

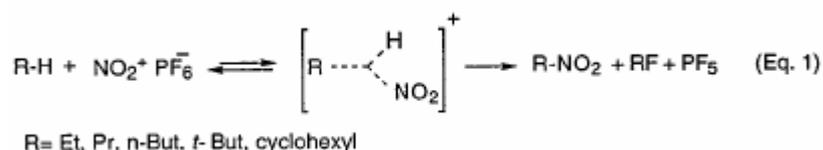
Nitración

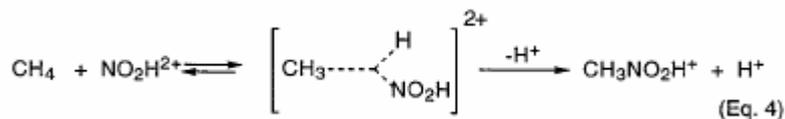
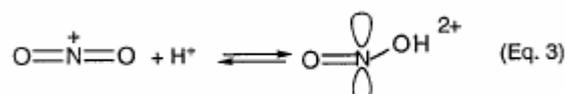
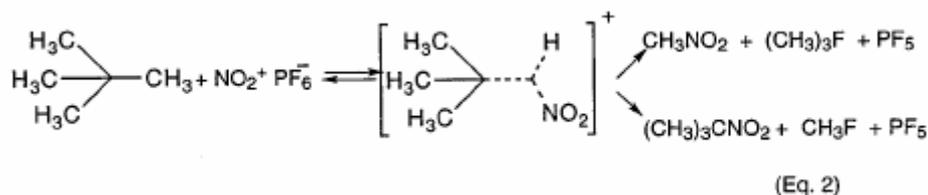
La anexión de un grupo nitro a un compuesto orgánico puede ser llevada a cabo de dos modos distintos: nitración electrofílica y nitración radicalaria. La primera se lleva a cabo con la especie NO_2^+ (ion nitronio), que es un electrófilo potente. La nitración electrofílica es el método de elección en la preparación de hidrocarburos aromáticos nitrados en el anillo, debido a la tendencia de dicha familia a reaccionar por sustitución electrofílica. En el caso de hidrocarburos no aromáticos, se prefiere la nitración radicalaria, aunque los rendimientos son bajos y se obtienen mezclas complejas.

Nitración Electrofílica En Alcanos Superiores

La nitración electrofílica de los alcanos superiores puede llevarse a cabo por medio de la sal trifluoroborato de nitronio $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$, o del hexafluorofosfato de nitronio $\text{NO}_2^+\text{PF}_6^-$. Esta última sal es mucho más soluble en CH_2Cl_2 , siendo el procedimiento general realizar la reacción agregando la sal sólida al reactor, en atmósfera de nitrógeno. Se agrega el DCM y se inyecta el hidrocarburo. Terminada la reacción, se lava la fase orgánica con una solución acuosa de NaHCO_3 5%, y luego es secada con MgSO_4 . La nitración electrofílica del metano exige condiciones más enérgicas (tris(triflato) de boro + ácido trifílico en $\text{CCl}_2\text{F}-\text{CClF}_2$), obteniéndose aún así rendimientos menores al 3%. En contraste, la nitración electrofílica del ciclohexano usando como solvente nitroetano produce nitrociclohexano con 30% de rendimiento.

El mecanismo de la nitración electrofílica alifática es similar al de las reacciones protolíticas y de alquilación. La reacción procede vía un estado de transición carbocatiónico con un enlace tricéntrico de dos electrones, formado por la inserción del ion nitronio en los enlaces C-H (Eq. 1) y C-C (Eq. 2). Entonces es una reacción frontal SE_2 . A diferencia de la reacción con adamantano y diamantano (**1**), la ausencia de subproductos de oxidación indica un inserción directa del ion nitronio en los enlaces sigma C-H y C-C. Debido a que el ion nitronio lineal $\text{O}=\text{N}^+=\text{O}$ no tiene un orbital vacante en el átomo de nitrógeno, la reacción debe darse lugar vía su polarización. En contraste con los ricos donantes de electrones π aromáticos, los enlaces σ de los alcanos son pobres donantes de electrones y son menos aptos de producir dicha polarización. Si el ion nitronio permanece lineal no puede actuar como un agente nitrante activo para los alcanos menos reactivos, como el metano. Una vez que el ion nitronio está parcialmente unido, o sea cuando su átomo de nitrógeno se rehibridiza de sp a sp^2 , la reacción puede proseguir. Los ácidos fuertes pueden activar el ion nitronio por coordinación con los pares electrónicos no enlazantes del oxígeno (activación superelectrofílica), resultando en enlace (**2**). En el caso límite en que esté totalmente unido, se forma un ion nitronio dipositivo NO_2H_2^+ (Eq. 3) y es reactivo como se indica por su reacción con el enlace C-H del metano (Eq. 4). El dicatión protonitronio (NO_2H_2^+) (**3**) ha sido observado en fase gaseosa por medio de espectrometría de masas de impacto de electrones (**4**) y está involucrado en los estudios por ^{17}O -NMR de ion nitronio en superácidos (**5**). En el caso de los alcanos superiores, esta activación adicional por ácido prótico parece innecesaria. Aparentemente hay suficiente ácido en el sistema (se forma algo de humedad y ácido durante la reacción de nitración) para la activación protolítica del ion nitronio.





