

Descripción de experiencias innovadoras para el trabajo experimental.

Bromación amigable de anillos aromáticos*

Guillermo James-Molina,¹ Artemisa Romero-Martínez,¹
Jorge A. Haro-Castellanos²

Abstract (Friendly bromination of aromatic rings)

The bromination of aromatic rings is reviewed in the introductory courses of Organic Chemistry in which a solution of bromine in acetic acid or bromine and a catalyst are used; the reaction is extremely dangerous and pollutant. Two methods to exemplify the bromination of aromatic rings are presented: one using hydrobromic acid and hydrogen peroxide in acetic acid and the other potassium bromide in sulfuric acid-acetic acid and hydrogen peroxide. Both methods are of low risk and the by-products are environment friendly: water, sodium bromide, sodium acetate and sodium sulfate. Moderately activated aromatic rings, HBr 48%, H₂O₂ 30% and glacial acetic acid were used. The results obtained by the students are comparable to the informed ones, the cost decreases and the required time is relatively short.

Introducción

En las rutas sintéticas de una amplia gama de productos de interés comercial, es usual encontrarse con los compuestos aromáticos halogenados. Así, en la fabricación de fármacos, como antivirales, antibacterianos, agroquímicos y otros productos químicos de importancia industrial, las síntesis pasan necesariamente por dicho tipo de compuestos (Narander, 2002). Por lo tanto, en la literatura es posible encontrar varios métodos para bromar los anillos aromáticos.

Los métodos más comunes para la bromación de los anillos aromáticos, involucran el uso de reactivos ácidos no selectivos y peligrosos, tales como, los haluros metálicos (ácidos de Lewis) que producen altos niveles de desechos tóxicos y corrosivos, y el bromo elemental, un reactivo de difícil manipulación, contaminante peligroso para la salud y el ambiente.

En un método descrito en el *Organic Syntheses* (Hartman y Dickey, 1943), que se aplica en la bromación clásica de *p*-nitrofenol a 2,6-dibromo-4-nitrofenol, se utiliza un exceso de Br₂ en ácido acético como disolvente. En otro método

(Obenland, 1964) se logró eliminar el bromo elemental y reducir el tiempo de reacción considerablemente, si la bromación se lleva a cabo con cloruro de bromo en solución acuosa; en este caso los reactivos que se usan son bromuro de sodio y cloro gaseoso. Este halógeno es difícil de manipular y también representa un alto riesgo.

Para vencer estas dificultades, algunos investigadores han utilizado una combinación de HBr acuoso y un agente oxidante adecuado tal como el hidróperóxido de terbutilo o peróxido de hidrógeno (Barhate, *et al.*, 1998) y persulfato de potasio (Narander, *et al.*, 2002).

La reacción de halogenación se revisa en los cursos introductorios de Química Orgánica en el tema de la sustitución electrofílica aromática (McMurry, 2000; Morrison y Boyd, 1990; Solomons, 1995), cuando los estudiantes aún no tienen experiencia en el manejo de reactivos peligrosos. La demostración experimental de dicha reacción puede resultar una experiencia difícil y de alto riesgo, por los reactivos que se utilizan, ya que en general, este tipo de reacciones requiere del uso de los halógenos moleculares y usualmente de algún catalizador.

En los libros de prácticas de Química Orgánica, se presentan varios ejemplos de la reacción de bromación del anillo aromático, entre otros, la obtención de la *p*-bromoacetanilida a partir de la acetanilida y de la 2,4,6-tribromoanilina a partir de anilina, en ambos casos se utiliza como agente halogenante, una solución de bromo molecular (Br₂) en ácido acético; otro ejemplo es la preparación de bromobenceno a partir de benceno con bromo molecular e hierro (Brewster, 1986; Campbell y McKarthy, 1994). Debido a que se usa bromo molecular, un reactivo oxidante poderoso, corrosivo, tóxico y contaminante, la reacción resulta extremadamente peligrosa (Soria *et al.*, 1997; Marambio y Salinas, 1998), además de costosa.

