

Tribromuro de benzalconio. Síntesis y utilización en procesos de bromación de fenoles.

Juan E. Tacoronte Morales ^{1*}; Maria T. Cabrera Pedroso ²; Jorge L. Leyva Simeón ³

¹ Centro de Estudios de Productos Naturales, Facultad de Química, Universidad de La Habana. Zapata y G, Ciudad Habana. CP 10400. taco@fq.uh.cu Cuba

² Oficina Cubana de la Propiedad Intelectual-OCPI, COMPITEC-CITMA, Picota y Luz, Habana Vieja, Ciudad Habana, CP 10200. Cuba.

³ Departamento de Investigaciones, Empresa Laboratorio Farmacéutico "Mario Muñoz". QUIMEFA, MINBAS. Hacendado No 1, Habana Vieja. C. Habana. CP 10200. Cuba

Recibido: 16 de noviembre de 2001

Aceptado: 13 de mayo de 2003

Palabras clave: cloruro de benzalconio; polihaluros de amonio; bromación; fenoles; bromofenoles

Key words: Benzalkonium chloride; quaternary ammonium polyhalides; bromination; phenols; bromophenols

RESUMEN: La bromación clásica de substratos aromáticos exige la utilización de dibromo (Br_2), tóxico, contaminante y de difícil manipulación así como de catalizadores costosos que generan residuales con gran impacto ambiental. En los últimos años se han introducido catalizadores más regioselectivos pero requieren la utilización de dibromo para su preparación. Las sales tribromadas de amonio como tribromuro de piridinio y tribromuro de feniltrimetilamonio se han empleado como agentes bromantes suaves. Estos reactivos pueden utilizarse cuantitativamente en forma sólida, lo que facilita su manipulación. En la presente comunicación se reporta una sencilla vía sintética para la obtención de bromofenoles utilizando como agente halogenante tribromuro de benzalconio (Benzal- Br_3). Este compuesto es obtenido a partir de cloruro de benzalconio comercialmente asequible y su tratamiento con $\text{NaBrO}_3\text{-HBr}$ en diclorometano en condiciones sencillas y con satisfactorios rendimientos. Mediante técnicas FTIR y RMN ^1H y ^{13}C se corrobora la estructura propuesta para este perbromuro. La reacción de substratos fenólicos con Benzal- Br_3 en diclorometano-metanol durante 1-4h a temperatura ambiente permite obtener los bromoderivados correspondientes (> 75%). Este procedimiento permite, sin condiciones especiales, obtener una serie de fenoles bromosustituídos en dependencia de las relaciones molares utilizadas del agente bromante (1:1; 2:1; 3:1) vs substrato fenólico.

ABSTRACT: The classic bromination of aromatic substrates is carried out, conventionally by use of bromine, a very toxic pollutant and hazard. Its manipulation is difficult and during bromination is necessary to use expensive catalysts that generate wastes with great environmental impact. In the last years several catalysts have been introduced but their regioselectivity is not high and require bromine for their preparation. The polyhalide (perbromide)-ammonium salts like pyridinium tribromide and phenyltrimethylammonium tribromide have been used as brominating agents in mild conditions. These reagents can be used quantitatively in solid form, what facilitates their manipulation to laboratory scale. In the present communication a synthetic way for obtaining bromophenol derivatives

using as brominating agent benzalkonium tribromide (Benzal- Br_3) is reported. This compound is obtained starting from commercially available benzalkonium chloride and its treatment with $\text{NaBrO}_3\text{-HBr}$ in dichloromethane under simple conditions and with satisfactory yields. Its structural and physico-chemical characteristics (FTIR and NMR- ^1H -C) which corroborate proposed structure are reported. The reaction of phenolic substrates with Benzal- Br_3 in dichloromethane-methanol mixture during 1-4h at ambient temperature allows to obtain the corresponding bromoderivatives (>75%). This procedure allows, without special conditions, to synthesize a series of bromosubstituted phenols in dependence of the brominating agent's molar quantity (1:1; 2:1; 3:1) vs. phenolic substrates used.

