

3. Parte I:

Substitución Nucleófila Aromática

Sumario

3. Parte I. Substitución Nucleófila Aromática

3.1. Substitución Nucleófila Aromática de Hidrógeno

3.1.1. Resultados y Discusión

3.2. Substitución Nucleófila Aromática de Heteroátomo

3.2.1. Resultados y Discusión

3.3. Artículos

Artículo 1. “ *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen: A Novel Electrochemical approach to the Cyanation of Nitroarenes*”.

*Iluminada Gallardo, Gonzalo Guirado, Jordi Marquet.
Chem. Eur. J., 2001, 7, No 8, 1759-1765*

Artículo 2. “*Electrochemically promoted Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen. Part I: Electrochemical Synthesis of Nitroanilines*”.

*Iluminada Gallardo, Gonzalo Guirado, Jordi Marquet.
Eur. J. Org. Chem., 2002, 2, 251-259*

Artículo 3. “*Electrochemically promoted Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen. Part II: Electrochemical Synthesis of Nitroaromatic Ketones*”.

*Iluminada Gallardo, Gonzalo Guirado, Jordi Marquet.
Eur. J. Org. Chem., 2002, 2, 261-267*

Artículo 4. “*Electrochemical Synthesis of Alkyl Nitroaromatic Compounds*”.

*Iluminada Gallardo, Gonzalo Guirado, Jordi Marquet.
2001, submitted for publication*

Artículo 5. “ *Nucleophilic Aromatic Substitution for Heteroatom: An Oxidative Electrochemical Approach*”.

*Iluminada Gallardo, Gonzalo Guirado, Jordi Marquet.
J. Org. Chem., 2002, in press*

3.4. Patente

PATENTE DE INVENCIÓN (Nº SOLICITUD P200000489)

“ *Preparación Electroquímica de NITRO-, DINITRO- y TRINITRO- derivados Substituidos* ”

Iluminada Gallardo, Gonzalo Guirado, Jordi Marquet

3.5. Conclusiones

3. Parte I. Substitución Nucleófila Aromática

3.1. Substitución Nucleófila Aromática de Hidrógeno

3.1.1. Resultados y Discusión

Técnicas electroquímicas pueden proporcionar información acerca de este tipo de intermedios aniónicos, π -complejos, análoga a la obtenida, hasta ahora por otras técnicas más tradicionales, cómo las espectroscopias UV-vis y RMN.

Se demostrará que mediante el uso de la VC se puede determinar:

0. El mecanismo de oxidación de los π -complejos
1. El número de π -complejos presentes en la disolución
2. La concentración de los π -complejos
3. El porcentaje de ataque nucleófilo
4. y la naturaleza de π -complejo, en lo que será una información estructural importantísima.

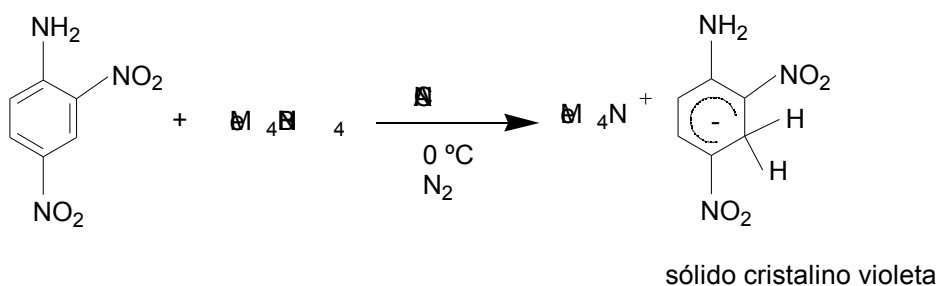
Estos π -complejos se pueden oxidar por procesos de electrólisis a potenciales adecuados, previamente determinados por VC. En el caso de los π -complejos, el proceso global lleva formalmente a la eliminación de hidruro obteniendo la rearomatización del anillo aromático.

La síntesis del complejo de Meisenheimer se realiza por mezcla directa 1:1 del compuesto nitroaromático con el correspondiente nucleófilo. Sin embargo, en la primera fase del estudio no se era capaz de distinguir unívocamente los picos voltamétricos del nitroaromático de partida, del producto de sustitución y de π -complejos.

Era fundamental trabajar en disoluciones que contuvieran inicialmente sólo el π -complejo. A partir de aquí se realizó la búsqueda de algún complejo de Meisenheimer que cumplirá lo siguiente:

- 1) Que se pudiera obtener de forma sólida mediante un proceso químico de síntesis
- 2) Preferiblemente un derivado del 1,3-DNB, ya que su comportamiento electroquímico⁶⁷ es bien conocido
- 3) El contracción de la sal de Meisenheimer tendría que ser de tipo alquilamonio, intentando evitar la presencia de iones de tipo alcalino como son el sodio y el potasio, ya que éstos acarrearán dificultades a la hora de realizar medidas electroquímicas, en general, y voltamétricas en particular

El aducto formado por el ataque de hidruro a la 2,4-dinitroanilina (esquema 34), complejo de Meisenheimer que cumplía todos los requisitos anteriores, fue sintetizado¹⁷.



Esquema 34

La oxidación electroquímica del aducto lleva a la obtención de la 2,4-dinitroanilina, producto comercial y cuyo comportamiento electroquímico es conocido⁶⁷.

Una vez obtenido el substrato ideal (sólido sintetizado y convenientemente caracterizado por ¹H RMN y UV-vis), se procedió a establecer las condiciones electroquímicas ideales.

- 1) Disolvente polar aprótico con la mínima cantidad de agua posible
- 2) Utilización de sales de tetraalquilamonio como electrolito de fondo

En un primer momento se probaron 3 disolventes, acetonitrilo (ACN), DMSO y DMF. Descartándose los dos primeros. El ACN debido a su acidez (aunque débil pero que influía en nuestros resultados experimentales). El DMSO debido a que se trabaja a temperaturas bajas y éste congelaba con facilidad. Se eligió la DMF, por ser un disolvente polar aprótico con una constante dieléctrica adecuada, cuyo contenido en agua era mínimo, con el que se podía trabajar a bajas temperaturas y donde se

disuelven con facilidad las sales de tetralquilamonio, que serán utilizadas como electrolito de fondo generalmente en una concentración 0.1M.

Establecidas las condiciones experimentales óptimas, se estaba en condiciones de realizar un estudio electroquímico exhaustivo para intentar establecer el mecanismo de oxidación electroquímico de los complejos de Meisenheimer, en particular $^{\text{H}}$ - complejos.

El comportamiento electroquímico de los $^{\text{H}}$ -complejos, en general, puede resumirse diciendo que presentan en un primer barrido de oxidación una onda bielectrónica irreversible químicamente, estrecha a potenciales comprendidos entre 0.00 V y 1.50 V. En un barrido de reducción, posterior al primer barrido de oxidación, se observan 2 ondas de reducción reversibles, si se trata de un dinitroderivado, estas ondas son correspondientes al producto rearomatizado por oxidación del $^{\text{H}}$ -complejo. Si el primer barrido es de reducción no se observa la presencia de las ondas reducción reversibles que corresponden al producto de oxidación. Una vez caracterizado el $^{\text{H}}$ -complejo en una disolución preparada a partir del sólido sintetizado se comprobó que el comportamiento electroquímico del complejo sólido era el mismo que el que se obtenía al añadir hidruro a una disolución de 2,4-dinitroanilina en proporción 1 a 1. Se extendió este estudio para todo tipo de derivados nitroaromáticos*, comprobándose la formación de los diferentes compuestos de Meisenheimer presentes en disolución en cada caso y conociéndose su concentración relativa. De hecho, se ha introducido la VC como una nueva técnica para la caracterización de los complejos de Meisenheimer.

La utilización de hidruro como nucleófilo ha permitido poner a punto la técnica de voltametría cíclica para determinaciones analíticas de $^{\text{H}}$ -complejos y la electrólisis para la rearomatización de los mismos. Sin embargo, desde un punto de vista sintético esta posibilidad no era interesante, el interés sintético radicará en aplicaciones donde el nucleófilo sea distinto de hidruro.

