



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 179 727**

⑯ Número de solicitud: 200000489

⑮ Int. Cl. 7: C07C 201/12

C07C 205/06

C25B 3/02

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑯ Fecha de presentación: **01.03.2000**

⑦1) Solicitante/s: **UNIVERSITAT AUTONOMA
DE BARCELONA
08193 Bellaterra, Barcelona, ES**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2003**

⑦2) Inventor/es: **Gallardo García, Iluminada;
Guirado López, Gonzalo y
Marquet Cortés, Jordi**

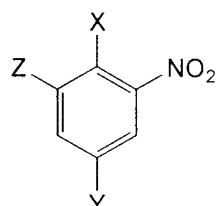
⑯ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.01.2003

⑦4) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑭ Título: **Preparación electroquímica de nitro-, dinitro- y trinitroderivados substituidos.**

⑮ Resumen:

Preparación electroquímica de nitro-, dinitro- y tri-nitroderivados substituidos.
Procedimiento para la funcionalización de derivados nitroaromáticos de fórmula I con nucleófilos a través de la formación de los correspondientes complejos de Meisenheimer y su posterior oxidación electroquímica.



Y= NO₂, CN o CF₃

Z= H, NO₂ o CN

X= F, Cl, Br, NH₂, NO₂, OR', R''

Fórmula I

ES 2 179 727 A1

DESCRIPCION

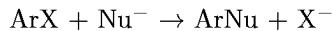
Preparación electroquímica de nitro-, dinitro- y trinitroderivados substituidos.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la funcionalización de derivados nitroaromáticos que comprende la formación de un intermedio aniónico entre un derivado nitroaromático substituido y un nucleófilo y la posterior oxidación de dicho intermedio mediante procedimientos electroquímicos. Mediante un procedimiento según la presente invención, se consigue la Substitución Nucleófila Aromática de compuestos nitroaromáticos substituidos con buenos rendimientos y en condiciones suaves, de manera selectiva y no contaminante. Dicho procedimiento permite la obtención de productos que presentan importantes y diferentes aplicaciones, por ejemplo explosivos, polímeros y productos utilizados dentro de la industria farmacéutica o textil.

15 15 Estado de la técnica anterior a la invención

En el estado de la técnica, es bien conocida la funcionalización de compuestos aromáticos mediante reacciones de sustitución nucleófila, encaminadas a la formación del esqueleto fundamental de productos de interés farmacéutico o de importancia industrial [March, J. (1992) *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, p.641]:



25 La viabilidad de este tipo de reacciones depende de la estructura del substrato (ArX) y, fundamentalmente, de la naturaleza del grupo saliente (X^-) y del nucleófilo (Nu^-). Así, este tipo de reacciones son satisfactorias únicamente en ciertos casos: a) reacciones activadas por grupos electroatractantes en posiciones σ - y p - respecto del grupo saliente (X^-), b) reacciones catalizadas por bases fuertes, c) reacciones iniciadas por donadores de electrones y d) reacciones de sustitución del nitrógeno de sales de diazonio 30 por un nucleófilo.

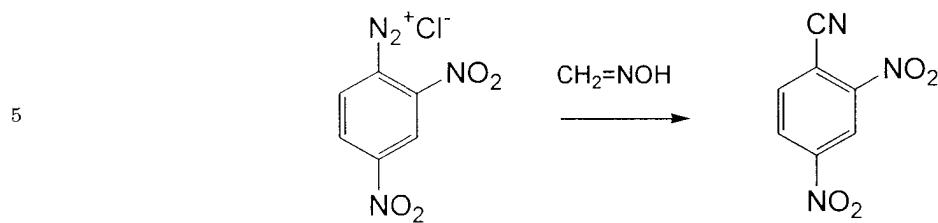
Generalmente, en las reacciones de Substitución Nucleófila Aromática, el reactivo de partida (ArX) es un haloaromático substituido [Zimmermann, W.Z. (1995) *Physiol. Chem.* 233, 257]. La preparación de dichos haloaromáticos substituidos presenta varios inconvenientes: la etapa de introducción de un 35 halógeno a un compuesto aromático para eliminarlo en un paso posterior encarece el proceso y no es conveniente desde el punto de vista del medio ambiente. Por otro lado, las condiciones de reacción que se requieren no son suaves y los rendimientos obtenidos son bajos.

