

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



**“NUEVAS REACCIONES ELECTROSINTÉTICAS
EN QUÍMICA ORGÁNICA”**

REBECA SÁEZ POLO

2010

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



“NUEVAS REACCIONES ELECTROSINTÉTICAS EN QUÍMICA ORGÁNICA”

Memoria presentada en la Universidad de Alcalá por la licenciada Rebeca Sáez Polo para optar al grado de Doctora en Química.

MARÍA LUISA IZQUIERDO CEINOS, Profesora Titular y directora en funciones del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, titulada **“Nuevas Reacciones Electrosintéticas en Química Orgánica”**, ha sido realizada por Dña. Rebeca Sáez Polo en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, y autorizo su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares. Mayo de 2010.

Fdo. Dra. María Luisa Izquierdo Ceinos

FRUCTUOSO BARBA VALIENTE, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, y **MARÍA BELÉN BATANERO HERNÁN**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria, titulada “**Nuevas Reacciones Electrosintéticas en Química Orgánica**”, ha sido realizada por Dña. Rebeca Sáez Polo en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, con nuestra inmediata dirección y autorizamos su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares. Mayo de 2010.

Fdo. Dr. Fructuoso Barba Valiente

Fdo. Dra. M. Belén Batanero Hernán

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, el Profesor Fructuoso Barba Valiente y la Profesora Belén Batanero Hernán, por haberme brindado la oportunidad de realizar el doctorado en su grupo de investigación. Gracias Belén por tu apoyo, asesoramiento y en definitiva, por todo aquello que me has enseñado.

Agradezco al Ministerio de Ciencia e Investigación por la beca FPI concedida que me ha permitido realizar el doctorado.

Al Departamento de Química Orgánica, así como a su directora, por haberme facilitado mi estancia durante estos años.

A Eugenia, Desi y Gloria por su ayuda prestada en cualquier momento.

A Mijhail por sus valiosos consejos sobre Resonancia Magnética Nuclear y su peculiar sentido del humor.

A Gloria Quintanilla, por su cariño y sus consejos.

A Michelle que llegó como un brisa de aire fresco al laboratorio y fue capaz de devolverme la sonrisa y la ilusión.

A Fernando por animarme las tardes en el laboratorio. Gracias por haberme hecho reír.

A Vito y Álvaro que siempre han estado dispuestos a echarme una manita con la informática.

A Marco, porque siempre ha estado ahí. Gracias por todos esos cafés que me has aguantado con una increíble paciencia, por tu apoyo moral, gracias por escucharme.

A Conchita, que me ha sabido levantar en los peores momentos y nunca ha permitido que me hundiera. Gracias por escucharme, animarme y sobre todo, gracias por darme ese cariño inmensurable que siempre me has mostrado.

A Loli, mi compi de laboratorio que me dio la bienvenida y se convirtió en mucho más que una compañera y eché muchísimo de menos cuando se fue. Gracias por haberme hecho más fácil trabajar en un laboratorio.

A Antonio Lorente, por sus bromas que siempre han pretendido arrancarme una sonrisa cuando estaba triste.

A Jose Luis, por sus consejos y sus ánimos. Gracias por preocuparte por mí y ayudarme.

En definitiva, gracias a todos aquellos que me han apoyado de una forma u otra, y han sabido aguantar, en ocasiones, mi mal humor durante todos estos años.

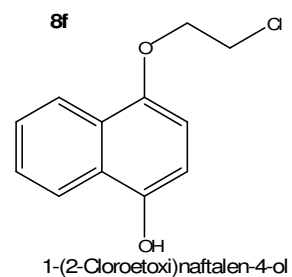
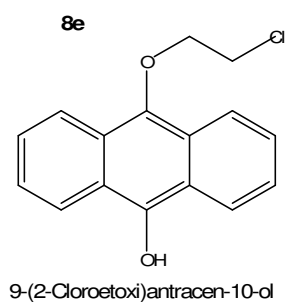
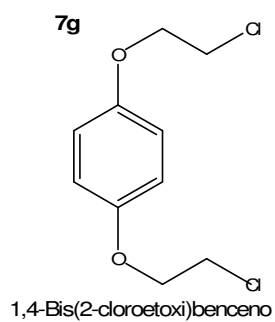
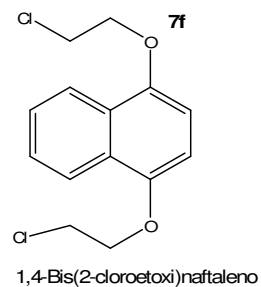
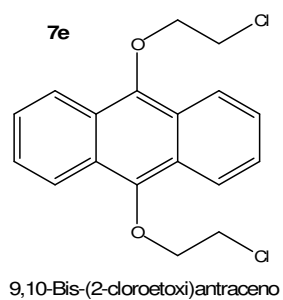
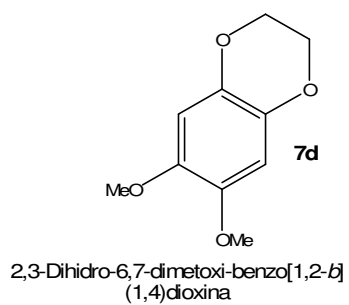
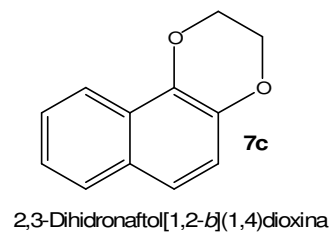
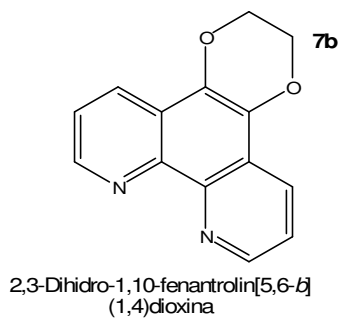
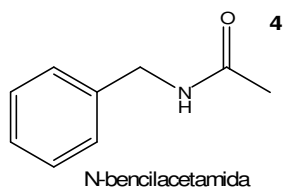
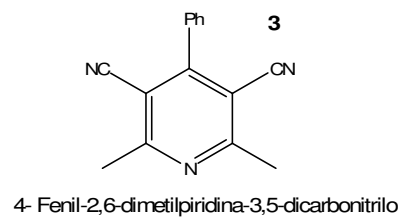
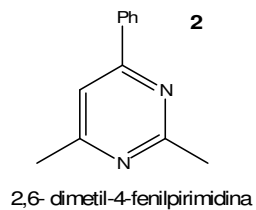
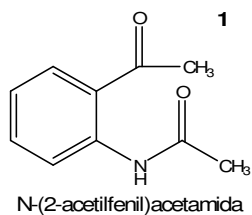
Gracias a mi familia por estar siempre ahí, apoyándome, serenándome y levantándome.

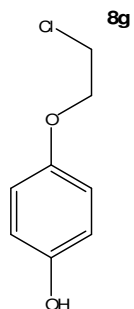
Y por último, GRACIAS A MIS PADRES, sin cuyo sacrificio esto no hubiese sido posible, gracias Mamá y gracias Papá.

A mi padre...

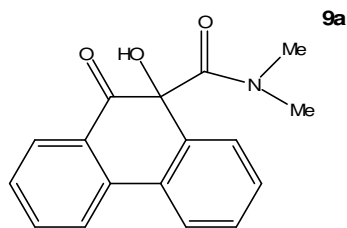
Ordenación alfabética de las **ABREVIATURAS** utilizadas en esta memoria:

A	amperio
Ar	arilo
c	cuadruplete
cm	centímetro
°C	grado centígrado
δ	desplazamiento químico en ppm
CH ₃ CN	acetonitrilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetilformamida
1,2-DCE	1,2-dicloroetano
d	doblete
E _{pa}	potencial de pico anódico
E _{pc}	potencial de pico catódico
ECS	electrodo de calomelanos saturado
EM	espectrometría de masas
Et	etilo
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
IQ	ionización química
J	constante de acoplamiento
λ	longitud de onda
m	multiplete
Me	metilo
m/e, m/z	relación masa/carga
nm	nanómetros
Peb	punto de ebullición
Pf	punto de fusión
Ph	fenilo
Pm	peso molecular
ppm	partes por millón
uma	unidad de masa atómica
R	alquilo
Ref.	referencia
Rf	factor de retención
RMN de ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN de ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono 13
s	singlete
sa	singlete ancho
SSE	sistema disolvente-electrolito soporte
t	triplete
T	temperatura
T.E.	transferencia electrónica
TMS	tetrametilsilano
UV-VIS	ultravioleta visible
ν	vibración (IR)
V	voltio

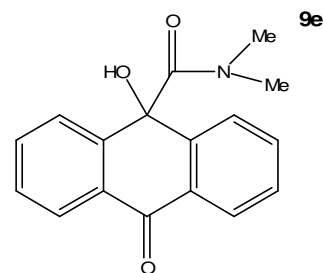




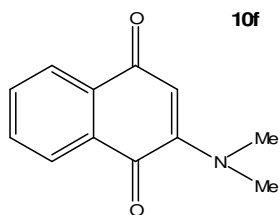
4-(2-Cloroetoxi)fenol



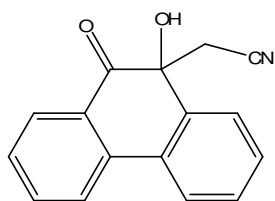
9,10-Dihidro-9-hidroxi-N,N-dimetil-10-oxofenantren-9-carboxamida



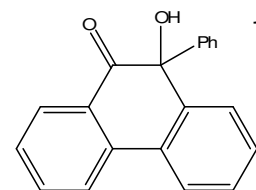
9,10-Dihidro-10-hidroxi-N,N-dimetil-9-oxoantracen-10-carboxamida



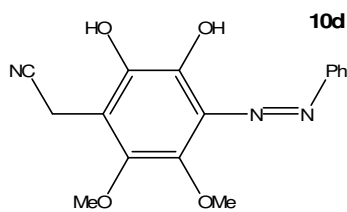
2-(Dimetilamino)naftaleno-1,4-diona



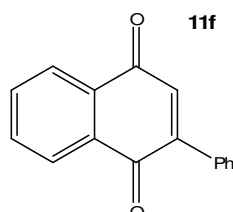
2-(9-10-Dihidro-9-hidroxi-10-oxofenantren-9-il) acetonitrilo



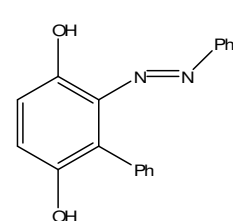
10-Hidroxi-10-fenilfenantren-9(10H)-ona



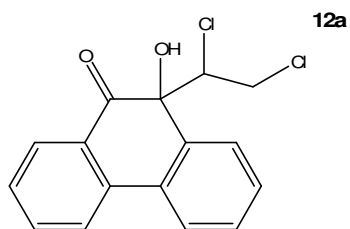
2-(4-(2-fenilidaceni)-2,3-dihidroxi-5,6-dimetoxifenil)acetonitrilo



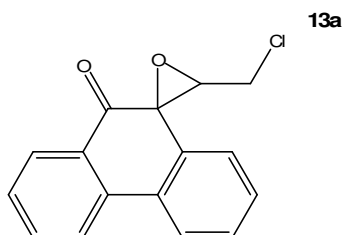
2-Fenilnaftalen-1,4-diona



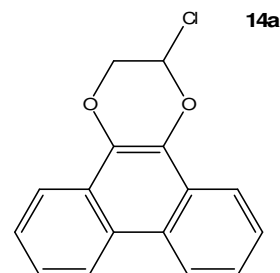
2-Fenil-3-(2-fenilidaceni)-1,4-hidroquinona



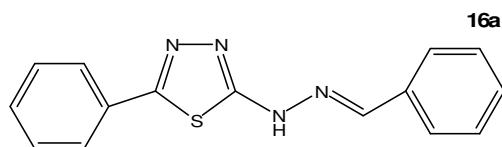
10-(1,2-Dicloroetil)-10-hidroxi-fenantren-9(10H)-ona



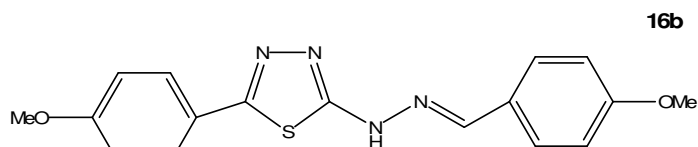
Óxido de 10-(2-cloroetiliden)fenantren-9(10H)-ona



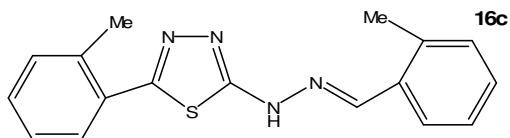
2-Cloro-2,3-dihidrofenantro[9,10-b][1,4]dioxina



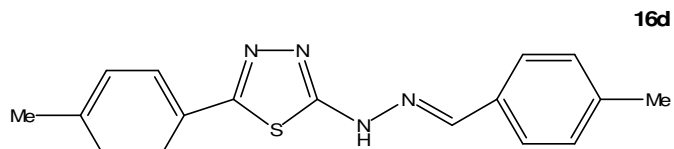
2-Benciliden-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazina



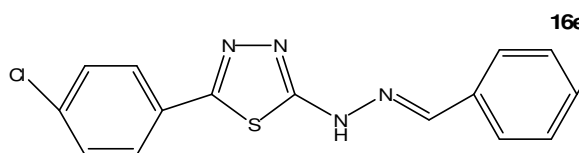
2-(4-Metoxibenciliden)-1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazina



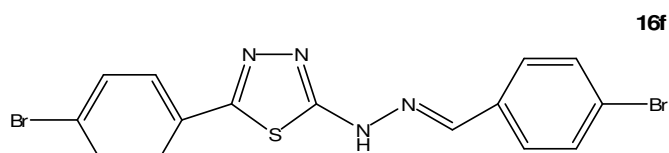
2-(*o*-Metilbenciliden)-1-(5-(*o*-tolil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazina



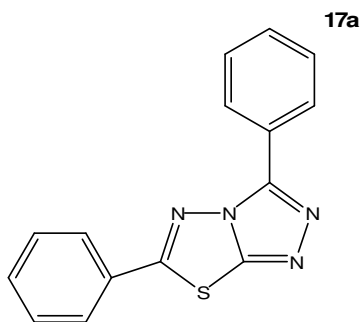
2-(*p*-Metilbenciliden)-1-(5-(*p*-tolil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazina



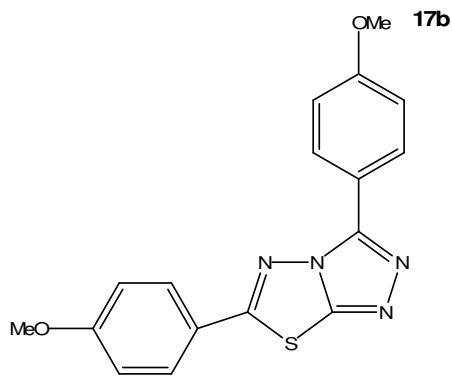
2-(4-Clorobenciliden)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazina



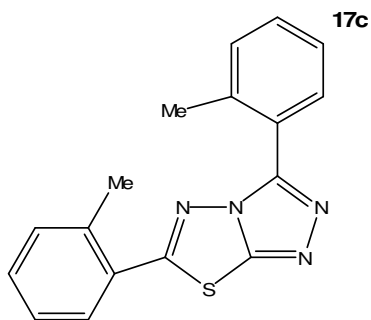
2-(4-Bromobenciliden)-1-(5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazina



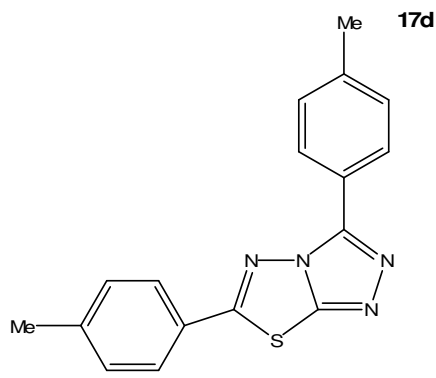
3,6-Difenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol



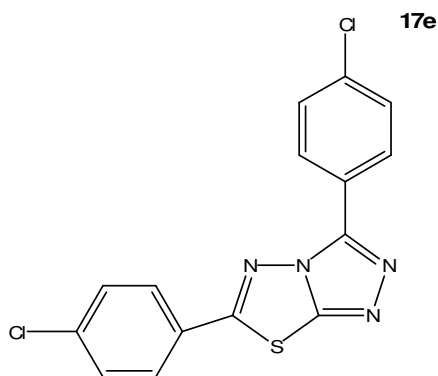
3,6-Bis(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol



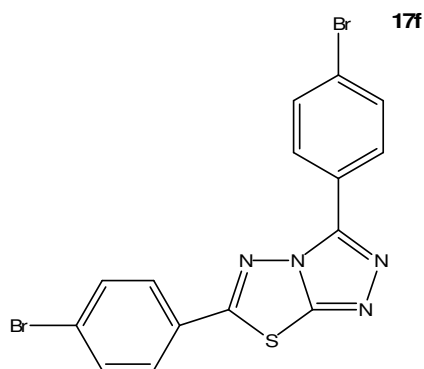
3,6-Di-*o*-tolil-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol



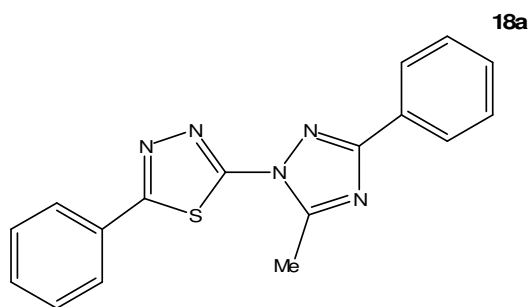
3,6-Di-*p*-tolil-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol



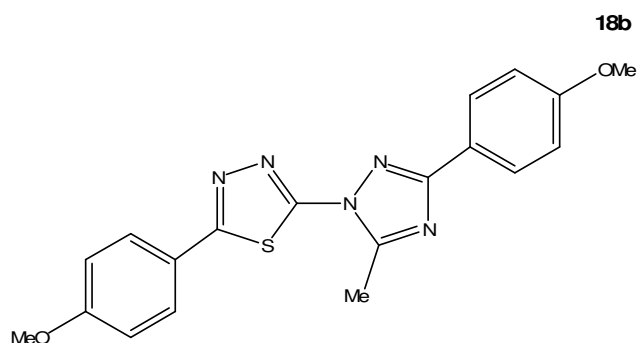
3,6-Bis-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol



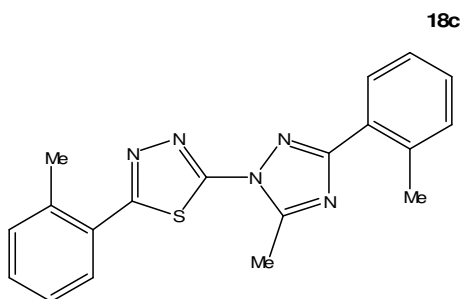
3,6-Bis-(4-bromofenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol



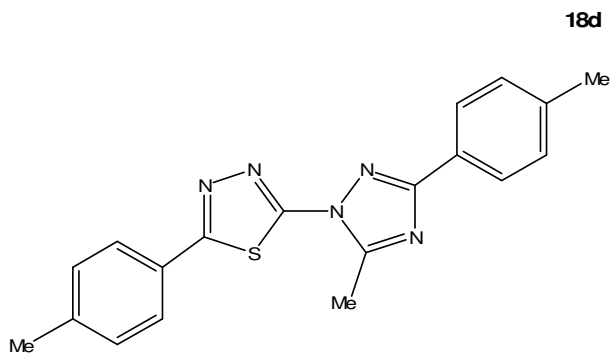
5-Metil-3-fenil-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol



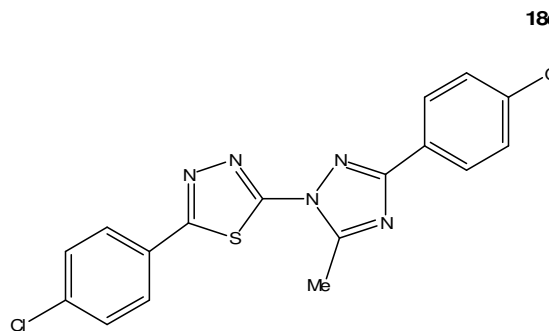
3-(4-Metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol



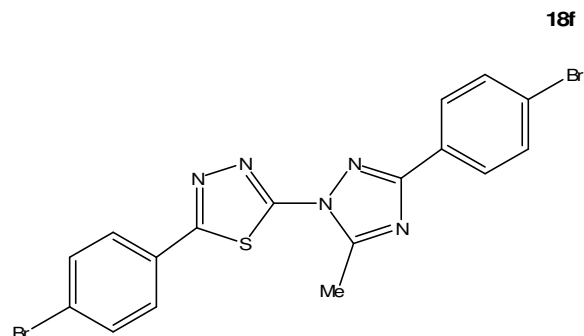
5-Metil-3-(*o*-metilbenciliden)-1-(5-*o*-tolil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol



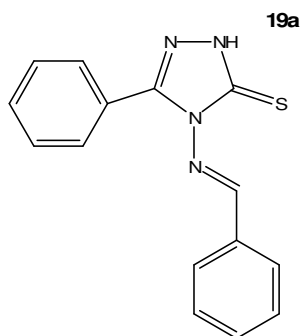
5-Metil-3-(*p*-metilbenciliden)-1-(5-*p*-tolil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol



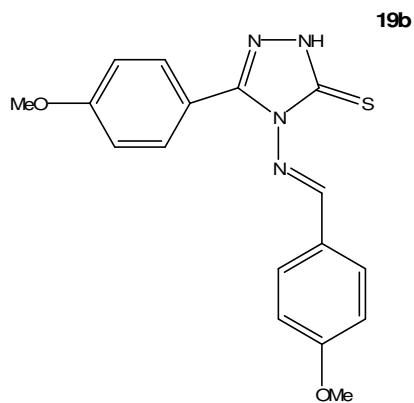
3-(4-Clorofenil)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol



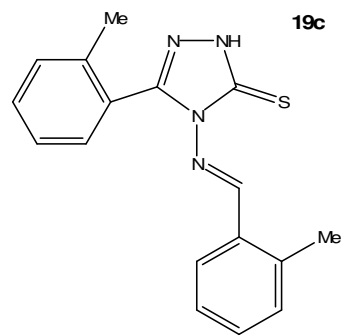
3-(4-Bromofenil)-1-(5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol



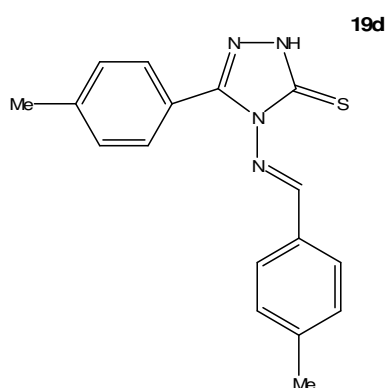
4-(Benzilidenamino)-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona



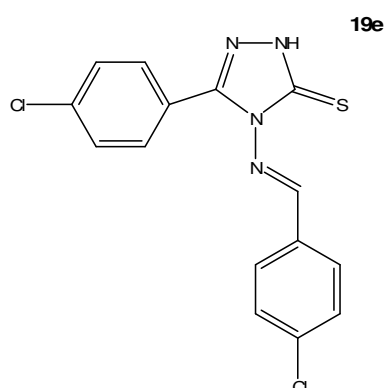
4-(4-Metoxibencilidenamino)-5-(4-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona



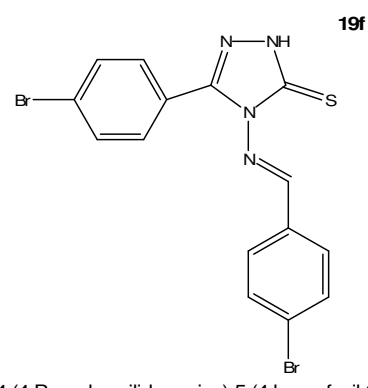
4-(o-Metilbencilidenamino)-5-(o-tolil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona



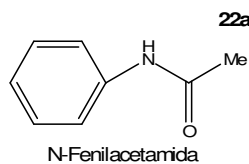
4-(p-Metilbencilidenamino)-5-(p-tolil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona



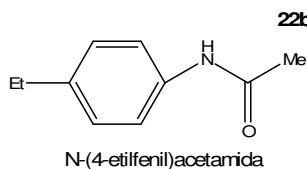
4-(4-Clorobencilidenamino)-5-(4-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona



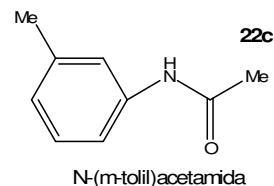
4-(4-Bromobencilidenamino)-5-(4-bromofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona



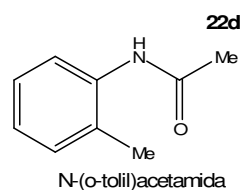
N-Fenilacetamida



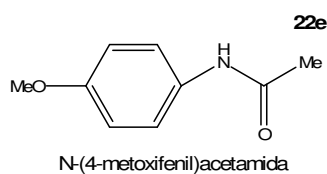
N-(4-etilfenil)acetamida



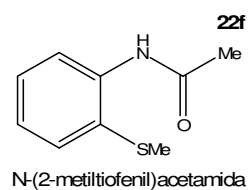
N-(m-tolil)acetamida



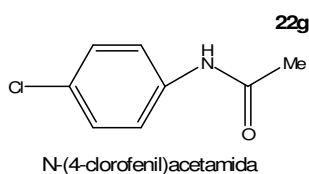
N-(o-tolil)acetamida



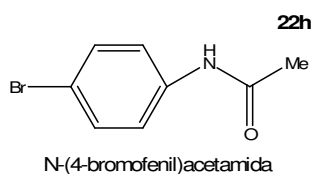
N-(4-metoxifenil)acetamida



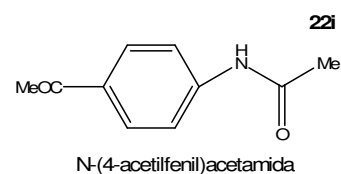
N-(2-metiltofenil)acetamida



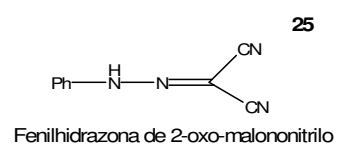
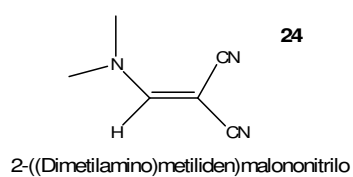
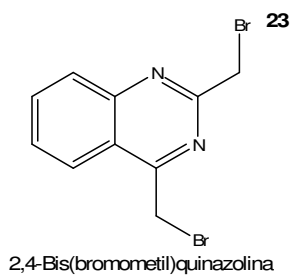
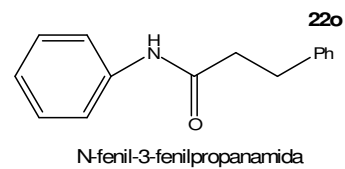
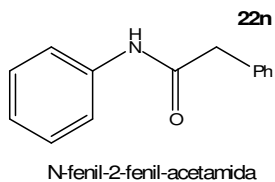
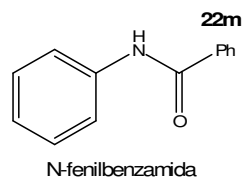
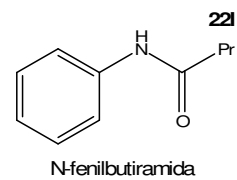
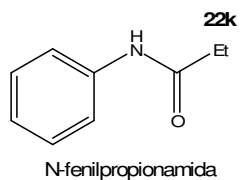
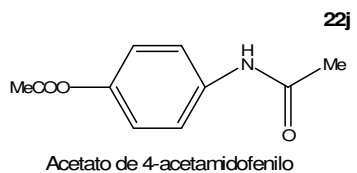
N-(4-clorofenil)acetamida



N-(4-bromofenil)acetamida



N-(4-acetilfenil)acetamida



ÍNDICE

0. INTRODUCCIÓN GENERAL Y ORDENACIÓN DE ESTA MEMORIA	2
0.1. INTRODUCCIÓN	2
0.2. ORDENACIÓN DE LA MEMORIA	9
CAPÍTULO 1: EFECTOS DE LA DILUCIÓN EN LA OXIDACIÓN ANÓDICA DE α-CLOROETILBENCENO Y TOLUENO EN ACETONITRILO	12
1.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	13
1.2. OXIDACIÓN ANÓDICA DE α-CLORO-ETILBENCENO	18
1.2.1. Electrólisis preparativa.....	18
1.2.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos	20
1.2.3. Resultados y discusión	23
1.3. OXIDACIÓN ANÓDICA DE TOLUENO	28
1.3.1. Electrólisis preparativa.....	28
1.3.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos	29
1.3.3. Resultados y discusión	30
CAPÍTULO 2: REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE QUINONAS BAJO CONDICIONES APRÓTICAS.....	33
2.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	35
2.2. REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1,2 Y 1,4-QUINONAS EN 1,2- DICLOROETANO.....	41
2.2.1. Reducción de 1,2 y 1,4-quinonas al potencial de su primera onda polarográfica.....	41
2.2.1.1. Electrólisis preparativa	41
2.2.1.2. Resultados y discusión.....	43
2.2.2. Reducción de 1,2 y 1,4-quinonas al potencial de su segunda onda polarográfica.....	44
2.2.2.1. Electrólisis preparativa	44
2.2.2.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos	45
A) Productos obtenidos en la reducción de 1,2-Quinonas.....	45
B) Productos obtenidos en la reducción de 1,4-Quinonas.....	46
2.2.2.3. Resultados y discusión.....	49
A) Reducción de 1,2-Quinonas 5(a-d) :.....	49
B) Reducción de 1,4-Quinonas 5(e-g) :.....	51

2.3. REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1,2 Y 1,4-QUINONAS EN PRESENCIA DE SALES DE DIAZONIO	52
2.3.1. Electrólisis preparativa.....	52
A) N,N-Dimetilformamida como disolvente.....	54
B) Acetonitrilo como disolvente	55
C) 1,2-Dicloroetano como disolvente	56
2.3.2. Resultados y discusión	57
A) N,N-Dimetilformamida como disolvente.....	57
B) Acetonitrilo como disolvente	61
C) 1,2-Dicloroetano como disolvente	65
CAPÍTULO 3: OBTENCIÓN ANÓDICA DE 3,6-DIARIL-1,2,4-TRIAZOLO[3,4-b][1,3,4]TIADIAZOLES Y 3-ARIL-5-METIL-1-(5-ARIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOLES.....	
3.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	71
3.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA.....	75
3.2.1. Preparación de bencilidentiocarbohidrazidas (15).....	75
3.2.2. Preparación de N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il) hidrazonas(16)	75
3.2.2.1. Oxidación anódica de 15	75
3.2.2.2. Oxidación química de 15 con FeCl ₃	76
3.3. OXIDACIÓN ELECTROQUÍMICA DE N-(5-ARIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL) HIDRAZONAS (16) EN ACETONITRILLO	78
3.3.1. Electrólisis preparativa.....	78
3.3.2. Determinación estructural de productos obtenidos.....	79
A) 3,6-Diaril-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiadiazoles 17(a-f)	79
B) 3-Aril-5-metil-1-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazoles 18(a-f)	80
B) 4-(Aridenamino)-5-aril-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)tionas 19(a-f)	82
3.3.3. Resultados y discusión	84
CAPÍTULO 4: OBTENCIÓN POR MICROONDAS DE ANILIDAS Y OTROS COMPUESTOS POR REACCIÓN DE SALES DE DIAZONIO CON NITRILOS	
4.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	91
4.2. REACCIÓN DE DIFERENTES SALES DE DIAZONIO CON NITRILOS	93
4.2.1. Procedimiento experimental	93

4.2.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos	95
4.2.3. Resultados y discusión	95
4.3. REACCIÓN DE TETRAFLUOROBORATO DE BENCENODIAZONIO CON BROMOACETONITRILO.....	98
4.3.1. Procedimiento experimental	98
4.3.2. Determinación estructural del producto principal	98
4.3.3. Resultados y discusión	100
4.4. REACCIÓN DE TETRAFLUOROBORATO DE BENCENODIAZONIO CON MALONONITRILO	102
4.4.1. Procedimiento experimental	102
4.4.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos	103
4.4.3. Resultados y discusión	105
 CAPÍTULO 5: APÉNDICE EXPERIMENTAL	 108
5.1. CONDICIONES GENERALES DE TRABAJO (Descripción de una célula electroquímica para síntesis en pequeña escala.).....	110
5.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN Y ANÁLISIS	114
5.3. REACTIVOS COMERCIALES	117
5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS PREPARACIONES.....	120
5.4.1. Preparación de sales de diazonio.....	120
5.4.2. Preparación de tiocarbhidrazidas (15)	121
5.4.3. Preparación de N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il) hidrazonas(16) y 4- (Aridenamino)-5-aril-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)tionas (19)	122
5.5. DESCRIPCIÓN ESPECTROSCÓPICA DE PRODUCTOS OBTENIDOS....	123
 CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES.....	 138
 CAPÍTULO 7: SUMMARY	 140

INTRODUCCIÓN GENERAL

Y

ORDENACIÓN DE ESTA MEMORIA

0. 1. INTRODUCCIÓN

La aparición de la Electroquímica Orgánica data de 1836 cuando Michael *Faraday*¹ electrolizó una disolución de acetato y obtuvo un producto gaseoso, el etano. Esta síntesis de hidrocarburos vía la oxidación anódica de sales de ácidos grasos con pérdida de CO₂ fue posteriormente desarrollada por *Kolbe*², quien la convirtió en la primera síntesis orgánica de uso práctico. En la actualidad, las investigaciones sobre esta reacción continúan desarrollándose. La primera reducción electroquímica de un compuesto orgánico parece haber sido la deshalogenación reductiva del ácido triclorometanosulfónico sobre un electrodo de zinc, para originar ácido metanosulfónico³.

Durante más de 100 años se multiplicaron los trabajos en este campo, como queda reflejado en un gran número de recopilaciones tales como las de *Fichter*⁴, *Brockmann*⁵, *Allen*⁶, *Swann*⁷ y *Meites*⁸.

En la segunda mitad del siglo XIX (1850 – 1900) se despertó el interés sobre la entonces nueva técnica electroquímica aplicándose a la síntesis orgánica, ya que parecía tener muchas aplicaciones tanto a nivel laboratorio como industrial. En este período clásico se realizaron varias oxidaciones y sustituciones oxidativas, así como reducciones de nitrocompuestos, compuestos carbonílicos y reacciones de deshalogenación. Sin embargo, los resultados no parecían muy prometedores ya que en la mayoría de los casos resultaron mezclas de compuestos. Finalizando el siglo XIX, *Haber*⁹ publicó el trabajo, que luego sería un clásico, sobre la reducción en etapas de nitrocompuestos. En este trabajo *Haber* observó que aplicando una densidad de corriente constante el potencial de reducción efectivo se hacía cada vez

¹ M. Faraday, *Ann. Phys. (Liepzig)*, **1834**, 47, 438.

² J. Kolbe, *J. Prakt. Chem.*, **1847**, 41, 138.

³ Ch. F. Schoenbein, *Liebigs Ann. Chem.*, **1845**, 54, 164-176.

⁴ F. Fichter, "Die Chemische Reaktion, Band VI, Organische Elektrochemie". Th. Steinkopff, Ed., K. F. Bonhoeffer, Leipzig, 1942.

⁵ C. J. Brockmann, "Electro-organic Chemistry", John Wiley and Sons, New York, 1958.

⁶ M. J. Allen, "Organic Electrode Processes". Reinhold Publishing Corp., New York, 1958.

⁷ S. Swann, in "Technique of Organic Chemistry", Vol II, 2nd Ed., A Weissberger, Ed., Intersciences New York, 1956, p.385.

⁸ L. Meites, in "Technique of Organic Chemistry". Vol. I, part IV, p.3281; A. Weissberger, Ed., Interscience, New York, 1960.

⁹ F. Haber, *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.*, **1898**, 5, 235.

más y más negativo y que para lograr selectividad en el proceso era necesario mantener el potencial del electrodo en un valor constante. *Haber* tuvo que llevar a cabo electrólisis manteniendo manualmente el potencial a un valor fijo (aún no se conocía el potencióstato), esta labor no fue simple pues no era fácil encontrar el potencial óptimo para una reacción dada.

Durante mucho tiempo no se ponderaron las valiosas propiedades del electrón, que adecuadamente aprovechadas lo convierten en un “reactivo” con múltiples y variadas aplicaciones. Afortunadamente, al fin se pusieron de manifiesto las posibilidades de la electroquímica en síntesis orgánica, siendo la fluoración electroquímica de sustratos orgánicos la primera aplicación a nivel industrial (1940–1960), que aún continua siendo hoy un proceso de gran interés.

Es en 1942 con el desarrollo por *Hickling* del potencióstato, aparato que controla automáticamente el potencial del electrodo de trabajo respecto al electrodo de referencia, cuando nace la síntesis orgánica electroquímica moderna. A partir de 1960 la electroquímica orgánica sufrió un rápido desarrollo. La característica de esta etapa fue la aparición de nuevas técnicas analíticas electroquímicas que permitieron investigar el mecanismo de las reacciones de electrodo de manera más eficiente. Otros avances fueron la introducción de la “electrólisis indirecta” usando mediadores orgánicos y organometálicos y el creciente interés en la electroquímica de sistemas bioorgánicos. También en este período aparecieron nuevas aplicaciones industriales.

Las nuevas técnicas analíticas permitieron obtener un conocimiento más detallado de las diferentes etapas de las reacciones electroquímicas. Se desarrollaron tanto la teoría para diferentes tipos de reacciones, como la instrumentación, así como la introducción de la simulación de procesos electródicos que supusieron un gran paso adelante. Existen hoy disponibles en el mercado una gran variedad en programas de simulación¹⁰ de señales

¹⁰ S. W. Feldberg in *Electroanalytical Chemistry*, (1969), 3. A. J. Bard Editor, p. 199; M. Rudolph, D. P. Reddy, and S. W. Feldberg, *Anal. Chem.*, **1994**, 66, A589.

analíticas como la voltametría cíclica o la polarografía. Se han publicado monografías sobre la teoría de las técnicas analíticas¹¹ y discusiones de los métodos para estudios de reacciones¹².

Una **reacción electroquímica** consiste en una transferencia electrónica, por medio de la corriente eléctrica, entre el sustrato y un electrodo metálico, normalmente inerte. El potencial de electrodo se puede regular externamente a través de un potencióstato, de forma que sea más oxidante o más reductor (el potencióstato mantiene el potencial del electrodo de trabajo a un valor constante respecto a un electrodo de referencia). En general, con el potencióstato se puede conferir al electrodo la presión electrónica de cualquier metal.

Los electrones se mueven en los electrodos en dirección opuesta a la que fluye la corriente, mientras que en solución lo hacen a causa de la migración de los iones que se mueven en direcciones opuestas a sus respectivos signos y de acuerdo con la dirección del campo eléctrico que existe entre el metal y ciertas especies en disolución, constituyendo la reacción electroquímica.

De lo expuesto, cabría suponer que sólo las partículas cargadas podrían acercarse por migración hasta la superficie del electrodo y sufrir la reacción electroquímica. Sin embargo, ocurre que moléculas neutras o incluso cargadas de la misma forma que el electrodo pueden sufrir reacciones electroquímicas, no mediante migración sino por difusión (debido al gradiente de concentración que se produce en la superficie del electrodo al irse consumiendo la sustancia reaccionante), o por convección, la cual se establece por continua agitación de la disolución.

¹¹ A. J. Bard and L. R. Faulkner, *Electroanalytical Methods*, John Wiley & Sons, New York (1999)

¹² C. P. Andrieux and J. M. Saveant, in *Investigations of Rates and Mechanism of Reaction*, Editor, p. 305, John Wiley & Son, New York (1986); S. U. Pedersen and K. Daasbjerg, *Electrochemical Techniques in Electron Transfer in Chemistry*, vol. 1, Z. B. Balzani, Editor, John Wiley & Son, New York (2001); O. Hamrlich, *Organic Electrochemistry*, 4th ed., H. Lund and O. Hammerich, Editors, Marcel Dekker, New York (2001).