Los nitroalcanos terciarios como el 2-nitro-2-metilpropano formado por la inserción de NO_2^+ en el enlace C-H en el isobutano no son lo suficientemente estables a una exposición prolongada al ácido. Se produce una ruptura protolítica a catión *tert*-butilo y productos derivados. No se ha observado reacciones de ruptura protolítica con los productos nitro primarios y secundarios de metano, etano, propano y butano. Los compuestos nitro correspondientes resultaron ser estables en las condiciones de reacción. Esto ha sido establecido tratando muestras de nitrometano, nitroetano, 1- y 2-nitropropano, y los nitrobutanos con hexafluorofosfato de nitronio bajo condiciones similares a las usadas en la nitración (6).

Nitración Electrófila De Compuestos Aromáticos

La sustitución aromática electrofílica representa una clase importante de reacciones en síntesis orgánica y es argüiblemente la transformación más crítica de los arenos. La nitración del benceno y sus derivados ha sido investigada extensivamente. La nitración del tolueno procede con la formación predominante del isómero orto para los que los resultados siguientes son representativos (Fig 1).

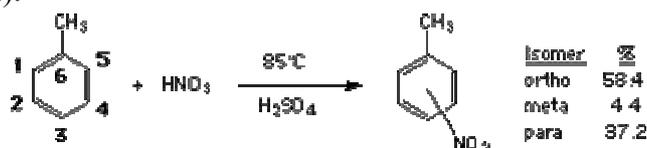


Figura 1 Nitración del tolueno

La distribución de los isómeros no parece ser alterada significativamente por cambios en la concentración del agente nitrante, pero las variaciones en las condiciones de reacción tienen un marcado efecto en la razón de productos. Se han reportado rendimientos del isómero orto que van desde 59% (HNO_3 en anhídrido acético) hasta 69% ($\text{NO}_2^+\text{PF}_6^-$ en nitrometano). Generalmente se cree que esta reacción procede vía un mecanismo SEAr (Fig. 2).

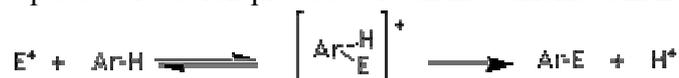


Figura 2 Reacción General SEAr

El ataque orto y para del ion nitronio es favorecido debido a la estabilización específica a las estructuras en resonancia orto y para vía un efecto inductivo de donación de electrones del grupo metilo. La regioselectividad de la distribución del producto final reflejaría las estabilidades relativas de los correspondientes iones arenio, de acuerdo con el postulado de Hammond.

Los cálculos de energía para el material inicial, los iones arenio intermediarios, y los productos en la nitración del tolueno pueden ser comparados con datos experimentales. El calor de reacción puede ser fácilmente inferido de estos datos.

Las superficies de isodensidad electrónica pueden ser calculadas para el tolueno y los diversos iones arenio para determinar visualmente el sitio más propenso al ataque electrofílico en el tolueno y el más propenso al ataque nucleofílico (por ejemplo, la región más deficiente en electrones) en un ion arenio dado (7).

