
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

GIANLORENZO MARINO

Effetti cinetici di alcuni sostituenti in posizione α sulla bromurazione del Tiofene in soluzione acetica

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 38 (1965), n.5, p. 700–706.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1965_8_38_5_700_0>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Chimica. — *Effetti cinetici di alcuni sostituenti in posizione α sulla bromurazione del Tiofene in soluzione acetica* (*)⁽¹⁾. Nota di GIANLORENZO MARINO, presentata (**)⁽²⁾ dal Corrisp. L. PANIZZI.

Il problema della trasmissione degli effetti elettronici dei sostituenti attraverso anelli eterociclici pentatomici ha ricevuto relativamente scarsa attenzione. Per quel che riguarda in particolare la molecola del tiofene, i pochi studi quantitativi esistenti sono essenzialmente limitati alle reazioni in catena laterale: sono state determinate le influenze di sostituenti di vario tipo e in varie posizioni sugli equilibri di dissociazione [1,2] e le velocità di esterificazione acido-catalizzate [3] degli acidi 2- e 3-tiofencarbossilici e sulle velocità di idrolisi alcalina degli esteri di questi acidi [2, 4, 5]. L'unico studio sugli effetti di sostituenti sulla velocità di una sostituzione elettrofila nucleare, è quello dovuto a Imoto e coll. sulla reazione di acetossimercuriazione [6]. I logaritmi delle costanti di velocità e di equilibrio per tutte queste reazioni sono state da Imoto e coll. [3, 7] correlati con le costanti dei sostituenti σ considerando le coppie di posizione 2-4 e 2-5 del tiofene come *meta* e rispettivamente *para*. Sebbene le costanti σ siano state inizialmente ricavate da Hammett per misurare gli effetti dei sostituenti in un anello benzenico e ci sia quindi una certa dose di arbitrarietà nel loro impiego per correlare la reattività di molecole così diverse come sono appunto quelle dei derivati tiofenici, bisogna riconoscere che le correlazioni lineari di energia libera ottenute sono discretamente buone. I valori di ρ in tal modo ricavati sono anzi simili ai valori di ρ relativi alle corrispondenti reazioni dei derivati benzenici, in particolar modo quando il centro reattivo è in posizione α [8].

A continuazione di un precedente lavoro ⁽¹⁾ e con lo scopo di portare nuove informazioni circa il modo e l'intensità di trasmissione degli effetti elettronici dei sostituenti nell'anello tiofenico, viene ora riportato uno studio cinetico sulla bromurazione con bromo molecolare in acido acetico di una serie di tiofeni sostituiti in posizione 2 ($R = \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{COOH}, \text{COOC}_2\text{H}_5$).

RISULTATI E DISCUSSIONE.

Misure cinetiche. — Poiché la bromurazione aromatica è una reazione cineticamente complessa [9-11], le velocità relative sono state determinate confrontando i tempi necessari al raggiungimento del 10% di reazione (t_{10}), secondo una tecnica già precedentemente usata da altri Autori [9, 12-14].

(*) Lavoro eseguito con il contributo del C.N.R. per ricerche sui Meccanismi di Reazioni Chimiche nell'ambito del gruppo diretto dal prof. G. Illuminati (Università di Roma).

(**) Nella seduta dell'8 maggio 1965.

(1) Parte II della serie: *Sostituzioni elettrofile in eterociclici pentatomici*. Parte I: G. MARINO, «Tetrahedron», 21, 843 (1965).

Le concentrazioni dei reagenti sono state fatte variare, a seconda della reattività dei composti esaminati, tra i limiti estremi di $2,5 \times 10^{-4}$ e 1×10^{-1} M.

I dati cinetici ottenuti e le velocità relative sono riportati in Tabella I.

Per due composti, il 2-bromotiofene e l'estere etilico dell'acido 2-tiofen-carbossilico, sono stati determinati i t_{10} per esperienze effettuate a diverse concentrazioni iniziali dei reagenti. È stato così possibile calcolare l'ordine cinetico totale della reazione; i valori ottenuti, 2,8 per il 2-bromotiofene e 2,9 per il 2-carbetossitiofene sono simili ai valori osservati nella bromurazione dei derivati benzenici [9, 11, 13] e del tiofene non sostituito (1).

TABELLA I.

Dati cinetici sulla bromurazione in soluzione acetica di tiofeni 2-sostituiti.