Debido a que en general los sustratos orgánicos son poco conductores, y a que a escala de laboratorio interesa suprimir la migración para la sustancia electroactiva, se añade una concentración cien veces superior a la de ésta, de una sal altamente dissociable, y que es la que sufre el fenómeno de la migración. Esta sal recibe el nombre de electrolito soporte, y su disolución en el disolvente apropiado, SSE (solvent-supporting-electrolyte).

Ya que la transferencia de carga ocurre en la superficie del electrodo, el fenómeno electroquímico es un proceso heterogéneo, en el que no solamente interviene una reacción redox sino también fenómenos de adsorción, desorción, distorsión, etc...

Los factores que influyen en un proceso electroquímico se enumeran a continuación:

a) Naturaleza del sustrato:

Por regla general, la reducción ocurre a potenciales más positivos a medida que aumenta el número de dobles enlaces o cuanto más electronegativos sean los sustituyentes de la molécula y lo contrario ocurre con la oxidación. Todo esto ha sido tratado teóricamente relacionando los potenciales de ionización de los distintos sustratos con los coeficientes de Hückel de la integral de resonancia en la expresión para el nivel de energía del orbital molecular más alto ocupado¹³.

b) El sistema disolvente-electrolito soporte (SSE):

La naturaleza del disolvente influye a veces de manera decisiva en el curso de la reacción electroquímica, ya que estos procesos transcurren a través de intermedios reactivos cuya posterior reacción química ocurre frecuentemente en el seno de la disolución; de este modo, se comprende que sea fundamental

¹³ E. S. Pysh, N. C. Yang; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2124.

el elegir correctamente un disolvente inerte, o no, con respecto a estos intermedios.

Por otra parte, la difusión de la especie electroactiva también depende del grado de solvatación, y por ello de la naturaleza del disolvente.

Además hay que tener en cuenta que las moléculas de disolvente pueden modificar la composición de la doble capa eléctrica (capa de iones y moléculas neutras adsorbidas sobre la superficie del electrodo), ya que no todos los disolventes se adsorben de la misma manera. Normalmente el fenómeno de la adsorción es menos frecuente en disolventes orgánicos que en agua.

Asimismo, habrá que tener en cuenta que el electrolito soporte, por su naturaleza cargada, también puede adsorberse sobre la superficie del electrodo, y así modificar la naturaleza de la doble capa.

Por ello, la selección del SSE adecuado requiere un estudio particular para cada reacción. En general ha de poseer las siguientes características:

- Disolver perfectamente el sustrato de partida.
- Ser buen conductor de la corriente eléctrica (disolvente de constante dieléctrica alta y concentración de electrolito por lo menos 0.1 M).
- Poder servir como reactivo químico en la etapa posterior a la transferencia electrónica.
- Por último, es fundamental que su reducción u oxidación se produzca con posterioridad a la del sustrato.

c) La naturaleza del material del electrodo:

Es muy importante estudiar previamente las características del electrodo antes de decidirse a utilizar uno en concreto. Por ello, se han de tener en cuenta los siguientes puntos:

- 1) La sobretensión de hidrógeno del material del que está constituido, y que es una característica de éste. Consiste en la resistencia de los protones a ser reducidos a hidrógeno en determinados metales y que está relacionado con fenómenos cinéticos en la formación de dicho gas. Se trata de un factor importante en la reducción de sustratos en medios práticos, y que puede condicionar la viabilidad de dicho proceso.
- 2) La sobretensión de oxígeno, que juega el mismo papel que la sobretensión de hidrógeno, pero en las reacciones anódicas. Aquí, las posibilidades de elección son muy limitadas por la resistencia a la corrosión del material.
- 3) Por último, hay que tener en cuenta que se pueden producir fenómenos de adsorción del sustrato en el electrodo, aunque este efecto está todavía muy poco estudiado.

d) La temperatura:

Cuando se eleva la temperatura se incrementa el coeficiente de difusión, a la vez que disminuye la viscosidad del medio, y como la eficiencia de la transferencia de masa por convección es función de la viscosidad del medio, aumentará aquella, de manera que el resultado será un incremento de la velocidad de la electrólisis.

Esta ventaja aparente en cuanto a ahorro de tiempo tiene el inconveniente de la dificultad experimental de retener materiales volátiles en la célula a temperaturas elevadas.

Sólo en los casos en los que la reacción total incluye una reacción química acoplada a la transferencia electrónica, la temperatura puede influir en la formación y distribución de los productos de la síntesis electroquímica. Esto es debido a que un intermedio generado electroquímicamente puede seguir varios caminos de reacción química conduciendo a la formación de dos o más productos de reacción. Debido a que estas reacciones pueden tener diferentes

energías de activación, la temperatura puede afectar a la distribución de los productos.

La sobretensión de hidrógeno de un electrodo metálico también depende de la temperatura. Así, la sobretensión catódica disminuye normalmente cuando se incrementa la temperatura, y esta disminución puede afectar a la hidrogenación electroquímica de los sustratos orgánicos.

0.2. ORDENACIÓN DE LA MEMORIA

Una vez hecha esta breve introducción de la Electroquímica Orgánica y sus conceptos fundamentales, se va a proceder a presentar los distintos capítulos que han sido tratados en esta Tesis Doctoral. Esta memoria se divide en siete capítulos fundamentales.

- En el Capítulo 1: *“Efectos de la dilución en la oxidación anódica de α -cloroetilbenceno y tolueno en acetonitrilo”*, se analizará la influencia de la concentración de sustrato electroactivo en estas oxidaciones electroquímicas. Los productos de reacción pueden ser diferentes dependiendo de las condiciones experimentales empleadas. Como se describirá en este capítulo, la oxidación del compuesto se llevará a cabo en condiciones potencioestáticas y supone un buen ejemplo de participación del disolvente en el proceso electródico bajo estudio.
- En el Capítulo 2: *“Reducción electroquímica de quinonas bajo condiciones apróticas”*, se estudiará el comportamiento electroquímico de estos sustratos quinoideos cuando se trabaja al primer y segundo potencial de reducción de los mismos. También, se estudiarán algunas de estas reducciones al potencial de su primera onda polarográfica en presencia de sales de diazonio.
- En el Capítulo 3: *“Obtención anódica de 3,6-diaril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoles y 3-aril-5-metil-1-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazoles”*, se propone un método interesante de síntesis electroquímica de 3,6-diaril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoles, además de la obtención de los productos nuevos: 3-aril-5-metil-1-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazoles, en los que de nuevo se incorpora una molécula del disolvente, acetonitrilo, a la estructura del sustrato.
- En el Capítulo 4: *“Obtención con microondas de anilidas por reacción de sales de diazonio con nitrilos”*, se expone la síntesis fácil y rápida de estas

amidas mediante el uso de la técnica de microondas, así como la de formación de un derivado de quinazolina y de otros productos de interés.

El cuerpo de esta memoria es la Electrosíntesis Orgánica, sin embargo durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral se descubrió esta curiosa reacción de microondas que, aunque se aleja de los métodos electrosintéticos, se ha creído conveniente el incluirla en este último capítulo.

- El Capítulo 5, o Apéndice Experimental, es una recopilación de las condiciones generales de trabajo experimental, de las técnicas empleadas en la caracterización y análisis de las estructuras sintetizadas, la descripción de preparaciones de productos de partida, así como la descripción espectroscópica de los compuestos orgánicos más importantes que a lo largo de este trabajo se han sintetizado.
- En el Capítulo 6 se exponen las conclusiones que se creen más relevantes y que resumen el trabajo desarrollado en esta Tesis.
- En el Capítulo 7 se hace un resumen en inglés de esta memoria.

Cada capítulo consta de una breve introducción, que ayuda a situar el tema objeto de estudio, además de una descripción preparativa de los compuestos orgánicos electroactivos empleados como productos de partida, seguida de un estudio estructural de los productos obtenidos e interpretación de sus datos espectroscópicos.

El trabajo de investigación que se presenta en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el grupo de Electrosíntesis Orgánica que dirige el Profesor Barba en la Universidad de Alcalá. Este grupo tiene como objetivo la síntesis de compuestos orgánicos utilizando como herramienta la Electroquímica. Los últimos trabajos publicados por este grupo se enumeran a continuación:

- "CO₂ anion-radical in Organic Carboxylations" M.D. Otero, B. Batanero y F. Barba. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 2171.
- "Influence of the Concentration in the Anodic Oxidation of α -Chloroethylbenzene and Toluene in Acetonitrile" R. Sáez, B. Batanero y F. Barba. *Electrochemistry Communications*, **2006**, 8, 1683-1686.
- "Electrosynthesis of Tryptanthrin" B. Batanero y F. Barba. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 8201-8203.
- "Facile Electrochemical Transformation of Diazonium salts into Carboxylic Acids" M.D. Otero, B. Batanero y F. Barba. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 8215.
- "One-pot electrosynthesis of 2,3-bis(spiro-2-indanyl-1,3-dione)-indeno[1,2-b]furan-4-one" R. Horcajada, B. Batanero, F. Barba y A. Martín. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 6437.
- "Cathodic reduction of benzil in acetone and dichloromethane" G. Quintanilla, M. Liebeck, C. Bengtsson, L. Arnold, F. Barba. *Electrochim. Acta*, **2007**, 53, 2674-2678.
- "Electron-transfer in the cathodic reduction of α -dicarbonyl compounds" B. Batanero y F. Barba. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1834-1838.
- "Electrochemically induced Henry reaction of nitromethane and carbonyl Compounds" M.N. Elinson, A. I. Ilovaisky, V. M. Merkulova, F. Barba y B. Batanero. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5915-19.
- "Microwave reaction of Diazonium Salts with nitriles" R. Sáez, M.D. Otero, B. Batanero y F. Barba. *J. Chem. Res. (s)* **2008**, 492-494.

- “*Electroreduction of Quinones under Aprotic Conditions*” B. Batanero, R. Sáez y F. Barba. *Electrochimica Acta*, **2009**, *54*, 4872-79.
- “*Electrochemical Transformation of Diazonium Salts into Diaryl Disulfides*” F. Barba, F. Ranz y B. Batanero. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6798-99,.
- “*Electrochemically induced aldol reaction of cyclic 1,3-diketones with isatins*” M.N. Elinson, V.M. Merkulova, A.I. Ilovaisky, A.O. Chizhov, P.A. Belyakov, F. Barba y B. Batanero. *Electrochimica Acta* **2010**, *55*, 2129-2133.
- “*Cathodic reduction of Dicarbonyl Compounds*” F. Barba, B. Batanero. *ECS Transaction*, **2010**, *25*, 25-34.

CAPÍTULO 1:

EFFECTOS DE LA DILUCIÓN EN LA OXIDACIÓN ANÓDICA DE α -CLORO-ETILBENCENO Y TOLUENO EN ACETONITRILO

1.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.2. OXIDACIÓN ANÓDICA DE α -CLORO-ETILBENCENO

1.2.1. Electrólisis preparativa

1.2.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos

1.2.3. Resultados y discusión

1.3. OXIDACIÓN ANÓDICA DE TOLUENO

1.3.1. Electrólisis preparativa

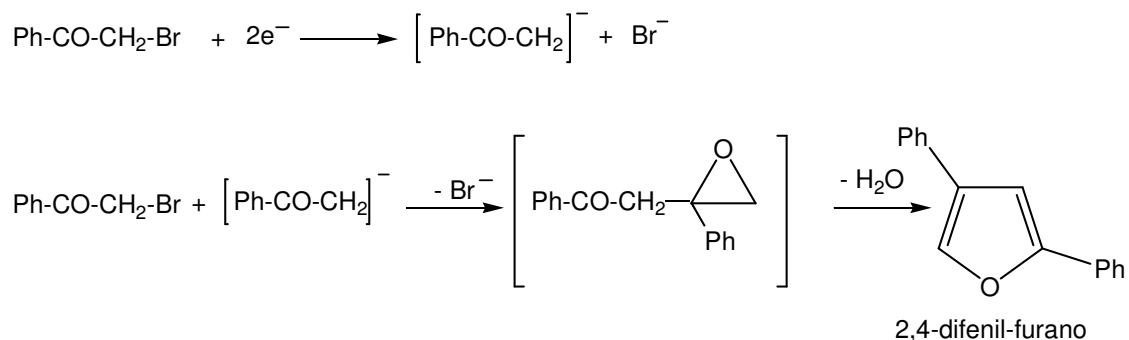
1.3.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos

1.3.3. Resultados y discusión

1.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

El efecto de la mayor o menor concentración de sustrato electroactivo en la célula electroquímica sobre la naturaleza de los productos obtenidos en las reducciones electródicas ya ha sido anteriormente observado¹⁴. Es bien conocido que en algunas reducciones electroquímicas la concentración de sustrato influye decisivamente sobre los mecanismos de reacción que gobiernan estos procesos. Así, dependiendo de si la reacción se hace con todo el sustrato en la célula desde el inicio, o bien se hace en condiciones de alta dilución, los productos que se obtienen son distintos.

La mayoría de la bibliografía existente sobre este tema se refiere a la reducción electroquímica de compuestos α -halo-carbonílicos. Un ejemplo es la reducción del bromuro de fenacilo a -1.0 V (con respecto al electrodo de calomelanos saturado) y sobre cátodo de Hg, usando LiClO₄ como electrolito soporte y dimetilformamida como disolvente. La reacción conduce a la formación de 2,4-difenil-furano¹⁵ cuando se hace con todo el sustrato en la célula, como se indica en el esquema 1.



Esquema 1

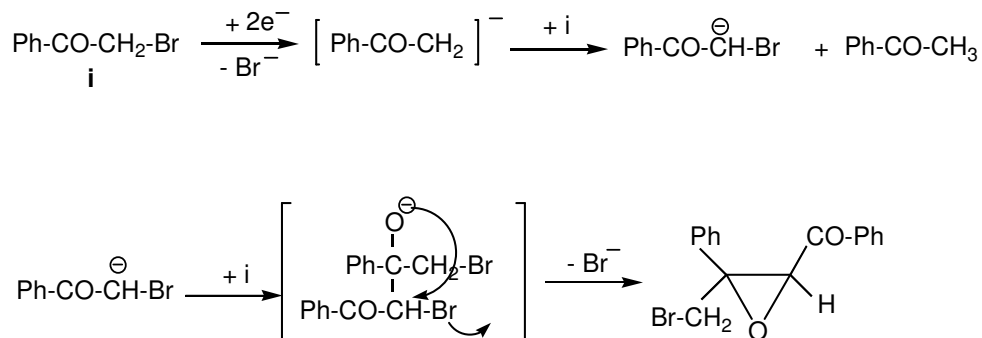
El bromuro de fenacilo se reduce consumiendo dos electrones por molécula de sustrato para dar el correspondiente anión, que reacciona inmediatamente con una segunda molécula de sustrato para formar el

¹⁴ F. Barba, M.D. Velasco, A. Guirado. *Synthesis*. **1981**, 625.

¹⁵ F. Barba, M.D. Velasco, A. Guirado. *Electrochem. Acta*. **1983**, 22, 259.

cetoepóxido que se indica en el esquema 1. Posteriormente, este epóxido se abre y pierde una molécula de agua resultando 2,4-difenil-furano.

Cuando la reacción de reducción del bromuro de fenacilo se lleva a cabo en condiciones de alta dilución de sustrato en la célula, la evolución de la primera especie electrogenerada es totalmente distinta, formándose en este caso compuestos de naturaleza también diferente. De este modo, al llevar a cabo la reducción por goteo del sustrato sobre el compartimento catódico, de nuevo en DMF/LiClO₄ como SSE, se obtienen cetoepóxidos bromados^{16,17}. En este caso, el primer anión electrogenerado, al no encontrar otra molécula de bromuro de fenacilo (adsorbida sobre la superficie del electrodo) a la que atacar, pasa al seno de la disolución en donde actúa como una base, abstrayendo un protón de una de las moléculas del bromuro que se está goteando, para formar así un nuevo enolato, que es una base más débil que la inicial (debido al efecto inductivo -I del bromo). Este enolato bromado ataca al carbonilo de una nueva molécula de sustrato para finalmente formar el cetoepóxido representado en el esquema 2, mediante una sustitución nucleofílica interna.



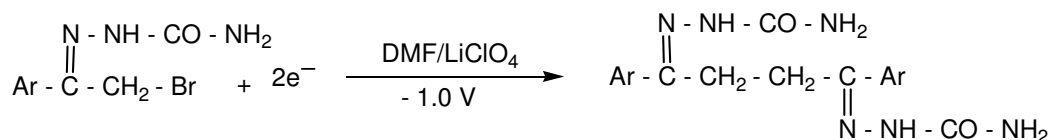
Esquema 2

Otro buen ejemplo de esta influencia de la concentración sobre un proceso electrosintético es la reducción de semicarbazonas de α -bromo

¹⁶ F. Barba, J. L. De la Fuente. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3911

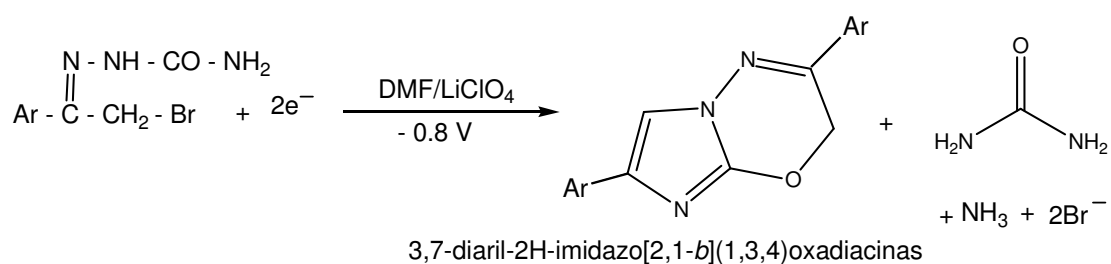
¹⁷ F. Barba, M.D. Velasco, M.I. López, A. Zapata. *J. Chem. Res.(s)*. **1988**, 44.

acetofenonas en DMF/LiClO₄ a potencial controlado de -1.0 V sobre cátodo de mercurio. Cuando todo el sustrato está desde el principio en el catolito se obtienen las semicarbazonas diméricas de las 1,4-diaril-1,4-butanodionas con rendimiento cuantitativo¹⁸ (ver esquema 3).



Esquema 3

Sin embargo cuando esta misma reacción se realiza en condiciones de alta dilución se obtienen 3,7-diaril-2H-imidazo[2,1-b](1,3,4)oxadiacinas¹⁹ con rendimientos en torno al 75%, como se muestra en el esquema:



Esquema 4

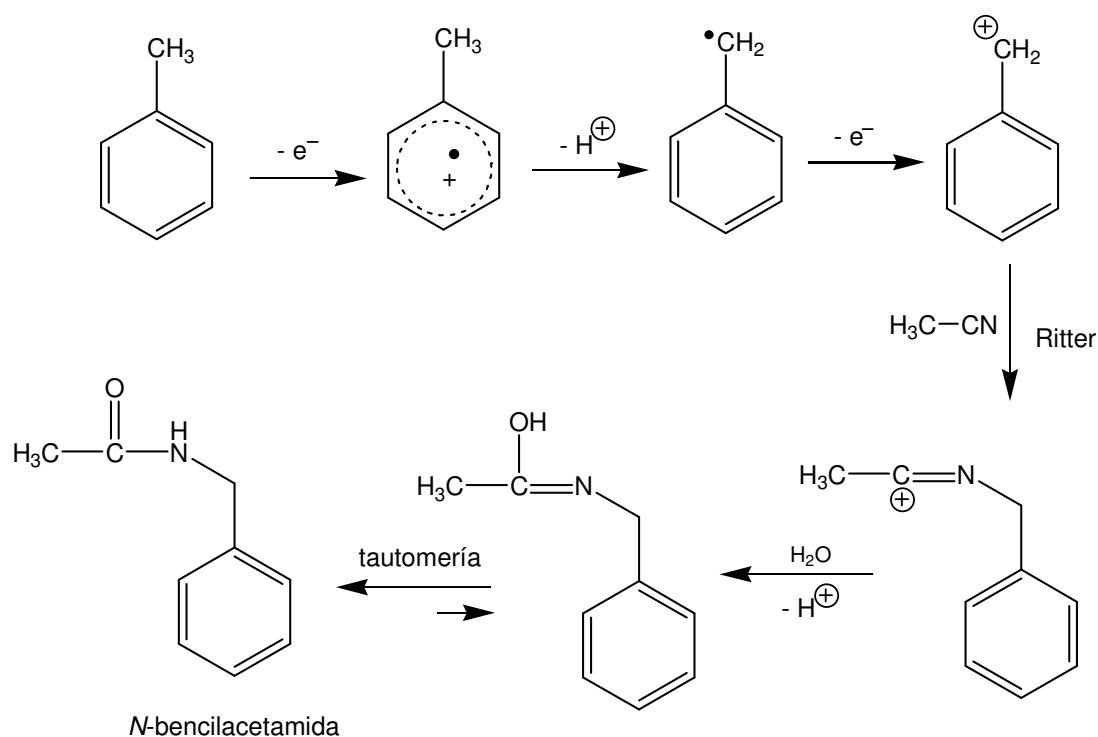
Hasta aquí se muestran algunos ejemplos de reducciones electroquímicas en los cuales el factor concentración juega un papel decisivo en la obtención de unos productos u otros. Sin embargo, en bibliografía no se describen ejemplos de esta dependencia con la concentración en procesos de oxidación anódica. El trabajo que se presenta en el primer capítulo de esta memoria, es un ejemplo sobre la importancia del factor concentración sobre la naturaleza de los productos obtenidos en una oxidación orgánica electródica.

¹⁸ F. Barba, M.D. Velasco y A. Guirado. *Synthesis*. **1984**, 593.

¹⁹ F. Barba; B. Batanero. *Journal of Organic Chemistry (JOC)*. **1993**, 59, 6889-6891.

En el primer trabajo de investigación de esta Tesis Doctoral se ha estudiado la oxidación anódica de α -cloro-etilbenceno, así como la de tolueno, en CH_3CN seco y en condiciones potencioestáticas.

La oxidación anódica de tolueno ya había sido estudiada en 1969 por Ebersson y colaboradores²⁰. Estos autores oxidaron una serie de arenos en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaClO}_4$ ó Bu_4NBF_4 como SSE sobre ánodo de platino y en una célula sin dividir. Obtuvieron una mezcla de N-bencilacetamida, alcohol bencílico y benzaldehído. La acetamida fue el producto predominante en medio anhidro. El mecanismo de la reacción, en el caso del tolueno, involucra la formación de un catión radical que, por pérdida de un protón, y posterior oxidación anódica, se convierte en un catión bencílico. Éste reacciona con una molécula de acetonitrilo mediante una reacción de Ritter. Finalmente el tratamiento con agua permite obtener N-bencilacetamida tal y como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 5

²⁰ L. Ebersson, B. Olofsson, *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 2355–2366.

Sorprendentemente, un cambio en la concentración de tolueno puede modificar la naturaleza del producto obtenido. La oxidación de tolueno en condiciones de alta dilución condujo, como vamos a ver a lo largo del desarrollo de este capítulo, a otros compuestos bien distintos de las acetamidas.

1.2. OXIDACIÓN ANÓDICA DE α -CLORO-ETILBENCENO

La oxidación anódica de α -cloroetilbenceno se ha llevado a cabo tanto partiendo de todo el sustrato en la célula desde el inicio de la reacción, como en condiciones de alta dilución.

1.2.1. Electrólisis preparativa

A continuación se muestran las condiciones de trabajo empleadas al realizar las oxidaciones anódicas de α -cloro-etilbenceno:

<i>Potencial de trabajo:</i>	+2.9 V
<i>Anolito:</i>	3.0 mmol de α -cloro-etilbenceno en 40 ml de SSE (CH ₃ CN seco 0,05 M de tetrafluoroborato de tetrabutilamonio).
<i>Catolito:</i>	20 mL disolución de SSE
<i>Diafragma de vidrio fritado:</i>	Porosidad baja D4
<i>Electrodo de trabajo (cátodo):</i>	Lámina de Pt de 12 cm ²
<i>Electrodo auxiliar (ánodo):</i>	Lámina de Pt de 2.25 cm ²
<i>Electrodo de referencia:</i>	Ag/Ag ⁺ (sat)

Cuando se realiza la electrólisis en condiciones de alta dilución se procede añadiendo una disolución del sustrato (3.0 mmol de sustrato en 40 mL de CH₃CN) desde una bureta al compartimento anódico, gota a gota, durante 6 horas. Cada nueva gota se fue añadiendo cuando la intensidad de corriente debida a la gota anterior disminuía hasta valores próximos a cero mA.

Una vez terminada la adición, la reacción se deja cinco minutos hasta consumo total de sustrato, dándose entonces por terminada. La disolución anódica resultante se procesa, eliminando primero el disolvente mediante

destilación a vacío. El residuo resultante se extrae con éter/agua y la fase orgánica se seca con MgSO_4 y se concentra a presión reducida en un rotavapor. El sólido resultante fue analizado mediante cromatografía en placa fina resultando estar formado por un compuesto mayoritario (**1**), que se separó mediante cromatografía en columna, empleando una columna de 18x3 cm y $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (60:1) como eluyente. El producto **1** se obtuvo con un rendimiento del 74%.

Cuando la electrólisis se realizó con todo el sustrato en la célula desde el principio de la electrólisis, se procedió de la siguiente manera:

Se disolvieron 3.0 mmol de α -cloro-etilbenceno en 40 mL de SSE y se introdujeron en el compartimento anódico de la célula. La oxidación se llevó a cabo a un potencial constante de +2.9V (vs Ag/Ag^+). La intensidad de corriente inicial en torno a 100 mA disminuyó hasta valores residuales (5mA) a lo largo de la electrólisis, que duró aproximadamente 2 horas.

Una vez terminada la reacción, se procesó la disolución anódica, eliminando el disolvente mediante destilación a vacío. El residuo resultante se extrajo con éter/agua y la fase orgánica se secó de nuevo con MgSO_4 y se concentró a presión reducida en un rotavapor. En este caso el bruto de la reacción, analizado por cromatografía en placa fina mostró un desarrollo diferente al anterior. La reacción había conducido a dos productos principales, que se separaron mediante una columna cromatográfica de 18x3 cm usando como fase móvil diclorometano. El primero de ellos, con un 25% de rendimiento, se correspondía con **1**, anteriormente obtenido en condiciones de alta dilución. El nuevo producto, **2**, con un rendimiento mayor, 51%, fue caracterizado por sus propiedades físicas y espectroscópicas, como veremos a continuación.

1.2.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos

Una vez finalizadas las reacciones electroquímicas y aislados los productos obtenidos en las mismas, se procedió a su caracterización en base a sus propiedades físicas y espectroscópicas (recogidas en el Capítulo 5 de esta memoria) y a las que ahora se va a hacer referencia en esta discusión estructural. Como se trata de productos ya descritos en bibliografía, los espectros aquí obtenidos fueron comparados con los ya publicados de cara a confirmar su estructura. No obstante, algunas de estas propiedades más características se comentan a continuación.

El compuesto **1** resultó tener un **punto de fusión** de 75-77°C. Lo más destacable de su espectro de **IR** son dos bandas a 1690 cm^{-1} y 1654 cm^{-1} , correspondientes a dos grupos carbonilo presentes en la molécula. Se trata de un dato importante, ya que el producto de partida no presentaba ningún grupo carbonilo en su estructura. La banda a 1690 cm^{-1} corresponde al carbonilo de una cetona y la de 1654 cm^{-1} a un carbonilo de amida. De igual importancia es la banda de absorción observable a 3243 cm^{-1} asociada a un grupo NH.

En el espectro de **$^1\text{H-RMN}$** se apreciaron las siguientes señales:

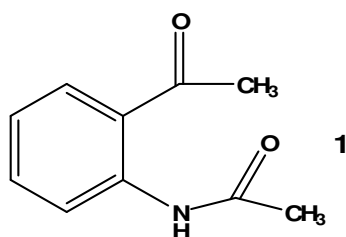
- Un singlete a 2.22 ppm que integró para 3H y que podría corresponder a un grupo metilo.
- Un singlete a 2.66 ppm que integró para 3H, probablemente otro grupo metilo.
- Cuatro señales en la zona de aromáticos, que pudieran ser protones de un anillo de benceno, desdoblados en dos tripletes y dos dobletes a: 7.10 ppm, 7.55 ppm, 7.90 ppm y 8.71 ppm.
- Una señal a 11.70 ppm, que por su alto desplazamiento químico podría deberse a un protón de un grupo NH.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se apreciaron las siguientes señales:

- Dos señales: a 26.2 y a 29.2 ppm que están de acuerdo con la presencia de dos grupos metilo en la molécula, que ya se habían observado en el espectro de protón.
- Señales de carbonos aromáticos a: 120.9, 122.5, 128.3, 129.0, 131.7 y 135.3 ppm.
- A 169.5 ppm una señal que podría corresponder a un carbonilo de amida, y otra a 206.9 ppm, probablemente de un carbonilo de cetona, de acuerdo con el espectro de infrarrojos.

La **espectrometría de masas** del producto **1** resultó dar un ión molecular M^+ con una relación $m/e = 177$. En cuanto a las fragmentaciones de mayor interés, es destacable la ausencia del pico isotópico $\text{M}^+ + 2$, que caracteriza la presencia de cloro en la molécula y que está presente en el producto de partida, α -cloroetilbenceno. Por otra parte, se observa la pérdida del fragmento acetilo (COCH_3) para dar $\text{M}^+ - 43 = 134$, que después pierde 15 unidades más, correspondiente al grupo NH , dando lugar a $\text{M}^+ - 57 = 120$, que es el pico base.

Con estos datos y las referencias bibliográficas se confirmó la estructura de **1** como **N-(2-acetilfenil)acetamida**:



N-(2-acetilfenil)acetamida

El compuesto **2** resultó ser un líquido con **punto de ebullición** 95-96°C., Las bandas de absorción más destacadas en su espectro de **IR** fueron a 1590 cm^{-1} , característica de C-H de anillo aromático y otra banda en torno a 2959 cm^{-1} , que corresponde a carbono-hidrógeno alifáticos.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se apreciaron las siguientes señales:

- Un singlete a 2.35 ppm que integró para 3H, correspondiente a un metilo.
- Un singlete a 2.60 ppm que integró para 3H, correspondiente a otro grupo metilo.
- Un multiplete entre 6.90-7.30 ppm que integró para 4H, correspondiente a un anillo aromático disustituído.
- Un multiplete entre 8.00-8.15 ppm que integró para 2H, dentro del rango de hidrógenos aromáticos.

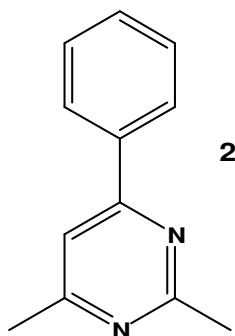
En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se apreciaron las siguientes señales:

- Dos señales a 23.0 ppm y 25.0 ppm, podrían corresponder a dos grupos metilo.
- Una señal a 111.8 ppm, posiblemente correspondiente a un carbono unido por doble enlace a un nitrógeno.
- Señales a: 127.2, 128.7, 128.8, 129.4 y 130.6 ppm, correspondientes a carbonos aromáticos.
- A 162.3 ppm aparece otra señal que pudiera asociarse a un carbono sp^2 unido a heteroátomo.
- Dos señales de carbonos cuaternarios a 166.0 y 166.6 ppm.

La **espectrometría de masas** dio para **2** un ión molecular M^+ con una relación $m/e = 184$, cuyo pico base era $\text{M}^+ - 82 = 102$.

En base a estos datos espectroscópicos se propuso para **2** la siguiente estructura pirimidínica, totalmente inesperada, que quedó confirmada cuando se compararon con los datos previamente descritos²¹ en la bibliografía para este compuesto:

²¹ L.R. Subramanian, M.Hanack, A. García Martínez, A. Herrera, R. Martínez, E. Teso, A.García, J.Osío, L. Pargada, R. Unanue, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1237.

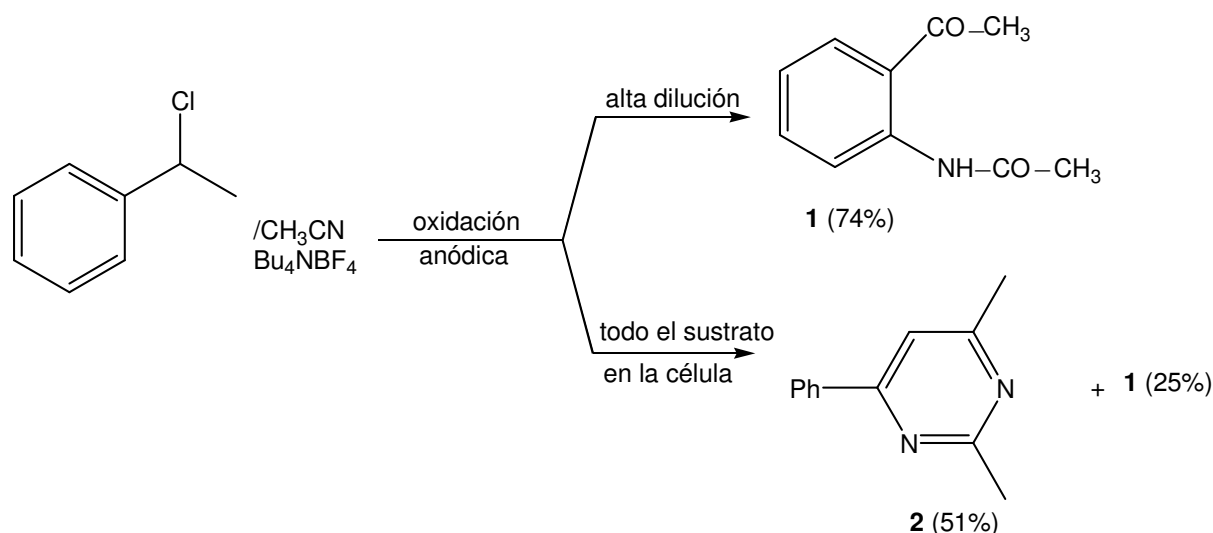


2,6-dimetil-4-fenilpirimidina

1.2.3. Resultados y discusión

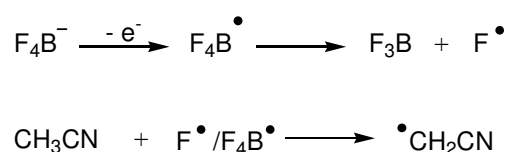
En base a la naturaleza de los productos formados, se llevó a cabo una propuesta mecanística que justificara la formación de los mismos teniendo en cuenta las condiciones experimentales de concentración empleadas. Cuando la reacción de oxidación se lleva a cabo en condiciones de alta dilución parece seguirse un mecanismo radical, como veremos detalladamente a continuación, sin embargo cuando se efectúa la electrólisis con todo el sustrato en la célula desde el principio, el mecanismo parece seguir una vía iónica.

Como se ha descrito en los apartados anteriores la electrólisis de α -cloro-etilbenceno da lugar a la obtención de distintos productos en función de las condiciones experimentales empleadas. N-(2-Acetilfenil)acetamida (**1**) se obtiene con un 74% de rendimiento cuando la reacción se hace a alta dilución. Por otra parte, cuando la reacción se lleva a cabo con todo el sustrato en la célula desde el inicio, los productos obtenidos fueron 2,6-dimetil-4-fenilpirimidina (**2**) (51% rendimiento) y **1** (25%). En el siguiente esquema se resumen ambos procesos.



Esquema 6

Antes de explicar el proceso oxidativo del sustrato se debe prestar atención a la posible oxidación del SSE: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Bu}_4\text{NBF}_4$. Se sabe que las moléculas de acetonitrilo no se descargan anódicamente²². Sin embargo, los aniones tetrafluoroborato presentes en la disolución se oxidan²³ a valores elevados de potencial para dar radicales flúor, los cuales son capaces de reaccionar con el CH_3CN abstrayendo un átomo de hidrógeno para dar radicales acetonitrilo (como muestra el esquema 7), cuyo potencial de ionización tiene un valor²⁴ de +10.87 eV, demasiado elevado para ser de nuevo oxidados.



Esquema 7

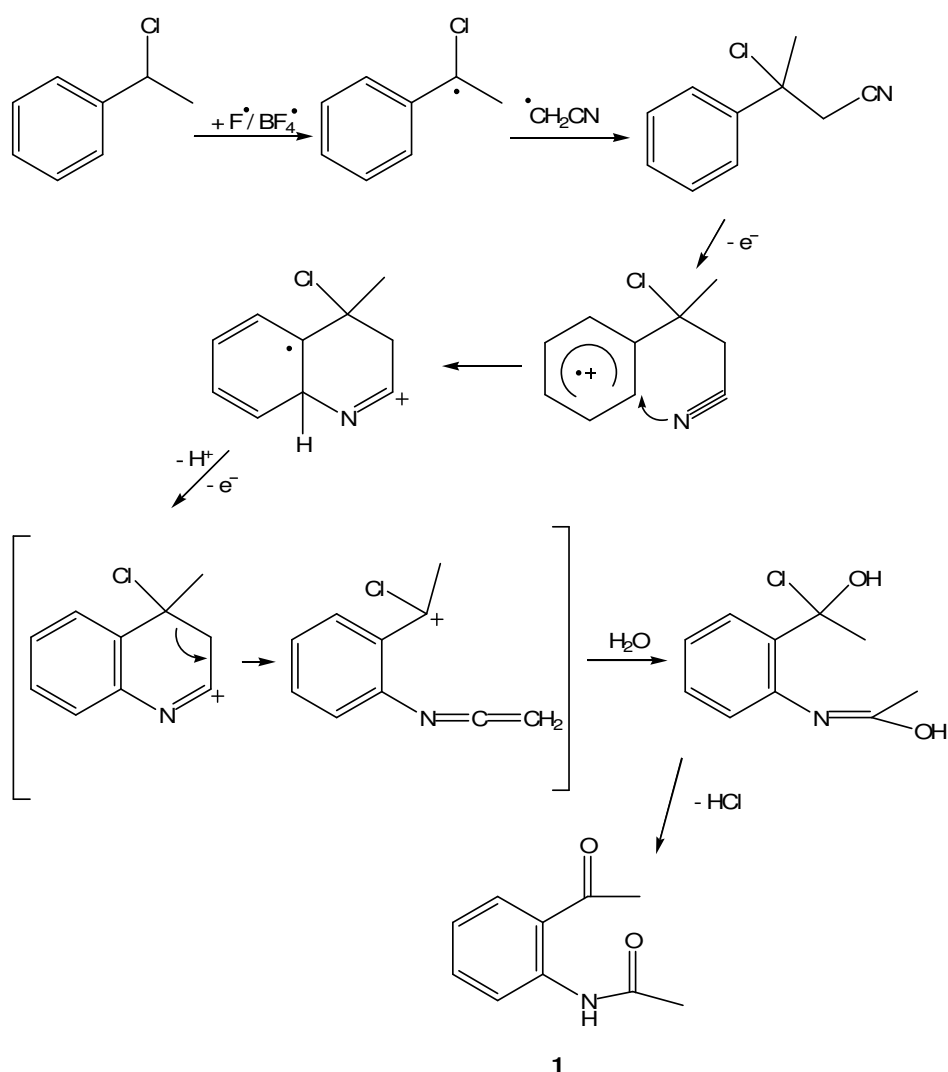
En las condiciones de alta dilución empleadas, el sustrato electroactivo (que está siendo goteado) se encuentra con los radicales acetonitrilo

²² H. Lund, in: H. Lund, O. Hammerich (Eds.), *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc., N.Y., **2001**, p. 263 (Chapter 5).

²³ B. Batanero, F. Barba, C.M. Sánchez-Sánchez, A. Aldaz, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2423–2426, y referencias citadas en este trabajo.

