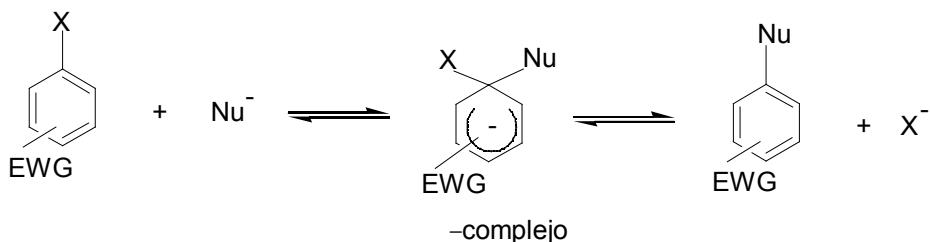


1. Introducción General

1. Introducción General

1.1. Historia

En el campo de las reacciones de sustitución nucleófila aromática, el mecanismo más aceptado para este tipo de reacciones fue propuesto por Bunnet¹ en el año 1951 (esquema 1).



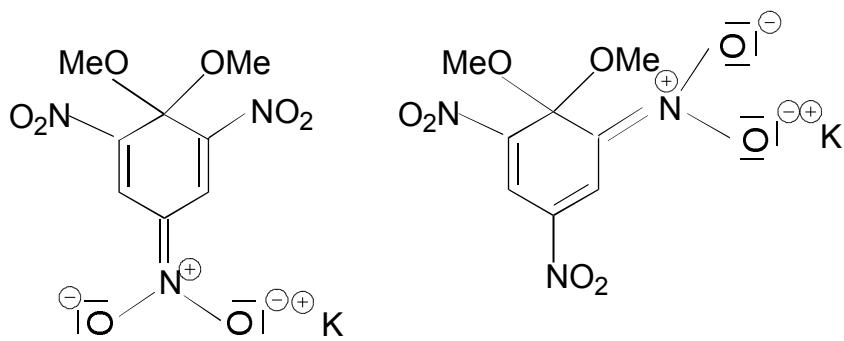
EWG= "electron-withdrawing group"

Esquema 1

La formación del intermedio aniónico de tipo σ (que será relativamente estable en el caso de que el substrato contenga grupos fuertemente aceptores de electrones, EWG) es lo más característico. En numerosas reacciones de sustitución nucleófila aromática se ha postulado la formación de estos intermedios aniónicos de tipo σ o complejos de Meisenheimer (esquema 1) aunque no siempre han sido aislados y raras veces se han caracterizado. La síntesis de los complejos específicos de cada reacción química, sus mecanismos de formación y descomposición son objeto de numerosos e importantes estudios que desde 1951 van creciendo año tras año.

Estos complejos aniónicos de tipo σ fueron postulados e identificados ya en el siglo XIX. En 1886, Janovsky² encontró que cuando se trataba una solución de 1,3-dinitrobenceno (1,3-DNB) en acetona con una disolución alcohólica alcalina se obtenía una disolución de un intenso color violeta. Más tarde se observó este mismo resultado cuando se añadieron diferentes cetonas y aldehídos alcalinos sobre disoluciones de *m*-DNB. En 1895, Lobry de Bruyn³ aisló y analizó una sustancia roja, que se formó en una disolución de 1,3,5-trinitrobenceno (TNB) en metanol al añadir una cantidad equimolar de KOH. La estructura asignada para este compuesto fue $[C_6H_3-(NO_2)_3.KOMe].H_2O$. Posteriormente, en el año 1900 Jackson y Gazzolo⁴ asignaron

las estructuras quinónicas **1** o **2** para el producto procedente de la reacción entre el 2,4,6-trinitroanisol (TNA) con metóxido de potásico.



1

2

Dos años después Meisenheimer⁵ obtuvo la primera evidencia química que posibilitaba la existencia de estas estructuras. Demostró que la acidificación de los productos de reacción provenientes de las reacciones entre el 2,4,6-trinitroanisol (TNA) y etóxido potásico, y la del 2,4,6-trinitrofenolato o picrato (TNF) con metóxido potásico, conducían a la obtención de cantidades tanto de TNA como de TNF. A partir de este momento, los aductos formados entre nucleófilos y compuestos polinitroaromáticos reciben el nombre de complejos de Meisenheimer, complejos de Jackson-Meisenheimer, -complejos o complejos de tipo , como se habían denominado anteriormente.

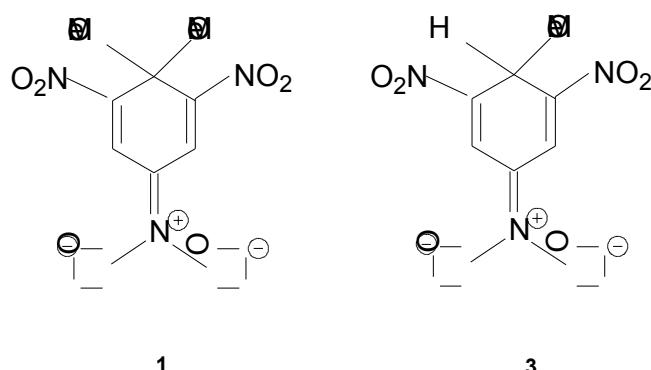
En esta tesis doctoral se caracterizarán diferentes tipos de complejos de tipo (formados por reacciones químicas entre varios complejos nitroaromáticos y nucleófilos) fundamentalmente por aplicación de técnicas electroquímicas y se determinarán sus mecanismos de oxidación y de reducción electroquímicos, es decir las reacciones de transferencia electrónica y las reacciones químicas asociadas.

1.2. Técnicas para la detección y caracterización del los σ -complejos

La identificación de los -complejos ha constituido uno de los mayores problemas. Tres técnicas han sido las mayoritariamente utilizadas, dependiendo del complejo: resonancia magnética nuclear (RMN), difracción de Rayos X y espectroscopía ultravioleta-visible (UV-vis).

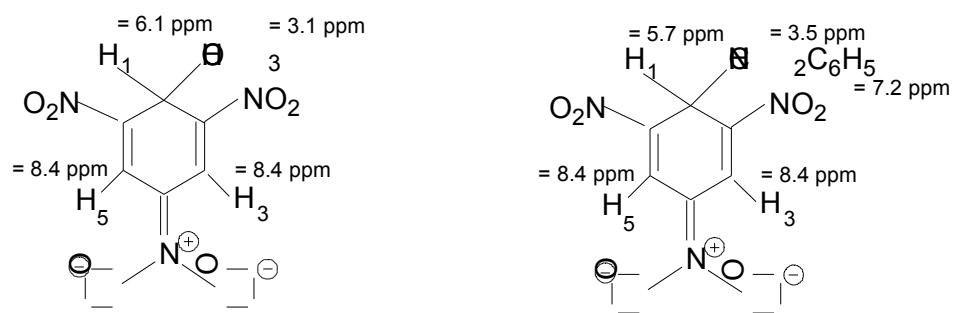
Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

En 1964, Crampton y Gold⁶, obtuvieron espectros de ¹H RMN que confirmaban de forma inequívoca la existencia de la estructura química anteriormente propuesta para los -complejos **1** y **3** en disolución. A partir de entonces la espectroscopia de ¹H RMN ha sido la técnica más ampliamente utilizada para la investigación de la estructura de variados -complejos, más de 300 espectros de ¹H RMN han sido publicados.



El hecho que se produzca un cambio de hibridación de sp^2 a sp^3 , cuando uno de los carbonos del anillo es atacado por el nucleófilo, tanto en anillos aromáticos como heteroaromáticos, provoca normalmente un pronunciado desplazamiento de la señal hacia campos magnéticos más altos. Es destacable el hecho que mediante RMN se puede determinar la posición exacta del anillo aromático que ha sido atacada por el nucleófilo.

En este sentido se han realizado excelentes trabajos que han permitido caracterizar todo tipo de -complejos^{7,8}. En particular a continuación mostraremos dos ejemplos, estructuras **3** y **4**, que provienen la primera del ataque del anión metóxi al TNB y la segunda del ataque de la benzilamina al TNB.



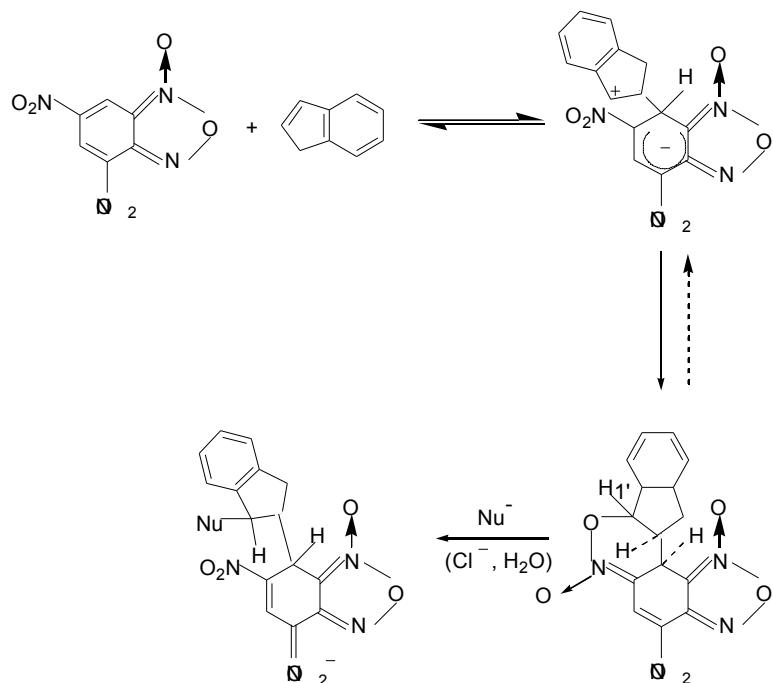
La señal del reactivo desaparece (TNB singlete a 9.20 ppm) y aparecen nuevas señales (AX₂ a campos más altos).

De acuerdo con el cambio de hibridación (sp² a sp³), el protón H₁ del C-1 exhibe una resonancia a campos altos, sin embargo, esta resonancia es sensible a la naturaleza del átomo o grupo de átomos que se enlazan a este carbono.

La pérdida de aromaticidad y el aumento de la carga negativa en el anillo provoca que los protones de las posiciones C-3,5 también se desplacen hacia campos más altos respecto del TNB, pero mucho menos que en el caso del protón de C-1, como se puede comprobar en los ejemplos aportados productos **3** y **4**.

En resumen, se puede concluir con que los protones de las posiciones C-3 y C-5 estarán situados entre valores comprendidos en un rango de 8.8-8.6 ppm, y de nuevo su posición exacta dentro de este rango estrecho vendrá marcada por la electronegatividad del átomo o de los grupos de átomos presentes en el C-1.

Más recientemente, en 1976, Olah y Mayr⁹ utilizaron por vez primera resonancia magnética nuclear de ¹³C para el estudio de los complejos. Además de las espectroscopias de RMN de ¹H y de ¹³C, se han utilizado otras para caracterizar de forma inequívoca este tipo de intermediarios, entre las que cabe destacar ¹⁵N, ¹⁹F.



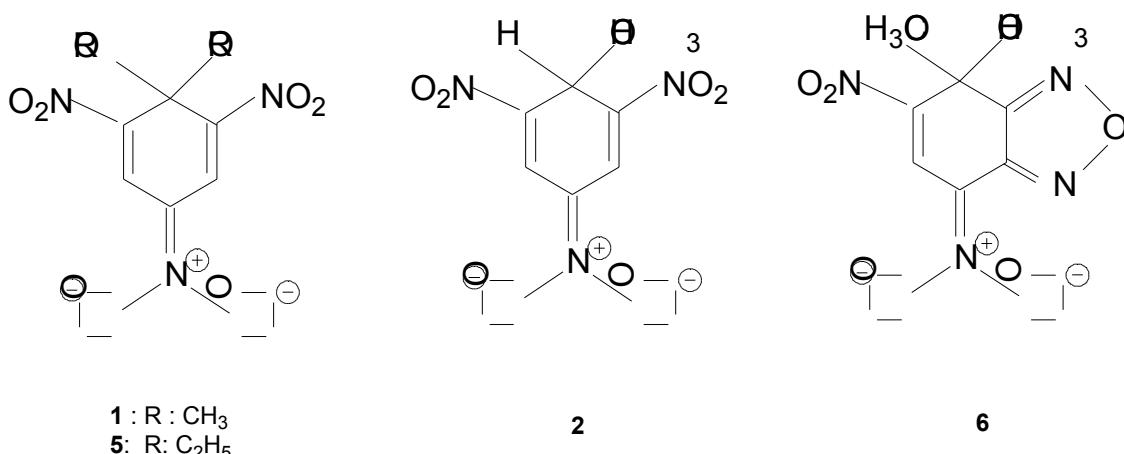
Esquema 2

Un ejemplo práctico donde se puede comprobar el poder de estas técnicas, se obtuvo¹⁰, cuando la utilización conjunta de espectroscopias de RMN de ¹H, ¹³C y ¹⁵N, permitió la asignación de toda una serie de intermedios propuestos, pudiéndose así observar el seguimiento de secuencias de la reacción en un caso tan complejo como el mostrado en el esquema 2.

Los parámetros estructurales de los complejos de Meisenheimer sólidos fueron establecidos mediante análisis por difracción de rayos X.

Difracción de Rayos X

ÚNICAMENTE ha sido posible la determinación de la estructura cristalina para los siguientes cuatro -complejos¹¹⁻¹⁴.



Para los diaductos de tipo alcóxido **1** y **6**, el anillo está esencialmente plano, mientras que los dos grupos alcóxidos están situados en dos planos perpendiculares de acuerdo con la hibridación sp^3 del C-1. Los dos grupos que están situados en *ortho* respecto el C-1 son prácticamente coplanares respecto al anillo. El aducto benzofurazánico **6** es igualmente plano a pesar que en alguna medida se distorsiona el anillo aromático (figura 1). El enlace C(4)-N es mucho más corto que el C(2)-N, lo que indicará que el grupo nitro en *para* será el que más soportará la carga negativa¹⁵.

Por el contrario, el compuesto **2** formado entre el metoxi y el TNB, no es plano, adopta una conformación de tipo nave (“boat”). Esta estructura es consecuencia de los efectos de repulsión estérica entre el metoxi del C-1 y los dos grupos nitro de los C-2 y C-6.

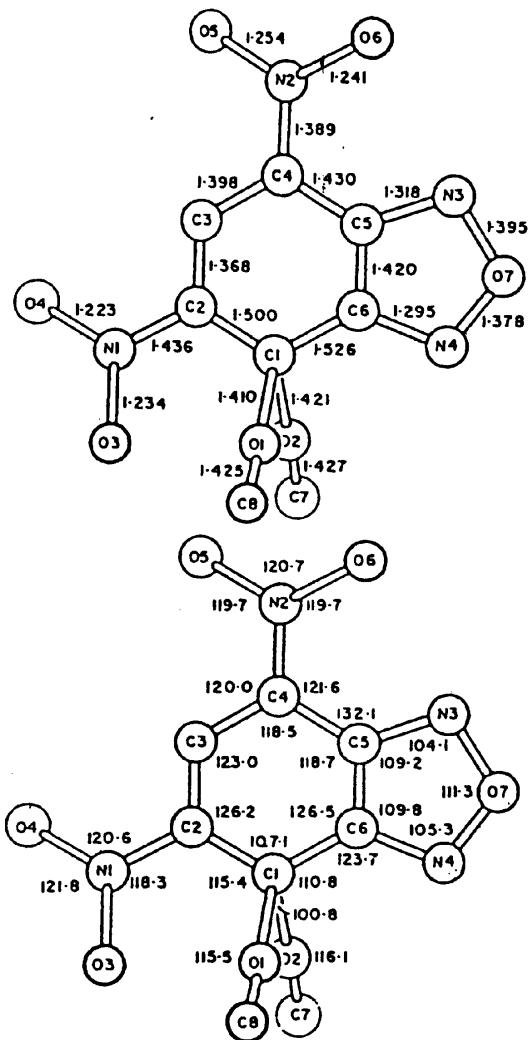


Figura 1. Distancias de enlace y ángulos de enlace para el complejo *gem*-dimetoxi **6**

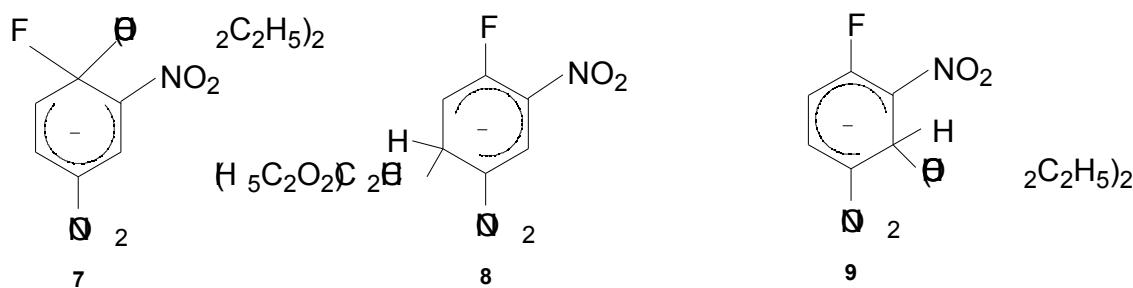
(Reproducido de la referencia 14)

Espectroscopia de Absorción Ultravioleta-Visible (UV-vis)

Como se ha visto, la adición de un nucleófilo a un anillo aromático provoca la pérdida de aromaticidad del mismo, conduciendo, por tanto, a cambios significativos en la conjugación electrónica que se ven reflejados en su espectro de absorción Ultravioleta-visible (UV-vis). Los intensos colores que adoptan las soluciones por la formación de estos intermedios, han hecho que la espectroscopia UV-vis sea la técnica más utilizada para la realización de estudios tanto cinéticos como termodinámicos de reacciones donde aparecen estos -complejos¹⁶⁻¹⁸.

