CH<sub>3</sub>O, 62); 191 (M-CH<sub>3</sub>OH, 100); 190 (57); 177 (M-NO<sub>2</sub>, 10); 164 (M-COOCH<sub>3</sub>, 4); 163 (M-HCOOCH<sub>3</sub>, 15); 162 (26); 161 (36); 147 (32); 146 (77); 134 (29); 133 (21); 118 (54); 117 (50); 91 (66); 77 (43).

En base a los datos de estos dos últimos espectros de masas se deduce que el compuesto desconocido ha de corresponder a un isómero del ester metílico del ácido 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzoico, siendo el único posible el ester metílico del ácido 4-nitro-2,3,5-trimetilbenzoico. Por tanto podemos confirmar que el producto obtenido, junto al ácido nitrado en posición 2, en las reacciones de nitración del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico es el ácido 4-nitro-2,3,5-trimetilbenzoico.

### 3.2.7. 2 ACIDO 4-BROMO-2,3,5-TRIMETILBENZOICO.

Se han obtenido los espectros de masas de los tres compuestos que se encuentran en el producto de la reacción de bromación del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico con ácido hipobromoso, dos de los cuales están identificados previamente como ácido 2,3,5-trimetilbenzoico y ácido 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzoico.

Espectro de masas del ester metílico del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico.

m/e = 178 (M, 67); 163 (M-CH<sub>3</sub>, 15); 147 (M-CH<sub>3</sub>O, 85); 146 (M-CH<sub>3</sub>OH, 100); 119 (M-COOCH<sub>3</sub>, 60); 118 (M-HCOOCH<sub>3</sub>, 47); 91 (24); 77 (15).

Espectro de masas del ester metílico del ácido 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzoico.

m/e = 258 (M+2, 70); 256 (M, 71); 243 (7); 241 (M-CH<sub>3</sub>, 7); 227 (98); 226 (93); 225 (M-CH<sub>3</sub>O, 100); 224 (M-CH<sub>3</sub>OH, 84); 199 (25); 198 (20); 197 (M-COOCH<sub>3</sub>, 25); 196 (M-HCOOCH<sub>3</sub>, 17); 177 (M-Br, 19); 91 (36); 77 (20).

Espectro de masas del compuesto a identificar.

m/e = 258 (M+2, 77); 256 (M, 78); 243 (8); 241 (M-CH<sub>3</sub>, 9); 227 (98); 226 (86); 225 (M-CH<sub>3</sub>O, 100); 224 (M-CH<sub>3</sub>OH, 78); 199 (24); 198 (19); 197 (M-COOCH<sub>3</sub>, 25); 196 (M-HCOOCH<sub>3</sub>, 16); 177 (M-Br, 21); 91 (35); 77 (19).

A la vista de estos datos espectrales se puede decir que el compuesto desconocido es un isómero del ester metílico del ácido 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzoico. Por tanto, podemos confirmar que el producto que se obtiene, junto al ácido bromado en posición 2, en las reacciones de bromación del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico es el isómero ácido 4-bromo-2,3,5-trimetilbenzoico.

### 3.2.7.3 ACIDO 4-BROMO-3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

Siendo la bromación con ácido hipobromoso la única de las reacciones de bromación ensayadas para el ácido 3,5-diisopropilbenzoico en la que se observa la formación de otro compuesto, además del ácido 2-bromo-3,5-diisopropilbenzoico, se han obtenido los espectros de masas de los tres compuestos que se encuentran en el producto bruto de esta reacción. De esta forma, al tener caracterizados previamente dos ellos (ácidos 3,5-diisopropilbenzoico y 2-bromo-3,5-diisopropil



co), podemos identificar por comparación de sus espectros de masas el compuesto desconocido, que a priori suponemos se trata del ácido 4-bromo-3,5-diisopropilbenzoico.

Espectro de masas del ester metílico del ácido 3,5-diisopropilbenzoico.

m/e = 221 (5); 220 (M, 31); 205 (M-CH<sub>3</sub>, 100); 189 (M-CH<sub>3</sub>O, 15);  
177 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 32); 173 (13); 161 (M-COOCH<sub>3</sub>, 15); 145 (6);  
131 (13); 118 (18); 91 (26); 77 (10); 59 (10); 43 (15).

Espectro de masas del ester metílico del ácido 2-bromo-3,5-diisopropilbenzoico.

m/e = 300 (M+2, 41); 298 (M, 41); 285 (99); 283 (M-CH<sub>3</sub>, 100); 269  
(16); 267 (M-CH<sub>3</sub>O, 16); 257 (9); 255 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 9); 241 (4);  
239 (M-COOCH<sub>3</sub>, 4); 219 (M-Br, 10); 91 (19); 77 (14); 59  
(17); 43 (36).

Espectro de masas del compuesto a identificar.

m/e = 300 (M+2, 35); 298 (M, 35); 285 (99); 283 (M-CH<sub>3</sub>, 100); 269  
(16); 267 (M-CH<sub>3</sub>O, 16); 257 (9); 255 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 9); 241 (8);  
239 (M-COOCH<sub>3</sub>, 8); 219 (M-Br, 9); 91 (35); 77 (21); 59  
(19); 43 (24).

Por comparación de estos dos últimos espectros se deduce que el compuesto desconocido ha de ser un isómero del ácido 2-bromo-3,5-diisopropilbenzoico. Por tanto, podemos decir en la reacción de bromación con ácido hipobromoso del ácido 3,5-diisopropilbenzoico se obtiene, junto al isómero bromado en posición 2, el isómero 4 es decir el áci-

do 4-bromo-3,5-diisopropilbenzoico.

3.3. REACCIONES DE SUSTITUCION AROMATICA ELECTROFILICA DE LOS ACIDOS  
3,5-DIISOPROPIL, 3,5-DITERBUTIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS.

3.3.1. REACCIONES DE NITRACION.

Todas las reacciones de nitración se han realizado empleando un matraz de 3 bocas de 100 ó 250 ml, provisto de termómetro, agitador mecánico o magnético, embudo de adición y refrigerante de reflujo, ambos con tubo de cloruro cálcico.

Las reacciones a baja temperatura se han realizado en criostato, con un intervalo de error en la temperatura de reacción de  $\pm 0,5^\circ$ . Cuando se ha trabajado a temperaturas altas se ha utilizado un agitador magnético, provisto de calefacción y regulación de temperatura por medio de un termómetro de contacto, con un error en la temperatura de  $\pm 1^\circ$ .

Los procedimientos seguidos para aislar los productos de reacción se detallan en cada uno de los experimentos, ya que es una operación que puede influir de manera fundamental en los resultados obtenidos en la reacción. Estos procedimientos están descritos por D. Armesto (1) e I. Javier (2).

3.3.1.1 NITRACION CON MEZCLA SULFONITRICA.

Se disuelven, en 35 g de ácido sulfúrico concentrado, 0,004 moles del ácido orgánico. El matraz de reacción se introduce en un criostato a  $0^\circ$  y se adiciona lentamente durante 15 minutos, con fuerte agitación, una disolución de 0,25 g (0,004 moles) de ácido nítrico fuman-

te al 100% en 4 g de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se mantiene a 0° durante 1 hora. Pasado este tiempo el producto de reacción se vierte sobre 250 ml de agua y hielo, formándose un precipitado que se filtra. Las aguas del filtrado se extraen cuatro veces con 200 ml de éter. La solución etérea se lava con agua hasta conseguir pH neutro, se seca y el éter se elimina por destilación a vacío, quedando un residuo sólido amarillento que se une al producto filtrado anteriormente.

#### 3.3.1.2 NITRACION CON ACIDO NITRICO EN ACIDO ACETICO GLACIAL (10M).

0,005 moles del ácido orgánico se disuelven en 50 ml de ácido acético glacial a 20° de temperatura y se adicionan lentamente durante 2 horas, con fuerte agitación, 54,3 g (0,86 moles) de ácido nítrico del 100%. La reacción se mantiene a 15° durante 16 horas. El producto de reacción se vierte sobre agua, extrayendo varias veces con éter la solución acuosa. La fase etérea se lava con agua hasta obtener pH neutro y una vez seca se elimina el éter por destilación, aislándose el residuo sólido formado.

#### 3.3.1.3 NITRACION CON ACIDO NITRICO EN NITROETANO.

0,004 moles del compuesto aromático se disuelven en 75 g de nitroetano. La mezcla se calienta a 80° y se adicionan lentamente durante media hora, 0,56 g (0,088 moles) de ácido nítrico al 100% disueltos en 6 g de nitroetano. La mezcla de reacción se mantiene durante 20 horas a 80°; al cabo de este tiempo se vierte sobre agua. La capa orgánica se diluye en 50 ml de éter y se lava varias veces con agua hasta eliminación del exceso de ácido nítrico. Se seca y se destila para eli

minar el disolvente, aislándose el residuo sólido formado.

#### 3.3.1.4 NITRACION CON BOROFLUORURO DE NITRONIO EN SULFOLANO.

Las sales de nitronio utilizadas en estas reacciones (borofluoruro y hexafluorofosfato de nitronio) han de ser manejadas en unas especiales condiciones. El producto comercial, del 90% de pureza, se ha de guardar bajo atmósfera de nitrógeno y a baja temperatura, ya que, en caso contrario, se advierten rápidamente síntomas claros de descomposición con desprendimiento abundante de vapores blancos. De igual forma, la toma de muestra se ha de realizar en contracorriente de nitrógeno seco.

0,004 moles del compuesto orgánico se disuelven en 40 g (0,33 moles) de sulfolano y se adicionan lentamente 0,48 g (0,0033 moles) de borofluoruro de nitronio disueltos en 20 g de sulfolano. La temperatura de reacción se mantiene a 25° durante 24 horas, y a continuación la masa de reacción se vierte sobre agua, extrayendo la fase acuosa varias veces con éter. La fase éterea se lava con agua, se seca y el éter se elimina por destilación para aislar el producto de nitración.

#### 3.3.1.5 NITRACION CON BOROFLUORURO DE NITRONIO EN NITROMETANO.

0,004 moles del compuesto aromático se disuelven en 96 g (1,6 moles) de nitrometano y se añaden lentamente 0,40 g (0,003 moles) de borofluoruro de nitronio disueltos en 100 g de nitrometano. La reacción se mantiene a 25° durante 24 horas, al final de las cuales, se vierte sobre agua. A continuación la capa orgánica se lava con dos porciones de 250 ml de agua. La solución de nitrometano se seca y se elimina el

disolvente por destilación, separándose un producto sólido.

#### 3.3.1.6 NITRACION CON BOROFLUORURO DE NITRONIO EN NITROETANO.

Se sigue un procedimiento análogo al descrito cuando se utiliza como disolvente nitrometano, con la diferencia de que, en este caso, se prepara la disolución de ácido orgánico en 100 g de nitroetano, y la disolución de sal de nitronio disolviendo 0,41 g (0,0031 moles) de borofluoruro de nitronio en 125 g de nitroetano, ya que la sal de nitronio es menos soluble en este disolvente que en nitrometano.

#### 3.3.1.7 NITRACION CON HEXAFLUORFOSFATO DE NITRONIO EN SULFOLANO.

0,003 moles del compuesto aromático se disuelven en 30 g de sulfolano y se adicionan lentamente 0,53 g (0,0029 moles) de hexafluorofosfato de nitronio disueltos en 16 g de sulfolano. La reacción se mantiene durante 24 horas a 25°. El procedimiento de separación del producto de nitración es análogo al expresado en el caso de la nitración con borofluoruro de nitronio en el mismo disolvente.

#### 3.3.2 REACCIONES DE BROMACION.

Todas las reacciones se llevan a cabo empleando un matraz de 100 ó 250 ml de 3 bocas, provisto de termómetro, embudo de adición, agitador magnético y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico. El control de temperatura se realiza con un termómetro de contacto, con intervalo máximo de error de  $\pm 1^\circ$ . Todas estas reacciones se realizan recubriendo el aparato de reacción con papel de aluminio para evitar la acción de la luz.

### 3.2.1 BROMACION CON BROMO EN ACIDO ACETICO.

A la vista de los resultados experimentales publicados por D. Ar- esto (1), la reacción de bromación se realiza utilizando dos moles de bromo por mol de compuesto aromático, a una temperatura de reacción de 60°. En estas condiciones estos ácidos polialquilbenzoicos se broman con facilidad en el anillo aromático, sin poderse apreciar la existencia de productos de reacción en las cadenas alifáticas.