INTRODUCCION

Las reacciones de halogenación constituyen uno de los procesos químico-industriales más versátiles e importantes en la Química Orgánica Industrial contemporánea¹. Estas reacciones pueden activarse, en condiciones especiales, mediante el tratamiento con hipoclorito de

terbutilo/hv o AIBN/calor² y cloruro de tetraalquilamonio/ peróxido de benzoilo/calor/CH₃CN³. Se ha demostrado que algunos complejos metálicos tipo Fe (TPA)X₂ / TBHP y Mn (TPP)X / PhIO participan en procesos de halogenación (cloración y bromación) de substratos orgánicos en condiciones de catálisis por transferencia de fase.⁴

La obtención de productos químicos sintéticos, retardantes de ignición, desinfectantes, agentes bacteriostáticos, bromoderivados esteroideos insecticidas, colorantes, y fármacos antivirales incluye procesos de bromación^{5,5a,5b}. Los intentos para desarrollar estrategias de bromación ecológicamente responsables con mínimo impacto ambiental⁶ centran su atención hoy en la acción de enzimas haloperoxidasas en especial vanadobromoperoxidasa, no obstante, su precio prohibitivo y especiales condiciones no avalan aún su generalización a escala de laboratorio^{7,7a}. Jacobs y col. han comprobado la eficiencia catalítica de los sólidos básicos laminares (Mg-Al) impregnados con WO₄²⁻ en condiciones heterogéneas para el desarrollo de bromación oxidativa de varios substratos orgánicos, empleando Br⁻/ H₂O₂ a temperatura ambiente.⁸

La bromación clásica en el núcleo aromático exige la utilización de dibromo (Br₂) tóxico altamente contaminante y de difícil manipulación y cuantificación, y de catalizadores tipo FeCl₃, FeBr₃, I₂, acetato de Talio (III), generando esta reacción productos colaterales indeseables.^{9,9a} En los últimos años se han desarrollado e introducido en la práctica experimental nuevos agentes bromantes^{10,10a} más regioselectivos tales como el sistema Al₂O₃ - Br₂ para la bromación de hidrocarburos aromáticos, el sistema dioxano-Br₂/SiO₂ bajo efecto inductor de microondas en ausencia de solventes, y los agentes poliméricos tipo A-162 Br₂; pero todos requieren la utilización de dibromo (Br₂) para su preparación. Se ha intentado, en aras de alcanzar elevada regioselectividad en reacciones de bromación de anilina y derivados, emplear surfactantes catiónicos y sus agre-

gados moleculares en suspensiones acuosas, pero los rendimientos no superan el 75%.¹¹ Kojima y col. demostraron la posibilidad de emplear haluros de tetraalquilamonio (Cl⁻, Br⁻) y ácido m-cloroperbenzoico en solventes polares apróticos para halogenar substratos orgánicos.¹² Tamura et al detallan la utilización del sistema KH₃F₄ / N-bromo-mosuccinimida / CH₂Cl₂ / temperatura ambiente, para la obtención de bromoderivados con rendimientos superiores a 65 %.¹³ Roche y col. demostraron la posibilidad de desarrollar monobromaciones selectivas de anilinas desactivadas utilizando KBr-NaBO₃ y en cantidades catalíticas molibdato de amonio o vanadio a temperatura ambiente.¹⁴

Las sales tribromadas de amonio como tribromuro de piridinio, tribromuro de feniltrimetilamonio, tribromuro de tetraalquilamonio,^{15, 16} han sido utilizadas en calidad de agentes bromantes "suaves" y selectivos. Kajigaeschi ha utilizado derivados de amonio cuaternario polihalogenados tipo clorobromato de benziltrimetilamonio y tetracloroiodato de benziltrimetilamonio para halogenar substratos aromáticos (acetanilidas y acetofenonas substituidas)¹⁷. Estos reactivos pueden emplearse cuantitativamente en forma sólida, lo que facilita su manipulación a escala de laboratorio.¹⁸ Actualmente se ha reportado la utilización de poliazamacrociclos tipo adamantano y sus polibromuros como agentes bromantes específicos del núcleo aromático con satisfactorios rendimientos.¹⁹

La bromación de fenoles y sus derivados ha sido ampliamente reportada, empleando gran variedad de procedimientos.²⁰ No obstante, la técnica más extensamente utilizada es el tratamiento con Br₂ en diferentes disolventes. Esto genera productos colaterales polibromados de difícil separación y que hacen decrecer el rendimiento de los monoderivados deseados. En este campo debe destacarse el relevante trabajo de Majetich et al²¹ que utiliza bromuro de bromodimetilsulfonio generado in situ a partir de HBr (47 %) y dimetilsulfóxido (DMSO) en calidad de reactivo selectivo en

procesos de bromación aromática electrofílica.

En la presente comunicación se reporta la síntesis y caracterización (FTIR y RMN) del tribromuro de benzalconio (Benzal-Br₃), y una sencilla vía sintética para la obtención eficiente de bromoderivados a partir de fenoles, utilizando como agente halogenante Benzal-Br₃, que minimiza la utilización de Br₂ en disolventes orgánicos, la generación de Polibromoderivados así como disminuye la carga contaminante en condiciones de laboratorio.