Un método sintético alternativo para la funcionalización de compuestos aromáticos utilizando nucleófilos son las reacciones electroquímicas de sustitución anódica [Wawzonek, S. (1971) *Synthesis* 6, 285]. En las reacciones electroquímicas, los electrones, considerados como reactivos, se utilizan para iniciar la reacción. Para que la reacción tenga lugar, el reactivo de partida, ArX , debe ser oxidable en el rango de potenciales accesible en el medio de reacción utilizado, mientras que el nucleófilo, Nu^- , no debe ser oxidable en ese mismo rango de potenciales. Un ejemplo de un proceso de sustitución anódica 45 es [Parker, V.D. and Burgert, B.E. (1965) *Tetrahedron Lett.*, 4065]:

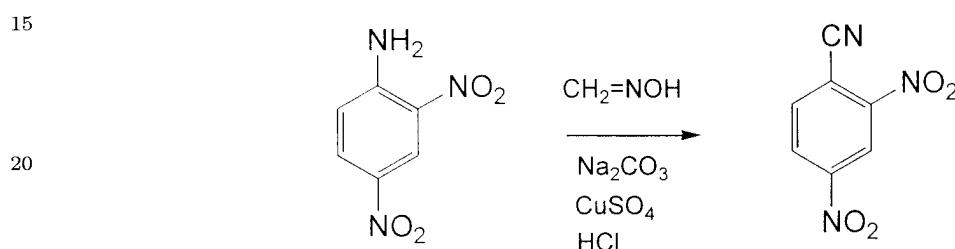


Una importante limitación de este tipo de reacciones es la necesidad de utilizar substratos capaces 50 de ser oxidados a potenciales en los que el nucleófilo sea estable. En particular, estos métodos no son adecuados cuando se utilizan compuestos nitroaromáticos como substratos de partida.

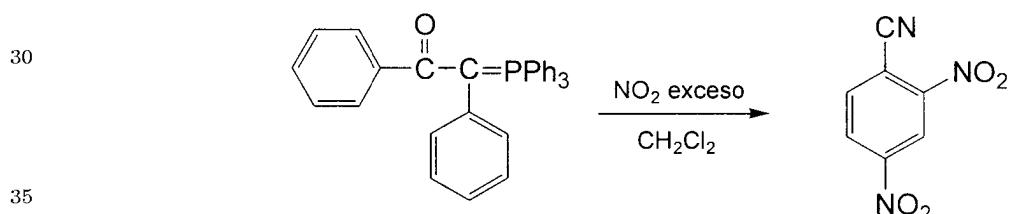
En particular, el 2,4-dinitrobenzonitrilo [4110-33-2] utilizado como precursor del 2,4-diaminobenzonitrilo [Wright, J.B. and Sinkula, A.A. *Ger. Offen.*, 34pp DE2525250] y en la fabricación de polímeros 55 [Frost, L.W. *Fr. Demande*, 20 pp FR2235151] se ha sintetizado mediante métodos químicos alternativos, que se resumen a continuación:



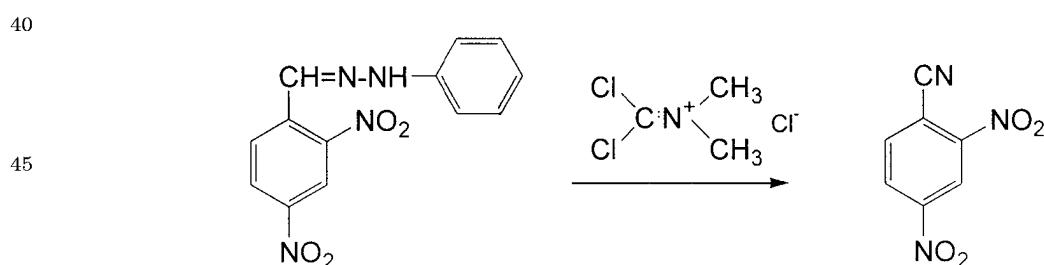
Kopeikin, V.V.; Sosnina, V.A.; Ustinov, G.S.; Mironov. *Deposit Doc.*, 1980, SPSTL, 43 Khb-080, 4pp, Avail SPSTL.



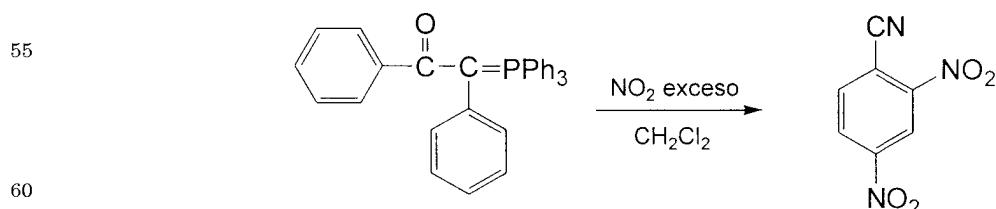
25 J.X. Wang; *Hua Huesh Huesh Pao*, 1980, 38, 395



C.H. Wang. *K'o Hsueh T'ung Pao*, 1981, 26, 703.