Así, llegados a este punto se intentó ir un poco más allá, intentando aprovechar al máximo los conocimientos electroquímicos adquiridos para afrontar lo que sería una

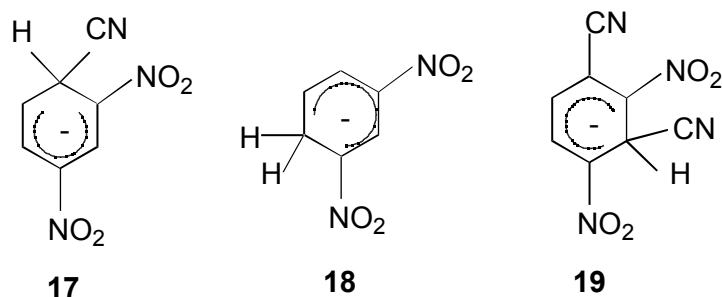
* Estos $^{\text{H}}$ -complejos habían sido descritos anteriormente por Gold y colaboradores mediante espectroscopia de ^1H RMN ^{7,17}, en lo que es un excelente trabajo sobre el tema.

primera aproximación a la obtención de productos de sustitución nucleófila aromática vía electroquímica. Para ello se utilizó el cianuro de tetraetilamonio como nucleófilo.

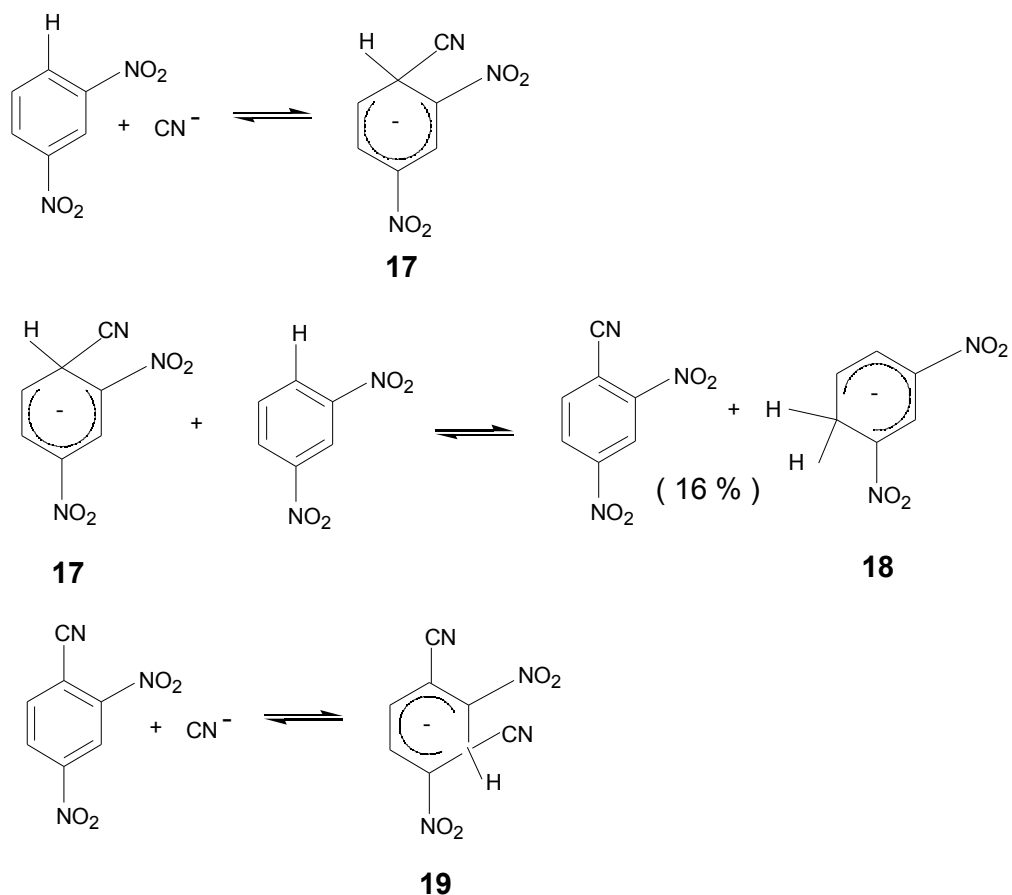
Lobry de Bruyn⁷⁴ ya en 1883 realizó un estudio de la mezcla de 1,3-DNB con cianuro potásico en metanol y etanol acuosos. En este último disolvente, al realizar la mezcla la disolución adoptó una coloración rojiza que rápidamente se oscurecía pasando a presentar una tonalidad más marrón. Además se aislaron 2 productos finales, el 2-nitro-6-etoxibenzonitrilo y un sólido negro amorfo que no fue caracterizado.

Posteriormente se investigó esta misma reacción en disolventes apróticos como la DMF o el DMSO⁴⁹. Encontrándose de forma inmediata la formación del ^H-complejo (atribuida al cambio de coloración al realizar la mezcla de 1,3-DNB con cianuro de sodio). La disolución presentaba una coloración azul muy intensa (bandas de absorción 495, 552 y 655 nm). Al cabo de cuatro minutos se observó la desaparición de las dos últimas bandas, mientras que la banda a 495 se iba desplazando hacia valores de inferiores, para acabar situándose a 435 nm.

La presencia de las bandas de absorción, así como los cambios espectrales a lo largo del tiempo que se describen en estos trabajos se podrán explicar a partir de su relación con nuestros resultados electroquímicos. Al realizar el estudio electroquímico de la mezcla de reacción se demostró, como pueden producirse diferentes reacciones que conducen a distintos ^H-complejos (esquema 35, mecanismo propuesto a partir de resultados experimentales obtenidos en nuestro laboratorio) y éstos por tanto modificarán el espectro de absorción UV-vis, al igual que se modifica la respuesta electroquímica (voltagramas). Aunque la especie mayoritaria en la mezcla será **17**, no se pueden descartar la presencia de **18** y **19**, que provocarán la obtención de un espectro UV-vis más complejo del que a priori se podría esperar.



El $^{\text{H}}$ -complejo formado entre el 1,3-DNB y el anión cianuro (sólido rojo) **17** fue aislado como sal sódica. Se realizaron diferentes pruebas de solubilidad, espectro de UV-Visible, IR para su caracterización. Sin embargo, no fue posible la obtención de su espectro de resonancia magnética nuclear en DMSO⁴⁹.



Esquema 35

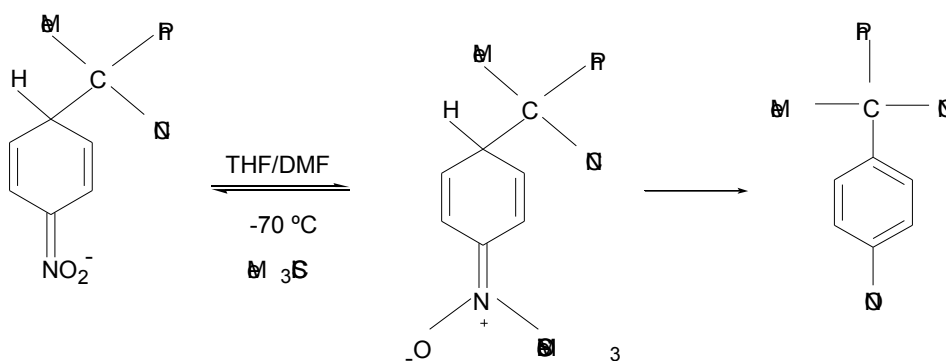
La primera aplicación del ataque del cianuro a compuestos nitroaromáticos, fue la utilización del mismo para el análisis y la detección de compuestos nitroaromáticos⁷⁵ en mezclas de reacción o disoluciones, es decir, como test colorimétrico de compuestos nitroaromáticos.

Sin embargo, nunca se oxidó **17**, para obtener el 2,4-dinitrobenzonitrilo o por lo menos no se ha recogido en la literatura, donde se describen diferentes métodos de obtención ninguno de ellos basados en la substitución nucleófila aromática de hidrógeno (introducción esquema 20).

Como se podrá comprobar en el artículo, se realizó un primer estudio mecanístico, en que rápidamente se pudo apreciar las posibilidades sintéticas derivadas de esta aplicación. Posteriormente se generalizó todo un nuevo método de cianación que puede aplicarse a diferentes substratos y que lleva asociada una serie de ventajas derivadas de la aplicación de técnicas electroquímicas para la obtención de productos de sustitución.

Quizá una de las cosas más destacables de esta primera aplicación y que será igualmente válida para el resto, es el hecho que mediante el estudio voltamétrico de la mezcla de reacción podemos conocer: la extensión de la reacción de sustitución, el número de complejos presentes, qué complejos y mediante una electrólisis oxidativa al potencial determinado por el estudio voltamétrico se puede obtener el producto de sustitución, todo esto de forma continua, a partir de una única muestra, por tanto de una forma no destructiva.