MATERIALES Y METODOS

Las temperaturas de fusión se determinaron con un equipo de horno con capilar Electrothermal 9100. Los espectros FTIR se analizaron en un espectrofotómetro Philips Analytical PU 9600 FTIR en pastillas KBr a 25°C. Los reactivos, procedentes de firmas comerciales Merck, BDH y Fluka, se utilizaron sin purificación previa. El cloruro de benzalconio se utilizó recristalizando de mezclas etanol-tolueno-éter (2:1:0,5 v/v), siendo de calidad farmacéutica. Todos los parámetros químicos físicos de los productos obtenidos coinciden satisfactoriamente con los reportados en la literatura. Los espectros de RMN-¹³C y ¹H del tribromuro de benzalconio sintetizado se registraron en un espectrómetro Bruker ACF-250 a 238K operando a 62,50 y 250,13 MHz respectivamente. Como disolvente se empleó (CD₃)₂SO (DMSO-d₆) y como referencia interna TMS. Los corrimientos químicos se expresaron en escala δ. Las características fisicoquímicas de los derivados obtenidos concuerdan satisfactoriamente con la data reportada en la literatura.

Obtención de tribromuro de Benzalconio (Benzal-Br₃)

A una solución de cloruro de benzalconio (19.55 gr., 60 mmol) y bromato de sodio (5 gr., 32.8mmol) en agua destilada (100 mL) se adiciona lentamente y por goteo ácido bromhídrico (47 %, 180 mmol) bajo intensa agitación (800-1200 rpm) a 5-10 °C, durante

35 min. El sólido precipitado se extrae con diclorometano (50 ml x 4). La fase orgánica (de intenso color rojo) se separa y se seca con sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y se evapora al vacío hasta aceite, que se recrystaliza de una mezcla diclorometano-éter (10:1 v/v), obteniéndose cristales de color naranjas intenso. T_f °C 134-136. Rend 28 gr, 88 %. Este derivado polibromado es soluble en diclorometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y cloroformo, siendo insoluble en n-hexano, benceno, CCl_4 y H_2O . FTIR (ν, cm^{-1}) 2815 (m, -N(CH₃)₂); 2790 (f, -N-CH₃); 2964, 1380 (f, -CH₃); 2926 (f, -CH₂-); 722 (d, -(CH₂)₇₋₉ -CH₃); 3060 (f, C-H aromático); 1590 (m, vibraciones esqueléticas C-C ciclo aromático); 1733, 1803, 1875, 1942 (m, zona de sobretonos típica para C-H de derivados aromáticos monosustituidos). RMN-¹H. 7,40 (5H, m, protones aromáticos); 4,39 (2H, s, CH₂-N); 3,11 (2H, m, N-CH₂-R); 2,82 (6H, s, 2CH₃-); 1,65-1,11 (22H, m, 11CH₂-); 0,70 (3H, t, R-CH₃).

Procedimiento de bromación

Todos los bromoderivados fenólicos obtenidos se recrystalizan de mezclas metanol-agua 1:3 v/v y se determina su temperatura de fusión comparando con reportes en la literatura así como mediante RMN-¹H

a) A una solución de 4-metilfenol (1b) (0.50g, 4.62 mmol) en diclorometano (50 ml)-metanol (20 ml) se adiciona Benzal-Br₃ (4.36 gr, 8.23 mmol) a 28 °C. La mezcla reaccionante se agita durante 1h hasta total decoloración de la solución inicial anaranjada. El solvente se destila y el residuo sólido se extrae con éter (40 ml x 4). La capa etérea se seca y se rotovapora hasta residuo, el cual se recrystaliza de metanol-agua (1:3 v/v). Se obtienen 1.15g (93.65 %) de 2,6-dibromo-4-metilfenol (2b) en forma de agujas incoloras. RMN-¹H. (δ , ppm) 1.98 (s, 3H); 7.24 (s, 2H); 10.40 (s, ancho 1H).