50 B. Kokel; G. Menichi; M. Hubert-Habart. *Synthesis*, 1985, 2, 201.



R.A. Aitken; N. Karodina. *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 1, 251.

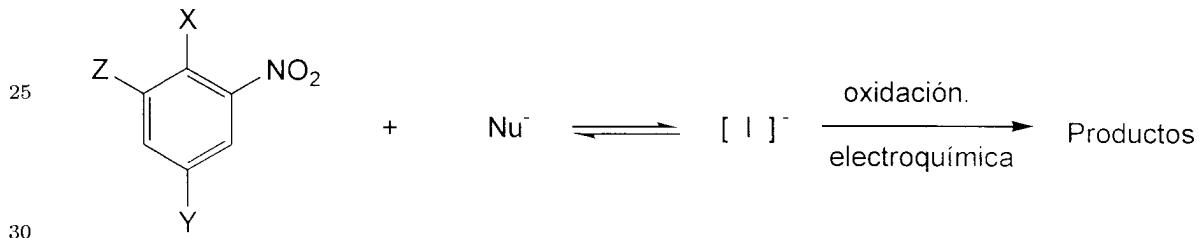
Todas las reacciones que acabamos de presentar para la síntesis del 2,4-dinitrobenzonitrilo son en general poco selectivas, obteniéndose rendimientos globales comprendidos entre el 50 y el 90 %. En todo 5 caso, los procedimientos que conducen a los mejores rendimientos parten de reactivos de alto coste, poco apropiados para reacciones a gran escala.

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos nitroderivados substituidos que supera las deficiencias de los procedimientos existentes en el estado de la 10 técnica. Ventajosamente, el procedimiento de la presente invención utiliza condiciones suaves de trabajo y no contaminantes, y es altamente selectivo.

Descripción de la invención

15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la sustitución nucleófila aromática de compuestos nitroaromáticos caracterizado por el hecho de ser un procedimiento electroquímico.

Dicho procedimiento comprende la formación de un complejo de adición entre el nucleófilo y el derivado 20 nitroaromático (complejo σ o complejo de Meisenheimer) y la posterior oxidación electroquímica de dicho intermedio.

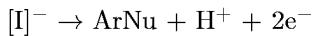


Más concretamente, el procedimiento según la presente invención comprende dos etapas:

35 a) La primera etapa consiste en la reacción entre el compuesto nitroaromático y el nucleófilo, obteniéndose "in situ" el complejo σ o complejo de Meisenheimer, [I]⁻:



b) Posteriormente se lleva a cabo la oxidación selectiva de los complejos σ mediante métodos electroquímicos, utilizando un potencial siempre inferior al potencial de oxidación del Nu⁻:



En el procedimiento de la presente invención se utilizan disolventes polares apróticos y temperatura ambiente. Según el procedimiento de la presente invención pueden utilizarse relaciones estequiométricas 45 entre el derivado nitroaromático y el nucleófilo comprendidas entre 1:1 y 1:10.

En un procedimiento de síntesis de compuestos nitroaromáticos substituidos según la presente invención, pueden utilizarse como productos de partida substratos aromáticos que contengan al menos: a) dos grupos nitro en posición 1,3-, b) un grupo ciano y un grupo nitro en posición 1,3- y c) un grupo nitro 50 y un grupo CF₃ en posición 1,3-. Más concretamente, los compuestos nitroaromáticos de partida que pueden utilizarse en un procedimiento según la presente invención responden a la fórmula:



- siendo Y: NO₂, CN o CF₃
- siendo Z: H, NO₂ o CN
- 5 • siendo X: F, Cl, Br, NH₂, CN, NO₂, OR' o R'', donde R' y R'' representan indistintamente un grupo alquilo, arilo o H.

Según el procedimiento de la presente invención pueden utilizarse diferentes nucleófilos, cargados o neutros. Nucleófilos cargados adecuados para un procedimiento según la presente invención incluyen: H⁻, CN⁻, NO₂⁻, OH⁻, -OR, -SR, -OR, F⁻ y carbaniones. Nucleófilos neutros adecuados para un procedimiento según la presente invención son por ejemplo aminas, entre ellas aminas primarias del tipo RNH₂.

La obtención de derivados nitroaromáticos mediante un procedimiento de electrosíntesis según la presente invención presenta importantes ventajas frente a los procedimientos existentes en el estado de la técnica, entre las cuales destacan:

- * las condiciones suaves y no contaminantes de la reacción
- 20 * la disponibilidad y bajo coste de los reactivos
- * la elevada selectividad y economía de átomos
- 25 * la escasez de productos secundarios obtenidos (siendo además productos que poseen su propio mercado, de manera que pueden aprovecharse económica mente).

