

TEORÍA DE LA REGIOQUÍMICA EN LA NITRACIÓN CON NITRATO DE ACETILO Y CON ÁCIDO NÍTRICO

Francisco Sánchez-Viesca*, Ma. Reina Gómez y José Ma. García

Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, UNAM. Ciudad Universitaria, C.P. 04510. México, D.F.

E-mail: franviesca@yahoo.com

RESUMEN

Aun cuando las estructuras de los productos de nitración obtenidos con diferentes reactivos son bien conocidas, no se tiene una teoría completa de la regioquímica. Aunque los grupos funcionales han sido debidamente clasificados en cuanto a la orientación que ejercen en las reacciones de sustitución electrofílica, no se ha explicado en diferentes casos la preponderancia existente en la formación de uno de los isómeros posibles. Por otra parte, es conocida la preferente orientación a la posición *ortho* cuando se emplea nitrato de acetilo como agente nitrante. Sin embargo, no se ha dado una explicación causal de este fenómeno.

En la presente comunicación se da una teoría de la regioquímica en la nitración de la acetanilida, tanto al emplear mezcla sulfonítrica como cuando se usa nitrato de acetilo. La teoría propuesta se confirmó al comparar con los resultados experimentales descritos, en este mismo tipo de reacciones, al emplear tanto tolueno como anisol.

Palabras Clave: Mecanismos de reacción, nitración, nitrato de acetilo, regioquímica, teoría química.

ABSTRACT

Although the structures of the reaction products obtained with different nitrating reagents are well known, a complete theory regarding the regiochemistry is missing. Even though the functional groups have been grouped according the exerted orientation in electrophilic substitution reactions, in many cases there is no explanation about the preponderance of one of the expected isomers.

On the other hand, the preferent *ortho* orientation of acetyl nitrate in nitration reactions is well known. However, a causal explanation of this phenomenon has not been provided.

In this communication a regiochemistry theory in acetanilide nitration is presented, both when sulfonitric mixture or when acetyl nitrate are used. This theory was confirmed by comparison to the experimental results obtained when these reactions were run with toluene or with anisole.

Key words: Acetyl nitrate, chemical theory, nitration, reaction mechanisms, regiochemistry.

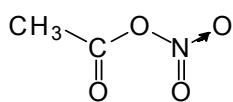
INTRODUCCIÓN

El nitrato de acetilo, $\text{CH}_3\text{CO-O-NO}_2$, se obtiene al hacer reaccionar anhídrido acético con ácido nítrico¹. Su composición y estructura es la de un anhídrido mixto, es decir, anhídrido acético-nítrico o acetónítrico. No solamente es un anhídrido correspondiente a 2 ácidos distintos, sino diferentes por su origen: uno orgánico y el otro inorgánico, lo cual lo hace un anhídrido doblemente mixto. Como se ve, la

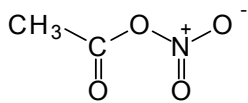
reacción de su formación es una metátesis, desplazando el ácido más fuerte, el nítrico, al más débil, el acético. Este último queda como disolvente. Se ha hecho hincapié en que el ácido nítrico es el reactivo que se va adicionando lentamente sobre exceso de anhídrido acético. De lo contrario, se forma una mezcla peligrosa, muy sensible al choque². Tampoco se debe rebasar los 40°C durante la adición, ya que es potencialmente explosivo. Su punto de ebullición a presión reducida es de 295 K a 0.09 atm^{3,4}.

Hay 2 formas de representar la estructura de este reactivo. Una

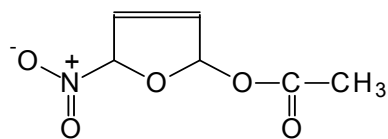
Nota: Artículo recibido el 17 de marzo de 2011 y aceptado el 24 de mayo de 2011.