²⁴ L. Ebersson, *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 2004.

electrogenerados, que son capaces de abstraer un átomo de hidrógeno de la posición bencílica del sustrato. Se forma así un radical bencílico muy estable que, en su camino al electrodo, se acopla con otro radical acetonitrilo. Una vez acoplado, el producto resultante se oxida en el ánodo produciendo un catión radical (sin hidrógeno en su posición bencílica), que evoluciona como se muestra en el esquema 8, a través de una reacción de Ritter²⁵ intramolecular. El producto de esta reacción de Ritter vuelve a oxidarse sufriendo posteriormente apertura del anillo de piridina, que finalmente, una vez acabada la electrólisis y en presencia de agua durante el proceso de extracción, da lugar a **N-(2-acetilfenil)acetamida**, como muestra el esquema 8:

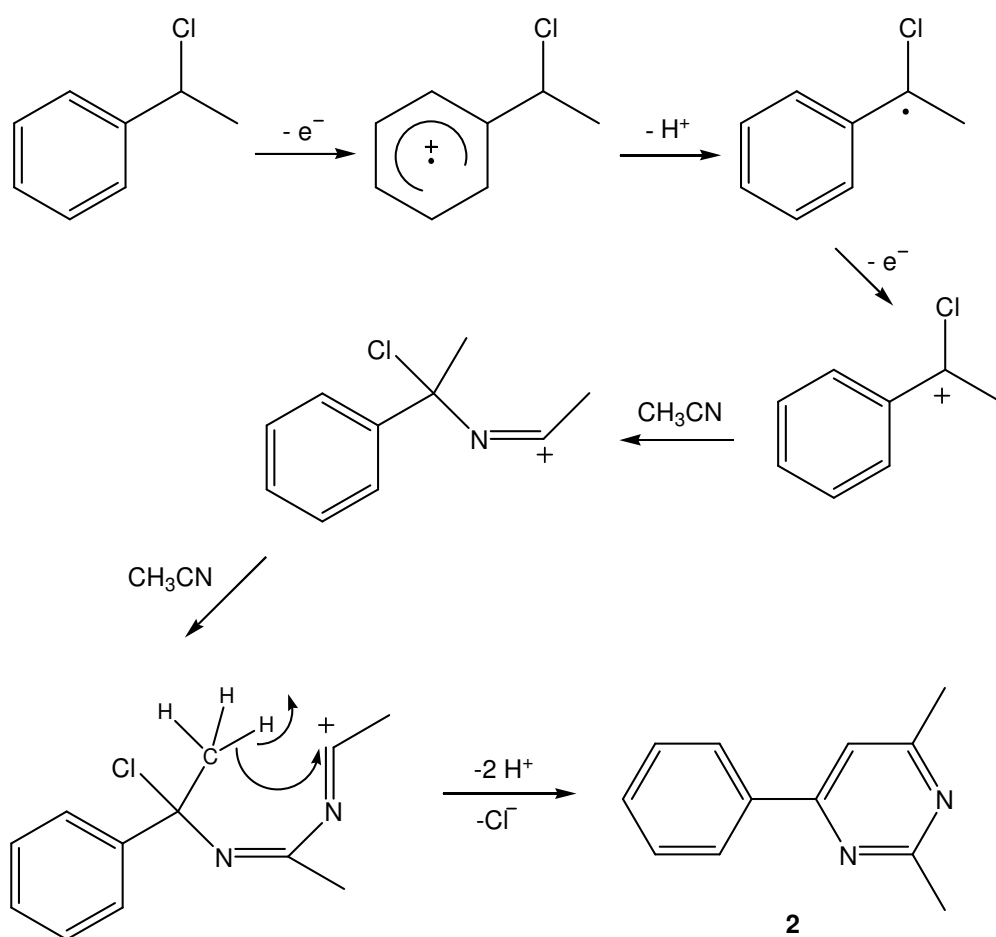


Esquema 8

²⁵ For a review of the Ritter reaction see L.I. Krimen, D.J. Cota, *Org. React.* **1969**, 17, 213–325.

Esta reacción de acetamidación es de gran interés, pues tiene lugar selectivamente sobre la posición orto del anillo aromático, difícil de efectuar mediante síntesis convencional.

Cuando la reacción se hace con todo el sustrato en la célula desde el principio, el producto principal que se obtiene es la **4-fenil-2,6-dimetilpirimidina (2)** con un 51% de rendimiento. En este caso, el α -cloro-etilbenceno es oxidado a catión radical. Por pérdida de un protón el catión radical da lugar al radical bencílico que se oxida de nuevo al correspondiente catión. Éste reacciona mediante Ritter con dos moléculas de CH_3CN sucesivamente, como se muestra en el esquema 9:



Esquema 9

Este mecanismo es similar al descrito anteriormente por Hanack y colaboradores²⁶. Aunque en nuestro caso, **1** se obtiene como producto secundario porque a +2.9 V ambos, el sustrato y los aniones tetrafluoroborato, se oxidan simultáneamente.

Las alquil y aril pirimidinas tienen importantes aplicaciones en la química de cristales líquidos²⁷. También son interesantes como bases no-nucleófilas en muchas reacciones químicas²⁸. En medicina se han utilizado en el tratamiento contra el virus de la hepatitis C²⁹ ó en implantes médicos³⁰ por su biocompatibilidad.

²⁶ A. García Martínez, A. Herrera Fernández, F. Moreno Jiménez, A. García Fraile, L.R. Subramanian, M. Hanack, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1627-1630.

²⁷ (a) Chisso Corp., Japanese Kokai Tohkyo Koho 1985, Jp 60 51.778; (b) Chisso Corp., Chem. Abstr. 1985, 103, 151043n.

²⁸ H.C. Van der Plas, A. Kondijs, *Rec. Trav. Chim.* **1978**, *97*, 159.

²⁹ D.R. Averett, US2005 54,590 (Cl.514-43; A61K31/7076), Mar 2005.

³⁰ J. Rathenow, A. Ban, J. Kunstmann, B. Mayer, S. Asgari, US2005, WO Appl. 2004/EP 4,985, May 2004.

1.3. OXIDACIÓN ANÓDICA DE TOLUENO

El tolueno se oxidó de manera análoga al α -cloro-etilbenceno, tanto en condiciones de alta dilución como con todo el sustrato en la célula desde el principio.

1.3.1. Electrólisis preparativa

Las condiciones experimentales empleadas la reacción se muestran a continuación:

<i>Potencial de trabajo:</i>	+2.9 V
<i>Anolito:</i>	3.0 mmol de sustrato en 40 ml de SSE (CH ₃ CN seco 0.05 M de tetrafluoroborato de tetrabutilamonio).
<i>Catolito:</i>	20 mL disolución de SSE
<i>Diafragma de vidrio fritado:</i>	Porosidad baja D4
<i>Electrodo de trabajo (cátodo):</i>	Lámina de Pt de 12 cm ²
<i>Electrodo auxiliar (ánodo):</i>	Lámina de Pt de 2.25 cm ²
<i>Electrodo de referencia:</i>	Ag/Ag ⁺ (sat)

Cuando se realizó la electrólisis en condiciones de alta dilución de tolueno en la célula se procedió de manera análoga que para el sustrato anterior, añadiendo una disolución de tolueno (3 mmol de tolueno) por goteo desde una bureta sobre el anolito a lo largo de seis horas. Una vez terminada la reacción, se procesó la disolución anódica, eliminando el disolvente mediante destilación a vacío. El residuo resultante se extrajo con eter/agua y la fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida en un rotavapor.

En este caso se obtuvo una mezcla de dos compuestos, **3** (52%) y **4** (31%). Se separaron mediante cromatografía en columna con una fase móvil compuesta de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (30:1).

La oxidación anódica del tolueno a alta concentración, en las mismas condiciones de trabajo que para el sustrato anterior, dio lugar como único producto de reacción a **4**, que se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano como fase móvil.

1.3.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos

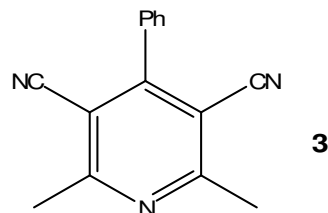
El compuesto **3** con un **punto de fusión** de 173 - 174°C, presentaba en IR una banda de absorción a 2230 cm^{-1} característica del triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observaron las siguientes señales:

- Un singlete a 2.87 ppm que integró para 6H, probablemente de dos grupos metilos.
- Un multiplete entre 7.48-7.62 que integró para 5H aromáticos.

La **espectrometría de masas** dio para **3** un ión molecular M^+ con una relación $m/e = 233$.

La estructura de **3** resultó ser **4-fenil-2,6-dimetil-piridina-3,5-dicarbonitrilo**, que ya había sido obtenida en nuestro grupo de investigación³¹ a través de una electrosíntesis pareada:



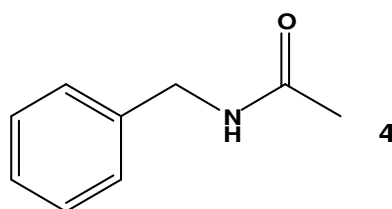
4-Fenil-2,6-dimetil-piridina-3,5-dicarbonitrilo

³¹ B. Batanero, F. Barba, A. Martín, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2369–2371.

La determinación estructural del compuesto **4** fue inmediata pues la reacción ya había sido descrita en bibliografía. Se determinó su **punto de fusión**, que resultó ser de 61°C (coincidente con la bibliografía). En **IR** se observó una banda muy aguda e intensa a 3298 cm^{-1} , correspondiente a un grupo NH y a 1646 cm^{-1} otra banda asociada a un carbonilo de amida.

La **espectrometría de masas** resultó dar para **4** un ión molecular M^+ con una relación $m/e = 149$, cuyo pico base era $\text{M}^+ - 43 = 106$.

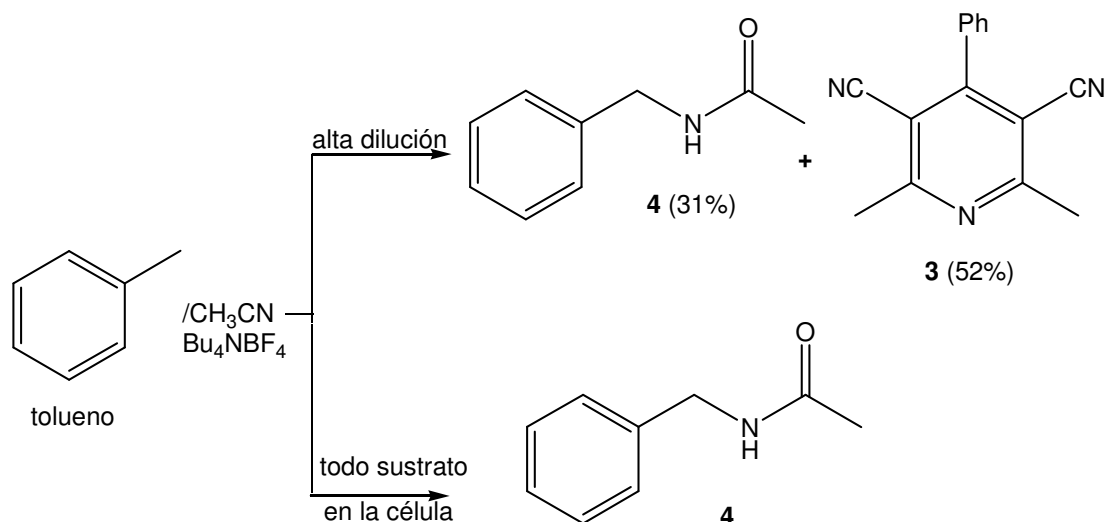
Con estos datos se confirmó la estructura **4** como **N-bencilacetamida**:



N-bencilacetamida

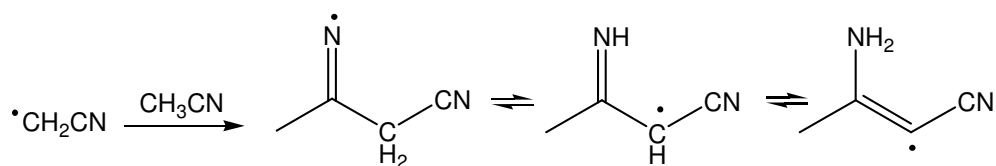
1.3.3. Resultados y discusión

La reacción de acetamidación electroquímica del tolueno ya había sido llevada a cabo en una célula sin separación de compartimentos por *Eberson* en 1969 (ver antecedentes). Cuando se efectuó esta oxidación en una célula dividida y en las mismas condiciones experimentales de alta dilución empleadas en la oxidación de α -cloroetilbenceno (apartado 1.2.1. de esta Memoria), se obtuvo como producto mayoritario N-bencilacetamida (**2**), aunque también se obtuvo 2,6-dimetil-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo (**3**). En el esquema 10 se muestra el distinto comportamiento de tolueno en el ánodo dependiendo de su concentración.



Esquema 10

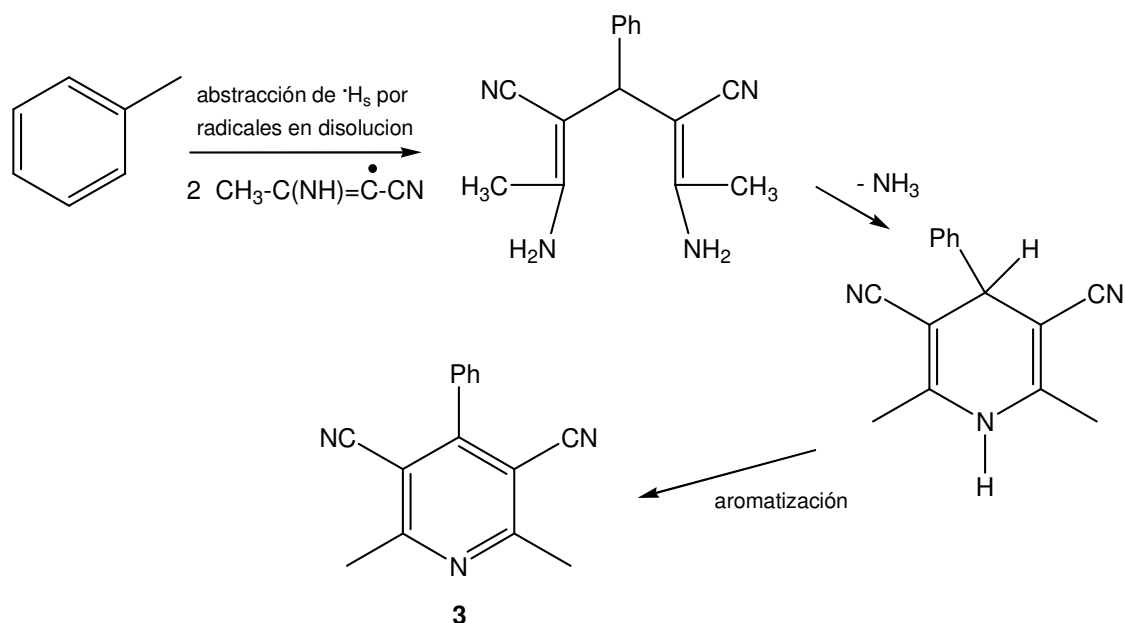
La formación de **4-fenil-2,6-dimetil-piridina-3,5-dicarbonitrilo (3)** puede explicarse a través de la formación del radical 3-aminocrotonitrilo en el ánodo³². Los radicales flúor presentes en la disolución, que son producto de la oxidación del anión BF_4^- , como se ha indicado anteriormente, abstraen un átomo de hidrógeno al disolvente (CH_3CN). Los radicales acetonitrilo así obtenidos reaccionan entre sí dando lugar al radical 3-aminocrotonitrilo, tal y como se muestra en el esquema 11:



Esquema 11

Cuando tolueno (que está siendo goteado) se encuentra con el radical 3-aminocrotonitrilo, pierde un átomo de hidrógeno de su posición bencílica y el radical así formado se acopla con dos moléculas del radical 3-aminocrotonitrilo. Finalmente se pierde una molécula de amoníaco y se aromatiza para dar lugar a la piridina **3**, como se ve en el esquema 12:

³² J.D. Foley, C. Korzeniewski, S. Pons, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 201.



Esquema 12

Este comportamiento se puede explicar, como ya lo hemos hecho antes para el caso de α -cloro-etilbenceno, por el hecho de que, bajo condiciones de alta dilución, algunas moléculas de tolueno nunca llegan a la superficie del electrodo y, en consecuencia, no son oxidadas pero reaccionan en disolución con los radicales anódicamente generados.

La formación del producto principal, N-bencilacetamida se explica a través de un mecanismo vía iónica, como se ha visto al principio de este capítulo en el apartado de antecedentes bibliográficos, ver esquema 5.

Con las oxidaciones anódicas presentadas en este capítulo, hemos demostrado que, dependiendo de las condiciones experimentales, el mecanismo de reacción puede seguir una vía iónica o una vía radical. Si estas reacciones se realizan en condiciones de alta dilución el mecanismo que se sigue es radical, mientras que si las reacciones se efectúan partiendo de todo el sustrato en la célula desde el principio, el mecanismo es de tipo iónico.

CAPÍTULO 2:

REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE QUINONAS BAJO CONDICIONES APRÓTICAS

2.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.2. REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1,2 Y 1,4-QUINONAS EN 1,2-DICLOROETANO

2.2.1. Reducción de 1,2 y 1,4-Quinonas al potencial de su primera onda polarográfica

2.2.1.1. Electrólisis preparativa

2.2.1.2. Resultados y discusión

2.2.2. Reducción de 1,2 y 1,4-Quinonas al potencial de su segunda onda polarográfica

2.2.2.1. Electrólisis preparativa

2.2.2.2. Determinación estructural de productos obtenidos:

A) En la reducción de 1,2-Quinonas

B) En la reducción de 1,4-Quinonas

2.2.2.3. Resultados y discusión

A) Reducción de 1,2-Quinonas

B) Reducción de 1,4-Quinonas

2.3. REDUCCIÓN DE 1,2 Y 1,4-QUINONAS EN PRESENCIA DE SALES DE DIAZONIO

2.3.1. Electrólisis preparativa

2.3.2. Determinación estructural de productos obtenidos

A) N,N-Dimetilformamida como disolvente

B) Acetonitrilo como disolvente

C) 1,2-Dicloroetano como disolvente

2.3.3. Resultados y discusión

A) N,N-Dimetilformamida como disolvente

B) Acetonitrilo como disolvente

C) 1,2-Dicloroetano como disolvente

2.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La reducción catódica de quinonas en condiciones próticas ha sido estudiada en profundidad, empleando disolventes orgánicos conteniendo como fuente de protones H₂O³³, ácido benzoico, ácido perclórico acuoso³⁴ o ácido perclórico anhidro³⁵.

La voltametría cíclica de estos sustratos presenta dos picos de reducción, como veremos más adelante (*ver figura 1, Pág.36*). En la mayoría de estos estudios la presencia de H₂O no afectó a la primera onda polarográfica³⁶, pero sí a la segunda, que se desplaza hacia valores positivos de potencial debido a la protonación del dianión³⁷.

Sin embargo, el comportamiento electroquímico de estos sistemas en medios apróticos ha sido poco analizado. Los estudios más antiguos al respecto datan de 1967, cuando *Mann y Barnes* obtuvieron productos de utilidad al reducir estos sustratos en distintos electrodos³⁸.

Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo recientemente la reducción electroquímica de una serie de quinonas en diclorometano/Et₄NCl, para obtener, como producto principal de reacción, 1,3-dioxoles³⁹ con buen rendimiento.

³³ S. Hayano and M. Fujihira, *Bull. Chem. Soc. Japan*. **1971**, *44*, 2051.

³⁴ B. R. Eggins and J. Q. Chambers, *J. Electrochem. Soc.* **1970**, *117*, 186.

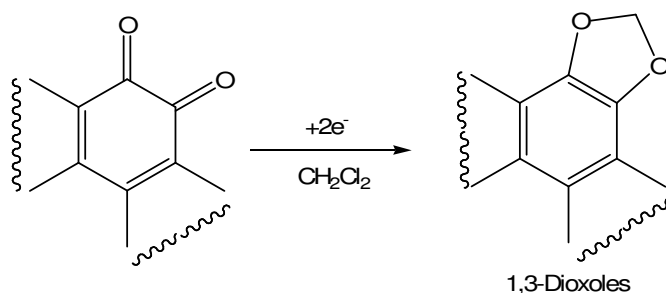
³⁵ K. Pekmez, M. Can and A. Yildiz, *Electrochimica Acta*. **1993**, *38*, 607.

³⁶ *Encyclopedia of Electrochemistry of the Elements* (Edited by A. J. Bard and H. Lund), Vol. XII. M. Dekker, New York, **1978**, 198.

³⁷ P. Tissot and A. Huissoud. *Electrochimica Acta*. **1996**, *41*, 2451-2456.

³⁸ C.K. Mann, K.K. Barrer. *Electrochemical Reactions in Non-aqueous Systems*, Dekker: New Cork, **1970**. pp. 190-197.

³⁹ B. Batanero, F. Barba. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2567-69.

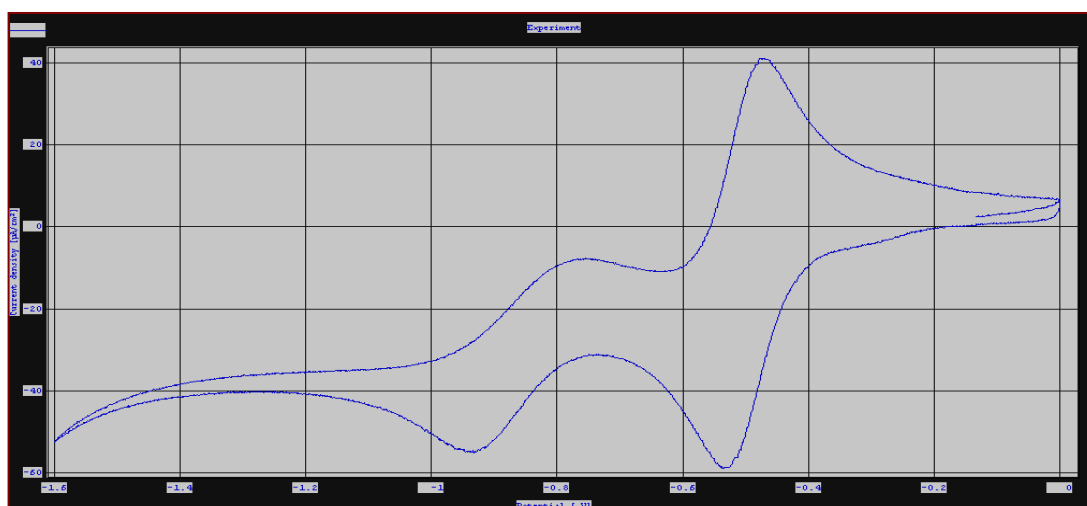


Esquema 1

La obtención electroquímica de estos 1,3-dioxoles es un proceso de transferencia electrónica con el disolvente, desde el dianión inicialmente formado. Este mecanismo se indica en el esquema 2. Junto con los 1,3-dioxoles se obtuvieron como productos minoritarios los correspondientes ácidos dicarboxílicos.

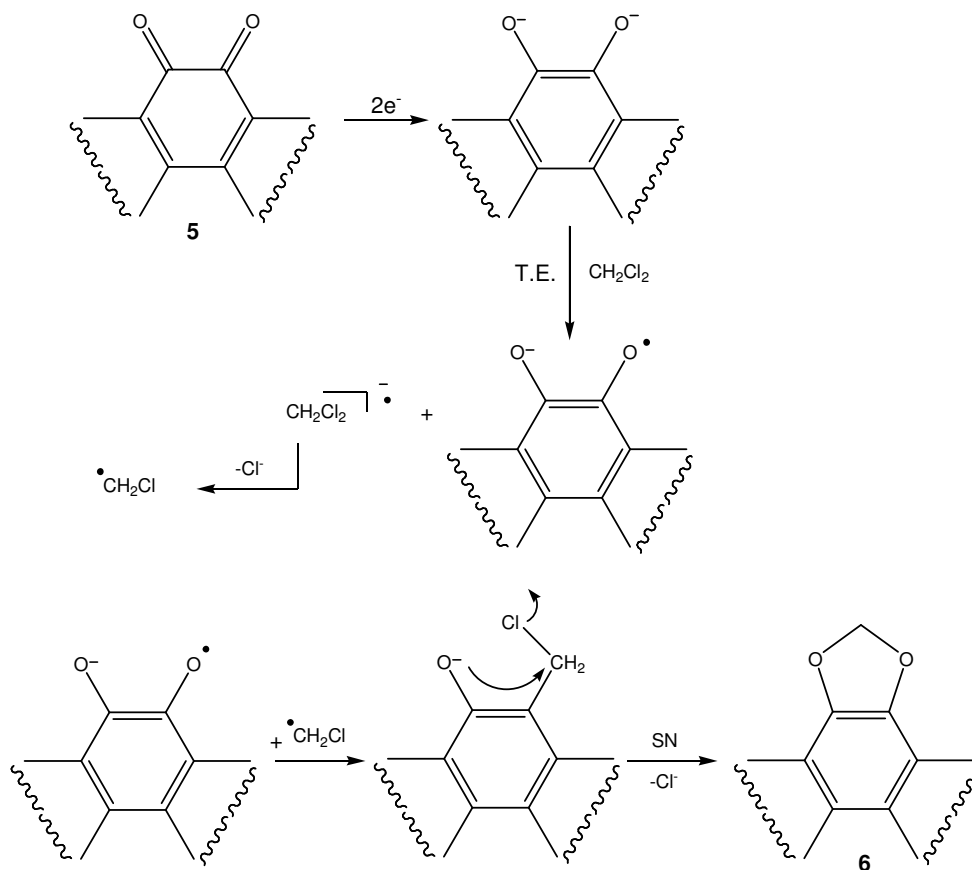
La voltametría cíclica de 9,10-fenantrenoquinona en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_4\text{NCl}$ como disolvente electrolito-soporte, muestra dos picos de reducción monoelectrónicos reversibles (ver Figura 1). Estos picos se corresponden con la formación del anión radical y del dianión, respectivamente.

Figura 1. Voltametría cíclica en cátodo de Pt. SSE: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_4\text{NCl}$



Cuando las electrólisis se llevaron a cabo al potencial del primer pico catódico, el de potencial menos negativo, se obtuvieron disoluciones fuertemente coloreadas debido a la formación de los correspondientes aniones radicales. Sin embargo, después de procesar estos catolitos se recuperaron las

quinonas de partida. En condiciones de atmósfera abierta los aniones radicales transfieren un electrón al O₂ del aire, recuperándose así el sustrato de partida. Las electrólisis efectuadas al potencial de la segunda onda, más negativo, permitió la obtención de los mencionados dioxoles tras el acoplamiento radicalico que sigue a la etapa de transferencia electrónica al disolvente, como se expone en el esquema 2.



T.E. = Transferencia Electrónica

Esquema 2

La reducción catódica del sustrato mediante un proceso de dos electrones conduce al dianión de la quinona, que reacciona con diclorometano en un proceso redox (T.E.), produciendo, tras salida del cloruro, el radical clorometilo $\bullet\text{CH}_2\text{Cl}$ y el anión radical del compuesto carbonílico. Ambos se acoplan formando un enlace C-O, y finalmente una sustitución nucleófila interna permite obtener el dioxol (**6**) con buenos rendimientos. Sin embargo, estos rendimientos no dependen de la mayor o menor nucleofilia de los correspondientes dianiones, ya que la segunda etapa del mecanismo no se

trata de una reacción de sustitución nucleófila sino de una transferencia electrónica del dianión de la quinona al diclorometano.

El factor determinante del rendimiento es el potencial formal asociado al segundo pico voltamétrico. El potencial formal es la media aritmética entre el potencial de pico catódico y el potencial de pico anódico (E_{pc} y E_{pa}) para un sistema reversible. En este caso existe una clara relación entre el valor del potencial formal del segundo pico de reducción de la quinona (formación del dianión) y la viabilidad de formación de los dioles. Como se observa en la tabla que mostramos a continuación (Tabla 1), los rendimientos son mayores cuanto más negativo es el valor del potencial formal correspondiente al segundo pico de reducción.

Tabla 1. Potenciales de reducción en V (vs Ag/Ag⁺) en CH₂Cl₂ /Et₄NCl como SSE.

5	Sustrato	E_{pc1}	E_{pc2}	E_{pa1}	E_{pa2}	E_2^{gr}	Dioxol (%)
a	9,10- fenantrenoquinona	-0.53	-1.03	-0.46	-0.84	-0.93	92
b	1,10-fenantrolina-5,6-diona	-0.44	-1.10	-0.23	-0.90	-1.0	98
c	1,2-naftoquinona	-0.42	-0.87	-0.35	-0.77	-0.82	37
c'	1,2-naftoquinona-4-sulfonato de sodio	-0.46	-0.98	-0.38	-0.86	-0.92	87
d	4,5-dimetoxi-o-quinona	-0.60	-0.87	-0.52	-0.78	-0.82	18
d'	Tetrachloro-o-quinona	+0.20	-0.47	+0.26	-0.39	-0,43	---

La reducción electroquímica de estos sistemas quinoides en 1,2-dicloroetano como disolvente aprótico ha sido abordada en el trabajo de investigación de esta Tesis Doctoral y se expone en este segundo capítulo.

También se estudiará la presencia de una sal de diazonio en la reducción de quinonas empleando distintos disolventes apróticos como: acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y 1,2-dicloroetano.

El empleo de sales de diazonio en electrosíntesis orgánica apenas se conoce. La bibliografía describe la electroreducción de sales de aril-diazonio en medio acuoso o alcohólico sobre cátodo de mercurio^{40,41,42}.

La reducción electroquímica de sales de arildiazonio usando cátodos de Cu, Fe o Ti, y en presencia de alquenos, permite la formación de productos arilados⁴³. La arilación de compuestos aromáticos también se ha llevado a cabo por reducción electroquímica de tetrafluoroboratos de arildiazonio en disolventes apróticos^{44,45}, así como la electrodeposición⁴⁶ de capas orgánicas sobre superficies conductoras o semiconductoras.

La voltametría cíclica de estos sustratos aromáticos muestra dos picos de reducción⁴⁷, el primero de ellos en torno a los -0.5 V (vs ECS) y el segundo a -1.0 V.

La electrólisis a escala preparativa y llevada a cabo al potencial constante correspondiente al primer pico de reducción permite obtener derivados diarilo mediante un acoplamiento radical⁴⁷. Sin embargo, la electrólisis al segundo potencial de reducción tiene lugar a través de aniones electrogenerados que evolucionan, bajo disoluciones acuosas, hacia la formación de fenilhidrazinas^{48,49,50,51}.

Nuestro grupo de investigación también ha utilizado las sales de aril-diazonio como reactivo en electrosíntesis. La reducción de estos compuestos efectuada al potencial de su segundo pico voltamétrico, en presencia de CO_2

⁴⁰ C.Bravo-Diaz and E.Gonzalez-Romero, *Electroanalysis* **2003**, *15*, 303.

⁴¹ E. R. Atkinson, C. E. Garland, A. F. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 983.

⁴² R. M. Eloffson, *Can. J. Chem.* **1958**, *35*, 1209.

⁴³ N. I. Ganushchak, n. d. E.P. Obushak, Kovel'chuk, G. V. Trifonova, *Zh Obshch. Khim.* **1984**, *54*, 2334.

⁴⁴ F. P. Gadallah, R. M. Eloffson, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3335.

⁴⁵ F. P. Gadallah, R. M. Eloffson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 854.

⁴⁶ J. Pinson, F. Podvorica, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 429-439.

⁴⁷ J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3208.

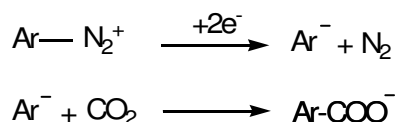
⁴⁸ P. Rüetschi, G. Trümpler, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1649.

⁴⁹ O. Orange, C. Hamet-Elfakir, C. Caultet, *J. Electrochem. Soc.*, **1981**, *128*, 1889.

⁵⁰ H. Viertler, V.L. Pardini, R.R. Vargas, *The Electrochemistry of Triple Bond- The Chemistry of Triple Bonded Functional Groups*, Patai, S. Ed; Wiley and Sons: New York, 1994. Supplement C.

⁵¹ C. Bravo-Diaz, E. Gonzalez-Romero, *Currents Topics in Electrochemistry*, **2003**, *9*.

supone un método fácil y limpio de obtención de ácidos carboxílicos. Estas electrólisis transcurren con formación del correspondiente anión arilo que, bajo condiciones apróticas y mediante burbujeo de CO₂ en el compartimento catódico, da lugar por adición al doble enlace C=O a ácidos carboxílicos⁵² con muy buenos rendimientos, como se indica en la Tabla 2.



Esquema 3

Tabla 2.

Ar	Rendimiento (%)
C ₆ H ₅	73
4-MeO-C ₆ H ₄	90
4-Et-C ₆ H ₄	85
2-Me-C ₆ H ₄	91
3-Me-C ₆ H ₄	88
4-Cl-C ₆ H ₄	84
4-Br-C ₆ H ₄	85
4-MeCO-C ₆ H ₄	78
4-MeOOC-C ₆ H ₄	77
2-MeS-C ₆ H ₄	88

En base al conocimiento adquirido en relación al comportamiento tanto de sistemas quinoides como de sales de diazonio en medios apróticos, expuesto en estas primeras páginas, se estuvo en condiciones de afrontar un estudio más profundo y combinado de ambos sustratos electroactivos, que será expuesto y discutido a continuación.

⁵² M.D. Otero, B. Batanero, F. Barba, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8215.

2.2. REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1,2 Y 1,4-QUINONAS EN 1,2-DICLOROETANO

En el presente trabajo se ha estudiado el comportamiento electroquímico de 1,2 y 1,4 quinonas en otro medio aprótico halogenado: 1,2-dicloroetano, y se ha comparado con el ya descrito en diclorometano. Los potenciales de reducción de las quinonas **5(a-g)**, en 1,2-DCE/Et₄NCl como SSE, se recogen en la Tabla 3. Se trata de un comportamiento voltamétrico similar al descrito anteriormente en diclorometano: sistemas reversibles con dos picos monoelectrónicos de reducción.

Tabla 3. Potenciales de reducción en V (vs Ag/Ag⁺) en 1,2-DCE/Bu₄NClO₄ como SSE.

5	E_{pc1}	E_{pc2}	E_{pa1}	E_{pa2}
a: 9,10- fenantrenoquinona	-0.53	-0.99	-0.47	-0.91
b: 1,10-fenantrolina-5,6-diona	-0.37	-1.00	-0.30	
c: 1,2-naftoquinona	-0.43	-0.94	-0.37	-0.83
d: 4,5-dimetoxi-o-quinona	-0.62	-1.03	-0.55	
e: 9,10-antracenoquinona	-0.85	-1.24	-0.78	-1.13
f: 1,4-naftoquinona	-0.59	-1.02	-0.52	

2.2.1. Reducción de 1,2 y 1,4-quinonas al potencial de su primera onda polarográfica

2.2.1.1. Electrólisis preparativa

Las electrólisis preparativas de estos sistemas fueron llevadas a cabo en 1,2-DCE/Et₄NCl bajo atmósfera de argón y en condiciones de potencial controlado (-0.5 V), empleando una célula dividida, como la descrita en el Capítulo 5 (Apéndice experimental). Los sustratos estudiados fueron: 9,10-

fenantrenoquinona (**5a**), 1,10-fenantrolina-5,6-diona (**5b**), 1,2-naftoquinona (**5c**), 4,5-dimetoxi-1,2-benzoquinona (**5d**), 9,10-antracenoquinona (**5e**), 1,4-naftoquinona (**5f**) y 1,4-benzoquinona (**5g**).

Las condiciones experimentales empleadas para las electrólisis realizadas se describen a continuación.

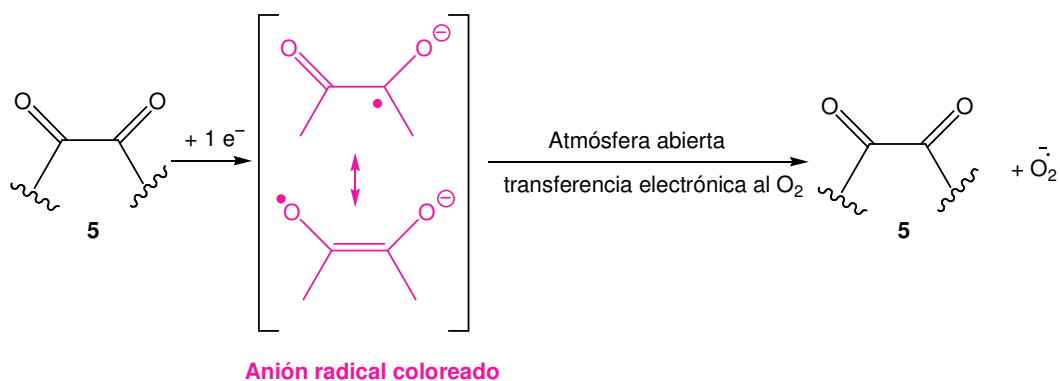
<i>Potencial de trabajo:</i>	-0.5 V
<i>Anolito:</i>	20 mL de disolución de SSE: 1.2-DCE 0.05 M de perclorato de tetrabutilamonio.
<i>Catolito:</i>	2.0 mmol de sustrato en 50 ml de SSE
<i>Diafragma de vidrio fritado:</i>	Porosidad baja D4
<i>Electrodo de trabajo (cátodo):</i>	Lámina de Pt de 12 cm ²
<i>Electrodo auxiliar (ánodo):</i>	Lámina de Pt de 2.25 cm ²
<i>Electrodo de referencia:</i>	Ag/Ag ⁺ (sat)
<i>Observaciones:</i>	Atmósfera de argón

Se disolvieron 2.0 mmol de la quinona **5a** en 50 mL de SSE y se introdujeron en el compartimento catódico de la célula, a su vez se llenó el anolito con 20 mL de SSE y bajo atmósfera de argón se aplicó entre el electrodo de referencia y electrodo de trabajo un potencial constante de $-0,5$ V (vs Ag/Ag⁺(sat)). Cuando empezó a pasar corriente el medio de reacción tomó una coloración rosa que se mantuvo durante el tiempo que duró la electrólisis. Cuando la intensidad de corriente cayó a cero, la carga que se había consumido correspondía a un proceso de un electrón por molécula de sustrato. Se dió entonces por terminada la reacción y se procesó el compartimento catódico. Durante el procesado, la disolución catódica se puso en contacto con el aire, y curiosamente, la coloración rosa se fue perdiendo, tornándose a un color amarillo pardo. Se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío. El residuo resultante se extrajo con éter/H₂O, y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida en un rotavapor. El sólido resultante de la fase etérea se analizó por cromatografía en placa fina, observándose que

el R_f del único producto obtenido era coincidente con el R_f del producto de partida. Su punto de fusión y su espectro de resonancia magnética de protón así lo ponían también de manifiesto.

2.2.1.2. Resultados y discusión

La electrólisis de las 1,2-quinonas **5(a-d)** en disolventes apróticos y en atmósfera de argón, trabajando al potencial constante de la primera onda, permitió obtener el correspondiente anión radical coloreado después de una transferencia de carga correspondiente a un proceso de un electrón por molécula de sustrato. Como hemos mencionado anteriormente, el producto resultante es el propio sustrato de partida. Durante el procesado del catolito, en atmósfera abierta, se produce una transferencia del electrón del anión radical al oxígeno del aire, recuperándose íntegramente el sustrato de partida como se indica en el esquema 4.



Esquema 4

Durante la transferencia electrónica al O₂ se pierde la coloración de la disolución (debida a la deslocalización electrónica, que confiere estabilidad al anión radical). Es por ello que estas reacciones han de llevarse a cabo siempre en atmósfera de argón, sobre todo si se quiere hacer un análisis coulombimétrico del proceso.