Sin embargo, las asignaciones basadas en la espectroscopia UV-vis no son siempre fiables, y además los σ -complejos intermedios involucrados en la reacción S_NAr normalmente poseen tiempo de vida cortos (en determinados medios y condiciones), no acumulándose a lo largo del experimento.

Algunos intermedios han sido asignados erróneamente debido al uso exclusivo de esta técnica para caracterizarlos. Por ejemplo, el estudio de la reacción entre el 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno (1-F-2,4-DNB) y el anión procedente del malonato de dietilo¹⁹. En un primer momento se asignó la estructura 7, viéndose posteriormente que la estructura más adecuada para esta especie intermedia era la 8 o la 9¹⁸, debido a que el ataque nucleófilo ocurre generalmente mucho más rápido en una posición no substituida.



Así pues, la utilización de la espectroscopia UV-vis como técnica principal para la caracterización de los σ -complejos, como se había realizado tradicionalmente, resulta insuficiente.

En la presente tesis doctoral se introducirá la voltametría cíclica (VC) como técnica de detección y caracterización de los σ -complejos. Además, se demostrará que es una técnica muy válida para la determinación cuantitativa de la concentración presente en la muestra e incluso permitirá conocer en algunos casos el número de σ -complejos presentes en la muestra, además de permitir la caracterización estructural de los mismos. (Parte I).

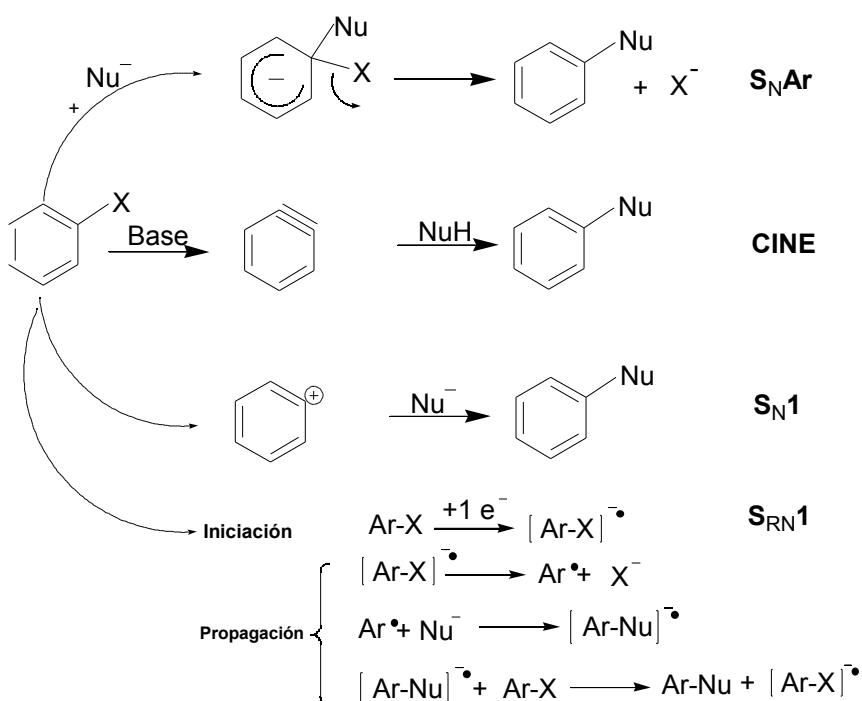
La utilización de técnicas de forma conjunta, especialmente RMN, UV-vis y VC será ideal para la total identificación de los σ -complejos .

1.3. Substitución Nucleófila Aromática

La reacción de sustitución nucleófila aromática es una reacción ampliamente utilizada para la funcionalización de compuestos nitroaromáticos, constituyendo la columna vertebral de numerosas e importantes síntesis^{20,21}, destacándose, tanto la síntesis de productos farmacéuticos (p.ej. preparación de 2-nitrobenzodiazepinas), como de otros de importancia industrial²¹ (fungicidas, herbicidas, pesticidas).

Este tipo de reacción se produce entre nucleófilos y compuestos aromáticos pobres en electrones, generalmente compuestos nitroaromáticos de tipo halogenado, su valor sintético es indudable. El mecanismo de este tipo de reacciones, ha sido ampliamente estudiado, destacándose principalmente cuatro mecanismos aceptados por la comunidad científica (esquema 3) y que se encuentran recogidos en diferentes libros de química orgánica general²²:

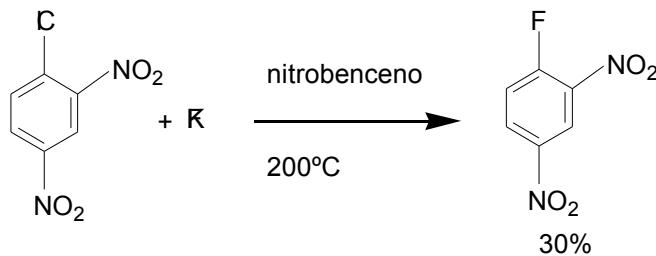
- El mecanismo S_NAr de adición-eliminación
- El mecanismo CINE (eliminación-adición vía bencino)
- El mecanismo S_N1 (exclusivo para sales de diazonio)
- El mecanismo $S_{RN}1$ (mecanismo radicalario en cadena)



Esquema 3

1.3.1. Mecanismo de Substitución Nucleófila Aromática de Adición-Eliminación (S_NAr).

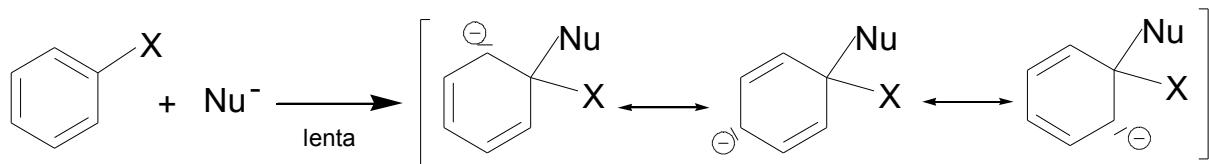
Es indudablemente el más importante por ser aplicable en un sentido muy amplio. A pesar de que se han descritos aplicaciones donde se han substituido grupos nitro o metoxi, la mayoría de casos se centran en la substitución de haluros¹. Un ejemplo práctico es la obtención del 1-F-2,4-DNB (reactivo de Sanger) a partir del 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (1-Cl-2,4-DNB) (esquema 4).



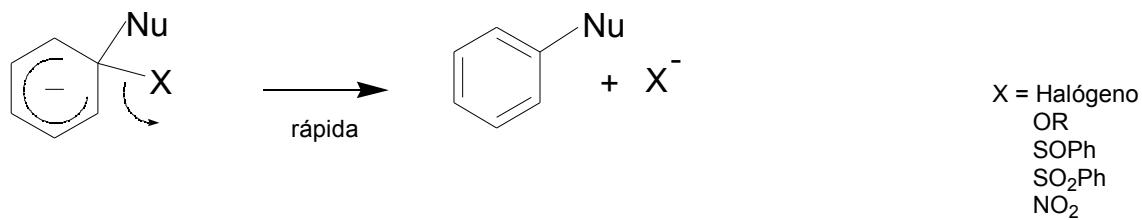
Esquema 4

Se cree que estas reacciones transcurren mediante 2 etapas, una primera que consistiría en el ataque nucleófilo sobre el nitroareno, generándose un intermedio aniónico comúnmente denominado complejo o complejo de Meisenheimer, seguido de la eliminación del grupo saliente y por tanto, la rearomatización del arenó correspondiente (esquema 5).

Etapa 1



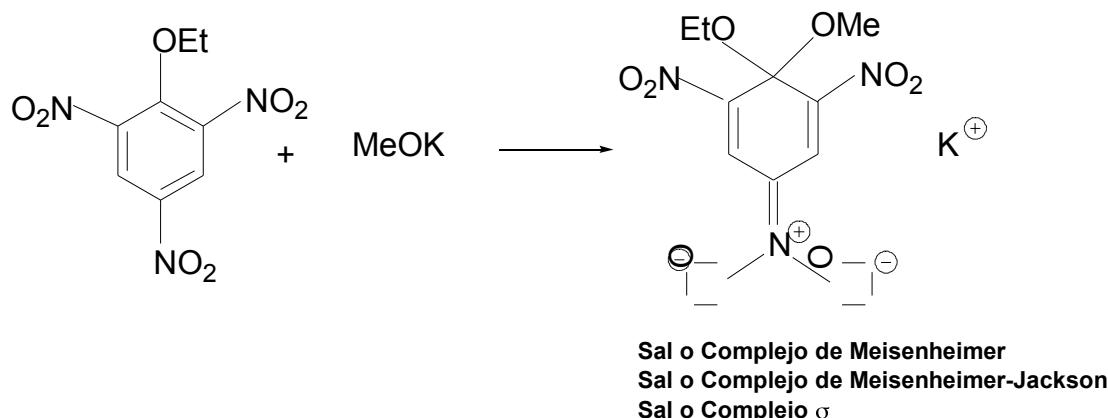
Etapa 2



Esquema 5

Este mecanismo es conocido como de adición-eliminación (S_NAr). La designación IUPAC para este mecanismo es $A_N + D_N$. La primera etapa, la del ataque nucleófilo, es normalmente, cuando el anillo aromático posee substituyentes de tipo electroatrayente, la etapa determinante de velocidad.

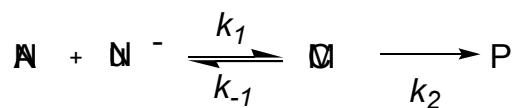
Este mecanismo S_NAr esta avalado por diferentes evidencias experimentales, la más convincente se produjo en 1902, cuando Meisenheimer consiguió aislar el intermedio de la reacción derivado del ataque del anión metoxi al 1-etoxy-2,4,6-trinitrobenceno (compuesto aromático muy deficiente en electrones) en forma de sal alcalina, como ya se avanzó previamente (esquema 6). Meisenheimer sometió a este compuesto a un tratamiento en medio ácido, como ya fue descrito, obteniéndose TNA como producto resultante de la acidificación.



Esquema 6

Otras evidencias que apoyan este mecanismo proceden del estudio del efecto del grupo saliente, en este tipo de reacciones. En la S_NAr generalmente el enlace $Ar - X$ no se rompe hasta después de la etapa determinante de la reacción (siempre que la etapa 1, sea la etapa determinante). Así pues, el mecanismo S_NAr será operativo cuando el cambio de grupo saliente no altere la velocidad de la reacción.

Si se denomina NA al reactivo, CM al complejo de Meisenheimer y P al producto de sustitución. La reacción S_NAr se podría escribir como:



Aplicando la hipótesis del estado estacionario sobre el intermedio CM (válida en este caso ya que el intermedio CM, no se acumula a lo largo del experimento y posee generalmente un tiempo de vida corto).

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt} [M]_{ss} &= 0 & \frac{d}{dt} [M] &= 0 \\
 - \frac{d}{dt} [A] &= \frac{d}{dt} [P] = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} [A] \cdot [N^-]
 \end{aligned}$$

En este sentido tendremos situaciones límites:

A) Si $k_{-1} \gg k_2$ entonces:

$$\frac{d}{dt} [P] = K k_2 [A] \cdot [N^-]$$

La etapa determinante de la reacción será la segunda: Eliminación del grupo saliente.

B) Si $k_{-1} \ll k_2$ entonces:

$$\frac{d}{dt} [P] = k_1 [A] \cdot [N^-]$$

La etapa determinante de la reacción será la primera: Ataque nucleófilo.

La figura 2 muestra²³ los perfiles de coordenadas de reacción para reacciones S_NAr. En el caso a la etapa determinante de la reacción es la formación del intermedio, mientras que en el caso b la etapa determinante de velocidad es la eliminación del grupo saliente. El caso c nos muestra una situación límite, el intermedio está casi igualmente situado entre reactivos y productos, esto implicará que la primera etapa será bastante reversible. Los casos d y e son procesos típicos de intercambio que implican que el nucleófilo y el grupo saliente sean iguales.

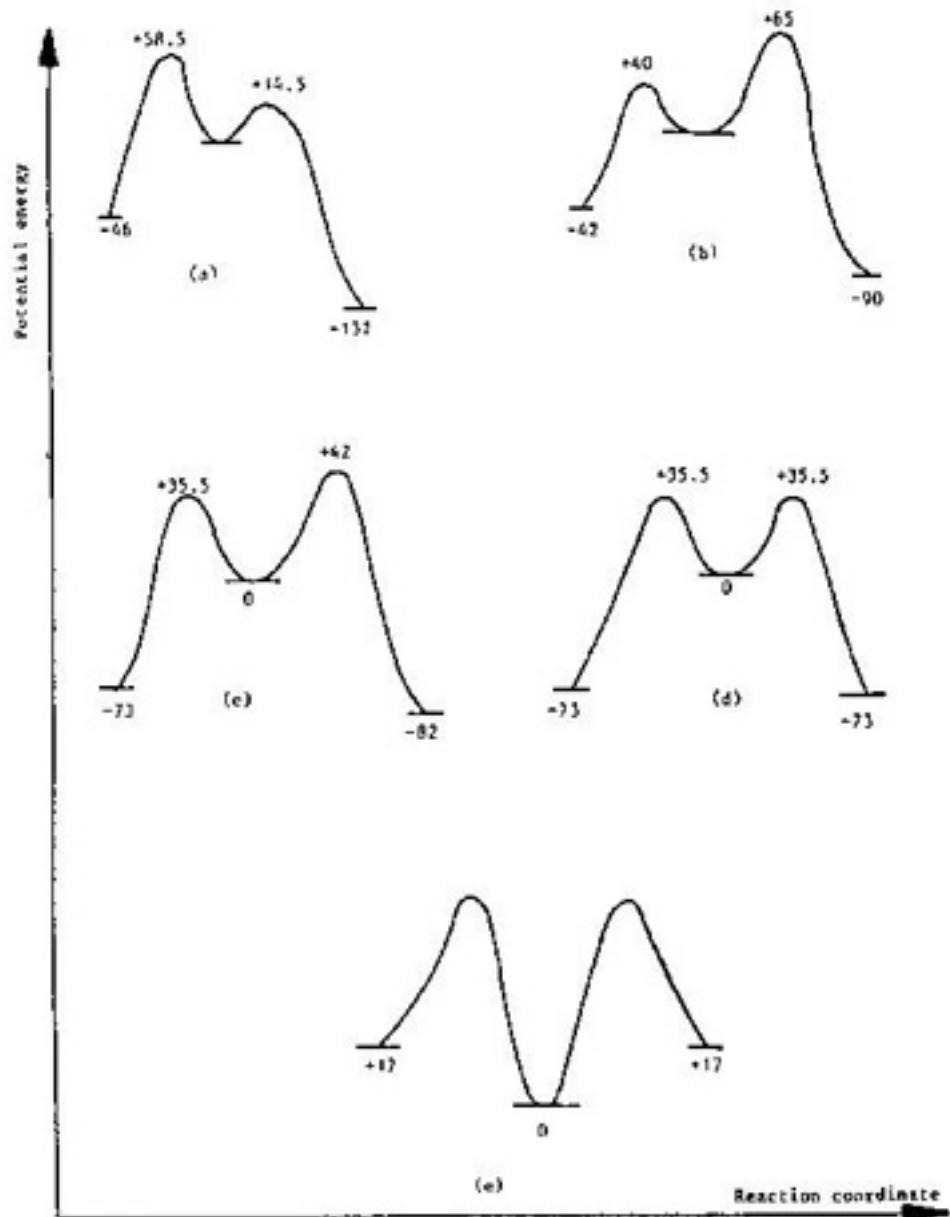


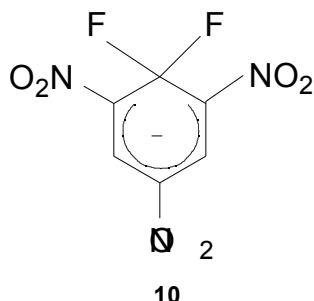
Figure 2. Potential energy-reaction coordinate diagrams for S_NAr substitutions of nitroaryl halides, energies in kilojoules per mole:

- 1-iodo-4-nitrobenzene and CH_3O^-/CH_3OH ,
- 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene and SCN^-/CH_3OH ,
- 1-bromo-2,4-dinitrobenzene and I^-/CH_3OH ,
- 1-iodo-2,4-dinitrobenzene and I^-/CH_3OH , and
- 1-fluoro-2,4,6-trinitrobenzene and F^-/CH_3CN . (Curves a-d from ref. 3; curve e from ref. 119.)

(Reproducido de la referencia 25)

La reacción del ión fluoruro con el 1-fluoro-2,4,6-trinitrobenceno conduce en DMSO o ACN al complejo **10**, caracterizado por RMN de 1H y ^{19}F , que es más estable, que el

estado inicial o el final. Este caso está representado de forma cualitativa en la figura 2e, caso que sugiere la coordenada de reacción más interesante. Este hecho es debido a la poca estabilidad del anión fluoruro en disolventes polares apróticos²⁴.