La única vez que se realizó algo similar, en el sentido de determinar la extensión del ataque nucleófilo previo a la obtención del producto de sustitución, fue en 1997 por Makosza y colaboradores⁵⁴, sin embargo esta fue mediante una reacción química (formación de derivados nitrosos por silación) asociada a los H^+ -complejos, en lo que era un método destructivo (esquema 36).



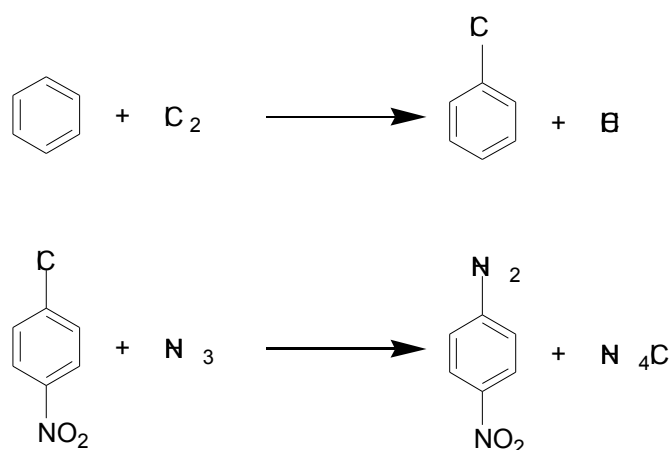
Esquema 36

Toda esta información se recoge en un primer artículo aceptado en Junio del 2000 en la revista " Chemistry: A European Journal " titulado:

" Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen: A Novel Electrochemical Approach to the Cyanation of Nitroarenes "

Una vez realizada una primera aplicación sintética de la reacción de sustitución nucleófila aromática de hidrógeno se pasó a intentar extender la misma a otros nucleófilos.

Históricamente una de las reacciones industriales químicas más antiguas y prácticas para la formación de nitroanilinas consiste en la activación del benceno por parte de una reacción previa de cloración del anillo. El clorobenceno correspondiente puede ser activado por nitración, obteniéndose una mezcla de productos *orto*- y *para*-nitroclorobenceno. Este intermedio se emplea en una gran variedad de procesos para la producción de aminas aromáticas sustituidas. Por ejemplo, el cloronitrobenzénico puede reaccionar con amoníaco obteniéndose la correspondiente nitroanilina (esquema 37).

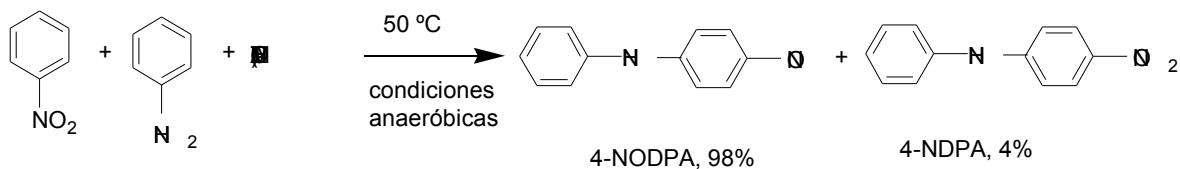


Esquema 37

Vías más directas para la obtención de este tipo de derivados nitroaromáticos, consistían en la eliminación de la primera etapa de halogenación del benceno. En este sentido un método descrito utilizado fue el descrito por Makosza y colaboradores basado en la reacción de sustitución nucleófila aromática vicaria de hidrógeno (VNS)^{61,62}. A pesar de que se obtienen buenos rendimientos, la necesidad de la presencia de un buen grupo saliente aún persiste (Introducción. Apartado 1.4.3.1.).

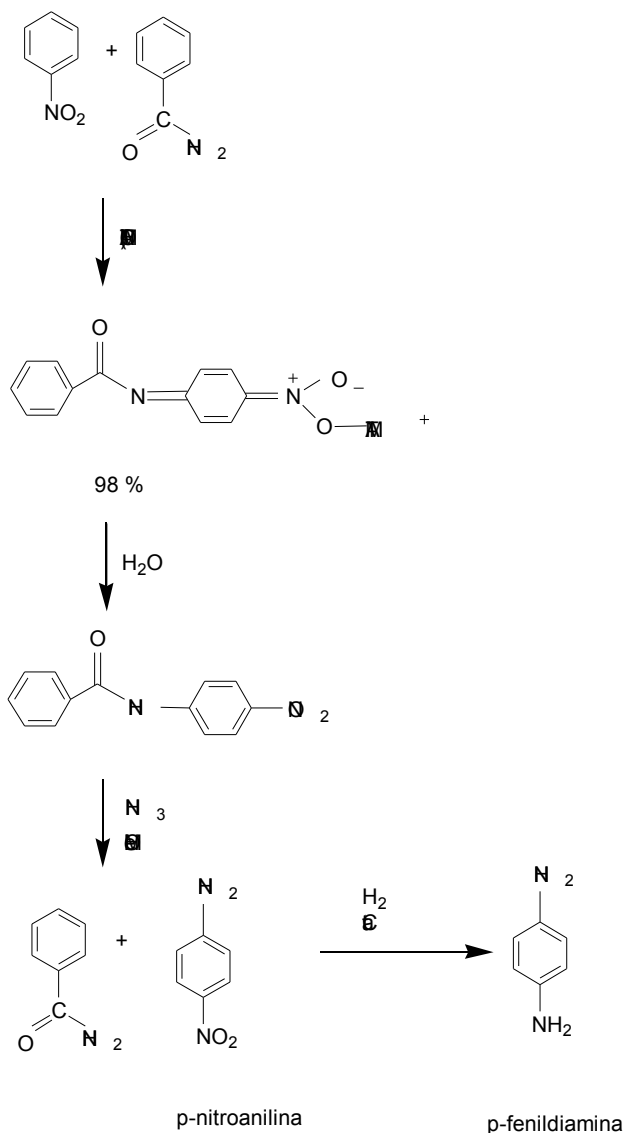
Recientemente Stern y colaboradores⁷⁶ describieron un nuevo método de aminación directa del nitrobenzénico a partir de anilina y amidas aromáticas, obteniéndose buenos rendimientos. Estos investigadores de la compañía Monsanto observaron que la adición de nitrobenzénico a una disolución de anilina que contenía 2.2 equivalentes de

hidróxido de tetrametilamonio dihidratado ($\text{TMA}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) a 50°C y bajo condiciones anaeróbicas conducía a un 89 % de 4-nitrosodifenilamina (4-NODPA) y un 4% de 4-nitrodifenilamina (4-NPA)(esquema 38).



Esquema 38

Una ruta alternativa para la obtención de la *p*-nitroanilina y la *p*-difenildiamina también fue descrita en este mismo trabajo (esquema 39)⁷⁶.



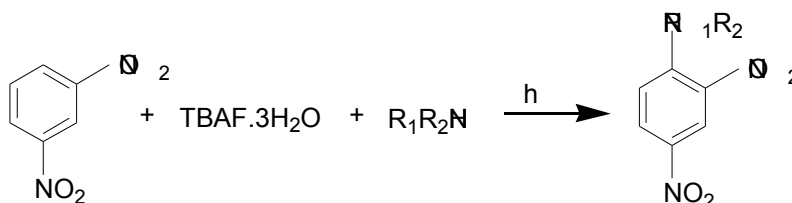
Esquema 39

Este fue el primer y único trabajo en el que se consigue la reacción de sustitución nucleófila aromática de hidrógeno en ausencia de oxidantes externos o de grupos salientes obteniéndose buenos rendimientos preparativos. La repercusión industrial del mismo fue inmediata, ya que se cambió por parte de la compañía el procedimiento tradicional para la obtención de la *p*-nitroanilina y el resto de compuestos relacionados.

A pesar de que no se conocen los detalles mecanísticos de la reacción anterior su descubrimiento representó un gran avance en el campo de la sustitución nucleófila aromática de hidrógeno.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado dos nuevos métodos de aminación para los compuestos nitroaromáticos, igualmente basados en la reacción de sustitución nucleófila aromática de hidrógeno.

- El primero de ellos consistió en la formación directa del enlace $C_{\text{aromático}}-N$ por medio de una reacción de sustitución nucleófila aromática de hidrógeno fotoinducida y promovida por la presencia del anión fluoruro (esquema 40)⁷⁷.