En la reacción de bromación de anillos aromáticos (figura 1), de los dos átomos de bromo (Br₂) que constituyen la molécula únicamente se aprovecha uno, el otro se desperdicia al generarse bromuro de hidrógeno, el cual también

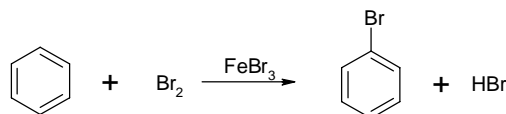


Figura 1. Obtención de bromobenceno.

¹ Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, C.P. 04960, México, D.F.

Correo electrónico: jamg42@correo.xoc.uam.mx

² Departamento Biología de la Reproducción, UAM-Iztapalapa.

Fecha de recepción: 4 de abril de 2005; fecha de aceptación: 25 de mayo de 2005.

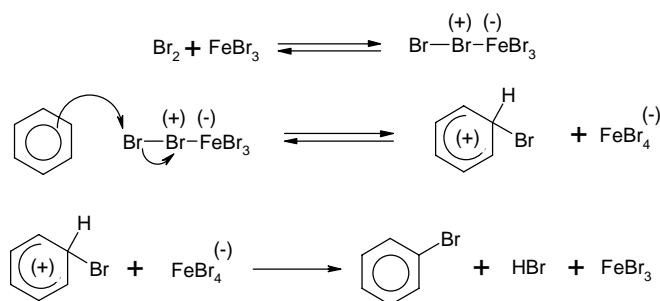


Figura 2. Mecanismo de la bromación del benceno.

representa un peligro para los estudiantes principalmente en grupos numerosos, si en el laboratorio no existen las condiciones adecuadas (extractores y campana extractora de gases).

La reacción de sustitución electrofílica aromática ocurre por la interacción entre un intermediario positivo o electrófilo y los electrones del anillo aromático, de acuerdo con la secuencia de reacciones que se muestran en la figura 2.

Cuando se usan agentes halogenantes diferentes a los halógenos moleculares se debe generar el electrófilo por medio de reactivos oxidantes: Cl_2 en el caso de la generación del BrCl , peróxidos en el caso de HBr y NaBr o KBr para generar el ácido hipobromoso, en el cual, el bromo unido al oxígeno se encuentra deficiente de electrones y puede sufrir el ataque de la nube π del anillo aromático. Mager y Brendts (1972) propusieron que en este tipo de halogenaciones la partícula positiva, es decir, el ión bromonio, se forma de acuerdo con las reacciones mostradas en la figura 3.

La reacción ocurre en medio ácido, por lo tanto, el ácido hipobromoso que se produce se protona, lo cual equivale al ión bromonio hidratado, y éste es el electrófilo que reacciona con el anillo aromático.

Por lo anterior se propone para ejemplificar experimentalmente la bromación de compuestos aromáticos de reactividad alta o media, la generación del catión halógeno *in situ*, por dos métodos: a partir de una solución de ácido bromhídrico con peróxido de hidrógeno en ácido acético y a partir de bromuro de potasio en ácido acético-ácido sulfúrico y peróxido de hidrógeno, con ambos métodos se corre un

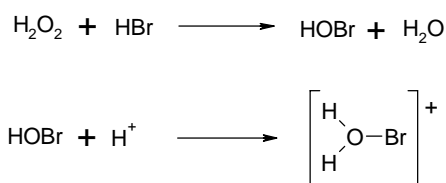


Figura 3. Formación del ión bromonio hidratado.

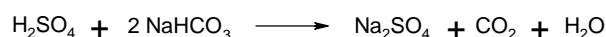
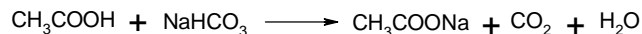
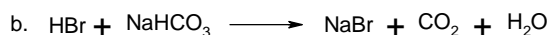
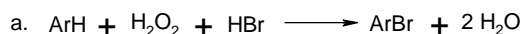


Figura 4. Productos y subproductos de la bromación aromática

menor riesgo ya que no se emplea bromo elemental y el subproducto que se genera a partir del agua oxigenada, es agua (figura 4); al neutralizar las aguas madres con bicarbonato de sodio, el exceso de HBr forma NaBr , el ácido acético el acetato de sodio y el H_2SO_4 , sulfato de sodio (figura 4), todos ellos no son perjudiciales para el ambiente, sin embargo hay que recordar que los reactivos químicos se deben manipular con precaución (Soria *et al.*, 1997; Soria *et al.*, 1999).