0,004 moles del ácido orgánico disueltos en 16 g de ácido acético glacial se colocan en un matraz de reacción y mediante el embudo de adición se añaden lentamente, a 60° de temperatura, 0,008 moles de bromo disueltos en 4 ml de ácido acético glacial. La reacción se mantiene durante 24 horas a la misma temperatura. A continuación la masa de reacción se vierte sobre agua y hielo, con una pequeña cantidad de bisulfito sódico disuelto, apareciendo un precipitado blanco que se separa por filtración. El filtrado se somete a destilación a vacío, eliminando el agua y el ácido acético, con lo que queda un residuo sólido constituido por productos orgánicos, bisulfito sódico y bromuro sódico. Al tratar este residuo con agua se disuelven los productos inorgánicos, separándose, por filtración, el producto orgánico que se añade al separado anteriormente.

### 3.3.2.2 BROMACION CON BROMO EN ACIDO SULFURICO.

En el matraz de reacción se disuelven 0,004 moles del compuesto orgánico en 25 g de ácido sulfúrico concentrado y, por medio del embudo de adición, se añaden en el periodo de una hora 0,006 moles de bromo disueltos en 50 g de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se

mantiene a 20° durante 24 horas. A continuación se vierte sobre agua y hielo, con una pequeña cantidad de bisulfito sódico, apareciendo un precipitado blanco que se separa por filtración. La solución acuosa filtrada se lava varias veces con éter y la fase etérea resultante, una vez seca, se destila para eliminar el éter, apareciendo un residuo sólido que se añade al filtrado con anterioridad.

### 3.3.2.3 BROMACION CON ACIDO HIPOBROMOSO.

#### a.- Preparación del ácido hipobromoso.

En primer lugar se prepara el ácido hipobromoso según el procedimiento descrito por Branch y Jones (118).

En un erlemmeyer de 2 litros totalmente forrado por papel de aluminio, para evitar la entrada de luz, se prepara una disolución de 15 g de sulfato de plata en 1 litro de agua y a continuación se añaden 3 ml de bromo, agitando vigorosamente hasta formación de un precipitado de bromuro de plata. La solución acuosa se filtra y se destila a vacío, con baño de agua, en un aparato totalmente cubierto por una espesa capa de pintura negra con el fin de evitar la acción de la luz. Se recoge sobre tetracloruro de carbono la fracción que destila entre 40 y 50°, a 15 mm Hg de presión.

#### b.- Reacción de bromación.

En un matraz de 250 ml, de tres bocas, totalmente pintado de negro y provisto de agitador magnético, embudo de adición y termómetro, se colocan 0,004 moles del compuesto aromático disueltos en una mezcla de 64 ml de ácido acético glacial, 16 ml de agua y 18,2 g de ácido trifluoracético. A continuación, se añaden 64 ml de ácido hipobromoso re-

cientemente preparado (como máximo se emplea una hora después de ser preparado). La reacción se mantiene durante 5 horas a 20°. El bruto de reacción se vierte sobre 300 ml de agua, formándose un precipitado blanco que se separa por filtración. Las aguas del filtrado se eliminan en rotavapor y el residuo sólido se une al anteriormente filtrado.

#### 3.4 REACCIONES DE COMPETICION.

Se realizan las reacciones de competición entre los ácidos 2,3,5-trimetil, 3,5-diisopropil y 3,5-diterbutilbenzoicos y el ácido 3,5-dimetilbenzoico, frente a la nitración con mezcla sulfonítrica a 0° y frente a la bromación con bromo en ácido sulfúrico y en ácido acético glacial, con el fin de comprobar el grado de desactivación de los ácidos objeto de nuestro estudio.

Todas estas reacciones se han realizado de manera análoga a las de sustitución aromática antes descritas. Las cantidades de compuestos aromáticos fueron en todos los casos de 0,002 moles y la del reactivo de 0,002 moles, en el caso de la nitración, y de 0,01 moles, en el caso de la bromación, utilizando en todas las reacciones de competición 0,002 moles de ftalato de dietilo como patrón interno.

#### 3.5. VALORACION CROMATOGRAFICA.

Como ya se ha visto en la parte teórica de esta Memoria, la valoración de las mezclas de reacción se realiza por esterificación cuantitativa de la mezcla bruta de reacción con diazometano y posterior cromatografía en fase gaseosa de los ésteres metílicos así obtenidos.

Se detalla en primer lugar la preparación de diazometano, así co-

mo el método seguido para la esterificación, y posteriormente el procedimiento de valoración cromatográfica.

### 3.5.1 PREPARACION DE ESTERES METILICOS.

#### 3.5.1.1 PREPARACION DE DIAZOMETANO.

El diazometano, gas tóxico y explosivo, se puede preparar de diversas maneras, siendo el método más usual la descomposición de la N-nitrosometilurea (119), la cual es fácilmente preparable a partir de urea (120).

##### a.- Preparación de N-nitrosometilurea.

Una mezcla de 5 moles de urea, 1,5 moles de clorhidrato de metilamina y 400 ml de agua se calienta a reflujo durante 3 horas. Se deja enfriar y se añaden 1,5 moles de nitrito sódico. La disolución así preparada se enfría a 0° y se añade lentamente, y con agitación, sobre una mezcla de 100 ml de ácido sulfúrico concentrado y 600 g de hielo picado, procurando que la temperatura de reacción no sobrepase los 0°.

La N-nitrosometilurea formada, que sube a la superficie en forma de sólido cristalino espumoso, se filtra a la trompa y se lava, sobre el mismo filtro, con agua. El producto sólido se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. La N-nitrosometilurea debe protegerse de la luz y mantenerse a temperatura baja.

Rendimiento : 65%.

##### b.- Preparación de diazometano.

A una mezcla de 300 ml de éter etílico y 90 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 50%, previamente enfriada a 0°, se añaden

poco a poco y con fuerte agitación 30 g de N-nitrosometilurea. La solución etérea amarilla de diazometano formado se separa de la fase acuosa por decantación y se seca sobre hidróxido potásico en lentejas, conservándose a baja temperatura.

#### 3.5.1.2 ESTERIFICACION DE LA MEZCLA DE REACCION.

Se prepara una disolución del producto de reacción de nitración o bromación en una pequeña cantidad de éter y se coloca en una matraz de 100 ml, provisto de agitador magnético, que se enfria exteriormente con baño de hielo y sal por debajo de 0°. A continuación, se añade lentamente solución etérea de diazometano, hasta que no se observe decoloración de la misma. Se añade un ligero exceso y se continua la reacción durante 30 minutos. El éter se elimina por destilación a vacío y la mezcla de ésteres se disuelve en una pequeña cantidad de acetona destilada y anhídra, para su posterior utilización en cromatografía en fase gaseosa.

En todas las reacciones de esterificación se comprueba que esta reacción es cuantitativa realizando espectros infrarrojos de las muestras de ésteres. De esta forma se verifica la total desaparición de la banda correspondiente al grupo hidroxilo.

#### 3.5.2 CONDICIONES DE OPERACION EN LAS VALORACIONES POR CROMATOGRAFIA EN FASE GASEOSA.

Todas las valoraciones de las reacciones de sustitución electrófila aromática se han realizado en un cromatógrafo analítico Perkin-Elmer, modelo F-7, provisto de detector de ionización de llama (F.I.D), empleando para las reacciones de nitración una columna de acero inoxi-

dable, de 1 metro de longitud y un octavo de pulgada de sección, rellena de BDS al 15% en peso sobre celita y para las de bromación una columna del mismo material de 2 metros de longitud y un octavo de pulgada de sección, rellena de Goma de Silicona S.E.-30 al 5% en peso sobre Chromosorb G.

En el caso de la valoración de los isómeros nitrados se utilizan temperaturas de 195° y en el de los isómeros bromados de 220°, lo que nos permite, junto con una perfecta separación de picos, realizar los cromatogramas en un tiempo relativamente corto. El flujo de nitrógeno, empleado como gas portador, fue en todos los casos regulado a 50 cm<sup>3</sup> por minuto.

En las reacciones de competición las valoraciones se realizan en un cromatógrafo analítico Hewlet-Packard, modelo 5750, igualmente provisto de detector de ionización de llama, utilizando una columna de acero inoxidable de dos metros de longitud y un octavo de pulgada de sección rellena de UCC al 20% en peso sobre Chromosorb W.

La temperatura empleada es de 170°, lo que nos proporciona, junto con un mayor poder de resolución, picos más anchos que disminuyen los errores en la medida de áreas.

El registro de los cromatogramas se realiza a la máxima velocidad, lo que al incrementar aún más la anchura de los picos nos facilita la medida de áreas con menor error.

Los tiempos de retención de cada uno de los compuestos valorados se detallan en la tabla XI.

<u>ESTERES METILICOS</u>	<u>COLUMNA Y TEMPERATURA</u>	<u>TIEMPO DE RETEN- TENCION (min.)</u>
2,3,5-trimetilbenzoico	BDS - 195	4
2-nitro, 3,5,6-trimetilbenzoico	BDS - 195	29
4-nitro, 2,3,5-trimetilbenzoico	BDS - 195	19
2,3,5-trimetilbenzoico	G.S.- 220	6
2-bromo, 3,5,6-trimetilbenzoico	G.S.- 220	15
4-bromo, 2,3,5-trimetilbenzoico	G.S.- 220	17
3,5-diterbutilbenzoico	BDS - 195	3
2-nitro, 3,5-diterbutilbenzoico	BDS - 195	28
3,5-diterbutilbenzoico	G.S.- 220	14
2-bromo, 3,5-diterbutilbenzoico	G.S.- 220	33
3,5-diisopropilbenzoico	BDS - 190	2
2-nitro, 3,5-diisopropilbenzoico	BDS - 190	10
3,5-diisopropilbenzoico	BDS - 170	4
2-bromo, 3,5-diisopropilbenzoico	BDS - 170	9
4-bromo, 3,5-diisopropilbenzoico	BDS - 170	13
2,3,5-trimetilbenzoico	UCC - 170	10
3,5-diisopropilbenzoico	UCC - 170	16
3,5-diterbutilbenzoico	UCC - 170	27
3,5-dimetilbenzoico	UCC - 170	7
Ftalato de dietilo	UCC - 170	19

TABLA XI

Los resultados obtenidos en las distintas valoraciones, según el procedimiento descrito en la parte teórica, se detallan en las tablas XII y XIII.

Conociendo las relaciones orto/para y las velocidades relativas de los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetilbenzoicos, (Tabla XIV) se calculan los factores parciales de velocidad de las posiciones orto y para de cada uno de estos ácidos (Tabla XV).

REACCIONES DE NITRACION

SUSTRATO	REACTIVO	MEDIO	T <sup>a</sup> .	% ORTO	% PARA	ORTO/PARA
ACIDO 2,3,5- TRIMETILBENZOICO	NO <sub>3</sub> H	Acido acético	20°	91,5 ± 0,6	8,5 ± 0,6	10,8 ± 0,2
	NO <sub>3</sub> H/SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	Acido sulfúrico	0°	93,4 ± 0,7	6,1 ± 0,7	15,4 ± 0,5
	NO <sub>3</sub> H	Nitroetano	80°	90,5 ± 0,6	9,5 ± 0,6	9,5 ± 0,3
	BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	Sulfolano	25°	89,3 ± 0,4	10,7 ± 0,4	8,4 ± 0,4
	BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	Nitrometano	25°	80,4 ± 0,6	19,6 ± 0,6	4,1 ± 0,2
	BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	Nitroetano	25°	81,5 ± 0,8	18,5 ± 0,8	4,4 ± 0,2
	PF <sub>6</sub> NO <sub>2</sub>	Sulfolano	25°	88,4 ± 0,7	11,6 ± 0,7	7,6 ± 0,5
ACIDO 3,5- DITERBUTILBENZOICO	NO <sub>3</sub> H	Acido acético	20°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-
	NO <sub>3</sub> H/SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	Acido sulfúrico	0°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-
	BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	Sulfolano	25°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-
ACIDO 3,5- DIISOPROPILBENZOICO	NO <sub>3</sub> H/SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	Acido sulfúrico	0°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-

TABLA XII.