Esquema 40

- El segundo consistió en la utilización de un agente oxidante químico clásico, el permanganato potásico en DMF (introducción). Para que la reacción ocurra es necesaria la presencia del anión fluoruro capaz de activar el nucleófilo (amina, nucleófilo neutro) y, por tanto, de aumentar el porcentaje de ataque. Posteriormente, será el $KMnO_4$, oxidante externo, el encargado de oxidar el H^- complejo, obteniéndose el producto de sustitución nucleófila aromática de hidrógeno (NASH). Los rendimientos obtenidos en este caso son mejores que en el caso anterior, llegando en algún caso hasta el 75% (esquema 25)⁵⁷.

Dada la importancia de la síntesis de aminoderivados, se pensó que el estudio electroquímico vía oxidación de los H^- -complejos pudiera ser interesante, tanto desde un punto de vista sintético (obtención electroquímica de aminoderivados), como

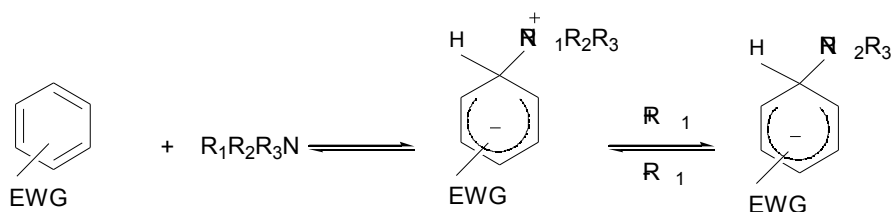
mecanístico, etapas por las que la reacción transcurre, cálculo de las diferentes constantes involucradas en este tipo de reacciones (hasta ahora sólo estudiadas desde un punto de vista espectroscópico)⁷⁸⁻⁸².

Un primer estudio se extendió a la reacción con aminas primarias, a fin de obtener productos nitroaromáticos aminados muy utilizados en la preparación de azocompuestos, intermedios de colorantes en tintes, inhibidores de la corrosión...

La síntesis electroquímica nos permitió la obtención de forma quimioselectiva del producto NASH, con unos rendimientos que iban desde moderados a muy buenos.

La primera aproximación se realizó en ausencia de base externa, con el único objetivo de buscar la máxima simplicidad. Los rendimientos obtenidos estaban comprendidos entre un 30 y un 84 % aproximadamente, dependiendo de los casos y, por tanto, de las condiciones experimentales aplicadas. Es destacable el hecho que se recuperaba el producto de partida que no había reaccionado.

En ausencia de base externa, el mecanismo químico seguido para la formación del correspondiente intermedio, complejo de Meisenheimer, es el siguiente(esquema 41):



Esquema 41

En este segundo artículo, se recogen las condiciones óptimas para la aminación, intentando evitar que ocurran procesos secundarios y buscando el máximo rendimiento del producto deseado en cada caso.

Una vez realizada esta exploración inicial al proceso de aminación electroquímico en medios no nucleófilos y en ausencia de base externa, y dado que la etapa determinante de la velocidad era la primera (ataque nucleófilo), se procedió a utilizar una base externa.

La idea era la de utilizar una base externa, con la única finalidad de aumentar el ataque nucleófilo al compuesto nitroaromático “activando” el nucleófilo. De forma que con el aumento del ataque, podríamos al menos aumentar teóricamente el rendimiento de la reacción.

Tal y como se mostrará en el artículo, los rendimientos obtenidos mejorarán en presencia de base externa, ya que se favorece la primera etapa que consiste en el ataque del nucleófilo. Otra variante importante es que mediante la utilización de una base externa nos permite introducir nucleófilos nitrogenados más débiles a sistemas nitroaromáticos como es el caso de las amidas.

Toda esta información se recoge en un segundo artículo aceptado en Julio del 2001 en la revista “ European Journal of Organic Chemistry ” titulado:

***“ Electrochemically promoted Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen.
Part I : Electrochemical Synthesis of Nitroanilines ”***

En las dos aproximaciones electroquímicas descritas con anterioridad se ha visto que el uso de la oxidación electroquímica conduce tanto a la obtención de productos carbonados (formación de enlaces C-C, método de cianación) como a la obtención de productos nitrogenados (formación de enlaces C-N, método de amina y amidación).

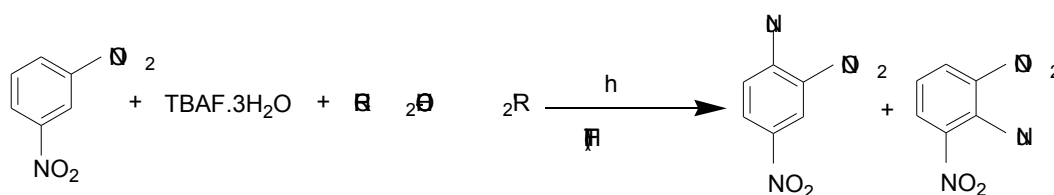
En ambos casos en primer lugar se realizaron estudios electroquímicos en medios no nucleófilos. Posteriormente este estudio se extendió a medios donde había la presencia de nucleófilos/bases. Seguidamente se consideró la posibilidad de utilizar aniones enolato como nucleófilos, para obtener cetonas aromáticas.

En la introducción se mencionó el hecho que el 1,3-DNB y el TNB podían reaccionar con diferentes compuestos carbonílicos en medio básico. Recientemente se han ido sintetizando, estudiando, aislando y caracterizando diferentes tipos de H^- complejos derivados de la reacción entre el 1,3-DNB y aniones enolato derivados de cetonas que responden a la formula general CH_3COCH_2R ⁸³.

La mayoría de los ejemplos para la obtención de cetonas aromáticas se basaban en la oxidación espontánea del H^- - complejo. Sin embargo, la eficiencia de este proceso era muy baja, debida principalmente a 2 factores⁸⁴ :

- 1) La transferencia electrónica del complejo al sustrato de partida es un proceso endergónico, y, por tanto, lento.
- 2) La eficiencia de la reducción de un compuesto nitroaromático iniciada por transferencia electrónica del complejo, depende de las etapas posteriores, concretamente de una de ellas la de transferencia protónica, que en medios fuertemente básicos como es el caso de este medio de reacción, puede ser poco eficiente.

En este sentido este proceso se mejoró en nuestro grupo de investigación introduciéndose nuevas variantes análogas a las introducidas en el caso de los estudios de aminación (fluoruro en presencia de luz (esquema 42)⁸⁴ o utilización de permanganato potásico como oxidante (esquema 25)⁵⁷).



Esquema 42

En la introducción también se destacó como posibilidad para aumentar la viabilidad de la reacción el hecho de que este tipo de complejos son susceptibles de sufrir una descomposición rápida catalizada por protones. Sin embargo, la presencia de protones en estos casos conlleva la obtención de productos no deseados en cantidades importantes, y, por tanto, no se eliminan los problemas asociados a la reacción.

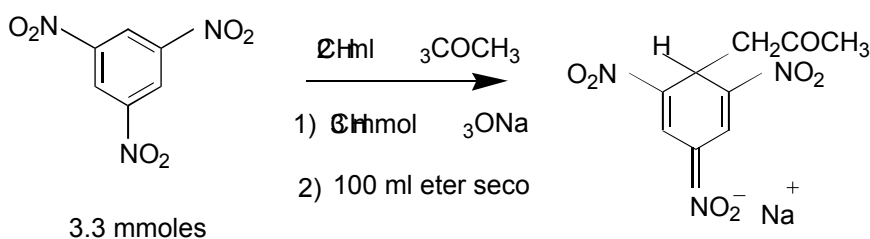
La única aproximación electroquímica anterior a la realización de la presente Tesis Doctoral, tal y como se ha recogido en la introducción, era en concreto la reacción entre 1,3-DNB con acetona en un medio fuertemente alcalino (acetona más hidróxido potásico, condiciones de difícil reproducibilidad en el laboratorio). La concentración del nitroaromático era de $3 \cdot 10^{-4}$ M, mientras que la de KOH era $1 \cdot 10^{-2}$ M, como electrolito de fondo (EF) se utilizó perclorato de tetrabutilamonio⁷².

Después de realizar una electrólisis exhaustiva a 0.5 V se determinó mediante espectroscopia molecular de absorción UV-vis la presencia de 2,4-dinitrofenilacetona (producto NASH) con un rendimiento del 94 % en la mezcla de reacción⁷².