2.2.2. Reducción de 1,2 y 1,4-quinonas al potencial de su segunda onda polarográfica

Cuando se llevó a cabo la reducción de las quinonas (**5**) al potencial correspondiente de su segundo pico voltamétrico se obtuvieron productos nuevos de gran interés, en cuyo mecanismo de formación participó, una vez más, el disolvente empleado, tanto a partir de las 1,2-quinonas como las 1,4-quinonas.

2.2.2.1. Electrólisis preparativa

La condiciones experimentales empleadas se recogen a continuación:

<i>Potencial de trabajo:</i>	-1.0 V
<i>Anolito:</i>	20 mL de disolución de SSE: 1.2-DCE 0.05 M de perclorato de tetrabutilamonio.
<i>Catolito:</i>	2.0 mmol de sustrato en 50 ml de SSE
<i>Diafragma de vidrio fritado:</i>	Porosidad baja D4
<i>Electrodo de trabajo (cátodo):</i>	Lámina de Pt de 12 cm ²
<i>Electrodo auxiliar (ánodo):</i>	Lámina de Pt de 4 cm ²
<i>Electrodo de referencia:</i>	Ag/Ag ⁺ (sat)
<i>Observaciones:</i>	Atmósfera de argón

Las electrólisis de **5(a-g)** a escala preparativa se llevaron a cabo de manera análoga a las efectuadas al primer potencial de reducción, aunque el potencial aplicado en este caso fue de -1.0 V. La corriente se hizo próxima a cero mA cuando la carga consumida correspondía a un proceso de dos electrones por molécula de sustrato, tal y como se esperaba en la formación del dianión. Se procesó el compartimento catódico de igual manera que para el caso anterior y se separaron los productos obtenidos mediante cromatografía en columna.

En la reducción de las 1,2-quinonas **5(a-d)**, se obtuvo un producto mayoritario, que designamos como **7(a-d)**. Sin embargo, en la reducción de las 1,4-quinonas **5(e-g)** el producto mayoritario fue la correspondiente hidroquinona, aunque también se obtuvieron otros productos, en menor proporción, pero de gran interés que designaremos como (**7e-g**) y (**8e-g**).

2.2.2.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos

A) Productos obtenidos en la reducción de 1,2-Quinonas

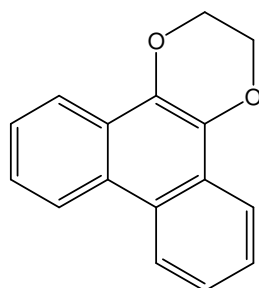
En los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H de los productos **7(a-d)** es destacable la aparición de un singlete entre 4.00-4.40 ppm (dependiendo del producto), que integra para 4H. Este dato se corresponde en ^{13}C con una señal que aparece alrededor de 64 ppm. Teniendo en cuenta que los productos de partida, no presentan señales de protones ni de carbonos alifáticos, parece clara la incorporación sobre la estructura de la quinona, de una molécula de disolvente, 1,2-DCE. Sin embargo, en espectrometría de masas no aparecen átomos de cloro, aunque sí se repite la fragmentación $\text{M}^+ - 56$ para dar el pico base. Esta pérdida de 56 unidades parecía corresponder con la pérdida del fragmento $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (proveniente de la estructura de 1,2-DCE).

Las señales de resonancia magnética de protón que se acaban de mencionar se muestran en la siguiente tabla, a modo de resumen:

Tabla 4. Señales destacables de ^1H -RMN de los productos **7(a-d)**

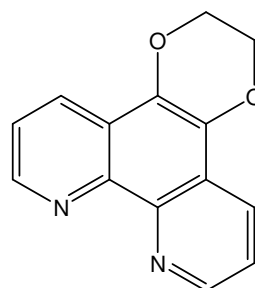
PRODUCTO	δ (ppm)	Multiplicidad	Nº de H
7a	4.45	s	4
7b	4.00	s	4
7c	4.30	s	4
7d	4.25	s	4

Con los datos espectroscópicos aportados se caracterizaron los productos **7(a-d)** como 1,4-dioxinas:



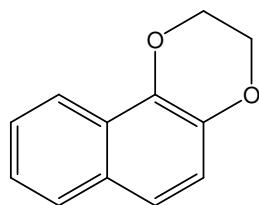
7a

2,3-Dihydrofenantro[9,10-*b*](1,4)dioxina



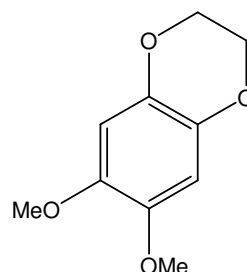
7b

**2,3-Dihidro-1,10-fenantrolin
[5,6-*b*](1,4)dioxina**



7c

2,3-Dihidronaftol[1,2-*b*](1,4)dioxina



7d

2,3-Dihidro-6,7-dimetoxi-benzo[1,2-*b*](1,4)dioxina

B) Productos obtenidos en la reducción de 1,4-Quinonas

Los productos **7(e-g)** y **8(e-g)**, obtenidos por reducción de 1,4-quinonas al potencial de reducción de su segunda onda, mostraron señales espectroscópicas diferentes a los anteriores, como es de intuir, al ser imposible en este caso la obtención de dioxinas.

Cuando se observó en conjunto los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono de los compuestos **7(e-g)** y **8(e-g)**, se vieron señales correspondientes a hidrógenos alifáticos, pero con una multiplicidad mayor a la que se veía en los compuestos **7(a-d)**. Se observaron tripletes, y no singletes. Por lo tanto también se podría pensar en la posible incorporación, una vez más de la molécula de 1,2-DCE a la estructura inicial. Los compuestos **7(e-g)** presentaron siempre dos tripletes que integraban en total para 8H. Los

productos **8(e-g)** mostraron también en resonancia magnética de protón dos tripletes, pero que en este caso integraban en total para 4H.

Las señales de **¹H-RMN** que se acaban de mencionar se muestran en la siguiente tabla a modo de resumen:

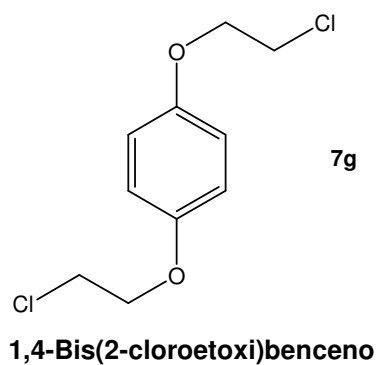
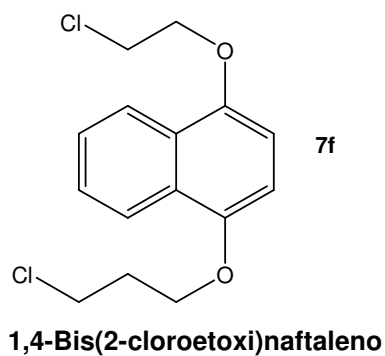
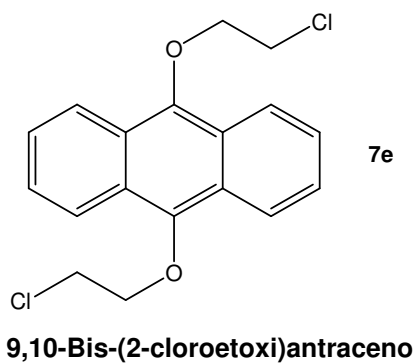
Tabla 5. Señales destacables de ¹H-RMN de los productos **7(e-f)** y **8(e-f)**.

PRODUCTO	δ_1 (ppm) y multiplicidad	Nº de H	δ_2 (ppm) y multiplicidad	Nº de H
7e	4.00 (t)	4	4.38 (t)	4
7f	3.90 (t)	4	4.34 (t)	4
8e	3.95 (t)	2	4.40 (t)	2
8f	3.70 (t)	2	4.10 (t)	2

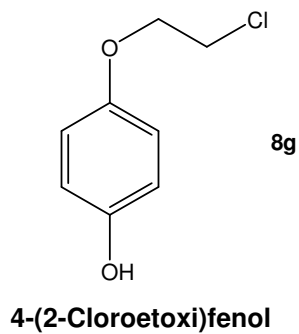
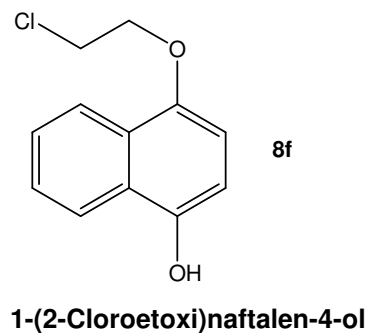
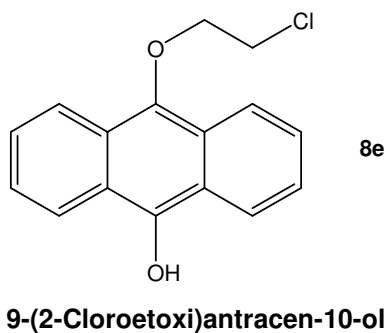
La **espectrometría de masas** mostró un pico isotópico $M^+ + 2$ para todos los productos **7(e-g)** y **8(e-g)** y en el caso de los compuestos **7(e-g)** se pudo ver también el ión $M^+ + 4$, que caracteriza la presencia de dos átomos de cloro en la molécula.

En espectroscopía de **IR** destacó la presencia de una banda a 3433 cm^{-1} en los productos **8(e-g)**, banda asociada posiblemente a un grupo OH de la molécula. Esta banda no aparece en los productos **7(e-g)** que, sin embargo parecen tener dos átomos de cloro en su estructura.

Todos estos datos físicos y espectroscópicos estuvieron de acuerdo con las siguientes estructuras para los productos **7(e-g)**:



Los productos **8(e-g)** fueron los siguientes:

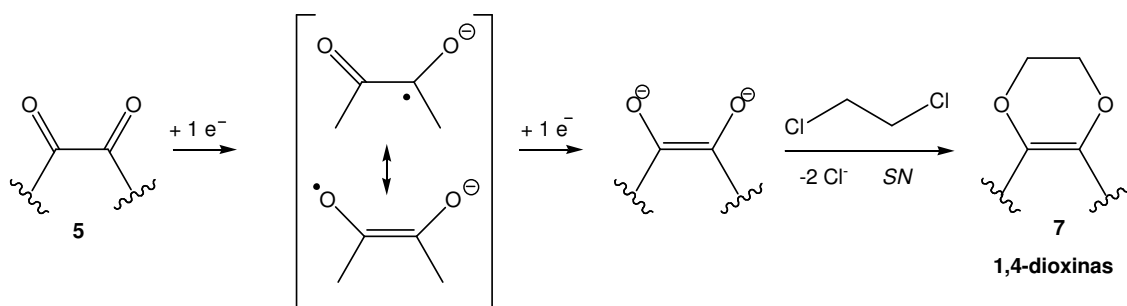


2.2.2.3. Resultados y discusión

Los mecanismos que conducen a los productos anteriormente descritos se van a discutir a continuación, tanto en la reducción de 1,2-quinonas como posteriormente en la reducción de las 1,4-quinonas.

A) Reducción de 1,2-Quinonas **5(a-d)**:

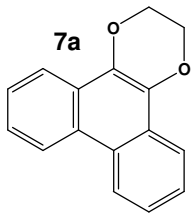
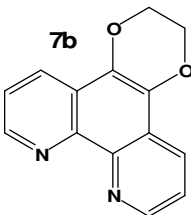
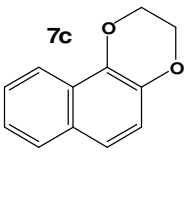
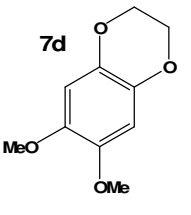
Las electrolisis a escala preparativa de **5(a-d)**, después del consumo de carga correspondiente a un proceso de dos electrones por molécula de sustrato, condujo a 1,4-dioxinas **7(a-d)**. La formación de estos productos se explica de la siguiente forma:



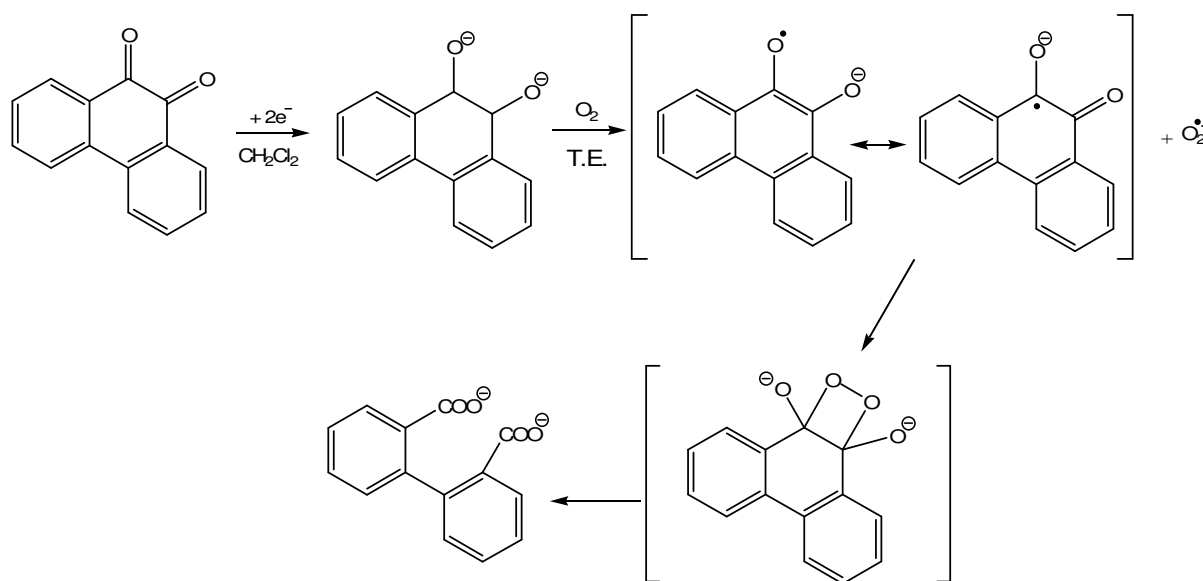
Esquema 5

La quinona se reduce consumiendo un electrón y da lugar al anión radical que, al potencial de trabajo aplicado vuelve a reducirse para dar lugar al dianión. La dioxina se obtiene por una reacción de sustitución nucleofílica doble del dianión al disolvente (1,2-dicloroetano). Los rendimientos en 1,4-dioxina se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6. Rendimientos de dioxina (7)

7				
Rdto (%)	80	52	82	41

Conjuntamente con el producto principal se obtuvieron como minoritarios los correspondientes ácidos dicarboxílicos. La formación de éstos es debida a la reacción de transferencia electrónica del dianión de la quinona al oxígeno del aire durante el procesado de la reacción, en atmósfera abierta.



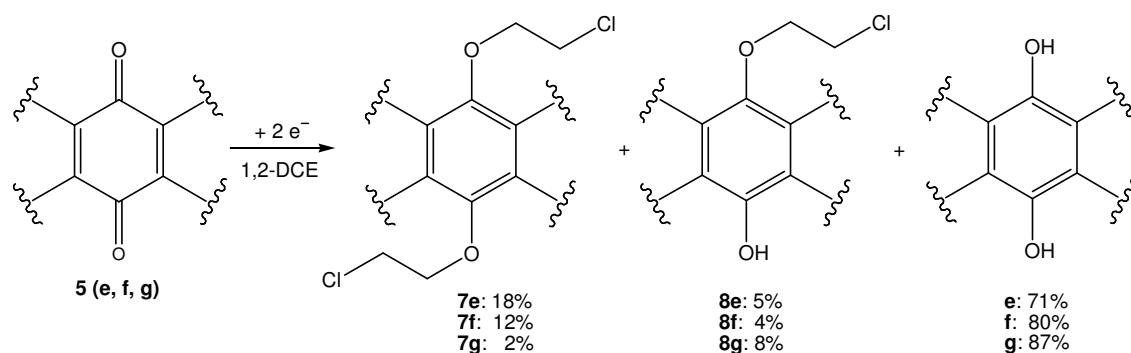
Esquema 6

En la etapa redox el dianión se oxida a anión radical y la molécula de oxígeno se reduce a superóxido. Un acoplamiento de ambos produce el intermedio oxetano que descompone inmediatamente al ácido dicarboxílico, como se indica en el esquema 6.

B) Reducción de 1,4-Quinonas **5(e-g)**:

La reducción electroquímica de 1,4-quinonas condujo a los correspondientes mono y diéteres: 1,4-bis(2-cloroetoxi)areno **7(e-g)** y 4-(2-cloroetoxi)areno-1-ol **8(e-g)**. El producto mayoritario de estas reacciones fue, sin embargo, la correspondiente hidroquinona (Esquema 7).

Los productos del tipo **7(e-g)** y **8(e-g)** han demostrado ser de gran utilidad como intermedios en la síntesis de macrociclos^{53,54}.



Esquema 7

El mecanismo de formación de **7** y **8** transcurre a través del correspondiente dianión de la quinona que, mediante una sustitución nucleofílica bimolecular reacciona con el disolvente. La abstracción de un protón del agua, durante el procesado, transforma sin embargo el dianión en hidroquinona.

⁵³ B.J. Holliday, Y.M. Jeon, Ch.A. Mirkin, Ch.L. Stern, Ch.D. Incarvito, L.N. Zakharov, R.D. Sommer, A.L. Rheingold, *Organometallics* **2002**, *21*, 5713-5725.

⁵⁴ H.K.A.C Coolen, H. Engelkamp, J.N.H. Reek, A.H. Priem, P.W.N.M. Van Leeuwen, R.J.M. Nolte. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1995**, *114*, 65-71.

2.3. REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1,2 Y 1,4-QUINONAS EN PRESENCIA DE SALES DE DIAZONIO

La reducción de estos sistemas quinoides al correspondiente anión radical tiene especial importancia cuando se efectúa en presencia de sales de arenodiazonio, susceptibles (en estas condiciones) de ser también reducidas al correspondiente radical, que conduce por pérdida de nitrógeno y acoplamiento con el anión radical de la quinona a productos de gran interés, como se mostrará a continuación.

2.3.1. Electrólisis preparativa

Las condiciones de trabajo en las electrólisis a escala preparativa fueron las siguientes:

<i>Potencial de trabajo:</i>	-0.5 V
<i>Anolito:</i>	20 mL de disolución de SSE: (DMF/Bu ₄ NClO ₄ , 1,2-DCE/Bu ₄ NClO ₄ , ó CH ₃ CN/LiClO ₄ 0.1 M)
<i>Catolito:</i>	2.0 mmol de sustrato en 50 ml de SSE 2.0 mmol de SDD, adición en pequeñas porciones sólidas durante 3 h.
<i>Temperatura:</i>	5 – 10°C
<i>Diafragma de vidrio fritado:</i>	Porosidad baja D4
<i>Electrodo de trabajo (cátodo):</i>	Pozo de Hg (12 cm ²)
<i>Electrodo auxiliar (ánodo):</i>	Lámina de Pt de 4 cm ²
<i>Electrodo de referencia:</i>	Ag/Ag ⁺ (sat)
<i>Observaciones:</i>	Atmósfera de argón

El objetivo inicial de estas reducciones, en presencia de sales de diazonio era la obtención de quinonas ariladas. Como se verá en la discusión de resultados y determinación estructural las quinonas ariladas no fueron siempre el producto obtenido, sino que en algunos casos se obtuvieron otros productos de acoplamiento, no de menor interés. Es por esta razón, que se fue cambiando el disolvente en las reducciones con el fin de observar qué papel desempeñaba éste en la reducción de estos sistemas.

Se llevaron a cabo las reducciones en los siguientes SSE:

- DMF/Bu₄NClO₄
- 1,2-DCE/Bu₄NClO₄
- CH₃CN/LiClO₄

Las electrólisis preparativas de quinonas en presencia de sal de bencenodiazonio debían efectuarse de una manera diferente a la anteriormente descrita debido a la bien conocida inestabilidad de estas sales por encima de 5°C. Se disolvieron 2.0 mmol de la quinona **5** en 50 mL de SSE y se introdujeron en el compartimento catódico, refrigerado entre 5-10°C con un criostato. Mientras transcurría la reacción de reducción de la quinona se iba añadiendo la sal de diazonio en porciones sólidas sobre el catolito.

Estas electrólisis se realizaron al potencial de trabajo correspondiente al potencial de reducción de la primera onda de la quinona y coincidente con el de la primera onda de la sal de diazonio, de tal manera que se estaba efectuando simultáneamente la reducción de la quinona y la reducción de la sal de diazonio. La adición en pequeñas porciones sólidas de la sal de diazonio se realizó en un período de tiempo de 3 horas. Según se iba reduciendo la quinona, la disolución catódica se coloreaba a rosa, color que se perdía cuando una porción de sal de diazonio se añadía. Una vez que se terminó la adición de la sal, las electrólisis se dejaron 10 minutos más hasta que la intensidad de corriente cayó a valores próximos a cero, para así completar el consumo total de ambos sustratos. Seguidamente se procesó el compartimento catódico evaporando el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se extrajo

con éter/agua y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en un rotavapor.

En el caso de utilizar DMF como disolvente, una vez finalizada la electrólisis, el catolito se volcó sobre 500 mL de una mezcla agua-hielo y el precipitado se recuperó por filtración.

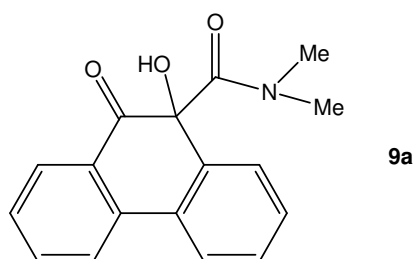
Los productos resultantes de las electrólisis se separaron por cromatografía en columna (27x3cm) con una gel de sílice de 35-60 mesh, usando distintas fases móviles: CHCl_3/Hex , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, según el caso.

La determinación estructural de cada uno de los compuestos se describe en el Capítulo 5 (Apéndice Experimental) de esta Tesis.

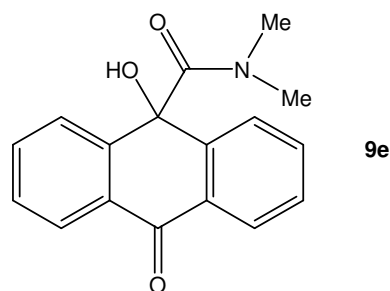
Los productos obtenidos, según el disolvente empleado, fueron los siguientes:

A) N,N-Dimetilformamida como disolvente

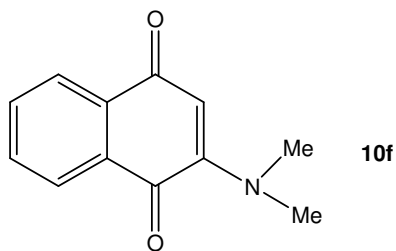
Una vez completado el análisis físico y espectroscópico de los productos obtenidos, se caracterizaron las siguientes estructuras:



9,10-Dihidro-9-hidroxi-N,N-dimetil-10-oxofenantren-9-carboxamida



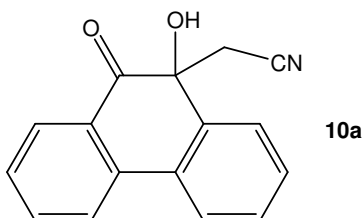
9,10-Dihidro-10-hidroxi-N,N-dimetil-9-oxoantracen-10-carboxamida



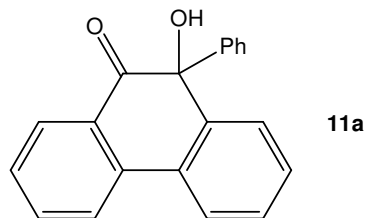
2-(Dimetilamino)naftaleno-1,4-diona

B) Acetonitrilo como disolvente

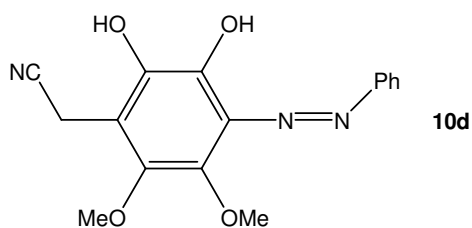
Después de un estudio físico y espectroscópico de los productos que se obtuvieron en las electrólisis llevadas a cabo empleando acetonitrilo, se caracterizaron los siguientes compuestos:



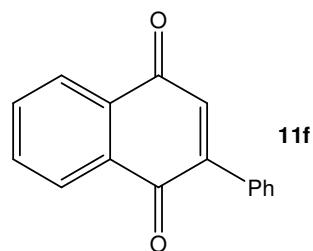
2-(9,10-Dihidro-9-hidroxi-10-oxofenantren-9-il)acetonitrilo



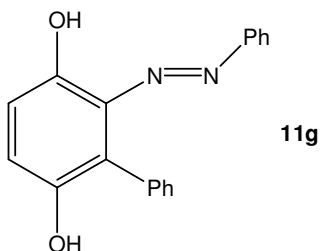
10-Hidroxi-10-fenilfenantren-9(10H)-ona



2-[4-(2-Fenildiacenil)-2,3-dihidroxi-5,6-dimetoxifenil]acetonitrilo



2-Fenilnaftalen-1,4-diona



2-Fenil-3-(2-fenildiacenil)-1,4-hidroquinona

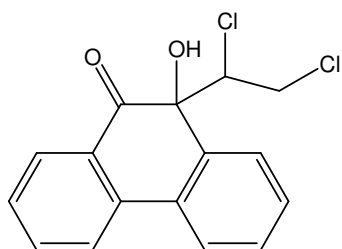
C) 1,2-Dicloroetano como disolvente

Los productos que se obtuvieron en las electrólisis llevadas a cabo empleando 1,2-DCE como disolvente tienen como característica común el que en su estructura aparecen como en los casos anteriores (DMF y CH₃CN), restos alifáticos provenientes del disolvente.

Otro dato de gran importancia es el que proporcionó la espectrometría de masas. En los productos **12a**, **13a** y **14a** aparecía el ión isotópico M⁺ +2 destacable, lo que indicaba la presencia de, al menos, un átomo de cloro en la estructura.

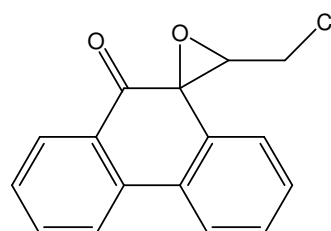
Con estas apreciaciones y junto con la determinación de los productos obtenidos cuando se emplearon DMF y CH₃CN, no era difícil concluir que, una vez más, el disolvente había pasado a formar parte del producto final.

En base a los datos físicos y espectroscópicos de los productos obtenidos se propusieron las siguientes estructuras:



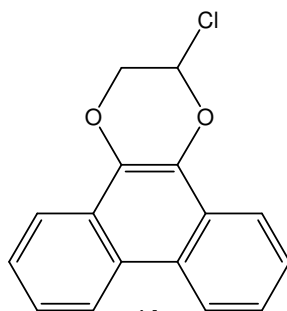
12a

10-(1,2-Dicloroetil)-
10-hidroxfenantren-9(10H)-ona



13a

Oxido de 10-(2-cloroetiliden)
fenantren-9(10H)-ona



14a

2-Cloro-2,3-dihidrofenantro[9,10-b][1,4]dioxina

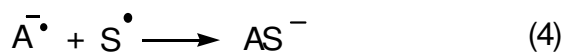
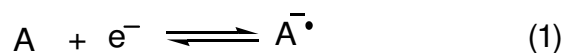
2.3.3. Resultados y discusión

Se van a discutir separadamente los resultados obtenidos al efectuar estas electrólisis, con cada uno de los siguientes disolventes:

- A) N,N-Dimetilformamida
- B) Acetonitrilo
- C) 1,2-Dicloroetano

A) N,N-Dimetilformamida como disolvente

Las electrólisis de 1,2 y 1,4-quinonas en presencia de sal de diazonio se efectuaron añadiendo poco a poco, a modo de porciones sólidas, tetrafluoroborato de benceno diazonio, dando lugar, cuando DMF se usó como disolvente, a las carboxamidas **9** como producto principal de reacción. La 9,10-dihidro-10-hidroxi-N,N-dimetil-9-antraceno-10-carboxamida **9e** ya había sido preparada a partir de la correspondiente quinona **5e**^{55,56} por reducción electroquímica indirecta de algunos derivados peróxidos, según el siguiente esquema:



A= antraquinona; HS= DMF

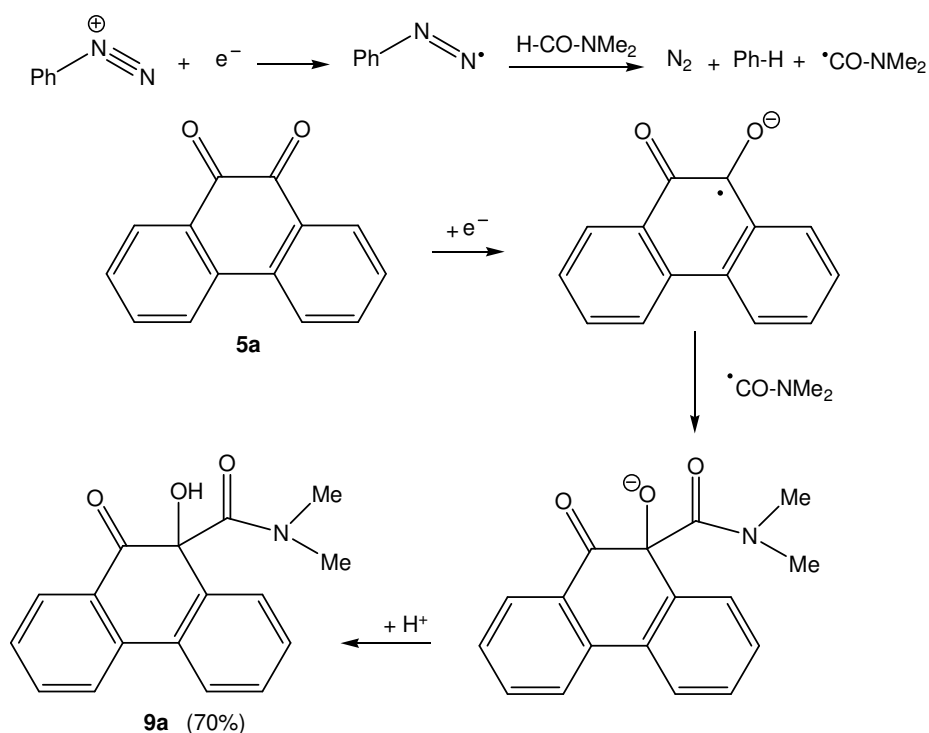
Esquema 8

⁵⁵ N.T. Kjaer, H. Lund, *Electrochim. Acta* **1997**, 42, 2041.

⁵⁶ N.T. Kjaer, H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **1995**, 49, 848-852.

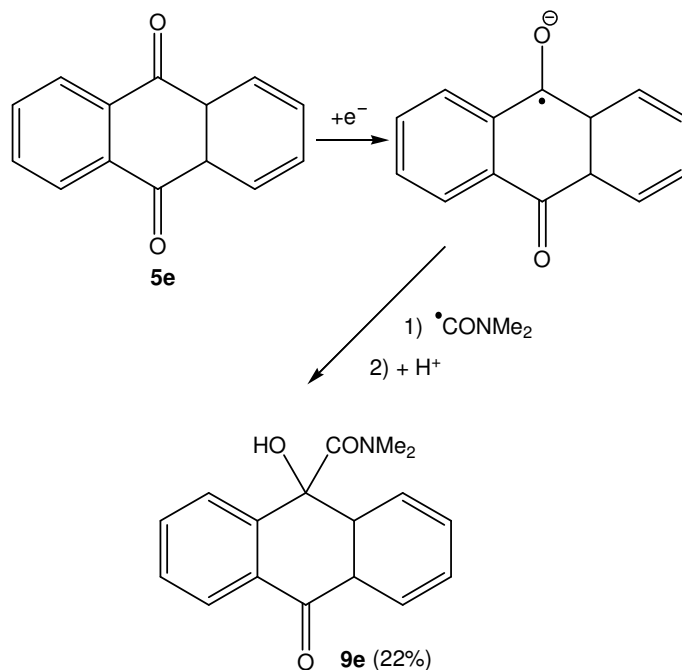
En el trabajo de esta Tesis Doctoral se presenta una reacción electroquímica que produce el radical N,N-dimetilaminocarbonilo sin necesidad de usar peróxidos como mediadores. En nuestro caso, estos radicales se obtienen a través de sales de diazonio, en donde, el paso 2 del esquema 8 puede evitarse debido a que el primer potencial de reducción de la quinona y de la sal de diazonio es similar, de manera que ambas se reducen simultáneamente.

La reducción catódica de 9,10-fenantrenoquinona (**5a**) al potencial de su primera onda polarográfica (alrededor de -0.5 V (vs. Ag/Ag^+)) se da al mismo tiempo que se reduce la sal de diazonio que se va añadiendo en porciones sólidas sobre el catolito. La sal de diazonio se reduce a radical diaceniilo. Posteriormente se pierde nitrógeno para dar el radical fenilo, que abstrae un átomo de hidrógeno de la DMF, produciendo el radical N,N-dimetilaminocarbonilo. El acoplamiento de este radical con el anión radical de la quinona conduce a la correspondiente hidroxicarboxamida **9a** con un rendimiento del 70%, como se indica en el esquema 9.



Esquema 9

Cuando se reduce 9,10-antracenoquinona (**5e**) en presencia de sal de diazonio, el producto obtenido es **9e**, análogo a **9a**, aunque el rendimiento obtenido en este caso fue considerablemente inferior, quizás por el impedimento estérico del anillo bencénico adyacente. El mecanismo es el siguiente:



Esquema 10

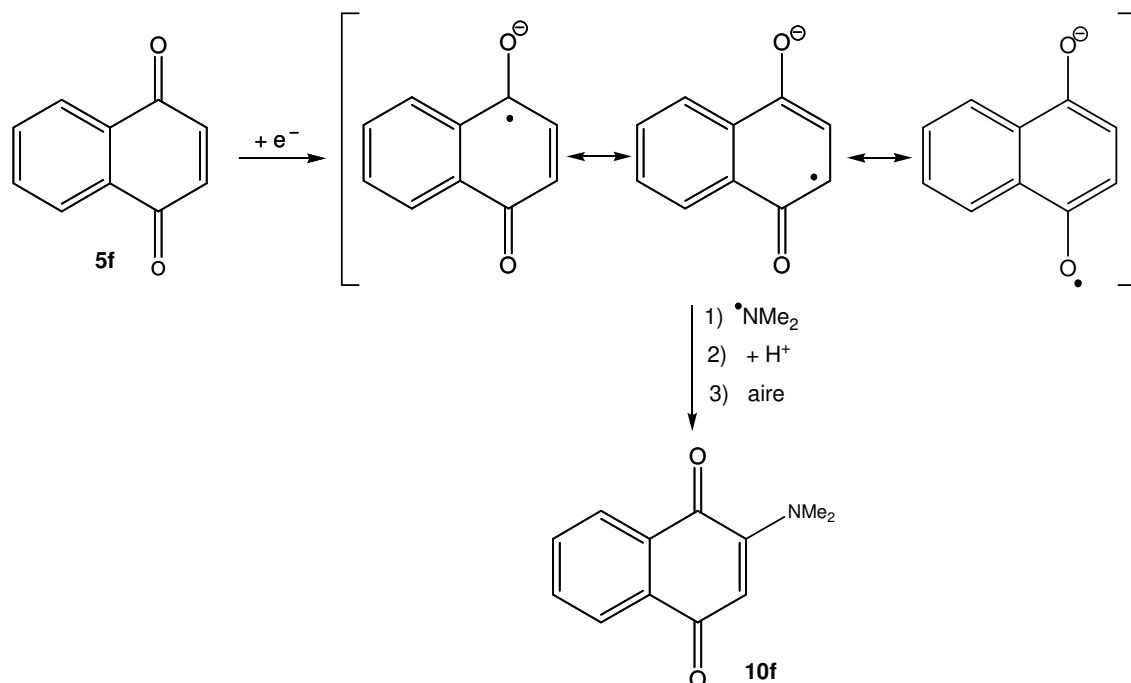
La electrólisis de 1,4-naftoquinona (**5f**) en estas mismas condiciones de reacción no dió lugar a la hidroxycarboxamida esperada. En este caso el producto que se obtuvo fue 2-(N,N-dimetilamino)naftalen-1,4-diona (**10f**)⁵⁷, con un 30% de rendimiento, y el resto fue producto de partida, **5f**. El mecanismo de formación de este producto es análogo al de la reacción de descarbonilación de radicales acilo⁵⁸.

Cuando **5f** se reduce, (ver esquema 11), el anión radical inicialmente obtenido es sin embargo más estable que los anteriores provenientes de **5a** ó **5e**, porque se pueden postular para él más formas canónicas sin alterar la aromaticidad del anillo vecino. Por ello, el radical dimetilaminocarbonilo permanece más tiempo en el seno de la disolución y evoluciona a radical dimetilamino mediante pérdida de monóxido de carbono. El acoplamiento final

⁵⁷ C. Kwong-Yung; J. Griffiths, *J.C.S. Perkin Transl.* **1978**, 1083.

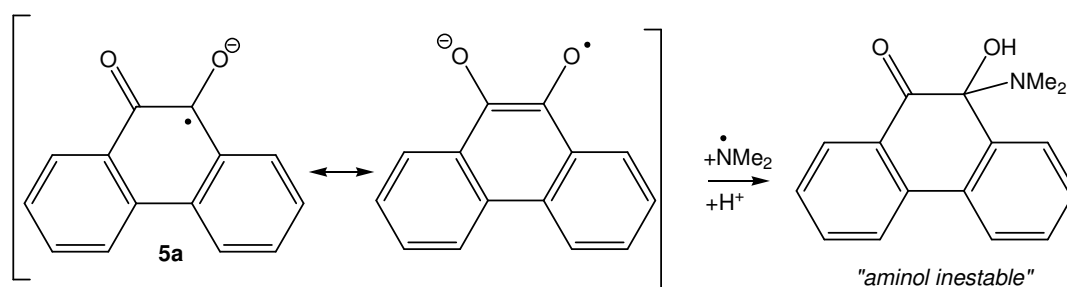
⁵⁸ D.E. Appleguist, B.I. Kaplan, *J.Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2194.

de éste radical dimetilamino con el anión radical de la quinona **5f** y posterior oxidación al aire da lugar a **10f**.



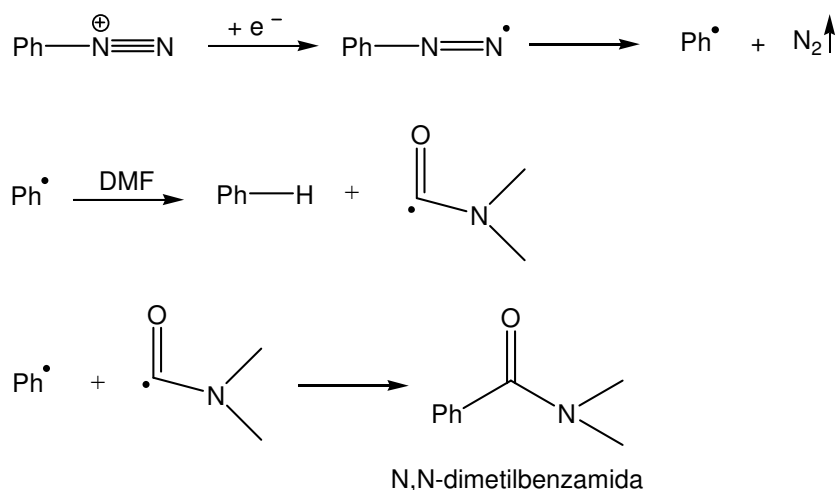
Esquema 11

El acoplamiento del radical dimetilamino con el anión radical de las quinonas **5a** y **5e** daría lugar a un aminol inestable, (ver esquema 12) que fácilmente descompondría a la quinona de partida, la cual siempre está presente en el bruto de reacción.