REACCIONES DE BROMACION

<u>SUSTRATO</u>	<u>REACTIVO</u>	<u>MEDIO</u>	<u>TEMP.</u>	<u>% ORTO</u>	<u>% PARA</u>	<u>ORTO/PARA</u>
ACIDO 2,3,5- TRIMETILBENZOICO	Br <sub>2</sub>	Acido acético	60°	76,7 ± 2,1	23,2 ± 2,1	3,4 ± 0,5
	Br <sub>2</sub>	Acido sulfúrico	20°	87,8 ± 0,7	12,2 ± 0,7	7,2 ± 0,4
	BrOH	CH <sub>3</sub> COOH/ CF <sub>3</sub> COOH / H <sub>2</sub> O	20°	57,8 ± 1,1	42,2 ± 1,1	1,4 ± 0,1
ACIDO 3,5- DITERBUTILBENZOICO	Br <sub>2</sub>	Acido acético	60°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-
	Br <sub>2</sub>	Acido sulfúrico	20°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-
	BrOH	CH <sub>3</sub> COOH/ CF <sub>3</sub> COOH / H <sub>2</sub> O	20°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-
ACIDO 3,5- DIISOPROPILBENZOICO	Br <sub>2</sub>	Acido sulfúrico	20°	100,0 ± 0,5	0,0 ± 0,5	-
	BrOH	CH <sub>3</sub> COOH/ CF <sub>3</sub> COOH / H <sub>2</sub> O	20°	92,1 ± 0,8	7,9 ± 0,8	11,7 ± 0,5

TABLA XIII.

VELOCIDADES RELATIVAS AL ACIDO 3,5-DIMETILBENZOICO  
EN DIVERSOS MEDIOS DE REACCION

SUSTRATO	MEDIO DE REACCION		
	NO <sub>3</sub> H/SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	Br <sub>2</sub> /SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	Br <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> COOH
ACIDO 3,5-DI-ISOPROPILBENZOICO	0,9	1,2	2,6
ACIDO 3,5-DI-TERBUTILBENZOICO	0,6	0,5	0,7
ACIDO 2,3,5-TRIMETILBENZOICO	1,3	10,8	8,6

TABLA XIV.

VELOCIDAD RELATIVA AL BENCENO.  
FACTORES PARCIALES DE VELOCIDAD (10<sup>-5</sup>).

SUSTRATO	VEL. REL.	f <sub>orto</sub>	f <sub>meta</sub>	f <sub>para</sub>
ACIDO BENZOICO	3,9	1,9	9,7	0,2
ACIDO 3,5-DI-METILBENZOICO (1)	40,0	120,0	-	4,1
ACIDO 3,5-DI-ISOPROPILBENZOICO	33,4	100,3	-	0,0
ACIDO 3,5-DI-TERBUTILBENZOICO	22,7	68,1	-	0,0
ACIDO 2,3,5-TRIMETILBENZOICO	50,2	282,7	-	18,4

TABLA XV.

### 3.6. REACTIVOS Y DISOLVENTES.

Los reactivos empleados en todas las reacciones descritas anteriormente son del máximo grado de pureza. Los que se adquieren a firmas comerciales son de la categoría "purísimos" en su mayoría; en los casos que no son fabricados con este grado se han sometido a sucesivas purificaciones hasta lograr el grado de pureza deseado. Lo mismo se ha hecho con los reactivos no comerciales que se han preparado en nuestro laboratorio. La pureza de estos reactivos ha sido comprobada por cromatografía en fase gaseosa y las diversas técnicas espectrales de uso corriente. Así mismo, los disolventes utilizados en estas reacciones han sido exhaustivamente purificados siguiendo, en general, los procedimientos descritos por Vogel (121), ofreciendo de esta manera una absoluta garantía.

### 3.7. MATERIALES Y METODOS.

#### 3.7.1 CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO.

Se han realizado en cromatógrafos analíticos Perkin-Elmer y Hewlett-Packard, modelos F-7 y 5750 respectivamente, provistos de detector de ionización de llama y empleando nitrógeno como gas portador. En los casos de separaciones de productos se ha utilizado un cromatógrafo preparativo Perkin-Elmer, modelo F-21.

#### 3.7.2 ESPECTROS I.R.

Se han realizado en un espectrofotometro de doble haz Perkin-Elmer, modelo 257. Se indican las bandas más intensas y/o características expresadas en  $\text{cm}^{-1}$  y en algún caso su asignación estructural.

### 3.7.3 ESPECTROS RMN.

Han sido realizados en aparatos Perkin-Elmer, modelo R-10 y Varian T-60A, ambos de 60 MHz. Se indican los desplazamientos en escala  $\delta$ , seguido del número de protones (deducidos por integración), la multiplicidad de la señal (s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = quintuplete; sp = septuplete; m = multiplete) y la asignación estructural.

### 3.7.4 ESPECTROS DE MASAS.

Se han registrado en un aparato Varian MAT-711. Los resultados se expresan en función de la relación m/e para los picos más importantes y entre paréntesis la intensidad de los mismos (% de alturas respecto a la del pico base).

### 3.7.5 PUNTOS DE FUSION.

Se han determinado en un aparato Buchi, provisto de baño de sílica, en tubo capilar. Todos ellos están sin corregir.

4. D I S C U S I O N D E R E S U L T A D O S

Los resultados obtenidos en el presente trabajo se resumen en las tablas XII, XIII, XIV y XV, recogiendo las dos primeras la distribución de isómeros y las relaciones orto/para para las reacciones de nitración y bromación, respectivamente, de los sustratos objeto de estudio en la presente Memoria. Las velocidades relativas de los mismos comparadas con las del ácido 3,5-dimetilbenzoico se resumen en la tabla XIV.

La Tabla XV presenta los datos de velocidades relativas respecto al benceno y los factores parciales de velocidad de dichos sustratos, junto a los datos recogidos en la bibliografía para los ácidos benzoico y 3,5-dimetilbenzoico.

#### 4.1 CARACTER AROMÁTICO DESACTIVADO DE LOS ACIDOS 3,5-DIALQUILSUSTITUIDOS.

Como se ha expuesto en la parte teórica de esta Memoria, la causa principal que motivó el estudio de esta serie de ácidos benzoicos 3,5-dialquilsustituidos fue el resultado del trabajo realizado por difracción de rayos X sobre el ácido 3,5-dimetilbenzoico. En este trabajo se afirmaba que dicho ácido presenta una estructura de tipo quinónico. Este hecho parece probado en estado cristalino, pero en base a los datos publicados por Armesto para las reacciones de sustitución electrófila aromática de los ácidos 3,5-dimetil y 3,5-dietilbenzoicos se podía afirmar que, en los medios de reacción empleados, estos ácidos presentaban un carácter claramente aromático. Por nuestra parte, podemos confirmar esta opinión, en razón a que en las reacciones de sustitución electrófila estudiadas para los ácidos 3,5-diisopropil y 3,5-diterbutilbenzoicos no se pudo apreciar cromatográficamente ningún

otro producto de reacción que no fuesen los esperados para la propia reacción de sustitución electrófila.

Igualmente podemos afirmar, basándonos en los datos obtenidos en las reacciones de competición de estos sustratos, que en ellos, a pesar de presentar en su molécula dos grupos activantes (radicales alquilo), sigue predominando el efecto desactivante del grupo carboxilo. Como consecuencia, se puede llegar a la conclusión de que la influencia de los efectos electrónicos de los grupos alquilo sobre el anillo aromático es del orden de cien mil veces menor que la ejercida por el grupo carboxilo, de forma que aún haciéndoles ser más reactivos que el ácido benzoico, se encuentran estos ácidos desactivados en relación al benceno del orden de  $10^5$  veces.

#### 4.2 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA DE LOS ACIDOS 3,5-DIISOPROPIL Y 3,5-DITERBUTILBENZOICOS.

Los resultados obtenidos para las reacciones de sustitución electrófila de estos ácidos, expresados en las tablas XII y XIII, nos indican una orientación practicamente del 100% hacia las posiciones orto, confirmando de esta forma los resultados descritos por Armesto para los ácidos 3,5-dimetil y 3,5-dietilbenzoicos.

La casi total desaparición del ataque a la posición para en los ácidos 3,5-diisopropil y 3,5-diterbutilbenzoicos podría justificarse pensando que el impedimento estérico para el ataque del reactivo electrófilo en dicha posición (flanqueada por dos grupos isopropilos o terbutilos) sea suficiente para dificultar la entrada del reactivo.

La importancia del impedimento estérico está totalmente demostra-

da, ya que en la nitración de Ph-R (R = Me, Et, iPr y tBu), con ácido nítrico en anhídrido acético a 0°, (84), el porcentaje de sustitución en posición orto decrece considerablemente al aumentar el tamaño del sustituyente (Tabla XVI).

<u>Ph-R</u>	<u>%orto</u>	<u>%meta</u>	<u>%para</u>
Me	61,4	1,6	37,0
Et	45,9	3,3	50,8
i-Pr	28,0	4,5	67,5
t-Bu	10,0	6,8	83,2

TABLA XVI

El impedimento estérico es más importante en las reacciones de nitración y de bromación con bromo molecular que en la bromación con catión brominio (122), como se ha comprobado experimentalmente.

En las reacciones de nitración el ataque del reactivo electrófilo en posición 4 debe presentar un fuerte impedimento estérico, ya que supone la entrada del reactivo entre dos grupos muy voluminosos como son los radicales isopropilo y terbutilo. Por otra parte, el ataque a la posición 2 puede presentar un impedimento estérico menor por la posibilidad de desconjugación parcial del grupo carboxilo.

En las reacciones de bromación podemos considerar que la molécula de bromo, de gran tamaño, estará sujeta, tanto o más que el catión nitronio, a impedimentos estéricos, mientras que el catión brominio ( $\text{Br}^+$ ), de menor tamaño y con una geometría casi esférica, tendrá menores requisitos estéricos que el catión nitronio.

#### 4.3 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA DEL ACIDO 2,3,5-TRIMETIL-BENZOICO.

Los resultados obtenidos en las reacciones de sustitución electrofílica de este ácido se encuentran igualmente en las tablas XII y XIII.

Estos resultados, unidos a los publicados por Armesto para el ácido 3,5-dimetilbenzoico, nos permiten estudiar la influencia del grupo metilo en posición 2 sobre la conjugación del grupo carboxilo con el anillo aromático.

##### 4.3.1 REACCIONES DE NITRACION.

Las reacciones de nitración realizadas con éste ácido se pueden dividir en dos grupos: Reacciones con ácido nítrico en distintos disolventes y reacciones con sales de nitronio.

En las reacciones con ácido nítrico las relaciones orto/para obtenidas son muy elevadas, al igual que ocurría con el ácido 3,5-dimetilbenzoico, observándose que decrecen, al disminuir la polaridad del disolvente, en el orden siguiente:



Este resultado se puede interpretar si se considera que en el anillo aromático existen tres centros de baja densidad electrónica: los correspondientes a las dos posiciones orto y a la posición para. Parece lógico pensar que una fuerte solvatación en las posiciones orto debe estar energéticamente poco favorecida, ya que llevaría consigo la desconjugación del grupo carboxilo y como consecuencia una considerable pérdida de estabilidad. Por otra parte, la desconjugación supone

una menor participación de estructuras resonantes con separación de cargas, que son las que precisamente provocan la solvatación. Por el contrario, la solvatación en posición para puede realizarse en una gran extensión, puesto que al estabilizar la carga positiva en esta posición se incrementará la conjugación del grupo carboxilo y como consecuencia la estabilidad.

Por otro lado, la existencia de la mayor relación orto/para en la nitración con ácido nítrico en ácido sulfúrico se puede explicar por la protonación del grupo carboxilo, que debe contribuir a incrementar la capacidad conjugativa -M de dicho grupo, lo que redundaría en una mayor desactivación de la posición para (ver apartado 2.3.1).

Por lo que respecta a las nitraciones con sales de nitronio, las relaciones orto/para son más bajas que las obtenidas para nitraciones con ácido nítrico, obteniéndose el valor más alto cuando se emplea sulfolano como disolvente de la sal y valores prácticamente constantes cuando el disolvente empleado es nitrometano o nitroetano. Esto podría justificarse como consecuencia de la mayor polaridad del medio.

También es de señalar el hecho de que en esta reacción de nitración con sales de nitronio parece ser que la naturaleza de la sal no tiene una influencia apreciable, como se puede ver al comparar la nitración con borofluoruro o hexafluorofosfato de nitronio en sulfolano, en las que se observa una similitud en los porcentajes de isómeros orto y para. Estos hechos nos hacen poner en duda la idea de que el agente nitrante sea el par iónico, ya que la variación del anión del par debería influir de alguna forma en los resultados de la reacción. Por tanto, pensamos que el verdadero agente de nitración sea el catión

nitronio, con lo que se explicarían las pequeñas diferencias encontradas en las relaciones orto/para.

Finalmente es de resaltar la concordancia existente entre los resultados obtenidos para el ácido 2,4,5-trimetilbenzoico y los publicados por I. Javier (2) para las reacciones de sustitución electrófila aromática del 2,3,5-trimetilnitrobenzono, compuesto totalmente comparable al estudiado por nosotros (Tabla XVII).