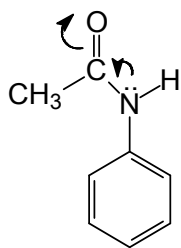
I



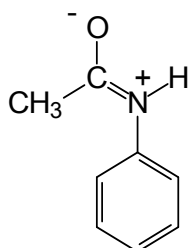
II



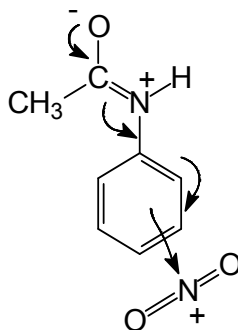
III



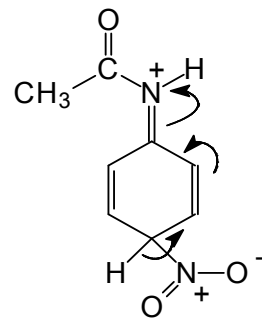
IV



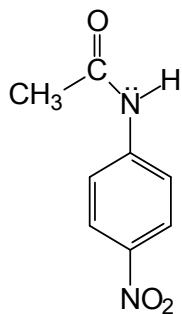
V



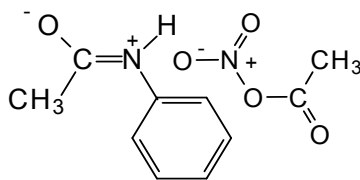
VI



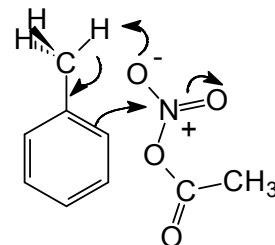
VII



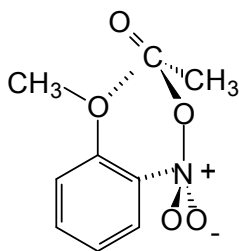
VIII



IX



X



XI

fórmula emplea, además de las covalencias, una valencia de coordinación o valencia dativa, I. Es una estructura muy neutra. La otra, por el contrario, muestra un dipolo, II. A nuestro entender, esta última, aun cuando eléctricamente neutra, es de mayor utilidad al tratar de explicar la reactividad del compuesto y también la regioquímica. Nótese en ambas fórmulas el grupo funcional de anhídrido mixto -CO-O-NO-.