Sostituente	Concentrazione (a), M	$t_{10}\%$, min.	Velocità relative (b)
CH ₃	$2,5 \times 10^{-4}$	0,16	$6,31 \times 10^2$
H	$2,5 \times 10^{-4}$	50,5	1
	5×10^{-3}	2,46 (c)	
	1×10^{-2}	0,78 (c)	
Cl	1×10^{-2}	3,00	$5,20 \times 10^{-1}$
Br	5×10^{-3}	15,10	
	1×10^{-2}	4,15	$3,76 \times 10^{-1}$
	3×10^{-2}	0,55	
I	1×10^{-2}	1,66	$9,40 \times 10^{-1}$
COCH	3×10^{-2}	6200	$3,34 \times 10^{-5}$
COOC ₂ H ₅	3×10^{-2}	19200	$1,07 \times 10^{-5}$
	1×10^{-1}	2480	

(a) Concentrazione molare di entrambi i reagenti (tiofene sostituito e bromo).

(b) Tiofene non sostituito = 1. Le velocità relative tengono conto del fattore statistico (2 per il tiofene non sostituito, 1 per i derivati α -sostituiti).

(c) Rif. (1).

Esame dei prodotti di reazione. — Le miscele dei prodotti formati in reazioni condotte nelle condizioni cinetiche, sono state analizzate per mezzo della cromatografia in fase vapore. Le strutture dei vari prodotti sono state determinate confrontando i tempi di ritenzione su due diverse fasi stazionarie con quelli di bromoderivati appositamente preparati per altra via.

Nel caso del 2-metile e dei 2-alogenotiofeni, gli effetti orientanti dei sostituenti e dello zolfo eterociclico concordano nell'orientare la sostituzione nell'altra posizione α libera; in effetti i nostri dati indicano che, in accordo con quanto già noto nella chimica preparativa, si formano esclusivamente i 5-bromo-2-R-derivati.

Per quanto riguarda in particolare il 2-iodotiofene, la reazione ha un andamento più complesso. Partendo da quantità equimolecolari dei reagenti, dopo completa scomparsa del bromo, il prodotto di reazione è risultato composto da 2-iodo (15%), 2-bromo (14%), 2, 5-dibromo (16%) e 2-bromo-5-iodotiofene (55%). Evidentemente il 2-bromo-tiofene si è formato in seguito ad una reazione di scambio I-Br [15] e il 2, 5-dibromotiofene può aver avuto origine per ulteriore bromurazione del 2-bromotiofene così formato e per sostituzione dello iodio nel 2-iodo-5-bromoderivato.

Nel caso dei derivati del tiofene aventi in posizione 2 sostituenti *meta* orientanti (COOC_2H_5 , COOH) l'identificazione dei prodotti di reazione è stata effettuata nei modi seguenti.

Per quanto riguarda il 2-carbetossitiofene, la bromurazione è stata condotta su scala maggiore ed il prodotto ottenuto nella reazione è stato idrolizzato e poi decarbossilato. Il bromotiofene così ottenuto è stato analizzato per via gas-cromatografica ed il tempo di ritenzione confrontato con quello di campioni di 2-bromo- e 3-bromotiofene.

Nel caso dell'acido 2-tiofencarbossilico, la scarsa volatilità degli acidi bromotiofencarbossilici ha precluso una diretta analisi per via VPC del prodotto di bromurazione. Il prodotto della bromurazione è stato pertanto prima sottoposto ad esterificazione con alcool etilico e gli esteri risultanti sono stati successivamente gas-cromatografati.

Ora, in entrambi i casi si forma esclusivamente il 5-bromoderivato. Questi dati, che confermano i risultati qualitativi della chimica preparativa [16, 17] indicano che, nella reazione di bromurazione, il forte effetto α -orientante dello zolfo eterociclico ⁽¹⁾ prevale sull'effetto *meta*-orientante del sostituente.

Tale particolare orientamento della reazione di bromurazione è analogo a quello osservato nelle reazioni di cloro-metilazione [18] e acilazione [19], ma è diverso da quello osservato nelle reazioni di isopropilazione [20] e nitratura [21, 22]. In queste ultime reazioni i derivati del tiofene aventi in posizione 2 gruppi come NO_2 , CN , COR (con $\text{R} = \text{H}$, OH , alchile) danno miscele di prodotti isomeri sostituiti in 4 e in 5, ma con maggiore prevalenza dei primi.

Questa differenza di orientamento osservata nelle diverse sostituzioni elettrofile attende ancora una spiegazione esauriente. È interessante però osservare che l'orientamento in 5 nelle sostituzioni elettrofile di derivati del tiofene aventi in posizione 2 sostituenti tipicamente *meta*-orientanti quali il gruppo nitro, è quello previsto in base al calcolo delle energie di localizzazione [23].