Materiales y métodos

Para efectuar la reacción de bromación (figura 5) se utilizaron anillos aromáticos de activación moderada: acetanilida, ácido salicílico, salicilato de metilo, *p*-nitrofenol, sulfanilamida y el fenol, que es un anillo aromático de alta reactividad.

Se utilizó material de vidrio y equipo de uso común en un laboratorio de química orgánica.

Técnica para bromar con HBr

En un vaso de 150 mL colocar 0.01 moles del anillo aromático que se va a halogenar, disolver en un volumen de 5 a 10 mL de ácido acético glacial (la cantidad requerida de ácido acético, depende de la solubilidad de la molécula aromática), adicionar 0.024 moles (2.7 mL) de ácido bromhídrico al 48%, agregar de 2 a 5 mL extras de ácido acético en caso de que precipite el compuesto aromático, calen-

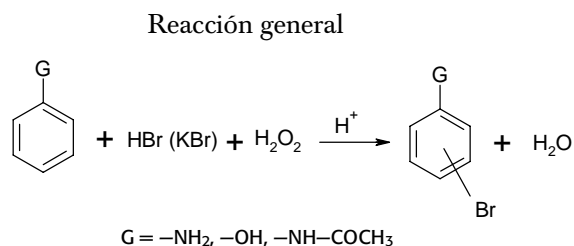


Figura 5. Reacción de obtención de derivados bromados.

tar entre 45 y 50°C, adicionar lentamente y con agitación una solución de 0.02 moles (2.6 mL) de peróxido de hidrógeno al 30%, en 5 mL de ácido acético glacial, la adición se hace de tal forma que la temperatura no exceda los 70°C, terminada la adición mantener la temperatura entre 60 y 70°C durante 15 minutos, enfriar a temperatura ambiente y verter sobre agua fría (50 mL), a la suspensión resultante adicionar 2 mL de una solución de NaHSO₃ al 5%, agitar durante 5 minutos y filtrar al vacío, lavar los cristales con agua helada, secar, recrystalizar del disolvente apropiado, determinar rendimiento, realizar cromatografía en placa fina y punto de fusión.

Notas

- En el caso particular de la acetanilida se deberán hacer los siguientes ajustes, debido a que se obtiene el derivado monohalogenado: adicionar 0.012 mol (1.35 mL) de HBr al 48% y 0.01 mol (1.3 mL) de peróxido de hidrógeno al 30%. El resto de la técnica es idéntica.
- El fenol es una molécula muy reactiva y el producto principal de la bromación es el 2,4,6-tribromofenol, con el fin de asegurar un buen rendimiento del producto, se deberá ajustar la técnica de la siguiente manera: adicionar 0.036 mol (4.05 mL) de HBr al 48% y 0.03 mol (3.9 mL) de H₂O₂ al 30%.
- El laboratorio deberá contar con extractores.

Técnica para bromar con bromuro de potasio

Colocar 0.01 moles del anillo aromático que se va a bromar en un vaso de 150 mL y disolver con un volumen de 5 a 10 mL de ácido acético glacial (la cantidad de ácido acético depende de la solubilidad de la molécula), adicionar una solución de 0.024 moles (2.86 g) de KBr disueltos en 4 mL de agua, en caso de que precipite el compuesto aromático adicionar de 2 a 5 mL extras de ácido acético, adicionar lentamente 0.048 moles (2.5 mL) de H₂SO₄ concentrado (precaución), calentar la mezcla de reacción entre 45 y 50°C y adicionar lentamente y con agitación, una solución de 0.02 moles (2.6 mL) de peróxido de hidrógeno al 30% en 5 mL de ácido acético glacial, de tal forma que la temperatura de la reacción no exceda los 70°C; terminada la adición mantener la temperatura entre 60 a 70°C durante 15 minutos, enfriar a temperatura ambiente y verter, con agitación, sobre 50 mL de agua helada; a la suspensión resultante adicionar 2 mL de una solución de NaHSO₃ al 5%, agitar durante 5 minutos y filtrar al vacío, lavar los cristales con agua helada, secar, recrystalizar del disolvente apropiado, determinar rendimiento, realizar cromatografía en placa fina y punto de fusión.