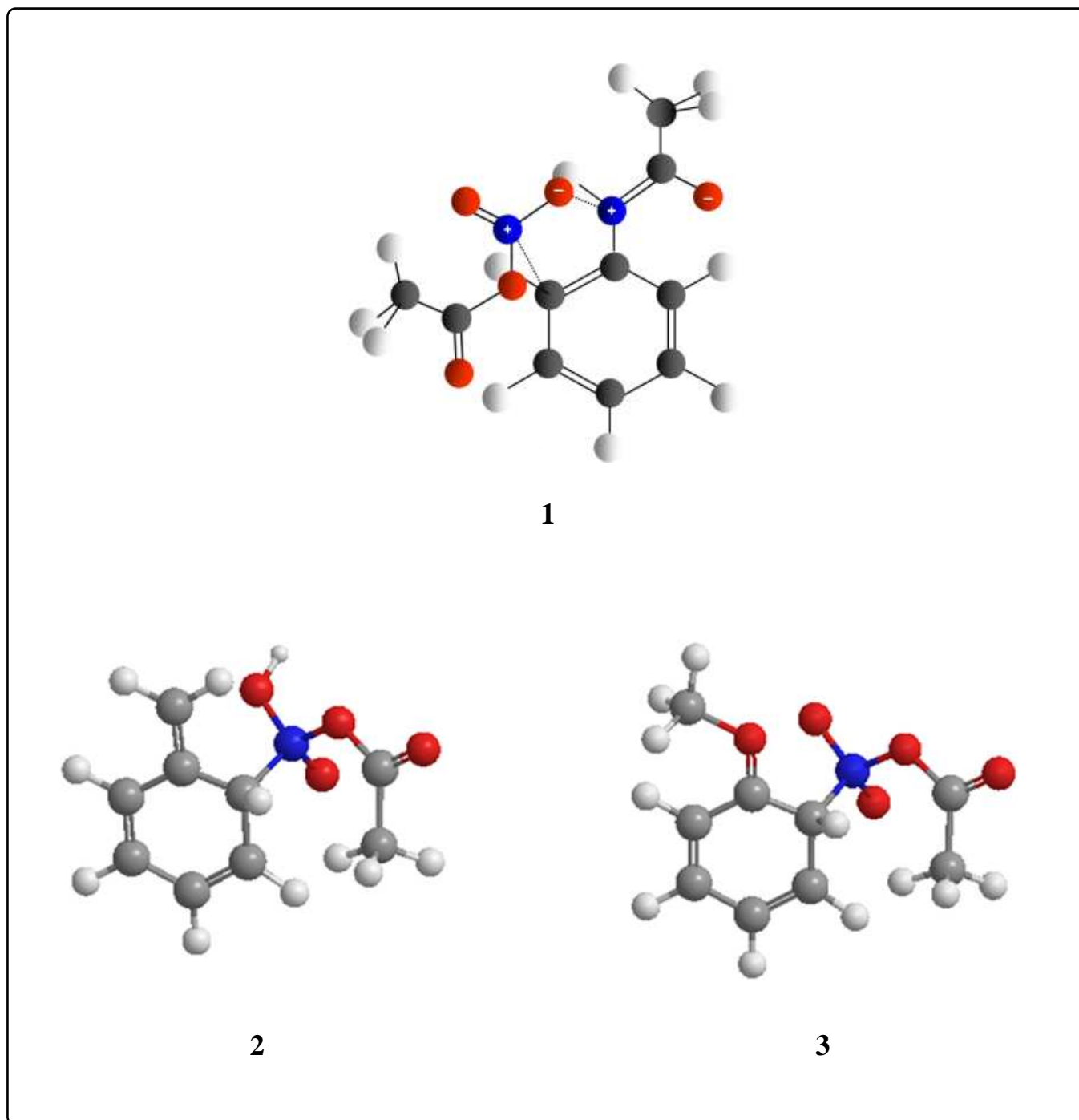
La molécula de nitrato de acetilo posee 2 grupos electrófilos: el carbonilo y el grupo nitro. La tendencia de polarización del primero va del carbono (grupo IV) al oxígeno (grupo VI). La doble ligadura -N=O tiene menor tendencia de polarización, del nitrógeno (grupo V) al oxígeno (grupo VI). Sin embargo, el dipolo adicional N⁺-O⁻ contribuye decisivamente a que la molécula acepte electrones en el grupo nitro, en vez de en el carbonilo. Por lo anterior, este reactivo no introduce grupos nitrato y acetilo. Un ejemplo muy claro de la reactividad del nitrato de acetilo es la reacción con furano⁵⁻⁷ en la cual se forma 2-acetoxi-5-nitro-2,5-dihidrofurano, III, lo cual indica que ha reaccionado como acetato de nitronio. Si hay ionización previa a la reacción se aclarará al observar la reacción del nitrato de acetilo con acetanilida, como se verá más adelante. El que en el caso del furano no se obtenga directamente el producto de sustitución, el 2-nitrofurano, sino el compuesto de adición 1,4 al sistema diénico (aducto 1,4), se debe a la baja aromaticidad del anillo furánico, resultante de la poca disponibilidad electrónica del átomo de oxígeno para formar un sexteto electrónico de tipo aromático como ocurre en el caso del pirrol y mejor aún con el tiofeno, con heteroátomos menos electronegativos que el oxígeno, en este orden.