b) A una solución de 3,5-dime-

tilfenol (1j) (0,50 gr, 4.09 mmol) en una mezcla diclorometano (30 mL) / metanol (20 mL) se adiciona Benzal-Br₃ (2.2 gr, 4.13 mmol) a temperatura ambiente y bajo agitación (250 rpm). La mezcla reaccionante se agita durante 35 min. hasta la total decoloración de la solución naranja. Se destila el solvente y al residuo que se obtiene se adiciona agua (30 mL). La mezcla se extrae con éter dietílico (40 ml x 4). El extracto etéreo se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío para obtener un residuo que se recrystaliza de metanol-agua (1:3 v/v) hasta obtener 4-bromo-3,5-dimetilfenol (2j) en forma de cristales incoloros, 0.77 gr (93 %) Tf 115-116

c) A una solución de 3,5-dimetilfenol (1k) (0,50 gr, 4.09 mmol) en una mezcla diclorometano (30 mL) / metanol (20 mL) se adiciona Benzal-Br₃ (4.36 gr, 8.23 mmol) a una temperatura de 35 °C y bajo agitación (350 rpm). La mezcla reaccionante se agita durante 35 min. hasta la decoloración total de la solución. Se repite el mismo procedimiento aplicado en b.- y se obtienen 1.07 gr (94 %) de 2,4-dibromo-3,5-dimetilfenol.(2k) Tf. 73 °C

d) Una mezcla de li (0,50 gr, 4.09 mmol) y Benzal-Br₃ (8.1 gr; 15.27 mmol) en diclorometano (50 mL) / metanol (20 mL) se agita a 40 °C durante 1 hora hasta la total decoloración de la mezcla reaccionante naranja. Se repite el mismo procedimiento aplicado en (b) y se obtienen 1.63 gr, (90%) de 2,4,6-tribromo-3,5-dimetilfenol (2i) Tf 168 °C.

e) A una solución de fenol (1a) (0.50g, 5.31 mmol) en diclorometano (30 ml) /metanol (20 ml) se adiciona suavemente Benzal-Br₃ (2.86 gr, 5.40 mmol) a temperatura ambiente. Después de 40 min. de agitación la mezcla reaccionante se decolora. Se deja reposar durante 5 min. y se concentra a presión reducida. Al residuo se adicionan 20 ml de agua. La mezcla se extrae con éter (40 ml x 4). Se seca la fase

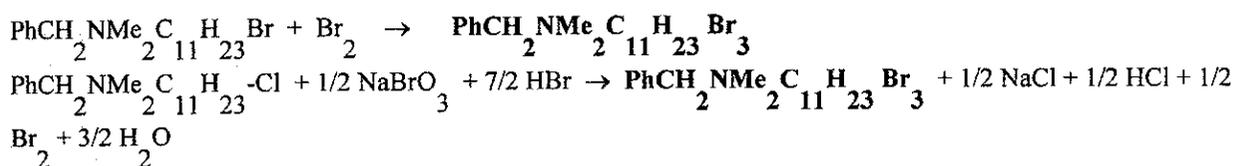
etérea ($MgSO_4$) y se concentra hasta la aparición de agujas incoloras. Este producto crudo se recrystaliza de metanol-agua (1:3 v/v), obteniéndose 0.85 g (93 %) de 4-bromofenol (2a). T.f 61-63 °C. RMN-¹H (δ , ppm): 6.68 (m H-2; H-6); 7.18 (m H-3; H-5); 5.47 (-OH).

Utilización de $CaCO_3$

A una solución de fenol (1a) (0.50g, 5.31 mmol) en diclorometano (50 ml) /metanol (20 ml) se adiciona suavemente Benzal-Br₃ (8.13 gr., 15.38mmol) y carbonato de calcio finamente pulverizado (2g, 20 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1h de agitación la mezcla reaccionante se decolora. Se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. Al residuo se adicionan 20 ml de agua. La mezcla se extrae con éter (40 ml x 4). Se seca la fase etérea ($MgSO_4$) y se concentra hasta la aparición de agujas incoloras. Este producto crudo se recrystaliza de metanol-agua (1:3 v/v), obteniéndose 1,61g. (92 %) de 2,4,6-tribromofenol (1a).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

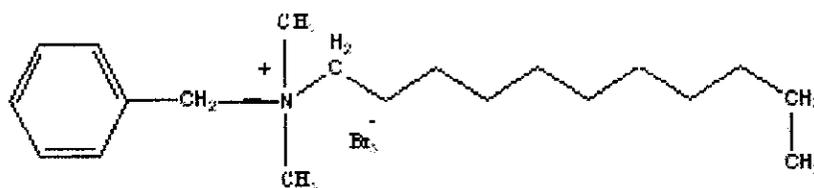
El cloruro de benzalconio comercial, en forma de placas gelatinosas, es un agente bacteriostático de amplio uso como desinfectante oftálmico y epidérmico local. Su estructura, un típico cloruro de alquildimetilbencilamonio, ha sido descrita desde los años 30 del siglo XX en diferentes farmacopeas y manuales farmacéuticos.^{22,22a} Este derivado no ha sido utilizado, ni su perbromuro, previamente para obtener agentes bromantes de substratos fenólicos. La reacción del cloruro de benzalconio (Benzal - Cl) con bromo en diclorometano genera BENZAL-Br₃, el cual puede también prepararse por adición de ácido bromhídrico (47 %) a una solución acuosa de cloruro de benzalconio y bromato de sodio, obteniéndose rendimientos satisfactorios (88%).