DISCUSSIONE. - I dati di reattività possono pertanto essere considerati come dati di reattività in posizione 5. In fig. 1 i valori dei logaritmi delle velocità relative (calcolate tenendo conto del fattore statistico) sono stati

riportati in funzione delle costanti dei sostituenti σ_p^+ [24 a]. Malgrado le notevoli differenze nelle relazioni strutturali tra le coppie di posizioni 2-5 del tiofene e 1-4 del benzene, la relazione lineare ottenuta è buona. Le deviazioni maggiori riguardano i 2-alogenotiofeni e sono nel senso già osservato nella clorurazione non catalizzata degli alogenobenzeni [25]; esse possono essere bene spiegate [24 b] con le accertate interazioni tra le molecole dell'alogeno e il sostituente [26]. Nel caso del 2-iodotiofene tali interazioni

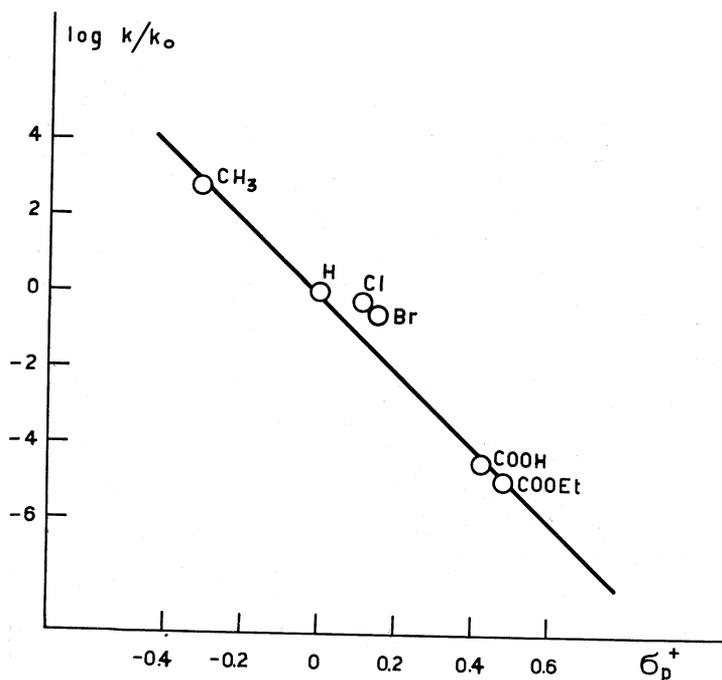


Fig. 1. - Relazione tra $\log (k/k_0)$ e costanti σ_p^+ per la bromurazione di tiofeni 2-sostituiti.

sono attese più forti ed in effetti portano addirittura alla rottura del legame C-I come è stato dimostrato dalla presenza di 2-bromo e 2,5-dibromotiofene nel prodotto di bromurazione di questa sostanza (vedi paragrafo precedente).

La costante di reazione calcolata con il metodo dei minimi quadrati ha un valore -10.0, non molto dissimile dunque dal valore -12.1 ottenuto nella bromurazione dei derivati monosostituiti del benzene [24 c]. Tale analogia di valori è particolarmente notevole specialmente qualora si consideri che la selettività di una reazione può essere influenzata in modo sensibile da vari effetti (sterici ed elettronici) della struttura dei substrati. Così, rimanendo tra i derivati del benzene, la costante ρ per la reazione di bromurazione con bromo molecolare in acido acetico, assume i valori di -8.7 nei polimetilbenzeni sostituiti [13] e -7.9 negli anisoli *para*-sostituiti [27].

CONCLUSIONI. – I dati della presente ricerca indicano che la bromurazione con bromo molecolare della molecola del tiofene presenta aspetti che sono simili a quelli della bromurazione del benzene. L'ordine della reazione è anche in questo caso compreso tra 2,5 e 3; la reazione è altamente selettiva sia per quel che riguarda diverse posizioni di una stessa molecola sia diverse molecole; un'ottima correlazione di energia libera è ottenuta con le costanti σ_p^+ . Tutti questi fatti costituiscono una forte indicazione che la reazione procede nel benzene e nel tiofene sostanzialmente con un analogo meccanismo.

PARTE SPERIMENTALE.

Materiali. – Il 2-metiltiofene [28], il 2-iodotiofene [16 b], l'acido 2-tiofencarbossilico [29] e il suo estere etilico [30] sono stati preparati con i metodi descritti in letteratura; il tiofene, il 2-cloro e il 2-bromotiofene erano disponibili da un precedente studio ⁽¹⁾. Tutti sono stati purificati se liquidi per frazionamento attraverso una corta colonna e se solidi per cristallizzazione da opportuni solventi fino a punto di fusione costante. La purezza di tutti i campioni usati per le misure cinetiche (eccetto l'acido 2-tiofencarbossilico, troppo poco volatile) è stata controllata mediante l'analisi cromatografica in fase vapore.