PARTE TEÓRICA

Cuando la acetanilida o antifebrina⁸ se nitra con mezcla sulfonítrica se obtiene como producto prácticamente único (90 %) *p*-nitroacetanilida, incolora, y 10% del isómero *orto*. Puede usarse ácido acético como disolvente^{9,10} o bien, ácido sulfúrico¹¹. Esta selectividad, la orientación a *para*, podría explicarse, de primer intento, que es debida al impedimento estérico existente en la posición *orto*, producido por el grupo acetamido. Sin embargo, cuando la acetanilida se nitra con nitrato de acetilo, se obtiene *o*-nitroacetanilida, amarilla, como producto principal y *p*-nitroacetanilida como producto secundario¹²⁻¹⁵. El nitrato de acetilo debe reaccionar sin formar previamente iones nitronio, ya que de ser así, se tendría la misma especie reactiva y se obtendría el mismo producto de reacción con este reactivo que con la mezcla sulfonítrica, lo cual no es el caso. Esto nos indica que el nitrato de acetilo debe reaccionar tal cual, sin disociación previa. Por tanto, si debe reaccionar la molécula íntegra de nitrato de acetilo, y si el compuesto principal es el *orto*-derivado, esto descarta que haya impedimento estérico en la nitración de la acetanilida con mezcla sulfonítrica. El grupo acetamido está curvado, como muestra el modelo molecular; esto causa impedimento estérico, pero en una sola posición *orto*, quedando libre la otra.

La reactividad de la acetanilida, tanto con ácido nítrico como con nitrato de acetilo, no ha sido explicada con anterioridad, por lo cual se presenta la teoría de la regioquímica en ambas reacciones. En primer término, se debe considerar la resonancia de amida en el anilido IV: debido al efecto electroattractor del carbonilo, se recorre el par libre del nitrógeno, pasando el nitrógeno de hibridación sp³ a hibridación sp² en el ión dipolar formado, V. Esta resonancia es la causante de que una amida no reaccione como nucleófilo, como las aminas. Por tanto, no debe proponerse que el grupo acetamido done electrones a las posiciones *orto* y *para* con anterioridad a la acción de un electrófilo en el resto de la molécula. La resonancia debe ocurrir en la cadena alifática, sin alterar de antemano la aromaticidad del anillo, el cual es más estable. Podría pensarse que el nitrógeno positivo en el ión dipolar V fuera un grupo orientador a *meta*, como en las sales de amonio. Sin embargo, se debe tener en cuenta que solamente es una estructura resonante, la cual se neutraliza fácilmente, sin provocar atracción electrónica fuerte al sexteto electrónico del benceno. El ión nitronio, al acercarse al anillo bencénico, forma un complejo π en la doble ligadura más alejada al nitrógeno cuaternario, positivo, evitando la repulsión eléctrica entre cargas positivas, VI. Dicha repulsión es impedimento eléctrico para la reacción en *orto*. El corrimiento electrónico que se genera, VI, es del tipo *push-pull*, participando, en forma coordinada, el efecto electrodonador del enolato, activado por el grupo imonio, y el efecto electrocaptor del complejo π . Esto da origen a una estructura de semiquinona, con conjugación cruzada, VII. El ión nitronio pasa de una estructura lineal de 180° (nitrógeno con hibridación sp), a una estructura sp² en el grupo nitro, con ángulos de 120°. La neutralización del grupo imonio, vía eliminación de un protón, da lugar a la recuperación de la aromaticidad. De esta manera queda explicada la formación de *p*-nitroacetanilida, VIII, en esta reacción.

Queda por explicar la regioquímica en la reacción del nitrato de acetilo con acetanilida; es decir, porqué el nitrato de acetilo reacciona en posición *orto* al grupo acetamido. Como se mencionó antes, el nitrato de acetilo debe reaccionar sin disociación previa. Por tanto, se debe postular la hipótesis de formación de un complejo 'reactivo-sustrato'. Esto se sustenta si se encuentra el tipo de unión entre estas moléculas. A este efecto, las atracciones eléctricas entre cargas positivas y negativas, existentes en la acetanilida polarizada y en el nitrato de acetilo, hacen el papel de pinzas, o quelas, capaces de formar un quelato. Esto explica satisfactoriamente el cambio regioquímico respecto a la reacción anterior. En el quelato mencionado hay 5 átomos a distancia de una ligadura, como se indica en la estructura IX y en la figura a color 1, en la cual se indica, con líneas punteadas, la aproximación del reactivo por la parte superior al plano del anillo bencénico. El desplazamiento de electrones va del enolato en la acetanilida hasta la posición *orto* y de ahí al nitrógeno positivo del nitrato de acetilo, dando lugar al producto mayoritario, la 2-nitroacetanilida. Dicho desplazamiento, debido a un impulso eléctrico, resulta configurativo. La *o*-nitroacetanilida, a diferencia



Estructuras 3D (stereo view) de algunos intermediarios de reacción.

del isómero en *para*, es un compuesto raro, caro^{16,17} y se envasa en frascos de 5 y 25 g.