Así pues dado que el único precedente en la literatura parecía dar lugar a buenos resultados, se procedió a intentar mejorar el mismo, principalmente en lo que hacía referencia a las condiciones experimentales utilizadas, aunque también tratamos de extender la reacción de forma general a más derivados nitroaromáticos, e incluso mejorar los rendimientos obtenidos.

La mejora de los rendimientos, pasaba por la optimización de las condiciones experimentales. Para ello se realizó un estudio bibliográfico sobre la posible síntesis de este tipo de complejos de Meisenheimer en forma sólida. Es conocido que sales de este tipo se pueden preparar de forma sólida, tal y como se ha descrito por Machacek y colaboradores en la literatura^{8,82}, quienes además caracterizaron los ¹H- complejos mediante ¹H y ¹³C RMN.

Se preparaban 2 ml de una disolución de TNB en acetona, posteriormente se trataba con metóxido de sodio. Minutos después el complejo formado se precipitaba por adición de 100 ml de éter puro, se recogía por succión, se lavaba con éter y se secaba en un desecador al vacío. Los rendimientos obtenidos son casi cuantitativos (esquema 43)⁸².



Esquema 43

A partir de todos estos antecedentes bibliográficos se intentó adaptar las diferentes condiciones experimentales a nuestras condiciones experimentales ideales, a fin de obtener la máxima cantidad posible del producto NASH.

Para ello se decidió preparar las disoluciones imitando al máximo el proceso de obtención de los H^+ complejos de forma sólida que conducía a rendimientos preparativos. Así, se preparaban disoluciones en 3 ml de acetona bajo atmósfera inerte del correspondiente nitroaromático. Posteriormente se añadía un equivalente de *tert*-butóxido potásico (base muy fuerte que ya era utilizada para la funcionalización en el caso del NB, Introducción. 1.4.1., esquema 16). Esta mezcla se guardaba bajo nitrógeno algunos minutos.

Una vez escogidas las condiciones ideales para la formación de H^+ -complejos. Se procede a escoger las mejores para poder realizar una oxidación electroquímica.

Se preparan 3 ml de una disolución 0.2 M de tetrabutilamonio tetrafluoroborato (TBABF₄) en DMF bajo atmósfera inerte. Posteriormente se añade esta disolución a la disolución donde se había formado previamente el complejo de Meisenheimer. A esta disolución, se le realiza un estudio voltamétrico, determinándose tanto el número de complejos presentes, como la concentración de los mismos. Obviamente también se determina el potencial de oxidación al que se oxidará la mezcla, que será unos 100 mV más positivo que el valor del potencial de pico obtenido experimentalmente.

Los resultados experimentales obtenidos destacan por la alta selectividad conseguida y por los altos rendimientos, como se podrá ver en el artículo posteriormente.

Toda esta información se recoge en un tercer artículo aceptado en Julio del 2001 en la revista "European Journal of Organic Chemistry" titulado:

***"Electrochemically promoted Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen.
Part II :Electrochemical Synthesis of Nitroaromatic Ketones"***

Tradicionalmente los nitroalquilbencenos se han obtenido por nitración del alquilbenceno correspondiente, sin embargo se vio que ya existían precedentes en la literatura de obtención de estos compuestos por ataque nucleófilo al substrato nitroaromático, como ya se puso de manifiesto en la introducción (esquema 26).

A partir de los precedentes en la literatura parecía apropiado adaptar las condiciones experimentales descritas para estas síntesis a nuestras condiciones experimentales, con la intención de conseguir una nueva aproximación electroquímica.

La mayoría de las reacciones descritas se han realizado en THF o hexano, a temperaturas de 0 °C o sensiblemente inferiores, condiciones experimentales que dificultarían, en principio, bastante la realización de experimentos electroquímicos, tanto por hecho de que los disolventes anteriores son medios altamente resistivos, como por el hecho que las temperaturas descritas son demasiado bajas (tabla nº 4 reproducción de la referencia 25).

Nitroareno	Reactivo ¹	Producto NASH	Rendimiento (%)
Nitrobenceno	CH ₃ Li	2-Nitrotolueno 4-Nitrotolueno 4-Nitro- <i>m</i> -xileno	32 20 7
Nitrobenceno	<i>n</i> -BuMgCl	2-Nitroso- <i>n</i> -butilbenceno 4-Nitroso- <i>n</i> -butilbenceno	42 22
<i>p</i> -Nitrotolueno	CH ₃ MgCl	4-Nitroso- <i>m</i> -xileno	50
<i>p</i> -Metiltionitrobenceno	CH ₃ MgCl	2-Nitroso-5-metiltiotolueno	73
<i>p</i> -Feniltionitrobenceno	CH ₃ MgCl	2-Nitroso-5-metiltiotolueno	65
<i>p</i> -Fenoxinitrobenceno	CH ₃ MgCl	2-Nitroso-5-fenoxitolueno	53
1-Nitronaftaleno	<i>n</i> -BuLi	2- <i>n</i> -Butil-1-nitronaftaleno 4- <i>n</i> -Butil-1-nitronaftaleno	25 48
Nitrobenceno	A	Metil -(4-nitrofenil)-propionato	79
Nitrobenceno	B	Metil -(2-nitrofenil)-propionato	36
		Metil -(4-nitrofenil)-propionato	16
<i>p</i> -Fluoronitrobenceno	A	Metil -(5-fluoro-2-nitrofenil)-propionato	77

¹A: Con 1-metoxi-1-(trimetilsiloxi)-2-metil-1-propeno en THF en presencia de TASF seguido de oxidación con bromo, B: 1-metoxi-1-(trimetilsiloxi)-propeno en las mismas condiciones

Tabla 4. Resumen de la situación de la Substitución Nucleófila Aromática de Hidrógeno por Adición de Compuestos Organometálicos

Una primera exploración, condujo a utilizar las mejores condiciones electroquímicas. A pesar de que estas condiciones no eran las ideales para este tipo de reacción dada la alta basicidad del nucleófilo ($pK_a = 50$)²², capaz de desprotonar la DMF (disolvente escogido), un análisis de los productos de reacción después de la oxidación electroquímica mostró la presencia de productos de alquilación en la mezcla de reacción. No obstante, la mezcla de reacción era compleja, encontrándose numerosos productos no deseables procedentes de la degradación del disolvente.

Un segundo intento, llevó a pensar en el otro extremo, escogiéndose las condiciones experimentales descritas para la síntesis de estos productos, y posteriormente realizar en este medio la oxidación electroquímica. Para ello se utilizó el THF como disolvente. El problema de trabajar en THF es la alta resistividad del medio y para intentar solucionar este problema se aumentó la concentración de EF pasando de 0.1M a 0.4 M. Con todo, la reacción de oxidación electroquímica era excesivamente lenta. Además, la presencia de litio también dificultaba el proceso de electrólisis ya que puede formar pares iónicos de contacto, entre el grupo nitro del complejo de Meisenheimer que contenga la carga negativa y el litio. Todo esto hacía que los procesos de oxidación electroquímicos fueran muy largos (alrededor de 6 horas). Además, los rendimientos de productos de alquilación no eran buenos. Por contra, la reacción era limpia, no observándose la destrucción del disolvente y recuperándose con facilidad el reactivo que no había reaccionado.

En este punto se optó por una solución intermedia como en el caso de los compuestos carbonílicos. Se realizó una mezcla de disolventes con tal de combinar las propiedades de los mismos. Se preparaba a 0°C, 5ml de una disolución 20 mM de compuesto nitroaromático en THF bajo atmósfera inerte. Posteriormente se añadía cuidadosa y lentamente por medio de una micro jeringa un equivalente de BuLi o BuMgCl (disoluciones comerciales en THF o hexano guardadas bajo atmósfera inerte).

Seguidamente se añadía 5 ml de una disolución desgasada y seca de DMF preparada separadamente, que contenía una concentración 0.4 M de EF.

A continuación se realizaba el estudio electroquímico de la mezcla de reacción y se procedía a su oxidación electroquímica aplicando un potencial de 1.30 V vs. SCE.

Experimentalmente se observó que cuando el nucleófilo se introducía como BuMgCl la reactividad era menor, pero las mezclas de reacción obtenidas eran mucho más limpias que cuando se utilizaba BuLi.