Con Sales de Nitronio

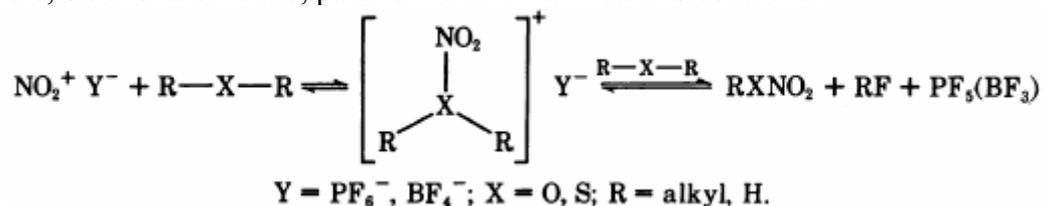
Las sales de nitronio fueron introducidas como nuevos agentes nitrantes por Olah y colaboradores (7) en 1956. En el curso de estos estudios (8-11), se llevó a cabo la nitración competitiva de benceno y tolueno, así como de otros aromáticos, en solventes orgánicos.

Bajo condiciones usuales de la nitración electrofílica, el tolueno reacciona aproximadamente 20 veces más rápidamente que el benceno. En cambio, con sales de nitronio, se encontró que el tolueno reacciona sólo 1,7 veces más rápido que el benceno (12). La desaparición de selectividad intermolecular (sustrato) fue acompañada por ninguna alteración significativa de la distribución de isómeros (regioselectividad). Esta observación conduce a pensar que el estado de transición de más alta energía (que determina la selectividad del sustrato) es de naturaleza inicial aromática (o sea, un complejo π), que es seguido por la formación separada del complejo σ (para las posiciones individuales), determinando la selectividad posicional.

Nitraciones de Transferencia con Sales Nitro y Nitrito

La adición de 2 equivalentes de agua cambia las reactividades de los sustratos observada en las nitraciones con sales de nitronio a aquellas observadas en soluciones en ácido nítrico. Se llevó a cabo un estudio detallado de nitración competitiva de tolueno y benceno en presencia de una serie de nucleófilos. Los resultados muestran que $k_{\text{tolueno}} / k_{\text{benceno}}$ está en el rango de 2-5, cuando se agrega 1 equivalente de alcohol, éter, o tioéter, pero está en 25-66 cuando son usados 2 equivalentes de nucleófilo.

La relativa reactividad del agente nitrante en la presencia de nucleófilos agregados es en el orden ROH > ROR > RSR. La distribución de isómeros, sin embargo, permanece similar. Esta información puede ser mejor interpretada en términos del ion nitronio reaccionando con el nucleófilo donador π , formando un ion nitronio intermediario O- o S-, que puede ser reversible, o transfiere nitrato, para formar un intermediario covalente.



Con Cloruro de Nitrilo Catalizada por Ácidos de Lewis

Se han hecho estudios de nitraciones de Friedel-Crafts con un amplio número de catalizadores ácido de Lewis halogenuro. Con un exceso de aromáticos como solvente, la selectividad del sustrato varía de 11 a 39, acompañado por pequeños cambios en la regioselectividad. Generalmente, la razón orto / para es menor que en las nitraciones con sales de nitronio.

En general, la razón $k_{\text{tolueno}} / k_{\text{benceno}}$ decrece con el aumento de acidez del catalizador. Los catalizadores más fuertes forman un complejo más polarizado, con lo que se genera un estado de transición temprano. El complejo es un agente nitrante más abultado que las sales de nitronio, que están altamente polarizadas en los generalmente usados solventes de elevada constante dieléctrica, y muestran ningún efecto de apareamiento de electrones. Esto explicaría

la menor relación observada en las nitraciones de Friedel-Crafts. Sin embargo, estos factores podrían disminuir si se usa un solvente polar ionizante como el nitrometano.

Con Nitratos de Acilo

Se han estudiado nitraciones de tolueno y benceno con una variedad de nitratos de acilo y aroilo (13). Los resultados indican algunos cambios en la selectividad del sustrato con sólo variaciones muy pequeñas en la selectividad posicional, pero no hay una relación común entre sustrato y selectividad posicional. Los valores $k_{\text{tolueno}} / k_{\text{benceno}}$ se incrementan con los valores de pKa de los ácidos correspondientes.

Con Cloropicrina y Tetranitrometano en Presencia de Ácido de Lewis

Aunque el tetranitrometano y la cloropicrina son liberadores de radicales nitrilo $\text{NO}_2\cdot$, el ácido de Lewis polariza el enlace C-N debilitándolo y permitiendo su ruptura, con lo que los resultados de esta reacción con benceno o tolueno son característicos de SEAr.

Con Nitrito de Sodio en Ácido Sulfúrico Sobre Sílice

La reacción entre el ácido sulfúrico y la gel de sílice produce un ácido en fase sólida que puede ser usada para la nitración de fenoles-4-sustituídos, usando como agente nitrante el nitrito de sodio. Los rendimientos son altos, especialmente cuando el sustituyente 4 es bromo, ciano o fenilo. Debido a las condiciones moderadas de reacción y el bajo costo de los reactivos, puede ser industrialmente atractiva (14).