En consecuencia, el procedimiento de la presente invención es muy susceptible de aplicación industrial. Así, mediante un procedimiento según la presente invención, pueden obtenerse productos de gran importancia industrial. La aplicación industrial concreta de los compuestos nitroaromáticos substituidos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención depende del reactivo de partida y del nucleófilo utilizados.

Por ejemplo, partiendo de 1,3-dinitrobenceno como reactivo pueden obtenerse diferentes productos de importancia industrial en función del nucleófilo utilizado:

- 35 → CN⁻: 2,4-dinitrobenzonitrilo es un producto ampliamente utilizado en la fabricación de polímeros
- R-NH₂: aminoderivados muy utilizados para la preparación de azomoléculas, intermedios de colorantes en tintes de impresión y como inhibidores de la corrosión
- 40 → F⁻: reactivo de Sanger, (análisis de proteínas), industria farmacéutica
- -OCH₃: insecticida activo
- 45 Por ejemplo, partiendo de 1,3,5-trinitrobenceno y 1,3,5-trinitrobencenos substituidos como reactivos, pueden obtenerse:
 - Productos explosivos: 2,4,6-trinitrobenzonitrilo, trinitroanisol, derivados trinitrofluorados
 - 50 → Fotoconductores: 1,2,4-trinitrobenceno, 1,2,3,5-tetranitrobenceno, 2,3,4-trinitrotolueno
 - Herbicidas: tipo trifluralin

Ejemplos

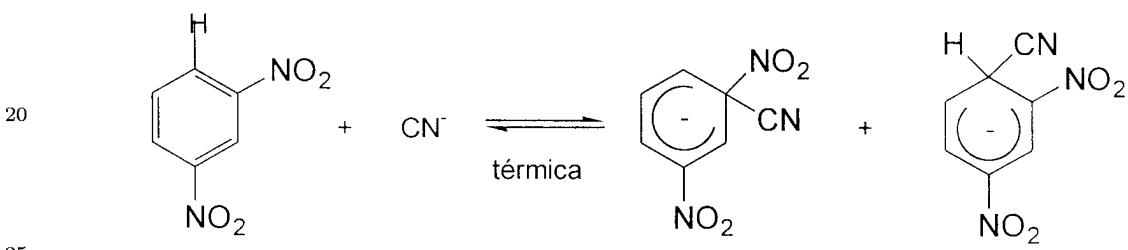
55 A continuación se incluye un ejemplo a modo ilustrativo no limitativo de la invención, para una mejor comprensión de lo descrito hasta este punto. A menos que se indique lo contrario, los reactivos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales.

Ejemplo 1

Obtención del 2,4-dinitrobenzonitrilo a partir del 1,3-dinitrobenceno y el cianuro de tetraetilamonio (relación 1:1)

- 5 a) Se pesan por separado 0.0126 g de 1,3 -dinitrobenceno (1,3-DNB) y 0.0117 g de cianuro de tetraetilamonio (CNTEA) y se mantienen separados bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Por otro lado, se preparan 5 ml de disolución 0.1M de tetrafluoroborato de tetrabutilamonio (TBA BF₄) en dimetilformamida (DMF) también bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de tamices moleculares. A continuación 10 se disuelve todo el CNTEA en la disolución de DMF y se añade esta nueva disolución sobre el recipiente que contiene el 1,3-DNB, todo bajo atmósfera inerte. Como consecuencia, se observa una coloración marrón-rojiza en la disolución indicativa de la formación de diferentes Complejos de Meisenheimer [Buncel, E. & Zabel, A.W. (1981) *Can. J. Chem.*, 59, 3168] que aparecen al reaccionar el ión cianuro con el 1,3-DNB.

15



- b) La mezcla de reacción química del apartado anterior (5 ml) se introducen en el interior de una celda electroquímica y se lleva a cabo la oxidación electroquímica de los complejos de Meisenheimer formados.

30

El Sistema Electroquímico utilizado es de uso habitual en el Laboratorio [Andrieux, C.P. et al. (1994) *Tetrahedron*, 23, 6913] y consta de una celda electroquímica y un Potenciómetro-Galvanostato EG&G modelo 273 A.