Un aspecto altamente destacable, es el hecho que mediante este nuevo método oxidativo se obtienen rendimientos en muchos casos superiores a los obtenidos en la literatura. Además, se pueden alquilar productos que hasta la fecha no habían sido alquilados vía sustitución nucleófila aromática, como es el caso del 1,3- y 1,4-DNB. En el caso del 1,4-DNB se ha conseguido el primer ejemplo de sustitución de un heteroátomo por una cadena alquílica, mediante sustitución nucleófila aromática.

Sin embargo, la alta reactividad de los reactivos organometálicos dificulta considerablemente la reacción, y hace difícil la posibilidad de un escalado. De la misma forma, los resultados preliminares para la introducción de un grupo fenilo, vía PhLi o PhMgLi, no han conducido a resultados tan buenos como los explicados con anterioridad.

Toda esta información se recoge en una primera comunicación pendiente de aceptación enviada en Noviembre del 2001.

***“ Electrochemically promoted Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen.
Alkylation of Nitroarenes ”***

3.2. Substitución Nucleófila Aromática de Heteroátomo

3.2.1. Resultados y Discusión

Los buenos resultados conseguidos al utilizar nucleófilos carbonados y nitrogenados hacían posible pensar en un método general de substitución nucleófila de hidrógeno que fuera igualmente válido para nucleófilos oxigenados, de tipo tiol, fluoruro... que fueran igualmente capaces de atacar el compuesto nitroaromático, y, por tanto, capaces de formar el π -complejo intermedio. Sin embargo, los resultados obtenidos, que se expondrán a continuación, al utilizar este tipo de nucleófilos, no fueron los esperados!!!!.

A. Utilización de nucleófilos oxigenados

1. Hidróxido de tetrabutilamonio (OH⁻)

Se preparó 5 ml de una disolución 10mM de 1,3-DNB en DMF, utilizando TBABF₄ (tetrabutilamonio tetrafluoroborato) en concentración 0.1 M como EF. Posteriormente se iban añadiendo alícuotas de disolución de TBAOH (hidróxido de tetrabutilamonio) 1.5 M y se iba registrando su respuesta voltamétrica después de cada adición.

Al añadir TBAOH bajo atmósfera de argón sobre la disolución de 1,3-DNB, se observaba que:

- a) La disolución adquiría una coloración rojiza, indicativa de la formación de complejos de Meisenheimer en la disolución ($\lambda_{\text{máx}}$: 270, 340, 504, 548 nm).

- b) A medida que se iba añadiendo nucleófilo se podía observar en un barrido de oxidación de 0.00 a 1.50 V, como aumentaba la intensidad, por tanto la concentración, de dos picos de oxidación situados a 0.59 y 1.21 V. El primer pico corresponde a la formación del π -complejo (anión 1-hidroxi-2,4-dinitrociclohexadienilo), mientras que el segundo representa el exceso de hidroxilo presente en la muestra (asignado mediante la realización de un blanco previo). De la misma manera, al realizar un barrido de reducción, se observaba la disminución de la onda correspondiente al reactivo inicial, por tanto a partir de la disminución de la intensidad de este pico, se sabía, la

disminución de la concentración del reactivo inicial, y por tanto su presencia en la mezcla.

Al añadir 22,4 μl de la disolución de TBAOH, se observaba:

1. La total desaparición, en un barrido catódico, del pico de reducción correspondiente al 1,3-DNB.
2. La onda de oxidación correspondiente al π -complejo de tipo 1-hidroxi-2,4-dinitrociclohexadienuro era irreversible, pero era monoelectrónica, a diferencia de los casos anteriores donde obteníamos una onda bielectrónica.
3. Si se realizaba un segundo barrido de reducción posterior a un primer barrido de oxidación, de 0.00 V a 1.50 V y de 1.50 V a -1.00 V, aparecía el pico de reducción del producto de oxidación del π -complejo, que este caso correspondía a la reducción del 1,3-DNB (reactivo). Por tanto, a diferencia de los casos descritos anteriormente no se obtenía el producto de sustitución, 2,4-dinitrofenol sino el reactivo inicial. Así pues, lo que se observaba era pérdida del grupo hidroxilo que previamente había sido introducido, en vez de un protón como ocurría en la NASH.

Además, se realizó una electrólisis exhaustiva de la mezcla para confirmar los resultados voltamétricos, y efectivamente, se gastó 1F en la oxidación del π -complejo y el producto final obtenido fue el 1,3-DNB, reactivo, de forma cuantitativa.

2. Metóxido Potásico (OCH_3)

Al igual que en el caso anterior se preparó una disolución de 1,3-dinitrobenzoceno y se fueron añadiendo diferentes cantidades de nucleófilo de forma controlada. Simultáneamente se iba registrando su respuesta voltamétrica. A medida que se iba aumentando la concentración de nucleófilo en la mezcla la disolución adquiría una tonalidad azulada más intensa ($\lambda_{\text{máx}}$ 268, 358, 578 nm). Después de cada adición, se observaba en el barrido de oxidación el aumento del valor de la intensidad de dos picos a 0.72 V y 1.33 V, que corresponden al π -complejo (aducto metoxi-hidrogeno en posición 1,1-) y al exceso de anión metóxido presente en la mezcla (figura 5).

Al añadir 10 eq. se obtuvo la desaparición total del 1,3-DNB, ya que no se observaba respuesta electroquímica al realizar el primer barrido de reducción, lo que indicaba que todo este reactivo estaba en forma de π -complejo. (figura 5)

A continuación se realizó al igual que en el caso anterior una electrólisis exhaustiva de la mezcla obteniéndose un resultado idéntico.

- Recuperación del reactivo de partida, 1,3-DNB, de forma cuantitativa como consecuencia de la oxidación del π -complejo de tipo 1-metoxi-2,4-dinitrociclohexadienuro de forma electroquímica, después de pasar 1F.

Por tanto, se pierde el grupo metoxi que previamente había sido introducido en vez de un protón como ocurría en la NASH, casos descritos con anterioridad, y, además, lo hace por un mecanismo electroquímico diferente. El mecanismo NASH era un mecanismo ECE mientras que aquí se obtiene un mecanismo EC (pasando de ondas de oxidación de 2 electrones a ondas de oxidación a 1 electrón).

Intensidad / μA

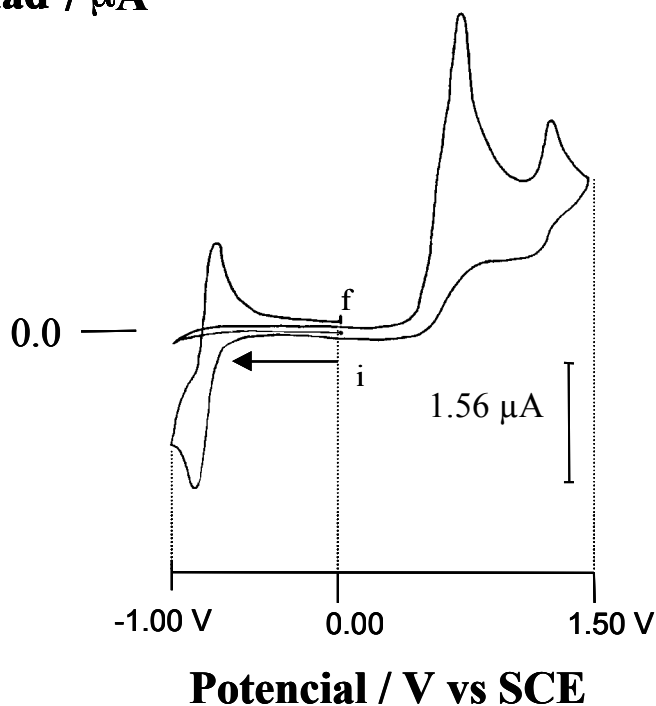


Figura 5. Voltametría Cíclica de una disolución 10 mM de 1,3-DNB, en DMF anhidra que que contenía 0.165g de TBABF₄ (EF) preparada bajo atmósfera de nitrógeno a la que se han añadido 10 eq. de metóxido potásico. El barrido de potencial es 0.00/-1.00/+1.50/-1.00/0.00V a una velocidad de barrido de potencial $v=1\text{V}\cdot\text{s}^{-1}$. Electrodo de trabajo C de 0.05mm de diámetro.

B. Utilización de nucleófilos de tipo Tiol

Si se realizaba el mismo tipo de experimentos descritos con anterioridad, utilizando en esta ocasión nucleófilos de tipo tiol en vez de oxigenados, como por ejemplo el etoxitiolato de sodio ($\text{Nu}^- = ^-\text{SEt}$), se obtuvieron resultados análogos a los descritos para los derivados oxigenados.