Con Subnitrato de Bismuto y Cloruro de Tionilo

Cuando se agrega subnitrato de bismuto a una solución de cloruro de tionilo y sustrato aromático en diclorometano a temperatura ambiente, se empieza a observar un color amarillo pálido, indicando el inicio de la reacción de nitración. Se obtienen rendimientos excelentes para toda clase de hidrocarburos bencénicos, tanto monocíclicos como policíclicos. En los compuestos fenólicos se obtienen porcentajes significativos de derivado dinitrado (15).

Con Ácido Nítrico y Triflatos de Lantánidos (III), Hafnio (IV) y Zirconio (IV)

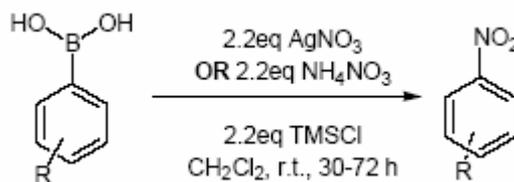
La reacción de nitración por ácido nítrico concentrado en presencia de las sales triflato de lantano (III), triflato de yterbio (III), triflato de escandio (III), mononitrato-triflato de hafnio (IV) o mononitrato-triflato de zirconio (IV) conduce, con altos rendimientos, a la formación de los derivados nitrados. Se obtienen rendimientos muy superiores aún con triflamida de escandio, Tf_2NH y Tf_3CH (16).

Con Mezclas Ácidas

La más frecuente forma de nitración electrofílica de compuestos aromáticos se realiza en mezclas de ácido nítrico y ácido sulfúrico. El ion nitronio se libera después de la descomposición del ácido nítrico protonado (17).

A partir de Ácidos Borónicos con Nitrato de Plata y TMSCl

El profesor G. Olah desarrolló este método de laboratorio usando nitrato de plata o de amonio. La reacción es compatible con pocos grupos funcionales, con lo que se asegura su utilidad (18).



Nitración Radicalaria De Compuestos Aromáticos

Con Cloropicrina y Tetranitrometano

En ausencia de sustancias que generen una polarización de los enlaces C-N, la nitración de los compuestos aromáticos por cloropicrina o tetranitrometano conduce a productos en rendimientos estadísticos para las posiciones orto, meta y para cercanas a 40%, 40% y 20% respectivamente, observándose algunas desviaciones debidas a la interacción estérica en la posición orto.

Nitración de Compuestos Aromáticos Desde El Punto De Vista De Un Ingeniero

El control de la composición isomérica de los derivados por nitración del tolueno y sus homólogos ha sido una meta importante, pero muy elusiva. El 5% aproximadamente de otros isómeros contaminando el 2,4,6-TNT que es formado crea la necesidad de pasos adicionales en el procesamiento para un explosivo estable y seguro, y también se genera un problema ambiental importante en la eliminación de los productos en los que los isómeros menores son convertidos. La manufactura de dinitrotolueno (DNT), en que es convertido principalmente el diisocianato de tolueno para producir poliuretanos, es de lejos más significativo que el TNT, y el 5% de isómeros vecinales acompañando a los productos principales 2,4- y 2,6-DNT también constituyen problemas. Estos, o sus subderivados, deben ser removidos, resultando en un proceso que agrega etapas.

Existe una larga variedad de usos para los derivados de los mononitrotolueno, pero ellos mismos tienen demanda como compuestos individuales que equipara su producción. En el pasado, el p-nitrotolueno tuvo mayor demanda, y se desarrolló una investigación extensiva para maximizar su producción. En años recientes, los nuevos productos basados en el o-nitrotolueno han cambiado la demanda, y el p-nitrotolueno es un producto en exceso. Las aplicaciones del m-nitrotolueno han sufrido debido a que, como coproducto minoritario, su disponibilidad depende siempre de los cambios en las condiciones del mercado.

La comprensión de los factores que gobiernan los productos de nitración han mejorado, con lo que nuestras perspectivas de regulación de la producción también han mejorado. La variación de la temperatura suele dirigir la reacción en términos de quimioselectividad o regioselectividad.