Es un sólido de color naranja, estable (6 meses) a la intemperie, y a la luz solar, no higroscópico y puede ser almacenado y manipulado fácilmente en condiciones de laboratorio. Después de un periodo de almacenamiento superior a 7-8 meses se observa descomposición oxidativa de este producto. El **BENZAL-Br₃** fue caracterizado mediante RMN ¹³C y ¹H reportándose previamente una aproximación

de sus parámetros estructurales mediante el programa de cálculo PM-3²³. La data espectroscópica reportada corrobora la estructura propuesta para esta sal de amonio cuaternaria polibromada. La integración del espectro de RMN-¹³C y el desarrollo un experimento DEPT para asignación completa de señales permitió corroborar la existencia de 14 átomos de carbono que constituyen las cadenas alquílicas

presentes en **BENZAL-Br₃**. La presencia del anión **Br₃⁻** de estructura lineal²⁴, provoca un ligero desplazamiento hacia campos mas altos de las señales de los protones, así como distorsiones en los ángulos de enlace del átomo de nitrógeno, deformaciones que pueden explicarse debido a repulsiones estéricas y al gran volumen de este anión lineal.



La data de los corrimientos químicos ¹³C para **BENZAL-Br₃** se reporta en la tabla 1.

Tabla 1. Corrimientos químicos (ppm, δ) de las señales ¹³C del agente bromante **BENZAL-Br₃** (DMSO-d₆; 26 °C)

Señal, ppm, δ	Átomo de carbono asignado
132,9	C-3; C-5, núcleo aromático
130,3	C-1, núcleo aromático
128,9	C-2; C-6, núcleo aromático
128,1	C-4, núcleo aromático
69,8	CH ₂ -X-
66,2	Ar-CH ₂ -N
63,5	N-CH ₂ -R
49,2	CH ₃ -N
31,3 -21,8	-CH ₂ -cadena carbonada
13,9	CH ₃ -R-

Experimentalmente es difícil desarrollar la bromación de fenoles paso a paso en presencia de Br₂, incluso operativamente, se exige embudos de goteo con tubuladuras laterales para equilibrar presiones, durante la adición, en el frasco reaccionante. La elevada reactividad de los substratos fenólicos conlleva a la formación, prácticamente cuantitativa de derivados polibromados. Un método conocido de obtención de monobromofenoles es la reacción de diazotación de las correspondientes aminas aromáticas substituidas y el subsiguiente calentamiento en agua. No obstante, estos métodos exigen tiempos de reacción muy largos y tediosos tratamientos de la mezcla de

reacción. De gran significación sintética es el desarrollo de una metodología que, variando solo las relaciones molares del agente bromante sólido (1 mol; 2 mol; 3 mol) y el substrato (1 mol), permita obtener derivados bromados con diferentes grados de substitución por Br en el núcleo aromático sin afectar otros grupos funcionales presentes. El empleo de agentes bromantes sólidos a temperatura ambiente, y de fácil manipulación, minimiza riesgos experimentales y facilita el tratamiento de la mezcla reaccionante y la purificación de los productos

La reacción de derivados fenólicos (1a-1l) con BENZAL-Br₃ en diclorometano - metanol durante

1-3h a temperatura ambiente (25-40 °C) permite obtener los bromoderivados (2a-2i). Los resultados están sumarizados en la tabla 2. En los casos de preparación de 2,4,6-tribromofenol (2a); 2,4 - dibromo-6-nitrofenol (2d) y 2,6-dibromo-4-nitrofenol (2e) se adiciona carbonato de calcio pulverizado (CaCO₃) con el objetivo de neutralizar los volúmenes de bromuro de hidrógeno liberado durante el desarrollo de la halogenación.

El proceso de bromación electrofílica de estos substratos fenólicos (1) puede considerarse finalizado al detectar la decoloración de la mezcla reaccionante naranja.