Esquema 12

Finalmente, para confirmar la formación del radical dimetilaminocarbonilo en este proceso, se hizo la electrólisis de la sal de diazonio en DMF como disolvente y en ausencia de quinona. La obtención de N,N-dimetilbenzamida, como producto de reacción, confirmó la electrogeneración del radical dimetilaminocarbonilo en estas condiciones experimentales. El mecanismo de formación de la N,N-dimetilbenzamida se muestra a continuación:

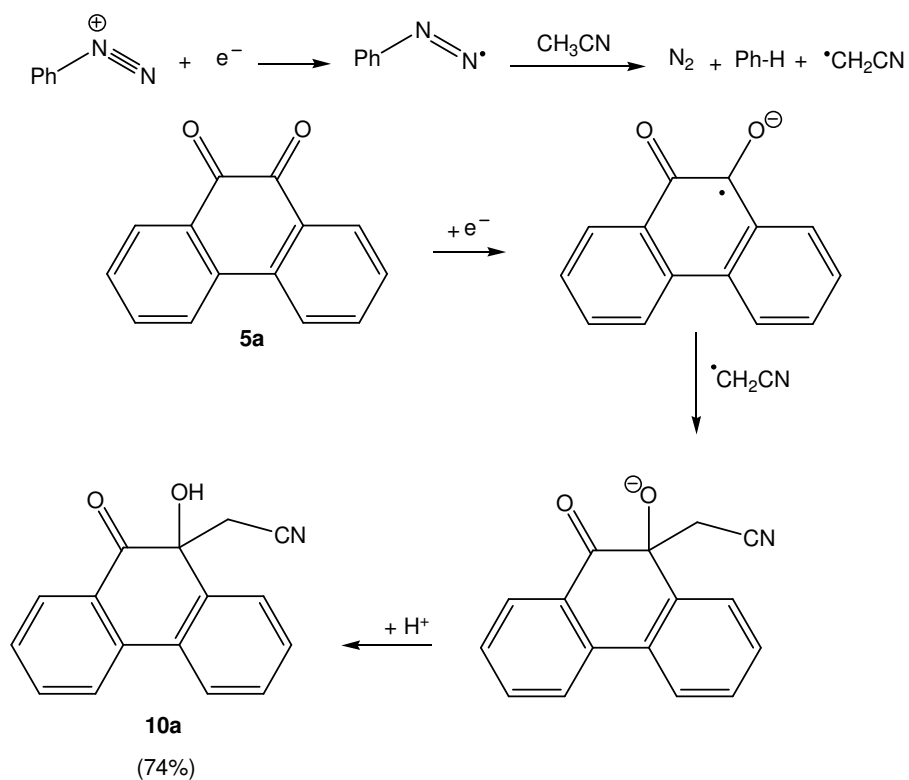


Esquema 13

B) Acetonitrilo como disolvente

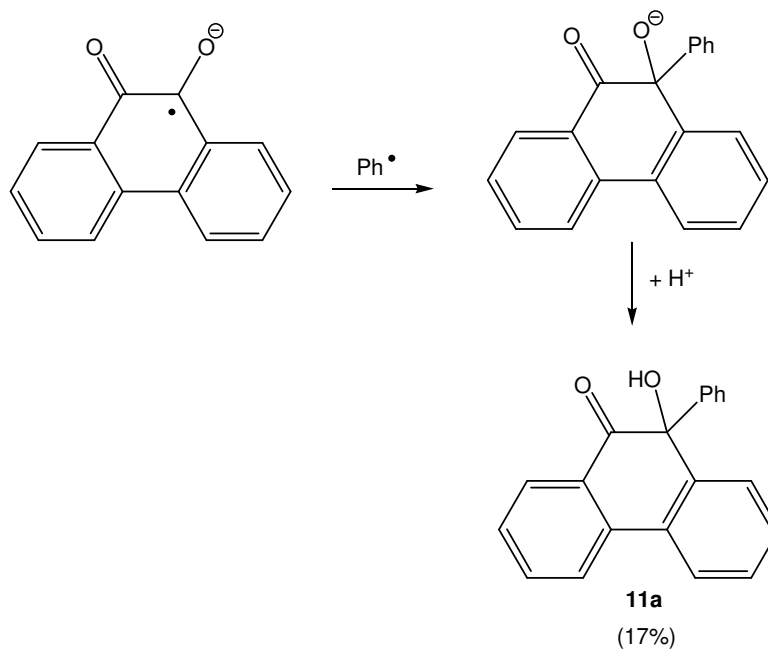
Cuando cambiamos el disolvente, sustituyendo la N,N-Dimetilformamida por acetonitrilo, y repetimos las electrólisis de las quinonas **5** en las mismas condiciones experimentales, en presencia de la sal de diazonio, la reacción que se produce transcurre de nuevo a través de un mecanismo radicalico de abstracción de H• del disolvente, de manera similar a las anteriormente descritas.

La reducción de 9,10-fenantrenoquinona (**5a**) a -0.5 V en acetonitrilo y en presencia de sal de diazonio, da lugar al producto de cianometilación **10a** con un 74% de rendimiento. La formación de este compuesto se explica mediante el mecanismo descrito a continuación (esquema 14):



Esquema 14

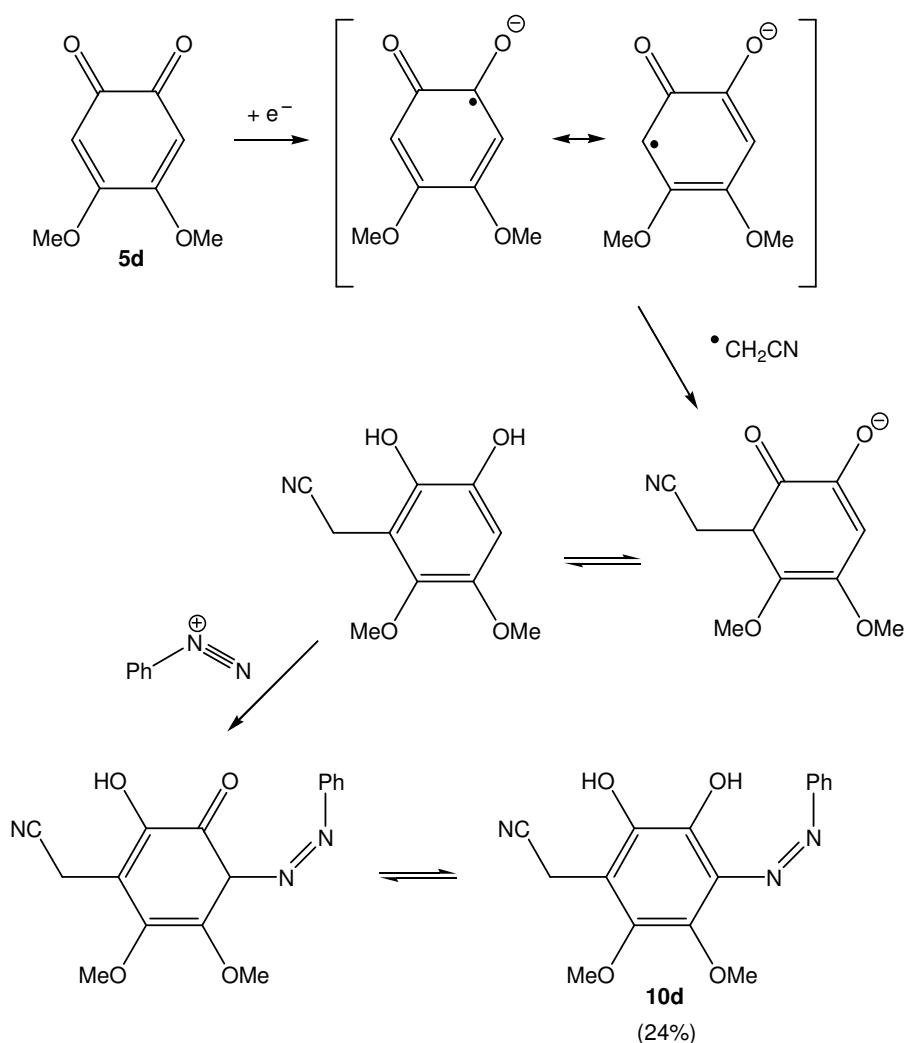
En esta misma reacción, junto con **10a**, se obtuvo como secundario el producto **11a**, resultado del acoplamiento de un radical fenilo con un anión radical de la quinona **5a**, tal y como se indica en el esquema que sigue:



Esquema 15

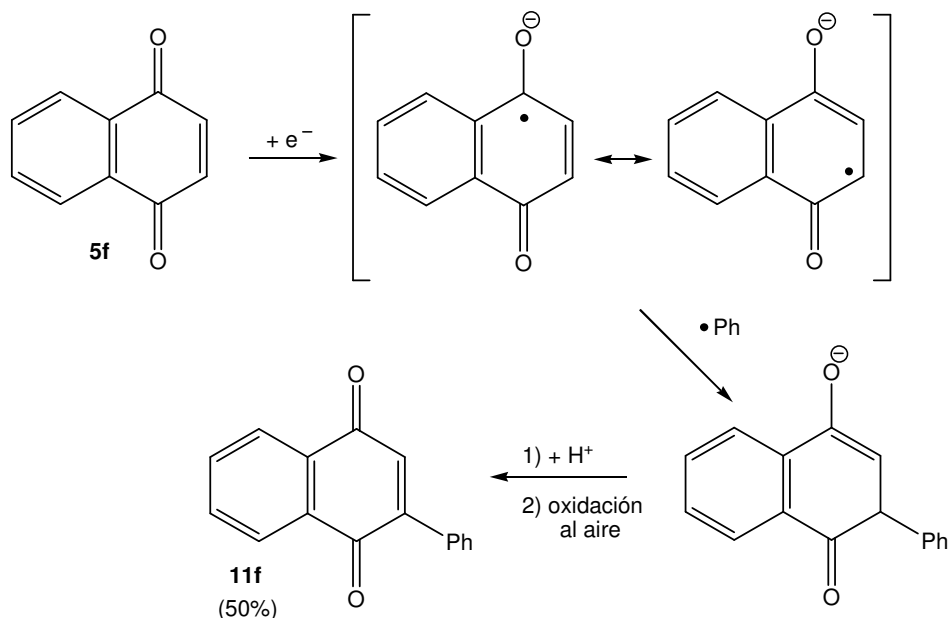
La reducción de 4,5-dimetoxi-1,2-benzoquinona (**5d**) bajo las mismas condiciones experimentales condujo a 2-[4-(2-fenildiaceñil)-2,3-dihidroxi-5,6-dimetoxifenil]acetonitrilo (**10d**) con un 24% de rendimiento y a la correspondiente hidroquinona.

La reducción de **5d** a -0.5 V da lugar, tras un proceso de un electrón por molécula de sustrato, a su anión radical. Éste se acopla con el radical acetonitrilo, que se ha formado a partir de la reducción de la sal de diazonio, como anteriormente se ha indicado. El anión así formado recupera, por tautomería, la aromaticidad del anillo y finalmente experimenta una reacción de copulación con la sal de diazonio para dar el producto **10d**, como se muestra en el esquema 16:



Esquema 16

La reducción electroquímica de **5f** en acetonitrilo y en presencia de la sal de diazonio dió lugar, como producto principal de la reacción, a 2-fenil-1,4-naftoquinona⁵⁹ (**11f**) con un 50% de rendimiento, a través del siguiente mecanismo:

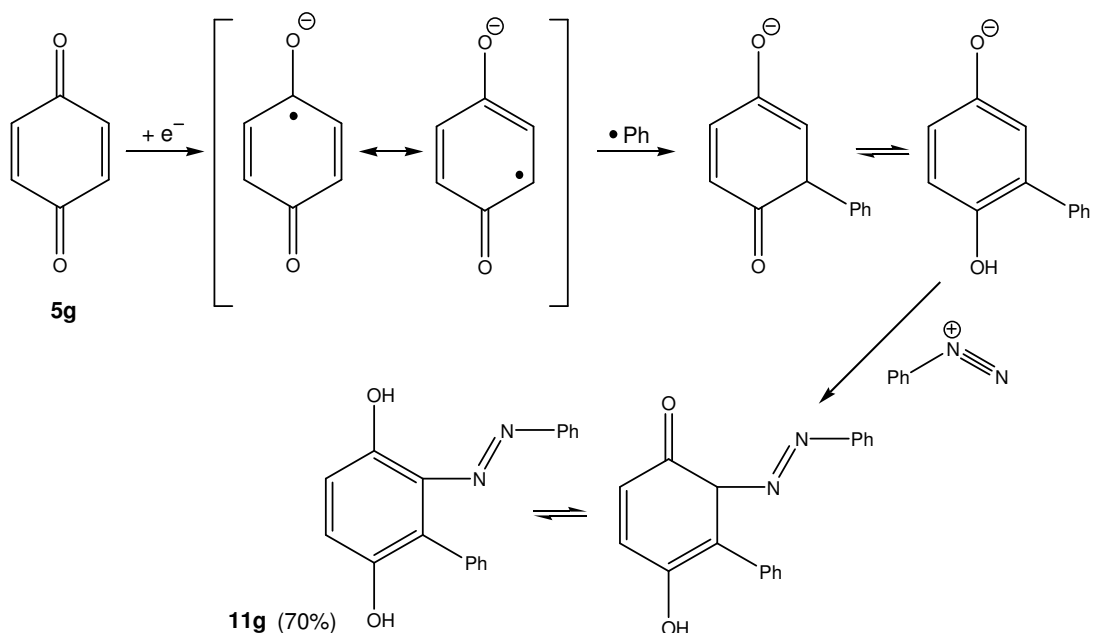


Esquema 17

En este caso, es el producto de arilación el que se forma y no el producto de cianometilación.

Similarmente, la reducción de 1,4-benzoquinona (**5g**) en acetonitrilo dió lugar a la obtención de 2-fenil-3(2-fenildiaceñil)benceno-1,4-diol (**11g**) con un 70% de rendimiento.

⁵⁹ S. Irvine, *Tetrahedron* **2007**, *64*, 926-935.



Esquema 18

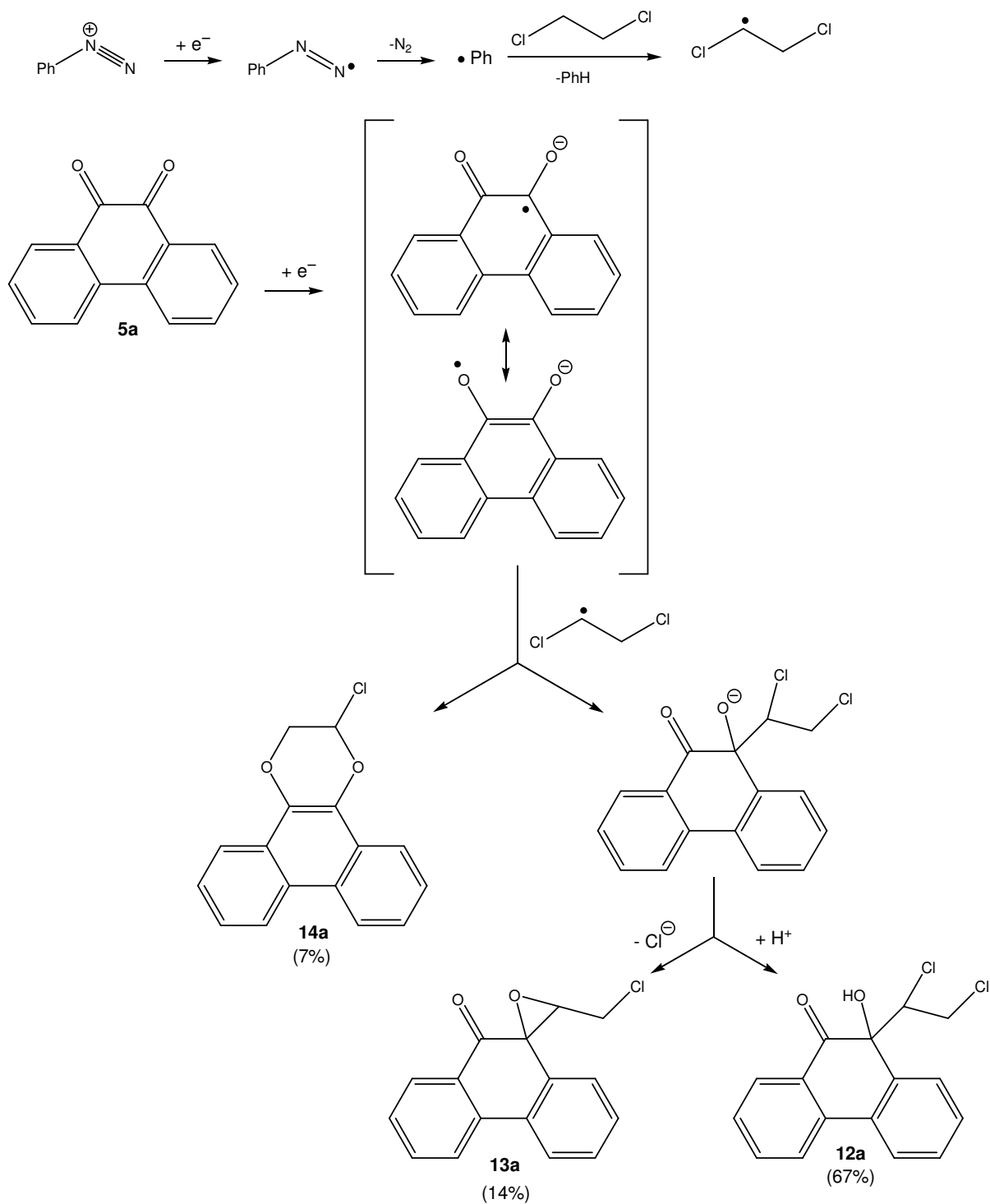
La formación de este compuesto se explica con un mecanismo similar al de formación del compuesto **11f**, aunque en este caso tiene lugar una reacción de copulación, como ya ocurriera en la formación de **10d**, tras el acoplamiento del radical fenilo con el anión radical de la quinona (esquema 18).

De los hechos experimentales aquí expuestos se deduce que la facilidad con la que el anión radical de la quinona se acopla a los radicales fenilo o bien al radical cianometilo depende enormemente de la naturaleza de la quinona de partida. Así la 9,10-fenantrenoquinona da un 17% de producto arilado, que se incrementa al 50% en la 1,4-naftoquinona y llega al 70% en el caso de la 1,4-benzoquinona.

C) 1,2-Dicloroetano como disolvente

Por último, cuando las 1,2-quinonas se redujeron a -0.5 V (vs. Ag/Ag^+) en presencia de sal de benceno diazonio en 1,2-DCE como disolvente, de nuevo un mecanismo radicalógico fue el gobernante del proceso, como ya ocurriera anteriormente. En este caso, la abstracción de un átomo de hidrógeno del disolvente, por parte del radical fenilo dió lugar al radical 1,2-dicloroetilo que

evolucionó, como se indica en el esquema 19, a los productos **12a**, **13a** y **14a**⁶⁰.

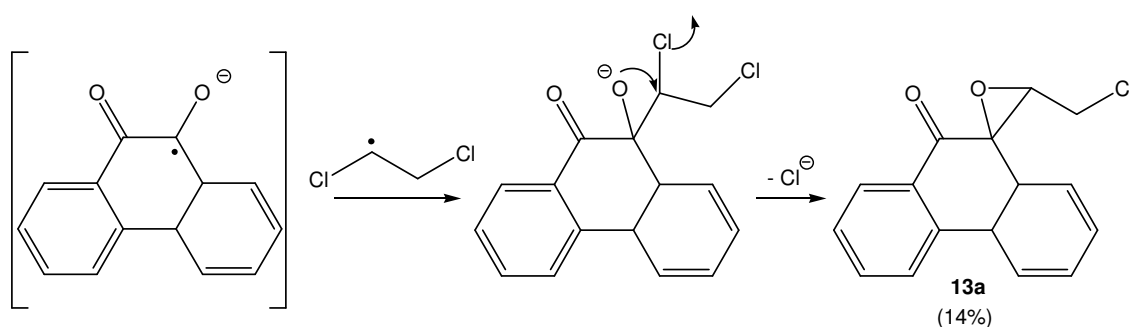


Esquema 19

⁶⁰ C.H. Krauch, *Chemische Berichte* **1966**, 99, 1881-91.

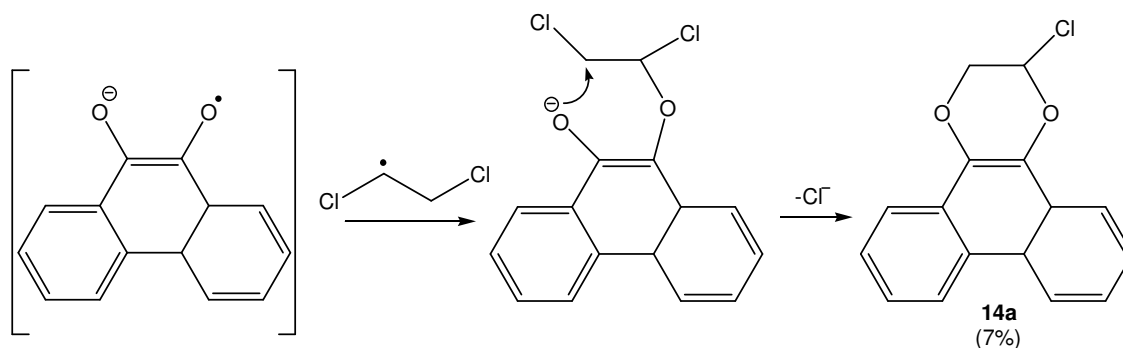
El producto mayoritario **12a**, como se ve en el esquema 19, es el resultado de la protonación del alcóxido formado tras el acoplamiento radicalico del anión radical de la quinona con el radical 1,2-dicloroetilo procedente del disolvente .

La formación de **13a** es similar a la de **12a**, aunque en este caso tras el acoplamiento inicial tiene lugar una sustitución nucleofílica interna dando el nuevo espiroepóxido **13a** con un 14% de rendimiento, como se ve en el esquema 20:



Esquema 20

La dioxina clorada **14a** es el resultado del acoplamiento del radical 1,2-dicloroetilo con la otra forma resonante del anión radical de la quinona (el radical está sobre el átomo de oxígeno), seguido de ciclación por sustitución nucleofílica interna (esquema 21).



Esquema 21

En vista de los resultados aquí expuestos, parece clara la versatilidad de las sales de arenodiazonio en procesos electrosintéticos, que es enorme y está todavía por desarrollar. Se ha demostrado que estos sustratos pueden actuar en el cátodo como fuente de radicales arilo que a su vez, dependiendo del disolvente empleado, pueden generar otros radicales: N,N-dimetilaminocarbonilo, cianometilo o 1,2-dicloroetilo que conducen a productos nuevos de gran interés sin la necesidad de emplear condiciones drásticas o el uso de reactivos tóxicos y peligrosos como los peróxidos.

Por otra parte, una vez más, la electroquímica ha demostrado ser una interesante herramienta de síntesis orgánica. En este segundo capítulo de Tesis se ha expuesto un nuevo método de obtención de dioxinas a partir de la reducción de 1,2-quinonas al potencial de su segunda onda polarográfica así como otros compuestos de interés (productos de acoplamiento radicalico) a partir de la reducción de quinonas al potencial de su primera onda polarográfica y de sales de diazonio.

CAPÍTULO 3:

OBTENCIÓN ANÓDICA DE 3,6-DIARIL-1,2,4-TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4] TIADIAZOLES Y 3-ARIL-5-METIL-1-(5- ARIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)-1*H*-1,2,4- TRIAZOLES

3.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

3.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

3.2.1. Preparación de bencilidentiocarbohidrazidas (15)

3.2.2. Preparación de N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il) hidrazonas(16)

3.2.2.1. Oxidación anódica de 15

3.2.2.2. Oxidación química de 15 con FeCl₃

3.3. OXIDACIÓN ELECTROQUÍMICA DE N-(5-ARIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL) HIDRAZONAS EN ACETONITRILO

3.3.1. Electrólisis preparativa

3.3.2. Determinación estructural de productos obtenidos

A) 3,6-Diaril-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazoles 17(a-f)

B) 3-Aril-5-metil-1-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazoles 18(a-f)

C) 4-(Bencilidenamino)-5-aril-2H-1,2,4-triazol-3(4H)tionas 19(a-f)

3.3.3. Resultados y discusión

3.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los derivados 1,2,4-triazol se encuentran entre una de las clases de compuestos con mayor actividad biológica, como demuestra la extensa bibliografía que describe su gran potencial como antimicrobianos⁶¹, antibacterianos⁶², antiinflamatorios⁶³, antihipertensivos⁶⁴, antituberculosos⁶⁵ o antivirales⁶⁶.

Muchas bases de Schiff que contienen el grupo 1,2,4-triazol no sólo han mantenido sus propiedades biológicas originales, sino que también son buenos ligandos⁶⁷ y útiles como intermedios en síntesis orgánica⁶⁸.

Cuando se fusionan los anillos de tiadiazol y triazol, como ocurre en los 1,2,4-triazolo[3,4,b](1,3,4)tiadiazoles, el espectro de propiedades biológicas se amplía considerablemente⁶⁹. Los 1,2,4-triazolo[3,4,b](1,3,4)tiadiazoles también han mostrado un creciente interés, desde que Kanaoka⁷⁰ los sintetizó por primera vez en 1956, habiéndose preparado un gran número de compuestos con este tipo de esqueleto carbonado.

⁶¹ S. N. Swamy, B. S. Basappa, P. B. Prabhuswamy, B. H. Doreswamy, J. S. Prasad, K. S. Rangappa, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 531–538.

⁶² B. S. Holla, B. S. Rao, B.K. Sarojini, P.M. Akberali, N.S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 657–663.

⁶³ L. Labanauskas, E. Udrenaite, P. Gaidelis, A. Bruk. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 255–259.

⁶⁴ A. Czarnocka-Janowicz, H. Foks, A. Nasal, J. Petruszewicz, B. Damasiewicz, A. Radwanska, R. Kaliszan, *Pharmazie* **1991**, *46*, 109–112.

⁶⁵ M. R. Shiradkar, K. K. Murahari, H.R. Gangadasu, T. Suresh, C. A. Kalyan, D. Panchal, R. Kaur, P. Burange, J. Ghogare, V. Mokale, M. Raut, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3997–4008.

⁶⁶ Y. A. Al-Soud, M. N. Al-Dweri, N. A. Al-Masoudi, *Il Farmaco* **2004**, *59*, 775–783.

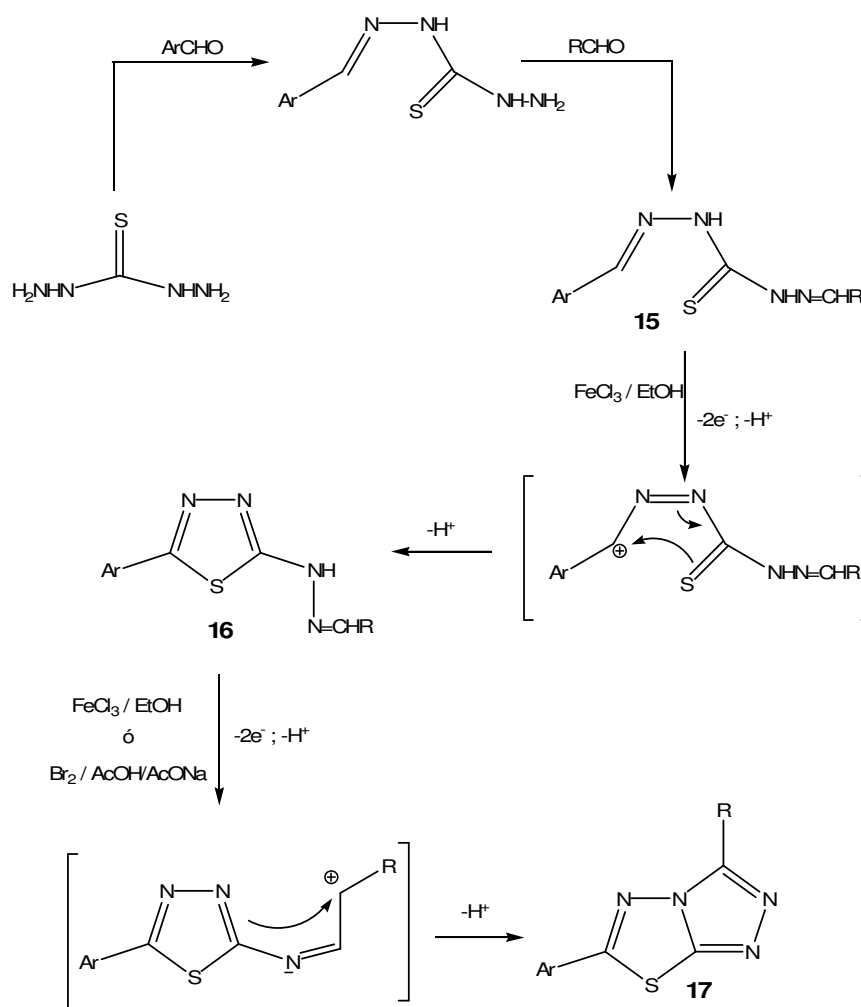
⁶⁷ R. K. Shikkargol, N. N. Mallikaljuan, K. Siddappa, V. H. Kulkarni, S. D. Angadi, *J. Indian Chem. Soc.* **2001**, *78*, 148–149.

⁶⁸ G. M. Shashidhara, T. R. Goudar, S. A. Patil, *Natl. Acad. Sci. Lett.* **2000**, *23*, 68–75.

⁶⁹ Nizamuddin; K. Begum, M. K. Srivastav, K.M. Hussain. *Bolletino Chimico Farmaceutico.* **2003**, *142*, 420-25.

⁷⁰ M. Kanaoka, *J. Pharm. Soc. Japan* **1956**, *76*, 1133–1136.

En la actualidad se emplean dos estrategias sintéticas para la preparación de estos derivados bicíclicos 3,6-disustituídos^{71,72,73,74,75,76}. En un caso, se usan como material de partida derivados 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles-5-sustituídos⁷¹⁻⁷³, y en el otro se parte de 2-hidrazino-1,3,4-tiadiazoles-5-sustituídos⁷⁴⁻⁷⁷ que se preparan por condensación de tiocarbhidrazonas con los aldehídos apropiados, seguido de una ciclación oxidativa de las correspondientes bis-hidrazonas con cloruro de hierro (III) en etanol⁷⁴, como se indica en el esquema 1:



Esquema 1

⁷¹ M.A.E. Shaban, A.Z. Nasr, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1990**, *49*, 77.

⁷² F. P. Invidiata, G. Furno, I. Lampronti, D. Simoni, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1255-58.

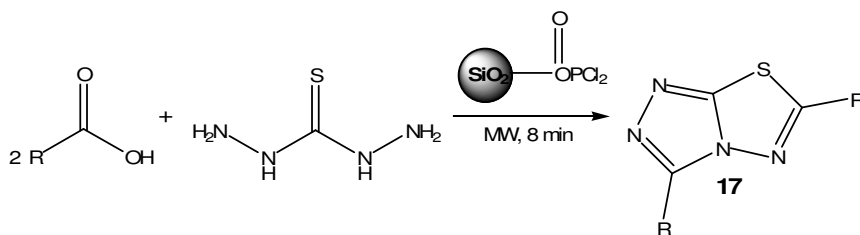
⁷³ Y. Bai, G. Zhao, Ch. Li, Sh. Zhao, Z. Shi, *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 3311-19.

⁷⁴ A. Shawali, A.R. Sayed, *J. Sulfur Chem.* **2006**, *27*, 1-13.

⁷⁵ K.T. Potts, R. M. Huseby, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3528.

⁷⁶ A.M.M.E. Omar, O. M. Aboul-Wafa, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1339.

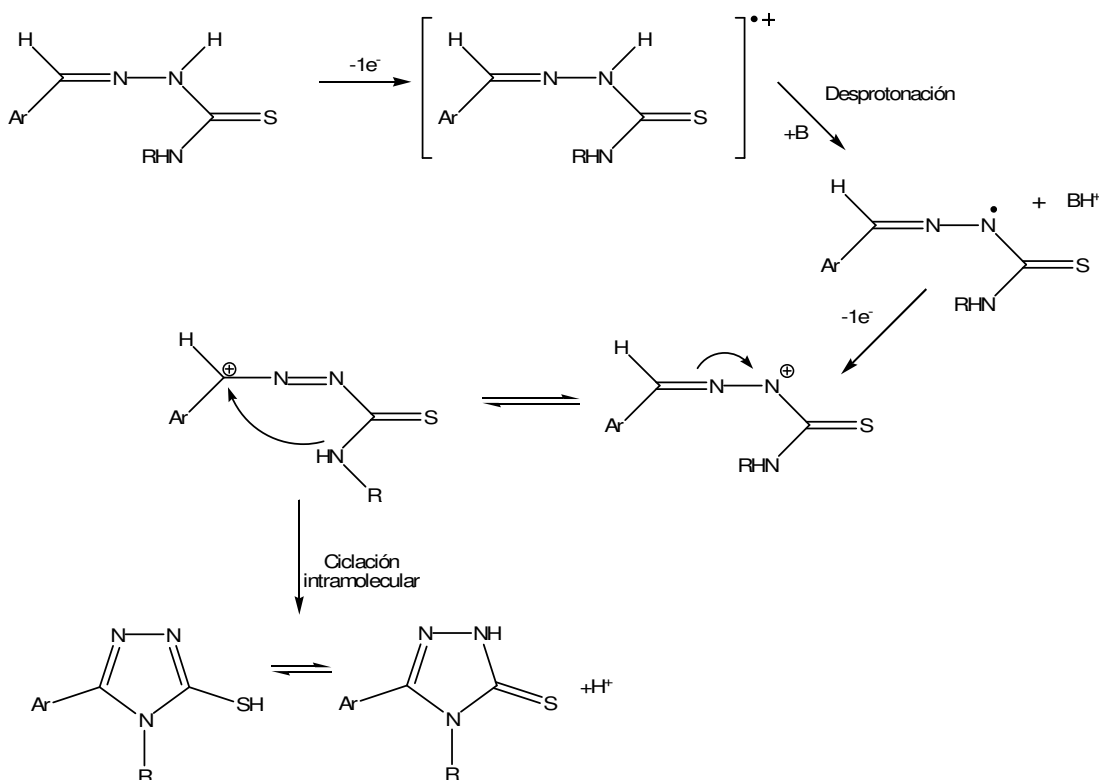
Otro método consiste en partir de ácidos carboxílicos y tiocarbhidrazida por irradiación con microondas en presencia de diclorofosfato soportado en sílica⁷⁷, como se muestra a continuación:



Esquema 2

En este Capítulo 3 de la memoria se presenta la obtención electroquímica de 3,6-diaril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoles (**17**) así como de 3-aryl-5-metil-1-(5-aryl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazoles (**18**), éstos últimos hasta ahora desconocidos.

Por otra parte, la síntesis electroquímica de sistemas 1,2,4-triazol-3-tiona ha sido recientemente abordada por *Boujel et al.* mediante oxidación anódica de tiocarbhidrazidas⁷⁸ y cuyo mecanismo se muestra a continuación:



Esquema 3

⁷⁷ Z. Li, X. Feng, Y. Zhao, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1489.

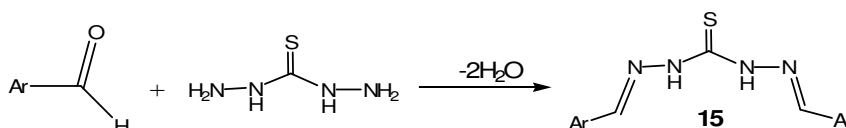
⁷⁸ R.I. Chmekh, H. Tapsoka, E. Medini, Maisonhaute, M.L. Benkhoud, K. Boujel. *J. Electroanal. Chem.* **2007**, *599*, 85-90.

La formación del producto final 1,2,3-triazol-4-tiona involucra dos electrones y dos protones. El sustrato se oxida consumiendo un electrón para generar el catión radical, una especie inestable, que evoluciona por pérdida de un protón al consiguiente radical. Este radical se oxida más fácilmente que el sustrato, y da lugar al correspondiente carbocatión, que sufre finalmente una ciclación intramolecular.

3.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

3.2.1. Preparación de bencilidentiocarbohidrazidas (15)

La preparación de estos compuestos se llevó a cabo partiendo de tiocarbohidrazida y aldehídos que por condensación condujeron a las correspondientes doble bencilidentiocarbohidrazidas.



Esquema 4

3.2.2. Preparación de N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il) hidrazonas(16)

La preparación de **16** se puede realizar por vía electroquímica, a partir de la oxidación anódica de las correspondientes ariltiocarbohidrazidas (**15**), o por síntesis orgánica convencional, mediante oxidación química con FeCl₃.

3.2.2.1. Oxidación anódica de 15

Las N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazonas (**16**) se prepararon electroquímicamente por oxidación anódica de las bencilidentiocarbohidrazidas (**15**) en las condiciones experimentales que se indican:

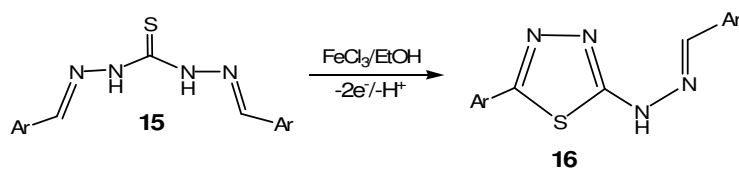
<i>Potencial de trabajo:</i>	+2.7 V
<i>Catolito:</i>	20 mL de disolución de SSE: CH ₃ CN seco 0.1 M de perclorato de litio anhidro.
<i>Anolito:</i>	1.0 mmol de sustrato en 60 mL de SSE
<i>Diafragma de vidrio fritado:</i>	Porosidad baja D4
<i>Electrodo de trabajo (ánodo):</i>	Lámina de Pt de 12 cm ²
<i>Electrodo auxiliar (cátodo):</i>	Lámina de Pt de 2.25 cm ²
<i>Electrodo de referencia:</i>	Ag/Ag ⁺ (sat)

Se disolvió 1.0 mmol del sustrato **15(a-f)** en 60 mL de SSE con ayuda de ultrasonidos (15min, debido a la baja solubilidad del sustrato en acetonitrilo) y se introdujeron en el compartimento anódico de la célula electroquímica. Se aplicó el potencial anódico deseado y transcurrido un tiempo empezó a aparecer un precipitado en el anolito. Una vez terminada la electrólisis este sólido fue filtrado y posteriormente cristalizado y caracterizado como el tiadiazol **16**.

Por otra parte, las aguas madres se procesaron eliminando el disolvente mediante destilación a vacío. El residuo resultante se extrajo con 3 porciones de éter/agua, y la fase orgánica se dejó secar con MgSO₄. Seguidamente se analizó la disolución etérea mediante cromatografía en placa fina, observándose la formación de varios compuestos: producto de partida (**15**), N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazonas (**16**) y 3,6-diaril-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazoles (**17**) como producto secundario.

3.2.2.2. Oxidación química de **15** con FeCl₃

La oxidación química de **15** con FeCl₃/EtOH condujo a los tiadiazoles **16(a-f)** como ya había sido descrito por *Shawali et al.*⁷⁴.

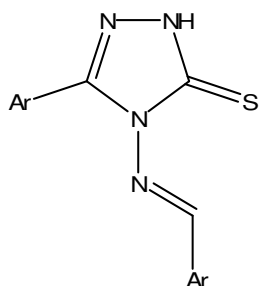


Esquema 5

La descripción de estas preparaciones se recoge al final de esta memoria en el Capítulo 5: Apéndice Experimental.

En la oxidación con FeCl₃, junto con los esperados tiadiazoles **16**, se obtuvieron como productos secundarios (11-31% de rendimiento) otros heterociclos, no observados anteriormente por *Shawali et al.* que han sido por primera vez caracterizados en este trabajo de investigación mediante sus

propiedades físicas y espectroscópicas. Se trata de 4-(arilidenamino)-5-aril-2H-1,2,4-triazol-3(4H)tionas (**19**):



19(a-f)

Ar: **a**: C₆H₅; **b**: 4-MeO-C₆H₄; **c**: 2-Me-C₆H₄;
d: 4-Me-C₆H₄; **e**: 4-Cl-C₆H₄; **f**: 4-Br-C₆H₄

La formación de triazoles **19** y tiadiazoles **16** se puede explicar a través de un intermedio carbocatiónico común, como se explica más adelante (pág. 86 de esta memoria).