Per essere usati come campioni di confronto per l'analisi gas-cromatografica sono stati anche preparati con i metodi descritti in letteratura i seguenti bromoderivati del tiofene: 3-bromotiofene [31], 2-carbetossi-5-bromo [32], 2-bromo-5-metile [33], 2-bromo-5-iodo [34], 2,5-dibromo [35].

L'acido acetico anidro è stato purificato come descritto precedentemente ⁽¹⁾; il bromo (Analar) è stato usato senza ulteriori purificazioni.

Misure cinetiche. – Il procedimento usato per le cinetiche è stato già descritto in precedenti lavori ⁽¹⁾ [13]. Nel caso di reazioni con tempi corrispondenti al 10% inferiori a 50 secondi, è stata adottata la speciale tecnica per le bromurazioni veloci, descritta da Illuminati [36].

Tutte le esperienze sono state condotte in stanza oscura usando una luce rossa, per evitare le complicazioni dovute a possibili concomitanti reazioni di addizione o di sostituzione in catena laterale. L'effetto della luce sulla velocità non è stato però sistematicamente investigato.

Per alcuni composti (2-bromo e 2-carbetossitiofene) è stato determinato l'ordine totale della reazione misurando i tempi necessari al 10% di reazione in esperimenti condotti usando diverse concentrazioni iniziali dei reagenti ed applicando poi la formula di Noyes [37].

Analisi dei prodotti di reazione. – Quantità equimolecolari del derivato tiofenico e di bromo sono state fatte reagire in soluzione acetica nelle condizioni cinetiche fino a percentuali di reazioni variabili dal 70 al 100%. La soluzione di reazione è stata quindi versata in un eccesso di acqua ed il prodotto

organico è stato estratto con etere. L'etere è stato seccato e distillato ed il residuo è stato quindi analizzato per via gas-cromatografica. L'identificazione dei prodotti è stata effettuata confrontando i tempi di ritenzione con quelli di bromoderivati appositamente sintetizzati, usando almeno due diverse fasi stazionarie (olio di silicone D.C. 550 e craig poliestere succinato).

Nel caso dell'acido 2-tiofencarbossilico, l'acido bromo-tiofencarbossilico formatosi nella bromurazione è stato esterificato per riscaldamento con alcool etilico e acido solforico; il prodotto dell'esterificazione è stato analizzato per via gas-cromatografica ed identificato come l'isomero 5-bromo per confronto con un campione di 5-bromo-2-carbetossitiofene.

Nel caso del 2-carbetossitiofene, il prodotto risultante dalla bromurazione è stato idrolizzato con idrossido di potassio in glicole etilenico e successivamente decarbossilato [34]. Il bromotiofene così ottenuto è stato confrontato alla gas-cromatografia con campioni autentici di 2-bromo e 3-bromotiofene.

RINGRAZIAMENTO. - L'autore ringrazia il prof. G. Illuminati per l'interesse mostrato in queste ricerche e le stimolanti discussioni.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.