Cuando no ocurre el acomodo electrostático antes señalado, el nitrato de acetilo puede formar un complejo π en las otras 2 dobles ligaduras. Sin embargo, el complejo formado en la ligadura C3-C4 puede recibir electrones provenientes del enolato,

formándose la 4-nitroacetanilida como producto secundario. El complejo π formado entre los átomos C5-C6 no da lugar a un producto de reacción, ya que, esta doble ligadura no queda conjugada con el aporte electrónico de la cadena, ya esté neutra o en forma de dipolo.

La explicación de la orientación selectiva a *para*, en la nitración

de la acetanilida con mezcla sulfonítrica, se sustenta al comparar los resultados obtenidos en la nitración del tolueno en las mismas condiciones. En el tolueno no hay estructura resonante de amida, y por tanto, presencia de un ión imonio que rija la regioquímica, orientando a *para*. Por esto, se obtienen cantidades importantes de los isómeros nitrados en *orto* y *para* (58 y 37 %), las cuales varían según el método experimental que se emplee¹⁸⁻²⁰, 66% del isómero *para* si la nitración se lleva a cabo con puro ácido nítrico.

Por otra parte, la nitración del tolueno con nitrato de acetilo da 90% del *orto*-nitro derivado^{18,20}. En este caso, operan las cargas eléctricas parciales en el metilo y la hiperconjugación o efecto Baker-Nathan²¹, como se indica en la fórmula X, corroborando la idea de una formación previa de un complejo σ 'reactivo-sustrato' que induce la reacción en *orto*. La figura a color 2, estructura 3D (*stereo view*), corresponde al intermediario en la formación del 2-nitrotolueno. Muestra un metileno exocíclico, resultante de la migración de un protón al oxígeno negativo del nitrato, y el carbono sp^3 de la posición *orto*. Como puede observarse, el nitrato de acetilo se aproximó por un plano inferior al anillo aromático y se ha unido por abajo.

Otro caso que se ha considerado es la nitración del anisol. Con mezcla sulfonítrica se obtienen los isómeros *orto* y *para*, 35 y 65 %, respectivamente²², en tanto que con nitrato de acetilo la nitración ocurre en *orto*. En esta última reacción se postula la interacción del oxígeno etéreo con el carbonilo del anhídrido acetonítrico, XI, induciendo la nitración en la posición *orto* con 90% de rendimiento²³. La estructura a color del intermediario, 3, muestra un ión oxonio conjugado con un anillo de ciclohexadieno, y la posición *orto* con un carbono sp^3 en donde se ha fijado el reactivo.

Partiendo de la parte experimental, los razonamientos aducidos en esta comunicación permitieron deducir y presentar una adecuada teoría de la regioquímica observada en las 6 reacciones consideradas en este estudio.

CONCLUSIONES

De lo expuesto anteriormente se puede concluir lo siguiente:

- La estructura dipolar resultante de la resonancia de amida en la acetanilida sirve para explicar la reactividad de este anilido, tanto con mezcla sulfonítrica como con nitrato de acetilo.
- El grupo acetamido no aporta electrones al anillo aromático sino hasta después que, al emplear mezcla sulfonítrica, el ión nitronio haya formado el complejo π más alejado a la cadena (complejo π orientado).
- El nitrato de acetilo, sin disociarse, forma un complejo precursor con la acetanilida mediante atracción electrostática entre átomos con cargas eléctricas. Esta oxifilia (*oxyphilic*

interaction), resultante de interacción entre polos desiguales, es la causa de la orientación a *orto*, debido a que implica un corrimiento electrónico sólo hasta esta posición, dadas las estructuras que intervienen.