Para casos en los que este mecanismo S_NAr no es operativo, y, por tanto, no conduce a productos de sustitución, debido a que la etapa determinante de la reacción es la de descomposición del intermedio y ésta se produjese a velocidad muy baja (caso b) o bien al hecho que el complejo es más estable que los productos y los reactivos (caso e), en la presente tesis doctoral se describe una alternativa electroquímica oxidativa, que posibilita la obtención del producto de sustitución, vía S_NAr activada electroquímicamente. (Artículo nº 5).

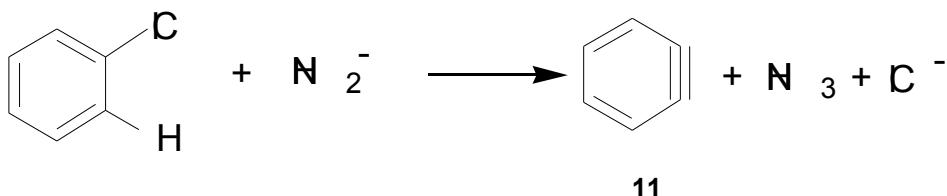
Algunas reacciones de sustitución nucleófila aromática poseen un carácter claramente diferenciado de lo que sería la reacción S_NAr . El mecanismo propuesto para este tipo de reacciones no pasa a través de la formación de un -complejo intermedio. A continuación, destacaremos otros mecanismos por los que puede ocurrir la reacción de sustitución nucleófila aromática que han sido aceptados en base a una serie de evidencias experimentales que también se comentarán a grandes rasgos.

1.3.2. Mecanismo vía bencino (Eliminación-Adición)

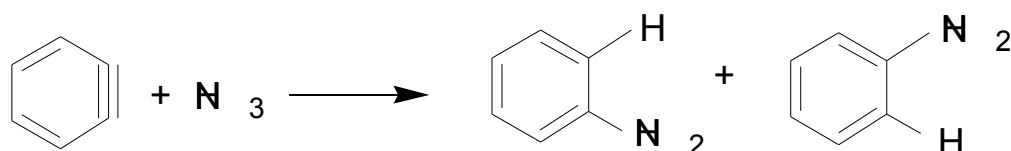
Estas sustituciones ocurren, en el caso de los haluros de arilo, en anillos aromáticos desactivados y requieren la presencia de bases extremadamente fuertes. Es interesante destacar el hecho que el nucleófilo no siempre ocupa la posición que ocupaba originariamente el grupo saliente. Esto es lo que se denomina, sustitución de tipo CINE, y puede ser fácilmente ilustrada por la conversión del *o*-bromoanisol (reactivo) a *m*-aminoanisol (producto)²⁶.

Un posible mecanismo que puede explicar este hecho, es un mecanismo con una primera etapa de eliminación y una segunda de adición.

Etapa 1



Etapa 2



Esquema 7

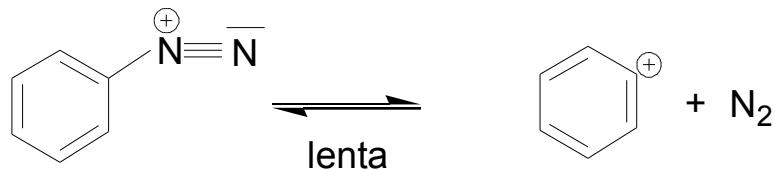
El intermedio **11** es simétrico y puede ser atacado por el NH_3 (esquema 7), en cualquiera de sus posiciones, así pues, cuando se marca una de las dos posiciones se obtiene un 50% de cada producto de sustitución. Otras evidencias para el mecanismo anterior son las siguientes:

- Si el haluro de arilo posee dos substituyentes en *ortho*, la reacción no tiene lugar²⁷.
- El hecho de que el orden de reactividad de los haluros sea $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl} > \text{F}$ (cuando la reacción se lleva a cabo con amiduro potásico en el seno amoníaco líquido)²⁶ muestra que el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ no es el operativo aquí ($\text{F} > > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$)²⁵.

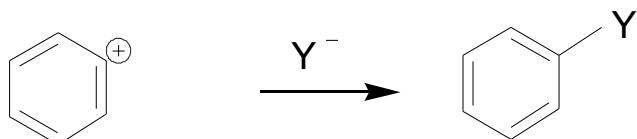
1.3.3. *El mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$*

Este mecanismo es únicamente importante en el caso de las sales de diazonio²⁸, su denominación IUPAC es $\text{D}_\text{N} + \text{A}_\text{N}$.(Esquema 8)

Etapa 1



Etapa 2



Esquema 8

Algunas de las evidencias para proponer el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ son las siguientes:

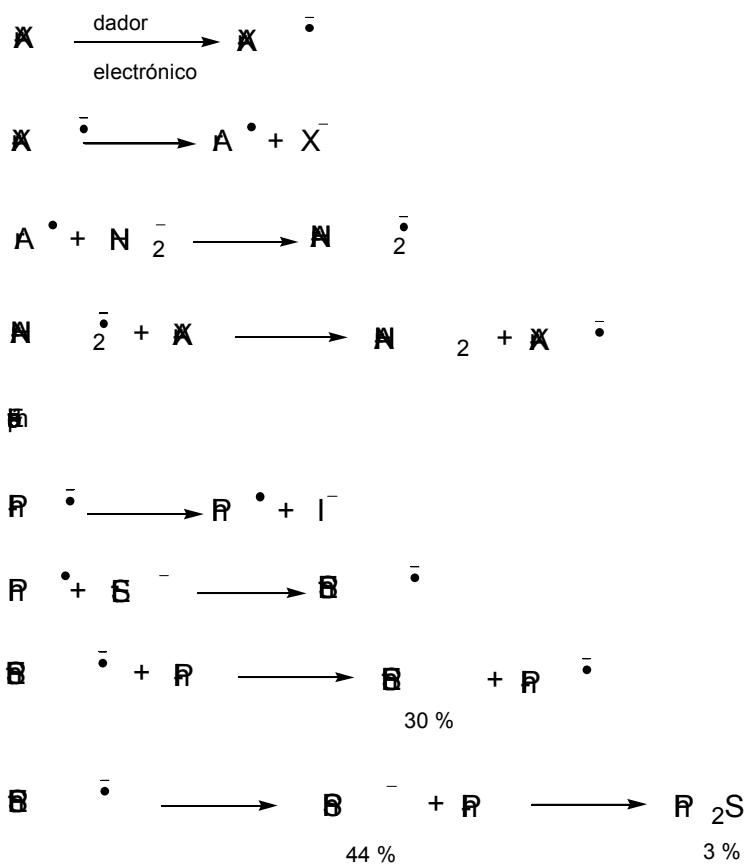
- La constante de velocidad de la reacción es de primer orden respecto a la concentración de sal de diazonio e independiente de la concentración de Y^- .
- En presencia de altas concentraciones de sales de haluro, el producto que se obtiene es un haluro de arilo pero la constante de velocidad es independiente de la concentración de sal presente en el medio.
- Los efectos de los substituyentes presentes en el anillo aromáticos son coherentes con el hecho de considerar que la etapa determinante de la velocidad de reacción es la etapa de rotura.²⁹
- Mediante marcaje isotópico de uno de los nitrógenos de la sal de diazonio, se demostró que la primera etapa, la de rotura, era una etapa reversible.³⁰

1.3.4. El mecanismo $\text{S}_{\text{RN}}1$

Debido a la importancia de las aplicaciones que poseen los productos obtenidos vía substitución nucleófila aromática en los últimos años se ha desarrollado a gran velocidad el estudio mecanístico de este tipo de reacciones, sugiriéndose nuevos mecanismos, como es el caso del mecanismo $\text{S}_{\text{RN}}1$,³¹ mecanismo radicalario en cadena.

La designación IUPAC para el mecanismo $S_{RN}1$ es $T + D_N + A_N$. Este mecanismo ha sido propuesto en algunas ocasiones para justificar los resultados experimentales, en relación con la proporción de los diferentes isómeros obtenidos como consecuencia de reacciones de sustitución. Se ha de notar (esquema 9) que es necesario un donador de electrones para iniciar la reacción. En una de las etapas del mecanismo se produce ArX^\cdot , con lo que este mecanismo es un mecanismo radicalario en cadena. La adición de potasio metálico (productor de electrones solvatados en amoníaco) potencia la $S_{RN}1$, suprimiendo la sustitución de tipo CINE. Una evidencia posterior³¹ muestra que la adición de atrapadores radicalarios inhibe la $S_{RN}1$. No obstante, Denney y colaboradores, propusieron una alternativa mecanística, donde la primera etapa era la misma, sin embargo en la segunda etapa se proponía un ataque directo del nucleófilo al radical anión, en lo que se conoce como $S_{RN}2$ ³².

Sea el mecanismo operativo el $S_{RN}1$ o el $S_{RN}2$, el resultado experimental que se obtuvo en ambos casos fue el mismo^{33,34}.

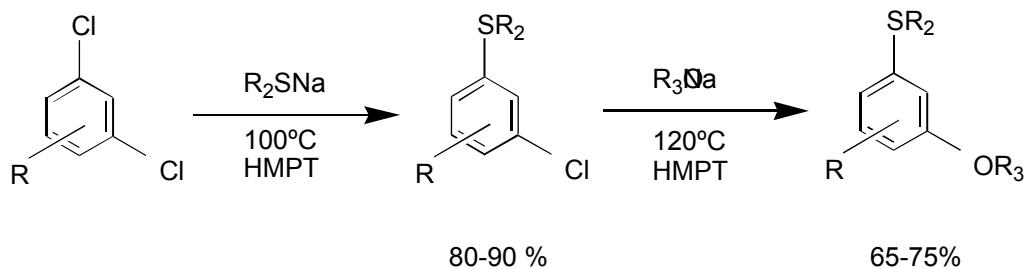


Esquema 9

1.3.5. Otros Mecanismos

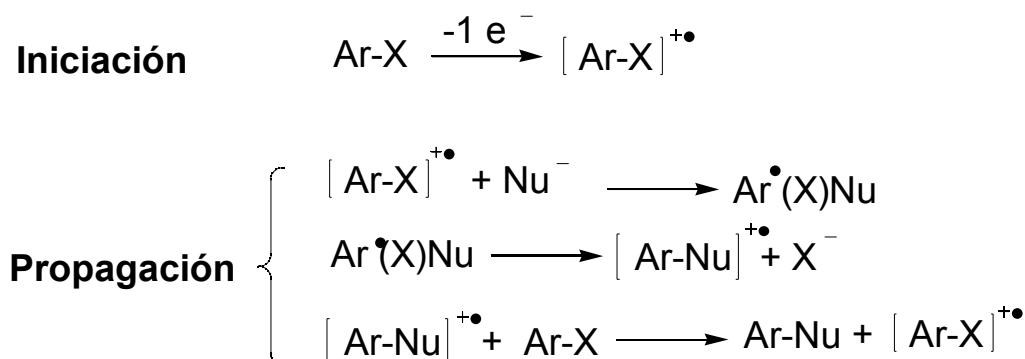
El mecanismo S_{ON}2

Otro mecanismo, propuesto en los últimos años^{35a}, es el S_{ON}2. La reacción química del esquema 10, de alto interés sintético, se puede explicar mediante el mecanismo representado en el esquema 11.



Esquema 10

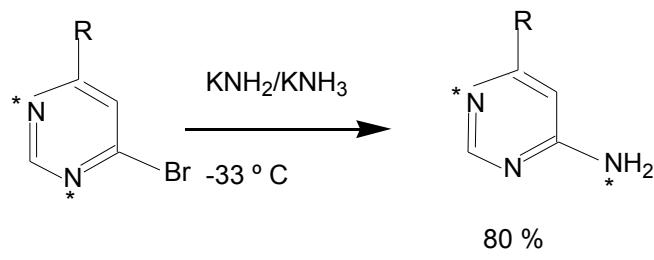
La reacción presenta en este caso un mecanismo radicalario en cadena, pero a diferencia del anterior la etapa de iniciación es ahora la formación del catión radical del producto de partida. Este mecanismo permite realizar reacciones de sustitución sobre haluros de compuestos de tipo aromático, si bien su aplicación sintética es menor que la de los casos anteriores (esquema 11)^{35b}.



Esquema 11

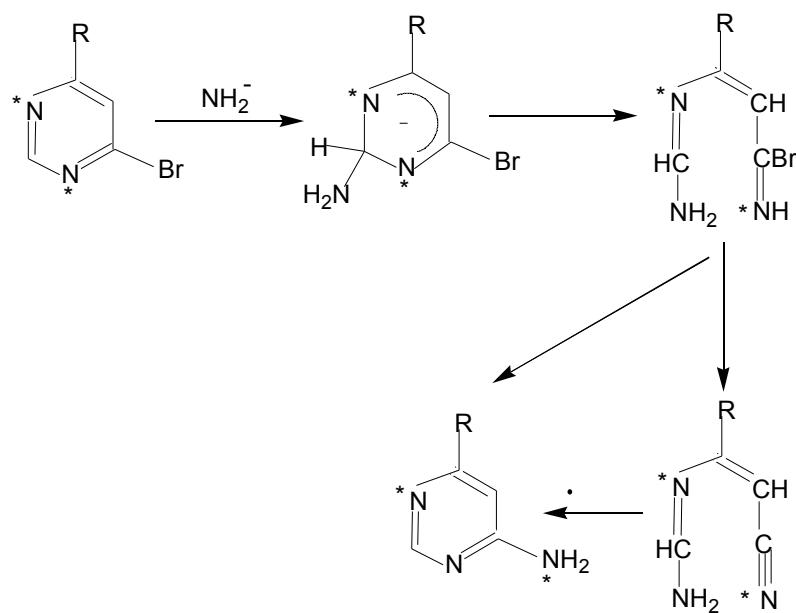
El mecanismo S_N (ANRORC)

A principio de los años 70, Van der Plas puso a punto un método sintético para la aminación de derivados pirimidínicos (esquema 12), para ello estudió las reacciones entre 6-bromopirimidinas y amiduro potásico en el seno de amoníaco³⁶.



Esquema 12

Posteriormente se realizaron una serie de estudios mecanísticos para determinar qué mecanismo era el operativo en este caso para conseguir el proceso de aminación. Si bien, en un primer momento se puede pensar que esta ocurre a través de un mecanismo tipo S_NAr adición-eliminación, o *vía* bencino, estudios de marcaje isotópico llevaron a la propuesta de un nuevo mecanismo. Este nuevo mecanismo, por el que se obtenía la sustitución nucleófila aromática en compuestos heterocíclicos, consistía en una primera etapa de adición nucleófila, seguida de la apertura del anillo y posterior cierre del mismo (esquema 13). Este mecanismo recibió el nombre de S_N (ANRORC) (*Addition of the Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure*)³⁷.



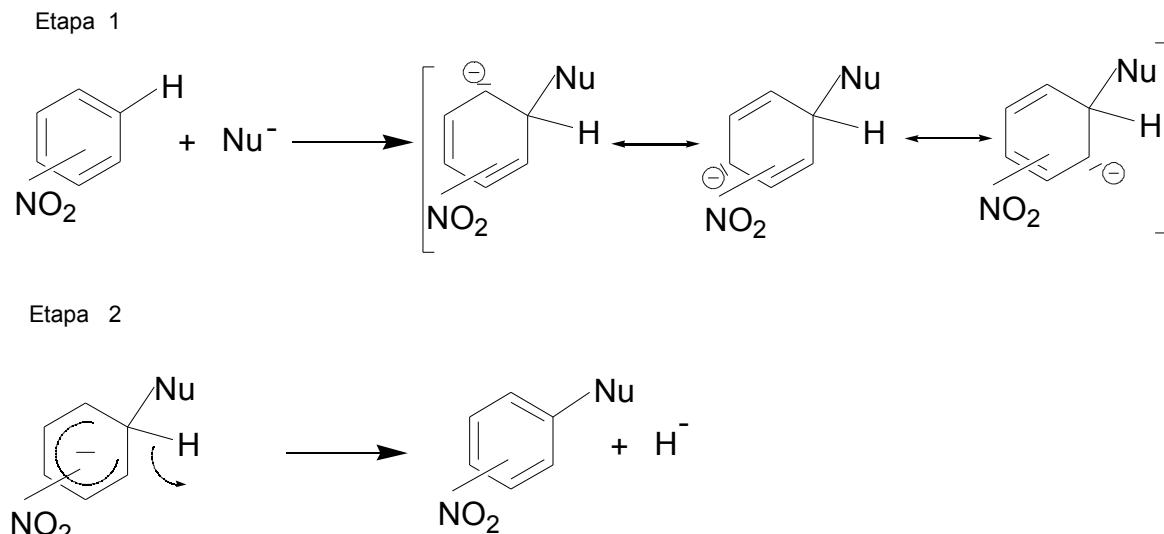
Esquema 13

Hay que destacar que:

- a) Los mecanismos descritos anteriormente han sido estudiados y propuestos, en base a aplicaciones sintéticas importantes.
- b) Detrás de cada síntesis, hay un estudio mecanístico, que intenta explicar los resultados experimentales obtenidos, a pesar de que no existe en la mayoría de los casos caracterización exhaustiva de los intermedios de reacción, se obtienen evidencias indirectas que puede hacer pensar que la reacción irá por uno u otro camino.
- c) Es importante, también señalar, que en ocasiones para una misma reacción puede haber más de un mecanismo operativo, con lo que el estudio mecanístico de estos procesos resulta largo, laborioso y difícil en la mayoría de los casos.