Una vez aislados y caracterizados los tiadiazoles **16**, se procedió a su obtención en mayor escala para ser empleados como sustratos de partida en oxidación anódica que, en las condiciones experimentales que se indican a continuación, se esperaba condujeran a la obtención de los bicíclicos **17**.

3.3. OXIDACIÓN ELECTROQUÍMICA DE N-(5-ARIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL) HIDRAZONAS (16) EN ACETONITRILLO

3.3.1. Electrólisis preparativa

La oxidación de los sustratos **16** se llevó a cabo en acetonitrilo seco/LiClO₄ como disolvente-electrolito soporte y al potencial de oxidación constante de +2.7V (condiciones potencioestáticas). Estos sustratos son bastante insolubles, por lo que se emplearon disoluciones electrolíticas diluídas sometidas, con anterioridad a su oxidación, durante 15 minutos a radiación de ultrasonidos. Las condiciones experimentales se indican a continuación:

<i>Potencial de trabajo:</i>	+2.7 V
<i>Catolito:</i>	20 mL de disolución de SSE: CH ₃ CN seco 0.1 M de perclorato de litio anhidro.
<i>Anolito:</i>	1.0 mmol de sustrato en 60 mL de SSE
<i>Diafragma de vidrio fritado:</i>	Porosidad baja D4
<i>Electrodo de trabajo (ánodo):</i>	Lámina de Pt de 12 cm ²
<i>Electrodo auxiliar (cátodo):</i>	Lámina de Pt de 2.25 cm ²
<i>Electrodo de referencia:</i>	Ag/Ag ⁺ (sat)

Se disolvió 1.0 mmol del sustrato **16(a-f)** en 60 mL de SSE con ayuda de ultrasonidos (15min, debido a la baja solubilidad del sustrato en acetonitrilo) y se introdujeron en el compartimento anódico de la célula electroquímica. Tras aplicar el potencial anódico deseado (determinado previamente mediante voltametría cíclica) la intensidad de corriente registrada por el amperímetro fue de unos 100 mA y se mantuvo durante la electrólisis. Transcurridas unas 2 horas esta corriente cayó hasta un valor inferior a 10 mA. La reacción se

consumió entonces por terminada y la carga consumida se correspondía con un proceso de dos electrones por molécula de sustrato. Seguidamente se elaboró el anolito eliminando inicialmente el disolvente mediante destilación a vacío. El residuo resultante se extrajo con 3 porciones de éter/H₂O, y la fase orgánica se dejó secar con MgSO₄. Posteriormente se concentró la disolución etérea a presión reducida en un rotavapor y el sólido resultante se analizó mediante cromatografía en placa fina, observándose la formación de un compuesto mayoritario **17** y en menor rendimiento un producto inesperado **18**. La mezcla se separó por cromatografía en columna (28 x 2.5 cm.) empleando sílica gel 60 (35-70 mesh) como fase estacionaria y usando una fase móvil de Hexano/Acetato de etilo (7:2).

3.3.2. Determinación estructural de productos obtenidos

A) 3,6-Diaril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoles **17(a-f)**

El objetivo de la oxidación anódica de N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazonas **16(a-f)** era la obtención de derivados 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoles-3,6-disustituídos **17(a-f)** que ya habían sido obtenidos por *Shawalli et al.* mediante oxidación convencional, empleando Br₂/HAc como agente oxidante⁷⁴. Partiendo de esa base, una vez finalizada la reacción electroquímica y aislado el producto mayoritario de la misma **17**, se procedió a su caracterización en base a sus propiedades físicas y espectroscópicas, recogidas en los capítulos finales de esta memoria. La caracterización del producto esperado **17** no planteó dificultad, salvo que su fuerte retención en sílica gel (cromatografía en columna) obligó a emplear una fase móvil muy polar para poder separarlo.

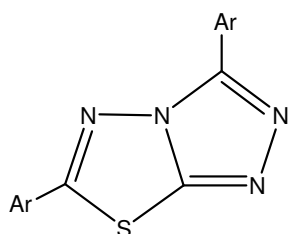
En la elucidación estructural de los productos **17(a-f)** se prestó especial atención a las propiedades espectroscópicas de los correspondientes tiadiazoles de partida **16(a-f)**. Las variaciones espectroscópicas fueron de gran ayuda en la determinación estructural de **17**.

La serie de compuestos **16(a-f)** muestra en espectroscopía de IR una banda de absorción entre 3300-3450 cm^{-1} que indica la presencia de un grupo -NH-. La aparición de esta banda se corresponde en resonancia magnética de protón con la presencia de un singlete ancho, que integra para 1H, a un desplazamiento químico de 12.5 ppm aproximadamente.

En la serie de productos **17(a-f)** la señal observada en resonancia magnética de protón a 12.5 ppm desaparece, resultando por lo tanto intuitivo el pensar que la estructura obtenida fuese posiblemente una estructura bicíclica.

También, la espectrometría de masas fue concluyente, confirmando que se había conseguido una segunda ciclación del tiadiazol. La naturaleza bicíclica de **17**, ya esperada, estaba de acuerdo con los datos espectroscópicos experimentales, que fueron coincidentes para las estructuras **17a, b, c y e** con las anteriormente descritas para estos compuestos⁷⁹.

Con los datos espectroscópicos aportados la estructura de los productos **17(a-f)** fue caracterizada como:



17(a-f)

Ar: **a:** C₆H₅; **b:** 4-MeO-C₆H₄; **c:** 2-Me-C₆H₄;
d: 4-Me-C₆H₄; **e:** 4-Cl-C₆H₄; **f:** 4-Br-C₆H₄

B) 3-Aril-5-metil-1-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazoles **18(a-f)**

La caracterización estructural del producto secundario obtenido en la oxidación anódica de **16** no fue tan fácil ya que se trataba un de producto anteriormente no descrito y totalmente inesperado cuya formación parecía involucrar al propio disolvente. Se procedió igualmente a su caracterización en base a sus propiedades físicas y espectroscópicas.

⁷⁹ L. Zheng and Y. Zhao. *Synthetic Communications*, **2009**, 39, 3816-3824.

Cuando se analizaron en conjunto los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C de los compuestos **18(a-f)** se observaron señales correspondientes a hidrógenos alifáticos, en concreto una señal correspondiente a un grupo metilo que hizo sospechar de una posible intervención del disolvente, acetonitrilo, en la reacción. En ^{13}C esta señal aparece alrededor de 14 ppm.

Las señales de $^1\text{H-RMN}$ para la serie de compuestos **18**, se muestran en la siguiente tabla a modo de resumen:

Tabla 1. Señales de $^1\text{H-RMN}$ de los productos **18(a-f)**

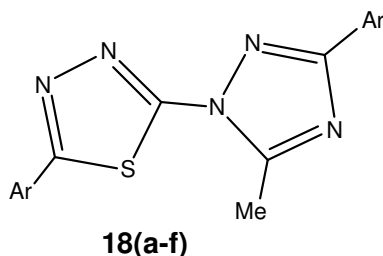
18(a-f)	δ (ppm)
18a	3.0(s, 3H), 7.38-7.44(m, 3H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 2H)
18b	3.0(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.98-7.02(m, 4H), 7.90(d, 2H, J=8.6Hz), 8.07(d, 2H, J=8.6Hz)
18c	2.60(s, 3H), 2.62(s, 3H), 3.0(s, 3H), 7.20-7.40(m, 6H), 7.65(d, 1H, J=8.0Hz), 8.00(d, 1H, J=8.0Hz).
18d	2.33(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.97(s, 3H), 7.15-7.30(m, 4H), 7.80(d, 2H, J=8.0Hz), 7.97(d, 2H, J=8.0Hz).
18e	3.1(s, 3H), 7.49(d, 2H, J=8.6Hz), 7.56(d, 2H, J=8.6Hz), 7.95(d, 2H, J=8.6Hz), 8.13(d, 2H, J=8.6Hz).
18f	3.1(s, 3H), 7.68(d, 2H, J=8.6Hz), 7.71(d, 2H, J=8.6Hz), 7.88(d, 2H, J=8.6Hz), 8.06(d, 2H, J=8.6Hz).

Sin embargo, en la elucidación estructural de **18**, los espectros de masas fueron clave, no sólo para conocer el peso molecular de esta serie de derivados sino también su estructura en base al estudio de sus fragmentos.

La espectrometría de masas, por ejemplo, del producto **18a** resultó dar un ión molecular M^+ con una relación $m/e = 319$ y su pico base tenía una relación $m/e = 121$, correspondiente al fragmento Ph-CS. Pero sin duda, la pérdida más destacada era M^+-41 que se correspondía con la pérdida de una

molécula de acetonitrilo. Esta pérdida se mantuvo presente en toda la serie **18(a-f)**.

Con todos los datos espectroscópicos aportados y el análisis de fragmentos por espectrometría de masas se caracterizó la estructura de **18(a-f)** como:



Ar: **a:** C₆H₅; **b:** 4-MeO-C₆H₄; **c:** 2-Me-C₆H₄;
d: 4-Me-C₆H₄; **e:** 4-Cl-C₆H₄; **f:** 4-Br-C₆H₄

Esta serie de compuestos se describe espectroscópica y físicamente por primera vez en esta memoria.

Los datos espectroscópicos de **17(a-f)** y **18(a-f)** se aportan en el capítulo de Apéndice Experimental.

B) 4-(Arididenamino)-5-aril-2H-1,2,4-triazol-3(4H)tionas **19(a-f)**

La caracterización estructural de la serie de triazoles **19(a-f)** que se obtuvieron como productos secundarios en la preparación de los tiadiazoles **16(a-f)** se presenta a continuación:

Lo más destacable de esta serie de productos, es que presentaban la misma masa molecular que **16(a-f)**. Sin embargo, cuando se analizaron sus espectros de resonancia magnética de protón y de carbono, así como su retención cromatográfica, se observó que se trataba de otro compuesto, un isómero del primero.

Una característica común para toda la serie de triazoles **19** fue la presencia de un singlete, en resonancia magnética nuclear de protón, a

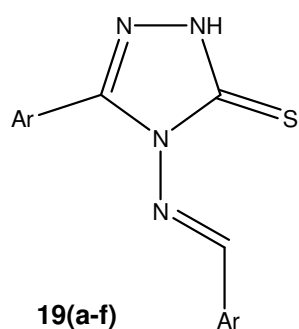
desplazamientos químicos elevados, en torno a 10-11 ppm, que integraba para 1H y que se asoció al hidrógeno unido al carbono imínico (proveniente del aldehído de partida), y que se recoge junto con otras señales en la Tabla 2.

Tabla 2. Señales de $^1\text{H-RMN}$ de los productos **19(a-f)**

19(a-f)	δ (ppm)
19a	7.33-7.50(m, 6H), 7.76-7.92(m, 4H), 9.95(s, 1H)
19b	3.84(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.95(d, 2H, J=8.9Hz), 6.97(d, 2H, J=8.5Hz), 7.83(d, 2H, J=8.9Hz), 7.90(d, 2H, J=8.5Hz), 9.75(s, 1H)
19c	2.28(s, 3H), 2.40(s, 3H), 7.10-7.39(m, 7H), 7.68(d, 1H, J=7.6Hz), 10.37(s, 1H)
19d	2.45(s, 3H), 2.47(s, 3H), 7.20-7.40(m, 4H), 7.60-7.80(m, 4H), 10.3 (s, 1H)
19e	7.52-7.60(m, 4H), 7.93(d, 2H, J=8.0Hz), 8.00(d, 2H, J=8.0Hz), 10.2 (s, 1H)
19f	7.70-7.80(m, 4H), 7.80-7.87(m, 4H), 9.87 (s, 1H)

También es destacable la banda de absorción del espectro de IR entre 1258-1274 cm^{-1} que aparece en toda la serie, y se asocia al doble enlace C=S.

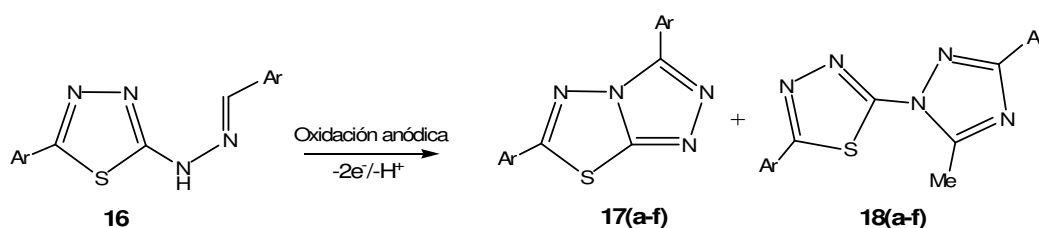
Con estos datos espectroscópicos los productos **19(a-f)** fueron caracterizados con la estructura:



Ar: **a:** C_6H_5 ; **b:** 4-MeO- C_6H_4 ; **c:** 2-Me- C_6H_4 ;
d: 4-Me- C_6H_4 ; **e:** 4-Cl- C_6H_4 ; **f:** 4-Br- C_6H_4

3.3.3. Resultados y discusión

La oxidación anódica de N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il) hidrazonas (**16**) en acetonitrilo seco como disolvente y sobre electrodo de platino dió lugar a la formación de 1,2,4-triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoles 3,6-disustituídos (**17**) como producto principal, tal y como se había predicho en base a los resultados obtenidos por *Shawali et al.* cuando efectuaron estas oxidaciones por vía convencional, empleando Br₂/HAc como agente oxidante. Sin embargo, por vía electroquímica conjuntamente con **17** se obtuvieron nuevos heterociclos: 3-aril-5-metil-1-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazoles (**18**) con los rendimientos que se muestran en la Tabla 3.

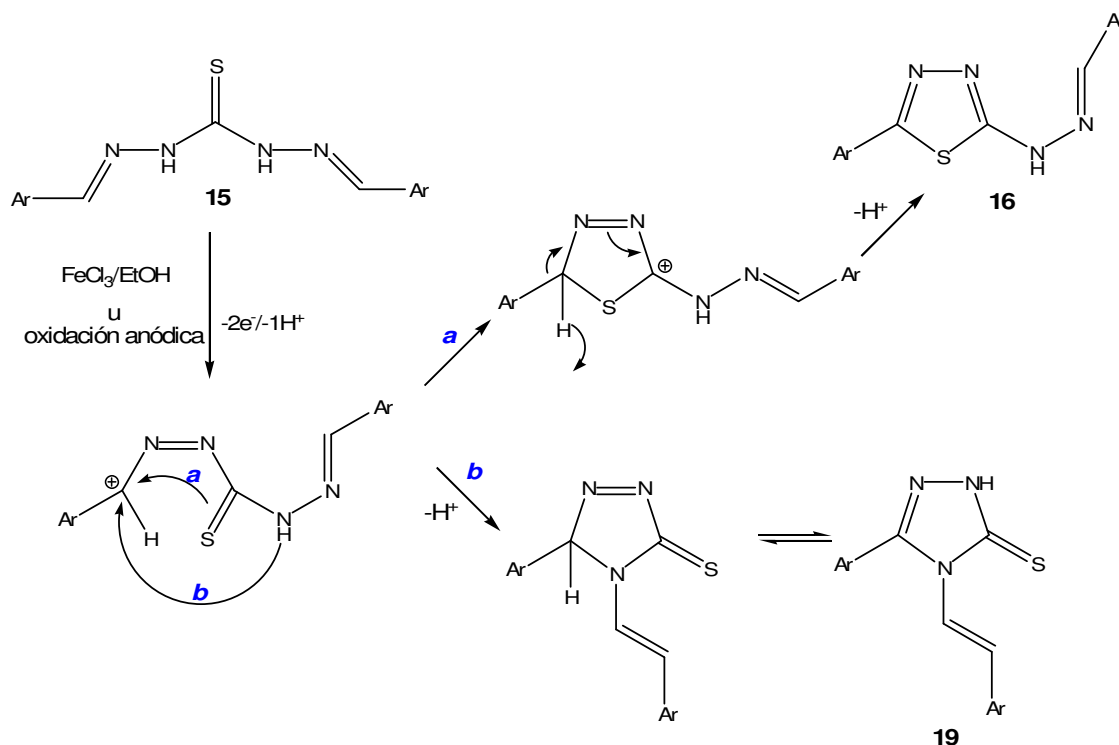


Esquema 6

Tabla 3. Rendimientos de **17** y **18**.

Ar:	17 (%)	18 (%)
a: C ₆ H ₅	60	22
b: 4-MeO-C ₆ H ₄	58	31
c: 2-Me-C ₆ H ₄	61	12
d: 4-Me-C ₆ H ₄	60	11
e: 4-Cl-C ₆ H ₄	64	16
f: 4-Br-C ₆ H ₄	62	30

El mecanismo de formación de estos productos electroquímicos será discutido a continuación. Por otra parte, la oxidación (química o electroquímica) de las bencilidentiocarbohidrazidas (que conducen a **16** y **19**) se lleva a cabo a través de un mecanismo en etapas que merecen ser mencionadas (ver esquema 7). Como se puede ver, en la formación de ambos heterociclos interviene un mismo intermedio carbocatiónico.



Esquema 7

Tras formarse el carbocatión bencílico por oxidación del grupo $-\text{NH}-$ de **15** pueden darse dos posibilidades de ataque:

- por parte de los electrones π del doble enlace $\text{C}=\text{S}$, conduciendo al tiadiazol **16** tras perderse un protón.
- por parte del par de electrones libres del nitrógeno adyacente que, tras perder un protón y tautomerizarse conduce al triazol **19**.

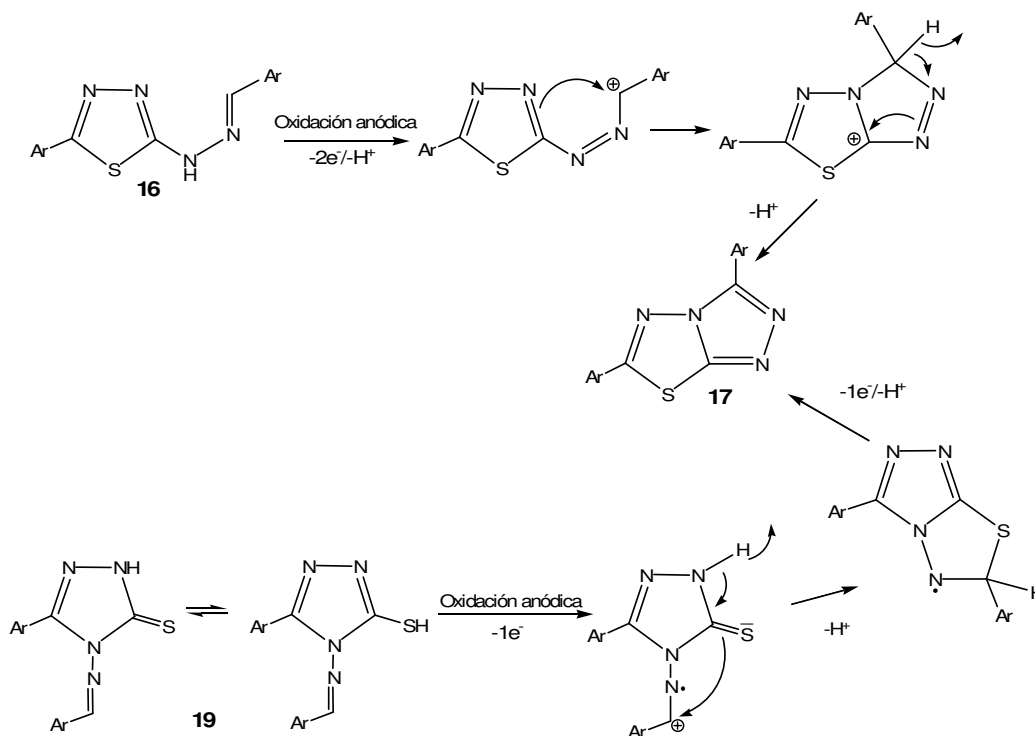
Los rendimientos de los productos se muestran en Tabla 4:

Tabla 4. Rendimientos obtenidos de **16** y **19** en la oxidación de **15** con FeCl₃.

Ar:	16 (%)	19 (%)
a: C₆H₅	80	14
b: 4-MeO-C₆H₄	77	13
c: 2-Me-C₆H₄	82	10
d: 4-Me-C₆H₄	84	8
e: 4-Cl-C₆H₄	79	11
f: 4-Br-C₆H₄	77	12

La oxidación anódica de los tiadiazoles **16**, así como de los triazoles **19**, conduce a la formación del mismo producto bicíclico **17**, tal y como se muestra en el esquema 8.

El grupo –NH– del tiadiazol se oxida mediante pérdida de dos electrones por molécula de sustrato y conduce, tras pérdida de un protón, a un carbocatión bencílico que evoluciona por ataque de la pareja de electrones π del doble enlace C=N al carbono deficiente en carga, formando un nuevo anillo. Por último una pérdida de un protón conduce al heterociclo **17**, como puede verse a continuación:

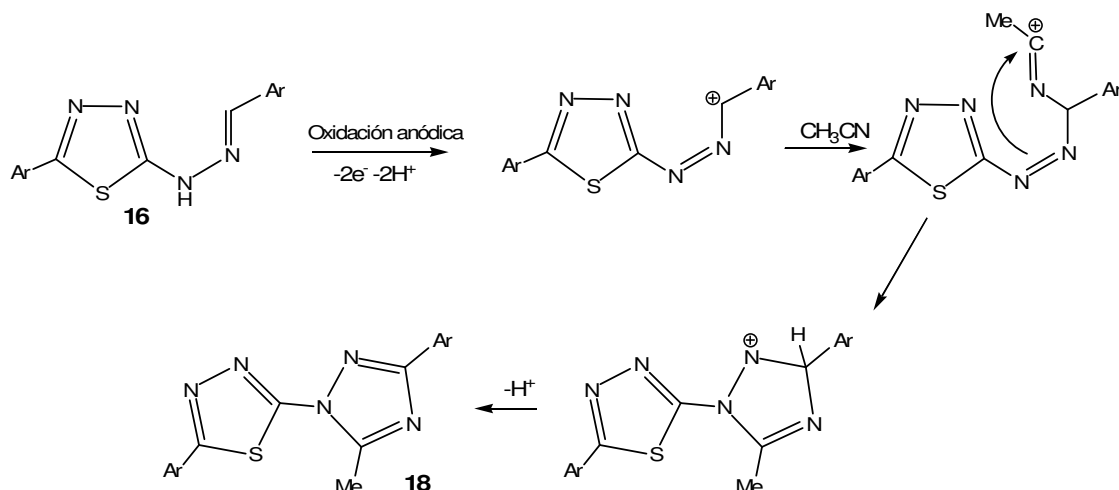


Esquema 8

Cuando se oxida el triazol **19** se forma, en una primera etapa, tras la transferencia de un electrón por molécula de sustrato, un catión radical que se cicla posteriormente por ataque de los electrones π del doble enlace C=S, dando así lugar a un radical tras la salida de un protón. Una posterior transferencia de un electrón y pérdida de otro protón deriva en el mismo heterociclo **17**.

Anteriormente mencionamos que en la oxidación electroquímica de **16** también se obtiene un nuevo producto **18**, que se describe por primera vez en esta Tesis Doctoral y cuyo mecanismo de formación es muy interesante por involucrar una molécula de acetonitrilo. Como ya ocurriera en la oxidación presentada en el Capítulo 1 de esta memoria y en las reducciones presentadas en el Capítulo 2, el disolvente juega un papel decisivo, por participando incorporándose a los intermedios electrogenerados para formar compuestos nuevos de alto valor añadido.

En este caso, el producto de oxidación **18** se obtiene a través de una reacción de Ritter con el disolvente, seguida de una ciclación intramolecular como se muestra en el siguiente esquema:

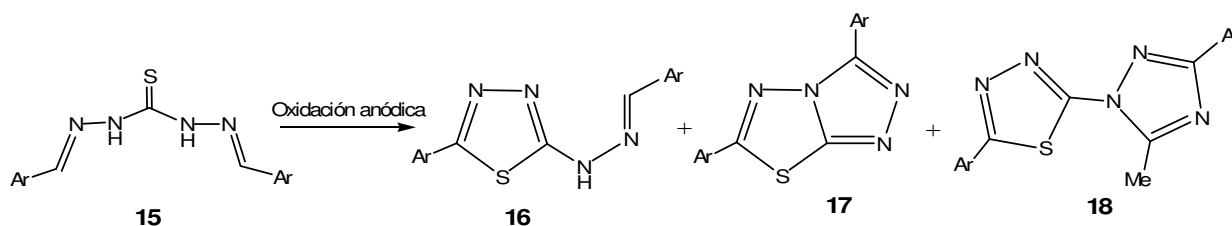


Esquema 9

La molécula de tiadiazol **16** se oxida consumiendo en una primera etapa un electrón por molécula de sustrato, formando un catión radical que, tras perder un protón vuelve a oxidarse conduciendo al intermedio carbocatiónico bencílico, anteriormente mencionado, que reacciona con una molécula de

acetonitrilo mediante una reacción de Ritter. Posterior ciclación conduce al heterociclo **18**.

La oxidación anódica directa de las bencilidentiocarbohidrazidas **15** (apartado 3.2.2.1 de esta memoria) proporcionaba una mezcla de los productos **16**, **17** y **18** (ver esquema 10), dando por lo tanto rendimientos en **17** y **18** considerablemente más bajos que los obtenidos en la oxidación electroquímica directa de **16** (esquema 6).



Esquema 10

CAPÍTULO 4:

OBTENCIÓN POR MICROONDAS DE ANILIDAS Y OTROS COMPUESTOS POR REACCIÓN DE SALES DE DIAZONIO CON NITRILOS

4.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

4.2. REACCIÓN DE SALES DE DIAZONIO CON NITRILOS

- 4.2.1. Procedimiento experimental
- 4.2.2. Determinación estructural de compuestos
- 4.2.3. Resultados y discusión

4.3. REACCIÓN DE TETRAFLUOROBORATO DE BENCENODIAZONIO CON BROMOACETONITRILO

- 4.3.1. Procedimiento experimental
- 4.3.2. Determinación estructural del producto obtenido
- 4.3.3. Resultados y discusión

4.4. REACCIÓN DE TETRAFLUOROBORATO DE BENCENODIAZONIO CON MALONONITRILO

- 4.4.1. Procedimiento experimental
- 4.4.2. Determinación estructural de los productos obtenidos
- 4.4.3. Resultados y discusión

4.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En el desarrollo de esta Tesis se ha puesto de manifiesto en varios capítulos el importante papel que juega el disolvente en las reacciones electro-orgánicas, participando en muchos casos como un reactivo más. Siguiendo con este planteamiento, en este último capítulo se expone un método de obtención de anilidas que involucra una vez más al disolvente, esta vez en un proceso favorecido por microondas.

Muchos trabajos científicos publicados recientemente presentan el uso de la radiación con microondas como ventajoso frente al calentamiento empleando placas eléctricas o baños de aceite, debido a los cortos tiempos de reacción necesarios, además de la simplicidad del equipamiento. Hay que tener en cuenta que, aunque la longitud de onda de esa radiación va desde 1 mm hasta aproximadamente 0.1 m, la mayoría de este rango está dedicado al radar y las telecomunicaciones por lo que, para evitar interferencias, las longitudes de onda de los hornos microondas están acotadas entre 12.2 cm hasta 33.3 cm, es decir entre 2.45 GHz y 0.9 GHz.

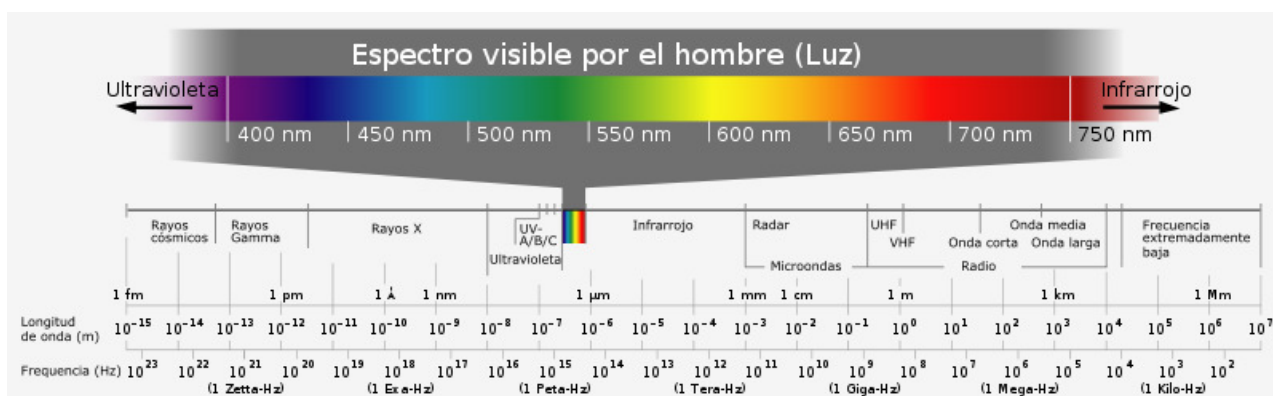


Figura 1

El mecanismo de actuación de la radiación de microondas consiste en provocar la rotación de los dipolos de la molécula de disolvente dentro del líquido, lo que causa que las moléculas polares se alineen y luego se relajen en el campo oscilante de la radiación electromagnética. Cuando la energía de la

rotación de esos dipolos se disipa se produce el calentamiento del líquido, por eso, al producirse el calentamiento en el interior del líquido y no transferirse desde el vaso es por lo que el líquido está a mayor temperatura que el recipiente que lo contiene (Figura 2).

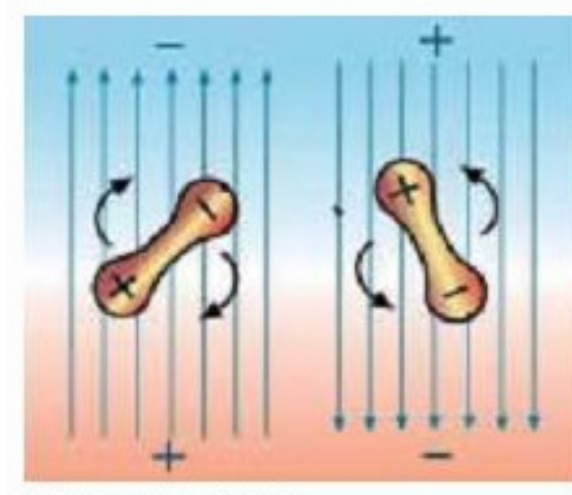


Figura 2

En este último capítulo se presenta un procedimiento muy sencillo a través del cual una diazotación seguida de una reacción de la correspondiente sal de diazonio con nitrilos, activada por microondas, conduce con muy buen rendimiento a las correspondientes anilidas.

El trabajo se divide en tres partes:

- En la primera, se someten a radiación de microondas diferentes sales de arenodiazonio con distintos nitrilos.
- En la segunda, se realiza esta reacción en microondas con tetrafluoroborato de bencenodiazonio y bromoacetónitrilo, para ver cómo afecta la presencia de un halógeno en la formación de la anilida.
- En la tercera, se emplea un nitrilo doble: malononitrilo, con el objetivo de obtener la doble amida.

4.2. REACCIÓN DE DIFERENTES SALES DE DIAZONIO CON NITRILOS

En esta primera parte del trabajo, como acabamos de mencionar, se efectuó la reacción de diferentes sales de arenodiazonio **20 (a-o)** con varios nitrilos: acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, fenilacetónitrilo y 3-fenilpropionitrilo mediante radiación con microondas. Se utilizaron como reactivos nitrilos comerciales y las sales de diazonio se sintetizaron tal y como se describe en la parte experimental de esta memoria.

4.2.1. Procedimiento experimental

Se disuelve 1 mmol de la sal de diazonio correspondiente (**20**) en 1 mL de nitrilo. La mezcla se introduce en un microondas y se expone durante 1 minuto a radiación de microondas de 70 vatios de potencia. El crudo de reacción se procesó evaporando primero el acetonitrilo remanente mediante un rotavapor. El residuo resultante se extrajo con éter/H₂O (3 x 50mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de la fase etérea se analizó mediante cromatografía en placa fina, observándose únicamente la formación de un producto en todos los casos. Se procedió a purificar dicho producto mediante cromatografía en columna (16 x 2.5 cm) con sílica gel y usando como fase móvil CH₂Cl₂/EtOH (25:1).

A continuación se muestra una tabla con los rendimientos en anilida **22** que se obtuvieron:

Tabla 1

Ar: (20 : Ar-N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻)	R: (21 : R-CN)	22 (%)	P.f. (°C) de 22
a : C ₆ H ₅	Me	97	113-115
b : 4-Et-C ₆ H ₄	Me	98	86-88 ⁸⁰
c : 3-Me-C ₆ H ₄	Me	97	62-63 ⁸¹
d : 2-Me-C ₆ H ₄	Me	96	105-108 ⁸²
e : 4-MeO-C ₆ H ₄	Me	97	129-130 ⁸³
f : 2-MeS-C ₆ H ₄	Me	98	111-113 ⁸⁴
g : 4-Cl-C ₆ H ₄	Me	97	178 ⁸⁵
h : 4-Br-C ₆ H ₄	Me	97	167 ⁸⁶
i : 4-MeOC-C ₆ H ₄	Me	98	168-170 ⁸⁶
j : 4-MeOCO-C ₆ H ₄	Me	98	127 ⁸⁷
k : C ₆ H ₅	Et	97	106-108 ⁸⁸
l : C ₆ H ₅	Pr	95	91-93 ⁸⁸
m : C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	70	161-163
n : C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂	97	116-118
o : C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	65	98-100

⁸⁰ R. Bacaloglu, A. Moraru, M. Nutiu, S. Iluc, C. Csunderlik and E. Lungu, *Revue Romaine de Chimie*, **1980**, *25*, 921.

⁸¹ Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Sakai and Y. Kita, *Synthesis*, **1980**, 483.

⁸² I. Capanec, M. Litvic, J. Udikovic, I. Pogorelic and M. Lovric, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5614.

⁸³ Ch. Ramalingan and Y.-T. Park, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4536.

⁸⁴ K. Pilgram and R.D. Skiles, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3277.

⁸⁵ N.N. Karade, G.B. Tiwari, D.B. Huple and T.A.J. Siddiqui, *J. Chem. Res.*, **2006**, 366.

⁸⁶ N. P. Peet, S. Sunder, R.J. Barbuch, M.R. Whalon, E.W. Huber and J.C. Huffman, *J. Het. Chem.*, **1989**, *26*, 1611.

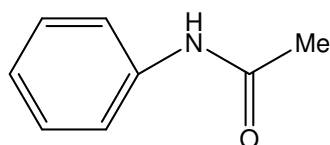
⁸⁷ S. R. Varma, *J. Indian Soc.*, **1978**, *55*, 1052.

⁸⁸ X. Li and Y.-M. Zhang, *J. Chinese Chem. Soc. (Tapei; Taiwan)*, **2005**, *52*, 1219.

4.2.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos

La caracterización estructural de las anilidas obtenidas se llevó a cabo por espectrometría de masas y por comparación con los puntos de fusión dados en bibliografía.

El producto **22a** con un punto de fusión de 113-115°C, que coincidió con el ya descrito en bibliografía⁸⁹, resultó tener la siguiente estructura:



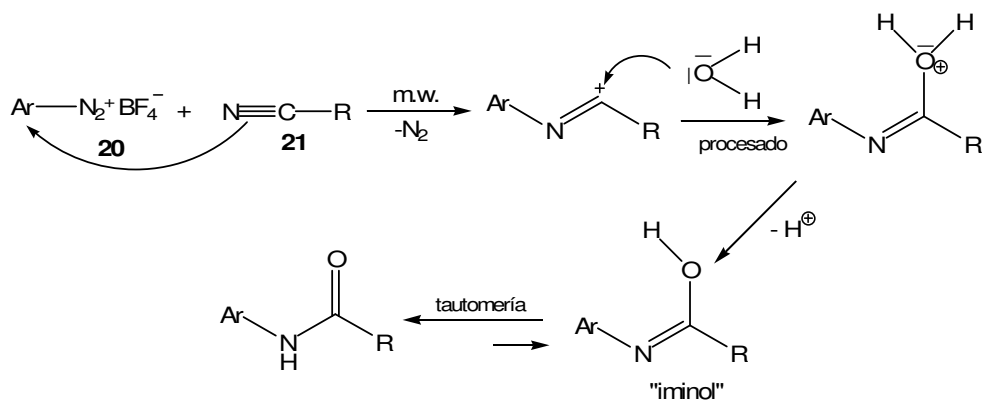
N-fenilacetamida

Las correspondientes acetanilidas **23(b-o)** aquí obtenidas presentaron los puntos de fusión recogidos en la Tabla 1, que fueron coincidentes con los ya descritos.

4.2.3. Resultados y discusión

El mecanismo que explica la formación de **22(a-o)** es una típica reacción de Ritter y se indica en el esquema 1:

⁸⁹ X.Li and Y.-M. Zhang, *J. Chinese Chem. Soc.* (Taipei; Taiwan), **2005**, *52*, 1219.

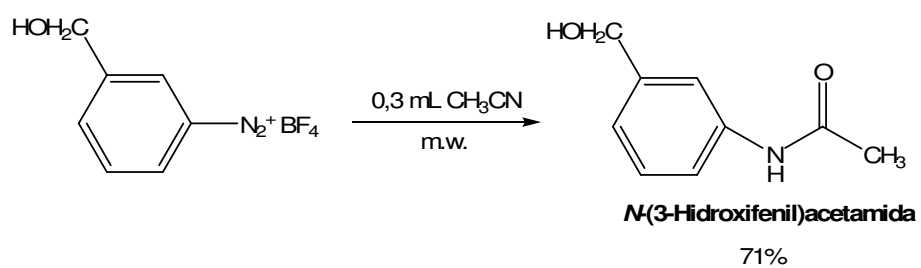


Esquema 1

La sal de diazonio reacciona con el átomo de nitrógeno del correspondiente nitrilo para dar un carbocatión que durante el procesado de la reacción es atacado por una molécula de agua conduciendo a una sal de oxonio que, tras perder un protón, se transforma en un iminol que se tautomeriza a la forma carbonílica (amida), más estable.

La preparación de anilidas por reacción de una amina aromática y un agente acilante es un método bien conocido. Sin embargo, esta reacción puede llegar a ser más difícil si la molécula de anilina tiene algún otro grupo que puede ser también acilado, como por ejemplo una función hidroxilo. En este caso sería necesaria una protección previa del grupo alcohol, antes de proceder a la acilación de la amina, y posteriormente se hace necesaria una última etapa de desprotección del grupo alcohol para obtener el producto finalmente deseado.

Para comprobar la eficacia del método se llevó a cabo esta misma reacción con una anilina que contenía otro grupo que pudiera ser acilado. Se utilizó la m-hidroximetilanilina. Cuando se irradió con microondas el tetrafluoroborato de m-hidroximetilbencenodiazonio en acetonitrilo durante 1 minuto y a una potencia de 70 vatios, se obtuvo la correspondiente anilida con un 71 % de rendimiento (esquema 2):



Esquema 2

4.3. REACCIÓN DE TETRAFLUOROBORATO DE BENCENODIAZONIO CON BROMOACETONITRILLO

El objetivo inicial de esta reacción, en presencia de bromoacetonitrilo, era la obtención de la correspondiente anilida halogenada. Esta anilida se obtuvo con un rendimiento de tan sólo un 5%. El producto mayoritariamente obtenido en este caso, no era una anilida sino un nuevo compuesto heterocíclico que se describirá a continuación.

4.3.1. Procedimiento experimental

Se disuelve 1 mmol de sal de diazonio (**20**) en 1 mL de bromoacetonitrilo. La mezcla se introduce en un microondas y se expone durante 1 minuto a radiación de microondas de 70 vatios de potencia. El bruto de reacción así obtenido se somete a presión reducida en un rotavapor para evaporar el acetonitrilo remanente. El residuo resultante se extrae con éter/H₂O (3 x 50mL) y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El sólido resultante de la fase etérea se analizó mediante cromatografía en placa fina, observándose la formación de un producto mayoritario. Se procedió a purificar dicho producto mediante cromatografía en columna (16 x 2.5 cm) con sílica gel y usando como fase móvil CH₂Cl₂/EtOH (25:1).