Medio de reacción	Relaciones <u>orto/para</u>	
	Acido 2,3,5-trimetilbenzoico	2,3,5-trimetilnitrobenzono
NO <sub>3</sub> H-SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	15,4	15,6
NO <sub>3</sub> H-AcOH	10,8	10,6
NO <sub>3</sub> H-NO <sub>2</sub> Et	9,5	7,6

TABLA XVII.

#### 4.3.2 REACCIONES DE BROMACION.

En las reacciones de bromación con bromo en medio ácido sulfúrico o ácido acético, en las que el agente de bromación es la molécula de bromo (Br<sub>2</sub>), se observa una relación orto/para que decrece con la polaridad del medio, similarmente a como ocurría en las reacciones de nitración.

Los resultados de la bromación del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico con ácido hipobromoso, que dan una relación o/p de 1,4, valor relativamente bajo, se pueden interpretar como el resultado del ataque de un agente muy reactivo y poco voluminoso (en comparación con la molécula de bromo), como puede ser el catión brominio (Br<sup>+</sup>), el cual discrimina-

rá poco entre las dos posiciones provocando la relativamente baja relación orto/para observada.

Esta opinión está basada en la comparación de los datos experimentales obtenidos en las bromaciones de tolueno y terbutilbenceno con bromo en ácido acético y con ácido hipobromoso (Tabla XVIII). Se observa que cuando el catión brominio es el agente bromante, la discriminación entre las posiciones es mucho menor, por lo que podemos extrapolar esta conclusión a nuestros sustratos.

		Br <sub>2</sub> -AcOH	BrOH
Ph-Me	f <sub>o</sub>	600	76
	f <sub>m</sub>	5,5	2,5
	f <sub>p</sub>	2420	59
Ph-tBu	f <sub>o</sub>	(33)	13,6
	f <sub>m</sub>	-	2,6
	f <sub>p</sub>	752	38,5

TABLA XVIII.

4.4 COMPARACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA DE LOS ACIDOS 3,5-DIALQUILBENZOICOS. CAUSAS DE LA ALTA RELACION ORTO/PARA.

Los resultados comparativos de las relaciones orto/para obtenidas en las reacciones de sustitución electrófila de los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos (correspondiendo el radical alquilo a la serie  $\alpha$ -metilada) se exponen en la Tabla XIX, siendo los datos de los ácidos 3,5-dimetil y 3,5-dietilbenzoicos los publicados por Armesto.

Medio de reacción	Relaciones <u>orto/para</u>			
	DIMETIL	DIETIL	DIISOPROPIL	DITERBUTIL
NO <sub>3</sub> H - SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	58,4	77,0	(*)	(*)
NO <sub>3</sub> H - AcOH	7,5	57,0		(*)
NO <sub>3</sub> H - NO <sub>2</sub> Et	27,0	12,1		
Br <sub>2</sub> - AcOH	12,9	12,3		(*)
Br <sub>2</sub> - SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	9,1 (**)	11,4 (**)		(*)
BrOH(H <sup>+</sup> )	7,0	7,5	11,7	(*)

(\*) Se obtiene 100% de isómero orto.

(\*\*) Br<sub>2</sub> en SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> y en presencia de Ag<sup>+</sup>.

TABLA XIX.

La comparación de las relaciones orto/para obtenidas en este tipo de compuestos con las existentes en la bibliografía para sustratos análogos, en condiciones comparables de nitración (Tabla XX), nos permite llegar a la conclusión de que estas relaciones orto/para son las

Compuesto	Medio de reacción	Temp.	<u>O/P</u>
Nitrobenzono	NO <sub>3</sub> H - SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	0°	3,4
Acetofenona	NO <sub>3</sub> H - SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	25°	9,8
Acido Bencenosulfónico	NO <sub>3</sub> H - SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	-	3,2
Nitrobenzono	BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -Sulfolano	-	4,0
Nitrobenzono	PF <sub>6</sub> NO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	-	6,6
Nitrobenzono	FSO <sub>3</sub> H-SbF <sub>5</sub>	-	1,0

TABLA XX.

más altas observadas, aumentando dentro de la serie de ácidos benzoí-

cos 3,5-dialquilsustituidos según aumenta el tamaño del radical alquilo, lo cual se puede explicar considerando el requerimiento estérico existente en la posición para (ver apartado 4.2).

Como hemos visto las relaciones orto/para obtenidas para las reacciones de sustitución de los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos son extraordinariamente altas, muy superiores a la distribución estadística esperada, por lo que vamos a intentar interpretarlas en función de las teorías actuales sobre la sustitución electrófila en sustratos aromáticos desactivados por grupos con efectos -I y -M, considerando todos aquellos factores que pueden repercutir en dicha relación orto/para.

#### 1°.- Teoría de la O-Nitración.

Quizás uno de los aspectos más interesantes del estudio de esta serie de ácidos 3,5-dialquilbenzoicos haya sido poder desechar la teoría de la O-nitración como causa de la alta relación orto/para observada en sustratos con sustituyentes de efectos -I y -M.

Efectivamente, algunos autores postulan que la alta relación orto/para es una consecuencia de la existencia de dos mecanismos que actúan simultáneamente en este tipo de sustratos. Por un lado, el reactivo electrófilo puede interaccionar en primer lugar con los pares de electrones sin compartir del átomo de oxígeno del sustituyente (en proceso reversible), para después atacar al anillo bencénico produciéndose la sustitución en la posición contigua al grupo atractor de electrones, lo que provocaría la obtención exclusiva del isómero orto. Simultáneamente con este mecanismo se podría producir el ataque normal del reactivo electrófilo al anillo bencénico, lo que provocaría la sustitución en las tres posiciones, siendo preferente la posición meta seguida de la para.

y por último la orto. La mayor sustitución en posición para que en orto se justificaría por razones estéricas y el efecto inductivo -I del grupo carboxilo. El resultado final sería la obtención del isómero meta como producto principal seguido del isómero orto, que resultaría de la suma de los productos obtenidos por ambos mecanismos, y finalmente el isómero para que se obtendría exclusivamente a través del mecanismo normal de sustitución electrófila aromática. Esta teoría, apoyada por distintos autores y conocida como O-nitración, justificaría los resultados experimentales.

Sin embargo, el estudio de nuestros sustratos y los resultados obtenidos nos permiten desechar la O-nitración como causa fundamental del alto porcentaje de isómero orto obtenido.

Esta conclusión está basada en la consideración de los siguientes hechos:

La presencia de grupos metilo en posición meta del ácido benzoico aumenta, debido al efecto +I de estos radicales, la densidad electrónica del anillo bencénico como lo demuestra el aumento de las velocidades relativas de nitración y bromación del ácido 3,5-dimetilbenzoico frente a las del ácido benzoico. Sin embargo, la densidad electrónica del oxígeno del grupo carboxilo no debe verse afectada de forma sustancial y por tanto tampoco debe variar la disponibilidad de los pares de electrones del oxígeno frente al ataque del reactivo electrófilo.

Esta afirmación la basamos en que se ha demostrado que la presencia de metilos en posición meta del grupo carboxilo influye poco sobre la capacidad conjugativa de este grupo, como se observa al comparar los ángulos de torsión del grupo carboxilo en los ácidos orto-toluico, y

2,3-dimetil, 2,4-dimetil, 2,5-dimetil y 2,6-dimetilbenzoicos (123) (Tabla XXI).

<u>ACIDO</u>	<u>ANGULO DE TORSION</u>
o-toluico	36°
2,3-dimetilbenzoico	42°
2,4-dimetilbenzoico	9°
2,5-dimetilbenzoico	37°
2,6-dimetilbenzoico	62°

TABLA XXI

Efectivamente, mientras la introducción de un metilo en posición para aumenta la conjugación del carboxilo, reduciendo su ángulo de torsión en 27°, la presencia de un metilo en meta no modifica en absoluto este ángulo y por tanto la conjugación del carboxilo.

En consecuencia, la introducción de dos grupos metilo en posiciones meta del grupo carboxilo, al aumentar la densidad del anillo benzenico, debe originar un aumento proporcional del mecanismo normal de ataque del electrófilo al núcleo aromático y una disminución proporcional del mecanismo de ataque al oxígeno del carboxilo, puesto que se mantiene constante la disponibilidad electrónica del oxígeno. Todos estos factores redundarían en una disminución de la relación orto/para. Sin embargo se observa, según se ha demostrado experimentalmente, el resultado opuesto, lo que nos permite afirmar que el mecanismo de la 0-nitrición no debe ser el causante de la alta relación orto/para observada

En contra de este razonamiento se podría argumentar que los efe

tos estéricos de los metilos provocarían una disminución significativa en el porcentaje de isómero para. Pero al comparar las relaciones orto/para del ácido 3,5-dimetilbenzoico y del meta-xileno se confirma que los factores estéricos no son un factor determinante de la orientación, ya que de ser así el porcentaje de isómero 2 en el ácido 3,5-dimetilbenzoico debería ser menor que el de isómero 4 en el meta-xileno cuando experimentalmente se demuestra que la sustitución en posición 2 del ácido es aproximadamente 11 veces mayor que en la posición 4 del meta-xileno.

Finalmente hay que hacer mención de un hecho cuya explicación es totalmente incompatible con la teoría de la O-nitración. Experimentalmente se ha observado que las más altas relaciones orto/para se han encontrado en aquellas reacciones que se llevan a cabo en medio ácido sulfúrico concentrado del 98%. Pero en este medio el grupo carboxilo se encuentra protonado en un 99,98% (124), lo que motiva que la fijación del reactivo electrófilo se vea fuertemente disminuida, con lo que la relación orto/para debería ser menor.

Por tanto podemos decir que en nuestros sustratos el efecto de la O-nitración no debe ser el causante de la preferente sustitución en posición orto.

## 2°.- Efectos eléctricos conjugativos.

Las altas relaciones orto/para se pueden interpretar en base a la teoría que postula que la orientación preferente a la posición orto se debe a la mayor contribución de las estructuras resonantes de tipo para-quinónico. Así, por ejemplo, al considerar las fórmulas canónicas del

ácido benzoico (Fig. 22) en las que aparece una baja densidad de carga en las posiciones orto y para, se acepta que la estructura para-quinónica es la más estable (68). Por tanto la densidad electrónica será más baja en la posición para, y por consiguiente la sustitución en orto deberá predominar sobre la para.

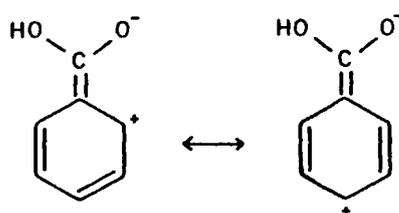


Figura 22.

De esta forma se explica lógicamente el dato experimental de que las mas altas relaciones orto/para se encuentran, precisamente, cuando se realizan las reacciones de sustitución en medio ácido fuerte, ya que al protonarse el grupo carboxilo se aumenta la capacidad conjugativa -M de este grupo, con lo que la desactivación en la posición para ha de ser aún mayor que en condiciones normales.

### 3°.- Efectos eléctricos inductivos.

Es evidente que la naturaleza de los estados de transición en la reacciones de sustitución electrófila tiene un profundo efecto sobre la selectividad posicional, De forma que si suponemos, como parece ampliamente aceptado para sustratos similares a los nuestros, que el estado de transición se asemeja al intermedio de Wheland, la distribución de isómeros obtenida ha de relacionarse con la distribución de carga en e

tos intermedios (cationes ciclohexadienilo).

Estudios de RMN sobre complejos  $\sigma$  (125), incluyendo un estudio del propio catión ciclohexadienilo (126) y cálculos semiempíricos SCF, nos indican una distribución de la carga positiva en estos complejos de la forma siguiente: un 5-10% de la carga en cada una de las posiciones meta, aproximadamente un 25% en cada posición orto y alrededor de un 30% en el carbono para (relativas estas posiciones al grupo metileno) (Fig. 23).

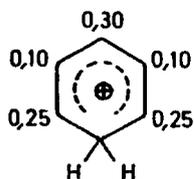


Figura 23.

Suponiendo que estos valores no se vieran sustancialmente afectados por la presencia de los sustituyentes presentes en nuestras moléculas, podemos considerar la situación que se originaría por un ataque del reactivo electrófilo a las dos posiciones (orto y para) disponibles en nuestros sustratos (Fig. 24).

El ataque en posición para estará poco favorecido puesto que, precisamente, el átomo de carbono que habría de soportar la mayor fracción de carga positiva se encuentra directamente unido al grupo más electro-negativo (carboxilo). Mientras que en el caso del ataque a la posición orto la mayor fracción de carga positiva estaría sobre el carbono unido

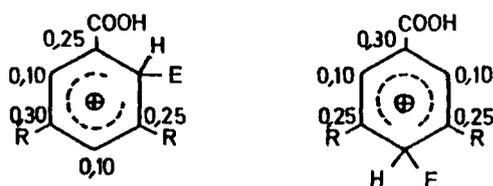


Figura 24.

a un grupo metilo que puede estabilizarla con su efecto inductivo +I.