1.4. Substitución Nucleófila Aromática de Hidrógeno (S_NAr^H)

Esta reacción como su propio nombre indica requiere la eliminación formal de hidruro (esquema 14).



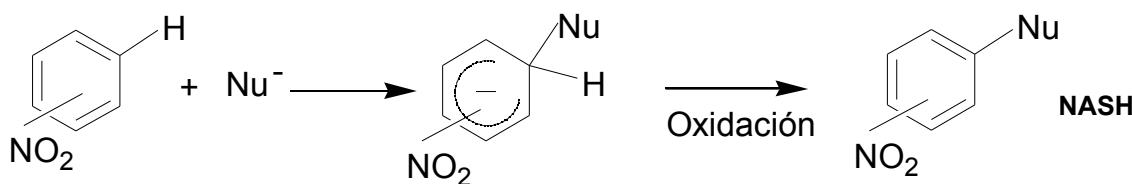
Esquema 14

Las reacciones S_NAr^H por su simplicidad conceptual y por que serían procesos que poseen una alta economía de átomos, son las reacciones que presentan un mayor potencial interés desde un punto de vista sintético, a la hora de funcionalizar los derivados nitroaromáticos, y por tanto merecen un capítulo aparte.

Hay que destacar que la S_NAr^H de un compuesto aromático deficiente en electrones vía S_NAr no es un proceso común, dada la baja estabilidad y el pobre carácter de grupo saliente que posee el anión hidruro.

En reacciones de este tipo, donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un nucleófilo, la primera etapa es igual a la del mecanismo denominado S_NAr , por tanto, se produce un ataque nucleófilo en primer lugar, formándose el correspondiente complejo de Meisenheimer o H -complejo.

Este complejo puede descomponer siguiendo varios caminos oxidativos (proceso de tipo NASH (Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen), conduciendo a la substitución formal de hidrógeno del anillo aromático tal y como se ejemplifica en esquema 15.



Esquema 15

De los caminos disponibles para la descomposición de los H -complejos, el que parece más obvio es la oxidación del anión hidruro para completar la Sustitución Nucleófila Aromática de Hidrógeno (NASH). Para ello, será conveniente considerar los siguientes factores:

- La estabilidad del nucleófilo (especie aniónica) frente a los agentes oxidantes
- La concentración de H -complejos respecto a la del nucleófilo
- Un exceso de nucleófilo puede conducir a reacciones no deseadas (reacciones de diadición, sustituciones de grupos nitro...) y, por tanto, a la supresión de la NASH

Así pues, idealmente para que una reacción de tipo NASH sea efectiva ha de cumplir:

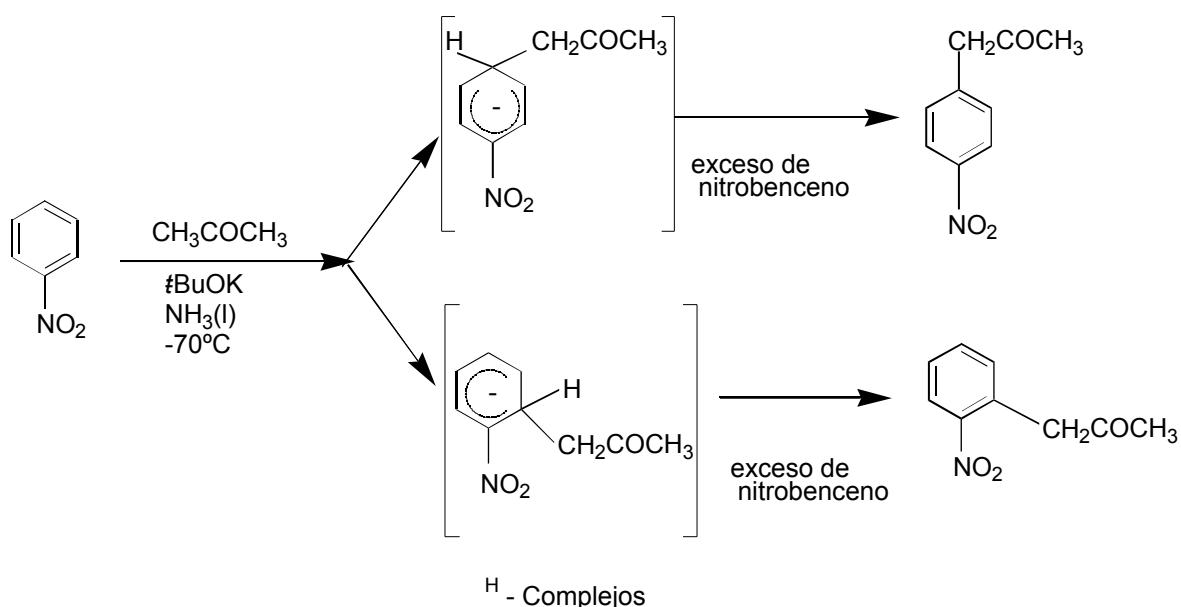
- La concentración de H -complejos ha de ser elevada
- La velocidad de oxidación de estos H -complejos ha de ser igualmente elevada
- Los nucleófilos han de ser resistentes a reacciones de oxidación, luego han de ser de tipo oxigenado o nitrogenado principalmente

Dada la importancia de la S_NAr^H , diferentes tipos de oxidaciones han sido probadas. Entre estas se han de destacar básicamente dos tipos: la oxidación espontánea y la oxidación por medio de agentes oxidantes de tipo químico.

1.4. 1. Substitución Nucleófila Aromática de Hidrógeno (S_NAr^H) Espontánea

Dado el carácter oxidante que pueden presentar los compuestos nitroaromáticos, se puede pensar en la posibilidad de que ellos mismos actúen como oxidantes, en lo que sería una reacción NASH de tipo espontánea.

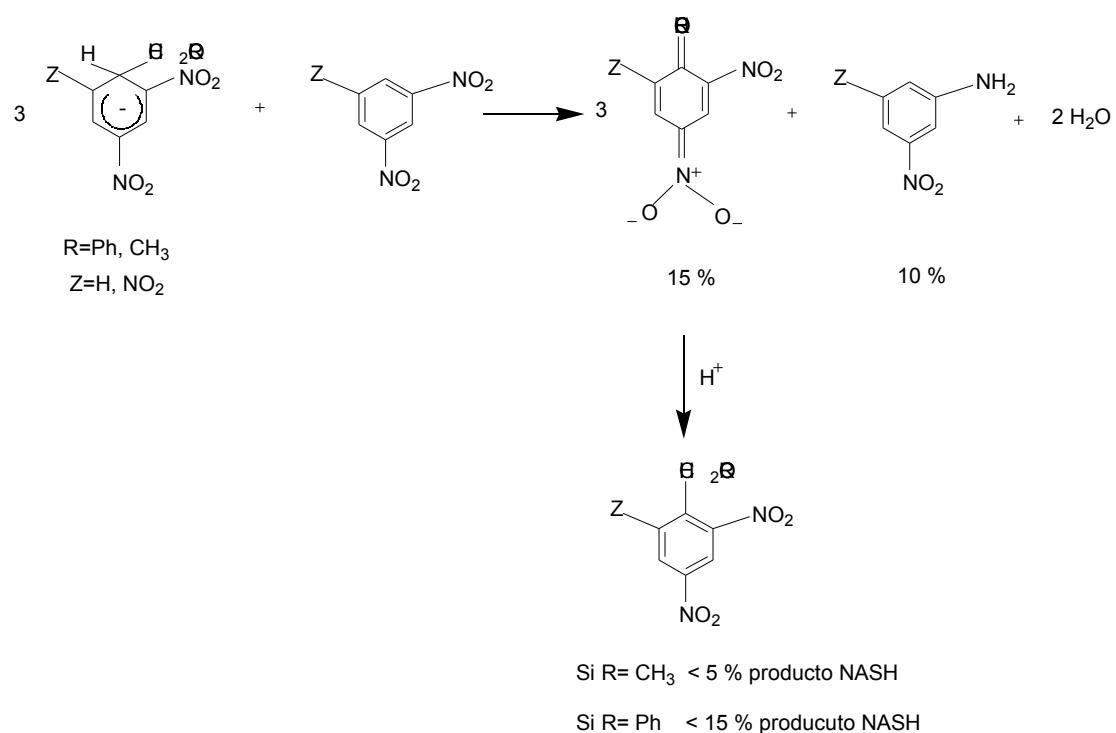
Un inconveniente importante es el hecho de que si parte del reactivo se consume al oxidar el complejo, éste no conducirá a producto, por tanto, el rendimiento de este tipo de reacciones en general será bajo. Algunos ejemplos de este tipo de reacciones se pueden ver a continuación (esquema 16).



Esquema 16

La reacción entre el nitrobenceno (NB) y la acetona en presencia de *tert*-butóxido potásico en el seno de amoníaco líquido (medio fuertemente básico) conduce a una mezcla de productos, 2-nitrofenilacetona y 4-nitrofenilacetona, esta reacción presumiblemente ocurre a través de la formación de H -complejos. No obstante éstos no fueron detectados (esquema 16)³⁸⁻³⁹. En este medio también se consigue la reacción del *p*-cloronitrobenceno, con nucleófilos carbonados no observándose desplazamiento del átomo de cloro. Los rendimientos máximos de este tipo de reacciones no superan en ningún caso el 50%⁴⁰.

La reducción de los nitroareenos fue demostrada por Zimmermann mediante la reacción del 1,3-DNB con acetona en medio básico⁴¹. Esta reacción conduce inicialmente a un complejo H formado entre el carbánion de la acetona y el nitroareno, el cuál es suficientemente estable como para ser aislado en forma de sal alcalina. Sin embargo, la presencia de un exceso de nitroareno, conduce al producto de oxidación, 2,4-dinitrofenilacetona, luego cabe pensar que el exceso de 1,3-DNB es el responsable de esta oxidación⁴². Este hecho se ve además corroborado por la obtención de 3-nitroanilina (10mg, respecto a los 2 g iniciales de 1,3-DNB) como producto de la reacción (el 1,3-DNB actúa como oxidante por tanto se reduce, así pues el producto que se obtiene es fruto de la reducción del grupo nitro a grupo amino).

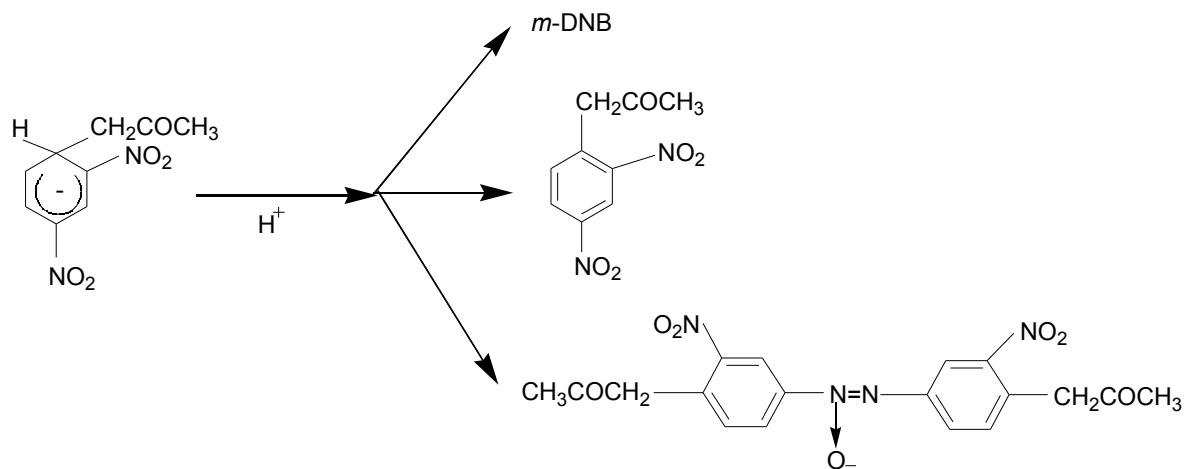


Esquema 17

Otra posibilidad sería que este H aducto fuera oxidado simplemente por acción del aire (recordemos que el oxígeno es un oxidante), sin embargo el hecho de que el H complejo sea altamente estable, hace pensar que este proceso será extremadamente lento, en comparación con la acción de otros oxidantes presentes en el medio como puede ser el propio reactivo, que junto con el hecho ya mencionado de la obtención de 3-nitroanilina, indica con casi toda probabilidad que el 1,3-DNB es el compuesto responsable de la oxidación del H complejo (esquema 17)⁴³.

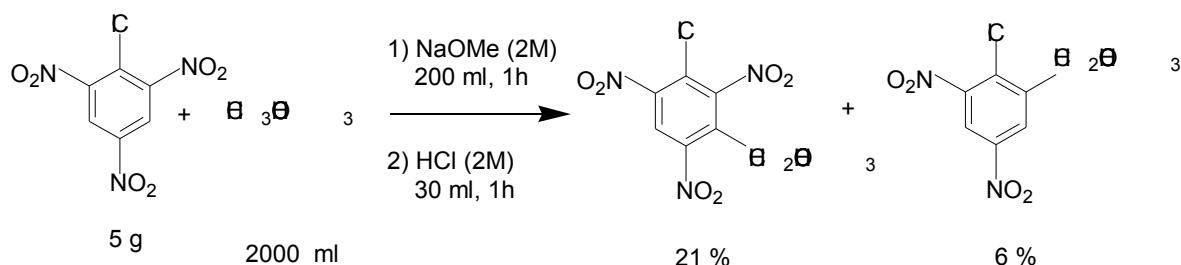
Esta reacción si bien no fue importante desde un punto de vista sintético si lo fue desde un punto de vista analítico. Zimmermann utilizó esta reacción como test colorimétrico⁴¹⁻⁴³, (basado en la reacción de Janovsky² (acetona, en medio básico, 1,3-DNB)), para la detección de compuestos e incluso la estimación de esteroides y triterpenos, moléculas que contienen la raíz $-\text{CH}_2\text{CO}-$.

Como se ha podido comprobar en algunos casos, la reacción de descomposición del H -aducto puede estar catalizada por la presencia de protones en el medio. Los H -aductos derivados del ataque de la acetona al nitroareno, son susceptibles a este tipo de "oxidaciones espontáneas" bajo condiciones acídicas⁴⁴⁻⁴⁷. Esta reacción, sin embargo, es compleja, obteniéndose una mezcla de productos: 1,3-DNB (reactivo), 2,4-dinitrofenilacetona y 2,2'-dinitro-4,4'-diacetonilazobenceno (producto de reducción) (esquema 18)⁴⁷.



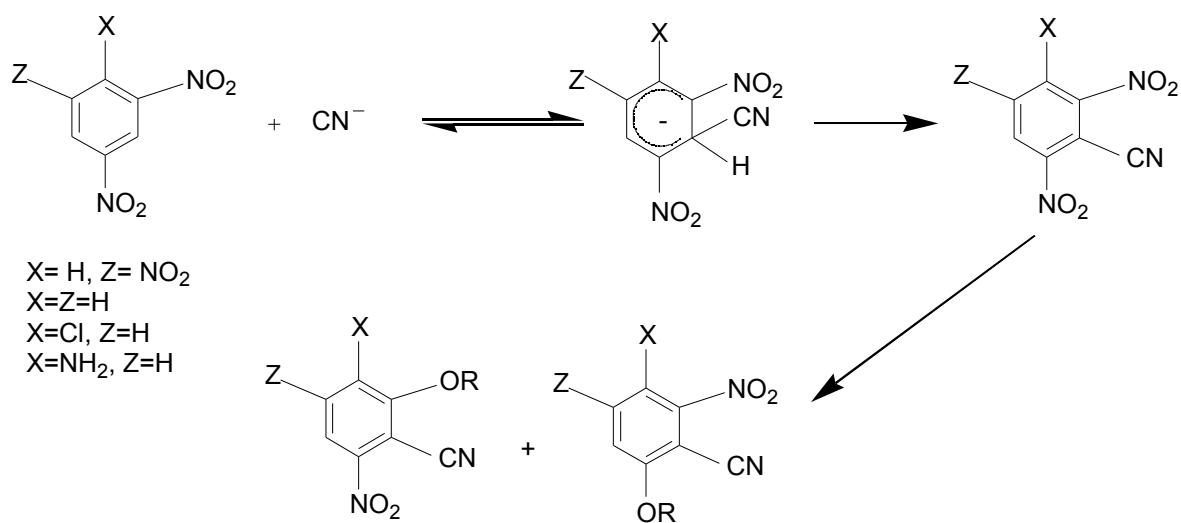
Esquema 18

Otro ejemplo de aplicación sintética se muestra en el esquema 19, donde se obtiene un 21 % del producto NASH⁴⁷.