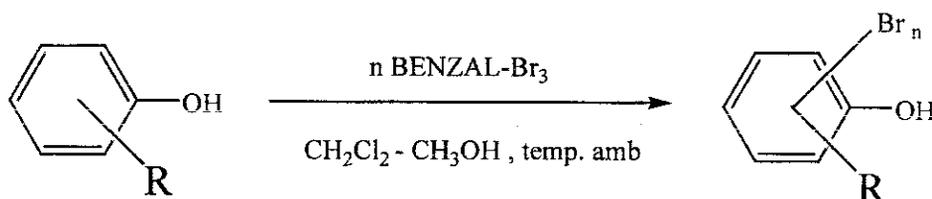


Tabla 2. Bromación de fenoles con perbromuro de benzalconium BENZAL - Br₃

Substrato (1)	Producto (2)	Relación molar Benzal-Br ₃ : substrato	Rend. %	Tf °C	Tf °C Lit. ²⁵
fenol	2,4,6-tribromofenol a	3 : 1 (2.89:1)	92	92	95
	2,4-dibromofenol	2 : 1	87	38-39	40
	4-bromofenol	1 : 1 (1.01:1)	93	61	63
4-metilfenol	2,6-dibromo-4-metilfenol b	2 : 1 (1.78:1)	94	50	47
4-metoxifenol	2,6-dibromo-4-metoxifenol c	2 : 1	91	84	---
2-nitrofenol	2,4-dibromo-6-nitrofenol d	2 : 1	93	116	118
4-nitrofenol	2,6-dibromo-4-nitrofenol e	2 : 1	89	144	144
1,4-dihidroxi-benceno	2,5-dibromo-1,4-dihidroxi-benceno f	2 : 1	82	185	186
floroglucinol	2,4,6-tribromo-floroglucinol g	3 : 1	93	154	152-53
α-naftol	2,4-dibromo-1-naftol h	3 : 1 (2.12:1)	90	107	105.5
		1 : 1	93	126	127-128
fenol	Mezcla de productos-aceite No reacción i	Sin adicionar metanol 2 : 1	< 6 %	----	----
3,5-dimetil-fenol	4-bromo-3,5-dimetil-fenol j	1:1 (1.009:1)	93	115-116	115-116
3,5-dimetil-fenol	2,4-dibromo-3,5-dimetil-fenol k	2:1 (2.01:1)	94	72	73
3,5-dimetil-fenol	2,4,6-tribromo-3,5-dimetil-fenol l	3:1 (3.73:1)	90	168	166

Para cada derivado se registraron los espectros RMN-¹H con fines analíticos para corroborar las estructuras propuestas. Entre paréntesis, en la columna de relaciones molares agente bromante vs substrato se reporta la relación experimental real

Para la obtención de monoderivados (2a 1:1; 2h 1;1 y 2j 1:1) como puede observarse al tratar el fenol (1a) y el α -naftol (1h) con cantidades molares de Benzal-Br₃ 1:1 este agente bromante demuestra ser muy útil, versátil, de fácil aplicación y permite cuantificar con mas exactitud la cantidad necesaria de agente bro-mante a escala de laboratorio. Esto sugirió la posibilidad de aplicación de este reactivo (BENZAL - Br₃) en el Programa de Pregrado de practicas de química orgánica y Síntesis para estudiantes avanzados de los cursos III-V de la especialidad Química ya que, metodológica-mente, permite desarrollar una visión ecoquímica mas responsable entre los estudiantes al minimizar el volumen

de residuos generados y la aplicación de reactivos mas eficientes y menos tóxicos. Actualmente se encuentra en fase de introducción.²⁶

La preparación de polibromometoxifenoles utilizando bromo es difícil y tediosa. Utilizando como agente halogenante BENZAL - Br₃, el proceso de bromación del 4-metoxifenol transcurre en una sola operación con rendimientos superiores al 85 % (2c). La bromación de nitrofenoles es sencilla y no ofrece riesgos operacionales de ningún tipo. Los polihidroxibromobenzenos, a partir de 1,4-dihidroxibenceno (1f) y 1,3,5-trihidroxibenceno (1g), son fácilmente preparados utilizando esta técnica. (2f, 2g). Debido a que la presencia de

metanol en la mezcla reaccionante, facilita el proceso de bromación de substratos fenólicos, puede suponerse, *a priori* y *vide infra*, que la especie activa que genera la partícula electrofílica -Br⁺ -es el hipobromito de metilo, CH₃OBr, producido este a partir de la reacción del BENZAL - Br₃ con metanol. Esta suposición se avala al confirmarse la generación de bromuro de hidrógeno (HBr) al adicionarse el polihaluro de amonio al metanol a 30 °C y agitar la mezcla reaccionante durante 15 min.. En ausencia de metanol la reacción no transcurre (2i). La reacción de los fenoles (1a-1i) con el intermediario activo-hipobromito de metilo- origina el producto bromado (2) y se regenera el metanol que continua el proceso.



CH₃OBr

SUBSTRATOS (1) + CH₃OBr → PRODUCTOS (2) + CH₃OH.