4.3.2. Determinación estructural del producto principal

El producto mayoritario (**23**) de la reacción anterior presentó un **punto de fusión** de 155-157°C. Entre sus bandas de **IR** destaca una a 2965 cm⁻¹ típica de enlace C-H de grupos alifáticos y a 776 cm⁻¹ la banda de anillo aromático disustituído.

En el espectro de **¹H-RMN** se apreciaron las siguientes señales:

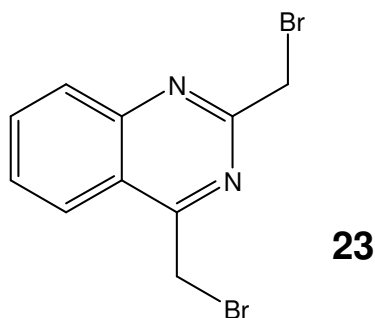
- Un singlete a 4.74 ppm, que integró para 2H, que podría corresponder a hidrógenos metilénicos unidos a heteroátomo.
- Un singlete a 4.9 ppm, que integró para 2H, que podría corresponder a hidrógenos metilénicos unidos a heteroátomo.
- Dos tripletes: a 7.70 ppm un triplete que integró para 1H, con una constante de acoplamiento de $J = 8.5$ Hz y a 7.90 ppm otro triplete que integró para 1H con la misma constante de acoplamiento.
- Dos dobletes: a 8.11 ppm un doblete que integró para 1H, con una $J = 8.5$ Hz y a 8.22 ppm otro doblete que integró para 1H con la misma constante de acoplamiento. Ambos correspondientes a hidrógenos aromáticos.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se apreciaron las siguientes señales:

- Una señal a 29.0 ppm y otra a 34.3 ppm que podrían corresponder a carbonos de CH_2 unidos a un heteroátomo.
- Señales correspondientes a carbonos aromáticos a: 121.0, 124.8, 128.7 y 129.4 ppm.
- Una señal a 134.8 ppm, que podría deberse a un carbono aromático unido a un heteroátomo, como pudiera ser un nitrógeno.
- Tres señales más a: 151.3, 161.9 y 166.3 ppm que podrían asociarse a carbonos aromáticos unido a heteroátomos.

La **espectrometría de masas** del producto **23** resultó dar un ión molecular $\text{M}^+ + 4$ (21%) con una relación $m/e = 318$, un $\text{M}^+ + 2$ (45%) con una relación $m/e = 316$ y un M^+ (23%) con una relación $m/e = 314$. Estos picos isotópicos están de acuerdo con la presencia de dos átomos de bromo en la estructura, por el peso molecular parecen haberse incorporado dos moléculas de bromoacetnitrilo. Esto está de acuerdo con las señales de hidrógenos alifáticos a desplazamientos altos en el espectro de resonancia de protón, que podrían corresponder a los hidrógenos metilénicos unidos al átomo de bromo.

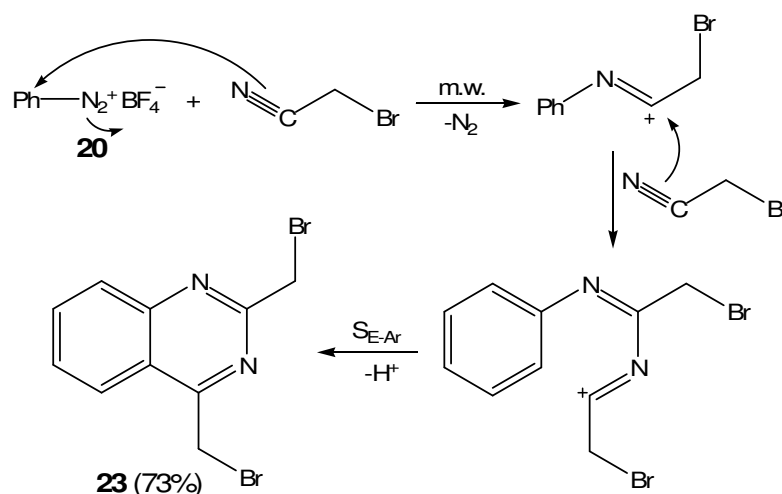
En base a estos datos espectroscópicos se propuso para **23** la siguiente estructura:



2,4-Bis(bromometil)quinazolina

4.3.3. Resultados y discusión

La formación del producto principal, 2,4-bis(bromometil)quinazolina (**23**) con un 73 % de rendimiento, se explica a través del siguiente mecanismo:



Esquema 4

El carbocatión que se forma en este caso posee mayor reactividad debido al efecto retirador de electrones que está ejerciendo el átomo de bromo. Esto conduce a que reaccione con otra molécula de bromoacetnitrilo dando un nuevo carbocatión que finalmente reacciona mediante una sustitución electrofílica sobre la posición orto del anillo aromático para dar la quinazolina **23**.

Previamente a este trabajo de investigación ya habían sido descritas las reacciones de ciclación de sales de diazonio con nitrilos, que permitieron la obtención de heterociclos de seis y siete eslabones⁹⁰. Sin embargo el procedimiento experimental de obtención de esta nueva quinazolina es totalmente novedoso. El heterociclo **23**, que se describe ahora por primera vez, tiene potencial interés como material termoplástico resistente al fuego⁹¹ y como pesticida⁹².

⁹⁰ R.R. Schmidt, W. Schneider, J. Karg and U. Burkert. *Chem. Ber.*, **1972**, *105*, 1634.

⁹¹ H. Hagen, H. Naarmann and K. Penzien, DE Patent 2, 734, 926, 1979.

⁹² K. Findeisen, H. Holtschmidt and K.Wagner, DE Patent 2, 125, 229, 1972.

4.4. REACCIÓN DE TETRAFLUOROBORATO DE BENCENODIAZONIO CON MALONONITRILO

Con la intención de obtener la doble amida se procedió a utilizar un dinitrilo para lo cual se eligió el malononitrilo.

4.4.1. Procedimiento experimental

En este caso la reacción se tuvo que llevar a cabo en condiciones diferentes a las anteriormente descritas para otros nitrilos. El malononitrilo a temperatura ambiente es un sólido que funde a 32°C y tiene un punto de ebullición de 220°C. Este punto de ebullición es muy elevado, lo cual dificultaba la posterior eliminación del exceso del mismo. Para solucionar este problema se empleó como disolvente DMF, de manera que se pudieron emplear cantidades estequiométricas (1:2) de malononitrilo y de sal de diazonio respectivamente. La reacción se efectuó en dos condiciones diferentes de concentración variando el volumen de DMF, para ver cómo afectaba esta variable a la distribución de productos obtenidos:

- a) Se irradiaron con microondas 2mmol de sal de diazonio con 1mmol de malononitrilo disueltos en 10 mL de DMF.
- b) Se irradiaron con microondas 2mmol de sal de diazonio con 1 mmol de malononitrilo disueltos en 3 mL de DMF.

a) En 10 mL de DMF:

Una vez finalizada la irradiación, el crudo de reacción se elaboró como sigue: el bruto de reacción se volcó sobre una mezcla agua-hielo (para eliminar la DMF), obteniéndose un precipitado que fue posteriormente filtrado. El sólido resultante se analizó por cromatografía en placa fina, observándose la presencia de dos productos de reacción. Seguidamente se procedió a

separarlos mediante cromatografía en columna (16 x 2.5 cm) con sílica gel como fase estacionaria y usando como fase móvil CH₂Cl₂/EtOH (25:1). Se obtuvieron los productos: **24** con un 71 % de rendimiento y **25** con un 8 %.

b) En 3 mL de DMF:

En este segundo caso se procedió a elaborar la reacción de manera análoga al apartado a). Cuando se analizó la fase etérea por cromatografía en placa fina, se observaron nuevamente dos productos. Dichos productos presentaban unos valores de R_f idénticos a los anteriormente obtenidos **24** y **25**. Se procedió a separarlos y a cuantificarlos. Se trataba de los mismos productos **24** y **25** pero ahora obtenidos con rendimientos diferentes. En este caso **24** se obtuvo con un 21 % de rendimiento y **25** aumentó su rendimiento hasta el 64 %.

4.4.2. Determinación estructural de compuestos obtenidos

El producto **24** presentó un **punto de fusión** de 82-83°C. Entre las bandas de **IR** destacaba una muy aguda a 2217 cm⁻¹ correspondiente a grupos ciano.

En el espectro de **¹H-RMN** se apreciaron las siguientes señales:

- Dos singletes: uno a 3.21 ppm, que integró para 3H y otro a 3.36 ppm que también integró para 3H, ambos correspondientes a hidrógenos de grupos metilo.
- Un singlete a 6.99 ppm, que integró para 1H.

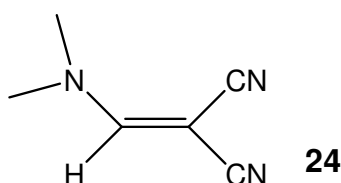
En el espectro de **¹³C-RMN** se apreciaron las siguientes señales:

- Dos señales a 38.2 y 48.0 ppm, podrían corresponder a los átomos de carbono metilénicos unidos a heteroátomo.
- Una señal a 66.1 ppm.
- Dos señales a 115.2 y 117.1 ppm características del átomo de carbono de grupos ciano.

- Una señal a 158.0 ppm, correspondiente a un carbono sp^2 unido a heteroátomo.

La **espectrometría de masas** del producto **24** resultó dar un ión molecular M^+ a 121 (48%) y un pico base $M^+ -1$ (100%) con una relación $m/e = 120$.

En base a estos datos espectroscópicos se propuso para **24** la siguiente estructura ya descrita, cuyo punto de fusión experimental y teórico eran coincidentes⁹³:



2-(N,N-Dimetilaminometiliden)malononitrilo

El producto **25** presentó un **punto de fusión** de 145-147°C (descompone). Entre las bandas de **IR** destacaban dos bandas muy agudas a 2233 cm^{-1} y 2211 cm^{-1} correspondientes a triple enlace $C\equiv N$.

En el espectro de **$^1\text{H-RMN}$** se apreciaron las siguientes señales:

- Un multiplete entre 7.15-7.24 ppm, que integraba para 3H, correspondiente a hidrógenos aromáticos.
- Un doblete a 7.36 ppm, que integró para 2H, con una constante de acoplamiento de $J = 7.6\text{ Hz}$
- Un singlete ancho a 9.57 ppm, con integración para 1H y que se corresponde con un grupo amino ó hidroxilo en la molécula.

En el espectro de **$^{13}\text{C-RMN}$** se apreciaron las siguientes señales:

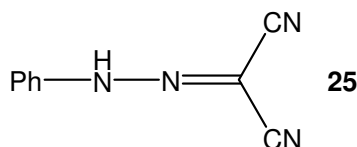
- Una señal a 86.5 ppm
- Señales a 108.2 y 112.3 correspondientes, de nuevo, a los carbonos de dos grupos ciano.

⁹³ W. Kantelehner, J.J. Kapassakalidis and T. Maier, *Liebigs Annal. Chem.*, **1980**, 1448.

- Señales correspondientes a carbonos aromáticos a: 116.3, 127.1, 130.2 y 140.0 ppm.

La **espectrometría de masas** del producto **25** resultó dar un ión molecular M^+ (28%) con una relación $m/e = 170$. Como fragmento destacable se observa $m/e = 77$ (100%) que indica la presencia de un fenilo en la molécula.

En base a estos datos espectroscópicos se propuso para **25** la siguiente estructura, que estaba de acuerdo con los datos de este compuesto ya descrito en bibliografía⁹⁴:

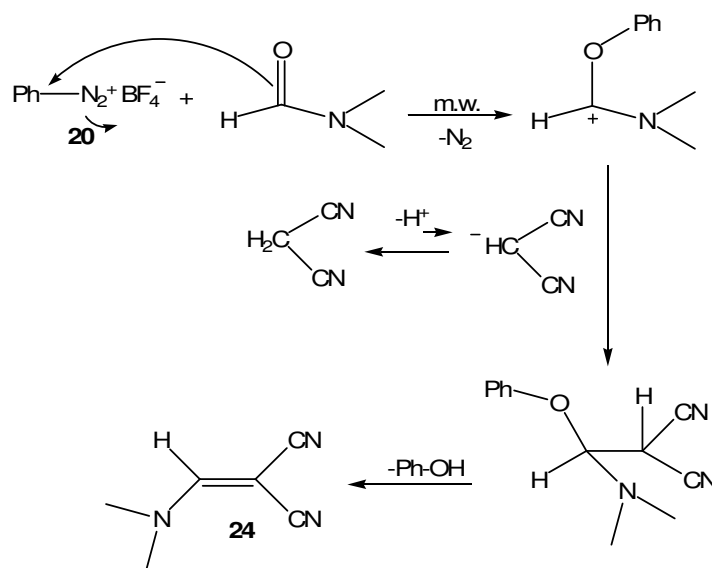


Fenilhidrazona de 2-oxo-malononitrilo

4.4.3. Resultados y discusión

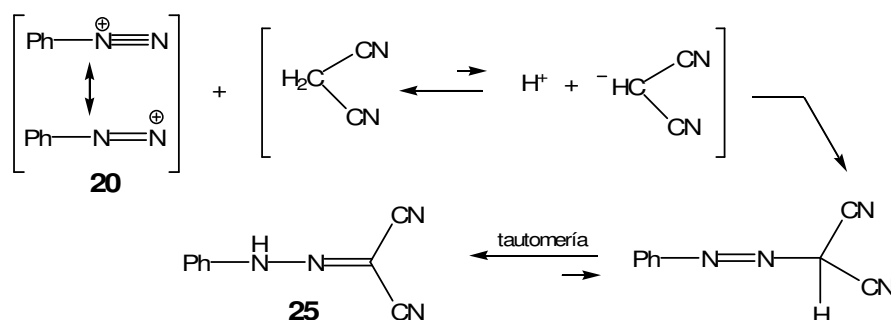
En la formación de los productos aquí obtenidos interviene, una vez más, el disolvente empleado. En este caso la radiación con microondas favorece la reacción de la DMF con la sal de diazonio dando a lugar a un carbocatión que reacciona con el carbanión procedente del malononitrilo (ver esquema 5).

⁹⁴ R.W. Addor Jr. and D.P. Wright Jr., (American Cyanamid Co.) US Patent 3 157 569, 1964.



A pesar del hecho de que el equilibrio entre el malononitrilo y su carbanión está casi totalmente desplazado hacia la izquierda, el carácter ácido de la molécula de malononitrilo crea trazas del carbanión que en disolución permite el progreso de la reacción formándose el 2-[(dimetilamino-fenoxi-metil)malononitrilo] que posteriormente evoluciona, por pérdida de una molécula de fenol, a **2-(Dimetilaminometiliden)malononitrilo (24)** con un 73 % de rendimiento.

La formación del segundo producto obtenido, la **fenilhidrazona de 2-oxo-malononitrilo (25)** se explica mediante el siguiente mecanismo:



En las condiciones experimentales en las que **25** es el producto mayoritario (disoluciones más concentradas) el exceso de DMF es menor, por

lo tanto la sal de diazonio reacciona antes con el carbanión procedente de la molécula de malononitrilo.

La fenilhidrazona de 2-oxo-malononitrilo ha demostrado ser útil como insecticida⁹⁵.

También cabe destacar que las anilidas tienen importantes aplicaciones en la mejora de la percepción de la memoria⁹⁶ así como en el tratamiento profiláctico y terapéutico de la hiperlipidemia y la arteriosclerosis⁹⁷.

⁹⁵ R.W. Addor Jr. and D.P. Wright Jr., (American Cyanamid Co.) US Patent 3 157 569, 1964.

⁹⁶ J. Luithle, F.-G. Boess, Ch. Erb, T. Flessner, M. Hendrix, M. Van Kampen and Ch. Methfessel. DE Patent 10, 162, 442, 2003.

⁹⁷ E. Briard and V.W. Pike, *J. Labell. Comds & Radiopharmaceut.*, **2004**, 47, 217.

CAPÍTULO 5:

APÉNDICE EXPERIMENTAL

5.1. CONDICIONES GENERALES DE TRABAJO

5.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN Y ANÁLISIS

5.3. REACTIVOS COMERCIALES

5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS PREPARACIONES

5.4.1. Preparación de sales de diazonio

5.4.2. Preparación de tiocarbhidrazidas (15)

5.4.3. Preparación de N-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il) hidrazonas (16) y

4-(Arlidenamino)-5-aril-2H-1,2,4-triazol-3(4H)tionas (19)

5.5. DESCRIPCIÓN ESPECTROSCÓPICA DE COMPUESTOS OBTENIDOS

5.1. CONDICIONES GENERALES DE TRABAJO (Descripción de una célula electroquímica para síntesis en pequeña escala.)

Cuando se realizan reacciones electroquímicas a potencial controlado (condiciones potencioestáticas) los resultados con respecto al rendimiento de los productos obtenidos son siempre mejores que cuando se efectúan a intensidad de corriente constante (condiciones amperométricas). La ventaja radica fundamentalmente en que se pueden impedir oxidaciones o reducciones sucesivas de los primeros productos formados, así como la oxidación ó reducción simultánea de varios grupos electroactivos presentes en una misma molécula.

Un estudio voltamétrico previo a la electrólisis a escala preparativa puede informar sobre la posibilidad, o no, de efectuar cada electrólisis bajo control del potencial; a la vez que proporciona los valores de potencial a aplicar, que no es otro que el potencial de descarga del sustrato electroactivo en el que estamos interesados.

La voltametría cíclica aporta una primera información acerca del proceso electroquímico bajo estudio, facilitando datos sobre el comportamiento reversible o irreversible de tales procesos para las distintas especies electrogeneradas. Este método analítico tiene un gran interés por sus numerosas aplicaciones y es muy útil para estudiar los mecanismos de reacción y detectar la presencia de intermedios. En el presente trabajo de investigación esta técnica se ha utilizado para determinar los potenciales de reducción o de oxidación de cada sustrato electroactivos. Cuando un sistema electroactivo es electroquímicamente reversible, como es el caso de las quinonas estudiadas en condiciones apróticas en el Capítulo 2, la voltametría cíclica informa sobre los potenciales de pico catódico y anódico.

La naturaleza del disolvente empleado es muy importante ya que puede condicionar el curso de las reacciones electroquímicas. Para la elección del disolvente hay que tener en cuenta su carácter prótico, su constante dieléctrica, el rango de potencial en el que permite trabajar y la facilidad con que disuelve

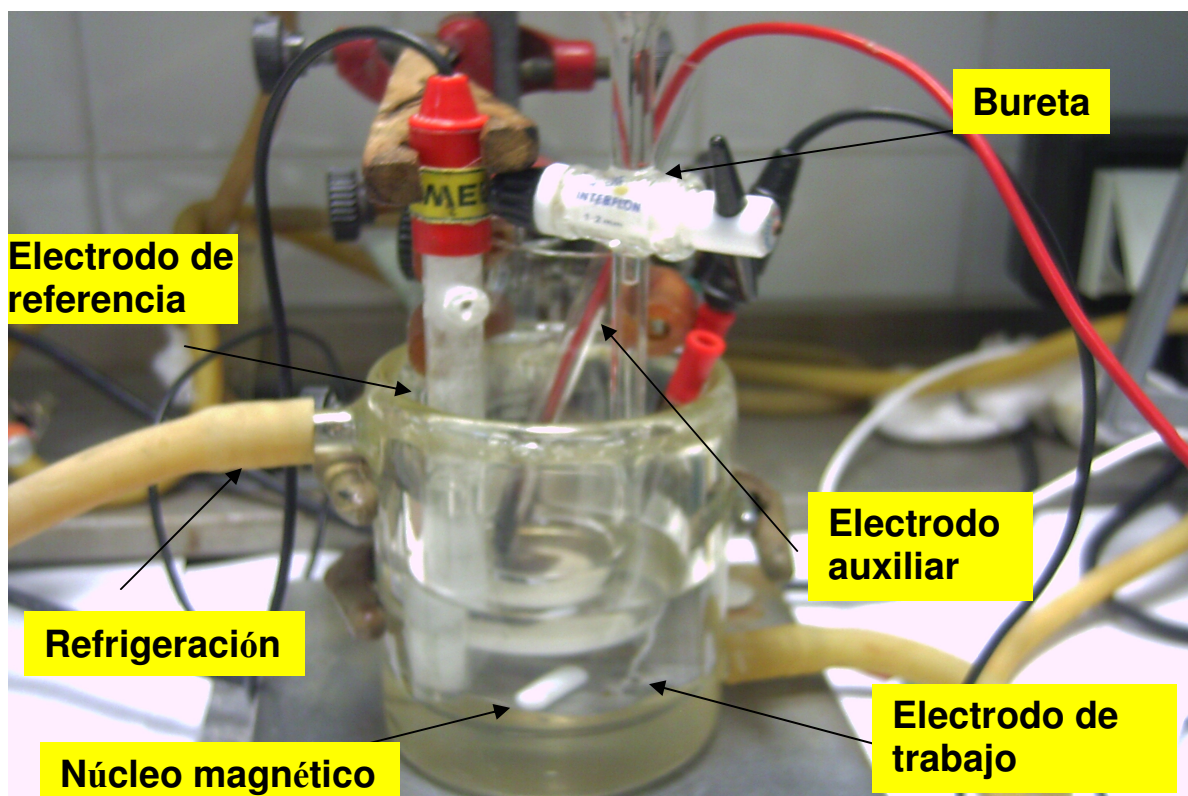
electrolitos y sustratos, entre otros factores. Puesto que las electrólisis sólo pueden tener lugar en un medio que conduzca la corriente eléctrica es preciso añadir un electrolito soporte, cuya naturaleza puede modificar también el curso de un proceso electroquímico-orgánico.

Una vez conocido por medio de voltametría el potencial de oxidación ó de reducción del sustrato electroactivo en unas determinadas condiciones experimentales de disolvente y electrolito-soporte, la electrólisis a escala preparativa se llevaron a cabo en una célula refrigerada con agua del grifo o bien con un criostato, como es el caso de las reacciones del Capítulo 2 en presencia de sal de diazonio. Por otra parte, la célula electroquímica, ha de estar provista de agitación magnética que genere convección, tal y como se muestra en la figura de la fotografía que se muestra a continuación.

La célula o reactor está conectado con un potencióstato que mantiene constante el potencial y que está acoplado a un coulombímetro-integrador que mide la cantidad de carga consumida en el proceso (coulombimetría). Esta medida de carga es importante para dilucidar los distintos mecanismos de reacción que gobiernan los procesos electródicos.

Cuando se trabaja en condiciones de alta dilución de sustrato electroactivo en la célula, adicionando durante 4-6 horas el sustrato desde una bureta, no se puede determinar con exactitud la cantidad de carga consumida, ya que el orden de intensidades alcanzadas en el proceso nunca es superior a 20 mA y la intensidad de corriente residual o de fondo, en torno a 5 mA, conlleva un consumo de carga que, en estas condiciones de dilución no son despreciables. También en este caso conviene mantener buena agitación, con el fin de que no se concentre un elevado número de moléculas en torno al electrodo, en cuyo caso el resultado sería el mismo que si se acelerara el goteo o se trabajase con todo el sustrato en la célula.

El montaje de una célula electroquímica con separador, electrodos, etc... se muestra en la siguiente fotografía:



En la célula de la figura, los electrodos, ánodo y cátodo, están separados por un vidrio fritado de más o menos porosidad, en nuestro caso de mínima porosidad (D4). Esta separación de compartimentos tiene como fin evitar oxidaciones o reducciones indeseables tanto del sustrato como de los productos de reacción.

El área de los electrodos ha de ser tan grande como sea posible, con el fin de convertir considerables cantidades de un compuesto, a baja densidad de corriente, en un tiempo razonable, y han de estar próximamente dispuestos los electrodos auxiliar y de trabajo.

El electrodo de referencia empleado: $\text{Ag}/\text{Ag}^+(\text{sat})$ se coloca lo más próximo posible al electrodo de trabajo, e igualmente se conecta al potenciostato. Este electrodo permite trabajar con potenciales de trabajo más pequeños, asumibles por un potenciostato, pues en su ausencia la caída de

potencial a medir, entre electrodo de trabajo y auxiliar sería muy grande, por la resistencia que ofrece la disolución no acuosa que los separa.

Las experiencias que se describen, en su mayoría, se han llevado a cabo en atmósfera abierta, a excepción de aquellas en las que así se ha especificado. Los disolventes empleados en todas las preparaciones se purificaron y secaron, cuando fue necesario, por los métodos usuales⁹⁸.

⁹⁸ D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, D.R. Perrin. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª ed. Ed. Pergamon Press. Ltd. Oxford 1980.

5.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN Y ANÁLISIS

- a) Análisis elemental.
- b) Cromatografía en columna y placa fina.
- c) Cromatografía de gases.
- d) Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).
- e) Proceso electroquímico
- f) Espectroscopía Infrarroja.
- g) Espectroscopía de Resonancia magnética nuclear
- h) Espectrometría de masas.
- i) Puntos de fusión.
- j) Técnicas voltamétricas

a) Análisis elemental

Los porcentajes de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre presentes en los compuestos sintetizados fueron determinados por un micro-analizador Leco CHNS Modelo 932.

b) Cromatografía en columna y placa fina

Cromatografía en columna: esta técnica ha sido muy utilizada para la separación de los compuestos obtenidos. Como fase estacionaria se usó sílica-gel de 60 amstrong (230-400 mesh). El tamaño y altura de las columnas ha variado entre 2 cm - 3,5 cm de diámetro y 15 cm - 30 cm de altura.

Cromatografía en placa fina: utilizada para el seguimiento de la cromatografía en columna y para realizar ensayos de pureza, así como la determinación de los valores de R_f . Las placas usadas fueron de sílica-gel F₂₅₄ Merk y Alugram SIL G/UV₂₅₄ (Macherey Nagel).

c) Cromatografía de gases

Las cromatografía de gases fueron llevadas a cabo en un cromatógrafo de gases HEWLET PACKARD modelo 5890, con un registrador-integrador de la misma marca y modelo 3396A y con un detector fotométrico de llama. La columna utilizada fue la OV17-GASCHROMQ80/100 de 4 mm x 1/8.

d) Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

Las cromatografías de líquidos se realizaron en un HEWLETT PACKARD modelo 1050, con un registrador-integrador de la misma marca y modelo 3394, sobre una columna analítica de fase reversa (ODS HYPERSIL, C₁₈, 5µm y 200 x 4.6 mm). Las condiciones experimentales de eluyente y flujo empleados fue modificado en función de las muestras a analizar. La λ seleccionada para el detector UV fue siempre de 254 nm.

e) Proceso electrodico

Cuando fue necesario llevar a cabo electrólisis a intensidad de corriente constante, éstas se efectuaron empleando una fuente de corriente DC PROMAX modelo POWER SUPPLY FA-672 capaz de proporcionar una intensidad de corriente de 1-2.5 A y un voltaje de 5-60 V.

Las electrólisis efectuadas a potencial controlado y constante se hicieron con un potencióstato AMEL modelo 552, con integrador electrónico AMEL modelo 721. Los valores de potencial (E) se dan en voltios (V) y respecto al electrodo de referencia Ag/Ag⁺(sat). Los valores de intensidad de corriente se dan en mA y la carga en coulombios.

f) Espectroscopía Infrarroja

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro PERKIN ELMER modelo SPECTRUM 2000, cubriendo un rango entre 4000 y 600 cm⁻¹. Para la preparación de las muestras sólidas se utilizó bromuro

potásico anhidro, que previamente se pulverizó con la muestra en un mortero de ágata y posteriormente fue prensado para conseguir una pastilla transparente. Para muestras líquidas, el infrarrojo se realizó sobre una ventana de cloruro sódico en el soporte adecuado.

g) Espectroscopía de Resonancia magnética nuclear

Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se realizaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier VARIAN UNITY, modelo FT-300. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, estableciendo la referencia interna a TMS, y las constantes de acoplamiento (J) en hercios. Los disolventes deuterados empleados para la preparación de las muestras fueron: CDCl_3 , DMSO-d_6 , MeOD y Acetona- d_6 , según cada caso.

h) Espectrometría de masas

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD HP 5988, mediante la técnica de impacto electrónico, con una energía de ionización de 70 eV o bien mediante ionización química, usando metano. La abundancia relativa de cada fragmento se da con respecto al pico base del espectro, que tiene asignado un valor del 100%.

i) Puntos de fusión

La determinación de los puntos de fusión se hizo sobre un soporte abierto de vidrio, en un aparato REICHTER Thermovar microhot stage.

j) Técnicas voltamétricas

Las voltametrías cíclicas se realizaron con un potenciostato VOLTALAB modelo HVB PGZ 100.

5.3. REACTIVOS COMERCIALES

A continuación se muestra una tabla con los reactivos comerciales que se han utilizado en el desarrollo del trabajo de investigación presentado en esta Tesis Doctoral. Es importante recordar que la “corriente eléctrica” constituye en sí un reactivo, el más usado y el más barato.

Tabla 1. *Reactivos comerciales.*

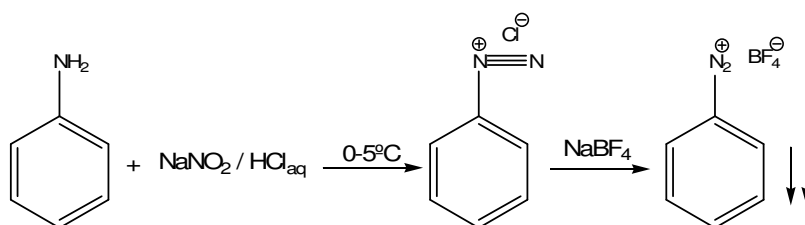
Producto	Casa comercial	Peb (°C)	Pm (uma)	Observaciones
α -Cloroetilbenceno	Acros	44	140.61	97%
Antraquinona	Acros		208.22	97%
1,4-Benzoquinona	Aldrich		108.10	
4,5-Dimetoxi-o-benzoquinona	Aldrich		168.00	98%
1,10-Fenantrolina-5,6-diona	Aldrich		210.19	97%
9,10-Fenantrenoquinona	Aldrich		208.22	95%
1,4-Naftoquinona	Aldrich		158.16	97%
Anilina	Merck	184	93.13	99.5%
4-Aminoacetofenona	Aldrich	293	135.16	99%
Acetato de 4-aminofenilo	Aldrich		151.16	97%
4-Bromoanilina	Aldrich		172.02	97%
4-Etilanilina	Aldrich	216	121.18	98%
2-(Metiltio)anilina	Aldrich	234	139.22	97%
4-Metoxianilina	Aldrich	240-243	123.15	99%
m-Toluidina	Aldrich	203-204	107.15	99%
o-Toluidina	Aldrich		107.15	$\geq 99\%$

Producto	Casa comercial	Peb (°C)	Pm (uma)	Observaciones
Anisaldehído	Merck		136.15	99%
Benzaldehído	Panreac	178-179	106.12	98%
<i>p</i> -Clorobenzaldehído	Acros		140.57	+98.5%
<i>o</i> -Tolualdehído	Ega-Chemie		120.15	98%
<i>p</i> -Tolualdehído	Aldrich		120.14	97%
Tiocarbohidrazida	Sigma-Aldrich		106.15	≥99%
Bromoacetnitrilo	Lancaster		119.96	97%
Butironitrilo	Fluka	115-117	69.11	≥99%
Cianuro de bencilo	Merck		117.15	98%
3-Fenilpropionitrilo	Aldrich		131.18	99%
Propionitrilo	Fluka	96-98	55.08	≥99%
Acetato de etilo	Scharlau		88.10	99.5%
Acetonitrilo	Aldrich	81,6	41.05	para síntesis
Cloroformo	SDS	61	119.38	para análisis
Diclorometano	Scharlau		84.93	99.8%
1,2-Dicloroetano	Sigma-Aldrich	82-84	98.96	99.8%
Dietil éter	Scharlau	35	74.12	para síntesis
Etanol	Scharlau		46.07	99.9%
Metanol	Scharlau		32.04	99.8%
Tolueno	Aldrich	110-111	92.14	≥98%

Producto	Casa comercial	Peb (°C)	Pm (uma)	Observaciones
Hexano	Scharlau	65-70	86.18	para síntesis
N,N-Dimetilformamida anhidra (< 0.005 % H ₂ O)	Aldrich	153	73.10	+99.8%
Acetona deuterada	Euriso-top			99.8%
Cloroformo deuterado	Euriso-top			99.8%
Metanol deuterado	Euriso-top			
Dimetilsulfóxido deuterado	Euriso-top			99.8%
Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio	Fluka		329.28	>98%
Hidrogenosulfato de tetrabutilamonio	Fluka		339,54	puro≥97%
Perclorato de litio	Fluka		106.00	≥98%
Hidrogenocarbonato sódico	Scharlau		84.01	99.7-100.3%
Ácido clorhídrico	Scharlau		36.46	37%
Hidróxido sódico	Scharlau		40.00	97-100,5%
Sulfato magnésico	PRS Panread		120.27	97% puro
Hidruro de calcio	Fluka		42.10	≥97%
Nitrato sódico	Merck		69.00	para análisis
Sulfato sódico	PRS Panread		142.04	para análisis

5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS PREPARACIONES**5.4.1. Preparación de sales de diazonio**

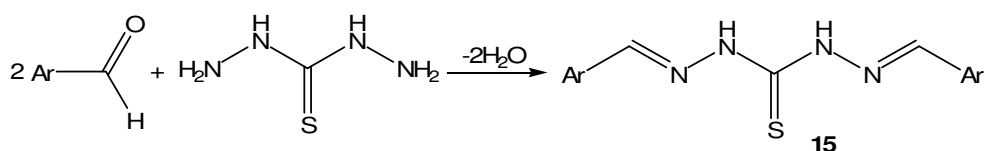
Se disuelven 0.03 moles de anilina en 15 mL de disolución acuosa de HCl al 37% (0.18 moles) y se lleva a un matraz de dos bocas. Se enfría el matraz con hielo entre 0-5°C y se añade lentamente, a la vez que agitamos, una disolución de 0.06 moles (4.14 g) de NaNO₂ en 20 mL de agua, mantenemos la temperatura siempre entre 0-5°C. Una vez terminada la adición (media hora) se deja la disolución agitando unos 3-4 minutos más y a continuación se le añade una disolución de 0.24 moles (26.35 g) de NaBF₄ en 40 mL de agua. Aparece un precipitado, que mantendremos bajo agitación durante 30 minutos entre 0-5°C. Transcurrido este tiempo se filtra el precipitado y se lava con pequeñas porciones, primero de agua, y después metanol y éter. Se seca rápidamente y se guarda en recipiente cerrado en la nevera, ya que las sales de diazonio se descomponen fácilmente con el calor.

*Esquema 1*

La naturaleza de los productos así obtenidos se confirmó mediante espectroscopía de infrarrojo, al presentar el grupo diazonio una banda de absorción muy característica, en torno a 2250-2300 cm⁻¹.

5.4.2. Preparación de tiocarbohidrazidas (15)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con un agitador magnético y un refrigerante a reflujo se introdujeron 40 mL de agua y 1.06 g (10^{-2} moles) de tiocarbohidrazida. El matraz fue calentado en un baño de silicona hasta que el sólido se hubo disuelto, en condiciones de agitación vigorosa. Posteriormente se adicionaron 3×10^{-2} moles del aldehído correspondiente disueltos en 30 mL de etanol, y se continuó con la agitación. La disolución se mantuvo a reflujo a una temperatura entre 70-80°C durante 3 horas. Finalmente, se filtró el precipitado formado y se lavó con etanol frío. El sólido resultante se recrystalizó con el disolvente adecuado.



Esquema 2

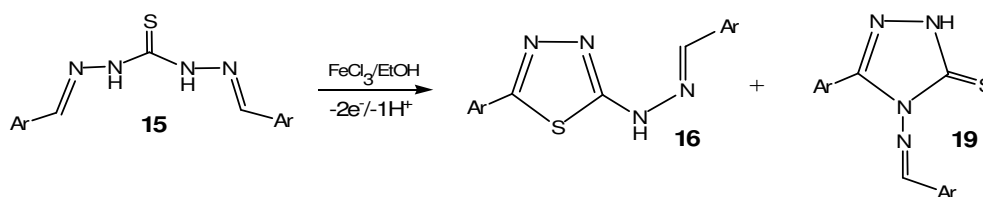
A continuación, en la Tabla 2, se dan los rendimientos y puntos de fusión de cada una de las tiocarbohidrazidas obtenidas.

Tabla 2. Rendimientos y puntos de fusión de **15(a-f)**.

15 (Ar-)	Rendimiento (%)	P.f. (°C)
a: C ₆ H ₅	90	200-201
b: 4-MeO-C ₆ H ₄	97	201-203
c: 2-Me-C ₆ H ₄	87	194-196
d: 4-Me-C ₆ H ₄	85	177-178
e: 4-Cl-C ₆ H ₄	81	226-227
f: 4-Br-C ₆ H ₄	87	202-204

5.4.3. Preparación de N-(5-aryl-1,3,4-tiadiazol-2-il) hidrazonas(16) y 4-(Arididenamino)-5-aryl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)tionas (19)

A una disolución de la doble tiocarbohidrazida (**15**) en etanol (3 mmol, 40 mL) se le añaden 1.2 mL de una disolución 5 M de cloruro de hierro (III) (3 mmol) bajo condiciones de fuerte agitación. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 30 minutos, transcurridos los cuales se deja la disolución resultante agitando toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se elimina el exceso de disolvente por destilación bajo presión reducida y el residuo sólido que queda se recoge y se lava varias veces con agua, se seca y finalmente se recristaliza en etanol, obteniéndose como producto principal el correspondiente tiadiazol (**16**), quedando en las aguas madres otro producto, minoritario, **19**, que se separó por cromatografía en columna y cuyos rendimientos se recogen en la Tabla 3.



Esquema 3

Tabla 3. Rendimientos de **16(a-f)** y **19(a-f)**.

Ar:	16 (%)	19 (%)
a: C ₆ H ₅	80	14
b: 4-MeO-C ₆ H ₄	77	13
c: 2-Me-C ₆ H ₄	84	8
d: 4-Me-C ₆ H ₄	82	10
e: 4-Cl-C ₆ H ₄	79	11
f: 4-Br-C ₆ H ₄	77	12

5.5. DESCRIPCIÓN ESPECTROSCÓPICA DE PRODUCTOS OBTENIDOS**N-(2-acetilfenil)acetamida (1)**

P.f. : 75-77 °C [Lit⁹⁹ 77°C].

2,6-dimetil-1,4-fenilpirimidina (2)

P.eb. : 94-97 °C [Lit¹⁰⁰ 95-96 °C].

4-Fenil-2,6-Dimetilpiridina-3,5-dicarbonitrilo (3)

P.f. : 173-174 °C [Lit¹⁰¹ 174°C].

2,3-Dihidro-fenantro[9,10-*b*](1,4)dioxina (7a)

P.f. 137 °C. [Lit¹⁰² 134-138 °C].

2,3-Dihidro-1,10-fenantrolin[5,6-*b*](1,4)dioxina (7b)

P.f. 213-214 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2925, 1631, 1352, 1125, 1090, 735. ¹H RMN(300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 4.5 (s, 4H), 7.54-7.62 (m, 2H), 8.45 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 9.05 (d, 2H, J = 4.7 Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ : 64.7, 122.7, 123.1, 128.6, 132.7, 142.4, 148.2. MS m/e (intensidad relativa) EI: 238(M⁺, 56), 182(100), 154(26), 127(19), 100(8), 76(6). Anal. Calc. para C₁₄H₁₀N₂O₂: C, 70.59; H, 4.2; N, 11.76. Encontrado: C, 70.71; H, 4.32; N, 11.59.