En este sentido en la presente Tesis Doctoral se propondrá un nuevo método general altamente regioselectivo para la obtención de un amplio tipo de compuestos nitroaromáticos substituidos de forma electroquímica, en lo que será una nueva aproximación electroquímica a la NASH. (Artículo nº 3. European Journal of Organic Chemistry)

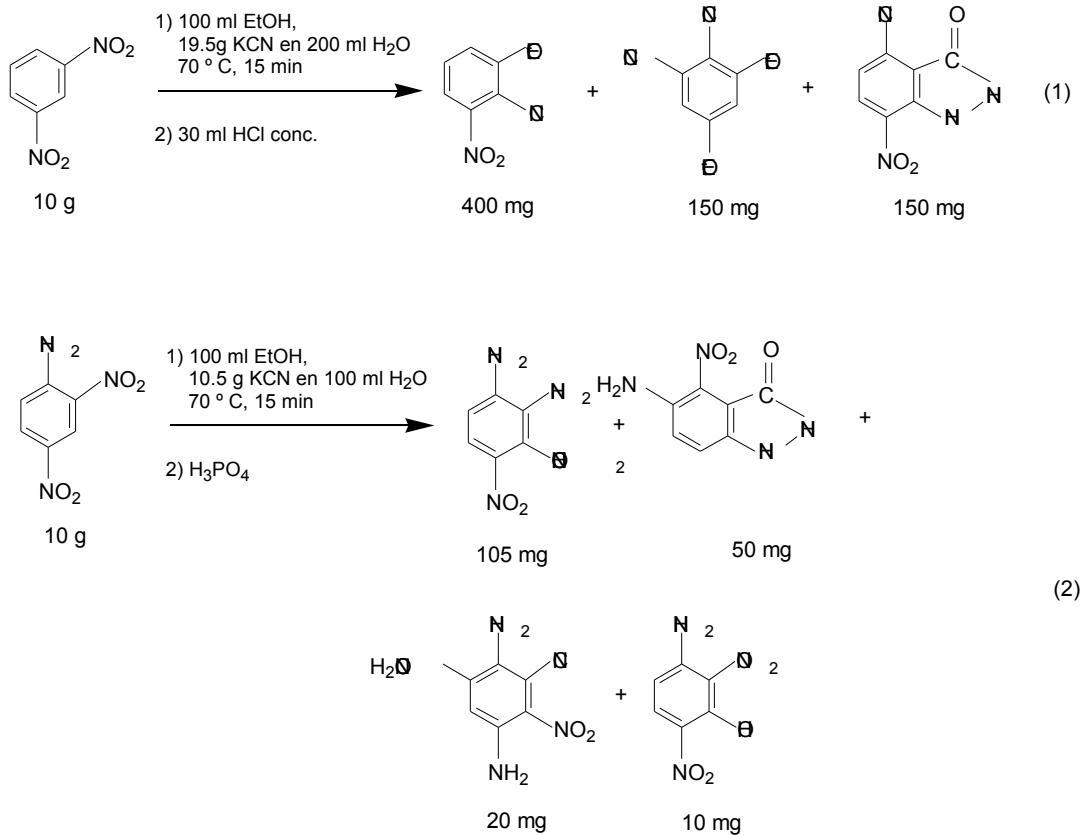
Otras reacciones de tipo $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}^{\text{H}}$ interesantes, que han sido amplia y recientemente estudiadas, que funcionan vía oxidación de los $^{\text{H}}$ aductos, son las que utilizan al cianuro como nucleófilo. Este nucleófilo posee una gran tendencia a adicionarse a anillos aromáticos activados. De hecho se han aislado $^{\text{H}}$ -compuestos derivados del ataque de cianuro a dinitro y trinitroderivados, y han sido estructuralmente caracterizados⁴⁸⁻⁴⁹.



En disoluciones alcóholicas la reacción entre el 1,3-DNB y derivados con el anión cianuro, conduce a 6-alcoxi-2-nitrobenzonitrilos (esquema 20)⁴⁴⁻⁴⁵. La reacción ocurre vía -aductos, como queda reflejado en el esquema, que presumiblemente serán oxidados por el nitroareno de partida, para dar dinitrobenzonitrilos.

Sin embargo, la reacción sigue avanzando. El exceso de cianuro presente en el medio mediante un proceso de catálisis general básica mecánística puede conducir a la formación del anión alcoxi⁴⁴⁻⁴⁵, el cuál presumiblemente atacará una posición ocupada por un grupo nitro en el dinitrobenzonitrilo, formándose un complejo de Meisenheimer de tipo *ipso* (la posición atacada por el nucleófilo es una posición substituida), que evolucionará presumiblemente vía un mecanismo S_NAr (adición-eliminación), conduciendo al correspondiente alcoxiderivado. Toda esta información se podría deducir a partir de un análisis retrosintético pues los intermedios no fueron aislados.

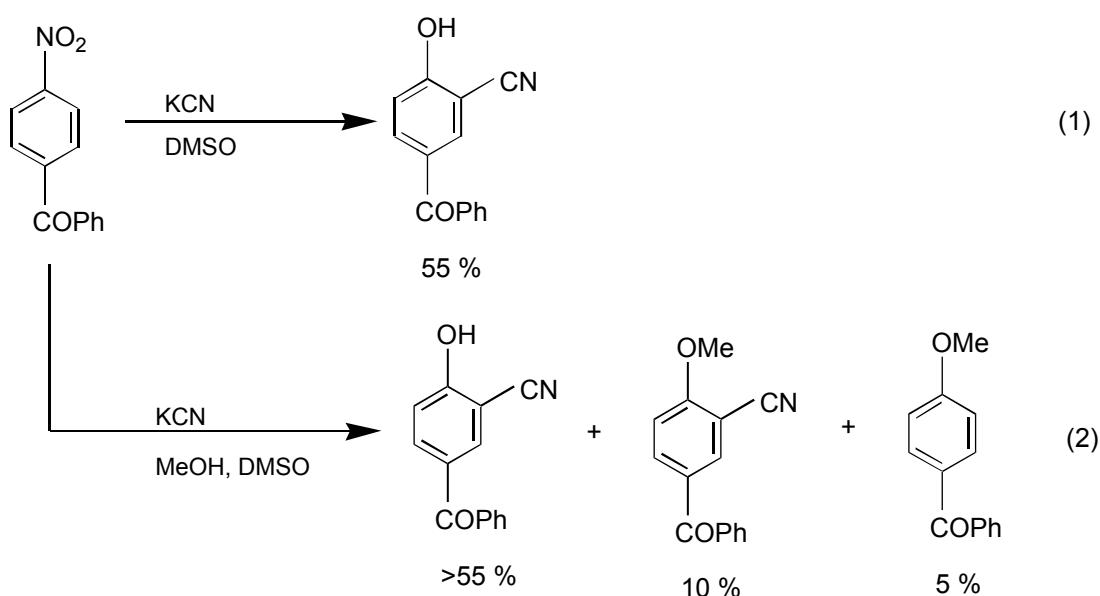
En el esquema 21 ecuación 1, se muestra los resultados concretos obtenidos en el caso de 1,3-DNB⁴⁵, mientras que en la ecuación 2 se muestra los obtenidos para la 2,4-dinitroanilina⁴⁴.



Esquema 21

Otro ejemplo significativo se produce cuando la 2-nitrobenzofenona se calienta a 100 ° C en una disolución de dimetilsulfóxido (DMSO) que contiene 3 moles de KCN, posteriormente se acidifica la mezcla y se obtiene entre un 55-60% de 5-benzoil-2-hidroxibenzonitrilo, y una mezcla de azoxi- y azocompuestos (esquema 22, ecuación 1)^{50, 51}.

En el caso de añadir 10 moles de metanol, el rendimiento de 5-benzoil-2-hidroxibenzonitrilo se reduce, y aparecen nuevos productos como el 5-benzoil-2-metoxi-benzonitrilo (10%) y el 4-metoxibenzofenona (5%), esquema 22, ecuación 2. Es importante señalar de cara a estudios posteriores que se presentarán en la Tesis que la misma reacción se intentó en **N,N-dimetilformamida (DMF)** viéndose que la reacción era mucho más lenta.



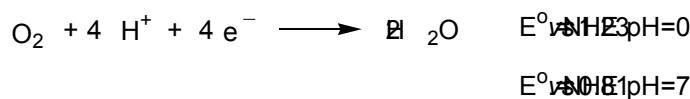
Esquema 22

A destacar el hecho que en la presente Tesis Doctoral se realizó una alternativa electroquímica a esta reacción de cianación que incrementó considerablemente la selectividad de la misma evitándose procesos de substitución alternativos de los productos deseados, obteniéndose como únicos productos de reacción el producto deseado, generalmente de tipo NASH, y el reactivo que no había reaccionado. Además, los rendimientos resultaron ser superiores a los conseguidos por métodos tradicionales (ver esquemas 21-22) y los intermedios formados durante el proceso de síntesis fueron perfectamente caracterizados (Artículo nº 1. Chemistry: A European Journal)

1.4.2. Substitución Nucleófila Aromática de Hidrógeno (S_NAr^H) con oxidación por medio de Oxidantes Químicos

Hay diferentes trabajos donde el agente de oxidación de los H -aductos formados entre carbaniones u otros nucleófilos y nitroareos son oxidantes químicos.

a) Oxígeno⁵²

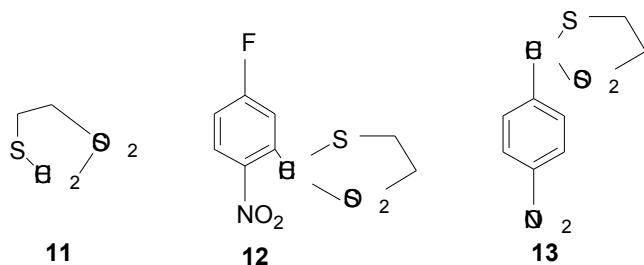


Es el oxidante por excelencia en disolventes acuosos, aunque su funcionamiento en este tipo de reacciones no es el deseado. Sin embargo, cabría la posibilidad que la oxidación vía oxígeno de H -aductos de carboaniones secundarios en presencia de un exceso de base pudiera funcionar. Este trabajo donde se utilizó el fluoronitrobenceno (FNB) como reactivo, fue realizado por Makosza y colaboradores⁵³. El resultado que se obtuvo no fue concluyente, pues no se pudo discernir si era el propio reactivo (FNB, compuesto nitroaromático) el que actuaba como oxidante, en lo que sería una oxidación espontánea, o si en su caso fuera el oxígeno el que actuaba como tal, que era lo que se pretendía demostrar. Así, lo que se sugería, es que el oxígeno oxidaba inicialmente los aniones producidos por la desprotonación de los H -aductos presentes en la mezcla (tabla 1).

Relación NuH: FNB: Base	Disolvente	O_2	Rendimiento	FNB recuperado
11: FNB : t-BuOK			12	13
1:1:5	DMF	+	55	6
1:1:5	DMF	-	29	3
2:1:1	DMF	+	18	5
1:1:5	NH_3	-	26	4
1:1:5	NH_3	+	66	4
2:1:1	NH_3	-	8	5
2:1:1	NH_3	+	9	8
1:1:2	DMSO	-	11	39
1,1:1:1	DMSO	-	trazas	66

Tabla 1. Muestra el poder oxidante del oxígeno en este tipo de sistemas en diferentes disolventes⁵³.

Los compuestos **11**, **12** y **13** que aparecen en la tabla responden a los siguientes:

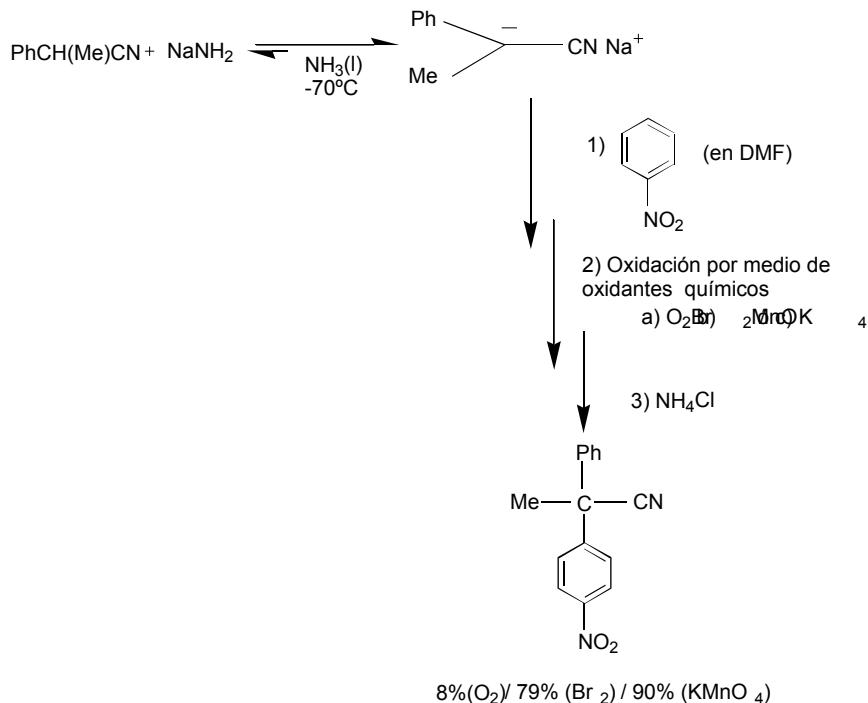


Si bien parece que en presencia de un fuerte burbujeo de O_2 , el rendimiento del producto NASH aumenta, el resultado no es concluyente, pues también se ve una dependencia de otros factores como son la cantidad de base presente en el medio, o el disolvente en el que se realiza la reacción.

Quizá sea por que en estos medios de reacción, sobre todo cuando se trata de disolventes polares apróticos, el oxígeno actúa como “oxidante” mediante la siguiente reacción redox.



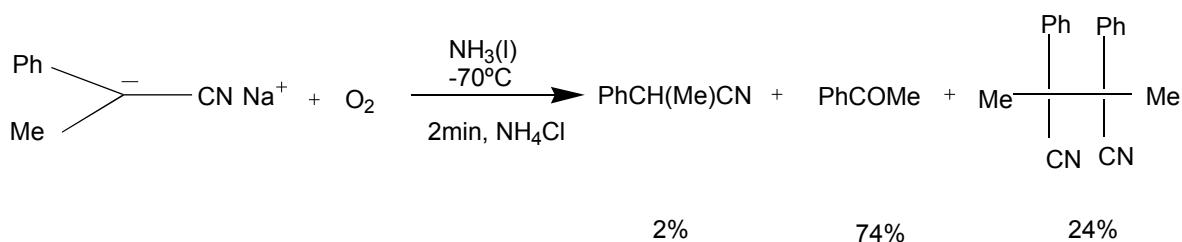
Luego no es de extrañar su escasa eficacia en este tipo de reacciones.



Esquema 23

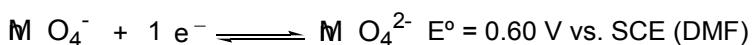
De la misma forma Makosza y colaboradores, intentaron utilizar este oxidante para conseguir la NASH en nitroarenos usando carbaniones primarios como nucleófilos, no obteniéndose buenos resultados (esquema 23)⁵⁴

La oxidación de estos ^H-complejos utilizando O₂ como oxidante es muy lenta, mientras que la oxidación del carbanión es muy rápida (esquema 24).



Esquema 24

b) *Permanganato Potásico*⁵⁵



Históricamente se sabe que el permanganato potásico en amoníaco líquido es un excelente oxidante, esta es una variante oxidativa de la reacción de Chichibabin, introducida por Van der Plas⁵⁶.

Al igual que en los casos anteriores su introducción como oxidante en las reacciones NASH, fue realizada por Makosza y colaboradores⁵⁴, observándose que es un excelente oxidante para ^H-complejos formados por la adición de Ph(Me)-CH-CN en el seno de mezclas de amoníaco /amiduro a - 70°C sobre arenos electrofílos y heteroareenos (tabla 2).

Nitroareno	Nucleófilo	% Producto según el Agente químico de Oxidación utilizado (esquema 23)		
1	1	O ₂ Exceso	Br ₂ Exceso	KMnO ₄ 0.75
Nitrobenceno		8%	79%	90%

Tabla 2. Muestra el diferente poder oxidante de diferentes agentes químicos en este tipo de sistemas⁵⁴.

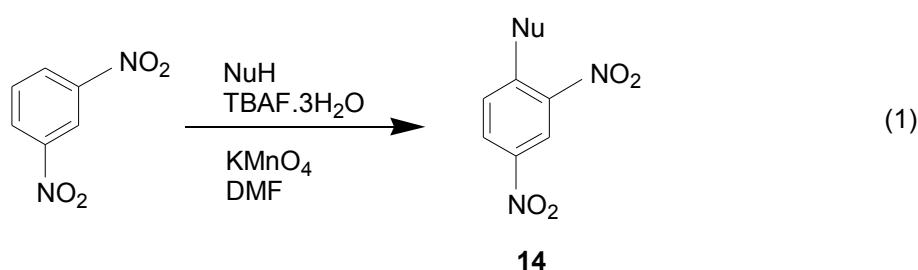
A partir de los datos de la tabla 2 se puede concluir que el permanganato potásico es el oxidante químico más apropiado para este tipo de reacciones, y que el potencial de oxidación del Br_2 estará entorno a unos 0.4-0.5 V vs. SCE, dado el porcentaje de producto NASH obtenido.