Para la neutralización del HBr generado durante el proceso de bromación electrofílica de substratos fenólicos, en presencia de relaciones molares BENZAL-Br₃ 2:1 y 3: 1 vs substrato, puede emplearse tanto CaCO₃ como NaHCO₃.

Los datos preliminares sugieren la existencia de una relación directa entre la concentración (molar) del agente bromante-precursor electrofílico CH₃OBr y la variabilidad estructural (propiedades electrónicas) de los substratos fenólicos substituidos que determina la selectividad del proceso de bromación electrofílica. Actualmente, en este sentido, están en desarrollo estudios preliminares mediante HYPERCHEM-PM3 y método Granada extendido para optimizar la geometría de la molécula del BENZAL-Br₃, así como iniciar estudios SAR que permitan correlacionar parámetros estructurales (pKa de derivados fenólicos, influencia de los orbitales HOMO y LUMO de substituyentes electrodonantes y electroaceptores) con los rendimientos de bromoderivados con diferentes grados de substitución; la optimización sintética de

nuevos agentes bromantes, y su extensión a nuevos substratos tanto alquílicos como alquilaro-máticos y heterocíclicos, incluyendo derivados de naturaleza esferoidal, así como estudios cinéticos que confirmen la existencia del precursor CH₃OBr en la mezcla reaccionante. Estos resultados se reportarán próximamente.

CONCLUSIONES

El proceso de obtención de tribromuro de benzalconio BENZAL - Br₃, metodológicamente sencillo, no exige condiciones extremas. Utilizando métodos espectrométricos de análisis se logra caracterizar este derivado. Se enfatiza que esta técnica para bromación electrofílica de fenoles, utilizando BENZAL - Br₃, sintetizado a partir de cloruro de benzalconio y bromato de sodio-HBr, constituye un método útil a escala de laboratorio dada su simplicidad, facilidad manipulativa, seguridad operativa y los excelentes rendimientos (80-93 %) que se alcanzan, sin necesidad de utilizar costosos catalizadores altamente

contaminantes, condiciones anhidras o técnicas instrumentales complejas. Este agente bromante permite, variando la relación molar BENZAL - Br₃; substrato (1:1; 2:1; 3:1), obtener selectivamente diversos derivados bromados con satisfactorios rendimientos. Esta vía de obtención de bromoderivados fenólicos puede utilizarse, además, en prácticas de laboratorio de Síntesis Orgánica en programas docentes universitarios de pre- y postgrado en aras de desarrollar una visión ecológicamente responsable al eliminar la utilización de bromo molecular.

Agradecimientos

Se agradecen el constante apoyo logístico y la sabia experiencia brindados por el Dr. Francisco Coll, Director del Centro de Estudios de Productos Naturales-FQ-UH., durante el proceso de síntesis y análisis de estos derivados bromados y desarrollo de esta metodología sintética. Se agradece, además, la meritoria labor del estudiante de IV año de la Facultad de Química de la Universidad de La Habana, Orlando Pando Morejón por su dedicación a

los estudios de optimización de procesos de bromación así como el exigente y educativo trabajo de los árbitros