Resultados y discusión

El uso de un exceso de HBr o ácido sulfúrico favorece la halogenación aromática (Lübbeck y Boldt, 1978). En la reacción de bromación con ácido bromhídrico y peróxido de hidrógeno en ácido acético, si no hay control de la temperatura al momento de iniciar la adición del agente oxidante, los rendimientos tienden a ser bajos, los productos son de menor calidad y se ha observado que se obtienen mezclas de productos mono y dibromados. En la bromación por este método, se observó que cuando la temperatura excede de los 70°C, en el caso del ácido salicílico, se obtuvo el 2,4,6-tribromofenol, lo cual se comprobó por el punto de fusión mixto (tabla 1) y cromatoplaque; si la temperatura de la reacción no excede el máximo recomendado, se obtiene el producto esperado y no el fenol tribromado.

Al efectuar la reacción de bromación por estos métodos, no se requiere de equipo sofisticado; los reactivos necesarios no implican el alto riesgo que representaría el utilizar el bromo molecular, y como se utilizan los reactivos en cantidades pequeñas, el desprendimiento de vapores es mínimo y por lo tanto no se requiere el uso de la campana de extracción. El peróxido de hidrógeno y los ácidos se deberán manejar con precaución ya que causan quemaduras.

El tiempo que se requiere para efectuar la reacción de bromación y aislar el producto es de aproximadamente una hora; las determinaciones que permiten obtener un criterio sobre la pureza del producto crudo, tales como el punto de fusión y la cromatografía en capa fina, se realizan en la misma sesión de laboratorio. En la mayoría de los casos se obtuvieron productos de buena calidad, aquellos que se consideró que no la tenían se sometieron a un proceso de recrystalización, en la misma sesión.

En la mayor parte de los anillos aromáticos se efectuaron los cálculos para determinar la cantidad de reactivos, con el fin de obtener los compuestos dibromados, y evitar así las complicaciones que surgen al obtener los compuestos monobromados, debido a la formación de isómeros *orto-para*, tales como, puntos de fusión con intervalos amplios, abatimiento de puntos de fusión y la separación de isómeros, lo cual haría más larga la sesión de laboratorio.

Si se cuenta con equipo más sofisticado (para análisis instrumental), se puede hacer la monobromación y determinar la distribución de los isómeros. También se podría explorar los límites de la reacción con anillos aromáticos menos activados o francamente desactivados, por ejemplo, con sustituyentes como éteres, grupos alquilo, halógenos.

Se puede observar en la tabla 1, que los resultados obtenidos por ambos métodos son semejantes en rendimiento y en lo que respecta a la calidad del producto crudo, el punto de fusión es muy cercano o igual al del producto puro informado.

Tabla 1. Productos de la bromación por dos métodos.

Materia prima	Producto	Rend. % (HBr)	Rend. % (KBr)	P. f. informado °C	P.f. práctico °C (HBr)	P.f. práctico °C (KBr)
acetanilida	4-bromoacetanilida	68	64	167 ^a	163-166	165-168
ácido salicílico	ácido 3,5-dibromosalicílico	70	72	203 ^b	201-202	203-205
fenol	2,4,6-tribromofenol	84	70	95 ^c	92-94	88-92
<i>p</i> -nitrofenol	2,6-dibromo-4-nitrofenol	76	72	144 ^d	140-142	140-142
sulfanilamida	2,6-dibromo-sulfanilamida	70	72	237-238 ^e	230-235	230-235
salicilato de metilo	3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo	68	80	148 ^b	147-149	149-152

a) Vogel, 1978; b) Kakinami, 1989; c) Shriner, *et al.*, 2004; d) Obenland, 1964; e) Ilies, *et al.*, 2003.