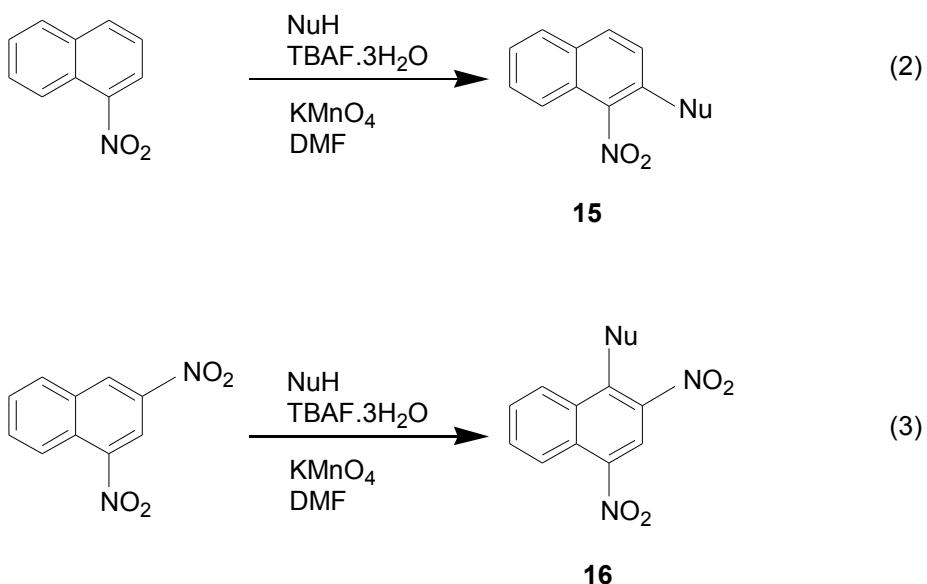
Recientemente en nuestro grupo se ha utilizado una variante de esta reacción, donde se combinaba el poder de activación de los nucleófilos por parte del anión fluoruro, con el poder oxidativo del permanganato, en DMF. Los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente; obteniéndose buenos resultados desde un punto de vista preparativo (tabla 3, esquema 25)⁵⁷.

Exp.	Nitroaromáticos	Nucleófilos	Condiciones	Producto	Rendimiento (%)
1	1,3-Dinitrobenceno	a = $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	DMF, 1.5 h, rt	14a	63
2	1,3-Dinitrobenceno	b = PhNH_2	DMF, 1 h, rt	14b	75
3	1,3-Dinitrobenceno	c = CH_3CONH_2	DMF, 1 h, rt	14c	35
4	1,3-Dinitrobenceno	d = PhCONH_2	DMF, 0.75 h, rt	14d	61
5	1,3-Dinitrobenceno	e = $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$	1 h, rt	14e	42
6	1,3-Dinitrobenceno	f = CH_3CN	1 h, rt	14f	trazas
7	1,3-Dinitrobenceno	g = CH_3COCH_3	20 min, rt	14g	44
8	1-Nitronaftaleno	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	DMF, 1 h, rt	15a	-
9	1-Nitronaftaleno	CH_3COCH_3	1.5h, rt	15g	29
10	1,3-Dinitronaftaleno	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	DMF, 4.5 h, rt	16a	34
11	1,3-Dinitronaftaleno	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$	1.5 h, rt	16e	-

Tabla 3. Reacción entre una serie de nitroareos con distintos nucleófilos en presencia de KMnO_4 y TBAF.

Como se ha podido comprobar unos de los factores más importantes que marcará la bondad de la reacción NASH será el poder oxidante de la especie química utilizada.





Esquema 25

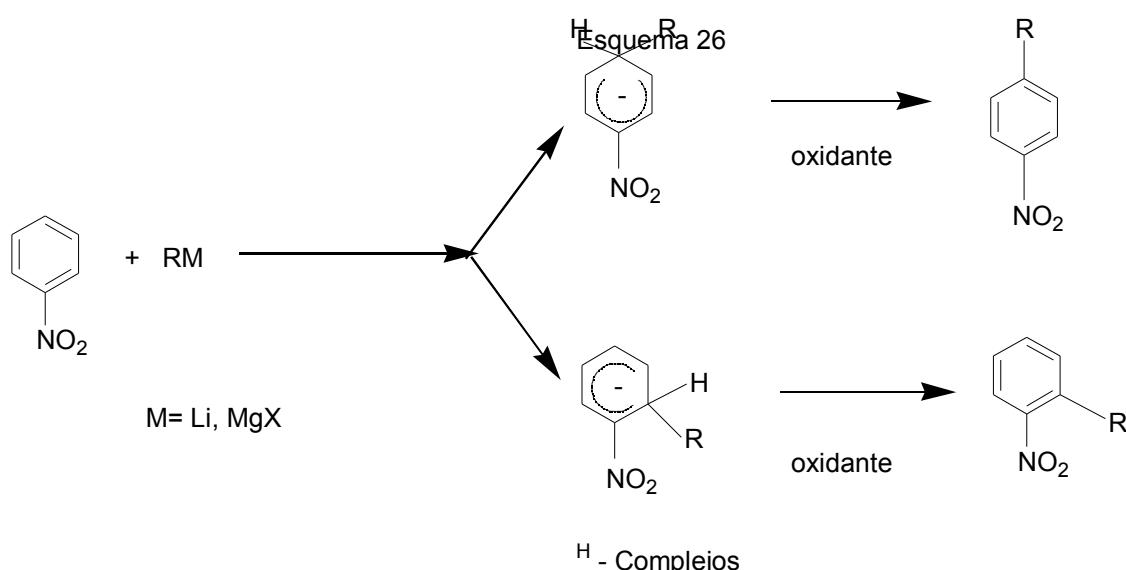
Mientras que, con oxígeno los resultados obtenidos eran muy pobres, al utilizar un oxidante más fuerte como es el caso del permanganato los rendimientos de productos de tipos NASH aumentaban considerablemente. Si se observa cuidadosamente la tabla 3, se puede deducir que cuando los H -complejos poseen potenciales de oxidación bajos (intuitivamente cuanto menor número de grupos nitro estén presentes en la molécula) los rendimientos se situaran alrededor de un 60 % ya que el poder oxidante del permanganato es suficiente para oxidar estos H -complejos. Sin embargo, hay casos donde los rendimientos obtenidos para producto tipo NASH son pobres, casos en los que el complejo de Meisenheimer es más difícilmente oxidable, p. ej. el correspondiente al 1,3-dinitronaftaleno (DNN) experimento 10. Como se demostrará posteriormente esto es debido a que el potencial de oxidación del H -complejo intermedio es superior al alcanzable al utilizar permanganato como oxidante.

En la presente Tesis Doctoral se realizará una caracterización electroquímica de los intermedios formados, H -complejos, en las reacciones de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}^{\text{H}}$. Determinándose los potenciales de oxidación de dichos complejos y viéndose en qué casos la oxidación por medio de permanganato no resulta efectiva. En estos casos la única alternativa para la obtención de productos NASH será la oxidación por vía electroquímica donde se podrán alcanzar potenciales máximos de 1.7 o 1.8 V. En este sentido, un nuevo método de aminación altamente regioselectivo será descrito. Este método incluirá la

aplicación a complejos altamente deficientes en electrones y cuyos potenciales de oxidación se escapan del rango accesible con oxidantes químicos, en lo que será una segunda aproximación electroquímica a la NASH. (Artículo nº 2. European Journal of Organic Chemistry).

De la misma manera se describirá un método de adición de ceto-derivados a compuestos aromáticos deficientes en electrones altamente regioselectivo y con rendimientos muy elevados respecto al producto NASH. (Artículo nº 3. European Journal of Organic Chemistry).

Otra reacción interesante, es la que se puede producir entre derivados de tipo alquil litio o reactivos de Grignard con nitroareos. En el caso del NB (esquema 26)⁵⁸⁻⁵⁹, se forman los correspondientes *orto* y *para* ^H en el seno de tetrahidrofurano (THF), éter o hexano, que por posterior oxidación conducen a los correspondientes derivados alquilados. Los ^H complejos son convertidos a derivados nitrofenilalquílicos a través de la acción de un oxidante *in situ*. En este sentido bromo (Br₂)⁵⁹, y 2,3-diciano-5,6-dicloroquinona (DDQ)⁶⁰ fueron los primeros oxidantes externos utilizados, recientemente se ha obtenido buenos resultados cuando se han tratado soluciones de estos ^H aductos con permanganato potásico (KMnO₄)⁶⁰ en soluciones alcalinas de agua-cetona (esquema 26).



En la presente Tesis Doctoral también se ha realizado una exploración de la aplicación electroquímica a la NASH para la obtención de productos de alquilación de nitroarenos (Artículo nº 4)

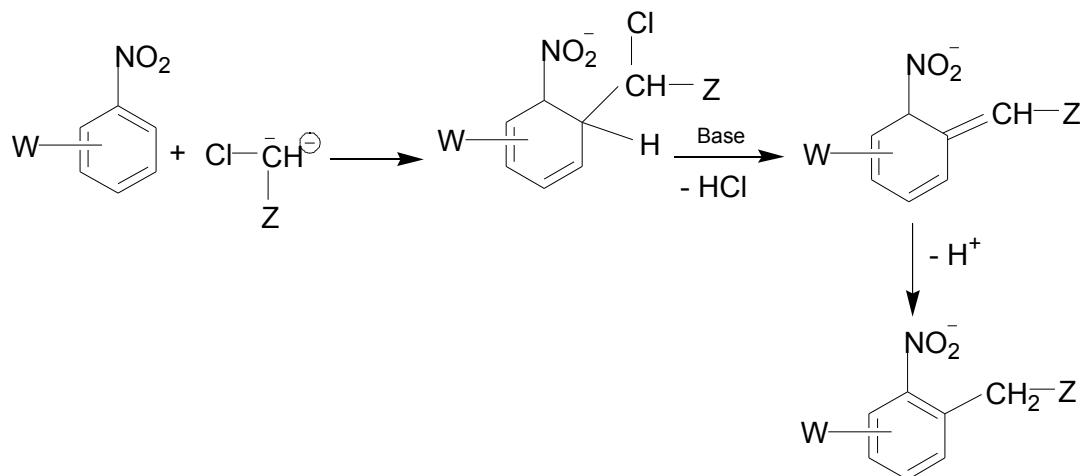
1.4.3. Alternativas

La búsqueda de mejoras en este tipo de reacciones se han centrado básicamente en la obtención de un proceso de oxidación selectivo y rápido de los H -complejos, que estarán generalmente en baja concentración, en este sentido se han descrito en la literatura 2 alternativas importantes:

1. Substitución Nucleófila Vicaria de Hidrógeno
2. Reacciones de Substitución Anódica

1.4.3.1. Substitución Nucleófila Vicaria de Hidrógeno (VNS)

La extracción formal de un hidruro (un protón y dos electrones) de los complejos ha sido posible en un nuevo tipo de reacción conocida como Sustitución Nucleófila Vicaria (VNS) ampliamente estudiada por Makosza y colaboradores (esquema 27)⁶¹⁻⁶².



Z grupo electroatrayente SO_2R , SO_2OR , SO_2NR_2 , COOR , CN

Esquema 27

Este método consiste en la rearomatización del complejo H intermedio, mediante una serie de transformaciones químicas, ninguna de las cuales comportan una etapa de oxidación propiamente dicha.

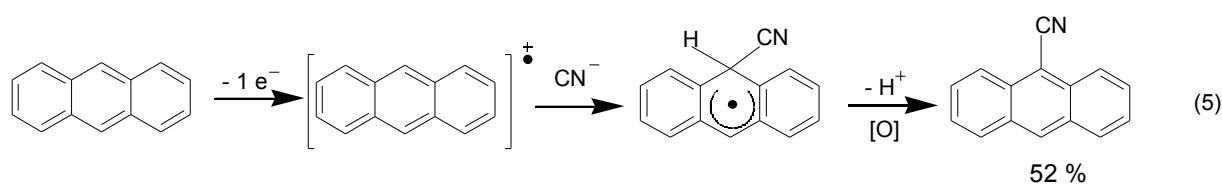
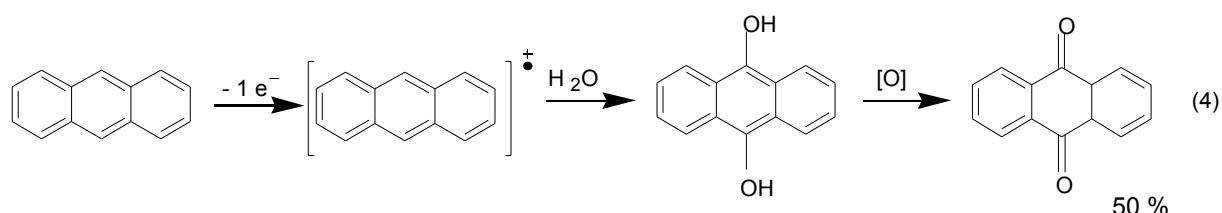
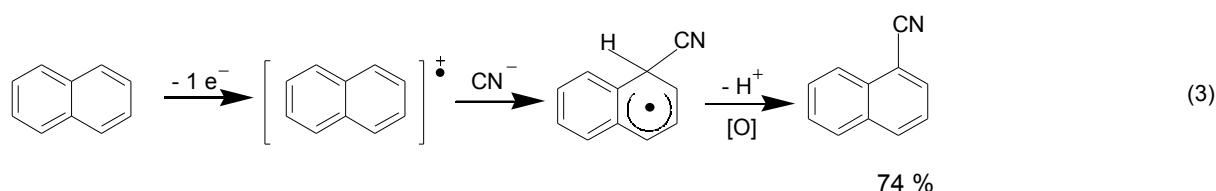
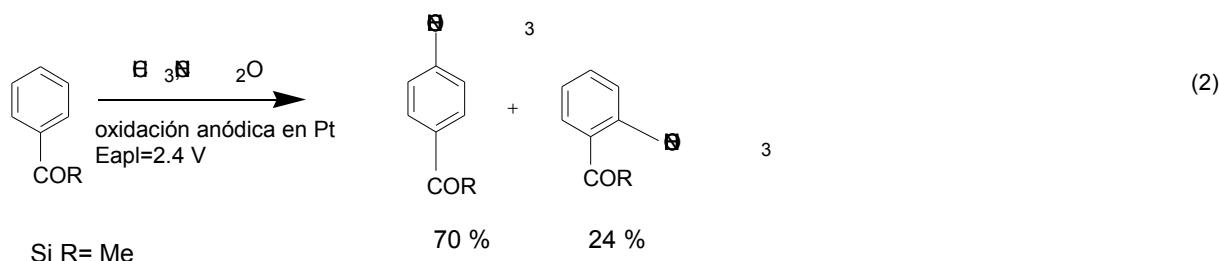
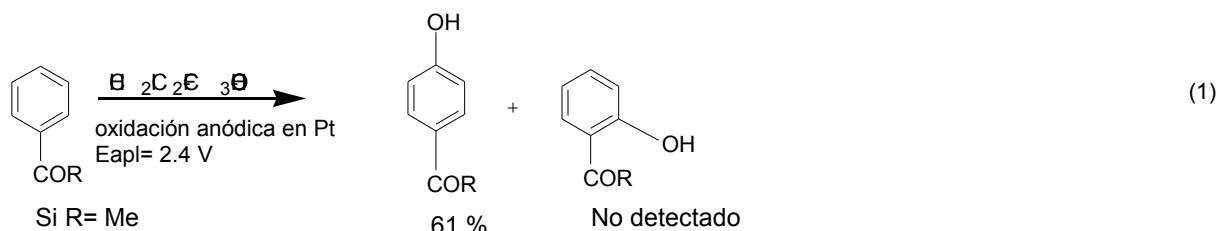
Estas reacciones se producen espontáneamente en presencia de base y requieren un buen grupo saliente, en posición β , respecto al nucleófilo, la descomposición del complejo σ se da por medio de una β -eliminación de H-X. A pesar de que este tipo de reacciones ha aportado una nueva visión mecanística y una importante utilización sintética, el requerimiento del halógeno todavía existe.

1.4.3.2. Reacciones de Substitución Anódica (Formación de enlaces C-O, C-N, C-C)

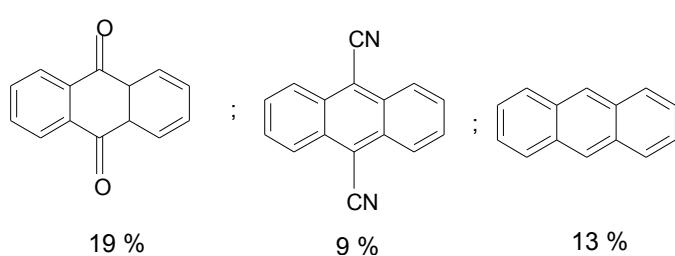
Los casos de aplicación de la alternativa electroquímica, pese a que a priori parece una alternativa interesante y atractiva, son pocos y se basan en la oxidación de los correspondientes derivados aromáticos de partida para facilitar así la entrada de nucleófilos. Esta alternativa ha sido aplicada con éxito en para la introducción de grupos hidroxilo y amidas en compuestos aromáticos carbonílicos⁶³. De la misma forma se obtuvieron buenos resultados para la cianación del naftaleno⁶⁴ y la hidroxilación del antraceno⁶⁵. Es destacable el hecho que en nuestro laboratorio se realizó con éxito la cianación del antraceno⁶⁶.

Como se puede observar en el esquema 28, ecuaciones 3,4,5, el radical catión formado por oxidación del compuesto aromático, es atacado por parte del nucleófilo, conduciendo finalmente al producto de substitución.

Esta reacción de substitución anódica electroquímica requiere, por su propia filosofía, compuestos aromáticos ricos en electrones, oxidables en el rango de potenciales de 0.0 V a 1.6 V vs. SCE comúnmente utilizado en electroquímica, en lo que sería una variación sobre el mecanismo $S_{ON}2$ (esquema 11), como se puede constatar en los siguientes ejemplos (esquema 28).



Subproductos Obtenidos:



Esquema 28

1.5. Comportamiento Electroquímico de Compuestos Nitroaromáticos

La reacción S_NAr se ve claramente acelerada por la presencia de grupos electroatrayentes en el anillo aromático especialmente en las posiciones *ortho* y *para* respecto al grupo saliente. El grupo electroatrayente por excelencia en este tipo de reacciones es el grupo nitró, por tanto, antes de la realización de una aproximación electroquímica a este tipo de reacciones se ha de conocer de forma exhaustiva el comportamiento electroquímico de los diferentes derivados nitroaromáticos tanto en reducción como en oxidación. A continuación se hará una breve descripción del mismo.