De todo lo anteriormente expuesto parece demostrado que la alta relación orto/para obtenida en todos los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos se debe fundamentalmente a los efectos conjugativos e inductivos de los sustituyentes y no al mecanismo de la O-nitración u otros mecanismos especiales de reacción.

Igualmente podemos afirmar que los efectos orientadores principales se deben al grupo carboxilo, siendo menos importantes los debidos a los grupos alquilo. Esto se puede justificar en base a los hechos siguientes:

1°.- Los resultados de las reacciones de competición de estos ácidos (Tabla XV) nos indican que se trata de sustratos fuertemente desactivados, por lo que se deduce una mayor importancia de los efectos desactivantes del grupo carboxilo respecto de los activantes de los grupos alquilo.

2°.- En el ácido benzoico se observan igualmente unas altas relaciones orto/para.

3°.- Los resultados señalan un aumento de la relación orto/para en condiciones en las que se favorece la protonación, cosa que solo puede ocurrir en el grupo carboxilo y no en los grupos alquilo.

En resumen, podemos concluir que en los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos las altas relaciones orto/para que se obtienen en las reacciones de sustitución electrófila aromática se deben fundamentalmente a los efectos orientadores del grupo carboxilo; la introducción en posición meta de radicales alquilo, donadores de electrones, aumenta la facilidad de ataque en orto, sin tener que acudir a efectos estéricos para su explicación.

#### 4.5 COMPARACION DE LAS RELACIONES ORTO/PARA OBTENIDAS EN LAS REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA DE LOS ACIDOS 3,5-DIMETIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS.

La introducción de un grupo metilo en posición orto respecto del grupo carboxilo (caso del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico) rompe, según se ha demostrado experimentalmente (76), la conjugación del grupo carboxilo al obligarle a girar un ángulo de  $46^\circ$  con respecto al plano del anillo aromático, con lo que si no se consigue una desconjugación completa, que requeriría un ángulo de  $90^\circ$ , si ha de perderse una buena parte de la conjugación.

En base a estos datos experimentales, confirmados para otro tipo de compuestos (127), se podría predecir que las relaciones orto/para que se obtengan en las reacciones de sustitución electrófila del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico deberían ser considerablemente inferiores a las obtenidas para el ácido 3,5-dimetilbenzoico, ya que al romperse la conjugación del grupo carboxilo disminuirá su efecto conjugativo -M y por

tanto, como hemos visto en el apartado anterior (4.4, 2°), no existiría una tan acusada deficiencia de carga en la posición para del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico.

Los resultados obtenidos en las reacciones de sustitución del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico indican que las relaciones orto/para que se originan son, en general, sensiblemente inferiores a las relaciones 1/2 orto/para del ácido 3,5-dimetilbenzoico en las mismas reacciones (Tabla XXII).

Medio de reacción	Relaciones orto/para	
	3,5-dimetilbenzoico (*)	2,3,5-trimetilbenzoico
NO <sub>3</sub> H - SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	29,2	15,4
NO <sub>3</sub> H - CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	13,5	9,5
BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -Sulfolano	6,7	8,4
BF <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	7,9	4,1
BrOH (H <sup>+</sup> )	3,5	1,4
Br <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub> COOH	6,5	3,4

(\*) Relaciones 1/2 orto/para

TABLA XXII.

Conviene señalar ahora que el alto porcentaje de isómero orto frente al pequeño porcentaje de isómero para obtenido en estas reacciones, hace que pequeñas variaciones en el tanto por ciento de isómeros origine cambios bastante apreciables en las relaciones orto/para, pero que realmente no son tan significativos como en un principio pueda parecer.

Considerando que los requisitos estéricos para ambos sustratos

deben ser comparables, los resultados obtenidos en las reacciones de sustitución electrófila de ambos ácidos nos confirman que la pérdida de coplanaridad del grupo carboxilo con el anillo aromático, en el ácido 2,3,5-trimetilbenzoico, origina una pérdida, aunque no total, de la conjugación. Hecho que se refleja en una menor relación orto/para como consecuencia de la disminución del efecto -M del grupo carboxilo.

La pérdida total de conjugación hay que rechazarla, debido a que las velocidades relativas de reacción frente al benceno de los ácidos 3,5-dimetil y 2,3,5-trimetilbenzoicos sugieren un comportamiento similar del grupo carboxilo en ambos sustratos, que están fuertemente desactivados, siendo la velocidad relativa muy similar en los dos sustratos. Además, si en realidad el efecto -M se perdiese y el efecto -I fuese muy intenso, la desactivación de este último debería acusarse fundamentalmente en las posiciones orto, donde aparecería un  $\delta^+$  muy superior al de la posición para y por tanto la mayor sustitución ocurriría en esta última posición. Esta hipótesis ha sido demostrada experimentalmente en estudios realizados, dentro de nuestro grupo de trabajo, con sustratos en los que el sustituyente del anillo bencénico, en lugar de tener efectos -M y -I, presenta solamente el efecto inductivo -I (3) y en los que el producto principal es el de sustitución en posición para.

#### 4.6 COMPARACION DE LAS VELOCIDADES RELATIVAS AL BENCENO Y FACTORES PARCIALES DE VELOCIDAD DE LOS ACIDOS 3,5-DIALQUIL Y 2,3,5-TRIMETILBENZOICOS.

Los resultados de las velocidades relativas y factores parciales de velocidad encontrados para los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetilbenzoicos, junto con los datos bibliográficos rese-

ñados para el ácido 3,5-dimetilbenzoico, se indican en la tabla XV. A la vista de estos datos podemos sacar las siguientes conclusiones:

1°.- Todos los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos están fuertemente desactivados, lo que se debe a la desactivación producida por el grupo carboxilo.

2°.- La comparación de las velocidades relativas de nitración de estos ácidos frente al benceno con la de nitración del ácido benzoico, nos permite concluir que la introducción de los grupos alquilo provoca que la velocidad de reacción se multiplique por un factor aproximado de 10. Esto es una consecuencia lógica del efecto activante que siempre supone la introducción de grupos alquilo en el anillo bencénico (Me > i-Pr > t-Bu) (Tabla XXIII), valores totalmente de acuerdo, según era de esperar, con los datos encontrados en la bibliografía sobre las velocidades relativas en la serie de alquilbencenos (Tabla XXIV).

Acido	Vel. rel./C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	Vel. rel./C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH
Benzoico	3,9.10 <sup>-5</sup>	1
3,5-diMeBenzoico	40,0.10 <sup>-5</sup>	10,2
3,5-diiPrBenzoico	33,0.10 <sup>-5</sup>	8,5
3,5-ditBuBenzoico	23,0.10 <sup>-5</sup>	5,8

TABLA XXIII.

3°.- La comparación de los factores parciales de velocidad en las distintas posiciones del anillo aromático para los casos del ácido benzoico y los 3,5-dialquil y 2,3,5-trimetilbenzoicos, nos permite determinar la activación de las posiciones orto y para, con respecto al gru-

<u>Compuesto</u>	<u>Vel. rel.</u>
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Me	23
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -iPr	18
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -tBu	15

TABLA XXIV

po carboxilo, originada por la introducción de los grupos alquilo (Tabla XXV).

	<u>FACTORES DE ACTIVACION</u>	
	<u>orto</u>	<u>para</u>
Acido 3,5-dimetilbenzoico	63	20
Acido 3,5-diisopropilbenzoico	53	--
Acido 3,5-diterbutilbenzoico	36	--
Acido 2,3,5-trimetilbenzoico	149	90

$$\text{Factor de activación} = \frac{\text{F. parcial del ácido alquilbenzoico}}{\text{F. parcial del ácido benzoico}} \\ \text{(para cada posición)}$$

TABLA XXV.

De estos resultados cabe concluir dos hechos importantes respecto a la activación producida por los grupos alquilo.

a.- Dentro de la serie de los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos el efecto activante de los grupos alquilo se manifiesta de forma más acusada en la posición orto respecto del grupo carboxilo.

Este hecho está totalmente de acuerdo con los datos experimentales encontrados para la serie de alquilbencenos, en la que observamos (ver parte teórica de esta Memoria) un ligero aumento del factor parcial de velocidad de la posición para ( $f_p^{tBu} > f_p^{Me}$ ), mientras que el factor parcial de velocidad de la posición orto disminuía acusadamente al aumentar el tamaño del grupo alquilo ( $f_o^{Me} \gg f_o^{tBu}$ ). Por tanto es lógico pensar que, en los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos, la posición orto esté más activada que la posición para, ya que esta es a su vez doble posición orto respecto a los grupos alquilo, con lo que su factor parcial de velocidad deberá disminuir muy considerablemente al aumentar el tamaño de los sustituyentes que la flanquean.

b.- Al comparar los datos de los factores de activación de los ácidos 3,5-dimetil y 2,3,5-trimetilbenzoicos, observamos la relación entre los factores de activación de las posiciones orto y para que se expresa en la tabla XXVI.

	<u>F.A. orto / F.A. para</u>
Acido 3,5-dimetilbenzoico	3,15
Acido 2,3,5-trimetilbenzoico	1,66

TABLA XXVI

Se deduce, en base a estos resultados, que la introducción de un grupo metilo en posición orto, respecto del grupo carboxilo, duplica la activación de la posición para respecto a la activación en la posición orto. Este hecho no tiene, desde el punto de vista del efecto +I del grupo metilo, explicación lógica ya que ambas posiciones, al estar en meta respecto de este grupo, se verían afectadas por igual. Por tanto

hay que pensar que esta diferencia de activación viene motivada por el grupo carboxilo, y por consiguiente debe de ser causada por la introducción del grupo metilo en posición orto, hecho que obliga al grupo carboxilo a girar un ángulo de 46° y por tanto perder parcialmente la conjugación, lo que se manifiesta en una menor desactivación de la posición para.

4°.- Si por otra parte comparamos los factores parciales de velocidad de los ácidos 3,5-dimetil y 2,3,5-trimetilbenzoicos con los del meta-xileno, en la reacción de nitración, podemos obtener una medida semicuantitativa de la influencia del grupo carboxilo en la orientación preferente a orto (Fig. 25).

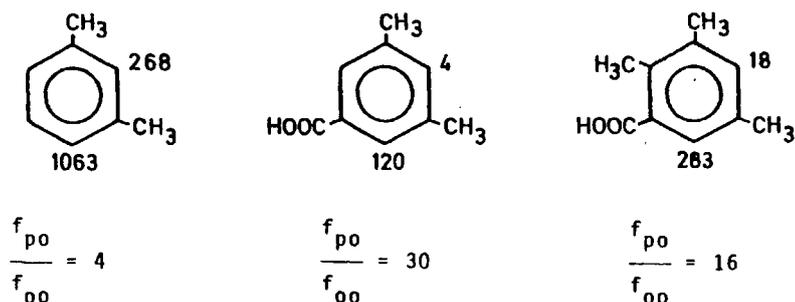


Figura 25.

Podemos deducir que si el efecto de los grupos metilo colabora en la orientación predominante a la posición orto, el hecho de que en ambos casos estudiados por nosotros el cociente  $f_{po}/f_{oo}$  sea 4 y 7,5 veces mayor que el correspondiente al meta-xileno, nos permite afirmar que la orientación preferente a la posición 2, observada en nuestros sustratos, se debe fundamentalmente al efecto del grupo carboxilo,

aunque eso sí reforzado por los efectos orientadores de los grupos metilo.

5°.- Por último, podemos comparar los factores parciales de velocidad encontrados experimentalmente para cada una de las posiciones de los ácidos alquilbenzoicos estudiados por nosotros y los factores parciales de velocidad calculados al aplicar el principio de aditividad, en base a los datos de los factores parciales, recogidos en la bibliografía, para nitraciones del tolueno, etilbenceno, isopropilbenceno, terbutilbenceno y ácido benzoico (27) (Tabla XXVII).

A partir de los valores de factores parciales de velocidad calculados teóricamente, se pueden calcular las velocidades relativas de reacción y porcentajes de isómeros formados en la reacción de cada uno de los sustratos estudiados (Tabla XXVIII).