2,3-Dihidronaftol[1,2-*b*](1,4)dioxina (7c)

P.f. 155-157 °C (EtOH). IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2920, 1630, 1597, 1257, 1080, 1027. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 4.26 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.0 (d, 1H, J = 9.1Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.2 Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ : 64.4, 118.4, 120.1, 120.7, 124.0, 125.5, 127.5, 129.3, 136.5, 138.8. MS m/e (intensidad relativa) EI: 186(M⁺, 66), 130(100), 102(38), 76(9). Anal. Calc. para C₁₂H₁₀O₂: C, 77.42; H, 5.37. Encontrado: C, 77.70; H, 5.07.

⁹⁹ B. Witkop, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1944**, 556, 103-104.

¹⁰⁰ L.R. Subramanian, M.Hanack, A. García Martínez, A. Herrera, R. Martínez, E. Teso, A.García, J.Osío, L. Pargada, R. Unanue, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1237.

¹⁰¹ B. Batanero, F. Barba, A. Martin, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2369-2371.

¹⁰² Patcharee Preedasuriyachai, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1343-1346.

2,3-Dihidro-6,7-dimetoxi-benzo[1,2-b](1,4)dioxina (7d)

P.f. 83-84 °C [Lit.¹⁰³ 86 °C (MeOH)]. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 3.76 (s, 6H), 4.17 (s, 4H), 6.42(s, 2H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 56.3, 64.4, 101.7, 136.2, 143.3.

9,10-Bis-(2-cloroetoxi)antraceno (7e)

P.f. 142 °C [Lit.¹⁰⁴ 143-145 °C]. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 4.0 (t, 4H, J = 5.5 Hz), 4.38 (t, 4H, J = 5.5 Hz), 7.44 (q, 4H, J = 3.4 Hz), 8.29 (q, 4H, J = 3.4 Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 43.1, 75.0, 122.4, 125.0, 125.7, 146.6. MS m/e (intensidad relativa) EI: 336(M⁺+2, 3), 334(M⁺, 4), 273(5), 271(13), 235(7), 208(100), 180(84), 152(8), 126(11), 105(8), 76(7).

1,4-Bis(2-cloroetoxi)naftaleno (7f)

P.f. 89 °C [Lit.¹⁰⁵ 90-91 °C]. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 3.9 (t, 4H, J = 5.9 Hz), 4.37 (t, 4H, J = 5.9 Hz), 6.67 (s, H), 7.0 (s, H). MS m/e (intensidad relativa) EI: 288(M⁺ +4, 1), 286(M⁺ +2, 6), 284(M⁺, 2), 160(100), 131(71), 104(42), 102(38), 77(45), 76(43).

9-(2-Cloroetoxi)antracén-10-ol (8e)

P.f. 82-84 °C. IR (KBr) ν(cm⁻¹): 3433, 3058, 2924, 1339, 1094, 741. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 1.9(bs, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.4 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 7.36-7.52 (m, 4H), 7.94(m, 2H), 8.22-8.37(m, 2H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 43.1, 74.9, 122.0, 122.7, 125.5, 127.2, 128.4, 132.3, 150.0, 152.2. MS m/e (intensidad relativa) EI: 274(M⁺ +2, 1), 272(M⁺, 3), 258(M⁺ +2-16, 6), 256(M⁺-16, 18), 208(11), 193(100), 180(9), 165(28), 152(9), 76(7), 63(8). Anal. Calc. para C₁₆H₁₃ClO₂: C, 70.46; H, 4.77; Cl, 13.03. Encontrado: C, 70.60; H, 4.67; Cl, 12.89.

1-(2-Cloroetoxi)naftalen-4-ol (8f)

P.f. 97 °C [Lit.¹⁰⁶ 99 °C].

¹⁰³ F. Dallacker, *Chemiker-Zeitung*, **1987**, *111*, 193-8.

¹⁰⁴ R.G. Child, S.A., Jr. Lang, U.S. Patent (1983), US 4419354 A 19831206. Application: US 82-384461 19820603. *Chem. Abstr.* 1983, *100*, 85441.

¹⁰⁵ S.Numata, K. Nagaoka, K. Moronuki, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1990). JP 02000723 A 19900105 Application: JP 88-189373 19880728. *Chem. Abstr.* 1990, *113*, 181515.

¹⁰⁶ D.L.J.Clive, S.P. Fletcher, D. Liu, *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, *69*, 3282-3293.

4-(2-Cloroetoxi)fenol (8g)

^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 3.7 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 4.1(t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 5.2(bs, 1H), 6.71(d, 2H, $J = 9$ Hz), 6.8(d, 2H, $J = 9$ Hz). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 42.1, 69.1, 116.1, 116.2, 151.1, 151.8. MS m/e (intensidad relativa) EI: 174($\text{M}^+ + 2$, 1), 172(M^+ , 3), 110(100), 108(20), 81(29), 53(29). Anal. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2$: C, 55.65; H, 5.22; Cl, 20.58. Encontrado: C, 55.60; H, 5.27; Cl, 20.78.

9,10-Dihidro-9-hidroxi-N,N-dimetil-10-oxofenantren-9-carboxamida (9a)

P.f. 142-144 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3262, 1652, 1600, 1320, 1278, 1037, 776, 687. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.32(s, 3H), 3.04(s, 3H), 6.07(bs, 1H), 7.24(t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.39(t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.47(t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.74(t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.05(t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.17(d, 1H, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 37.3, 75.2, 123.8, 124.3, 128.2, 128.5, 128.9, 129.0, 129.9, 130.1, 130.2, 135.8, 136.8, 137.0, 170.9, 194.0. MS m/e (intensidad relativa) EI: 281(M^+ , 6), 236(13), 209(3), 181(5), 152(16), 72(100). IQ: 310($\text{M}^+ + 29$, 7), 282($\text{M}^+ + 1$, 40), 209(100). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 72.60; H, 5.34; N, 4.98. Encontrado: C, 72.91; H, 5.25; N, 5.07.

9,10-Dihidro-10-hidroxi-N,N-dimetil-9-oxoantracen-10-carboxamida (9e)

P.f. 174-176 °C [Lit.¹⁰⁷ 177-178 °C]. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3262, 1652, 1600, 1320, 1278, 1037, 776, 687. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.18(s, 3H), 3.01(s, 3H), 6.62(bs, 1H), 7.4(d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.52(t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.65(t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 8.30(d, 2H, $J = 7.9$ Hz). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.9, 38.1, 71.5, 127.1, 127.5, 129.0, 130.5, 134.5, 142.1, 172.5, 182.7. MS m/e (intensidad relativa) EI: 281(M^+ , 22), 209(84), 152(36), 105(7), 77(12), 72(100).

2-(9,10-Dihidro-9-hidroxi-10-oxofenantren-9-il)acetonitrilo (10a)

P.f. 135-136 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3463, 3065, 2928, 2254, 1700, 1601, 1450, 1248, 1224, 1021, 766, 734. ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 2.6 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 2.7 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 4.4 (bs, 1H), 7.35-7.5(m, 3H), 7.7(t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.75-7.85(m, 2H), 7.9(t, 2H, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 33.6, 75.6, 115.0, 123.6, 124.5, 126.5, 126.8, 128.0, 128.9, 129.0, 129.5, 129.8, 136.1, 136.7, 137.2, 199.9. MS m/e (intensidad relativa) EI: 249(M^+ , 5),

¹⁰⁷ N.T. Kjaer, H. Lund, *Electrochim. Acta*, **1997**, *42*, 2041.

209(100), 181(36), 152(40), 126(5), 104(10), 76(22). Anal. Calc. para C₁₆ H₁₁ N O₂: C, 77.11; H, 4.42; N, 5.62. Encontrado: C, 76.87; H, 4.60; N, 5.49.

2-[4-(2-fenildiacenil)-2,3-dihidroxi-5,6-dimetoxifenil]acetonitrilo (10d)

P.f. 55 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3416, 3058, 2928, 2246, 1667, 1610, 1515, 1237, 1090, 757. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 3.04 (s, 3H), 3.18 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.36 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.87(s, 3H), 7.3-7.6(m, 5H), 15.4 (bs, 2H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.0, 52.3, 57.5, 78.3, 107.8, 115.6, 117.1, 127.2, 128.2, 129.9, 141.0, 171.4, 173.5, 180.0. MS m/e (intensidad relativa) EI: 313(M⁺,25), 282(13), 245(47), 153(33), 138(26), 105(24), 92(93), 77(100), 69(64), 51(33). Anal. Calc. para C₁₆ H₁₅ N₃ O₄: C, 61.34; H, 4.79; N, 13.42. Encontrado: C, 60.07; H, 4.77; N, 13.31.

2-(Dimetilamino)naftaleno-1,4-diona (10f)

P.f. 106-108 °C [Lit.¹⁰⁸ 108-109 °C]. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2925, 1675, 1619, 1592, 1562, 1298, 991, 773, 724. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.2(s, 6H), 5.84(s, 1H), 7.54-7.2(m, 2H), 7.94-8.04(m, 2H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 42.5, 107.0, 131.9, 132.5, 133.8, 152.4, 182.0, 182.8. MS m/e (intensidad relativa) EI: 202(M⁺ +1, 14), 201(M⁺, 100), 187(33), 186(93), 172(19), 158(15), 144(15), 130(11), 102(21), 76(27).

10-Hidroxi-10-fenilfenantren-9(10H)-one (11a)

P.f. 116-118 °C [Lit.¹⁰⁹ 118-118.5 °C]. ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 79.6, 122.9, 123.5, 125.9, 126.5, 127.0, 127.5, 127.7, 127.8, 128.2, 128.5, 128.7, 129.4, 134.9, 137.5, 139.2, 141.1. MS m/e (intensidad relativa) EI: 286(M⁺, 11), 257(16), 239(7), 181(100), 152(26), 105(50), 77(23), 51(7).

2-Fenilnaftalen-1,4-diona (11f)

P.f. 107-108 °C [Lit.¹¹⁰ 108-110 °C].

¹⁰⁸ K.Y. Chu, J.J.C.S. Griffiths, *Perkin Trans1*, **1978**, 1083.

¹⁰⁹ H. Brunner, H.B. Kagan, G. Kreutzer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2177-2187.

¹¹⁰ S.Irvine, *Tetrahedron*, **2007**, *64*, 926-935.

2-Fenil-3-(2-fenildiaceñil)-1,4-hidroquinona (11g)

P.f. 58 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3544, 3058, 2921, 1483, 1455, 1273, 1170, 689. ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 4.8 (bs, 1H), 6.9(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.1(d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.3-7.5(m, 10H), 13.1(bs, 1H). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 118.1, 121.7, 122.2, 128.1, 128.5, 129.2, 130.8, 131.1, 133.2, 134.0, 145.6, 147.2, 150.5. MS m/e (intensidad relativa) EI: 290(M^+ ,65), 289(M^+ -1, 51),185(22), 157(16), 128(38), 115(16), 93(22), 77(100), 51(18). Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.48; H, 4.83; N, 9.60. Encontrado: C, 74.88; H, 5.02; N, 9.47.

10-(1,2-Dicloroetil)-10-hidroxiñenantren-9(10H)-ona (12a)

Aceite. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3447, 3065, 2923, 1705, 1599, 773, 732. ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 3.72 (dd, 1H, $J_1=12.2$ Hz, $J_2=9.9$ Hz), 3.86 (dd, 1H, $J_1=12.2$ Hz, $J_2=2.6$ Hz), 4.1 (dd, 1H, $J_1=9.9$ Hz, $J_2=2.6$ Hz), 4.37(bs, 1H), 7.39(t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.46(t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.67-7.75(m, 2H), 7.9(d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.8(t, 2H, $J = 7.3$ Hz). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 44.8, 67.5, 80.2, 122.9, 124.8, 126.3, 127.2, 127.4, 128.6, 128.7, 129.2, 130.1, 134.7, 135.0, 136.4, 199.6. MS m/e (intensidad relativa) EI: 308($\text{M}^+ +2$, 1), 306(M^+ , 2), 221(8), 209(100), 181(23), 152(26), 76(6), 55(12). IQ: 309($\text{M}^+ +3$, 16), 307($\text{M}^+ +1$, 24), 291(53), 289(84), 273(14), 271(39), 235(10), 209(100). Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$: C, 62.54; H, 3.91; Cl, 23.13. Encontrado: C, 62.71; H, 3.98; Cl, 23.33.

Oxido de 10-(2-cloroetiliden)ñenantren-9(10H)-ona (13a)

P.f. 162-164 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3051, 2922, 1685, 1598, 1277, 894, 755, 726. ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 3.44 (t, 1H, $J_1=5.5$ Hz), 3.6 (dd, 1H, $J_1=11.9$ Hz, $J_2=6.4$ Hz), 3.8 (dd, 1H, $J_1=11.9$ Hz, $J_2=5.5$ Hz), 7.3-7.5(m, 4H), 7.67(t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.9-8.1(m, 3H). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 38.8, 63.1, 69.7, 123.3, 123.7, 123.9, 127.3, 128.5, 129.1, 129.5, 130.1, 131.9, 133.4, 135.3, 136.9, 192.0. MS m/e (intensidad relativa) EI: 272($\text{M}^+ +2$, 9), 270(M^+ , 26), 221(100), 181(13), 165(27), 163(30), 152(27). Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$: C, 70.98; H, 4.07; Cl, 13.12. Encontrado: C, 71.13; H, 3.92; Cl, 13.11.

2-Cloro-2,3-dihidrofenantro[9,10-b][1,4]dioxina (14a)

P.f. 167-168 °C [Lit.¹¹¹ 168-170 °C]. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3072, 2956, 1450, 1335, 1122, 753, 721. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 3.86 (d, 2H, J = 4.3 Hz), 6.6 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 7.5-7.64(m, 4H), 7.9(d, 2H, J = 7.6 Hz), 8.6(d, 2H, J = 7.9 Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 64.7, 109.8, 120.2, 123.3, 124.9, 126.7, 127.1, 127.4 137.3. MS m/e (relative intensity) EI: 272(M⁺ +2, 12), 270(M⁺, 36), 221(100), 180(21), 163(22), 152(23), 111(7), 76(5), 63(6).

1,5-Dibencilidentiocarbohidrazida (15a)

P.f. 200-201 °C (EtOH) [Lit.¹¹² 200-201°C]. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3435, 3283, 3157, 2996, 1600, 1531, 1246, 757 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.65 (s, 2H), 8.26-8.59 (s, 2H), 7.82 (s, 4H), 7.42-7.49 (m, 6H). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 174.34, 148.20, 142.86, 133.60, 129.55, 128.23, 126.84. MS m/e (intensidad relativa): 282 (M⁺, 7), 178 (47), 121 (56), 104 (100), 89(92), 77 (70).

1,5-Bis(4-metoxibenciliden)tiocarbohidrazida (15b)

P.f. 201-203 °C (EtOH)¹¹³. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3128, 1604, 1541, 1253, 1303, 1029, 821 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.67 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 6.99-7.78 (m, 8H), 3.79 (6H). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 174.54, 143.43, 161.11, 129.19, 126.99, 114.54, 55.59. MS m/e (intensidad relativa): 342 (M⁺,1), 268 (9), 192(74), 150(84), 108(46), 92(52), 77(100).

1,5-Bis(2-metilbenciliden) tiocarbohidrazida (15c)

P.f. 194-196°C (EtOH). IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3275, 3124, 2983, 1593, 1535, 1249, 758 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.82 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.20-7.40(m, 6H) y 2.42 (s, 6H). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 18, 128.0, 129.0, 13.5, 132.0, 136.1, 141.8, 147.0, 174 ppm.

¹¹¹ C.H. Krauch, *Chemische Berichte*, **1966**, *99*, 1881-91.

¹¹² F. Han, Y. Bao, Z. Yang, T. Fyles, J. Zhao, Peng X., Fan J., Wu Y. and Sun S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2880-2892.

¹¹³ A. Zhang , Y. Hou, L. Zhang and Y. Xiong, *Synthetic Communications*, **2002**, *32*, 3865-3869.

1,5-Bis(4-metilbenciliden)tiocarbohidrazida (15d)

P.f. 177-178 °C. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3280, 3140, 2989, 2918, 1605, 1538, 1249, 877, 752 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 12.00 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.31-7.41(m, 4H) y 2.50 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 20.0, 126.5, 129.5, 131.0, 139.0, 143.0, 148.1, 174 ppm. MS m/e (intensidad relativa): 368(M^+ ,1), 208(50), 176(84), 118(93), 91(100).

1,5-Bis(4-clorobenciliden)tiocarbohidrazida (15e)

P.f. 226-227°C (EtOH). IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3417, 1612 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.44-7.88 (m, 8H), 8.68 (s, 2H), 11.80 (s, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 174.1, 144.0, 133.9, 133.0, 128.0. MS m/e (intensidad relativa): 353 (M^+ +2, 2), 352 (M^+ +1, 5), 351 (M^+ +5), 196 (40), 154 (24), 140 (31), 138 (59), 124 (20), 111 (95), 90 (100), 77 (16).

1,5-Bis(4-bromobenciliden)tiocarbohidrazida (15f)

P.f. 202-204°C (EtOH). IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3287, 3123, 2975, 1589, 1542, 1253, 871, 811 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 12.00 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.60-7.91(m, 8H) y 3.25 (s, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 123.0, 128.5, 131.2, 133.0, 142.0, 147.0, 174.5 ppm.

2-Benciliden-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hidrazina (16a)

P.f. 241-243°C [Lit.¹¹⁴ 242-244°C]. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3410, 3061, 1611, 1589 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.40-7.87 (m, 10H), 8.13 (s, 1H), 12.60 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta(\text{ppm})$: 126.9, 127.3, 128.5, 128.9, 129.2, 130.2, 130.4, 130.8, 133.6, 147.1, 171.4. MS m/e (intensidad relativa): 280 (M^+ , 41), 177 (50), 121 (28), 118 (46), 104 (40), 103 (100), 90(56), 76 (50).

2-(4-Metoxibenciliden)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]hidrazina (16b)

P.f. 190-193°C [Lit.² 182-184°C]. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3420, 3003, 2934-2836, 1609 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta(\text{ppm})$: 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.82 (d,

¹¹⁴Z. Li, X. Feng, Y. Zhao, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1489.

2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.88 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.52 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.97 (s, 3H) ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 55.3, 55.4, 114.2, 114.5, 126.4, 128.3, 128.6, 146.2, 161.3, 161.5, 170.0. MS m/e (intensidad relativa): 341($\text{M}^+ +1$, 27), 340(M^+ , 97), 253 (10), 207(74), 152(38), 133(81), 121(91), 91(100).

2-(2-metilbenciliden)-1-[5-(*o*-tolil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]hidrazina (16c)

P.f. 247-249°C. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3187, 3057, 2780, 1600, 1583, 1442, 1069, 751, 711 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) $\delta(\text{ppm})$: 2.39(s, 3H), 2.41(s, 3H), 7.22(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.27(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.6(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.75(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.1(s, 1H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 21.2, 21.3, 126.6, 126.7, 127.7, 129.3, 129.6, 131.1, 140.0, 140.4, 145.1, 159.0, 170.4. MS m/e (intensidad relativa): 309($\text{M}^+ +1$, 19), 308 (M^+ , 35), 190(25), 150(100), 148(76), 118(46), 91(15). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: C, 66.23; H, 5.19; N, 18.18; S, 10.39. Encontrado: C, 65.99; H, 5.37; N, 17.88; S, 10.47.

2-(4-metilbenciliden)-1-[5-(*p*-tolil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]hidrazina (16d)

P.f. 210-212°C. [Lit.¹¹⁵ 238-240°C]. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3435, 3187, 3057, 2956, 2915, 2853, 1600, 1583, 1442, 1069, 751, 711 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 7.20-7.40(m, 6H), 7.6(d, 1H, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.7(d, 1H, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.38(s, 1H), 12.4(bs, 1H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 19.1, 20.8, 22.1, 125.6, 125.7, 125.9, 128.7, 129.0, 129.1, 129.3, 130.4, 130.9, 131.4, 135.5, 135.6, 142.4, 169.3. MS m/e (intensidad relativa): 309($\text{M}^+ +1$, 19), 308 (M^+ , 35), 190(25), 150(100), 148(76), 118(46), 91(15).

2-(4-Clorobenciliden)-1-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]hidrazina (16e)

P.f. 222-224°C. [Lit.¹¹⁵ 218-220°C]. IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3433, 1600 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.45(d, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.51(d, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.64(d, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.72(d, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.07(s, 1H), 12.6 (bs,

¹¹⁵ A.A. Hassan, N.K. Mohamed, A.A. Aly, A.F.E. Mourad, *Monatshefte für Chemie* **1997**, *128*, 61-70.

1H). ^{13}C -RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 127.6, 127.7, 128.4, 128.8, 132.5, 133.6, 134.1, 142.1, 156.0, 169.4.

2-(4-Bromobenciliden)-1-[5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]hidrazina (16f)

P.f. 217-218°C. IR(KBr) ν (cm^{-1}): 3435, 3188, 3024, 2915, 1594, 1487, 1434, 1397, 1143, 1067, 1008, 816 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.6-7.8(m, 8H), 8.1(s, 1H), 12.4 (bs, 1H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 127.6, 127.7, 128.4, 128.8, 132.5, 133.6, 134.1, 142.1, 156.0, 169.4. MS m/e (intensidad relativa): 440($\text{M}^+ +4$, 2), 438($\text{M}^+ +2$, 3), 436(M^+ , 1), 367(8), 257(12), 186(86), 184(100), 120(38), 102(28), 89(76), 74(52). Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_4\text{S}$: C, 41.10; H, 2.28; N, 12.79; S, 7.31. Encontrado: C, 40.84; H, 2.32; N, 12.67, S, 7.53.

3,6-Difenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol (17a)

P.f. 202-204°C. [Lit.¹¹⁶ 204-205°C].

3,6-Bis(4-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol (17b)

P.f. 199-200°C. [Lit.¹¹⁷ 200-201°C].

3,6-Bis(2-Metilfenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol (17c)

P.f. 116-118°C. [Lit.¹¹⁸ 120-122°C].

3,6-Bis-(4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol (17d)

P.f. 165-167°C. IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3060, 2918, 1609, 1478, 1185, 969, 947, 816. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.44(s, 6H), 7.27-7.37(m, 4H), 7.72-7.82 (m, 2H), 8.22-8.30 (m, 2H). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.6, 21.7, 126.3, 127.0, 129.6, 130.1, 140.6, 142.2, 144.1, 143.7, 166.7. MS m/e (intensidad relativa) EI: 307 ($\text{M}^+ +1$, 9), 306 (M^+ , 26), 162 (11), 136(100), 118(18), 89(10). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$: C, 66.67; H, 4.58; N, 18.30; S, 10.46. Encontrado: C, 66.77; H, 4.81; N, 18.09; S, 10.49.

¹¹⁶ F.P. Invidiata, G. Furno, I. Lampronti, D. Simoni, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1255-58.

¹¹⁷ A. Shawali, A.R. Sayed, *J. Sulfur Chem.* **2006**, *27*, 1-13.

¹¹⁸ Z. Li, Y. Zhao, *Synthetic Commun.* **2009**, *39*, 3816-3824.

3,6-Bis(4-clorofenil)-[1,2,4]-triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol (17e)

P.f. 233-235°C. [Lit.¹¹⁹ 235-236°C].

3,6-Bis(4-bromofenil)-[1,2,4]-triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol (17f)

P.f. 227-230°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3078, 1589, 1470, 1397, 1072, 1010, 980, 959, 828. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.6-7.7(m, 4H), 7.75 (d, 2H, J = 8.2Hz), 8.20 (d, 2H, J = 8.2Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 124.5, 125.0, 127.8, 127.9, 128.1, 128.6, 132.3, 132.9, 144.1, 146.7, 166.2. MS m/e (intensidad relativa) EI: 438 (M⁺ +4, 12), 436 (M⁺ +2, 24), 434 (M⁺, 11), 227 (12), 225(12), 201(100), 183(88), 181(86), 146(19), 120(46), 102(55), 75(37). Anal. Calc. para C₁₅ H₈ Br₂ N₄ S: C, 41.28; H, 1.83; N, 12.84; S, 7.34. Encontrado: C, 41.51; H, 1.99; N, 12.81; S, 7.22.

3-Fenil-5-Metil-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol (18a)

P.f. 180°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3061, 2923, 1530, 1501, 1355, 1268, 761, 719, 688. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.0(s, 3H), 7.38-7.44(m, 3H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 2H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.0, 126.9, 127.6, 128.8, 129.4, 129.2, 129.6, 130.4, 131.6, 155.4, 160.7, 162.5, 167.2. MS m/e (intensidad relativa) EI: 320 (M⁺+1, 22), 319 (M⁺, 65), 278 (21), 216(27), 158(53), 146(20), 121(100), 103(12), 77(11). Anal. Calc. para C₁₇H₁₃N₅S: C, 63.95; H, 4.07; N, 21.94; S, 10.03. Encontrado: C, 64.37; H, 3.91; N, 21.77; S, 9.89.

3-(4-Metoxifenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (18b)

P.f. 172-174°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3040, 2925, 2853, 1606, 1505, 1384, 1252, 1175, 1030, 832, 753. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.0(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.98-7.02(m, 4H), 7.90(d, 2H, J = 8.6Hz), 8.07(d, 2H, J = 8.6Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 55.3, 55.5, 114.1, 114.7, 121.9, 122.2, 128.3, 129.1, 155.0, 160.0, 161.2, 162.2, 166.7. MS m/e

¹¹⁹ N.F. Eweiss, A.A. Bahajaj, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1173-82.

(intensidad relativa) EI: 380($M^+ + 1$, 13), 379 (M^+ , 49), 338 (10), 246(5), 177(38), 159(41), 151(100), 133(55), 108(7), 103(6). Anal. Calc. para $C_{19}H_{17}N_5O_2S$: C, 60.16; H, 4.48; N, 18.47; S, 8.44. Encontrado: C, 59.97; H, 4.62; N, 18.52; S, 8.65.

5-Metil-3-*o*-tolil-1-(5-*o*-tolil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol (18c)

P.f. 130-132°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3020, 2924, 2853, 1520, 1379, 1254, 1017, 765, 738. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.60(s, 3H), 2.62(s, 3H), 3.0(s, 3H), 7.20-7.40(m, 6H), 7.65(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.00(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.0, 21.8, 22.1, 126.0, 126.5, 128.4, 128.5, 129.7, 129.8, 130.7, 130.8, 131.4, 131.9, 137.4, 137.6, 154.3, 161.4, 163.2, 166.6. MS m/e (Intensidad relativa) EI: 348($M^+ + 1$, 26), 347 (M^+ , 34), 199(100), 172(13), 157(47), 151(34), 134(17), 117(38), 91(26). Anal. Calc. para $C_{19}H_{17}N_5S$: C, 65.71; H, 4.90; N, 20.17; S, 9.22. Encontrado: C, 65.88; H, 4.96; N, 20.41; S, 9.41.

5-Metil-3-*p*-tolil-1-(5-*p*-tolil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol (18d)

P.f. 192-194°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3041, 2924, 2853, 1505, 1378, 1265, 822, 746. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.33(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.97(s, 3H), 7.15-7.30(m, 4H), 7.80(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.97(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.1, 21.5, 22.7, 126.8, 127.5, 129.4, 130.1, 140.5, 142.2, 155.2, 160.4, 162.6, 167.2. MS m/e (intensidad relativa) EI: 348($M^+ + 1$, 13), 347 (M^+ , 42), 306 (10), 230(13), 173(13), 161(24), 143(34), 135(100), 117(33), 91(21). Anal. Calc. para $C_{19}H_{17}N_5S$: C, 65.71; H, 4.90; N, 20.17; S, 9.22. Encontrado: C, 66.01; H, 4.87; N, 20.43; S, 9.24.

3-(4-Clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (18e)

P.f. 230-233°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3089, 2922, 2852, 1524, 1499, 1409, 1374, 1260, 1114, 1088, 1012, 841, 832, 747. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.1(s, 3H), 7.49(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.56(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.95(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.13(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.1,

127.8, 128.2, 128.8, 129.1, 129.4, 129.7, 136.4, 137.9, 155.6, 160.7, 161.8, 166.0. MS m/e (intensidad relativa) EI: 391(M⁺ +4, 5), 389(M⁺ +2, 23), 387(M⁺, 32), 348 (6), 346 (9), 252(8), 250(23), 183(11), 181(20), 165(17), 163(30), 157(45), 155(100), 139(13), 138(19), 102(7). Anal. Calc. para C₁₇H₁₁Cl₂N₅S: C, 52.58; H, 2.83; N, 18.04; S, 8.25. Encontrado: C, 52.77; H, 3.02; N, 18.23; S, 8.09.

3-(4-Bromofenil)-1-[5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-metil-1H-1,2,4-triazol (18f)

P.f. 238-240°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3060, 2924, 2853, 1588, 1526, 1497, 1406, 1264, 1114, 1069, 1009, 835, 818, 745. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.1(s, 3H), 7.68(d, 2H, J = 8.6Hz), 7.71(d, 2H, J = 8.6Hz), 7.88(d, 2H, J = 8.6Hz), 8.06(d, 2H, J = 8.6Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15.1, 124.8, 126.2, 128.1, 128.4, 128.9, 132.0, 132.6, 132.7, 155.6, 160.8, 162.0, 166.1. MS m/e (intensidad relativa) EI: 479(M⁺ +4, 23), 477(M⁺ +2, 41), 475(M⁺, 22), 436 (10), 296 (100), 294(98), 209(33), 207(31), 201(67), 199(69), 183(97), 146(32), 120(94), 102(60), 75(28). Anal. Calc. para C₁₇H₁₁Br₂N₅S: C, 42.77; H, 2.31; N, 14.67; S, 6.71. Encontrado: C, 42.61; H, 2.52; N, 14.44; S, 6.89.

4-(Bencilidenamino)-5-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-(4H)-tiona (19a)

P.f. 168-169°C. [Lit.¹²⁰ 168-172°C]. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3104, 2927, 1601, 1572, 1542, 1504, 1483, 1277, 759, 681. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33-7.50(m, 6H), 7.76-7.92(m, 4H), 9.95(s, 1H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 125.2, 128.5, 128.7, 129.0, 129.7, 130.8, 132.2, 132.7, 150.0, 162.7, 164.2. MS m/e (intensidad relativa) EI: 281(M⁺ +1, 23), 280 (M⁺, 12), 178(100), 120(12), 118(13), 104(16), 91(8).

4-(4-Metoxibencilidenamino)-5-(4-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (19b)

P.f. 170-172°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3118, 2937, 1606, 1566, 1514, 1423, 1258,

¹²⁰ Aliya J. *Indian Chem. Soc.* **2008**, *85*, 926-929.

1167, 1023, 827. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.84(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.95(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.97(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.83(d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.90(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 9.75(s, 1H). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55.4, 55.5, 114.0, 114.5, 117.7, 124.7, 130.2, 130.9, 149.7, 161.4, 162.5, 163.3, 164.4. MS m/e (intensidad relativa) EI: 341($\text{M}^+ +1$, 2), 340 (M^+ , 5), 207(55), 148(8), 135(79), 133(100), 103(3). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 60.00; H, 4.71; N, 16.47; S, 9.41. Encontrado: C, 59.81; H, 4.99; N, 16.25; S, 9.70.

4-(2-Metilbencilidenamino)-5-(*o*-tolil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (19c)

P.f. 194-196°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3101, 2937, 1594, 1508, 1355, 1281, 969, 763. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.28(s, 3H), 2.40(s, 3H), 7.10-7.39(m, 7H), 7.68(d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 10.37(s, 1H). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.8, 20.3, 124.9, 125.7, 126.3, 127.6, 130.6, 130.9, 131.2, 132.2, 138.5, 139.9, 151.0, 161.7, 162.0. MS m/e (intensidad relativa) EI: 309($\text{M}^+ +1$, 11), 308 (M^+ , 3), 233(9), 192(61), 158(100), 131(37), 116(31), 90(18). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: C, 66.23; H, 5.19; N, 18.18; S, 10.39. Encontrada: C, 65.98; H, 4.95; N, 18.21; S, 10.23.

4-(4-Metilbencilidenamino)-5-(*p*-tolil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (19d)

P.f. 230-231°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3120, 2925, 1602, 1508, 1274, 825, 812, 727, 667. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.45(s, 3H), 2.47(s, 3H), 7.20-7.40(m, 4H), 7.60-7.80(m, 4H), 10.3 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.3, 127.6, 128.0, 128.6, 129.1, 129.5, 129.7, 142.2, 143.0, 144.1, 149.0, 164.5. MS m/e (intensidad relativa) EI: 309($\text{M}^+ +1$, 19), 308 (M^+ , 19), 191(100), 132(39), 118(71), 116(19), 91(47), 89(22). Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: C, 66.23; H, 5.19; N, 18.18; S, 10.39. Encontrada: C, 66.21; H, 4.89; N, 17.88; S, 10.47.

4-(4-Clorobencilidenamino)-5-(4-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (19e)

P.f. 208-210°C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3110, 2934, 1605, 1499, 1423, 1274, 1093, 827, 717. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52-7.60(m, 4H), 7.93(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.00(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 10.2 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 127.8, 128.4, 129.1, 129.2, 129.9, 130.3, 135.4, 137.3, 147.6, 161.4,

162.5. MS m/e (intensidad relativa) EI: 350(M⁺ +2, 6), 348(M⁺, 8), 213(37), 211(100), 153(34), 151(77), 139(31), 137(65), 124(18), 102(19), 76(20). Anal. Calc. para C₁₅H₁₀Cl₂N₄S: C, 51.57; H, 2.87; N, 16.04; S, 9.17. Encontrado: C, 51.41; H, 3.03; N, 16.17; S, 8.96.

4-(4-Bromobencilidenamino)-5-(4-bromofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiona (19f)

P.f. 214-216 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3104, 2930, 1590, 1497, 1421, 1272, 1072, 1012, 822, 714. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.70-7.80(m, 4H), 7.80-7.87(m, 4H), 9.87 (s, 1H). ¹³C RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 124.3, 126.5, 130.1, 130.3, 131.1, 131.6, 131.8, 132.0, 147.9, 162.5, 164.6. MS m/e (intensidad relativa) EI: 440(M⁺ +4, 3), 438(M⁺ +2, 6), 436(M⁺, 3), 369(10), 367(18), 365(10), 286(10), 257(100), 255(72), 198(22), 184(60), 182(60), 117(22), 104(50), 102(75), 90(31), 76(36). Anal. Calc. para C₁₅H₁₀Br₂N₄S: C, 41.10; H, 2.28; N, 12.79; S, 7.31. Encontrado: C, 40.89; H, 2.36; N, 12.82; S, 7.55.

2,4-Bis(bromometil)quinazolina (23)

P.f. 155–157 °C. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3018, 2965, 1612, 1558, 1202, 1124, 776. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 4.74 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 7.70 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.90 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.0, 34.3, 121.0, 124.8, 128.7, 129.4, 134.8, 151.3, 161.9, 166.3. MS m/e (intensidad relativa) EI: 318(M⁺ + 4, 21), 316 (M⁺ + 2, 45), 314(M⁺, 23), 237(96), 235(100), 156(59), 155(62), 129(45), 128(46), 116(80), 89(49), 63(44). Anal. Calc. para C₁₀H₈N₂Br₂: C, 37.97; H, 2.53; N, 8.86. Encontrado: C, 38.14; H, 2.38; N, 8.77%.

2-(N,N-Dimetilaminometiliden)malononitrilo(24):

P.f. = 82–83 °C [Lit¹²¹ 82-83 °C]. IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2988, 2217, 2199, 1371. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 3.21 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.99 (s, 1H). ¹³C

¹²¹ W. Kantlehner, J.J. Kapassakalidis and T. Maier, *Liebigs Annal. Chem.*, **1980**, 1448.

RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 38.2, 48.0, 66.1, 115.2, 117.3, 158.0. MS *m/z* (relative intensity) EI: 121(M⁺, 100), 120(M⁺-1, 48), 106(48), 93(26) 77(56).

Fenilhidrazona de 2-oxo-malonitrilo (25)

P.f. = 144-146 °C. [Lit¹²²145–147 °C (decompn.)]. IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3194, 3059, 2233, 2211, 1603, 1547, 1474, 756, 696. ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7.15–7.24 (m, 3H), 7.36 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 9.57 (bs, 1H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 86.5, 108.2, 112.3, 116.3, 127.1, 130.2, 140.0. MS *m/z* (relative intensity) EI: 170(M⁺, 28), 92(19), 91(17), 77(100), 65(41), 51(22).

¹²² R.W. Addor Jr. and D.P. Wright Jr., (American Cyanamid Co.) US Patent.3 157 569, 1964.

CAPÍTULO 6:

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Del trabajo realizado en esta Tesis Doctoral, cuyos resultados se han ido exponiendo a lo largo de la presente Memoria, se puede concluir que:

- Los mecanismos de reacción en la oxidación anódica de α -cloroetilbenceno y tolueno dependen de las condiciones experimentales. Se ha demostrado que cuando las electrólisis se efectúan con todo el sustrato en la célula, se sigue un mecanismo iónico. Sin embargo, el mecanismo que gobierna la reacción cuando se realiza a alta dilución es radical.
- Las reducciones de 1,2-quinonas en presencia de sal de diazonio en DMF, CH_3CN ó 1,2-DCE transcurren mediante acoplamiento de los aniones radicales de las quinonas con los radicales: dimetilaminocarbonilo, cianometilo y 1,2-dicloroetilo respectivamente. Éstos resultan de la abstracción de un hidrógeno a una molécula de disolvente por parte del radical fenilo (electrogenerado en una reacción paralela de reducción de la sal de diazonio). Los aniones radicales de la 1,4-benzoquinona y 1,4-naftoquinona dan lugar sin embargo a reacciones de acoplamiento con radicales fenilo proporcionando derivados arilados.
Cuando la 1,2-quinona es reducida al correspondiente dianión en 1,2-DCE y en ausencia de sal de diazonio, se forman dioxinas con buen rendimiento.
- La Electroquímica Orgánica ha proporcionado un nuevo método de síntesis de 3,6-diaril-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoles así como de 3-aril-5-metil-1-(-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazoles, éstos últimos descritos por primera vez en esta memoria.
- Se ha desarrollado un nuevo método rápido y limpio de síntesis de anilidas mediante irradiación con microondas.

CAPÍTULO 7:

SUMMARY

In Chapter 1, "Influence of the concentration in the anodic oxidations of *a*-chloro-ethylbenzene or toluene in acetonitrile", is shown that the anodic oxidation of *a*-chloro-ethylbenzene depends on the substrate concentration conditions. When the starting compound is added drop wise into the anolyte, *N*-(2-acetylphenyl)acetamide (**1**) is obtained in good yield, however 2,6-dimethyl-4-phenylpyrimidine (**2**) is the main product when the electrolysis starts with the whole substrate in the cell. Electrolysis where toluene is dropped into the anodic compartment afforded 2,6-dimethyl-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**3**) via a radical process.

In Chapter 2, "Electroreduction of Quinones under Aprotic Conditions", is presented the electrochemical reduction of a series of quinones in DMF, acetonitrile and 1,2-dichloroethane under controlled potential conditions and in the presence/absence of benzene diazonium tetrafluoroborate. It provide an interesting entry to new hydroxycarboxamides, dioxins, cyanomethylated derivatives, and other useful compounds. The electrochemical behaviour of these systems and mechanistic proposals are given.

In Chapter 3, "Anodic Obtention of 3,6-diaryl-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and 3-aryl-5-methyl-1-(5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-1,2,4-triazole", is reported the electrochemical synthesis of several 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles together with unknown 3-aryl-5-methyl-1-(5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-1,2,4-triazoles, by anodic oxidation in acetonitrile of aryl aldehyde *N*-(5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)hydrazones at a platinum electrode.

In Chapter 4, "Microwave reaction of diazonium salts with nitriles", a series of aryl diazonium tetrafluoroborates dissolved in nitriles have been converted into the corresponding anilides in almost quantitative yield in 1 min by microwave irradiation. When bromoacetonitrile was used, 2,4-bis(bromophenyl)-quinazoline was formed. The reaction of malononitrile with the diazonium salt, in DMF as a solvent, afforded 2-(dimethylaminomethylene) malononitrile and phenylhydrazone propanedinitrile.