La reducción electroquímica de compuestos nitroaromáticos en disolventes no acuosos ha sido previamente estudiada⁶⁷, de forma que se ha establecido un mecanismo de reducción que está de acuerdo con el mecanismo indicado en el esquema 29.

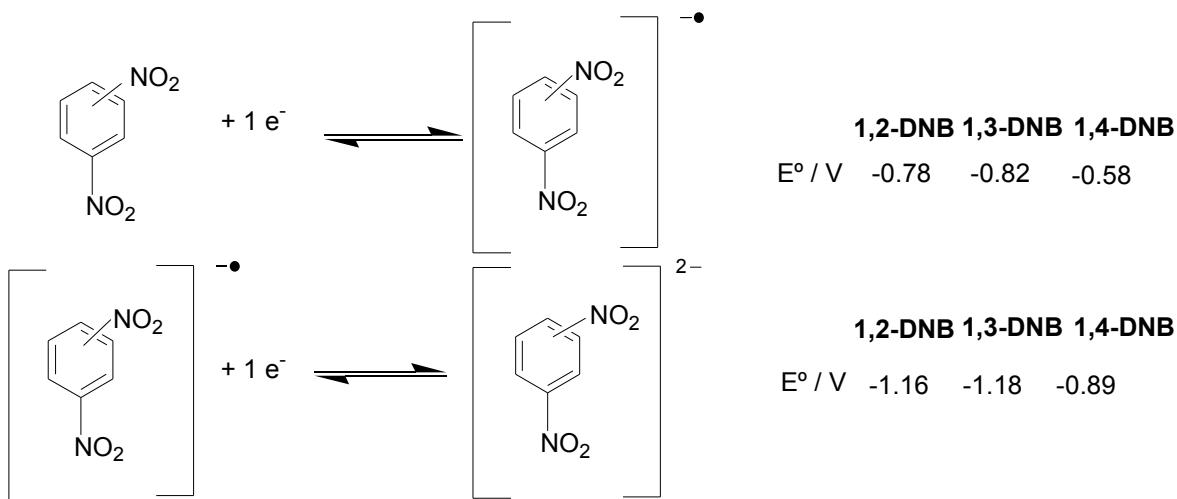
Parker⁶⁸ realizó un estudio de la reducción electroquímica del NB en DMF utilizando TMABr (bromuro de tetrametilamonio) como electrolito de fondo, mediante voltametría cíclica, obteniendo los siguientes resultados: 2 picos de reducción, el primero situado a -1.09 V vs SCE (etapa 1), y el segundo -2.15 V (etapa 2), respectivamente, con una proporción de intensidades anódicas respecto a la catódica de 1 y 0.9. Además encontró 2 picos de reducción de alturas relativas de 1:2 a unos potenciales de -1.02 V (etapa 1) vs SCE y -2.00 V (etapa 2 + etapa 3+ etapa 4 + etapa 5), respectivamente, al utilizar TBA^+ . Asimismo, en el barrido de oxidación observó el pico de oxidación del anión radical del nitrosobenceno ($ArNO_2^-$)⁶⁹.



Esquema 29

Savéant⁷⁰ investigó el potencial de separación entre dos transferencias electrónicas sucesivas en series de dinitroderivados en disolventes no acuosos. La principal conclusión que se extrajo fue que en el caso de los dinitrobencenos, para todos sus isómeros 1,2-, 1,3-, 1,4-, se obtienen dos ondas de reducción sucesivas, cada una de ellas corresponde a una transferencia electrónica rápida.

Los compuestos 1,2-DNB, 1,3-DNB y 1,4-DNB poseen un comportamiento electroquímico similar si bien poseen diferentes valores de potenciales de reducción (más negativos en el caso de 1,2-DNB y 1,3-DNB). La reducción electroquímica de estos compuestos se estudió inicialmente en el rango de potenciales comprendidos entre 0.00 y -1.50 V, donde se observa la presencia de dos ondas de reducción reversibles sucesivas y monoelectrónicas (figura 3a), correspondientes a la formación del radical anión y del dianión, respectivamente (esquema 30).



Esquema 30

Si se aumenta el barrido de reducción hasta -2.50 V (figura 3b) vemos una cuarta onda de reducción irreversible de altura superior a 2 electrones a un potencial de -2.45 vs. SCE. Aparecen nuevas ondas en el barrido de oxidación a -0.95 V y -0.56 V, ondas que están asociadas a esta cuarta onda de reducción y que corresponden a la oxidación de derivados nitrosos⁶⁹.

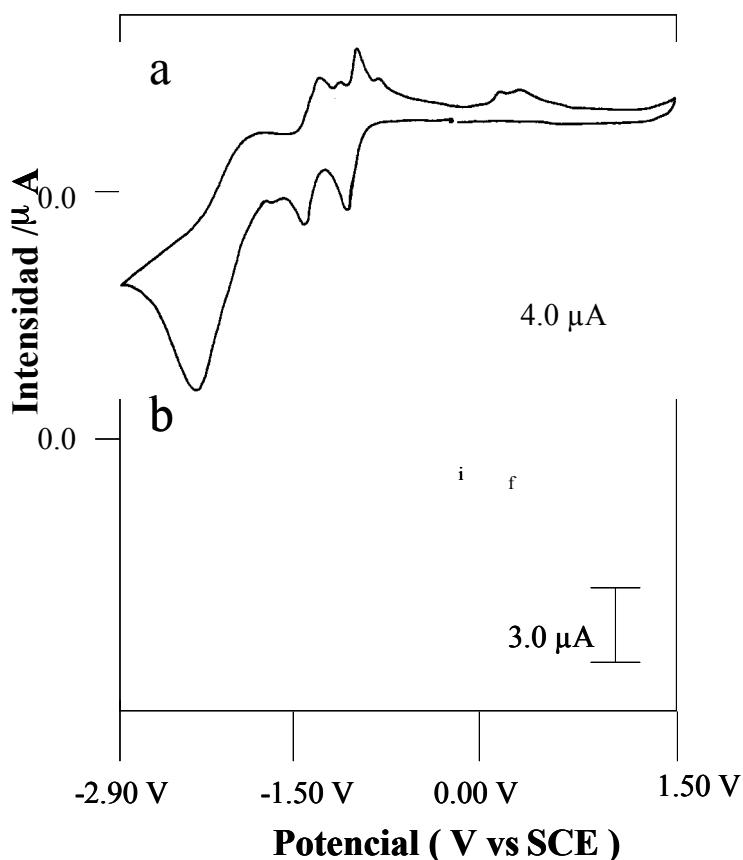


Figura 3. a) Voltametria cíclica de una disolución 6 mM del 1,3-DNB en DMF utilizando 0.1M de TBABF_4 como electrolito de fondo a 13°C . La velocidad de barrido de potencial v es de 1 V/s, el electrodo de trabajo es un electrodo de C vítreo de 0.05 mm de diámetro. El barrido de potencial es 0.00/-1.50/+1.50/0.00 V vs. SCE. b) Voltametria cíclica de una disolución 6 mM del 1,3-DNB en DMF utilizando 0.1M de TBABF_4 como electrolito de fondo a 13°C . La velocidad de barrido de potencial v es de 1 V/s, el electrodo de trabajo es un electrodo de C vítreo de 0.05 mm de diámetro. El barrido de potencial es 0.00/-2.85/+1.50/0.00 V vs. SCE.

Si se realiza un estudio de electroquímico de oxidación mediante VC se observa que estos compuestos no son oxidables en un rango amplio de potenciales (de 0.00 V a 2.00 V vs. SCE), por lo que no será posible aplicar la alternativa electroquímica (Introducción. 1.4.3.2. Reacciones de Substitución Anódica) a este tipo de substratos.

De hecho, es conocido que el grupo nitro es un grupo extremadamente resistente a las reacciones de oxidación, de forma que en ocasiones el nitrometano es utilizado como disolvente a la hora de realizar reacciones oxidativas. Hasta la fecha no se ha recogido ningún trabajo donde se ponga de manifiesto un estudio sobre la oxidación anódica del grupo nitro.

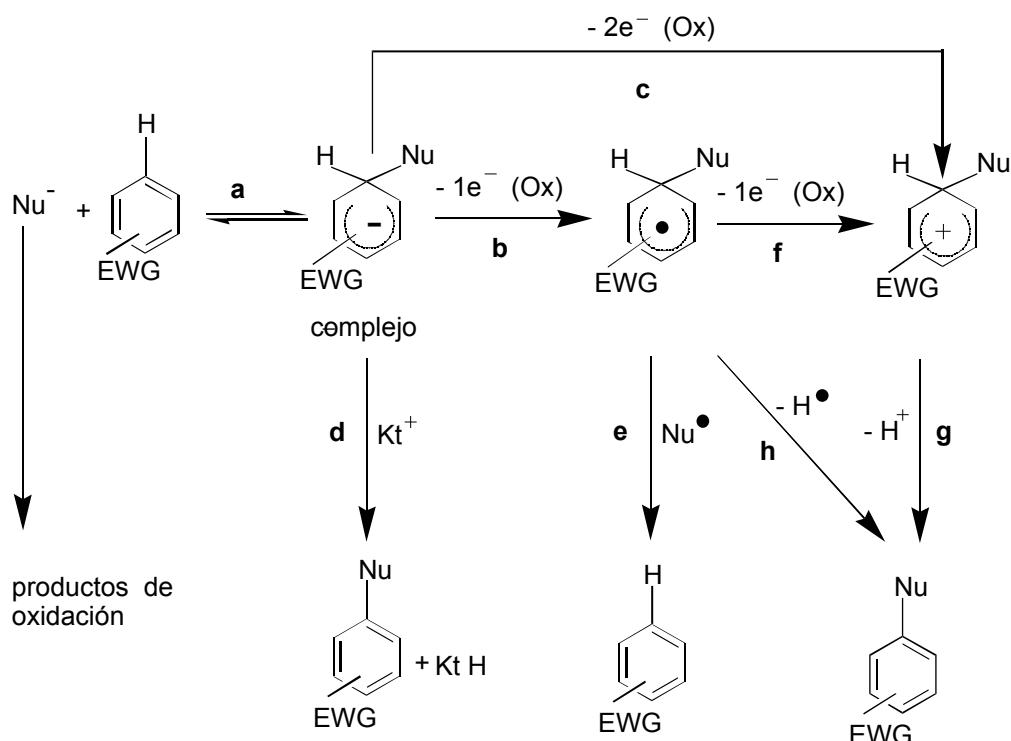
Dada la imposibilidad de realizar reacciones de Substitución Anódica para compuestos nitroaromáticos de partida, la alternativa electroquímica en este caso debe ser diferente. La idea en principio sería simple, la substitución de un agente químico, oxidante tradicional, por un electrodo. En esta Tesis Doctoral se intentará realizar y obtener todo tipo de productos de substitución por medio de oxidaciones electroquímicas. Previamente se caracterizarán electroquímicamente los intermedios ^H-complejos mediante la determinación de su potencial de oxidación en la mezcla de reacción y posteriormente se escogerá el potencial adecuado para realizar las diferentes electrosíntesis. Para poder hacer todo esto de forma correcta será condición indispensable, conocer bien el comportamiento de los reactivos, para ello se realizarán amplios estudios electroquímicos de los compuestos nitroaromáticos (compuestos deficientes en electrones), asimismo, se caracterizarán de forma electroquímica los nucleófilos a utilizar, determinándose en cada caso su potencial de oxidación.

1.6. Precedentes en la literatura

En 1997 Makosza y colaboradores⁵⁴ pusieron de manifiesto que las reacciones de sustitución nucleófila aromática que son extrañamente eficientes, lo son debido a que la etapa de oxidación del complejo de Meisenheimer lo es.

A pesar de que diferentes posibilidades mecanísticas sobre la oxidación de los - complejos han sido propuestas ninguna ha sido probada. Varias opciones han sido recogidas en la literatura especializada⁷¹, sin embargo, ninguna de ellas ha sido completamente aceptada (esquema 31).

En este sentido no existe ningún estudio sistemático exhaustivo sobre la oxidación electroquímica de los complejos de Meisenheimer, ni, por tanto, lógicamente, del comportamiento de los posibles radicales resultantes en presencia de nucleófilos/bases aunque estos radicales han sido propuestos como intermedios en la literatura.

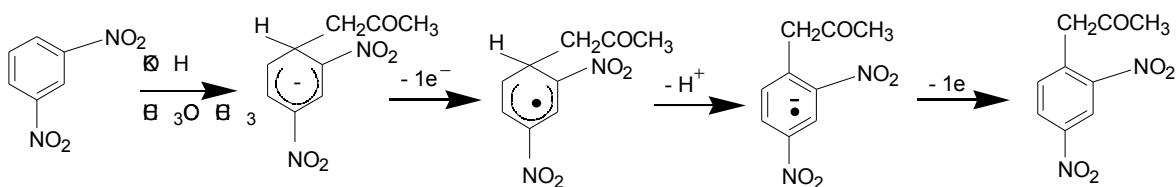


Esquema 31

Una vez formado el aducto ^H esquema 31 (a), este puede seguir diferentes caminos oxidativos para conducir al correspondiente derivado neutro (b,c,d,e,f,g). Este intermedio ^H puede sufrir una primera etapa de oxidación monoelectrónica (b) generándose así el radical correspondiente, que a su vez puede volver a oxidarse monoelectrónicamente conduciendo al complejo de Wheland (f), que por desprotonación (g) dará lugar al producto de sustitución. Por otra parte el radical intermedio, también evolucionar por pérdida de un átomo de hidrógeno obteniéndose el producto de sustitución (h) o por pérdida de un átomo del correspondiente grupo saliente obteniéndose el producto de partida (e). Otras dos posibilidades que se pueden contemplar, son por ejemplo el hecho, de que el ^H se oxidara directamente a dos electrones, conduciendo así al complejo de Wheland (c) o que se perdiera directamente hidruro (como grupo saliente) (d).

Sosokin y colaboradores⁷² estudiaron las reacciones de dinitroderivados en acetona utilizando hidróxido potásico como electrolito de fondo. Este fue un estudio básicamente de tipo preparativo donde se obtuvo un 94%, de 2,4-dinitrofenilacetona (producto de tipo NASH).

Las condiciones experimentales, acetona y gran exceso de KOH, no eran las más adecuadas desde un punto de vista electroquímico, sin embargo, Sosokin propuso un mecanismo como el que sigue (esquema 32):



Esquema 32

En una primera etapa se produce una oxidación monoelectrónica que lleva asociada una reacción química (de pérdida del protón) conduciendo al anión radical del producto de sustitución, que a su vez por oxidación en una tercera e última etapa llevará a la obtención del producto NASH. Como se puede observar en la reacción global se pierden 2 electrones y un protón.

Como se ha podido constatar a lo largo de la introducción, el estudio de los mecanismos de sustitución nucleófila aromática de compuestos aromáticos y heteroaromáticos deficientes en electrones, incluyen, factores de regioselectividad importantes dependiendo del mecanismo seguido que tienen una gran importancia en áreas tales como la síntesis de productos farmacéuticos, investigación de nuevos polímeros y química medioambiental. Entender el mecanismo (y por tanto, la regioselectividad que este conlleva) tiene un importante valor práctico a la hora de escoger las condiciones experimentales de trabajo, tanto en lo que hace referencia a los disolventes, como a los nucleófilos, usados en la preparación de nuevos productos farmacéuticos y polímeros, en la preparación de estándares analíticos para investigaciones de tipo medioambiental, y a la hora de escoger procedimientos utilizados que sean más respetuosos con el medio ambiente.

En este sentido el 80% de los esfuerzos de la presente Tesis Doctoral se basarán tanto en la determinación con exactitud del mecanismo de oxidación de los complejos (Artículos 1 y 5) de Meisenheimer formados en una mezcla de reacción, como en la evaluación de las posibilidades sintéticas reales (Artículos 1,2,3,4,5) de la aplicación de técnicas electroquímicas a los procesos de oxidación de los diferentes complejos de Meisenheimer que puedan haber en la mezcla, ya sean de tipo *ipso* (^X-) o de hidrógeno (^H-).