Como es sabido, el principio de aditividad solo es una aproximación, teniendo una importante limitación en compuestos altamente sustituidos, en los que el impedimento estérico es evidentemente más importante que en los compuestos monosustituidos. Teniendo en cuenta esta limitación, a la vista de los resultados teóricos y experimentales podemos sacar las siguientes conclusiones:

a.- En la serie de los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos las velocidades relativas experimentales son muy inferiores a las calculadas teóricamente, siendo las relaciones  $f_o/f_p$  experimentales muy superiores a las teóricas. Ambos resultados se explican si consideramos los impedimentos estéricos existentes en las moléculas estudiadas, que se observan fundamentalmente en un descenso considerable de la sustitución en la posición para.

b.- Al comparar los datos correspondientes a los ácidos 3,5-dimetil y 2,3,5-trimetilbenzoicos se observa una disparidad en cuanto a los resultados experimentales y teóricos de sus velocidades relativas y relaciones  $f_o/f_p$ .

Teóricamente el ácido 2,3,5-trimetilbenzoico debería ser 1,4 veces menos reactivo que el ácido 3,5-dimetilbenzoico, mientras que experimentalmente se ha determinado que es 1,26 veces más reactivo.

Por otra parte, la relación  $f_o/f_p$  teóricamente debería ser igual en ambos ácidos, pero experimentalmente se ha observado que es aproximadamente el doble en el caso del ácido 3,5-dimetilbenzoico.

De estas dos observaciones podemos deducir, si consideramos que el requerimiento estérico en las posiciones libres de ambos ácidos es igual, que la introducción del grupo metilo en posición 2, al romper la coplanaridad del grupo carboxilo con el anillo aromático, origina una ruptura parcial de la conjugación, que se manifiesta en una disminución del efecto -M del grupo carboxilo. Este hecho repercute en la molécula aromática en el sentido de una ligera activación del anillo bencénico, que se manifiesta fundamentalmente en la posición para, ya que al disminuir el efecto -M del grupo carboxilo la deficiencia de carga, en esta posición, disminuirá considerablemente.

c.- Si se acepta que las variaciones encontradas entre las relaciones  $f_o/f_p$  experimentales y teóricas son consecuencia de los efectos estéricos, que evidentemente no pueden ser considerados en el principio de aditividad, podemos calcular la importancia aproximada de estos efectos para cada posición. Así, al hacer el cociente entre las relaciones  $f_o/f_p$

Compuesto	EXPERIMENTALES			TEORICOS		
	$f_o$	$f_p$	$f_o/f_p$	$f_o$	$f_p$	$f_o/f_p$
Acido 3,5-dimetilbenzoico	120	4	30	5666	494	11,5
Acido 3,5-diethylbenzoico	154	4	39	4146	197	21,0
Acido 3,5-diisopropilbenzoico	100	-	--	2013	44	45,8
Acido 3,5-diterbutilbenzoico	68	-	--	784	6	130,7
Acido 2,3,5-trimetilbenzoico	283	18	16	7366	642	11,5

TABLA XXVII

Compuesto	EXPERIMENTALES			TEORICOS		
	Vel. rel.	%orto	%para	Vel. rel.	%orto	%para
Acido 3,5-dimetilbenzoico	$40 \cdot 10^{-5}$	98,4	1,6	$1971 \cdot 10^{-5}$	95,8	4,2
Acido 3,5-diethylbenzoico	$52 \cdot 10^{-5}$	98,7	1,3	$1415 \cdot 10^{-5}$	97,7	2,3
Acido 3,5-diisopropilbenzoico	$33 \cdot 10^{-5}$	100,0	-	$677 \cdot 10^{-5}$	98,9	1,1
Acido 3,5-diterbutilbenzoico	$23 \cdot 10^{-5}$	100,0	-	$263 \cdot 10^{-5}$	99,6	0,4
Acido 2,3,5-trimetilbenzoico	$50 \cdot 10^{-5}$	93,9	6,1	$1334 \cdot 10^{-5}$	92,0	8,0

TABLA XXVIII.

experimentales y teóricas (Tabla XXIX) para cada compuesto, podemos observar que en el caso del meta-xileno la posición 2 está 2,86 veces

Compuesto	$f_o/f_p$		
	EXP.	TEOR.	EXP./TEOR.
<u>meta-xileno</u> (*)	4	1,4	2,86
Acido 3,5-dimetilbenzoico	30	11,5	2,61
Acido 2,3,5-trimetilbenzoico	16	11,5	1,39

(\*) Se consideran como posiciones orto y para las posiciones 4 y 2, respectivamente.

TABLA XXIX.

más impedida que la 4. En el caso del ácido 3,5-dimetilbenzoico la posición para está 2,61 veces más impedida que la orto, estando esta posición 1,1 veces más impedida que la posición 4 del meta-xileno. Por tanto, la reactividad de la posición orto del ácido 3,5-dimetilbenzoico debería de ser teóricamente menor que la correspondiente a la posición 4 del meta-xileno, resultado contrario al encontrado experimentalmente y que nos permite afirmar que las altas relaciones orto/para encontradas para este ácido no son una consecuencia de los efectos estéricos.

Por otra parte, al analizar los resultados del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico observamos que la posición para es solamente 1,39 veces menos reactiva que la orto. Si consideramos que el requerimiento estérico en posición orto del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico es igual que en la correspondiente posición del ácido 3,5-dimetilbenzoico, resulta

que en el ácido 2,3,5-trimetilbenzoico la posición orto es 1,88 veces menos reactiva que la misma posición del ácido 3,5-dimetilbenzoico. Este hecho es explicable únicamente si se acepta una ruptura parcial de la conjugación del grupo carboxilo como consecuencia del grupo metilo en posición 2, que se manifestaría, como hemos visto en apartados anteriores, en una menor reactividad de la posición orto.

#### 4.7 SINTESIS DEL ACIDO 3,5-DIISOPROPILBENZOICO.

La preparación del ácido 3,5-diisopropilbenzoico, que ha sido abordada por cinco procedimientos diferentes, como se describe en la parte teórica de esta Memoria (ver apartado 2.11), presenta una serie grande de dificultades lo que ha motivado que únicamente se haya conseguido la síntesis inequívoca de este ácido solo a través de dos procedimientos.

Los resultados de cada uno de ellos se comentan a continuación:

1°.- En la reacción de metalación, descrita por Claff, no ha sido posible mejorar los bajos rendimientos reseñados por éste, por lo que el procedimiento fue desechado.

2°.- En el procedimiento basado en la reacción de Friedel-Crafts para la preparación de 3,5-diisopropilacetofenona no fue posible su preparación y separación, ya que se obtiene como producto de la reacción una mezcla de compuestos originados como consecuencia de transposiciones intra e intermoleculares de los grupos isopropilos (ver parte experimental, apartado 3.1.1.2). Por tanto al no conseguir obtener en esta reacción cantidades apreciables de 3,5-diisopropilacetofenona y observar las dificultades de separación que se presentaban, se decidió

abandonar este camino de síntesis.

3°.- En las síntesis por pasos se presentaron igualmente una serie de problemas que se pudieron resolver solamente en algunos casos.

a.- Reducción de 2,4-diisopropilnitrobenzeno.

El procedimiento descrito en la bibliografía, reducción en presencia de Niquel-Raney, obligaba a trabajar a presión y temperatura altas ( $100 \text{ kg/cm}^2$  y  $90^\circ$ ), con un rendimiento del 90%. Se ha puesto a punto el método de reducción, en presencia de paladio sobre carbono al 5%, a presión y temperatura normales con un rendimiento del 95% .

b.- Acetilación de la 2,4-diisopropilanilina y bromación de la correspondiente acetanilida.

Se ha realizado la acetilación con anhídrido acético y con cloruro de acetilo, consiguiendo duplicar el rendimiento (82%) en el segundo caso.

La bromación, utilizando bromo en medio ácido acético, no se pudo realizar en ningún tipo de condiciones de temperatura. Solamente se consiguió una bromación parcial llevando a cabo la reacción en presencia de sales de plata. En este caso el producto de reacción estaba compuesto de una mezcla de productos bromados y dibromados, así como de productos originados por pérdida del grupo isopropilo.

Por este motivo y por la dificultad de la hidrólisis de la acetanilida se pensó en la utilización del radical tosilo para el bloqueo del grupo amino.

c.- Tosilación y bromación del producto tosilado.

El bloqueo del grupo amino con tosilo se consigue con buen rendimiento (75%), pero no se pudo llevar a cabo la bromación en medio ácido acético.

En la bromación en presencia de nitrato de plata, en medio ácido nítrico diluido, se obtiene el producto de nitración en posición orto respecto del grupo amino.

Cuando se intenta la bromación en medio ácido sulfúrico concentrado se obtiene como producto de reacción mayoritario dibromo-isopropilánilina, con presencia de pequeñas cantidades de bromo-N-(2,4-diisopropilfenil)-p-toluensulfonamida.

Como consecuencia de estos resultados negativos en la reacción de bromación, y aunque en el caso de la sulfonamida la hidrólisis se realizaba con un rendimiento del 98%, se decidió intentar la síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico por otros caminos.

#### 4°.- Reacción de tálación.

Las reacciones de tálación del 1,3-diisopropilbenceno y posterior sustitución por el grupo ciano se buscaron condiciones de control termodinámico, en las que se favoreciera la sustitución en posición meta respecto de ambos grupos isopropilo. Estas condiciones se consiguieron llevando a cabo la reacción a 73°, durante 4 horas, y en presencia de morfolina como catalizador. De esta forma se consigue un 80% de 3,5-diisopropilbenzonitrilo, frente a un 20% del isómero 2,4-diisopropilbenzonitrilo.

Es de resaltar el hecho de que estas reacciones se han llevado a cabo con trifluoracetato de talio comercializado por la firma Merck

con la calidad "puriss". Cuando se ha intentado preparar el trifluoracetato de talio se han conseguido rendimientos de reacción sensiblemente más bajos, lo cual no hace interesante, desde el punto de vista preparativo, esta reacción.

Esta razón, unida al elevado costo de los compuestos de talio y a la laboriosidad en la separación de los isómeros formados, nos ha obligado a intentar las síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico por otro camino.

5°.- El último procedimiento ensayado, que está basado en la síntesis de la 3,5-diisopropilánilina a partir del 3,5-diisopropilfenol mediante una transposición de Smiles, ha supuesto un relativo éxito en la síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico, ya que los rendimientos parciales de esta síntesis han sido altos, excepto en la reacción de Sandmeyer realizada para la sustitución del grupo amino por el ciano.

Es de destacar el alto rendimiento (82%) obtenido en la transposición del Smiles realizada en la 2-(3,5-diisopropilfenoxi)-2-metilpropanamida, utilizando NaH como catalizador y HMPT como disolvente.

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los aspectos más interesantes de este trabajo se resumen a continuación:

1.- Se han sintetizado por primera vez los compuestos siguientes: 2,4,6-triisopropilacetofenona; 2,4-diisopropilbenzonitrilo; Acido 2-(3,5-diisopropilfenoxi)-2-metilpropanoico; cloruro de 2-(3,5-diisopropilfenoxi)-2-metilpropanoilo; 2-(3,5-diisopropilfenoxi)-2-metilpropanamida; N-(3,5-diisopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida; 3,5-diisopropil-anilina; 3,5-diisopropilbenzonitrilo; ácido 2-nitro-3,5-diisopropilbenzoico; ácido 2-bromo-3,5-diisopropilbenzoico; ácido 2-bromo-3,5-diterbutilbenzoico; ácido 2-nitro-3,5,6-trimetilbenzoico; ácido 2-bromo-3,5,6-trimetilbenzoico.

2.- Se describen dos nuevos métodos de síntesis del ácido 3,5-diisopropilbenzoico.

3.- Se ha realizado un estudio de la reacción del 1,3-diisopropilbenceno con trifluoracetato de talio. Se proponen condiciones experimentales para que la reacción de sustitución se realice en una u otra posición del 1,3-diisopropilbenceno según convenga.

4.- No cabe pensar que los ácidos 3,5-dialquilbenzoicos se encuentren en forma para-quinónica en un medio de reacción. Estos ácidos son compuestos aromáticos, en los que las estructuras resonantes de tipo paraquinónico deben de tener una gran contribución a la estructura real de ellos.

5.- Los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetilbenzoicos son sustratos muy desactivados, lo que permite afirmar que

el efecto del grupo carboxilo no está totalmente compensado por los grupos alquilo.

6.- Las relaciones orto/para observadas en estos ácidos son de las más altas existentes en la bibliografía para compuestos referibles, y solo comparables a las obtenidas para los ácidos 3,5-dimetil y 3,5-dietilbenzoicos y para los 3,5-dimetil y 2,3,5-trimetil-nitrobenzenos.

7.- Parece demostrado, al menos en nuestro caso, que la alta relación orto/para observada en las reacciones de nitración no se debe a un efecto de 0-nitración.