- 35 Se utiliza un sistema a 3 electrodos: un electrodo de trabajo, que es una barra de grafito ($\phi = 450$ mm y L = 650 mm), un contraelectrodo, que es un hilo de platino ($\phi = 1$ mm) y un electrodo de calomelanos saturado (SCE Tacussel XR-110) como electrodo de referencia. Estos dos últimos electrodos están en contacto con la disolución por medio de un puente que contiene en cada uno de los casos unos 2 ml de disolución 0.1M de TBA BF₄ en DMF. La celda se mantiene bajo un burbujeo constante de nitrógeno o 40 argón.

La oxidación electroquímica se lleva a cabo aplicando un potencial de oxidación hasta el consumo total de los Complejos de Meisenheimer formados (7.2375 C).

- 45 Una vez finalizada la reacción electroquímica, se procede a separar los productos de reacción del electrolito de fondo (TBA BF₄) mediante extracciones sucesivas utilizando mezclas tolueno/agua (1:1).

Se obtiene un 46 % de 2,4-dinitrobenzonitrilo, un 4 % de 1,3-nitrobenzonitrilo, un 1 % de 2,4-dinitroisofalonitrilo y se recupera un 49 % de 1,3-dinitrobenceno (producto de partida).

50

Los productos se analizaron por CG-EM, ¹H-RMN, Espectroscopía UV-Visible y Voltametría Cíclica.

- Se observa que al variar la relación estequiométrica entre los reactivos, aumentando la cantidad de nucleófilo, no varía el tipo de productos obtenidos pero sí su cantidad relativa. En estos casos se recupera 55 una menor cantidad del producto de partida.

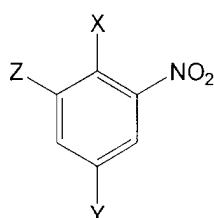
60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la substitución nucleófila aromática de derivados nitroaromáticos **caracterizado** por ser un procedimiento electroquímico.
- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la formación del complejo de Meissnerheimer entre dicho derivado nitroaromático y un nucleófilo seguido de la oxidación electroquímica de dicho complejo de Meissnerheimer.
- 10 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el potencial utilizado es inferior al potencial de oxidación del nucleófilo.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la estructura de dicho derivado nitroaromático es:

15

20



25

siendo Y: NO₂, CN o CF₃

siendo Z: H, NO₂ o CN

30 siendo X: F, Cl, Br, NH₂, CN, NO₂, OR' o R'', donde R' y R'' representan indistintamente un grupo alquilo, un grupo arilo o H.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el nucleófilo es un nucleófilo cargado.

35

6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde dicho nucleófilo cargado se selecciona entre el grupo formado por H⁻, CN⁻, NO₂⁻, OH⁻, -SR, -OR, F⁻ y carbaniones.

40

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el nucleófilo es neutro.

45

8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde dicho nucleófilo neutro es una amina.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde se utilizan disolventes polares apróticos.

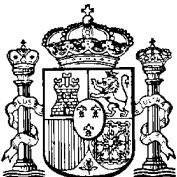
50

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se lleva a cabo a temperatura ambiente.

55

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación esterquiometrítica entre el derivado nitroaromático y el nucleófilo va desde 1:1 hasta 1:10.

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) ES 2 179 727

(21) N.º solicitud: 200000489

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 01.03.2000

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.⁷: C07C 201/12, 205/06, C25B 3/02

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GB 1051614 A (SIEMENS) 14.12.1966, página 1, líneas 56-76; página 5, líneas 12-24; reivindicación 1.	1,2,5,6
X	I.M. SOSONKIN et al. "Mechanism of the electrochemical oxidation of anionic sigma-complexes, derivatives of m-dinitrobenzene", Zhur. Org. Khimii, (1979), Vol. 19, N° 9, páginas 1895-1898 (resumen), CAPLUS [en línea] [recuperado el 09.12.2002]. Recuperado de: STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). N° de acceso 1979:601040.	1,2,4
X	M. MIR et al. "Reductively Activated Polar Nucleophilic Aromatic Substitution. II. The Reaction of p-Dinitrobenzene and p-Nitrobenzonitrile with Charged and Neutral Nucleophiles", Tetrahedron Letters, 1994, Vol. 35, N° 48, páginas 9055-9058.	1,2,5,6,9, 10
A	M. MAKOSZA et al. "Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes. A Short Review", Polish J. Chem., 1999, Vol. 73, páginas 151-161.	1-11
A	R. BACALOGLU et al. "Single-Electron Transfer in Aromatic Nucleophilic Substitution on Dinitrobenzonitriles", J. Am. Chem. Soc., 1992, Vol. 114, N° 20, páginas 7708-7718.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

O: referido a divulgación no escrita

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

A: refleja el estado de la técnica

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe 11.12.2002	Examinador E. Dávila Muro	Página 1/1
--	------------------------------	---------------