Se observó la presencia de dos ondas de oxidación. La primera onda de oxidación es monoeléctrica e irreversible y se sitúa a un potencial de 0.47 V, correspondiente a la oxidación del -aducto 1,1. Al realizar tanto estudios voltamétricos como electrólisis exhaustivas y analizar los productos de oxidación procedentes de la mezcla de reacción, en ningún caso se obtuvieron tioeteres por sustitución aromática de hidrógeno (figura 6).

Intensidad / μA

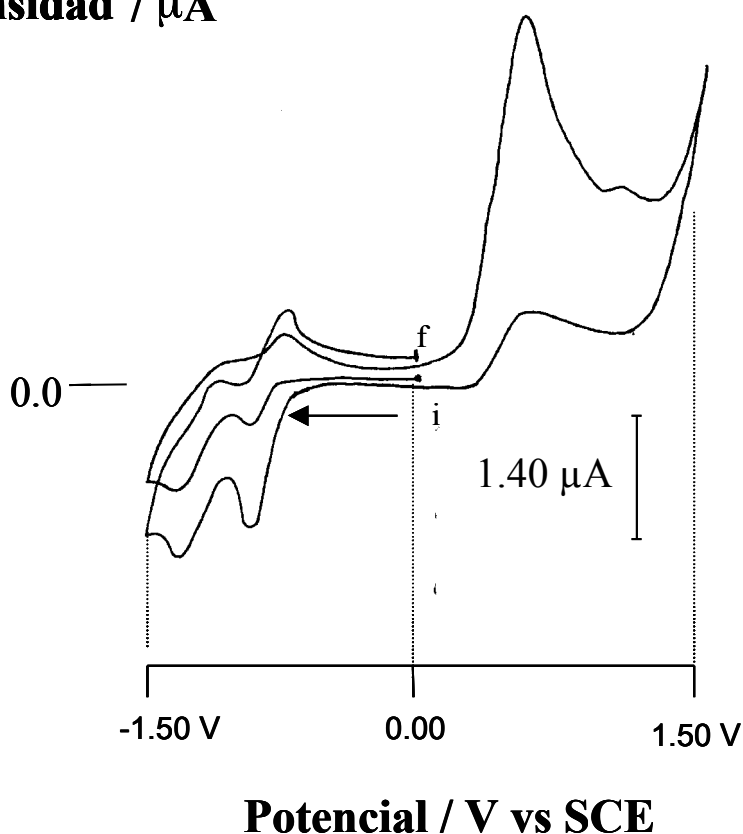


Figura 6. Voltametría Cíclica de una disolución 10 mM de 1,3-DNB, en DMF anhidra que que contenía 0.165g de TBABF_4 (EF) preparada bajo atmósfera de nitrógeno a la que se han añadido 10 eq. de etóxilato de sodio. El barrido de potencial es $0.00/-1.50/+1.50/-1.50/0.00\text{V}$ a $v=1\text{V}\cdot\text{s}^{-1}$. Electrodo de trabajo C de 0.05mm de diámetro.

C. Utilización de Fluoruro como Nucleófilo

Al igual que en los casos anteriores, cuando se utilizó como nucleófilo fluoruro ($\text{Nu}^- = \text{F}^-$), que fue añadido en la disolución en forma de fluoruro de tetrametilamonio anhidro, se observó la aparición de una onda de oxidación a 0.70 V, producto de la formación del π -aducto 1,1.

Se continuó añadiendo éste hasta que no quedaba 1,3-DNB en disolución, de forma que todo este estaba en forma de complejo de Meisenheimer. Al realizar una oxidación exhaustiva de la disolución se gastó 1 F, además como en los casos anteriores, se obtuvo el reactivo inicial como consecuencia de la oxidación del complejo de Meisenheimer 1-flúor-2,4-dinitrociclohexadienuro. Por tanto, se obtiene como producto de oxidación el producto derivado de la pérdida de flúor en vez el derivado de la pérdida de hidrógeno.

En la figura 7 se muestra el análisis voltamétrico de una disolución en DMF anhidra y preparada bajo atmósfera de nitrógeno que contenía 0.1646 g de TBABF_4 , en la que se pusieron en contacto el anión fluoruro (en forma de sal de tetrametilamonio) y el TNB (compuesto deficiente en electrones). En el barrido catódico inicial se puede observar la cantidad de TNB que no ha sido atacada por el flúor, pico de reducción a $-0,53$ V. En el barrido anódico se observa la aparición de un primer pico oxidativo a 0.26 V, asociado a la reactividad del anión radical del TNB (Parte II. Artículo 6), y un segundo pico de oxidación a un potencial de 1.09 V, que corresponde a la oxidación del π -complejo formado por el ataque nucleófilo del anión fluoruro a una posición no substituida del TNB (figura 7).

Al realizar una electrólisis oxidativa a potencial controlado ($E_{pa} = 1.20$ V), se obtuvo el reactivo inicial, TNB, como producto de rearomatización por oxidación del complejo π , después de gastar 1F. En lo que es un resultado equivalente al obtenido con anterioridad al utilizar nucleófilos oxigenados y de tipo tiol.

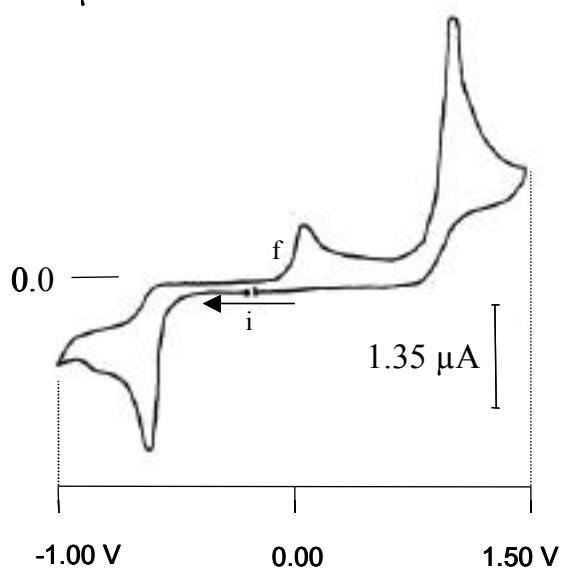
Intensidad / μA **Potencial / V vs SCE**

Figura 7. Voltametría Cíclica de una disolución 10 mM de TNB, en DMF anhidra que que contenía 0.165g de TBABF_4 (EF) preparada bajo atmósfera de nitrógeno a la que se han añadido 5 eq. de fluoruro de tetrametilamonio. El barrido de potencial es 0.00/-1.00/+1.50/-1.00/0.00V a $v=1\text{V}\cdot\text{s}^{-1}$. Electrodo de trabajo C de 0.05mm de diámetro.

En la tabla 5 se resumirán los resultados obtenidos de las electrólisis oxidativas.

A partir de estos resultados se puede concluir que la sustitución nucleófila de hidrógeno (proceso NASH) no es un proceso general para todo tipo de nucleófilos, ya que no funciona cuando se utiliza como nucleófilos aniones derivados de alcoholes, tioles o fluoruro.

La primera pregunta es ¿qué sucede?. Evidentemente los resultados electroquímicos obtenidos el proceso de oxidación de este tipo de compuestos son claramente diferentes. Se han obtenido dos diferencias mecanísticas importantes respecto al proceso NASH, la primera es que la oxidación monoelectrónica y la segunda es que se obtiene el reactivo, no el producto de sustitución, como producto final.