La declinación en el contenido de isómero meta con el descenso de la temperatura está, ciertamente, en concordancia con la noción general en química orgánica de que la selectividad aumenta con menores temperaturas. La relación orto / para varía poco con la temperatura. Como en la mayoría de los casos, esta razón es cercana a 2, la diferencia en energía de activación entre las trayectorias de reacción que conducen a uno u otro producto es pequeña, y no se espera efecto debido a bajas temperaturas. Sin embargo, en algunos casos, la nitración con sales de nitronio genera relaciones de productos de 2,2 a partir del tolueno, como se cita en compilaciones sobre distribución de isómeros en un amplio rango de reactivos y condiciones (Olah et al., 1978a), implicando algún tipo especial de interacción entre el reactivo y el grupo metilo. Sin una interacción de ese tipo, no se esperaría una relación

superior a 2. Se han obtenido mayores cantidades de isómero para en presencia de Hg(II) (**Stock y Wright 1979**), como resultado de la mercuración, que es más selectivo en la posición para que la nitración, seguido de nitrodemetalación. También se observaron mayores cantidades de m-nitrotolueno. Efectos similares fueron observados por **Davies y Thomas (1975)** con talio.

El uso de ácidos sulfónicos aromáticos en lugar de ácido sulfúrico para catalizar la reacción resulta en una mayor selectividad de la nitración en la posición para. **Sogn y Natoli (1964)** encontraron razones de productos orto / para de aproximadamente 1,2 en la nitración del tolueno.

En resumen, es posible ejercer algunas medidas de control sobre la distribución de isómeros resultantes de la nitración en mezcla ácida del tolueno, pero sólo bajo condicionantes estrictos, y lejos de las condiciones normalmente empleadas para una mononitración eficiente. Los efectos observables aparentemente son mejor explicados por influencias de transferencia de masas. Aunque los métodos alternativos de nitración ofrecen mejores perspectivas en la determinación del contenido isomérico, ninguno puede ser desarrollado con la conveniencia, velocidad y bajo costo del proceso en mezcla sulfonítrica.

Referencias

- 1: Olah, G. A., Ramaiah, P., Rao, C. B., Sandford, G., Golam, R., Trivedi, N. J. & Olah, J. A. (1993) *J. Am. Chem. Soc.* 115, 7246–7249.
- 2: Olah, G. A. (1993) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 32, 767–788.
- 3: Olah, G. A., Rasul, G., Anisfeld, R. & Prakash, G. K. S. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* 114, 5608–5609.
- 4: Weiske, T., Koch, W. & Schwarz, H. (1993) *J. Am. Chem. Soc.* 115, 6312–6316.
- 5: Prakash, G. K. S., Rasul, G., Burrichter, A. & Olah, G. A. (1996) in *Nitration, Recent Laboratory and Industrial Developments*, eds. Albright, L. F., Carr, R. V. & Schmitt, R. J., ACS Symposium Series 623 (Am. Chem. Soc., Washington, DC), pp. 11–18.
- 6: Olah, G. A., Ramaiah, P., Surya, G. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 94 pp. 11783-11785, October 1997.
- 7: Anderson, S., *Product Distribution in the Nitration of Toluene*, University of Wisconsin-Whitewater, January 1999.
- 8: Olah, G. A., Kuhn, S. & Mlinko, A. (1956) *J. Chem. Soc.* 4257-4258.
- 9: Olah, G. A., Kuhn, S. J. & Flood, S. H. (1961) *J. Am. Chem. Soc.* 83,4571-4580.
- 10: Olah, G. A. & Kuhn, S. J. (1962) *J. Am. Chem. Soc.* 3684-3687 y referencias ahí señaladas
- 11: Olah, G. A., Kuhn, S. J., Flood, S. H. & Evans, J. C. (1962) *J. Am. Chem. Soc.* 84,3687-3693.
- 12: Olah, G. A. & Kuhn, S. J. (1964) *J. Am. Chem. Soc.* 86,1067-1070.
- 13: Olah, G. A. (1971) *Acc. Chem. Res.* 4,240-248.
- 14: Ali Zofigol, M., Madrakian, E., Ghaemi, E. (2002) *Molecules* 2002, 7, 734-742
- 15: Muathen, H. (2003) *Molecules* 2003, 8, 593-598
- 16: Braddock, C. (2000) *Novel Recyclable Catalysts For Atom Economic Aromatic Nitration*. London.
- 17: Milligan, B. (1986) *Ind. Eng. Chem. Fundam.* 1986, 25, 789-798
- 18: G. Olah et al., *Org. Letts*, 2004, 6, 2205-2207.