BIBLIOGRAFIA

- Bruice P.Y. Organic Chemistry. Prentice Hall., New Jersey, Part II, ch.8, 330-334; Part V, ch.14, 559-657, 1998.
- Walling C & McGuinness. Positive Halogen Compounds XVI. Comparison of alkoxy radicals from different sources and the role of halogen atoms in hypohalite reactions **J Am Chem Soc**, **91**, 2053-58, 1998.
- Bunce N.J. and Tanner D.D. Benzoyl Hypochlorite, an intermediate in the oxidation of ionic chlorides and hydrogen chloride by benzoyl peroxide. **J Am Chem Soc**, **91**, 6096-102, 1969.
- Smegal J.A. and Hill C.L. Hydrocarbon Functionalization by the iodosylbenzene manganese III porphyrin complexes from the (tetraphenylporphinato) manganese III-iodosylbenzene catalytic hydrocarbon oxidation system. Mechanism and reaction chemistry. **J Am Chem Soc**, **105**, 1515-52, 1983.; (4a) Kojima T., Leising R.A., Yan S., and Que L. **J Am Chem Soc**, **115**, 11328, 1993.
- Ullmann's Encyclopaedia of Industrial Chemistry, 6th Ed., Wiley-VCH, Weinheim 1998; (5a) Asakura J.U., and Robins M.J. **J Org Chem**, **55**, 4928-33, 1990.; (5a) A.Zaldo, Tacoronte J.E., Coll F., Aguilera de La Paz L., y Cabrera M.T. Ecdysteroids analogues based on steroidal sapogenins I. Synthesis of bromoderivatives. **Revista CNIC Ciencias Químicas**, **33**, 19-24, 2002.
- Anastas P.T., and Williamson T.C. Green Chemistry-Frontiers in Bening Chemical Syntheses and Processes. Oxford University Press, New York, 27-46, 101-11; 336-45, 1998.
- Gribble G. Naturally occurring organohalogen compounds. **Acc Chem Res**, **31**, 141-52, 1998.; (7a) Conte V., Di Furia F. and Moro S. Mimicking the vanadium bromoperoxidase reactions: mild and selective bromination of arenes and alkenes in a two-phase system. **Tetrah Lett**, **35**, 7429-32, 1994.
- Jacobs P., Sels B., Dirk De Vos., Buntix M., Pierard F., and De-Mesmaeker A.K. Layered double hydroxides exchanged with tungstates as biomimetic catalysts for mild oxidative bromination. **Nature**, **400**, 855-57, 1999.
- March J. Advanced Organic Chemistry. 3rd Ed., Willey Eastern Limited, N.Delhi, 476-79, 1986.; (9a) Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, ELBS Edition, 858-69, 1996.;
- Garcia R., Carreño C., Sanz G., Toledo M.A., y Urbano A. N-Bromosuccinimide as a Regioselective Nuclear Monobrominating Reagent for Phenols and Naphtols. **Synlett**, 1241-1242, 1997.; (10a) Visweswariach S., et al. **Synthesis**, **309**, 1982.
- Cerichelli G., Luchetti L., and Mancini G. Surfactant Control of the Ortho/Para Ratio in the Bromination of Anilines.3. **Tetrahedron**, **57**, 2465-70, 1996.
- Kojima T., Matsuo H., and Matsuda Y. A novel and Highly Effective Halogenation with Halides on Oxidation with m-Chlorperbenzoic Acid: Looks old, but New Reaction. **Chemistry Letters**, 1085-1086, 1998.
- Tamura M., Shibakami M. and Sekiya A. Potassium Fluoride-Poly (Hydrogen Fluoride) salts as fluorinating agents for halofluorination of olefinic substrates. **Synthesis**, **5**, 515-17, 1995.
- Roche D., Prasada K., Repic O., and Blacklock T. Mild and regioselective oxidative bromination of anilines using potassium bromide and sodium perborate. **Tetrah Letters**, **41**, 2083-85, 2000.
- Kajigaeschi S., and Kakinami T. Halogenation and Oxidation with Quaternary Ammonium Polyhalides. Colony Press. Japan, 1-236, 1996.
- Kajigaeschi S., Kakinami T., and Yamasaki H. Halogenation using Quaternary Ammonium Polyhalides XI. Bromination of Acetanilides by use of Tetraalkylammonium polyhalides. **Bull Chem Soc Japan**, **61**, 2681-83, 1988.
- Kajigaeschi S. et al. α -Chlorination of Acetophenone derivatives by use of Benzyl trimethylammonium tetrachloroiodate. **Chemistry Express**, **3**, 659-62, 1988.
- Drake N.L. et al. The Mercuration of 5-nitroguaiacol. **J Amer Chem Soc**, **70**, 168-171, 1948.
- Muanthen H.A. 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene Hydrobromide Perbromide. A new mild stable Brominating agent for Aromatic Compounds **J Org Chem**, **57**, 2740-41. 1992.
- Spargo P.L. Contemporary Organic Synthesis. Pergamon Press, Oxford, 85-105, 1995.
- Majetich G., Hicks R., and Reister S. Electrophilic Aromatic Bromination Using Bromodimethylsulfonium Bromide generated in situ. **J Org Chem**, **62**, 4321-26, 1997.
- Farmacia Práctica de Remington. Ediciones Revolucionarias, La Habana, 237-38, 1210-11, 1968.; (22a) Jaganathan L, and Boopathy R. Distinct Effect of Benzalkonium Chloride on the Esterase and Acyl Acylamidase Activities of Butyrylcholinesterase. **Bioorganic Chemistry**, **28**, 242-251, 2000.
- Tacoronte J.E., Cabrera M.T., Pando Morejón O., Sires M. Tribromuro de benzalconio. Un agente bromante para fenoles. **Revista Cubana de Química**, **XIII**, 487-8, 2001.
- Kajigaeschi S., and Kakinami T. Advances in Organobromine Chemistry II. Elsevier, Amsterdam, 29-48, 1995.
- Reactivos y Productos Químicos MERCK [En línea] <http://www.merck.de> [Consulta: 2002].