8.- Se puede afirmar que son los efectos conjugativo e inductivo del grupo carboxilo los que determinan la predominante sustitución en posición orto y por consiguiente la alta relación orto/para observada.

9.- La presencia de los grupos alquilo en posición 3 y 5 contribuye en parte a favorecer la sustitución en posición 2, pero siendo la presencia del grupo carboxilo la que determina fundamentalmente la orientación a dicha posición.

10.- La introducción en posición dos de un grupo metilo, al obligar a girar al grupo carboxilo un ángulo de  $46^\circ$  respecto al plano del anillo aromático, rompe parcialmente la conjugación, lo que se refleja en una disminución de la relación orto/para.

11.- Se han calculado velocidades relativas y factores parciales de velocidad para los ácidos 3,5-diisopropil, 3,5-diterbutil y 2,3,5-trimetilbenzoicos.

12.- Parece ser que en nuestro caso el agente electrófilo en las nitraciones con sales de nitronio en disolventes orgánicos es el propio

cación nitronio y no el par iónico.

13.- El presente estudio supone una aportación a la explicación de las altas relaciones orto/para encontradas en sustratos desactivados por sustituyentes con efectos -I y -M, que ha sido objeto de controversia en la bibliografía durante varios años.

164

6. A P E N D I C E

## APENDICE

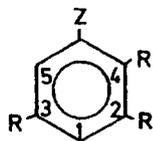
Con objeto de completar el estudio de los ácidos polialquilbenzoicos se ha realizado un estudio sobre la orientación y reactividad de los ácidos benzoico, 3,5-dimetil y 2,3,5-trimetilbenzoicos, así como del nitrobeneno.

Estos cálculos han sido realizados utilizando el método CNDO/2 (programa 141 del Quantum Chemistry Exchange Program), que se encuentra en uso en el Centro de Cálculo de la Universidad Complutense de Madrid. Las principales características y aproximaciones del método pueden encontrarse en la bibliografía (128)(129).

Al considerar el perfil energético de la reacción de sustitución aromática (Fig. 3), se observa que el punto de máxima energía, y por tanto el más importante para el desarrollo de la reacción, es el estado de transición, ya que a mayor energía,  $E_t$ , corresponde mayor energía de activación de la reacción. Pero al tratarse de un máximo energético resulta muy difícil realizar cualquier medida experimental y por tanto su estudio debe abordarse desde ambos lados de la coordenada de reacción, es decir, estudiando el estado inicial (sustrato y reactivo) y el intermedio de reacción (complejo  $\sigma$ ).

### 1°.- Estudio del Estado inicial.

Con el objeto de explicar la orientación y reactividad de la sustitución electrófila aromática, considerando el problema desde la parte inicial de la coordenada de reacción, se han calculado la distribución de carga  $\pi$  y la densidad electrónica fronteriza en cada uno de los átomos libres del anillo aromático de todas las moléculas estudiadas (Tablas XXX y XXXI).



Z = -COOH, -NO<sub>2</sub>

R = H, CH<sub>3</sub>

	CARGA $\pi$				
	orto <sub>5</sub>	orto <sub>4</sub>	meta <sub>3</sub>	meta <sub>2</sub>	para <sub>1</sub>
ACIDO BENZOICO	+0,026	+0,022	-0,005	-0,005	+0,023
NITROBENCENO	+0,028	+0,028	-0,002	-0,002	+0,032
ACIDO 3,5-DIMETILBENZOICO	-0,012	-0,016	-	-	-0,024
ACIDO 2,3,5-TRIMETILBENZOICO	-0,017	-	-	-	-0,023

TABLA XXX.

	DENSIDAD ELECTRONICA FRONTERIZA (*)				
	orto <sub>5</sub>	orto <sub>4</sub>	meta <sub>3</sub>	meta <sub>2</sub>	para <sub>1</sub>
ACIDO BENZOICO	0,327	0,328	0,330	0,330	0,306
NITROBENCENO	0,324	0,324	0,327	0,327	0,299
ACIDO 3,5-DIMETILBENZOICO	0,301	0,302	-	-	0,269
ACIDO 2,3,5-TRIMETILBENZOICO	0,237	-	-	-	0,245

(\*) Calculada sumando los cuadrados de los coeficientes de los orbitales atómicos ( $p_z$ ) en los orbitales moleculares (HOMO y próximos en energía).

TABLA XXXI.

Según la teoría de los orbitales fronterizos, la ecuación de la reactividad viene dada por la siguiente expresión:

$$\Delta E = - \sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} +$$

$$+ \sum_{rs} \frac{ov}{rs} - \sum_{sr} \frac{ov}{sr} \frac{2(\sum c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}$$

El término coulombico, segundo de la ecuación, en nuestro caso es igual a cero, debido a que el sustrato aromático no tiene carga.

En las moléculas estudiadas por nosotros se observa que la carga  $\pi$  de las distintas posiciones es pequeña, variando muy ligeramente entre las posiciones orto y para. Así, la contribución del primer término de la ecuación a la energía de la reacción será pequeña, pero favoreciendo claramente, en el caso de los sustratos monosustituídos (ácido benzoico y nitrobenzeno), la sustitución en posición meta (carga  $\pi = -0,005$  y  $-0,002$ ), pero no apreciándose diferencias significativas para el ataque en las posiciones orto y para de todas las moléculas.

Sin embargo, la contribución del tercer término, al ser las energías de los HOMOs de los sustratos y del LUMO del reactivo (catión nitronio) muy próximas (Tabla XXXII), debe ser importante, por lo que nos debe permitir justificar la reactividad de las tres posiciones.

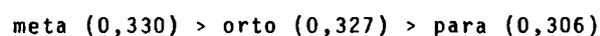
Por otra parte, hay que destacar que en nuestro caso particular no podemos despreciar los orbitales próximos a los HOMOS, debido a que hay alguno con energía muy próxima, por lo que será necesario considerar una participación de estos en la ecuación de reactividad. De esta forma, -

<u>ORBITALES</u>	<u>ENERGIA (U.A.)</u>
HOMO del ácido benzoico	- 0,4913
HOMO del nitrobeneno	- 0,4794
HOMO del ácido 3,5-dimetilbenzoico	- 0,4721
HOMO del ácido 2,3,5-trimetilbenzoico	- 0,4497
LUMO del catión nitronio	- 0,4084

TABLA XXXII.

considerando la densidad electrónica fronteriza para cada una de las posibles posiciones de sustitución, en los tres ácidos estudiados, se observan cualitativamente los siguientes hechos:

a.- En el ácido benzoico el orden de reactividad de las tres posiciones será el siguiente:



El predominio de la orientación a la posición meta está reforzado como hemos visto anteriormente, por la contribución del primer término de la ecuación de reactividad.

Estas conclusiones son igualmente válidas para el nitrobeneno.

b.- En el ácido 3,5-dimetilbenzoico:



c.- En el ácido 2,3,5-trimetilbenzoico:



Los resultados obtenidos para este ácido, contrarios a los encontrados experimentalmente, pensamos que son debidos a la desconjugación

del grupo carboxilo. Todos los cálculos, expuestos aquí, están hechos considerando únicamente los orbitales  $\pi$ , pero en el ácido 2,3,5-trimetilbenzoico, por causa de la ruptura de conjugación, no existen orbitales  $\pi$  puros, por lo que será necesario tener en cuenta los orbitales  $\sigma$ . Hecho en el que se está trabajando actualmente, extendiéndose a todas las moléculas estudiadas.

En todo lo que antecede, se ha razonado únicamente con el sustrato, debido a que al ser el catión nitronio el mismo reactivo en todas las reacciones su influencia debe ser constante.

2°.- Estudio del intermedio de reacción.

El estudio del intermedio de reacción puede hacerse por métodos completamente teóricos. En este sentido se ha probado a calcular las energías de los intermedios, para las sustituciones orto, meta y para, mediante el método CNDO/2. Pero se ha encontrado que este método no da resultados razonables en el estudio de la variación de la energía de un sistema conjugado al romperse la conjugación.

En efecto, se han calculado, mediante el método CNDO/2, las energías de los tres complejos  $\sigma$  resultantes del ataque del catión nitronio a las posiciones orto, meta y para del ácido benzoico. (Tabla XXXIII).

<u>Complejo <math>\sigma</math></u>	<u>Energía (U.A.)</u>
Posición <u>orto</u>	- 139,23014
Posición <u>meta</u>	- 139,22441
Posición <u>para</u>	- 139,22654

TABLA XXXIII.

A la vista de estos valores el orden de estabilidad de los complejos  $\sigma$  parecería el siguiente:

orto > Para > meta

Esto supondría que la posición de ataque favorecida en el ácido benzoico sería la posición orto, seguida por la para y por último la posición meta. Este resultado, evidentemente, es contrario a los datos experimentales de la nitración del ácido benzoico.

Esto nos hizo pensar en un posible fallo del método CNDO para el cálculo de energías. Trás una breve revisión bibliográfica se encontró un trabajo de Y. G. Smeyers (130) en el que se demuestra que el método CNDO falla en el cálculo de energías conformacionales de algunas moléculas conjugadas. Este dato se confirmó al estudiar las energías de las conformaciones resultantes de la rotación, sobre el enlace  $C_{aromático}-C_{carboxílico}$ , del grupo carboxilo del ácido benzoico (Fig. 26) y en el caso del trans-butadieno, de las resultantes del giro a través del enlace sencillo (C-C) (Fig. 26).

Así, se observa que, en general, según CNDO, la mayor estabilidad corresponde a la ruptura de la conjugación. En el caso del ácido benzoico la conformación más estable sería la resultante de un giro de  $90^\circ$  del grupo carboxilo, posición que precisamente supone una total ruptura de la conjugación.

Como consecuencia, es obvio que el cálculo de energías, por el método CNDO, en este tipo de moléculas no es aceptable y por consiguiente no es posible la explicación de la estabilidad de los complejos  $\sigma$  resultantes del ataque electrófilo.

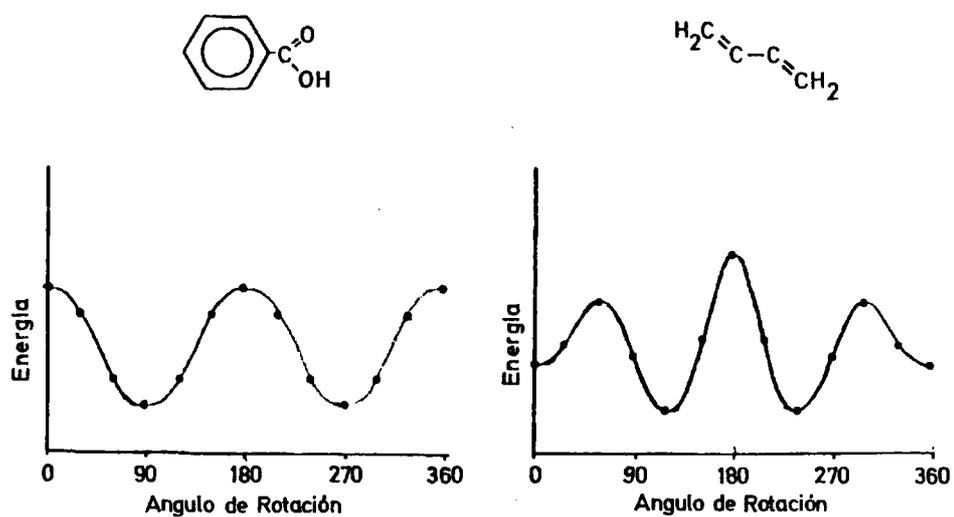


Figura 26.

En estos momentos se estudia la posibilidad de emplear, en el cálculo de las energías de los estados de transición, otros métodos teóricos que están basados en aproximaciones distintas de la del CNDO.