- [1] E. IMOTO e R. MOTOYAMA, « Bull. Naniwa Univ. », 2A, 127 (1954); « C.A. », 49, 9614 e (1955).
- [2] C. C. PRICE, E. C. MERTZ e J. WILSON, « J. Am. Chem. Soc. », 76, 5131 (1954).
- [3] E. IMOTO, Y. OTSUMI e T. HIRAI, « Nippon Kagaku Zasshi », 77, 804 (1956); « C.A. », 52, 9066 e (1958).
- [4] J. TIROUFLET e J. P. CHANÈ, « Compt. Rend. Acad. Sci. », 245, 80 (1957).
- [5] Y. OTSUJI, Y. KODA, M. KUBO, M. FURAKAWA e R. IMOTO, « Nippon Kagaku Zasshi », 80, 1300 (1959); « C. A. », 55, 6476 i (1961).
- [6] R. MOTOYAMA, S. NISHIMURA, E. IMOTO, Y. MURAKAMI, K. HARI e J. OGAWA, « Nippon Kagaku Zasshi », 78, 962 (1957); « C.A. », 54, 14224 g (1960).
- [7] Y. OTSUJI, T. KIMURA, Y. SUGIMOTO e E. IMOTO, « Nippon Kagaku Zasshi », 80, 1021 (1959); « C.A. », 55, 5467 b (1961).
- [8] Per una recente rassegna ed una rielaborazione dei dati esistenti in letteratura, vedi H. H. JAFFÉ, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York (1964), vol. 3, p. 209.
- [9] P. W. ROBERTSON, P. B. D. DE LA MARE e W. G. JOHNSTON, « J. Chem. Soc. », 276 (1943).
- [10] P. W. ROBERTSON, « J. Chem. Soc. », 1267 (1954).
- [11] R. M. KEEFER, A. OTTENBERG e L. J. ANDREWS, « J. Am. Chem. Soc. », 78, 255 (1956).
- [12] F. MASON, « J. Chem. Soc. », 4329 (1958).
- [13] G. ILLUMINATI e G. MARINO, « J. Am. Chem. Soc. », 78, 4975 (1956).
- [14] H. C. BROWN e L. M. STOCK, « J. Am. Chem. Soc. », 79, 1421 (1957).
- [15] Reazioni di questo tipo sono state già descritte in altri iododerivati del tiofene. Vedi per esempio: W. STEINKOPF, H. F. SCHMITT e H. FIEDLER, « Ann. », 527, 237 (1936).
- [16] H. D. HARTOUGH, *Thiophene and its derivatives*, Interscience, Pub. Inc., New York (1952) - a) p. 147, b) p. 500, c) p. 512.
- [17] S. GRONOWITZ, « Arkiv för Kemi », 8, 87 (1955).
- [18] R. LUKES, M. JANDA e K. KEFURT, « Coll. Czech. Chem. Comm. », 25, 1058 (1960).
- [19] H. D. HARTOUGH e A. I. KOSAK, « J. Am. Chem. Soc. », 69, 1012 (1947).

- [20] E. C. SPAETH e C. B. GERMAIN, « J. Am. Chem. Soc. », *77*, 4066 (1955).
[21] J. TIROUFLET e P. FOURNARI, « Compt. Rend. Acad. Sci. », *246*, 2003 (1958).
[22] A. J. DE DOMINICIS, *Univ. Microfilm* (« Ann. Arbor Univ., Mich. »); « Dissertation Abstracts », *24* (10), 3979 (1964); « C. A. », *61*, 2941 (1964).
[23] L. MELANDER, « Acta Chem. Scand. », *9*, 1400 (1955).
[24] L. M. STOCK e H. C. BROWN, *Advances in Phys. Org. Chem.*, vol. I, Academic Press, London (1963). *a*) p. 89, *b*) p. 134, *c*) p. 50.
[25] L. M. STOCK e F. W. BAKER, « J. Am. Chem. Soc. », *84*, 1661 (1962).
[26] L. J. ANDREWS, « Chem. Revs. », *54*, 713 (1954).
[27] H. C. BROWN, G. MARINO e R. WIRKAALA, lavoro non pubblicato.
[28] W. J. KING e F. F. NORD, « J. Org. Chem. », *14*, 638 (1949).
[29] B. WEINSTEIN, « J. Am. Chem. Soc. », *77*, 6709 (1955).
[30] J. W. SCHICK e H. D. HARTOUGH, « J. Am. Chem. Soc. », *70*, 286 (1948).
[31] S. GRONOWITZ, « Acta Chem. Scand. », *13*, 1045 (1959).
[32] J. W. SCHICK e H. D. HARTOUGH, « J. Am. Chem. Soc. », *70*, 286 (1948).
[33] K. DITTMER, R. P. MARTIN, W. HERZ e S. J. CRISTAL, « J. Am. Chem. Soc. », *71*, 1201 (1949).
[34] W. STEINKOPF, H. JACOB e H. PENZ, « Ann. », *512*, 136 (1934).
[25] H. L. COONRADT, H. D. HARTOUGH e G. C. JOHNSON, « J. Am. Chem. Soc. », *70*, 2564 (1948).
[36] G. ILLUMINATI, « J. Am. Chem. Soc. », *80*, 4941 (1958).
[37] A. A. FROST e R. G. PEARSON, « *Kinetics and Mechanism* », J. Wiley and Sons (New York), 2^a ed. (1961), p. 43.

SUMMARY. — *Kinetic effects of α -Substituents on the Bromination of Thiophene in Acetic Acid solution.* — Isomer distributions and relative rates for the uncatalyzed bromination of a number of 2-R substituted thiophene derivatives (R = CH₃, Cl, Br, I, COOH, COOEt) have been determined in acetic acid at 25.0°.

Under the examined conditions, 100% substitution in the 5-position was observed in all the cases.

The kinetic data provide a good free energy correlation with the electrophilic constants σ_p^+ ; a value of -10.0 is estimated for the ρ -constant of the reaction.