Conclusiones

- Con estos métodos de bromación se puede ejemplificar la introducción de un halógeno al anillo aromático.
- Con ambos métodos es posible monobromar o dibromar diversos anillos aromáticos.
- Al aplicar estos métodos los alumnos obtuvieron resultados comparables con los que se informan cuando se utiliza el bromo molecular en ácido acético.
- Con los reactivos utilizados el costo del experimento se reduce aproximadamente un 30%.
- El tiempo para efectuar la experiencia es relativamente corto.

Referencias bibliográficas

- Barhate, N. B.; Gajare, A. S.; Wakharkar, R. D.; Bedekar, A. V. Simple and efficient chlorination and bromination of aromatic compounds with aqueous TBHP (or H₂O₂) and a hydrohalic acid. *Tetrahedron Letters*, **39**, 6349-6350, 1998.
- Brewster, R. Q.; VanderWerf, C. A.; McEwen, W. E. *Curso Práctico de Química Orgánica*. 3^a ed. Alhambra, Madrid, 1986, p. 194-195.
- Hartman, W. W.; Dickey, J. B. 2,6-dibromo-4-nitrophenol, *Org. Syn. Col. Vol. II*, 173-175, 1943.
- Ilies, M.A.; Vullo, D.; Pastorek, J.; Scozzafava, A.; Ilies, M.; Caproiu, M.T.; Pastorekova, S.; Supuran, C.T. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of tumor-associated isozyme IX by halogenosulfanilamide and halogenophenylaminobenzolamide derivatives, *J. Med. Chem.*, **46**, [11], 2187-2196, 2003.
- Kakinami, T.; Suenaga, H.; Yamaguchi, T.; Okamoto, T.; Kajigaeshi, Sh. Halogenation using quaternary ammonium polyhalides. XX. Bromination of phenols with polymer-bound benzyltrimethylammonium tribromide, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **62**[10], 3373-5, 1989.

- Mager, H.I.X.; Berends, W. Activation and transfer of oxygen. VI. Influence of hydrochloric acid on the autoxidation of dihydroalloxazines, *Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas* **91**[5], 630-642, 1972.
- Marambio, D. E.; Salinas, V. M. *Manual de seguridad para los laboratorios de la Facultad de Química*. Coordinación de Seguridad, Prevención de Riesgos y Protección Civil, Facultad de Química, UNAM, México, 1998, p. 88.
- McMurry, J. *Organic Chemistry*. 6^a ed., Ed. Brooks/Colle, Pacific Grove, 2003. p. 593-597.
- Morrison, R. T. y Boyd, R. N. *Química Orgánica*. 5^a ed. Addison Wesley Iberoamericana, Wilmington, 1990, pp. 491, 502.
- Narander, N.; Srinivasu, P.; Prasad, M.; Kulkarni, S. J.; Rashavan, K. V. Regioselective bromination of aromatics using KBr/oxone, *Synth. Comm.*, **32**[15], 2313-2318, 2002.
- Obenland, C. O. Aqueous bromination with bromine chloride, *J. Chem. Educ.*, **41**, 566, 1964.
- Shriner, R.L.; Hermann, Ch.K.F.; Morrill, T.C.; Curtin, D.Y.; Fuson, R.C. *The systematic identification of organic compounds*. 8^a ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2004, p. 676.
- Solomons, T. W. G. *Fundamentos de química orgánica*. 2^a ed, Limusa, México, 1995, pp. 597-598.
- Soria, A. O.; Cárdenas, R. H.; Reyes M. J. *Hojas de datos de seguridad de las sustancias químicas empleadas con mayor frecuencia en los laboratorios de la licenciatura de QFB*, Vol. I, UAM-X, México, 1997, p. 51.
- Soria, A. O.; Cárdenas, R. H.; Reyes M. J. *Hojas de datos de seguridad de las sustancias químicas empleadas con mayor frecuencia en los laboratorios de la licenciatura de QFB*, Vol. III, UAM-X, 1999, p. 103.
- Vogel, A. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5^a ed., Pearson Education, New York, 1996, p. 918.