172

7. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. D. Armesto Vilas; Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense. Madrid (1973).
2. I. Javier Terrón; Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense. Madrid (1977).
3. C. Cubillo Losada; Tesis Doctoral (en preparación). Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense. Madrid.
4. S. Martínez Carrera, C. Martínez Pérez y S. García Blanco; Anal Real Soc. Esp. Fís. y Quím. LXIII (A), 313, (1967).
5. F.A. Kekulé; Ann. 77, 162, (1872).
6. C.A. Culson; "Valence". Oxford University Press. London. (1952).
7. G.W. Wheland; "Resonance in Organic Chemistry". John Wiley. New York. (1955).
8. E. Mitcherlich; Annln. Phys. Chem., 31, 625, (1834).
9. A.F. Holleman; "Die Direkte Einfuhrung von Sustituenten in den Benzolkern". Leipzig: Veit. (1910).
10. A.F. Holleman; Chem. Rev., 1, 187, (1924).
11. C.K. Ingold; "Structure and Mechanism in Organic Chemistry". 2 Ed. Cornell University Press. Ithaca New York. (1969).
12. B. Flürschein; J. Prakt. Chem., 66, 321, (1902).
13. B. Flürschein; Ber., 39, 2015, (1906).
14. B. Flürschein; J. Prakt. Chem., 71, 497, (1907).
15. B. Flürschein; J. Am. Chem. Soc., 1562 (1926)

16. C.K. Ingold; *Rec. Trav. Chim.*, 48, 197, (1929).
17. E.D. Hughes, C.K. Ingold y R.I. Ridd; *J. Chem. Soc.*, 2400, (1950).
18. G.A. Olah, S.J. Kuhn, S. Flood y J.C. Evans; *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3687, (1962).
19. J.F. Burnett, J.H. Miles y K.V. Nahabedian; *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2512, (1961).
20. A.I. Shatenshtein; *Tetrahedron*, 18, 95, (1962).
21. L. Melander; *Ark. Kem.*, 2, 211, (1950).
22. U. Berglund-Larsson y L. Melander; *Ark. Kem.*, 6, 219, (1953).
23. E. Berlinger; *Prog. Phys. Org. Chem.*, 2, 253, (1964).
24. H. Zollinger; *Prog. Phys. Org. Chem.*, 2, 163, (1964).
25. R. Ernst, O.A. Stamm y H. Zollinger; *Hel. Chim. Acta.*, 41, 2274, (1958).
26. P.B.D. de la Mare y J.H. Ridd; "Aromatic Substitution Nitration and Halogenation". Academic Press Inc. New York. (1959).
27. R.O.C. Norman y R. Taylor; "Electrophilic Substitution in Benzoid Compounds". American Elvesier. New York (1965).
28. H.C. Brown y W.J. Wallace; *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 6267, (1953).
29. G.A. Olah, L. Noszko y A. Paslath; *Nature*, 179, 146, (1957).
30. G.A. Olah y S.J. Kuhn; *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6541, (1958).
31. V.V. Ershov y A.A. Volod'kin; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 680, (1962).
32. G. A. Olah, R.H. Schlosberg, R.D. Porter, Y.K. Mo, D.P. Kelly y

- Gh. D. Mateescu; J. Am. Chem. Soc., 94, 2034, (1972).
33. P. Pfeiffer y R. Wizinger; Ann. Chem., 461, 132, (1928).
34. G.W. Wheland; J. Am. Chem. Soc., 64, 900, (1942).
35. H.C. Brown y J.D. Brady; J. Am. Chem. Soc., 74, 3570, (1952).
36. W. Döering, M. Saunders, H. Boynton, H. Earhart, E. Wadley, W. Edwards y G. Later; Tetrahedron, 4, 178, (1958).
37. G. A. Olah; J. Am. Chem. Soc., 94, 808, (1972).
38. H.C. Brown y H.W. Pearsal; J. Am. Chem. Soc., 74, 191, (1952).
39. H.C. Brown y L.M. Stock; J. Am. Chem. Soc., 79, 1421, (1952).
40. M.J.S. Dewar; "The Electronic Theory of Organic Chemistry".  
Oxford University Press. London (1949).
41. M. Kilpatrich y F.E. Luborsky; J. Am. Chem. Soc., 75, 577, (1953).
42. G.A. Olah y S.J. Kuhn; J. Am. Chem. Soc., 83, 4571, (1961).
43. G.A. Olah, S.J. Kuhn y S. Flood; J. Am. Chem. Soc., 83, 4581,  
(1961).
44. G.A. Olah y N. Overchuk; Can. J. Chem., 43, 3279, (1965).
45. G.A. Olah, M. Tashiro y S. J. Kuhn; J. Am. Chem. Soc., 92, 6369,  
(1970).
46. G.A. Olah; Acc. Chem. Rev., 4, 240, (1971).
47. G.A. Olah y S. Kobayashi; J. Am. Chem. Soc., 93, 6964, (1971).
48. G.A. Olah, S. Kobayashi y M. Tashiro; J. Am. Chem. Soc., 94,  
7448, (1972).

49. W.S. Tolgyesi; *Can. J. Chem.*, 43, 433, (1965).
50. R.G. Coombes, R.B. Moodie y K. Schofield; *J. Chem. Soc., B*, 800, (1968).
51. P.F. Christy, J.H. Ridd y N.D. Stears; *J. Chem. Soc., B*, 797, (1970).
52. J.H. Ridd; *Acc. Chem. Rev.*, 4, 248, (1971).
53. P. Rys, P. Skrabal y H. Zollinger; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 11, 874, (1972).
54. J.G. Hoggett, R.B. Moodie y K. Schofield; *J. Chem. Soc., B*, 1, (1969).
55. S.W. Caille y J.P. Corrin; *Tetrahedron*, 25, 2005, (1969).
56. R. Taylor y T.J. Tewson; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 836, (1973).
57. D.V. Banthorpe; *Chem. Rev.*, 70, 295, (1970).
58. G.A. Olah y H.C. Lin; *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2892, (1974).
59. G.A. Olah, S.J. Kuhn, S. Flood y B.A. Hardie; *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 2203, (1964).
60. G.A. Olah, J. Lukas y E. Lukas; *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5319, (1969).
61. Y. Oyama y R. Nakane; *J. Org. Chem.*, 34, 949, (1969).
62. P. Carniti, P. Beltrane y Z. Cabiddu; *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1430, (1970).
63. A. Lapworth y R. Robinson; *Mem. Manch. lit. phil. Soc.*, 72, 43, (1928).

64. G.S. Hammond y M.K. Hawthorne; "Steric Effects in Organic Chemistry". John Wiley. New York (1956).
65. G.A. Olah y S.J. Kuhn; J. Am. Chem. Soc., 84, 3692, (1962).
66. G.A. Olah; Acc. Chem. Rev., 4, (7), 425, (1971).
67. C.K. Ingold; Rep. Prog. Chem., 23, 140, (1926).
68. M.J.S. Dewar; J. Chem. Soc., 643, (1949).
69. I. Fleming; "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions". John Wiley. New York (1976).
70. J.W. Baker y L.G. Groves; J. Chem. Soc., 1144, (1939).
71. J.W. Baker y W.S. Nathan; J. Chem. Soc., 1840, (1935).
72. K.L. Nelson y H.C. Brown; J. Am. Chem. Soc., 73, 5605, (1951).
73. G. Illuminati y G. Marino; J. Am. Chem. Soc., 78, 577, (1953).
74. G. Illuminati; J. Am. Chem. Soc., 80, 4941, (1958).
75. A. Pérez Masia y F. Martínez G. Tablas; Anal. Real Soc. Esp. Fís. y Quím., LXII (A), 143, (1966).
76. R. Pérez-Ossorio; Anal. Real Soc. Esp. Fís. y Quím., LVIII (B), 423, (1962).
77. A.E. Bradfield, G.I. Davies y E. Log; J. Chem. Soc., 1389, (1949).
78. P.W. Robertson; J. Chem. Soc., 1267, (1954).
79. P.B.D. de la Mare y G.I. Hilton; J. Chem. Soc., 997, (1962).
80. D.H. Debyshire y W. A. Waters; J. Chem. Soc., 537, (1950).
81. J.P. Wibaoult y R. Van Strik; Rec. Trav. Chim., 77, 316. (1960).

82. K. Halverson y L. Melender; Ark. Kem., 11, 9, (1960).
83. H. Cohn y E.D. Hughes; Nature, 169, 281, (1952).
84. J.R. Knowles, R.O.C. Norman y G.R. Radda; J. Chem. Soc., 4885, (1960).
85. R. Kaiser; "Gas Phase Chromatography". Butterworths. London. (1963).
86. J.P. Wibaoult; Rec. Trav. Chim., 34, 241, (1915).
87. C.K. Ingold y F.S.R. Shaw; J. Chem. Soc., 2918, (1927).
88. R.O.C. Norman y J.R. Knowles; J. Chem. Soc., 2943, (1961).
89. L. Gascó; "Teoría y Práctica de la Cromatografía en Fase Gaseosa". Ed. J. E. N. Madrid (1970).
90. E.L. Niedzielski y F.F. Nord; J. Org. Chem., 8, 147, (1943).
91. C.E. Claff, Jr.; J. Am. Chem. Soc., 77, 3774, (1955).
92. G. Baddeley, G. Holt y W. Pickles; J. Chem. Soc., 4165, (1952).
93. A. McKillop, J.D. Hunt, M.J. Zelesko, J.S. Fowler, E.C. Taylor, G. McGillivray y F. Kienzle; J. Am. Chem. Soc., 93, 4841, (1971).
94. E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, A. McKillop y J.D. Hunt; J. Am. Chem. Soc., 93, 4845, (1971).
95. S. Uemura, Y. Ikeda y K. Ichikawa; Tetrahedron, 28, 3025, (1972).
96. R. Bayles, M.C. Johnson, R.F. Maisey y R.W. Turner; Synthesis, 31, (1977).
97. R. Bayles, M.C. Johnson, R.F. Maisey y R.W. Turner; Synthesis, 33, (1977).

98. D.R. Clark y H.S. Mosher; J. Org. Chem., 35, 1114, (1970).
99. "Síntesis Orgánicas"; Vol. II, pág. 355. Editorial Gustavo Gili, S.A. Barcelona (1950).
100. D. Bryce-Smith; J. Chem. Soc., 1079, (1954).
101. C.R. Noller y R. Adams; J. Am. Chem. Soc., 46, 1893, (1924).
102. A. Newton; J. Am. Chem. Soc., 65, 2434, (1945).
103. R.Q. Brewster, C.A. Vanderwerf y W.E. McEwen; "Curso Práctico de Química Orgánica", pág. 178. Editorial Alhambra, S.A. Madrid (1965).
104. L.I. Smith y C.L. Moyle; J. Am. Chem. Soc., 58, 9, (1936).
105. Referencia 103; pág. 182.
106. Referencia 103; pág. 189.
107. B.M. Wepster; Rec. Trav. Chim., 73, 809, (1954).
108. P. Van Berck, J.O.M. Van Langer, P.E. Verkade y B.M. Wepster; Rec. Trav. Chim., 75, 1137, (1956).
109. "Organic Synthesis, Inc."; Vol. 55, pág. 70. John Wiley & Sons. New York (1976).
110. A.I. Vogel; "Practical Organic Chemistry"; 3<sup>er</sup> Edition, page 192. Longmans. London. (1962).
111. Referencia 110; pág. 410.
112. "Síntesis Orgánicas", Vol. I, pág. 499. Editorial Gustavo Gili S.A. Barcelona (1950).

113. Referencia 110; pág. 1077.
114. M.G.J. Beets, W. Meeburg y H. van Essen; Rec. Trav. Chim., 78, 570, (1959).
115. J. Geuze, C. Ruinard y cols.; Rec. Trav. Chim., 75, 301, (1956).
116. A. van Loon, P.E. Verkade y B.M. Wepster; Rec. Trav. Chim., 79, 977, (1960).
117. Referencia 99; pág. 430.
118. S. Branch y B. Jones; J. Chem. Soc., 2317, (1954).
119. F. Arndt; Org. Synthesis, 15, 4, (1935).
120. F. Arndt y L. Loewe; Av. Ber., 73, 404, (1940).
121. A.I. Vogel; "Practical Organic Chemistry"; 3<sup>er</sup> Edition. Longmans. London (1962).
122. P.B.D. de la Mare y J.T. Harvey; J. Chem. Soc., 131, (1957).
123. R. Pérez-Ossorio; Anal. Real Soc. Esp. Fís. y Quím., LVI (B), 379, (1960).
124. H. Martinsen; Z. Phys. Chem., 605, (1907).
125. G.A. Olah y P. v. R. Schleyer, Ed., Vol. II, Willey-Interscience. New York (1970).
126. G.A. Olah, R.H. Schlosberg, D.P. Kelly y Gh. D. Mateescu; J. Am. Chem. Soc., 92, 2546, (1970).
127. B.M. Wepster, W. Klyne y P.B.D. de la Mare; "Progress in Stereochemistry", Vol. 2, Butterworths. London (1958).

128. J.A. Pople, D.P. Santry y G.A. Segal; J. Chem. Phys., 43, 5129 (1965).
129. J.A. Pople y D.L. Beveridge; "Aproximate Molecular Orbital Theory". McGraw-Hill. New York (1970).
130. C. Sieiro, P. González-Díaz e Y.G. Smeyers; J. Mol. Struct., 24, 345, (1975).