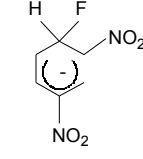
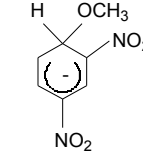
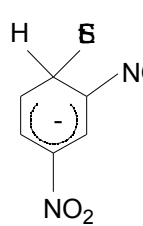
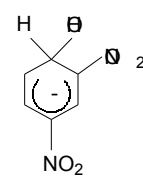
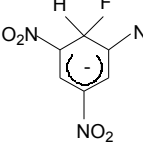
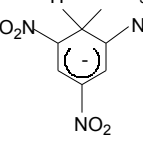
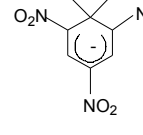
Nitroareno (1)	Nu ⁻ (exceso)	% Ataque	σ^{H} -Complejo	Epa (V) σ^{H} -Complejo	Producto de NASX (%)
1,3-dinitrobenceno	F ⁻	100		0.70	1,3-dinitrobenceno (100%)
1,3-dinitrobenceno	⁻ OCH ₃	100		0.72	1,3-dinitrobenceno (97%) 3-nitroanisol (3%)
1,3-dinitrobenceno	⁻ SEt	100		0.44	1,3-dinitrobenceno (20%) 3-nitrotiofenol (66%) Sulfuro de etilo y 3-nitrofenilo (14%)
1,3-dinitrobenceno	⁻ OH	100		0.59	1,3-dinitrobenceno (100%)
1,3,5-trinitrobenceno	F ⁻	100		1.09	1,3,5-trinitrobenceno (97%) 1-Fluoro-3,5-dinitrobenceno (2%)
1,3,5-trinitrobenceno	⁻ OCH ₃	100		1.18	1,3,5-trinitrobenceno (100%)
1,3,5-trinitrobenceno	⁻ SEt	100		1.06 0.44	1,3,5-trinitrobenceno (68%) Sulfuro de etilo y 3,5-dinitrofenilo (31%)

Tabla 5. Electrolisis oxidativas de σ^{H} -complejos

Esto nos conduce a 2 nuevas preguntas ¿Por qué se producen estas diferencias mecanísticas? ¿Se podrá introducir de forma electroquímica nucleófilos de tipo oxigenado, tiol o fluoruro?.

La solución a estas dos preguntas vino dada por el estudio electroquímico de la reacción de Substitución Nucleófila Aromática de Heteroátomo (proceso que se denominó NASX).

Este estudio se realizó igual que en el caso del NASH, buscando la máxima simplicidad. Para ello se sintetizó de forma sólida un compuesto de Meisenheimer de tipo *ipso* que fuera estable, y se estudió su mecanismo de oxidación en medios no nucleófilos. Concretamente se determinó el mecanismo de oxidación de este tipo de complejos en DMF, observándose que efectivamente el proceso de oxidación de este tipo de complejos, era a un electrón. De lo que se pudo deducir y, por tanto, confirmar que la salida de un heteroátomo como consecuencia de la oxidación de un complejo de Meisenheimer es un proceso monoelectrónico.

Una vez llegados a este punto, se fue un poco más allá en lo que se refería al estudio de la reacción de sustitución nucleófila aromática de heteroátomo activada electroquímicamente.

Se sabe que la reacción de sustitución nucleófila aromática puede seguir un mecanismo de adición –eliminación (S_NAr) obteniéndose en la mayoría de los casos el producto de sustitución, tal y como se mostró en la introducción (esquema 5). Sin embargo, hay algunos casos en los que la etapa determinante de la reacción es la pérdida del grupo saliente, y es en estos casos que la electroquímica podría ser útil ya que mediante una oxidación electroquímica se podría acelerar la reacción obtener el producto de sustitución. De esta forma podríamos introducir nucleófilos oxigenados, fluoruro... pudiéndose así generalizar el método electroquímico para la introducción de todo tipo de nucleófilos, y funcionalizar los compuestos nitroaromáticos de una forma muy amplia y variada.

La idea básica de en este apartado como se podrá ver posteriormente en el artículo 5 era como no, primero determinar el nuevo mecanismo de oxidación para los complejos de Meisenheimer de tipo *ipso*. El hecho de que el mecanismo de oxidación encontrado sea diferente según el proceso oxidativo sea de tipo NASH o NASX, dependiendo del

-complejo formado, da mucha información estructural, máxime teniendo en cuenta que el valor del potencial de oxidación depende de la posición atacada. Así pues, se podrá caracterizar los complejos de Meisenheimer presentes en la mezcla, conocer su concentración e incluso en alguno de los casos obtener un producto u otro, o inclusive los dos dependiendo del potencial de oxidación aplicado. Esto hace de la voltametría cíclica la técnica ideal para la caracterización de todo tipo de -complejos, conociéndose en todo momento la concentración relativa de cada uno de los presentes en la muestra. Además, en el caso de querer obtener el producto derivado del -complejo que posea un potencial de oxidación menor, éste se podrá obtener de forma totalmente selectiva.

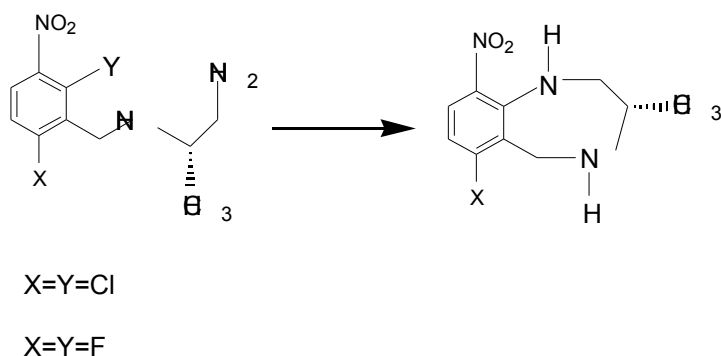
La aplicación sintética, resulta interesante, a pesar que este tipo de reacciones se puedan dar de forma térmica en condiciones experimentales muy concretas, normalmente más drásticas, sin necesidad de realizar oxidaciones electroquímicas. Es destacable el hecho de que en algunos casos mediante la aplicación de técnicas electroquímicas para el proceso oxidativo de estos complejos, se puede acelerar la reacción de sustitución e incluso en los casos donde no funcione de forma térmica se puede forzar la reacción de forma electroquímica para que esta ocurra.

Toda esta información se recoge en un artículo enviado pendiente de aceptación en Septiembre del 2001.

***“ Nucleophilic Aromatic Substitution for Heteroatom:
An oxidative Electrochemical Approach”***

Las reacciones de sustitución nucleófila aromática ya sea de hidrógeno, NASH, o por desplazamiento de heteroátomo, NASX, forman un importante eje de numerosas e importantes síntesis de productos farmacéuticos, medicamentos, numerosas series de antidepresivos, agentes antitumorales²⁰. Sin olvidarse que algunos herbicidas, funguicidas, pesticidas requieren de la presencia de algún grupo nitro en la funcionalización de su anillo aromático o heteroaromático, como ya se había indicado con anterioridad.

Recientemente se ha de destacar que Parker y Corburn⁸⁵ usaron esta reacción para la preparación de 2-nitrobenzodiazepinas, intermediarios básicos en la preparación de inhibidores del HIV-I (Human Immunodeficiency Virus) (esquema 44).



Esquema 44

Dado el conjunto de todas las posibilidades de completar la reacción de sustitución nucleófila aromática por oxidación selectiva y limpia del complejo de Meisenheimer, intermedio de la reacción, que conducen al producto de sustitución, y el hecho que la reacción posee un potencial interés sintético se pensó recoger el conjunto de todas sus posibles variantes en lo que sería una patente de invención.

En la patente quedan recogidos el máximo tipo de procesos electroquímicos, estudiados en nuestro laboratorio, tanto de tipo NASH como de tipo NASX. El objetivo es proteger el máximo número máximo de productos sintetizables a fin de realizar el máximo número de reivindicaciones.

Toda esta información se recoge en una patente presentada en Marzo del 2000 en la Oficina Española de Patentes y Marcas, con título:

“ Preparación Electroquímica de NITRO-, DINITRO- y TRINITRO- derivados Substituidos ” (PATENTE DE INVENCION Nº SOLICITUD P200000489)

Bibliografía

- ⁷⁴ C.A. Lobry de Bruyn, *Rec. Trav. Chim. Pays-bas*, **1883**,2,203
- ⁷⁵ R.Foster, C.A. Fufe, *Rev. Pur. Appl. Chem.*, **1996**, 16, 76
- ⁷⁶ M.K. Stern, B.K. Chang, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6883
- ⁷⁷ I. Huertas, I. Gallardo, J. Marquet, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 279
- ⁷⁸ M.R. Crampton, V. Gold, *J. Chem. Soc.(B)*, **1967**, 23
- ⁷⁹ M.R. Crampton, B. Gibson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1981**, 533
- ⁸⁰ M.R. Crampton, R. Chamberlin, *J. Chem. Research.(S)*, **1967**, 23
- ⁸¹ M.R. Crampton, S.D. Lord, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1997**, 369
- ⁸² M.R. Crampton, J. Delaney, L.C. Rabbit, , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1999**, 2573
- ⁸³ V. Machacek, V. Sterba, A. Lycka, D. Snobl, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1982**, 355
- ⁸⁴ M. Cervera, J. Marquet, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7591
- ⁸⁵ K.A. Parker, C.A. Coburn, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 97