- Al nitrar tolueno con mezcla sulfonítrica se obtienen derivados mononitrados en *orto* y en *para* debido a la ausencia del ión imonio, existente en el compuesto anterior.
- Al hacer reaccionar tolueno con nitrato de acetilo, intervienen las cargas eléctricas parciales (δ) existentes en el metilo, siendo éste el sitio inicial de reacción. La posición *orto* se nitra mediante un mecanismo concertado de 6 miembros, interviniendo el efecto de hiperconjugación.
- Al emplear anisol y mezcla sulfonítrica, a diferencia de la acetanilida, se obtienen ambos isómeros nitrados por las razones antes expuestas. Con nitrato de acetilo es posible la formación de un complejo 'cadena-reactivo', de tipo electrostático, dando origen a la nitración en la posición *orto*.
- Como se ve, la teoría propuesta puede explicar satisfactoriamente la regioquímica observada en 6 reacciones de nitración diferentes.

REFERENCIAS

1. Fieser, L. F. & Fieser, M., Reagents for Organic Synthesis, p. 13 (J. Wiley, Nueva York, 1967).
2. UK Chemical Reaction Hazards Forum, <http://www.crhf.org.uk/incident16.html>
3. Buckingham, J. & Donaghy, S. M., Dictionary of Organic Compounds, 5ª ed., vol. I (Chapman-Hall, Nueva York, 1982).
4. National Institute of Standards and Technology (NIST), <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C591093&Units=SI&Mask=FFF>
5. Clauson-Kaas, N. & Fakstorp, J. The Structure of Marquis' Nitroacetin. *Acta Chem. Scand.*, **1**, 210-215 (1947).
6. Michels, J. G. & Hayes, K.J. Conversion of the Nitration Intermediate Derived from Furfural into 5-Nitro-2-furfural Diacetate. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1114-1116 (1958).
7. Balina, G., Kesler, P., Petre, J., Pham, D. & Vollmar, A. Nitronium Acetate Adducts of Furan Derivatives. *J. Org. Chem.*, **20**, 3811-3818 (1986).
8. Martínez-Crespo, C., Síntesis Industrial de Medicamentos, p. 258 (Dossat, Madrid, 1957).
9. Vogel, A. I., Textbook of Practical Organic Chemistry, 5ª ed., pp. 919, 920 (Longman Scientific & Technical, Londres, 1989).
10. Mann, F. G. & Saunders, B. C., Practical Organic Chemistry, 4ª ed., p. 165 (Longmans, Londres, 1962).
11. Cumming, W. M., Hopper, I. V. & Wheeler, T. S., Systematic Organic Chemistry, 4ª ed., p. 280 (Constable, Londres, 1950).

12. Giral, F. & Rojahn, C.A., *Productos Químicos y Farmacéuticos*, Vol. II, pág. 705 (Atlante, México D.F., 1956).
13. Menke, J. B., Nitration of organic compounds. British Patent 235,698 (1924), *Chem. Abstr.*, **20**, 916-917 (1926).
14. Menke, J. B., Nitrieren mit Nitraten, *Rec. trav. chim.*, **44**, 141-149 (1925).
15. Bahadur, K. & Patwardhan, W. D., Preparation of o-Nitroacetanilide. *Curr. Sci.*, **37**, 492 (1968).
16. Cole-Palmer General Catalog, 2009/10, Nos. EW-88324-77 y -78 (Cole-Palmer, Vernon Hills, Ill., 2009).
17. Alfa Aesar Catalog, 2008/09, No. A16677 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA., 2008).
18. Referencia 12, págs. 752 a 755.
19. Royals, E. E., *Advanced Organic Chemistry*, p. 434 (Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1961).
20. Fuson, R. C., *Advanced Organic Chemistry*, p. 278 (J. Wiley, Nueva York, 1958).
21. Smith, M. B. & March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*, 6^a ed., pp. 95-98 (J. Wiley, Hoboken, NJ, 2007).
22. Carey, F. A. & Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry*, 5^a ed., p. 786 (Springer, Nueva York, 2007).
23. Referencia 12, págs. 801 y 802.