Bibliografía

- ¹ J.F. Bunnett, R.E. Zahler, *Chem. Rev.*, **1951**, 49, 273
- ² J.V. Janovsky, *L. Erb, Ber.*, **1886**, 19, 2155
- ³ M.C. Lobry de Bruyn, F.H. van Leent, *Recl. Trav. Chim, Pays-Bas*, **1895**, 14, 150
- ⁴ C.L. Jackson, F.H. Gazzolo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 23, 376
- ⁵ J. Meisenheimer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, 323, 205
- ⁶ M.R. Crampton, V. Gold, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4293
- ⁷ V. Gold, A.Y. Miri, S.R. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1980**, 243
- ⁸ J. Kaválek, V. Machácek, V. Stérba, J. Subert, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **1974**, 39, 2063
- ⁹ G.A. Olah, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3448
- ¹⁰ F. Terrier, P. McCormack, J.C. Hallé, M.J. Pouet, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4407
- ¹¹ R. Destro, C. Grammacioli, M. Simonetta, *Acta Crystallogr.*, **1968**, B24, 1369
- ¹² H. Ueda, N. Sakabe, J. Tanaka, A. Furusaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, 41, 2866
- ¹³ R. Destro, T. Pilati, M. Simonetta, *Acta Crystallogr.*, **1979**, B35, 733
- ¹⁴ G. Messmer, G.J. Palenik, *Acta Crystallogr.*, **1971**, B27, 316
- ¹⁵ A.J. Birch, A.L. Linde, L. Random, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6430
- ¹⁶ J.A. Orvit, J.F. Bunnet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 2417
- ¹⁷ J. Atkins, V. Gold, W.N. Wassef, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1983**, 1197
- ¹⁸ E. Buncel, M.R. Crampton, M.J. Strauss, F. Terrier "Electron-Deficient Aromatic-and Heteroaromatic-Base Interactions". Elservier: Amsterdam, **1984**
- ¹⁹ J. Miller, A.J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 117
- ²⁰ E. Buncel, J.M. Dust, F. Terrier, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2263
- ²¹ M.K. Stern, F.D. Hileman, J.K. Bashkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 9237
- ²² J. March, "Advanced Organic Chemistry", fourth ed., Wiley, New York, **1992**
- ²³ J. Miller, "Aromatic Nucleophilic Substitution", elservier: Amsterdam, **1968**
- ²⁴ F. Terrier, G. Ah-Kow, M.J. Pouet, M.P. Simonnin, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 227
- ²⁵ F. Terrier, "Nucleophilic Aromatic Displacement", Ed: H. Feuer, VCH, New York, **1991**
- ²⁶ H. Gilman, S. Avakian, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 349
- ²⁷ J.D. Roberts, D.A. Semenov, K.E. Simmons, C. W. Carismith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 601
- ²⁸ W.A. Waters, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 266
- ²⁹ E.S. Lewis, J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 429
- ³⁰ E.S. Lewis, R. E. Holliday, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 426

-
- ³¹ R.H. de Rossi, "Aromatic Substitution by $S_{RN}1$ Mechanism, Am. Chem. Soc.", Washington, **1983**
- ³² D.B. Denney, D.Z. Denney, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6577
- ³³ C. Amatore, J. Pinson, J.M. Saveant, A. Thiebault, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6930
- ³⁴ J.K. Kim, J.F. Bunnet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 7463
- ^{35a} R. W. Alder, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 1184
- ^{35b} L. Testaferrini, M. Tiecco, M. Tingloni, D. Chianilli, *Synthesis*, **1982**, 475
- ³⁶ H.C. van der Plas, P. Smit, A. Koudijs, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1, 9
- ³⁷ H.C. van der Plas, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 462
- ³⁸ M. Hamana, G. Iwasaki, S. Saeki, *Heterocycles*, **1982**, 17, 177
- ³⁹ M. Hamana, G. Iwasaki, S. Saeki, *Heterocycles*, **1982**, 19, 162
- ⁴⁰ G. Iwasaki, K. Wada, S. Saeki, M. Hamana, *Heterocycles*, **1984**, 22, 1811
- ⁴¹ W. Z. Zimmermann, *Physiol. Chem.*, **1935**, 233, 257
- ⁴² T.J. King, C.E. Newall, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 367
- ⁴³ R. Foster, R. K. Mackie, *Tetrahedron*, **1962**, 18, 1131
- ⁴⁴ Y. Ohkura, J. Shiota, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, 16(12), 2370
- ⁴⁵ Y. Ohkura, J. Shiota, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, 16(12), 2374
- ⁴⁶ Y. Ohkura, J. Murakami, J. Shiota, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.*, **1970**, 18(11), 2164
- ⁴⁷ M. Kimura, N. Obi, M. Kawazoi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20(3), 452
- ⁴⁸ E. Buncel, A.R. Norris, W. Proudlock, *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 2759
- ⁴⁹ B. Vickery, *Chem. Ind.*, **1967**, 36, 1523
- ⁵⁰ R.B. Chapas, R.D. Knudsen, R.F. Nystrom, N.R. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3746
- ⁵¹ J.H. Gorvin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, 1120
- ⁵² M.A. Casadei, F.M. Moracci, G. Zappia, *J. Org. Chem.*, **1997**, 26, 6574
- ⁵³ M. Makozca, M. Sypniewski, *Tetrahedron*, **1994**, 50(16), 4913
- ⁵⁴ M. Makozca, K. Stalinski, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 2025
- ⁵⁵ H. Bock, D. Jaculy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 305
- ⁵⁶ O. N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas in "Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen". Academic Press: London, **1994**
- ⁵⁷ I. Huertas, I. Gallardo, J. Marquet, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3439
- ⁵⁸ G. Bartoli, G. Rosini, *Synthesis*, **1976**, 270
- ⁵⁹ G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 17, 109

- ⁶⁰ G. Bartoli, M. Bosco, G. Baccolini, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 522
- ⁶¹ J. Golinski, M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3495
- ⁶² M. Makosza, *Synthesis*, **1991**, 103
- ⁶³ Y.H. So, J.Y. Becker, L.L. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1975**, 262
- ⁶⁴ K. Yoshida, S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4268
- ⁶⁵ V.D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, **1970**, 24, 2757
- ⁶⁶ G. Guirado, Universitat Autònoma de Barcelona, resultados no publicados, **1998**
- ⁶⁷ C.K. Mann, K.K. Barnes, “*Electrochemical Reactions in nonaqueous Systems*”. Dekker: New York, **1970**
- ⁶⁸ V.D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, **1970**, 24, 2757
- ⁶⁹ A. Darchen, D. Peltier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 5, 1608
- ⁷⁰ F. Ammar, J.M. Saveant, *J. Electroanal. Chem.*, **1965**, 87, 4049
- ⁷¹ G.A. Artamkina, M.P. Egorov, I.P. Beletksaya, *Chem. Rev.*, **1982**, 427
- ⁷² I. M. Sosokin, G.N. Strogov, A. Ya. Kaminskii, G.E. Tronshin, F.F. Lakomov, *Zh. Org. Khim.*, **1978**, 15, 1895

2. Planteamiento y Objetivos

2. Planteamiento y objetivos

2.1. Planteamiento

El estudio del comportamiento electroquímico de los complejos de Meisenheimer como intermedios de la reacción de substitución nucleófila aromática es el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral.

Para ello en primer lugar se pensó en estudiar complejos estables, en medios no nucleófilos, compuestos de Tipo I (esquema 33). Sin embargo, al realizar la búsqueda bibliográfica, se vio que el único trabajo realizado sobre el tema (el ya mencionado de Sosokin y colaboradores⁷²) describía que la oxidación electroquímica de los complejos de Meisenheimer era un proceso a 2 electrones que conducía como producto final al producto neutro de substitución. Por tanto, a partir de aquí parece lógico empezar el estudio por conocer los mecanismos electroquímicos de reducción de los teóricos productos (derivados neutros) ya que serán los productos que se obtendrán como consecuencia de la oxidación electroquímica. La oxidación de los compuestos denominados de tipo I en el esquema 33, conduce a compuestos denominados de tipo II en el esquema anterior (trinitroderivados). De la misma manera se procedió a la realización de la búsqueda bibliográfica de los mecanismos electroquímicos de reducción de trinitroderivados obteniéndose una única referencia bibliográfica.

Este estudio fue realizado por H. Bock⁷³ en 1985. El resultado obtenido por el autor fue sorprendente, y su interpretación discutible. En este trabajo el autor propone que la reducción de 1,3,5-TNB, conduce a la formación de 1,3-DNB (figura 3) por la pérdida de anión nitrito (onda de reducción monoelectrónica irreversible). Esta interpretación no deja de ser aventurada pues no se realizó ninguna electrólisis, y por tanto no se aislaron los supuestos productos de reacción, así como tampoco se analizó la presencia de nitrito en solución, ni tan siquiera voltamétricamente (onda de oxidación a aproximadamente 0.50 V). De la misma manera las dos ondas de reducción posteriores a la primera onda irreversible, que, por tanto, corresponden al producto de reacción, no coinciden en los valores de los potenciales de reducción con las dos ondas sucesivas monoelectrónicas de reducción que presenta el 1,3-DNB (esquema 30), con lo que esta interpretación es cuando menos dudosa.

En este sentido en la presente tesis doctoral se realiza un estudio electroquímico completo sobre la reactividad del TNB, así como de toda una familia de reactividad similar, para intentar dar respuesta a esta incógnita mecanística. (Artículo nº 6)

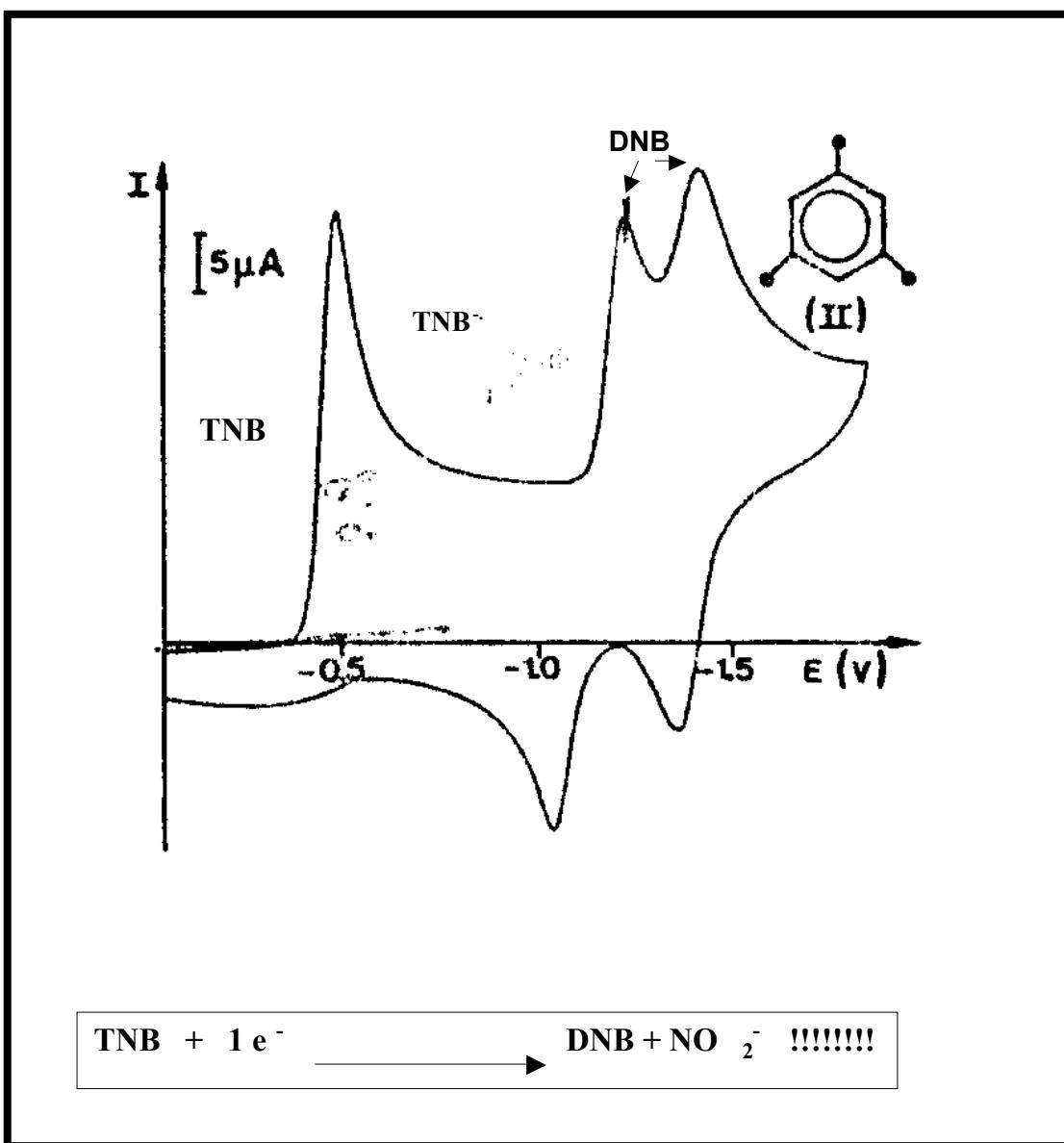
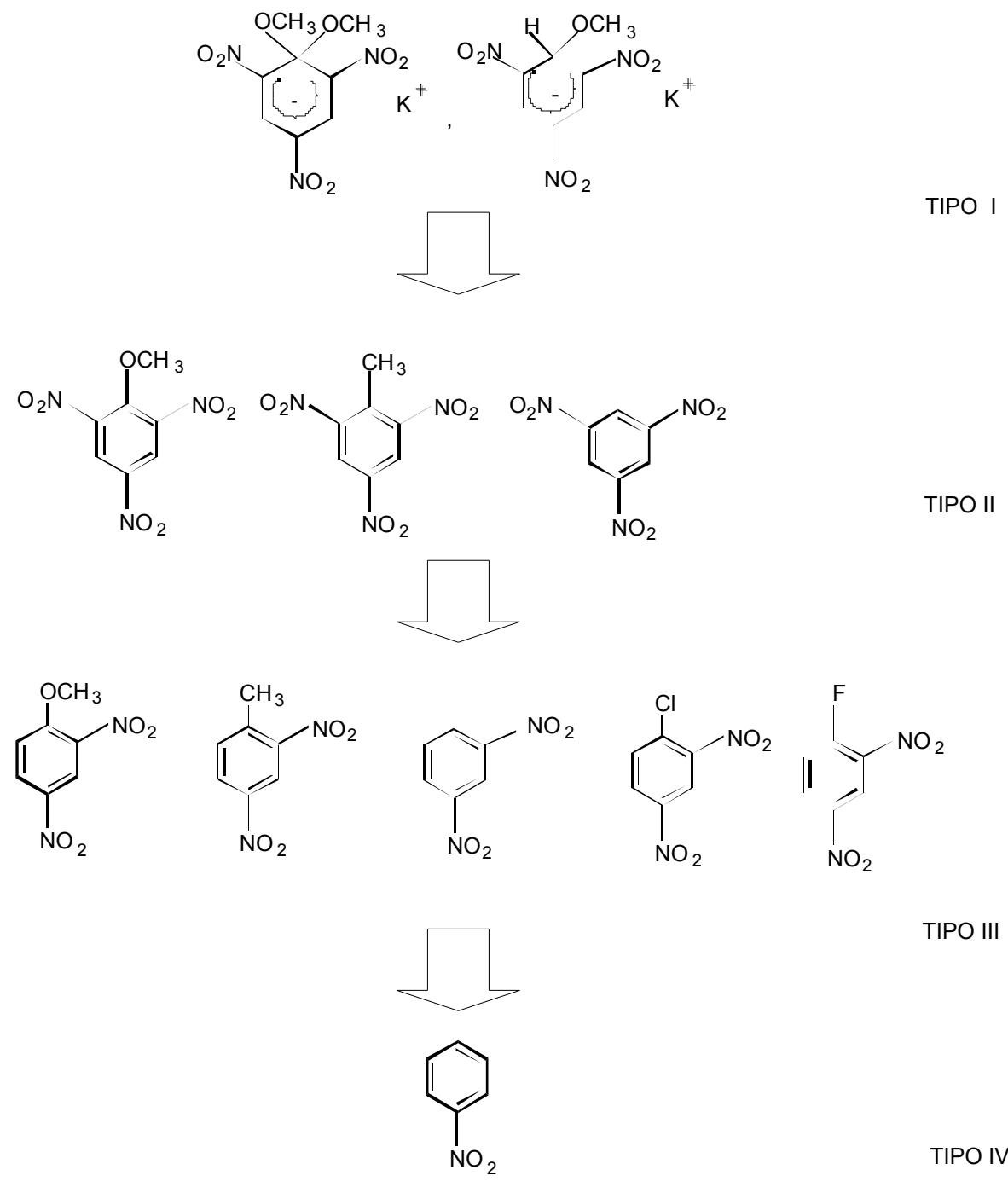


Figura 4. Voltametría Cíclica del 1,3,5-trinitrobenceno (**TNB**). Interpretación mecanística.

Reproducido de la referencia 73

Sin embargo, si consideramos la posibilidad propuesta por Bock, lo más lógico es empezar el estudio por conocer bien el comportamiento electroquímico de los dinitroderivados (tipo III) (Artículos nº 7,8, (Journal of Electroanalytical Chemistry y ChemPhysChem) , e incluso mononitroderivados (Tipo IV).

De esta forma se inicia la presente Tesis Doctoral, desde el estudio más básico posible el del nitrobenceno. Si bien el comportamiento del mismo es muy conocido, las dificultades irán aumentando poco a poco a medida que nos acercamos al estudio de los complejos de Meisenheimer (esquema 33).



2.2. Objetivos

- Determinación de los mecanismos electroquímicos de reducción de los compuestos nitroaromáticos que potencialmente puedan ser reactivos de la reacción de Substitución Nucleófila Aromática (nitro-, dinitro- y trinitroderivados).
- Estudio de la reactividad asociada a los radicales aniones y dianiones derivados de procesos reductivos.
- Determinación del mecanismo de oxidación electroquímico de los complejos de Meisenheimer (sales estables) en medios no nucleófilos y en presencia de nucleófilos/bases.

En el desarrollo del trabajo experimental se ha seguido este orden necesariamente. Sin embargo, para la presentación de la presente Tesis se ha optado por presentar en un primer apartado el tratamiento electroquímico de la reacción de Substitución Nucleófila Aromática, dejando para una segunda parte el comportamiento electroquímico más interesante presentado por algunos de los reactivos.

Bibliografía

⁷³ H. Bock, U. Lechner-Knoblauch, Z. Naturforsch., 1985, 40b, 1463